

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESE 2018 / TOU3 / 2067

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Tess VINCENT

**Caractérisation fonctionnelle de Principes Actifs en
poudre et influence sur leur mise en gélule par
remplissage gravimétrique**

Date de soutenance

20 Septembre 2018

Directeur de thèse : Dr Marc FRANCOIS

JURY

Président

Pr Sophie GIROD FULLANA

1er assesseur

Dr Marc FRANCOIS

2ème assesseur

Dr Tina KAUSS

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

Je remercie profondément chaque membre du jury d'avoir accepté d'apporter sa contribution dans l'aboutissement de ces travaux. Merci à Sophie GIROD FULLANA de me faire l'honneur de présider cette thèse et de représenter la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Merci à Marc FRANCOIS d'avoir dirigé ce projet et de m'avoir apporté ses remarques, ses idées et ses connaissances pour me guider tout au long de ces travaux. Enfin je remercie Tina KAUSS pour ses enseignements au sein du Master 2 Analyse Chimique et Contrôle Qualité des Médicaments et Autres Produits de Santé et pour avoir accepté de représenter l'Université de Bordeaux.

Je dédie ces travaux à ma famille. Un grand merci à mes parents, Boyd et Marie-Françoise, et ma grand-mère maternelle, Marie-Jeanne, sans qui rien n'aurait été possible. Merci pour votre soutien inconditionnel, qu'il soit d'ordre émotionnel ou financier, et d'avoir toujours fait en sorte que mes études soient réalisées dans le confort et soient soldées de succès. Je réalise la chance que j'ai de grandir à vos côtés. Merci à ma sœur, Camille, pour les innombrables moments de partage, de découverte et de réconfort qu'on a partagé. C'est toi qui as forgé la moitié de ce que je suis aujourd'hui, tu as joué (et joue encore) le rôle de grande sœur à merveille. Merci à ma grand-mère paternelle, Hazel, de me rappeler que la distance n'altère pas l'amour qui unit une famille. Merci à mon arrière-grand-mère, Nan, et mes grands-pères, Len et Armand, je suis sûre que vous seriez très fiers si vous étiez encore là. L'ensemble de ce que vous représentez tous fait que je suis fier d'être une VINCENT.

Merci à la famille DUBOT, que j'ai toujours décrit comme étant ma deuxième famille. Vous n'imaginez pas ce que votre investissement a représenté pour moi, rien n'aurait été possible sans vous non plus. Merci à Aurèle, Ludo et Clément de m'avoir accueillie à bras ouverts et d'avoir fait

en sorte que ma dernière année d'étude se passe sans encombre. Je réalise à quel point vous vous êtes impliqués pour que je réussisse. Merci à Mathilde, d'être à mes côtés depuis plus de 20 ans. Tu es indéniablement la personne avec qui j'ai vécu le plus d'expériences et avec qui j'ai le plus de souvenirs. J'espère qu'il en sera de même dans les 50 années à venir. Toi et Arthur avez le cœur sur la main, je ne compte plus les fois où vous êtes intervenus sans la moindre hésitation dans les moments difficiles. Peu de gens auraient fait la moitié de ce que vous avez fait pour moi.

Je remercie de nouveau Marc FRANCOIS de manière plus personnelle, pour la confiance qu'il m'a accordé tout au long de mon apprentissage. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé, la liberté que tu m'as laissé, tous tes conseils sur les pistes à suivre et toute l'implication que tu as eu pour ce projet. C'était un vrai plaisir de travailler sous ta direction. Merci à l'ensemble des collaborateurs de Technologie Servier pour leur accueil plus que chaleureux, particulièrement mes collègues du service de Galénique. Travailler à vos côtés fût très enrichissant et j'ai beaucoup appris grâce à vous, j'en garderai un excellent souvenir. Je souhaite remercier particulièrement mes deux collègues de bureaux François THARRAULT et Gilles BRIAULT. François, pour m'avoir transmis de ta passion et m'avoir raconté des histoires toutes plus intéressantes les unes que les autres, je tacherai d'appliquer tous tes bons conseils. Merci aussi pour toute ton aide - notamment d'avoir pris le temps de choisir un livre pour m'aider dans mon travail -, pour le dévouement que tu as eu à me faire partager de ton savoir et pour la bonne humeur que tu véhicules. Merci Gilles, d'avoir pris le temps de m'écouter quand j'avais besoin d'aide et de toujours avoir cherché une solution avec moi, pour le partage de toutes nos anecdotes et pour tous ces rires. Savoir que j'allais vous rejoindre dans notre bureau a grandement participé à l'enthousiasme que j'avais chaque jour en venant à Servier, car je reste persuadée qu'une ambiance de travail agréable est un indispensable pour s'épanouir, tant professionnellement qu'humainement. Je remercie également tous ceux qui m'ont apporté leur aide et leur expertise pour l'aboutissement de ce projet. Loïc DROUARD, merci de m'avoir

patiemment formée sur la plupart des machines, d'avoir pris le temps de répondre à toutes mes questions et d'avoir expérimenté avec moi, et surtout d'avoir régulièrement suivi l'avancement de mon projet avec autant d'intérêt, pour toutes les pistes que tu m'a indiqué et les publications que tu m'a déniché. Hélène VIRON, merci de m'avoir formée aux mesures granulométriques, d'avoir pris le temps de m'accompagner en MEB et de toujours t'être rendue disponible lorsque j'avais de nouvelles manipulations à faire. Alain DRAGNA, merci de m'avoir formée à la cellule à cisaillement, de m'avoir fourni de la documentation pour mon projet et d'avoir répondu à toutes mes questions. Yoann GUT, merci de m'avoir formée au MorphoG3, de t'être autant investi pour mon projet, mais surtout d'avoir fait preuve d'autant de patience en me montrant des notions de codages sur Matlab et en trouvant des réponses à chacune de mes questions. Un grand merci à Yves-Michel GINOT, pour sa forte implication pour l'ensemble des stagiaires et apprentis et pour sa participation au symposium du Master AC2QMAPS. Je remercie enfin Jean-Manuel PEAN, pour l'ambiance agréable qu'il instaure au sein de son service et pour toujours s'être rendu disponible en cas de besoin. Je vous souhaite à tous une excellente continuation. Continuez de partager et de faire grandir les futurs stagiaires et apprentis, nous avons énormément à apprendre de vous.

Je souhaite remercier l'ensemble des stagiaires et des apprentis de Technologie Servier, pour tous les bons moments qu'on a partagé. Nous venons tous d'horizons différents mais c'est ensemble qu'on aura découvert Orléans et qu'on en aura profité au maximum. Une pensée particulière pour certains d'entre vous qui ont vraiment fait de mon passage à Orléans une expérience unique et une période dont je me rappellerai avec nostalgie. Lorine, merci pour tous ces rires partagés et pour m'avoir montré le meilleur d'Orléans. J'ai adoré tout le temps passé avec toi, que ce soit au bureau ou dans un cadre privé. Ton calme et ta positivité me serviront d'exemple. Lucile, merci pour tous les moments qu'on aura passé à rire, à discuter d'avenir et à partager toutes nos expériences. Continue de véhiculer ta bonne humeur qui est très contagieuse. Agnès, je ne compte plus les

moments passés ensembles à profiter de la musique, de la danse, de tout ce qu'Orléans a à offrir et par-dessus tout de tout le soutien que tu m'as apporté. C'est une chance d'avoir rencontré quelqu'un d'aussi empathique et compréhensif que toi. Bonne continuation à vous, j'attends avec impatience de vous croiser à nouveau sur mon chemin.

Enfin, je tiens à mentionner les amis qui ont toujours répondu présent peu importe la distance qui nous a séparé. Cécile, c'est depuis notre plus tendre enfance que l'on se suit. C'est très rare que l'on vive au même endroit, et malgré tout s'il y a une personne pour laquelle je traverserai le pays sans hésitation, c'est bien toi. Merci de toujours m'accueillir chez toi, pour le nombre incalculable d'éclats de rire que j'ai eu avec toi, pour le beau voyage qu'on a fait ensembles, pour tous les souvenirs qu'on a partagé et pour ceux qui restent à venir. Marie, tu es parmi ceux avec qui j'ai vécu énormément de choses depuis le collège mais tu es la seule à encore répondre à l'appel. Un grand merci pour tous ces rires, ces retrouvailles à la moindre occasion et pour ton soutien dans les bons moments comme dans les moins bons. Ta maturité et ta douceur m'ont rassurée plus d'une fois, et tu as su me transmettre ta détermination quand j'en avais besoin. Florianne, on a beaucoup partagé depuis le lycée et ton départ ne nous a jamais empêchées de nous rejoindre. Merci de toujours m'avoir ouvert tes portes à Limoges, de me faire encore partager les moments les plus importants de ta vie, d'être là pour moi peu importe le jour où l'heure et de toujours avoir une pensée pour moi qu'importe la ville où je me trouve. Il me tarde de vivre nos prochains fous rires ensembles. Sam, c'est avec toi dans mon entourage que j'ai fait les premiers pas à la fac. Tu dois être la personne la plus loyale que je connaisse. Je ne te remercierai jamais assez d'avoir été présent dans les rires comme dans les pleurs, d'avoir accouru sans hésiter quand j'avais besoin d'aide, de toujours m'avoir fait confiance, de me consacrer du temps à chaque fois que je reviens vers toi et plus que tout de m'avoir tendu la main malgré une longue absence. La distance fait très vite le tri dans notre entourage et je suis heureuse que toi, tu en fasses toujours partie. Manon, on a commencé

la fac ensembles et c'est également ensembles qu'on la termine. On en aura mis du temps, à réaliser tous nos points communs, mais on a bien rattrapé le temps perdu. Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté, pour toujours avoir le bon mot et le bon conseil et merci pour tout ce qu'on a partagé, que ce soit la musique, la danse, nos peurs, nos peines ou nos réussites. On aura vécu un sacré parcours à travers les études de pharmacie. Encore une fois un grand merci à tous, vous êtes la personnification du proverbe « loin des yeux, près du cœur ». J'ai de la chance d'avoir un entourage aussi ouvert et aussi mature que vous.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
TABLE DES MATIERES	vi
LISTE DES ABREVIATIONS	viii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES ANNEXES	xii
I. INTRODUCTION	1
II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
II.1. Généralités.....	4
II.1.1. Introduction aux poudres	4
II.1.2. Interactions inter-particulaires.....	4
II.1.3. Propriétés physiques et écoulement des poudres.....	8
II.2. Mise en gélule des Principes Actifs en poudre	10
II.2.1. Place des matériaux granulaires dans l'industrie pharmaceutique	10
II.2.2. Mise en gélule directe et technologie de miniaturisation	11
II.3. Caractérisation fonctionnelle des Principes Actifs en poudre.....	12
II.3.1. Propriétés physiques	12
II.3.2. Propriétés d'écoulement	21
III. MATERIELS ET METHODES	36
III.1. Matières premières	36
III.2. Mesure des propriétés physiques	37
III.2.1. Granulométrie	37
III.2.2. Morphologie.....	38
III.2.3. Teneur en eau	40
III.3. Mesure des propriétés d'écoulement.....	42
III.3.1. Angle de repos	42
III.3.2. Compressibilité	43
III.3.3. Cellule à cisaillement	45
III.4. Mise en gélule des Matières Premières	46
III.5. Analyse multi-variée	49
IV. RESULTATS ET DISCUSSION.....	50
IV.1. Caractérisation physique	50
IV.1.1. Répartition granulométrique	50

IV.1.2. Morphologie des particules.....	52
IV.1.3. Teneur en eau	61
IV.1.4. Densité	62
IV.2. Propriétés d'écoulement.....	64
IV.2.1. Angle de repos	68
IV.2.2. Compressibilité	71
IV.2.3. Fonction d'écoulement.....	77
IV.2.4. Classification des poudres.....	79
IV.3. Essais de mise en gélule des Matières Premières.....	80
IV.4. Corrélation des propriétés d'écoulement et des caractéristiques physiques des poudres avec leur comportement d'écoulement.....	83
IV.5. Corrélation des propriétés d'écoulement et des caractéristiques physiques des poudres avec la performance de leur mise en gélule.....	92
V. CONCLUSION	102
ANNEXES	105
BIBLIOGRAPHIE	117
SERMENT DE GALIEN	120

LISTE DES ABREVIATIONS

<i>ACP</i>	Analyse en Composante Principale
<i>CI</i>	Indice de Compressibilité
<i>CMC</i>	Cellulose Micro-Cristalline
<i>CV</i>	Coefficient de Variation
<i>ffc</i>	Fonction d'écoulement
<i>HR</i>	Indice de Hausner/Ratio de Hausner
<i>IR</i>	Infra-rouge
<i>MEB</i>	Microscopie Electronique à Balayage
<i>MO</i>	Microscopie Optique
<i>MP</i>	Matière Première
<i>PA</i>	Principe Actif
<i>PC</i>	Composante Principale
<i>Ph. Eur.</i>	Pharmacopée Européenne
<i>PLSR</i>	Partial Least Squares Regression
R^2	Coefficient de détermination
<i>RDM</i>	Relative Deviation from the Mean (Ecart relatif à la moyenne)
<i>TES</i>	Technologie Servier

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Représentation des structures en cheminée et en arche [7].....	7
Figure 2. Représentation du flux en entonnoir et du flux en masse [1].	7
Figure 3. Influence de la forme et de l'état de surface des particules sur la Circularité [15].....	17
Figure 4. Elongation en fonction de la forme et de l'état de surface des particules [15].	19
Figure 5. Périmètre convexe, visualisé en pointillés [15].	19
Figure 6. Représentation des périmètres A et B de l'équation (6) [15].	19
Figure 7. Convexité en fonction de la rugosité des particules [15].....	20
Figure 8. Représentation de l'angle de repos d'une poudre.	22
Figure 9. Schéma représentant les différences de densité entre les poudres cohésives et les poudres non cohésives.	25
Figure 10. Représentation de la cellule annulaire de Schulze [19].	29
Figure 11. Cycles de consolidation/cisaillement et contraintes appliquées.	32
Figure 12. Construction du lieu cinématique de rupture à partir des couples (σ , τ).	32
Figure 13. Représentation du cercle de Mohr, du lieu cinématique de rupture et des différents paramètres qu'on peut en déduire [7].	34
Figure 14. MasterSizer 2000 (Malvern [®]) [21].	38
Figure 15. Allure d'une courbe d'évolution de la teneur en eau (exemple du PA 3).....	42
Figure 16. Mécanisme de dispensation de la Xcelolab TM [23].....	47
Figure 17. Système de pilotage de la Xcelolab TM [23].....	48
Figure 18. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (1).	52
Figure 19. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (2).	53
Figure 20. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (3).	53
Figure 21. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (4).	54
Figure 22. Observation du EX 3 au MO x100.	58
Figure 23. Corrélation de l'angle de repos avec la granulométrie des poudres (d(0,5)).....	69
Figure 24. Corrélation de l'angle de repos avec la densité des poudres.	70
Figure 25. Exemples d'angles de repos. A. PA 1. B. PA 7.....	70
Figure 26. Evolution du HR en fonction du nombre de tapements appliqué sur la poudre.	72
Figure 27. Evolution du CI en fonction du nombre de tapements appliqué sur la poudre.....	72
Figure 28. Corrélation entre CI et HR.....	73
Figure 29. Corrélation entre le HR et l'angle de repos.	74
Figure 30. Corrélation entre le CI et l'angle de repos.....	74
Figure 31. HR en fonction des variations de densité.....	76
Figure 32. HR en fonction de la granulométrie des poudres (d(0,5)).	76
Figure 33. Diagramme de ffc (1).....	78
Figure 34. Diagramme de ffc (2).....	78
Figure 35. Etendue des variables relevées lors de la caractérisation de chaque MP.....	84
Figure 36. Pourcentage de variabilité expliqué par les différentes PC (caractéristiques des poudres).	85
Figure 37. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des caractéristiques des MP.	85
Figure 38. Représentation des variables (caractéristiques des poudres) de PC 1.	86
Figure 39. Représentation des variables (caractéristiques des poudres) de PC 2.	87
Figure 40. Diagramme des scores de PC 1 et PC 3 des caractéristiques des MP.	88
Figure 41. Représentation des variables (caractéristiques des poudres) de PC 3.	89

Figure 42. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des caractéristiques des poudres coloré selon la masse moyenne des gélules remplies.	90
Figure 43. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des caractéristiques des poudres coloré selon le nombre moyen de tapements appliqué par la Xcelolab™.	91
Figure 44. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des propriétés d'écoulement coloré selon le temps de dispensation moyen pour le remplissage des gélules.	92
Figure 45. Etendue des paramètres relevés lors du remplissage des gélules.	93
Figure 46. Pourcentage de variabilité expliqué par les différentes PC (essais de remplissage).	93
Figure 47. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule.	94
Figure 48. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule coloré selon la masse moyenne des gélules remplies.	94
Figure 49. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule coloré selon le nombre moyen de tapements appliqué par la Xcelolab™.	95
Figure 50. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule coloré selon le temps de dispensation moyen pour le remplissage des gélules.	95
Figure 51. Représentation des variables (essais de mise en gélule) de PC 1.	96
Figure 52. Représentation des variables (essais de mise en gélule) de PC 2.	97
Figure 53. Diagramme des scores de PC 1 et 2 des essais de mise en gélule coloré selon CI (A), angle de repos (B), ffc (C) et HR (D).	98
Figure 54. Masse moyenne des gélules obtenue en fonction de la masse moyenne mesurée.	100
Figure 55. Nombre moyen de tapements prédit en fonction du nombre moyen de tapements mesuré.	100
Figure 56. Temps de dispensation moyen prédit en fonction du temps de dispensation moyen mesuré.	101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos (Ph. Eur. 9.6 (2.9.36) [16]).	22
Tableau 2. Echelle d'aptitude à l'écoulement (Ph. Eur. 9.6 (2.9.36.)[16]).	27
Tableau 3. Aptitude à l'écoulement selon la valeur de ffc [5].	35
Tableau 4. Liste des PA étudiés.	36
Tableau 5. Liste des excipients utilisés.	37
Tableau 6. Paramètres appliqués au Morphologi G3.	40
Tableau 7. Paramètres d'analyse de la teneur en eau.	41
Tableau 8. Prise d'échantillon et nombre de chutes au voluménomètre pour chaque MP.	45
Tableau 9. Contraintes de consolidation et de cisaillement appliquées aux MP.	46
Tableau 10. Distribution granulométrique des MP à travers le d(0,1), d(0,5), d(0,9) et l'étendue.	50
Tableau 11. Description morphologique des MP à travers des descripteurs de forme (Facteur d'Aspect, Elongation).	56
Tableau 12. Description morphologique des MP à travers des descripteurs de forme (Circularité HS, Convexité).	57
Tableau 13. CV entre les trois mesures de chaque descripteur de forme.	60
Tableau 14. Teneur en eau des MP et hygroscopicité.	61
Tableau 15. Valeurs de densité de chaque MP.	63
Tableau 16. Angle de repos de chaque MP.	65
Tableau 17. Indice de Hausner et Indice de compressibilité de chaque MP.	66
Tableau 18. Fonction d'écoulement de chaque MP en fonction de la charge normale σ_C .	67
Tableau 19. Paramètres statistiques liés à la masse des gélules remplies à la Xcelolab™.	80
Tableau 20. Paramètres statistiques liés au nombre de tapements réalisé par la Xcelolab™.	81
Tableau 21. Paramètres statistiques liés au temps de dispensation de la Xcelolab™.	82

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Répartition granulométrique des MP.....	110
Annexe 2. Corrélation de l'angle de repos avec la granulométrie des poudres (d(0,1)).....	110
Annexe 3. Corrélation de l'angle de repos avec la granulométrie des poudres (d(0,9)).....	111
Annexe 4. CI en fonction des variations de densité.	111
Annexe 5. CI en fonction de la granulométrie (d(0,5)).....	112
Annexe 6. HR en fonction de la granulométrie (d(0,1)).	112
Annexe 7. CI en fonction de la granulométrie (d(0,1)).	113
Annexe 8. HR en fonction de la granulométrie (d(0,9)).	113
Annexe 9. CI en fonction de la granulométrie (d(0,9)).....	114
Annexe 10. Diagramme des scores de PC 2 et PC 3 des caractéristiques des MP.	114
Annexe 11. Diagramme des scores de PC 1 et PC 3 des essais de mise en gélule.	115
Annexe 12. Diagramme des scores de PC 2 et PC 3 des essais de mise en gélule.	115
Annexe 13. Représentation des variables (essais de mise en gélule) de PC 3.	116

I. INTRODUCTION

Les poudres sont très largement utilisées dans divers domaines industriels tels que l'agroalimentaire, la métallurgie ou encore la pharmacie. De nombreux procédés opérationnels impliquent leur manipulation tels que la fluidisation, les mélanges, le stockage, la compaction et la mise en gélule [1,2].

De nos jours, les gélules représentent la deuxième forme galénique solide la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique, après les comprimés. Elles suscitent un grand intérêt notamment par leur facilité d'administration par voie orale, leur capacité à masquer une odeur ou un goût désagréable (favorisant l'observance des patients) et à protéger les Principes Actifs (PA) de l'environnement. Elles sont utilisées non seulement pour mettre en forme des poudres, mais également des granulés, des mini-comprimés ou encore des préparations liquides, semi-solides ou des émulsions. La gélule est un support hautement adaptable qui permet aussi de contrôler la libération des PA (libération immédiate, libération prolongée, libération entérique ou encore dispensation par inhalation). De plus, le procédé de production des gélules est plus simple que celui des comprimés puisqu'il nécessite beaucoup moins d'étapes (telles que la granulation, le séchage, le tamisage ou la compression) et leur formulation moins contraignante (qui nécessite notamment moins d'excipients lors des études cliniques précoces) permet un développement plus rapide. Etant considérées comme une forme de dispensation simple, elles sont fréquemment employées pour les premières administrations chez l'Homme au cours des essais cliniques et constituent parfois la forme de dispensation finale lors de la mise sur le marché [3,4].

La mise en gélule des PA en poudre dépend principalement de leur écoulement. Il s'agit donc d'une caractéristique cruciale à prendre en compte afin d'éviter tout désagrément lors du

process industriel (flux irrégulier ou instable, phénomène de ségrégation de la poudre...). En effet, un défaut d'écoulement affecte les procédés de production, et peut être source de gaspillage ou de problèmes pour la maintenance des machines, impliquant des coûts associés [1,2]. En plus d'avoir un impact sur l'efficacité de la production, l'écoulement a également une influence sur la qualité des produits finis qui se traduit notamment en termes d'uniformité de teneur et d'uniformité de masse. Par conséquent, il s'agit d'une caractéristique essentielle à ne pas négliger au cours du développement pharmaceutique, et la caractérisation des propriétés d'écoulement des poudres est souvent nécessaire pour une conception fiable ainsi qu'un bon fonctionnement des procédés industriels [1,5].

Les gélules ont toujours joué un rôle important dans les phases précoces de développement du médicament. Récemment, le concept de mise en gélule directe de petites quantités de PA en poudre, sans excipient, a beaucoup émergé. En effet, le développement de machines de dispensation équipées d'un contrôle gravimétrique permet désormais de contrôler finement la quantité de poudre dispensée en gélule. Ce procédé serait susceptible d'offrir un certain nombre d'avantages, tels que :

- Amener plus rapidement les candidats médicaments aux études cliniques de phase I ;
- S'affranchir de l'étape de développement d'une formulation ;
- Réduire les pertes de PA plus tôt, lorsqu'ils sont disponibles en petites quantités ;
- S'affranchir de la transposition de formulation lors des différentes phases de développement clinique ;
- Réduire les problèmes techniques [3].

Cependant la mise en gélule directe n'est pas possible avec tous les PA. Ce procédé nécessite notamment des PA qui ne présentent pas d'interaction avec le corps de la gélule et qui présentent des propriétés physiques compatibles avec ce procédé de production. De plus,

l'environnement joue également un rôle dans la production et le stockage des gélules. En effet, un environnement non contrôlé (en termes d'humidité relative ou de température par exemple) peut avoir des conséquences significatives sur le corps des gélules [4].

Ce projet est articulé autour de cette problématique de mise en gélule directe de PA en poudre. Dans l'optique d'un gain de temps et d'une meilleure maîtrise des connaissances, l'objectif a été de déterminer les caractéristiques des PA dont la mise en gélule est réalisable sans excipient. Dans ce contexte, une étude des caractéristiques physiques et morphologiques des PA en poudre ainsi qu'une évaluation de leur capacité d'écoulement est réalisée en premier lieu. Dans un deuxième temps, la mise en gélule de ces PA en poudre est réalisée à l'aide d'un équipement de remplissage par distribution gravimétrique, et une sélection de réponses reflétant la performance du remplissage est étudiée. Enfin, les outils chimiométriques sont utilisés pour mettre en lien la performance de la mise en gélule et les caractéristiques physiques des PA en poudre.

II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

II.1. Généralités

II.1.1. Introduction aux poudres

Les poudres font partie des matériaux granulaires. Elles sont constituées de nombreuses particules ainsi que d'une phase gazeuse qui remplit l'espace interstitiel entre les grains. Il s'agit de systèmes très complexes, principalement à cause de la variation de leur comportement selon les contraintes appliquées. Ainsi, elles peuvent être assimilées à plusieurs états [6] :

- Lorsqu'une poudre est simplement déposée sous forme de tas, elle se trouve dans un état statique et est alors comparable à un matériau solide ;
- Lorsqu'elle est mise en mouvement, la poudre se trouve dans un état dynamique au cours duquel elle s'écoule. Elle prend alors la forme du contenant dans lequel elle est versée, et est donc apparentée à un matériau liquide ;
- Entre ces deux états se trouve un état quasi-statique au cours duquel les particules de poudre peuvent se réarranger entre elles, provoquant une diminution progressive du volume du tas de poudre.

Ce comportement intermédiaire entre celui des solides et celui des liquides est l'une des propriétés les plus remarquables des poudres [6,7]. Si les propriétés des liquides et des solides sont plutôt bien connues, ce n'est en revanche pas le cas des matériaux granulaires, dont le comportement hybride n'est pas encore bien décrit [7].

II.1.2. Interactions inter-particulaires

Afin d'appréhender le comportement d'une poudre, il est nécessaire de bien comprendre les caractéristiques des particules qui la composent, ainsi que les interactions qui existent entre

ces particules. Bien que les poudres soient toujours soumises aux forces gravitationnelles, il existe également des interactions inter-particulaires capables d'exercer une influence non négligeable. Elles permettent notamment de maintenir les particules de poudre dans un état d'équilibre, lors duquel la poudre reste stable et ne s'écoule pas. Lorsque ces interactions inter-particulaires ne sont plus suffisamment fortes, l'état d'équilibre entre les particules n'est plus maintenu, et la poudre s'écoule.

Le déplacement des particules au sein d'une poudre est dépendant de différents types d'interactions inter-particulaires. Il est notamment influencé par les répulsions stériques (qui sont liées à la géométrie des particules), les forces de friction (qui sont influencées par les propriétés de surface et la nature chimique des particules), et les forces cohésives. Ces forces cohésives peuvent être induites par différents mécanismes dont [6] :

- Les forces de Van der Waals : ce sont des forces d'attraction, qui diminuent lorsque la distance entre les particules augmente. Bien qu'elles soient relativement faibles, elles ne sont pas négligeables face à la force de gravité lorsqu'il s'agit de poudres très fines (notamment lorsque les particules ont un diamètre inférieur à 50-100 μm) [7].
- Les ponts liquides : ces interactions se forment lorsque la surface des particules est mouillée par un liquide. Il se forme alors un ménisque, qui lie les deux particules en interaction. La force d'adhésion de ces ponts liquides est proportionnelle à la distance entre les différentes particules, à la quantité de liquide et la taille des rugosités à la surface des particules [7].
- Les interactions électrostatiques : les particules sont capables d'accumuler des charges électriques, conduisant à des interactions attractives ou bien répulsives. Celles-ci sont notamment favorisées lors de phénomènes provoquant de nombreuses collisions entre les particules (transport...).

En fonction de ces différentes interactions, il est possible de classer les poudres de la manière suivante :

- Les poudres cohésives : dans ce cas, les interactions inter-particulaires sont majoritairement des forces cohésives et sont plus fortes que la force de gravité. Ainsi, si la masse des particules qui composent la poudre n'est pas suffisante pour surpasser cette cohésion et rompre les interactions entre les particules, la poudre ne s'écoule pas. Aussi, l'intensité de ces forces inter-particulaires est proportionnelle à la distance qui sépare les particules. Les interactions entre particules sont donc plus fortes lorsqu'elles sont proches les unes des autres [7]. Les propriétés macroscopiques de telles poudres sont liées aux forces cohésives principalement lorsque les particules sont de petite taille [6].
- Les poudres non cohésives : les interactions inter-particulaires sont majoritairement liées aux répulsions stériques et aux forces de friction. Dans ce cas, les propriétés macroscopiques des poudres dépendent principalement de la géométrie des particules (distribution de forme et distribution granulométrique) et de leurs propriétés de surface [6].

Les interactions entre les particules peuvent être responsables de plusieurs problèmes au cours de l'écoulement des poudres à travers un équipement. Ceux-ci peuvent être liés aux forces cohésives et provoquer la formation de différentes structures telles que des arches ou encore des cheminées (Figure 1). Les arches sont des obstructions stables qui se forment dans la partie convergente de la trémie de l'équipement. Ces arches sont capables de supporter le poids du reste de la poudre, et l'empêche de s'écouler. Les cheminées sont des tubes stables ou bien des cavités verticales vides, qui se forment à proximité des ouvertures. Le reste de la poudre reste dans des zones stagnantes qui restent en place, à moins qu'une force externe soit appliquée pour déloger le tout. De telles structures sont responsables de flux irréguliers [1].

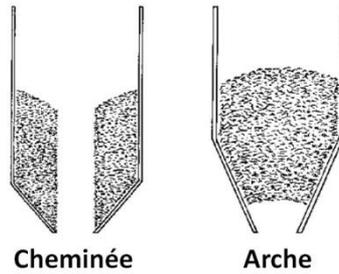


Figure 1. Représentation des structures en cheminée et en arche [7].

Les problèmes d'écoulement sont fortement influencés par le type de flux de la poudre (Figure 2) :

- Le flux en entonnoir : l'écoulement actif se forme au-dessus de l'ouverture de l'équipement, créant des zones de poudre stagnante en périphérie. Lorsque le niveau de poudre diminue, les couches de poudre stagnante peuvent glisser dans la partie centrale, et provoquer la formation d'arches stable. Il s'agit d'une séquence « premier entré – dernier sorti ».
- Le flux en masse : toute la poudre est en mouvement vers la sortie de la trémie, il n'y a pas de formation de zones stables en périphérie. Ce flux permet une élimination de la poudre stagnante, une évacuation régulière ainsi qu'un écoulement uniforme et bien contrôlé. Il s'agit d'une séquence « premier entré – premier sorti » [1]. Il s'agit de la forme d'écoulement idéale.

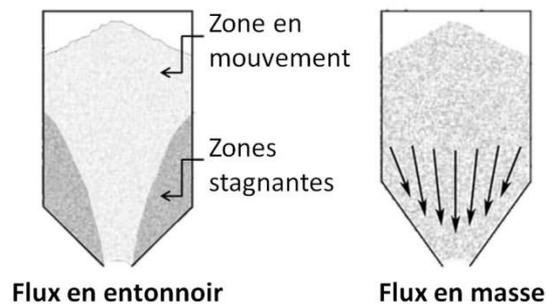


Figure 2. Représentation du flux en entonnoir et du flux en masse [1].

II.1.3. Propriétés physiques et écoulement des poudres

L'écoulement d'une poudre peut se définir très simplement comme étant la capacité de la poudre à s'écouler. En considérant une telle définition, on pourrait penser que l'écoulement est une caractéristique unidimensionnelle, grâce à laquelle on peut classer les différentes poudres sur une échelle allant de l'écoulement libre à pas d'écoulement [1]. La réalité est bien plus complexe. Les poudres se comportent différemment en fonction de trois facteurs principaux :

- Les propriétés physiques, intrinsèques de la poudre (taille et forme des particules, porosité, rugosité...);
- Les propriétés de la poudre vrac, dans son ensemble (distribution granulométrique, interactions cohésives, densité...);
- Les conditions externes (température, humidité...) [5].

L'écoulement est donc un comportement multifactoriel qui dépend énormément des caractéristiques propres des poudres, et qui résulte d'une vaste combinaison de propriétés physiques. Cependant, il est également influencé par l'état de contrainte de ces poudres au sein des matériels utilisés pour les manipuler, les stocker ou les développer (gravité, vibrations, pression atmosphérique...). En effet, une même poudre peut s'écouler de façon différente d'un équipement à un autre. Par exemple, l'écoulement d'une poudre peut être radicalement modifié lors de son passage d'un état très consolidé au fond d'un silo de stockage à un état très dispersé au sein d'une fluidisation [2]. Par conséquent, l'écoulement n'est pas une propriété inhérente à un matériau. Il est donc primordial de considérer à la fois les caractéristiques de la poudre, mais aussi celles de l'équipement avec lequel on va la manipuler. Ainsi, une définition plus exacte de l'écoulement serait la capacité d'une poudre à s'écouler de façon appropriée à travers un équipement spécifique [1,2].

Caractériser l'écoulement des poudres de manière quantitative et avec exactitude est une tâche difficile. Cependant, de plus en plus de recherches expérimentales et théoriques sont menées sur les méthodes de caractérisation de l'écoulement [2]. Au vu du caractère multidimensionnel de l'écoulement des poudres, il n'existe actuellement aucun test seul capable de le caractériser entièrement. Etant donné la complexité du flux dynamique des poudres, il n'existe pas non plus de méthode idéale ou universelle pour l'appréhender, et il ne peut pas être décrit par une quelconque unité [1,6]. Par conséquent, la tendance actuelle est de mettre en œuvre une combinaison de méthodes de caractérisation afin de cerner au mieux le comportement d'écoulement des poudres. Cette approche, qui consiste à combiner les résultats de plusieurs tests, permet une meilleure compréhension de la relation qui existe entre une poudre et son procédé de développement. Elle conduit également à une prédiction plus exacte de l'écoulement des poudres, ainsi qu'à une meilleure appréhension et une meilleure efficacité des procédés de production [5].

L'ensemble des propriétés et des caractéristiques spécifiques d'une poudre qui affectent son écoulement sont appelées les propriétés d'écoulement. Ces dernières sont liées au comportement de la poudre vrac et résultent de toutes les forces collectives qui agissent sur les particules (forces de Van der Waals, forces électrostatiques, tension de surface, forces de friction, inter-verrouillage mécanique...) [1]. Etant donné que les propriétés d'écoulement ne sont pas liées en elles-mêmes à un équipement de manipulation des poudres, elles sont à différencier de l'écoulement proprement dit. En effet, l'écoulement d'une poudre est une observation qui permet de décrire la façon dont un matériau s'écoule dans un équipement donné, tandis que les propriétés d'écoulement sont seulement liées à la poudre et correspondent à des résultats de tests pratiqués sur cette poudre [1].

II.2. Mise en gélule des Principes Actifs en poudre

II.2.1. Place des matériaux granulaires dans l'industrie pharmaceutique

Bien que les matériaux granulaires soient très répandus dans la vie quotidienne et dans une grande variété d'industries (agroalimentaire, cosmétique, pharmaceutique, métallurgie, peintures, plastiques...), leur compréhension est encore très limitée. Il est pourtant essentiel de bien appréhender leur comportement, pour pouvoir les exploiter de façon appropriée [6].

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, étudier les propriétés physiques des matériaux granulaires est une étape primordiale dans le développement et/ou l'optimisation des procédés industriels (mélange, transfert, stockage, fluidisation, broyage...). En effet, la caractérisation des propriétés d'écoulement des poudres est souvent nécessaire pour des besoins de formulation ou pour garantir un fonctionnement correct de leurs procédés de fabrication [5,6].

L'écoulement des poudres est une problématique essentielle du développement pour plusieurs raisons. Il est capable d'influencer la qualité du produit fini (notamment en termes d'uniformité de masse et/ou de teneur) mais peut également avoir un impact sur les différents procédés employés au cours du développement (problèmes de maintenance des équipements, gaspillage...). Un écoulement inapproprié peut ainsi avoir de lourdes conséquences sur le développement pharmaceutique des matériaux granulaires, engendrant des défauts de qualité ainsi qu'une perte de temps et des coûts associés [5].

II.2.2. Mise en gélule directe et technologie de miniaturisation

La mise en gélule des PA se fait classiquement grâce au développement préalable d'une formulation appropriée. Il s'agit donc de rajouter des excipients au PA afin d'obtenir l'écoulement souhaité, et de permettre la mise en gélule de ces PA de façon adéquate. Cependant le concept de mise en gélule directe des PA, sans formulation préalable, suscite un intérêt grandissant dans le contexte actuel. En effet, un tel procédé procurerait un certain nombre d'avantages, notamment un gain de temps considérable grâce à un passage plus rapide des candidats médicaments dans les études cliniques de phase I, et un affranchissement de l'étape de développement de la formulation. Les études pré-cliniques comportent des études de toxicité, qui utilisent des escalades de dose. Elles nécessitent donc plusieurs posologies de PA, ce qui implique d'adapter la formulation plusieurs fois. Une mise en gélule directe du PA permet de ne plus se préoccuper de cette transposition de formulation, et de se contenter de remplir les gélules avec différentes masses de PA [3].

La technologie de miniaturisation est un nouveau concept au sein de la technologie pharmaceutique de formes solides, qui implique l'utilisation de plus petites quantités de candidats médicaments. Inscrite dans ce concept, la technologie Xcelolab™ permet la mise en gélule de 100 µg à 900 mg de poudre à l'aide d'un contrôle gravimétrique. Il a été reporté que parmi les 10 plus grosses entreprises pharmaceutiques, 9 utilisent son homologue utilisé à l'échelle de production, la Xcelodose™, et que celle-ci réduit significativement le délai d'accès à la phase I. Elle permet également de prendre les décisions de « go-no go » plus rapidement, notamment car certains problèmes techniques et sources de retard lors des études de pré-formulation (par exemple, la compatibilité PA-excipients), la formulation et le développement analytique peuvent être évités [3].

