



**HAL**  
open science

# Etude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus

Vincent Mazel

► **To cite this version:**

Vincent Mazel. Etude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus. Génie des procédés. Université de Bordeaux, 2018. tel-01963729

**HAL Id: tel-01963729**

**<https://hal.science/tel-01963729>**

Submitted on 21 Dec 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Etude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus

Vincent Mazel

► **To cite this version:**

Vincent Mazel. Etude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus. Génie des procédés. Université de Bordeaux, 2018. <tel-01963729>

**HAL Id: tel-01963729**

**<https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01963729>**

Submitted on 21 Dec 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **Habilitation à diriger les recherches**

Présentée à

**L'université de Bordeaux**

**Ecole doctorale Sciences pour l'ingénieur**

Par

Vincent Mazel

Maître de conférences

## **Etude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus**

Soutenance le 20 décembre 2018

Devant un jury composé de :

Kashayar Saleh : Professeur, UTC Compiègne (rapporteur)

Alain de Ryck : Professeur, Ecole des Mines d'albi (rapporteur)

Jean Marc Heintz : Professeur, l'ENSCBP-Bordeaux INP (rapporteur)

Thierry Palin Luc : Professeur, Arts et Métiers ParisTech

Philippe Rivière : Development Unit Manager, Sanofi

Pierre Tchoreloff : Professeur, Université de Bordeaux

## Table des matières

Curriculum Vitae.....	5
1. Présentation personnelle et description des activités.....	5
1.1. Etat civil.....	5
1.2. Synthèse du parcours .....	5
1.3. Activités de recherche.....	5
1.4. Activités d'encadrement .....	6
Doctorants .....	6
Master Recherche .....	6
Stages de Licence .....	7
Collaborations avec des stagiaires de M2 d'une autre équipe ayant menées à publication .....	7
1.5. Activités d'enseignement.....	7
Activités d'enseignement au sein de l'université.....	7
Autres expériences d'enseignement .....	8
1.6. Responsabilités collectives .....	8
2. Liste des publications et communications.....	8
2.1. Articles.....	8
2.2. Chapitres d'ouvrage .....	11
2.3. Brevets .....	12
2.4. Conférences invités.....	12
2.5. Présentations orales.....	12
2.6. Communications par affiche .....	13
Introduction générale.....	16
1. Contexte général : la compression et le comprimé pharmaceutique .....	16
1.1. Eléments de définition .....	16
1.2. Le comprimé dans l'industrie pharmaceutique.....	17
1.3. Le comprimé : un solide poreux .....	17

1.4. Une propriété d'intérêt : la résistance mécanique .....	18
2. Cadre expérimental.....	19
3. Problématique globale .....	20
Partie 1 : Apport de la simulation numérique aux études en cours de compression .....	23
Introduction : approche classique de la compressibilité [24, 30].....	23
1. Mise en place de la simulation numérique par MEF à l'aide du modèle de Drucker Prager couplé à l'élasticité linéaire .....	28
1.1. Le choix de la MEF et le modèle de Drucker Prager Cap (DPC).....	28
1.2. Les propriétés élastiques des comprimés pharmaceutiques.....	31
1.2.1. Méthodologie de détermination [26] .....	31
1.2.2. Réflexions sur l'utilisation des modules d'élasticité hors de la simulation numérique [19]. .....	33
1.3. Interaction poudre outils : le coefficient de frottement.....	37
2. Aptitude de la MEF à représenter le cycle de compression .....	39
2.1. Mise en place pratique .....	40
2.2. Première approche : compression d'une poudre cosmétique [25].....	41
2.3. Prise en compte des phénomènes viscoplastiques [21].....	45
3. Application de la MEF pour la compréhension des phénomènes en cours de compression dans le cas des comprimés biconvexes .....	50
3.1. Répartition de densité dans les comprimés biconvexes [11] .....	50
3.2. Evolution de la pression radiale lors de la compression du comprimé biconvexe : approche du mécanisme de décalottage [10].....	55
3.3. Influence de la phase d'éjection sur le phénomène de décalottage .....	59
3.4. Interprétation d'un autre mode de rupture des comprimés : le laminage [2].....	62
4. Analyse critique du modèle de Drucker-Prager Cap.....	66
4.1. Le cas de la droite de rupture : utilisation du modèle de Cam Clay [5].....	66
4.2. Le cas des paramètres élastiques [1] .....	70
Conclusion.....	74

Partie 2 : Etude du comportement à rupture des comprimés monocouches et bicouches.....	76
1. Le cas des comprimés monocouches.....	76
1.1. Première approche : le critère de rupture de Drucker Prager[15,16].....	76
1.2. Analyse critique du test de rupture diamétrale [8].....	81
1.3. Influence de la distribution des contraintes sur le comportement à rupture [6].....	87
1.4. Résistance au cisaillement : lien entre anisotropie et décalottage [4].....	92
2. Le cas du comprimé bicouche .....	99
2.1. Comparaison de différents tests pour la caractérisation de la cohésion interrassiale d'un comprimé bicouche [9] .....	100
2.2. Effet de la courbure des poinçons sur la cohésion de l'interface d'un comprimé bicouche [7].....	104
Conclusion.....	107
Conclusion générale et perspectives.....	109
Annexes : autres études sur la compression .....	116
A1. Transformation polymorphes de la caféine anhydre induites par compression et broyage [31] .....	116
A2. Impact de la compression sur la viabilité des bactéries dans le cas de la mise en forme de probiotiques par compression [17,14] .....	117
A3. Etude du collage en compression [20] .....	117
Bibliographie.....	119

# Curriculum Vitae

## 1. Présentation personnelle et description des activités

### 1.1. *Etat civil*

Vincent Mazel, Maître de conférences à l'université de bordeaux  
Français né le 17/05/1979,  
Marié deux enfants.

**Unité de recherche de rattachement** : Institut de mécanique et d'ingénierie (I2M), UMR5295,  
Département MPI, Université de Bordeaux, France

**Adresse Professionnelle** : Laboratoire de pharmacie Galénique et Biopharmacie, 146 rue Léo  
Saignat, 33076 Bordeaux cedex

Tel. : 05 57 57 92 60 -[vincent.mazel@u-bordeaux.fr](mailto:vincent.mazel@u-bordeaux.fr)

### 1.2. *Synthèse du parcours*

**Depuis septembre 2014** : Maître de Conférences à l'université de Bordeaux, institut de  
Mécanique et d'Ingénierie (I2M) UMR CMRS 5295.

**2008-2014** Maître de Conférences, faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry,  
université Paris Sud, laboratoire « Matériaux et santé », EA401.

**2006-2008** ATER, faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, université Paris Sud,  
laboratoire « Matériaux et santé », EA401

**2003-2006** Doctorat en physique et chimie des matériaux, université Paris VI

Titre de la thèse : Analyse par imagerie chimique de mélanges hybrides : les patines  
rituelles de la statuaire Dogon.

**1999-2003** Elève Normalien, ENS Cachan. Licence et Maîtrise de Physique  
fondamentale (Université Paris sud 11), DEA Science des Matériaux (Université Paris  
VI), Agrégation de Sciences Physique option Physique.

### 1.3. *Activités de recherche*

**Production scientifique au 1<sup>er</sup> septembre 2018** : 40 articles dans des revues  
internationales à comité de lecture, 2 chapitres d'ouvrage, 1 brevet, 18 communications  
orales, 21 communications par affiche.

#### **Synthèse des activités de recherche**

**2014-2018** Université de Bordeaux, I2M, UMR5295, Etude du comportement sous  
compression des poudres d'intérêt pharmaceutiques. Influence sur les propriétés  
d'usage des comprimés.

**2010-2014** Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, Université Paris Sud, Equipe  
« Matériaux et santé », EA401 : Etude du comportement sous compression des poudres  
d'intérêt pharmaceutiques. Influence sur les propriétés d'usage des comprimés.

**2006-2010** Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, Université Paris Sud, Equipe « Matériaux et santé », EA401 : Polymorphisme des substances d'intérêt pharmaceutique ou médical : caractérisation, influence des procédés de mises en formes.

**2003-2006** Thèse effectuée au Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France (C2RMF), UMR 171 du CNRS : Analyse par imagerie chimique de mélanges hybrides : les patines rituelles de la statuaire Dogon

#### **Participation à des appels d'offre**

**2018- 2020** : Projet ANR Jeune Chercheur CliCoPha (Clivage en compression pharmaceutique). Porteur du projet. Montant global 262k€, avec notamment un financement de thèse.

**2015-2016** : appel à projet université de Bordeaux Cluster d'Excellence CPU : Projets numériques émergents et interdisciplinaires. Projet « Modélisations numériques de la compression et du frittage de poudres. Comparaison avec les résultats expérimentaux » en collaboration avec l'ICMCB. Financement d'un post-doc de 1 an.

### **1.4. Activités d'encadrement**

#### **Doctorants**

2018- présent	Léo Desbois, Lois de comportement mécanique des poudres et comprimés pharmaceutiques en compression : aspects de viscoélasticité et viscoplasticité. (50%) <b>Directeur de thèse</b> (ADT).
2016-présent	Benjamin Croquelois, Etude de la résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques à l'aide des outils de la mécanique de la rupture. (50%). <b>Directeur de thèse</b> (ADT). 1 publication [6] une communication orale dans un congrès national, une communication orale dans un congrès international
2014-2017	Luca Castrati, Développement et caractérisation de comprimés bicouches, thèse de l'université de Bordeaux en cotutelle avec l'université de Parme (Italie) soutenue le 9 mars 2017. (33%), 2 publications [7,9]. Une communication par affiche. Luca est actuellement en poste chez Aptuit en Angleterre.
2012-2014	Claudia Müller, Développement galénique de probiotiques conditionnés sous forme comprimés. Thèse de l'université Paris-Sud soutenue le 1er décembre 2014. (33%), deux publications [14,17] et 1 brevet. Une communication par affiche. Claudia est actuellement en poste (CDI) chez Biose dans le service recherche et développement.

#### **Master Recherche**

#### **Stages de M2**

- 2016 Benjamin Croquelois, Etude de la résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques à l'aide des outils de la mécanique de la rupture (6 mois) 33%.
- 2013 Rachel Martineau, Résistance mécanique des poudres cosmétiques compactées : influence des propriétés mécaniques des poudres et du compact (6 mois) 100%

- 2010 Stéphane Duca, Compression de mélanges (6 mois) 50%
- 2009 Stéphanie Blanc, Elaboration et caractérisation de comprimés d'alanine pour la dosimétrie (6 mois) 50%
- 2007 Céline Delplace, Transformation polymorphique de la caféine anhydre sous compression (6 mois) 100%

*Stages de M1*

- 2014 Romain Rolland, Le test diamétral pour la caractérisation de comprimés pharmaceutiques : influence du contact entre les mâchoires et le comprimé (4 mois) 100%
- 2013 Arnaud Deves, Loi de mélange pour la comprimabilité des mélanges binaires (3 mois) 100%.
- 2011 Kim Sin, Etude d'un simulateur de presses rotatives (2 mois) 50%
- 2008 Audrey Capelle, Elaboration et caractérisation de comprimés d'alanine pour la dosimétrie (3 mois) 50%

*Stages de Licence*

- 2016 Clément Cazautets, Préparations d'échantillon pour l'étude de la résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques. **Bachelor 2<sup>ème</sup> année** 33%
- 2015 Mohamed El Kostane, Lamine Wright, Détermination des propriétés élastiques de comprimés pharmaceutiques par l'utilisation de l'essai brésilien et de la corrélation d'image. **L3** (1 mois) 100%
- 2013 Romain Rolland, Lois de mélange pour les propriétés élastiques des comprimés pharmaceutiques. **L3** (2 mois) 100%
- 2006 Julien Dubuis, Préparation et étude de coupes stratigraphiques de patines d'objet d'art africain, **L3** (1.5 mois) 100%

*Collaborations avec des stagiaires de M2 d'une autre équipe ayant menées à publication*

- 2011 Adeline Boillon, stagiaire chez Chanel, simulation numérique de la compaction des poudres cosmétiques [25].
- 2010 Germinal Mollereau, Stagiaire chez Sanofi, phénomène de collage en compression [20].

**1.5. Activités d'enseignement**

*Activités d'enseignement au sein de l'université*

Année	Statut	Type d'enseignement	Matière	Volume horaire (équivalent TD)

2014-2018	MCU	TD, TP, Cours	Mécanique, vibrations Chimie générale et minérale Caractérisations des poudres pharmaceutiques et procédés de mise en forme.	192h/an
2008-2014	MCU	TD, TP, Cours	Chimie générale et minérale Caractérisations des poudres pharmaceutiques et procédés de mise en forme.	192 h /an
2007-2008	ATER	TD, TP, cours	Chimie générale et minérale	192 h
2006-2007	ATER	TD, TP	Chimie générale et minérale	192 h
2005-2006	Moniteur	TD, TP, interrogations orales	Mécanique du point	64 h
2004-2005	Moniteur	TD, TP, interrogations orales	Mécanique du point	64 h
2003-2004	Moniteur	TP, interrogations orales	Thermodynamique	64 h

### *Autres expériences d'enseignement*

2002-2003 Interrogations Orales au lycée Buffon, Paris  
Colles de physique-chimie pour des élèves de Mathématiques spéciales, PSI.

2000-2001 Stage Pédagogique au lycée Fustel de Coulanges, Massy  
Observations, travaux pratiques et cours de physique-chimie pour une classe de terminale S.

### **1.6. Responsabilités collectives**

**2016- 2017** : membre élu du conseil d'institut du laboratoire I2M

**2016- présent** : organisation du recrutement de la licence professionnelle « développement production et maîtrise des process industriels » de l'université de Bordeaux.

**2015-présent** : responsabilité de deux UE librement choisies du cursus d'études pharmaceutiques.

## **2. Liste des publications et communications**

### **2.1. Articles**

Pour l'ensemble des revues, l'Impact Factor (IF) indiqué est l'impact factor tiré du site internet Journal Citation Report (web of science) (donnée 2016).

1. Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Sensitivity of elastic parameters during the numerical simulation of pharmaceutical die compaction process with Drucker-Prager/Cap model, *Powder Technology*, **2018**. 332:p. 150-157. **IF : 2.942**

2. Mazel, V., Diarra, H., Malvestio J., Tchoreloff, P., Lamination of biconvex tablets: numerical and experimental study, *International Journal of pharmaceutics*, **2018**. In press. **IF : 3.649**
3. Busignies, V., Simon, G., Mollereau, G., Bourry, O. Mazel, V., Rosa-Calatrava, M., Tchoreloff, P., Development and pre-clinical evaluation in the swine model of a mucosal vaccine tablet for human influenza viruses: a proof-of-concept study, *International Journal of pharmaceutics*, **2018**. 538, p.87-96. **IF : 3.649**
4. Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Shear strength of pharmaceutical tablets: theoretical considerations, evaluation and relation with the capping tendency of biconvex tablets, *International Journal of pharmaceutics*, **2017**. 532: p.421-426. **IF : 3.649**
5. Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Comparative study between Drucker-Prager/Cap and modified Cam-Clay models for the numerical simulation of die compaction of pharmaceutical powders, *Powder Technology*, **2017**. 320:p. 530-539. **IF : 2.942**
6. Croquelois, B., Giragot, J., Kopp, J.B., Cazautets, C., Tchoreloff, P., Mazel, V., Breaking pharmaceutical tablets with a hole: Reevaluation of the stress concentration factor and influence of the hole size, *Powder Technology*, **2017**. 317: p.126-132. **IF: 2.942**
7. Castrati, L., Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Effect of the Curvature of the Punches on the Shape of the Interface and the Delamination Tendency of Bilayer Tablets, *Journal of pharmaceutical sciences*, **2017**. 106: p.1331-1338. **IF : 2.713**
8. Mazel, V., Guerard, S., Croquelois, B., Kopp, J.B., Girardot, J., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Reevaluation of the diametral compression test for tablets using the flattened disc geometry, *International Journal of pharmaceutics*, **2016**. 513: p.669-677. **IF : 3.649**
9. Castrati, L., Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Rossi, A., Colombo, P., Tchoreloff, P., Comparison of breaking tests for the characterization of the interfacial strength of bilayer tablets, *International Journal of pharmaceutics*, **2016**. 513: p.709-716. **IF : 3.649**
10. Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P. Evolution of the die-wall pressure during the compression of biconvex tablets: Experimental results and comparison with FEM simulation. *Journal of pharmaceutical sciences*, **2015**. 104: p.4339-4344. **IF: 2.713**
11. Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Investigating the effect of tablet thickness and punch curvature on density distribution using finite elements method, *International Journal of pharmaceutics*, **2015**. 493:p.121-128. **IF : 3.649**
12. Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Lamination of pharmaceutical tablets due to air entrapment: Direct visualization and influence of the compact thickness, *International journal of pharmaceutics*, **2015**. 478: p.702-704. **IF : 3.649**
13. Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Development of a new test for the easy characterization of the adhesion at the interface of bilayer tablets: Proof-of-concept study by experimental design, *International journal of pharmaceutics*, **2014**. 477:p.476-484. **IF : 3.649**
14. Muller, C., Mazel, V., Dausset, C., Busignies, V., Bornes, S., Nivoliez, A., Tchoreloff, P., Study of the *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35® properties after compression and proposition of a model to predict tablet stability, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2014**. 88:p.787-794. **IF : 4.159**
15. Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P. Comparison of different failure tests for pharmaceutical tablets: Applicability of the Drucker–Prager failure criterion. *International journal of pharmaceutics*, **2014**. 470:p.63-69. **IF : 3.649**

16. Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Study of the validity of the three point bending test for pharmaceutical round tablets using FEM modeling, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2014**. 103: p.1305-1308. **IF: 2.713**
17. Müller, C., Busignies, V., Mazel, Forestier, C., Nivoliez, A., Tchoreloff, P., Mechanistic Approach to Stability Studies as a Tool for the Optimization and Development of New Products Based on L. rhamnosus Lcr35® in Compliance with Current Regulations, *Plos One*, **2013**, 8(11), e79041. **IF : 2.806**
18. Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Role of the elasticity of pharmaceutical materials on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets, *International journal of pharmaceutics*, **2013**. 457: p.260-267. **IF : 3.649**
19. Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., On the Links Between Elastic Constants and Effective Elastic Behavior of Pharmaceutical Compacts: Importance of Poisson's Ratio and Use of Bulk Modulus, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2013**, 102(11): p.4009-4016. **IF: 2.713**
20. Mollereau, G., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Mouveaux, F., Rivière, P., Image Analysis Quantification of Sticking and Picking Events of Pharmaceutical Powders Compressed on a Rotary Tablet Press Simulator, *Pharmaceutical Research*, **2013**. 30(9):p.2303-2314. **IF : 3.002**
21. Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., FEM simulation of the die compaction of pharmaceutical products: Influence of visco-elastic phenomena and comparison with experiments, *International Journal of pharmaceutics*, **2013**. 453(2):p.389-94. **IF : 3.649**
22. Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Reiche, I., Tchoreloff, P., The surface layer of pharmaceutical compacts: the role of the punch surface and its impact on the mechanical properties of the compact, *International journal of pharmaceutics*, **2013**. 442: p.42-48. **IF : 3.649**
23. Saunier, J., Mazel, V., Aymes-Chodur, C., Yagoubi, N., Blooming of irganox 3114 antioxidant onto a medical grade elastomer. Impact of the recrystallization conditions on the antioxidant polymorphism, on the film wettability and on the antioxidant leachability, *International journal of pharmaceutics*, **2012**. 437: p.89-99. **IF : 3.649**
24. Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Prediction of the compressibility of complex pharmaceutical powders, *International journal of pharmaceutics*, **2012**. 436: p.862-868. **IF : 3.649**
25. Diarra, H., Mazel, V., Boillon, A., Rehault, L., Busignies, V., Bureau, S., Tchoreloff, P., Finite element Method (FEM) modeling of the powder compaction of cosmetic products: comparison between simulated and experimental results, *Powder Technology*, **2012**. 224: p.233-240. **IF: 2.942**
26. Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Measurements of elastic moduli of pharmaceutical compacts: A new methodology using double compaction on a compaction simulator, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2012**, 101(6): p. 2220-2228. **IF: 2.713**
27. Mrad, O., Saunier, J., Aymes-Chodur, C., Mazel, V., Rosilio, V., Agnely, F., Vigneron, J., Etcheberry, A., Yagoubi, N., **2011**, Aging of a medical device surface following cold plasma treatment: Influence of low molecular weight compounds on surface recovery, *European Polymer Journal*, 47, 2403-2413 **IF: 3.531**
28. Richardin, P., Mazel, V., Walter, P., Laprèvote, O., and Brunelle, A., **2011**, Identification of Different Copper Green Pigments in Renaissance Paintings by Cluster-TOF-SIMS Imaging Analysis, *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 22(10), 1729-1736. **IF: 2.786**
29. Mazel, V., Reiche, I., Busignies, V., Walter, P., Tchoreloff, P., **2011**, Confocal micro-X-Ray fluorescence analysis as a new tool for the non destructive study of the elemental distributions in pharmaceutical tablets, *Talanta* 85, 556-561. **IF: 4.162**

30. Mazel, V., Busignies, V., Duca, S., Leclerc, B., Tchoreloff, P., **2011**, Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation, *International journal of Pharmaceutics* 410(1-2), 92-98. **IF: 3.649**
31. Mazel, V., C. Delplace, V. Busignies, V. Faivre, P. Tchoreloff and N. Yagoubi, **2011**, polymorphic transformation of anhydrous caffeine under compression and grinding: a re-evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 37, 832-840. **IF: 2.295**
32. Mazel, V., Richardin, P., Touboul, D., Brunelle, A., Richard, C., Laval E., Walter P., Lapr evote O., **2010**, Animal urine as painting materials in African rock art revealed by cluster ToF-SIMS mass spectrometry imaging. *Journal of Mass Spectrometry* 45(8), 944-950. **IF: 2.422**
33. Porion, P., Busignies, V., Mazel, V., Leclerc, B., Evesque P., Tchoreloff, P., **2010**, Anisotropic porous structure of pharmaceutical compacts evaluated by PGSTE-NMR in relation to mechanical property anisotropy. *Pharmaceutical Research* 27(10), 2221-2233. **IF: 3.002**
34. Saunier, J., Mazel, V., Paris, C., Yagoubi, N., **2010** Polymorphism of Irganox 1076 (R): Discovery of new forms and direct characterization of the polymorphs on a medical device by Raman microspectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 75(3): 443-450. **IF : 4.159**
35. Cotte, M., Checroun, E., Mazel, V., Sole, V. A., Richardin, P., Taniguchi, Y., Walter, P., Susini, J., **2009**, Combination of FTIR and X-Rays Synchrotron-Based Micro-Imaging Techniques for the Study of Ancient Paintings. A Practical Point of View, e-PRESERVATION Science, 6, 1-9. **Non r ef erenc e**
36. Charlier, P., Georges, P., Bouchet, F., Huynh-Charlier, I., Carlier, R., Mazel, V., Richardin, P., Brun, L., Blondiaux, J., de la Grandmaison, G. L., **2008**, The microscopic (optical and SEM) examination of putrefaction fluid deposits (PFD). Potential interest in forensic anthropology. *Virchows Archiv* 453(4): 377-386 **IF: 2.848**
37. Mazel, V., Richardin, P., Debois, D., Touboul, D., Cotte, M., Brunelle, A., Walter, P., Lapr evote, O., **2008**, The patinas of the Dogon-Tellem statuary: A new vision through physico-chemical analyses. *Journal of Cultural Heritage* 9(3), 347-353 **IF: 1.838**
38. Garcia Moreno, R., Mathis, F., Mazel, V., Dubus, M., Calligaro, T., Strivay, D., **2008**, Discovery and characterization of an unknown blue-green Maya pigment: Veselyite. *Archaeometry* 50, 658-667 **IF: 1.470**
39. Mazel, V., Richardin, P., Debois, D., Touboul, D., Cotte, M., Brunelle, A., Walter, P., Lapr evote, O., **2007**, Identification of ritual blood in African artifacts using TOF-SIMS and synchrotron radiation microspectroscopies. *Analytical Chemistry* 79(24), 9253-9260 **IF: 6.320**
40. Mazel, V., Richardin, P., Touboul, D., Brunelle, A., Walter, P. and Lapr evote, O., **2006**, Chemical imaging techniques for the analysis of complex mixtures: New application to the characterization of ritual matters on African wooden statuettes. *Analytica Chimica Acta* 570(1), 34-40 **IF: 4.950**

## 2.2. Chapitres d'ouvrage

Mazel, V., Richardin, P., **2011**, Les patines de la statuaire Tellem-Dogon : vision au travers des analyses physico-chimiques, in Dogon, Editions Somogy/Mus e du quai Branly, p389-393.

Mazel, V., Richardin, P., **2009**, ToF-SIMS Study of Organic Materials in Cultural Heritage: Identification and Chemical Imaging, in Organic Mass Spectrometry in Art and Archaeology, Wiley, p433-458.

### **2.3. Brevets**

Thoral, C., Tchoreloff, P., Mazel, V., Busignies, V., Nivoliez, A., Comprimé vaginal muco-adhésif à libération prolongé, WO2015135915. **2015**.

### **2.4. Conférences invités**

Mazel, V., Richardin, P., Touboul, D., Brunelle, A., Richard, C., Laval E., Walter P., Laprevote O., ToF-SIMS as a tool for studying African art : identification of uncommon pigments from the Dogon culture, *2<sup>nd</sup> Korea-France Heritage Science Workshop*, October 28-29, 2010, Paris, France.

### **2.5. Présentations orales**

Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Strategy for the study of the viscoelastic properties of pharmaceutical tablets using a compaction simulator, *Compaction simulator forum*, **2018**, San Francisco, USA.

Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., FEM study of the capping of pharmaceutical biconvex tablets: role of the ejection process, *8<sup>th</sup> World Congress on Particle Technology*, **2018**, Orlando, USA.

Diarra, H., Mazel, V., Tchoreloff, P., Influence of elastic and plastic parameter variations on the numerical simulation of pharmaceutical die compaction with Drucker-Prager/Cap model, *8<sup>th</sup> World Congress on Particle Technology*, **2018**, Orlando, USA.

Croquelois, B., Kopp, J.B., Girardot, J., Tchoreloff, P., Mazel, V., Rapid crack propagation in pharmaceutical tablets, *16th European Mechanics of Materials Conference*, **2018**, Nantes, France.

Croquelois, B., Girardot, J., Kopp, J.B., Tchoreloff, P., Mazel, V., Réévaluation du test de compression diamétrale comme test de rupture pour comprimé pharmaceutique : introduction de méplats et de défauts de taille contrôlée, *Congrès Français de Mécanique*, **2017**, Lille, France.

Mazel, V., Diarra, H., Croquelois, B., Busignies, V., Tchoreloff, P., Capping: a mechanical perspective, *Compaction simulator forum*, **2017**, Gand, Belgique.

Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Evolution of the die-wall pressure during the compression of biconvex tablets: experimental results and comparison to FEM simulation, *Compaction simulator forum*, **2016**, Boston, USA.

Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Linear elastic model applied to pharmaceutical tablets: determination of the parameters, link with the effective elastic behavior and limitations., *Compaction simulator forum*, **2015**, Copenhagen, Danemark.

Mazel, V., Rolland, R., Guerard, S., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Problèmes de contact lors du test de rupture diamétrale des comprimés pharmaceutiques : influence sur la validité du test, *8<sup>ème</sup> colloque Science et Technologie des Poudres*, **2015**, Nancy, France.

Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., FEM simulation of the compaction of biconvex tablets: effect of the thickness on the compact density distribution, the residual radial stress and the capping tendency. *Particulate Process in the Pharmaceutical industry IV*, **2014**, Potsdam, Allemagne.

Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., FEM simulation of the die compaction of pharmaceutical products: influence of visco-elastic phenomena and comparison with experiments. *Partec*, **2013**, Nüremberg, Allemagne.

Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Utilisation de la double compression pour la détermination du coefficient de Poisson de comprimés pharmaceutiques, *7<sup>ème</sup> colloque Science et Technologie des Poudres*, **2012**, Toulouse, France.

Mazel, V., Busignies, V., Duca, S., Leclerc, B., Tchoreloff, Original Predictive Approach to the Compressibility of Pharmaceutical Powder mixtures based on Kawakita equation, *Particulate processes in the pharmaceutical industry III*, **2011**, GoldCoast, Australie.

Busignies, V., Porion, P., Mazel, V., Evesque, P., Tchoreloff, P., Characterization of the porous structure of pharmaceutical compacts by pulsed gradient stimulated echo-NMR in relation to mechanical properties, *Particulate processes in the pharmaceutical industry III*, **2011**, GoldCoast, Australie.

Mazel, V., Delplace, C., Busignies, V., Legendre, B., Leclerc, B., Tchoreloff, P., Yagoubi, N., Polymorphic Transformation of anhydrous Caffeine under Compression and Grinding: Critical Review and New Results, WCTP6, April 24-29, **2010**, Nuremberg, Allemagne.

Mazel, V., Richardin, P., Debois, D., Touboul D., Cotte, M., Brunelle A., Walter P., Laprévotte, O., Imagerie chimique des patines rituelles de la statuaire africaine en bois, communication orale, *Matériaux 2006*, **2006**, Dijon, France.

Mazel, V., Richardin P., Debois D., Touboul D., Brunelle A., Walter P., Laprévotte O., Développement de l'imagerie ToF-SIMS de patines rituelles de la statuaire africaine en bois, communication orale, 24<sup>ème</sup> journée française de spectrométrie de masse, **2006**, Nantes, France

Mazel, V., Richardin, P., Charlier, P., Restes biologiques dans la statuaire Dogon, communication orale, *1<sup>er</sup> Colloque international de pathographie*, **2005**, Loches, France.

## **2.6. Communications par affiche**

Mazel, V., Detoble, F., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., FEM simulation of compaction profiles on an industrial rotative press: example of the air compensator system on the MODUL<sup>TM</sup> P press from GEA., *Compaction simulator forum*, **2018**, San Francisco, USA.

Mazel, V., Guerard, S., Croquelois, B., Kopp, J.-B., Girardot, J., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., The diametral compression test for pharmaceutical tablets: reevaluation using the flattened disc geometry, finite element method modelling and digital image correlation, *Compaction simulator forum*, **2016**, Boston, USA.

Castrati, L., Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Rossi, A., Colombo, P., Tchoreloff, P., Comparison of breaking tests for the characterization of the interfacial strength of bilayer tablets, *PBP 10th world meeting*, **2016**, Glasgow, Ecosse.

Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Evolution of the die-wall pressure during the compression of biconvex tablets: experimental results and comparison to FEM simulation, *PBP 10th world meeting*, **2016**, Glasgow, Ecosse.

Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Study by FEM modeling of the fracture of pharmaceutical cylindrical tablets during the diametral compression test, *PBP 10th world meeting*, **2016**, Glasgow, Ecosse.

Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Comparing various failure tests for tablets: can DruckerPrager failure criterion be used to represent the failure of pharmaceutical compacts?, *PBP 9th world meeting*, **2014**, Lisbonne, Portugal.

Mazel, V., Diarra, H., Busignies, V., Tchoreloff, P., Study of the validity of the three point bending test for pharmaceutical round tablets using FEM modeling, *PBP 9th world meeting*, **2014**, Lisbonne, Portugal.

Diarra, H., Mazel, V., Busignies, V., Tchoreloff, P., Stress distribution in pharmaceutical tablets during the diametral compression test: FEM modeling contribution, *PBP 9th world meeting*, **2014**, Lisbonne, Portugal.

Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Effect of material elasticity and process parameters on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets produced with a multilayer research press, *PBP 9th world meeting*, **2014**, Lisbonne, Portugal.

Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., On the Links between Elastic Constants and Effective Elastic Behavior of Pharmaceutical Compacts: Importance of Poisson's Ratio and Use of the Bulk Modulus, *AAPS annual meeting*, **2013**, San Antonio, USA.

Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., New Methodology for the Measurement of Interfacial Mechanical Strength of Bilayer Tablets and Dependence on the Elasticity of Materials, *AAPS annual meeting*, **2013**, San Antonio, USA.

Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Elastic properties of compacted pharmaceutical powders: modeling of linear and non-linear behaviors, *Partec*, **2013**, Nüremberg, Allemagne.

Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Prediction of the compressibility of pharmaceutical mixtures in the context of the Quality by Design development, *AAPS annual meeting*, **2012**, Chicago, USA.

Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P., Modifying the punch surface to avoid sticking during tableting: influence on the surface and bulk properties of the compacts, *AAPS annual meeting*, **2012**, Chicago, USA.

Diarra, H., Mazel, V., Boillon, A., Rehault, L., Busignies, V., Bureau, S., Tchoreloff, P., Modélisation par la Méthode des Eléments Finis de poudres cosmétiques en compression en matrice, *7<sup>ème</sup> colloque Science et Technologie des Poudres*, **2012**, Toulouse, France.

Mazel, V., I. Reiche, V. Busignies, P. Walter and P. Tchoreloff, Confocal micro-X-Ray fluorescence analysis as a new tool for the non destructive study of the elemental distributions in pharmaceutical tablets, *Particulate processes in the pharmaceutical industry III*, **2011**, GoldCoast, Australie.

Mazel, V., Richardin, P., Touboul, D., Brunelle, A., Richard, C., Laval E., Walter P., Laprevote O., Mise en évidence par cluster-ToF-SIMS d'urine animale dans l'art rupestre africain. *28<sup>ème</sup> journée française de spectrométrie de masse*, **2010**, Clermont-Ferrand, France.

Richardin, P., Mazel, V., Touboul, D., Brunelle, A., Richard, C., Laval E., Laprevote O., Walter P., ToF-SIMS chemical imaging of ritual materials from African art objects, *57th ASMS Conference on Mass Spectrometry*, **2009**, Philadelphie, Pennsylvania, USA.

Mazel, V., Busignies, V., Leclerc, B., Legendre, B., Yagoubi, N., Transformations polymorphes induites par broyage : application à la caféine amorphe, *Journée de la recherche de la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry*, **2007**, Châtenay-Malabry, France.

Mazel, V., Richardin P., Debois D., Touboul D., Brunelle A., Walter P., Laprévotte O., Mise en évidence de sang par ToF-SIMS dans les enduits rituels d'objets Bamana (Mali), communication par affiche, *24<sup>ème</sup> journée française de spectrométrie de masse*, **2006**, Nantes, France.

Mazel, V., Richardin, P., Touboul, D., Brunelle, A., Walter, P., Laprévotte, O., Nouvelle application de l'imagerie cluster ToF-SIMS à l'étude des patines rituelles africaines, communication par affiche, *1<sup>er</sup> symposium de chimie et biologie analytique*, **2005**, Montpellier, France.

# Introduction générale

L'ensemble de mon parcours de recherche, commencé il y a maintenant plus de 10 ans, a été centré sur la science des matériaux. J'ai eu la chance de travailler dans des domaines différents allant du patrimoine culturel aux formes solides pharmaceutiques. Ce parcours atypique m'a permis d'acquérir des connaissances variées allant des techniques analytiques d'étude du solide à la mécanique des matériaux.

Mon parcours de recherche peut être séparé en trois phases. Tout d'abord j'ai travaillé sur l'analyse des matériaux du patrimoine, avec notamment le développement de techniques d'imagerie chimique, au cours de ma formation initiale et de ma thèse de doctorat. Ensuite, lors de mon arrivée à la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry au sein de l'université Paris-Sud, je me suis intéressé à l'étude du polymorphisme et à l'influence des procédés de mise en forme sur celui-ci. Enfin, mon projet de recherche actuel, débuté à l'université Paris Sud et poursuivi depuis ma mutation à l'université de Bordeaux au sein du département MPI du laboratoire I2M, concerne la compression des poudres pharmaceutiques et la résistance mécanique des comprimés obtenus.

Dans le cadre de cette HDR, Je vais développer les activités concernant cette dernière partie, qui correspond à l'essentiel de mes publications et de mes activités d'encadrement. Dans un premier temps, je replacerai ces études dans leur contexte à la fois scientifique et industriel. Je m'emploierai par la suite à décrire le contenu scientifique de mon activité avant d'esquisser les perspectives qui s'ouvrent pour les années à venir.

## **1. Contexte général : la compression et le comprimé pharmaceutique**

### ***1.1. Eléments de définition***

Le comprimé pharmaceutique est une des formes galéniques principales. Il est mis en forme, à partir d'un mélange de poudres, par une opération de compression en matrice (Figure 1). Les poudres utilisées pour la formulation du comprimé peuvent avoir des propriétés mécaniques variées (poudres minérales, poudres organiques cristallines ou amorphes) qui auront par la suite un retentissement direct sur les propriétés mécaniques du comprimé. Comme nous le verrons, ces dernières sont aussi grandement impactées par les paramètres du procédé de compression

(niveau d'effort, cinématique) ainsi que par la forme des outils utilisés au cours du procédé (matrice cylindrique ou oblongue, poinçons plats, concaves, chanfreinés, etc.)

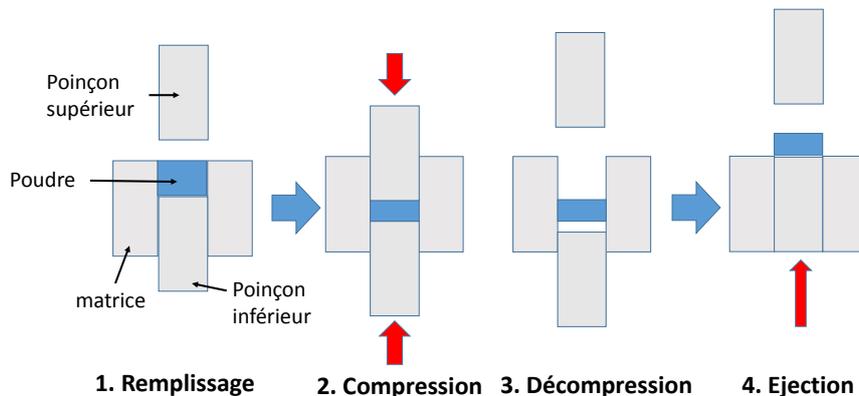


Figure 1: Représentation schématique du cycle de compression pour l'obtention d'un comprimé pharmaceutique (exemple d'une compression symétrique)

### ***1.2. Le comprimé dans l'industrie pharmaceutique***

Plus de 80% des produits pharmaceutiques commercialisés sont des formes solides (parmi lesquelles se trouvent les comprimés, mais aussi les gélules, les sachets, etc.). Ceci explique que la compression fasse partie des procédés les plus utilisés dans le génie des procédés pharmaceutiques. Malgré une apparence simple, la complexité des phénomènes mis en jeu au cours de la compression d'une poudre pharmaceutique fait que son utilisation reste encore très largement empirique et qu'il est difficile d'anticiper sur les problèmes rencontrés au cours de l'industrialisation. Dans ce cadre, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) estimait récemment que les problèmes de mise en forme des médicaments sous forme solide engendraient un coût annuel de plusieurs dizaines de milliards de dollars. On comprend donc l'intérêt à la fois économique et scientifique d'études fondamentales sur ce sujet.

### ***1.3. Le comprimé : un solide poreux***

Comme nous venons de l'écrire, le comprimé est le résultat de la rencontre entre une formulation initiale (mélange de poudres) et un procédé de mise en forme. Le résultat est un solide, pouvant avoir des formes variées et qui doit répondre à un certain nombre de spécifications. Ce solide a cependant une particularité importante qui est celle d'être poreux. Cette porosité, qui peut généralement aller de 5 à 40%, est évidemment dépendante des propriétés du mélange initial mais aussi des paramètres du procédé. Elle sera très importante au regard des propriétés finales du compact, qu'il s'agisse de ses propriétés mécaniques ou de

celles qui concernent, par exemple, sa possible désagrégation dans les fluides biologiques. Ainsi, lors de la production d'un comprimé, il s'agit de bien ajuster la formulation et les paramètres de mise en forme afin d'obtenir les propriétés finales visées.

#### ***1.4. Une propriété d'intérêt : la résistance mécanique***

Parmi les propriétés que doit avoir un comprimé pharmaceutique, celle à laquelle je me suis surtout intéressé dans le cadre de mes recherches est la résistance mécanique. Elle est un paramètre important pour les comprimés pharmaceutiques car elle va leur permettre de passer les différentes étapes allant du pelliculage au conditionnement et d'arriver intacts jusqu'au patient. Garantir la résistance du comprimé, appelée aussi cohésion, est donc un élément indispensable dans la production. Néanmoins, le niveau de cohésion obtenu ne doit pas remettre en cause la désagrégation du comprimé après sa prise par le patient. Il s'agit donc ici de trouver un optimum. Ceci se fait notamment grâce à l'exercice de formulation qui, au travers du choix des excipients, va permettre d'atteindre l'objectif fixé.

En plus de dépendre de la composition du comprimé, la cohésion dépend aussi fortement des paramètres du procédé et en premier lieu de la pression de compression, car c'est elle qui, en grande partie, va définir le niveau de porosité du compact qui est directement en lien avec sa cohésion.

Les problèmes de cohésion des comprimés ne sont pas seulement liés au côté friable ou non du compact obtenu, ils sont aussi en lien avec un des problèmes majeurs rencontrés dans le monde industriel lors des étapes de compression : le clivage. Ce phénomène correspond à une rupture brutale du comprimé lors de son éjection ou au cours de sa relaxation. Le terme de clivage peut recouvrir deux phénomènes différents. D'une part, il peut s'agir du découpage du comprimé en couches parallèles ou feuillets et l'on parle alors de laminage (de l'anglais « lamination »). Un autre type de rupture correspond à un décollement de la partie supérieure du comprimé et l'on parle alors de décalottage (en anglais « capping »).

Pour tenter de résoudre le clivage, il est possible de jouer sur les paramètres procédés comme la précompression (phase de compression supplémentaire avant la compression principale, généralement à une pression moins élevée) ou la cinétique de compression, mais il est clair qu'il n'existe pas de solution universelle car plusieurs phénomènes semblent pouvoir intervenir : problème de désaération de la poudre, contraintes radiales trop élevées dans la matrice, retour élastique trop important, etc. Les solutions apportées au problème sont donc en grande partie empiriques et une compréhension fondamentale du phénomène reste à développer.

Un problème similaire concerne une forme particulière de comprimés que sont les comprimés multicouches. Pour ces produits, en plus de la rupture qui peut apparaître dans une des couches, il existe le problème de délaminage qui correspond à la rupture de l'interface entre les couches. Ce problème représente aussi un enjeu industriel majeur pour ce type de forme.

## **2. Cadre expérimental**

Le cadre expérimental développé et utilisé recouvre principalement deux aspects : les machines à comprimer et les outils de caractérisation des comprimés. Bien évidemment, avant l'étape de mise en forme, il y a généralement une étape de préparation de la poudre, notamment par des opérations de mélanges. Toutes ces étapes préliminaires nécessitent un appareillage spécifique sur lequel je ne m'attarderai pas dans ce document, car il ne constitue pas le cœur de mon travail.

Etudier la compression pharmaceutique nécessite l'utilisation de presses à comprimer représentatives du procédé tel qu'il est mis en œuvre dans le domaine industriel pharmaceutique. J'ai donc travaillé sur des presses pharmaceutiques, dans un premier temps sur des presses alternatives classiques puis plus récemment sur des simulateurs de presses rotatives (aussi appelés simulateurs de compression). Toutes ces machines ont en commun d'être instrumentées, c'est-à-dire qu'en cours de compression il est possible de mesurer le déplacement des deux poinçons ainsi que les efforts appliqués sur chacun d'eux. Nos presses sont aussi munies d'une instrumentation permettant l'acquisition de la contrainte radiale (contrainte subie par la matrice). L'acquisition dans notre laboratoire des simulateurs de presses rotatives (nous en possédons deux aux caractéristiques différentes) nous a permis de contrôler d'autres paramètres. En effet, ceux-ci sont équipés de moteurs à commande numérique qui permettent de contrôler précisément la cinématique de compression et d'en faire donc un paramètre d'étude. De plus, ils permettent de jouer sur la configuration même de la compression en réalisant des compressions avec un seul poinçon mobile ou au contraire une compression symétrique. Au final, ces outils nous permettent, de manière contrôlée, de produire des comprimés dans des conditions qui sont similaires à celles utilisées en production industrielle.

