



METHODES DE CARACTERISATION PHYSIQUE D'UNE POUDRE

Master de spécialité Pharmacie Industrielle et Cosmétologie

Professeur KOFFI Armand Angely

OBJECTIFS

- **Décrire les différentes étapes de la genèse d'une poudre**
- **Expliquer les différentes propriétés d'une poudre**
- **Acquérir les principes des méthodes d'analyses du comportement global d'une poudre**

I. Genèse du solide : GENIE DE LA CRISTALLISATION

La cristallisation

- **changement d'état:**

- phase gaz ou liquide → solide de structure organisée = cristal
- en 2 étapes : la nucléation et la croissance

- **objectifs :**

- séparation, purification
- mise en forme → qualité des cristaux répond à la fonctionnalité du produit (granulométrie, morphologie, faciès, propriétés d'écoulement, couleur...)

- **3 types de cristallisation :**

- en phase gazeuse
- en bain fondu
- en solution (le plus courant)

a. Procédés de cristallisation

- **Cristallisation** : au départ une solution saturée
 - Evaporation
 - Refroidissement
- **Précipitation** : au départ deux liquides mélangés
 - Réaction
 - Basculement

Le profil de solubilité du soluté permet de déterminer le procédé de cristallisation.

B. Nucléation

- C'est l'étape d'apparition des cristaux (germination)
- Elle détermine :
 - le nombre de grains préparés
 - La taille finale des grains
 - Leur faciès
- 3 manières de former des germes, on distingue la nucléation 1^{ère} (homogène et hétérogène) et 2^{ème}
- Facteurs influençant la nucléation :
 - température, agitation, présence d'impuretés, ...
 - sursaturation

C. La croissance et autres phénomènes

- **Croissance** : transfert de matière sur les cristaux existants
- **Agglomération** : cristaux de taille $<10-50\mu\text{m}$ s'agglomèrent
- **brisure** : phénomène mécanique dû aux chocs contre les parois, au cisaillement par l'agitateur, pour les cristaux de taille $> 200 \mu\text{m}$
- **inclusion** : La solution est emprisonnée dans le cristal en croissance (induit phénomène de motage)
- **Mûrissement d'oswald** : évolution des cristaux en l'absence de sursaturation, due aux différences de solubilité;

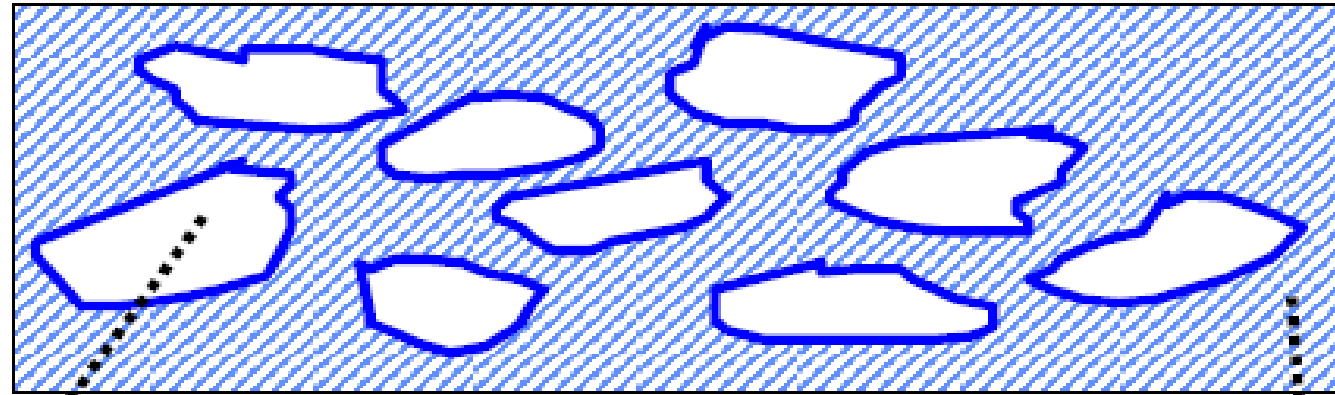
Etape de cristallisation: résumé

- **Cristallisation est un phénomène complexe**
- **Importance des conditions de cristallisation :**
 - **température, agitation, présence d'impureté**
 - **Concentration**
 - **Procédé**
- **De nombreux paramètres à maîtriser afin de bien orienter la cristallisation dans le but d'obtenir un produit fonctionnel;**
- **Modélisation du procédé de cristallisation.**

II. LES Poudres, Notions générales

QU'EST CE QU'UNE POUDRE ? (SOLIDES DIVISES)

MILIEU BIPHASIQUE



PHASE DISPERSÉE
→ **SOLIDE**

PHASE CONTINUE
→ **FLUIDE**

Du monocrystal à la poudre

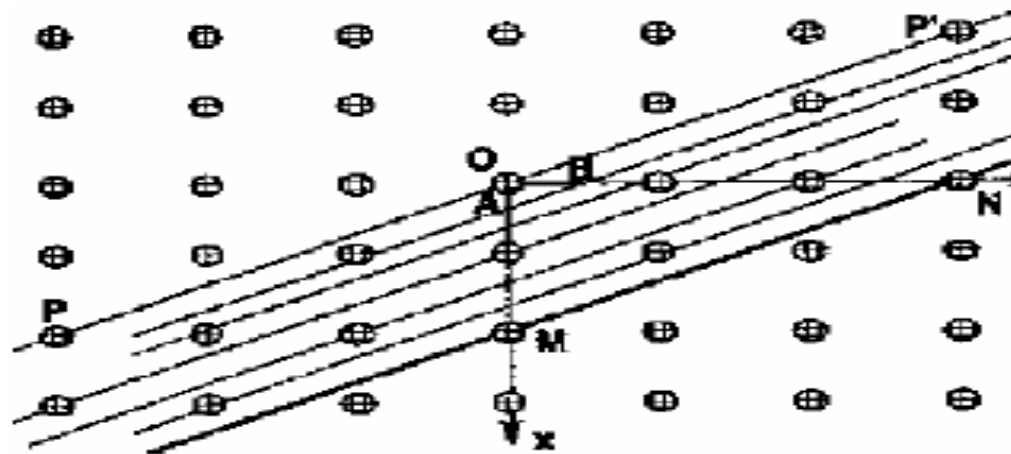
- ❖ **Texture d'un solide massif** : distribution des orientations respectives des zones cristallines sur une surface (facies)
- ❖ **Particule** : agrégat ou agglomérat
- ❖ **Texture d'une poudre** : assemblage géométrique de grains (échelle macro, résulte de forces inter et intra -grains)
- ❖ **Granule ou grain** : ensemble agrégé de grains élémentaires de nature différente :
 - 500 μm
 - composition bien définie constante durant tout le procédé

Du monocrystal à la poudre

☐ Particules monocristallines

- **cohésion de l'édifice** : liaison ionique , liaison métallique, liaison covalente, liaison moléculaire
- **réseaux et systèmes cristallins**
- **caractérisation par diffraction de rayons**

exemples : si ou Al_2O_3



... sans défaut

Du monocrystal à la poudre

□ Du monocrystal à l'agrégat : cohésion inter-cristallites

- grain : généralement polycristallin,
- juxtaposition de domaines élémentaires de matière
- chaque domaine soudé au voisin fortement, de différentes façons.

Les grains polycristallins : association de petits monocristaux (cristallites) totalement ou partiellement attachés les uns aux autres par des joints rigides.

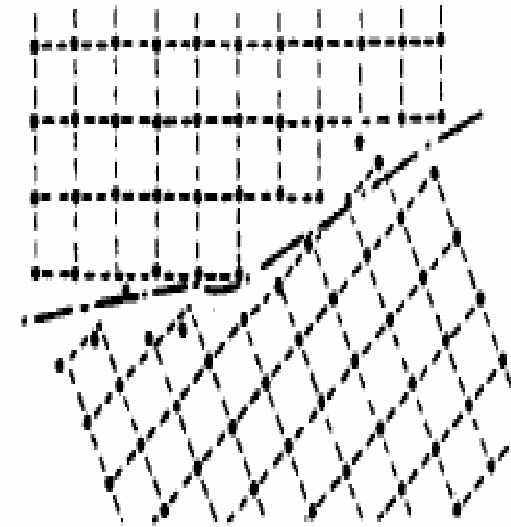
- Cohésion des contacts inter-cristallites : contacts plutôt face-face.
- Assemblées appelées **agrégats**.

Du monocristal à la poudre

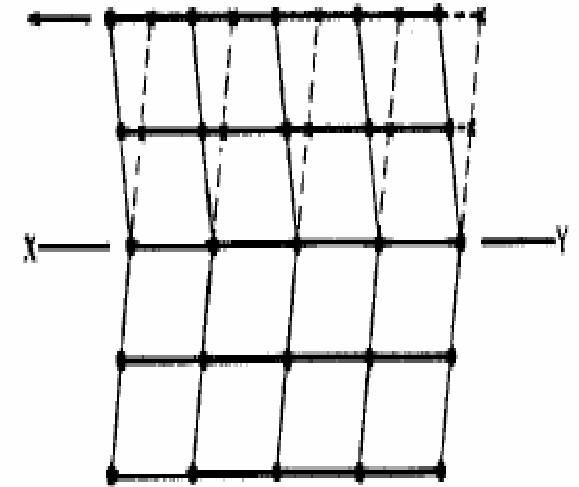
□ **Du monocristal à l'agrégat** : cohésion inter-cristallites

défauts surfaciques (2D) :

- résistance mécanique
- joint de grain : volume libre important
 - . cohésion diminue (fragilité)
 - . corrosion préférentielle aux joints de grains



Joints de grains



Mâcles

Du monocrystal à la poudre

□ De l'agrégat à l'agglomérat :

– cohésion inter grains

Diverses formes possibles de cohésion entre agrégats :

- VDW
- Électriques
- Capillaires ...

Du monocrystal à la poudre

□ De l'agglomérat à la poudre

cohésion agglomérat-agglomérat => poudre

- liaisons faibles plutôt dans poudres fines (< 30 à $50 \mu\text{m}$)
- porosité énormes (> 0.98) et fortes surfaces spécifiques
- nombre de contacts/grain : 2 ou 3 maxi
- ex. Noir de fumée, fumée de silice : 150 kg/tonne
- mauvaise coulabilité, comportement collectif des grains

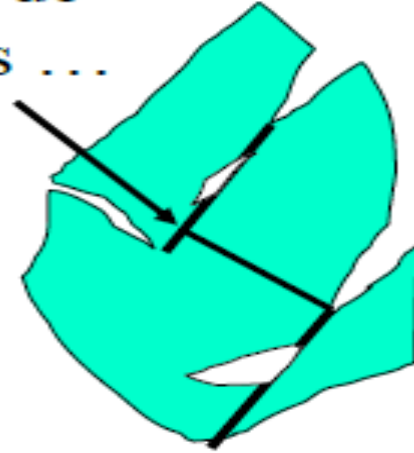
PHASE DISPERSÉE SOLIDE

Défauts cristallins

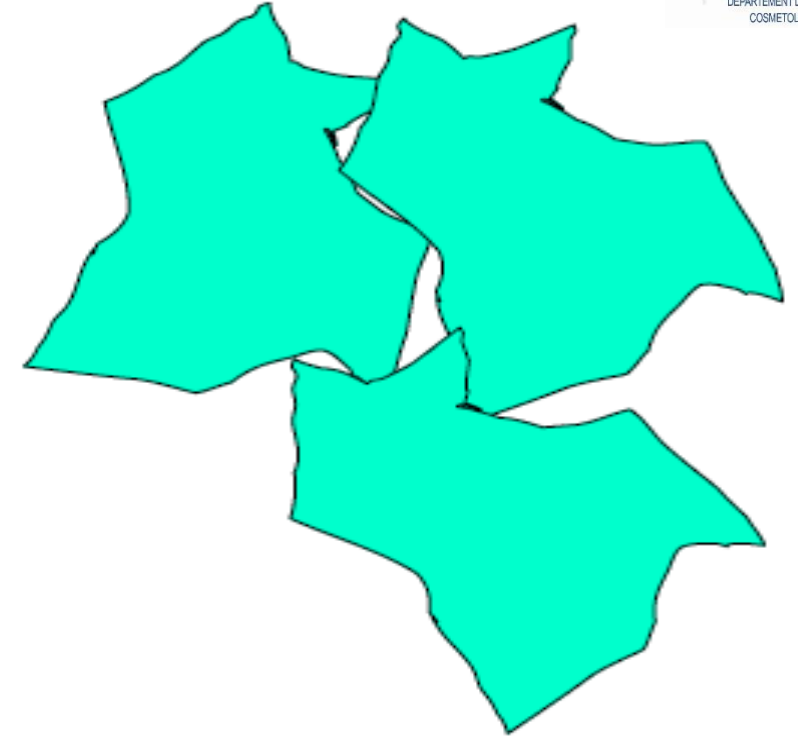


**Grain élémentaire
(macrocristal)**

Joint de Grains ...



**Agrégat
Cohésion physico-
Chimique très
énergétique**



**Agglomérat
Assemblage lâche
Cohésion faible**

Quelques μm

Quelques 100^{aines} μm

TAILLE

Poudre = dispersion de particules solides dans un gaz (= phase continue)

Poudre totalement aérée : interactions infiniment lâches

**Toute Sollicitation (tassement) : génère des interactions
→ Cohésion et énergie de séparation**

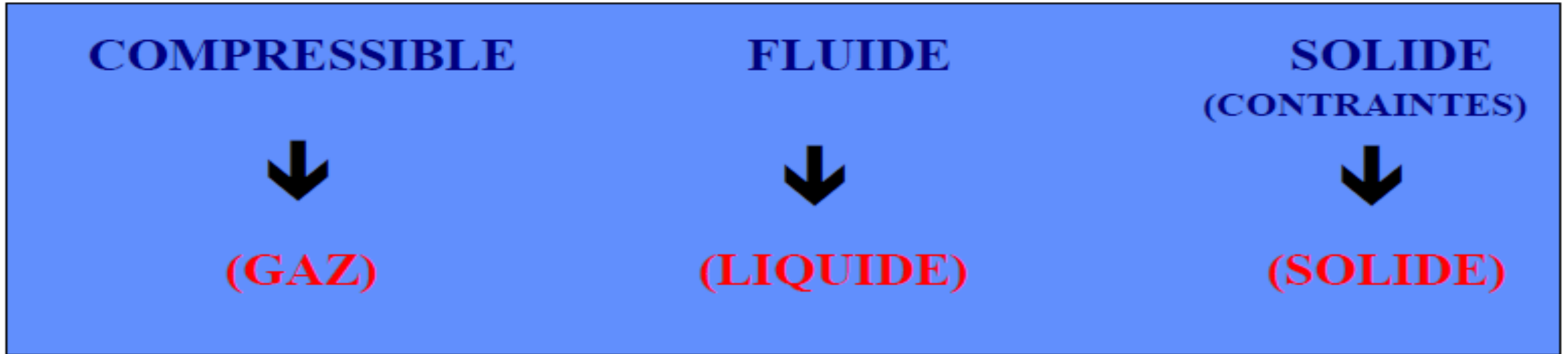
Mais il existe aussi :

- 1 phase gazeuse immobile (pores)
- +/- 1 phase liquide adsorbée (humidité)

Retentissent aussi sur les propriétés des poudres

Poudre = Hétérogénéité +++++

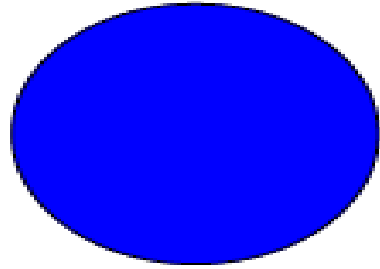
UNE POUDRE = **PROPRIETES PARTICULIERES**



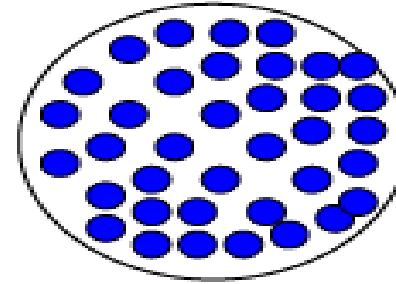
4^{ème} ETAT DE LA MATIERE

III. Analyse granulométrique des systèmes granulaires

QU'APPELLE T'ON FINES ET GROSSES



Grain



Fines

Technique de mesure ?

Conditionnalité de la mesure ?

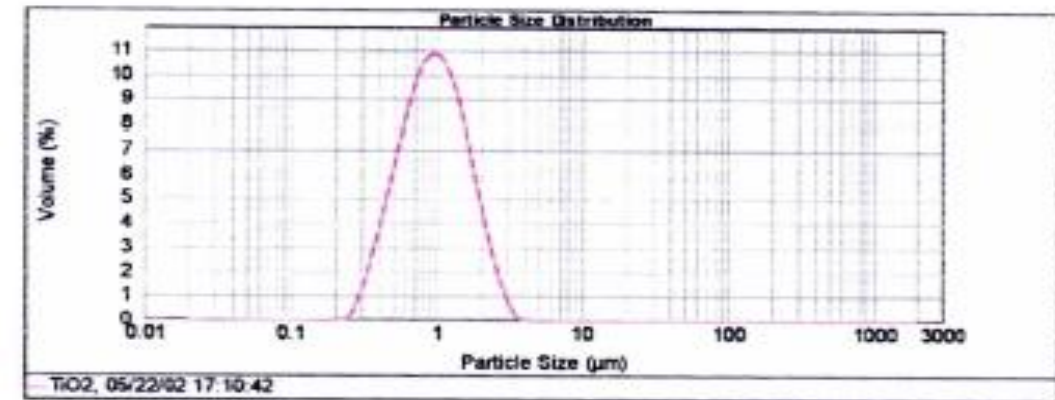
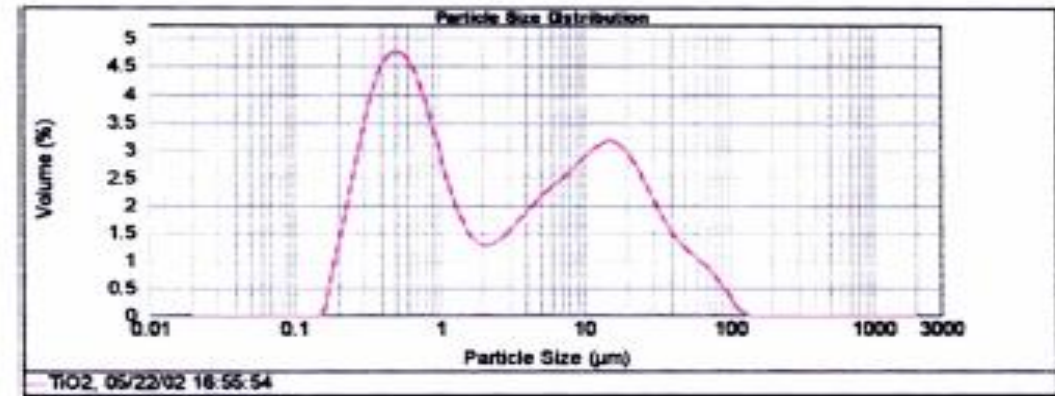
Distribution granulométrique ?

- en nombres
- en surface
- en volume

Analyse Granulométrique

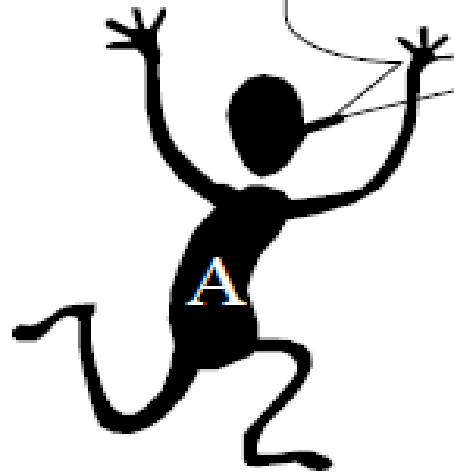
TiO₂

- $D_v \pm 0,84 \mu\text{m}$.
- Deux méthodes de dispersion dans l'eau:
 - agitation.
 - ultrasons

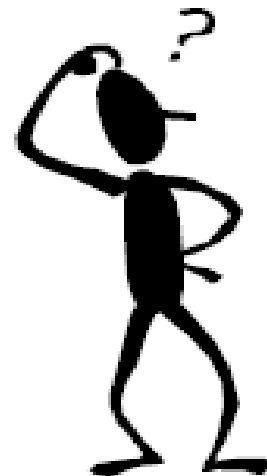
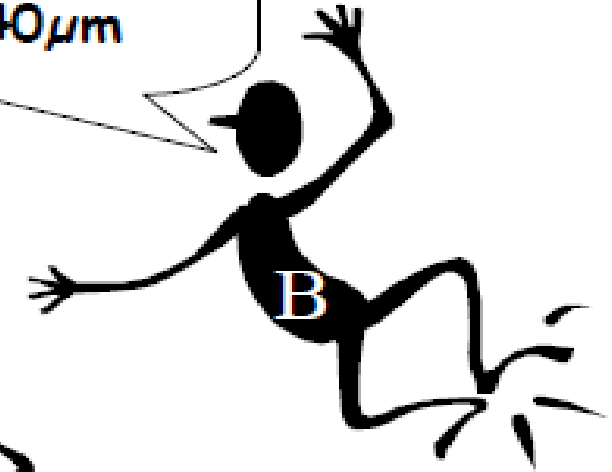


Un dilemme fréquent....

