Emission acoustique de poudres pharmaceutiques en cours de compression

Eric Serris, Laurent Périer-Camby, Gérard Thomas, Marie Desfontaines, Gilbert Fantozzi

▶ **To cite this version:**

Eric Serris, Laurent Périer-Camby, Gérard Thomas, Marie Desfontaines, Gilbert Fantozzi. Emission acoustique de poudres pharmaceutiques en cours de compression. Silicates Industriels, 2001, 5-6, pp.67-76. emse-00609843

HAL Id: emse-00609843

https://hal-emse.ccsd.cnrs.fr/emse-00609843

Submitted on 19 Jul 2012

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

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

2001
Sil. Ind. Volume 66 Nr 5-6 67-76

Emission Acoustique de Poudres Pharmaceutiques en Cours de Compression (*)

Eric Serris, Laurent Perier-Camby, Gérard Thomas

Centre SPIN URA CNRS 2021- FR MATS.P.U.2145
Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 158 cours Fauriel 42100 Saint Etienne

&

Marie Desfontaines, Gilbert Fantozzi

GEMPPM, UMR CNRS 5510, INSA de Lyon, 20 av A.Enstein, 69621 Villeurbanne Cedex

Résumé:

Grâce à l'émission acoustique, nous avons essayé de discerner et de comprendre les phénomènes qui se déroulent successivement lors de la compression des poudres pharmaceutiques. Réarrangement, fragmentation et déformation visco-plastique des grains ou des granulés sont les principaux phénomènes qui se déroulent lors de la compression, et à l'origine de l'émission acoustique produite par l'échantillon de matière solide. Des données complémentaires comme les courbes de variation de surface spécifique et de porosité du comprimé avec la pression de compression apportent des indications sur les parties du cycle de compression où la fragmentation -ou la déformation visco-plastique- est majoritaire. Ce travail est illustré à partir de résultats obtenus sur des produits fragmentables, comme l'aspirine ou le saccharose, à l'origine d'une forte émission acoustique, ou sur des produits comme l'amidon, au comportement visco-plastique très marqué, qui génèrent une émission de faible intensité et de faible amplitude.

Abstract:

Measuring acoustic emission, seems to be a useful tool to understand and distinguish phenomena occurring during powder compaction of pharmaceutical products. These phenomena generally considered are granular rearrangement, fragmentation and visco-plastic deformation of grains or granules. Other results such as specific area and porosity evolution versus compaction pressure provide valuable information on domains where whether fragmentation or visco-plastic deformation are predominant. Therefore acoustic emissions can be related with phenomena occurring in the granular medium during compaction. For instance, brittle products like aspirin or saccharose produce strong acoustic emission whereas, starch, with a highly visco-plastic behaviour, produces small intensity acoustic emission.

1 INTRODUCTION

L'émission acoustique dans le domaine des matériaux est un phénomène connu depuis longtemps dans le domaine des fréquences audibles. Par exemple, les claquements d'une poterie au cours du refroidissement ont toujours été le signal de pièces défectueuses. Mais la transition entre ces observations et une étude scientifique des phénomènes d'émission acoustique ne s'est opérée qu'à partir des années 1950 avec les études de Kaiser sur l'irréversibilité de l'émission acoustique [1] .

Depuis lors, l'intérêt porté à l'émission acoustique est croissant, surtout grâce au développement de l'instrumentation analogique/numérique et à l'informatique.

C'est un outil surtout employé en céramique, car c'est une méthode non- destructive pour connaître les défauts des pièces avant le frittage, mais elle est également utilisée pour les produits pharmaceutiques [2]. On l'a utilisé aussi dans des études de cinétique hétérogène pour repérer les ruptures interfaciales des couches d' oxydes formées par oxydation des métaux ou des alliages [3].

L'objet de ce travail consiste à détecter les ondes émises lors de la compression de poudres à l'aide d'un dispositif adéquat et de relier cette émission acoustique aux phénomènes qui ont lieu pendant cette phase de compression. Des études ont déjà été menées sur l'émission acoustique pendant la mise en forme des poudres

(*) présenté aux Journées Annuelles 2000 du Groupe Français de la Céramique du 04 au 06 avril 2000 (Maubeuge).

pharmaceutiques avec des machines industrielles [4] et aussi sur l'émission acoustique des produits pharmaceutiques [5,6] mais ces études n'ont pas permis de discerner les phénomènes qui se déroulent lors de la phase de compression elle même.

Pour pouvoir relier l'émission acoustique aux phénomènes qui se déroulent lors de la compression nous ferons appel à des méthodes complémentaires telles que la mesure de la surface spécifique et de la porosité relaxée.

2. ORIGINE ET CARACTERISATION DE L'EMISSION ACOUSTIQUE [7]

L'émission acoustique ou (E.A) désigne "un phénomène de création d'ondes élastiques transitoires résultant de microdéplacements locaux internes à un matériau" [8].

2.1 Nature des événements à l'origine de l'émission acoustique

Lorsqu'un matériau soumis à des contraintes subit localement une déformation, une partie de l'énergie libérée apparaît sous la forme d'ondes élastiques qui se propagent dans le matériau. L'ensemble de ces ondes constitue l'émission acoustique.

Plusieurs mécanismes peuvent donner naissance à une émission acoustique dans un matériau dense:

- ceux liés à la déformation plastique (mâclage, mouvement de dislocation) donnent lieu à une émission de type continue et de faible énergie.
- ceux liés à la transformation de phase (martensitique en particulier),
- ceux liés à toutes les manifestations de rupture : initiations et propagations de fissures, ruptures ductiles ou de fatigue.

La compression d'une poudre conduit également parfois à une émission acoustique. Les poudres céramiques en particulier présentent assez souvent ce phénomène. Les facteurs macroscopiques externes spécifiques à la compression induisent des phénomènes locaux qui favorisent l'activité acoustique, comme le glissement, la déformation, la fissuration des grains, ou encore les frottements interparticulaires et les frottements poudre/matrice.