Pour la caractérisation des comprimés, ma préoccupation étant principalement les problèmes de rupture, je travaille surtout avec des presses d'essai. Néanmoins, vu le caractère particulier des comprimés pharmaceutiques, nous possédons au laboratoire des presses d'essai spécialement dédiées à l'étude d'objets de la taille des comprimés pharmaceutiques (dimension, force, etc.).

### **3. Problématique globale**

Les études sur la compression pharmaceutique peuvent généralement se dissocier en deux parties. D'une part, il y a l'étude du processus de compression en tant que tel, c'est-à-dire l'étude des phénomènes ayant lieu au cours de la compression. D'autre part, il est possible d'étudier les propriétés du produit fini c'est-à-dire du comprimé. Comme nous l'avons déjà vu, il est évident que les propriétés finales du comprimé sont déterminées en grande partie par les phénomènes qui ont lieu en cours de compression. Il n'est donc pas possible de dissocier les deux parties de l'étude. L'étude de la compression doit donc se comprendre comme une étude d'interaction entre un procédé de fabrication et un matériau mis en forme.

L'approche que je développe depuis plusieurs années suit cette logique, c'est-à-dire que mes travaux de recherche s'intéressent à la fois aux phénomènes en cours de compression et aux propriétés finales du comprimé. Le fil directeur que j'ai choisi pour la présentation de ce manuscrit est celui des problèmes de ruptures des comprimés à l'éjection (laminage, décalottage et délaminage). Je vais donc tenter de montrer comment l'approche que j'ai développée depuis plusieurs années nous a permis de progresser dans la compréhension de ces phénomènes et de leurs mécanismes. Cela nous permettra aussi de tracer les perspectives ouvertes par ces études.

Mais avant de décrire mon approche plus en profondeur, il me faut d'abord définir le cadre théorique dans lequel ma démarche s'inscrit. Etudier la compression et la résistance mécanique des comprimés c'est évidemment se placer dans le cadre de la mécanique. Quand un matériau est soumis à des contraintes, il se déforme voire il rompt et l'étude de ces phénomènes entre bien dans le cadre de la mécanique du solide ou de la mécanique des matériaux. Néanmoins comme nous l'avons évoqué plus haut le comprimé est un matériau fabriqué à partir d'une poudre, c'est-à-dire d'un milieu granulaire, et qui contient au final de la porosité. Il ne s'agit donc pas réellement d'un milieu continu. Pour l'étude de tels milieux deux visions mécaniques sont possibles.

La première consiste à étudier le matériau en partant de l'échelle microscopique c'est-à-dire en considérant le comportement mécanique individuel des particules. Cette approche peut être qualifiée de « bottom-up » car il s'agit alors de retrouver le comportement global du matériau à partir des comportements individuels des particules. La deuxième approche consiste à l'inverse à prendre le matériau dans sa globalité, c'est-à-dire à partir d'une approche macroscopique et d'appliquer, en les adaptant, les outils de la mécanique des milieux continus.

Dans le cadre de notre travail nous avons opté, comme cela est généralement fait, pour le second type d'approche. Dans tout ce qui suit nous considérerons donc généralement le comprimé comme un milieu continu à propriétés variables. C'est-à-dire que chaque état de densité du comprimé correspond à un solide avec des propriétés mécaniques apparentes particulières. Ainsi, alors que dans la mécanique classique des milieux continus une propriété peut être caractérisée par la donnée d'une (ou plusieurs) constante mécanique (module de Young, ratio de Poisson, limite élastique, etc.), pour le cas du comprimé pharmaceutique chacune de ces constantes sera définie en fonction de la densité relative (ou de la porosité). Le comportement du comprimé variera alors en fonction de son niveau de densité et donc en fonction des paramètres de compression utilisés pour sa fabrication.

Dans ce qui suit, nous allons nous attacher à montrer comment cette approche, grâce à l'utilisation de la simulation numérique par éléments finis mais aussi aux réflexions sur la rupture issues de la mécanique linéaire de la rupture, permet une bonne description de la compression et de la rupture du comprimé. Bien évidemment, cette approche présente certaines limites que nous essayerons d'esquisser. L'approche partant de l'échelle microscopique est quant à elle plus complexe à mettre en œuvre, mais nous évoquerons en conclusion les idées qui devraient nous permettre, dans le futur, de l'intégrer dans nos recherches.

Ce cadre étant posé, nous pouvons à présent décrire comment, dans ce formalisme, nos études nous ont permis d'avancer sur la compréhension des ruptures à l'éjection. Du point de vue mécanique, la rupture d'un matériau se produit lorsque les contraintes qui lui sont appliquées dépassent un seuil critique qui correspond à sa résistance mécanique. A partir de cette simple définition nous pouvons construire toute la démarche nécessaire à la résolution du problème. La compréhension des phénomènes de clivage des comprimés passe en effet d'une part par la connaissance des contraintes appliquées au matériau au cours de tout le cycle de compression. D'autre part, il nous faut aussi comprendre la notion de seuil de rupture dans le cas du comprimé pharmaceutique, ce dernier étant bien évidemment lié à la structure du matériau (homogénéité, etc.) mais aussi à la définition d'un critère de rupture adapté.

Nous retrouvons ici la dualité évoquée plus haut. Pour comprendre le clivage nous devons étudier le procédé de compression qui nous renseignera sur les contraintes subies par le matériau et sur la structure de celui-ci. De plus, nous devons étudier les propriétés de rupture du comprimé après éjection afin de déterminer des critères de ruptures adaptés.

Ainsi ce document sera séparé en deux grandes parties, la première concernant les études du cycle de compression avec notamment les développements que nous avons réalisés autour de la simulation numérique par éléments finis. Dans cette partie nous verrons comment les différentes études menées permettent d'avoir aujourd'hui une bonne idée des répartitions de densité dans le comprimé ainsi que des différentes contraintes qu'il subit avec notamment l'influence de la forme des outils ou de la taille du comprimé. Cela nous permettra de comprendre en partie les mécanismes responsables des phénomènes de laminage et de décalottage. Dans une deuxième partie, nous présenterons les différentes études que nous avons réalisées sur la caractérisation des propriétés de rupture des comprimés notamment sur la définition de tests pertinents pour leur étude. Nous essayerons alors de dégager les grands paramètres qui semblent pertinents pour l'étude des différents phénomènes de clivage.

En adoptant cette présentation, qui a pour but de montrer la construction de la démarche scientifique qui est la mienne, un certain nombre des travaux que j'ai pu réaliser en tant que maître de conférences ne seront pas abordés. Il s'agit notamment des travaux sur l'étude du polymorphisme faisant intervenir ou non la compression et de ceux réalisés dans le cadre de la thèse de doctorat de Claudia Müller sur la compression des probiotiques. Une brève description du contenu de ces travaux sera néanmoins proposée en annexe de ce document.

**Remarque** : dans le texte, les numéros entre crochets renvoient au numéro de la publication dans la liste présentée plus haut.

# Partie 1 : Apport de la simulation numérique aux études en cours de compression

## **Introduction : approche classique de la compressibilité [24, 30]**

Les études en cours de compression sont généralement regroupées dans ce que l'on nomme les études sur la compressibilité. Celle-ci est définie comme l'évolution du volume du lit de poudre sous l'effet de la contrainte de compression qui lui est appliquée. Ces études sont possibles grâce à l'instrumentation des presses à comprimer qui permet de suivre la hauteur du lit de poudre en fonction de la force qui lui est appliquée en mesurant aussi éventuellement la pression exercée par le lit de poudre sur la matrice. Ces études ont donné lieu à de très nombreuses publications dans le domaine pharmaceutique depuis les années 1960. Il n'est évidemment pas question ici de faire un résumé de l'ensemble de cette bibliographie mais plutôt d'en donner les grands axes pour comprendre comment notre recherche s'y insère.

L'objectif principal de l'étude de la compressibilité, tel qu'il ressort dans la littérature, est de comprendre en quoi les courbes de compressibilité mesurées peuvent nous renseigner sur la manière dont le lit de poudre se déforme en cours de compression. Les grains subissent-ils des déformations ductiles ou se fragmentent-ils? La déformation élastique du lit de poudre est-elle importante? Y-a-t-il beaucoup de réarrangement des grains en cours de compression? Pour répondre à ce type de question, différents auteurs ont proposé des équations analytiques pour représenter l'évolution du volume ou de la porosité du lit de poudre en fonction de la pression. Parmi les modèles les plus populaires, nous pouvons citer le modèle de Heckel (Heckel, 1961), celui de Kawakita (Kawakita and Tsutsumi, 1965) ou encore le modèle de Walker (Walker, 1923). Ces modèles ont fait l'objet de nombreuses analyses afin de déterminer la signification de leurs paramètres. Un exemple intéressant de synthèse peut par exemple être trouvé dans la série d'articles publiés au début des années 2000 par l'équipe du professeur Alderborn à Upsalla en Suède (Klevan et al., 2010, 2009; Nordström et al., 2012, 2009). Les développements sur le sujet ne sont toutefois pas clos comme l'attestent les parutions récentes sur le sujet (Paul and Sun, 2017).

Un autre approche classique, bien que moins répandue, a consisté à utiliser une approche énergétique à partir du cycle de compression (Antikainen and Yliruusi, 1997; de Blaeys and Polderman, 1970; Vachon and Chulia, 1999). Cette approche permet notamment une évaluation de l'élasticité via l'énergie de recouvrement élastique.

Pour illustrer l'étude de la compression à partir des études de compressibilité, je souhaiterais développer ici deux études que nous avons menées concernant ce type d'approche. Une des problématiques majeures du laboratoire avant mon arrivée était la mise au point de lois de mélange. En effet, la poudre utilisée pour la fabrication des comprimés est en général un mélange de différents produits (principe actif, diluant, lubrifiant, etc.). La détermination de la composition du mélange (la formulation) est souvent un travail complexe qui procède, à partir de l'expérience du formateur, par une série d'essais/erreurs. Une loi qui permettrait, à partir des propriétés de produits purs, de déterminer à l'avance certaines propriétés des mélanges serait donc d'intérêt.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à une propriété particulière qui est la masse volumique du comprimé (et donc sa porosité). Le but était d'être capable de prévoir, en fonction de la pression de compression utilisée, la masse volumique d'un mélange de poudres uniquement en connaissant cette évolution sur les produits purs. Ce travail a d'abord été mené dans le cadre du stage de M2 de Stéphane Duca.

Ces études reposent sur deux fondamentaux. Le premier est l'hypothèse d'additivité des volumes, c'est-à-dire que le volume d'un mélange comprimé sous une pression  $P$  peut être calculé en effectuant la somme des volumes qu'auraient chacun des constituants s'il était comprimé seul à la même pression  $P$ , le tout pondéré par la fraction massique du composé dans le mélange. Les effets d'interaction entre les constituants sont donc négligés. Cette hypothèse avait déjà été posée dans la littérature dans le cas des mélanges binaires (Frenning et al., 2009; Ramaswamy et al., 1970).

Le second élément utilisé dans l'étude est la possibilité de représenter l'évolution du volume (ou de la masse volumique) d'une lit de poudre sous compression en utilisant l'équation proposée par Kawakita (Kawakita and Tsutsumi, 1965). Celle-ci relie le volume  $V$  de la poudre à la pression  $P$  appliquée à l'aide du volume initial  $V_0$  et de deux paramètres  $a$  et  $b$  par la relation suivante :

$$\frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{abP}{1 + bP} \quad (1)$$

Dans l'étude de la compression, le volume n'est souvent pas une variable adaptée car c'est une variable extensive qui dépend notamment de la géométrie mais aussi de la masse des comprimés. On lui préfère généralement des variables intensives comme la masse volumique, la porosité ou la densité relative. Dans cette étude, nous avons choisi de travailler à partir de la variable masse volumique, variable bien adaptée pour la représentation de Kawakita. En effet, en utilisant cette variable, le modèle de Kawakita peut être réécrit de la manière suivante avec  $\rho$  la masse volumique du lit de poudre et  $\rho_0$  la masse volumique initiale :

$$\rho = \rho_0 \left( \frac{1 + bP}{1 + (1 - a)bP} \right) \quad (2)$$

Comme cela est fait de manière classique, il est possible d'utiliser l'équation 2 pour représenter les résultats en cours de compression (à partir du volume mesuré grâce aux capteurs de déplacements sur la presse, résultats dits sous pression) ainsi que les résultats après éjection (avec un volume mesuré sur le comprimé final, résultats dits à l'éjection). La Figure 2 montre la superposition entre les résultats expérimentaux et la modélisation par l'équation de Kawakita pour quatre excipients classiques. Comme on peut le voir, le modèle de Kawakita permet une bonne représentation de l'évolution de la masse volumique en fonction de la pression à la fois sous pression et à l'éjection. Ce modèle est donc bien adapté pour construire des lois de mélange.

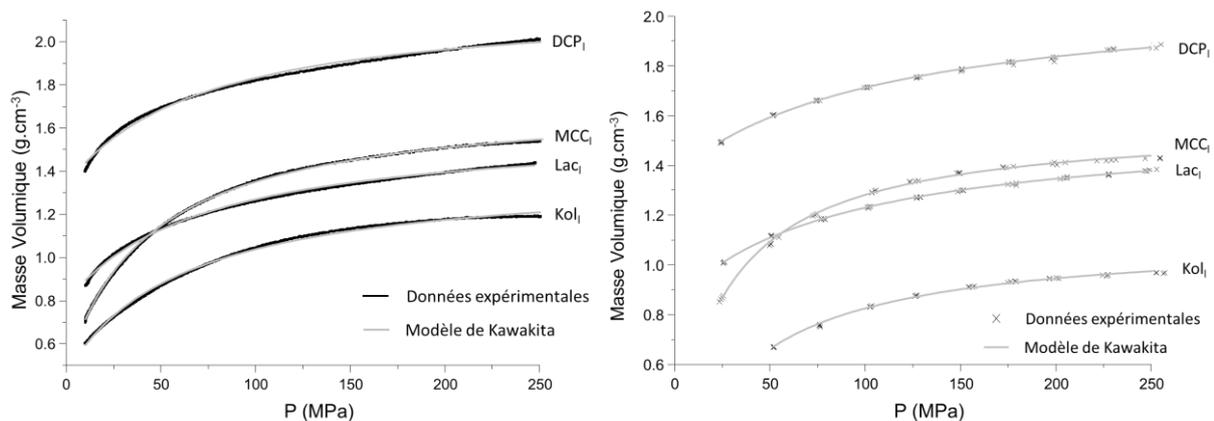


Figure 2: Evolution de la masse volumique en fonction de la pression. Courbes sous pression (à gauche) et à l'éjection (à droite). DCP : phosphate de calcium dihydraté ; MCC : cellulose microcristalline ; Lac : lactose monohydrate et Kol : kollidon. L'indice l sur les produits indique qu'ils ont été lubrifiés à 1% avec du stéarate de magnésium.

A partir de l'équation 2 et de l'hypothèse d'additivité des volumes, la loi de mélange peut s'écrire simplement :

$$\frac{1}{\rho_{mix}} = \sum_i \frac{X_i}{\rho_i} = \sum_i \frac{X_i}{\rho_{0,i}} \left( \frac{1 + (1 - a_i)b_i P}{1 + b_i P} \right) \quad (3)$$

Avec  $X_i$  la fraction massique du composé  $i$  et  $a_i$ ,  $b_i$ ,  $\rho_i$  et  $\rho_{0,i}$  les constantes utilisées dans l'équation 2 pour le composé  $i$ .

Ces travaux ont d'abord été réalisés sur un mélange binaire [30]. Les résultats encourageants obtenus nous ont ensuite permis d'étendre cette étude à des mélanges plus complexes, contenant jusqu'à 5 produits aux propriétés mécaniques variées [24]. Différents mélanges ont été effectués en faisant varier les proportions de chacun des constituants et dans chacun des cas le modèle développé a pu être appliqué avec succès (Figure 3). Ceci laisse à penser que cette approche est généralisable à la majorité des cas.

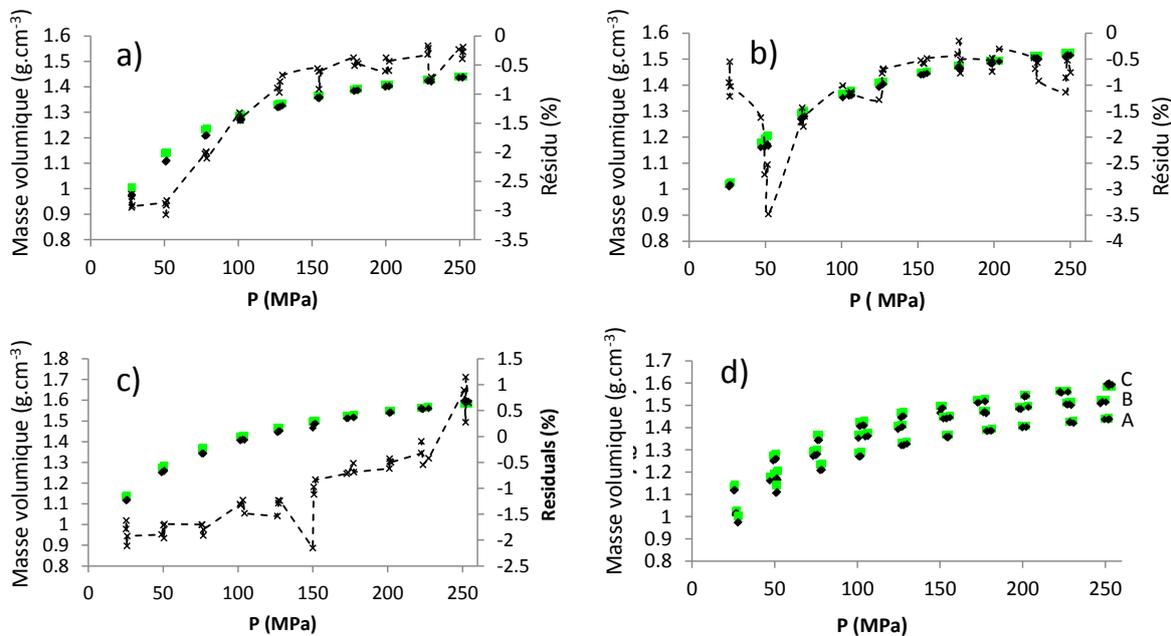


Figure 3: Prédiction de l'évolution de la masse volumique d'un mélange de poudre (Phosphate de calcium anhydre, lactose, cellulose microcristalline, Kollidon, stéarate de magnésium) en fonction de la pression appliquée (mesure après éjection du comprimé). (a) mélange A, (b) mélange B ; (c) mélange C ; (d) comparaison des trois mélanges. Dans chacun des mélanges, les proportions relatives des poudres sont différentes. ■ : valeur prédite ; ◆ : valeur mesurée ; × : % erreur.

Si ces résultats démontrent qu'il est simple de prévoir la masse volumique d'un mélange, ils ont aussi une autre conséquence beaucoup plus fondamentale en termes de loi de mélange et nous souhaiterions nous attarder sur ce point.

Imaginons deux produits A et B que l'on utilise pour réaliser un mélange AB. Le but d'une loi de mélange est de pouvoir déduire une propriété  $Y_{AB}$  du mélange connaissant cette propriété pour les produits purs ( $Y_A$  et  $Y_B$ ). Supposons que l'on cherche à prévoir la propriété  $Y_{AB}$  sur un

comprimé du mélange AB obtenu à une pression  $P_1$  et possédant une porosité  $\varepsilon_1$ . Doit-on, pour prévoir cette propriété, utiliser les propriétés obtenues sur A et B lorsque que ceux-ci sont comprimés à  $P_1$  ou doit-on utiliser les propriétés de A et B lorsque ceux-ci ont une porosité  $\varepsilon_1$ . La deuxième approche est très largement répandue (Busignies et al., 2006; Michrafy et al., 2007; Wu et al., 2006). Néanmoins, les résultats que nous venons de présenter indiquent que la première approche serait souhaitable. En effet les variations de volume de chacun des produits dans le mélange sont les mêmes que celle qu'ils auraient s'ils étaient comprimés seuls. Cet effet de non interaction signifie donc que l'on peut s'attendre à ce que le produit A dans le mélange ait les mêmes propriétés que quand il était comprimé seul à la pression  $P_1$  (car il a la même porosité). Une publication récente (Reynolds et al., 2017) confirme ce type de raisonnement en montrant notamment que pour les produits aux masses volumiques très différents l'approche de Wu et al. (Wu et al., 2006) donne des résultats complètement erronés alors qu'une approche basée sur les propriétés à la même pression donne des résultats raisonnables. Bien sûr, cette approche basée sur la non interaction reste simpliste et dans certains cas (comme la résistance à la traction) les effets d'interaction ne peuvent pas être systématiquement négligés (Radojevic and Zavaliangos, 2017).

Ces études s'intéressent à une variable macroscopique et l'exemple que je viens de détailler montre qu'elles peuvent donner beaucoup d'information sur le comportement en cours de compression. Néanmoins une connaissance de l'évolution de la structure du comprimé au niveau microscopique serait d'avantage intéressante car la vue macroscopique ne rend notamment pas compte des effets d'hétérogénéité dans le matériau par exemple. Or, il est très compliqué d'avoir accès à des informations locales sur le matériau en cours de compression et ce type d'étude est généralement effectué sur le comprimé final. Certains travaux expérimentaux ont été réalisés dans notre équipe notamment pour caractériser l'anisotropie du réseau poreux [33] grâce à des techniques de résonance magnétique. J'ai eu aussi l'occasion de développer l'utilisation de la fluorescence X confocale pour permettre l'étude non destructive de la structure interne d'un comprimé [29]. L'utilisation de ces techniques reste cependant délicate et ne permet pas d'étudier les phénomènes en cours de compression.

Pour pallier ce problème, nous nous sommes tournés vers la méthode de simulation numérique par éléments finis. Ceci a été notamment possible du fait de l'arrivée dans notre équipe de notre collègue Harona Diarra, spécialisé dans la modélisation numérique par éléments finis (MEF). La suite de cette partie sera donc consacrée aux développements que nous avons faits, Avec mon collègue Harona Diarra, autour de la MEF. Nous partirons de la mise en place des modèles

avec notamment la caractérisation des paramètres de simulation, nous chercherons ensuite à comparer modèle et expérience puis nous verrons différentes applications de cette méthode. Nous essayerons enfin de voir les limites des modèles de comportement pour esquisser les améliorations possibles.

## **1. Mise en place de la simulation numérique par MEF à l'aide du modèle de Drucker Prager couplé à l'élasticité linéaire**

### ***1.1. Le choix de la MEF et le modèle de Drucker Prager Cap (DPC)***

Deux principales alternatives existent pour la simulation numérique de la compression pharmaceutique : la modélisation par éléments discrets (MED) et la modélisation par éléments finis (MEF). Ces deux méthodes reposent sur des philosophies totalement différentes quant à la manière dont le matériau est abordé. En MED, on considère des particules individuelles auxquelles on donne des propriétés. Au contraire en MEF, le matériau sera considéré comme un solide continu. Evidemment la MED paraît de prime abord plus adaptée à notre problème. Néanmoins définir les lois de comportement des particules n'est pas si simple et le temps nécessaire pour réaliser un calcul réaliste en termes de nombre de particules peut vite poser problème. Notre choix ne s'est donc pas porté sur cette technique mais nous l'évoquerons en termes de perspectives à la fin de ce document.

Nous avons donc utilisé la modélisation MEF. Tout d'abord, elle est utilisée depuis un certain nombre d'années pour modéliser la compression des poudres notamment pharmaceutiques (Michrafy et al., 2002; I. c. Sinka et al., 2004; Wu et al., 2005) ce qui nous a permis d'avoir une bonne base de départ. De plus cette approche est tout à fait en ligne avec l'approche mécanique décrite plus haut considérant le comprimé comme un milieu continu à propriétés variables. Pour l'ensemble des modélisations effectuées, nous avons utilisé le logiciel commercial abaqus® (Dassault System).

Afin de pouvoir réaliser les études en simulation numérique, il faut tout d'abord choisir un modèle de comportement mécanique pour la poudre. Dans notre cas, le modèle doit être élasto-plastique. De plus, il doit être possible de faire varier les paramètres du modèle en fonction de la densité relative du comprimé pour tenir compte de l'évolution des propriétés avec la porosité.

Notre choix, basé sur la littérature, s'est porté sur le modèle de Drucker-Prager Cap. Selon cette loi, le comportement d'un lit de poudre à une densité relative donnée peut être représenté, dans le plan défini par la contrainte hydrostatique( $p$ ) et la contrainte équivalente de Von Mises ( $q$ ), par l'enveloppe présentée sur la Figure 4. A l'intérieur de cette enveloppe le comportement est élastique linéaire dans la démarche classiquement adoptée.

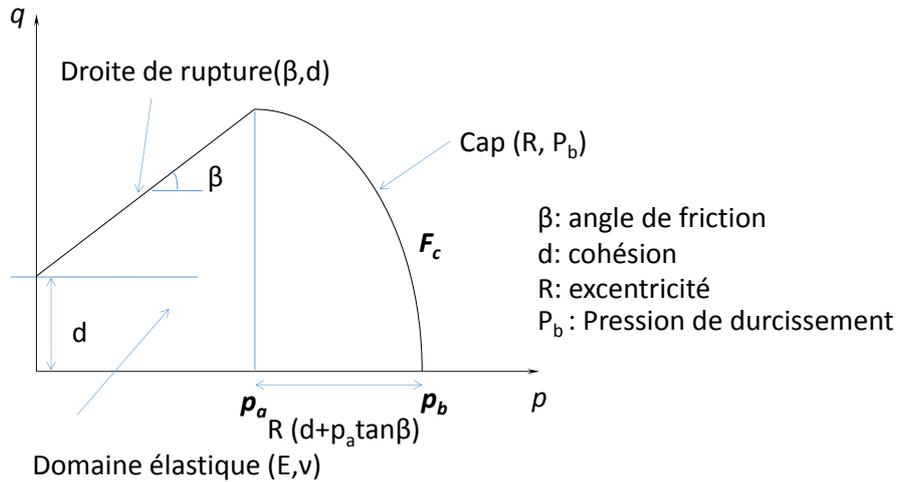


Figure 4: Représentation du modèle de Drucker-Prager Cap

Cette enveloppe est délimitée par une droite de rupture correspondant au critère de rupture de Drucker-Prager, ainsi que par un cap elliptique qui représente la surface de durcissement. Les équations des deux surfaces sont les suivantes (Cunningham et al., 2004) :

$$F_s(p, q) = q - p \tan \beta - d = 0 \quad (4)$$

$$F_c(p, q) = \sqrt{(p - p_a)^2 + (Rq)^2} - R(d + p_a \tan \beta) = 0 \quad (5)$$

Le paramètre  $p_a$  peut s'exprimer en fonction des autres paramètres par la relation suivante

$$p_a = \frac{p_b - Rd}{1 + R \tan \beta} \quad (6)$$

Il faut noter que pour des raisons numériques, une surface de transition peut être introduite entre les deux surfaces précédentes, mais nous n'en tiendrons pas compte ici. L'utilisation de ce modèle requiert donc la détermination, en fonction de la densité relative, de quatre paramètres plastiques et deux paramètres élastiques (Figure 4). Des méthodes de détermination de ces paramètres sont présentées dans la littérature (Brewin et al., 2007; Cunningham et al., 2004) et nous allons brièvement les rappeler ici.

Les paramètres de la droite de rupture sont déterminés à l'aide de tests de rupture effectués sur les comprimés en fonction de la densité relative. Chaque test de rupture donne un point de la droite (Figure 5). Classiquement, les tests de rupture en compression uniaxiale et en compression diamétrale sont utilisés pour réaliser cette calibration. Ces deux tests permettent de déterminer les paramètres  $d$  et  $\beta$  en fonction de la densité relative.

Il pourrait être légitime de se demander si ce critère est effectivement adapté à la représentation de la rupture du comprimé pharmaceutique. Néanmoins dans le cadre de la simulation, comme nous le verrons par la suite, cette partie de l'enveloppe est quasiment inutilisée. Dans ce document nous avons donc choisi de reporter la discussion sur la justesse de ce critère dans la deuxième partie qui traitera des problématiques de rupture.

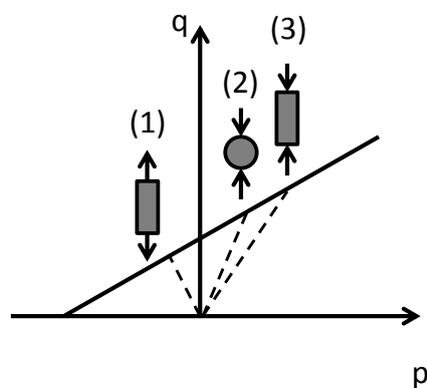


Figure 5: Calibration de la droite de rupture du modèle DPC. (1) test de rupture en traction; (2) test de rupture en compression diamétrale; (3) test de rupture en compression.

La détermination des deux autres paramètres plastiques  $R$  et  $p_b$  est réalisée grâce à une expérience de compression en matrice au cours de laquelle les contraintes axiales et radiales sont enregistrées. Ainsi, il est possible de mesurer le couple de contrainte  $(p,q)$  nécessaire pour obtenir, lors d'une compression en matrice, un comprimé de densité relative donnée. Ce couple  $(p,q)$  définit un point du cap. Classiquement, hypothèse est alors faite que la loi de durcissement est associée, c'est-à-dire que le potentiel d'écoulement est confondu avec la surface d'écoulement. Ceci permet de donner la pente de la tangente à l'ellipse au point  $(p,q)$ . Ces deux hypothèses permettent alors la détermination des paramètres  $R$  et  $p_b$  (les paramètres  $d$  et  $\beta$  étant déjà connus).

Il reste ensuite le cas des propriétés élastiques qui pose un problème particulier et a nécessité de notre part un développement spécifique que nous allons présenter plus en détails dans le paragraphe suivant.

## ***1.2. Les propriétés élastiques des comprimés pharmaceutiques***

### ***1.2.1. Méthodologie de détermination [26]***

En faisant l'approximation d'un milieu isotrope et en se plaçant dans le cadre de l'élasticité linéaire, la description du comportement élastique du lit de poudre (ou du comprimé) nécessite la détermination de deux modules élastiques, par exemple le module de Young (E) et le ratio de Poisson ( $\nu$ ). Ces paramètres doivent évidemment être considérés comme des paramètres apparents, c'est à dire qu'ils dépendent de la densité relative du comprimé. Afin de réaliser les simulations, il est donc nécessaire de les déterminer en fonction de la densité relative.

Dans la littérature pharmaceutique, il est possible de séparer en deux groupes les publications sur le sujet. Les publications traitant des paramètres élastiques hors du cadre de la simulation et celles qui déterminent les paramètres dans un but de simulation.

Parmi les publications du premier groupe, certaines se sont surtout intéressés à la détermination du module de Young notamment grâce à la technique de flexion 3 points (Bassam et al., 1990; Busignies et al., 2006; Hancock et al., 2000; Roberts et al., 1991). Dans ces publications, le ratio de Poisson n'est généralement pas étudié ou alors est considéré comme constant et égal à 0.3 notamment sur la base du travail de Roberts et al. (Roberts et al., 1994). D'autres études utilisent la technique de la propagation des ondes ultrasonores afin de déterminer E et G (module de cisaillement)(Akseli and Cetinkaya, 2008; Ketolainen et al., 1995).

Ces techniques présentent un désavantage principal dans notre cas. En effet, elles nécessitent de travailler sur le comprimé après son éjection. Afin de pouvoir effectuer correctement les mesures, il faut que le comprimé étudié possède une résistance mécanique suffisante. Ceci est généralement impossible pour les faibles valeurs de densité relative, valeurs indispensables pour effectuer les simulations.

Pour la détermination des paramètres d'élasticité, il est donc préférable de travailler dans la matrice et non après éjection. C'est généralement ce qui est fait dans les publications traitant de la simulation numérique. Il s'agit d'appliquer les équations de l'élasticité linéaire au cas de la compression en matrice (Cunningham et al., 2004). Il faut donc expérimentalement se placer dans une phase du cycle de compression où la déformation est élastique. Les publications sur le sujet choisissent en général de se placer dans la phase de décompression (Cunningham et al., 2004; I. c. Sinka et al., 2004; Wu et al., 2005). Néanmoins ce choix est largement discutable.

En effet pendant la phase de décompression, les phénomènes élastiques ne sont pas les seuls à intervenir. On sait par exemple que des phénomènes irréversibles ont lieu comme ont pu le démontrer Hiestand et al. avec des expériences de décompression-recompression. (Hiestand et al., 1977). De plus, c'est aussi dans cette zone qu'apparaissent le plus nettement les phénomènes de viscoélasticité/viscoplasticité. Par exemple, on sait que, du fait de ces phénomènes, la pression maximale n'est pas atteinte en même temps que le déplacement maximal des poinçons. L'ensemble de ces effets a pour conséquence un comportement très non linéaire au cours de la décompression qui rend difficile et peu précis la détermination des modules dans cette partie.

Partant de ces constats, nous avons donc défini une nouvelle stratégie de détermination des modules élastiques basée sur une double compression. Le principe est simple. Deux compressions sont appliquées sur le comprimé. La première sert à fabriquer le comprimé à une densité relative donnée. Au cours de la deuxième compression, tant que la pression est inférieure à la pression de la première compression, le comportement du comprimé peut être considéré comme élastique et c'est donc sur cette deuxième montée en pression que l'on appliquera le formalisme de l'élasticité linéaire. L'expérience montre que ce formalisme s'applique mal à faible pression, le début de la courbe sera donc exclu pour la détermination des modules.

De manière pratique, le ratio de Poisson et le module de Young seront donc déterminés grâce aux deux équations suivantes :

$$\sigma_{rad} = \nu(\sigma_{ax} + \sigma_{rad}) + E\varepsilon_{rad} \quad (7)$$

$$(\sigma_{ax} - 2\nu\sigma_{rad}) = E \left( \frac{h_0 - h}{h_0} \right) = E - E \frac{h}{h_0} \quad (8)$$

avec  $\sigma_{rad}$  et  $\sigma_{ax}$  les contraintes axiale et radiale,  $\varepsilon_{rad}$  la déformation radiale,  $h$  la hauteur du lit de poudre et  $h_0$  la hauteur du lit de poudre à pression axiale nulle. Le ratio de poisson est déterminé à partir de l'équation (7). Pour cela on fait l'hypothèse que pendant la déformation élastique, du fait de la présence de la matrice, la déformation radiale est constante. Il suffit donc de tracer  $\sigma_{rad}$  en fonction de  $(\sigma_{rad} + \sigma_{ax})$  et de déterminer la pente. Une fois cette détermination faite, il est possible d'utiliser l'équation 8 pour déterminer le module de Young en traçant  $(\sigma_{ax} - 2\nu\sigma_{rad})$  en fonction de  $h$  et en déterminant l'ordonnée à l'origine. Un exemple de détermination tiré de [26] est présenté sur la Figure 6. Comme on peut le voir, les linéarités sont bonnes et il est possible d'obtenir la détermination des modules avec une bonne précision. Il faut tout de même noter qu'un des points critiques est la mesure correcte des épaisseurs qui passe notamment par

une prise en compte soignée des déformations élastiques de la machine en cours de compression.

Cette méthodologie nous a permis d'étudier les variations de E et  $\nu$  en fonction de la porosité du lit de poudre et d'intégrer ces valeurs dans la simulation numérique. Mais bien évidemment, ces modules ainsi déterminés peuvent être utilisés directement, en dehors de la simulation, pour caractériser et comparer le comportement élastique des produits pharmaceutiques. A partir des résultats générés, nous avons ainsi essayé d'avoir une analyse critique de leur utilisation telle qu'elle est généralement faite dans le domaine pharmaceutique.

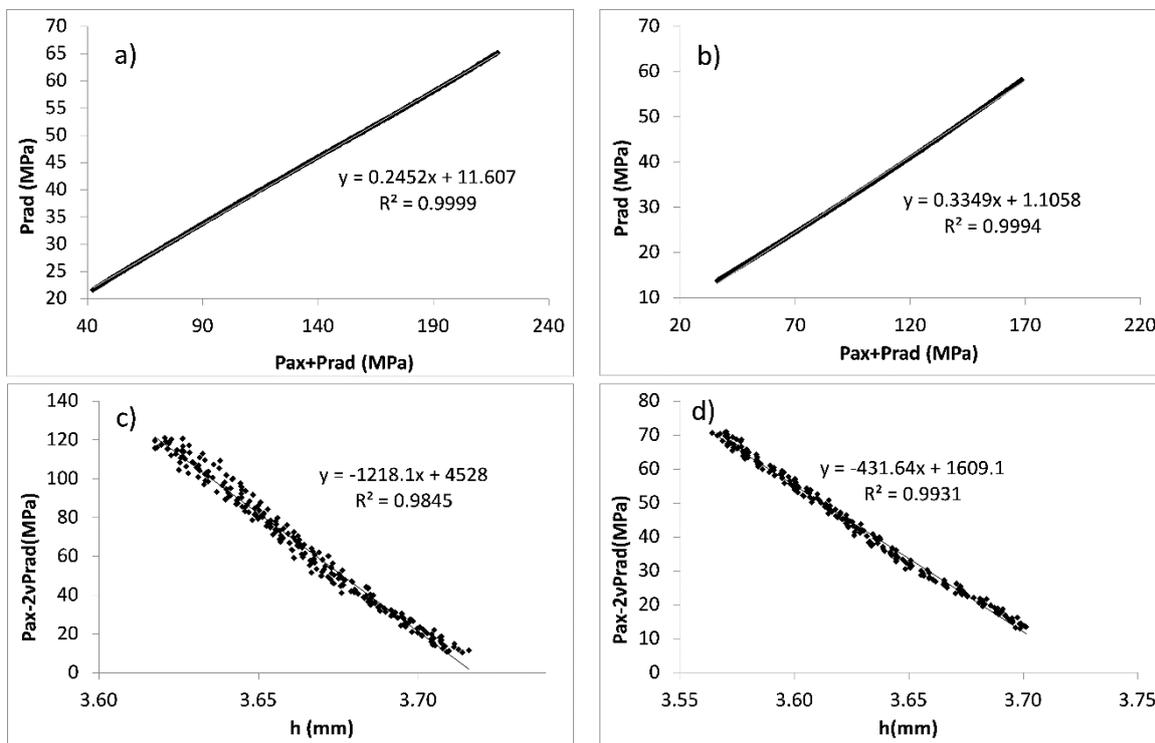


Figure 6: Exemple de détermination de ratio de poisson (a, b) et de modules de Young (c, d). (a,c) : phosphate de calcium anhydre et (b,d) cellulose microcristalline.

### 1.2.2. Réflexions sur l'utilisation des modules d'élasticité hors de la simulation numérique [19].

L'élasticité joue un rôle important dans la compression des poudres. Elle peut notamment être évaluée à partir du recouvrement élastique (%Er) obtenu en compression que l'on peut définir comme

$$\%Er = \frac{V_f - V_{min}}{V_{min}} \quad (9)$$

avec  $V_f$  le volume final du comprimé après éjection et  $V_{min}$  le volume minimal du comprimé pendant la compression. Un certain nombre d'auteurs, notamment dans le sillage des anglais R.J Roberts et R.C. Rowe, ont essayé de proposer une classification des produits selon leur élasticité en utilisant les modules élastiques. L'approche classique peut être résumée en citant Bassam et al. (Bassam et al., 1990) : « the analysis of Young's modulus at zero porosity for the range of pharmaceutical excipients thus provides a means of quantitating and categorising their elastic behavior ». Il s'agit donc de classer les produits quant à leur élasticité en utilisant l'extrapolation à porosité nulle de leur module de Young. Cette méthodologie a été reprise de nombreuses fois et parfois adaptée en prenant par exemple le module de Young à une densité relative de 0.85 au lieu de l'extrapolation à porosité nulle.

Cette approche pose à notre avis deux problèmes qui font que les résultats qu'elle génère sont à prendre avec précaution, comme nous allons le montrer. Le premier réside dans le fait d'utiliser l'extrapolation à porosité nulle et le deuxième est de limiter les propriétés élastiques d'un composé à son seul module de Young sans tenir compte de son ratio de Poisson.

Voyons tout d'abord le problème de l'utilisation d'une extrapolation. Evidemment, ceci pose déjà le problème de l'équation utilisée pour l'extrapolation. Mais ce n'est pas sur ce point que nous nous attarderons. Voyons les résultats obtenus pour 4 produits pharmaceutiques présentés sur la Figure 7. Le tableau 1 présente les extrapolations à porosité nulle à l'aide d'un modèle exponentiel.

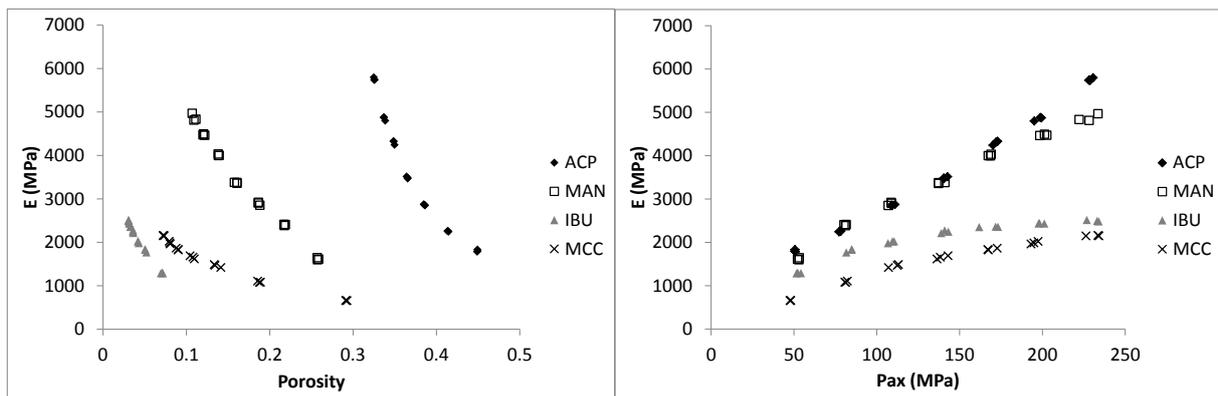


Figure 7: Evolution du module de Young en fonction de la porosité (gauche) ou de la pression axiale d'obtention du comprimé (droite) pour 4 produits pharmaceutiques. ACP: phosphate de calcium anhydre; MAN : mannitol; IBU: ibuprofène DC; MCC: cellulose microcristalline.

Tableau 1 : valeurs de  $E_0$  calculées à partir de l'extrapolation par une fonction exponentielle (modèle de Springs) :  $E = E_0 e^{-b\phi}$  avec  $\phi$  la porosité.

Produits	$E_0$ (GPa)	b	R <sup>2</sup>
ACP	190	10.7	0.9855
MAN	11.1	7.2	0.9948
IBU	4.3	16.7	0.9949
MCC	3.2	5.7	0.9897

Si l'on cherche à classer les produits selon leur élasticité à partir du  $E_0$ , on déduira des valeurs du Tableau 1 que ACP est un matériau très rigide (très peu élastique) par rapport aux autres. Mais l'observation de la Figure 7b montre qu'en fait MAN et ACP ont des modules de Young équivalents dans le domaine usuel de pression utilisé sur des presses pharmaceutiques. Nous voyons donc toutes les limites de l'utilisation d'extrapolations à porosité nulle. Celles-ci correspondent à des pressions d'obtention qui sont très loin du domaine de pression utilisé. Elles ne renseignent pas sur le comportement effectif du matériau lorsque celui-ci subit une compression dans la gamme de pression usuelle. Nous pensons donc qu'il est inutile voire dangereux d'utiliser de telles extrapolations. L'utilisation de valeur correspondant à la densité relative 0.85 comme proposé par certains auteurs (Kachrimanis and Malamataris, 2004) n'est pas non plus une solution. D'après la Figure 7a, cela correspond pour IBU à des pressions d'obtention très faibles (inférieures à 50MPa) alors que pour ACP cela correspond à des pressions de compressions très supérieures à celles utilisables. De telles comparaisons ne donnent donc pas vraiment d'information sur le comportement réel des produits.