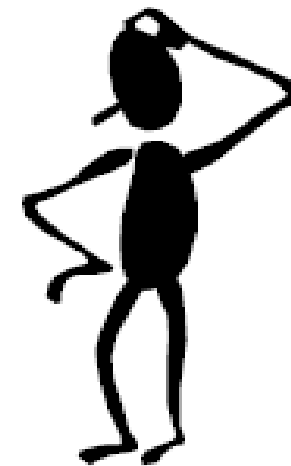
J 'ai mesuré la
taille des
particules, je
trouve $80\mu\text{m}$



Moi aussi, j 'ai
mesuré la taille des
particules. Tiens,
je trouve $40\mu\text{m}$



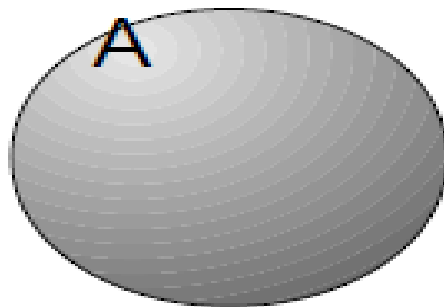
Forme?
Méthode ?
Moyen ?



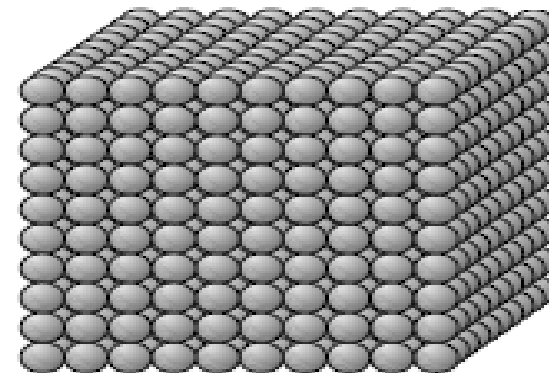
Différences de Granulométrie

Une seule particule de 100- μm (A) contient la même quantité de matériaux que mille particules de 10- μm p (B):

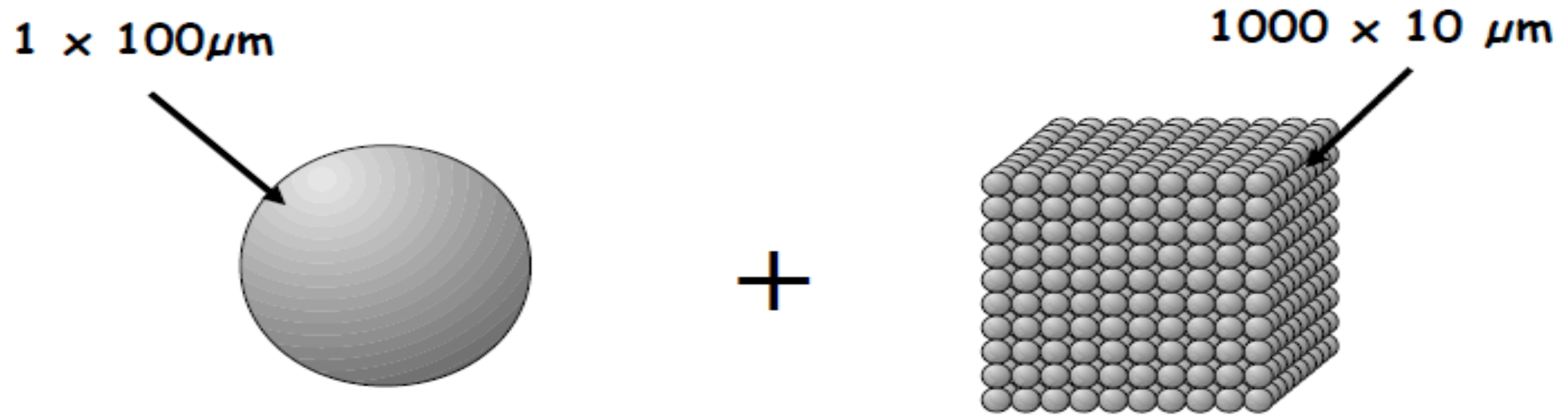
	A	B
Total number	1 particle	1000 particles
Diameter	100 μm	10 μm
Surface area	31,400 μm^2	314,000 μm^2
Total volume	524,000 μm^3	524,000 μm^3



B



Le diamètre moyen d'un mélange de volumes égaux de particules de $100 \mu\text{m}$ et $10 \mu\text{m}$

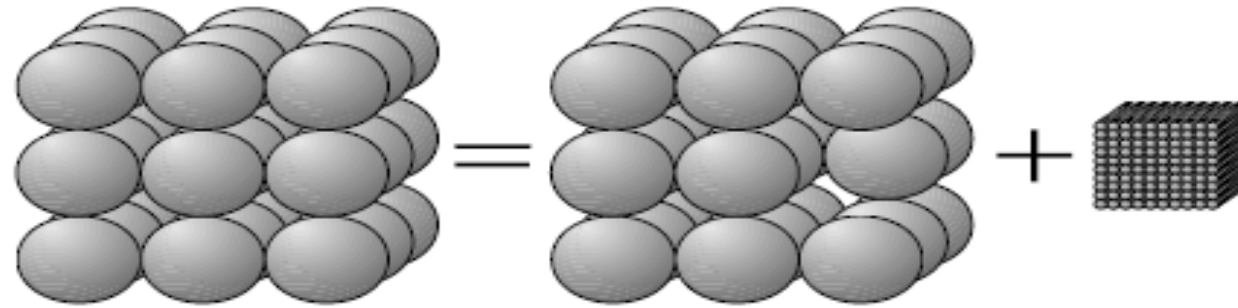


Diamètre moyen en nombre. = $10.1 \mu\text{m}$

Diamètre moyen en surface. = $18.12 \mu\text{m}$

Diamètre moyen en volume ou masse. = $55,0 \mu\text{m}$

Effets de la fragmentation d'une seule particule



Une particule
 représente 3.7%
 du volume total

	Système initial	Fragmenter 1 particule	Changement
Nombre	27 particules	1026 particules	+ 3700%
Surface	847,800 μm^2	1,161,800 μm^2	+ 37%
Volume	1,41 x 10 ⁶ μm^3	1,41 x 10 ⁶ μm^3	0%
Diamètre en nombre	100.0 μm	12.3 μm	- 87.7%
Diamètre en volume	100.0 μm	96.7 μm	- 3.3%

ANALYSE GRANULOMETRIQUE DE SOLIDES DIVISES

Mesure de la taille d'une particule

- Aspects méthodologiques
- Aspects instrumentaux

Etude de la distribution de taille

- Représentation de la distribution
- Evaluation de grandeurs moyennes

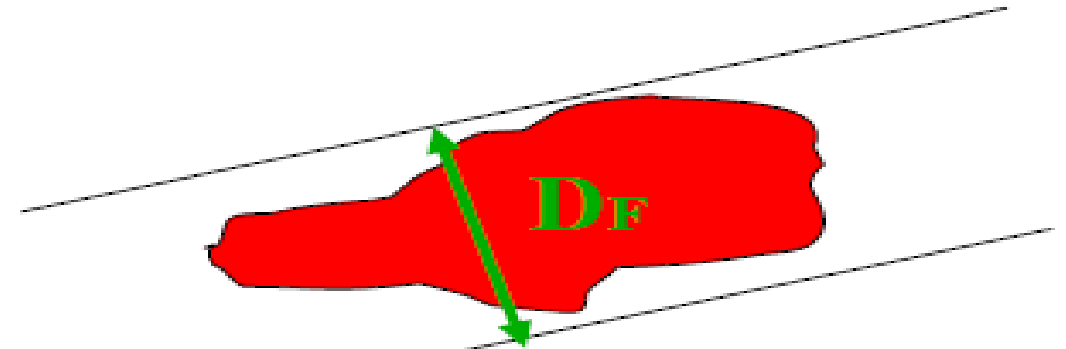
Problématique de la détermination de la taille d'une particule ?

Différents types de diamètres:

Exemples:

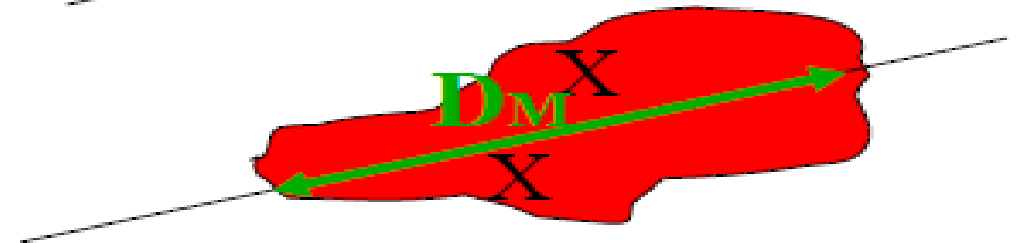
Diamètre de Féret:

Distance de deux axes tangents
// à une direction arbitraire



Diamètre de Martin:

Longueur du segment Interne
// à une direction arbitraire
Partageant la particule en deux
Domaines de même surface



Un grand nombre de définitions possibles.....

ANALYSE GRANULOMETRIQUE POUR UN ENSEMBLE DE PARTICULES

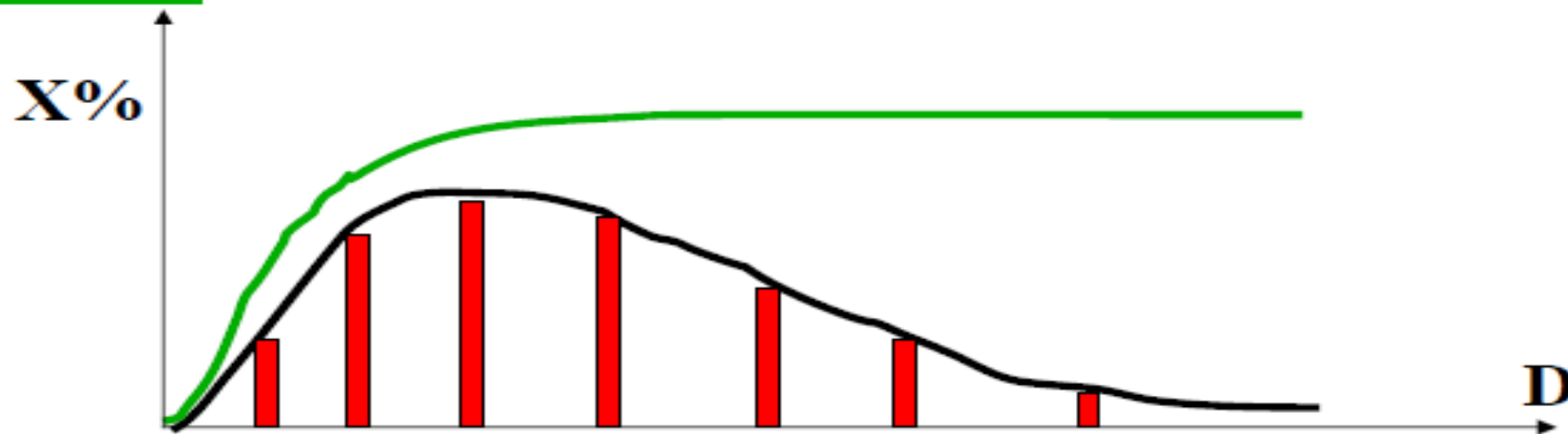
Distribution granulométrique:

Représentation de la proportion des particules en fonction des diamètres

→ Représentation discrète (histogramme par classes)

→ Continue

→ cumulée.



ANALYSE GRANULOMETRIQUE POUR UN ENSEMBLE DE PARTICULES

Selon le sens de la proportion ($X\%$)

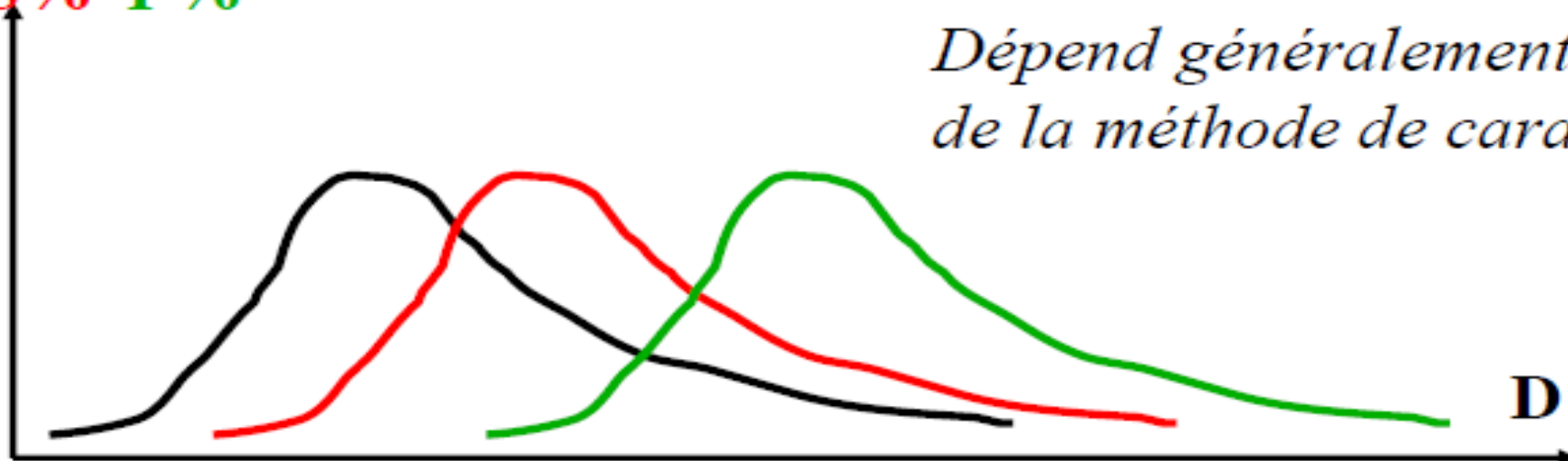
La distribution granulométrique peut être en :

-Nombre ($N\%$)

-Surface ($S\%$)

-Volume, ou masse ($P\%$)

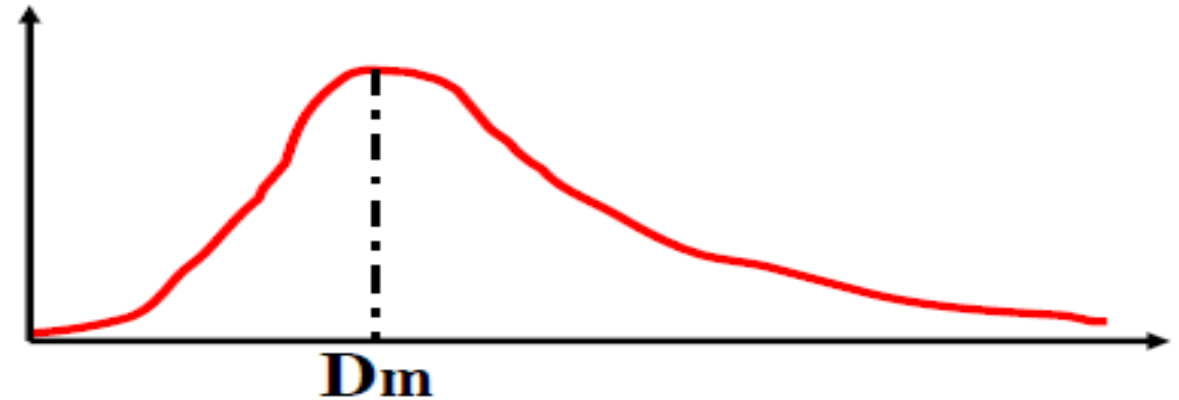
$N\%$ $S\%$ $P\%$



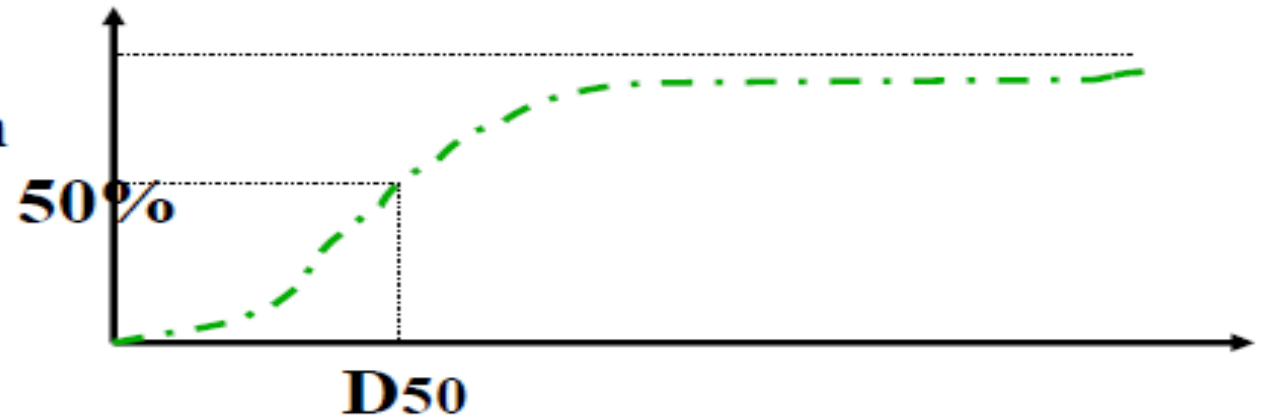
Dépend généralement de la méthode de caractérisation

LES DIAMETRES MOYENS

Le mode:
diamètre le plus probable



La médiane: D50
Déterminée sur la distribution cumulée



Possibilité de définir des déciles: exemples **D10, D90...**
Les déciles sont utiles pour caractériser la dispersion :
 $D_{90} - D_{10}$

LES DIAMETRES STATISTIQUES MOYENS

Moyenne arithématique: $D(1,0) = \frac{\sum N_i \cdot D_i}{\sum N_i}$

Moyenne surface/nombre: $D(2,0)^2 = \frac{\sum N_i \cdot D_i^2}{\sum N_i}$

Moyenne volume/nombre: $D(3,0)^3 = \frac{\sum N_i \cdot D_i^3}{\sum N_i}$

Diamètre de Sauter: $D(3,2) = \frac{\sum N_i \cdot D_i^2 \cdot D_i}{\sum N_i \cdot D_i^2}$

Diamètre de De Brouckère: $D(4,3) = \frac{\sum N_i \cdot D_i^3 \cdot D_i}{\sum N_i \cdot D_i^3}$

LES PRINCIPALES TECHNIQUES

Microscopies (granulométrie absolue)



Tamissage (granulométrie apparente)



Sédimentation (granulométrie conditionnelle)



Compteur Coulter (granulométrie conditionnelle)



Diffraction laser (granulométrie conditionnelle)



Diffusion laser (granulométrie conditionnelle)



0,1 1 5 10 50 100 500 μm



ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR MICROSCOPIE

- **Observation directe** des particules : granulométrie absolue, mais visualisation à 2 dimensions....
- Nécessité d'évaluer un nombre important de particules (Minimum 500)
- Représentation d'une distribution en nombre
- Possibilité d'automatisation par **analyse d'image**



ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR TAMISAGE

- **Passage à travers un empilement de tamis de tailles de mailles décroissantes**
- **Détermination de la distribution par pesées (Distribution en masse)**
- **Normalisation des tamis (souvent maille en mesh: nb de mailles par pouce)**
- **Limites:**
 - forme irrégulière des particules**
 - Particules friables**
 - Hygrométrie**
 - Colmatage (< 80µm)**

ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR TAMISAGE

Appareils à mouvement circulaire
et / ou vibratoire

Possibilité de travailler en voie sèche
ou en voie humide



ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR SEDIMENTATION

Relation entre la taille et la vitesse de sédimentation

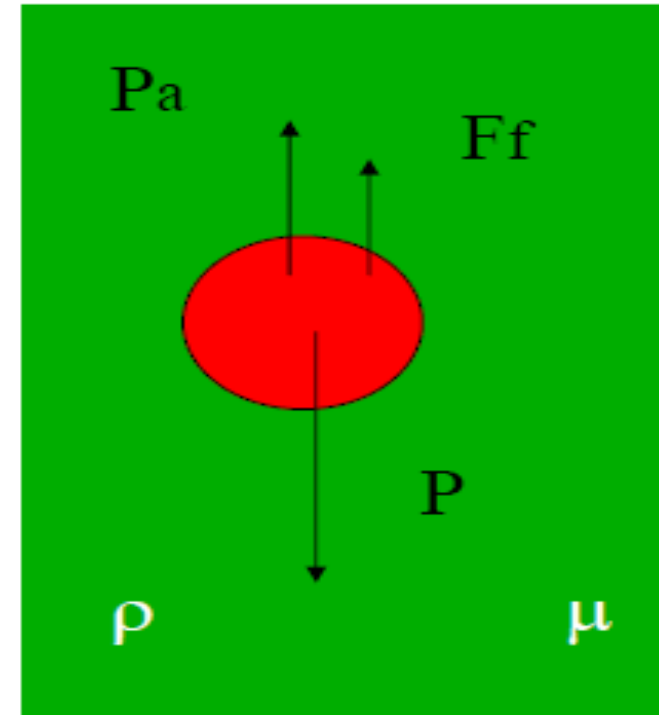
Conditions de validité:

Particule sphérique
Régime laminaire

$$P - P_a = \frac{4 \pi R^3 (\rho_s - \rho_l) g}{3}$$

$$F_f = 6 \pi \mu R V$$

$$D_{st}^2 = \frac{18 \mu V}{(\rho_s - \rho_l) g} \quad \mathbf{D_{st} = \text{Diamètre de Stokes}}$$



ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR SEDIMENTATION

Appareil: Photo-sédimentographe:
mesure de la vitesse par lecture optique

Limite inf:

μm : mvt brownien

Limite sup:

régime turbulent
pour les grosses part.