Notons cependant que les technologies Xcelolab™ et Xcelodose™ présentent quelques inconvénients, tels que :

- Des problèmes de remplissage pour certains PA (micronisés, de faible densité, susceptibles de s'agglomérer, de porter des charges électriques...);
- Une possible limitation seulement aux études cliniques de Phase I [3].

II.3. Caractérisation fonctionnelle des Principes Actifs en poudre

II.3.1. Propriétés physiques

II.3.1.1. Taille des particules

La granulométrie est l'une des caractéristiques les plus importantes d'une poudre. En effet, la taille des particules ainsi que leur distribution granulométrique influencent directement les propriétés physiques et l'écoulement des poudres.

L'influence de la granulométrie d'une poudre sur son écoulement a déjà été étudiée au cours de nombreux travaux. Ainsi il a pu être mis en évidence qu'une poudre avec des particules de grande taille s'écoule mieux que celles contenant des particules de petite taille. D'après Liu et Al [8], les particules de plus de 250 μm permettent généralement un écoulement libre tandis que les particules en dessous de 100 μm correspondent plutôt à des poudres cohésives, qui mènent à des problèmes d'écoulement. Les particules de moins de 10 μm sont généralement extrêmement cohésives car elles résistent aux forces de gravité et n'entraînent aucun écoulement.

La faible capacité d'écoulement des poudres composées de petites particules vient principalement du fait des forces inter-particulaires, qui deviennent prépondérantes face à la

force de gravité [5]. Les forces cohésives qui se créent entre les particules sont capables de stabiliser la poudre, qui se trouve alors dans un état très lâche et peu dense. De plus, la petite taille des particules permet de créer un grand nombre de points de contact entre elles, ce qui favorise la formation de forces cohésives. En revanche si la taille des particules augmente, le ratio entre le poids des particules et les forces cohésives se déséquilibre jusqu'à ce que les forces cohésives ne soient plus suffisantes pour stabiliser la poudre. Elle forme alors un lit plus dense, qui s'écoule mieux. Alors que les forces cohésives ont une grande influence au sein des petites particules, c'est la morphologie qui devient un critère essentiel pour les grandes particules [6]. Ce point sera détaillé dans la section suivante.

La plupart des poudres sont composées de particules de différentes tailles. On ne peut donc pas représenter la granulométrie avec un seul nombre. En étudiant la distribution granulométrique d'une poudre, on peut extraire différents paramètres tels que la taille moyenne, le $d(0,1)$, le $d(0,5)$ ou le $d(0,9)$, qui permettent d'appréhender la polydispersité de l'échantillon. Lumay et Al [6] ont étudié l'influence de la distribution granulométrique en travaillant sur différents types de farines. Ils ont notamment mis en évidence l'impact des particules de petite taille sur les poudres polydispersées. Au vu du caractère cohésif des petites particules, celles-ci sont capables de se coller sur les particules les plus grandes et de provoquer la formation de ponts cohésifs entre elles. Ainsi, même si une poudre contient des particules de très grande taille, il suffit d'une fraction suffisante de particules de petite taille pour compromettre l'écoulement de la poudre. Cette hypothèse a été vérifiée en étudiant les résultats de différentes mesures représentatives de l'écoulement en fonction du $d(0,1)$. Le $d(0,1)$ représente la fraction cumulée à 10%. Par exemple, un $d(0,1)$ égal à 10 μm signifie que 10% du volume total des particules ont une taille inférieure à 10 μm . Il s'agit donc d'un indicateur utilisé notamment pour estimer la proportion de fines particules. Par conséquent, l'écoulement serait meilleur pour des poudres ayant un $d(0,1)$ élevé. De plus, les petites

particules sont capables d'affecter les procédés de production [9], notamment en adhérant aux parties métalliques des équipements. Il en résulte un risque d'endommager le matériel à long terme ainsi qu'une grande variabilité du poids de remplissage.

La distribution granulométrique peut également être responsable de problèmes d'écoulement. En particulier, une poudre avec une grande répartition granulométrique montre une tendance à la ségrégation. Il s'agit d'un phénomène au cours duquel les particules les plus petites passent à travers les espaces vides laissés entre les particules les plus grandes. Les petites particules s'accumulent alors en bas du contenant tandis que les grandes particules restent en surface. Une telle répartition peut avoir des conséquences dramatiques au cours des procédés industriels tels que la mise en gélule, avec notamment un poids de remplissage de plus en plus élevé au cours du temps [9].

II.3.1.2. Morphologie des particules

Il a été démontré que le comportement et les propriétés physiques d'une poudre dépendent grandement de la forme des particules qui la composent. La morphologie des particules influence notamment les interactions inter-particulaires, la densité de la poudre, ou encore son écoulement [10,11].

De nombreuses études telles que celles de Lumay et Al [6] ou encore d'Abhaykumar [12] ont montré que l'écoulement d'une poudre est meilleur lorsque les particules qui la composent sont sphériques. En effet, cette morphologie permet aux particules de rouler les unes sur les autres sans opposer de résistance au flux et à l'écoulement de la poudre. Plus la forme des particules dévie d'une sphère (particules irrégulières, en forme d'aiguilles, allongées...), plus l'écoulement de la poudre est mauvais. De plus, des particules de forme irrégulière sont plus sujettes au phénomène de verrouillage inter-particulaire, au cours duquel l'écoulement de la

poudre est altéré. Si l'écoulement des particules de grande taille est particulièrement influencé par leur morphologie, c'est principalement à cause de ces interactions stériques.

Sur le plan qualitatif, il est plutôt simple de caractériser la morphologie des particules d'une poudre. Il suffit d'une inspection visuelle (au microscope par exemple) pour décrire les particules grâce à des formes géométriques simples de référence (sphérique, cubique, dendritique, fibreuse...). Cependant, de tels descripteurs sont ambigus, très subjectifs et ne donnent que peu d'informations. De plus, le nombre de particules observées est très limité. Si l'on souhaite des informations plus précises sur la forme des particules, il faut considérer des paramètres capables de décrire la morphologie de manière quantitative. La description quantitative de la forme des particules permet d'avoir une interprétation physique plus claire, et permet également de prendre en compte la dispersion morphologique des particules au sein de la poudre. Cette évaluation quantitative s'effectue généralement à l'aide d'équations mathématiques, et permet d'avoir une idée plus fiable de la forme des particules qui composent une poudre [10,11,13].

La morphologie des particules est souvent évaluée grâce à des techniques d'imagerie couplées à de l'analyse d'image. En effet, bien que la forme des particules soit par définition en trois dimensions, la plupart des techniques de caractérisation morphologique utilisent des données à deux dimensions. Il s'agit la plupart du temps d'une image projetée des particules à étudier, qui sera évaluée grâce à un logiciel d'analyse d'image. Ce type de logiciel est capable d'analyser les particules de poudre de manière quantitative en les associant à ce que l'on appelle des descripteurs de forme.

Les descripteurs de forme renvoient à une signification physique et permettent d'exprimer et de décrire de la façon la plus exacte possible la forme plus ou moins complexe des particules.

Il s'agit de paramètres sans dimension qui sont calculés individuellement pour chaque particule détectée sur l'image. Plusieurs paramètres statistiques peuvent ensuite être calculés à partir des données de chaque particule (moyenne, minimum, maximum, écart-type, percentiles...), afin d'interpréter la répartition morphologique des particules au sein d'une poudre. Cependant, les valeurs des descripteurs de forme ne sont souvent pas spécifiques d'une forme particulière, et il n'existe aucun descripteur de forme universel capable de différencier clairement toutes les formes possibles des particules. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser plusieurs descripteurs de forme différents afin de reconstruire la forme originale des particules de façon fiable [10,11,13,14].

Chaque descripteur de forme est calculé en faisant le ratio de deux différentes mesures de taille des particules (telles que longueur, largeur, périmètre, aire...). La valeur de ce ratio est relative à une forme de référence, typiquement un cercle, et indique avec quel degré la particule étudiée diffère de cette forme de référence. Ainsi, chaque descripteur de forme sera plus ou moins sensible à un attribut de forme spécifique, selon les mesures de taille dont il dépend. Etant donné qu'il existe de nombreuses façons de décrire la taille des particules, il existe également de nombreux descripteurs de forme plus ou moins similaires. Choisir les descripteurs de forme les plus adaptés n'est donc pas toujours une tâche aisée [10,11].

Parmi les descripteurs de forme les plus utilisés, on retrouve le Facteur d'Aspect, la Circularité, la Convexité et l'Elongation. Ces derniers permettent de quantifier la morphologie des particules sur une échelle allant de 0 à 1.

Le **Facteur d'Aspect** est calculé à partir de la longueur et de la largeur des particules selon l'équation suivante :

$$Facteur\ d'Aspect = \frac{Largeur}{Longueur} \quad (1)$$

Ainsi, une particule en forme d'aiguille aura un Facteur d'Aspect proche de 0 tandis qu'une particule de forme sphérique aura un Facteur d'Aspect proche de 1 [15].

La **Circularité** est calculée grâce à la formule suivante :

$$Circularité = \frac{2 \times \sqrt{\pi \times Aire}}{Périmètre} \quad (2)$$

Dans l'équation (2), le numérateur correspond à la circonférence d'un cercle de même aire que celle de la particule étudiée et le dénominateur correspond au périmètre de cette même particule. La Circularité permet donc de quantifier le degré de proximité entre la particule étudiée et un cercle parfait. Une Circularité égale à 1 correspond à un cercle parfait tandis qu'une Circularité proche de 0 traduit une particule irrégulière avec une surface rugueuse. En effet, une faible valeur de Circularité reflète une faible aire malgré un périmètre relativement grand, ce qui traduit une particule de forme plutôt allongée et/ou avec des aspérités de surface.

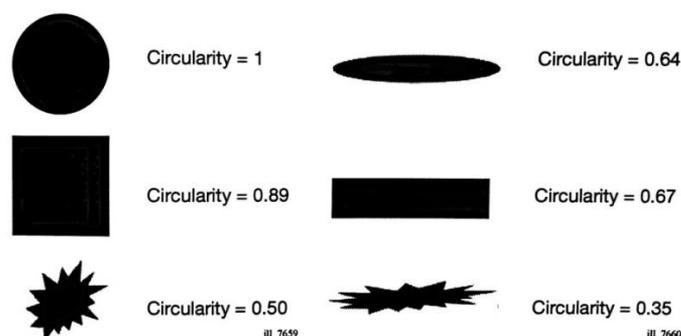


Figure 3. Influence de la forme et de l'état de surface des particules sur la Circularité [15].

Ce paramètre est affecté tant par la forme globale que par l'état de surface des particules (Figure 3). Il permet donc d'avoir une bonne estimation de la déviation des particules d'une forme parfaitement sphérique [15].

La **Circularité Haute Sensibilité** (Circularité HS) correspond à l'équation de la Circularité au carré :

$$Circularité\ HS = \frac{4 \times \pi \times Aire}{Périmètre^2} \quad (3)$$

Mettre les deux membres du ratio au carré permet d'augmenter la sensibilité du paramètre à des variations très faibles de la relation aire/périmètre. Son interprétation physique est la même que celle de la Circularité [15].

L'**Elongation** est exprimée par les formules suivantes :

$$Elongation = 1 - \frac{Largeur}{Longueur} \quad (4)$$

$$Elongation = 1 - Aspect\ Ratio \quad (5)$$

Comme son nom l'indique, elle permet de mesurer l'élongation d'une particule. Une particule de forme symétrique dans tous ses axes (cercle, carré...) aura une Elongation proche de 0 tandis qu'une particule avec un faible Facteur d'Aspect aura une Elongation proche de 1. Ce paramètre ne dépend pas de l'état de surface des particules (Figure 4). En effet, une ellipse de surface lisse possède une Elongation similaire à celle d'une ellipse de surface irrégulière mais de même Facteur d'Aspect [15].

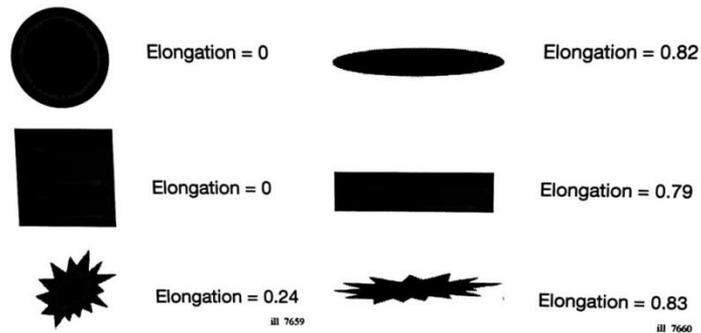


Figure 4. Elongation en fonction de la forme et de l'état de surface des particules [15].

La **Convexité** se calcule en divisant le périmètre convexe par le périmètre de la particule. Le périmètre convexe peut se visualiser en imaginant une bande élastique autour de la particule (Figure 5).



Figure 5. Périmètre convexe, visualisé en pointillés [15].

Elle se calcule selon la formule suivante :

$$\text{Convexité} = \frac{\text{Périmètre de } A + B}{\text{Périmètre de } A} \quad (6)$$

Avec les périmètres de A et de B illustrés sur la Figure 6 :

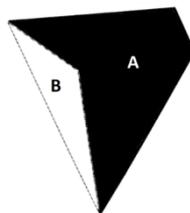


Figure 6. Représentation des périmètres A et B de l'équation (6) [15].

Elle permet d'appréhender la rugosité sur les bords d'une particule. Une particule de forme régulière aura une Convexité proche de 1 tandis qu'une particule de forme très irrégulière aura une Convexité proche de 0. Il s'agit d'un paramètre qui n'est pas affecté par la forme des

particules. La Convexité sera la même pour deux particules de forme différente si leurs bords sont lisses et réguliers (Figure 7) [15].

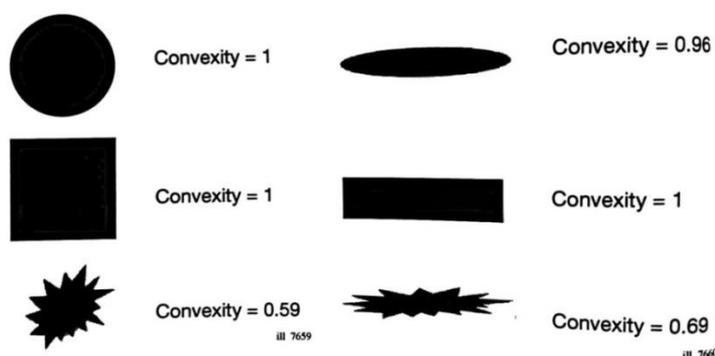


Figure 7. Convexité en fonction de la rugosité des particules [15].

Pour obtenir des résultats fiables, l'analyse morphologique des particules doit se faire sur un échantillon qui soit représentatif de la poudre. Il faut donc prendre en compte un nombre adapté de particules pour obtenir des résultats valides. D'après une étude menée par Marie-Noëlle Pons et Al [13], les valeurs moyennes des paramètres morphologiques se stabilisent autour de 1000-1500 particules. Un nombre plus élevé de particules serait nécessaire pour obtenir une stabilisation des valeurs d'écart-type [10,13].

Les descripteurs de forme permettent ainsi d'appréhender la morphologie complexe des particules. Il faut cependant faire attention à leur interprétation. Il faut notamment garder à l'esprit qu'ils sont calculés à partir d'une image projetée en deux dimensions des particules. Ils reflètent donc la silhouette des particules, mais pas leur morphologie en trois dimensions. Les logiciels d'analyse d'image proposent une grande diversité de descripteurs de forme. Etant donné la forme souvent complexe des particules, leur caractérisation nécessite de prendre en compte une combinaison de descripteurs afin d'être plus précis. Il n'est cependant pas toujours évident de sélectionner les descripteurs de forme les plus pertinents [10,13].

II.3.1.3. Teneur en eau

La teneur en eau serait susceptible d'impacter l'écoulement des matériaux granulaires. En effet, il semblerait qu'une forte teneur en humidité, surtout externe, soit responsable de la formation de ponts liquides. Il en résulte une tension de surface qui conduit à une augmentation de la cohésivité des poudres. Ainsi, les poudres contenant une forte teneur en humidité sont susceptibles de former des agglomérats, réduisant considérablement leur aptitude à l'écoulement [2].

II.3.2. Propriétés d'écoulement

II.3.2.1. Angle de repos

L'angle de repos est la propriété la plus visible d'une poudre. Il s'agit simplement de l'angle formé par le cône lorsqu'on verse un échantillon de poudre à travers un entonnoir [7]. Il permet de refléter la résistance au mouvement liée à l'interaction des particules [16], et de mesurer la limite de rupture avant que l'empilement de poudre ne s'écroule. Par conséquent, il est un bon indicateur de l'aptitude à l'écoulement des poudres.

L'angle de repos est donc l'angle que forme le tas de poudre, généralement versé à partir d'un entonnoir, avec une surface horizontale (Figure 8) [2,16]. Lorsque la poudre est déversée à travers l'entonnoir, elle se trouve dans un état dynamique. Puis elle se retrouve dans un état stationnaire une fois qu'elle est déposée sur le tas. Ce paramètre est donc un reflet de l'équilibre entre l'énergie cinétique des particules qui tombent et les forces inter-particulaires au sein du tas de poudre [2].

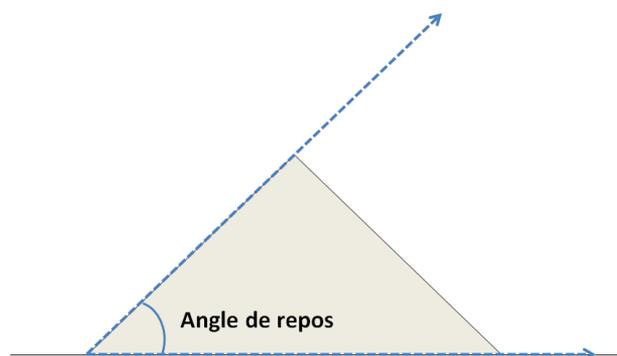


Figure 8. Représentation de l'angle de repos d'une poudre.

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 9.6 (2.9.36.) [16] présente une description qualitative de l'aptitude à l'écoulement en fonction des valeurs de l'angle de repos (Tableau 1), qui correspond à la classification de Carr. Ainsi, l'aptitude à l'écoulement est meilleure pour les poudres ayant un angle de repos faible. Un angle de repos supérieur à 50 degrés signifie que l'écoulement est rarement acceptable pour des besoins de fabrication.

Aptitude à l'écoulement	Angle de repos (degrés)
Excellente	25-30
Bonne	31-35
Assez bonne (facilitation non nécessaire)	36-40
Passable (risque de blocage)	41-45
Médiocre (facilitation nécessaire par agitation ou vibration)	46-55
Très médiocre	56-65
Extrêmement médiocre	> 66

Tableau 1. Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos (Ph. Eur. 9.6 (2.9.36) [16]).

Dans leurs travaux, Guiling et Al [2] ont réussi à corréler l'angle de repos et la taille des particules de poudre. Ils ont notamment montré que la valeur de l'angle de repos augmente lorsque les poudres sont composées de petites particules. En effet, les forces inter-particulaires relativement élevées entre les petites particules empêchent le tas de poudre de

s'effondrer, témoignant d'un écoulement médiocre. Le tas se forme alors avec une pente plus raide et un angle de repos plus grand.

Il est important de mentionner que l'angle de repos n'est pas une propriété intrinsèque de la poudre, puisqu'il dépend énormément de la méthode de formation du tas et donc du manipulateur. Ainsi, il semblerait que les écarts obtenus entre plusieurs mesures successives puissent atteindre jusqu'à $\pm 5^\circ$ [7].

II.3.2.2. Compressibilité

Les indices mesurant la compressibilité sont très fréquemment utilisés pour la caractérisation des poudres, principalement en raison de leur simplicité et de leur rapidité à obtenir. Ces paramètres sont estimés en passant par la mesure de la densité aérée et de la densité tassée d'une poudre. Ils sont donc étroitement liés au comportement d'écoulement des poudres, puisqu'ils sont représentatifs de leur compressibilité et de la cohésion au sein de leurs particules [7].

La densité d'une poudre correspond à sa masse divisée par le volume qu'elle occupe (ce volume comprend les espaces inter-particulaires en plus du volume des particules elles-mêmes). Il s'agit d'une propriété qui est dépendante de l'état de consolidation de la poudre. Les valeurs des densités aérées et tassées peuvent donc être très différentes puisque le volume occupé par une certaine masse de poudre peut radicalement changer d'un état aéré à un état compressé. Aussi, la densité d'une poudre peut sensiblement varier en fonction de l'arrangement de l'ensemble des particules. Par conséquent, ces mesures n'ont pas de valeur unique pour une poudre donnée [2,17].

La densité aérée est déterminée en laissant la poudre s'arranger sous la seule influence de la gravité, dans son état le plus lâche [17]. Il y a donc un maximum d'air au sein de l'échantillon et un minimum de points de contact entre les différentes particules. Dû aux nombreuses interactions inter-particulaires, une poudre cohésive possède une force structurale relativement forte qui résiste à l'effondrement lors de l'arrangement de ses particules, ce qui résulte en une faible densité aérée. Les poudres moins cohésives possèdent une force structurale plus faible et s'effondrent facilement, ce qui conduit à une densité aérée plus élevée [17].

La densité tassée est la mesure obtenue après avoir tassé un échantillon de poudre en appliquant des chocs successifs. Lors du tassement d'une poudre, les forces inter-particulaires sont rompues, provoquant une rupture de contact entre les particules l'espace d'un instant. Durant ce laps de temps, les forces de friction sont réduites et les particules peuvent se réarranger pour former un lit de poudre plus dense. Il y a donc un minimum d'air au sein de la poudre et un maximum de points de contact entre les différentes particules. La structure d'une poudre cohésive s'effondre très facilement sous l'influence du tassement. Par conséquent, ce type de poudre présente une différence significative entre sa densité aérée et sa densité tassée. Les poudres non cohésives ont tendance à présenter des densités aérées déjà relativement élevées. Par conséquent, elles n'ont pas beaucoup de possibilité de se consolider davantage lors d'un tassement. Ainsi, ce type de poudre présente une faible différence entre sa densité aérée et sa densité tassée (Figure 9) [2,17].

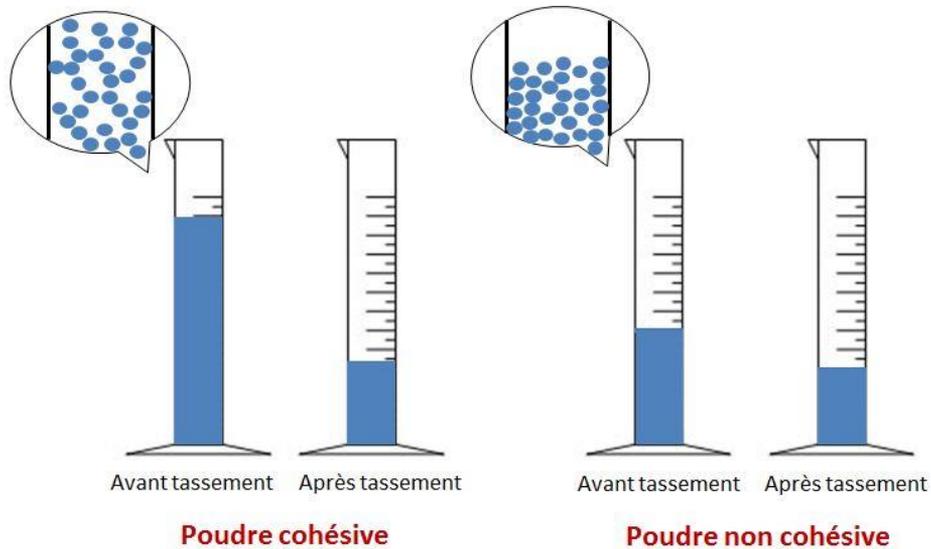


Figure 9. Schéma représentant les différences de densité entre les poudres cohésives et les poudres non cohésives.

A partir des résultats de densité aérée et tassée, on peut extraire deux paramètres capables de refléter l'écoulement d'une poudre. Il s'agit de l'indice de Hausner (ou HR pour « Hausner ratio ») et de l'indice de compressibilité (ou CI pour « Carr Index ») [2,5]. Ces derniers permettent d'estimer l'aptitude d'une poudre à réduire son volume sous l'effet d'un tassement, et donc sa compressibilité.

L'indice de Hausner correspond au ratio de la densité tassée et de la densité aérée et se calcule grâce à la formule suivante :

$$HR = \frac{\rho_{tassée}}{\rho_{aérée}} = \frac{V_{aéré}}{V_{tassé}} \quad (7)$$

Avec :

- HR : indice de Hausner
- $\rho_{tassée}$: densité tassée
- $\rho_{aérée}$: densité aérée
- $V_{aéré}$: volume aéré
- $V_{tassé}$: volume tassé

L'indice de compressibilité correspond au ratio de la différence entre la densité tassée et aérée et la densité tassée et se calcule grâce à la formule suivante :

$$CI = \frac{\rho_{tassée} - \rho_{aérée}}{\rho_{tassée}} \times 100 = \frac{V_{aéré} - V_{tassé}}{V_{aéré}} \times 100 \quad (8)$$

Avec :

- CI : indice de compressibilité
- $\rho_{tassée}$: densité tassée
- $\rho_{aérée}$: densité aérée
- $V_{aéré}$: volume aéré
- $V_{tassé}$: volume tassé

Ces deux indices sont d'excellents indicateurs du degré de cohésivité et de l'écoulement des poudres, et sont relativement simples à mesurer. Ils reflètent les frictions inter-particulaires qui se produisent au sein d'une masse de poudre en mouvement plutôt que dans un état statique [2,5].

De nombreuses études incluent le HR et le CI dans le protocole de caractérisation des poudres. Au cours de leurs travaux, Guiling et Al [2] ont montré que ces deux indices augmentent pour les poudres cohésives et qu'ils diminuent pour les poudres non cohésives.

Un tableau de la Ph. Eur. 9.6 (2.9.36.) présente une échelle d'aptitude à l'écoulement en fonction des valeurs de HR et de CI (Tableau 2) [16].

Indice de compressibilité (pour cent)	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	> 1,60

Tableau 2. Echelle d'aptitude à l'écoulement (Ph. Eur. 9.6 (2.9.36.)(16)).

Il est possible de mettre en lien ces deux indices avec d'autres propriétés physiques des matériaux granulaires. Par exemple, Guiling et Al [2] ont établi une relation entre ces indices et la taille des particules. En effet, ils observent une diminution graduelle du HR et du CI au fur et à mesure que la taille des particules augmente. Ces observations sont cohérentes, puisque des particules de grande taille sont généralement synonymes de poudres non cohésives, avec un écoulement satisfaisant. De plus, les poudres composées de grandes particules montrent des interactions inter-particulaires moins fortes (car moins de points de contact entre les particules, moins d'espaces vides au sein de la poudre et moins d'influence des forces de Van der Waals), ce qui leur permet de s'arranger de façon plus dense dès leur état aéré [17]. Ainsi, il n'y a généralement pas de grande différence entre leur densité aérée et leur densité tassée, ce qui signifie que leur HR et CI sont souvent faibles. Hausner [18] a également travaillé avec ces indicateurs sur des poudres de distribution granulométrique similaire, mais de différentes formes. Il a trouvé que le ratio augmente lorsque la forme des particules dévie d'une sphère, reflétant un mauvais écoulement. Ces résultats sont également concordants avec ce qui a été décrit dans la section II.1.2.

Il est important de souligner que les résultats de HR et de CI sont fortement affectés par la manière dont la poudre est initialement versée. Par conséquent, ce sont des mesures qui sont dépendante de l'opérateur et qui possèdent une reproductibilité limitée [5].

II.3.2.3. Mesures de cisaillement

Bien qu'à l'origine les tests de cisaillement soient utilisés pour la conception des silos et des trémies, ils sont de nos jours devenus très utiles pour la caractérisation des matériaux granulaires [2,5]. Ils sont fréquemment utilisés, notamment pour l'évaluation de l'écoulement des poudres.

Pour bien appréhender le fonctionnement de la cellule à cisaillement, il est nécessaire de revenir sur quelques notions de mécanique du milieu granulaire. Le cisaillement est un type de déformation appliquée à un matériau. Lorsque deux matériaux solides glissent l'un sur l'autre, il se forme un plan de cisaillement bien défini, situé au niveau de leur surface de contact. Mais si l'on considère une poudre, seules quelques particules glissent les unes sur les autres durant l'écoulement, formant localement ce que l'on appelle une bande de cisaillement. Si la poudre reste à l'état statique, il n'existe aucun plan de cisaillement. C'est la cellule à cisaillement qui va avoir le rôle de créer un plan de cisaillement au sein de la poudre, afin d'appréhender son aptitude à l'écoulement [7].

Le cisaillement de la poudre est créé en appliquant à sa surface une force croissante jusqu'à la rupture, lorsque la poudre subit un glissement. C'est cette contrainte maximale que la poudre peut supporter sans s'effondrer qui reflète l'aptitude à l'écoulement. Les tests de cisaillement vont donc servir à déterminer le profil d'écoulement des poudres en évaluant ce que l'on appelle la fonction d'écoulement (ffc).

Parmi les différents dispositifs existant pour effectuer les mesures de cisaillement, seule la cellule utilisée pour la réalisation de ces travaux sera développée : la cellule à cisaillement annulaire de Schulze (Figure 10). Elle se compose d'une base annulaire, dans laquelle la poudre sera disposée, et d'un couvercle équipé de plusieurs pâles. L'appareil fonctionne grâce à un moteur qui permet à la base de la cellule de se mettre en rotation, de façon lente et constante, à une vitesse angulaire ω . Le couvercle quant à lui est maintenu immobile à l'aide de deux bras situés sur les côtés de la cellule. C'est en combinant le mouvement de la cellule en opposition avec les pâles sur le couvercle statique que le cisaillement de la poudre va être obtenu [7].

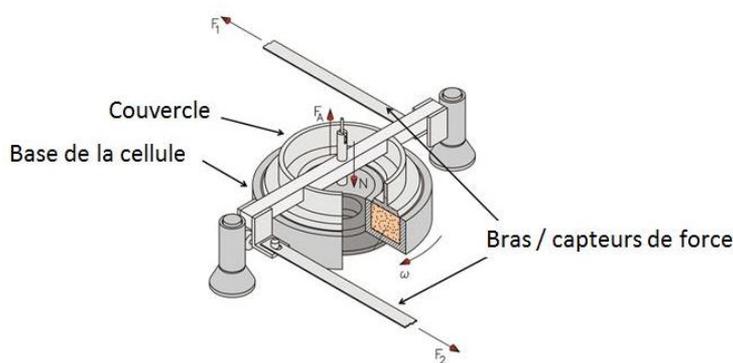


Figure 10. Représentation de la cellule annulaire de Schulze [19].

Pour créer un plan de cisaillement au sein d'une poudre, deux types de contraintes doivent être appliquées :

- La charge ou contrainte normale σ : il s'agit d'une contrainte mécanique qui s'applique perpendiculairement au lit de poudre. Cette force est appliquée sur le couvercle du système, grâce à un système de balancier et de contre-poids, et permet à la poudre d'atteindre un niveau de compression maximal et une densité critique (état où la densité de la poudre reste constante). Sachant que la densité critique de la poudre est dépendante de la charge normale qu'elle subit, il est essentiel de consolider la poudre avec la même contrainte avant chaque mesure. Sans cela, l'état de consolidation de la poudre sera différent et les résultats des expériences seront biaisés

par toutes les autres contraintes que la poudre a pu subir en amont de la manipulation.

La charge normale permet donc en quelques sortes de remettre à zéro l'historique de la poudre.

- La contrainte tangentielle ou contrainte de cisaillement τ : il s'agit d'une contrainte mécanique qui s'applique parallèlement à la poudre [7].

Ces contraintes sont le résultat d'une pression appliquée à une aire. Elles possèdent donc la dimension d'une pression et sont exprimées en Pascal (Pa).

II.3.2.3.A. Préparation d'échantillon

La base de la cellule est entièrement remplie avec un échantillon de poudre. Après arasement, la masse de la cellule est renseignée dans le logiciel d'analyse. Après avoir renseigné le type de cellule utilisé, le logiciel déduit le volume de la cellule et peut calculer la densité de la poudre. La cellule et son couvercle sont ensuite placés sur le dispositif, le moteur est mis en route pour créer le mouvement rotationnel, et les mesures de cisaillement peuvent débuter. Les deux bras qui maintiennent le couvercle en place sont des capteurs de force qui permettent de mesurer la force nécessaire pour maintenir le couvercle immobile [7].

II.3.2.3.B. Consolidation (ou pré-cisaillement)

L'étape de consolidation consiste à préparer la poudre avant qu'elle ne soit cisailée. Une charge normale est appliquée sur le couvercle de la cellule et permet de créer une contrainte de consolidation σ_C . Lorsque le moteur est mis en marche et que la cellule se met en mouvement, la force nécessaire pour maintenir le couvercle immobile augmente progressivement jusqu'à atteindre un plateau. Cet état stationnaire est témoin de la fin de la consolidation de la poudre. Le moteur est alors coupé, la densité critique de la poudre est calculée (grâce au volume de la cellule et à la masse de poudre introduite à l'intérieur), et la

force tangentielle est déchargée en changeant le sens de rotation du moteur [7]. Cette étape est essentielle pour assurer un état de consolidation reproductible et des résultats fiables [20].

II.3.2.3.C. Cisaillement

Une fois consolidée sous une contrainte σ_C , la poudre est prête à être cisailée. Cette étape consiste à évaluer la force tangentielle nécessaire pour provoquer la rupture de la poudre. La charge normale σ_C est mise à zéro, et une nouvelle contrainte normale σ_N , inférieure à σ_C , est appliquée. Lorsque le moteur est redémarré, l'évolution de la force de cisaillement τ_N est suivie. Celle-ci augmente jusqu'à atteindre une valeur maximale qui est le témoin de la rupture de la poudre. On obtient alors un premier point de rupture, caractérisé par un couple (σ_N, τ_N) [7].

II.3.2.3.D. Mesure expérimentale

L'un des avantages de la cellule annulaire de Schulze est que, contrairement à la cellule de Jenike, le cisaillement se fait de manière illimitée (puisque la cellule est de forme annulaire). Il est donc possible de réutiliser le même échantillon de poudre pour plusieurs essais. Habituellement, les tests de cisaillement comportent trois étapes : la pré-consolidation, la consolidation et le cisaillement. La pré-consolidation permet notamment de chasser l'air présent au sein de la poudre, car celui-ci peut radicalement modifier la rhéologie et l'écoulement des poudres. En utilisant la cellule annulaire de Schulze, l'étape de pré-consolidation habituellement requise n'est plus nécessaire car c'est le déplacement rotationnel de la cellule qui permet à la poudre de retrouver un état de densité critique [7].

II.3.2.3.E. Exploitation des données

Le cycle consolidation/cisaillement (Figure 11) est entièrement répété avec différentes charges normales ($\sigma_{N1}, \sigma_{N2}, \sigma_{N3} \dots$) inférieures à σ_C .

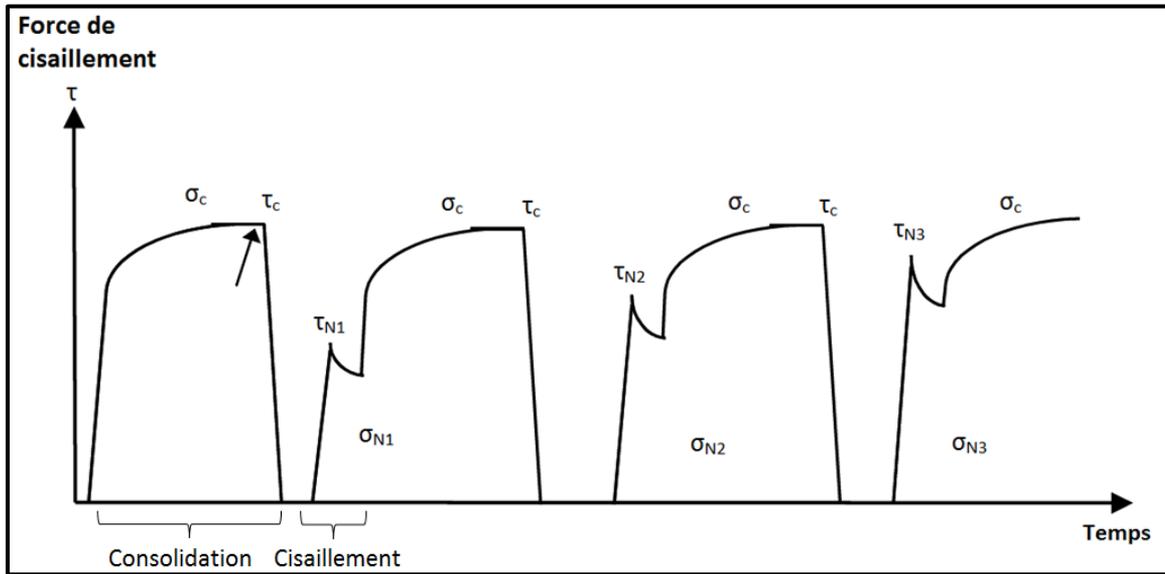


Figure 11. Cycles de consolidation/cisaillement et contraintes appliquées.

Les différents couples (σ_N, τ_N) correspondant aux différents points de rupture permettent de construire une courbe appelée lieu cinématique de rupture (

Figure 12). Le couple (σ_C, τ_C) constitue le dernier point de cette courbe.