Partons donc à présent du principe de ne pas utiliser d'extrapolation et donc de nous servir de l'évolution de E en fonction de la pression pour comparer les produits (Figure 7b). L'un des principaux intérêts de l'étude de l'élasticité est de pouvoir prévoir le recouvrement élastique. Celui-ci est représenté pour les 4 produits précédents en fonction de la pression d'obtention sur la Figure 8.

Pour simplifier la discussion plaçons-nous à 150MPa. A cette pression, on a pour les modules de Young  $E(\text{ACP}) = E(\text{MAN}) > E(\text{IBU}) > E(\text{MCC})$ . Pour les recouvrements élastiques, on obtient  $\%Er(\text{MCC}) > \%ER(\text{MAN}) > \%Er(\text{ACP}) > \%Er(\text{IBU})$ . On voit donc que la logique qui reviendrait à dire que plus le module de Young est grand plus le recouvrement élastique est faible ne s'applique pas. Le raison est évidemment que cette logique est fautive car elle néglige

l'influence du ratio de Poisson ce qui, dans le cas d'une compression en matrice est une hypothèse erronée. L'évolution des ratios de poisson des différents produits est présentée sur la Figure 9. Nous pouvons voir que ces ratios de Poisson sont très différents d'un produit à l'autre et que de plus ils évoluent avec la pression d'obtention (et donc avec la densité relative).

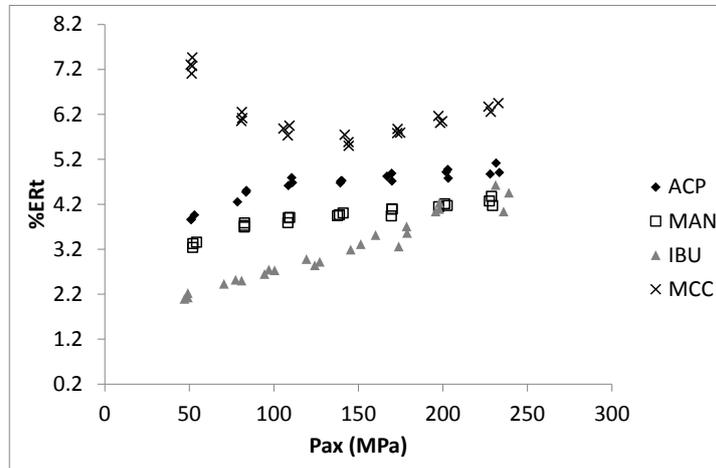


Figure 8: Evolution du pourcentage de recouvrement élastique en fonction de la pression pour 4 produits.

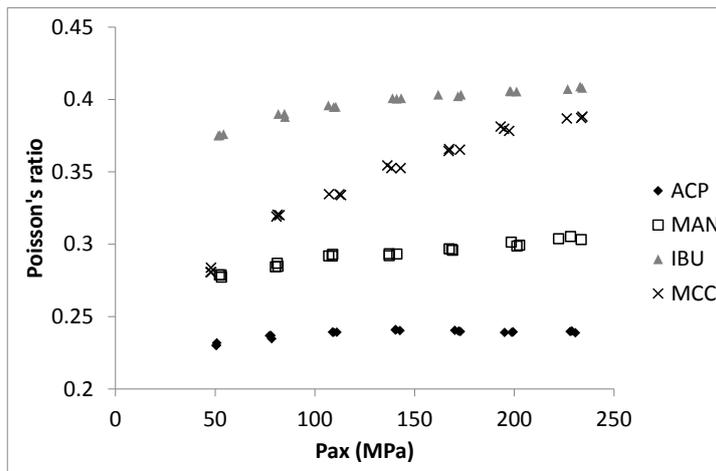


Figure 9: Evolution des ratios de Poisson en fonction de la pression d'obtention des comprimés.

Ainsi du point de vue mécanique, nous ne pouvons pas réduire le comportement élastique du comprimé lors d'une compression en matrice à son seul module de Young. Dans le cas du recouvrement élastique du comprimé, l'équation de l'élasticité linéaire qui peut nous renseigner est celle concernant la déformation volumique :

$$\varepsilon_v = \frac{p}{K} \quad (10)$$

avec  $\varepsilon_v$  la déformation volumique,  $p$  la pression hydrostatique et  $K$  le module d'élasticité isostatique (Bulk modulus). La déformation volumique peut être définie par :

$$\varepsilon_v = \frac{V_f - V_{min}}{V_f} \quad (11)$$

La déformation volumique n'est pas exactement le recouvrement élastique (équation 9) mais dans notre cas l'évolution doit être globalement la même. Ainsi, si l'on veut comparer les recouvrements élastiques il convient, d'après l'équation 10, de comparer les modules d'élasticité isostatique en fonction de la pression hydrostatique. Ceci est représenté sur la Figure 10. En comparant les deux parties de la figure, il est possible de voir que les évolutions sont bien inverses pour K et  $\varepsilon_v$  (plus K est grand plus  $\varepsilon_v$  est petit) comme prévu par l'équation 10.

Cette étude, qui finalement s'appuie uniquement sur les équations de l'élasticité linéaire, montre les dangers d'utiliser des versions trop simplifiées des théories mécaniques, s'appuyant notamment sur des simplifications ou hypothèses erronées, comme ici le fait de négliger l'influence du ratio de poisson. L'autre réflexion à tirer de cette étude est le fait de comparer les produits en comparant leurs propriétés à la même porosité. Cela peut, en fonction des produits, se révéler sans utilité pratique car cela peut revenir à comparer les produits dans des conditions d'obtention qui ne seront jamais utilisées.

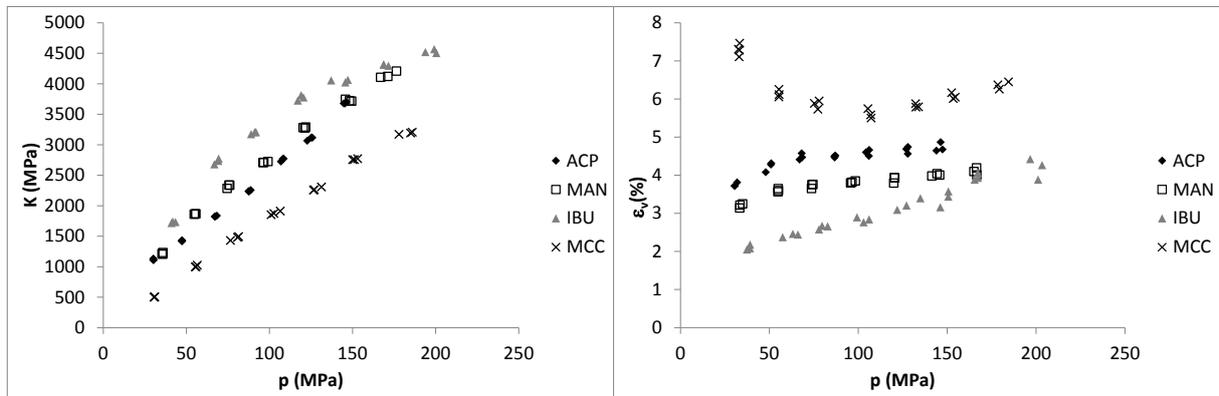


Figure 10: évolution du module d'élasticité isostatique (gauche) et de la déformation volumique (droite) en fonction de la pression hydrostatique d'obtention des comprimés.

### 1.3. Interaction poudre outils : le coefficient de frottement

Afin de réaliser la simulation, il est aussi nécessaire de déterminer le coefficient de frottement entre la poudre et les outils. Les frictions poudres/outils ont un rôle important dans la compression et peuvent par exemple mener à des phénomènes de grippage. Pour éviter ces situations, on introduit dans la formulation un lubrifiant, en général le stéarate de magnésium. Celui-ci peut aussi être appliqué sur les outils. Numériquement, nous utilisons un modèle de

frottement de type coulomb caractérisé par la donnée d'un coefficient de frottement  $\mu$ . Lors d'une compression en matrice avec mouvement du seul poinçon haut, la conséquence du frottement est une pression plus faible mesurée sur le poinçon bas. C'est cette différence qui est mise à profit pour la détermination expérimentale du coefficient de frottement. Classiquement, on utilise pour sa détermination le modèle dit des tranches (Figure 11), c'est-à-dire que l'on part de l'équilibre d'une tranche de comprimé de hauteur  $dz$ . Un développement complet du modèle pourra être trouvé par exemple dans Cunningham et al. (Cunningham et al., 2004). La dérivation de Cunningham, que l'on retrouve aussi chez les autres auteurs (Brewin et al., 2007; Michrafy et al., 2002; Wu et al., 2005), repose sur deux hypothèses fondamentales : uniformité des contraintes le long du diamètre et rapport constant entre les contraintes axiales et radiales quelle que soit la hauteur où l'on se trouve (ce rapport sera noté  $K$ ).

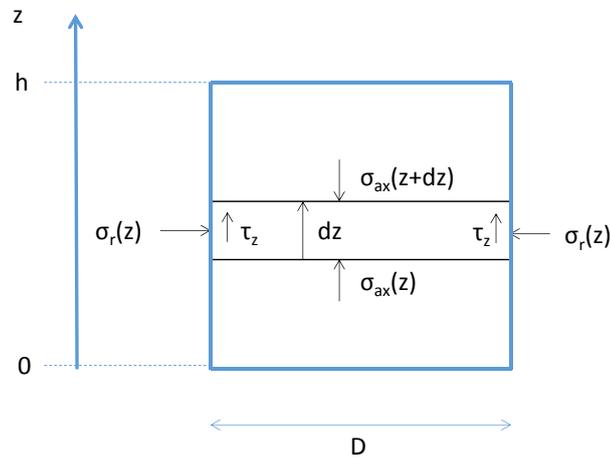


Figure 11: représentation schématique du modèle des tranches

Si l'on note respectivement  $\sigma_{ax,b}$  et  $\sigma_{ax,h}$  les contraintes axiales en bas et en haut, on peut montrer que la contrainte axiale à la hauteur  $z$  vaut :

$$\sigma_{ax}(z) = \sigma_{ax,b} e^{\frac{4K\mu}{D}z} \quad (12)$$

En appliquant cette formule pour  $z=h$  on obtient

$$\sigma_{ax,h} = \sigma_{ax,b} e^{\frac{4K\mu}{D}h} \quad (13)$$

A partir de l'équation (13) on peut écrire

$$\mu = \frac{D}{4Kh} \ln \left( \frac{\sigma_{ax,h}}{\sigma_{ax,b}} \right) \quad (14)$$

A partir de cette équation et en réarrangeant les équations 12 et 13, les auteurs parviennent généralement à la formule suivante (Cunningham et al., 2004; Wu et al., 2005) :

$$\mu = \frac{D}{4h} \left( \frac{\sigma_{ax,h}}{\sigma_{ax,b}} \right)^{\frac{z}{H}} \frac{\sigma_{ax,b}}{\sigma_{rad}(z)} \ln \left( \frac{\sigma_{ax,h}}{\sigma_{ax,b}} \right) \quad (15)$$

L'application de la formule demande la connaissance de la valeur de la contrainte radiale à une hauteur particulière. Ceci est adapté dans le cas des mesures à l'aide d'un capteur piezzo électrique. Dans notre cas, la mesure radiale se fait à l'aide d'une jauge de contraintes c'est-à-dire que nous obtenons une mesure moyenne de la contrainte radiale. L'équation 15 n'est donc pas utilisable directement. Mais en fait, la mesure de la contrainte moyenne simplifie largement le calcul. En effet, du fait de la constance de K, il est possible d'écrire :

$$\sigma_{rad,m} = K\sigma_{ax,m} \quad (16)$$

avec l'indice m signifiant qu'il s'agit de la valeur moyenne. A partir des équations 12 et 13 on montre que la contrainte axiale moyenne vaut :

$$\sigma_{ax,m} = \frac{\sigma_{ax,h} - \sigma_{ax,b}}{\ln \left( \frac{\sigma_{ax,h}}{\sigma_{ax,b}} \right)} \quad (17)$$

En regroupant les équations 14, 16 et 17 on obtient finalement

$$\mu = \frac{D(\sigma_{ax,h} - \sigma_{ax,b})}{4h\sigma_{rad,m}} \quad (18)$$

Cette équation traduit le fait que le modèle des tranches se ramène en fait à celui d'un comprimé de hauteur h soumis aux contraintes  $\sigma_{ax,b}$ ,  $\sigma_{ax,h}$  et  $\sigma_{rad,m}$ . C'est cette équation que nous avons utilisée dans nos études.

## 2. Aptitude de la MEF à représenter le cycle de compression

Les outils ainsi mis en place, nous nous sommes attachés à vérifier si, une fois la calibration effectuée, les résultats obtenus étaient effectivement conformes à ceux que l'on obtenait expérimentalement. Pour ce faire, nous avons cherché à comparer les données expérimentales et numériques. Dans un premier temps nous avons utilisé le modèle tel que défini plus haut pour étudier une poudre cosmétique. Dans un deuxième temps nous avons essayé de voir les améliorations possibles notamment en introduisant la viscoplasticité.

## 2.1. Mise en place pratique

Pour l'ensemble des simulations, nous avons utilisé le logiciel abaqus® (Dassault system). Nous avons travaillé dans une formulation implicite. Toutes nos études sur la compression ont concerné des comprimés cylindriques. Il a ainsi pu être possible d'exploiter la symétrie cylindrique du problème. Nous avons donc réalisé des simulations axisymétriques. Ainsi, les résultats que nous présenterons seront souvent en 2 dimensions, du fait de la symétrie. Sauf mention contraire sur les représentations 2D, le côté droit est le bord du comprimé et le côté gauche est l'axe de symétrie central. Cette convention est rappelée sur la Figure 12.

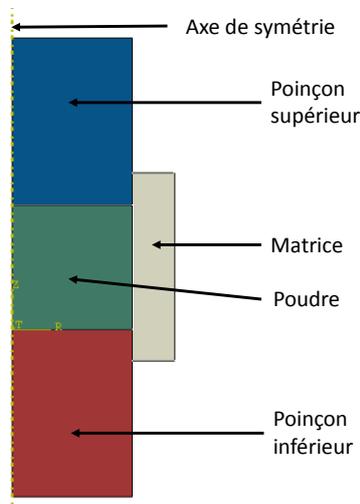


Figure 12: Configuration de la simulation axisymétrique

Dans les simulations, la presse à comprimer est représentée par deux poinçons et une matrice considérés comme des solides continus possédant des propriétés élastiques inspirées de celles de l'acier ( $E= 220$  GPa et  $\nu=0.3$ ).

Pour la poudre, la prise en compte de l'évolution des propriétés avec la densité relative a été possible grâce au développement d'une « subroutine » qui nous a aussi permis d'afficher une variable rendant compte pour chaque élément de la densité relative. Cette dernière a été calculée à partir de la déformation volumique plastique de l'élément. Ce qui signifie qu'elle ne prend pas en compte les déformations élastiques, mais rend compte de la densité obtenue si toutes les contraintes élastiques sont relâchées. Cette variable est donc différente de la densité apparente sous pression que l'on calcule expérimentalement à partir des données des capteurs de déplacement. Elle correspond directement à la densité à l'éjection.

## 2.2. Première approche : compression d'une poudre cosmétique [25]

La première étude que nous avons réalisée en simulation de compression s'est déroulée dans le cadre du stage de M2 qu'Adeline Boillon a effectué au sein de l'entreprise Chanel. Le but était de comparer les résultats expérimentaux à ceux donnés par la simulation numérique pour la compression d'une poudre cosmétique modèle représentant un fond de teint.

Il est à noter que ces études ont été réalisées avant que ne nous soyons en possession des simulateurs de compression et donc sur une presse alternative de type Frogerais OA instrumentée. Sur cette presse, seul le poinçon d'en haut bouge au cours de la compression. Ainsi, pendant la compression nous pouvons mesurer 4 variables d'intérêt : la pression sur le poinçon haut, la pression sur le poinçon bas, la pression radiale et la hauteur du lit de poudre (à partir du déplacement des deux poinçons corrigé de l'élasticité de la machine). L'évolution de ces 4 variables au cours de la compression va donc être utilisée pour comparer simulation et expérience.

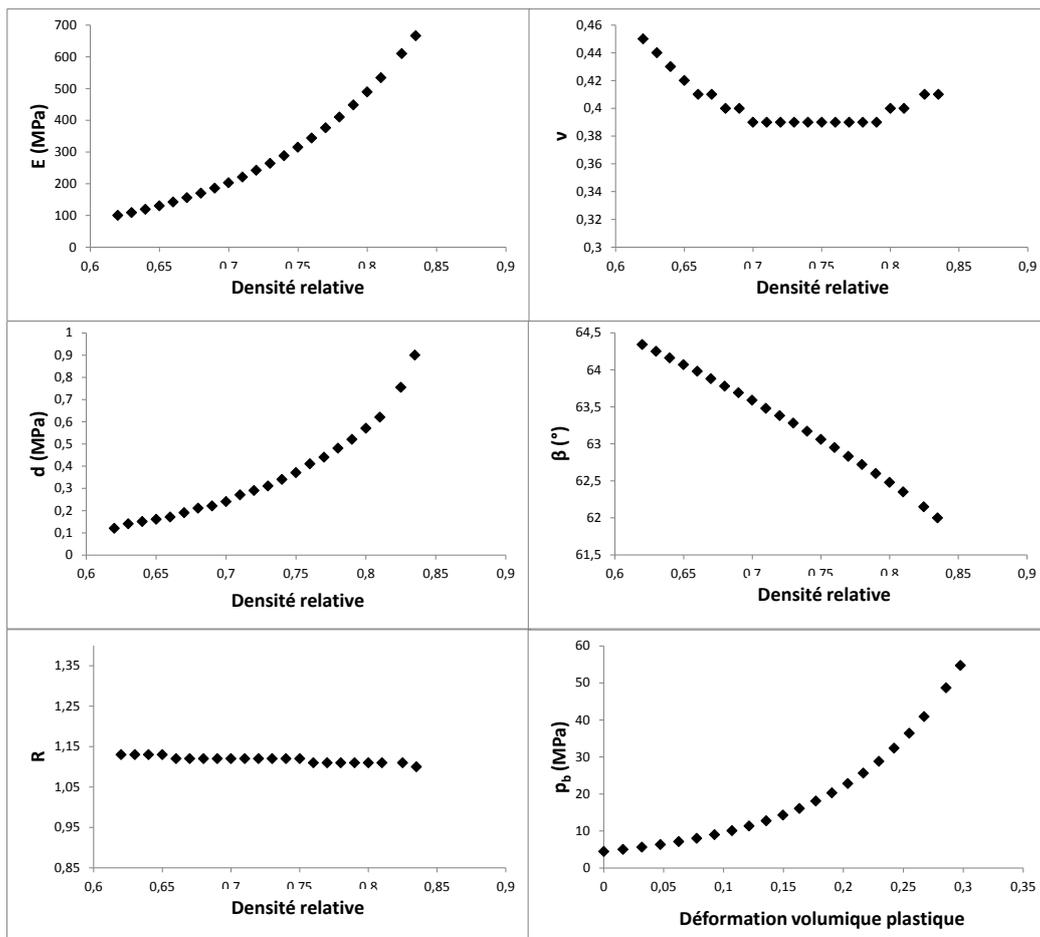


Figure 13: Evolution des différents paramètres du modèle DPC utilisé pour simuler la compression d'une poudre cosmétique

Les paramètres du modèle DPC ainsi que les paramètres élastiques ont été déterminés comme indiqué précédemment et sont présentés sur la Figure 13. Du fait de la presse utilisée, il est aussi facile de déterminer le coefficient de frottement comme expliqué plus haut. L'application de la formule 18 en fonction de la pression donne les résultats indiqués sur la Figure 14. Le coefficient n'est pas tout à fait constant mais ses variations sont faibles. Nous avons donc choisi d'utiliser dans la simulation une valeur moyenne de 0.125.

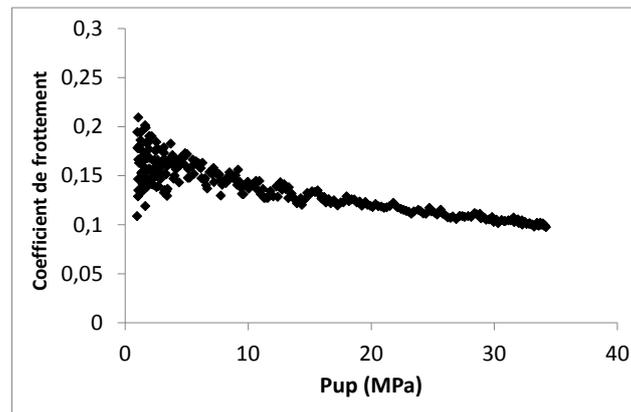


Figure 14 : évolution du coefficient de frottement en fonction de la pression sur le poinçon supérieur

A partir de ces calibrations, il a été possible d'effectuer la comparaison entre les valeurs expérimentales et les valeurs simulées. Il faut noter ici que les produits cosmétiques sont comprimés à des pressions faibles, ce qui explique que nous nous soyons limités à des pressions axiales de 25 MPa dans cette étude. Dans un premier temps il est possible de comparer l'évolution des différentes contraintes au cours du cycle (Figure 15).

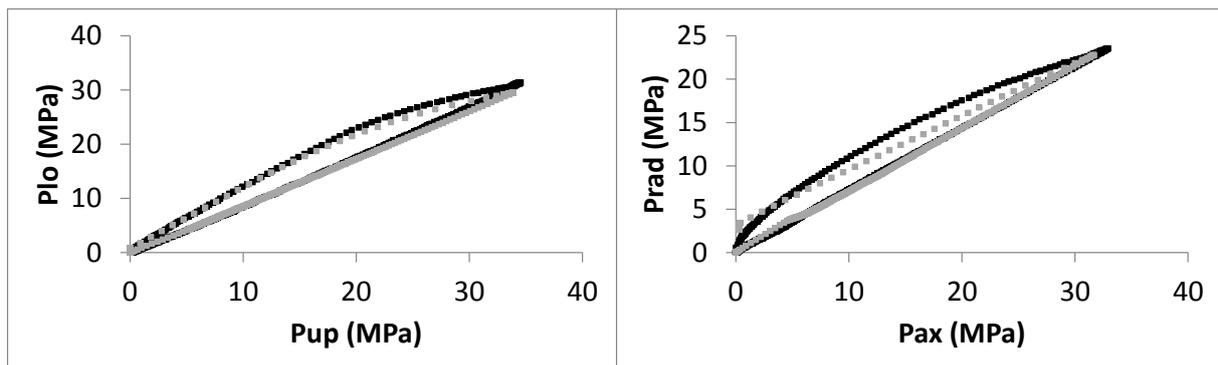


Figure 15: comparaison simulation (gris) / expérience (noir) pour l'évolution des contraintes au cours du cycle de compression. Plo : pression sur le poinçon inférieur ; Pup : pression sur le poinçon supérieur ; Pax : moyenne de Plo et Pup ; Prad : prssion radiale.

Comme on peut le voir, l'accord entre simulation et expérience est bon dans l'ensemble surtout sur la phase de compression. Par contre, on voit dans la phase de décompression que l'évolution de la contrainte radiale n'est pas tout à fait réaliste. Ceci provient du fait que dans la simulation,

au cours de la décompression, l'évolution est élastique linéaire alors que nous savons que d'autres phénomènes interviennent expérimentalement.

La Figure 16 représente l'évolution de l'épaisseur en fonction de la force exercée par le poinçon supérieur. Tout d'abord on peut remarquer que la courbe simulée commence par une partie linéaire qui n'existe pas expérimentalement. Ceci vient du choix de l'état initial de la simulation. En effet, afin de déterminer les paramètres de simulation nous avons besoin de produire des comprimés qui ont un minimum de tenue mécanique notamment pour les tests de rupture. Il n'est donc pas possible de déterminer des paramètres qui correspondraient à l'état effectif du lit de poudre au début de la compression. La simulation démarre donc à partir d'un état pré-densifié que nous essayons de prendre le plus lâche possible mais en nous refusant une extrapolation trop poussée vers les niveaux de densité faible qui peuvent parfois amener à des problèmes numériques (Garner et al., 2015). Nous assumons ainsi que notre modèle ne rend pas compte du début de la compression.

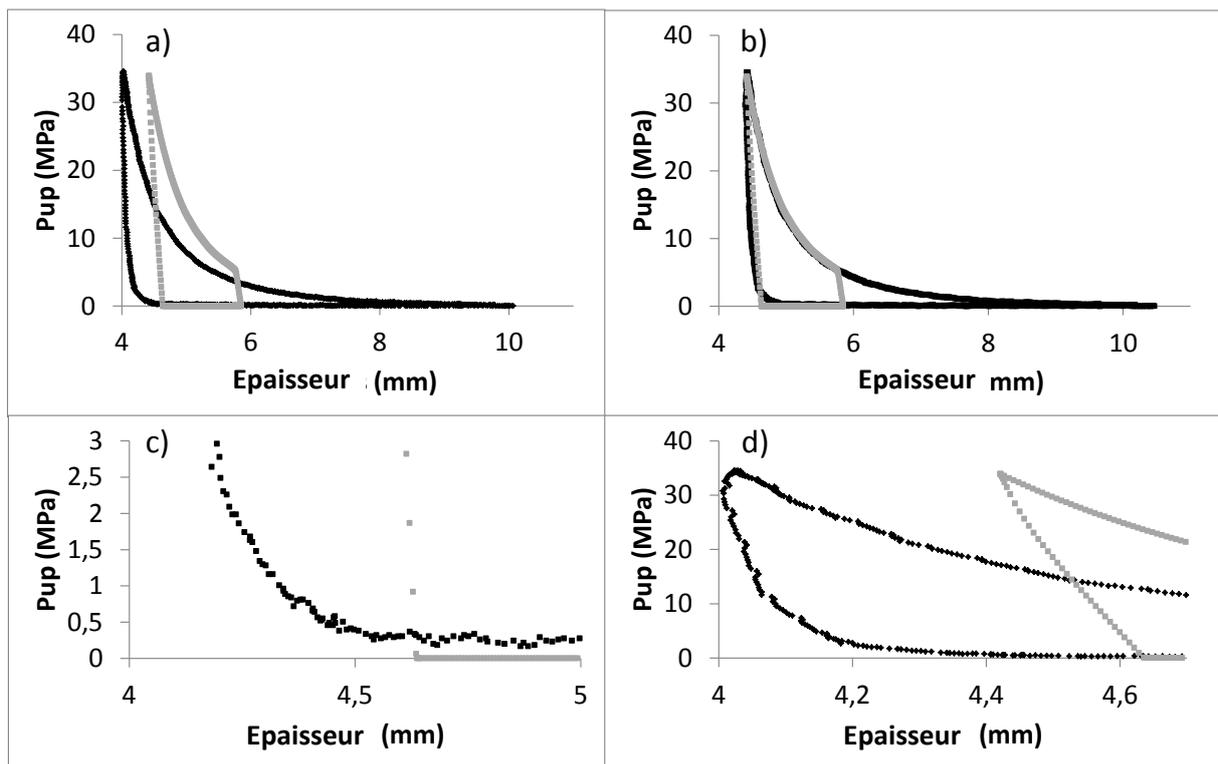


Figure 16: comparaison simulation (gris) /expérience (noir) de évolution de l'épaisseur du comprimé en fonction de la pression appliquée par le poinçon supérieur. (a) comparaison ; (b) comparaison avec un décalage arbitraire de la courbe expérimentale ; (c) agrandissement de la fin du recouvrement élastique ; (d) agrandissement de la phase de décompression.

L'autre résultat est un décalage d'épaisseur entre la courbe expérimentale et la courbe simulée. Il est intéressant de noter que si l'on déplace arbitrairement la courbe expérimentale, on peut

superposer correctement les deux courbes. Ceci montre que la phase de densification est bien représentée par le modèle. Par contre le problème se pose ici quant à la déformation élastique totale. En effet en regardant de plus près la phase de décompression expérimentale on se rend compte que la poudre a un comportement élastique fortement non linéaire. Ainsi les déformations élastiques sont très largement sous-estimées en utilisant l'élasticité linéaire ce qui explique le décalage entre nos deux cycles.

Cette première étude s'intéressait à un produit cosmétique qui possède un comportement atypique comparé aux produits pharmaceutiques classiques. Néanmoins, nous avons pu vérifier sur un certain nombre d'exemples lors de nos différentes études, l'adéquation entre expérience et simulation. La Figure 17 illustre par exemple cette comparaison dans le cas d'un phosphate de calcium anhydre. Nous retrouvons une bonne adéquation entre simulation et expérience dans la phase de montée, la décompression étant pour sa part moins bien représentée. On remarquera aussi qu'ici, le graphe épaisseur-force est aussi bien représenté, sans avoir besoin de décaler artificiellement les courbes. Ceci dénote une part moins importante des non linéarités élastiques.

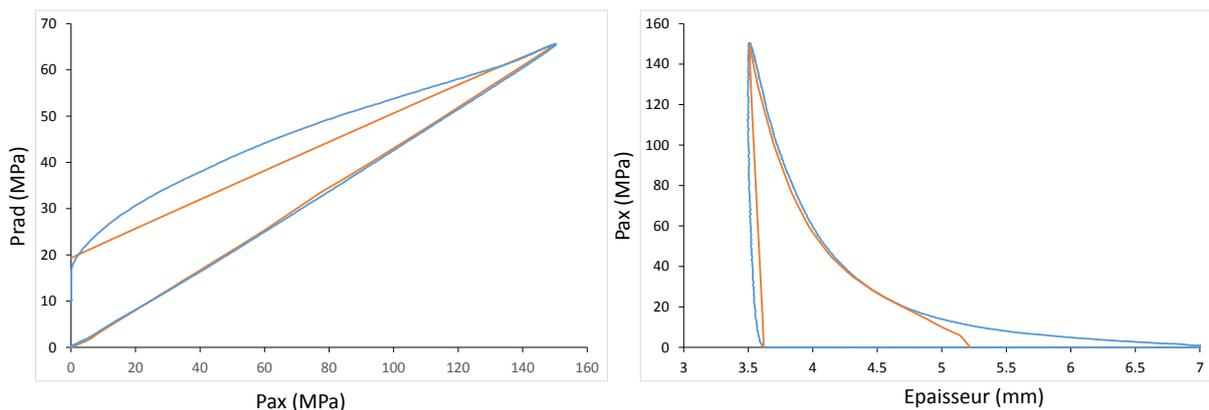


Figure 17: comparaison entre simulation (orange) et expérience(bleu) des courbes obtenues pour la compression du phosphate de calcium anhydre.

Ces premiers essais montrent que la simulation représente correctement le comportement de la poudre en compression. Néanmoins le modèle est relativement simpliste. Une de ses principales limitations est l'indépendance vis-vis du temps. Les phénomènes viscoélastiques et viscoplastiques ne sont pas du tout pris en compte. Nous nous sommes donc intéressés à cette problématique à travers une étude où nous avons tenté d'intégrer le comportement viscoplastique dans le modèle.

### ***2.3. Prise en compte des phénomènes viscoplastiques [21]***

Comme écrit précédemment, le modèle DPC, dans sa version classiquement utilisée, ne prend pas en compte les phénomènes dépendants du temps. Hors, ceux-ci jouent un rôle au cours de la compression qui peut se révéler déterminant. Ceci se traduit notamment par la sensibilité à la vitesse de certaines propriétés, que l'on retrouve dans la littérature sous le terme « strain rate sensitivity ». Cette sensibilité peut concerner à la fois les aspects de compressibilité comme ceux de comprimabilité mais aussi les problèmes comme le clivage (Garr and Rubinstein, 1991; Roberts and Rowe, 1985; Ruegger and Celik, 2000). Elle recouvre en fait deux propriétés distinctes : la viscoélasticité et la viscoplasticité. Dans la littérature pharmaceutique, il n'est souvent pas fait de distinction entre ces deux propriétés. Pourtant, elles recouvrent des phénomènes totalement différents. La viscoélasticité renvoie à la dépendance en temps des déformations élastiques, c'est-à-dire des déformations réversibles. De manière simplifiée, on peut considérer que les modules élastiques que nous avons vus précédemment sont en fait dépendants de la vitesse de chargement. En général, les modules élastiques apparents comme le module de Young augmentent avec la vitesse de chargement. Ainsi, quand la vitesse de chargement augmente, le matériau semble plus rigide. Ceci permet en partie d'expliquer un comportement classique en compression qui est celui de l'augmentation de la pression avec la vitesse pour un même réglage de la presse.

La viscoplasticité, quant à elle, renvoie à la dépendance en temps des déformations inélastiques. C'est une propriété qui est, par exemple, intrinsèquement liée au côté ductile d'un produit. Ainsi la vitesse de déformation va déterminer la quantité de déformation plastique effectuée, ce qui aura des retentissements sur le produit final en termes de porosité, de résistance mécanique, etc. Un phénomène régulièrement relié au comportement viscoplastique est le fait que pendant la compression, la pression maximale n'est pas atteinte pour l'épaisseur minimale.

Introduire ces notions dans la simulation numérique serait donc d'intérêt pour mieux décrire le cycle de compression. Cependant, cela peut se révéler complexe. Par exemple dans Abaqus, il n'est pas possible de coupler la viscoélasticité au modèle de DPC. Prendre en compte la viscoélasticité au cours de la simulation suppose donc des développements complexes sur lesquels nous reviendrons à la fin de ce document.

Par contre, le modèle DPC permet de prendre en compte simplement le côté viscoplastique à partir de la loi de comportement « CAP CREEP » implémentée dans Abaqus. Ce modèle permet le déclenchement de phénomènes viscoplastiques à l'intérieur de l'enveloppe DPC (où le

comportement était auparavant toujours élastique). Il existe deux zones de déclenchement : la zone d'écoulement en consolidation (consolidation creep) et la zone d'écoulement en cohésion (cohesion creep) ( Figure 18). Il est à noter qu'au cours de la compression en matrice la partie la plus importante est la partie consolidation. C'est donc elle que nous avons considérée au cours de cette étude.

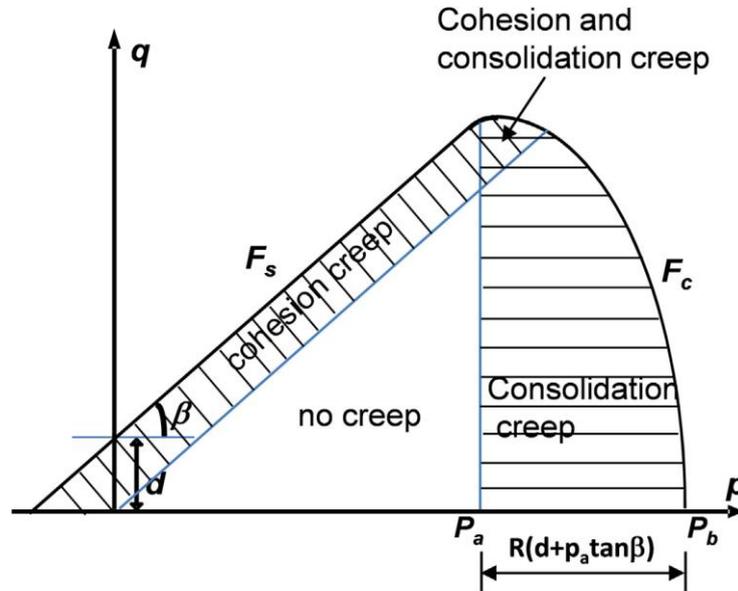


Figure 18: représentation des zones d'activation de la viscoplasticité à partir de la loi de comportement Cap Creep.

La loi de déformation que nous avons considérée est la suivante :

$$\dot{\bar{\epsilon}}^{cr} = (A(\bar{p}^{cr})^n [(m+1)\bar{\epsilon}^{cr}]^m)^{\frac{1}{m+1}} \quad (19)$$

avec  $\dot{\bar{\epsilon}}^{cr}$  le taux de déformation équivalent en fluage,  $\bar{p}^{cr} = p - p_a$  la pression effective de fluage, et  $\bar{\epsilon}^{cr}$  la déformation équivalente due au fluage. Cette loi est donc calibrée par la donnée des paramètres A, n et m. Dans l'étude que nous présentons, ces trois paramètres ont été calibrés par optimisation numérique en comparant simulations et essais expérimentaux. De plus, ces paramètres ont été considérés comme indépendants de la densité relative, c'est-à-dire gardés constants au cours de la simulation.

Outre l'introduction d'une nouvelle loi de comportement et donc de nouveaux paramètres, la prise en compte des effets dépendants du temps introduit une autre complication dans la simulation. En effet, sans prise en compte du temps, le résultat de la simulation ne dépendait que de l'épaisseur finale du comprimé, il était donc possible de programmer un mouvement arbitraire des poinçons qui devait uniquement respecter la symétrie de la compression. A présent, il convient, dans la simulation, de rentrer le mouvement exact des poinçons, tel que

mesuré par les capteurs de déplacement montés sur les presses. De plus, ce mouvement doit être corrigé de l'élasticité machine de telle manière à ce que le déplacement de la surface active des poinçons représente exactement le déplacement expérimental.

Cette étude a été réalisée sur le simulateur de compression Stylcam. La déformation de la presse peut être obtenue en comprimant une cale métallique de module de Young élevé. Nous avons procédé à l'aide d'une cale en acier de 5mm. La déformation obtenue sur des poinçons plats euro B de diamètre 11.28mm est présentée sur la Figure 19. Il est possible de voir sur le graphe que la déformation n'est pas linéaire, surtout pour les pressions faibles. Afin de modéliser cette déformation, nous avons donné aux poinçons des propriétés hypoélastiques que nous avons calibrées en simulant la compression de la cale métallique. Comme on peut le voir sur la Figure 19, la déformation numérique obtenue après calibration du modèle hypoélastique représente correctement le comportement de la presse.

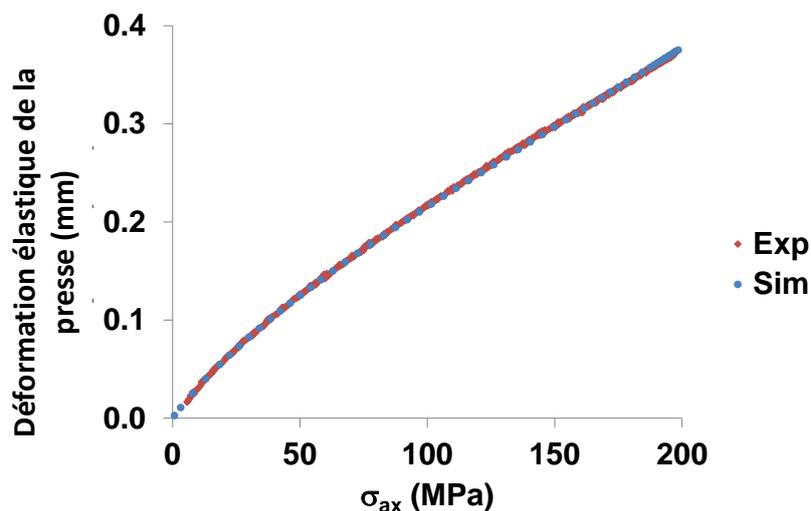


Figure 19: représentation de la déformation élastique de la presse. Exp : expérience ; Sim : simulation

Une fois la simulation mise en place, nous avons pu déterminer les paramètres optimaux pour le modèle viscoplastique. Le résultat final de la simulation dans le cas du phosphate de calcium anhydre et de la cellulose microcristalline est présenté sur la Figure 20. Sur chacun des graphes on peut voir les données expérimentales et les données simulées en utilisant ou non l'option CAP CREEP. Le fait d'utiliser le fluage permet de mieux représenter les données expérimentales et ce, pour les deux produits utilisés. Comme prévu, on voit notamment apparaître le fait que la pression maximale n'est pas atteinte pour le déplacement maximal. Le début de la décompression est ainsi mieux simulé. Par contre, il reste toujours un écart en fin

de décompression. L'utilisation du fluage a aussi un autre effet, celui d'augmenter la valeur de la pression radiale et donc de conduire à une surestimation de celle-ci en fin de décompression.

*Un des intérêts de cette approche pourrait être de comparer le comportement de fluage de différents produits. Ceci pourrait être fait en comparant les paramètres de fluage obtenus (*

Tableau 2). Néanmoins, le paramètre  $m$  a une influence complexe qui rend difficile la comparaison. Une autre façon d'effectuer cette comparaison est de réaliser la même simulation en utilisant successivement les différents paramètres. Les résultats de cette approche sont donnés sur la Figure 21. L'observation des différentes courbes montre que, comme on pouvait s'y attendre, les phénomènes de fluage sont beaucoup plus importants pour la cellulose microcristalline que pour le phosphate de calcium anhydre. Ceci est cohérent avec le fait que la cellulose microcristalline est un produit ductile alors que le phosphate de calcium anhydre est pour sa part plutôt fragmentaire en compression.

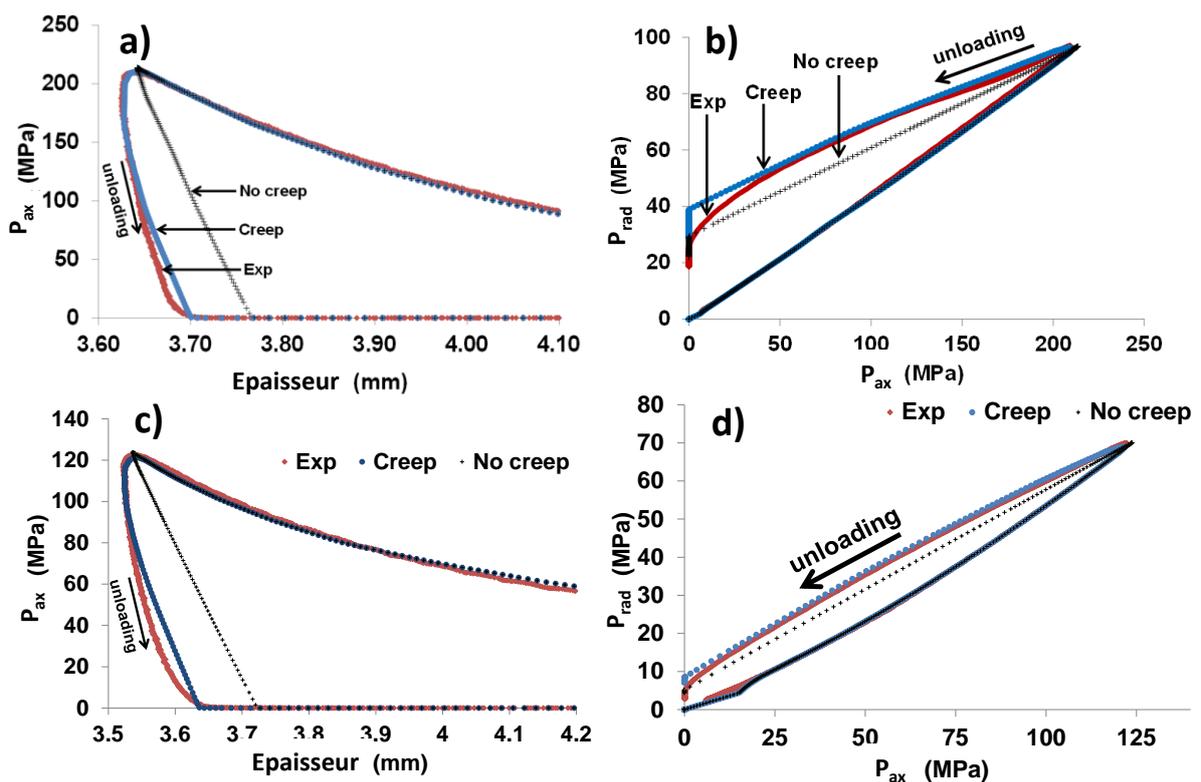


Figure 20: Influence de la prise en compte du fluage lors de simulation numérique dans le cas du phosphate de calcium anhydre (a,b) et de la cellulose microcristalline (c,d).