D'autres séries de facteurs rentrent en jeu : ceux liés aux contraintes appliquées au matériau ou à la dynamique des contraintes (vitesse de compression, de démoulage) ou ceux fonctions de la nature et de la mise en forme du comprimé (poudre, comprimé, extrudé) ayant pour effets l'initiation et la propagation des fissures.

2.2 Description de la méthode

L'émission acoustique est une technique de contrôle non destructif dont les deux principales caractéristiques sont d'être des méthodes volumiques et dynamiques.

- méthode volumique

Quel que soit le domaine spatial où se produit l'émission acoustique, à chaque instant, l'intensité recueillie est représentative de la somme des contributions des sources sonores réparties dans tout l'échantillon, atténuées d'un facteur dépendant de la distance parcourue dans le milieu traversé et de la position du détecteur. L'intensité dI reçue sur le détecteur à la fréquence ν, à dν près est donnée par:

$$dI(\nu,\nu+d\nu) = \iiint_{vol} i(x,y,z,\nu,\nu+d\nu)\,a(x,y,z,x_0,y_0,z_0,\nu,\nu+d\nu)dV = I(\nu)d\nu$$

i: l'intensité émise par un petit volume dV entre les fréquences ν et dν
a: facteur d'atténuation
x_0,y_0,z_0: coordonnés du détecteur
x,y,z: position de la source

Pour un détecteur enregistrant les fréquences comprises entre ν_1 et ν_2, l'intensité I sera donnée par:

$$I(\nu_1,\nu_2) = \int_{\nu_2}^{\nu_2} dI(\nu) = \int_{\nu_1}^{\nu_2} I(\nu)\,d\nu$$

- méthode dynamique à réponse quasi instantanée.

La détection ne peut se faire qu' au moment où se produit un relâchement des contraintes, ce qui engendre une activité acoustique. Cette détection en temps réel permet de suivre l'évolution des phénomènes au cours du temps, avec un temps moyen de réponse de l'ordre de la microseconde.

2.3 Détection et traitement du signal

Pour détecter l'onde émise, un capteur piézo-électrique est utilisé car celui-ci est omnidirectionnel et sensible à tout type d'onde. Cette propriété est importante, car la nature et la direction de l'onde ne sont pas connues à priori. De plus, l'amplitude de ces ondes peut être très faible ce qui explique l'emploi préférentiel de capteurs piézo-électrique résonnants très sensibles.

2.3.1 Détection du signal

Comme le niveau des signaux électriques peut être très faible, cela nécessite la mise en œuvre d'amplifications

importantes. Afin de conserver un faible bruit électronique deux étages d'amplification sont utilisés:

- Un préamplificateur, placé à proximité immédiate du capteur, est associé à un filtre passe haut pour atténuer les bruits en basse fréquence d'origine mécanique. Il effectue l'amplification (environ 40 dB) et en même temps l' adaptation basse impédance des signaux. Ces derniers peuvent être alors acheminés sur de longues distances sans perturbations majeures.
- Un **amplificateur** à gain variable associé à un filtre passe-haut ou passe-bande permettant d'atténuer les parasites d'origine mécanique, électronique ou thermique.

L'ensemble que nous avons utilisé permet de suivre des signaux de fréquences différentes.

Les ondes arrivent au détecteur en ayant subi des modifications (réflexions, diffusions, atténuations..) dues à la poudre ou aux nombreuses interfaces entre la source et le capteur. Pour cette raison, l'émission acoustique ne permet pas une représentation facile des phénomènes qui se produisent.

2.3.2 Traitement du signal

Il existe deux types d'émission acoustique.

- La première, dite continue, se traduit par une augmentation du bruit de fond. Elle est observable à l'oscilloscope. Elle est généralement associée à un phénomène de déformation plastique au sein du matériau.
- L'autre, dite discrète ou pulsée, traduit une suite aléatoire d'événements de courte durée et d'énergie importante. Ce type d'émission témoigne souvent de l'occurrence de phénomènes comme la fissuration des grains. Après amplification, l'émission discrète se manifeste par une suite de sinusoïdes amorties, appelées **"salves"**.

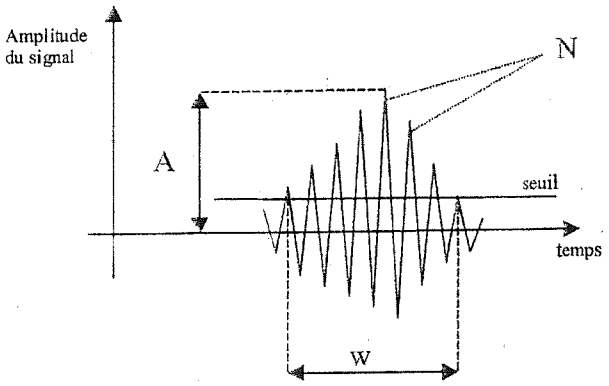


Figure 1: schéma d'une salve

N: nombre d'arches (nombre d'alternances dépassant un seuil préréglé)

A: amplitude maximale

W: durée de la salve

2.3.3 Techniques d'analyses

Deux techniques d'analyse de l'émission acoustique sont utilisées principalement:

a) Le comptage d 'arches ou de salves

Ce traitement consiste à comparer les signaux à une tension de référence appelée seuil que nous avons choisie égale à deux fois la valeur du bruit de fond : chaque fois que le signal dépasse cette valeur, une impulsion, censée être représentative d'un événement significatif (comme la rupture d'un interface) est enregistrée par le compteur. Une courbe croissante du nombre d'impulsions N reçues depuis le départ (t=0) en fonction du temps t est alors obtenue. Elle est appelée courbe de "Comptage de coups ou d'arches". La dérivée de cette courbe donne le nombre de coups par unité de temps.

Le comptage de salves est représentatif de l'activité acoustique tandis que l'analyse des arches apporte une information sur la durée et l'énergie du signal.

Ces analyses sont faciles à mettre en œuvre mais restent assez globales. C'est cette analyse que nous avons utilisée dans le cas de la compression des poudres.

b) Les analyses temporelle et statistique

Ce sont des analyses du profil des salves mises par le capteur sous la forme de signal électrique dont les paramètres caractéristiques sont accessibles (valeur moyenne, valeur efficace, énergie du signal, période....).