Exemple: 50 à 100 μm dans l'eau



ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR MESURE D'IMPEDANCE (Compteur Coulter)

Au départ technique de dénombrement de globules sanguins (1956)

Principe :

- L'échantillon est dispersé dans un électrolyte
- Le passage d'une particule dans un orifice reliant deux régions contenant une électrode, modifie l'impédance entre électrodes.

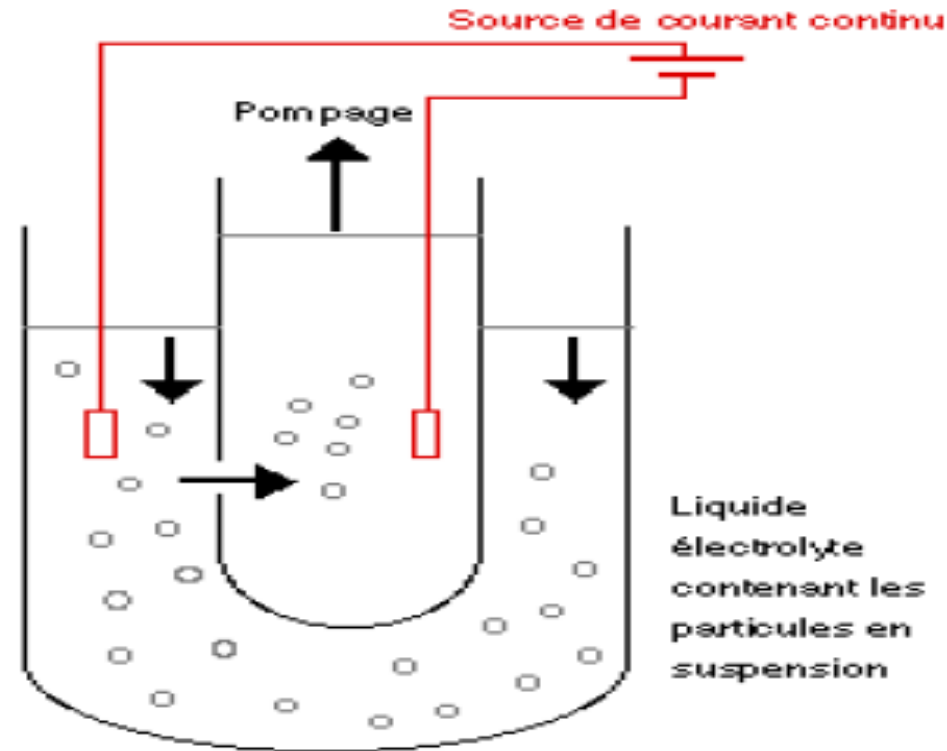
Granulométrie conditionnelle: validité d'un modèle physique reliant la taille à la variation d'impédance.

ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR MESURE D'IMPEDANCE (Compteur Coulter)

Mesures relatives
après étalonnage
(pour chaque orifice)

Domaine de mesure:
1 μm à 500 μm

Limite expérimentale:
mise en suspension
des particules



L'orifice doit être adapté aux particules:
Particules : 2% à 50% du diamètre de l'orifice

Modélisation de l'impédance

$$Z = \frac{\rho_l V (1 - \rho_l / \rho_s) \{1 - (1 - \rho_l / \rho_s) S/A\}^{-1}}{A^2}$$

Avec:

v volume de la particule

S= surface projetée

A= section de l'orifice

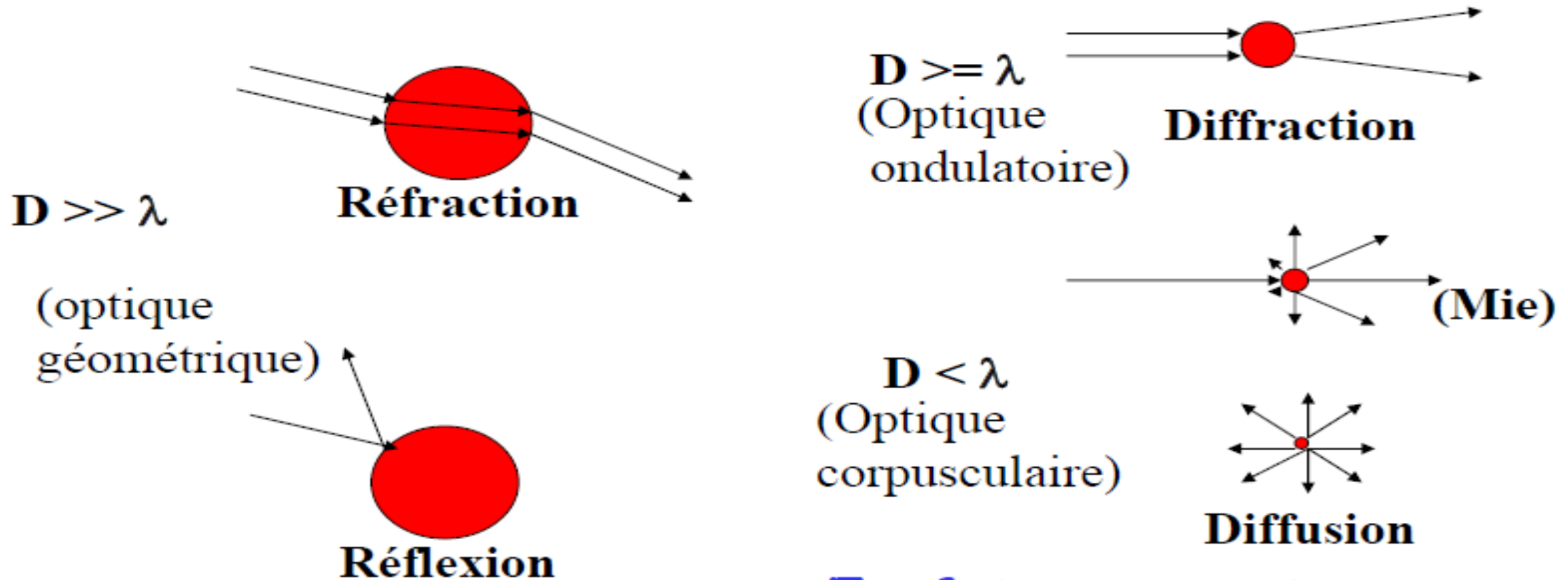
ρ_l = résistivité de l'électrolyte

ρ_s =résistivité de la particule.

Approximation: Variation d'impédance proportionnelle au volume de la particule.

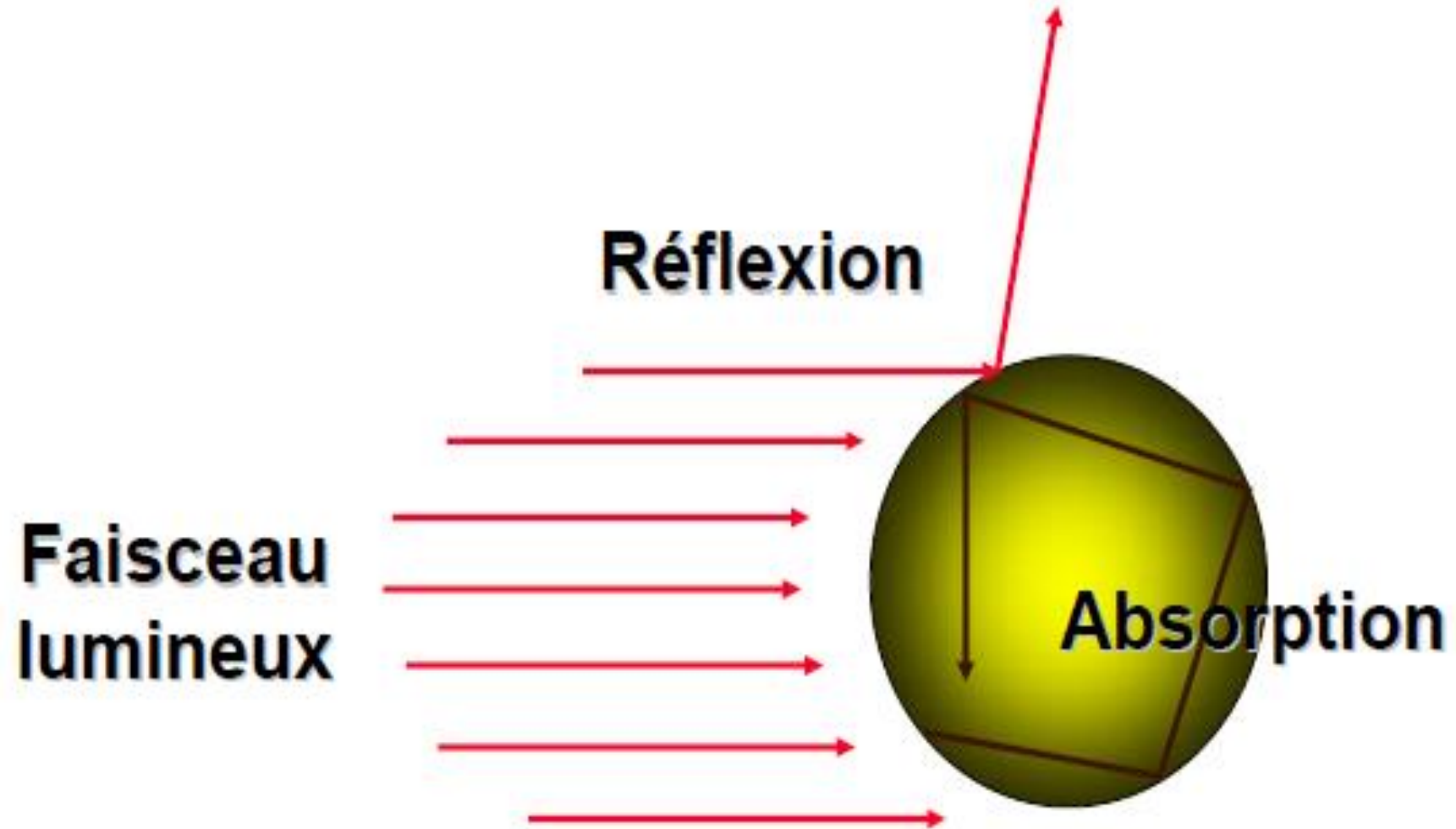
ANALYSE GRANULOMETRIQUE PAR INTERACTION AVEC UNE ONDE LUMINEUSE

Interaction de la lumière avec la matière:

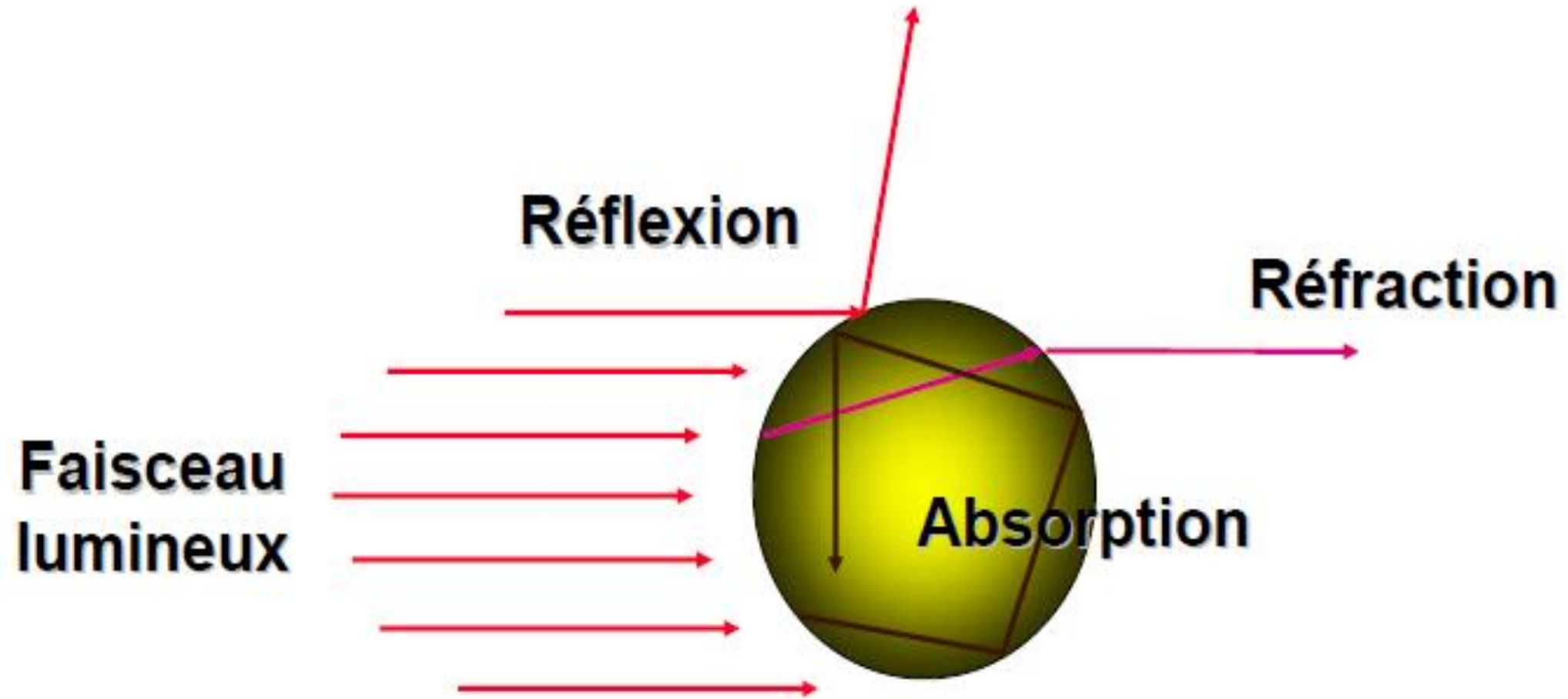


En fait un continuum
entre diffraction et diffusion

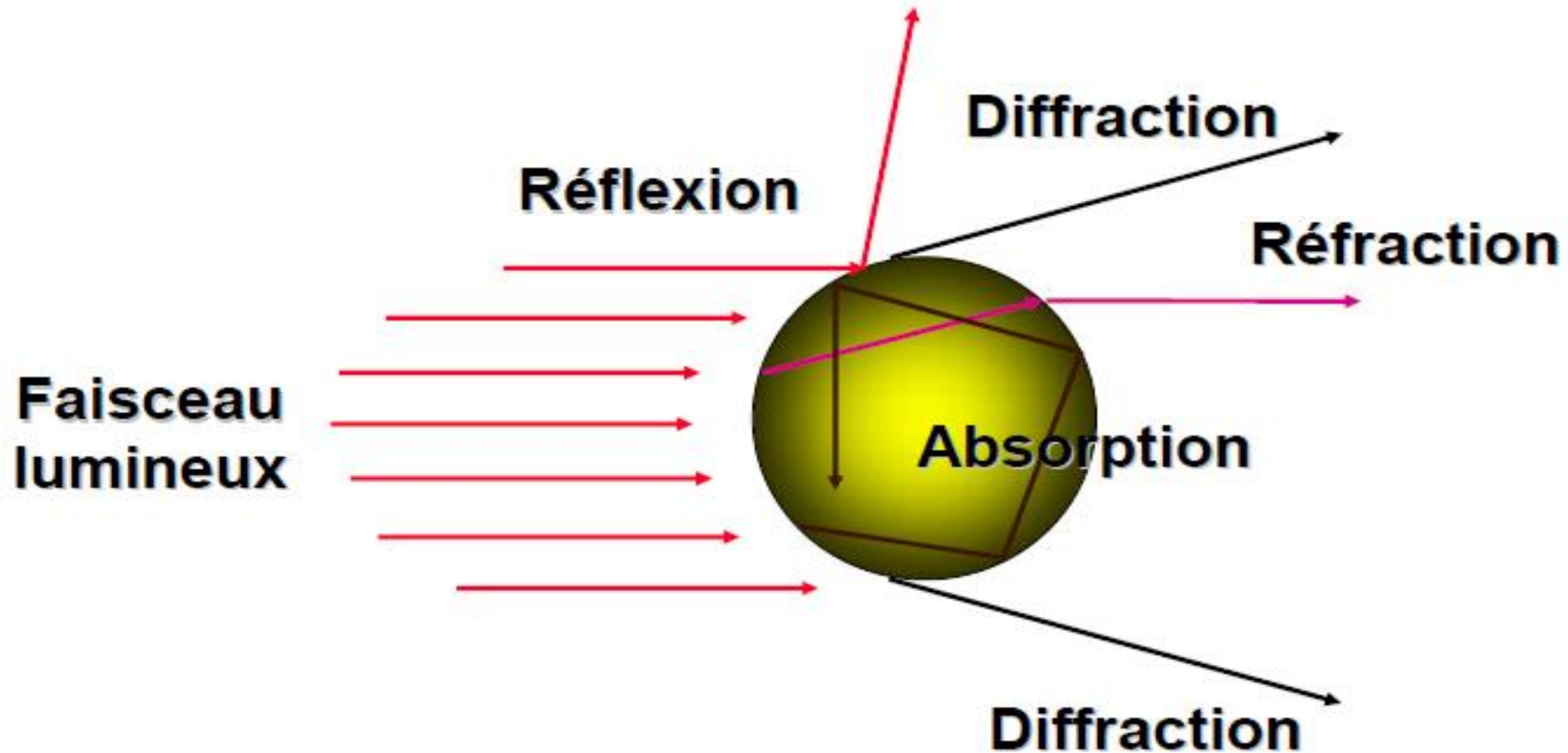
Interactions lumière/matière



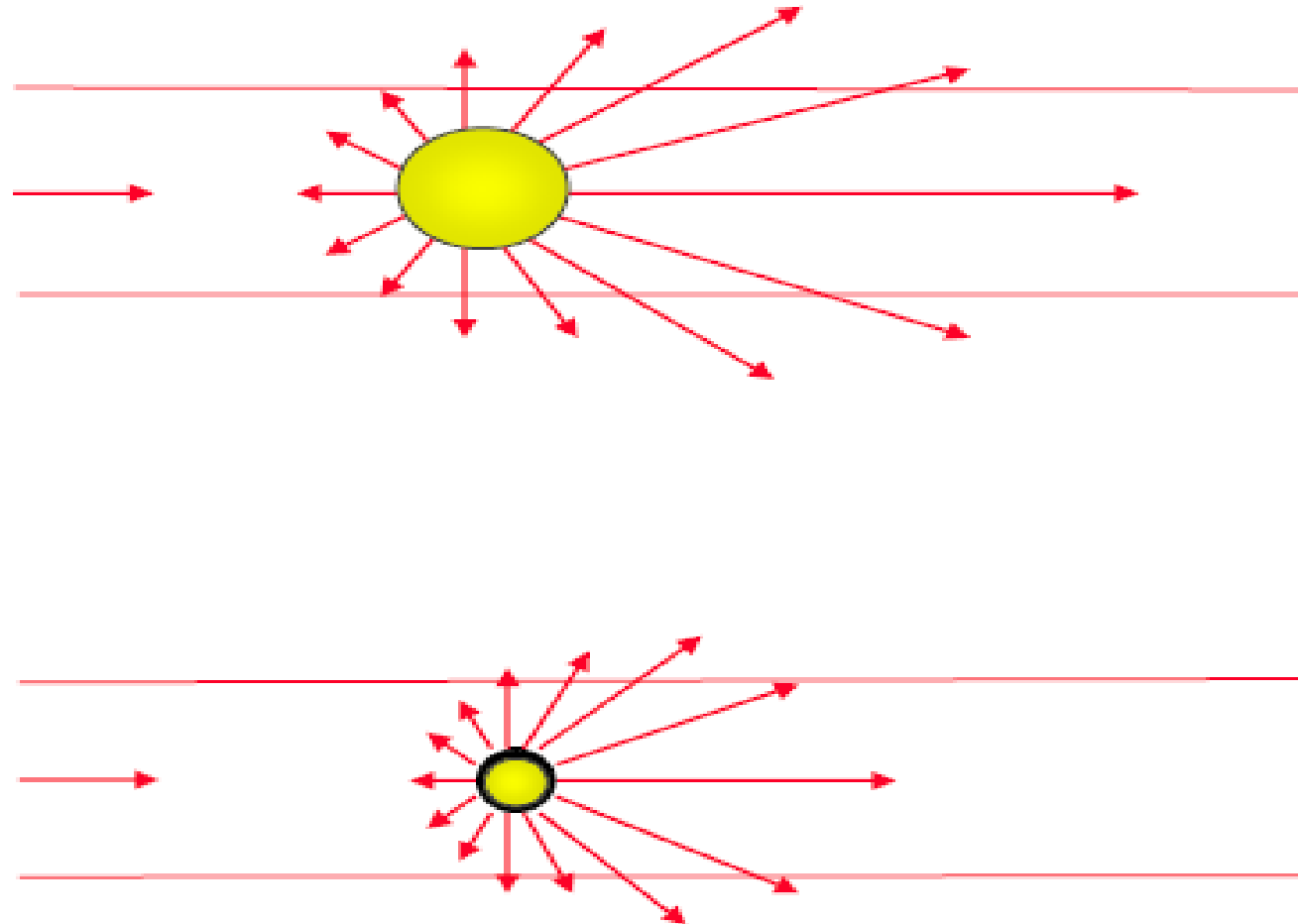
Interactions lumière/matière



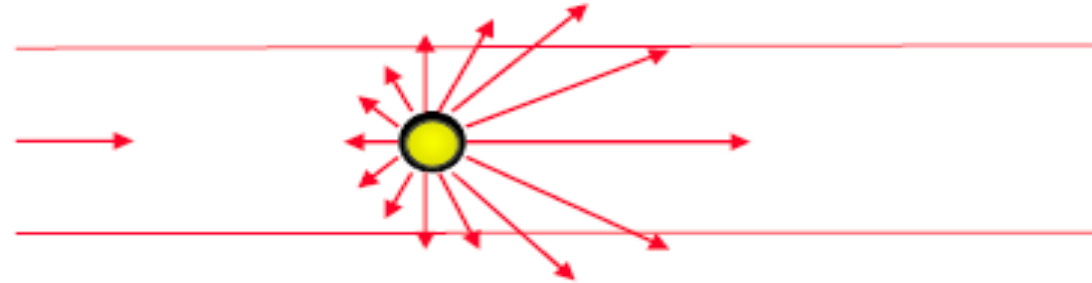
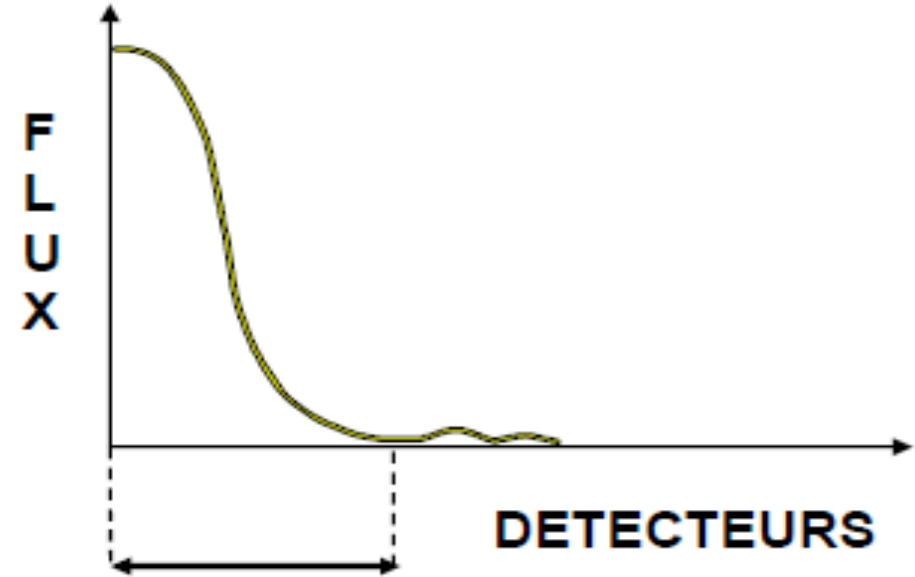
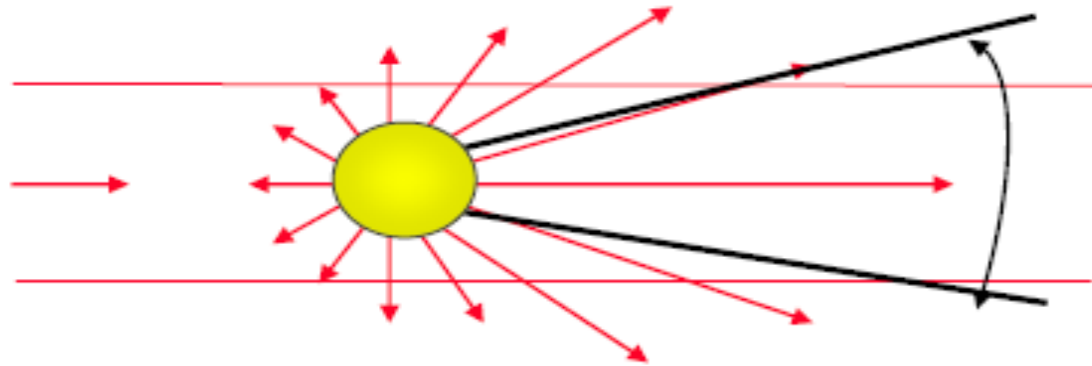
Interactions lumière/matière



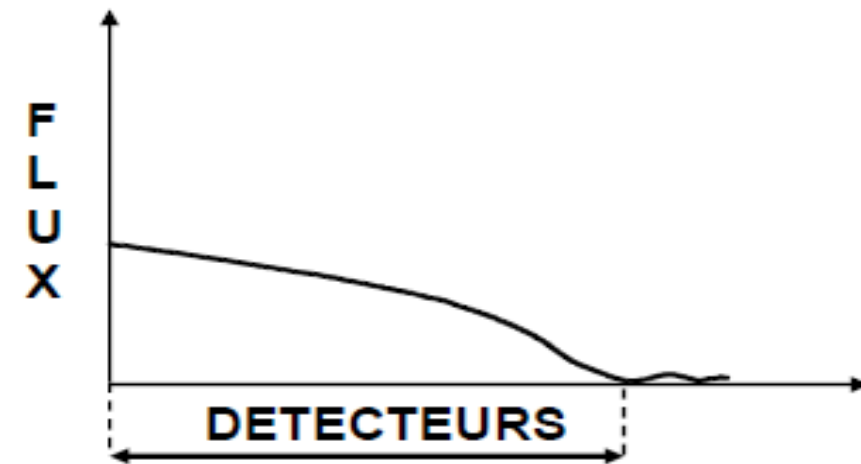
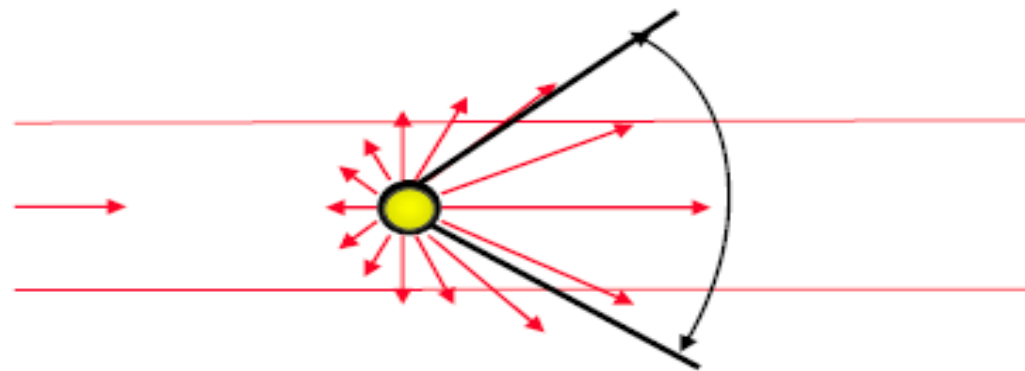
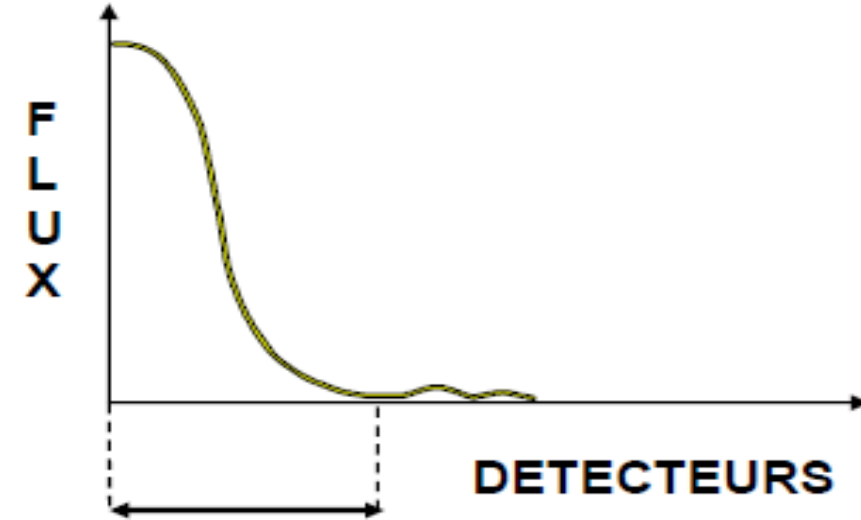
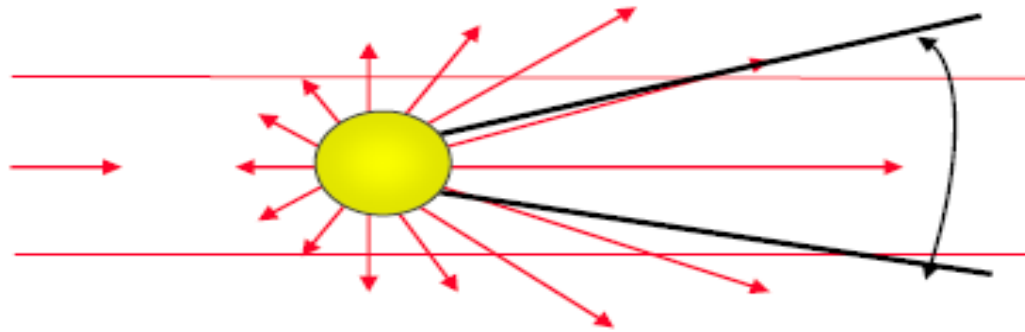
Relation taille/Figure de diffraction



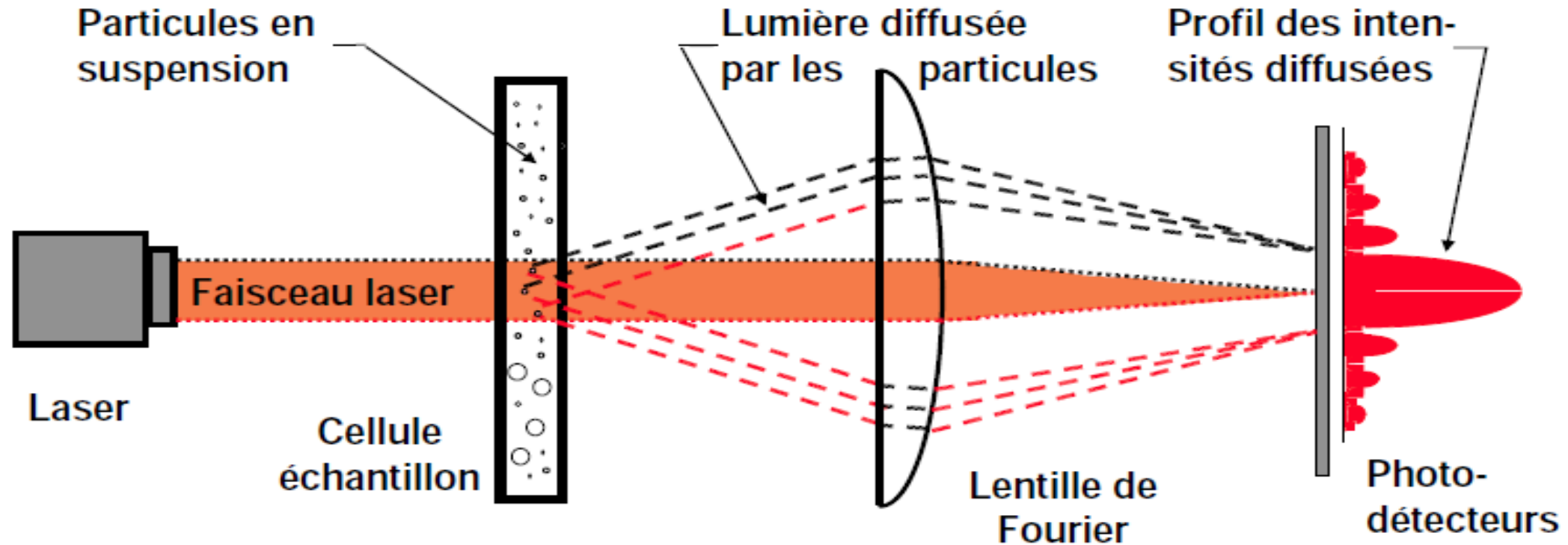
Relation taille/Figure de diffraction



Relation taille/Figure de diffraction



Principe de mesure granulométrique par diffusion lumineuse

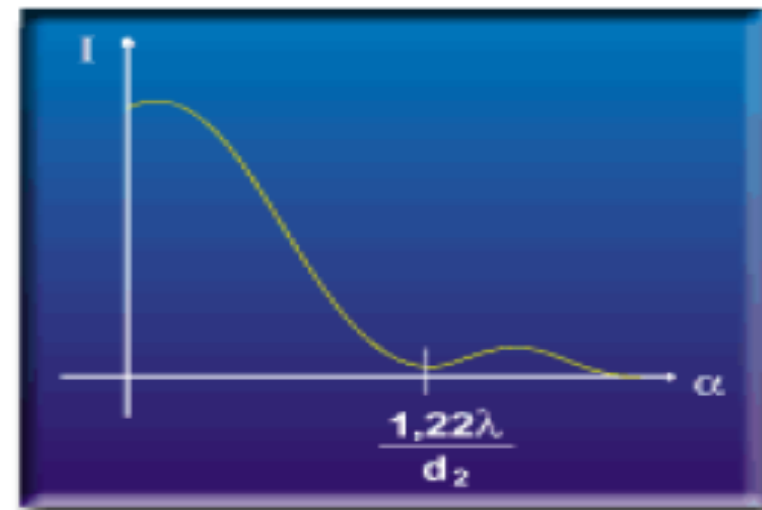
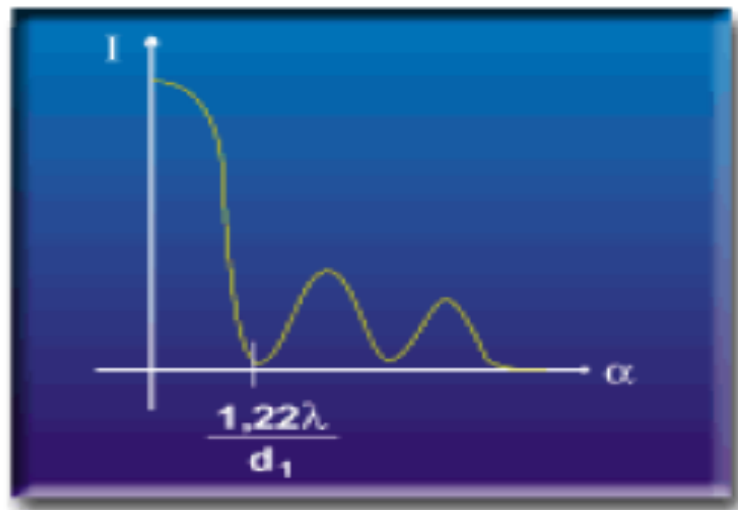


Au premier ordre: tâche centrale
 → ouverture angulaire

$$\phi = \frac{1,22 \lambda}{D}$$

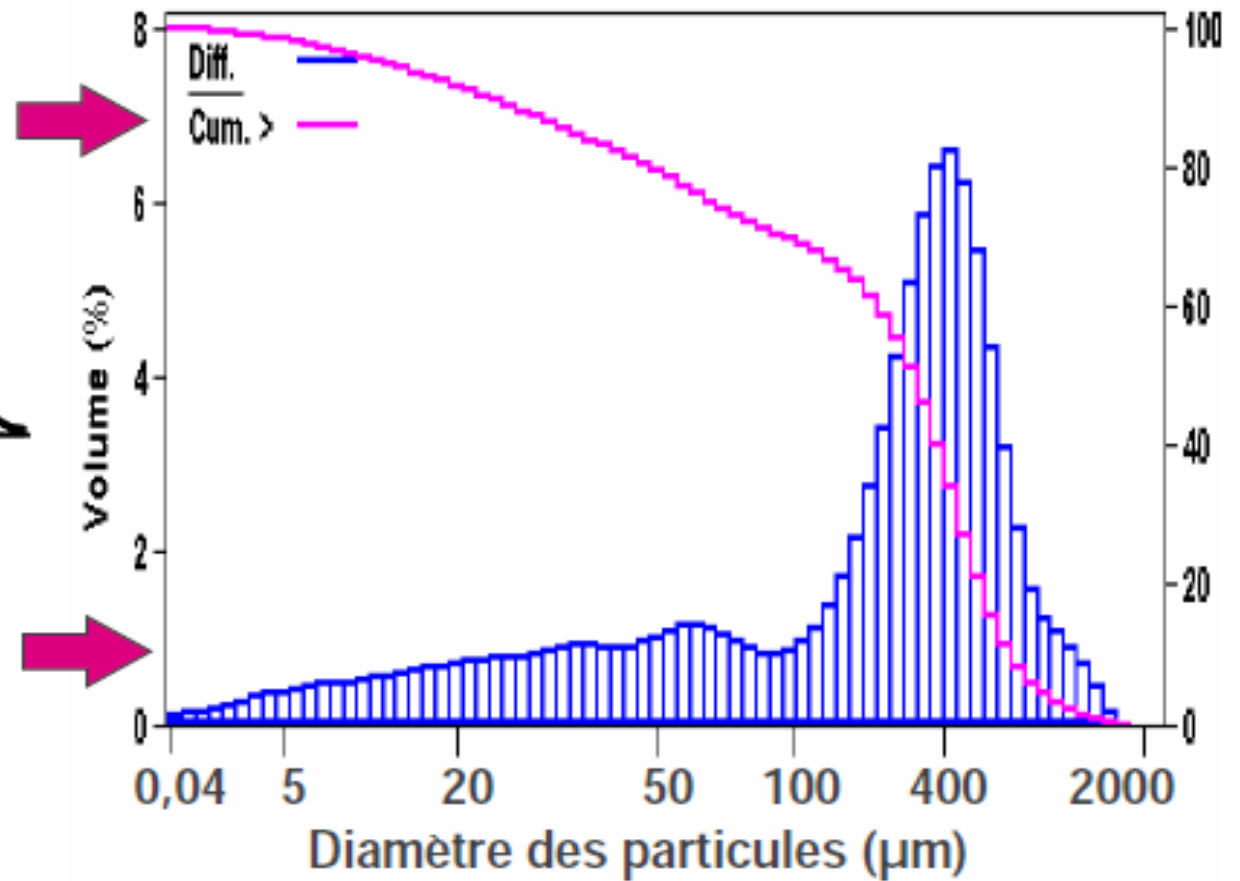
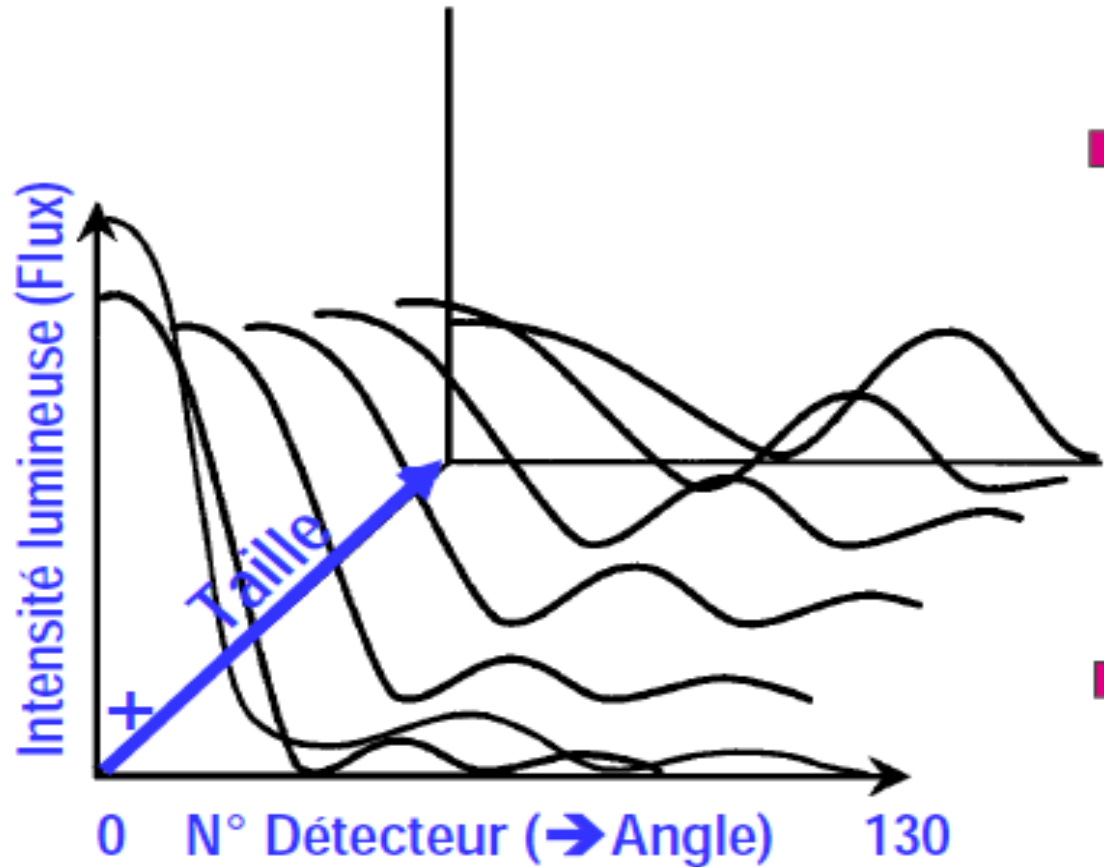
Principe de l'analyse granulométrique par diffraction laser