Tableau 2: paramètre de la loi de fluage pour le phosphate de calcium anhydre et la cellulose microcristalline

Produit	A	n	m
Phosphate de calcium anhydre	0.0016	0.89	-0.062
Cellulose microcristalline	0.00335	0.915	-0.05

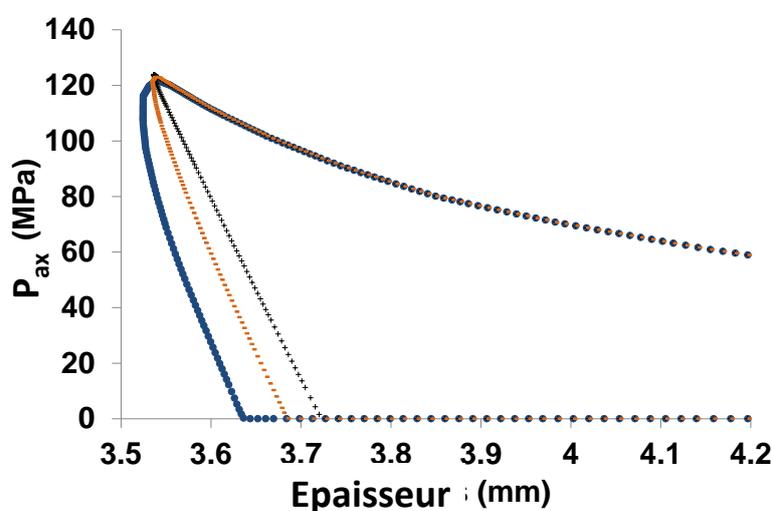


Figure 21: simulation de compression en utilisant différents paramètres de fluage: sans fluage (noir), paramètres du phosphate de calcium anhydre (orange) paramètres de la cellulose microcristalline (bleu).

Cette étude montre bien l'intérêt de la prise en compte des effets de viscoplasticité. Néanmoins, ceci ne règle qu'en partie les problèmes et cette résolution partielle a aussi ses effets indésirables comme la surestimation de la contrainte radiale résiduelle. De plus elle rend beaucoup plus complexe les simulations. L'augmentation de la complexité ne s'accompagnant pas d'un réel gain sur le côté quantitatif des simulations, nous avons décidé, en routine, de ne pas tenir compte des effets dépendants du temps dans nos simulations, assumant par ce biais leur côté qualitatif. Dans la suite de ce document, les simulations utiliseront donc le modèle DPC originel, sans prise en compte du fluage. Nous reviendrons en conclusion sur la feuille de route à suivre afin d'intégrer les phénomènes dépendants du temps dans nos simulations.

### **3. Application de la MEF pour la compréhension des phénomènes en cours de compression dans le cas des comprimés biconvexes**

Nous avons choisi ici de présenter plusieurs applications de MEF, pour montrer en quoi elle nous permet de mieux comprendre la compression et les problèmes qui s'y rapportent. La MEF nous permet principalement d'avoir accès à deux types de variables d'intérêt à l'intérieur du comprimé : la densité relative et les contraintes. De plus, la MEF nous permet aussi de regarder l'influence de la forme des outils par exemple sur ces propriétés.

Dans cette partie nous allons nous intéresser au cas des comprimés biconvexes. La première raison est que ce type de comprimé est un standard dans l'industrie pharmaceutique. La deuxième raison est que les problèmes de type décalottage qui peuvent intervenir en production sont bien plus fréquents sur ces géométries que sur les comprimés plats. Nous allons voir en quoi la MEF nous aide à expliquer cet état de fait.

#### ***3.1. Répartition de densité dans les comprimés biconvexes [11]***

L'impact de la forme du poinçon sur la répartition de densité dans un comprimé est une problématique déjà abordée dans un certain nombre d'études (Kadiri and Michrafy, 2013; I. c. Sinka et al., 2004; I. C. Sinka et al., 2004). Néanmoins, il nous a semblé que certains paramètres d'intérêt n'avaient pas été abordés dans les études publiées malgré leur importance. Le premier est la courbure du poinçon et le deuxième est l'épaisseur du comprimé.

Les études de la littérature ont déjà démontré que le fait d'utiliser des poinçons de forme a une grande influence sur la répartition des densités à l'intérieur du comprimé. Les résultats FEM présentés sur la Figure 22 montre la comparaison entre la répartition de densité dans un comprimé plat et celle dans un comprimé biconvexe. Le comprimé biconvexe présente une zone nettement moins densifiée vers le centre du comprimé ainsi qu'une répartition globale plus hétérogène.

L'effet de la forme sur la répartition de densité peut être interprété de manière simple en considérant les déformations relatives à l'intérieur du lit de poudre. Lors du mouvement des poinçons, tous les points de la surface de ceux-ci ont le même déplacement. Mais la distance entre les bords des poinçons supérieur et inférieur est plus faible que celle entre les centres de leurs calottes. Ainsi, au cours de la compression, la déformation relative (rapport entre le déplacement et la distance initiale) est plus forte sur les bords qu'au centre et donc il est logique

d'avoir des zones sur densifiées sur les bords et sous densifiées au centre. Evidemment cette approche est simpliste car elle néglige le mouvement de la poudre en cours de compression. Néanmoins elle donne une interprétation simple aux distributions obtenues sur la Figure 22.

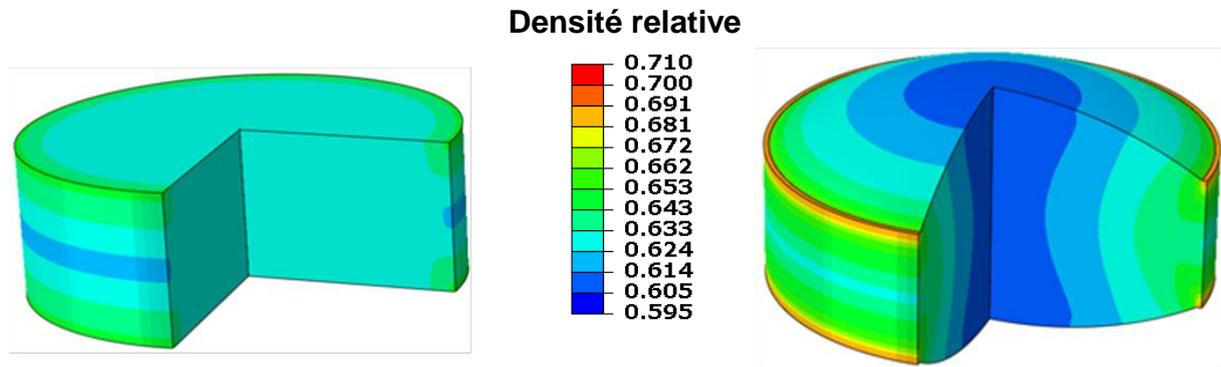


Figure 22: Résultats FEM : Comparaison entre les répartitions de densité dans un comprimé plat et un comprimé biconvexe. Le produit modélisé est le phosphate de calcium anhydre et la pression de compression vaut 150 MPa. Les comprimés ont un diamètre de 8 mm et le rayon de courbure du biconvexe vaut 8 mm.

De plus à partir de cette approche simplifiée, nous pouvons immédiatement envisager l'influence d'un changement de courbure du poinçon. En effet, plus le poinçon est courbe, c'est-à-dire plus son rayon de courbure est faible, plus l'effet sur la déformation relative sera prononcé. On peut donc prévoir que l'hétérogénéité de densité ainsi que la sous densification au centre seront d'autant plus marquées que le rayon de courbure sera faible. Ceci est confirmé par l'observation de la Figure 23. Sur cette figure on remarque que la zone la moins dense du comprimé se situe au centre de la calotte.

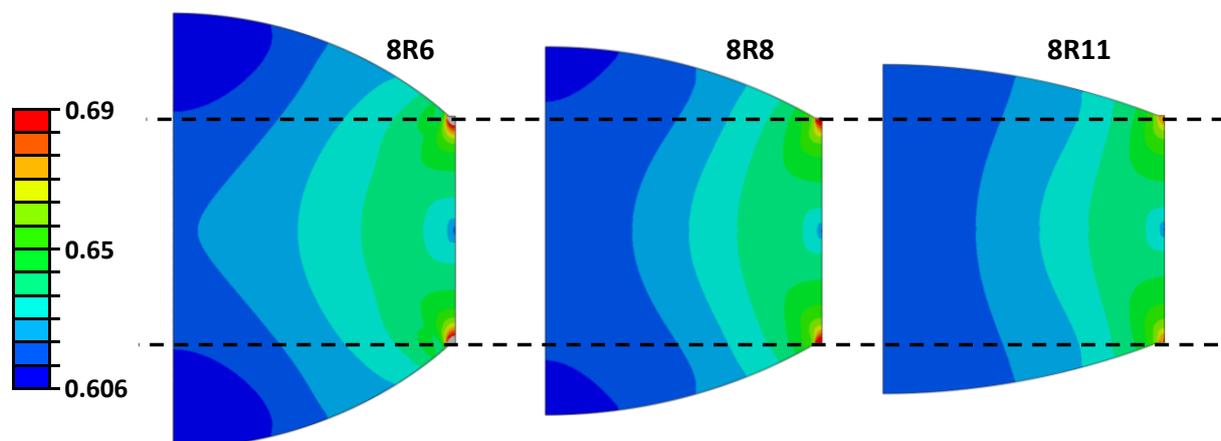
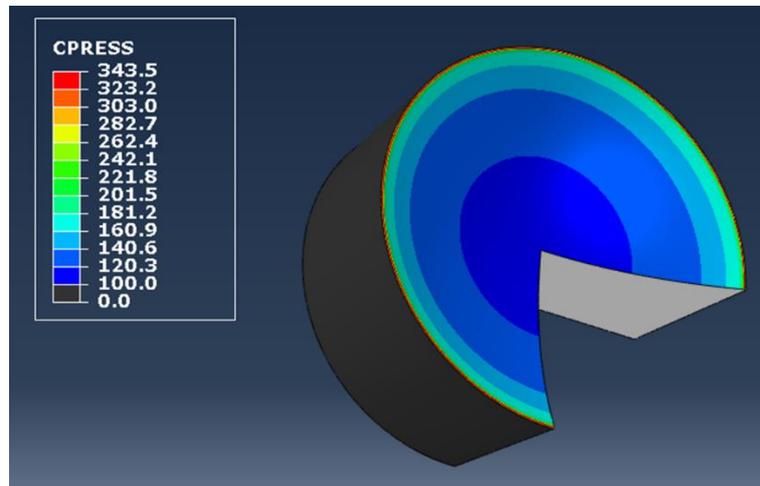


Figure 23: Evolution de la répartition de densité dans les comprimés biconvexes en fonction de la courbure des poinçons. La nomenclature classique des poinçons XRY signifie que le poinçon a un diamètre X et un rayon de courbure Y

L'image de la répartition de densité dans le comprimé nous donne aussi l'image de la répartition des contraintes à la surface du poinçon. La contrainte est loin d'être homogène à la surface du poinçon. Un exemple de cette répartition à partir de la représentation de la pression de contact est donné sur la Figure 24. Comme il était possible de prévoir, c'est au centre de la calotte que la contrainte est la plus faible.



*Figure 24: Exemple de répartition de contrainte sur la surface active du poinçon au sommet de compression pour un comprimé biconvexe. La variable représenté est la pression de contact(MPa). Une symétrie de 270° a été appliquée pour permettre à la fois la visualisation de la répartition de la variable et celle de la courbure du poinçon.*

Ces répartitions de densité et de contrainte ont évidemment des conséquences importantes sur la compression elle-même et sur certains problèmes classiques. Prenons par exemple le cas du collage en compression. Celui-ci correspond au fait que, pour certains produits, une partie de la poudre reste collée sur le poinçon au cours de la compression. Il s'agit d'un phénomène extrêmement complexe car multiparamétrique. Néanmoins, il est généralement reconnu que le collage diminue lorsque l'on augmente la pression de compression. Il est d'ailleurs classique industriellement, lorsque le collage se manifeste, d'augmenter transitoirement la pression de compression pour éliminer la couche collée (action connue sous le nom de « Shocking the press ») (Tousey, 2003). Du fait de la répartition de contrainte à la surface d'un poinçon biconvexe, la contrainte est plus faible au centre comme nous venons de le voir. Ce fait explique donc que dans le cas des poinçons biconvexes, le collage soit généralement observé à l'intérieur de la calotte et non sur les bords (Tousey, 2003).

L'autre variable qui nous a intéressés dans cette étude est l'épaisseur du comprimé. C'est une variable qui est généralement peu considérée dans les études sur la compression à part pour son

rôle sur les problèmes de frictions. Pourtant dans le cas des comprimés biconvexes c'est une variable extrêmement importante. Ce rôle avait notamment été démontré par Sugimori et al. dans leurs études sur le décalottage (Sugimori et al., 1989). Il s'agit d'une des rares études prenant en compte l'épaisseur du comprimé. Dans cette étude purement expérimentale, les auteurs s'intéressent plus particulièrement à l'évolution de la pression radiale en fonction de la pression axiale. Ils montrent tout d'abord que dans le cas d'un comprimé plat, la courbe représentant la pression radiale en fonction de la pression axiale est indépendante de l'épaisseur du comprimé. Par contre, dès que l'on s'intéresse à des poinçons concaves, le fait de changer l'épaisseur change l'évolution de la pression radiale. Ceci signifie donc que changer l'épaisseur d'un comprimé biconvexe revient aussi à changer les contraintes qui lui sont appliquées en cours de compression. On peut donc s'attendre à des changements au niveau de la texture même du comprimé et donc notamment au niveau des répartitions de densité.

Un exemple de l'évolution de la répartition de densité dans les comprimés biconvexes en fonction de l'épaisseur est présenté Figure 25. Comme prévu la distribution de densité à l'intérieur du comprimé est affectée par l'épaisseur. Pour avoir une idée plus quantitative, la Figure 26 nous montre l'évolution de la distribution de la densité le long du diamètre coupant le comprimé en 2 dans le cas du comprimé plat et du comprimé biconvexe. Dans le cas du comprimé plat, l'influence de l'épaisseur est faible et l'on observe partout une légère diminution de la densité relative quand l'épaisseur augmente. Ceci s'explique facilement par l'augmentation des frottements au niveau de la matrice du fait de l'épaisseur. Par contre dans le cas du comprimé biconvexe, plus l'épaisseur diminue, plus la densité relative au centre diminue et plus elle augmente au bord.

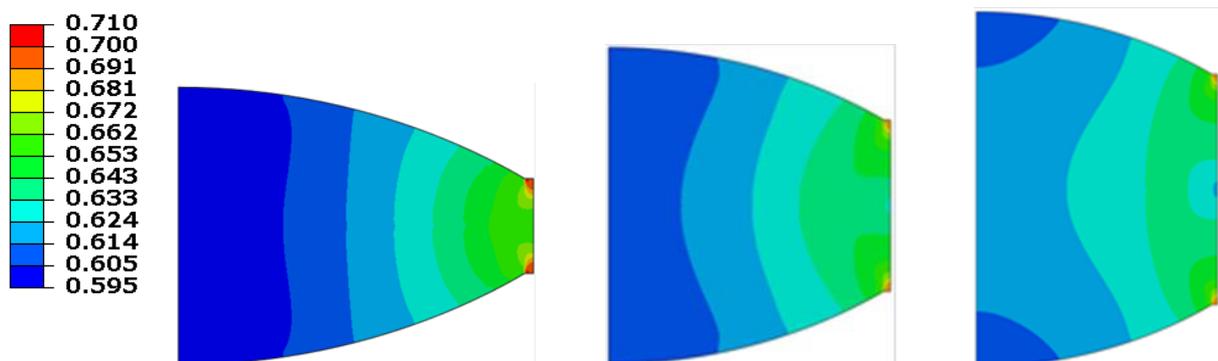


Figure 25: Influence de l'épaisseur sur la répartition de densité dans un comprimé biconvexe. Exemple de simulation pour du phosphate de calcium anhydre comprimé à 150MPa avec des poinçons 8R8.

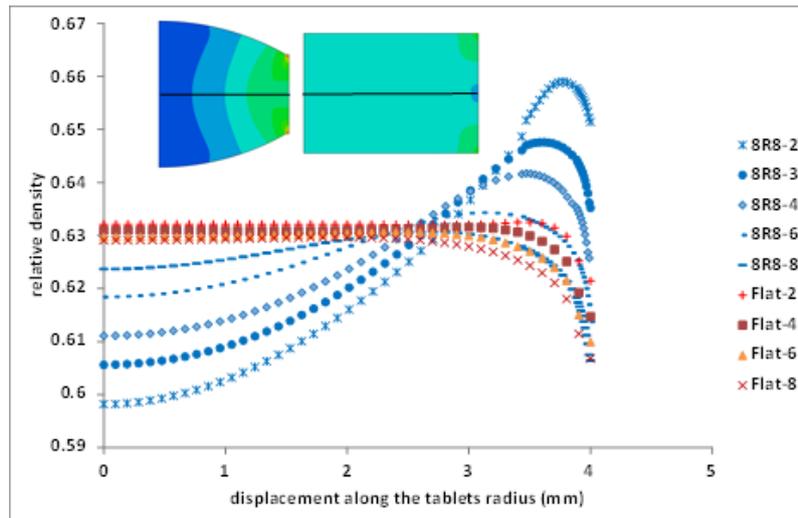


Figure 26: Evolution de la densité relative le long du rayon du comprimé en fonction de l'épaisseur. Cas de comprimé plats (flat) et biconvexes (8R8). Dans chaque cas, le chiffre suivant le nom correspond à la hauteur de remplissage dans la simulation. Ce chiffre augmente donc avec l'épaisseur du comprimé.

Ces résultats ont une conséquence très importante sur l'étude des comprimés biconvexes notamment quand on pense aux propriétés de résistance mécanique. Nous aborderons plus en détails cette problématique dans la deuxième partie mais nous pouvons déjà en dire un mot. Dans le cas des comprimés cylindriques plats, on caractérise généralement leur résistance à la traction (tensile strength,  $\sigma_r$ ) à partir du test de rupture diamétrale (Fell and Newton, 1970). A partir de la force à rupture mesurée (F), la résistance à la traction, pour un comprimé de diamètre D et d'épaisseur h est obtenue à l'aide l'équation suivante :

$$\sigma_r = \frac{2F}{\pi Dh} \quad (20)$$

Les dimensions du comprimé plat n'ayant que peu d'influence sur sa structure, tant que la pression utilisée pour le fabriquer est la même l'utilisation d'une telle formule a un sens.

Les choses se compliquent dans le cas des comprimés biconvexes. A la fin des années 80, des auteurs ont essayé de développer une équation appliquée au comprimé biconvexe, équation qui est d'ailleurs entrée à la pharmacopée américaine (Pitt et al., 1988). Plus récemment, d'autres auteurs ont essayé d'améliorer cette équation (Razavi et al., 2015; Shang et al., 2013a, 2013b). Le point de départ de l'ensemble de ces études est que la résistance à la traction du comprimé plat est la même que celle du comprimé biconvexe si ils sont réalisés dans des conditions de compression similaire (cinématique, force). Les auteurs cherchent alors à développer une équation intégrant les différentes variables géométriques du comprimé biconvexe pour retrouver, à partir de la force de rupture du comprimé biconvexe, la résistance à la traction du

comprimé plat. D'après les résultats que nous venons de présenter, cette approche présente deux problèmes majeurs.

Tout d'abord, il n'est pas possible de comparer les résistances à la traction des comprimés plats et des comprimés biconvexes car leurs structures sont totalement différentes (Figure 22). La densité relative au centre du comprimé, où est sensé s'initier la rupture, est notamment différente dans les deux cas. On ne peut donc pas poser comme hypothèse que les deux formes ont la même contrainte de traction. De plus, nous venons de montrer que lorsque l'on change l'épaisseur d'un comprimé biconvexe, on change aussi sa structure. Supposer que deux comprimés biconvexes d'épaisseurs différentes mais obtenus à la même pression ont la même résistance à la traction est donc aussi erroné. A notre sens, ces approches devraient être évitées car fondamentalement incorrectes.

En conclusion de cette partie, nous pouvons dire, grâce à la simulation numérique, que l'étude du comprimé biconvexe est tout à fait particulière. D'une part, il est dangereux d'essayer d'appliquer à celui-ci des résultats générés sur des comprimés plats. D'autre part, deux comprimés biconvexes de tailles différentes, même s'ils ont été obtenus sous la même pression sont des objets différents, c'est-à-dire que leurs propriétés mécaniques ne sont pas les mêmes. L'influence de la taille ne doit jamais être négligée dans l'étude de tels comprimés.

### ***3.2. Evolution de la pression radiale lors de la compression du comprimé biconvexe : approche du mécanisme de décalottage [10]***

Comme nous l'avons évoqué plus haut, les études publiées suggéraient qu'en cours de compression, la pression radiale évoluait de manière différente entre les comprimés plats et les comprimés biconvexes. En fait deux études ont été publiées sur le sujet avec des résultats contradictoires (Abdel-Hamid and Betz, 2013; Sugimori et al., 1989). Les études s'intéressent généralement à deux variables : la pression radiale maximale (maximum die pressure, MDP) et la pression radiale résiduelle (residual die pressure, RDP). Nous avons repris ces mesures expérimentales afin de comprendre l'évolution des MDP et RDP en fonction de la géométrie. Les résultats sont présentés sur la Figure 27. Pour des raisons expérimentales liées à notre mesure de pression radiale sur le simulateur de compression Stylcam et pour éviter des effets d'épaisseur comme vu plus haut, tous les comprimés de l'étude ont la même hauteur de tranche au sommet de compression (3.5mm). Comme nous pouvons le voir, le fait d'utiliser des

poinçons biconvexes diminue légèrement la MDP et augmente la RDP. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Sugimori et al. (Sugimori et al., 1989).

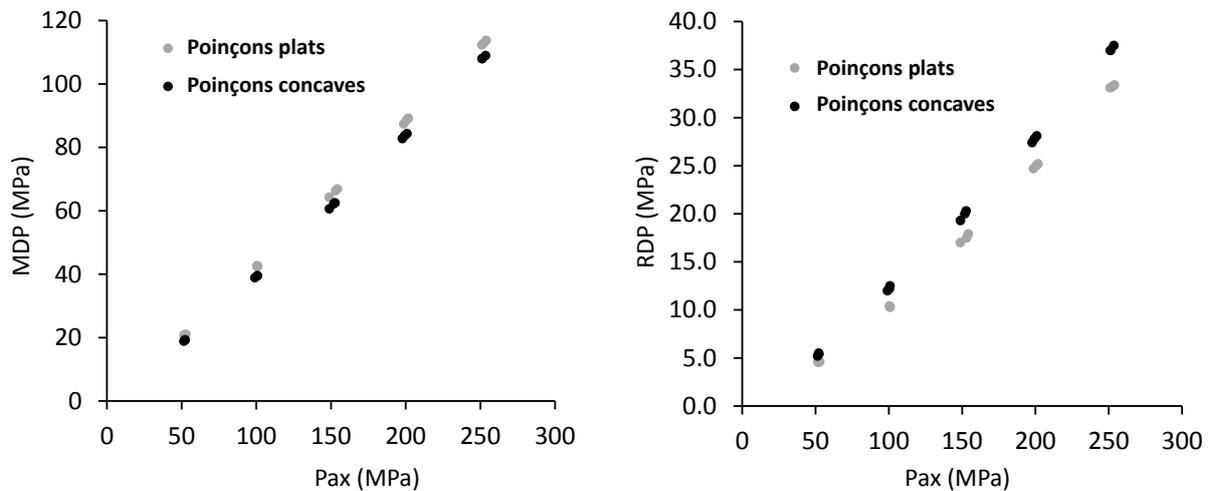


Figure 27: Evolution expérimentale de la pression radiale maximale (MDP, gauche) et de la pression radiale résiduelle (RDP, droite) en fonction de la pression axiale d'obtention du comprimé pour des comprimés plats et biconvexes. Le produit utilisé est le phosphate de calcium anhydre et tous les comprimés ont été obtenus avec une épaisseur au sommet de compression de 3.5mm.

Mais, outre les valeurs ponctuelles de MDP et RDP, l'instrumentation des presses permet de suivre l'ensemble du cycle de compression. En observant celui-ci attentivement nous nous sommes aperçus que dans le cas des comprimés biconvexes, la fin de la décompression donnait lieu à un phénomène tout à fait singulier. En effet, comme nous pouvons le voir sur la Figure 28, alors qu'à la fin de la décompression, la pression radiale varie de manière monotone dans le cas des poinçons plats, pour les poinçons convexes on observe une légère augmentation transitoire, signe qu'un phénomène, lié à la géométrie du comprimé, apparaît en fin de décompression.

Afin de comprendre ce phénomène nous avons utilisé la simulation numérique. Les essais correspondants à la Figure 28 ont été simulés. Les courbes simulées sont présentées sur la Figure 29. Nous voyons tout d'abord que la simulation prévoit pour la MDP et la RDP les mêmes évolutions que celles obtenues expérimentalement. De plus on observe également dans le cas des comprimés biconvexes, une augmentation transitoire de la pression radiale en fin de décompression. Grâce à cette observation, il nous a alors été possible de nous intéresser aux phénomènes se passant dans la matrice au moment de cette augmentation à fin de les comprendre.

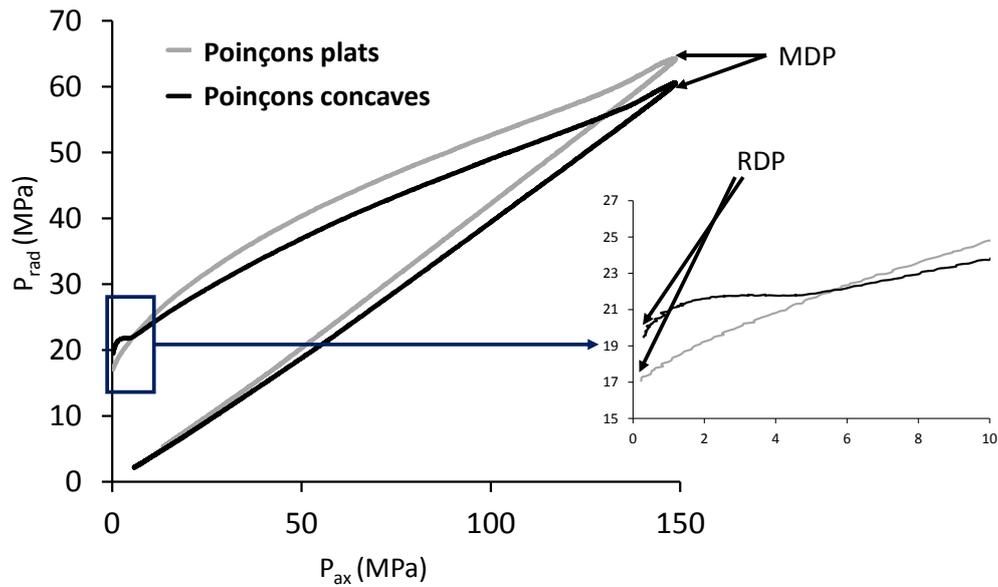


Figure 28: Evolution expérimentale de la pression radiale en fonction de la pression axiale pour les poinçons concaves et les poinçons plats.

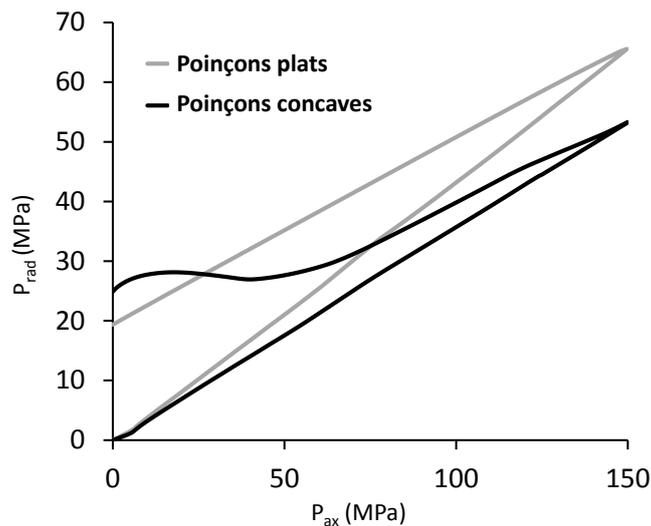


Figure 29: Evolution, en simulation numérique, de la pression radiale en fonction de la pression radiale pour les poinçons concaves et les poinçons plats.

En fait l'observation de la fin de la décompression durant la simulation numérique nous a permis de voir que le recouvrement élastique est tout à fait particulier dans le cas des comprimés biconvexes. Pour les comprimés plats, le contact entre le poinçon et le comprimé est perdu à peu près simultanément sur l'ensemble de la surface de contact au moment où la pression axiale devient nulle. Dans le cas des poinçons concaves, les poinçons perdent petit à petit le contact avec le comprimé, d'abord sur le bord, puis progressivement sur l'ensemble de la surface. Le déroulé de cette étape peut être observé Figure 30. Cette perte de contact graduelle, qui a lieu

avant que la pression axiale ne soit nulle, a pour conséquence une augmentation transitoire de la contrainte radiale que nous avons pu observer expérimentalement mais aussi par MEF.

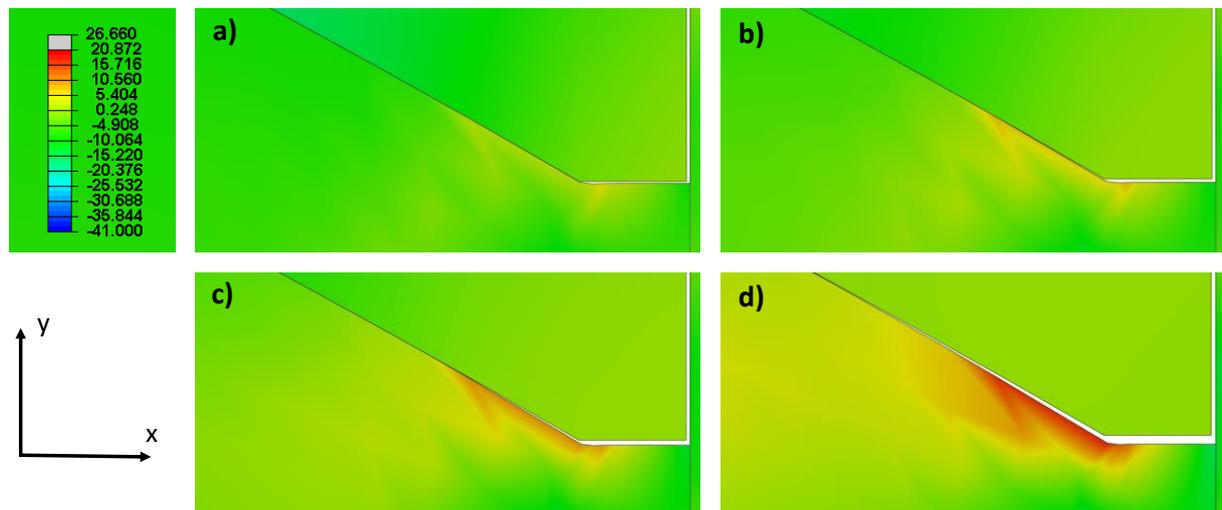


Figure 30: Observation en simulation numérique de la fin de la décompression pour le comprimé biconvexe. Les figures a, b, c et d sont dans l'ordre chronologique. Chacune des quatre images montre un agrandissement du bord de la partie supérieure du comprimé (sur chaque image, le comprimé est en bas et le poinçon en haut). L'échelle de couleur représente la valeur de la contrainte de cisaillement  $\tau_{xy}$ .

Du point de vue mécanique, cette décompression particulière est due au recouvrement élastique de la calotte. En effet, alors que la partie centrale du comprimé (épaisseur de la tranche) est contrainte par la matrice, la calotte a, pour sa part, la possibilité de subir un recouvrement élastique à la fois axial et radial. Le recouvrement radial explique que le contact ne soit pas perdu en même temps en tous points de la calotte. Mais outre le fait d'expliquer les observations faites sur le cycle compression, ce recouvrement élastique a une conséquence importante sur les contraintes dans le comprimé après décompression. En effet comme on peut le voir sur la Figure 30, ce recouvrement élastique particulier provoque le développement d'une contrainte de cisaillement à la limite entre la calotte et le « trottoir » du comprimé (partie plate après la calotte). Or c'est exactement l'endroit où a lieu la rupture qui correspond au phénomène de décalottage des comprimés biconvexes.

Ces observations nous permettent donc de mettre en lumière un mécanisme qui conduit au décalottage des comprimés biconvexes. Ce mécanisme avait d'ailleurs déjà été proposé dans la littérature (Hiestand et al., 1977; Wu et al., 2008). C'est le recouvrement élastique particulier du comprimé biconvexe qui, conduisant au développement d'une contrainte de cisaillement au bord de la calotte, est probablement à l'origine de sa tendance au décalottage. Analyser ce mécanisme nous permet de plus de mieux comprendre les paramètres qui vont influencer sur le phénomène.

Etant donné la manière dont se développe la contrainte de cisaillement, il paraît évident que celle-ci sera d'autant plus forte que la courbure du poinçon est grande, ce qui correspond bien aux observations expérimentales sur le décalottage dont on sait qu'il augmente avec la courbure du poinçon. De plus, la contrainte de cisaillement sera d'autant plus forte que la contrainte radiale sera forte et le recouvrement élastique important. Néanmoins il convient d'être prudent sur cette dernière conclusion car la pression radiale résiduelle n'est pas indépendante du recouvrement élastique et notre expérience montre qu'ils varient souvent en sens inverse. Il conviendra donc de toujours considérer ces deux variables en même temps et non de manière isolée.

### ***3.3. Influence de la phase d'éjection sur le phénomène de décalottage***

L'étude précédente nous a permis de confirmer le mécanisme qui conduit au décalottage du comprimé biconvexe. Néanmoins, dans le cas d'une compression symétrique, les résultats précédents prévoient une rupture sur les deux faces du comprimé. Notre expérience montre cependant que, même dans le cas d'une compression complètement symétrique, comme celle obtenue sur nos simulateurs de compression, il arrive que le décalottage soit asymétrique et que la rupture ait lieu sur la face supérieure, c'est-à-dire sur la face qui est éjectée en premier. Le mécanisme précédent ne nous permet pas d'expliquer cette dissymétrie.

Une des raisons de cette dissymétrie pourrait être l'influence de la phase d'éjection qui est pour sa part fondamentalement dissymétrique. Nous nous sommes donc intéressés à l'évolution des contraintes dans le matériaux au cours de la phase d'éjection et notamment à l'évolution de la contrainte de cisaillement définie plus haut.

Les phénomènes que nous allons observer sont en fait tous dus au recouvrement élastique du comprimé biconvexe tel que nous l'avons déjà décrit. Comme développé au paragraphe précédent, la calotte du comprimé possède une part de recouvrement élastique radial que n'a pas le centre du comprimé, ce qui explique le décollement progressif entre le poinçon et le comprimé. La conséquence, en termes géométriques, est que le poinçon et le comprimé n'ont, après relâchement de la contrainte axiale, plus la même courbure. Plus exactement, la courbure du comprimé est plus forte que celle du poinçon. De ce fait au moment où le poinçon inférieur remonte pour l'éjection (on supposera dans ce raisonnement que le poinçon inférieur a complètement reculé, comme c'est le cas sur le simulateur stylcam), le contact entre le poinçon et le comprimé va d'abord se faire au centre de la calotte. Du fait des frictions entre la matrice

et le comprimé, il faut une force suffisante pour que le comprimé dans son ensemble monte dans la matrice (force d'éjection). Tant que la force exercée par le poinçon inférieur est inférieure à la force d'éjection, la partie centrale du comprimé ne se met pas en mouvement. Le mouvement du poinçon provoque donc une déformation du comprimé.

Ceci peut être aisément observé sur les simulations numériques. En fait cette déformation a plusieurs conséquences. Tout d'abord, la surface de contact entre le poinçon inférieur et le comprimé augmente. C'est ce que montre la Figure 31 sur laquelle le contact est représenté en échelle de couleur à partir de la variable CPRESS qui indique la présence d'une pression de contact entre deux surfaces. Comme on peut le voir, la surface de contact augmente avec le temps jusqu'à ce que la force d'éjection soit atteinte. Alors le comprimé dans son ensemble se met en mouvement.

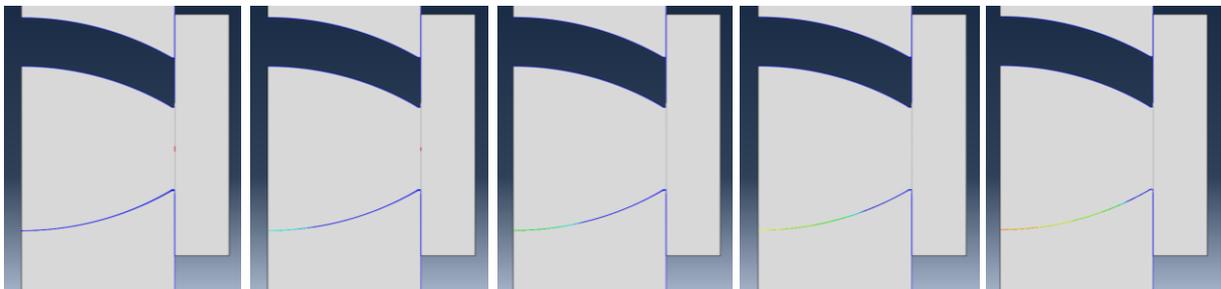


Figure 31: évolution du contact entre le poinçon inférieur et le comprimé au cours du début de l'éjection. Les images sont dans l'ordre chronologique de la gauche vers la droite. La variable représentée en couleur est la contrainte de contact CPRESS.

Le plus intéressant dans ce phénomène est la conséquence de la déformation du comprimé sur les contraintes de cisaillement en bord de calotte. La Figure 32 représente la même série d'images que pour la Figure 31, mais la variable utilisée est la contrainte de cisaillement. Les valeurs indiquées sur les images représentent les valeurs des contraintes de cisaillement maximales, qui sont situées en bord de calotte sur les deux faces du comprimé. Les deux valeurs sont à peu près égales en valeur absolue sur la première image, ce qui est attendu pour une compression symétrique (la différence de signe est uniquement due à l'orientation). Sur les images suivantes, on peut voir que lorsque que le poinçon inférieur monte et que donc le comprimé se déforme, la contrainte de cisaillement augmente sur la face supérieure et diminue sur la face inférieure. Ainsi, au début de la phase d'éjection, l'augmentation de la contrainte de cisaillement peut accentuer le risque de décalottage sur la face supérieure. Ceci permet d'expliquer que le décalottage puisse n'avoir lieu que sur la face supérieure.

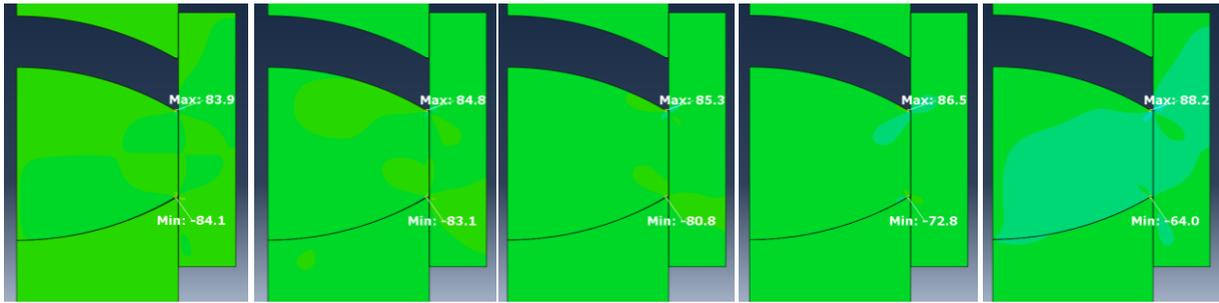


Figure 32: évolution de la contrainte de cisaillement au bord de la calotte au cours du début de l'éjection. Les images sont dans l'ordre chronologique de la gauche vers la droite.. L'échelle de couleur représente la contrainte de cisaillement  $\sigma_{xy}$ .

Mais, grâce à cette visualisation du mécanisme à travers lequel la phase d'éjection peut intervenir dans le mécanisme de décalottage, il est possible d'interpréter aussi d'autres tendances qui sont connues par de l'homme de l'art. Nous venons de dire qu'il y a déformation du comprimé à cause de la force exercée par le poinçon inférieur et du fait que, tant que cette force est inférieure à la force d'éjection, la partie centrale du comprimé reste immobile. Ainsi, plus la force nécessaire à l'éjection est élevée, et plus le comprimé pourra être déformé, ce qui augmentera le risque de décalottage. Donc tout ce qui augmentera la force d'éjection augmentera le risque de décalottage.

La force d'éjection peut s'exprimer à partir de l'équation 18 que nous avons utilisée pour le calculer le coefficient de friction  $\mu$ . Sachant que la force supérieure est nulle on peut réécrire l'équation 18 au moment de l'éjection de la manière suivante :

$$F_{ej} = \mu \pi D w \sigma_{rad} \quad (21)$$

avec  $F_{ej}$ , la force d'éjection,  $D$  le diamètre du comprimé,  $w$  la hauteur de tranche du comprimé,  $D$  son diamètre et  $\sigma_{rad}$  la pression radiale résiduelle. Donc pour un même comprimé (c'est-à-dire sans changer les variables géométriques dont l'influence est complexe) la force d'éjection augmente avec le coefficient de frottement et la pression radiale. Nous retrouvons là un effet bien connu qui est celui du décalottage des produits mal ou trop peu lubrifiés. Par ailleurs, l'effet de la pression radiale résiduelle se surajoute au fait qu'elle est aussi un facteur d'apparition de la contrainte de cisaillement.

La vision précédente était basée sur une vision d'équilibre statique. Mais, il est aussi connu que la cinématique joue un rôle essentiel dans le décalottage. Or, elle a aussi une influence sur la force d'éjection à cause d'effets d'inertie. La Figure 33 montre le signal d'éjection pour un lactose granulé lubrifié à deux vitesses d'éjection, une lente et une rapide. Comme on peut le voir, l'augmentation de la vitesse provoque une augmentation de la force d'éjection, ce que l'on

peut retrouver dans la littérature (Sun, 2015), mais aussi l'apparition d'oscillation qui signe un comportement de type « stick-slip ». Evidemment ce type de sollicitations cycliques est aussi en faveur de l'apparition du décalottage.

Ainsi, à travers cet exemple, nous voyons comment l'analyse de la phase d'éjection au travers de la simulation numérique nous permet d'interpréter l'influence de certains paramètres expérimentaux sur le phénomène de décalottage.

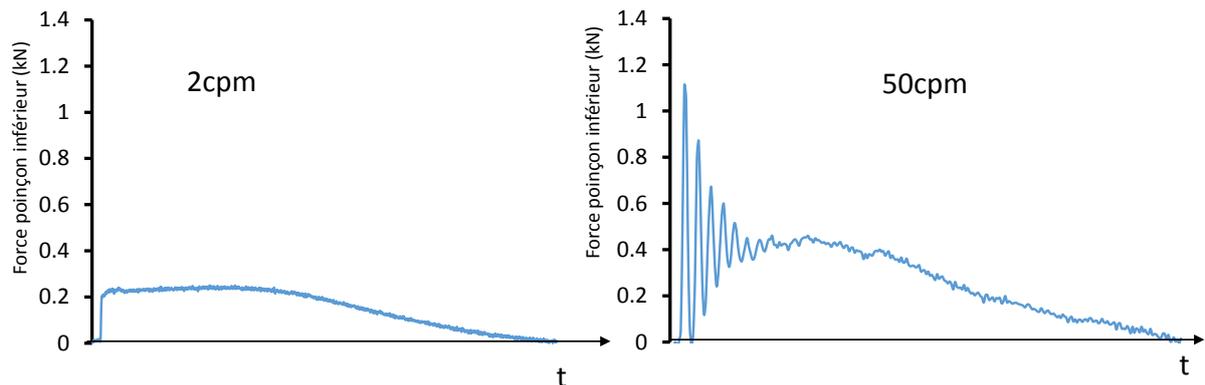


Figure 33: évolution du signal d'éjection en fonction de la vitesse d'éjection. Le produit comprimé est du lactose monohydrate lubrifié à 1% avec du stéarate de magnésium. La vitesse est indiquée en comprimés par minute (cpm). La vitesse de 50cpm est la vitesse maximale du simulateur de compression stylcam.