Les techniques d'acquisition et de stockage numérique permettent d'obtenir lors de l'enregistrement les paramètres suivants : *amplitude, durée* et l'instant d'arrivée de la salve au capteur.

Relier des phénomènes microstructuraux types à des "signatures acoustiques" particulières est alors possible grâce aux traitements d'analyses suivants.

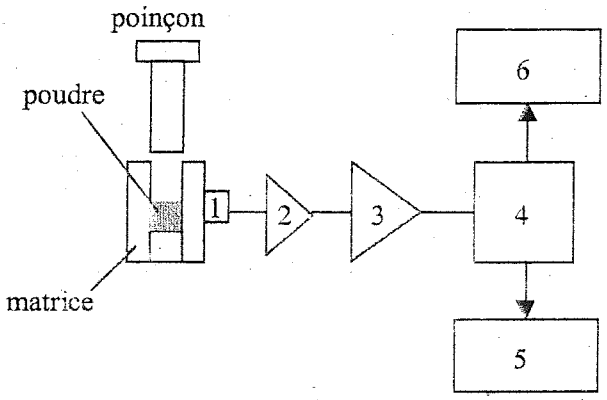
*Par analyse temporelle, l'évolution des paramètres des salves est étudiée en fonction du temps, ce qui permet de détecter le moment où ce système présente un phénomène acoustique particulier.

L'analyse statistique, utilisée pour les phénomènes aléatoires, conduit à la description des fonctions de distributions d'événements. Cette analyse permet surtout de connaître le degré d'endommagement du matériau [5].

D'autres traitements existent comme l' analyse spectrale pour représenter l'activité acoustique en fonction de la fréquence des signaux émis ou même des méthodes permettant de localiser les phénomènes.

2.4 Montage expérimental de l'écoute acoustique

Pour suivre et mieux préciser les phénomènes physiques intervenant lors de la compression de poudres, nous avons essayé de réaliser une étude acoustique des phénomènes qui se produisent lors de cette étape fondamentale de mise en forme. Pour cela, nous avons placé le capteur piézoélectrique contre la paroi externe de la matrice. Ce montage est schématisé sur la figure 2.



1: capteur piézoélectrique (µ30 Euro physical acoustic)
2: préamplificateur (gain 40 dB) +filtre passe bande 200 à 300 kHz (Bruel et Krael model 2637)
3: Amplificateur (gain 30 dB) + filtre passe haut (0.1 à 2 MHz) (Bruel et Krael model 2638)
4: Compteur d'arches ou de salves
5: Contrôle par oscilloscope
6: Acquisition des données

Figure 2: schéma du montage expérimental

Nous avons placé un oscilloscope parallèlement au compteur pour vérifier les signaux transmis à celui-ci. La présence de l'oscilloscope permet ainsi de visualiser les salves, ou une augmentation du bruit de fond, ou encore de vérifier l'absence d'émission. Dans cette étude, nous n'avons pas traité les données fournie par l'oscilloscope.

La presse que nous avons utilisée est une presse instrumentée, pilotée par ordinateur, de marque LLOYD modèle LR 50 K. Cette presse est d'une force maximale de 50 kN. La matrice utilisée est cylindrique de diamètre interne 8 mm et de diamètre externe 54 mm. Elle est toujours lubrifiée intérieurement, avant l'introduction de la poudre, par une solution de stéarate de magnésium dans l'éthanol à 5 $g.L^{-1}$.

Nous avons suivi le mode opératoire suivant. Après la mise en place de la poudre (0.25 ± 0.05 g de poudre tassée par trois petits chocs sur les parois de la matrice), le capteur est fixé sur la matrice. Une graisse assure un continuum de matière entre le capteur plan et la matrice cylindrique. Nous avons observé que les résultats dépendent beaucoup de la position du capteur sur la matrice. C'est pour cela que le capteur a toujours été placé lors des expériences au même endroit, à mi-hauteur du lit de poudre tassée.

Le capteur est relié à un compteur qui analyse les signaux de différentes fréquences. Après des essais préliminaires, nous avons choisi d'analyser les signaux de fréquence comprise entre 0.1 et 2 MHz. En effet, à basse fréquence (inférieure à 0.1 MHz) aucun signal exploitable n'était obtenu, alors que la large gamme de haute fréquence adoptée s'est avérée adéquate pour la plupart des produits étudiés.

La procédure de compression et l'enregistrement de l'émission acoustique sont ensuite déclenchés simultanément. Pendant les différentes phases (montée en pression, palier isobare et descente en pression), une vérification des émissions acoustiques est effectuée sur l'écran de l'oscilloscope. Les comprimés obtenus ont une hauteur d'environ 4 mm. Au final, une courbe d'impulsions en fonction du temps peut être mise en regard avec celle de la contrainte en fonction du temps.

Ces expériences permettent d'enregistrer le nombre de salves ou d'arches, que nous appellerons événements, qui sont à l'origine d'une émission acoustique pendant la compression d'une poudre.

3 Etude de la compression de poudre par émission acoustique

Lors de la compression d'une poudre, différents phénomènes peuvent générer une émission acoustique, les phénomènes liés aux grains comme les frictions grain / paroi ou grain / grain, la fragmentation, la déformation plastique, élastique et viscoplastique ainsi que les phénomènes liés à l'instrumentation comme les frictions poinçon / paroi de la matrice et la déformation de la presse.

Nous travaillons avec une matrice lubrifiée, ce qui permet de minimiser toutes les émissions qui seraient dues aux frictions des grains contre la paroi, tout en détectant les éventuelles frictions grain / grain. De plus, avant le

lancement d'une expérience, nous avons vérifié que l'environnement extérieur de la presse n'émettait pas non plus.

Il ne reste que la friction grain /grain, la fragmentation et la déformation plastique des grains comme sources potentielles d'émission acoustique.

Nous allons essayer de savoir si l'émission acoustique permet de différencier ces phénomènes pendant la compression.