En théorie de Fraunhofer pure ($D > 5\mu\text{m}$) corrélation entre:
diamètre angulaire de la tache de diffraction
/ diamètre sphère équivalente



Distribution granulométrique: ajustement de la courbe expérimentale par des contributions de courbes théoriques de différentes classes granulo. *généralement une centaine de classes (fonction du calculateur)*

De la courbe de flux à la distribution granulométrique



Conditions de la mesure en granulométrie laser

- Possibilité de travailler en voie sèche ou en voie humide
- Attention à la granulométrie virtuelle (attrition, gonflement, coalescence)
- Déterminations d'autant plus valables que :
 - particules proches de la sphéricité
 - D supérieur à λ
 - Ecart important entre indices de réfraction particules/milieu
- Distribution granulométrique en volume (à priori)
- Pour des petites particules (μm): **correction de Mie**

Influence de l'état de division Bilan des forces sur un lit de poudres

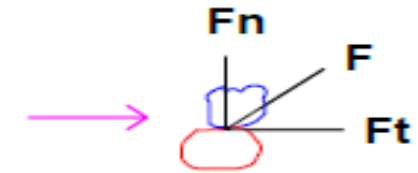
1-GROSSES PARTICULES

DIMENSION



>

50 μm



FORCES DE FROTTEMENT + FORCES DE GRAVITE

2-FINES PARTICULES → POUDRES COHESIVES

DIMENSION



<

50 μm

FORCES DE FROTTEMENT + FORCES DE GRAVITE + FORCES INTERPARTICULAIRES

*FORCES ELECTROSTATIQUES

*FORCES CAPILLAIRES

*FORCES DE VAN DER WAALS



**MILIEU COMPLEXE
 STRUCTURE HETEROGENE**

Milieu complexe et structure hétérogène

ANALYSE TOMOGRAPHIQUE PAR ABSORPTION DE RAYONS X (SCANNER) SUR UN LIT DE POUDRE COHESIVE ET DE GROSSES PARTICULES

GROSSES PARTICULES

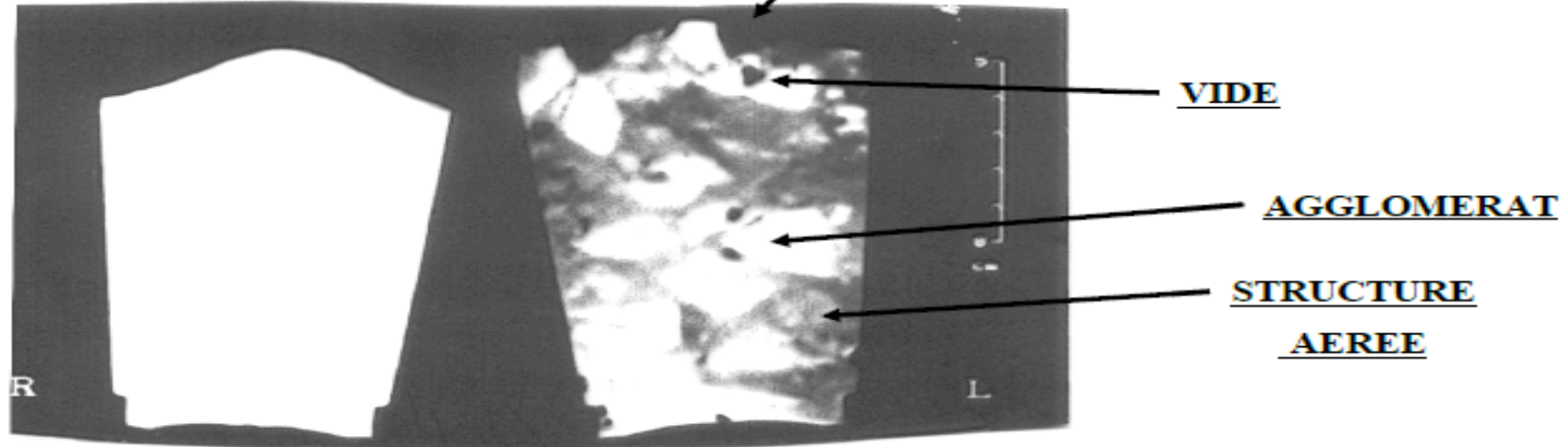
PARTICULES : SiC

TAILLE DES PARTICULES = 250 μ m

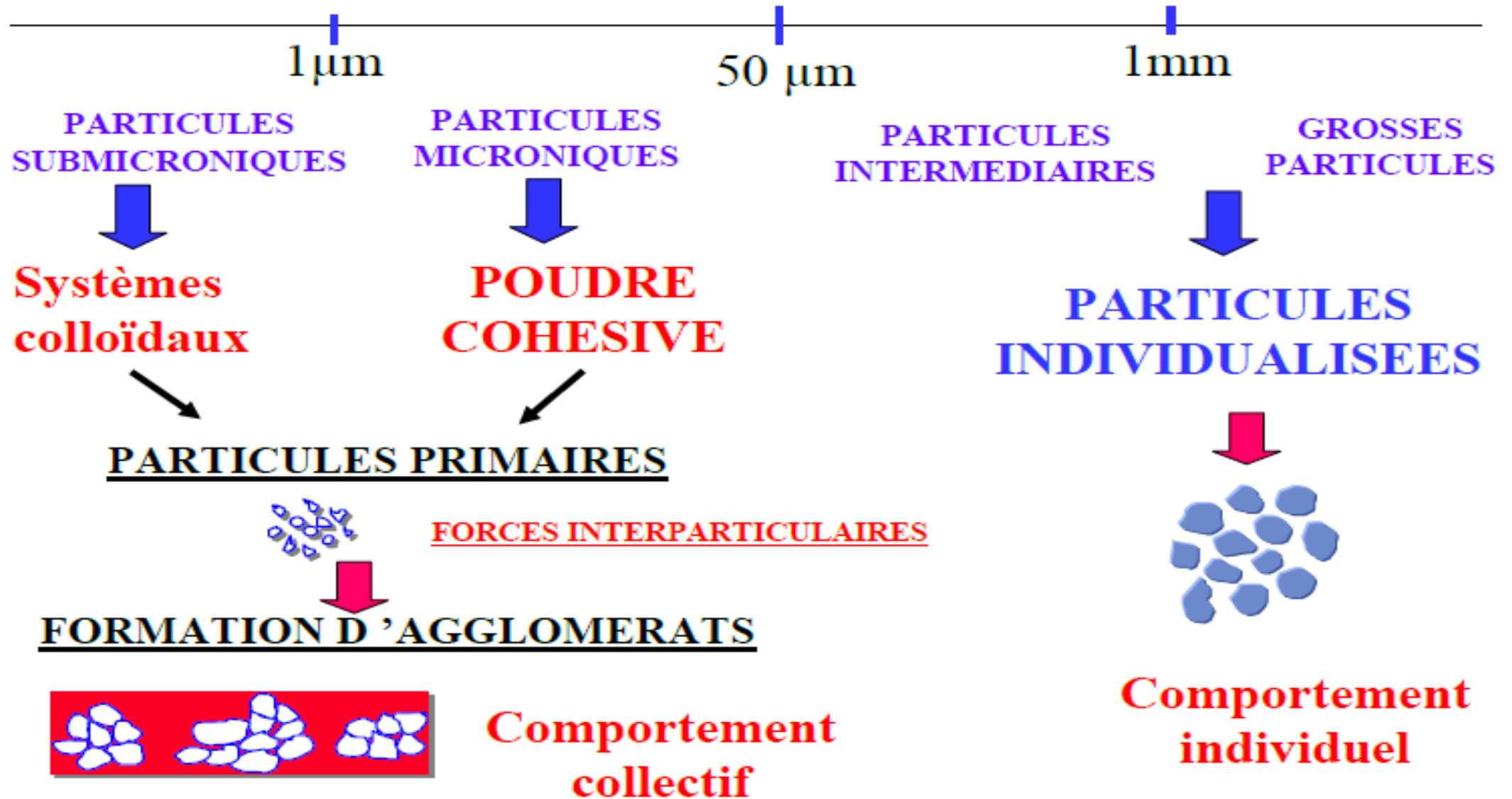
POUDRES COHESIVES

PARTICULE : SiC

**TAILLE DES PARTICULES
PRIMAIRES = 12 μ m**



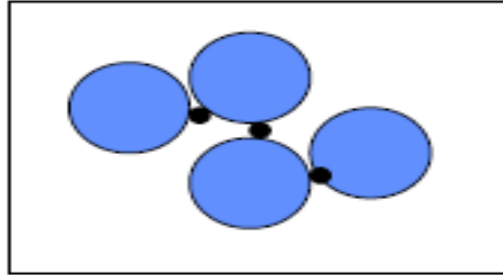
Qu'appelle t-on fines et grosses ?



Influence de l'état de division

Systemes binaires

Peu de Fines



++++

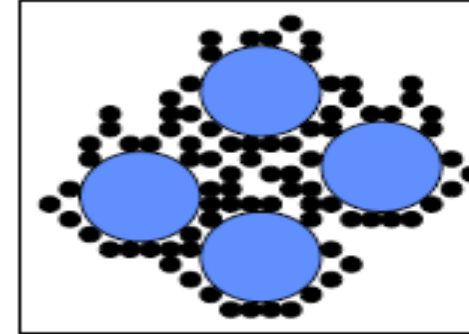
Propriétés rhéologiques

Peu de points de contacts

Faible surface contacts

Écoulement favorisé

Fines > 20 %



Fines = réseau continue

Comportement des fines

Pas d'écoulement

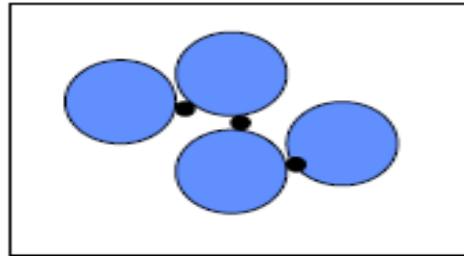
Situation « idéale » :

% de fines \ll 20 %

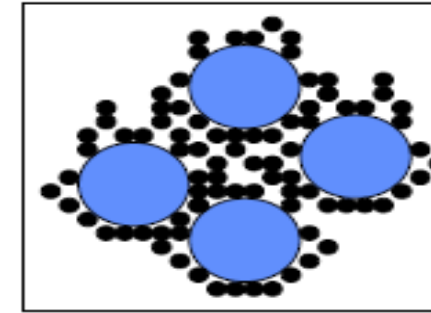
$D_d > 125 \mu\text{m}$

Influence de l'état de division Systemes binaires

Peu de Fines



Fines > 20 %



++++

Propriétés rhéologiques

Mais aussi :

- **Stabilité physico-chimique**

↘ Taille = ↗ surface spécifique

→ **Réactivité plus grande**

- **Vitesse de dissolution** ↗

Retentissement

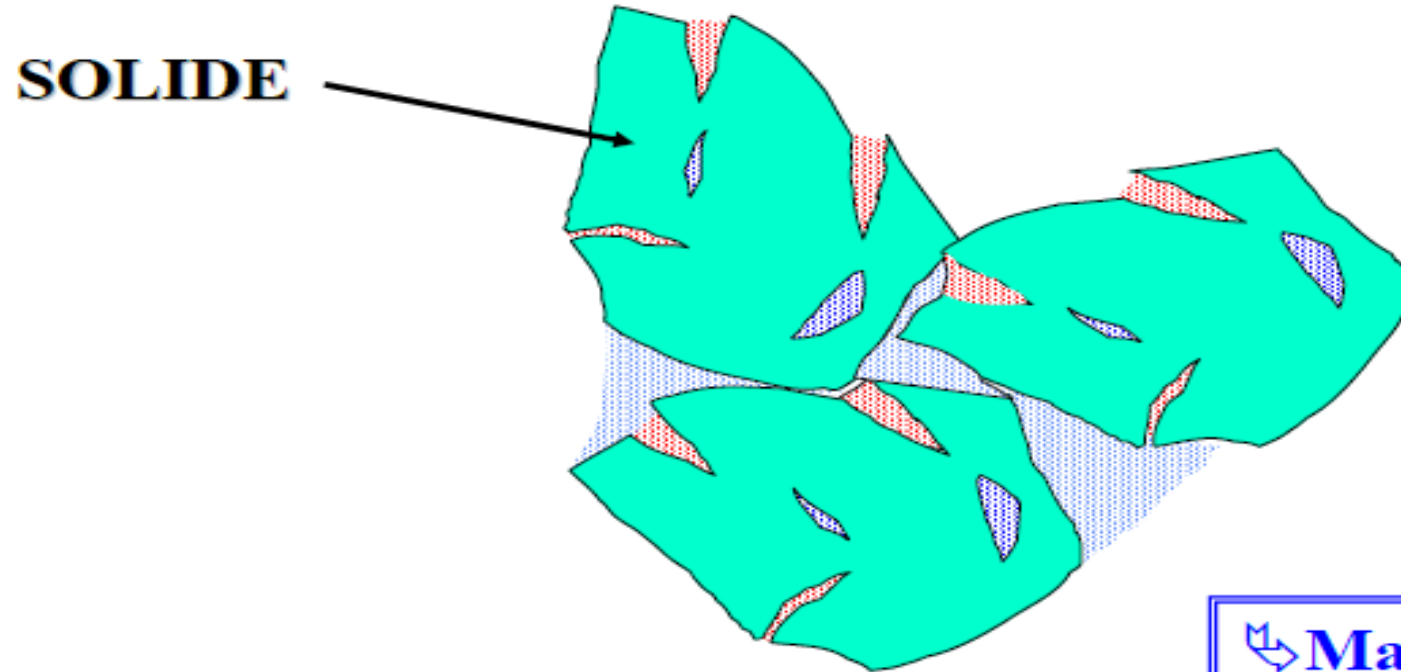
- **Pharmacologique**

- **Toxicologique**

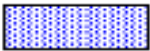


IV.

Densités et masses volumiques des systèmes granulaires

MASSES VOLUMIQUES DES POUDRES



Volume poreux :

- Pores fermés 
- Pores ouverts 
- Espaces interparticulaires 

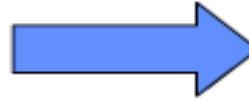
↳ Masse volumique

$$\rho = m/V$$

????

MASSES VOLUMIQUES DES POUDRES

Volume VRAC :
Volume total, poudre aérée



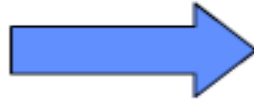
Densité VRAC

Volume APPARENT :
Volume total dans un état donné de tassement



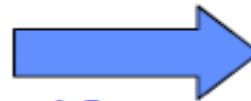
Densité APPARENTE

Volume PARTICULAIRE :
Volume solide + pores fermés
(détermination par Pycnométrie)



Densité PARTICULAIRE

Volume EFFECTIF :
Volume solide seul, à l'exclusion de tous les vides
(détermination par Pycnométrie + broyage)



Densité VRAIE

$$\text{Porosité} = \varepsilon = 1 - \frac{\rho}{\rho \text{ vraie}}$$

$$\text{Compacité} = 1 - \varepsilon$$

Expérimentalement : $0,1 < \varepsilon_{\text{vrac}} < 0,9$

Théoriquement : pour des sphères et selon
l'empilement $0,26 < \varepsilon < 0,48$

Pycnométrie à Hélium

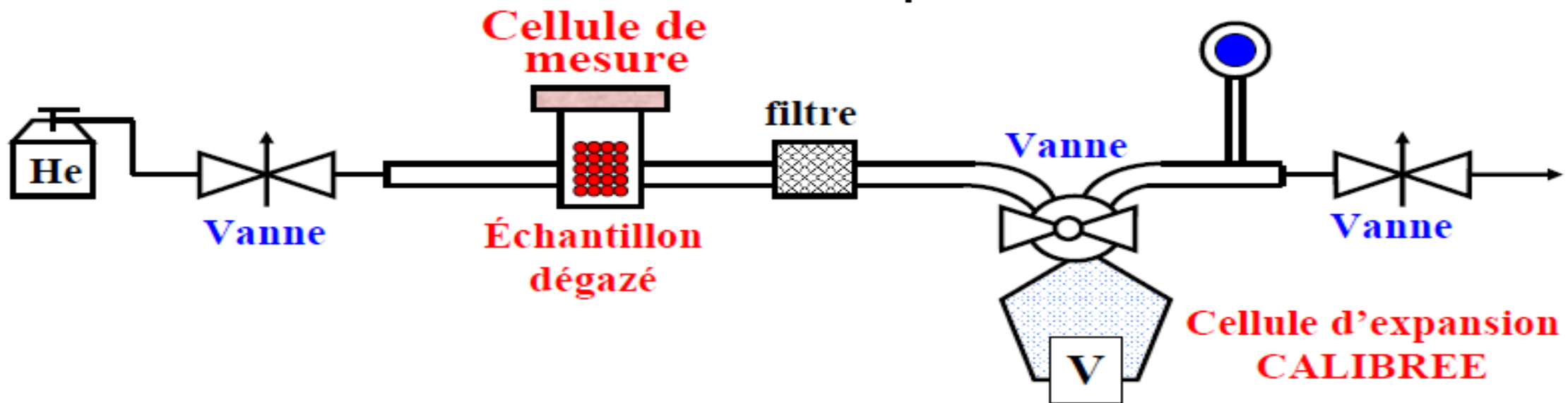
(ACCUPYC 1330 de MICROMERITICS)

Hélium \approx comportement de gaz parfait et aptitude à pénétrer des microporosités de l'ordre de quelques Angströms de diamètre.

2 cellules :

1 de mesure contenant l'échantillon
1 cellule d'expansion

→ Séparées par une vanne



A $t = 0$: les 2 cellules sont à pression et Température atmosphérique

→ Pa et Ta

- **À t_1** : augmentation de la pression dans la cellule de mesure jusqu'à $P = 134,45 \text{ kPa}$

$$P_1 (V \text{ cellule} - V \text{ échantillon}) = n_1 R T_a$$

$$P_a V \text{ expansion} = n_2 R T_a \text{ pour la cellule d'expansion}$$

- **À t_2** : ouverture de la vanne de connexion entre la cellule de mesure et la cellule d'expansion :

$$P_1 > P_a \quad P_1 \text{ diminue et tend vers une valeur d'équilibre } P_2$$

$$P_2 (V \text{ cellule} - V \text{ échantillon} + V \text{ expansion}) = n_1 R T_a + n_2 R T_a$$

$$P_2 (V \text{ cel} - V \text{ éch} + V \text{ exp}) = P_1 (V \text{ cel} - V \text{ éch}) + P_a V \text{ exp}$$

$$(P_2 - P_1)(V \text{ cel} - V \text{ éch}) = (P_a - P_2) V \text{ exp}$$

$$V \text{ échantillon} = V \text{ cellule} - \frac{V \text{ expansion}}{\left(\frac{P_2 - P_1}{P_a - P_2} \right)}$$

- En considérant non plus les pressions (P_1 et P_2) comme des valeurs absolues, mais en les corrigeant par P_a , on obtient :

$$P'_1 = P_1 - P_a \quad \text{et} \quad P'_2 = P_2 - P_a$$

- Il est alors possible de s'affranchir des fluctuations de la pression atmosphérique et de calculer le volume de l'échantillon :

$$V \text{ échantillon} = V_{\text{cellule}} - \frac{V_{\text{expansion}}}{\left(\frac{P'_1}{P'_2}\right) - 1}$$

- La connaissance initiale de la masse de l'échantillon analysé permet alors de calculer sa masse volumique vraie :

$$\rho_r = \frac{M \text{ échantillon}}{V \text{ échantillon}}$$

Capacité des systèmes granulaires

1 - compacity = porosity

$$1 - c = \varepsilon = \frac{\textit{pore volume}}{\textit{total volume}} = \frac{V_p}{V_p + V_s}$$

Systemes simples et mono disperses

Systemes complexes ????