### 3.4. *Interprétation d'un autre mode de rupture des comprimés : le laminage [2]*

Grâce à la simulation numérique il est possible d'avoir une idée de la contrainte dans le matériau au cours de tout le cycle de compression et notamment après relaxation de la contrainte axiale. C'est ce que nous avons utilisé dans les paragraphes précédents pour comprendre le mécanisme du décalottage. Cependant la contrainte de cisaillement n'est pas la seule qui est susceptible de provoquer la rupture du comprimé. En effet il existe dans le matériau d'autres contraintes comme des contraintes de traction. La Figure 34 montre les contraintes normales de traction dans la direction parallèle à la direction de compression pour des comprimés d'épaisseur différentes obtenus sous la même contrainte de compression.

Comme on peut le voir, pour des épaisseurs suffisamment faibles, il y a apparition au centre du comprimé de contraintes de tractions. Les valeurs de ces contraintes, même si comme discuté plus haut elles ne sont pas forcément quantitativement exactes, donnent des ordres de grandeurs similaires aux contraintes obtenues lors des tests de ruptures diamétrales. Ce type de contraintes

est donc susceptible de faire apparaître des fissures au centre du comprimé. De plus l'apparition de ces contraintes semble sensible à la hauteur et le phénomène pourrait être accentué par des épaisseurs faibles d'autant que celles-ci favorisent l'apparition de zones de densités faibles au centre du comprimé comme vu plus haut.

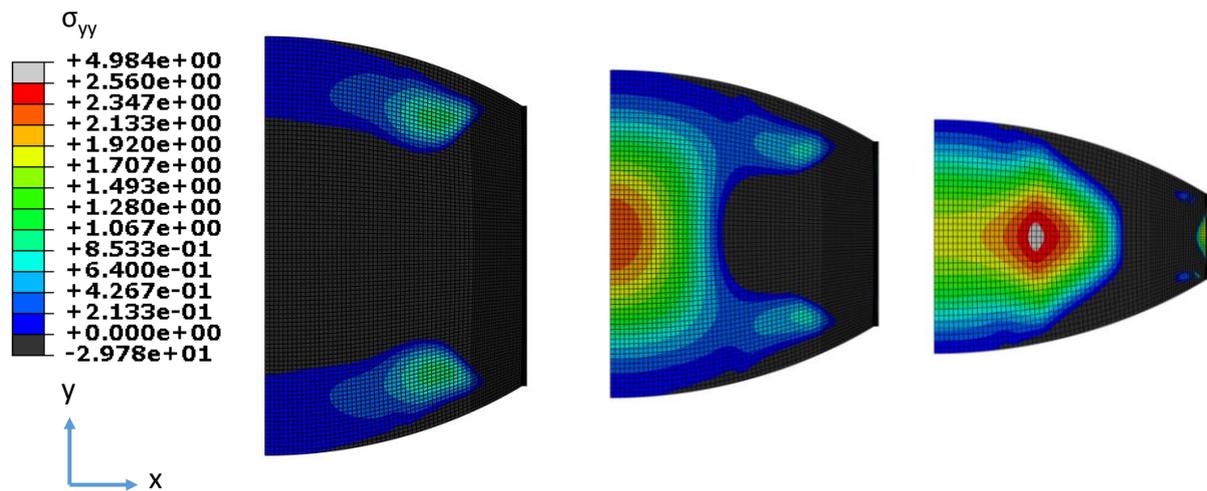


Figure 34: Contraintes de traction résiduelles dans le matériau pour différentes épaisseurs. Les simulations ont été réalisées à l'aide avec les paramètres du phosphate de calcium anhydre et une pression de compression de 150MPa.

Pour vérifier cette prédiction, nous avons réalisé des comprimés biconvexes avec du phosphate de calcium anhydre lubrifié en utilisant des poinçons 12R12. Nous avons utilisé 4 hauteurs de remplissage afin de faire, sous 4 contraintes de compression, des comprimés de hauteurs différentes. Pour chaque série de comprimés sortant intègres de la matrice, nous avons réalisé le test de rupture diamétrale afin d'observer l'intérieur du comprimé. La Figure 35 montre pour chaque hauteur de remplissage et chaque contrainte de compression une photo d'un comprimé obtenu.

Les résultats obtenus sont tout à fait cohérents avec ce que l'on pouvait prévoir à partir des simulations. Si l'on prend par exemple les comprimés à 150MPa. Les masses  $m_2$ ,  $m_3$  et  $m_4$  donnent des comprimés qui apparaissent intacts alors que le comprimé de masse  $m_1$  semble présenter une fissure au centre (qui n'était pas visible avant sa rupture par compression diamétrale). Si l'on augmente la pression, les comprimés de masse  $m_1$  sortent laminés, ceux de masse  $m_2$  et  $m_3$  commencent à présenter des fissures au centre alors que celui de masse  $m_4$  est intact. La même logique se poursuit pour les pressions supérieures.

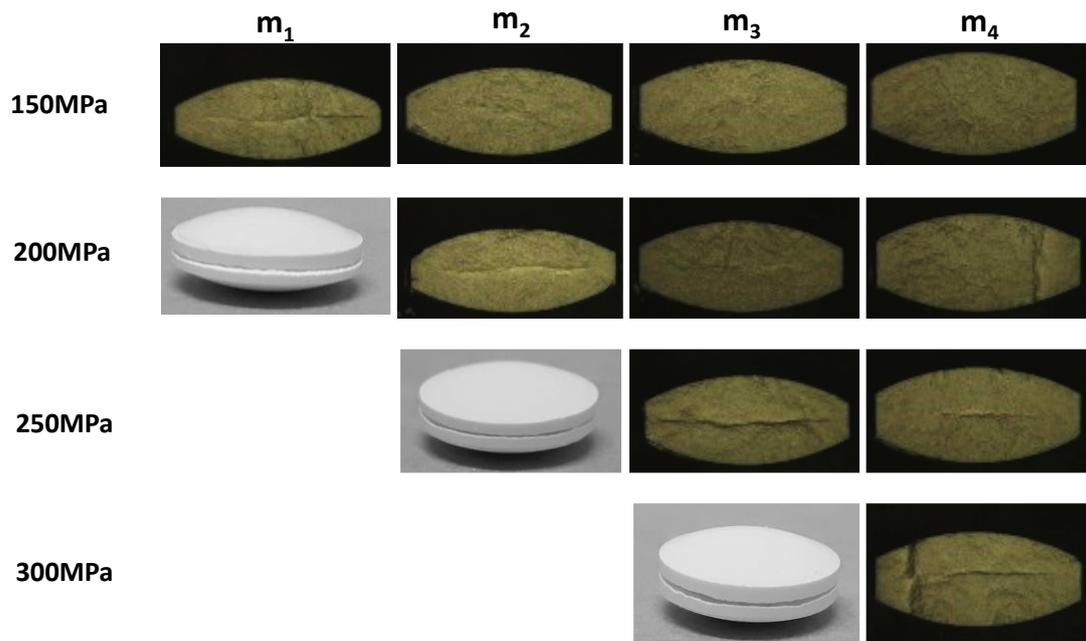
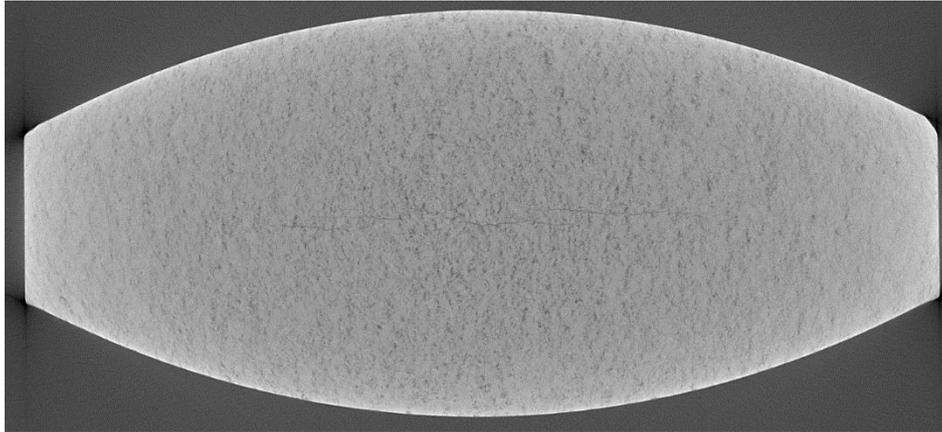


Figure 35: Etude du laminage de comprimé. Influence de la masse (et donc de la hauteur de tranche) et de la pression de compression.

Dans les cas où les fissures ne provoquent pas le laminage complet du comprimé, il n'est pas possible de voir la fissure sur les comprimés en sortie de machine, raison pour laquelle nous avons cassé les comprimés. Afin d'observer les fissures sur le comprimé sans le casser, il est nécessaire de recourir à d'autres techniques d'imagerie comme la tomographie X. Ceci a pour but notamment de s'assurer que les fissures observées ne sont pas dues au test de rupture diamétrale employé. Nous avons pu réaliser la tomographie d'un comprimé correspondant à la masse  $m_3$  et à la pression 200 MPa. Sur la Figure 35, ce type de comprimé apparaît légèrement fissuré. Une des projections de la tomographie est présentée Figure 36. Le cliché montre nettement que le comprimé possède effectivement une fissure au centre, fissure qui ne semble pas rejoindre les bords du comprimé. Ceci explique que ce comprimé semble intact. L'image est donc cohérente avec les données précédentes et permet de confirmer définitivement le mécanisme de ce type de rupture. L'initiation a lieu au centre du comprimé du fait des contraintes de traction résiduelles dans le matériau. En fonction des paramètres (épaisseurs, pression, etc.), cette fissure peut ensuite se propager jusqu'au bord, provoquant alors le laminage complet du comprimé. Il est à noter que ce type de fissure se retrouve dans la littérature (Osamura et al., 2017).



*Figure 36: visualisation par Tomographie X de l'intérieur d'un comprimé de phosphate de calcium présentant une fissure au centre.*

A partir du mécanisme précédent il est possible de déduire l'influence de différents paramètres sur l'apparition ou non de la fissure. Mécaniquement, l'apparition de ces contraintes de traction au centre du comprimé est due à la pression radiale résiduelle. Ainsi ce phénomène est d'autant plus susceptible d'intervenir que le produit possède une pression radiale résiduelle forte, ce qui est le cas pour le phosphate de calcium anhydre considéré dans l'exemple. Les paramètres qui ont une influence sur la pression radiale résiduelle sont donc aussi susceptibles d'accentuer le risque de rupture. C'est le cas de l'épaisseur (la RDP augmente quand l'épaisseur diminue) et de la pression axiale maximale. Nous avons déjà vu que ce type de rupture est favorisé par une faible épaisseur de comprimé et une pression de compression élevée. On peut aussi prévoir que l'augmentation de la courbure du comprimé favorisera l'apparition des fissures. Ceci signifie que ce type de rupture est favorisé par le même type de paramètres que le décalottage et que les deux mécanismes risquent donc d'être en concurrence. Dans les faits, il nous est effectivement déjà arrivé d'observer les deux phénomènes simultanément sur des comprimés. Un exemple de cette double fissuration est présenté sur la Figure 37. On voit nettement sur la photographie que le comprimé considéré présente à la fois les fissures caractéristiques du laminage et celles du décalottage. Ainsi il est possible que certains produits soient plus sensibles à un mode de fissuration qu'à un autre. Mais pour comprendre ce type de comportement, il faudra s'intéresser à la résistance mécanique des comprimés, ce qui sera l'objet de notre deuxième partie.

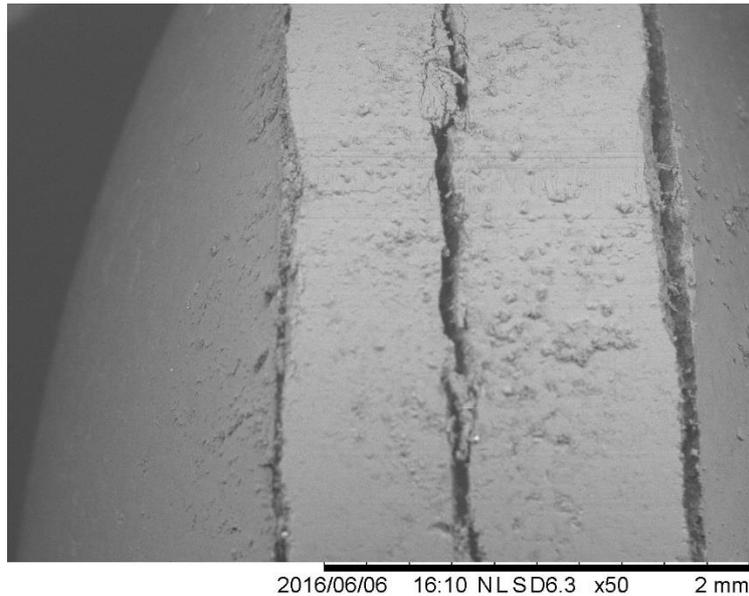


Figure 37: photographie au microscope électronique à balayage d'un comprimé présentant à la fois du décalottage et du laminage. Le produit utilisé est le lactose anhydre lubrifié. Le comprimé a été obtenu sous une pression de compression de 200MPa à l'aide de poinçons 13R10.

#### 4. Analyse critique du modèle de Drucker-Prager Cap

Jusqu'à présent, nous avons vu comment l'utilisation de la simulation numérique, à travers le modèle de Drucker-Prager Cap, permet de rendre correctement compte du cycle de compression et par la suite de proposer des interprétations pour les phénomènes de décalottage ou de laminage. Cette approche est donc particulièrement adaptée à l'étude de la compression. Dans cette dernière partie sur ces études, nous souhaiterions maintenant prendre un peu de recul par rapport au modèle utilisé.

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'implémentation du modèle DPC nécessite la détermination, en fonction de la densité relative, de 4 paramètres plastiques et de deux paramètres élastiques. Nous nous sommes interrogés sur la sensibilité des résultats obtenus aux variations sur les différents paramètres. L'idée est ici de faire ressortir les paramètres importants dans la simulation et de comprendre comment ceux-ci influent sur le résultat final. Nous discuterons séparément le cas des paramètres plastiques et des paramètres élastiques.

##### 4.1. Le cas de la droite de rupture : utilisation du modèle de Cam Clay [5]

Les paramètres plastiques qui permettent de définir les deux surfaces du modèle DPC, à savoir la surface de durcissement et la surface de rupture, sont au nombre de quatre. Au cours de la compression en matrice de la poudre, celle-ci subit un durcissement, c'est-à-dire que les états de contraintes dans le matériau sont sur la surface de durcissement. On peut donc prévoir que

la surface de rupture n'a pas vraiment d'influence sur le comportement lors de compression. Par contre, la surface de rupture peut intervenir lors de la phase de relaxation. Néanmoins, nous n'avons pour l'instant jamais rencontré de cas, au cours de nos recherches, où l'état de contrainte dans un comprimé viendrait à couper la surface de rupture. Nous avons en général observé des comportements dans le domaine élastique. Seul de rares points du comprimé peuvent parfois atteindre la surface de rupture de manière très transitoire. Dans la plupart des cas, on peut donc s'attendre à ce que la surface de rupture n'ait pas non plus de grandes conséquences sur la décompression.

Enfin, et nous anticipons ici sur les résultats qui seront présentés par la suite, la droite de rupture est inspirée du critère de rupture de Drucker-Prager. Il est légitime de se poser la question de son applicabilité générale sur nos comprimés. Est-on sûr que franchir la droite de rupture correspond systématiquement à une rupture effective du comprimé? Nous verrons dans la deuxième partie que cette vision est en fait un peu simpliste.

Les réflexions précédentes amènent à s'interroger sur l'utilité d'avoir dans le modèle une droite de rupture si, d'une part, elle reste en général inutilisée et si d'autre part, quand bien même elle serait utilisée, on peut mettre en doute sa pertinence. D'autant que sa calibration demande l'utilisation de 2 tests de rupture ce qui est consommateur en temps et en produit. Nous avons donc exploré la possibilité de modifier le modèle de manière à éliminer la surface de rupture et de vérifier l'effet que cela aurait sur les résultats.

Pour cette approche, plutôt que d'essayer de modifier directement le modèle de Drucker-Prager Cap nous avons opté pour l'utilisation d'un autre modèle qui est celui de Cam-Clay modifié (MC-C). Nous nous sommes placés dans le cas le plus simple de ce modèle où la surface est une ellipse définie par l'équation suivante :

$$F(p, q) = \left(\frac{p}{a} - 1\right)^2 + \left(\frac{q}{Ma}\right)^2 - 1 = 0 \quad (22)$$

avec  $a$  et  $M$  les deux paramètres plastiques du modèle. On peut définir la pression d'écoulement hydrostatique,  $p_c$ , du modèle MC-C, qui est l'équivalent du  $p_b$  du modèle DPC, par :

$$p_c = 2a \quad (23)$$

La surface du modèle dans le plan  $p, q$  est présentée sur la Figure 38.

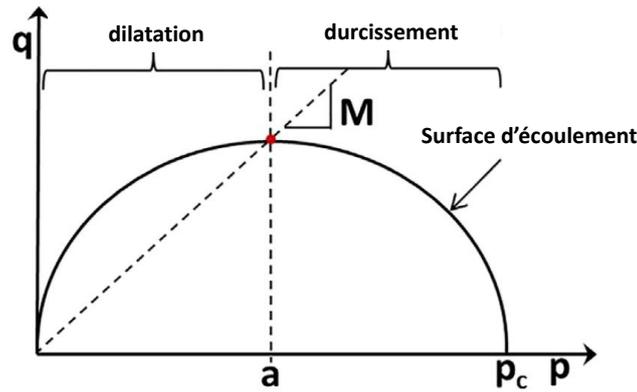


Figure 38: représentation de la surface d'écoulement du modèle MC-C

Le modèle ne possède donc plus que deux paramètres. Il suffit donc de deux conditions pour les déterminer. Comme dans le cas du modèle DPC, la compression en matrice instrumentée nous donne une de ces conditions. La condition de loi associée nous donne une autre condition en nous fixant la pente de la tangente au point précédent. Grâce à ces deux conditions nous pouvons ainsi déterminer les deux paramètres (les détails des calculs sont donnés dans [5]). La calibration du modèle devient donc beaucoup plus simple. Par contre, cette forme du modèle pose un problème numérique à l'origine. En effet, la surface d'écoulement passe par l'origine. Ceci oblige, dans la simulation à donner comme condition initiale une contrainte non nulle sur l'ensemble des éléments. Cette Valeur a été choisi très faible ( $10^{-8}$  MPa) afin qu'elle n'influence pas le résultat final.

Cette étude a été menée sur le phosphate de calcium anhydre et les deux modèles, DPC et MC-C, ont été comparés. Tout d'abord, il est possible de comparer les surfaces obtenues pour les deux modèles. Comme on peut le voir Figure 39, on obtient, après calibration pour les deux modèles, des contraintes d'écoulement hydrostatiques quasiment identiques. Ensuite, la comparaison des surfaces montre que le cap du modèle DPC est quasiment confondu avec l'ellipse de MC-C. Le modèle MC-C nous permet donc bien de remplir les objectifs que nous nous étions fixés au début de ce paragraphe : éliminer la droite de rupture sans changer la surface de durcissement.

Il a ensuite été possible de comparer les résultats obtenus lors des simulations utilisant les deux modèles. Les comparaisons ont été effectuées pour différentes géométries. La Figure 40 présente cette comparaison dans le cas de comprimés biconvexes (11.28R13). Comme on peut le voir, à la fois les cycles de compression et les distributions de densité sont identiques lorsque

l'on utilise l'un ou l'autre des modèles. Comme nous l'avons prévu dans la discussion initiale, la droite de rupture n'a donc pas d'influence sur le résultat de la simulation dans le cas général.

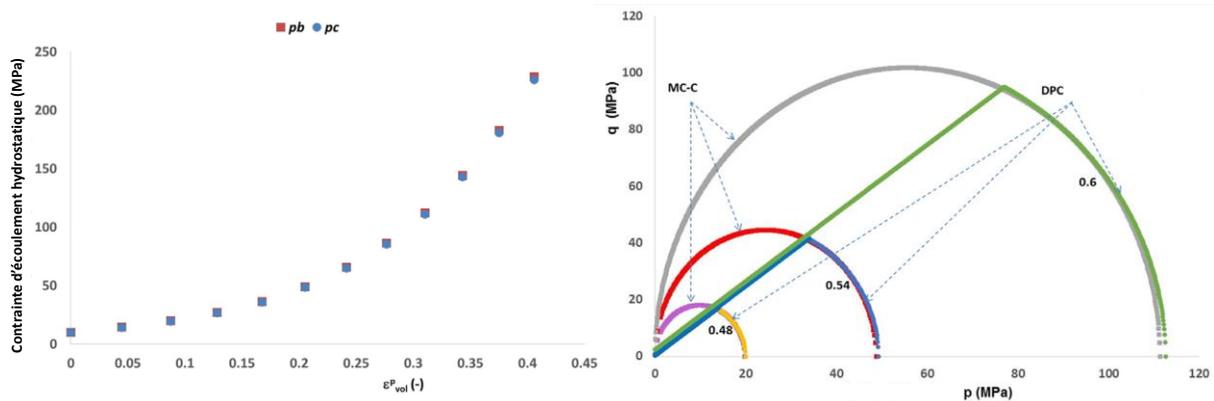


Figure 39: Comparaison des Modèles DPC et MC-C: valeurs des contraintes d'écoulement hydrostatique (gauche) ; surface de ruptures pour différentes densités relatives (droite).

Le modèle MC-C nous permet donc bien de remplir les objectifs que nous nous étions fixés au début de ce paragraphe : éliminer la droite de rupture sans changer la surface de durcissement.

Il a ensuite été possible de comparer les résultats obtenus lors des simulations utilisant les deux modèles. Les comparaisons ont été effectuées pour différentes géométries. La Figure 40 présente cette comparaison dans le cas de comprimés biconvexes (11.28R13). Comme on peut le voir, à la fois les cycles de compression et les distributions de densité sont identiques lorsque l'on utilise l'un ou l'autre des modèles. Comme nous l'avons prévu dans la discussion initiale, la droite de rupture n'a donc pas d'influence sur le résultat de la simulation dans le cas général.

Ainsi, si comme nous le verrons par la suite, on peut mettre en doute l'applicabilité du critère de Drucker-Prager dans nos poudres, l'utilisation du modèle MC-C peut donc être une alternative crédible pour les simulations. En fait, le seul blocage que nous rencontrons pour l'utilisation de MC-C de manière systématique repose dans son implémentation dans le logiciel Abaqus® que nous utilisons. Alors que pour DPC, nous avons pu, à l'aide d'une sous-routine, faire varier les différents paramètres en fonction de la densité relative, ceci n'est pas possible pour le paramètre  $M$  dans le modèle MC-C tel qu'il est implémenté. Ceci n'était pas gênant dans le cas du produit que nous avons utilisé mais peut se révéler problématique dans d'autres cas. Un développement numérique sur le sujet serait donc nécessaire afin de pouvoir utiliser en routine le modèle MC-C.

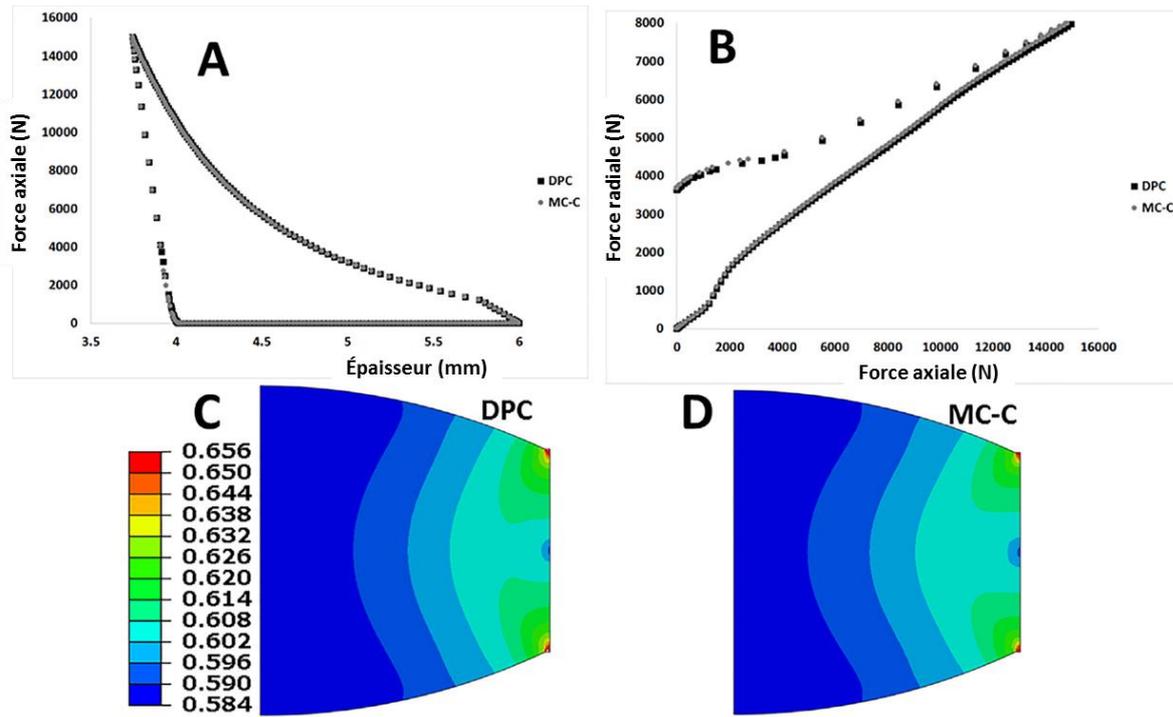


Figure 40: comparaison des résultats de simulation avec les modèles DPC et MC-C. (A) courbe épaisseur force axiale; (B) courbe pression radiale en fonction de pression axiale; (C) distribution de densité pour le modèle DPC; (D) distribution de densité pour le modèle MC-C.

#### 4.2. Le cas des paramètres élastiques [1]

Dans le modèle tel que nous l'utilisons, le comportement élastique est calculé selon les lois de l'élasticité linéaire à l'aide de deux modules élastiques. Une analyse de la littérature montre que les valeurs publiées peuvent varier très fortement notamment en ce qui concerne le ratio de Poisson. Des exemples de paramètres de la littérature sont donnés dans le Tableau 3 pour la cellulose microcristalline et le lactose monohydrate. Les différences entre les valeurs publiées peuvent avoir plusieurs explications, mais il nous semble que l'une des principales tient à la méthode de détermination. Nous avons présenté une méthode de détermination au paragraphe 1.2.1. Nous avons expliqué pourquoi nous avons choisi de réaliser une double compression pour faire ces essais. Or dans la littérature, les auteurs utilisent en général la courbe à la décompression. Celle-ci n'étant pas vraiment linéaire, le résultat de la détermination dépend beaucoup de la portion de la courbe choisie et les valeurs peuvent donc varier fortement.

Nous nous sommes donc interrogés sur les conséquences de telles disparités sur le résultat des simulations numériques. Pour comprendre cette influence, nous devons tout d'abord revenir au déroulé de la simulation. Nous pouvons distinguer trois phases. Au tout début de la simulation, le lit de poudre a un comportement linéaire élastique. Cette phase est purement numérique et est due au fait que nous devons commencer la simulation à une densité relative qui est

supérieure à la densité vrac du produit. Ensuite, se passe la phase de durcissement pendant laquelle tous les points de la poudre présentent un état de contrainte qui se trouve sur une surface de durcissement. Enfin, pendant la décompression, tous les éléments de la simulation possèdent un comportement linéaire élastique.

Tableau 3: Exemples de modules élastiques publiés dans la littérature lors des Etudes MEF pour la cellulose microcristalline et le lactose monohydrate.

cellulose microcristalline (MCC)			
auteurs	E (GPa)	$\nu$	densité relative
(I. c. Sinka et al., 2004)	0.3—8.5	0.02—0.3	0.3—0.97
(Michrafy et al., 2011)	0.5—6	0.02—0.22	0.3—0.82
(Cunningham et al., 2004)	0.1—8.5	0.02—0.3	0.3—0.97
(Han et al., 2008)	0.3—4.2	0.21—0.42	0.47—1
[21]	0.18—2.3	0.22—0.39	0.47—0.926
Lactose monohydrate			
(Michrafy et al., 2002)	4.6	0.17	—
(Wu et al., 2005)	3.57	0.12	0.68—
(LaMarche et al., 2014)	6.51—7.5	0.23—0.24	0.748—0.883

Pour comprendre l'évolution des résultats de la simulation, nous nous sommes principalement intéressés à 4 paramètres : la hauteur finale du comprimé, le recouvrement élastique, la pression radiale maximale et la pression radiale résiduelle. Pour ce faire, nous sommes partis des paramètres que nous avons générés et que l'on retrouve dans [21]. Ces paramètres seront pris comme référence. Ensuite nous avons appliqué à ce jeu de paramètres des variations de plus ou moins 20%, que nous dénommerons E+, E-,  $\nu$ + et  $\nu$ -. A partir des différentes combinaisons possibles, nous avons effectué 9 simulations partant de la même hauteur de poudre et arrivant à la même pression axiale maximale. Ces simulations ont été réalisées sur des comprimés plats.

Dans les phases où le comportement est élastique linéaire, il est facile de prévoir l'influence des paramètres élastiques à partir des équations de l'élasticité linéaire. L'évolution pression axiale en fonction de l'épaisseur peut être calculée à l'aide de l'équation suivante (Wu et al., 2005) :

$$d\varepsilon_{ax} = \frac{1 - \nu - 2\nu^2}{E(1 - \nu)} dP_{ax} \quad (24)$$

D'après cette équation une augmentation de E à  $\nu$  constant augmentera la pente de  $P = f(h)$ , c'est-à-dire que l'on devrait voir des différences notamment dans le recouvrement élastique et

dans la déformation élastique initiale. L'étude de la fonction contenant le ratio de poisson montre que son influence va dans le même sens.

Il est aussi possible de prévoir l'évolution de la pression radiale résiduelle  $P_{rad}^R$  à l'aide de l'équation suivante (Hiestand et al., 1977) :

$$P_{rad}^R = P_{rad}^m - \frac{\nu}{1 - \nu} P_{ax}^m \quad (25)$$

Avec  $P_{rad}^m$  et  $P_{ax}^m$  respectivement les pressions radiales et axiales maximales. Seul le ratio de Poisson semble intervenir dans cette équation. L'équation nous montre que quand celui-ci augmente la pression radiale résiduelle diminue. Néanmoins, il se peut que  $P_{rad}^m$  dépende des modules élastiques, ce qui rendrait plus complexe la prévision de l'effet.

Dans un premier temps, nous pouvons regarder l'effet de chacune des variables, sur les cycles de compression. Pour ce faire nous n'avons d'abord fait varier qu'une variable à la fois. Les résultats de la variation du module de Young sont présentés Figure 41. Comme prévu celui-ci a une influence sur le recouvrement élastique qui augmente quand E diminue. Par contre l'épaisseur finale ne varie quasiment pas. Enfin les variations de E n'ont aucune influence sur l'évolution des contraintes en cours de cycle.

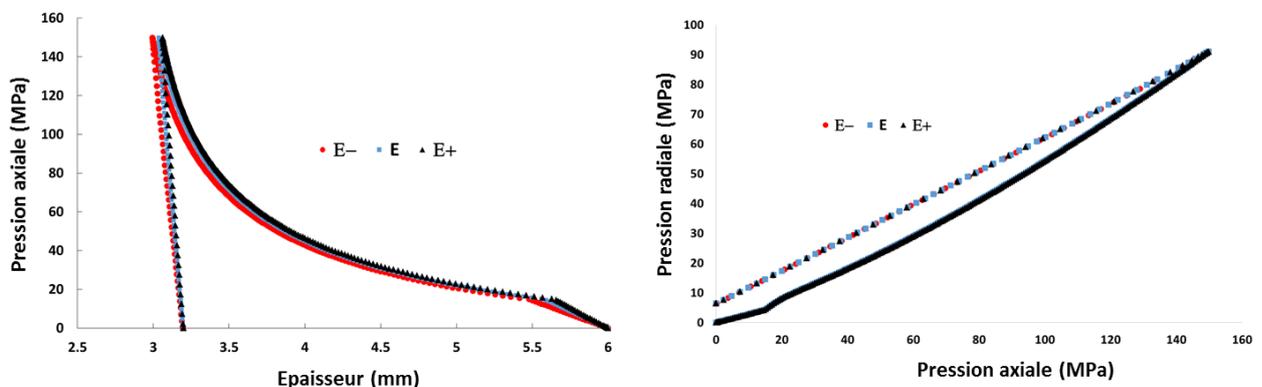


Figure 41: Influence de la variation du module de Young sur les simulations: (A) courbe pression axiale en fonction de la hauteur; (B) courbe pression radiale en fonction de la pression axiale

Le cas de la variation du ratio de poisson est quant à lui présenté Figure 42. Concernant l'épaisseur, le ratio de poisson joue à la fois sur le recouvrement élastique comme prévu plus haut mais aussi sur l'épaisseur finale du comprimé. Mais c'est son influence sur l'évolution des contraintes qui est la plus spectaculaire. Tout d'abord, il joue légèrement sur la MDP qui augmente en même temps que lui. Mais surtout les variations sur le ratio de Poisson changent complètement les valeurs de la RDP. Quand il diminue, la RDP augmente comme prévu. Quand

il augmente, on peut même trouver une RDP nulle avec une pression radiale qui s'annule avant la pression axiale, ce qui signifie que le comprimé possède en fin de simulation un diamètre plus petit que celui de la matrice. Ce résultat peut paraître étrange mais nous avons déjà été témoins de cas où le comprimé éjecté pouvait rentrer à nouveau dans la matrice et la littérature rapporte une telle possibilité (Kachrimanis and Malamataris, 2004).

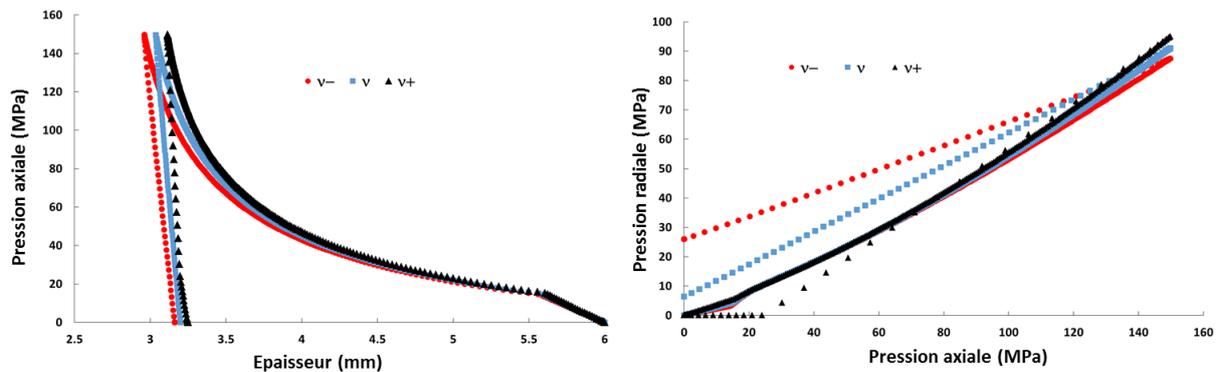


Figure 42: Influence de la variation du ratio de Poisson sur les simulations: (A) courbe pression axiale en fonction de la hauteur; (B) courbe pression radiale en fonction de la pression axiale

Après ces premières observations, nous pouvons regarder les résultats de l'ensemble des simulations en utilisant une représentation graphique (Figure 43). Sur cette représentation, on retrouve globalement les résultats précédents. Le module de Young intervient principalement sur le recouvrement élastique, alors que le ratio de Poisson possède une influence sur l'ensemble des variables. On remarquera un léger effet croisé pour MDP et la hauteur finale ( $h_f$ ).

La conclusion de cette étude est que les valeurs du ratio de Poisson peuvent avoir une influence importante sur le résultat de la simulation. Nous avons vu dans les parties précédentes que la RDP était un paramètre important pour comprendre notamment les contraintes finales sur le matériau et les problématiques de clivage. Une erreur sur le ratio de Poisson peut avoir des conséquences importantes sur les valeurs prédites et donc sur la pertinence des simulations. Par exemple, dans la littérature, Garner et al. ont publié une étude très intéressante sur les problèmes de craquelure durant l'éjection (Garner et al., 2014). Dans cette étude, ils indiquent que la pression radiale résiduelle est surestimée lors des simulations MEF. Dans toutes nos études nous n'avons jamais rencontré ce problème. Leur étude porte sur la cellulose microcristalline et les paramètres utilisés sont ceux de Cunningham et al. (Cunningham et al., 2004) qui sont présentés dans le Tableau 3. Comme on peut le voir dans le tableau, les valeurs de ratio de Poisson sont largement inférieures à celles que nous avons déterminées dans [21] où la

prédiction de la RDP était correcte. Les résultats précédents montrent en fait que la surestimation observée par Garner et al. est probablement uniquement due à une sous-estimation du ratio de Poisson.

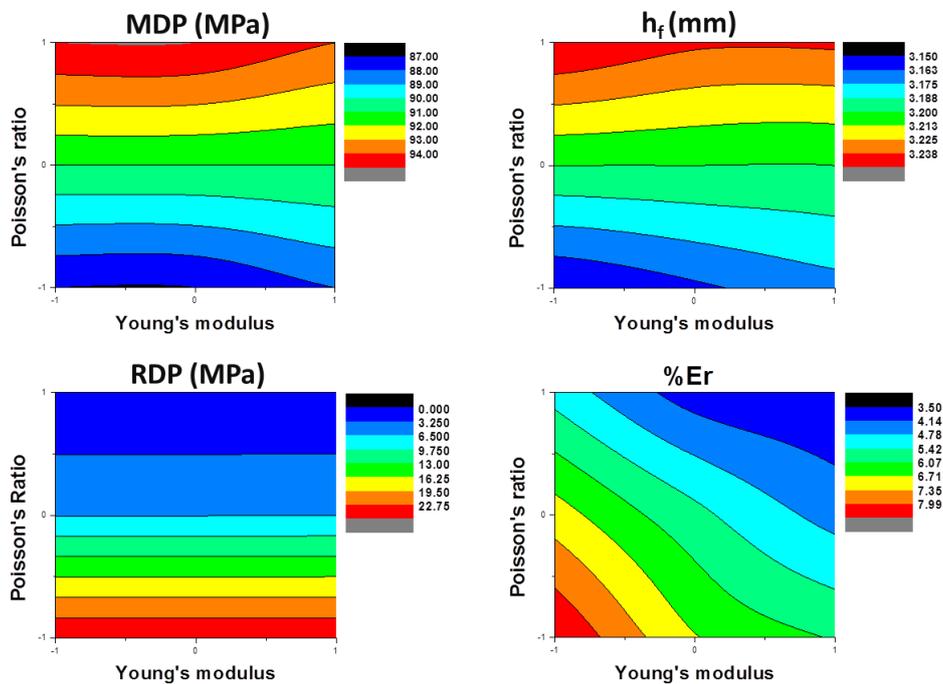


Figure 43: influence de la variation des modules élastiques sur les résultats de la simulation numérique. Sur chacun des graphes et pour chacune des variables, 1 représente les paramètres augmentés de 20%, 0 les paramètres de référence et -1 les paramètres diminués de 20%.

Pour conclure sur l'influence des paramètres élastiques, il est possible de dire que la détermination correcte du ratio de Poisson est indispensable afin d'éviter des erreurs importantes concernant les contraintes après relaxation. Une mauvaise détermination du ratio de Poisson peut donc amener à des résultats qui seront difficilement interprétables.

## Conclusion

Dans cette première partie, nous avons essayé de montrer comment l'utilisation de la simulation numérique permet une étude approfondie du cycle de compression avec notamment la possibilité d'observer les répartitions de densité et de contraintes dans le matériau au cours de tout le cycle de compression. La mise en place de la simulation nécessite la caractérisation d'un certain nombre de paramètres pour pouvoir implémenter numériquement des modèles tels que le modèle DPC. Nous avons vu que parmi ces paramètres, certains ont en fait plus d'influence que d'autres sur le résultat final.

Le modèle utilisé permet de rendre correctement compte du cycle de compression même si certains phénomènes ne sont pas pris en compte, notamment la viscoélasticité. Des développements sont donc encore nécessaires afin de rendre les modèles et les résultats vraiment quantitatifs. Ces développements font partie des perspectives de mon travail de recherche que je développerai plus en détails à la fin de ce document.

Malgré ces limites, les résultats de simulation nous permettent de mieux comprendre les phénomènes en cours de compression. Son application à la compression des comprimés biconvexes nous a permis de mettre en évidence le comportement singulier de la poudre dans ces géométries avec notamment des effets d'épaisseur qui n'existent pas dans le cas des comprimés plats. L'étude des contraintes après relaxation et en cours d'éjection nous a permis de mettre en évidence des mécanismes pouvant mener au décalottage ou au laminage du comprimé. Il a aussi été possible de comprendre l'influence de certains paramètres sur les contraintes et donc sur l'occurrence du clivage.

Néanmoins ces études restent qualitatives car elles ne permettent pas de prévoir avec certitudes si la rupture aura lieu ou pas. Pour cela, il nous faut définir un critère de rupture nous permettant de prévoir la rupture en fonction des contraintes appliquées. C'est ce point que nous allons maintenant aborder dans la deuxième partie de ce manuscrit. Celle-ci aura pour but de présenter les travaux que j'ai effectués dans le but de mieux comprendre le comportement à rupture dans le cas des comprimés monocouches mais aussi dans celui des comprimés bicouches.

# Partie 2 : Etude du comportement à rupture des comprimés monocouches et bicouches

Dans cette deuxième partie, nous allons présenter les différentes études que nous avons menées pour comprendre le comportement à rupture des comprimés. Ces études recouvrent en fait deux aspects : la définition de tests adaptés à la caractérisation de la résistance mécanique d'une part, et la définition de critères de rupture d'autre part. Ces deux aspects sont indispensables. Le but de telles études est la détermination d'un critère de rupture et d'une méthodologie de mesure permettant de pouvoir prévoir la rupture d'un comprimé soumis à n'importe quel type de chargement.

Du point de vue rupture, les matériaux peuvent être classés en deux grandes catégories : ceux à rupture fragile et ceux à rupture ductile. Les produits classiques pharmaceutiques appartiennent aux deux catégories. Par exemple, les phosphates calciques ou les lactoses présentent des ruptures fragiles alors que les produits cellulosiques présentent une rupture plutôt ductile. Les deux types de comportement nécessitent le développement d'outils spécifiques. Dans notre activité, nous avons décidé de commencer à nous intéresser à la catégorie la plus « simple » c'est-à-dire celle des produits à rupture fragile. C'est donc de ces produits dont nous parlerons dans cette partie. Nous reviendrons dans les perspectives sur les produits à rupture ductile.

Cette partie portera principalement sur le comprimé monocouche avec comme but la prévision des problèmes de clivage. Néanmoins, nous présenterons aussi une partie sur la problématique des comprimés bicouches que j'ai abordée en tant qu'encadrant de la thèse de Lucas Castrati.

## **1. Le cas des comprimés monocouches**

### ***1.1. Première approche : le critère de rupture de Drucker Prager[15,16]***

Comme nous l'avons déjà évoqué, les études que nous menons sur la résistance mécanique des comprimés (la comprimabilité) ont pour but la compréhension des ruptures en cours de compression telles que le décalottage et le laminage. Dans la partie précédente, nous avons montré comment la simulation numérique permet de prévoir, au moins qualitativement, les

contraintes subies par le matériau en cours de compression. Il s'agit donc par la suite de savoir si ces contraintes vont mener ou non à la rupture du matériau.