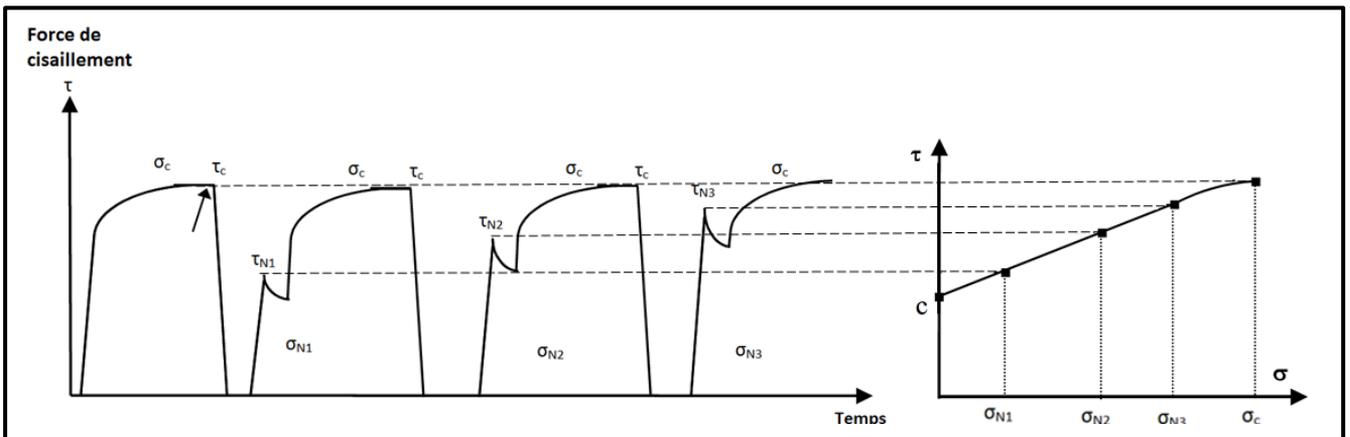


Figure 12. Construction du lieu cinématique de rupture à partir des couples (σ, τ) .

Le lieu cinématique de rupture peut prendre la forme d'une courbe linéaire ou arquée en fonction des poudres. Le prolongement de cette courbe donne lieu à un point d'intersection avec l'axe des ordonnées (τ) et donne la valeur de cohésion c , représentative des forces interparticulaires. Ainsi, les poudres à écoulement libre mènent généralement à un lieu cinématique de rupture qui se rapproche d'une ligne droite et qui passe près de l'origine. Ce

profil de courbe indique une faible cohésivité au sein de la poudre et de faibles valeurs de contraintes normales (σ_c) [7]. Pour construire le lieu cinématique de rupture et calculer la fonction d'écoulement de la poudre, un minimum de quatre points de rupture est nécessaire.

L'étape suivante est de trouver les cercles de Mohr caractéristiques de ce lieu cinématique de rupture. La description précise de ces cercles relève de notions de mécanique très poussées et dépasse le cadre de cette thèse. Le centre d'un cercle de Mohr se situe toujours sur l'axe des abscisses (σ). Il en résulte deux points d'intersection avec cet axe, appelés contraintes principales :

- La contrainte principale majeure σ_1 : elle correspond à la contrainte maximale que la poudre a pu supporter pour un état de consolidation donné. Il s'agit du point d'intersection entre l'axe des abscisses et le cercle de Mohr tangent au lieu cinématique de rupture et passant par le dernier point de cette courbe (σ_c, τ_c).
- La contrainte principale mineure σ_2 : à l'inverse de σ_1 , il s'agit de la contrainte minimale que la poudre supporte pour un état de consolidation donné.

La fonction d'écoulement d'une poudre correspond au rapport de la contrainte de cohésion f_c et de la contrainte principale majeure σ_1 (9). La valeur f_c correspond à la contrainte maximale qu'une poudre peut supporter sous un certain état de consolidation. Sa valeur est représentée par le point d'intersection entre l'axe des abscisses σ et le cercle de Mohr passant par l'origine du graphique et tangent au lieu cinématique de rupture (Figure 13).

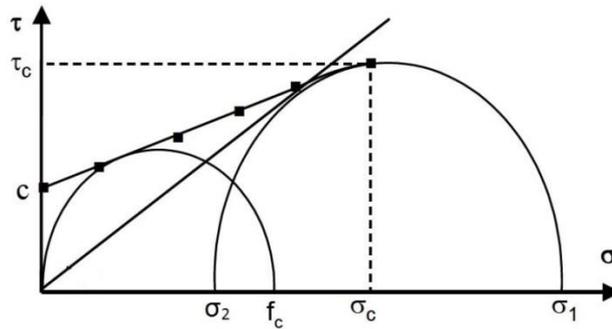


Figure 13. Représentation du cercle de Mohr, du lieu cinématique de rupture et des différents paramètres qu'on peut en déduire [7].

Ainsi, la ffc est le reflet de la contrainte qu'il faut appliquer à la poudre pour provoquer son écoulement en fonction de la contrainte de consolidation σ_c qu'on lui a imposé. Ainsi, plus les valeurs τ sont faibles, meilleur est l'écoulement de la poudre.

$$ffc = \frac{fc}{\sigma_1} \quad (9)$$

L'allure du cercle peut varier en fonction des contraintes appliquées sur la poudre. Il peut avoir un rayon différent, un centre situé sur un point plus ou moins bas de l'axe σ , ou encore des contraintes principales différentes.

Etant donné que les cercles de Mohr dépendent de chaque lieu cinématique de rupture, il est nécessaire de réaliser plusieurs essais de cisaillement en appliquant différentes forces de consolidation σ_c , afin d'obtenir une ffc plus complète. Il est ensuite possible de représenter la ffc selon un diagramme qui permet d'évaluer l'écoulement de la poudre. Ce diagramme comporte des droites correspondant à des valeurs fixes de ffc, définissant ainsi plusieurs régions qui sont représentatives de la capacité d'écoulement. Les valeurs de ffc obtenues expérimentalement sous différentes charges normales sont alors reportées sur le diagramme, permettant une interprétation de la variation de ffc en fonction de σ_c . De manière générale, les valeurs de ffc sont plus grandes à des contraintes de consolidation élevées [7].

Jenike a proposé une stratification de l'écoulement des poudres en fonction de cette ffc (Tableau 3) [5].

Fonction d'écoulement	Aptitude à l'écoulement
$ffc < 1$	Pas d'écoulement
$1 < ffc < 2$	Très cohésif
$2 < ffc < 4$	Cohésif
$4 < ffc < 10$	Écoulement facile
$10 < ffc$	Écoulement libre

Tableau 3. Aptitude à l'écoulement selon la valeur de ffc [5].

Contrairement aux autres tests de caractérisation (angle de repos, compressibilité...), la cellule à cisaillement nécessite un temps d'analyse significatif ainsi qu'un certain niveau de compétences techniques [2]. En revanche, les tests de cisaillement sont réalisés de manière automatisée et ne nécessitent pas d'intervention de l'opérateur, excepté pour la préparation de l'échantillon. Le biais lié à l'opérateur est donc minimisé.

III. MATERIELS ET METHODES

III.1.Matières premières

La caractérisation physique et morphologique a été effectuée sur une sélection de treize PA listés dans le Tableau 4. Tous les PA ont été fournis par les Laboratoires Technologie Servier (TES).

Spécialité	Code Article
PA 1	XXXX490-X06
PA 2	XXXX682-X10
PA 3	XXXX981-X01
PA 4	XXXX341-X03
PA 5	XXXX574-X01
PA 6	XXXX098-X00
PA 7	XXXX852-X01
PA 8	XXXX911-X02
PA 9	XXXX257-X02
PA 10	XXXX834-X01
PA 11	XXXX428-X00
PA 12	XXXX520-X00
PA 13	XXXX095-X00

Tableau 4. Liste des PA étudiés.

Pour compléter ce panel, quelques excipients ont également été étudiés afin d'avoir une représentation d'un bon écoulement. Trois types de celluloses micro-cristallines (CMC) de chez Avicel® sont choisis (Tableau 5). Ces derniers diffèrent par leur répartition granulométrique, leur teneur en eau et leur densité.

Spécialité	Code Article
EX 1	XXXX130-X28
EX 2	XXXX130-X18
EX 3	XXXX130-X06

Tableau 5. Liste des excipients utilisés.

III.2. Mesure des propriétés physiques

III.2.1. Granulométrie

La distribution granulométrique des échantillons est évaluée grâce à la granulométrie à diffraction laser avec le MasterSizer 2000 (Malvern®). Deux types de modules sont utilisés selon que l'analyse est réalisée en voie humide ou en voie sèche (Figure 14). La voie humide correspond à une dispersion de la poudre dans un liquide non solvable. Elle requiert le module Hydro ainsi qu'un protocole de préparation adapté à chaque échantillon (choix et préparation du dispersant, utilisation des ultrasons, temps et puissance de l'agitation...). La voie sèche correspond à une dispersion de la poudre directement dans l'air. Elle nécessite l'utilisation du module Scirocco qui est équipé d'un système venturi et d'un système de régulation de la pression d'air comprimé. Contrairement à la voie humide, la voie sèche ne nécessite aucune préparation d'échantillon.

L'échantillon de poudre est placé dans le module approprié et est emmené jusqu'au banc optique sous une certaine pression. Les particules de poudre traversent un faisceau laser au

sein de ce banc optique, et le diffractent de façon différente en fonction de leur taille. Les particules les plus petites diffractent le laser selon un angle élevé. Au contraire, plus les particules sont de grande taille, plus elles entraînent un angle de diffraction faible. Les données brutes sont ensuite collectées et traitées par le système informatique. L'appareillage effectue l'analyse de la granulométrie trois fois sur chaque échantillon, puis le système informatique calcule la moyenne des trois mesures.

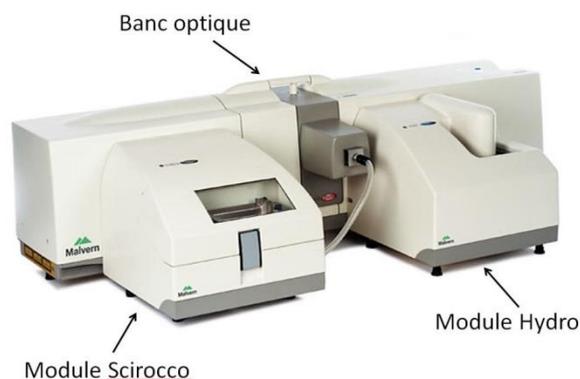


Figure 14. MasterSizer 2000 (Malvern®) [21].

III.2.2. Morphologie

L'aspect des particules de poudre est évalué de manière qualitative en microscopie optique (MO) et en microscopie électronique à balayage (MEB), sous plusieurs grossissements. Les observations en MO (Jenavert® Planapo) permettent d'avoir une idée globale de la forme des particules ainsi que de leur arrangement. Le MEB (MIRA3 Tescan®) fournit des images à de plus forts grossissements, ce qui permet notamment d'observer les particules les plus petites ainsi que leur état de surface.

Les observations microscopiques sont complétées par une évaluation quantitative plus détaillée de la morphologie des particules, réalisée avec le Morphologi G3 (Malvern®). Cet appareil fournit des images de haute résolution et permet de caractériser les particules de

poudre selon des critères de taille ou de forme. L'analyse d'image se base sur des statistiques, calculées à partir des données générées individuellement pour chaque particule. La préparation de l'échantillon de poudre à analyser est une étape primordiale qui peut affecter la qualité des résultats obtenus. Il faut veiller à adapter la quantité de poudre à analyser de façon à avoir un minimum de points de contact entre les différentes particules de l'échantillon. Lorsque différentes particules sont en contact, le logiciel d'analyse d'image les interprète comme étant une seule et même particule. Les valeurs de taille et des descripteurs de forme sont alors biaisés et mènent à des résultats incorrects. L'échantillon de poudre est déposé sur une plaque de quartz à l'aide d'une cellule de dispersion, qui permet de répartir les particules de poudres sous une certaine pression. La pression utilisée et la quantité de poudre placée dans la cellule de dispersion sont adaptées pour chaque Matière Première (MP) analysée, de façon à obtenir un lit de poudre homogène et des particules bien séparées les unes des autres. L'objectif est choisi en fonction de la MP de façon à obtenir des images parfaitement nettes, avec des particules aux contours bien précis. Cela nécessite parfois d'utiliser plusieurs objectifs notamment pour les poudres avec une grande répartition granulométrique, contenant aussi bien des grandes particules que des petites particules (Tableau 6). La plaque est ensuite scannée et le logiciel d'analyse d'image traite les images digitales générées. Lors du traitement des données, seules les particules ayant une résolution supérieure à 100 pixels sont prises en compte afin de ne pas biaiser les résultats. Il est nécessaire de trouver un compromis entre le nombre de particules analysées et la durée d'analyse. Dans le cadre de cette étude, l'analyse de l'échantillon se fait sur un minimum de 4000 particules. Les descripteurs de forme pris en compte pour cette étude sont la Circularité HS, la Convexité, le Facteur d'Aspect et l'Elongation. L'analyse est réalisée trois fois, et la valeur moyenne des trois mesures est utilisée comme valeur finale. La répétabilité des mesures est évaluée à travers l'écart-type (σ) entre les trois valeurs de chaque descripteur de forme.

MP	Nombre de particules (moyenne)	Quantité de poudre (mm ³)	Pression (bars)	Objectifs
PA 1	6587	11	2	5x
PA 2	6526	3	2,5	5x/10x
PA 3	9602	3	2	2,5x/5x
PA 4	8862	11	2	5x
PA 5	6329	15	2,5	2,5x
PA 6	7130	3	2	5x
PA 7	7424	3	2	10x
PA 8	10181	1	4	20x
PA 9	4990	1	2,5	5x
PA 10	6436	3	2	5x
PA 11	8100	7	2,5	5x
PA 12	7786	1	2,5	10x
PA 13	5097	3	4	5x
EX 1	4584	7	2	2,5x
EX 2	8970	7	2	5x
EX 3	8311	7	2	5x

Tableau 6. Paramètres appliqués au Morphologi G3.

III.2.3. Teneur en eau

La teneur en eau des MP est estimée à l'aide d'un dessiccateur infra-rouge (IR) (Mettler Toledo® HE73), dont la gamme de température s'étend de 50 à 200°C. Un échantillon de 5 g, réparti uniformément sur le support, est placé dans la chambre de l'appareil. La mesure s'effectue classiquement à une température de 90°C pendant 10 min. Le temps d'analyse est augmenté lorsque 10 min ne suffisent pas à atteindre ce plateau, et la température peut

également être modifiée si 90°C ne conviennent pas à la MP (dégradation de la MP ou température insuffisante pour éliminer l'eau) (Tableau 7).

MP	Durée d'analyse (min)	Température (°C)
PA 1	20	50
PA 2	20	120
PA 3	20	180
PA 4	10	90
PA 5	10	90
PA 6	10	90
PA 7	10	90
PA 8	20	180
PA 9	10	90
PA 10	10	70
PA 11	10	90
PA 12	20	90
PA 13	10	90
EX 1	10	90
EX 2	10	90
EX 3	10	90

Tableau 7. Paramètres d'analyse de la teneur en eau.

Lorsque l'appareil est mis en marche, l'eau contenue dans la poudre s'évapore progressivement, entraînant une diminution de la masse totale de l'échantillon jusqu'à atteindre un plateau. Le logiciel d'analyse calcule la teneur en eau en se basant sur la différence entre la masse initiale et la masse pesée à intervalles réguliers (30 s). Ce calcul se traduit donc par une augmentation progressive de la courbe de teneur en eau jusqu'à atteindre une valeur stable, qui sera considérée comme la teneur en eau finale de la MP (Figure 15).

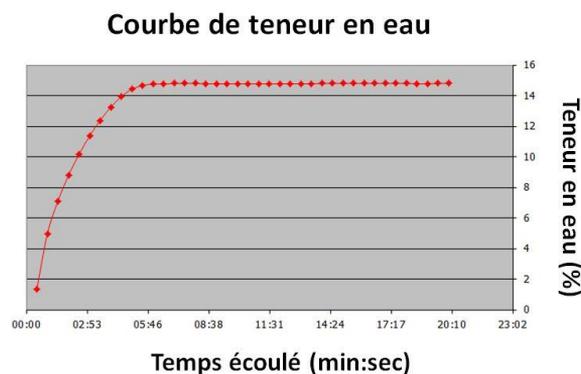


Figure 15. Allure d'une courbe d'évolution de la teneur en eau (exemple du PA 3).

III.3. Mesure des propriétés d'écoulement

III.3.1. Angle de repos

L'angle de repos est mesuré conformément à la Ph. Eur. 9.6 (2.9.36.) [16]. Il est mesuré grâce à un dispositif à base fixe d'un rayon de 50 mm (Electrolab EFT-01, Synergy®). Un échantillon d'environ 100 g de poudre est déversé à travers un entonnoir dont le diamètre de l'orifice est choisi de façon à obtenir un cône bien formé. Dans ce cas, le diamètre choisi est de 25 mm pour la quasi-totalité des MP. Le PA 1 a nécessité un diamètre de 10 mm pour ne pas avoir un écoulement de masse et un effondrement du tas de poudre. Le PA 4 quant à lui, a nécessité un diamètre de 15 mm pour ne pas avoir un effondrement de la structure sous le poids de la poudre.

Une fois la poudre déversée sur la base fixe, la hauteur du cône de poudre est mesurée en mm grâce à un trusquin (MW, Synergy[®]). L'angle de repos des poudres est ensuite calculé grâce à la formule (10) :

$$\tan (\alpha) = \frac{\text{hauteur}}{0,5 \times \text{rayon de la base}} \quad (10)$$

L'angle de repos de chaque MP est mesuré trois fois afin d'apprécier la répétabilité de la mesure. La valeur moyenne de ces trois mesures est retenue pour le résultat de la caractérisation.

III.3.2. Compressibilité

La mesure de la compressibilité (HR et CI) se fait conformément à la Ph. Eur. 9.6 (2.9.34.) [22]. Chaque indice est mesuré trois fois et les valeurs moyennes sont retenues comme étant le résultat de la caractérisation.

La compressibilité est évaluée en mesurant les volumes aérés et tassés de chaque MP. La mesure du volume aéré se fait selon la méthode 2 de la Ph. Eur. 9.6 (2.9.34.) (à l'éprouvette graduée) [22]. Un échantillon de 100 g de MP (pesé à 0,1% près) est déversé à l'aide d'un entonnoir dans une éprouvette graduée de 250 mL permettant la lecture à 2 mL près, en veillant à ne pas perturber ni tasser le lit de poudre écoulé. La lecture du volume aéré se fait alors à la graduation la plus proche. Lorsque l'échantillon de poudre est très peu dense et présente un volume aéré supérieur à 250 mL, une prise d'échantillon inférieure à 100 g est utilisée (Tableau 8). Cette masse doit correspondre à 60% ou plus du volume total de l'éprouvette (volume aéré entre 150 et 250 mL). Les résultats sont ensuite extrapolés à une masse de 100 g.

La mesure du volume tassé se fait selon la méthode 2 de la Ph. Eur. 9.6 (2.9.34.) [22], à l'aide d'un volumétre (JEL STAV II, J Engelsmann AG[®]). L'appareil se comporte d'une éprouvette graduée ainsi que d'un système de tassement, capable de produire 250 ± 15 chutes d'une hauteur de $3 \pm 0,1$ mm. Après détermination du volume aéré, l'éprouvette remplie de poudre est soumise à 10, 500 puis 1250 chutes. Le volume tassé est lu à la graduation la plus proche entre chaque série de chutes. Si la différence entre le volume lu après 500 et 1250 chutes est supérieure à 2 mL, une nouvelle série de 1250 chutes est réalisée (Tableau 8). Le volume tassé est relevé lorsque les deux derniers volumes lu diffèrent de 2 mL ou moins.

Les deux indices HR et CI sont ensuite calculés grâce aux formules (7) et (8) (pages 25 et 26) pour chaque mesure répétée sur les MP. La moyenne des trois valeurs obtenues est retenue comme étant le résultat de la caractérisation.

MP	Masse de l'échantillon (g)	Incrémentation des chutes
PA 1	100	10, 500, 1250
PA 2	100	10, 500, 1250
PA 3	100	10, 500, 1250
PA 4	100	10, 500, 1250, 2500
PA 5	50	10, 500, 1250, 2500, 3750
PA 6	50	10, 500, 1250
PA 7	100	10, 500, 1250, 2500
PA 8	50	10, 500, 1250, 2500
PA 9	50	10, 500, 1250, 2500, 3750
PA 10	25	10, 500, 1250, 2500
PA 11	50	10, 500, 1250, 2500
PA 12	50	10, 500, 1250, 2500
PA 13	50	10, 500, 1250, 2500, 3750
EX 1	50	10, 500, 1250
EX 2	100	10, 500, 1250, 2500, 3750
EX 3	50	10, 500, 1250, 2500

Tableau 8. Prise d'échantillon et nombre de chutes au volumétre pour chaque MP.

III.3.3. Cellule à cisaillement

Les mesures de cisaillement sont réalisées à l'aide de la cellule annulaire de Schulze® RST-XS. La cellule utilisée est de type XS-Mr, correspondant aux dimensions suivantes :

- Section transversale de 24 cm² ;
- Hauteur interne de 13 mm ;
- Volume d'environ 30 cm³.

Trois contraintes de consolidation σ_C différentes sont appliquées à chaque MP, avec pour chacune un étagement de trois contraintes normales σ_N (Tableau 9). Le premier point de rupture est répété à la fin du cycle afin d'estimer la reproductibilité de la mesure.

σ_C (kPa)	Etagement (%)	σ_N (kPa)
5	10	500
	45	2250
	80	4000
10	10	1000
	45	4500
	80	8000
15	10	1500
	42,3	6350
	80	12000

Tableau 9. Contraintes de consolidation et de cisaillement appliquées aux MP.

III.4.Mise en gélule des Matières Premières

Les tests de mise en gélule des différentes poudres de MP sont réalisés à l'aide de la Xcelolab™ (Capsugel®).

Le système Xcelolab™ est constitué de plusieurs éléments :

- Une machine Xcelolab™
- Une micro-balance Sartorius® MES (lecture à 1 μ g près et portée de 10 g)
- Un carrousel pour disposer le corps des gélules
- Un HMI (Human Machine Interface) composé d'un ordinateur tactile
- Un plateau anti-vibration.

La poudre est déversée dans une tête de dispensation que l'on monte ensuite sur le système. Un grand nombre de têtes de dispensation est proposé, chacune se différenciant par le nombre et la dimension des mailles qui se trouvent au fond, afin de pouvoir les adapter aux différentes MP. La poudre forme des micro-arches au-dessus des mailles, l'empêchant ainsi de se déverser avec un flux continu. Un mécanisme de tapement permet de faire tomber la poudre à travers les mailles de la tête de dispensation, juste au-dessus du corps de la gélule. Lorsque le tapement est interrompu, la poudre forme des arches au-dessus des mailles et se stabilise à nouveau (Figure 16).

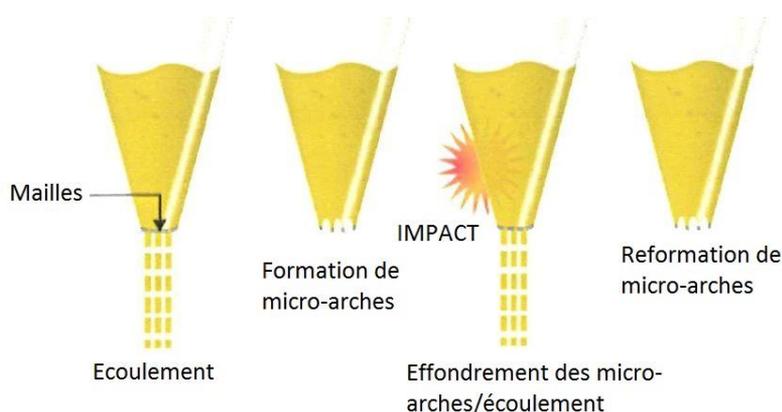


Figure 16. Mécanisme de dispensation de la Xcelolab™ [23].

Un système informatique permet de mettre en lien les informations données en temps réel par la balance et le bras mécanique qui applique les tapements. De cette façon, le nombre de tapements appliqué sur la tête de dispensation s'adapte au cours du remplissage en fonction des données de la balance. Ainsi, la Xcelolab™ est capable d'ajuster automatiquement son nombre de tapement de façon à obtenir le poids de remplissage souhaité (Figure 17). Cet appareil est également capable d'appliquer différents types de tapements, et peut notamment passer de tapements rapides à des tapements lents lorsque la masse de poudre dispensée en gélule se rapproche de la masse cible indiquée au logiciel.

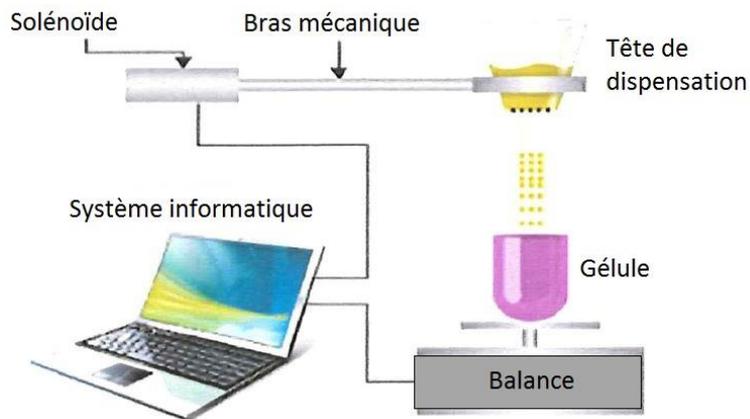


Figure 17. Système de pilotage de la Xcelolab™ [23].

En se basant sur des tests d'échantillonnage, le nombre de gélules à remplir pour chaque MP a été fixé à 50. La masse cible à atteindre par la Xcelolab™ était de 50 mg, et le temps de dispensation maximal était de 45 secondes. Etant donné la grande diversité des échantillons de poudre, une méthode de dispensation unique n'était pas envisageable. Par conséquent, la méthode de remplissage par la Xcelolab™ a été optimisée pour chaque MP de façon à obtenir la meilleure mise en gélule possible, notamment en déterminant le type de tête de dispensation, le moment de transition entre les tapements rapides et les tapements lents, ainsi que la fréquence des tapements rapides et des tapements lents. Plusieurs paramètres reflétant la performance du remplissage sont relevés au cours des essais :

- La masse des gélules ;
- Le nombre de tapements réalisés par la Xcelolab™ ;
- Le temps de dispensation.

A partir de ces différentes valeurs, plusieurs paramètres statistiques ont été calculés :

- La moyenne ;
- L'écart-type (σ) : qui permet de représenter la dispersion dans l'ensemble des données ;

- Le coefficient de variation (CV) : qui permet de représenter la dispersion des données par rapport à la valeur moyenne. Contrairement à σ , il s'agit d'un paramètre sans unité. Il est donc plus facile de comparer plusieurs valeurs à l'aide du CV plutôt que de σ . En revanche, le CV tend vers l'infini lorsque la moyenne est proche de 0, ce qui dans ce cas le rend très sensible aux faibles variations ;
- L'écart relatif à la moyenne (RDM pour Relative Deviation from the Mean) : qui permet d'appréhender la différence entre la valeur moyenne et la valeur cible. Puisque la seule variable pour laquelle il existe une cible est la masse (50 mg), ce paramètre ne sera calculé que pour cette variable.

III.5. Analyse multi-variée

Une analyse multi-variée est utilisée pour analyser l'ensemble des résultats des différents essais. Le logiciel Matlab (Version 8.6.0.267246 (R2015b)) a permis d'effectuer les différentes ACP (Analyse en Composante Principale) et PLSR (Partial Least Squares Regression), et d'établir les modèles chimiométriques grâce à l'outil PLS_Toolbox (Version 8.5.1 (21116)).

IV. RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1. Caractérisation physique

IV.1.1. Répartition granulométrique

Les $d(0,1)$, $d(0,5)$ et $d(0,9)$ sont utilisés pour l'analyse de la répartition granulométrique des MP étudiées (Tableau 10).

MP	$d(0,1)$ (μm)	$d(0,5)$ (μm)	$d(0,9)$ (μm)	Etendue (μm)
PA 1	22,420	86,844	161,896	139,476
PA 2	13,369	29,263	56,493	43,124
PA 3	4,259	137,830	537,663	533,404
PA 4	45,200	75,536	122,080	76,88
PA 5	81,415	328,521	968,897	887,482
PA 6	11,980	39,826	115,912	103,932
PA 7	9,538	30,964	100,607	91,069
PA 8	2,307	4,339	8,490	6,183
PA 9	12,040	29,911	65,647	53,607
PA 10	3,293	10,745	40,022	36,729
PA 11	38,833	111,303	285,795	246,962
PA 12	8,585	25,698	73,774	65,189
PA 13	13,024	39,660	117,495	104,471
EX 1	71,554	201,216	373,690	302,136
EX 2	30,370	117,503	252,186	221,816
EX 3	25,271	108,554	278,862	253,591

Tableau 10. Distribution granulométrique des MP à travers le $d(0,1)$, $d(0,5)$, $d(0,9)$ et l'étendue.

Le panel de poudres étudiées présente une gamme de granulométrie allant de 8,490 μm à 968,897 μm pour le $d(0,9)$, de 4,34 μm à 328,52 μm pour le $d(0,5)$ et de 2,31 μm à 81,42 μm pour le $d(0,1)$, ce qui représente une étendue plutôt large et permet d'avoir des représentants de nombreuses classes granulométriques.

Le calcul de l'étendue permet d'appréhender la dispersion de la granulométrie de façon numérique. Ainsi, plus la MP dispose d'une grande dispersion granulométrique, plus la valeur de l'étendue est élevée. Au sein de ce panel de MP, la répartition granulométrique augmente globalement avec la taille des particules. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une plus grande fragilité et sensibilité à la casse des particules les plus grandes, ce qui provoquerait la formation de particules plus petites et engendrerait une augmentation de la dispersion granulométrique. Si certaines MP ont une répartition granulométrique plutôt homogène, tel que le PA 8 (de 2 à 8 μm environ, avec une étendue de 6,183), d'autres sont au contraire très polydispersées, comme le PA 5 (de 81 à 968 μm , avec une étendue de 887,482).

Grâce aux courbes matérialisées par le MasterSizer 2000 lors du traitement des données, il est également possible d'avoir une idée des différentes fractions qui composent les poudres (Annexe 1). Ces courbes expriment la répartition granulométrique des particules en tant que pourcentage du volume de poudre total. Certaines poudres sont très polydispersées mais de manière relativement uniforme tout au long d'une large gamme de granulométrie (par exemple le PA 10), tandis que d'autres montrent clairement un profil multi-modal. C'est le cas par exemple du PA 3 qui comporte deux fractions granulométriques particulièrement élevées, une aux alentours de 10 μm et une autre plutôt autour de 400 μm . Il sera très important de tenir compte de toutes les informations apportées par les données granulométriques lors de l'interprétation des autres tests de caractérisation et du comportement d'écoulement de chaque poudre.

IV.1.2. Morphologie des particules

IV.1.2.1. Microscopie

Cette section présente la morphologie des particules de poudre de manière qualitative avec à gauche les photos prises en MO, et à droite les photos prises en MEB (Figure 18, Figure 19, Figure 20 et Figure 21). Les photos en MO ont été prises au grossissement x100 afin de pouvoir effectuer une comparaison visuelle entre toutes les MP étudiées, tant concernant la forme que la granulométrie. Un grossissement peu élevé permet également d'appréhender la répartition et l'agencement dans l'espace de toutes les particules qui composent la poudre. Les photos en MEB sont prises avec un grossissement bien plus élevé (allant de x300 à x4000) pour pouvoir évaluer l'état de surface des particules de poudre (surface lisse, poreuse, rugueuse...).

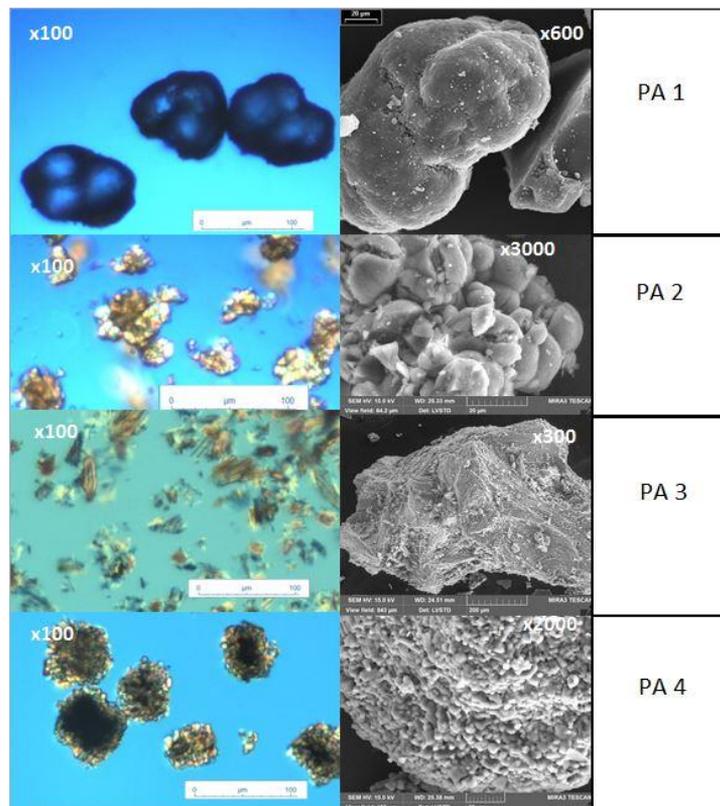


Figure 18. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (1).

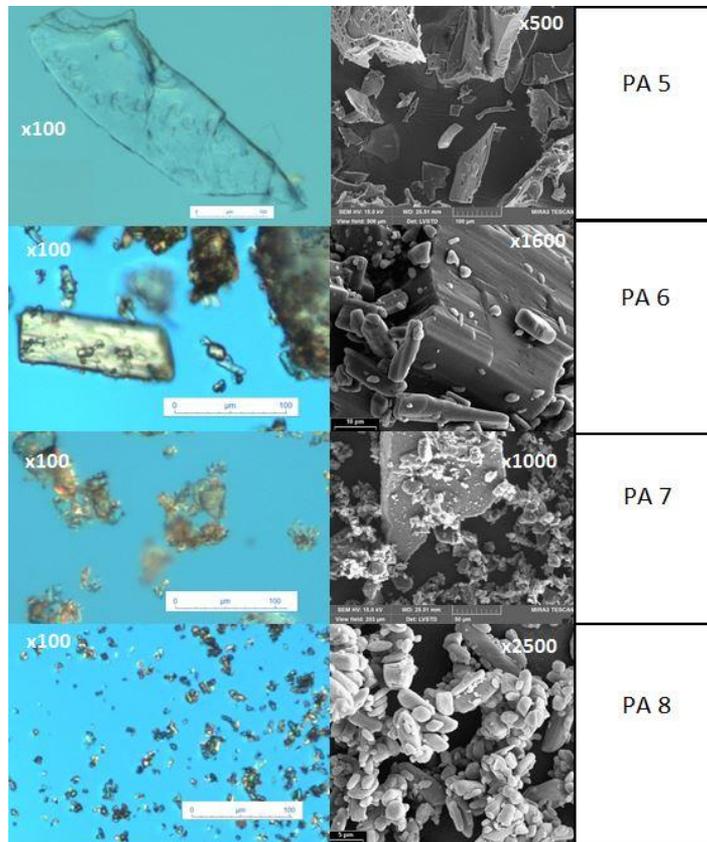


Figure 19. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (2).

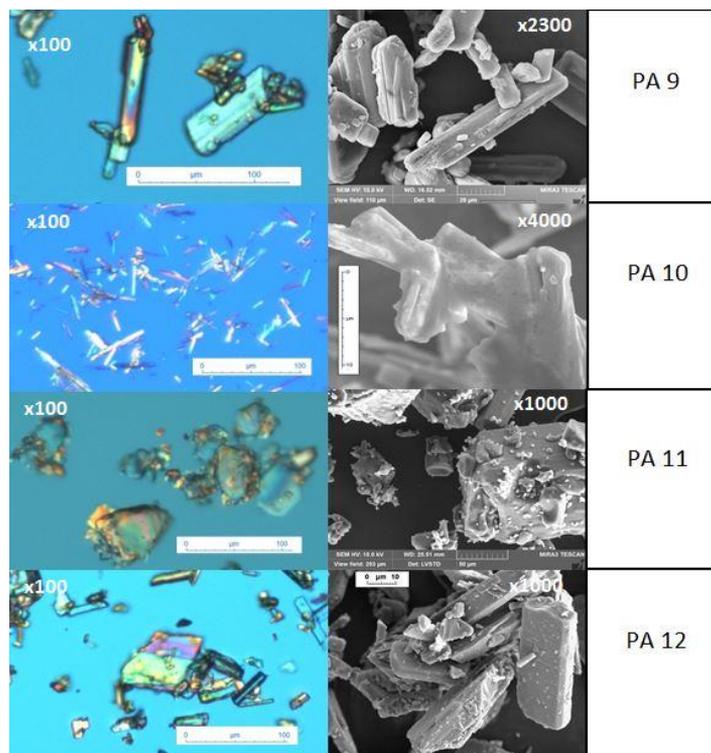


Figure 20. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (3).