3.1 Etude préliminaire sur un produit pur : l'aspirine

Dans un premier temps, nous allons étudier l'émission acoustique d'une aspirine particulière. Ensuite, nous allons regarder l'influence des paramètres : distribution granulométrique ou la vitesse de compression.

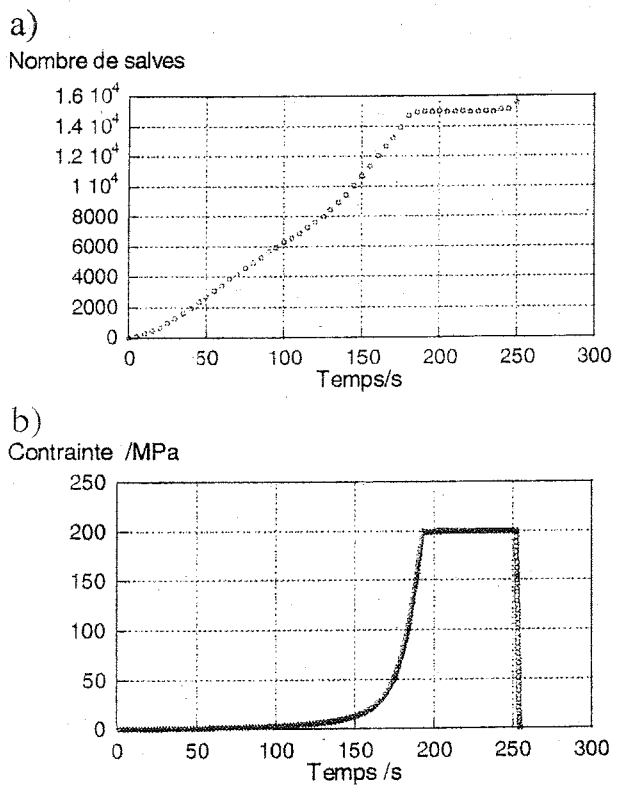


Figure 3:
aspirine AC 360, nombre de salves et contrainte en fonction du temps.

3.1.1 Etude de l'aspirine AC 360

L'aspirine AC 360 est une aspirine cristallisée fournie par Rhône Poulenc Rorer dont la granulométrie est de 360 µm ± 100 µm. Ces grains ont la forme de baguettes.

Les essais d'émission acoustique ont été réalisés selon la procédure de compression suivante. La montée en pression se fait avec une vitesse d'avancée du poinçon de 1 $mm.min^{-1}$ jusqu'à 200 MPa, pression maintenue constante pendant une minute, puis pour la descente en pression la vitesse de remontée du poinçon est fixée à 10 $mm.min^{-1}$. Les courbes obtenues sont présentées figure 3.

La courbe 3a donne le nombre de salves, donc le nombre d'événements à l'origine de l'émission acoustique en fonction du temps.

La courbe 3b présente la contrainte imposée à l'échantillon en fonction du temps. En comparant ces deux courbes, il est possible de déterminer quand se produit l'émission acoustique. Dans l'exemple de cette aspirine, l'émission se termine à 180 secondes ce qui correspond à une contrainte de 100 MPa. Donc, il y a une émission acoustique jusqu'à 100 MPa, puis plus rien jusqu'à 200 MPa.

Si nous traçons la courbe des événements en fonction de la pression, ces observations sont vérifiées. Cette courbe est présentée en figure 4.

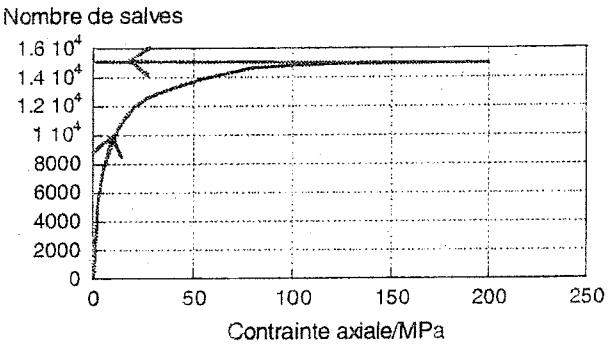


Figure 4:
nombre de salves en fonction de la contrainte axiale pour l'aspirine AC 360

Pour affiner l'exploitation de ces résultats, l'étude de la dérivée de la courbe des événements en fonction du temps donnant la fréquence des salves permet de mieux préciser l'évolution de l'activité acoustique.

Dans la courbe, portée figure 5, nous avons distingué deux phases pendant lesquelles des émissions acoustiques de nature et d'intensité différentes sont observées à l'oscilloscope. La première partie correspond à la zone 0 <

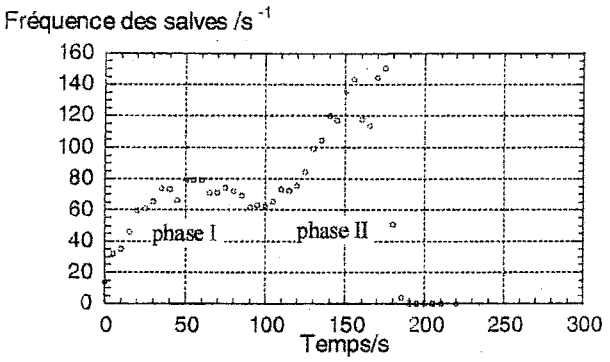


Figure 5:
fréquence des salves en fonction du temps

t < 100 s et donc 0 < P < 5 MPa. La seconde partie est délimitée aussi 100 < t < 180 s et donc 5 < P < 100 MPa.

Dans la première partie (phase I), la contrainte est inférieure à 5 MPa, c'est une zone où le réarrangement granulaire est important car l'empilement granulaire est encore très poreux. Quelques grains peuvent éventuellement aussi se fragmenter.

L'émission acoustique dans cette zone est caractérisée par un grand nombre de salves sur l'écran de l'oscilloscope. En effet, le poinçon avance et les grains se réarrangent facilement sans qu'il n'en résulte une forte augmentation de la contrainte appliquée.