La première idée que nous avons développée est celle d'utiliser le critère de rupture inclus dans le modèle DPC, à savoir le critère de Drucker-Prager. En effet cette partie de la surface du modèle DPC est sensée pouvoir permettre de savoir quand le comprimé va rompre, et sa calibration se fait à partir de tests de rupture sur le comprimé, en général le test de rupture diamétrale et le test de compression uniaxiale. Ce critère est largement utilisé mais, étonnamment, il n'existe pas d'études dans la littérature nous permettant d'affirmer qu'il est adapté au comprimé pharmaceutique. De plus, ce critère se présente sous la forme d'une droite et sa calibration se fait toujours sur 2 points. Est-on sûr que si l'on place un troisième point en utilisant un autre test de rupture que ceux utilisés classiquement, celui-ci sera aussi sur la droite ? C'est cette question qui a motivé notre première étude sur le sujet.

Dans un premier temps, nous avons sélectionné les tests de ruptures que nous allions utiliser. En plus du test de rupture diamétrale et du test de rupture uniaxiale, nous avons choisi d'utiliser le test de flexion 3 points et le test de flexion biaxiale, adapté du domaine des céramiques (Figure 44). Nous avons utilisé le phosphate de calcium anhydre que nous avons comprimé sous 5 pressions de compression afin d'obtenir 5 densités relatives différentes (notées D1 à D5). Pour chaque densité, 10 comprimés ont été cassés suivant chacun des tests. Pour chaque test il est possible de remonter à la valeur de la contrainte maximale de traction au moment de la rupture à partir de formules analytiques. Néanmoins, notamment dans le cas de la flexion 3 points et de la flexion biaxiale nous avons d'abord commencé par vérifier l'applicabilité des formules.

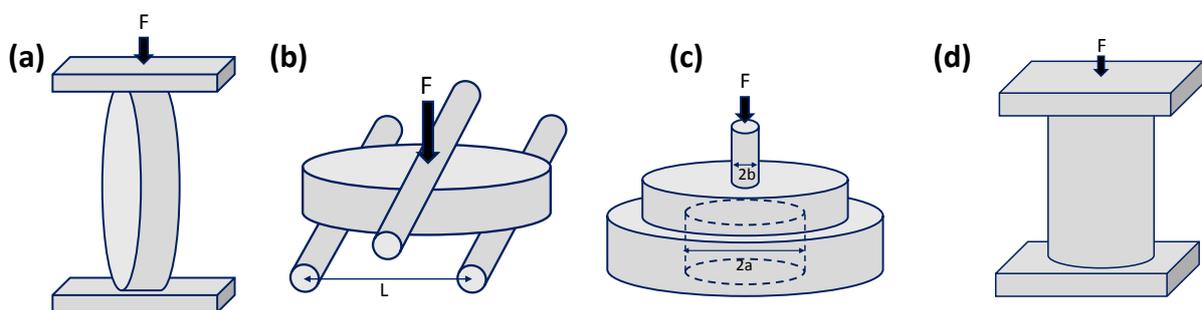


Figure 44: représentation des quatre tests de rupture utilisés: (a) rupture diamétrale; (b) flexion 3 points; (c) flexion biaxiale et (d) rupture uniaxiale

Pour la flexion 3 points la formule utilisée est la suivante :

$$\sigma_{3P} = \frac{3FL}{2h^2D} \quad (26)$$

avec F la force de rupture, L l'écartement entre les appuis, et h et D l'épaisseur et le diamètre du comprimé respectivement. Cette formule est en fait l'adaptation directe de celle utilisée pour la flexion 3 points de la poutre rectangulaire. Un comprimé étant loin d'être une poutre rectangulaire, nous avons voulu déterminer l'applicabilité de la formule en fonction des différentes données géométriques [16]. Le test a donc été modélisé par simulation numérique et la valeur de la contrainte maximale trouvée a été comparée à celle obtenue à partir de l'équation 26. Les résultats, présentés sur la Figure 45, montrent que l'on peut définir, en fonction des différentes variables, un domaine d'applicabilité de la formule.

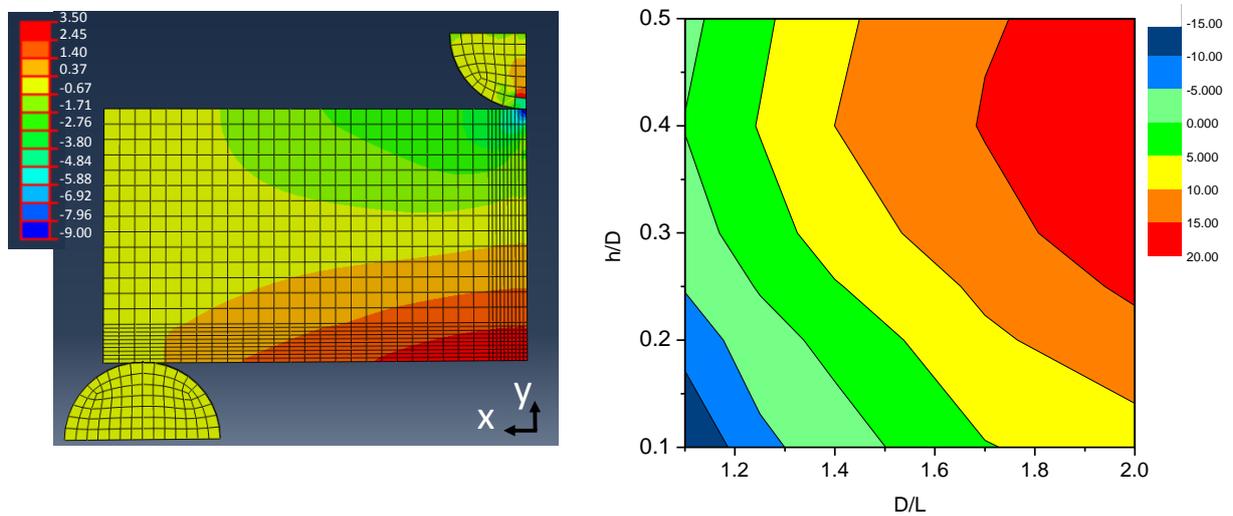


Figure 45: analyse du test de flexion trois points sur un comprimé cylindrique. Gauche : état de contrainte à l'intérieur du comprimé pendant le test. En utilisant la symétrie du problème seul un quart du comprimé est simulé. Le plan représenté est donc un plan de coupe médian parallèle au plan XY. L'échelle de couleur représente la contrainte normale  $\sigma_{xx}$ . Droite : représentation graphique du pourcentage d'écart entre la valeur de la simulation et la valeur analytique (représenté par l'échelle de couleur) en fonction des variables géométriques. La zone verte représente l'espace pour lequel l'écart est inférieur à  $\pm 5\%$ .

Pour la flexion biaxiale nous avons pu montrer, encore grâce à la simulation, que la valeur de la contrainte maximale était correctement calculée en utilisant la formule normalement utilisée pour l'essai ring-on-ring :

$$\sigma_b = \frac{3F}{4\pi h^2} \left( 2(1 + \nu) \ln \frac{a}{b} + \frac{(1 - \nu)(a^2 - b^2)}{R^2} \right) \quad (27)$$

où a et b sont défini sur la Figure 44, R est le rayon du comprimé, h son épaisseur et  $\nu$  son ratio de poisson.

Nous pouvons remarquer que le test de rupture diamétrale, le test de flexion trois points et celui de flexion biaxiale sont trois tests de rupture en traction. Si l'on applique au comprimé pharmaceutique le critère de rupture en contrainte principale (critère de Rankine), on devrait alors obtenir la même valeur de contrainte de rupture pour les trois tests, valeur qui serait alors égale à la contrainte de rupture en traction (tensile strength). Les valeurs trouvées pour ces trois tests sont présentées Figure 46. Comme on peut le voir les trois tests donnent des valeurs différentes, ce qui montre que l'on ne peut pas appliquer ainsi le critère de rupture en contrainte principale.

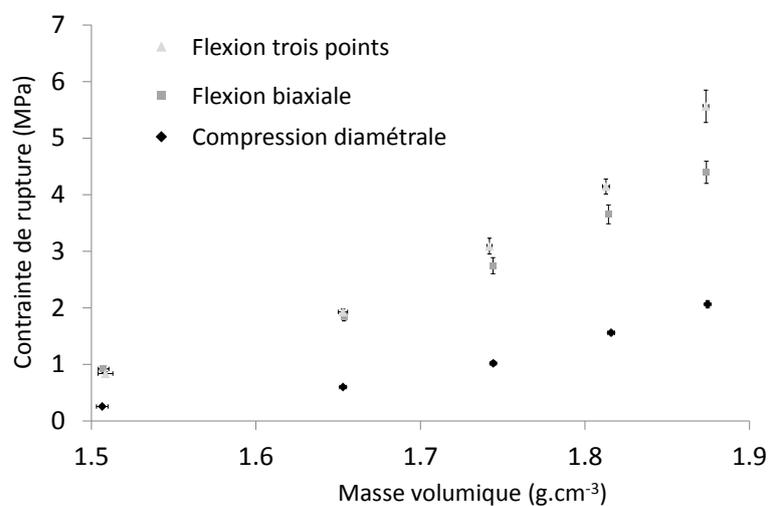


Figure 46: comparaison des contraintes de rupture obtenues en flexion 3 points, flexion biaxiale et compression diamétrale.

L'étape suivante a donc été de tester le critère de Drucker-Prager. Pour cela, il a fallu calculer, à l'aide des différentes contraintes, les valeurs de  $p$  et  $q$  à la rupture. Nous avons ensuite placé chaque test de rupture dans le plan  $p,q$  pour vérifier si les points étaient alignés comme prévu par le critère.

Comme nous pouvons le voir Figure 47, les 4 points ne sont pas alignés dans le plan  $p,q$ , ce qui veut dire que les quatre ruptures ne peuvent pas être reliées à partir du critère de Drucker Prager. Plus précisément, si l'on utilise la droite de rupture construite sur le test de rupture diamétrale et le test de compression uniaxiale, on obtient une sous-estimation systématique des valeurs de contrainte de rupture pour les deux autres tests. Il est à noter que si l'on enlève le test de rupture uniaxiale, les trois restants sont alignés. Mais ceci reste difficile à interpréter.

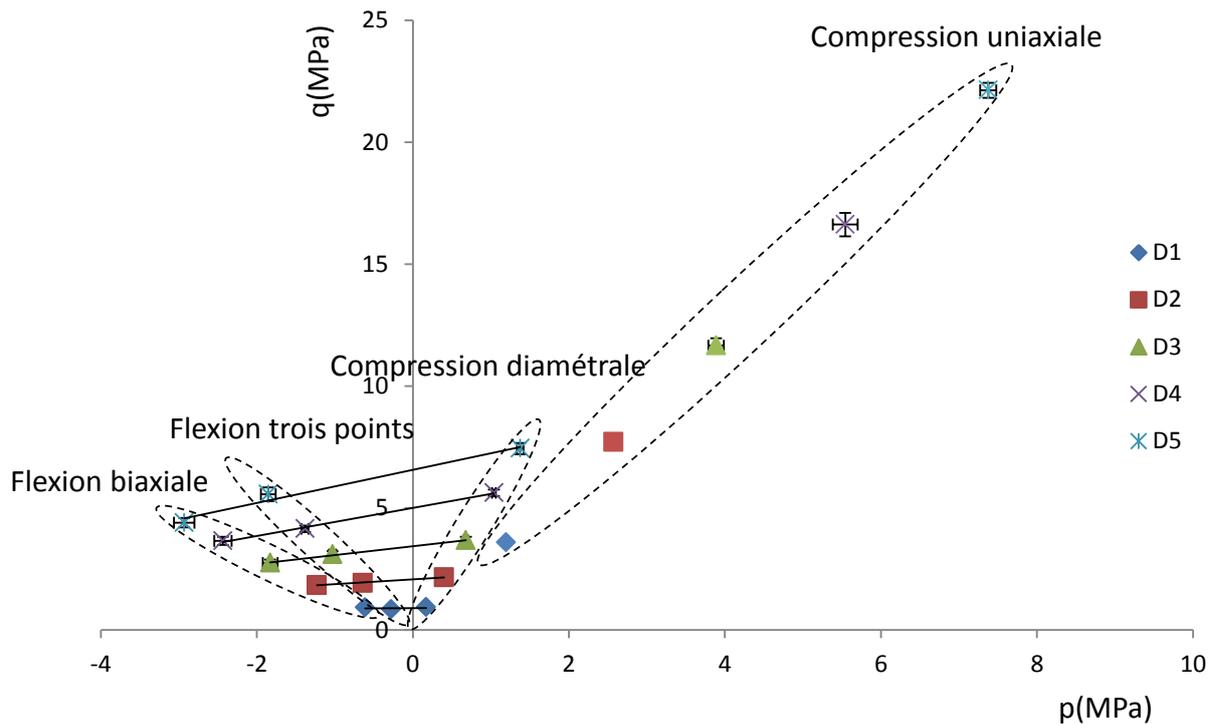


Figure 47: représentation dans le plan  $p,q$  des valeurs obtenues pour les différents test de ruptures et les différentes densités.

Cette première étude démontre qu'il n'est pas possible de prévoir simplement la rupture des comprimés sous des chargements différents à l'aide de simples critères en contraintes maximales comme le critère en contrainte principale ou le critère de Drucker Prager. Il est nécessaire d'avoir une approche plus complète du problème qui s'intéresse non seulement à la valeur de la contrainte maximale à la rupture mais aussi à la répartition de celle-ci dans le matériau. Ces éléments seront abordés dans les parties suivantes et nous verrons qu'alors il sera possible d'interpréter les résultats que nous venons d'obtenir.

Afin de pouvoir tester différents critères, il est évidemment nécessaire d'obtenir des valeurs fiables au cours des tests comme nous l'avons vérifié pour les deux tests de flexions. Dans cette étude nous avons aussi étudié plus en détails le test de rupture uniaxiale notamment en regardant l'influence de l'épaisseur du comprimé. Par contre n'avons pas fait de développement spécifique pour le test de rupture diamétrale. Néanmoins, une étude plus approfondie de la littérature nous a convaincu de la nécessité de nous intéresser plus en détails à ce test pour comprendre sa validité. Ce développement est l'objet du paragraphe suivant.

## 1.2. Analyse critique du test de rupture diamétrale [8]

Le test classique pour les comprimés pharmaceutiques est le test de rupture diamétrale, aussi appelé test brésilien et que nous avons déjà évoqué dans la partie précédente. Ce test, d'abord développé pour les roches et les bétons dans les années 1940 (Carneiro, 1943), consiste à appliquer une sollicitation diamétrale au comprimé. Sous diverses hypothèses (élasticité linéaire, etc.) il est possible de calculer les contraintes à l'intérieur du matériau et de montrer le développement de contraintes de traction perpendiculaires à l'axe de chargement. Ces contraintes sont maximales au centre. Il est généralement admis que ce sont ces contraintes qui provoquent la rupture diamétrale au cours du test et que ce test peut donc être considéré comme un pseudo-test de traction. Le résultat issu du test est donc en général considéré comme une mesure de la résistance à la traction (tensile strength) du matériau. Dans le domaine pharmaceutique, cette valeur est utilisée pour caractériser la cohésion des comprimés.

Néanmoins, depuis son introduction, il est bien connu que ce test pose des problèmes, notamment du fait de la faible surface de contact entre le plateau de chargement et l'échantillon. Cette faible surface de contact provoque l'apparition de fortes contraintes de compression au niveau des appuis qui pourraient provoquer la rupture. Ce problème de contact est par exemple pris en compte dans la norme ISRM concernant la résistance à la traction des roches (ISRM, 1978). Dans celle-ci, les appuis plats tels qu'ils étaient présentés sur la Figure 44, sont remplacés par des appuis courbes permettant d'élargir la surface de contact.

Dans le domaine pharmaceutique, ce problème est connu depuis les débuts de l'utilisation du test. En effet, Fell et Newton, dans l'article qui fait aujourd'hui référence pour l'utilisation du test de rupture diamétrale dans le cas des comprimés (Fell and Newton, 1970), avaient remarqué que le fait de mettre entre les plateaux et le comprimé du papier buvard pour élargir le contact, provoquait une augmentation de la valeur de contrainte de rupture mesurée. Les valeurs obtenues avec et sans papier étaient impossibles à rapprocher uniquement en considérant la diminution de la contrainte au centre du fait de la surface de contact (Hondros, 1959). De plus, les faciès de rupture étaient identiques, ce qui ne permettait pas de savoir quelle valeur il convenait de considérer. Malgré ces résultats troublants, le problème de contact a été quasiment oublié dans le domaine pharmaceutique et les appuis plats sont utilisés sans précaution particulière si ce n'est celle d'avoir, *in fine*, une rupture diamétrale du comprimé. Certes, cela peut apparaître justifié quand le test de rupture diamétrale est utilisé à des fins de contrôle

qualité avec comparaison à une valeur cible. Néanmoins cette utilisation est plus tendancieuse quand il s'agit de définir une constante caractéristique du matériau.

Nous avons voulu approfondir ce problème en nous penchant sur les conditions de validité du test. Ce travail a été de longue haleine. Tout d'abord nous nous sommes intéressés à l'influence du contact sur les valeurs mesurées. Ceci a débuté dans le cadre du stage de M1 de Romain Rolland en 2014. Au cours de ce stage, nous avons essayé de modifier la surface de contact entre le plateau et le comprimé. Pour cela, nous avons introduit différents inserts entre le plateau et l'échantillon (papier épais, élastomère, inserts en plomb préformés). Les différents résultats obtenus nous ont confirmé que la présence d'un insert augmentait de manière significative la valeur obtenue pour la résistance à la traction (jusqu'à 70%). Par contre, le type d'insert n'avait pas d'influence sur le résultat tant qu'il permettait d'obtenir une surface de contact suffisante. Ces travaux ont été présentés en communication orale dans un congrès national.

Ce premier résultat était intéressant mais mettait aussi en lumière la difficulté d'utiliser des inserts (mauvaise quantification de la zone de contact, etc.). Nous nous sommes ensuite orientés, vers une deuxième voie qui a consisté à introduire des méplats sur les comprimés en utilisant des outils spécialement adaptés (Figure 48). Nous avons alors pu observer que cette solution donnait des résultats équivalents aux inserts et était plus pratique à mettre en œuvre. Dans la suite de ce paragraphe, la géométrie avec des méplats sera appelée géométrie aplatie (de l'anglais « flattened disc ») alors que la géométrie cylindrique sera appelée géométrie classique.

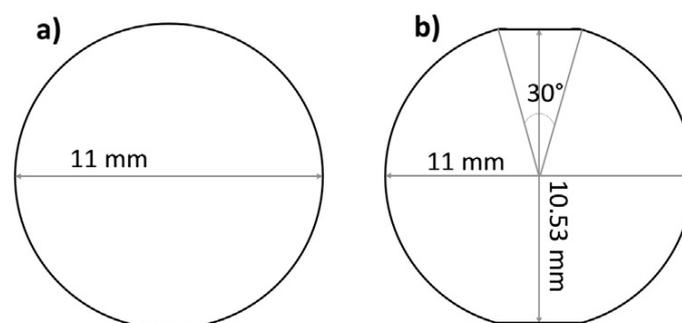


Figure 48: projection de la surface active des poinçons utilisés pour obtenir (a) la géométrie classique et (b) la géométrie aplatie

Le fait d'utiliser une géométrie aplatie augmente la surface de contact et modifie légèrement les distributions de contraintes. Des études théoriques avaient notamment montré cet effet dans le cas d'une distribution uniforme sur un arc de cercle (Hondros, 1959). La valeur maximale au centre est notamment légèrement plus faible lorsque le contact augmente. Nous avons évalué

cette diminution dans le cas de notre géométrie particulière en utilisant la simulation par éléments finis. Nous avons alors pu montrer que dans le cas de la géométrie aplatie, la contrainte de traction maximale pouvait être calculée en multipliant la formule classique (eq. 20) par un facteur de 0.87. Ce facteur a été donc systématiquement utilisé dans les résultats suivants.

Nous avons ainsi pu quantifier la différence observée entre la valeur obtenue pour la géométrie classique et celle obtenue pour la géométrie aplatie. Cette étude a été réalisée sur 5 excipients pharmaceutiques classiques, et sous différents niveaux de pression. Les résultats Figure 49 montrent que pour un même produit l'écart entre les valeurs des deux géométries est constant en pourcentage (celui-ci est donné par la pente de la droite) mais que cet écart est dépendant du produit. Comme nous pouvons le voir ces écarts peuvent varier de 15 à 70%.

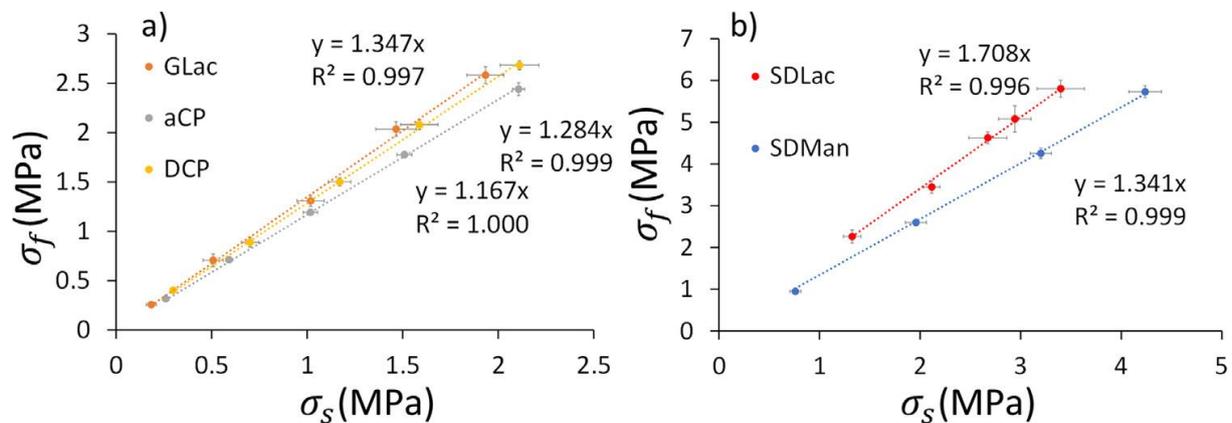


Figure 49: valeur de la contrainte de rupture pour la géométrie aplatie ( $\sigma_f$ ) en fonction de la contrainte de rupture pour la géométrie classique ( $\sigma_s$ ) pour 5 produits. GLac : lactose monohydrate granulé ; aCP : phosphate de calcium anhydre ; DCP : phosphate de calcium dihydrate ; SDLac : lactose monohydrate atomisé ; SDMan : mannitol atomisé.

Il restait alors à interpréter les différences observées en fonction du contact. Une revue de la littérature sur le sujet laissait apparaître deux pistes. La première était la possibilité d'une rupture initiée par les contraintes de compression au bord du comprimé dans le cas de la géométrie classique (comprimé cylindrique/ plateau plan). Néanmoins, ce type de rupture amène normalement à des faciès de rupture identifiables que nous n'avons jamais observés.

La deuxième possibilité était la présence, du fait de la géométrie 3D du comprimé, de maxima décentrés de contraintes plus importants que la contrainte au centre. Cet effet avait été déjà observé dans la littérature (Ehrnford, 1981; Li and Wong, 2013; Wijk, 1978). En conclusion de son étude, Ehrnford indiquait d'ailleurs que, du fait de ces maxima décentrés, il était possible que l'initiation de la fissure ait lieu non pas au centre mais décentré, avec néanmoins une rupture en traction.

Nous avons, dans un premier temps, réalisé les simulations numériques afin de retrouver les résultats cités plus haut en observant à la fois les champs de contraintes et de déformations pour la géométrie classique et pour la géométrie aplatie. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 50, dans le cas de la géométrie classique, la simulation montre que les maxima de contrainte et de déformation sont décentrés et situés un peu en dessous du contact. Par contre dans le cas de la géométrie aplatie, les maxima sont au centre dans les deux cas. Ce type de représentation laisse penser que la géométrie aplatie devrait assurer un amorçage au centre, mais que par contre, il est fort probable que dans le cas de la géométrie classique l'amorçage soit décentré.

Pour les simulations précédentes, le modèle utilisé pour le comprimé était celui de l'élasticité linéaire. Nous avons souhaité vérifier que les résultats obtenus étaient réalistes, c'est-à-dire que ce modèle de comportement permettait de représenter correctement le comprimé. Pour cela nous avons utilisé la technique de corrélation d'image (DIC) qui permet, lors d'essais filmés, de mesurer à la surface du comprimé les champs de déformations. Ces expériences ont été réalisées sur du lactose monohydrate atomisé. Un exemple de comparaison des champs de déplacement dans les deux géométries pour la MEF et la DIC est présentée Figure 51. Comme on peut le voir, les champs obtenus en DIC sont tout à fait comparables à ceux obtenus en MEF, tant du point de vue qualitatif que du point de vue quantitatif.

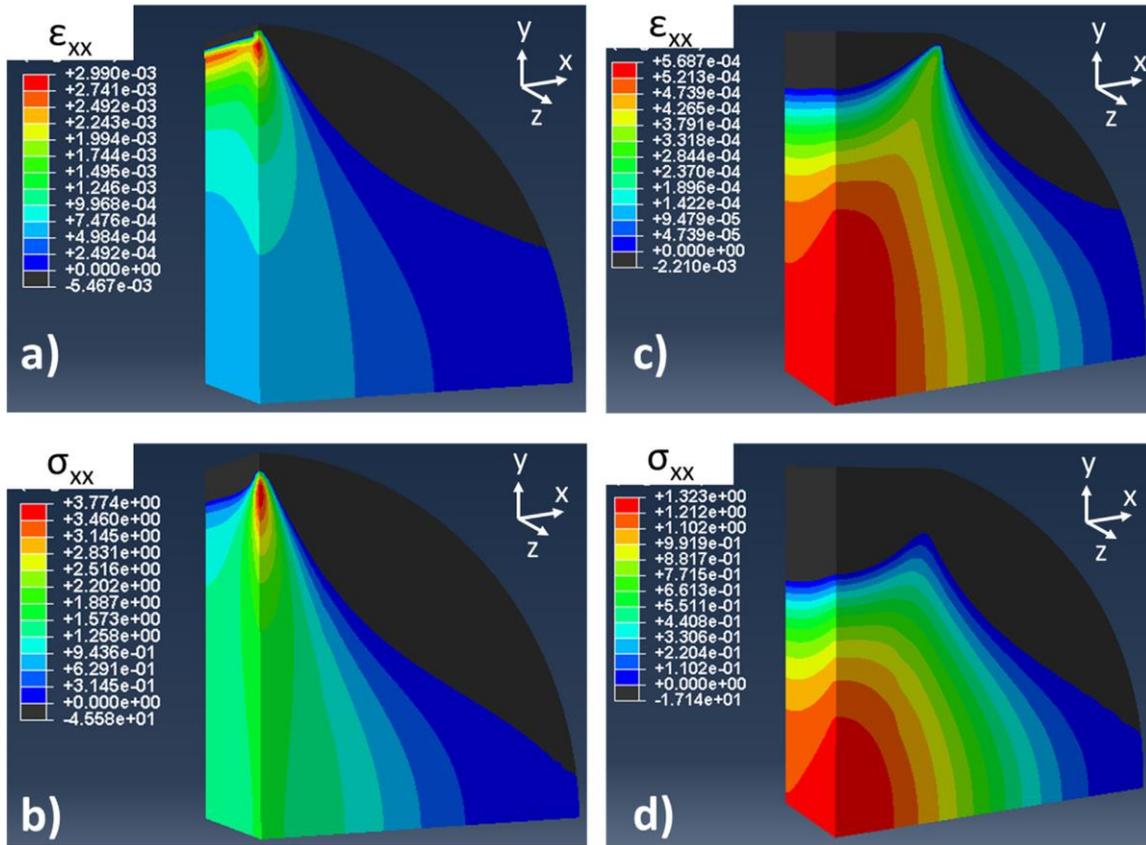


Figure 50: Simulation numérique du test de compression diamétrale: champs de déformations (a, c) et de contraintes (b,d) dans le cas de la géométrie classique (a,b) et de la géométrie aplatie (c,d). Sur les images des simulations numériques, seul  $1/8^{\text{ème}}$  du comprimé est représenté du fait des symétries. La face vers l'avant est la surface du comprimé et la face vers l'arrière est le plan médian.

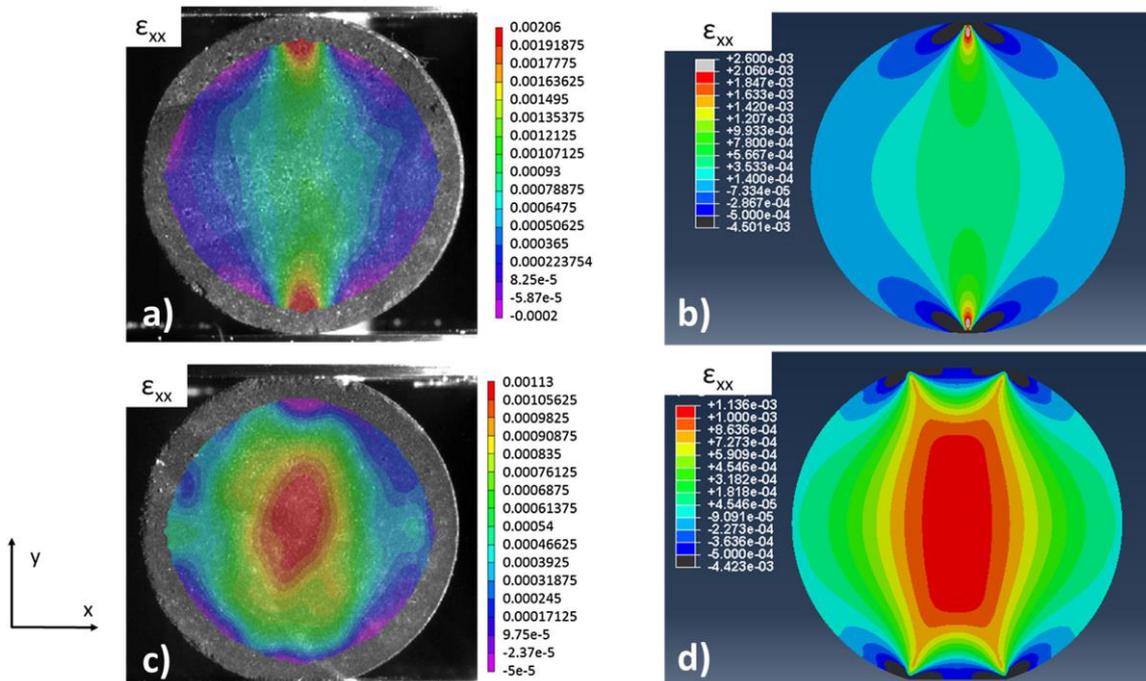


Figure 51: Comparaison des champs de déformations obtenus en DIC (a,c) et en MEF (b,d) pour la géométrie classique (a,b) et la géométrie aplatie (c,d).

L'analyse précédente prévoit donc, dans le cas de la géométrie classique, une rupture non pas au centre du comprimé mais décentrée sur l'axe de chargement. Pour prouver cette hypothèse, il restait à trouver un moyen d'observer le lieu d'initiation de la fissure au cours du test. Ce travail a été réalisé, grâce à de l'acquisition vidéo avec une caméra ultrarapide, lors du stage de M2 de Benjamin Croquelois. Les tests de rupture ont été filmés avec des vitesses d'acquisition de 372 000 images par seconde afin d'essayer de détecter la localisation de l'initiation de la fissure. Ce type de manipulation est délicat car l'ouverture de la fissure est faible du fait du chargement. Néanmoins, pour certains produits nous avons pu observer l'amorçage. La Figure 52 montre les résultats obtenus sur les lactoses monohydrates granulés et atomisés. Dans chacun des cas, les résultats sont conformes aux prédictions. Pour la géométrie classique l'amorçage est décentré alors que pour la géométrie aplatie l'amorçage a bien lieu au centre du comprimé.

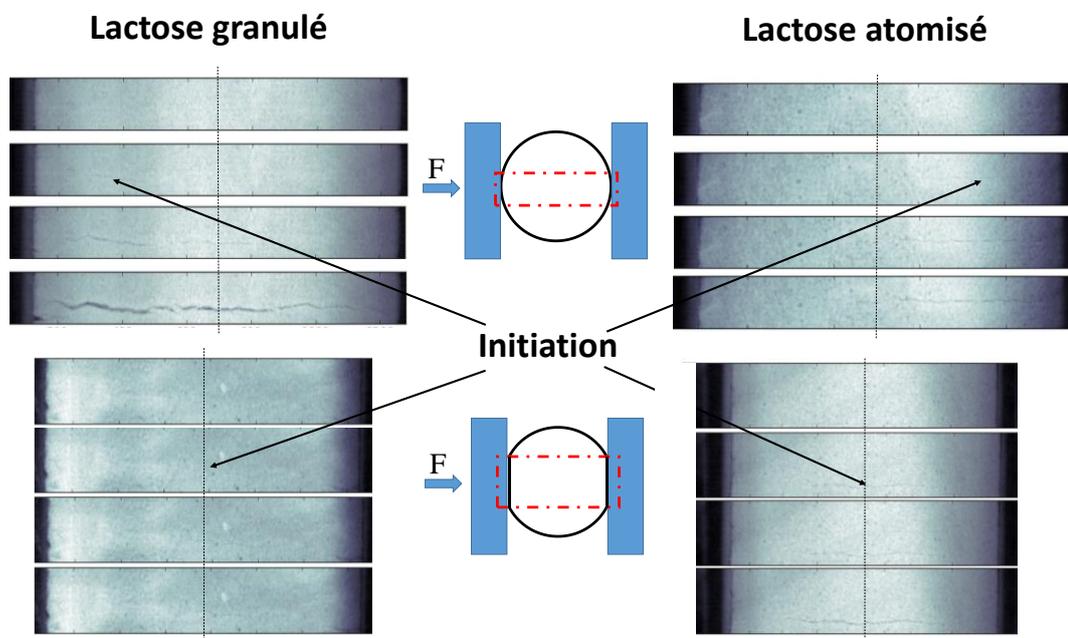


Figure 52: Visualisation de la zone d'amorçage de la fissure et de sa propagation grâce à la vidéo ultrarapide pour les deux géométries de comprimés et pour deux produits différents.

L'ensemble de ces résultats montre que l'utilisation du test de compression diamétrale dans sa géométrie classique donne des valeurs sous-estimées de la contrainte de traction à la rupture. De plus, cette sous-estimation n'est pas constante et dépend du produit étudié. Ce test ne devrait donc pas être utilisé sous cette forme quand il s'agit de quantifier précisément la résistance mécanique de comprimés. Dans toute la suite, c'est donc la géométrie aplatie qui sera utilisée. Finalement, cette étude a permis de valider le test et son utilisation. Nous avons donc pu par la

suite revenir sur la problématique du critère de rupture développé plus haut en nous intéressant à l'influence de la distribution des contraintes sur les valeurs à rupture.

### ***1.3. Influence de la distribution des contraintes sur le comportement à rupture [6]***

L'objectif des tests de rupture que nous avons présentés plus haut, est la quantification de la cohésion des comprimés, notamment avec la détermination d'une contrainte de rupture (en traction, en flexion, etc.). Pour cela, on réalise l'analyse des contraintes dans le matériau au cours du test et l'on calcule la contrainte limite supportée par le matériau à partir des efforts à rupture. Ce faisant, on considère que la rupture est guidée par la contrainte maximale, à travers un critère en contrainte principale ou par exemple le critère de Drucker-Prager (voir paragraphe 1.1 de cette partie). Si cette approche est raisonnable lorsque le matériau est soumis à des contraintes homogènes, elle devient beaucoup plus discutable dans le cas des contraintes concentrées en un point.

L'effet de la localisation et donc de la répartition des contraintes peut être expliqué de manière simplifiée à partir de la théorie statistique de la rupture développée par Weibull (Weibull, 1939). Cette théorie est basée sur l'effet du lien le plus faible. Elle part du principe que la valeur de la contrainte de rupture d'un volume élémentaire d'un matériau soumis à une contrainte homogène possède une certaine dispersion qui peut être représentée par une loi de probabilité. De plus, d'après l'approche du lien le plus faible, un matériau rompra lorsque l'un de ses volumes élémentaires sera rompu. A partir de ces hypothèses, Weibull démontre alors que la contrainte de rupture mesurée sur le matériau global sera inévitablement dépendante du volume soumis à la contrainte et que plus le volume augmente plus la contrainte de rupture apparente du matériau diminue. L'interprétation microscopique peut être faite en termes de défauts. Tout matériau contient des défauts intrinsèques et c'est sur ceux-ci que s'initient les fissures. Plus le volume soumis à une contrainte est grand et plus la probabilité de trouver un défaut provoquant la rupture est grande. Par suite, la contrainte de rupture apparente du matériau diminue.

Cette approche est évidemment un changement de philosophie important par rapport aux résultats présentés par exemple au paragraphe 1.1 de cette partie. Car les 4 tests de rupture présentés n'étaient pas du tout comparables en termes de répartition des contraintes. Si l'on peut considérer que la rupture uniaxiale et la rupture diamétrale permettent le développement de champs de contraintes relativement homogènes sur des volumes conséquents du comprimé,

les deux tests de flexion présentent quant à eux des distributions de contraintes très hétérogènes (cf. Figure 45).

D'après ce que nous venons de dire, interpréter ces résultats en terme de contraintes maximales est donc très probablement erroné, ce qui est une des explications de l'échec de l'application du Critère du Drucker Prager pour expliquer les valeurs données par ces 4 tests. Nous reviendrons sur ceci dans la partie suivante.

La notion de contrainte localisée est aussi très importante lorsque l'on pense au phénomène de décalottage. En effet, si l'on considère la distribution de la contrainte de cisaillement qui est impliquée dans le phénomène de décalottage des comprimés biconvexes (partie 1 paragraphe 3.2), on voit que celle-ci est très localisée. L'étude de l'influence de la localisation d'une contrainte, et donc de la distribution des contraintes dans le matériau, sur le comportement à rupture est donc indispensable si l'on veut pouvoir prévoir l'occurrence ou non du décalottage.

Afin de comprendre comment un matériau réagit à une contrainte localisée, il est possible d'y introduire des défauts. Il est en effet bien connu que la présence de défauts dans un matériau provoque l'apparition de concentrations de contraintes au niveau local. Cet effet est d'ailleurs à la base de la mécanique linéaire de la rupture. Comme il est complexe de caractériser correctement les défauts dans un matériau, pour comprendre l'effet des concentrations de contraintes on a généralement recours à l'introduction de défauts de taille contrôlée.

C'est dans cette logique et dans l'optique de caractériser le comportement au décalottage des comprimés, qu'Hiestand avait introduit la notion de Brittle Fracture Index (BFI) dans le domaine pharmaceutique (Hiestand et al., 1977). Cette approche consiste à provoquer une concentration de contraintes en introduisant un trou dans le matériau. Afin de comprendre l'effet d'une concentration de contraintes sur la rupture du matériau, il s'agit ensuite de comparer la contrainte de rupture du matériau sans trou ( $\sigma_0$ ) à la contrainte de rupture apparente du matériau avec le trou ( $\sigma_T$ ). Cette comparaison se fait pas le biais d'un indice appelé BFI et calculé de la manière suivante :

$$BFI = \frac{1}{2} \left( \frac{\sigma_0}{\sigma_T} - 1 \right) \quad (28)$$

Plus le BFI est élevé, plus le matériau cèdera facilement sous l'effet d'une contrainte localisée. On peut donc supposer qu'il sera alors plus sensible au décalottage.

Nous avons repris cette approche au cours des travaux de thèse de Benjamin Croquelois, thèse que je dirige depuis l'obtention en mars 2017 d'une ADT. Certains ajustements ont été nécessaires du point de vue géométrique. En effet Hiestand *et al.* travaillaient sur des comprimés cubiques. Leur approche avait été transposée directement sur comprimés cylindriques (Roberts and Rowe, 1986) sans que la validité des équations, notamment la valeur du facteur de concentration des contraintes, soit vérifiée, ce qui avait entraîné des publications polémiques sur le sujet (Podczek and Newton, 2005, 2003).

A partir de formules analytiques de la littérature (Batista and Usenik, 1996), confirmée par une analyse MEF, nous avons recalculé, dans le cas du test brésilien, le facteur de concentration des contraintes, c'est-à-dire la rapport entre la contrainte maximale en bord de trou et la contrainte au centre du comprimé sans trou pour des comprimés soumis aux mêmes efforts. Cette étude a été réalisée pour la géométrie classique comme pour la géométrie aplatie, en faisant varier la taille du trou (Figure 53). Les résultats montrent que dans le cas du test brésilien sur un comprimé cylindrique, avec ou sans méplats, contenant un trou de diamètre inférieur à 0,1 fois le diamètre du cylindre, la contrainte maximale en bord de trou vaut environ 6 fois la contrainte au centre du comprimé sans trou. Dans le cas du cube, le rapport considéré par Hiestand *et al.* était de 3. La conséquence de ce résultat est que le BFI, qui était censé être compris entre 0 et 1 avec un facteur de concentration des contraintes de 3, est en fait compris entre 0 et 2.5 dans le cas du comprimé cylindrique. Par ailleurs on voit que pour des dimensions de trou faible le facteur de concentration des contraintes est indépendant de la taille du trou.

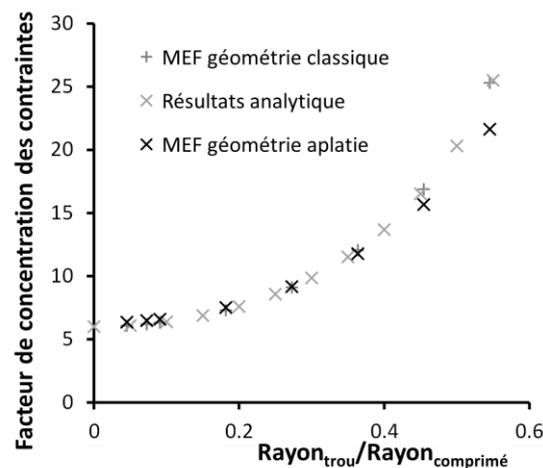


Figure 53: Evolution du facteur de concentration des contraintes en fonction de ratio rayon du trou sur rayon du comprimé.

A partir de ces résultats des essais expérimentaux ont été réalisés. Des trous de différents diamètres ont été introduits dans les comprimés par perçage. Les différents comprimés

(géométrie aplatie) ont ensuite été cassés. Il faut noter ici que tous les comprimés ayant ici les mêmes dimensions, il est possible de comparer directement les forces de ruptures. Les résultats sont présentés Figure 54. Ils montrent d'abord un affaiblissement du comprimé du fait de la présence du trou, comme attendu. Néanmoins, si le facteur de concentration des contraintes vaut 6, la force nécessaire à rompre le comprimé n'est pas divisé par 6. Ceci confirme la limite des études portant exclusivement sur les contraintes maximales. En effet, au moment de la rupture du comprimé troué, la contrainte en bord de trou est bien plus importante que celle nécessaire pour casser le comprimé sans trou, mais elle est très localisée.

Le deuxième aspect important concerne l'influence de la taille du trou sur les valeurs de force à rupture. Pour les diamètres de trou utilisés, le facteur de concentration des contraintes est à peu près constant. Pourtant la valeur de la force de rupture dépend de la taille du trou. Nous sommes ici à nouveau face un problème de répartition des contraintes. En effet, même si le facteur de concentration des contraintes est le même, la distribution des contraintes est dépendante de la taille du trou. Ces distributions peuvent être observées Figure 55. On peut voir que plus le trou est petit plus la distribution de contraintes est localisée. Selon la logique expliquée plus haut, plus la contrainte est localisée plus la contrainte de rupture apparente est forte. C'est bien ce que l'on observe sur la Figure 54, la force nécessaire pour rompre le comprimé diminue quand la taille du trou augmente.