Importance de la détermination de la porosité

La porosité des mélanges de particules influe sur

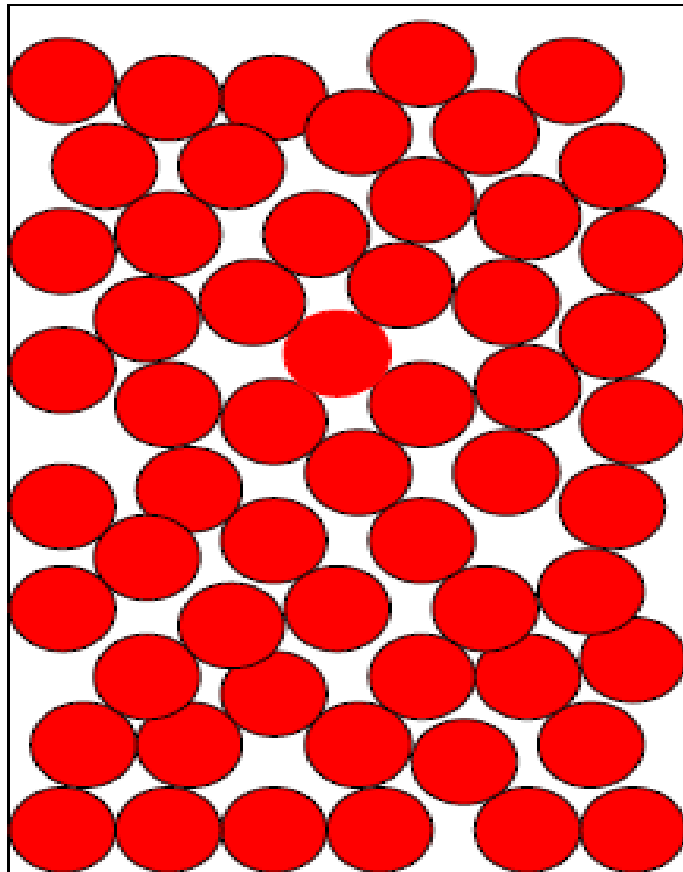
- le contrôle de la capacité
- la force de pression
- la perméabilité du fluide
- le remplissage des gélules

Cette porosité dépend de la taille des particules et de la composition du mélange.

La structure du comprimé dépend du dosage des ingrédients.

Premiers cas: toutes les sphères sont les mêmes

La structure est une empilement aleatoire formée de particules semblables

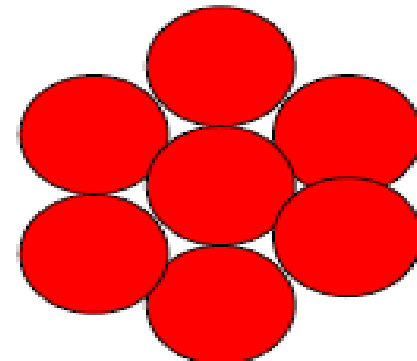


Minimum de porosité aleatoire : **0.365**

Porosité versée en vrac : **0,40**

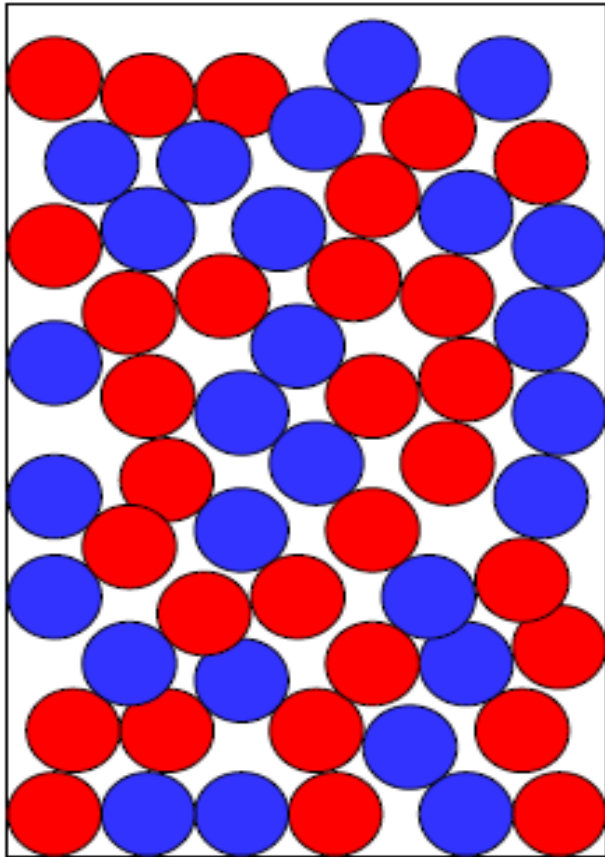
Porosité a point de fluidisation : **0,47**

La porosité depend de la façon de former l'empilement



Deuxième cas: mélange de particules de même taille

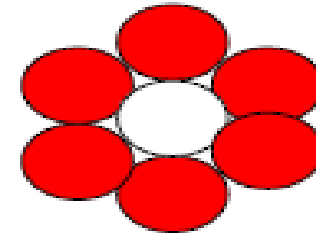
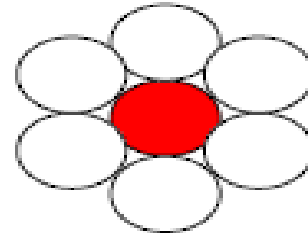
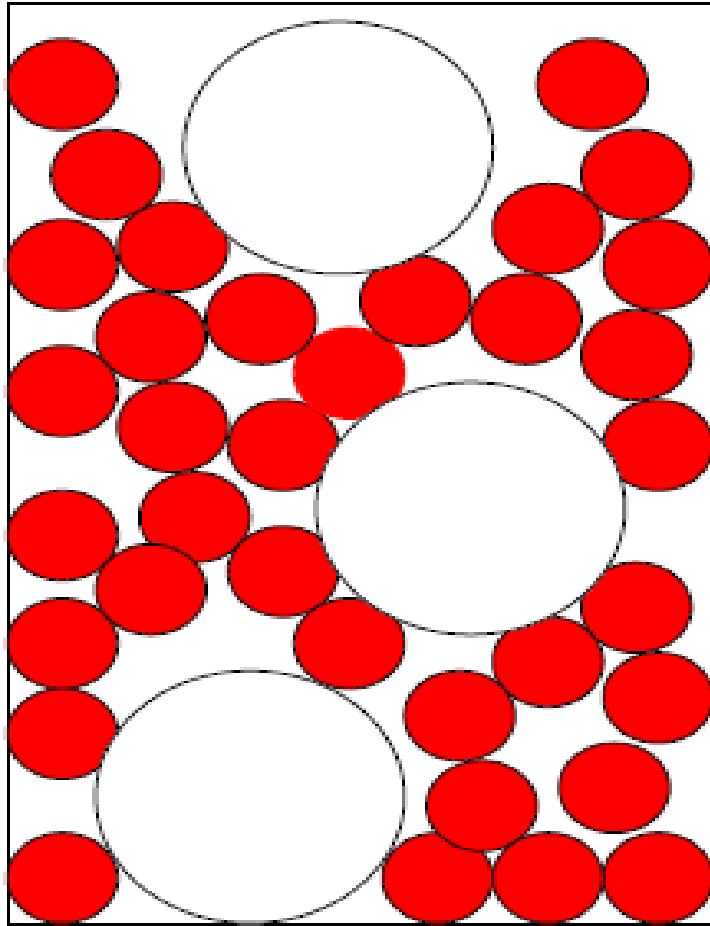
- Substitution aléatoire de rouge et bleu en proportions variables



- ✓ Pas de variation de structure
- ✓ Donc pas de variation de porosité

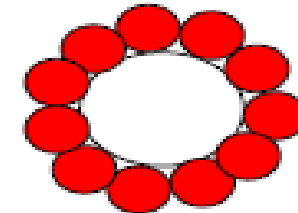
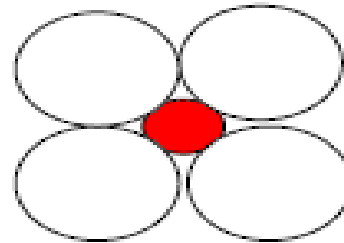
Troisième cas: deux tailles de sphères

Particules de même taille



Structures equivalents

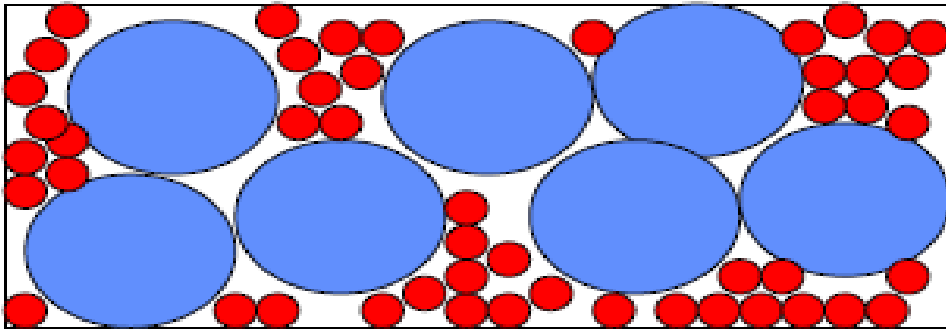
Particules de taille différente



Structures différents

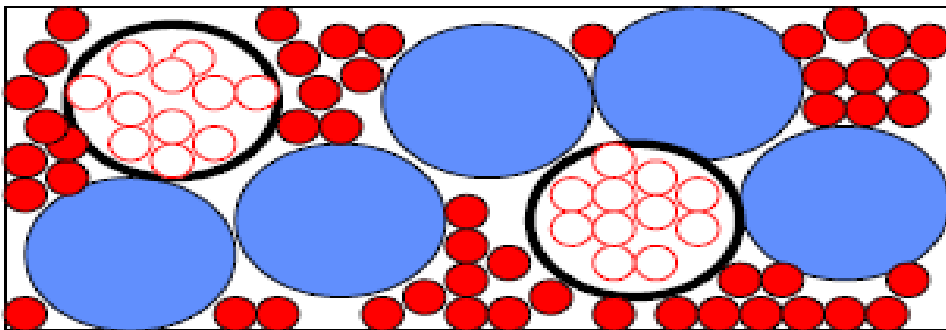
Très grandes particules mélangées avec de petites particules

les petites particules s'insèrent entre les grandes



$$\varepsilon_{mél} = \varepsilon_g - \frac{(1 - \varepsilon_g)v_p}{(1 - v_p)}$$

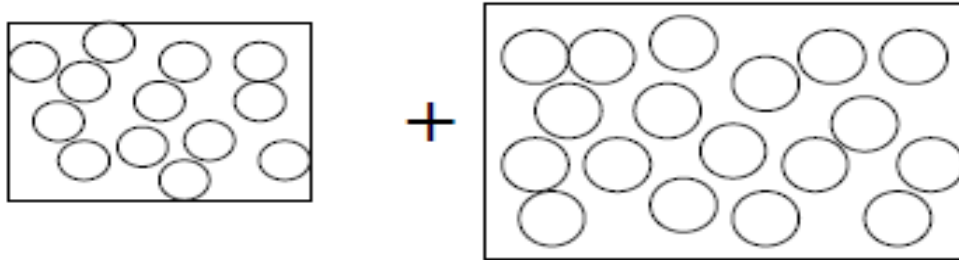
Les grandes particule remplacent les petites et leur espace poreuse



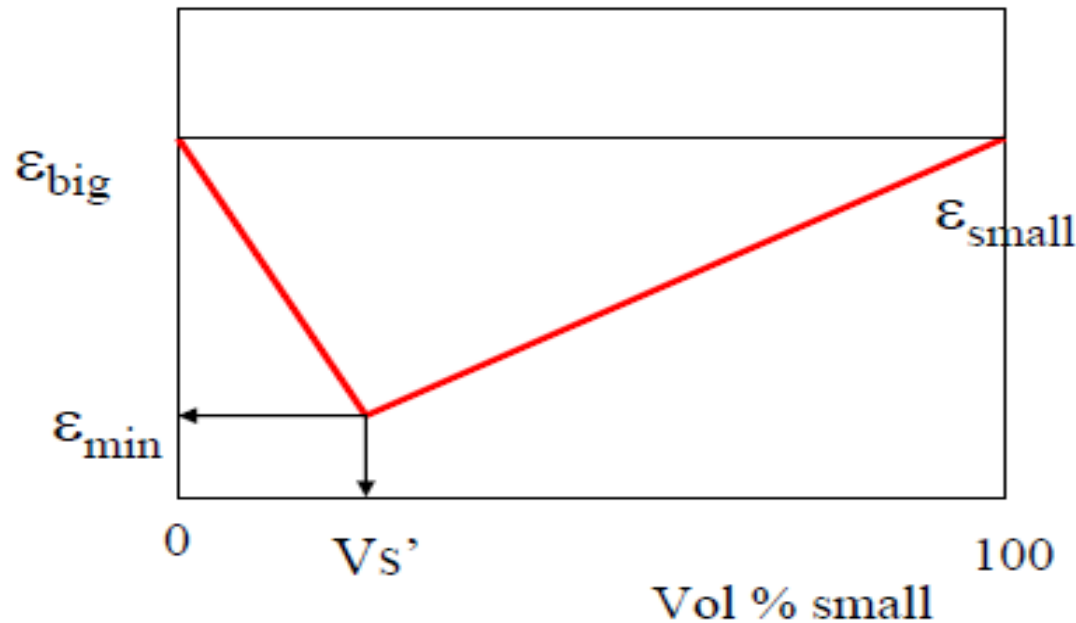
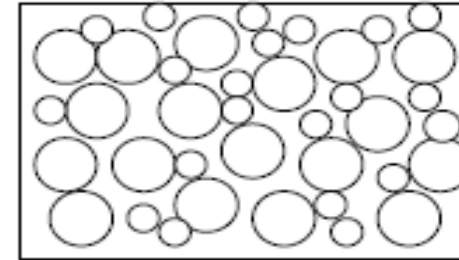
$$\varepsilon_{mél} = \frac{\varepsilon_p v_p}{1 - \varepsilon_p(1 - v_p)}$$

Porosité d'un mélange de grosses et de petites particules

Petites particules + grosses particules



Systeme plus compact



min porosity $\epsilon_{mix} = \epsilon_b \times \epsilon_s$

si $\epsilon_b = \epsilon_s = 0.36$ $\epsilon_{min} = 0.13$

à la composition $\frac{\epsilon_b}{\left(\frac{1-\epsilon_b}{1-\epsilon_s}\right) + \epsilon_b} = 26\%$

V.

**Surfaces spécifiques des systèmes
granulaires**

Surface spécifique

- Surface totale développée par unité de volume ($S_{sp.v}$) ou par unité de masse ($S_{sp.m}$)

$S_{sp.v}$ en m^2/m^3 ou en m^2/cm^3

$S_{sp.m}$ en m^2/Kg ou en m^2/g

$$\text{avec } S_{sp.m} = S_{sp.v} / \rho_0$$

ρ_0 = masse volumique vraie du solide

Facteurs influençant la surface spécifique

La surface spécifique dépend de 3 facteurs :

- la taille des particules
- la forme des particules
- la Porosité

* Différents types de pores

Rugosité (a), pore en bouteille (b), cylindrique (c), en entonnoir (d), en intercommunication (e), en doigt de gant (f), pore fermé (g)



* Différentes largeurs internes des pores

- micropores ($< 2\text{nm}$),
- mésopores ($2 < x < 50\text{nm}$)
- macropores ($> 50\text{nm}$)

Mesure des surfaces spécifiques: analyse granulométrique

A partir d'une distribution en nombre :

Dans une classe i , N_i particules de diamètre d_i ,
soit en fraction numérique : $n_i = N_i / N$ (%)

Analyse granulométrique

- Hypothèses : - particules sphériques
- particules lisses
- Surf cumulée $S = \alpha_s \sum N_i \cdot d_i^2 = \alpha_s N \sum n_i \cdot d_i^2$
 $S \propto \sum n_i \cdot d_i^2$
- Vol cumulé $V = \alpha_v \sum N_i \cdot d_i^3 = \alpha_v N \sum n_i \cdot d_i^3$
 $V \propto \sum n_i \cdot d_i^3$

$$\frac{S}{V} = \left(\frac{\alpha_s}{\alpha_v} \right) * \frac{\sum n_i \cdot d_i^2}{\sum n_i \cdot d_i^3}$$

facteur lié à la forme de la particule
[6 : sphères, 1 cube, 1/3 plaquettes, 2/3 aiguille ...]

Mesure des surfaces spécifiques: perméabilité

Perméabilimétrie: test Pharmacopée

–*Avantage*: obtention d'informations sur la rugosité

–*Principe*: modélisation de l'écoulement visqueux d'un fluide dans le réseau tortueux des pores interparticulaires. La surface spécifique est évaluée par la mesure de la perte de charge due aux frottements visqueux et corrélée à la différence de pression.

$$S_{sp.v} = \frac{\varepsilon^3}{(1 - \varepsilon)^2} * \frac{g}{k} * \frac{\Delta P.S}{L. \eta.Q} \quad \text{Eq. de Kozeny-Carman}$$

- *Validité* : - écoulement laminaire
- $0.3 < \text{porosité} < 0.7$
- taille de particule entre 5 et $150\mu\text{m}$

- $0.1 < S_{sp.v} < 10 \text{ m}^2/\text{g}$

ε = porosité

η = viscosité

ΔP = perte de charge

Q = débit

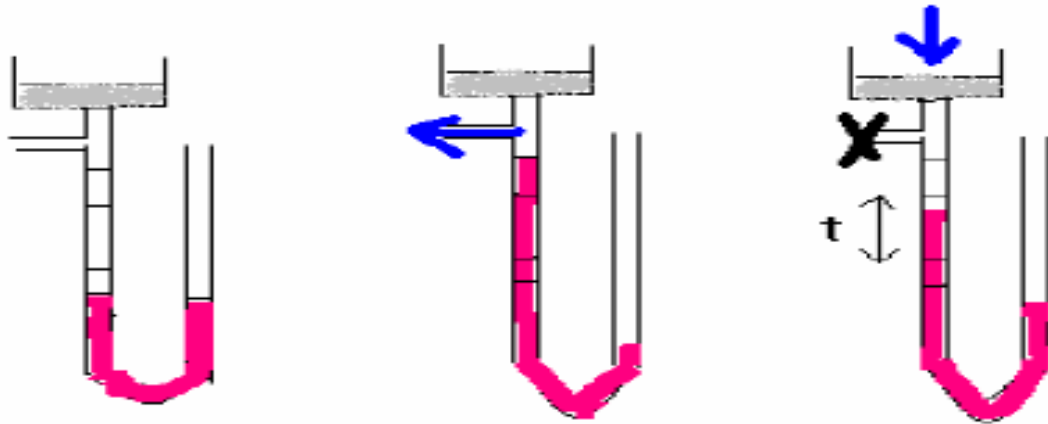
g = $9,81 \text{ m/s}^2$

L longueur

K nombre de Kozeny
= 5 sphères

Mesure des surfaces spécifiques: perméabilimétrie

- 2 méthodologies:
 - Écoulement constant : mesure de ΔP et Q
 - Écoulement variable (Blaine) :



$$S \propto \sqrt{t}$$

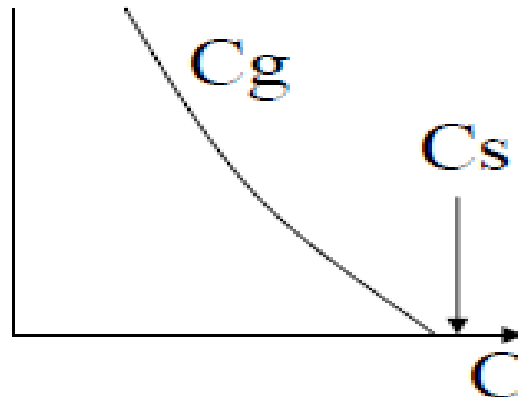
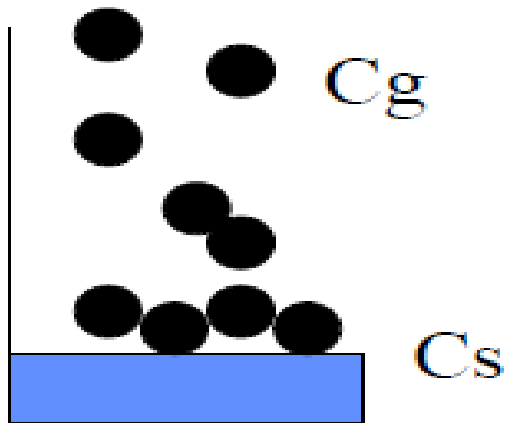
Ceci donne accès à l'aire superficielle externe (exclut les pores mais induit la rugosité)

Mesure des surfaces spécifiques: **adsorption gazeuse**

Principe:

Ce phénomène se produit spontanément. A la surface du solide il y a un excès d'énergie de surface. Le système tend donc à la minimiser par l'adsorption physique (liaisons faibles, non spécifiques, réversibles, instantanées, multicouches, **↓ quand T ↑**).

➔ On mesure la quantité de gaz adsorbé sur la surface à T de N₂ liquide.