Dans la seconde partie (phase II), l'émission acoustique se produit jusqu'à 100 MPa. Dans cette partie, l'émission acoustique est due majoritairement aux fragmentations et au réarrangements qui en découlent. Un problème se pose car les salves sont bien plus importantes dans la première partie que dans celle-ci, mais cela n'est pas reflété nettement sur la courbe de la figure 5. Il se peut, dans ce cas, que le compteur ne décèle pas toutes les salves, qui sont de nature et d'intensité différentes, et plus rapprochées dans la phase I.

Les courbes de la figure 6 représentant la surface spécifique des comprimés d'aspirine AC 360 (figure 6a) ainsi que la porosité en fonction de la pression de compression (figure 6b) nous apportent des éléments de réponse complémentaires.

Dans la courbe 6b, la surface croît dans un premier temps jusqu'à 60 MPa puis elle diminue. Or, les phénomènes qui font croître la surface spécifique sont la fragmentation des grains, la fissuration intergranulaire ou intragranulaire du comprimé lors de la compression (ou encore des fissurations éventuelles lors de l'éjection du comprimé en fin de cycle, qui ne sont pas détectées de toute manière dans l'expérience).

Ces phénomènes se déroulent donc jusqu'à 60 MPa, ce qui correspond précisément à l'émission acoustique

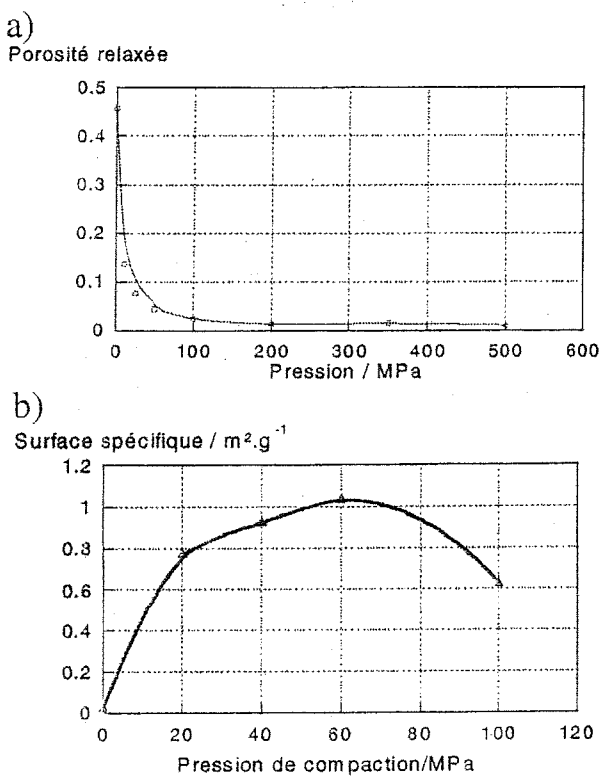


Figure 6:
porosité relaxée et surface spécifique de l'aspirine AC360 en fonction de la pression de compression

observée précédemment. L'autre partie importante de l'émission acoustique enregistrée aux faibles pressions pourrait être attribuée aux réarrangements des grains sans fissuration.

De plus, la courbe de porosité relaxée en fonction de la pression de compression évolue jusqu'à 500 MPa. Or, le phénomène responsable de cette évolution est essentiellement la déformation plastique ou visco-plastique des grains. Cette déformation provoque également des recollements d'interfaces entre grains et s'accompagne également d'une diminution de la surface spécifique en fonction de la pression. Pour l'aspirine étudiée, cette déformation bien réelle n'est pas détectée : émission acoustique nulle entre 100 et 200 MPa.

La conclusion qui peut être tirée de cette première étude de l'émission acoustique de l'aspirine AC 360 est que le réarrangement des grains ainsi que la fragmentation sont à l'origine de l'émission acoustique enregistrée lors de la compression. Celle-ci est représentée par des salves à l'écran de l'oscilloscope et par la courbe croissante du nombre de salves en fonction du temps. De plus, la

déformation visco-plastique de l'aspirine ne crée pas d'émission acoustique, ou reste d'intensité très limitée.

3.1.2 Influence de la vitesse de compression

Nous avons choisi l'aspirine AC 360 comme produit test. Nous avons étudié trois vitesses de compression différentes.

Pour chacune de ces trois vitesses d'avancée du poinçon, les courbes d'émission acoustique (et celle des contraintes en fonction du temps) sont différentes. Les courbes d'émission acoustique, non présentées ici, indiquent que plus la vitesse est lente et plus l'émission acoustique est forte.

La vitesse de compression joue donc un rôle sur l'émission acoustique et toutes les études ultérieures seront menées pour une vitesse de compression donnée de 1 $mm.min^{-1}$.

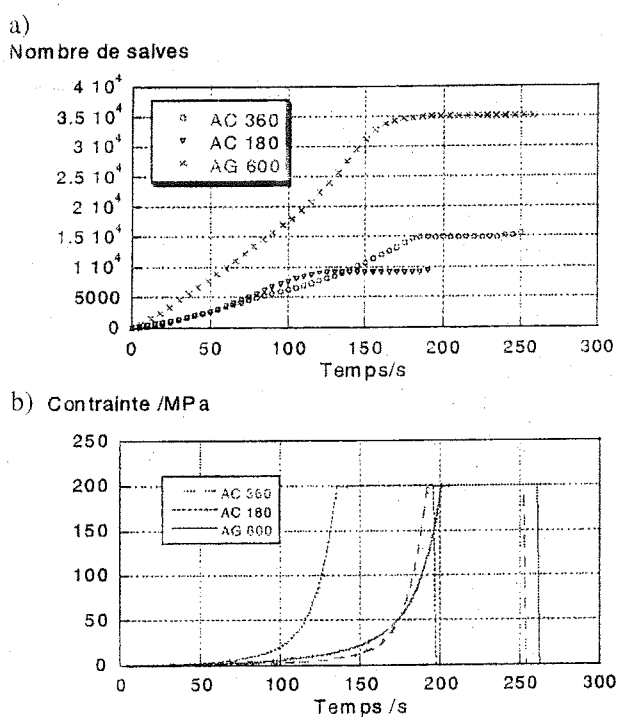


Figure 7:
nombre de salves et contrainte axiale des trois aspirines en fonction du temps.