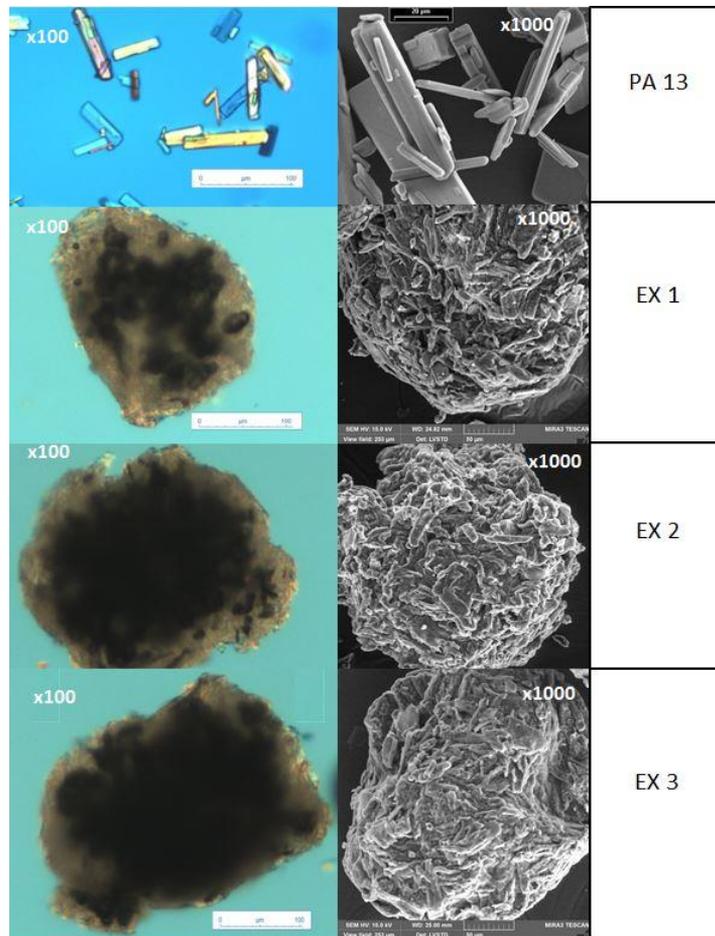


Figure 21. Photos au MO (gauche) et au MEB (droite) (4).

Les photos de MO reflètent d'une part l'étendue de la répartition granulométrique sur toute la sélection de MP, et permet d'autre part d'avoir une première approche de la morphologie des particules et de leur arrangement. Il est d'ores et déjà possible de faire la distinction entre des poudres composées de particules plutôt sphériques comme le PA 1, des poudres composées de particules plus rectangulaires comme le PA 13, et des poudres contenant des particules en forme d'aiguilles tel que le PA 10. Cette première approche de la morphologie est complétée par les photos au MEB, prises à différents grossissements, qui présentent l'état de surface des particules. Le panel de MP étudié comporte tant des poudres constituées de particules lisses (comme le PA 8 ou le PA 13) que de particules poreuses (PA 5) ou agglomérées (PA 4). On peut également appréhender l'agencement des particules entre elles et les interactions qui existent au sein de l'échantillon de poudre. Le PA 3 illustre par exemple le phénomène qui se

produit fréquemment dans les poudres ayant une grande répartition granulométrique, selon lequel les particules les plus petites adhèrent aux particules les plus grandes, engendrant le développement de forces cohésives qui peuvent par la suite altérer le comportement d'écoulement. Bien entendu, une telle approche est purement qualitative et relativement subjective. Elle est complétée par une estimation quantitative à travers des descripteurs de forme dans la section suivante. Néanmoins la microscopie permet d'avoir un aperçu global de l'allure des particules et d'entamer un premier travail d'analyse.

IV.1.2.2. Descripteurs de forme

Plusieurs descripteurs de forme sont utilisés afin d'évaluer la morphologie des particules de poudre de manière quantitative (Tableau 11 et Tableau 12). Chacun d'eux est représentatif d'une caractéristique de forme. Le Facteur d'Aspect est plutôt un témoin de la forme circulaire ou allongée d'une particule. Son inverse, l'Elongation, apporte une information similaire et reflète la symétrie des particules. La Circularité HS donne des indications sur la forme globale mais également sur l'état de surface et la rugosité des particules (contrairement au Facteur d'Aspect et à l'Elongation). Enfin, la Convexité permet de caractériser la rugosité et la régularité des bords d'une particule. Elle ne donne cependant aucune indication sur la forme globale des particules.

MP	Facteur d'Aspect	σ Facteur d'Aspect (%)*	Elongation	σ Elongation (%)*
PA 1	0,748	0,130	0,252	0,130
PA 2	0,790	0,109	0,210	0,109
PA 3	0,742	0,132	0,258	0,132
PA 4	0,745	0,125	0,255	0,125
PA 5	0,656	0,175	0,344	0,175
PA 6	0,698	0,155	0,302	0,155
PA 7	0,719	0,137	0,281	0,137
PA 8	0,621	0,141	0,379	0,141
PA 9	0,505	0,156	0,495	0,156
PA 10	0,650	0,186	0,350	0,186
PA 11	0,512	0,142	0,488	0,142
PA 12	0,690	0,162	0,310	0,162
PA 13	0,603	0,193	0,397	0,193
EX 1	0,586	0,178	0,414	0,178
EX 2	0,649	0,181	0,351	0,181
EX 3	0,606	0,180	0,394	0,180

* Ces valeurs correspondent à la moyenne des écarts-type (σ) de chacune des trois mesures de descripteur de forme.

Tableau 11. Description morphologique des MP à travers des descripteurs de forme (Facteur d'Aspect, Elongation).

MP	Circularité HS	σ Circularité	Convexité	σ Convexité
		HS (%)*		(%)*
PA 1	0,901	0,067	0,997	0,007
PA 2	0,909	0,056	0,995	0,009
PA 3	0,881	0,082	0,996	0,009
PA 4	0,857	0,081	0,987	0,019
PA 5	0,827	0,148	0,994	0,021
PA 6	0,854	0,104	0,994	0,010
PA 7	0,874	0,086	0,993	0,010
PA 8	0,800	0,090	0,992	0,011
PA 9	0,565	0,118	0,959	0,016
PA 10	0,826	0,211	0,993	0,058
PA 11	0,695	0,101	0,988	0,014
PA 12	0,824	0,119	0,990	0,014
PA 13	0,746	0,171	0,989	0,024
EX 1	0,757	0,144	0,990	0,016
EX 2	0,817	0,139	0,992	0,016
EX 3	0,779	0,142	0,989	0,017

* Ces valeurs correspondent à la moyenne des écarts-type (σ) de chacune des trois mesures de descripteur de forme.

Tableau 12. Description morphologique des MP à travers des descripteurs de forme (Circularité HS, Convexité).

Sur ce panel de MP, le Facteur d'Aspect s'étend de 0,505 à 0,790. Aucune n'est donc très proche de la forme parfaitement sphérique. Les MP qui s'en rapprochent le plus sont le PA 1, le PA 2, le PA 3, le PA 4 et le PA 7, qui possèdent tous un Facteur d'Aspect supérieur à 0,700. En se basant sur les photos obtenues par microscopie, il s'agit de poudres composées

de particules plutôt ovales, voire assez circulaires pour certaines. Le Facteur d'Aspect des autres MP prend des valeurs sensiblement plus faibles, témoignant de la présence de particules de forme plus rectangulaire, très allongée voire en aiguille. Au vu des observations microscopiques, les valeurs de Facteur d'Aspect des trois excipients paraissent étonnamment faibles. Il est cependant important de noter la forte distribution granulométrique de ces MP (Annexe 1), et la diversité des particules qui la composent. En effet, si les particules de grande taille semblent avoir une forme plutôt proche d'une sphère, les particules de plus faible taille montrent une forme entièrement différente et assez aléatoire (Figure 22). La proportion de particules de forme sphérique est donc vraisemblablement faible par rapport à celle des particules de forme allongée et hétérogène.

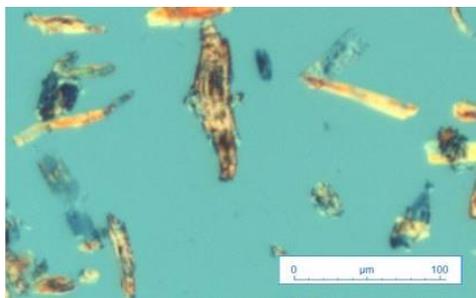


Figure 22. Observation du EX 3 au MO x100.

L'Elongation varie entre 0,210 et 0,495. Les poudres ayant les valeurs d'Elongation les plus faibles, telles que le PA 1, le PA 2, le PA 3 ou encore le PA 4 sont celles qui contiennent les particules les moins allongées et les plus symétriques. Au contraire, les valeurs d'Elongation les plus élevées sont témoins de la présence majoritaire de particules de forme longues, comme dans le PA 9, ou encore de particules en forme d'aiguille comme dans le PA 10.

La Circularité HS prend des valeurs allant de 0,565 à 0,909. Une faible Circularité HS peut autant refléter une poudre contenant des particules dont la forme dévie fortement d'une sphère (comme c'est le cas du PA 9 ou du PA 13) qu'une poudre de surface très irrégulière (par exemple le EX 3). Ainsi, une Circularité HS dont la valeur est proche de 1 peut être

synonyme d'une poudre contenant des particules dont la forme se rapproche fortement d'une sphère (tout comme le PA 1), ou bien d'une poudre dont les particules sont bien lisses, sans rugosité (comme dans le PA 7).

Les valeurs de Convexité se situent entre 0,959 et 0,997. On peut en conclure que les MP étudiées sont composées de particules aux bords plutôt réguliers, sans trop d'aspérité. Ce panel ne contient donc pas de particules de forme dendritique, étoilée ou autre forme très irrégulière. La MP ayant la plus faible valeur de convexité est le PA 10, dont la forme particulière est la plus inhabituelle (Figure 20, MEB).

Un calcul des écarts-types (σ) au sein de chacune des trois mesures de chaque descripteur de forme permet d'appréhender l'homogénéité de la distribution morphologique des MP. On remarque que ces σ varient dans le sens inverse des valeurs des descripteurs de forme. Ainsi, plus les particules ont une forme irrégulière qui dévie d'une sphère (faible valeur de Facteur d'Aspect, de Circularité HS, de Convexité et forte valeur d'Elongation) plus le σ de ces descripteurs de forme au sein d'une même mesure est élevé. Des particules irrégulières ont en effet plus de probabilité d'avoir des formes très différentes les unes des autres (comparativement à des particules sphériques, qui sont toutes similaires), ce qui résulte en une plus grande distribution morphologique. Une forte répartition morphologique résulte généralement en un écoulement altéré, notamment à cause des phénomènes de verrouillage inter-particulaire qui se produisent lorsque la forme des particules dévie fortement d'une sphère.

Par ailleurs, les coefficients de variation (CV) entre les trois mesures réalisées pour chaque descripteur de forme de chaque MP sont globalement toujours inférieurs à 5% (la majorité

étant située entre 0 et 1%), ce qui témoigne d'une reproductibilité correcte des mesures ainsi que d'une bonne fiabilité des résultats (Tableau 13).

MP	CV Facteur d'Aspect (%)*	CV Circularité HS (%)*	CV Elongation (%)*	CV Convexité (%)*
PA 1	1,520	0,803	4,519	0,000
PA 2	0,633	0,318	2,381	0,000
PA 3	1,103	0,512	3,173	0,058
PA 4	0,232	0,269	0,679	0,000
PA 5	0,287	0,471	0,436	0,101
PA 6	0,490	0,242	0,935	0,000
PA 7	0,646	0,652	1,495	0,058
PA 8	0,700	0,576	1,789	0,058
PA 9	1,451	1,941	2,382	0,154
PA 10	0,907	0,708	0,926	0,000
PA 11	0,849	1,457	1,892	0,101
PA 12	3,468	2,391	6,440	0,154
PA 13	1,760	0,432	1,849	0,117
EX 1	1,136	1,532	1,610	0,202
EX 2	1,399	1,321	2,583	0,058
EX 3	0,595	0,340	0,915	0,101

* Ces valeurs correspondent aux CV entre les trois mesures successives des différents descripteurs de forme.

Tableau 13. CV entre les trois mesures de chaque descripteur de forme.

IV.1.3. Teneur en eau

La teneur en eau des MP (Tableau 14) est comprise entre 0,04% (PA 6, PA 7 et PA 11) et 22,24% (PA 8).

MP	Teneur en eau (%)	Hygroscopicité*
PA 1	1,36	X
PA 2	5,74	XX
PA 3	14,8	-
PA 4	0,08	-
PA 5	2,36	XXX
PA 6	0,04	-
PA 7	0,04	-
PA 8	22,24	-
PA 9	0,16	XX
PA 10	0,34	XX
PA 11	0,04	-
PA 12	2,08	-
PA 13	0,06	-
EX 1	5	XX
EX 2	4,74	XX
EX 3	4,22	XX

* - : pas hygroscopique ; X : faiblement hygroscopique ; XX : hygroscopique ; XXX : fortement hygroscopique

Tableau 14. Teneur en eau des MP et hygroscopicité.

Une forte teneur en eau serait susceptible de provoquer la formation d'agglomérats par le biais de ponts liquides, et ainsi d'altérer l'écoulement de la poudre. Au sein de ce panel, la

plupart des MP ont une teneur en eau inférieure à 5%. Il est également important de souligner que certaines de ces MP ont un caractère hygroscopique plus ou moins marqué, notamment le PA1, PA 2, PA 5, PA 9, EX 1, EX 2 et EX 3. Le respect des conditions de stockages est donc particulièrement important pour ne pas altérer les matériaux sensibles à l'humidité et ne pas fausser les résultats des analyses.

IV.1.4. Densité

La densité vrac et la densité tassée de chaque MP est évaluée lors des mesures effectuées au volumétre (Tableau 15).

MP	Densité vrac (g.mL ⁻¹)	Densité tassée (g.mL ⁻¹)	Densité tassée – Densité vrac (g.mL ⁻¹)
PA 1	0,63	0,69	0,07
PA 2	0,59	0,75	0,17
PA 3	0,72	0,96	0,24
PA 4	0,49	0,65	0,16
PA 5	0,27	0,39	0,12
PA 6	0,35	0,63	0,27
PA 7	0,43	0,78	0,34
PA 8	0,37	0,68	0,31
PA 9	0,34	0,64	0,30
PA 10	0,15	0,29	0,14
PA 11	0,37	0,72	0,35
PA 12	0,32	0,69	0,37
PA 13	0,24	0,54	0,30
EX 1	0,37	0,47	0,10
EX 2	0,48	0,64	0,16
EX 3	0,35	0,48	0,13

Tableau 15. Valeurs de densité de chaque MP.

La densité vrac des MP étudiées s'étend de 0,15 à 0,72 g.mL⁻¹, tandis que la densité tassée varie entre 0,29 et 0,96 g.mL⁻¹. L'étendue plutôt élevée de ces valeurs de densité est le témoin de comportements très différents entre les poudres étudiées. En effet des valeurs de densité élevées, comme c'est le cas du PA 3, sont synonymes d'une poudre dont l'arrangement des particules permet d'obtenir un lit plutôt dense et compact, et laissent présager un écoulement satisfaisant. Au contraire, des valeurs de densité faibles telles que celles du PA 10 témoignent d'une poudre dont les particules s'arrangent de façon très lâche grâce à de nombreuses

interactions cohésives, et laissent penser que la poudre présente un très mauvais écoulement. Un élément important à prendre en compte est la différence entre la densité tassée et la densité vrac des poudres. Dans ce cas, celle-ci prend des valeurs allant de 0,07 à 0,37 g.mL⁻¹. Une faible différence entre les deux densités, comme pour le PA 1, témoigne d'une poudre qui présente des difficultés à se tasser davantage. Ainsi, l'arrangement des particules est tel que le lit de poudre est déjà très compact et ne contient que peu ou pas d'interactions inter-particulaires de nature cohésive. Théoriquement, une telle poudre laisse envisager un excellent écoulement. En revanche les poudres présentant une grande différence entre leur densité vrac et leur densité tassée, comme c'est le cas du PA 12, laissent penser qu'elles contiennent beaucoup d'espaces vides, créés par le biais de nombreuses interactions inter-particulaires. Ces interactions cohésives mènent à une densité vrac très faible comparativement à la densité tassée, et présument un mauvais comportement d'écoulement de la poudre.

IV.2. Propriétés d'écoulement

Les différentes mesures représentant la capacité d'écoulement des différentes poudres (angle de repos, HR, CI et ffc) sont résumées dans les tableaux suivants (Tableau 16, Tableau 17 et Tableau 18).

MP	Angle de repos (°)	σ Angle de repos (°)
PA 1	26,81	0,61
PA 2	26,60	3,20
PA 3	35,42	1,47
PA 4	43,66	0,56
PA 5	40,33	0,63
PA 6	45,39	1,56
PA 7	50,51	2,71
PA 8	53,26	0,15
PA 9	56,73	0,77
PA 10	56,65	0,86
PA 11	54,47	1,00
PA 12	61,65	0,23
PA 13	59,51	0,81
EX 1	27,34	1,30
EX 2	26,30	2,79
EX 3	25,75	1,25

Tableau 16. Angle de repos de chaque MP.

MP	Indice de Hausner	σ Indice de Hausner	Indice de compressibilité	σ Indice de compressibilité
PA 1	1,11	0,00	9,94	0,00
PA 2	1,29	0,01	22,28	0,72
PA 3	1,33	0,02	24,67	1,09
PA 4	1,34	0,01	25,22	0,69
PA 5	1,44	0,03	30,58	1,32
PA 6	1,77	0,01	43,41	0,46
PA 7	1,79	0,04	44,20	1,17
PA 8	1,84	0,01	45,79	0,40
PA 9	1,87	0,06	46,38	1,79
PA 10	1,95	0,00	48,85	0,08
PA 11	1,96	0,03	48,95	0,85
PA 12	2,15	0,01	53,58	0,28
PA 13	2,24	0,07	55,34	1,45
EX 1	1,27	0,01	21,33	0,61
EX 2	1,33	0,02	24,80	1,17
EX 3	1,36	0,01	26,36	0,53

Tableau 17. Indice de Hausner et Indice de compressibilité de chaque MP.

MP	Charge normale σ_C		
	5 000 Pa	10 000 Pa	15 000 Pa
PA 1	14	13	13
PA 2	16	15	15
PA 3	7,1	8,6	8,7
PA 4	8,1	12	14
PA 5	3,6	1,6	2
PA 6	3,7	4,8	5,3
PA 7	3,3	4,2	3,8
PA 8	2,3	2,7	2,7
PA 9	3,7	4,8	5,5
PA 10	2	2,3	2,6
PA 11	3,4	4,1	4,5
PA 12	4,1	4,7	5,5
PA 13	3,8	5,1	5,6
EX 1	13	13	15
EX 2	9,6	9,5	9,7
EX 3	9,1	9	9

Tableau 18. Fonction d'écoulement de chaque MP en fonction de la charge normale σ_C .

IV.2.1. Angle de repos

L'angle de repos statique des MP étudiées varie entre $25,75^\circ$ (EX 3) et $61,65^\circ$ (PA 12) (Tableau 16). La mesure de l'angle de repos dépend entièrement de la méthode de formation du tas de poudre et donc du manipulateur. Ainsi il n'est pas surprenant d'obtenir des valeurs d'écart-type relativement élevées (allant de 0,15 à 3,20) puisque l'angle relevé au cours des trois différentes mesures peut fluctuer de plusieurs degrés. D'après la classification de la Ph. Eur. 9.6 (2.9.36) (Tableau 1), les MP étudiées peuvent être classifiées selon leur écoulement de la façon suivante :

- Excellent écoulement : EX 1, EX 2, EX 3, PA 1 et PA 2 ;
- Bon écoulement : PA 3 ;
- Assez bon écoulement : PA 5 ;
- Ecoulement passable : PA 4 et PA 6 ;
- Ecoulement médiocre : PA 7, PA 8 et PA 11 ;
- Ecoulement très médiocre : PA 9, PA 10, PA 12 et PA 13.

La classification de la Ph. Eur. 9.6 (2.9.36) [16] utilise des bornes fermées et ne prend pas en compte les valeurs décimales. Par conséquent, les valeurs d'angle de repos de chaque MP sont arrondies en fonction de leur décimale.

En effectuant une corrélation, il est possible d'établir un lien entre l'angle de repos d'une poudre et la granulométrie de ses particules (Figure 23). En effet, on observe une certaine tendance selon laquelle l'angle de repos est plus élevé pour les poudres comportant des particules de petite taille, et plus faible pour celles ayant des particules de grande taille. Rappelons que l'écoulement des poudres dépend de l'ensemble de leurs caractéristiques

physiques et morphologiques, il n'est donc pas étonnant que cette corrélation ne soit pas directement proportionnelle puisqu'elle ne prend en compte qu'un seul facteur, dans ce cas la granulométrie des particules ($d(0,5)$). L'allure de cette corrélation est la même avec le $d(0,1)$ et le $d(0,9)$ (Annexe 2 et Annexe 3).

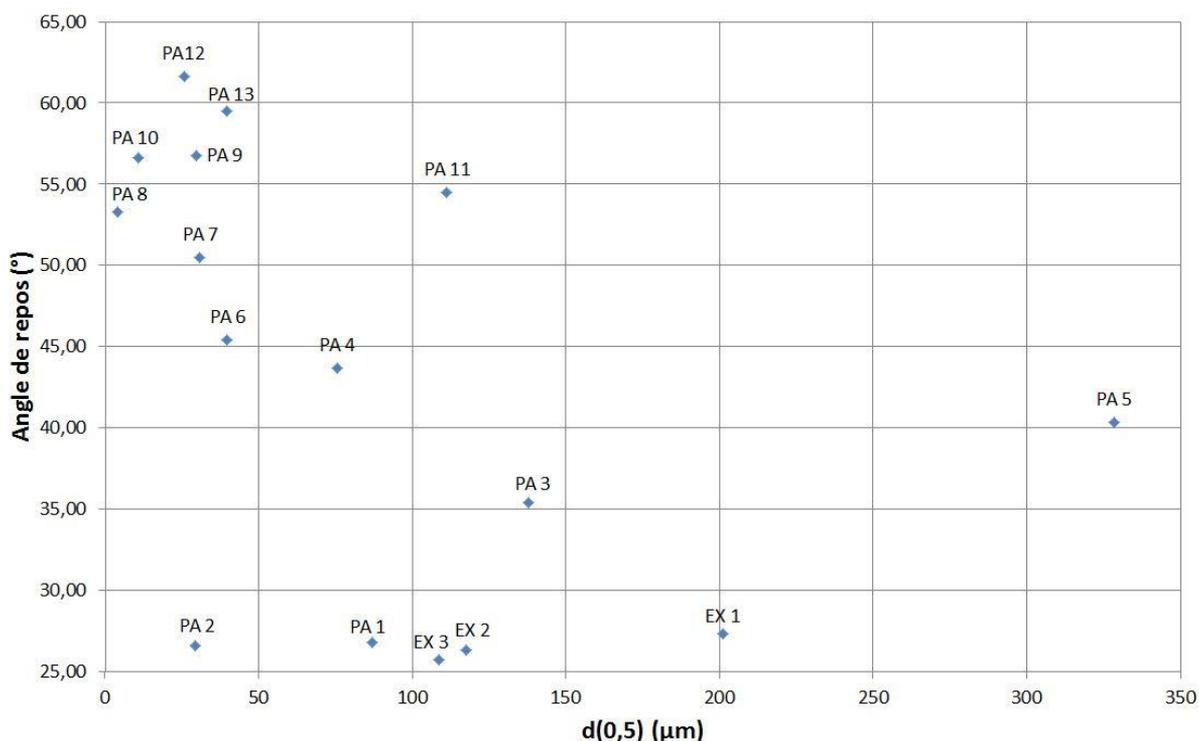


Figure 23. Corrélation de l'angle de repos avec la granulométrie des poudres ($d(0,5)$).

Il existe également un lien entre l'angle de repos des poudres et la différence entre leur densité tassée et leur densité vrac (Figure 24). Une faible différence entre ces densités conduit à un faible angle de repos, tandis qu'une grande différence de densité produit un angle de repos plus élevé. Des particules de grande taille possèdent moins de points de contact entre elles, ce qui leur permet de s'arranger de manière plus compacte, plus dense et sans trop d'espaces vides au sein de la poudre, comparativement aux particules de petite taille. Ainsi, la poudre s'écoule de façon plus fluide et conduit à la formation d'un tas avec une faible pente et un angle de repos plutôt faible. Etant donné que de telles poudres possèdent déjà un arrangement particulière assez dense dès leur état vrac, effectuer un tassement n'a que peu

d'influence puisqu'il est difficile d'atteindre un état encore plus compact. Ainsi, la différence entre la densité tassée et la densité vrac de ces poudres est très faible.

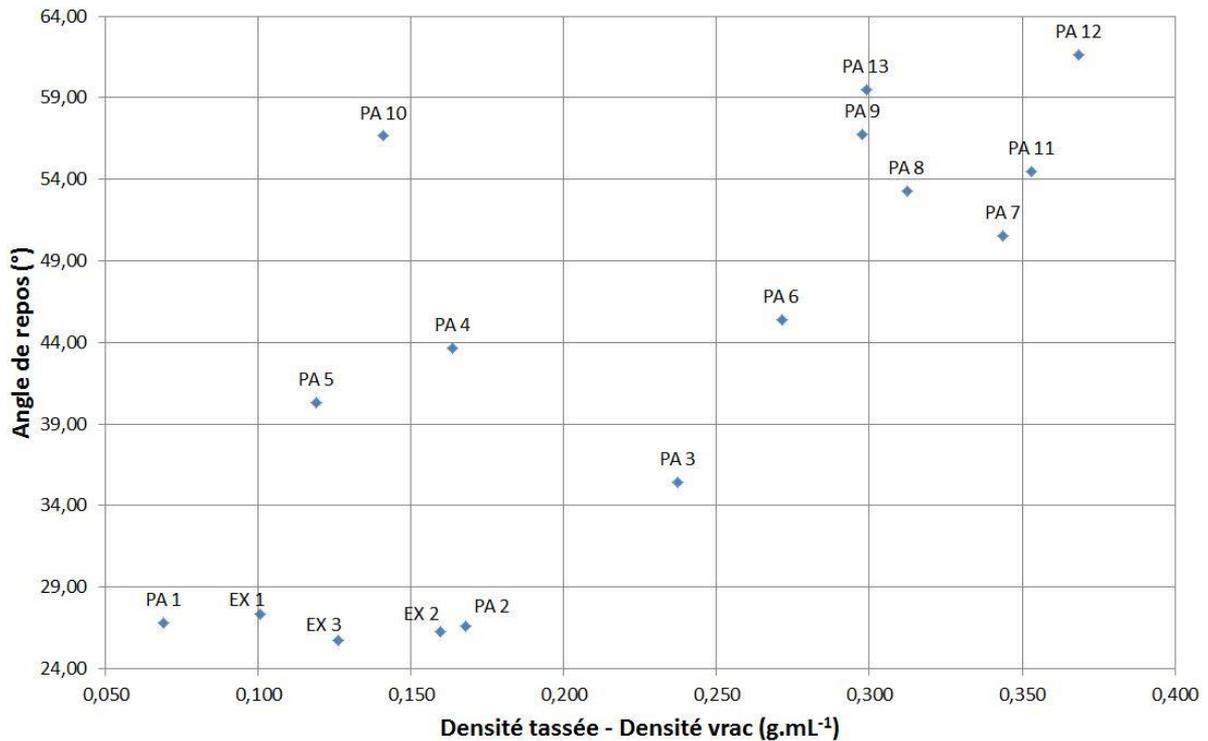


Figure 24. Corrélation de l'angle de repos avec la densité des poudres.

La densité et la granulométrie sont donc deux paramètres qui influencent particulièrement la formation des tas de poudres et la valeur de leur angle de repos. Le PA 1 et le PA 7 sont deux poudres qui illustrent bien ce phénomène. En effet, on peut facilement observer que des propriétés physiques très différentes (dont la densité et la granulométrie) conduisent à la formation d'un tas de poudre et d'un angle de repos drastiquement différents. Ces propriétés peuvent donc, selon les cas, produire un tas de poudre dense et symétrique (Figure 25 A) ou aéré et irrégulier (Figure 25 B).

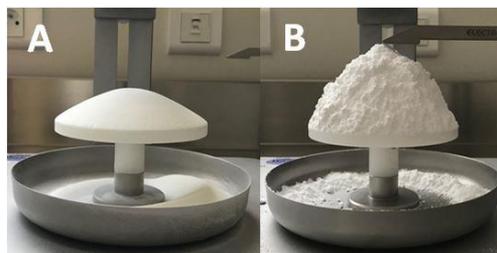


Figure 25. Exemples d'angles de repos. A. PA 1. B. PA 7.

IV.2.2. Compressibilité

Les indices reflétant la compressibilité prennent des valeurs allant de 1,11 (PA 1) à 2,24 (PA 13) pour le HR et de 9,94 (PA 1) à 55,34 (PA 13) pour le CI (Tableau 17). D'après le tableau de la Ph. Eur. 9.6 (2.9.36.) (Tableau 2), les différentes MP peuvent être classifiées selon leur aptitude à l'écoulement de la manière suivante :

- Excellent écoulement : PA 1 ;
- Ecoulement passable : PA 2, PA 3, PA 4, EX 1 et EX 2 ;
- Ecoulement médiocre : PA 5 et EX 3 ;
- Ecoulement extrêmement médiocre : PA 6, PA 7, PA 8, PA 9, PA 10, PA 11, PA 12 et PA 13.

Le HR et le CI sont deux paramètres obtenus à partir des mesures de densité et de tassement. La Figure 26 et la Figure 27 permettent de visualiser l'évolution de ces indices en fonction du nombre de tapements appliqué à chacune des MP. Ceux-ci augmentent de façon plus ou moins rapide selon les MP jusqu'à atteindre un plateau, preuve que la poudre a atteint son niveau de tassement et de densité maximal. La valeur du plateau ainsi que la vitesse à laquelle les poudres y parviennent sont un reflet de leur aptitude à l'écoulement. De faibles valeurs de HR et de CI sont caractéristiques d'un bon écoulement. De la même façon un plateau atteint rapidement, avec un nombre limité de tapements, signifie que la densité tassée est proche de la densité vrac et par conséquent que la poudre fait preuve d'un bon écoulement. Ainsi les légendes des Figure 26 et Figure 27, lues de haut en bas, représentent la classification des MP en fonction de leur écoulement (du plus mauvais au meilleur) en considérant leur HR et leur CI.

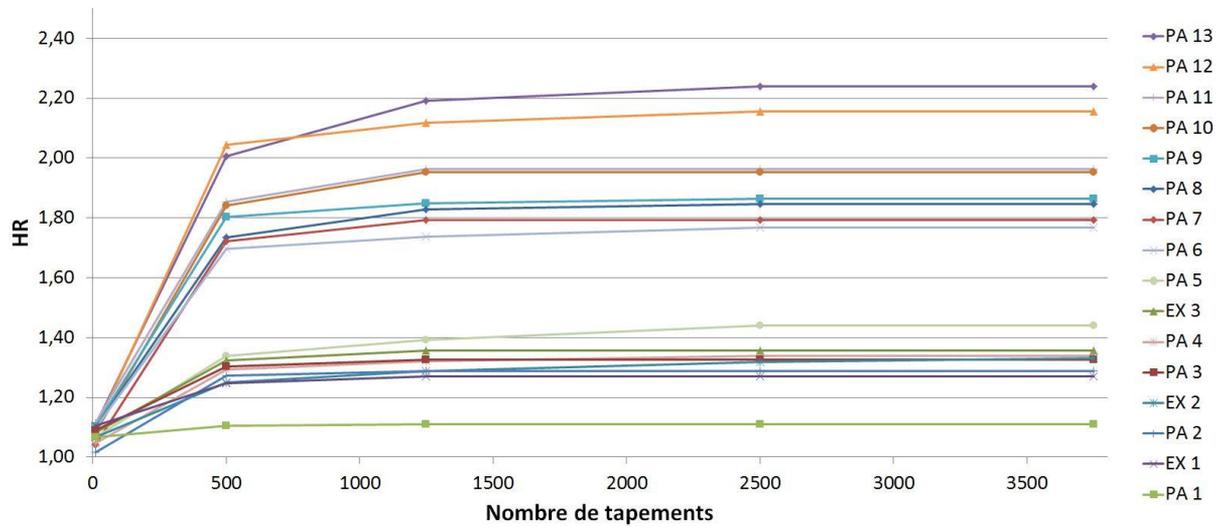


Figure 26. Evolution du HR en fonction du nombre de tapements appliqué sur la poudre.

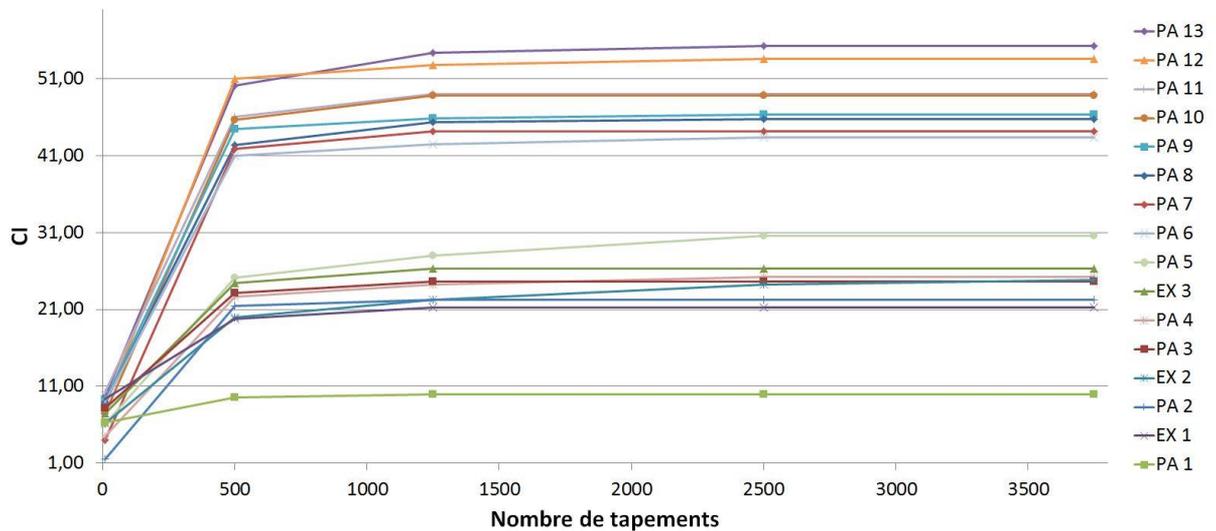


Figure 27. Evolution du CI en fonction du nombre de tapements appliqué sur la poudre.

Le HR et le CI sont deux facteurs étroitement liés, qui prennent en compte les mêmes paramètres (densités et volumes). En corrélant ces deux indices, on obtient une droite de régression avec un coefficient de détermination (R^2) de 0,9731 (Figure 28). Etant donné que les mesures du HR et du CI sont affectées par l'opérateur, la relation obtenue n'est pas parfaitement proportionnelle, mais en reste cependant très proche.

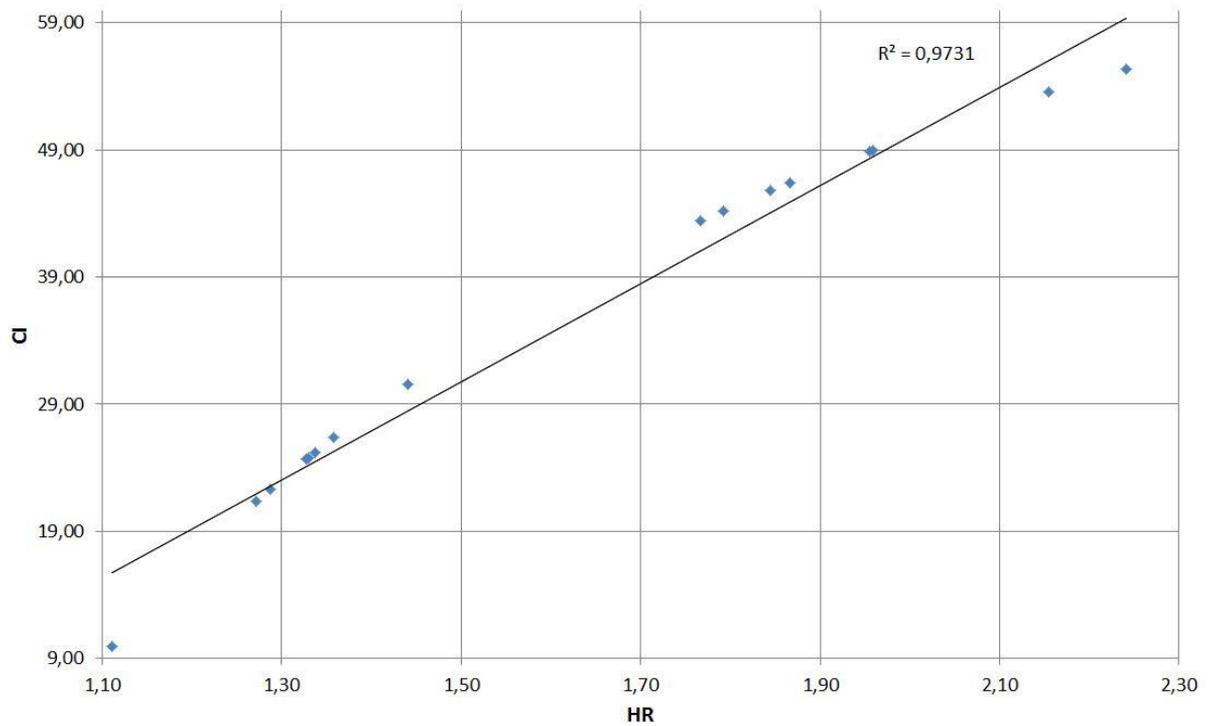


Figure 28. Corrélation entre CI et HR.

Puisque l'angle de repos repose également sur la densité des poudres, il est possible de le mettre en relation avec le HR et le CI (Figure 29 et Figure 30). Toutes ces mesures dépendent non seulement de l'opérateur mais aussi d'autres caractéristiques des poudres (telles que la granulométrie, la forme des particules...). Par conséquent, elles ne sont pas strictement proportionnelles mais on obtient tout de même une corrélation relativement proche avec un R^2 de 0,8911 (avec le HR) et de 0,8846 (avec le CI). Ainsi, une poudre ayant un faible angle de repos conduit généralement à un HR et un CI faibles et inversement.