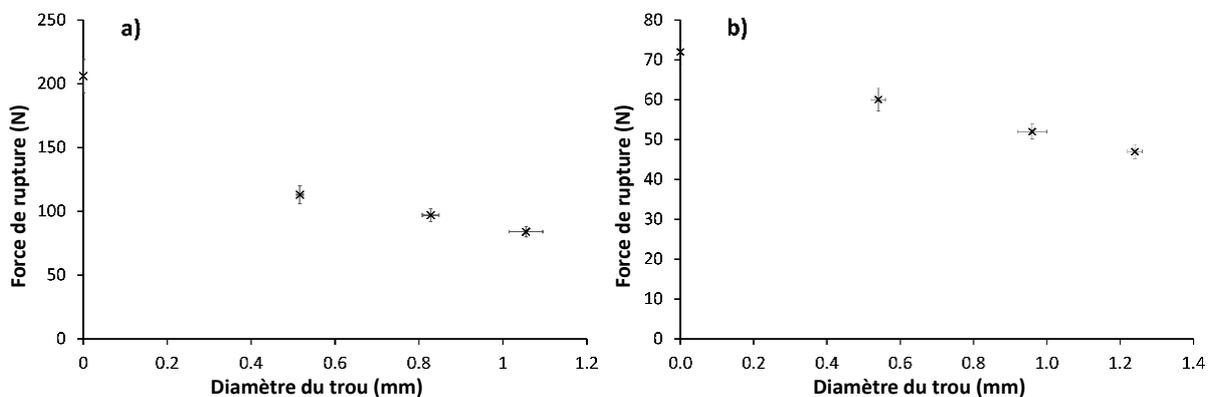


Figure 54: Evolution de la force nécessaire pour casser un comprimé en fonction de la taille du trou. (a) Lactose atomisé et (b) phosphate de calcium anhydre. Pour l'ensemble des essais, les dimensions des comprimés ont été gardées constantes afin de pouvoir comparer directement les forces appliquées.

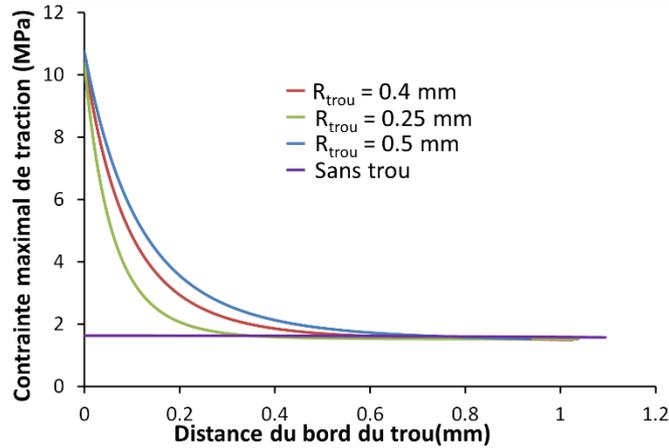


Figure 55: distribution de contraintes en bord de trou: influence de la taille du trou. Les simulations MEF ont été réalisées en 2D avec rayon de comprimé de 11mm et une force de chargement constante.

Cette étude confirme donc l'importance de la prise en compte des distributions de contraintes dans la définition d'un critère de rupture. Un certain nombre de critères existent dans la littérature sur la sujet. Dans ce travail nous avons essayé d'appliquer un critère utilisé dans le domaine des composites pour tenir compte de l'influence de la taille des défauts sur la résistance mécanique, le critère « avarage stress » (Whitney and Nuismer, 1974). Ce critère stipule que la rupture a lieu lorsque la contrainte moyenne sur une distance caractéristique  $a_0$  est égale à la contrainte nécessaire pour rompre le matériau sans défaut. Ceci se traduit mathématiquement par la relation suivante :

$$\sigma_0 = \frac{1}{a_0} \int_a^{a+a_0} \sigma_{yy}(x, 0) dx \quad (29)$$

avec  $\sigma_0$  la contrainte de rupture sans trou,  $a$  le rayon du trou. Les variables  $x$  et  $y$  sont définies sur la Figure 56

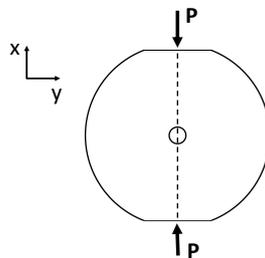


Figure 56: représentation schématique du test de rupture diamétrale dans le cas de la géométrie aplatie

La distribution des contraintes peut être déterminée soit par MEF soit à partir des expressions analytiques. A partir de ces expressions il est alors possible de prévoir le rapport entre la force pour rompre le comprimé troué et la force pour rompre le comprimé sans trou en fonction de la taille du trou pour différentes valeurs de  $a_0$ . La Figure 57 montre l'application de ce critère pour les deux produits étudiés. On peut voir que, dans chacun des cas, il est possible de trouver une valeur de  $a_0$  qui permet de représenter correctement l'évolution en fonction de la taille du trou.

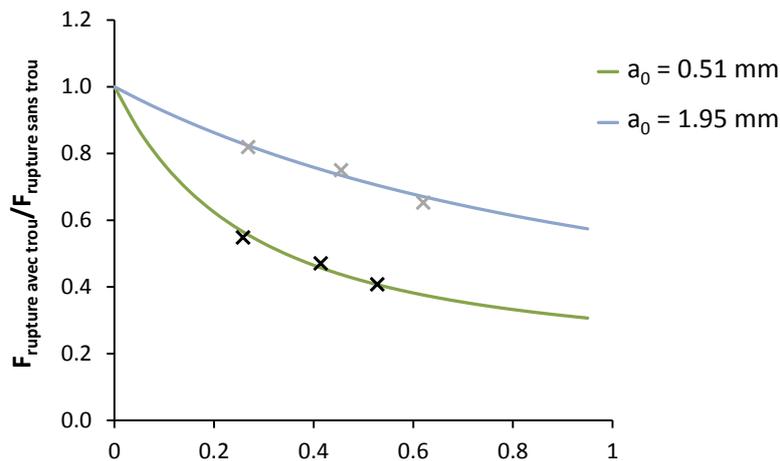


Figure 57: Application du critère avarage stress pour prévoir l'influence de la taille du trou sur la force à rupture. X : lactose atomisé ; X : phosphate de calcium anhydre

Les deux produits donnent des valeurs de  $a_0$  très différentes. Le paramètre  $a_0$  pourrait donc être un bon moyen de caractériser la propension d'un matériau à céder sous l'effet d'une contrainte localisée, en complément du BFI. Néanmoins, des études complémentaires sont en cours, dans le cadre de la thèse de Benjamin Croquelois, pour mieux comprendre les paramètres influant sur  $a_0$  notamment en termes d'effet de taille.

#### 1.4. Résistance au cisaillement : lien entre anisotropie et décalottage [4]

Les études par MEF présentées dans la première partie avaient permis d'attribuer le décalottage à un problème de rupture en cisaillement sous l'effet d'une contrainte de cisaillement localisée. Dans le paragraphe précédent nous nous sommes intéressés aux problèmes de contraintes concentrées. Cependant, un aspect reste en suspens, celui de la résistance au cisaillement des comprimés. En effet, nous quantifions systématiquement la résistance mécanique des comprimés par rapport à leur résistance à la traction. Mais qu'en est-il de leur résistance au cisaillement ? La tendance au décalottage de certaines formulations pourrait-elle provenir du fait qu'elles sont moins résistantes au cisaillement (du fait de leur structure, du mode de

déformation des grains, etc.) ? C'est à ces questions que nous allons essayer de répondre dans ce paragraphe.

Dans la littérature pharmaceutique, il n'existe pas de test bien établi permettant de mesurer la résistance au cisaillement de comprimés. Ceci explique probablement que nous n'ayons trouvé que deux études s'intéressant à ce problème (Podczeck, 2002; Sugimori and Kawashima, 1997). Dans son étude Podczeck utilise un test complexe issu du domaine des composites. Les résultats trouvés sont incompréhensiblement faibles (résistance au cisaillement de l'ordre du kPa) ce qui met sérieusement en doute l'étude. Sugimori *et al.* pour leur part dérivent la résistance au cisaillement de la contrainte mesurée dans le test de compression uniaxiale en utilisant le critère de Tresca. Il s'agit donc d'une mesure indirecte basée sur l'utilisation d'un critère dont l'applicabilité n'est pas vérifiée.

Nous avons donc décidé de développer un test permettant de mesurer directement la résistance au cisaillement. Pour cela nous avons utilisé le test de cisaillement qui est généralement utilisé pour les comprimés bicouches (nous en reparlerons dans la partie suivante). Dans ce test, la partie arrière du comprimé est bloquée dans une cavité spécialement dessinée, et un mobile vient appliquer une force sur le côté du comprimé pour générer une contrainte de cisaillement (Figure 58). La principale difficulté vient de la surface de contact entre le comprimé et la partie mobile. Si celle-ci est trop faible on obtient une rupture due aux contraintes de compression reconnaissable à son facies de rupture. Afin d'élargir ce contact, nous avons tout d'abord travaillé avec des comprimés de géométrie aplatie. De plus pour compenser d'éventuels problèmes de parallélisme et adoucir le contact, un papier d'une épaisseur de 0.7mm a été introduit entre la partie mobile et le comprimé.



Figure 58: test de cisaillement pour les comprimés pharmaceutiques. Configuration du test (gauche) et exemple de facies de rupture après le test (droite)

Cette configuration de test nous a permis d'obtenir des ruptures en cisaillement des comprimés (Figure 58). Néanmoins, dans les cas où les comprimés avaient une cohésion trop grande, des

ruptures en compression recommençaient à apparaître. Nous avons donc choisi de limiter l'utilisation du test à des comprimés dont la résistance en traction mesurée à l'aide du test de rupture diamétrale sur la géométrie aplatie n'était pas trop forte. Nous avons choisi comme valeur 1 MPa. Dans ces conditions, nous avons réussi à obtenir pour tous les produits que nous avons testés des ruptures en cisaillement. C'est donc cette méthodologie que nous avons adoptée.

Dans le cas d'un solide isotrope, si l'on définit un critère de rupture, il est possible de relier les contraintes de ruptures en cisaillement et en traction. Si l'on prend le cas du critère de Drucker Prager vu plus haut, on peut montrer que la contrainte de rupture en cisaillement ( $\sigma_s$ ) peut être reliée à la contrainte de rupture en compression diamétrale ( $\sigma_d$ ) par la relation suivante :

$$\frac{\sigma_s}{\sigma_d} = \frac{\sqrt{13} - \frac{2}{3} \tan\beta}{\sqrt{3}} \quad (30)$$

avec  $\beta$  l'angle de frottement interne du critère de Drucker Prager (cf. partie 1 paragraphe 1.1).

Nous avons testé la résistance au cisaillement de 5 produits tous lubrifiés à 1% en masse. Trois étaient des excipients classiques : phosphate de calcium anhydre (ACP), lactose anhydre (ALac) et lactose monohydrate granulé (GLac). Les deux autres étaient des formulations contenant 79% de GLac et 20% de paracétamol (FPara) ou de Vitamine C (FVC). Les deux formulations ont été choisies, sur la base des données de la littérature pour leur tendance au décalottage (Akseli et al., 2013). Pour vérifier cette tendance, nous avons réalisé des comprimés de chacun des produits à l'aide de poinçons biconvexes 11R13 sous une force de compression de 20kN et avec une hauteur de tranche d'environ 3mm. 20 comprimés de chaque sorte ont été soumis à 25 chutes dans le test de friabilité. L'observation des photographies des comprimés prises après les chutes confirme la tendance au décalottage des deux formulations (Figure 59).

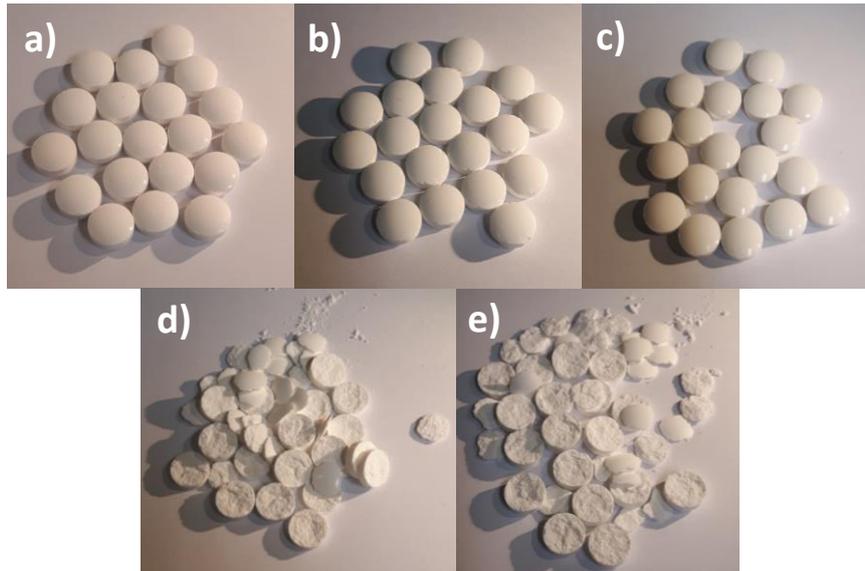


Figure 59: photographie des comprimés biconvexes après le test de chute: (a) GLac, (b) ACP, (c) ALac, (d) FVC et (e) FPara.

Pour l'ensemble des 5 produits, des comprimés dans la géométrie aplatie ont été réalisés sous une contrainte de compression permettant d'avoir une contrainte de rupture diamétrale d'environ 1MPa. Puis, sous la même contrainte de compression, des comprimés ont été réalisés pour effectuer le test de rupture uniaxiale et le test de cisaillement. Les valeurs de rupture diamétrale et uniaxiale ont permis de calculer l'angle de frottement interne  $\beta$  de chaque produit à ce niveau de densité et donc de prévoir, en utilisant l'équation 30, le rapport entre la contrainte de rupture en cisaillement et la contrainte de rupture diamétrale. Enfin, à l'aide des valeurs de contrainte de cisaillement mesurée nous avons calculé la valeur expérimentale de ce rapport. L'ensemble des résultats se trouve Tableau 4. De plus une représentation graphique des contraintes de rupture en cisaillement et en compression diamétrale est présentée Figure 60.

Tableau 4 : résultat de l'étude des 5 produits selon les différents tests de rupture.

Produit	GLac	ALac	ACP	FVC	FPara
$\sigma_d$ (MPa)	$0.96 \pm 0.03$	$0.97 \pm 0.06$	$0.91 \pm 0.03$	$0.94 \pm 0.03$	$0.99 \pm 0.04$
$\sigma_u$ (MPa)	$7.5 \pm 0.2$	$8.0 \pm 0.2$	$7.4 \pm 0.5$	$6.4 \pm 0.3$	$6.6 \pm 0.3$
$\beta$ (°)	$65.3 \pm 0.7$	$65.8 \pm 0.9$	$65.7 \pm 1.2$	$63.4 \pm 1.4$	$63.1 \pm 1.7$
$\frac{\sigma_s}{\sigma_d}$ (Drucker Prager)	$1.24 \pm 0.03$	$1.22 \pm 0.04$	$1.23 \pm 0.05$	$1.31 \pm 0.05$	$1.32 \pm 0.06$
$\frac{\sigma_s}{\sigma_d}$ experimental	$1.33 \pm 0.08$	$1.34 \pm 0.11$	$1.27 \pm 0.05$	$0.78 \pm 0.05$	$0.80 \pm 0.07$

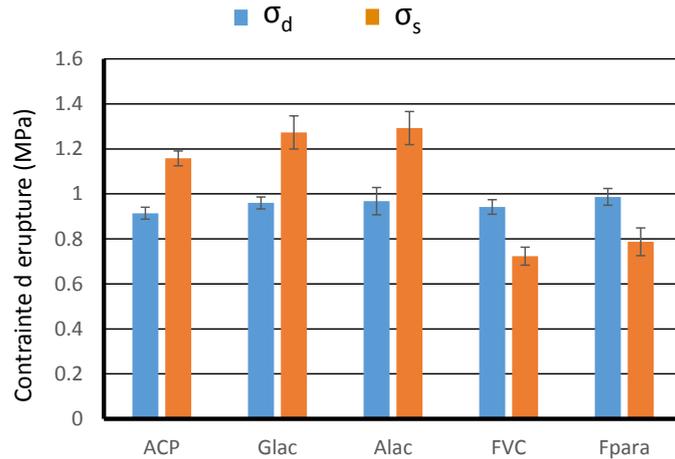


Figure 60: contraintes de rupture en cisaillement et en compression diamétrale pour les différents produits

Avant de discuter des valeurs obtenues pour les formules présentant du décalottage, nous pouvons tout d'abord nous attarder sur les trois autres produits. Pour ceux-ci, nous pouvons observer que la contrainte de rupture en cisaillement est supérieure à la contrainte de rupture diamétrale. De plus, le rapport expérimental obtenu est proche de la prévision que nous avons faite en utilisant le critère de Drucker-Prager. Pour avoir une autre représentation du résultat, plaçons les points représentatifs de la rupture par les trois tests dans le plan p,q, comme nous l'avons fait au paragraphe 1.1 de cette partie. La Figure 61 montre le cas d'ACP, qui est le produit que nous avons utilisé pour l'étude du paragraphe 1.1 de cette partie. Nous pouvons voir que les points s'alignent bien comme prévu par le critère de Drucker Prager. Ce résultat peut paraître contradictoire avec ceux déjà présentés plus haut. Mais la raison de ce désaccord se trouve en fait dans les développements que nous avons faits précédemment sur les problèmes de contraintes localisées. Les trois tests que nous venons d'effectuer (diamétral, uniaxial et cisaillement) permettent de développer des champs de contraintes relativement homogènes dans un volume conséquent du solide. La valeur de rupture dans ces tests peut donc être correctement prévue par un critère en contrainte maximale, et nous trouvons ici que le critère de Drucker-Prager est bien adapté. Par contre, les tests de flexion donnant des distributions de contraintes très hétérogènes, l'application d'un critère en contrainte maximale tend à sous-estimer les valeurs effectives de rupture. Il n'y a donc pas de contradiction entre les résultats et l'ensemble de l'approche que nous venons de présenter nous permet de mieux comprendre l'utilisation et la comparaison des tests de rupture.

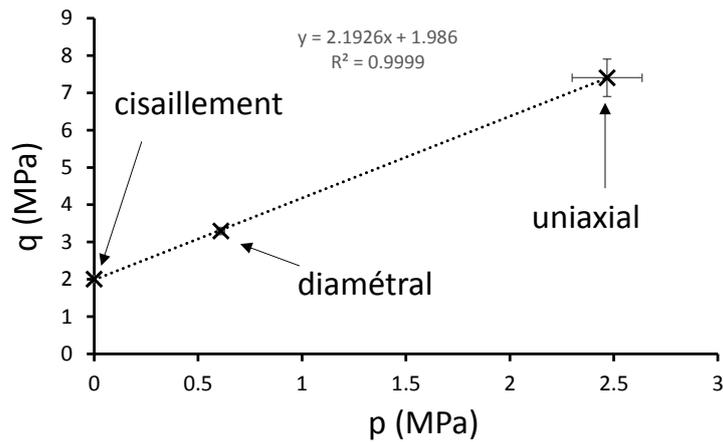


Figure 61: représentation des trois test de rupture dans le plan (p,q) pour ACP

Ces résultats montrent donc que dans le cas de tests présentant une répartition de contraintes homogène, le critère de Drucker Prager représente correctement le comportement du comprimé. Il peut donc par exemple nous permettre de prévoir la valeur de la contrainte de rupture lors du test de traction pure ( $\sigma_t$ ). Celle-ci s'exprime simplement à partir de la contrainte de rupture en cisaillement (qui est directement liée à la valeur d du critère) et de l'angle  $\beta$  par la relation suivante :

$$\sigma_t = \frac{\sqrt{3}\sigma_s}{1 + \frac{\tan\beta}{3}} \quad (31)$$

Pour les trois produits précédents, les valeurs de contraintes de traction calculées sont données dans le Tableau 5. D'après les valeurs trouvées, nous voyons que la contrainte de traction calculée est à peu près égale à la contrainte de cisaillement et est donc supérieure à la contrainte mesurée en compression diamétrale. Prendre cette dernière comme contrainte de traction revient donc à sous-estimer la contrainte de traction du matériau.

Tableau 5 : valeurs de contrainte de rupture en compression diamétrale (expérimentale), cisaillement (expérimentale) et traction (calculée) GLac, Alac et ACP.

Produit	GLac	Alac	ACP
$\sigma_d$ (MPa)	0.96	0.97	0.91
$\sigma_s$ (MPa)	1.27	1.29	1.16
$\sigma_t$ (MPa)	1.28	1.29	1.15

Intéressons-nous à présent au cas des produits présentant une tendance au décalottage. Contrairement aux autres, ces deux produits ont une contrainte de rupture en cisaillement plus

faible que la contrainte de rupture diamétrale et, de fait, bien plus faible que la valeur prédite par le critère du Drucker Prager. Ces deux formulations présentent donc une faible résistance au cisaillement. Compte tenu du mécanisme déjà expliqué menant au décalottage, il est possible de conclure que la raison de leur tendance au décalottage est précisément cette faible résistance au cisaillement. Il s'agit ici d'un résultat important car il place la résistance au cisaillement comme un paramètre central du phénomène de décalottage.

Il nous faut néanmoins aller plus loin. Pourquoi ces produits sont-ils moins résistants en cisaillement et donc pourquoi le critère de Drucker Prager ne s'applique-t-il pas dans leur cas ? Pour comprendre cela, il faut revenir à la publication dont nous nous sommes inspirés pour le choix de ces formulations (Akseli et al., 2013). Dans cet article, les auteurs démontraient que les formulations présentant du décalottage, comme celles que nous avons choisies, présentaient une anisotropie de propriétés élastiques (mesurées par méthode ultrasonore). A partir de ce résultat, il est possible de supposer que l'effet de cette anisotropie est aussi vrai au niveau des propriétés de rupture. Or une des hypothèses fondamentales que nous avons utilisées pour appliquer le critère de Drucker Prager est l'isotropie du matériau. L'anisotropie des propriétés de rupture signifie que la résistance du matériau dans le plan parallèle à la surface du comprimé est différente de celle dans un plan normal à la surface. Or, le test diamétral et le test de cisaillement mesurent la résistance mécanique dans des plans différents (orthogonaux).

Finalement, l'explication de la faiblesse en cisaillement de ces formulations est probablement une forte anisotropie de la résistance mécanique, qui est en fait moins forte dans le plan parallèle à la surface que dans les plans normaux à la surface. Cette anisotropie conduit, par l'intermédiaire de la faiblesse en cisaillement, à la tendance au décalottage. Mesurer l'anisotropie des propriétés mécaniques peut donc être un bon moyen de caractériser la tendance au décalottage d'une formulation, comme proposé par Akseli et al. (Akseli et al., 2013). Il reste toutefois à comprendre cette anisotropie qui est en lien avec la structure microscopique du matériau.

Cette étude conclue la partie consacrée aux travaux sur la résistance mécanique du comprimé monocouche, travaux qui sont toujours en cours. Nous reviendrons sur les perspectives qui s'ouvrent à l'issue de ces études dans la conclusion. Nous allons maintenant passer à une deuxième partie de l'étude sur la résistance mécanique en nous intéressant à la problématique des comprimés bicouches.

## 2. Le cas du comprimé bicouche

Les comprimés bicouches représentent un cas particulier de comprimés pharmaceutiques. Il s'agit de comprimés réalisés à l'aide de poudres différentes qui sont introduites successivement dans la matrice et comprimées (Figure 62). Une problématique importante dans la réalisation de ce type de comprimé est d'obtenir une bonne adhésion entre les deux couches. En effet, une faible adhésion entre les couches peut entraîner le délaminage du comprimé lors de son éjection de la matrice ou au cours de sa relaxation post compression. Il s'agit donc d'une propriété importante du point de vue industriel.

La thématique sur les comprimés bicouches était au départ portée par une de mes collègues de l'équipe, Virginie Busignies. Au cours des travaux qu'elle avait menés, et auxquels j'avais pu participer, une des problématiques avait été de mettre au point des tests fiables pour évaluer la cohésion de l'interface d'un comprimé bicouche. Dans un premier temps, un test de flexion trois points en utilisant des comprimés faits avec un moule parallélépipédique avait permis de mettre en évidence l'influence des propriétés élastiques sur la cohésion de l'interface [18]. Dans un deuxième temps, un test d'indentation au niveau de l'interface a été mis au point et évalué avec succès sur différents systèmes bicouches [13].

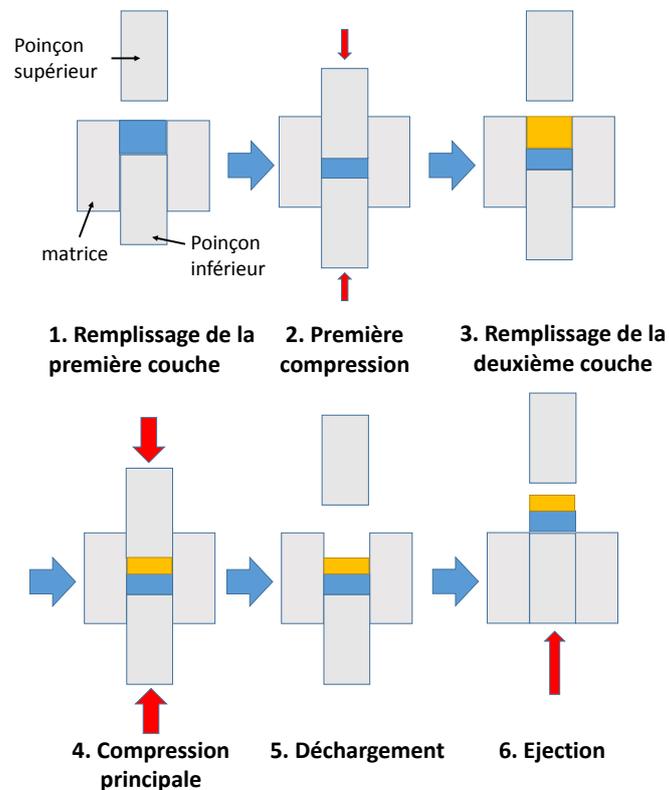
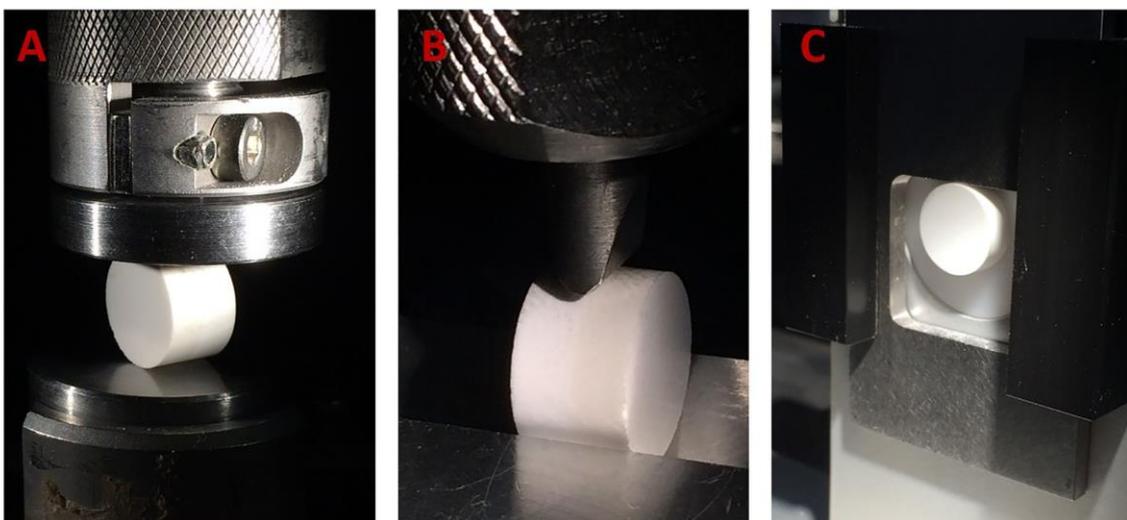


Figure 62: cycle de compression d'un comprimé bicouche

La suite de notre travail sur les bicouches a été réalisée au cours de la thèse de Doctorat de Luca Castrati. Cette thèse, en cotutelle avec l'université de Parme en Italie, s'est terminée en Mars 2017 par une soutenance en Italie. Du fait des réorganisations thématiques dans l'équipe, j'ai été amené à suivre de plus près ce travail. Cette thèse a concerné la mise au point d'un comprimé bicouche dont la formulation avait été développée par nos partenaires de l'université de Parme. La partie réalisée dans notre équipe avait pour objet la caractérisation de l'interface et de sa cohésion.

### ***2.1. Comparaison de différents tests pour la caractérisation de la cohésion interraciaie d'un comprimé bicouche [9]***

Dans un premier temps, nous avons voulu faire un point sur les tests existants pour la caractérisation de la cohésion interfaciale. Au niveau du laboratoire, nous avons deux tests disponibles, le test d'indentation évoqué plus haut, ainsi qu'un test de cisaillement qui est développé commercialement par le fabricant de notre analyseur de texture (Figure 63). De plus, dans la littérature pharmaceutique, le test de rupture diamétrale est utilisé dans un certain nombre d'articles pour caractériser les bicouches (Papós et al., 2015; Wu and Seville, 2009). Le but de cette étude était de comparer les résultats obtenus pour les différents tests et de comprendre si ces tests étaient à même, ou non, d'être utilisés pour la caractérisation de la cohésion de l'interface.



*Figure 63 : Etude des comprimés bicouche. (A) test de rupture diamétrale; (B) test d'indentation; (C) ; test de cisaillement.*

A cette fin, nous avons choisi un système modèle (cellulose microcristalline MCC/ lactose monohydrate atomisé SDLac) dont nous avons fait varier la cohésion d'interface en intervenant sur les paramètres du procédé. Pour cela, nous avons fait varier la pression appliquée lors de la première compression (Figure 62). En effet, il est bien connu dans la littérature que plus cette pression augmente, tous les autres paramètres étant gardés constants, plus l'interface devient fragile, allant même jusqu'à la délamination spontanée du comprimé si cette première compression devient trop forte (Dietrich et al., 2000).

Nous avons commencé par observer les faciès de rupture au cours des différents tests. Dans le cas du test de rupture diamétrale, nous nous sommes rendu compte que, pour le système utilisé, la chute de force observée en cours de test ne provenait pas d'une délamination du comprimé mais de la rupture d'une des deux couches. Ceci peut être observé sur la Figure 64. Pour notre cas d'étude c'est la couche de SDLac qui casse de manière diamétrale sans délaminage du comprimé.

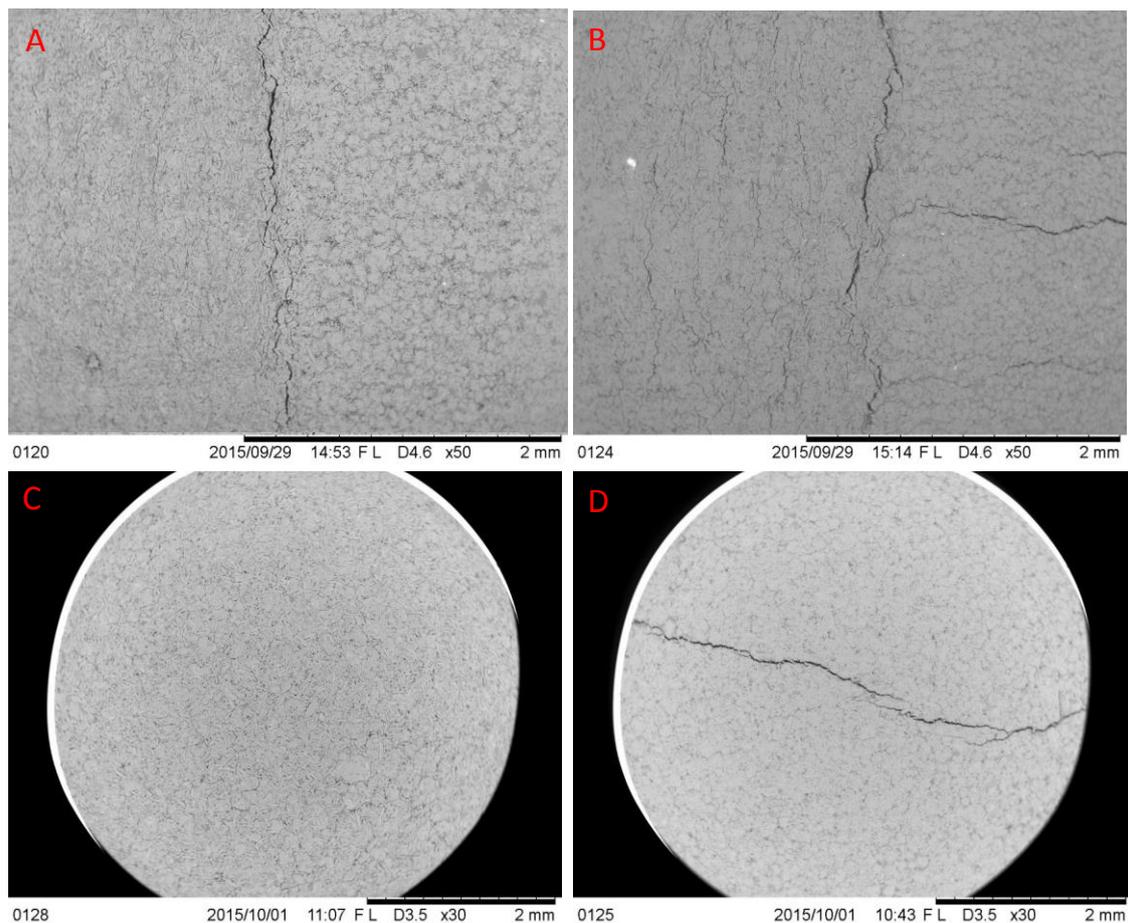


Figure 64: observation d'un comprimé bicouche testé en compression diamétrale: A interface avant le test (B) interface après le test; (C) couche de SDLac avant le test; (D) couche de SDLac après le test.

Pour interpréter pourquoi l'une des couches casse avant l'autre, il faut tenir en compte deux aspects. Le premier est celui de la résistance mécanique intrinsèque de chacune des couches. Les produits étant différents, il est possible qu'une des couches soit plus faible que l'autre. Mais le deuxième aspect concerne la répartition des contraintes dans les couches en cours de test. Les deux couches ont des modules élastiques différents. Le test est piloté en déplacement, c'est-à-dire que l'on impose à chaque couche la même déformation. En conséquence, la contrainte sur chaque couche est différente, c'est à dire que la contrainte imposée est plus forte sur la couche qui possède le module de Young le plus grand. Il en va donc de même pour les contraintes de traction dans les couches comme l'on peut le voir sur la Figure 65. Dans le cas présent, la contrainte la plus forte est sur la couche de SDLac. Les deux couches ayant des résistances à la rupture équivalentes, la couche de SDLac cède en premier. Finalement l'observation de la rupture laisse présager que ce test ne permet pas de déterminer une cohésion de l'interface mais uniquement la cohésion de l'une des couches.

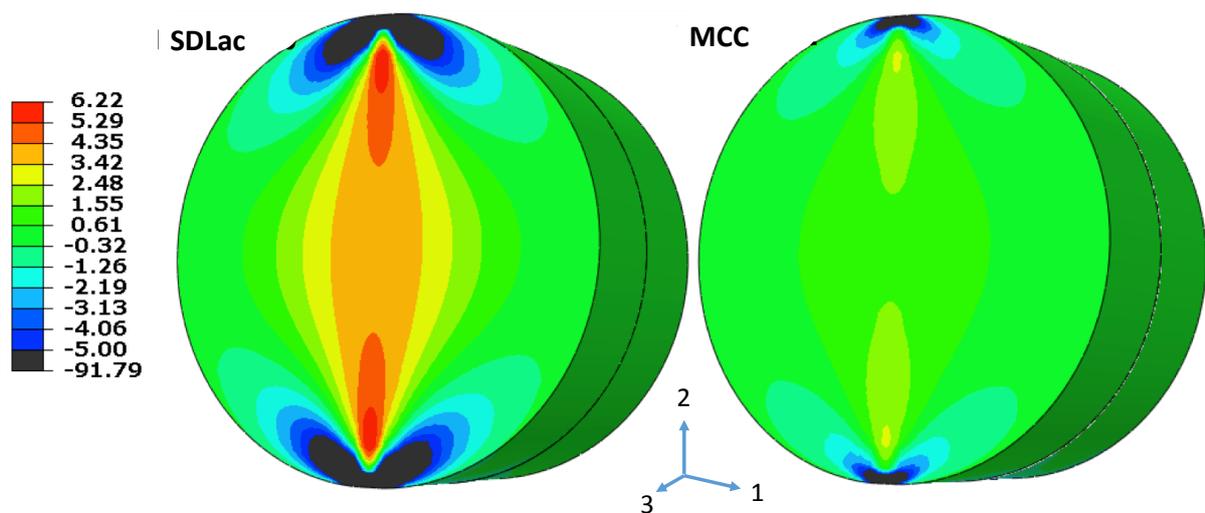


Figure 65: contrainte  $\sigma_{11}$  sur les deux faces du comprimé bicouche

A contrario, le test de cisaillement provoque une rupture à l'interface brutale au moment de la chute de force. Ce test devrait donc donner une caractérisation de l'interface. Nous nous sommes par ailleurs assuré que l'épaisseur du comprimé n'influe pas sur la valeur de force de rupture mesurée.

Enfin, la courbe force/déplacement obtenue lors du test d'indentation est quant à elle plus complexe. Elle présente en effet deux maxima (Figure 66). Afin de comprendre le déroulement de la fissuration nous avons réalisé des photographies sur des essais interrompus. Nous avons

pu voir que le premier maximum correspond à l'initiation de la fissure au niveau du point d'appui. Pendant toute la suite, la fissure va se propager dans le matériau vers le bas du comprimé. Le deuxième maximum correspond à l'arrivée de la fissure en bas, c'est-à-dire à la délamination complète du comprimé. Nous avons donc choisi d'utiliser la valeur de force du premier maximum, qui correspond à l'initiation de la fissure, comme force de rupture pour ce test.

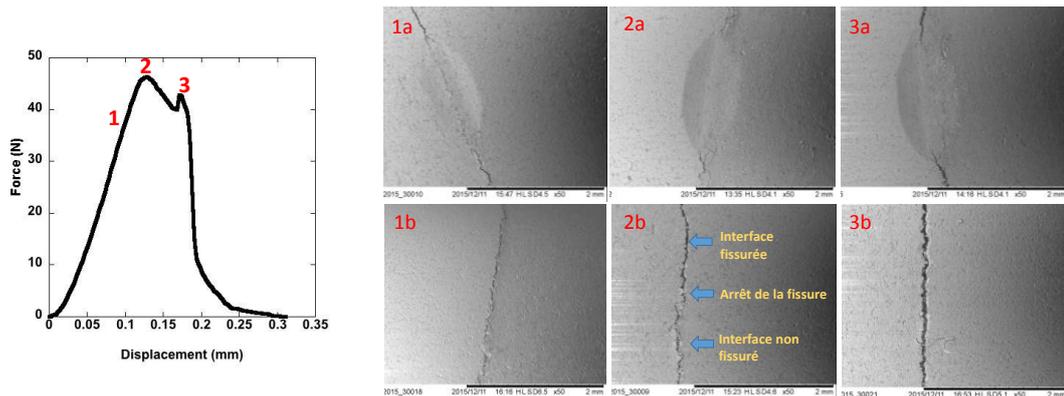


Figure 66 : Déroulé du test d'indentation : (gauche) : courbe de chargement du test d'indentation ; (droite) photographies au microscope électronique à balayage montrant l'évolution de la fissure au niveau du contact (a) et sur la coté du comprimé (b). (1) : avant le premier maximum ; (2) juste après le premier maximum ; (3) juste après le deuxième maximum.

Les trois tests ont par la suite été réalisés sur des comprimés obtenus avec la même pression de compression maximale mais avec des pressions de compression sur la première couche croissantes. Comme nous l'avons dit plus haut, l'augmentation de la pression de compression sur la première couche doit avoir comme conséquence la diminution de la cohésion de l'interface. Les résultats des tests sont présentés Figure 67. Le test de cisaillement comme le test d'indentation permettent d'observer l'affaiblissement de l'interface quand la pression de première compression augmente. Par contre, le test de rupture diamétrale n'est pas sensible à cette évolution.

Ces résultats confirment que le test de rupture diamétrale n'est pas sensible à la cohésion de l'interface mais mesure en fait la cohésion de l'une des couches. Il ne devrait donc pas être utilisé pour caractériser l'interface des bicouches. Par contre, les deux autres tests sont utilisables pour la caractérisation de la cohésion de l'interface.

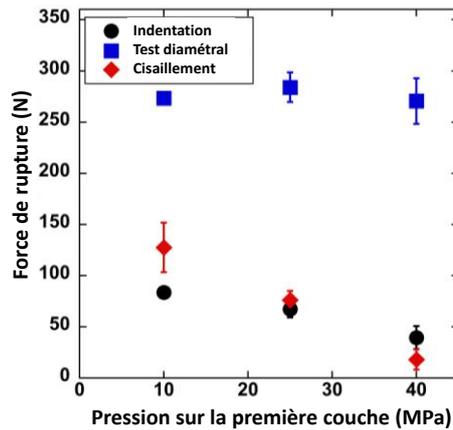


Figure 67: résultats des différents tests de ruptures en fonction de la pression de première compression. La compression principal est gardée constante.

## 2.2. Effet de la courbure des poinçons sur la cohésion de l'interface d'un comprimé bicouche [7]

La deuxième étude menée par Luca dans notre équipe a concerné l'influence de la forme du poinçon sur la cohésion de l'interface. En effet, la plupart des études menées sur les problématiques de cohésion interfaciale concernent les comprimés plats. Pourtant, les comprimés biconvexes sont largement représentés dans le domaine industriel. Il nous a donc semblé important d'étudier ce paramètre.

Dans cette étude, différents poinçons de différentes courbures ont été employés et combinés. Les configurations utilisées sont synthétisées dans le Tableau 6. Tous les poinçons ont un diamètre de 8mm. Le but de ces différentes configurations était de comprendre l'influence de la courbure du poinçon mais aussi de sa position (haut ou bas), d'où l'utilisation de configurations avec un poinçon plat et un poinçon concave. Pour chacune des configurations les comprimés ont été effectués sous la même pression de deuxième compression (200 MPa) et sous des pressions de première compression croissantes (10, 30 70 et 100 MPa). Chaque comprimé a ensuite été cassé en utilisant le test d'indentation défini plus haut. Deux types de systèmes ont été étudiés et ont donné des résultats similaires. Nous présenterons ici les résultats du système phosphate de calcium anhydre / cellulose microcristalline.

Tableau 6 : configurations de poinçons utilisées lors de l'étude sur l'influence de la courbure sur la cohésion de l'interface.

Configuration	Rayon de courbure (mm)	
	Poinçon supérieur	Poinçon inférieur
UF/BF	plat	plat
UC/BF	11	plat
	8	plat
	6	plat
UF/BC	plat	11
	plat	8
	plat	6
UC/BC	11	11
	8	8
	6	6

Avant de nous intéresser aux forces de rupture, nous avons d'abord étudié l'évolution de la courbure de l'interface (mesurée après délaminage). Une vision qualitative de cette évolution est donnée Figure 68 pour la configuration UC/BC. On voit très nettement que la courbure de l'interface augmente lorsque la force de première compression augmente.

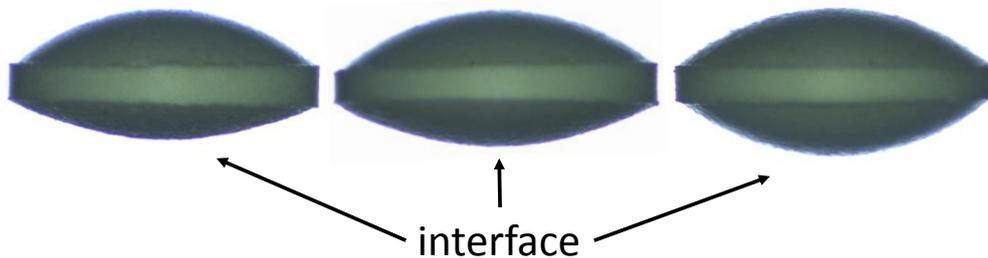


Figure 68: vue de la couche de cellulose microcristalline après le test de délaminage. Les comprimés ont été obtenus avec la configuration UC/BC, un rayon de courbure des poinçons de 6mm et une pression de première compression de 30 MPa (gauche), 70 MPa (centre) et 100 MPa (droite).