3.1.3 Influence de la taille des grains de l'aspirine

Après avoir étudié le cas de l'aspirine AC 360, regardons maintenant l'influence de la taille des grains de l'aspirine. Nous avons étudié dans ce but l'aspirine AC 180 (aspirine cristallisée dont la taille vaut 180 ± 60 µm) et l'aspirine AG 600 (aspirine granulée dont la granulométrie est de 600 µm ± 300µm). Toutes ces aspirines sont fournies par Rhône Poulenc Rorer.

Pour ces essais, la vitesse d'avancée du poinçon est fixée à 1 $mm.min^{-1}$ jusqu'à une contrainte égale à 200 MPa, maintenue constante pendant une minute. Les résultats sont présentés figure 7.

L' allure de ces trois courbes, en coordonnées nombre de salves/contrainte axiale, est sensiblement la même. L'émission acoustique est achevée pour une contrainte qui est de 85 MPa ± 15 MPa pour les trois aspirines.

Mais des différences existent au niveau du déroulement de l'émission acoustique. L'étude des fréquences des salves (figure 8), permet de dire que les aspirines AC 360 et AG 600 présentent une émission acoustique plus intense (que celle de l' AC 180) et en deux parties. Dans une première partie la contrainte est inférieure à 5 MPa et le réarrangement des grains est prépondérant. La seconde partie jusqu'à 85 MPa, où la fragmentation des grains est la plus importante, notamment pour l'AG 600 dont les granulés se désagrègent. La fragmentation des grains d'aspirines AC 360 est attestée par les courbes de la figure 6.

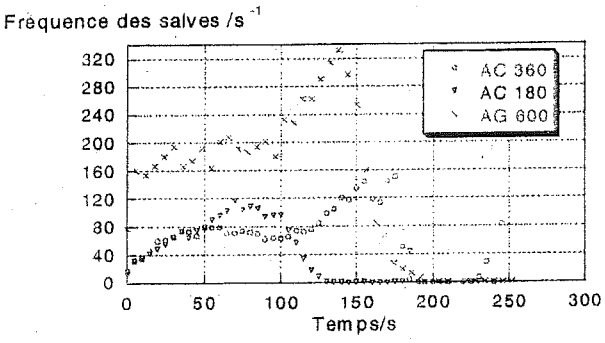


Figure 8:
fréquence des salves pour les trois aspirines

Pour l'aspirine AC 180, l'émission acoustique est plus faible et ne peut être décomposée en deux parties. Une explication possible de ce phénomène est que l'aspirine AC 180 est la plus petite et la moins coulable. Le réarrangement des grains initiaux serait alors plus difficile et ne pouvant s'opérer qu'après fracture des grains. L'émission acoustique serait alors un peu plus faible et unique. La granulométrie de l'aspirine a donc une influence notable sur l'émission acoustique.

Il semble que l'émission acoustique, dans le cas de l'aspirine, permette de discerner les phénomènes qui se déroulent lors de la compression. En effet, la déformation viscoplastique des grains ne génère pas d'émission acoustique, tandis que la fragmentation et les réarrangements de grains sont à l'origine d'une forte

émission acoustique avec de nombreuses salves observées à l'oscilloscope.

3.2 Influence de la nature des produits purs

Nous allons examiner maintenant si la compression d'autres poudres pharmaceutiques, de nature différente, peut aussi être à l'origine d'émission acoustique. Nous avons étudié l'émission acoustique pour trois types de produits pharmaceutiques différents, des amidons, du saccharose et du kétoprofène.

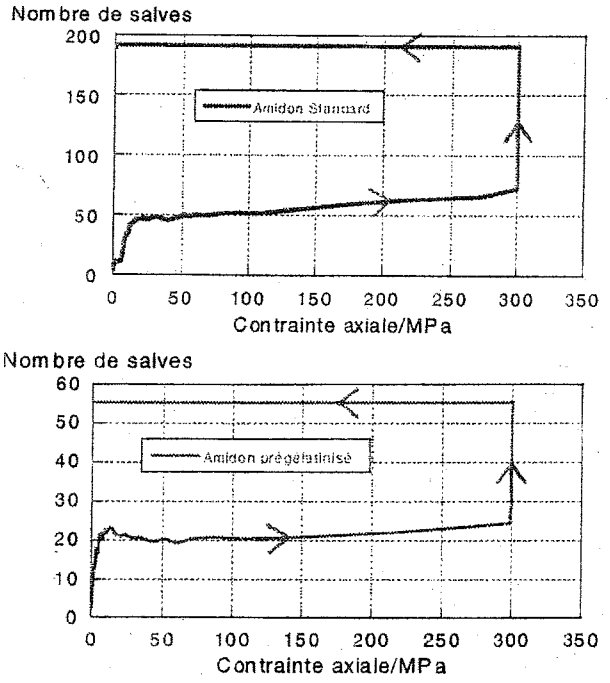


Figure 9:
nombre de salves en fonction de la contrainte axiale pour les amidons CS et PGS

3.2.1) Les amidons

Dans un premier temps, nous avons étudié l'émission acoustique d'un excipient qui est peu fragmentaire : l'amidon. Deux types d'amidon ont été étudiés, un amidon standard (CS) dont la granulométrie est centrée sur 26µm et un amidon prégélatinisé (PGS) dont la granulométrie est centrée sur 125µm. Ces deux amidons sont fournis par la société « Roquette frères ».

La compression est effectuée avec une vitesse d'avancée du poinçon de $1mm.min^{-1}$ jusqu'à une contrainte de 300 MPa, maintenue constante pendant une minute. Les courbes obtenues sont présentées figure 9.

La première différence avec l'aspirine est que pour les amidons, le nombre d'événements comptabilisés est bien plus faible (cent fois moins d'événements par seconde que pour l'aspirine). De plus, sur l'écran de l'oscilloscope, des salves sont observées pour l'aspirine alors que ce n'est pas le cas pour les amidons.