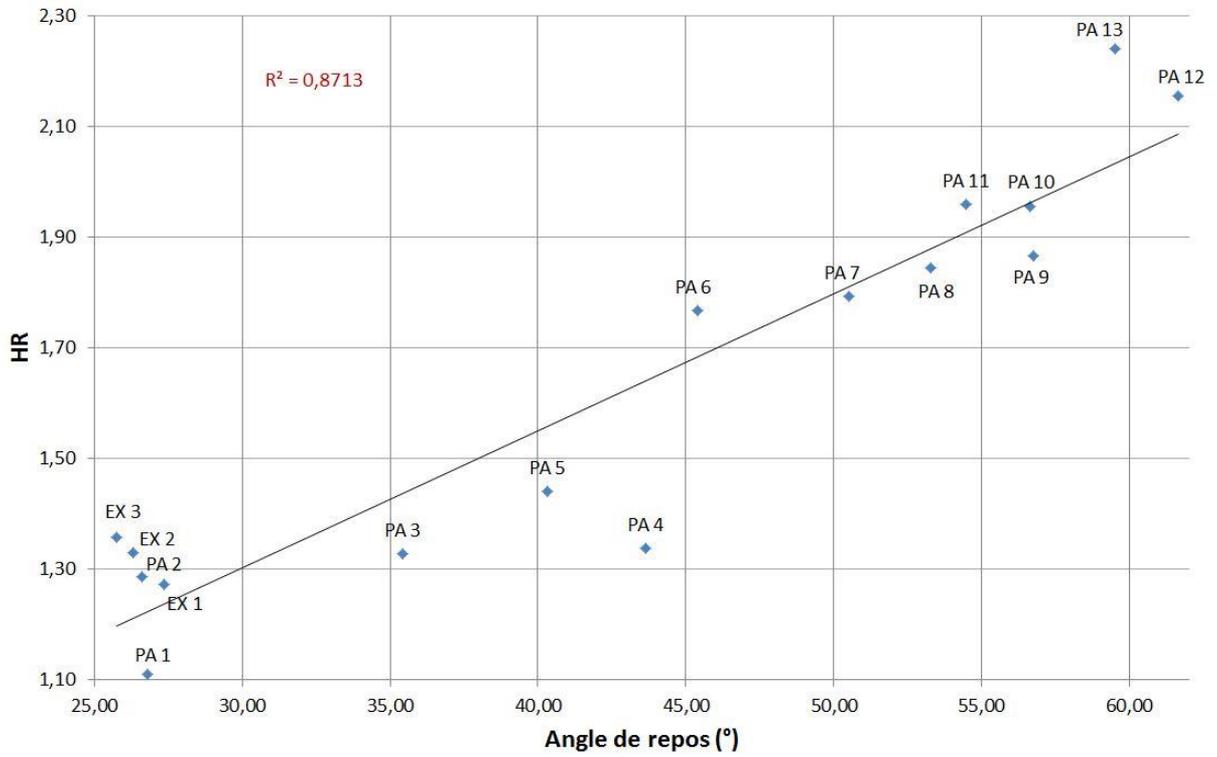


Figure 29. Corrélation entre le HR et l'angle de repos.

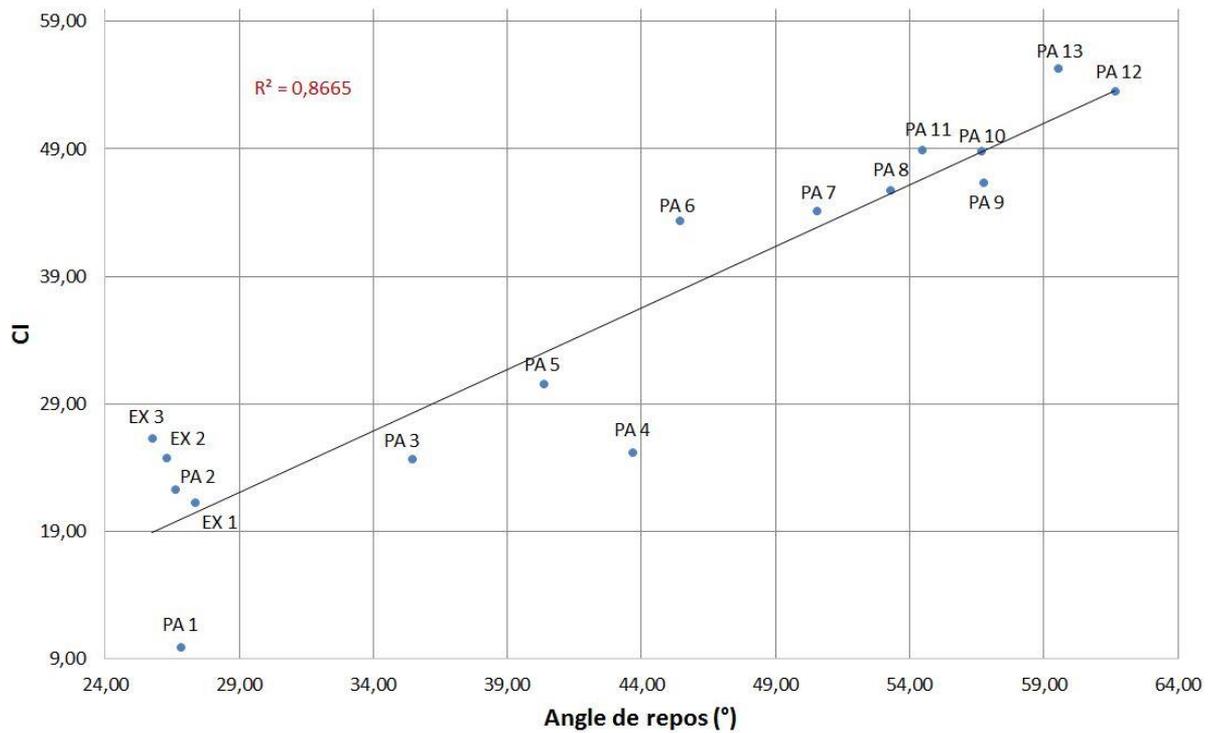


Figure 30. Corrélation entre le CI et l'angle de repos.

Le HR et le CI peuvent également être interprétés en fonction des caractéristiques physiques des poudres. Tout comme l'angle de repos, on constate que le HR a tendance à prendre des valeurs plus élevées lorsque la différence entre la densité tapée et la densité vrac de la poudre est forte. A l'inverse, le HR diminue lorsque cette variation de densité est faible (Figure 31). La corrélation entre la densité des poudres et le CI suit exactement la même tendance (Annexe 4). Egalement, le HR diminue pour les poudres ayant les plus grands $d(0,5)$ et augmente pour celles avec les plus faibles $d(0,5)$ (Figure 32). Une fois encore, la tendance est la même si l'on considère le CI (Annexe 5) ou bien le $d(0,1)$ et le $d(0,9)$ (Annexe 6, Annexe 7, Annexe 8 et Annexe 9). Cette corrélation s'explique de la même façon que pour l'angle de repos. Des particules de petite taille impliquent plus de points de contacts entre elles, avec de nombreux espaces vides au sein de la poudre. Il en résulte une poudre avec une densité aérée très faible, capable de se consolider de façon significative sous l'influence du tassement. La différence entre la densité aérée et la densité tapée est donc relativement élevée, induisant de fortes valeurs de HR et de CI.

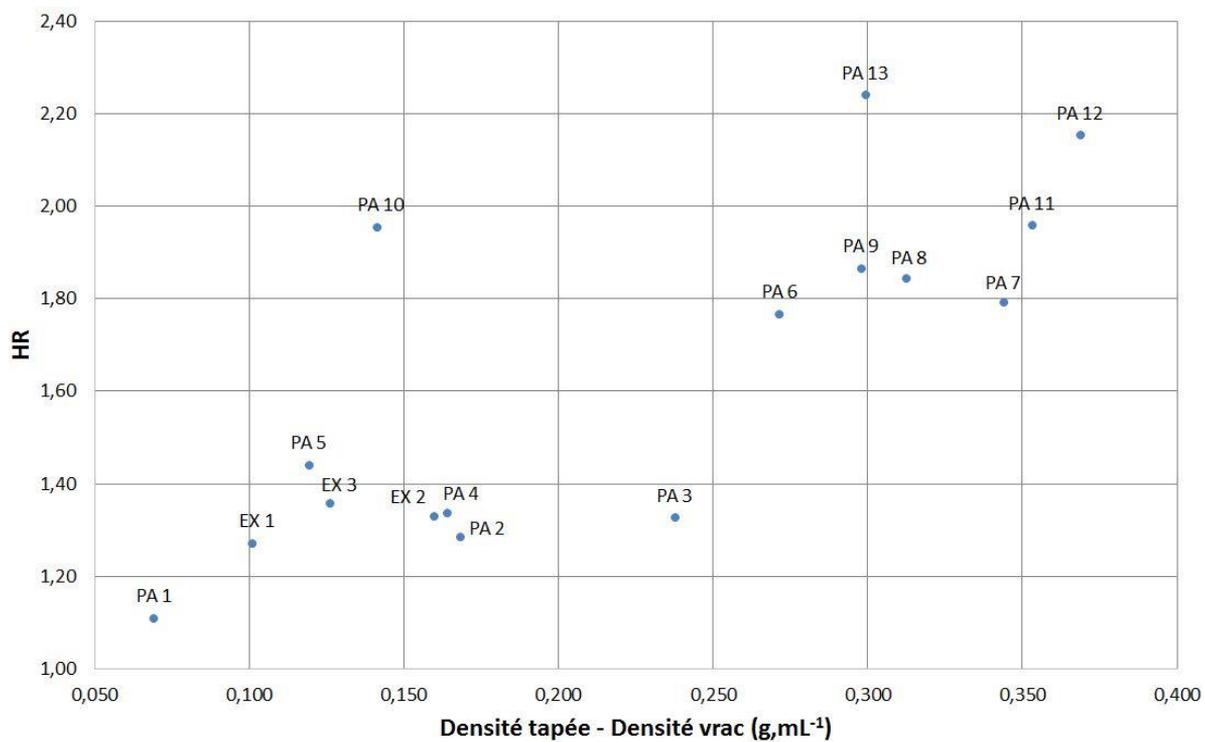


Figure 31. HR en fonction des variations de densité.

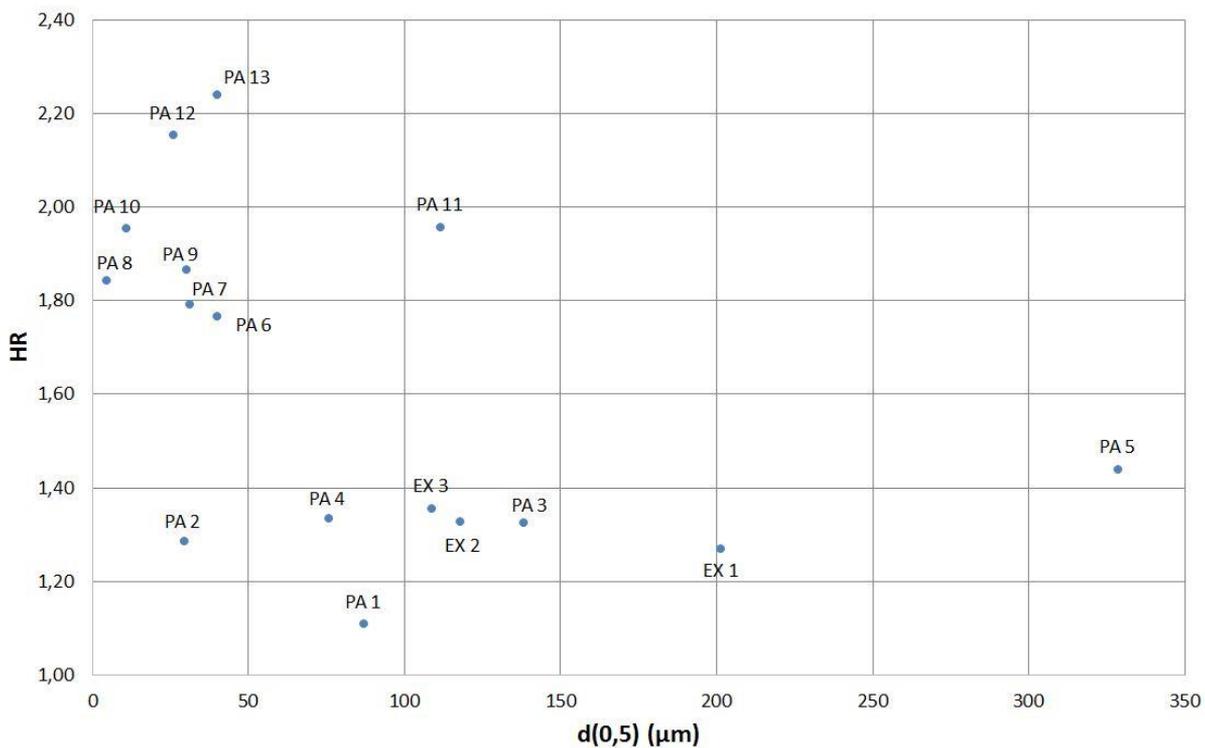


Figure 32. HR en fonction de la granulométrie des poudres ($d(0,5)$).

IV.2.3. Fonction d'écoulement

La ffc varie entre 1,6 (PA 5) et 16 (PA 2) (Tableau 18). Il s'agit d'une propriété d'écoulement qui varie selon la charge de consolidation qu'on applique à la poudre. Cette variation peut être plus ou moins marquée selon les MP et leurs caractéristiques propres. Si certaines montrent des ffc plutôt constantes à travers les différentes charges de consolidation appliquées, d'autres montrent des variations relativement élevées.

Ainsi, en se basant sur la classification de Jenike (Tableau 3), l'écoulement de certaines MP peut être classifié de la même façon peu importe la charge de consolidation qui y a été appliquée, tandis que d'autres se trouveront dans des classes différentes selon cette charge.

Les MP dont l'écoulement ne varie pas avec la charge de consolidation sont les suivantes :

- PA 1, PA 2 et EX 1 : écoulement libre ($ffc > 10$) ;
- PA 3, PA 12, EX 2 et EX 3 : écoulement facile ($4 < ffc < 10$) ;
- PA 8 et PA 10 : cohésif ($2 < ffc < 4$), c'est-à-dire un écoulement médiocre.

Les MP dont l'écoulement varie avec la charge de consolidation sont les suivantes :

- PA 7 : cohésif sous 5 000 et 15 000 Pa, et écoulement facile sous 10 000 Pa ;
- PA 5 : cohésif sous 5 000 Pa, et très cohésif sous 10 000 et 15 000 Pa ;
- PA 4 : écoulement facile sous 5 000 Pa, et écoulement libre sous 10 000 et 15 000 Pa ;
- PA 6, PA 9, PA 11 et PA 13 : cohésifs sous 5 000 Pa, et écoulement facile sous 10 000 et 15 000 Pa.

La représentation de la ffc de chaque MP est illustrée sur la Figure 33 et la Figure 34. Bien que certains changements de classe soient dus à des variations de ffc plutôt faibles, d'autres sont médiés par des variations plus fortes. C'est le cas par exemple du PA 5, pour lequel ce phénomène peut s'expliquer en partie par sa forte tendance à absorber l'eau. Cette

caractéristique est capable d'augmenter les interactions cohésives au sein de la poudre et d'altérer son écoulement.

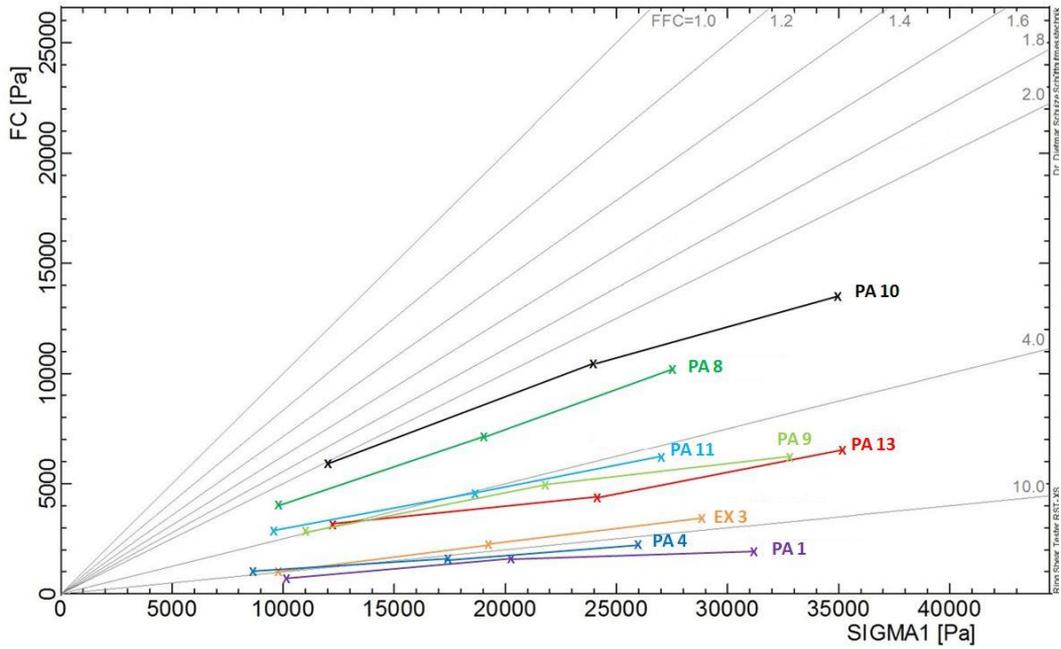


Figure 33. Diagramme de ffc (1).

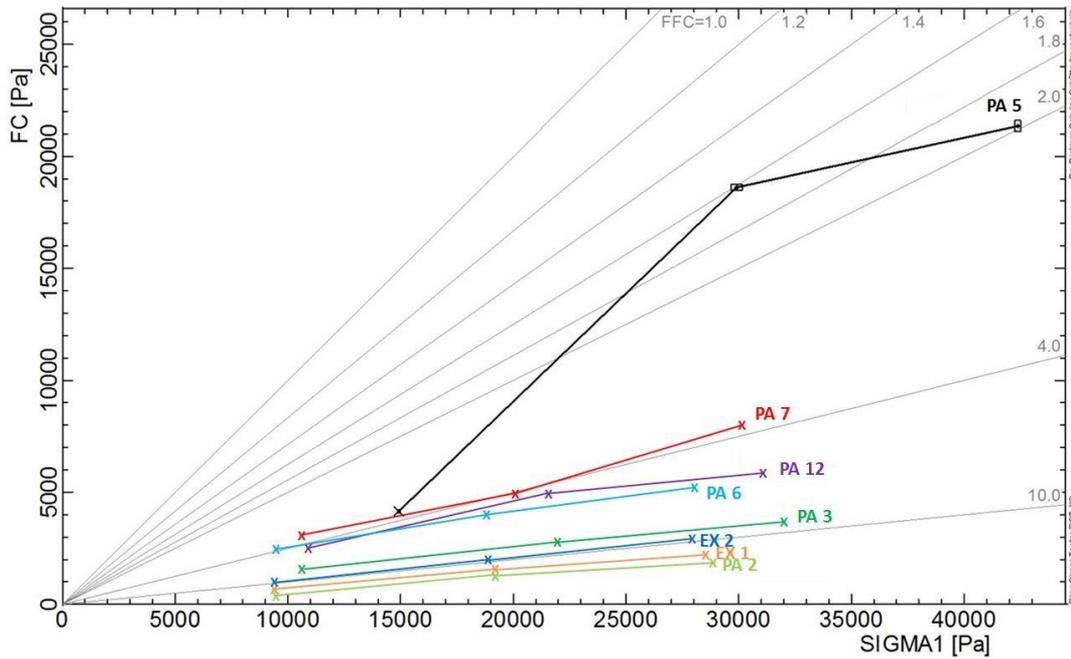


Figure 34. Diagramme de ffc (2).

IV.2.4. Classification des poudres

On remarque que la classification de l'écoulement des poudres varie selon la propriété d'écoulement que l'on considère. Par exemple, l'écoulement du PA 5 est défini comme assez bon selon son angle de repos, mais également comme médiocre lorsque l'on considère ses indices HR et CI et cohésif à très cohésif si l'on se fie à ses valeurs de ffc. C'est pourquoi l'écoulement des poudres est une notion très complexe, qui est extrêmement difficile à définir de manière absolue. Les différentes classifications sont basées sur des propriétés d'écoulement qui sont plus ou moins sensibles à chacune des caractéristiques des poudres, et peuvent donc mener à des conclusions différentes. C'est pourquoi il n'existe actuellement aucun test unique capable de définir l'écoulement des poudres de manière inconditionnelle, et qu'il est nécessaire de prendre en compte un maximum d'éléments possibles pour appréhender au mieux ce comportement. Dans cette optique, une analyse multi-variée doit être menée afin d'exploiter au mieux toutes les données relevées et afin d'identifier d'éventuelles corrélations et d'identifier les paramètres les plus influents sur le comportement d'écoulement des poudres.

IV.3. Essais de mise en gélule des Matières Premières

Les résultats des essais de mise en gélule des différentes MP sont présentés dans les Tableaux 19, Tableau 20 et Tableau 21 :

MP	Masse moyenne	σ masse	RDM masse	CV masse
PA 1	50,37	0,16	0,007	0,33
PA 2	50,41	0,29	0,008	0,58
PA 3	49,89	1,07	0,002	2,14
PA 4	50,24	1,85	0,005	3,68
PA 5	6,66	14,60	0,87	219,09
PA 6	18,59	18,65	0,63	100,36
PA 7	47,62	9,67	0,05	20,31
PA 8	1,81	3,04	0,96	168,09
PA 9	2,58	4,11	0,95	159,35
PA 10	2,14	3,17	0,96	148,06
PA 11	21,48	14,43	0,57	67,17
PA 12	21,81	17,47	0,56	80,07
PA 13	0,11	0,34	0,998	314,16
EX 1	50,46	0,78	0,009	1,55
EX 2	50,44	0,61	0,009	1,21
EX 3	50,45	0,64	0,009	1,27

Tableau 19. Paramètres statistiques liés à la masse des gélules remplies à la Xcelolab™.

MP	Nombre moyen de tapements	σ tapements	CV tapements
PA 1	127	20,14	15,84
PA 2	74	5,19	6,99
PA 3	52	12,83	24,62
PA 4	198	186,79	94,18
PA 5	980	263,08	26,84
PA 6	940	225,90	24,02
PA 7	503	257,30	51,15
PA 8	1038	0,79	0,08
PA 9	1038	1,42	0,14
PA 10	1037	1,49	0,14
PA 11	1024	75,07	7,33
PA 12	1031	209,65	20,34
PA 13	1038	1,02	0,10
EX 1	23	4,32	18,97
EX 2	31	2,23	7,11
EX 3	36	2,10	5,87

Tableau 20. Paramètres statistiques liés au nombre de tapements réalisé par la Xcelolab™.

MP	Temps de dispensation moyen	σ temps de dispensation	CV temps de dispensation
PA 1	7,26	1,03	14,13
PA 2	4,13	0,30	7,24
PA 3	3,21	0,74	23,20
PA 4	10,17	8,48	83,36
PA 5	42,12	9,96	23,64
PA 6	42,23	8,25	19,54
PA 7	26,85	12,01	44,74
PA 8	45,00	0,00	0,00
PA 9	45,00	0,00	0,00
PA 10	45,00	0,00	0,00
PA 11	44,60	2,39	5,35
PA 12	42,80	6,06	14,15
PA 13	45,00	0,00	0,00
EX 1	2,60	0,40	15,20
EX 2	2,71	0,16	6,08
EX 3	2,91	0,24	8,33

Tableau 21. Paramètres statistiques liés au temps de dispensation de la Xcelolab™.

Le comportement des poudres est très variable selon la MP. Certaines mènent à une masse moyenne très proche de la masse cible en ayant nécessité très peu de tapements et un temps de dispensation très court (PA 3, EX 1, EX 2, EX 3). Malgré une optimisation de méthode pour chaque poudre, certaines d'entre elles sont impossibles à dispenser correctement en gélule. En effet, ces dernières mènent à une masse moyenne très faible ainsi qu'un nombre de tapement très élevé et un temps de dispensation atteignant la limite maximale (PA 8, PA 9,

PA 10, PA 13). Malgré l'utilisation de la tête de dispensation ayant les plus grosses mailles, ce type de poudre est bien trop cohésif pour passer au travers. D'autres poudres présentent un comportement intermédiaire, avec l'obtention de masses assez proches de la masse cible mais avec un nombre de tapement et un temps de dispensation sensiblement élevés (PA 4, PA 7).

IV.4. Corrélation des propriétés d'écoulement et des caractéristiques physiques des poudres avec leur comportement d'écoulement

Puisque l'écoulement dépend de l'ensemble des propriétés des poudres, exploiter les données obtenues une à une n'est pas suffisant étant donné que cela ne prend pas en compte les corrélations entre les différents paramètres. Cependant, le nombre élevé de propriétés étudiées ne permet pas une interprétation claire et facile. Ainsi, une première analyse multi-variée est utilisée pour exploiter les différents résultats obtenus lors de la caractérisation des MP en poudre.

Une approche par ACP permet de faire ressortir des informations qui pourraient être difficilement visibles et exploitables sans traitement mathématique. Cet outil chimiométrique permet de réduire le nombre de dimensions au sein d'un grand jeu de données. Grâce à cette réduction, l'outil peut ensuite regrouper les variables qui sont corrélées ou anti-corrélées, et ainsi faire le lien entre les différentes variables et le comportement d'écoulement des poudres. Il sera alors possible d'obtenir différents clusters qui seront composés d'échantillons aux caractéristiques semblables, et donc d'identifier les MP ayant un comportement similaire.

L'ACP effectue des transformations afin de projeter tout le jeu de données dans un espace avec un nombre de dimensions réduit. Cet espace est déterminé par les composantes

principales (PC), qui sont chacune associées à des axes de variabilité. Les PC sont reliées à des valeurs qui permettent d'expliquer la proportion de variabilité au sein du jeu de données. Ainsi, chaque PC permet d'expliquer un certain pourcentage de variabilité, et la totalité de ces PC explique 100% de cette variabilité. Dans le cadre de cette étude, seules les PC expliquant plus de 10% de la variabilité sont retenues, et on estime que le reste des PC n'est pas significatif.

Chacune des propriétés étudiées possède des unités et une gamme de valeurs différente (Figure 35). C'est pourquoi un pré-traitement est appliqué au jeu de données, afin de les centrer et de les normaliser. Pour se faire, le logiciel soustrait la moyenne (propre aux différentes propriétés) à chaque valeur, avant de la diviser par l'écart-type. Ainsi, les données sont centrées autour de 0 avec un écart-type de 1.

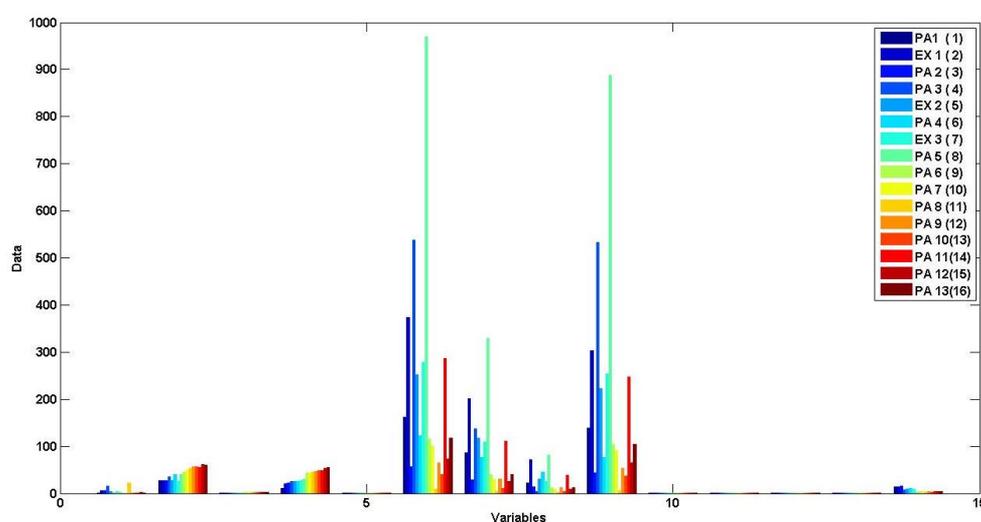


Figure 35. Etendue des variables relevées lors de la caractérisation de chaque MP.

En se basant sur le diagramme de variance expliquée (Figure 36), il a été décidé d'utiliser les trois premières PC, qui expliquent respectivement 42,43%, 29,29% et 14,42% de variabilité et correspondant à 86,15% de la variabilité totale du jeu de données.

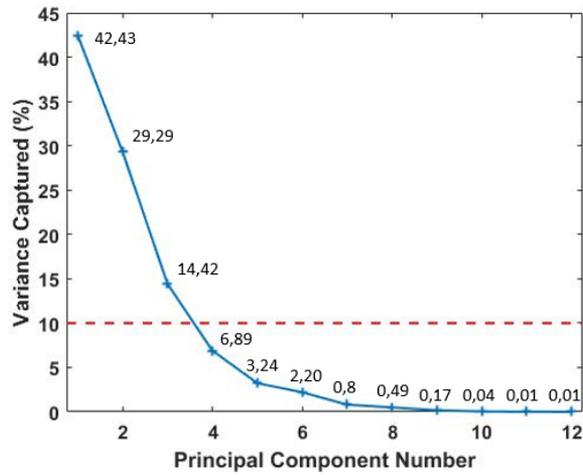


Figure 36. Pourcentage de variabilité expliqué par les différentes PC (caractéristiques des poudres).

L'ACP fournit ensuite une visualisation des résultats, qui présente la projection de chaque MP dans l'espace des PC. Un cercle tracé en pointillés permet de visualiser l'espace correspondant à un intervalle de confiance de 95%. En se basant sur le diagramme des scores de PC 1 et PC 2, on peut distinguer deux populations sur l'axe de PC 1 (Figure 37) :

- En bleu : les PA 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 ;
- En rouge : les PA 1, 2, 3, 4, 5 et les EX 1, 2 et 3.

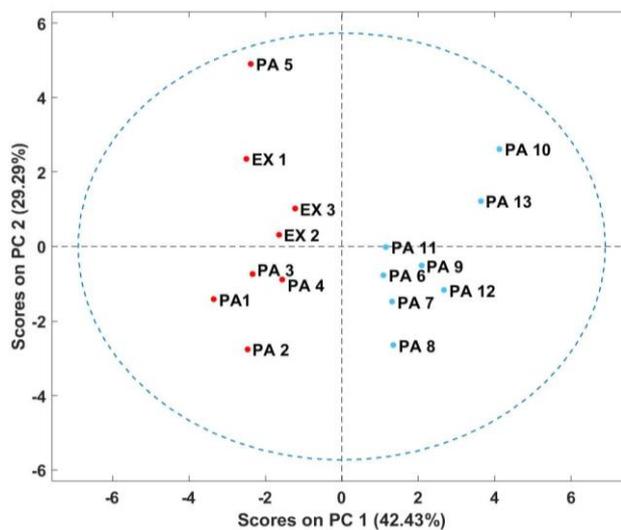


Figure 37. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des caractéristiques des MP.

Une représentation des différentes variables de PC 1 permet d'identifier les paramètres les plus influents dans cette répartition des MP (Figure 38).

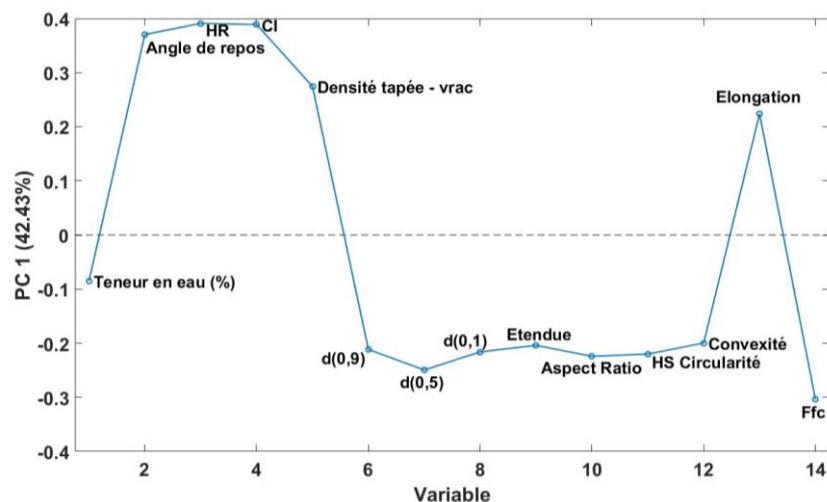


Figure 38. Représentation des variables (caractéristiques des poudres) de PC 1.

Chaque variable apporte une contribution à la direction portée par l'axe de PC 1. Les variables dont le poids est positif participent à la classification des MP dans la population bleue, tandis que les variables dont le poids est négatif participent à la classification des MP dans la population rouge. Ainsi, la population bleue se caractérise plutôt par des valeurs fortes d'angle de repos, de HR, de CI, d'élongation et de différence entre la densité tapée et la densité vrac. La population rouge quant à elle, se caractérise majoritairement par des valeurs fortes de teneur en eau, de granulométrie (d(0,1), d(0,5) et d(0,9)), de Circularité HS, de Convexité, de Facteur d'Aspect et de ffc. Tous ces paramètres n'ont cependant pas la même significativité et la même importance dans la répartition des MP sur le diagramme. D'après le poids des variables, visible sur l'axe des ordonnées, les paramètres les plus déterminants pour la population bleue semblent être l'angle de repos, le HR et le CI ; tandis que la population rouge se distingue plutôt par la ffc. En comparant ces informations avec les résultats de la caractérisation des poudres, on peut se rendre compte que les poudres situées dans la population bleue présentent systématiquement un angle de repos supérieur à 45°, un HR

supérieur à 1,70 et un CI supérieur à 43. On constate également que les MP situées dans la population rouge présentent systématiquement une ffc supérieure à 8, à l'exception du PA 5.

La PC 2 ne permet pas la distinction claire de différents clusters. Elle permet cependant d'expliquer la position particulièrement haute dans l'axe des ordonnées du PA 5. En se basant sur le poids des variables de PC 2 (Figure 39), la granulométrie et l'Elongation semblent être des paramètres très importants dans la répartition des MP sur le diagramme. D'après les résultats de caractérisation physique des poudres, le PA 5 se trouve être la MP possédant les plus grandes valeurs de granulométrie et se trouve également parmi les plus fortes valeurs d'Elongation, d'où sa position éloignée par rapport au reste de la population rouge.

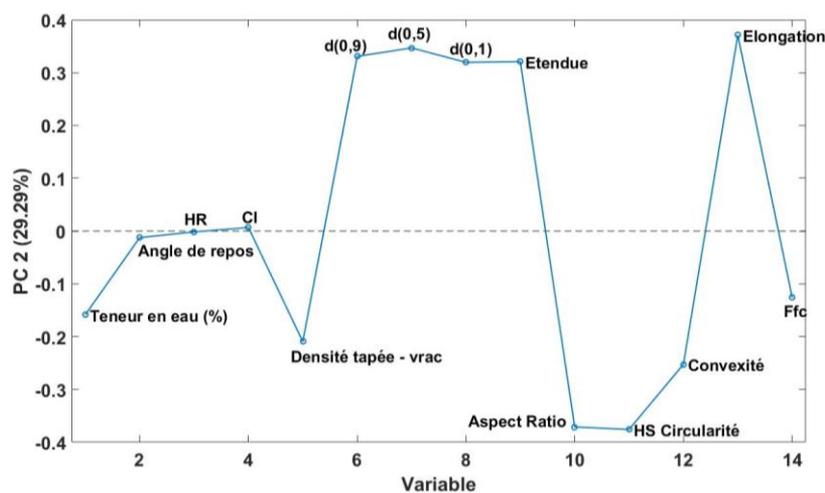


Figure 39. Représentation des variables (caractéristiques des poudres) de PC 2.

D'après l'influence des différentes propriétés sur la projection des MP, il semblerait que la population bleue corresponde à des MP dont l'écoulement est plutôt médiocre, tandis que la population rouge semble correspondre à des MP dont l'écoulement est plutôt bon.

On considérant maintenant le diagramme des scores de PC 1 et PC 3, on distingue quatre populations différentes (Figure 40) :

- En rouge : PA 10 ;
- En bleu : PA 6, PA 7, PA 8, PA 9, PA 11, PA 12 et PA 13 ;
- En vert : PA 1, PA 2, PA 4, EX 1, EX 2 et EX 3 ;
- En jaune : PA 3 et PA 5.

Sur l'axe des abscisses, la PC 1 permet de distinguer les deux mêmes groupes que sur la Figure 37. Sur l'axe des ordonnées, la PC 3 permet de scinder ces groupes en quatre populations.

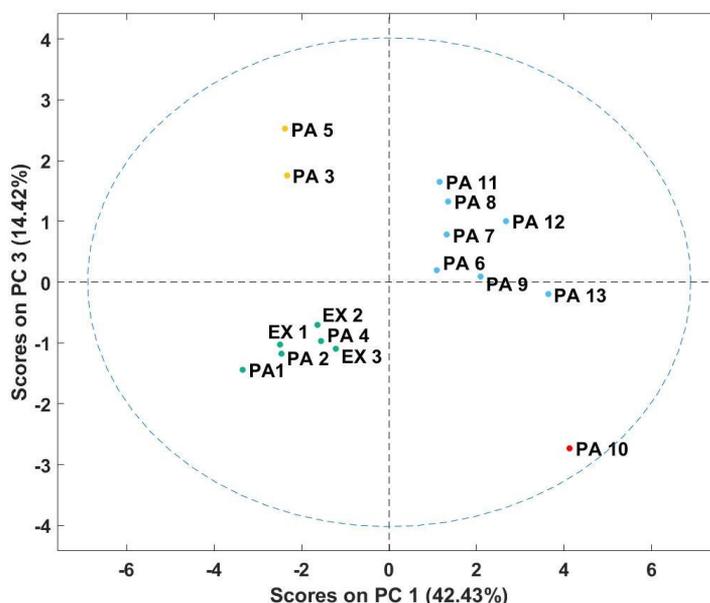


Figure 40. Diagramme des scores de PC 1 et PC 3 des caractéristiques des MP.