À T et P données, il y'a un équilibre entre C_g et C_s

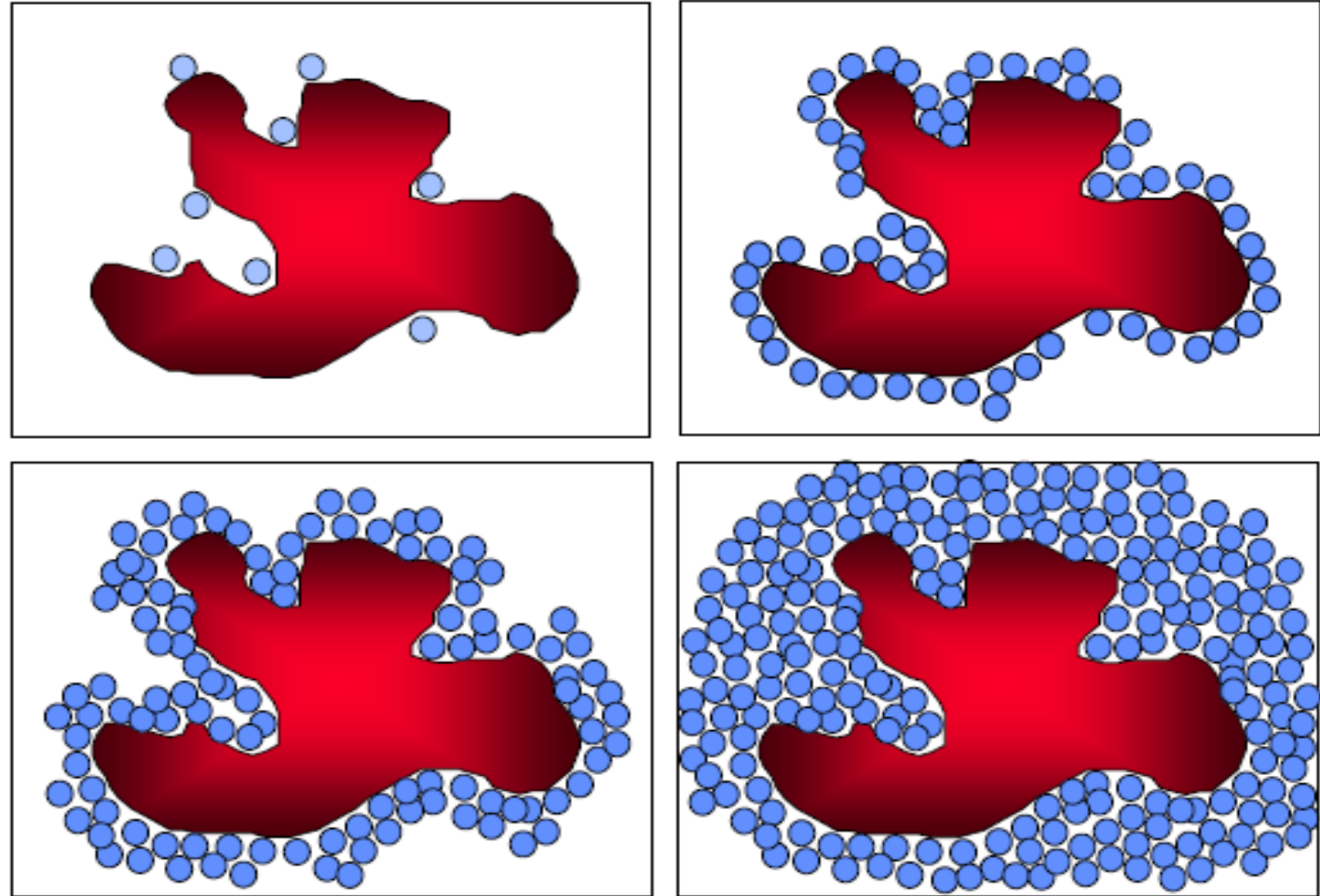
On détermine la concentration de gaz adsorbé à T : $\approx f(P_{\text{gaz}}/P_{\text{sat}})$

Phénomène d'adsorption

Adsorption progressive d'une monocouche puis de plusieurs couches

$C_s \nearrow$ quand $T \searrow$

$C_s \searrow$ quand $P \searrow$



$C_s \approx 0$ quand $T \approx 100^\circ\text{C}$

Mode de calcul:

Surface totale du corps = Vol de gaz adsorbé / S_m

Encombrement d'une molécule adsorbée

• Hypothèse :

- Molécules adsorbées sur la surface du solide assimilables à des sphères
- Couche monomoléculaire supposée :
 - * compact (arrangement hexagonale compact)
 - * liquide (masse volumique ρ à la température de l'adsorption)

• Calculs : $S_m = 1,091 (M / N_a \rho)^{2/3}$

– S_m : aire occupée par une molécule adsorbée sur la surface de l'adsorbant recouvert d'une couche monomoléculaire.

– M : masse molaire de la substance adsorbable

• Application numérique : N_2 à 77,35 K $S_m = 0,162 \text{ nm}^2$

Mesure des surfaces spécifiques: **adsorption gazeuse**

- **Théorie de Langmuir: chimisorption**

Hypothèses : * 1 seul type de site d'adsorption

* Pas d'interaction latérale

* 1 site d'adsorption fixe une seule molécule : **couche mono-moléculaire**

- **Théorie B.E.T.(Brunauer, Emmett et Teller)**

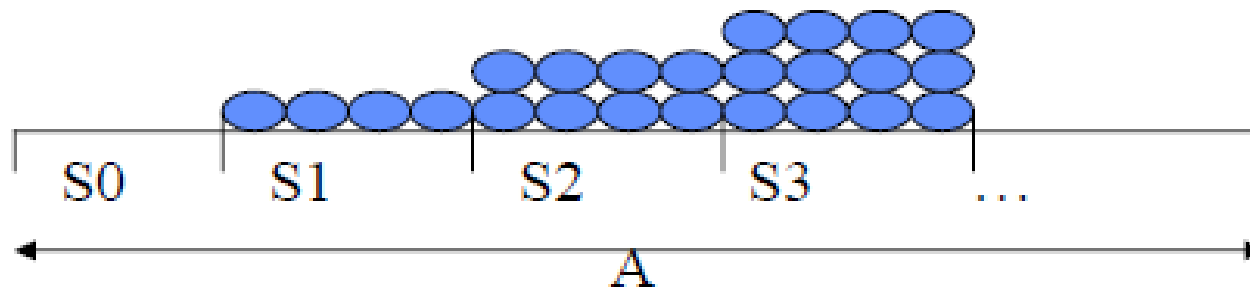
-Approche multicouche et chaque couche obéit à la loi de Langmuir (plus réaliste)

-La chaleur moyenne d'adsorption de la 1ere couche est \neq de celle des couches supérieures

-La chaleur moyenne d'adsorption de la 2ndecouche est égale à celle des couches supérieures

-à saturation : nombre de couches infini

-Une couche recouverte ne peut plus s'évaporer.



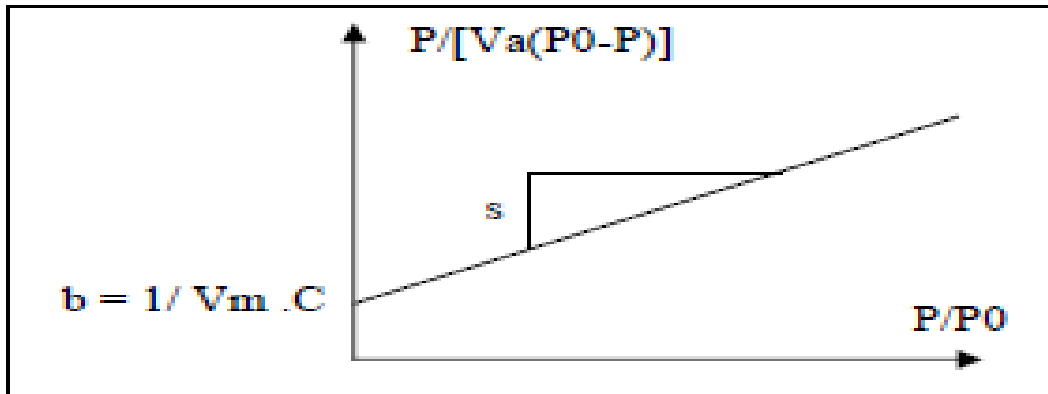
$$A = S_0 + S_1 + S_2 + \dots + S_i + \dots$$

Mesure des surfaces spécifiques: **adsorption gazeuse**

Approche multipoints

Les données recueillies sont traitées par l'équation des isothermes d'adsorption de B.E.T.

➔ Obtention d'une isotherme linéarisable lorsque $p / p_0 \in [0.05 - 0.35]$



- V_m = volume monocouche
- S_m = surface d'une molécule de gaz
- 22400 = volume d'une mole de gaz aux conditions standard (ml)

$$S = \frac{V_m \cdot N_a \cdot S_m}{m \cdot 22400} \cdot 10^{-20}$$

Mesure des surfaces spécifiques: **adsorption gazeuse**

L'isotherme complet + courbe de désorption  Distribution des pores (mésopores)

Dans les mésopores, il existe un rayon de courbure donc $P_{\text{liquéfaction}} < P_{\text{saturante}}$

En fonction du rayon de courbure  pression définie  taille des pores

La forme de l'hystérésis traduit une forme des pores.

En routine et CQ : **Détermination monopoint**

Mesure des surfaces spécifiques: **adsorption gazeuse**

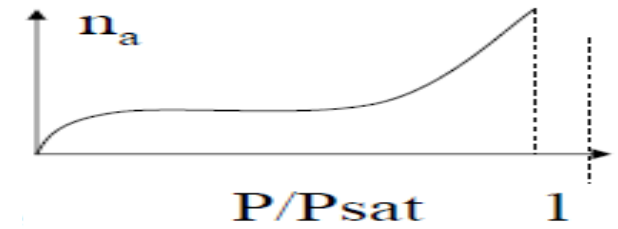
Mode opératoire :

1 –Dégazage

2 –Quelques molécules de gaz sont envoyées (travail dans l'azote liquide et dans le gaz azote)

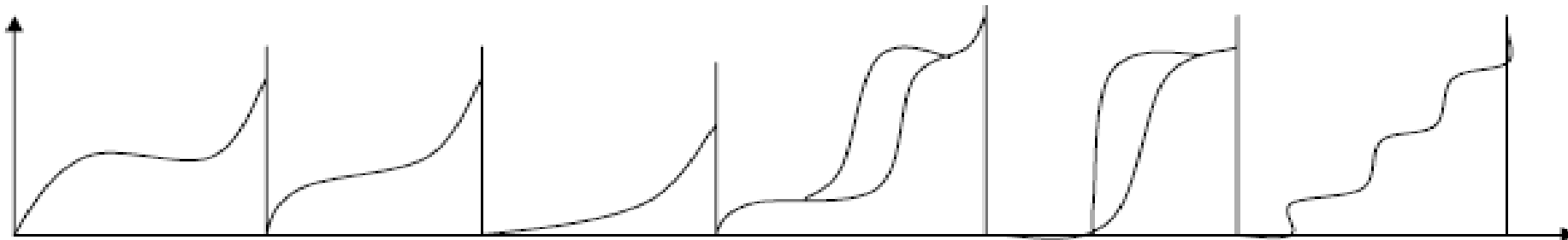
3 –Par suivi de la pression, il est déterminé le nombre de molécules adsorbées

4 –Obtention d'une isotherme d'adsorption



Remplissage des micropores puis des mésopores et enfin des macropores

→ Distribution de taille des pores



VI.

Porosité des systèmes granulaires

Applications de la porosimétrie à intrusion de mercure dans l'industrie pharmaceutique

Principe :

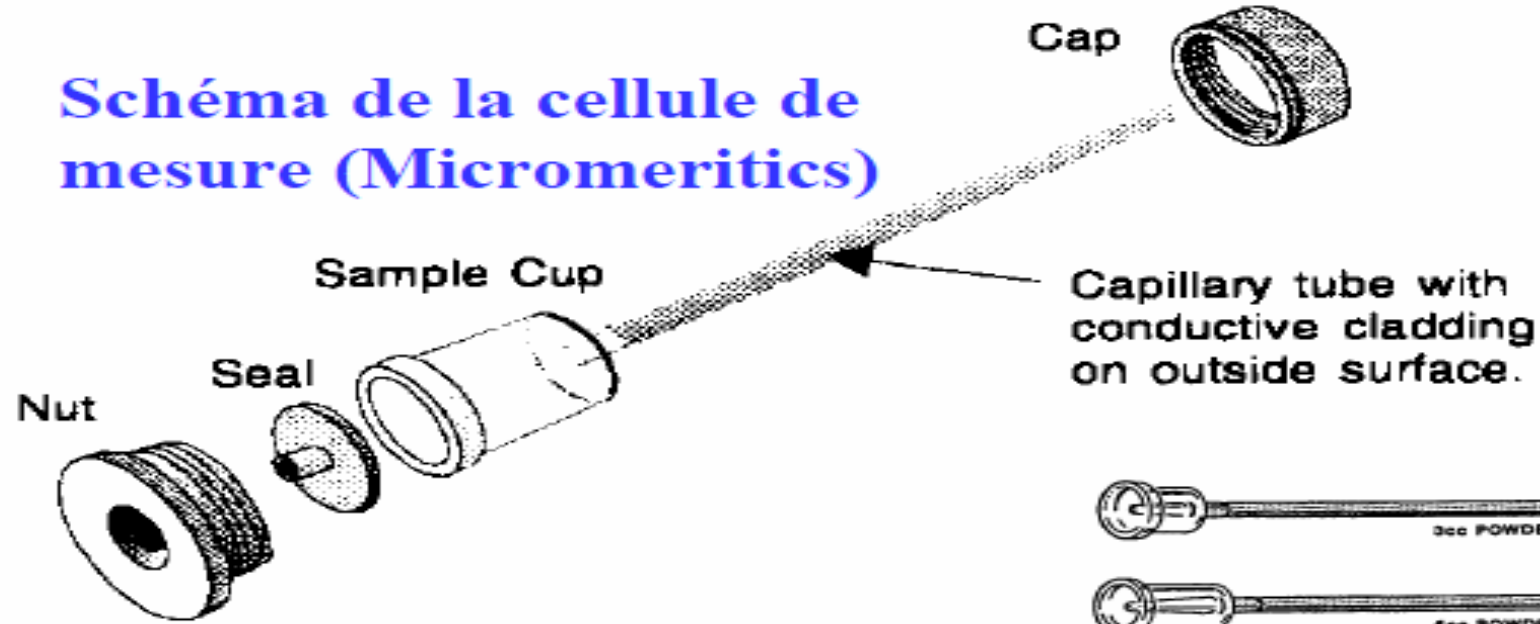
la porosimétrie à intrusion de mercure consiste en l'intrusion progressive du mercure (liquide non mouillant) dans un milieu poreux sous l'effet d'une augmentation de pression.

Etapas de la mesure :

- introduction de l'échantillon dans la cellule de mesure (pas de préparation particulière de l'échantillon)
- dégazage
- mesure basse pression
- mesure haute pression (mesure d'intrusion et d'extrusion)
- Porogramme et interprétation des résultats.

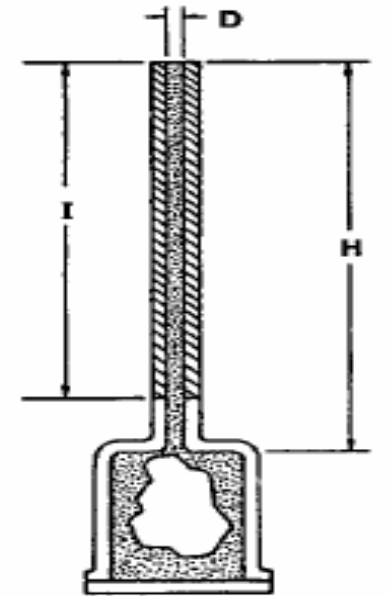
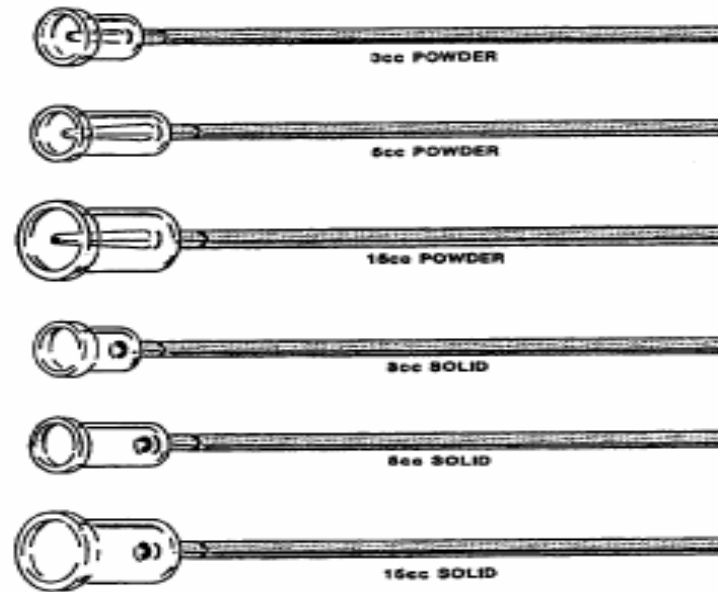
1. Introduction de l'échantillon dans la cellule

Schéma de la cellule de mesure (Micromeritics)



Choix de la cellule de mesure

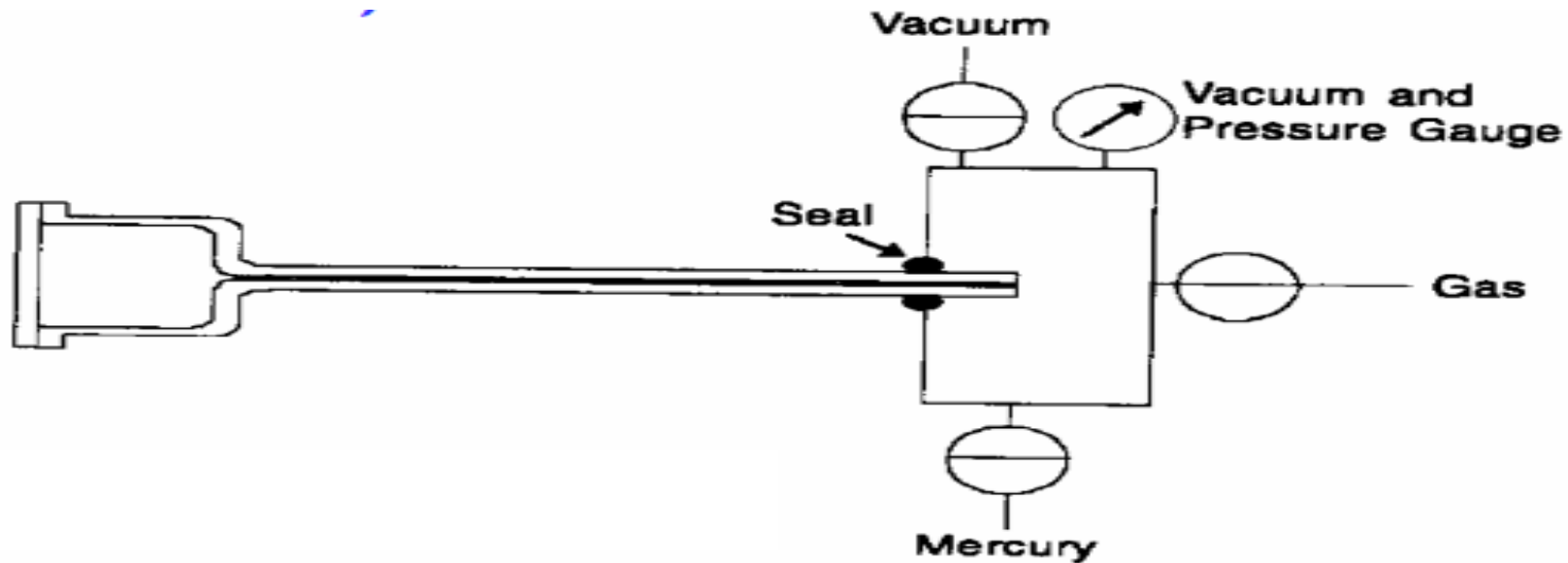
+ Cellules de mesure calibrées
et mesure de blanc



2. Dégazage

Évacuation des gaz adsorbés jusqu'à une pression résiduelle de $20 \mu\text{m}$ de Hg