La seconde différence est que l'émission acoustique se déroule pour l'aspirine jusqu'à une pression de 100 MPa environ alors que pour l'amidon une émission faible à lieu pour des valeurs supérieures à 150 MPa, et notamment durant le palier de pression. Cette petite émission acoustique, qui n'a pas été accompagnée de salves sur l'écran de l'oscilloscope, pourrait être due au caractère visco-plastique de l'amidon.

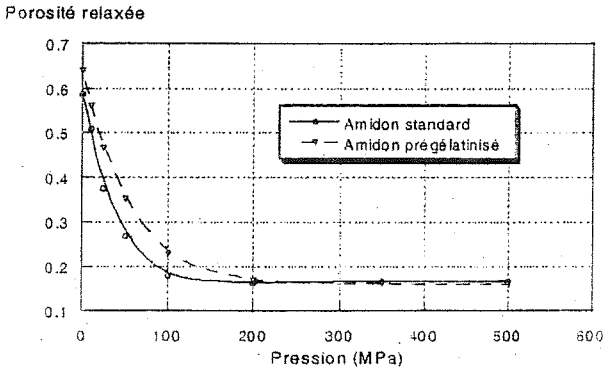


Figure 10:
Porosité relaxée en fonction de la pression de compression pour les amidons

Les courbes de la porosité relaxée des comprimés d'amidons en fonction de la pression sont données figure 10. Elles présentent un palier où la porosité reste constante pour des pressions de compression supérieures à 200 MPa. Ainsi, le caractère visco-plastique de l'amidon est à l'origine d'une augmentation du bruit de fond, significative d'une petite émission acoustique.

3.2.2 le saccharose

Nous avons choisi d'étudier ensuite l'émission acoustique d'un excipient, le saccharose S2, produit commercialisé par la firme « NP pharm » sous le nom de suglets (g). la granulométrie de ce saccharose est comprise entre 425 et 500µm.

Pour le saccharose S2 l'émission acoustique donne les résultats représentés figure 11 avec une vitesse d'avancée du poinçon de $1mm.min^{-1}$ jusqu'à une contrainte de 200 MPa, contrainte maintenue constante pendant une minute.

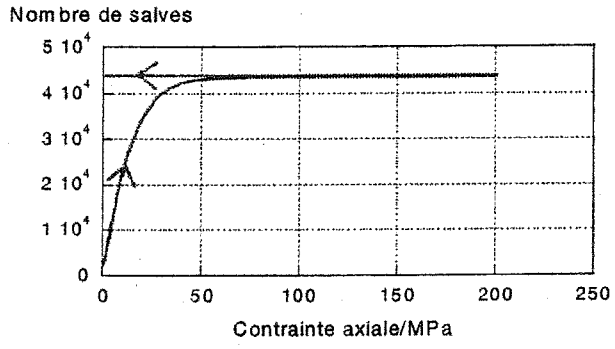


figure 11:
nombre de salves du saccharose S2 en fonction de la contrainte axiale

Cette émission acoustique est terminée pour une contrainte de 70 MPa environ et a été accompagnée de salves à l'écran de l'oscilloscope. D'après ce qui a été vu précédemment, pour l'aspirine, la fragmentation et le réarrangement des grains du saccharose S2 se dérouleraient jusqu'à cette limite. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons suivi l'évolution des surfaces spécifiques en fonction de la pression de compression (figure 12).

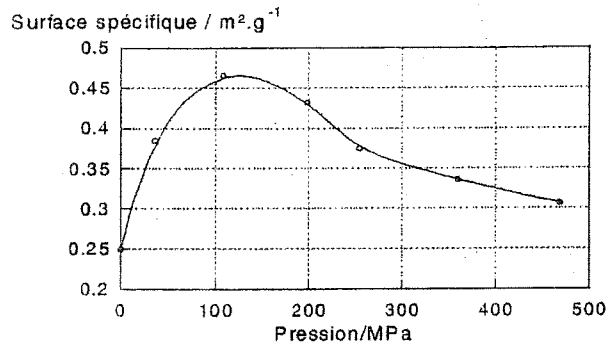


figure 12:
surface spécifique du saccharose S2 en fonction de la pression de compression

La courbe est dans un premier temps croissante jusqu'à une pression de 80 MPa puis décroît. Or, le phénomène qui fait croître la surface spécifique des comprimés est la fragmentation des grains ou la fissuration du comprimé. Ces phénomènes se déroulent majoritairement jusqu'à 80 MPa environ.

Pour le saccharose S2, il est donc justifié comme dans le cas de l'aspirine d'attribuer une forte émission acoustique à la fragmentation et au réarrangement des grains.

3.2.3 le kétoprofène

Des essais ont été réalisés à partir d'un autre principe actif, le kétoprofène, associé à 30 % en masse d'acide stéarique sous une forme sphérique appelée KS2. C'est un produit monotaille de diamètre égal à 500 µm ± 20 µm.

Ce kétoprofène KS2 est fourni par Rhône Poulenc Rorer. Les résultats des essais d'émission acoustique, pour les mêmes conditions de compression que le saccharose étudié précédemment, sont représentés en figure 13.

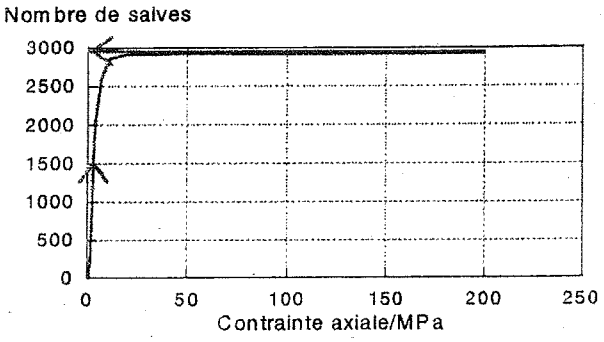


figure 13:
nombre de salves pour le kétoprofène KS2

L'émission acoustique est achevée pour une contrainte de 20 MPa. Il est à noter que le nombre de salves est moindre que pour les aspirines ou que pour le saccharose S2.