D'après le poids des variables de PC 3 (Figure 41), l'étendue de la granulométrie et la différence entre la densité tapée et la densité vrac sont les paramètres les plus déterminants dans la répartition des MP en position haute du diagramme. Selon les résultats de la caractérisation physique des poudres, le PA 3 et le PA 5 possèdent effectivement la plus grande distribution granulométrique de tout le panel. Aussi, le PA 3 compte parmi les MP

ayant la plus grande différence entre sa densité tapée et sa densité vrac. L'ensemble de la population bleue expose également les plus grandes distributions granulométriques et les plus grandes différences de densité. La répartition des MP dans la partie basse du diagramme dépend principalement des valeurs de ffc. D'après les résultats des tests de résistance au cisaillement, l'ensemble de la population verte possède effectivement les plus fortes valeurs de ffc, systématiquement supérieures à 9. Le PA 10 expose une valeur très faible de ffc, mais possède en revanche la plus forte valeur d'élongation, qui est le deuxième paramètre le plus déterminant dans sa position en partie basse.

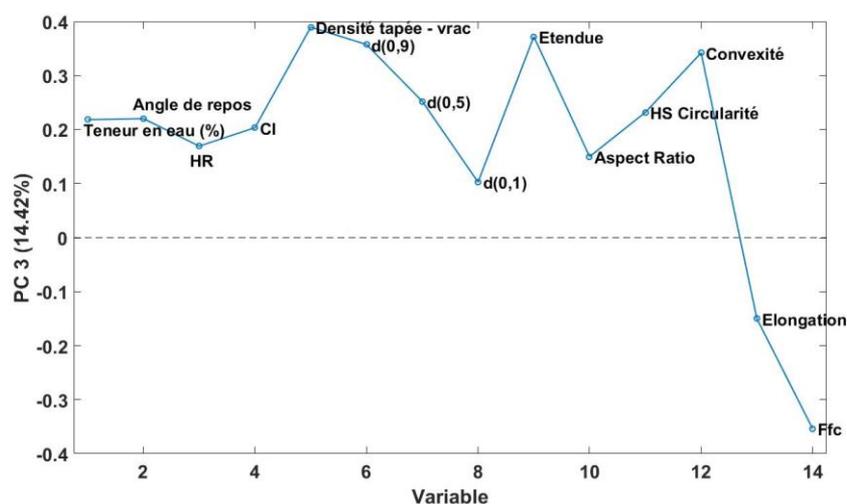


Figure 41. Représentation des variables (caractéristiques des poudres) de PC 3.

On ne distingue aucun cluster sur le diagramme des scores de PC 2 et PC 3 (Annexe 10).

Le diagramme des scores de PC 1 et PC 2 a été mis en lien avec les paramètres reflétant la performance de la mise en gélule des MP. Une échelle de couleur correspondant à la masse moyenne des gélules est d'abord appliquée (Figure 42).

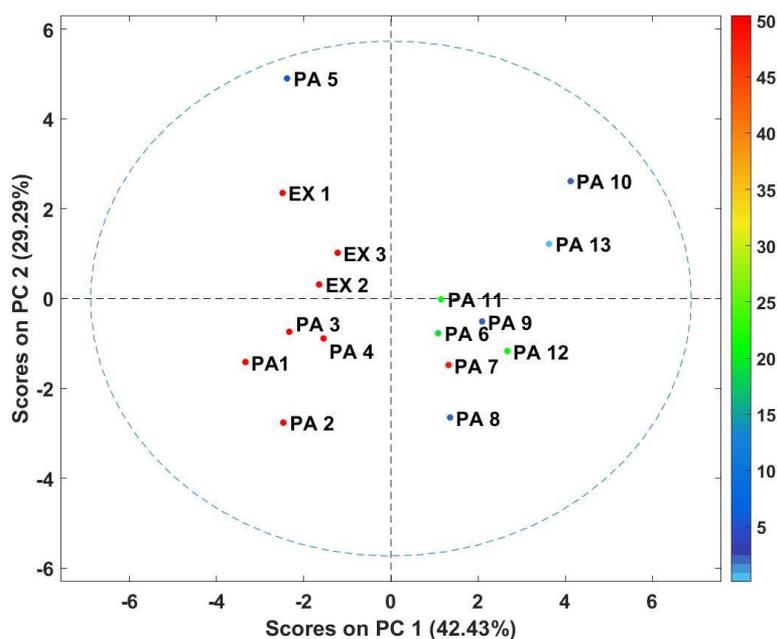


Figure 42. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des caractéristiques des poudres coloré selon la masse moyenne des gélules remplies.

Cette échelle permet de distinguer les MP dont la masse moyenne est proche de 50 mg (en rouge) ou proche de 0 mg (en bleu). Ainsi, on se rend compte que la population de gauche correspond à des MP pour lesquelles la mise en gélule a permis d'atteindre la masse cible de 50 mg, tandis que la population de droite correspond aux MP pour lesquelles la mise en gélule n'a pas atteint cette masse cible. Cela concorde avec l'hypothèse précédente selon laquelle le cluster de gauche correspondrait aux MP dont l'écoulement est satisfaisant, et le cluster de droite aux MP dont l'écoulement est médiocre et ne permet pas une mise en gélule appropriée. On peut cependant identifier deux exceptions :

- Le PA 5 : pour lequel la mise en gélule n'a pas été concluante malgré des caractéristiques qui laissaient penser que son écoulement est correct ;

- Le PA 7 : pour lequel la mise en gélule a été satisfaisante malgré des caractéristiques qui présageaient un écoulement médiocre.

Ces deux valeurs aberrantes rappellent que l'écoulement des poudres n'est pas une notion simple à aborder et que de nombreux paramètres jouent un rôle dans son interprétation. Ainsi, il est très difficile (voire impossible) de prédire l'écoulement de manière absolue. Il est également possible que la répartition surprenante de ces deux MP soit due à des caractéristiques des poudres n'ayant pas été prises en compte dans cette analyse (par exemple, l'électrostaticité) ou bien au fait que la PC 1 et la PC 2 n'expliquent que 71,72% de la variabilité cumulée au sein du panel de MP.

Un raisonnement similaire est effectué en appliquant une échelle de couleur correspondant au nombre moyen de tapements qui a été appliqué par la Xcelolab™ (Figure 43) puis au temps de dispensation moyen qui a été nécessaire pour remplir chaque gélule (Figure 44).

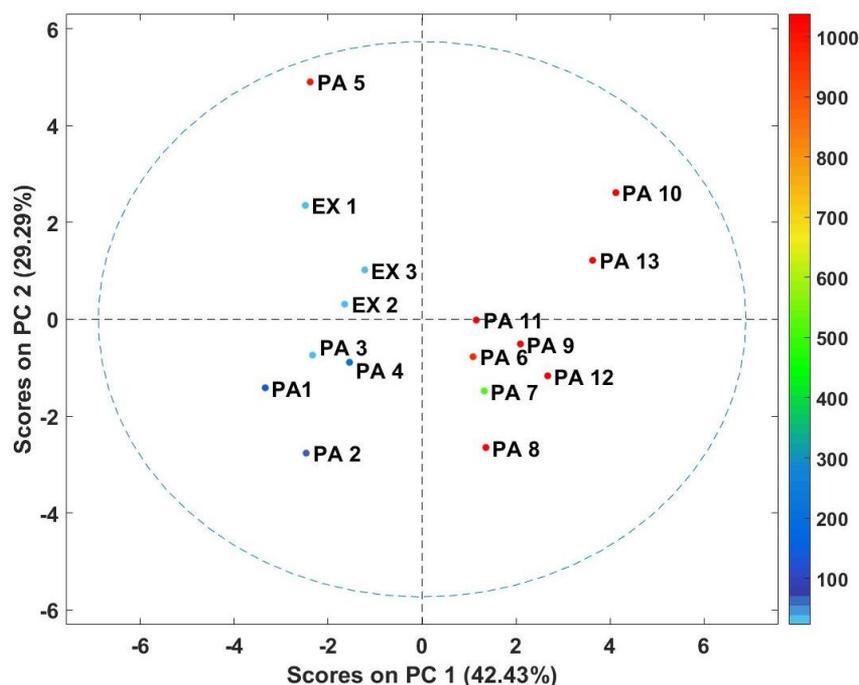


Figure 43. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des caractéristiques des poudres coloré selon le nombre moyen de tapements appliqués par la Xcelolab™.

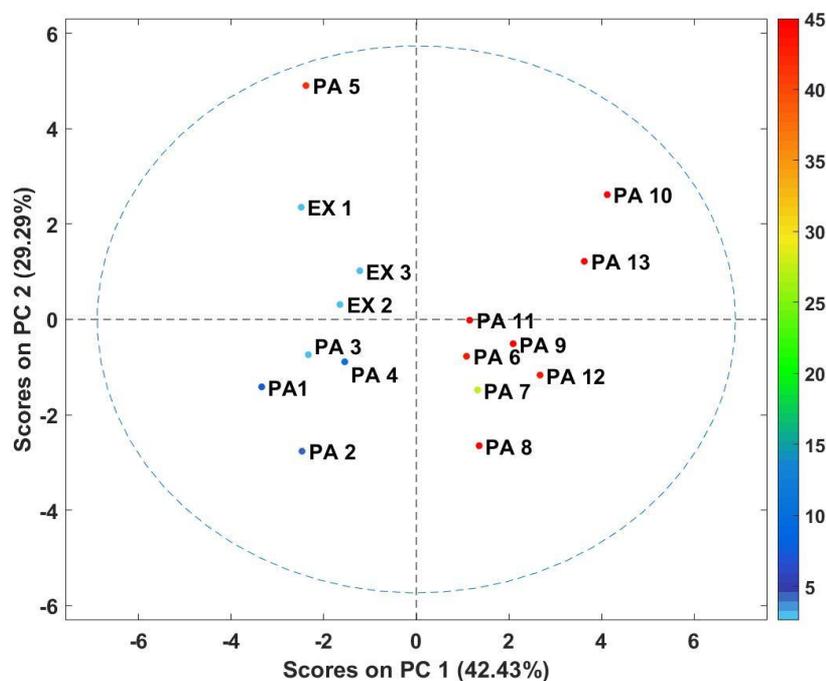


Figure 44. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des propriétés d'écoulement coloré selon le temps de dispensation moyen pour le remplissage des gélules.

La population de gauche regroupe les MP ayant nécessité un nombre de tapements et un temps de dispensation faibles, tandis que la population de droite correspond aux MP ayant nécessité un nombre de tapements et un temps de dispensation plus élevés (à l'exception des PA 5 et 7, comme précédemment).

IV.5. Corrélation des propriétés d'écoulement et des caractéristiques physiques des poudres avec la performance de leur mise en gélule

Une nouvelle ACP est réalisée en utilisant les données relevées lors de leur mise en gélule (moyenne, écart-type et CV de la masse, du nombre de tapements et du temps de dispensation et RDM de la masse). Une fois de plus, un pré-traitement est préalablement effectué pour centrer et normaliser ces vastes plages de données (Figure 45).

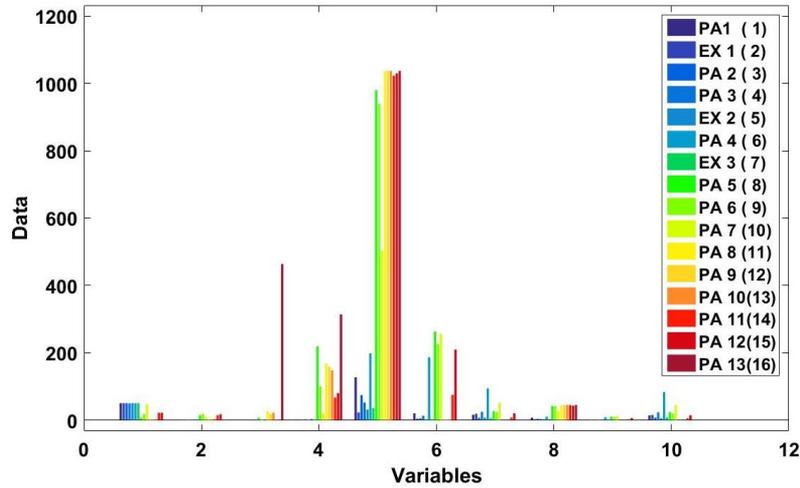


Figure 45. Etendue des paramètres relevés lors du remplissage des gélules.

De même que pour l'ACP précédente, il a été choisi de ne prendre en compte que les PC expliquant au minimum 10% de la variabilité totale du jeu de données. Ainsi en se basant sur le diagramme de variance expliquée, on n'utilise que les trois premières PC, qui expliquent respectivement 45,23%, 37,12% et 11,73% de variabilité et correspondant à 94,08% de la variabilité totale du jeu de données (Figure 46).

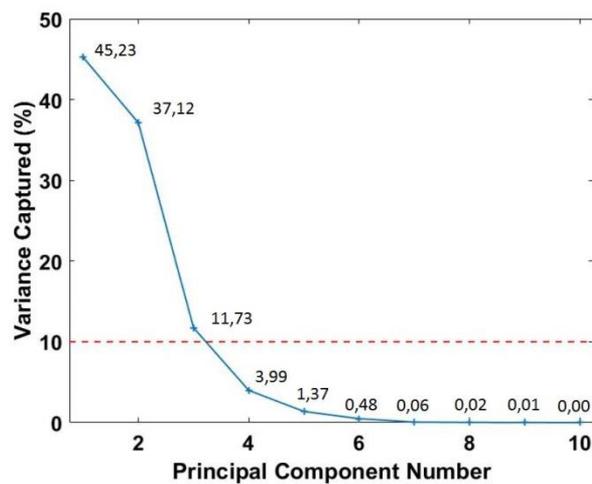


Figure 46. Pourcentage de variabilité expliqué par les différentes PC (essais de remplissage).

Une fois l'ACP effectuée, on obtient de nouveaux diagrammes qui présentent la projection de chaque MP dans l'espace des différentes PC. Le diagramme utilisant les PC 1 et 2 permet

d'observer la répartition la plus marquée des différentes MP (Figure 47). Comme indiqué sur la figure, cette répartition semble prendre une forme circulaire au sein du diagramme.

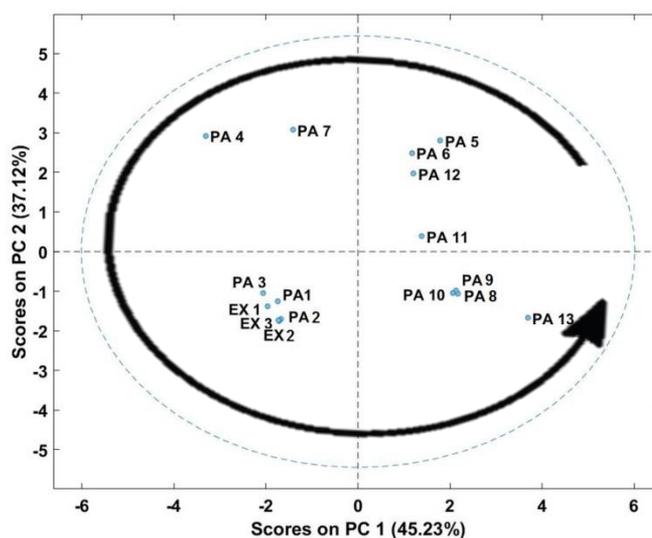


Figure 47. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule.

Pour interpréter cette répartition particulière, on tente d'établir des liens entre la disposition des échantillons sur l'ensemble du diagramme et les résultats des essais de mise en gélule. Une coloration en fonction de la masse moyenne des gélules (Figure 48), du nombre moyen de tapements appliqué par la Xcelolab™ (Figure 49) et du temps de dispensation moyen (Figure 50) est donc appliquée au diagramme.

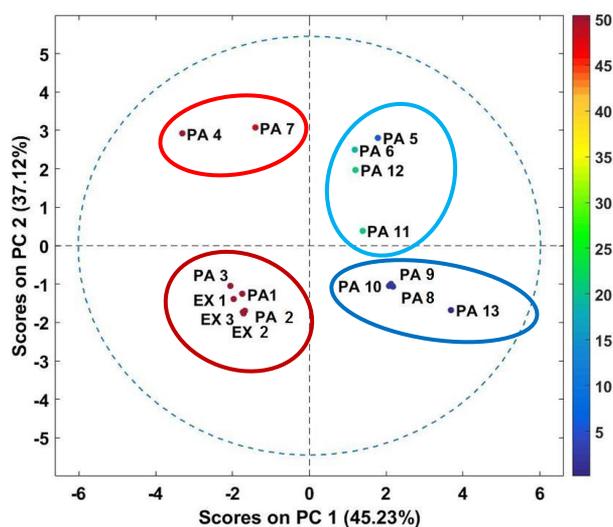


Figure 48. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule coloré selon la masse moyenne des gélules remplies.

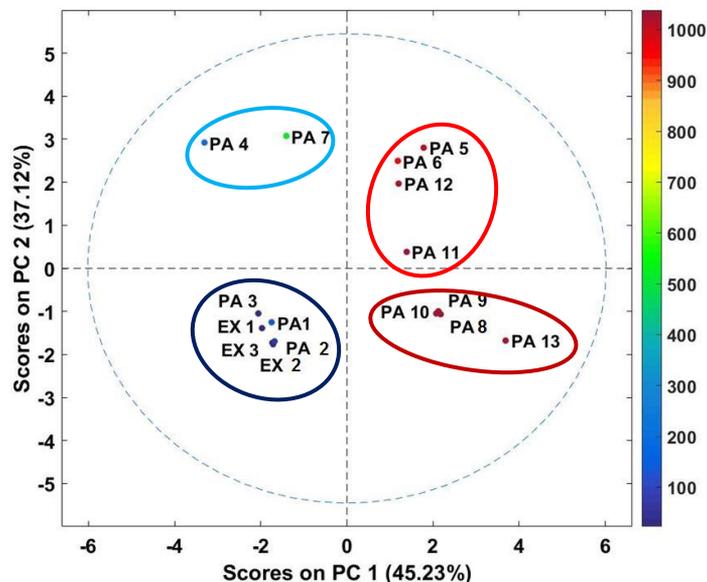


Figure 49. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule coloré selon le nombre moyen de tapements appliqué par la Xcelolab™.

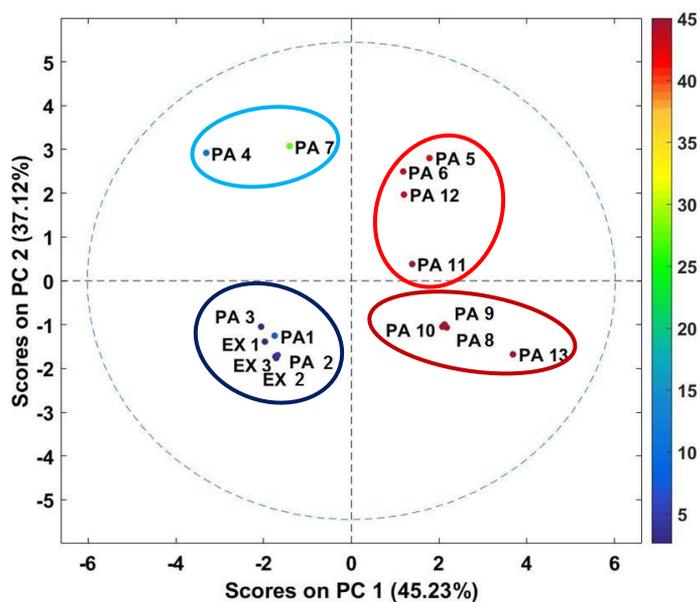


Figure 50. Diagramme des scores de PC 1 et PC 2 des essais de mise en gélule coloré selon le temps de dispensation moyen pour le remplissage des gélules.

Ces colorations permettent de distinguer plusieurs clusters, dont les échantillons sont encadrés sur les Figures. Le cluster regroupant EX 1, EX 2, EX 3, PA 1, PA 2 et PA 3 correspond aux MP dont la mise en gélule a abouti à une masse moyenne proche de la masse cible, avec un temps de dispensation court et un faible nombre de tapements. Les PA 4 et 7

ont atteint une masse moyenne relativement proche de la masse cible, mais ont nécessité un temps de dispensation plus long et un nombre de tapements plus élevé. Les PA 5, 6, 11 et 12 ont tous atteint une masse moyenne très éloignée de la masse cible (rares ont été les gélules atteignant la masse souhaitée), avec un temps de dispensation très long et un très grand nombre de tapements. Enfin, la mise en gélule des PA 8, 9, 10 et 13 a été impossible, avec un dépassement systématique du temps de dispensation maximal, associé par conséquent à un très grand nombre de tapement et une masse moyenne quasi-nulle. Ainsi, on remarque que la répartition circulaire des échantillons au sein du diagramme coïncide avec la performance de leur mise en gélule. Les MP dont la mise en gélule a été la plus satisfaisante sont toutes regroupées dans le quart inférieur gauche du diagramme tandis que celles dont la mise en gélule a été systématiquement impossible sont toute placées dans le quart inférieur droit. Le quart supérieur gauche comporte les échantillons dont la mise en gélule a été possible mais pas de la façon la plus optimale, et le quart supérieur droit contient les échantillons dont la mise en gélule a été extrêmement médiocre.

La représentation du poids des variables de PC 1 (Figure 51) et PC 2 (Figure 52) permet de voir quels paramètres ont été les plus déterminants dans la répartition des MP au sein du diagramme.

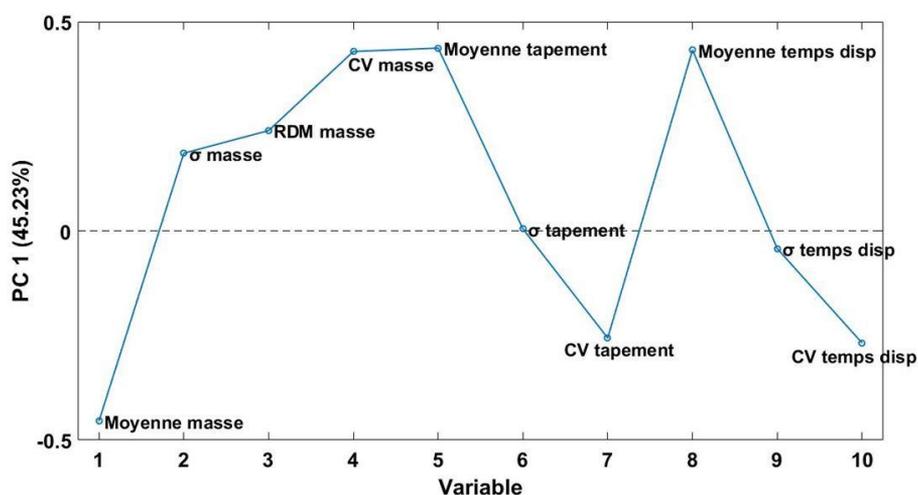


Figure 51. Représentation des variables (essais de mise en gélule) de PC 1.

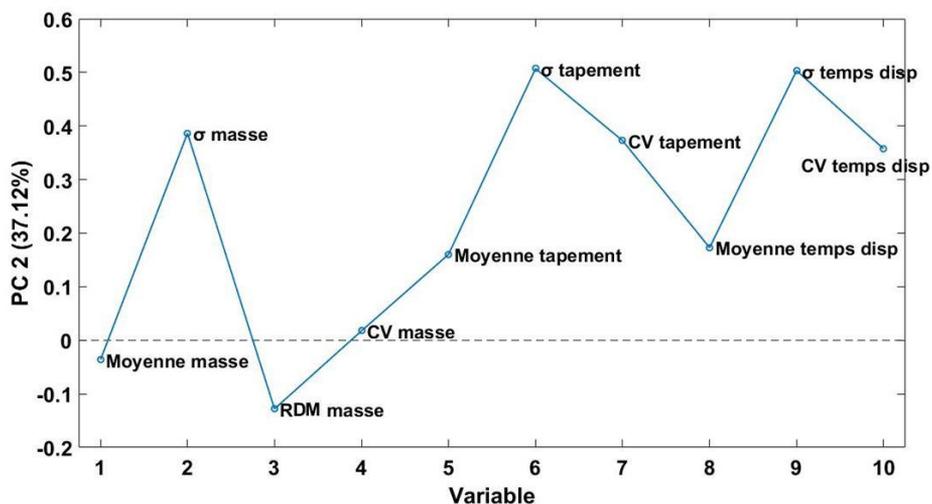


Figure 52. Représentation des variables (essais de mise en gélule) de PC 2.

Sur l'axe de PC 1, les MP situées dans la partie gauche présentent les masses moyennes et les CV du nombre de tapements et du temps de dispensation les plus élevés. Il s'agit des MP ayant atteint la masse cible de 50 mg, et dont le temps de dispensation n'a pas atteint la limite maximale de 45 s. Les MP situées sur la partie droite présentent un nombre moyen de tapements, un temps de dispensation moyen et un CV de la masse élevés. Sur l'axe de PC 2, le RDM de la masse permet de situer les MP sur la partie basse du diagramme tandis que les différents σ permettent de les situer sur la partie haute. Ainsi, les échantillons situés dans le quart inférieur gauche sont ceux dont la mise en gélule a permis d'atteindre une masse moyenne très proche de la masse cible, avec un temps de dispensation et un nombre de tapements variables (puisque la Xcelolab™ adapte la dispensation de la poudre au fur et à mesure du remplissage de la gélule). Le quart supérieur gauche contient les MP dont la mise en gélule a permis d'atteindre une masse moyenne proche de la masse cible, avec des CV et des σ très élevés. Leur mise en gélule a été moins facile, mais néanmoins réalisable en adaptant correctement la méthode de dispensation de la Xcelolab™. Enfin, les poudres dont la mise en gélule n'a pas été satisfaisante se trouvent dans la partie droite du diagramme. Le quart inférieur comporte notamment toutes les poudres dont la mise en gélule a été impossible, avec une masse moyenne quasi-nulle, un temps de dispensation maximal et un

nombre de tapements élevé. Malgré une optimisation de la méthode de dispensation, ces poudres ne s'écoulent pas à travers les têtes de dispensation de la Xcelolab™. Les autres diagrammes sont présentés en Annexe 11, Annexe 12 et Annexe 13.

Le diagramme de la Figure 47 est coloré selon les différentes caractéristiques physiques et propriétés d'écoulement étudiées. Cela permet de voir si la répartition circulaire des MP est en lien avec les différentes propriétés des poudres, et si l'on trouve des similitudes supplémentaires au sein des clusters formés. Seules les colorations selon l'angle de repos, CI, HR et la ffc coïncident avec la répartition des MP (Figure 53).

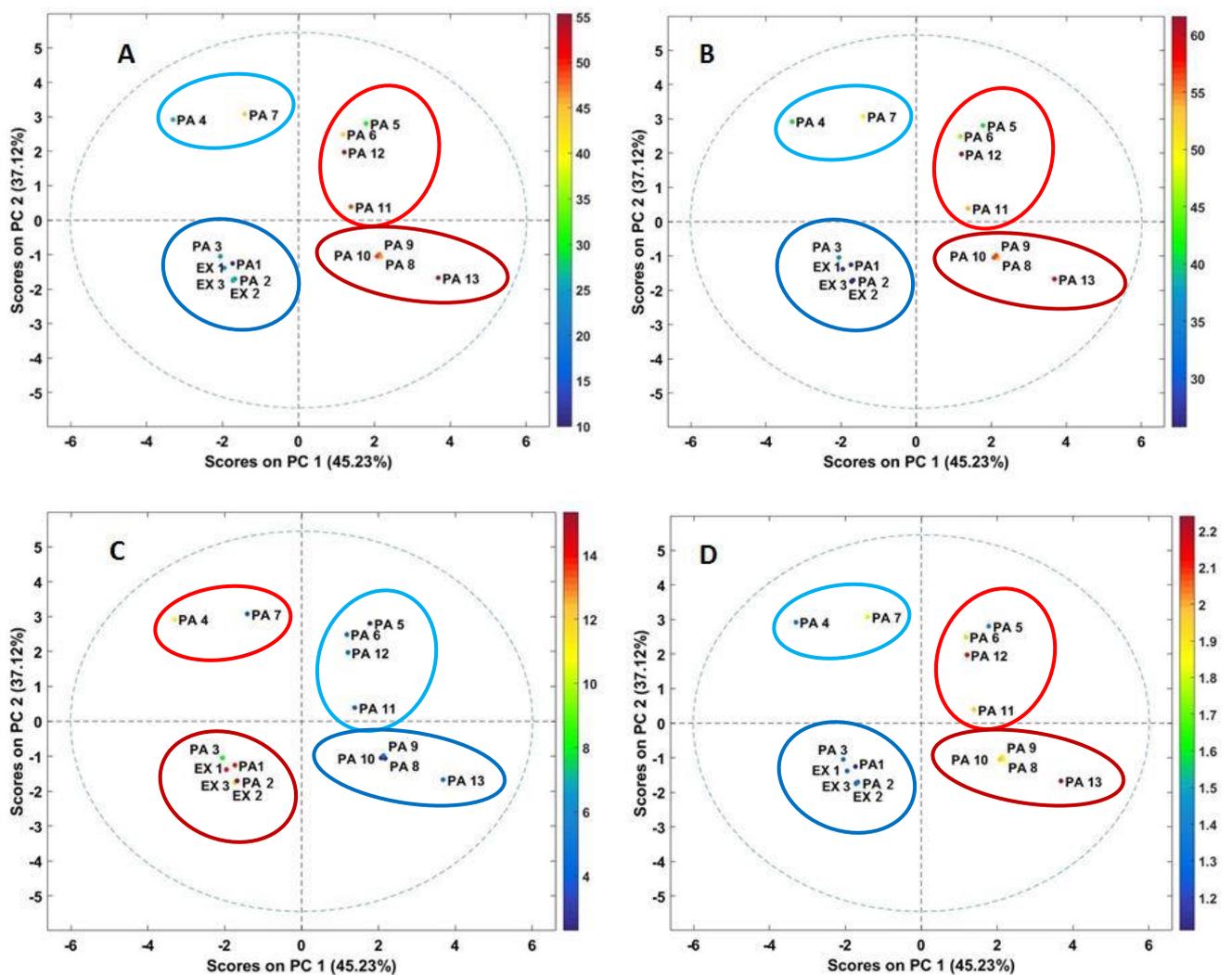


Figure 53. Diagramme des scores de PC 1 et 2 des essais de mise en gélule coloré selon CI (A), angle de repos (B), ffc (C) et HR (D).

Ainsi, les MP ayant mené à une mise en gélule satisfaisante (les échantillons situés dans le quart inférieur gauche du diagramme) se caractérisent également par les angles de repos, les CI et les HR les plus faibles ainsi que par les ffc les plus élevées. Au contraire, les MP dont la mise en gélule a été impossible (situées dans le quart inférieur droit) se caractérisent également par les angles de repos, les CI et les HR les plus élevés ainsi que par les ffc les plus faibles. Le reste des MP, dont la mise en gélule a été médiocre (quarts supérieurs droite et gauche), se caractérise également par des valeurs d'angle de repos, de CI, de HR et de ffc intermédiaires. La coloration du diagramme selon le reste des caractéristiques des poudres ne mène à aucune conclusion logique, avec une coloration répartie aléatoirement au sein du diagramme.

Une régression par la méthode Partial Least Squares (PLS) est utilisée pour estimer la capacité des caractéristiques physiques et des propriétés d'écoulement des poudres à prédire la performance de leur mise en gélule. Pour cela, l'ensemble des données obtenues suite à la caractérisation des poudres est utilisée pour prédire successivement la masse moyenne des gélules (Figure 54), le nombre moyen de tapements (Figure 55) et le temps de dispensation moyen (Figure 56). Les résultats sont ensuite comparés à ceux obtenus au cours des essais de mise en gélule des différentes MP. Les prédictions obtenues sont plutôt bonnes, avec un R^2 de 0,949 pour la masse moyenne des gélules, un R^2 de 0,988 pour le nombre moyen de tapements et un R^2 de 0,990 pour le temps de dispensation. Cependant, la PLS ne peut pas prendre en compte le fait que le temps de dispensation maximal est de 45 s, ce qui limite également le nombre de tapements. De plus, elle ne dispose que de 16 échantillons. Les résultats sont donc légèrement biaisés.

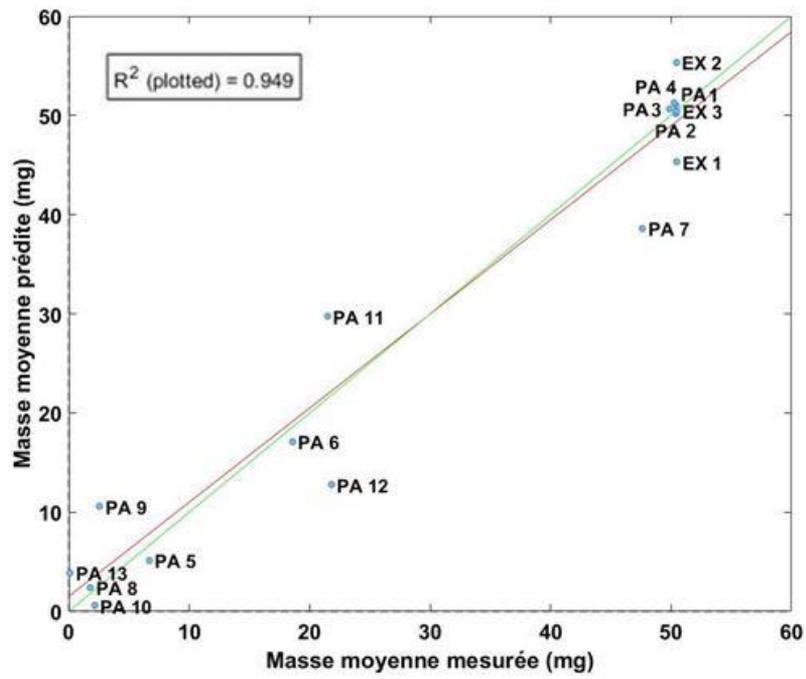


Figure 54. Masse moyenne des gélules obtenue en fonction de la masse moyenne mesurée.

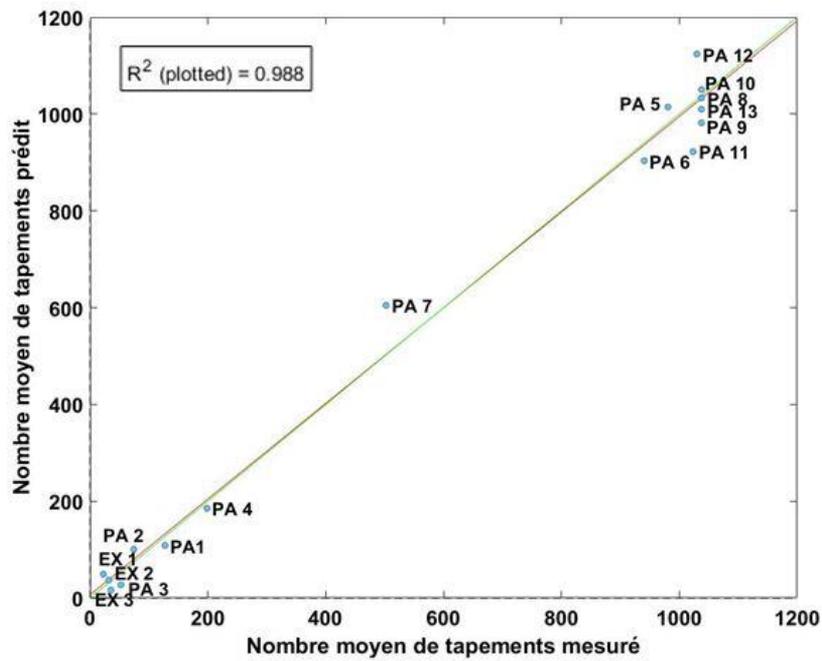


Figure 55. Nombre moyen de tapements prédit en fonction du nombre moyen de tapements mesuré.

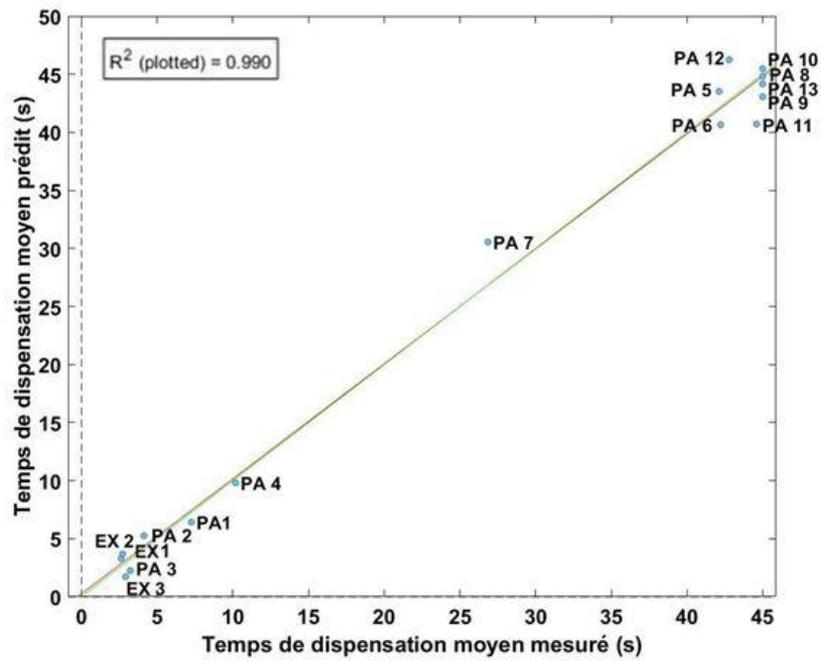


Figure 56. Temps de dispensation moyen prédit en fonction du temps de dispensation moyen mesuré.