Les résultats pour des configurations BF/UC et BC/UC sont présentés sur la Figure 69. Il est à noter que la configuration UF/BC donne des interfaces planes. Comme on peut le voir, dans tous les cas, le rayon de courbure de l'interface diminue quand la pression de première compression augmente et quand la courbure du poinçon supérieur augmente. L'analyse statistique des résultats montre en outre que la courbure du poinçon inférieur n'a aucune influence sur la courbure de l'interface.

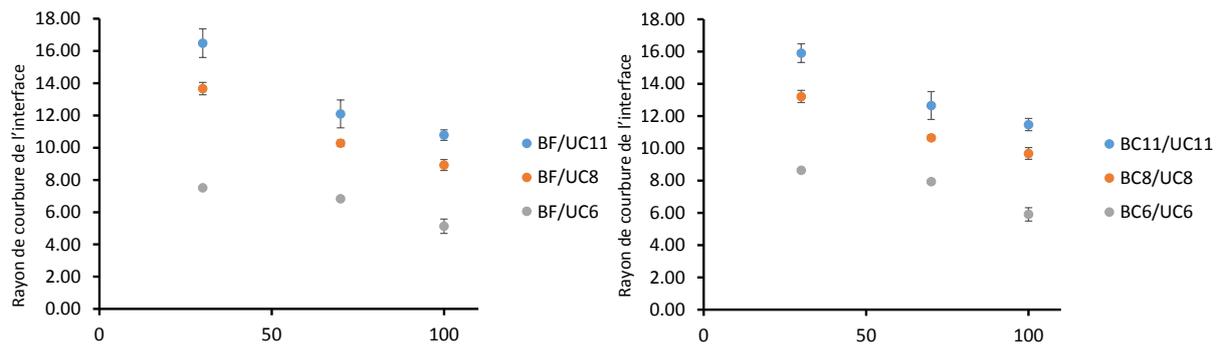


Figure 69: Evolution du rayon de courbure de l'interface pour les configurations BF/UC (gauche) et BC/UC (droite)

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution de la cohésion de l'interface en fonction des configurations et des pressions de première compression. Le but était de comparer les cohésions à la configuration UF/BF réalisée dans les mêmes conditions afin de décorrélérer l'influence de la courbure du poinçon de celle de la pression de première compression observée sur la configuration UF/BF. Les résultats sont présentés sur la Figure 70 et ont été soumis à analyse statistique. Il ressort de cette analyse, comme on peut le voir sur la figure, que la courbure du poinçon inférieur n'a pas d'influence sur la force de rupture, mais que celle-ci est influencée par la pression de première compression et la courbure du poinçon supérieur. Nous retrouvons ici les mêmes paramètres que dans le cas de la courbure de l'interface. Nous pouvons donc en déduire que le paramètre principal dans l'adhésion du comprimé bicouche est la courbure de l'interface. Plus celle-ci sera prononcée, plus la cohésion de l'interface sera faible. Il est d'ailleurs à noter que dans le cas de l'autre système étudié, l'affaiblissement de l'interface peut aller jusqu'au délaminage spontané du comprimé à l'éjection. Afin de minimiser la valeur de cette courbure, il convient de diminuer la courbure du poinçon supérieur ainsi que la pression de première compression.

Finalement, cette étude a permis de mettre en lumière les paramètres pertinents à contrôler lors de la fabrication de comprimés bicouches avec des poinçons concaves. L'ensemble des résultats présentés dans les deux derniers points ont ensuite été utilisés dans la dernière partie de la thèse de Luca, sur la production d'un comprimé bicouche dont la formulation avait été développée à l'université de Parme.

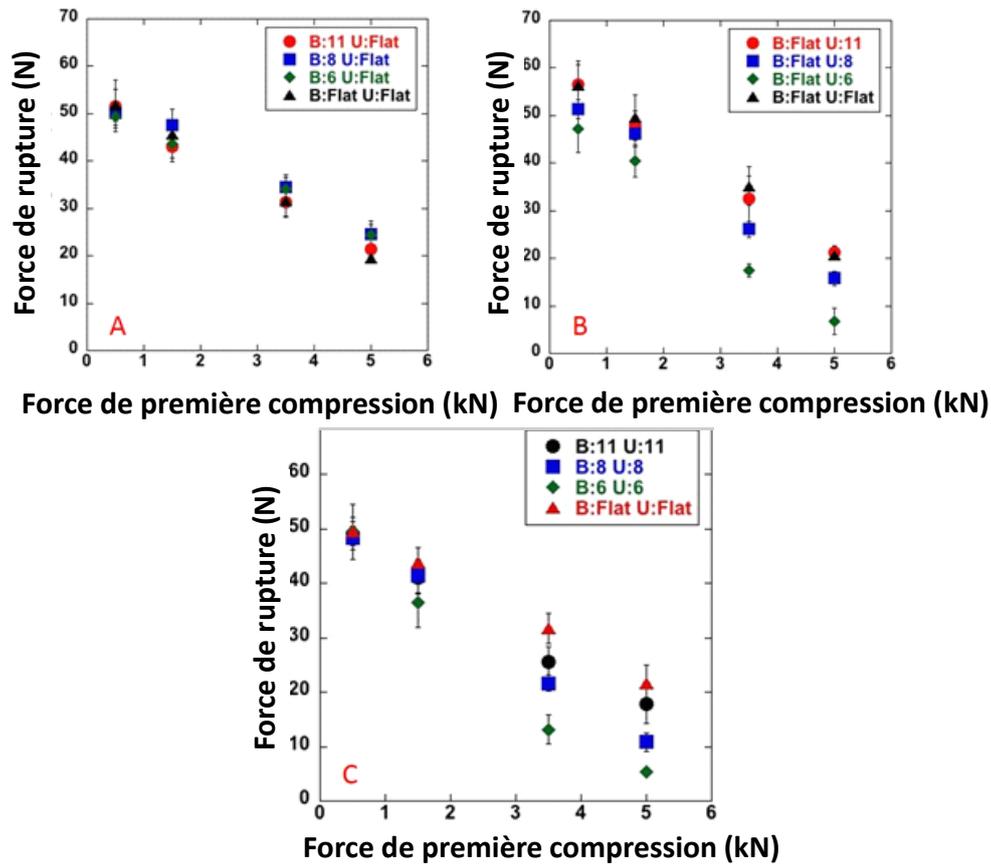


Figure 70: Evolution de la force de rupture des comprimés bicouches (obtenue par le test d'indentation) en fonction de la pression de première compression pour les différentes configurations. U:X rayon de courbure du poinçon supérieur et B:X rayon de courbure du poinçon inférieur. flat= poinçon plat.

## Conclusion

Cette partie nous a permis de présenter nos approches concernant les problèmes de résistance mécanique des comprimés monocouches mais aussi des comprimés bicouche avec l'aspect de cohésion interfaciale.

La première conclusion que nous pouvons tirer est l'importance du choix judicieux des tests mis en œuvre afin de caractériser une résistance mécanique. L'analyse des répartitions de contraintes au cours du test couplée à l'observation des faciès de rupture permet de vérifier que l'on obtient, avec le test choisi, une information pertinente. Nous avons pu ainsi écarter l'utilisation du test de rupture diamétrale pour les comprimés bicouches, et proposer une adaptation géométrique de ce même test, lors de l'étude de comprimés monocouches.

Les études que nous avons menées montrent aussi les faiblesses des approches simplistes de la rupture uniquement basées sur un critère en contrainte maximale notamment dans le cas de répartition hétérogène de contraintes. Ceci est d'autant plus important que nous avons montré

dans la première partie que les distributions de contraintes qui mènent au décalottage étaient très localisées. Il convient donc de construire des critères de rupture tenant en compte la distribution des contraintes. C'est ce que nous avons essayé d'entreprendre notamment avec l'utilisation du critère « avarage stress ». Un long travail reste à faire sur ce sujet.

Une des conséquences de l'influence des distributions de contraintes sur la rupture est que des critères comme celui de Drucker Prager ne doivent pas être utilisés dans le cas de distributions hétérogènes. Cela remet donc en cause la pertinence de son utilisation dans le cas de la simulation numérique, car certains points du comprimé pourraient se retrouver sur la droite de rupture sans que cela ne corresponde en fait à une rupture, provoquant ainsi des résultats erronés. Il convient donc au cours des simulations de bien faire attention à ce que cela ne se produise pas. Ceci rend d'autant plus attractive l'utilisation du modèle de Cam-Clay modifié présenté dans la partie 1, car, celui-ci ne changeant pas la partie durcissement, il permet de s'affranchir de la droite de rupture. Ceci réduit de fait très fortement la probabilité d'intersection entre un état de contrainte du comprimé et la surface correspondant à la dilation dans le modèle, car cette surface elliptique est située bien au-delà de la surface de rupture du critère de Drucker Prager. Afin de rendre les simulations numériques capables de prévoir les ruptures, il faudrait donc réfléchir à l'implémentation d'autres critères de rupture, ceci pouvant être positionné dans la simulation comme une alarme et non comme une surface de rupture effective dans la loi de comportement.

Enfin, nous voyons aussi qu'une des limites des approches que nous avons développées est la non prise en compte des problèmes d'anisotropies. Celle-ci semble jouer un rôle décisif au moins dans certains cas de décalottage. Il faudra à l'avenir penser à intégrer ces approches dans la caractérisation mécanique des comprimés. Caractériser la résistance mécanique à l'aide du seul test de rupture diamétral peut ne pas être suffisant et il faudra réfléchir à d'autres tests, tel le test de cisaillement que nous avons présenté, pour rendre compte de l'anisotropie des propriétés mécaniques.

# Conclusion générale et perspectives

L'activité que je développe vise à mieux comprendre le procédé de compression des poudres pharmaceutiques. Je me suis plus particulièrement intéressé aux problématiques de rupture des comprimés avec comme finalité la compréhension des phénomènes de clivage.

Le phénomène de clivage étant un cas particulier de rupture, sa compréhension passe par deux éléments principaux. D'une part, il faut étudier la structure du comprimé et les efforts qu'il subit au cours du procédé de compression, et ce jusqu'à son éjection. D'autre part, il faut être capable de prévoir la rupture d'un comprimé en fonction de la sollicitation qu'il subit.

Les travaux que nous venons de présenter nous ont permis d'avancer sur ces deux aspects notamment grâce à l'utilisation de la modélisation numérique et à l'étude de la rupture des comprimés sous différents types de chargements. Ces résultats permettent aussi de mettre en lumière les perspectives de ce travail qui se feront notamment à travers le projet ANR CliCoPha qui a débuté en février 2018.

Concernant le premier aspect, nous souhaiterions améliorer les lois de comportements que nous utilisons en simulation MEF afin de rendre ces dernières plus quantitatives. La première limite actuelle du modèle est son indépendance par rapport au temps à l'exception des cas où l'on introduit de la viscoplasticité (cf. partie 1 paragraphe 2.3). Pour l'instant, les phénomènes de viscoélasticité sont complètement absents du modèle DPC. Néanmoins, de nombreuses études démontrent l'influence de la cinématique de compression sur les propriétés des comprimés.

La première étape sera de choisir et de mettre en place des essais de sollicitations adaptés, permettant de mettre en évidence et de caractériser le comportement de la poudre du point de vue viscoélastique. Ces essais peuvent être envisagés de deux manières : sur les presses à comprimer avec sollicitation et mesure in situ dans la matrice et sur des presses d'essais avec mesure sur les comprimés après éjection (DMA par exemple). Dans le cadre de ce projet les deux approches sont envisagées notamment à travers l'utilisation de tests de relaxations ou de sollicitations cycliques novateurs dans le domaine pharmaceutique.

Après la mise en place des essais, des campagnes pourront être lancées pour la caractérisation de différents types de poudres pharmaceutiques aux propriétés mécaniques variées. Il s'agira ainsi de dégager des grandes familles de comportement afin de pouvoir passer ensuite à la phase de modélisation. Il conviendra aussi de comprendre l'effet de la porosité du comprimé sur ces

phénomènes en menant les études sur des comprimés du même produit obtenus sous différents efforts de compression.

La deuxième phase sera la définition d'une loi de comportement pour bien prendre en compte ces phénomènes. De nombreux modèles existent dans la littérature et pourront être utilisés à cet effet. Cette étape devra tenir compte de la possible implémentation des modèles dans un logiciel de simulation numérique par éléments finis (Pour l'instant le logiciel Abaqus® est utilisé dans notre équipe). Une réflexion devra ainsi être menée sur la détermination des paramètres liés au modèle.

Une fois la partie viscoélastique caractérisée, il faudra ensuite s'intéresser aux caractéristiques viscoplastiques. Cette tâche suit naturellement la précédente. En effet, l'introduction d'un modèle viscoélastique dans les simulations nous aura donné une vision de l'adéquation simulation/expérience en fonction des matériaux. Les phénomènes de viscoplasticité pourront alors représenter une extension supplémentaire. Il est connu que certains matériaux (notamment polymérique type cellulose, etc.) ont des composantes viscoplastiques avec une influence de la vitesse de compression sur les niveaux de densité obtenus pour un effort de compression identique. La méthodologie pour ce thème sera calquée sur le même type de méthodes que précédemment.

Il s'agira tout d'abord de mettre en place des essais expérimentaux permettant de rendre compte des phénomènes viscoplastiques. Ces essais pourront être réalisés sur les presses à comprimer en utilisant, par exemple, la possibilité de réaliser des comprimés en changeant la cinématique de compression ou encore à partir de tests de relaxation au sommet de compression. La principale difficulté de cette partie sera de bien décorrélérer les effets viscoplastiques des effets viscoélastiques. C'est pour cette raison que l'étude des propriétés viscoplastiques ne peut se faire qu'après celle des propriétés viscoélastiques. Différents produits devront être examinés afin de comprendre dans quels cas les phénomènes viscoplastiques sont à prendre en compte. Un modèle de loi pourra ensuite être proposé, sur la base de la littérature dans un premier temps. En fonction des résultats, une implémentation dans un code éléments finis sera envisagée. Cette implémentation devra pouvoir se faire tout en continuant à utiliser le modèle de déformation de Drucker-Prager Cap de telle sorte qu'elle puisse déboucher sur des comparaisons simulation / expérience sur l'ensemble du cycle de compression.

Le deuxième point faible des modèles actuels réside dans l'utilisation de l'élasticité linéaire pour décrire le comportement élastique des comprimés. Les courbes expérimentales ainsi que la revue de la littérature nous indiquent la présence de phénomènes d'élasticité non linéaire notamment aux très faibles déformations. Leurs prise en compte est donc indispensable pour quantifier correctement le recouvrement élastique des comprimés, recouvrement qui est, comme expliqué plus haut, en lien direct avec le développement des contraintes de cisaillement au cours de la décompression. Les aspects de viscoélasticité pourraient aussi être à l'origine de l'apparition de non linéarités élastiques. Les expériences précédentes donneront donc une base et une direction d'étude mettant en évidence la nécessité ou non de s'intéresser à des problèmes de non-linéarité aux faibles déformations.

Un autre aspect d'élasticité non linéaire est observé, lors du recouvrement, dans le cas des produits très fortement élastiques (amidon, HPMC, etc.) pour lesquels les déformations élastiques sont grandes et mal représentées par une approche linéaire élastique classique. La caractérisation de ce type de propriétés en cours de compression a déjà été abordée dans nos recherches de façon embryonnaire (et présenté sous forme de poster lors d'une conférence internationale). Ces études préliminaires semblaient orienter cette thématique vers le développement d'une approche de type hypo-élastique. Les études préliminaires menées montrent à la fois la faisabilité des caractérisations mais aussi leur importance pour certains matériaux comme l'amidon par exemple qui est un excipient historiquement important du domaine pharmaceutique.

A l'issue de ces études et des essais d'implémentation, l'influence des différents paramètres sur les contraintes subies par le matériau pourra être étudiée en simulation numérique. Comme nous pouvons le voir, cette première partie présente un programme ambitieux qui sera notamment déroulé au cours d'une thèse de doctorat débutant en octobre 2018.

Concernant les propriétés de rupture, les études sont en cours dans le cadre de la thèse de Benjamin Croquelois. Le travail se poursuit dans la thèse suivant deux axes : d'une part l'étude de la rupture à partir de critères basés sur les contraintes et d'autre part, le développement de critères énergétiques à partir de l'application du formalisme de la mécanique linéaire de la rupture.

Le premier axe consiste à étudier l'influence de la distribution des contraintes imposées au matériau sur son comportement à la rupture. Les premiers résultats de cette approche ont été

présentés plus haut (partie 2 paragraphe 1.3) mais il convient d'en faire une étude plus systématique. Pour cela, différents matériaux sont testés et l'influence du niveau de porosité est aussi étudiée. Le choix des matériaux permet notamment de mettre évidence des comportements différents. Les résultats générés feront alors l'objet d'interprétation pour tenter de définir des critères de rupture, par exemple à partir de critères type « average stress » comme défini plus haut mais aussi en s'intéressant par exemple à des approches statistiques type Weibull.

Mais une compréhension fine du comportement macroscopique ne peut se faire sans l'étude de la microstructure des échantillons. A cette fin, nous venons de lancer une campagne de caractérisation de la microstructure des échantillons à partir d'expériences de tomographie X sur la plate-forme bordelaise PLACAMAT. Nous sommes encore au début de ce type d'étude. Il convient tout d'abord de définir les conditions adéquates d'obtention des images, notamment en termes de résolution, qui nous permettront d'étudier la microstructure de manière optimale. Une fois ces conditions trouvées, il faudrait imager des échantillons au comportement différent afin de tenter de lier comportement macroscopique et structure microscopique. Ceci passera probablement par la définition d'un protocole de traitement des images issues des analyses de tomographie à partir de logiciels dédiés.

Le deuxième axe est quant à lui basé sur l'application du formalisme de la mécanique linéaire de la rupture notamment au travers de la quantification des énergies de ruptures. Dans un premier temps l'énergie de rupture peut être estimée à partir de l'essai brésilien. Dans cette approche il s'agit d'utiliser à la fois une approche expérimentale et numérique. Du point de vue expérimental, un développement a été effectué de manière à pouvoir suivre l'essai de manière fine (force, déplacement) et avoir accès aux vitesses de fissuration grâce à l'utilisation d'une caméra ultra-rapide. En parallèle, un code MEF a été développé au sein de l'I2M afin de pouvoir reproduire numériquement l'essai expérimental. A partir de ce code, il sera notamment possible de quantifier les effets inertiels de fissuration dus notamment aux grandes vitesses de propagations des fissures (plus de  $500 \text{ m.s}^{-1}$ ).

L'étape suivante consistera en l'adaptation de l'essai DCT (Disk-shaped compact tension) au comprimé pharmaceutique. Il s'agit d'un essai classique de la mécanique de la rupture permettant la quantification de l'énergie de rupture. Son adaptation expérimentale au cas du comprimé pharmaceutique est une étape pouvant s'avérer délicate mais qui permettrait une quantification pertinente de cette grandeur. Des essais préliminaires ont montré la faisabilité de la préparation du comprimé (réalisation de l'entaille et des trous pour les attaches). L'étape

suiVante consistera à sélectionner une machine de traction/compression et à instrumenter l'essai. Des contacts ont été pris avec des personnes, au sein d'I2M, ayant déjà utilisé ce test sur d'autres matériaux et les développements sont en cours.

A l'issu de ces travaux, il conviendra de tester les approches développées afin de travailler à la prédiction de la rupture dans des cas réels et encore mal élucidés. Le premier exemple pourra être celui de la rupture des comprimés à formes complexes (biconvexes, oblong, etc.) notamment lors du test brésilien. Ce problème que nous avons déjà évoqué plus haut, est important lors du développement d'un nouveau comprimé pharmaceutique.

Les perspectives que je viens de développer sont des objectifs à court terme qui entrent dans le cadre de l'ANR CliCoPha. Néanmoins, il est possible d'étendre ces perspectives afin de d'esquisser le développement de mon activité sur le plus long terme.

Un prolongement évident de mes activités sur la rupture se trouve dans la prise en compte des matériaux que nous avons pour l'instant exclus de nos études. En effet, nous nous sommes pour l'instant limités à des produits présentant une rupture fragile. Ce n'est malheureusement pas le cas de tous les produits utilisés dans le domaine pharmaceutique. Les produits celluloseux notamment sont très utilisés et devront donc être étudiés. Ces produits posent des problèmes spécifiques avec des déformations permanentes qui peuvent être observées au cours de tests de rupture et qui rendent complexes le calcul des contraintes dans la structure. De plus, les ruptures obtenues ne sont pas fragiles. L'étude de ces composées nécessitera la définition de formalismes propres. Néanmoins, nous devrions pouvoir nous appuyer sur les développements vus plus haut notamment pour l'essai DCT qui pourrait se révéler tout à fait adapté à ce type de matériaux.

L'approche que je développe actuellement est principalement basée sur la mécanique des milieux continus. Or, nous l'avons dit, le comprimé est en fait un milieu poreux discontinu qui possède une microstructure particulière à laquelle il conviendrait de s'intéresser. Ce passage du macroscopique au microscopique est une étape importante qui sera indispensable pour une compréhension plus fine des phénomènes mis en jeu en cours de compression.

Nous avons déjà parlé plus haut de l'étude la microstructure des comprimés dans le but de comprendre le comportement à la rupture. Mais ces études de microstructure devraient aussi nous permettre de nous intéresser aux problèmes d'anisotropie que nous avons esquissés dans la partie 2, paragraphe 1.4. La compréhension de l'origine microscopique des phénomènes d'anisotropie est indispensable si l'on veut par la suite être capable de faire des prédictions. Parmi les axes à envisager, se trouve le lien entre les propriétés mécaniques des grains initiaux

de la poudre et les propriétés de la structure obtenue. Il est bien connu que certains produits subissent beaucoup de fragmentation en cours de compression alors que d'autres sont au contraire plutôt soumis à des déformations de type ductile. Ce type de comportement doit nécessairement avoir une répercussion sur la structure finale du comprimé. Des études menées dans notre équipe [33] avaient notamment mis en évidence les liens entre mode de déformation et anisotropie du réseau poreux. Il conviendra de continuer à explorer cette voie.

L'autre axe d'intérêt concernant la microstructure des comprimés concerne les problèmes des mélanges. Cette problématique est fondamentale dans le milieu dans la compression pharmaceutique car tous les comprimés industriels sont constitués de plusieurs produits différents. Pour l'instant l'approche de la littérature, comme celle que nous avons pu utiliser repose sur une vision macroscopique [24, 30]. Néanmoins cette approche se révèle largement insuffisante, notamment lorsque l'on s'intéresse aux problèmes de résistance mécanique. Il nous semble qu'une approche microscopique est indispensable pour comprendre le comportement des mélanges en s'intéressant aux interactions microscopiques entre les produits ainsi qu'aux contraintes résiduelles dans les matériaux notamment du fait des différences de propriétés mécaniques entre les produits (Radojevic and Zavaliangos, 2017). Ici encore, les études en imagerie devraient nous permettre de mieux comprendre les interactions qui ont lieu au niveau microscopique. Cette prise en compte des effets de mélange est un prolongement naturel et indispensable des études que nous venons de présenter.

Ce passage du macroscopique au microscopique dans notre approche pourrait s'accompagner d'un changement similaire de philosophie du point de vue de la simulation numérique. En effet, si, pour l'heure, nous utilisons principalement la modélisation par éléments finis, la méthode des éléments discrets, qui est actuellement en plein essor y compris dans le domaine pharmaceutique, pourrait représenter une alternative intéressante pour l'étude de la compression. En effet, elle pourrait notamment permettre d'étudier différemment la structure interne du comprimé ou encore les contraintes résiduelles à l'intérieur de celui-ci. De plus la modélisation DEM semble particulièrement adaptée à l'étude des mélanges.

Pour l'instant cette approche se heurte encore à la définition de lois de comportement mécaniques qui permettent de représenter de manière réaliste le comportement de la poudre (modèle élasto-plastique cohésif) notamment lorsque la densité du compact augmente. En effet, l'approche classique en DEM consiste à considérer chaque contact comme indépendant et les éléments discrets considérés sont indéformables. Si ces hypothèses sont tout à fait justifiées lors que l'on s'intéresse par exemple à des écoulements granulaires, elles deviennent

problématiques lorsque la densité des compacts augmente. Ce type d'étude est actuellement en plein essor dans la littérature où un certain nombre d'articles récents dans le domaine pharmaceutique proposent des lois de comportement permettant de tenir compte de la problématique du multi-contact et de la déformation des grains (Frenning, 2015; Garner et al., 2018; Gonzalez and Cuitiño, 2012). Les premiers résultats présentés sont tout à fait prometteurs mais restent néanmoins à confirmer. La complexité des modèles et surtout de la caractérisation des paramètres associés sont encore un frein à leur utilisation systématique, de même que les temps de calcul nécessaires afin de réaliser des simulations réalistes en termes de nombre de particules. Mais, malgré ses limitations actuelles, cette approche sera probablement incontournable dans les années à venir.

Les études que je mène sont à la fois fondamentales, car elles cherchent à comprendre les fondements physiques des phénomènes et appliquées, car l'objet d'étude et les phénomènes étudiés sont couramment rencontrés dans le domaine industriel. Si la volonté d'application des résultats obtenus n'a pas forcément été mise en avant dans les développements précédents, elle reste une des motivations fondamentales de mon approche. En effet, à l'heure actuelle, la pénétration des résultats universitaires dans l'industrie pharmaceutique, pour tout ce qui est des aspects de compression, est relativement faible. La résolution des problèmes de clivage notamment est très largement empirique avec régulièrement des conséquences sur la productivité. Nous avons néanmoins de nombreux contacts avec les industriels et les lignes sont en train de bouger notamment avec le développement de l'approche « quality by design » ou encore avec la démocratisation d'outils tels que les simulateurs de compression. Rendre accessibles nos résultats aux industriels du secteur pharmaceutique est donc naturellement une perspective de mes recherches. Une fois les phénomènes compris et modélisés, il faudra chercher à rendre accessibles ces outils et résultats en essayant de développer, conjointement avec des industriels, des stratégies de caractérisation des formulations. Ces stratégies, accessibles au monde industriel, sont indispensables si l'on veut que les résultats générés ne restent pas enfermés dans nos laboratoires.

# Annexes : autres études sur la compression

Au cours de mes années comme ATER puis comme maître de conférence, j'ai été amené à encadrer des travaux qui, s'il ne rentre pas directement dans les problématiques que je viens de présenter, ont néanmoins conduits à des résultats intéressants et à des publications. Ce sont ces travaux que je vais brièvement décrire dans cette annexe.

## **A1. Transformation polymorphes de la caféine anhydre induites par compression et broyage [31]**

Cette thématique correspond à celle qui m'avait été confiée à mon arrivée comme ATER à la faculté de pharmacie de Châtenay Malabry. Ce travail a notamment été mené pendant le stage de M2 de Céline Delplace qui a par la suite utilisé ce travail pour la rédaction de sa thèse d'exercice de docteur en pharmacie.

La caféine anhydre possède deux formes polymorphes bien connues (forme I et II). Le but de notre recherche était de comprendre s'il était possible, en utilisant les procédés de stress mécanique classiquement utilisés dans le domaine pharmaceutique (compression et broyage), d'induire une transformation d'une forme vers l'autre. Les résultats présentés dans la littérature étaient, sur ce point, contradictoires.

Les études ont pu montrer que lors de la compression, seule une transformation de la forme I vers la forme II était observée. Néanmoins, celle-ci semblait découler du passage par une forme intermédiaire. Dans le cas du broyage, des transformations ont pu être observées pour les deux polymorphes pour des temps long de broyage. Les deux polymorphes se transforment en une forme intermédiaire instable, encore mal définie, qui se transforme ensuite rapidement en forme II.

Il est à noter qu'au cours de cette période, dans le cadre de la thématique sur le polymorphisme développée au laboratoire, j'ai aussi été amené à travailler sur le polymorphisme d'additifs de matériaux polymères [23,27,34] avec ma collègue Johanna Saunier.

## **A2. Impact de la compression sur la viabilité des bactéries dans le cas de la mise en forme de probiotiques par compression [17,14]**

Ce travail s'est déroulé dans le cadre de la thèse de doctorat de Claudia Müller, thèse en bourse CIFRE avec l'entreprise Probionov (Aurillac). Cette entreprise, spécialiste des probiotiques, souhaitait mettre en forme certaines de ses spécialités sous forme de comprimés.

Les études ont tout d'abord porté sur la stabilité de la souche bactérienne (*L. rhamnosus* Lcr35<sup>®</sup>). La modélisation du taux de survie dans le temps à partir de lois classiques de cinétique et la prise en compte des effets de température à l'aide de la loi d'Arrhenius ont tout d'abord été mises en place [17].

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'influence de la compression sur la stabilité des bactéries, au travers de l'effet de deux paramètres principaux, la pression de compression et la vitesse à laquelle la pression est appliquée. Nous avons pu montrer que l'application de la pression provoquait une chute initiale de la viabilité des bactéries. Cette chute a pu être modélisée par une loi exponentielle [14]. Néanmoins, les cinétiques de survie, après ce choc initial, ne sont pas impactées par la pression. Ceci nous a permis de mettre en place une modélisation mathématique de la survie des bactéries à l'intérieur du comprimé tenant compte à la fois de l'impact de la compression et du temps. Les études ultérieures n'ont par contre pas mis en évidence d'effet de la vitesse de compression sur la viabilité des bactéries. Enfin, aucun effet des paramètres de compression n'a été observé sur le phénotype ou le génotype des bactéries.

L'ensemble de ce travail a mené par la suite au dépôt d'un brevet sur un comprimé vaginal mucoadhésif qui est en cours d'exploitation par la société Probionov, avec un comprimé actuellement sur le marché (*Gynophilus*<sup>®</sup> LP). De plus, Claudia est à présent en poste dans la filiale Biose de l'entreprise.

## **A3. Etude du collage en compression [20]**

Cette thématique est importante dans le domaine de la compression car le collage représente un des problèmes industriels majeurs. Le collage correspond à l'adhésion de la partie supérieure du comprimé aux poinçons ayant pour conséquence un arrachement de la matière au niveau du comprimé pendant la phase de décompression. Le comprimé présente alors notamment un aspect rugueux, incompatible avec sa mise sur le marché.

A mon arrivée dans l'équipe, une thèse sur le sujet était en cours. Cette thèse menée par Stéphane Truchon était un partenariat CIFRE avec Sanofi et EPMO (fabricant de poinçons, aujourd'hui Elizabeth Europe). J'ai pu participer à l'encadrement de la dernière partie de cette thèse qui s'est notamment intéressée à l'influence de l'énergie de surface des poinçons et des comprimés sur le phénomène de collage. Malheureusement, des aspects de confidentialité nous ont empêchés de publier et donc de valoriser ce travail.

Par la suite, nous avons pu retravailler sur ce sujet, en partenariat avec Sanofi, lors du stage de Master 2 de Germinal Mollereau au sein de cette entreprise. Nous nous sommes plus particulièrement attachés à développer une méthode de quantification du collage à partir de l'acquisition de photos de la surface des comprimés et de traitements d'image. Cette quantification a ensuite permis d'essayer de relier différents paramètres du procédé au phénomène de collage [20].

# Bibliographie

- Abdel-Hamid, S., Betz, G., 2013. Investigating the effect of punch geometry on high speed tableting through radial die-wall pressure monitoring. *Pharm. Dev. Technol.* 18, 46–54.
- Akseli, I., Cetinkaya, C., 2008. Air-coupled non-contact mechanical property determination of drug tablets. *Int. J. Pharm.* 359, 25–34.
- Akseli, I., Ladyzhynsky, N., Katz, J., He, X., 2013. Development of predictive tools to assess capping tendency of tablet formulations. *Powder Technol., Special Issue: Pharmaceutical Powders* 236, 139–148.
- Antikainen, O.K., Yliruusi, J.K., 1997. New Parameters Derived from Tablet Compression Curves. Part II. Force-Displacement Curve. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 81–93.
- Bassam, F., York, P., Rowe, R.C., Roberts, R.J., 1990. Young Modulus of Powders Used as Pharmaceutical Excipients. *Int. J. Pharm.* 64, 55–60.
- Batista, M., Usenik, J., 1996. Stresses in a circular ring under two forces acting along a diameter. *J. Strain Anal. Eng. Des.* 31, 75–78.
- Brewin, P.R., Coube, O., Doremus, P., Tweed, J.H. (Eds.), 2007. *Modelling of Powder Die Compaction, Engineering Materials and Processes.* Springer London, London.
- Busignies, V., Leclerc, B., Porion, P., Evesque, P., Couarraze, G., Tchoreloff, P., 2006. Investigation and modelling approach of the mechanical properties of compacts made with binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 51–65.
- Carneiro, F., 1943. A new method to determine the tensile strength of concrete, in: *Proceedings of the 5th Meeting of the Brazilian Association for Technical Rules.* pp. 126–129.
- Cunningham, J. c., Sinka, I. c., Zavaliangos, A., 2004. Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behavior of powder and powder/tooling friction. *J. Pharm. Sci.* 93, 2022–2039.
- de Blaey, C.J., Polderman, J., 1970. Compression of pharmaceuticals. I. The quantitative interpretation of force-displacement curves. *Pharm. Weekbl.* 105, 241–250.
- Dietrich, P., Bauer-Brandl, A., Schubert, R., 2000. Influence of Tableting Forces and Lubricant Concentration on the Adhesion Strength in Complex Layer Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 745–754.
- Ehrnford, L., 1981. Stress Distribution in Diametral Compression Tests. *Acta Odontol. Scand.* 39, 55–60.
- Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 59, 688–691.
- Frenning, G., 2015. Towards a mechanistic contact model for elastoplastic particles at high relative densities. *Finite Elem. Anal. Des.* 104, 56–60.
- Frenning, G., Nordstrom, J., Alderborn, G., 2009. Effective Kawakita parameters for binary mixtures. *Powder Technol.* 189, 270–275.
- Garner, S., Ruiz, E., Strong, J., Zavaliangos, A., 2014. Mechanisms of crack formation in die compacted powders during unloading and ejection: An experimental and modeling comparison between standard straight and tapered dies. *Powder Technol.* 264, 114–127.
- Garner, S., Strong, J., Zavaliangos, A., 2018. Study of the die compaction of powders to high relative densities using the discrete element method. *Powder Technol.*
- Garner, S., Strong, J., Zavaliangos, A., 2015. The extrapolation of the Drucker–Prager/Cap material parameters to low and high relative densities. *Powder Technol.* 283, 210–226.
- Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H., 1991. An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *Int. J. Pharm.* 72, 117–122.

- Gonzalez, M., Cuitiño, A.M., 2012. A nonlocal contact formulation for confined granular systems. *J. Mech. Phys. Solids* 60, 333–350.
- Han, L.H., Elliott, J.A., Bentham, A.C., Mills, A., Amidon, G.E., Hancock, B.C., 2008. A modified Drucker-Prager Cap model for die compaction simulation of pharmaceutical powders. *Int. J. Solids Struct.* 45, 3088–3106.
- Hancock, B.C., Clas, S.D., Christensen, K., 2000. Micro-scale measurement of the mechanical properties of compressed pharmaceutical powders. 1: The elasticity and fracture behavior of microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.* 228, 27–35.
- Heckel, R.W., 1961. Density-Pressure Relationships in Powder Compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME* 221, 671–675.
- Hiestand, E.N., Wells, J.E., Peot, C.B., Ochs, J.F., 1977. Physical processes of tableting. *J. Pharm. Sci.* 66, 510–519.
- Hondros, G., 1959. The evaluation of Poisson's ratio and the modulus of materials of a low tensile resistance by the Brazilian (indirect tensile) test with particular reference to concrete. *Aust J Appl Sci* 10, 243–269.
- ISRM, 1978. Suggested methods for determining tensile strength of rock materials. *Int. J. Rock Mech. Min. Sci. Geomech. Abstr.* 15, 99–103. [https://doi.org/10.1016/0148-9062\(78\)90003-7](https://doi.org/10.1016/0148-9062(78)90003-7)
- Kachrimanis, K., Malamataris, S., 2004. "Apparent" Young's elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 197–207.
- Kadiri, M.S., Michrafy, A., 2013. The effect of punch's shape on die compaction of pharmaceutical powders. *Powder Technol.* 239, 467–477.
- Kawakita, K., Tsutsumi, Y., 1965. An Empirical Equation of State for Powder Compression. *Jpn. J. Appl. Phys.* 4, 56–63.
- Ketolainen, J., Oksanen, M., Rantala, J., Stor-Pellinen, J., Luukkala, M., Paronen, P., 1995. Photoacoustic evaluation of elasticity and integrity of pharmaceutical tablets. *Int. J. Pharm.* 125, 45–53.
- Klevan, I., Nordström, J., Bauer-Brandl, A., Alderborn, G., 2009. On the physical interpretation of the initial bending of a Shapiro–Konopicky–Heckel compression profile. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71, 395–401.
- Klevan, I., Nordström, J., Tho, I., Alderborn, G., 2010. A statistical approach to evaluate the potential use of compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 75, 425–435.
- LaMarche, K., Buckley, D., Hartley, R., Qian, F., Badawy, S., 2014. Assessing materials' tablet compaction properties using the Drucker–Prager Cap model. *Powder Technol.* 267, 208–220.
- Li, D., Wong, L.N.Y., 2013. The Brazilian Disc Test for Rock Mechanics Applications: Review and New Insights. *Rock Mech. Rock Eng.* 46, 269–287.
- Michrafy, A., Diarra, H., Dodds, J.A., Michrafy, M., Penazzi, L., 2011. Analysis of strain stress state in roller compaction process. *Powder Technol.*, Special Issue: Papers presented to the Symposium STPMF 2009, Science and Technology of Powders and Sintered Materials 208, 417–422.
- Michrafy, A., Michrafy, M., Kadiri, M.S., Dodds, J.A., 2007. Predictions of tensile strength of binary tablets using linear and power law mixing rules. *Int. J. Pharm.* 333, 118–126.
- Michrafy, A., Ringenbacher, D., Tchoreloff, P., 2002. Modelling the compaction behaviour of powders: application to pharmaceutical powders. *Powder Technol.* 127, 257–266.
- Nordström, J., Klevan, I., Alderborn, G., 2012. A protocol for the classification of powder compression characteristics. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 209–216.
- Nordström, J., Klevan, I., Alderborn, G., 2009. A particle rearrangement index based on the Kawakita powder compression equation. *J. Pharm. Sci.* 98, 1053–1063.

- Osamura, T., Takeuchi, Y., Onodera, R., Kitamura, M., Takahashi, Y., Tahara, K., Takeuchi, H., 2017. Formulation design of granules prepared by wet granulation method using a multi-functional single-punch tablet press to avoid tableting failures. *Asian J. Pharm. Sci.*
- Papós, K., Kása, P., Ilič, I., Blatnik-Urek, S., Regdon, G., Srčić, S., Pintye-Hódi, K., Sovány, T., 2015. Effect of the surface free energy of materials on the lamination tendency of bilayer tablets. *Int. J. Pharm.* 496, 609–613.
- Paul, S., Sun, C.C., 2017. The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders. *Int. J. Pharm.* 532, 124–130.
- Pitt, K.G., Newton, J.M., Stanley, P., 1988. Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading. *J. Mater. Sci.* 23, 2723–2728.
- Podczek, F., 2002. The determination of the critical stress intensity factor in mode II loading and the shear fracture strength of pharmaceutical powder specimens. *J. Mater. Sci.* 37, 3595–3598.
- Podczek, F., Newton, J.M., 2005. Calculation of the brittle fracture tendency (BFP) of tablets. *Int. J. Pharm.* 294, 269–270.
- Podczek, F., Newton, J.M., 2003. The implications of the determination of the mechanical strength of powder compacts containing a pre-formed hole. *Powder Technol.* 132, 10–15.
- Radojevic, J., Zavaliangos, A., 2017. On the Post-Compaction Evolution of Tensile Strength of Sodium Chloride-Starch Mixture Tablets. *J. Pharm. Sci.* 106, 2088–2096.
- Ramaswamy, C.M., Varma, Y.B.G., Venkateswarlu, D., 1970. Compaction of mixtures of materials. *Chem. Eng. J.* 1, 168–171.
- Razavi, S.M., Gonzalez, M., Cuitiño, A.M., 2015. General and mechanistic optimal relationships for tensile strength of doubly convex tablets under diametrical compression. *Int. J. Pharm.* 484, 29–37.
- Reynolds, G.K., Campbell, J.I., Roberts, R.J., 2017. A compressibility based model for predicting the tensile strength of directly compressed pharmaceutical powder mixtures. *Int. J. Pharm.* 531, 215–224.
- Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1986. Brittle fracture propensity measurements on ‘tablet-sized’ cylindrical compacts. *J. Pharm. Pharmacol.* 38, 526–528.
- Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1985. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 377–384.
- Roberts, R.J., Rowe, R.C., York, P., 1994. The Poisson Ratio of Microcrystalline Cellulose. *Int. J. Pharm.* 105, 177–180.
- Roberts, R.J., Rowe, R.C., York, P., 1991. The Relationship between Young Modulus of Elasticity of Organic-Solids and Their Molecular-Structure. *Powder Technol.* 65, 139–146.
- Ruegger, C.E., Celik, M., 2000. The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts. *Pharm. Dev. Technol.* 5, 485–494.
- Shang, C., Sinka, I.C., Jayaraman, B., Pan, J., 2013a. Break force and tensile strength relationships for curved faced tablets subject to diametrical compression. *Int. J. Pharm., Manufacturing Performance of Solid Dosage Forms* 442, 57–64.
- Shang, C., Sinka, I.C., Pan, J., 2013b. Modelling of the break force of tablets under diametrical compression. *Int. J. Pharm.* 445, 99–107.
- Sinka, I. c., Cunningham, J. c., Zavaliangos, A., 2004. Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets. *J. Pharm. Sci.* 93, 2040–2053.
- Sinka, I.C., Burch, S.F., Tweed, J.H., Cunningham, J.C., 2004. Measurement of density variations in tablets using X-ray computed tomography. *Int. J. Pharm.* 271, 215–224.

- Sugimori, K., Kawashima, Y., 1997. A new practical index to predict capping occurring during the tableting process. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 323–326.
- Sugimori, K., Mori, S., Kawashima, Y., 1989. Characterization of die wall pressure to predict capping of flat- or convex-faced drug tablets of various sizes. *Powder Technol.* 58, 259–264.
- Sun, C.C., 2015. Dependence of ejection force on tableting speed—A compaction simulation study. *Powder Technol.* 279, 123–126.
- Tousey, M.D., 2003. Sticking and picking: some causes and remedies. *Tablets Capsul.*
- Vachon, M.G., Chulia, D., 1999. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *Int. J. Pharm.* 177, 183–200.
- Walker, E.E., 1923. The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Trans. Faraday Soc.* 19, 73–82.
- Weibull, W., 1939. *A Statistical Theory of the Strength of Materials.* Generalstabens litografiska anstalts förlag.
- Whitney, J.M., Nuismer, R.J., 1974. Stress Fracture Criteria for Laminated Composites Containing Stress Concentrations. *J. Compos. Mater.* 8, 253–265.
- Wijk, G., 1978. Some new theoretical aspects of indirect measurements of the tensile strength of rocks. *Int. J. Rock Mech. Min. Sci. Geomech. Abstr.* 15, 149–160.
- Wu, C.-Y., Best, S.M., Bentham, A.C., Hancock, B.C., Bonfield, W., 2006. Predicting the Tensile Strength of Compacted Multi-Component Mixtures of Pharmaceutical Powders. *Pharm. Res.* 23, 1898–1905.
- Wu, C.-Y., Hancock, B.C., Mills, A., Bentham, A.C., Best, S.M., Elliott, J.A., 2008. Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction. *Powder Technol.* 181, 121–129.
- Wu, C.-Y., Ruddy, O.M., Bentham, A.C., Hancock, B.C., Best, S.M., Elliott, J.A., 2005. Modelling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction. *Powder Technol.* 152, 107–117.
- Wu, C.-Y., Seville, J.P.K., 2009. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. *Powder Technol., Special Issue: 3rd International Workshop on Granulation: Granulation across the Length Scales* 189, 285–294.