Observons maintenant l'évolution de la surface spécifique en fonction de la pression de compression, représentée sur la courbe de la figure 14.

L'évolution de la surface spécifique est très faiblement croissante jusqu'à 25MPa. Cette observation semble confirmer les conclusions de l'étude des produits précédents.

Ainsi, l'émission acoustique peut être considérée comme un moyen de discerner les phénomènes qui se déroulent lors de la compression des poudres pharmaceutiques. En effet, les produits comme l'aspirine ou le saccharose, qui sont fragmentaires, sont à l'origine d'une forte émission acoustique accompagnée de salves. Les produits comme les amidons, au comportement visco-plastique marqué, génèrent une faible émission se traduisant par une simple augmentation du bruit de fond.

3.3 Etude d'un mélange aspirine/amidon

Nous avons réalisé des mélanges avec 50 % en masse d'aspirine AC 360 et d'amidon CS pour étudier l'incidence de cet ajout sur la fragmentation de l'aspirine.

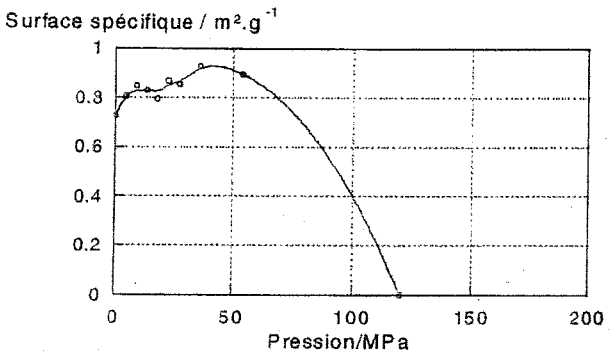


figure 14:
surface spécifique en fonction de la pression de compression pour le kétoprofène KS2

Nous avons réalisé des essais avec une vitesse d'avancée de poinçon de 1 $mm.min^{-1}$ jusqu'à une pression de 200 MPa maintenue constante pendant une minute. Les résultats sont représentés sur la figure 15.

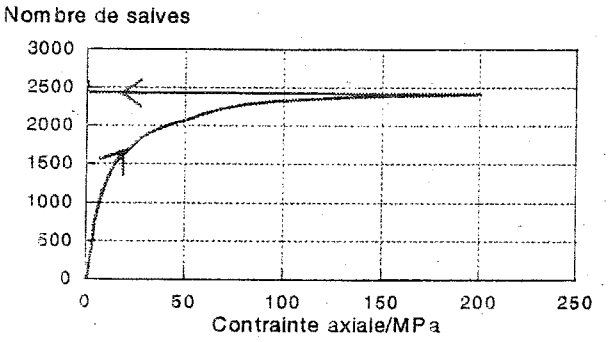


Figure 15:
nombre de salves du mélange aspirine AC 360 / amidon CS en fonction de la contrainte axiale

La différence entre l'émission acoustique obtenue pour ce mélange et celle obtenue pour l'aspirine AC 360 seule est que le nombre de salves est plus élevé pour l'aspirine (5 fois plus élévé). De plus, l'émission acoustique s'achève pour une pression limite de 130 MPa pour les mélanges tandis que pour l'aspirine seule la pression est de 80 MPa.

Comme nous avons un mélange comprenant 50 % en masse d'aspirine et que les particules d'amidon sont plus petites , il existe beaucoup moins de contacts entre les grains d'aspirine que lorsque celle-ci est prise seule. En admettant que les frottements entre les grains d'aspirine et d'amidon soient à l'origine d'émission acoustique bien plus faible que les frottements aspirine - aspirine, on interprète facilement le fait que le nombre de salves soit plus faible dans le cas du mélange.

Une étude plus poussée des mélanges serait nécessaire pour préciser l'influence de la fraction massique de l'amidon dans le mélange sur l'émission acoustique enregistrée.

4 CONCLUSION

Le réarrangement des grains ainsi que la fragmentation semblent être à l'origine d'une émission acoustique spécifique. Celle ci est représentée par des salves à l'écran de l'oscilloscope et par la courbe croissante des nombres d'événements en fonction du temps. De plus, la déformation plastique ou visco-plastique crée peu d'émission acoustique (augmentation faible du bruit de fond).

L'analyse de l'émission acoustique est donc une technique adaptée pour distinguer la nature des phénomènes se déroulant successivement lors de la compression: réarrangement granulaire, fragmentation et déformation plastique.

Pour poursuivre cette étude, il faudrait analyser les salves observées sur l'écran de l'oscilloscope, et étudier des réponses à des fréquences différentes. Ces renseignements pourraient être utiles et permettraient de pousser plus loin l'étude des phénomènes qui se déroulent pendant la compression des poudres.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Non destructive Testing Handbook, P.Mc Intrie et R.K Miller Edition, vol 5, ,1987,

[2] P.J.Rue, P.M.R.Barkworth, P.Ridgway-Watt, P.Rough, D.C.Sharland, H.Seager, H.Fisher, International journal of pharmaceutics (1979),1, 1, 2-5

[3] D.Coddet, J.F. Chretien, G.Beranger, CR Acad.Sci.,(1976) ,282C, 815 d'après G.Beranger, J.C.Colson, F.Dabosi, Corrosion des matériaux à Haute température, Les éditions de Physique 1985), p 246

[4] J.Salonen, K.Salmi, A.Hakanen, E.Laine, K.Linsaari, International Journal of Pharmaceutics 1997, 153, 257-261

[5] M.J.Waring, M.H.Rubenstein, J.R.Howard, International Journal of Pharmaceutics 1987, 40, 15-22

[6] M.J.Waring, M.H.Rubenstein, J.R.Howard, International Journal of Pharmaceutics 1987, 36, 26-29

[7] G.Kerboul, "Etude de l'endommagement des produits céramiques crus par émission acoustique", Thèse de doctorat, INSA Lyon 1992

[8] Norme française AFNOR A09-350

[9] A.A. Pollock, Non destructive Testing, 1973, p264-269