Si la PLS parvient à une prédiction plutôt satisfaisante en utilisant l'ensemble des données obtenues au cours de la caractérisation des poudres, elle est extrêmement médiocre lorsqu'on utilise un nombre limité de variables. Il semble donc impossible de prédire l'écoulement des poudres selon des paramètres uniques, sans tenir compte des interactions entre les différentes variables.

V. CONCLUSION

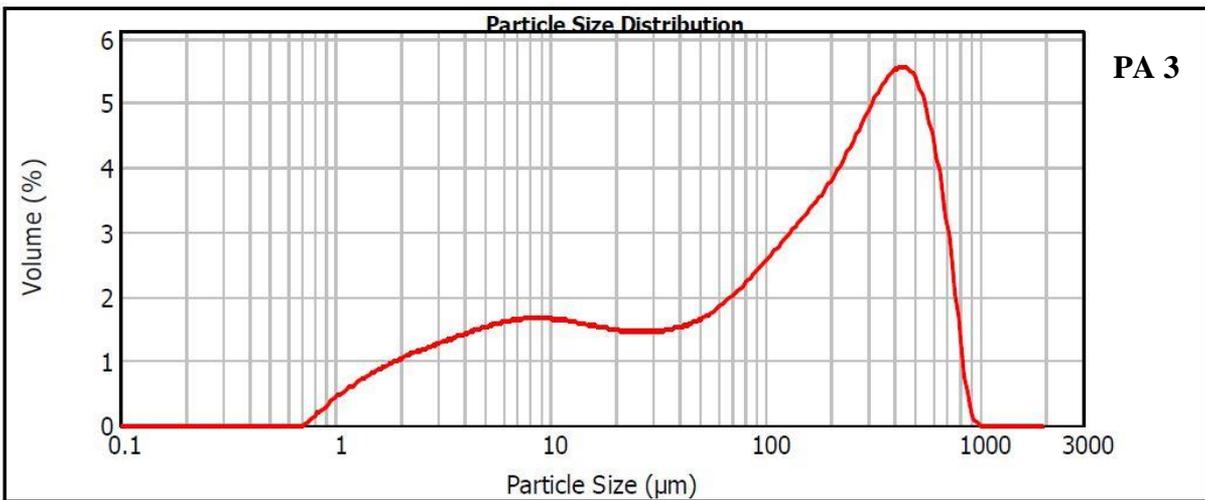
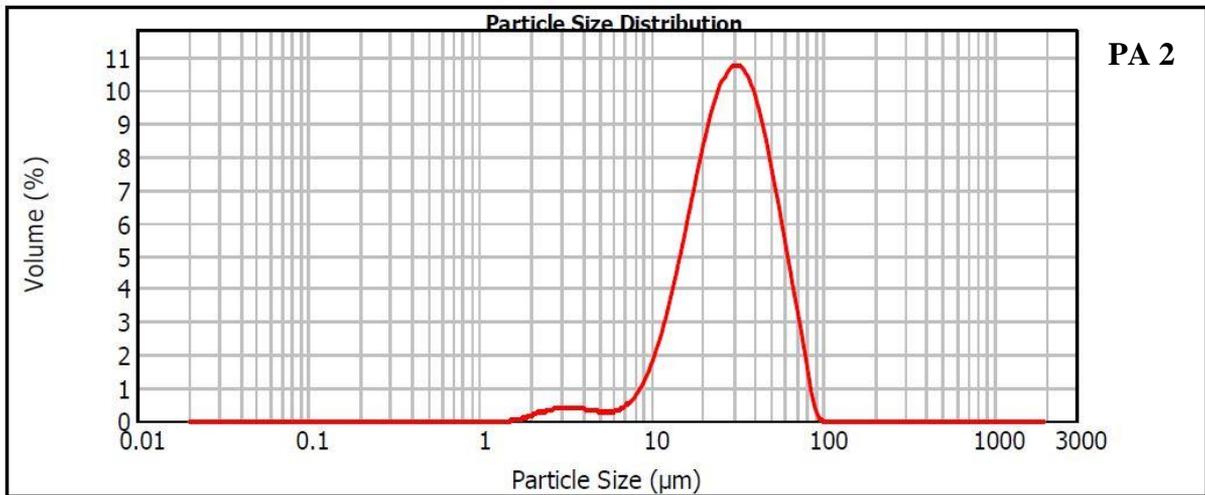
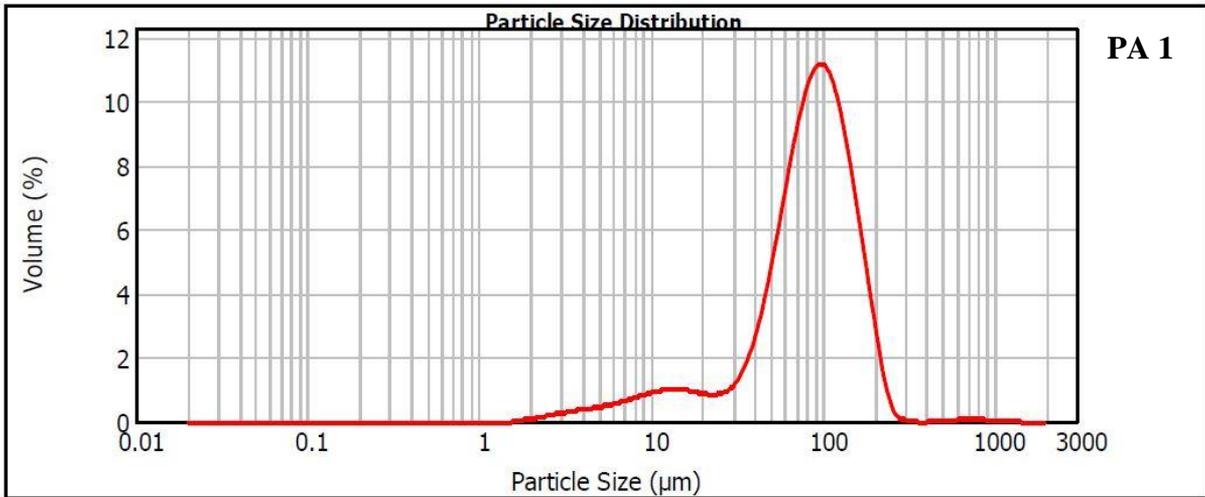
Les résultats des présents travaux mettent en évidence la complexité du comportement d'écoulement des poudres. En effet, il s'agit d'un comportement qui repose non seulement sur un grand nombre de caractéristiques physiques et rhéologiques, mais également sur les relations existant entre ces nombreuses propriétés. De plus, les échantillons de poudre utilisés présentent une grande variabilité au sein des caractéristiques étudiées. Les différentes propriétés n'ont donc pas pu être analysées individuellement, sans tenir compte du reste des caractéristiques. Ainsi, les outils chimométriques utilisés n'ont pas permis de mettre en évidence un profil précis des caractéristiques nécessaires au bon écoulement des poudres, et à une mise en gélule appropriée. En effet, il n'existe pas de profil unique correspondant à la représentation d'un écoulement satisfaisant. Plusieurs profils existent, impliquant différentes combinaisons de propriétés physiques et rhéologiques. Bien que certaines tendances aient pu être mises en évidence, il est possible d'être confronté à des exceptions. Par exemple, il a été mis en évidence que les poudres constituées d'une grosse granulométrie ont tendance à avoir un écoulement satisfaisant. Bien que ça soit le cas du Principe Actif 5 dans le cadre de cette étude, il fait pourtant partie des poudres dont l'écoulement a été le plus médiocre. Cela peut s'expliquer par l'influence d'autres caractéristiques de cette Matière Première, comme sa morphologie en plaques ou sa très forte hygroscopicité. Par conséquent, nombreux peuvent être les profils de poudres dont l'écoulement est satisfaisant, selon l'influence de l'ensemble de ses caractéristiques. Cependant, le modèle établi par ACP a permis de dégager les propriétés ayant le plus gros impact sur l'écoulement des poudres et sur leur mise en gélule par remplissage gravimétrique, à savoir la ffc, l'angle de repos et les indices HR et CI. En effet, il semblerait que la mise en gélule soit optimale pour les poudres ayant de faibles valeurs d'angle de repos, de HR et de CI et de fortes valeurs de ffc. Ces paramètres semblent être des indicateurs fiables, qui permettent rapidement de déterminer si une poudre peut être

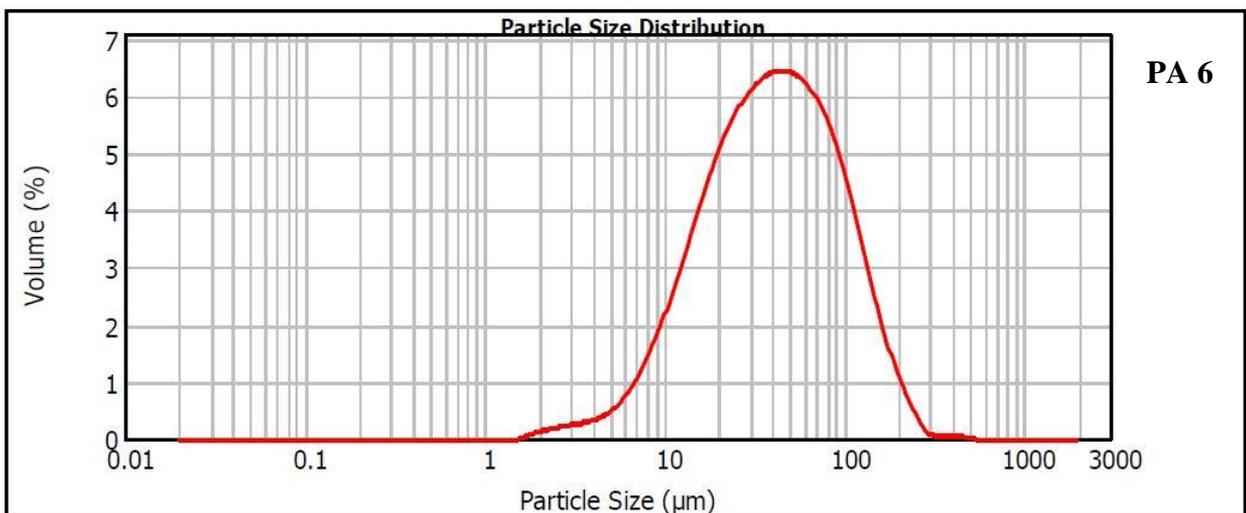
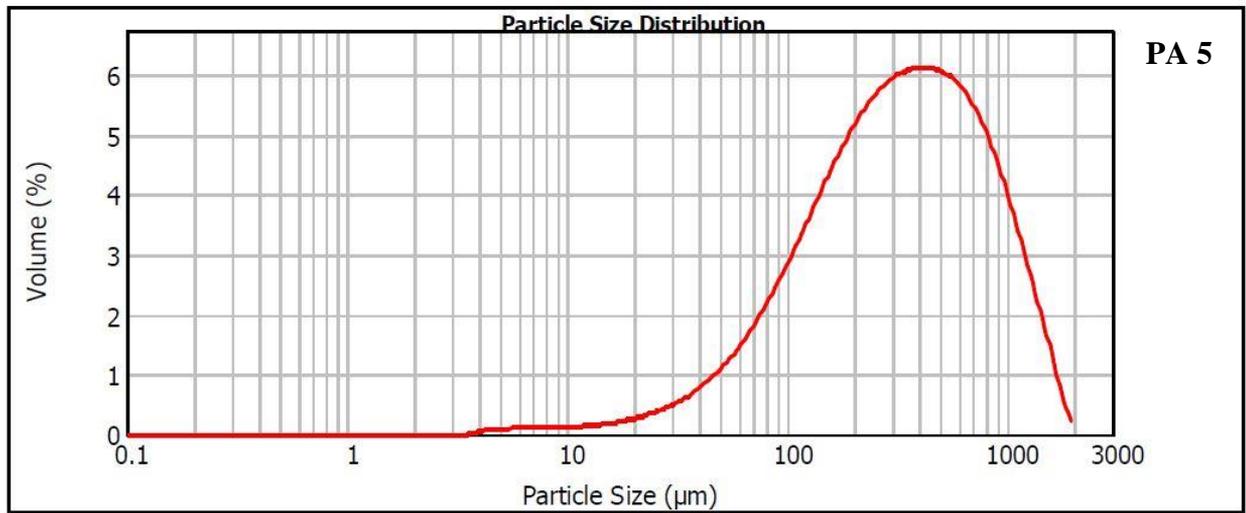
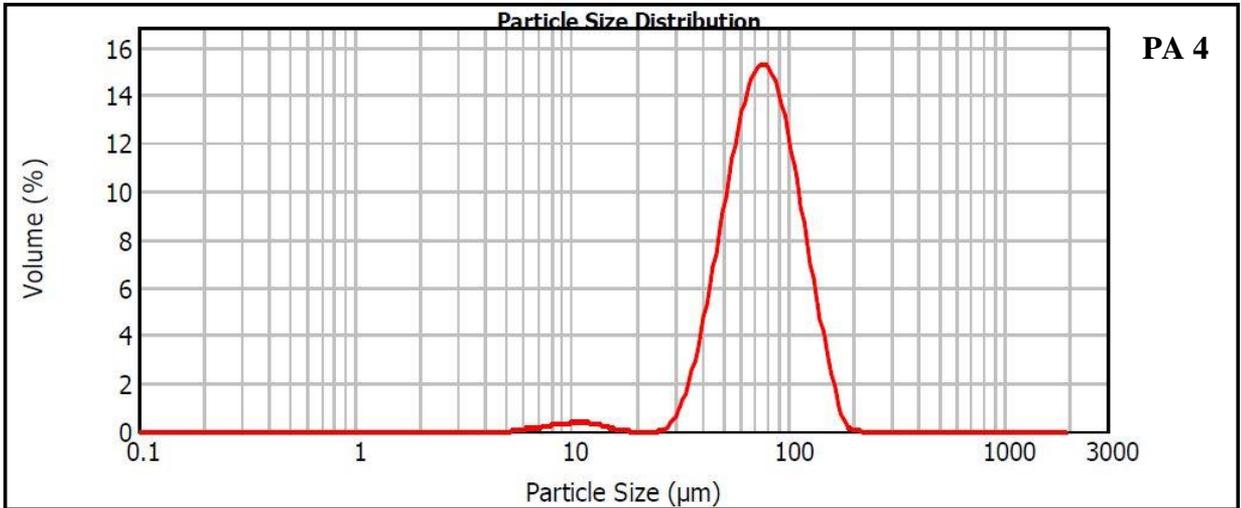
dispensée directement en gélule ou si elle doit être formulée. Ainsi, l'ACP a pu mettre en évidence des similarités au sein du panel de Matières Premières et a réussi à former différents clusters, malgré un faible nombre d'échantillons. Toutefois, intégrer de nouvelles Matières Premières pour enrichir la base de données actuelle pourrait permettre de repérer d'autres caractéristiques essentielles à l'interprétation du comportement d'écoulement des poudres. Aussi, il est possible que certaines caractéristiques n'ayant pas pu être mesurées durant ces travaux aient une importance dans la détermination de l'écoulement (par exemple, l'hygroscopicité ou encore l'électrostaticité). Ainsi, une étude plus détaillée de certaines caractéristiques pourrait permettre d'obtenir plus d'informations. Il serait notamment intéressant d'utiliser une même Matière Première pour laquelle on ferait varier les différentes caractéristiques une à une, pour pouvoir appréhender l'influence de chaque propriété des poudres.

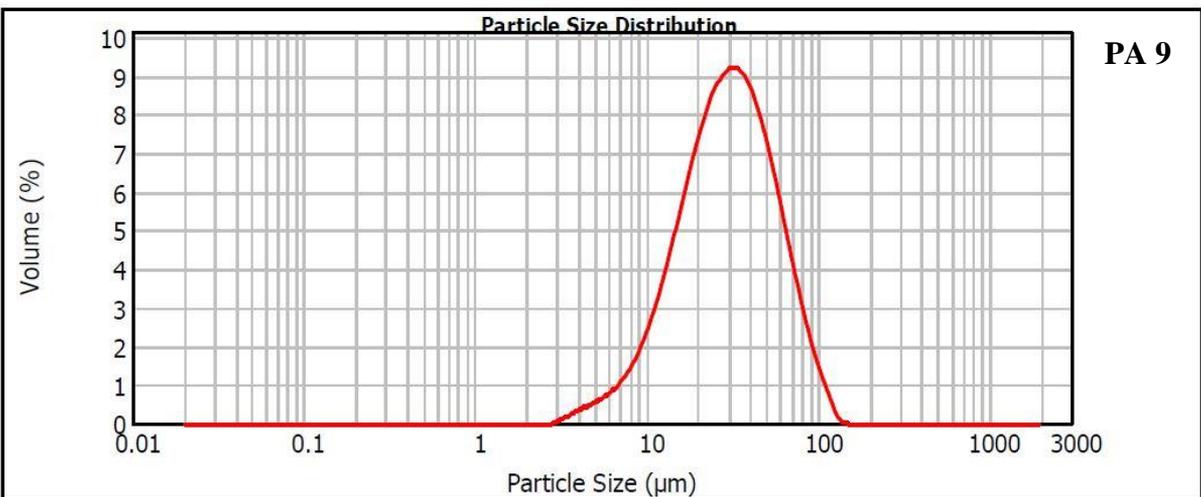
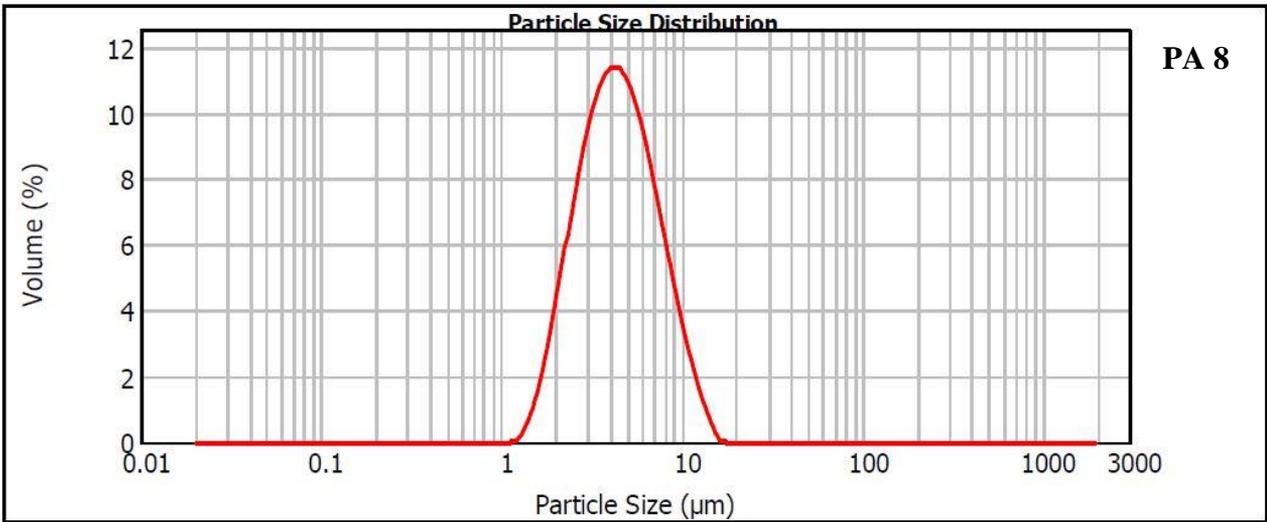
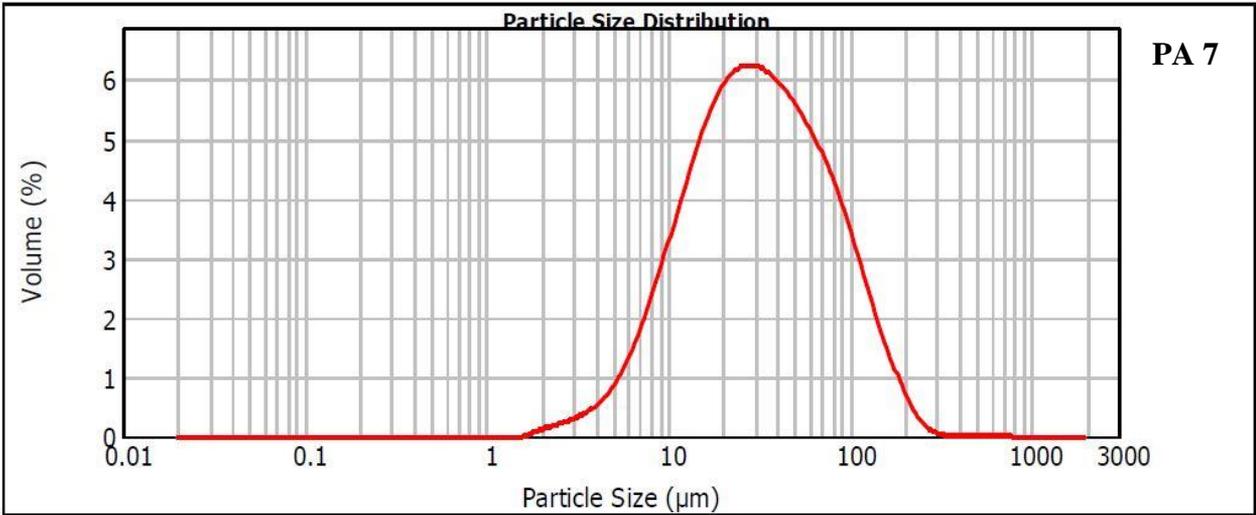
L'analyse des données récoltées lors des tests de mise en gélule des différentes poudres a permis d'affirmer que tous les Principes Actifs ne peuvent pas être dispensés seuls en gélule. En effet, malgré une optimisation de la méthode pour chaque Matière Première, la plupart des Principes Actifs ne possèdent pas un écoulement approprié à la mise en gélule par remplissage gravimétrique. Un modèle de régression par PLS a permis d'établir une prédiction plutôt correcte des performances de la mise en gélule. Cependant, ce dernier nécessite l'inclusion de l'ensemble des propriétés étudiées au cours de la caractérisation des poudres pour obtenir un coefficient de régression supérieur à 0,9. Cela confirme l'impossibilité de prédire l'écoulement d'une poudre en ne se basant que sur un nombre limité de variables. Toutefois, il sera possible de prédire la capacité d'une nouvelle Matière Première à être dispensée seule en gélule en intégrant ses caractéristiques au modèle PLS établi. En se basant sur sa position sur la droite de corrélation, il sera possible de déterminer si sa mise en gélule est possible dans de bonnes conditions.

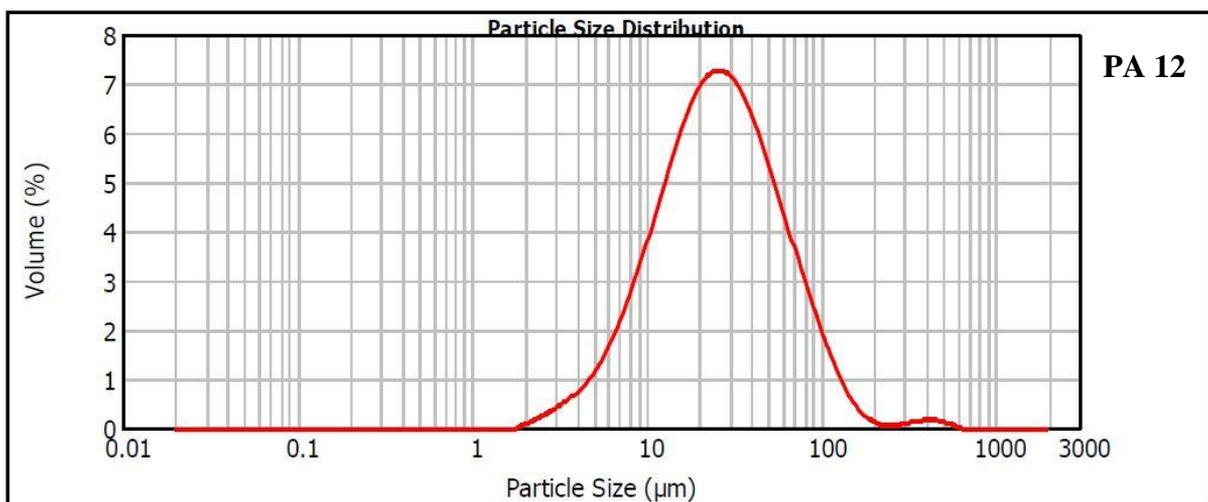
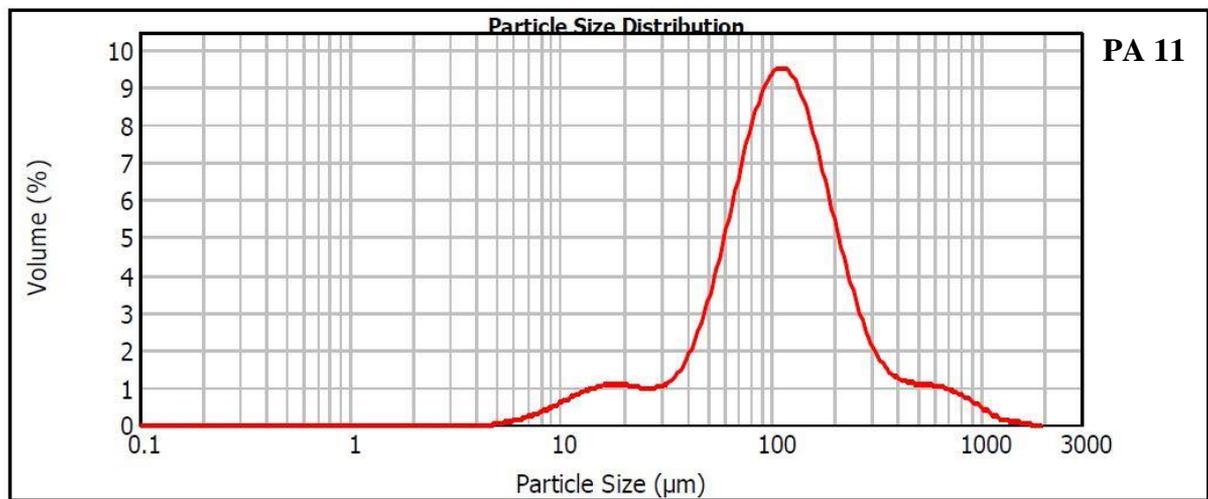
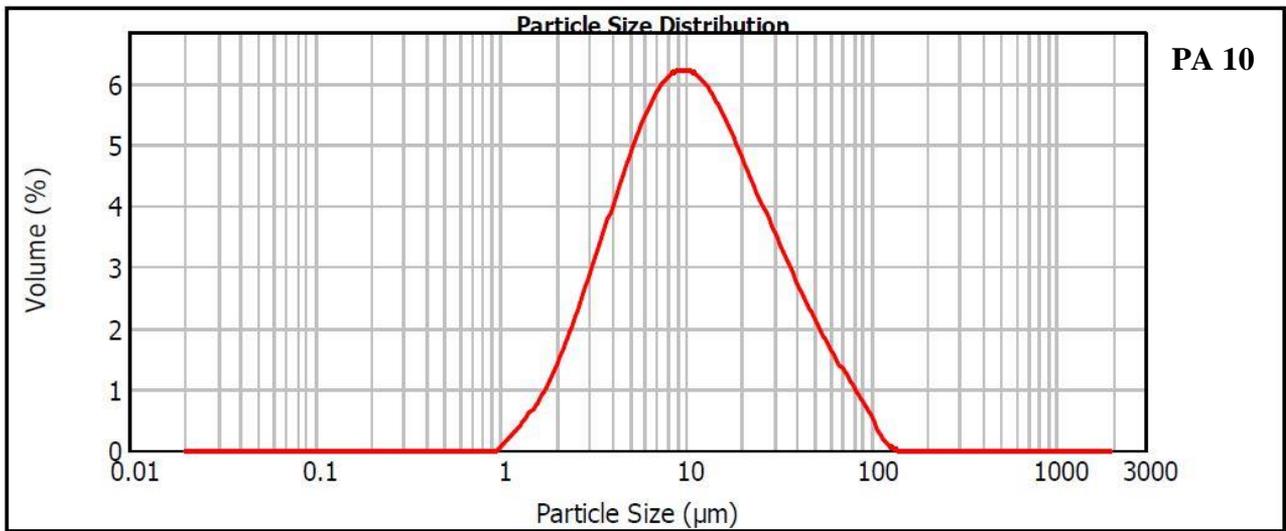
Van Snick et Al. ont récemment partagé leurs travaux dans une publication parue en août 2018 dans « International Journal of Pharmaceutics » [24]. Cette équipe a établi une vaste base de données, portant sur la caractérisation de 55 échantillons de poudre à travers plus de 100 variables (comportant entre autres la distribution granulométrique et morphologique des particules, la compressibilité, la teneur en eau et les mesures de densité). L'équipe a ensuite appliqué une ACP afin d'identifier les similitudes et les différences existant entre les différents échantillons. Bien que la finalité de l'étude de Van Snick et Al. soit différente, la méthodologie qu'ils ont choisi d'appliquer est très similaire à celle employée dans ces travaux, et conforte la pertinence du protocole mis en place pour la présente étude.

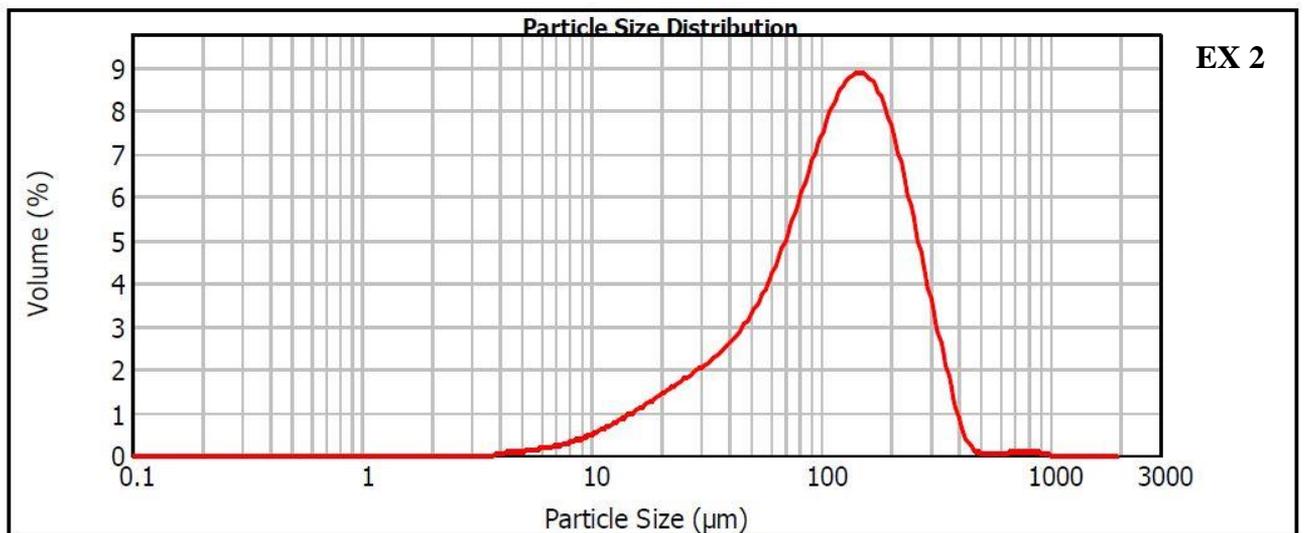
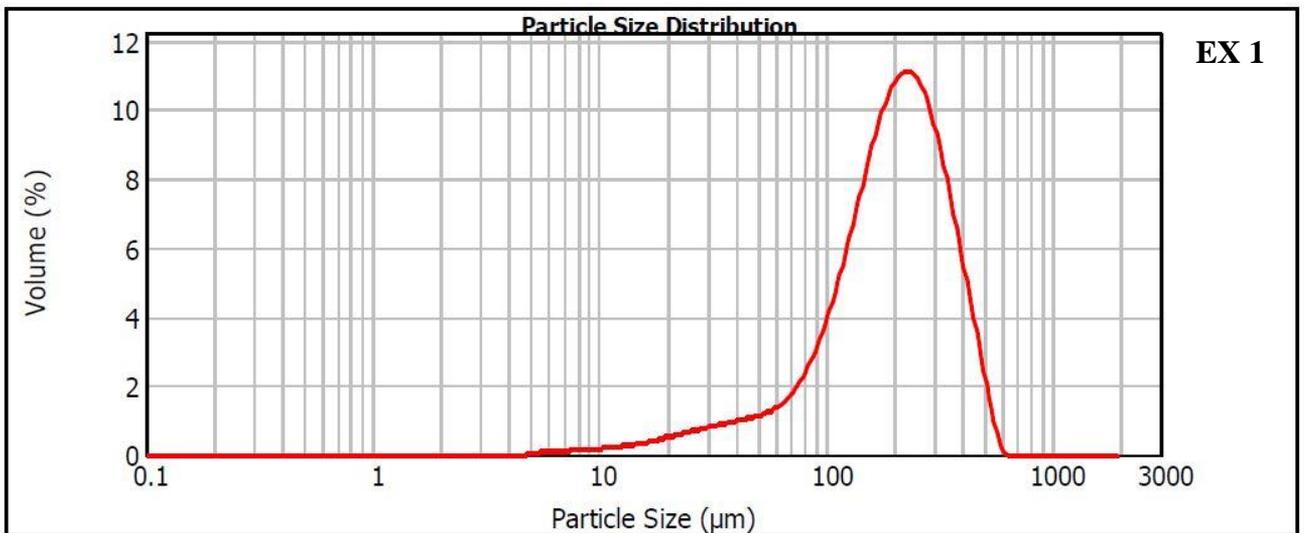
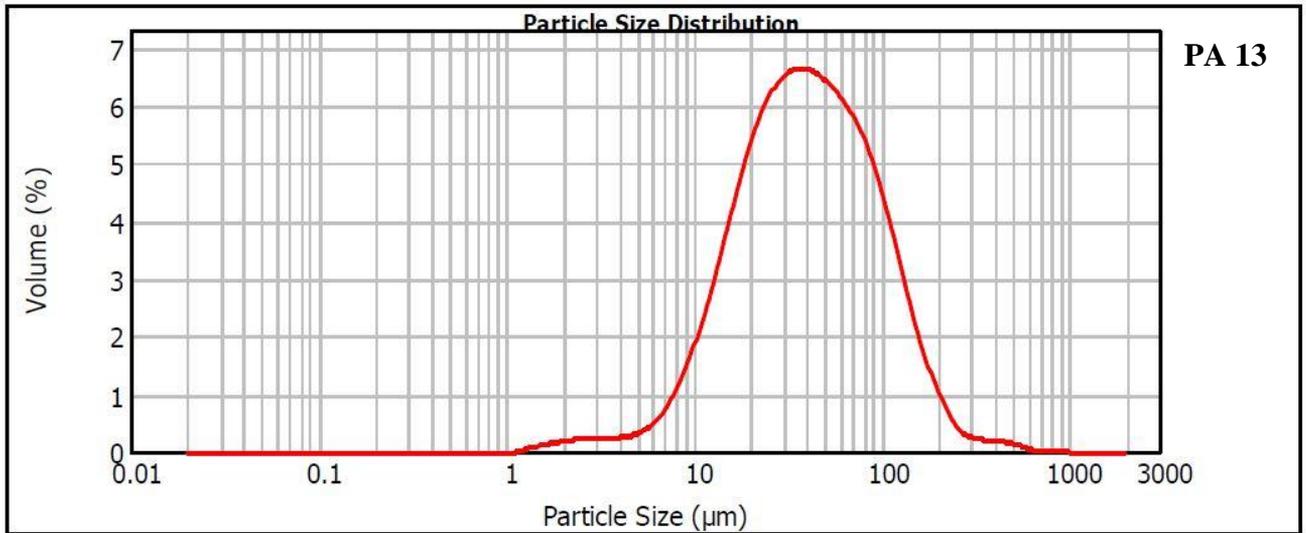
ANNEXES

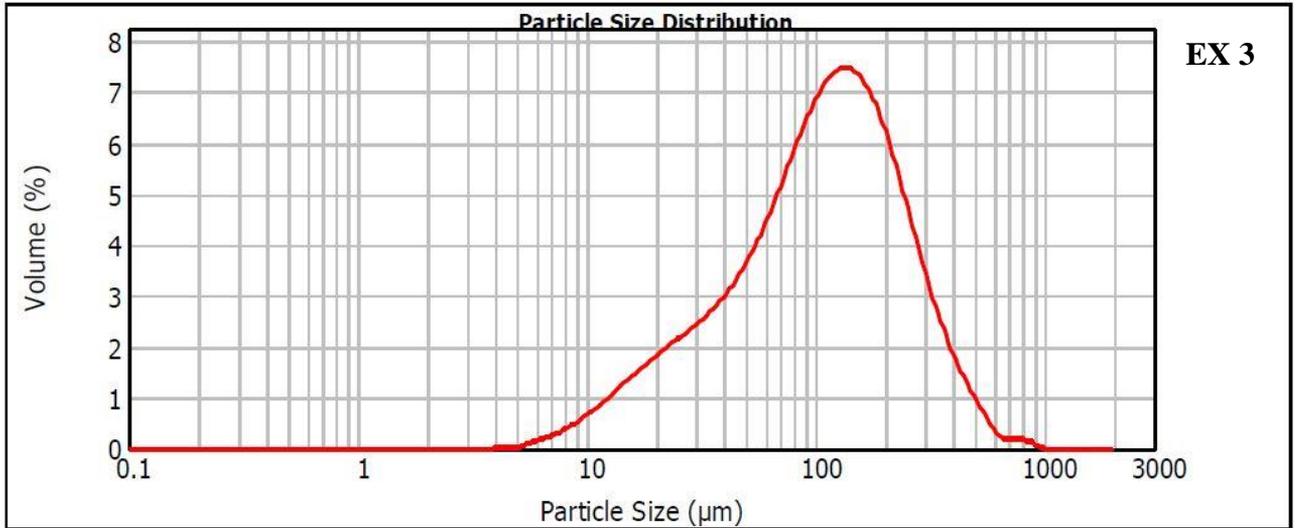




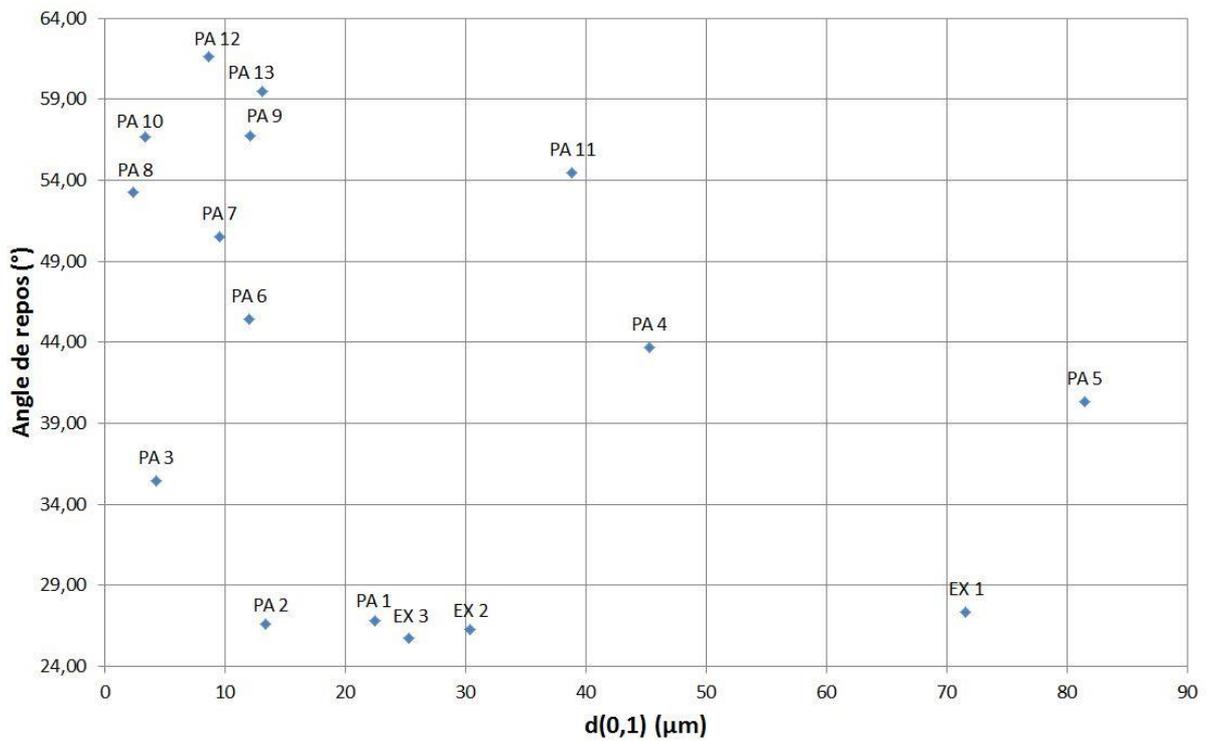




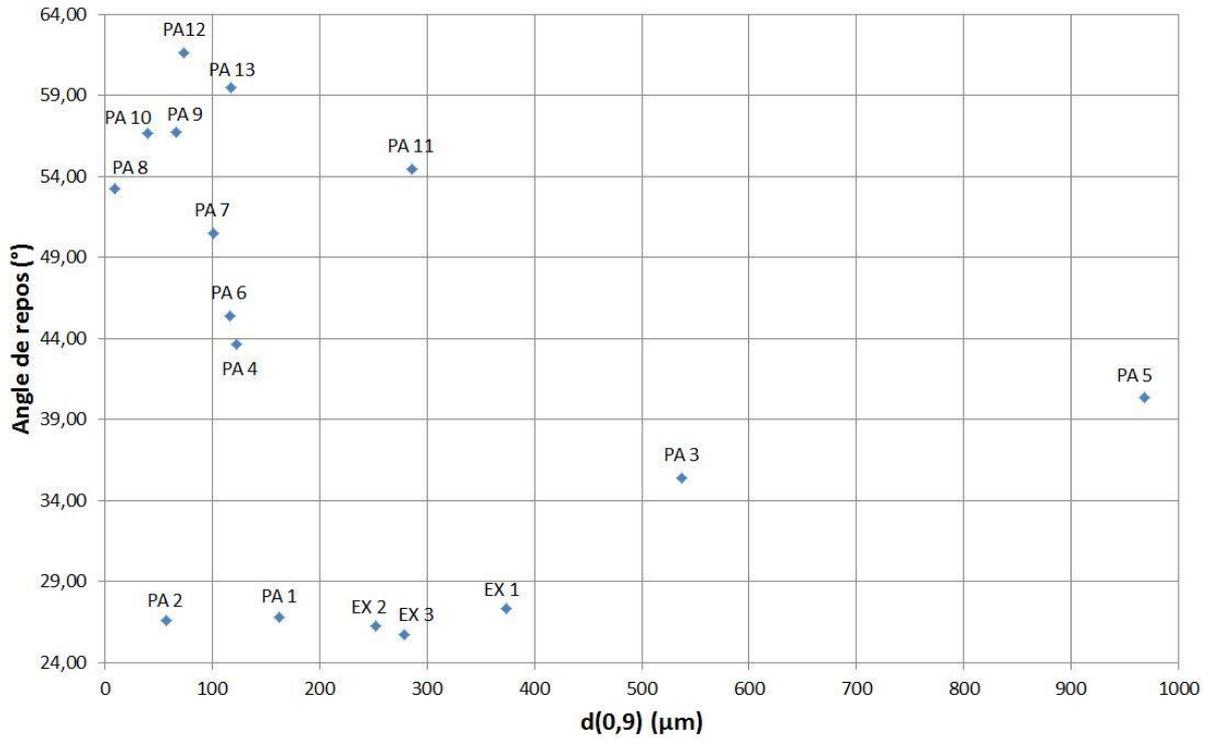




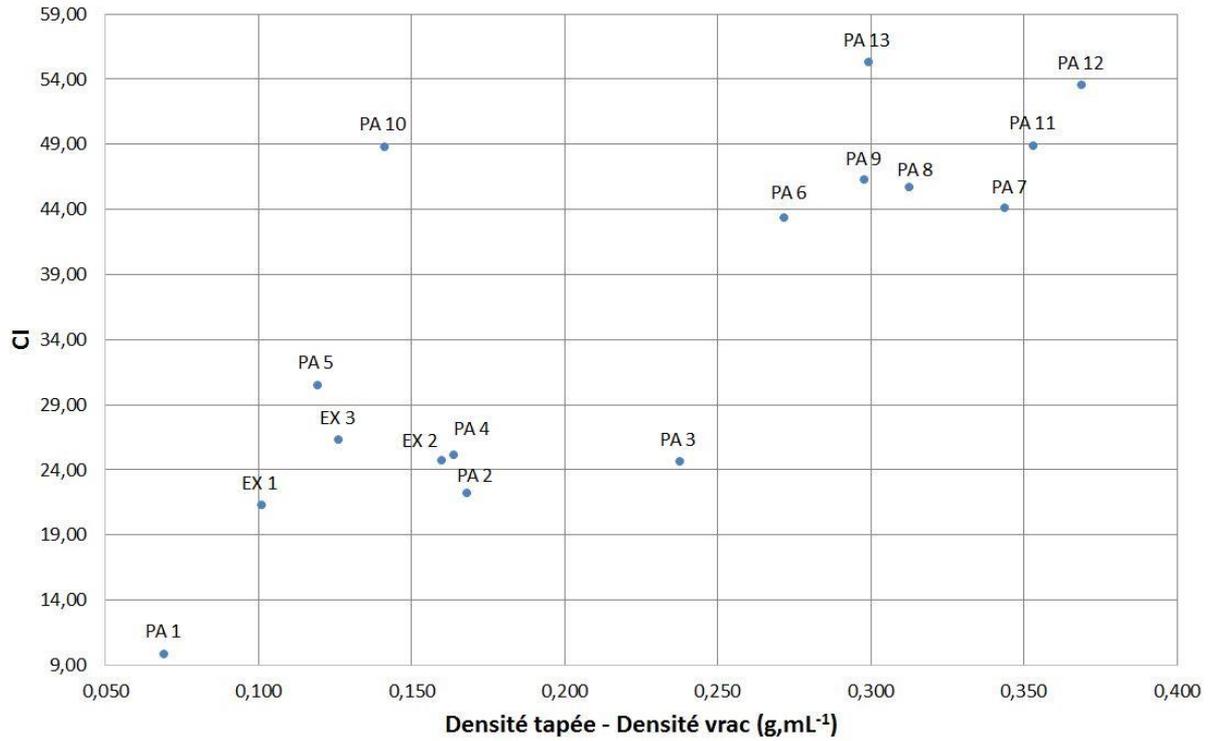
Annexe 1. Répartition granulométrique des MP.



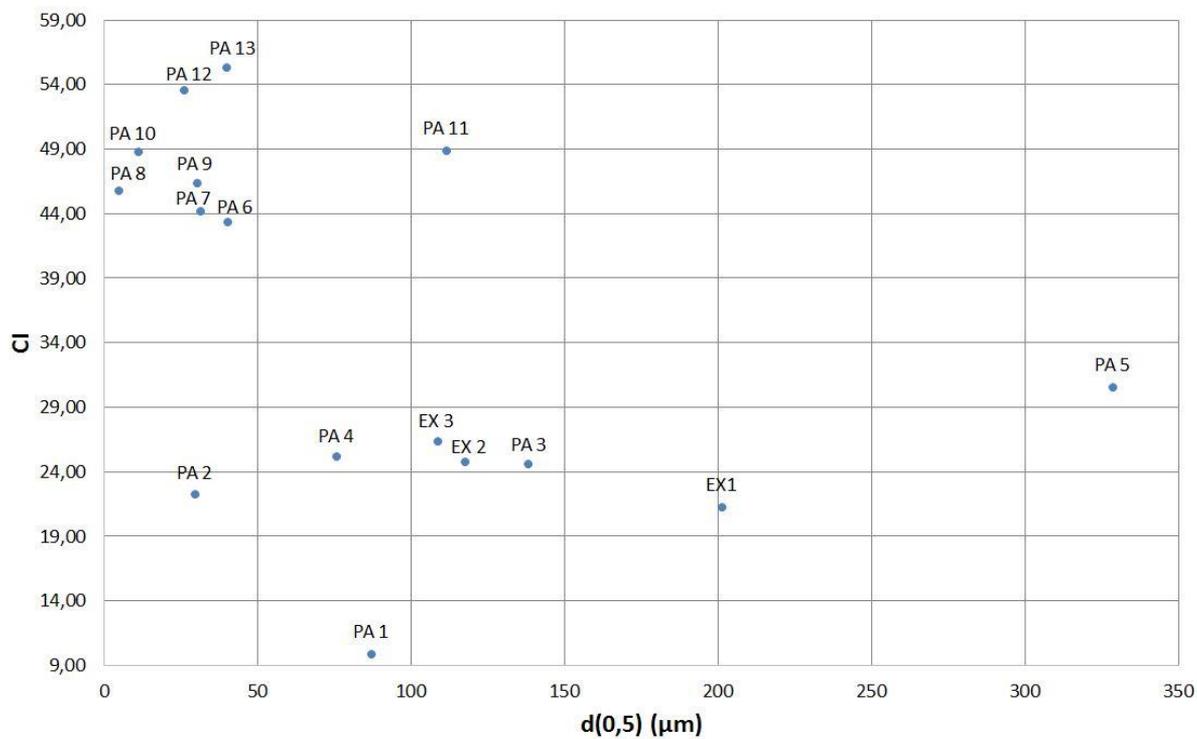
Annexe 2. Corrélation de l'angle de repos avec la granulométrie des poudres ($d(0,1)$).



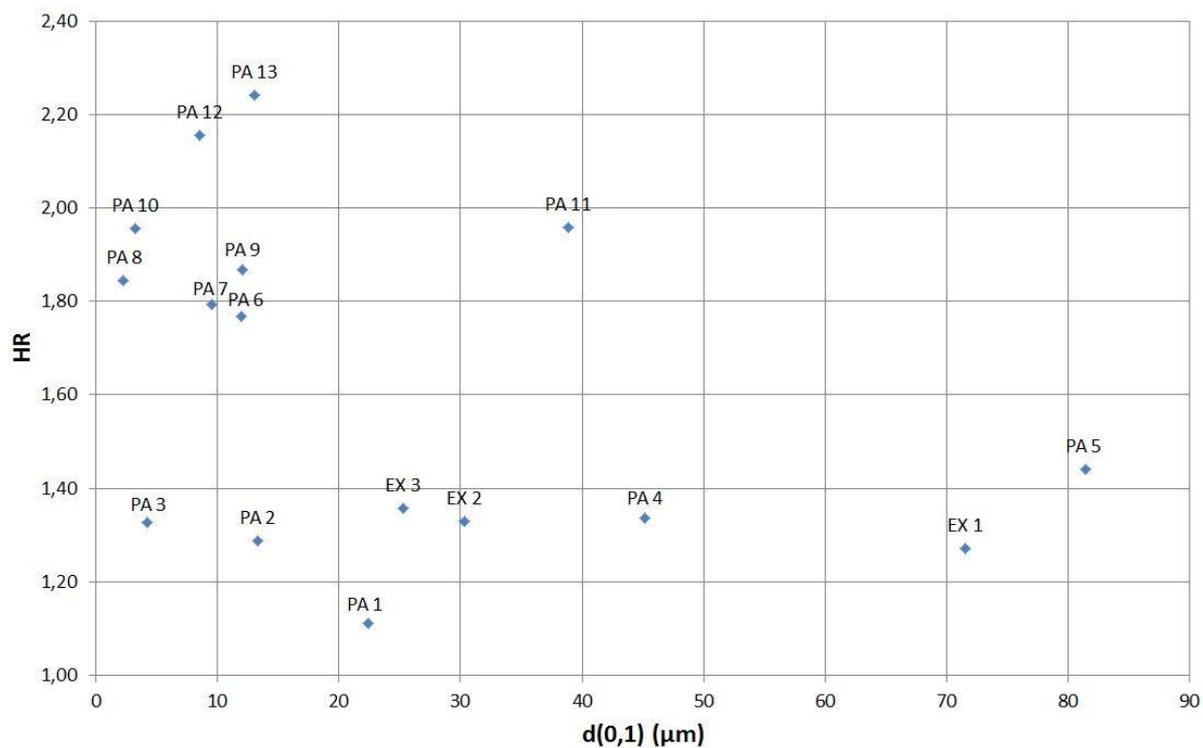
Annexe 3. Corrélation de l'angle de repos avec la granulométrie des poudres ($d(0,9)$).



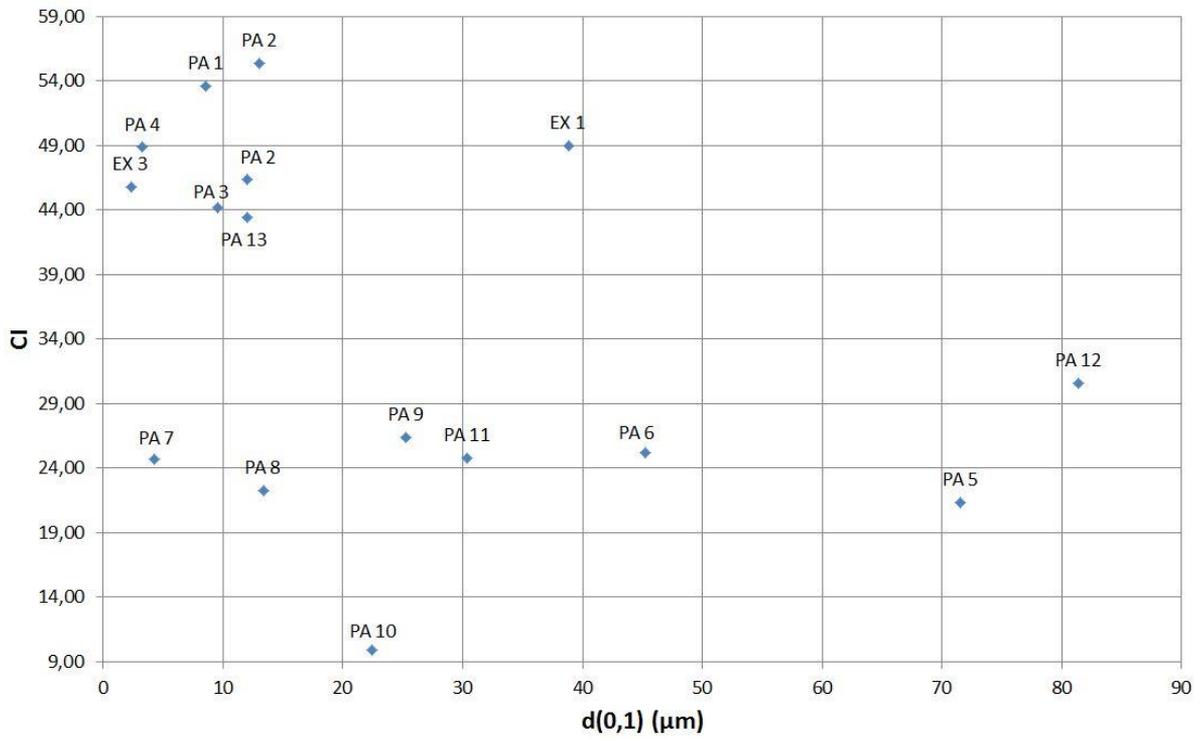
Annexe 4. CI en fonction des variations de densité.



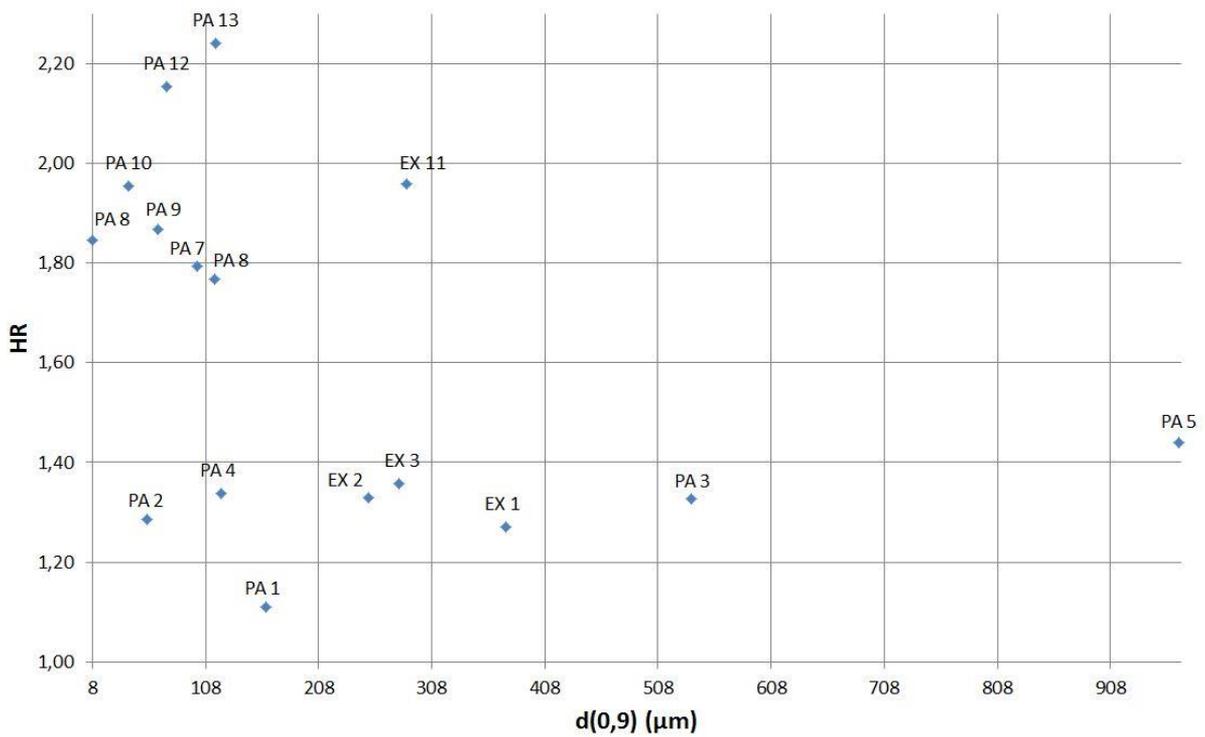
Annexe 5. CI en fonction de la granulométrie ($d(0,5)$).



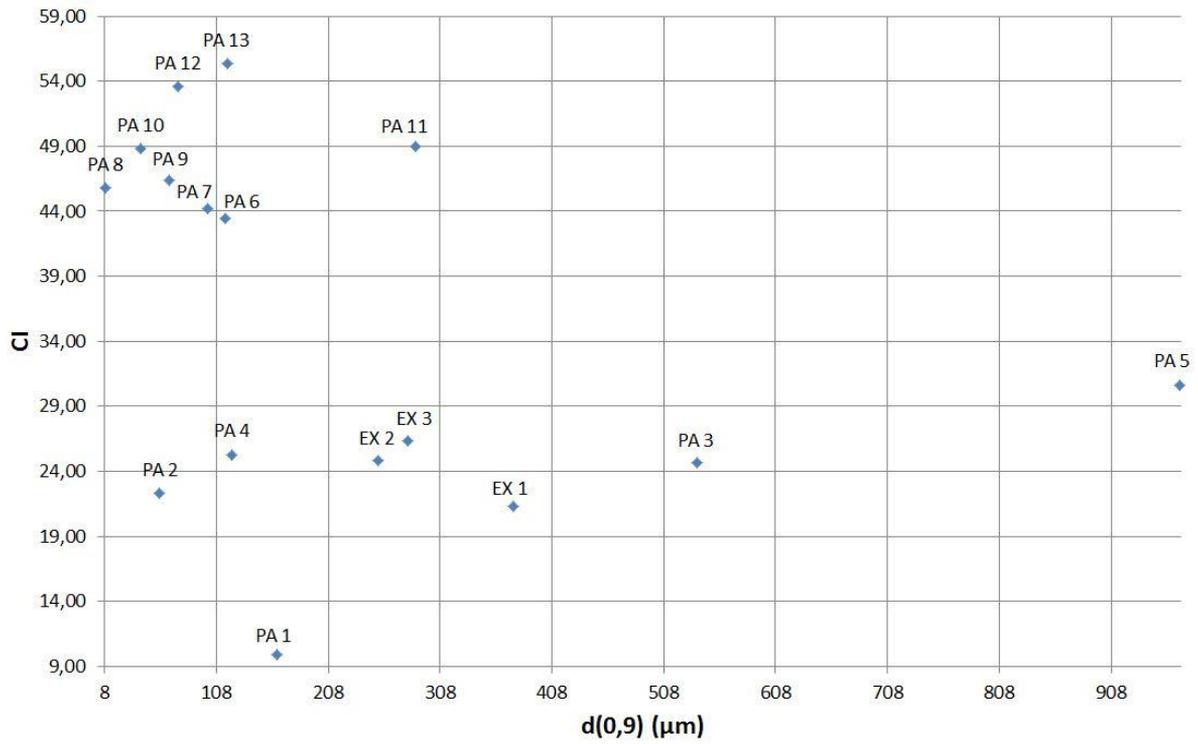
Annexe 6. HR en fonction de la granulométrie ($d(0,1)$).



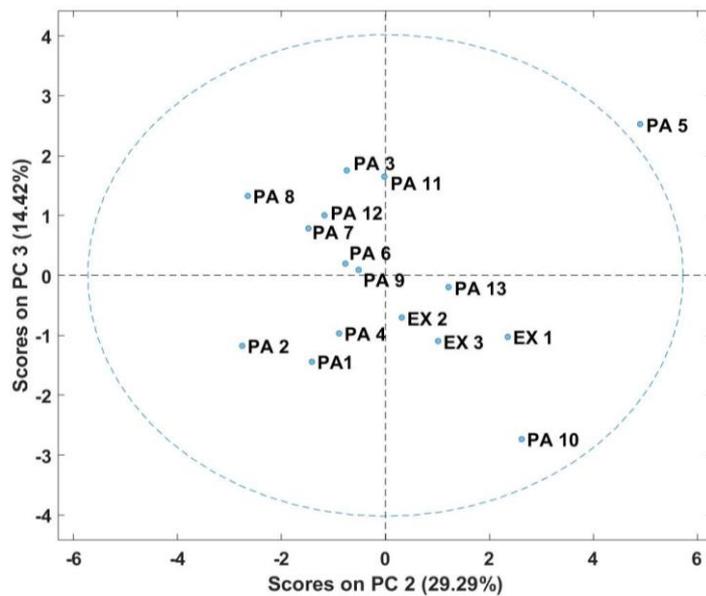
Annexe 7. CI en fonction de la granulométrie ($d(0,1)$).



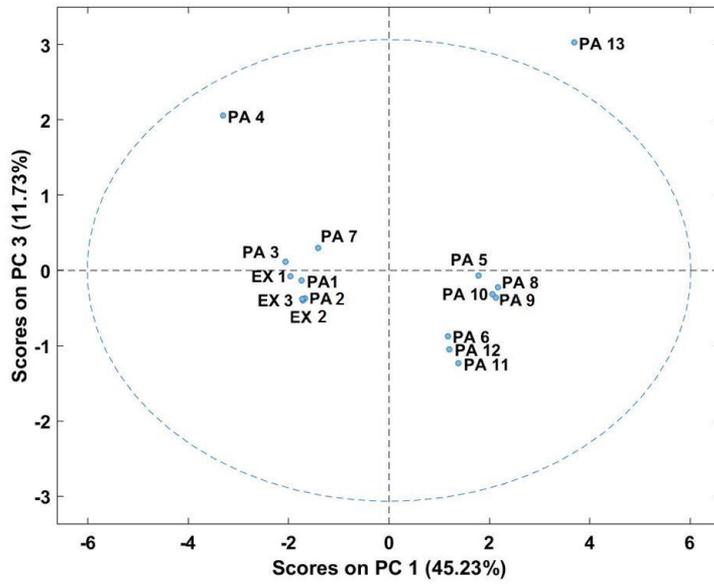
Annexe 8. HR en fonction de la granulométrie ($d(0,9)$).



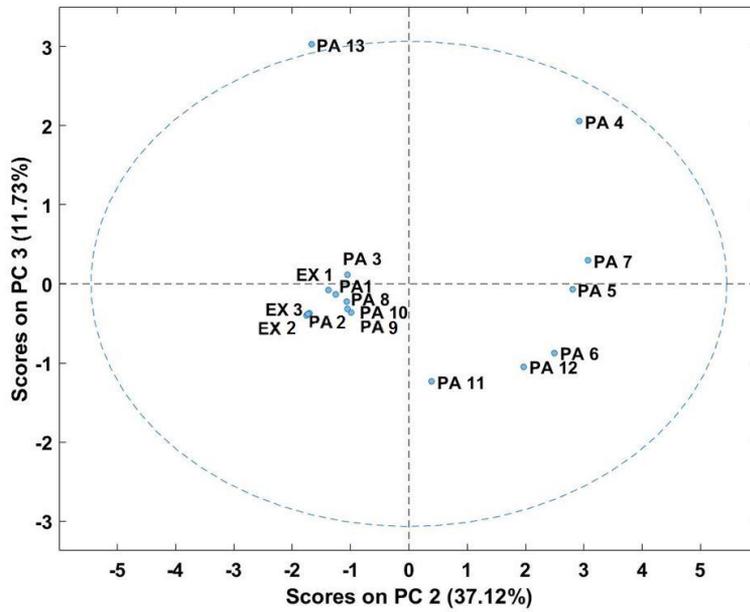
Annexe 9. CI en fonction de la granulométrie ($d(0,9)$).



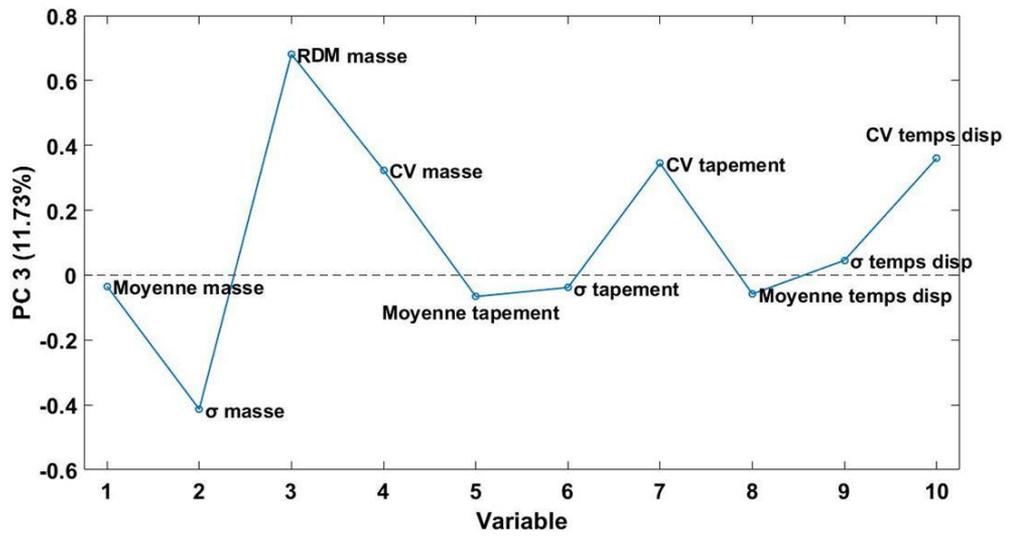
Annexe 10. Diagramme des scores de PC 2 et PC 3 des caractéristiques des MP.



Annexe 11. Diagramme des scores de PC 1 et PC 3 des essais de mise en gélule.



Annexe 12. Diagramme des scores de PC 2 et PC 3 des essais de mise en gélule.



Annexe 13. Représentation des variables (essais de mise en gélule) de PC 3.

BIBLIOGRAPHIE

1. PRESCOTT J.K., BARNUM R.A. On powder flowability. *Pharmaceutical Technology*, 2000, 24, 60-84.
2. GUILING X., PING L., MENGHUI L., CAI L., PAN X., DAOYIN L., XIAOPING C. Investigation on characterization of powder flowability using different testing methods. *Experimental Thermal and Fluid Science*, 2018, 92, 390-401.
3. LARRY L. AUGSBURGER, STEPHEN W. HOAG. *Pharmaceutical Dosage Forms Capsules*, 421 pages, CRC Press, London, 2018.
4. FAULHAMMER E. Process understanding and optimization of dosing and filling systems for the production of pharmaceutical hard capsules, Doctoral Thesis, 183 pages, Graz University of Technology, 2015.
5. LETURIA M., BENALI M., LAGARDE S., RONGA I., SALEH K. Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods. *Powder Technology*, 2014, 253, 406-423.
6. LUMAY G., BOSCHINI F., TRAINA K., BONTEMPI S., REMY J. C., CLOOTS R., VANDEWALLE N. Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technology*, 2012, 224, 19-27.
7. CONDOTTA R. Coulabilité des poudres cohésives : mesures aux faibles contraintes, granulaires humides et application à une poudre industrielle, Thèse de Doctorat, 235 pages, Institut National Polytechnique de Toulouse, 2005.
8. LIU L. X., MARZIANO I., BENTHAM A. C., LITSTER J. D., WHITE E., T., HOWES T. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 362, 109-117.

9. FRIDRUN PODCZECL, BRIAN E. JONES. *Pharmaceutical Capsules*, 272 pages, Pharmaceutical Press, London, 2004.
10. POURGHAHRAMANI P., FORSSBERG E. Review of applied particle shape descriptors and produced particles shapes in grinding environments. Part I: particle shape descriptors. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review: An International Journal*, 2005, 26, 145-166.
11. HENTSCHEL M. L., PAGE N. W. Selection of descriptors for particle shape characterization. *Particle & Particle Systems Characterization*, 2003, 20, 25-83.
12. ABHAYKUMAR B. Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders, Thesis, 122 pages, University of Saskatchewan, 2006.
13. PONS M. N., VIVIER H., DELCOUR V., AUTHELIN J. R., PAILLERES-HUBERT L. Morphological analysis of pharmaceutical powders. *Powder Technology*, 2002, 128, 276-286.
14. ZHANG Y ., LIU J. J., ZHANG L., DE ANDA J. C., WANG X. Z. Particle shape characterisation and classification using automated microscopy and shape descriptors in batch manufacture of particulate solids. *Particuology*, 2016, 24, 61-68.
15. MALVERN. Morphologi G3 User Manual, 2013.
16. PHARMACOPEE EUROPEENNE 9.6 (2.9.36) Aptitude à l'écoulement des poudres, 388-391.
17. ABDULLAH E.C., GELDART D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technology*, 1999, 102, 151-165.
18. HAUSNER H.H. Friction Conditions in a Mass of Metal Powder. *International Journal of Powder Metallurgy* 3, 1967, 4, 7-13.

19. FAULHABER. Mesure par appareil de cisaillement annulaire, [image en ligne], <<https://www.faulhaber.com/fr/marches/surveillance-mesure-de-precision/appareil-de-cisaillement-annulaire/>>, (consultée le 15 mai 2018).
20. FREEMAN R.E., COOKE J.R., SCHNEIDER L.C.R. Measuring shear properties and normal stresses generated within a rotational shear cell for consolidated and non-consolidated powders. *Powder Technology*, 2009, 190, 65-69.
21. MALVERN PANALYTICAL. Mastersizer 2000, [image en ligne], <<https://www.malvernpanalytical.com/fr/support/product-support/mastersizer-range/mastersizer-2000>>, (consultée le 12 mars 2018).
22. PHARMACOPEE EUROPEENNE 9.6 (2.9.34) Masse volumique vrac et masse volumique après tassement, 385-387.
23. CAPSUGEL. Xcelolab™ Powder Dispenser User Manual, 85 pages, 2012.
24. VAN SNICK B., DHONDT J., PANDELAERE K., BERTELS J., MERTENS R., KLINGELEERS D., DI PRETORO G., REMON J.P., VERVAET C., DE BEER T., VANHOORNE V. A multivariate raw material property database to facilitate drug product development and enable in-silico design of pharmaceutical dry powder processes. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 549, 415-435.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Functional characterization of powdered Active Pharmaceutical Ingredients and influence on their gravimetric capsule filling

ABSTRACT

Capsules being the second most used pharmaceutical form, capsule filling is a topic of great interest in pharmaceuticals. Recently, gravimetric capsule filling of small amounts of powdered Active Pharmaceutical Ingredients alone, without excipients, has emerged. This new technique could mostly save time during early clinical phases, particularly by dispensing with the formulation step. Powder flow is an important element to be considered due to its very complex behavior, which influences capsule-filling performance. The work presented here studies the flowability of 16 raw materials in relation to their functional characterization. Powder characterization includes particle size and shape, water content, density measurements, angle of repose, compressibility and flow function. Given the large number of variables studied, a multi-variate analysis by Principle Component Analysis is performed to highlight the links between powder characteristics and flowability. The characteristics that have the biggest influence on flowability and capsule-filling performance are angle of repose, flow function and compressibility. Finally, Partial Least Squares regression is performed to predict capsule-filling performance from powder characteristics. The prediction is quite good, but it is important that all of these characteristics be viewed as a whole.

KEY WORDS: Active Principal Ingredients, powder, characterization, flowability, flow properties, physical properties, gravimetric capsule filling, Xcelolab™, PCA, PLSR.

Caractérisation fonctionnelle de Principes Actifs en poudre et influence sur leur mise en gélule par remplissage gravimétrique

RESUME

La gélule étant la deuxième forme pharmaceutique la plus utilisée, les différentes problématiques de mise en gélule sont au cœur de l'actualité pharmaceutique. Récemment, le concept de mise en gélule de petites quantités de Principe Actif en poudre pur, sans excipient, par remplissage gravimétrique a beaucoup émergé. Il s'agirait d'une pratique permettant surtout de gagner du temps lors des phases pré-cliniques, notamment en s'affranchissant des étapes de formulation. Au sein de cette problématique, l'écoulement des poudres tient une place très importante puisqu'il s'agit d'un comportement très complexe qui influence la performance de la mise en gélule. Ces travaux présentent une étude du comportement d'écoulement d'un panel de 16 Matières Premières en poudre, mis en lien avec leur caractérisation fonctionnelle. Cette caractérisation comporte la granulométrie et la morphologie des particules, la teneur en eau, les mesures de densité, l'angle de repos, la compressibilité et la fonction d'écoulement des poudres. Au vu du nombre élevé de variables étudiées, une analyse multi-variée par Analyse en Composante Principale est employée pour tenter de mettre en évidence des liens entre les caractéristiques des poudres et leur comportement d'écoulement. Les caractéristiques ayant le plus gros impact sur l'écoulement des poudres et la performance de leur mise en gélule sont l'angle de repos, la fonction d'écoulement et la compressibilité. Enfin, une régression par Partial Least Squares permet d'appréhender la prédiction de la performance de la mise en gélule selon les caractéristiques des poudres. Cette prédiction est assez bonne, mais elle implique de considérer la globalité des caractéristiques des poudres.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Principes Actifs, poudre, caractérisation, écoulement, propriétés d'écoulement, propriétés physiques, mise en gélule par remplissage gravimétrique, Xcelolab™, ACP, PLSR.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Dr Marc FRANCOIS