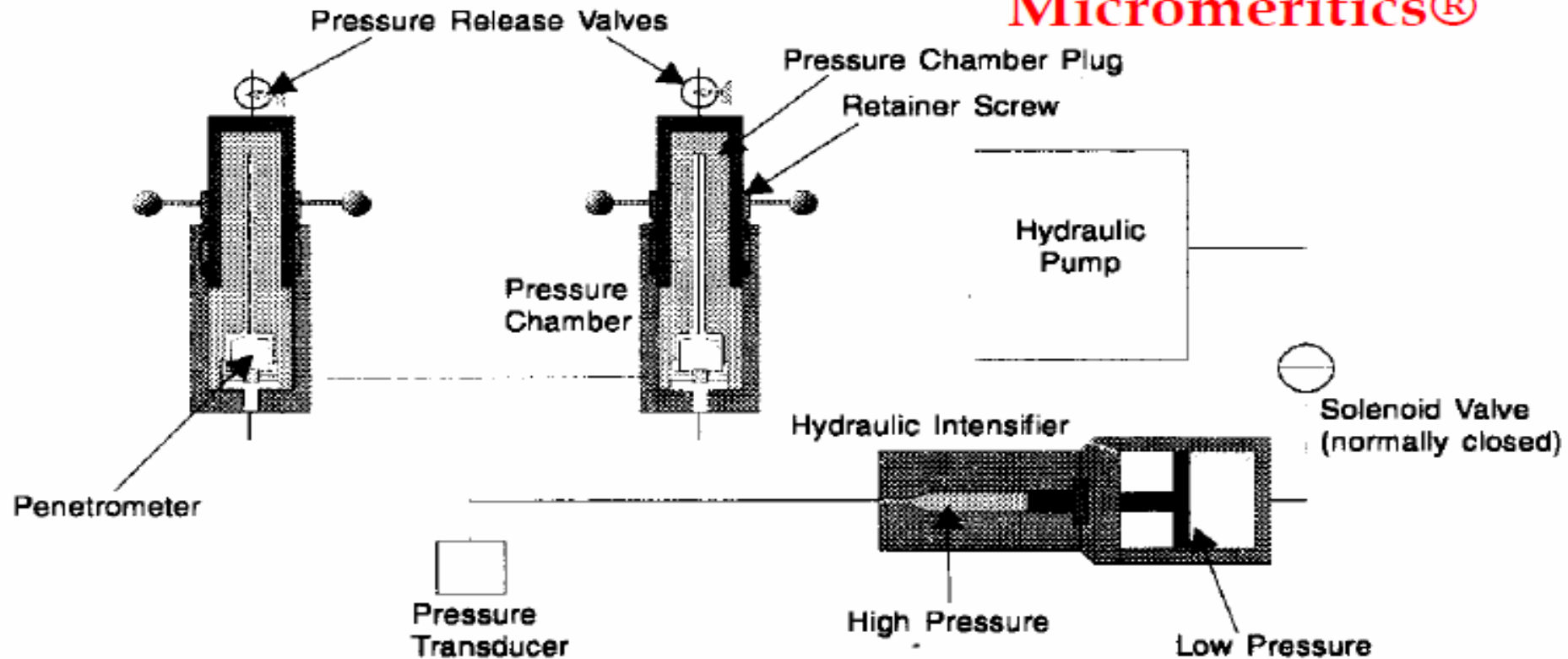
3. Mesure basse pression entre 0.002 et 30 psia soit entre 0,014.MPa et 0.2.Mpa ou entre 0,14 et 2 bar



Poste basse pression

3'. Mesure haute pression entre 15 et 60000 psia
soit entre 105 et 4000.105 Pa Ou entre 1 et 4000 bar

Schéma du poste haute pression Micromeritics®



NB : Pmin et Pmax varient selon les appareils

Modes de conduite de la mesure

☐ Mode incrémental

- Augmentation de la pression par incrément suivi d'un temps d'équilibration (à fixer)
- Pénétration du mercure est enregistrée en fonction de chaque incrément de pression

☐ Mode continu

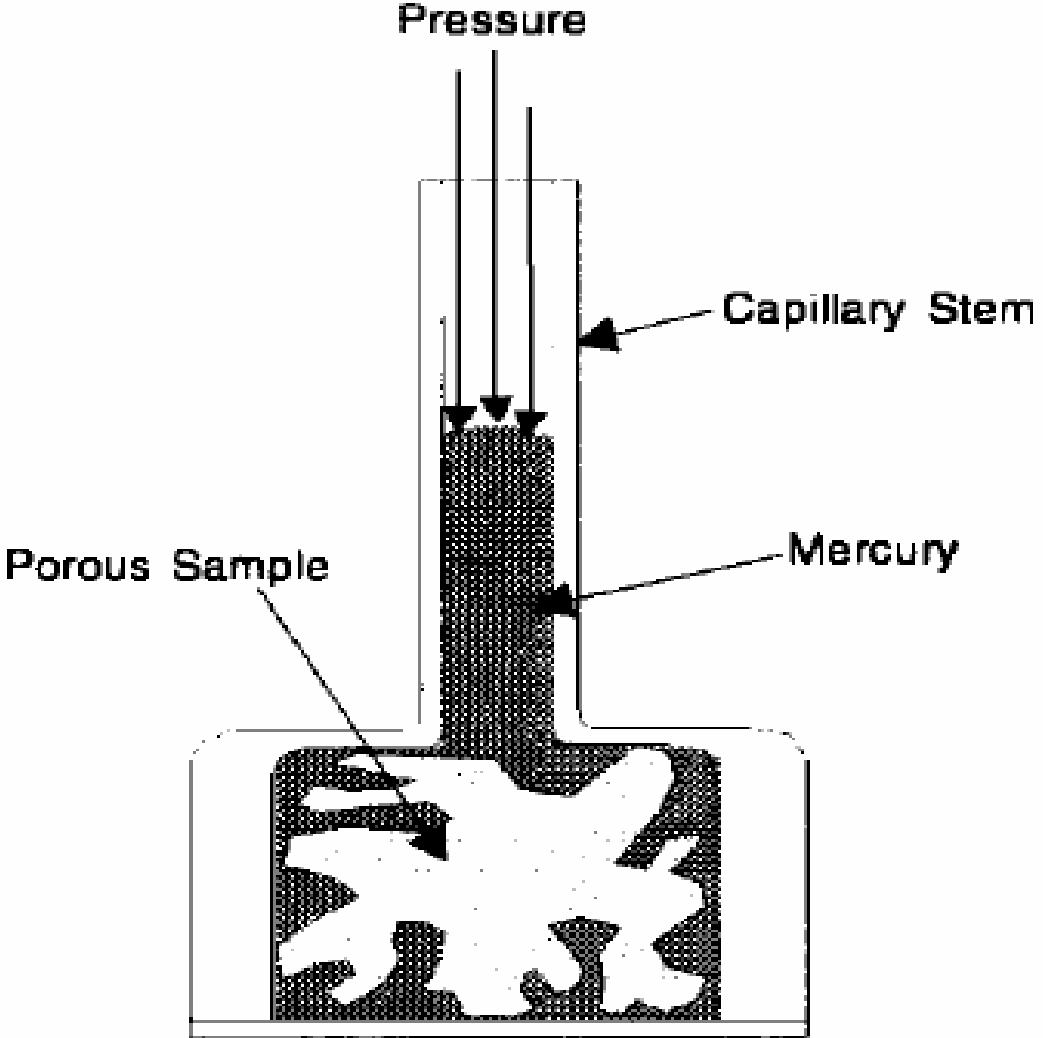
- Augmentation de la pression en continu (pas temps d'équilibration) rapide ++++
- Pénétration du mercure est enregistrée en fonction de l'augmentation de pression

☐ Mode « haute résolution »

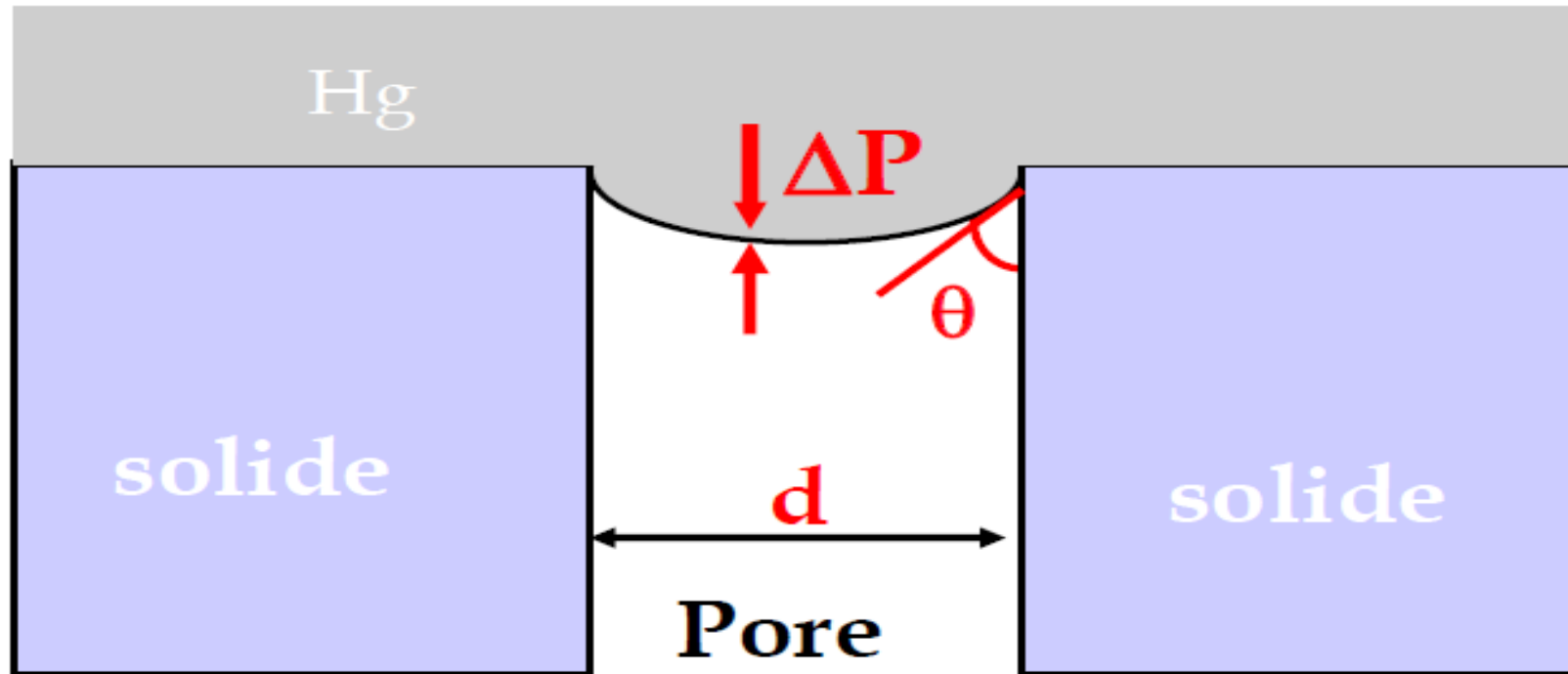
Augmentation de la pression contrôlée par l'échantillon (dV/dP) :

Plus de points enregistrés dans les zones de forte intrusion et enregistrement suivant la gamme de pression "standard" dans les zones de faible intrusion = mode d'équilibration qui peut prendre des décisions 'intelligentes' sur la présence de porosité et augmenter le nombre de points collectés dans cette zone.

Pénétrétre après que la pression ait forcé le mercure à rentrer dans les pores



Loi fondamentale exploitée en porosimétrie Hg



relation théorique entre le diamètre d d'un pore cylindrique et la pression d'intrusion

LAPLACE
WASHBURN

$$r = - \frac{2 \gamma \cdot \cos \theta}{P}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \gamma = 0,480 \text{ N/m} \\ 130^\circ < \theta < 141^\circ \end{array} \right.$$

Précautions de manipulation et résultats

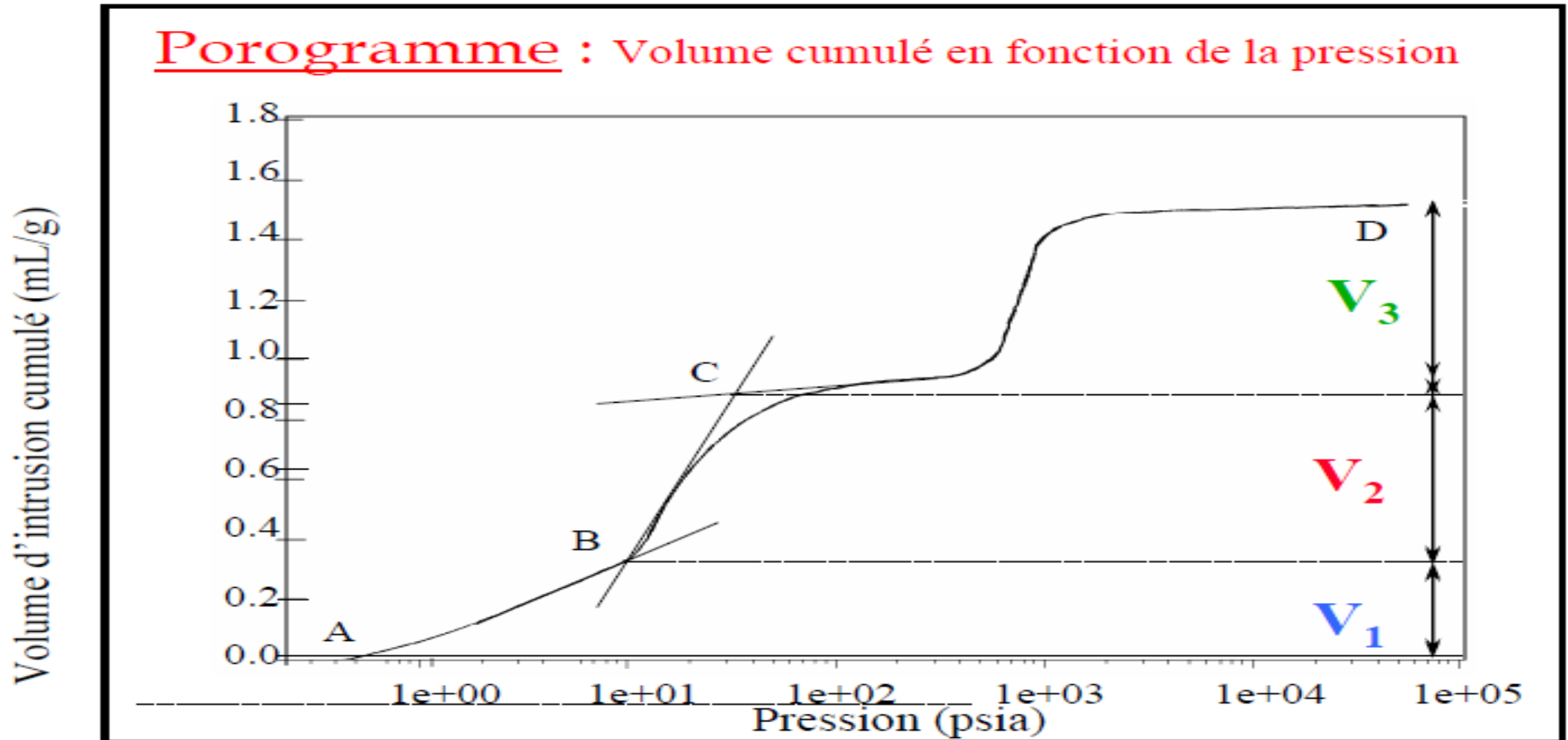
- Toxicité du Mercure liquide et vapeur (travailler sous hotte)
- Pureté du Mercure (tridistillé)
- Corrections de la compression du Mercure par des blancs
- Type d'échantillons :
 - Échantillons solides
 - Échantillons peu compressibles
 - Échantillons ne s'amalgamant pas avec le Mercure
- Pression et taille de pores :
 - 0.5 à 60000psia
 - 250 μ m à 3nm
- Nouveaux appareils : 0.02 à 60000psia
 - 600 μ m à 3 nm

Interprétation des résultats

A partir des courbes de porosimétrie par intrusion de mercure, on peut estimer :

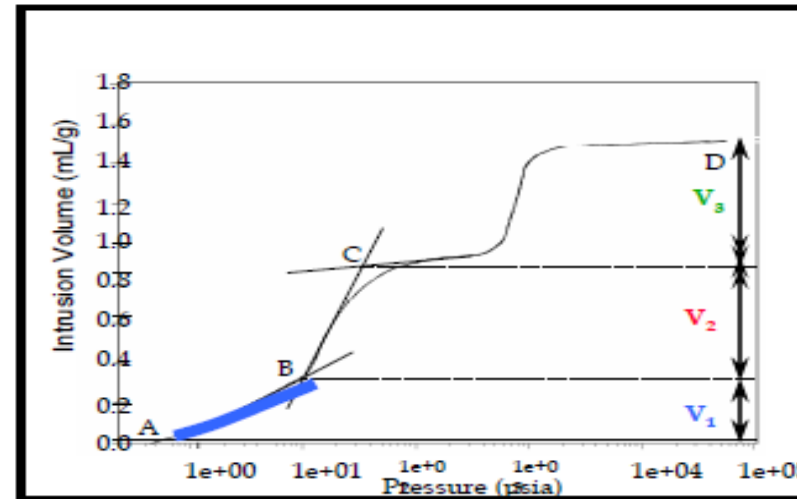
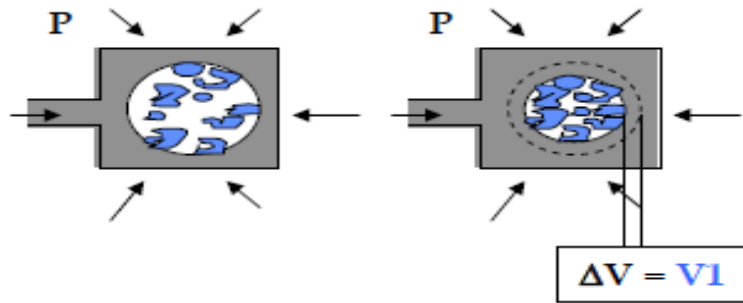
- *Volume poreux*
- *Coulabilité*
- *Distribution de la taille des pores*
- *Distribution de la taille des particules*
- *Surface spécifique*
- *Densité*
- *Distribution de la taille des pores en bouteilles d'encre*

Interprétation des résultats : *volume poreux* des matériaux



Interprétation des résultats : *volume poreux des poudres volume compressible*

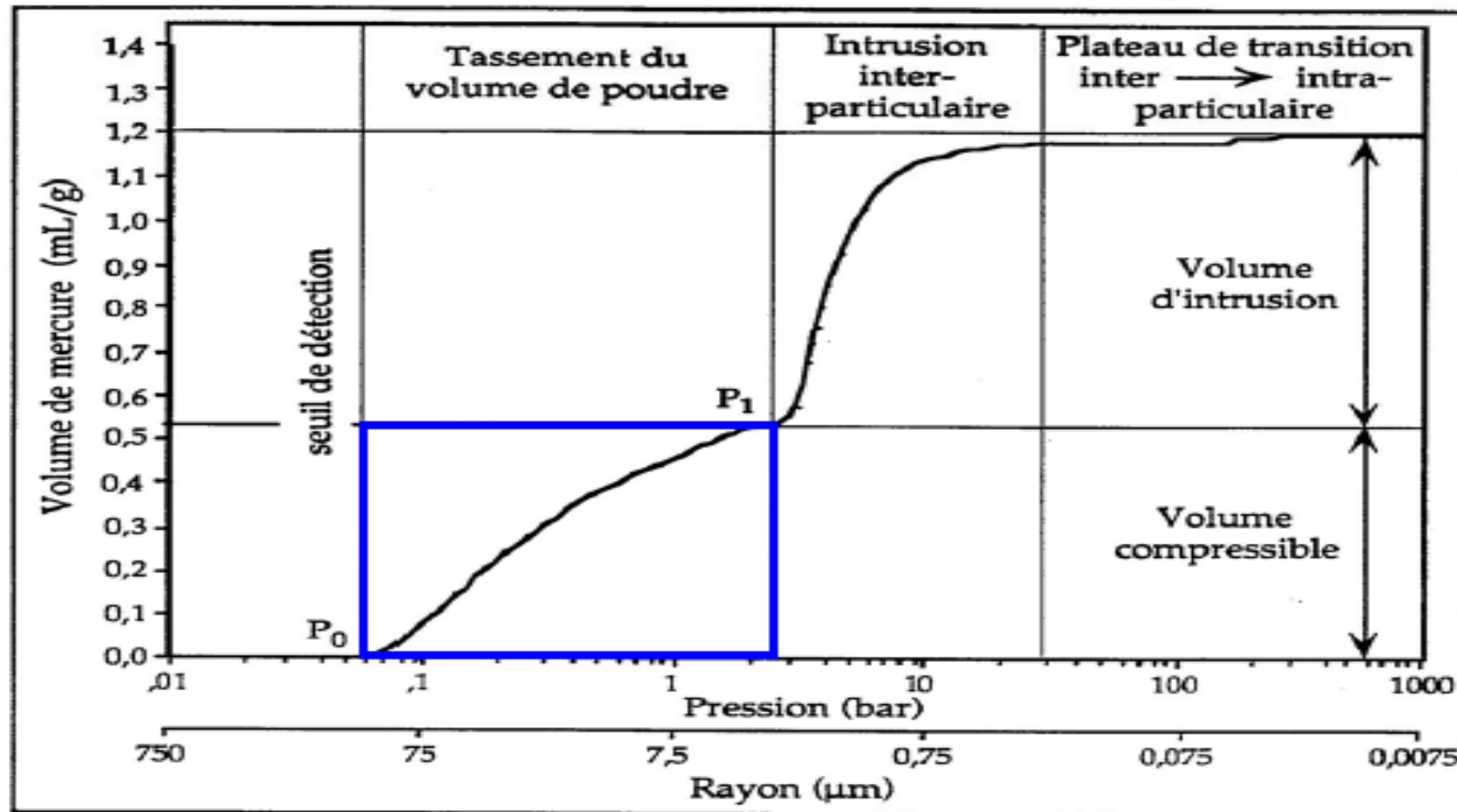
Lors du début de l'incrémentement de pression, le lit de poudre est compacté.



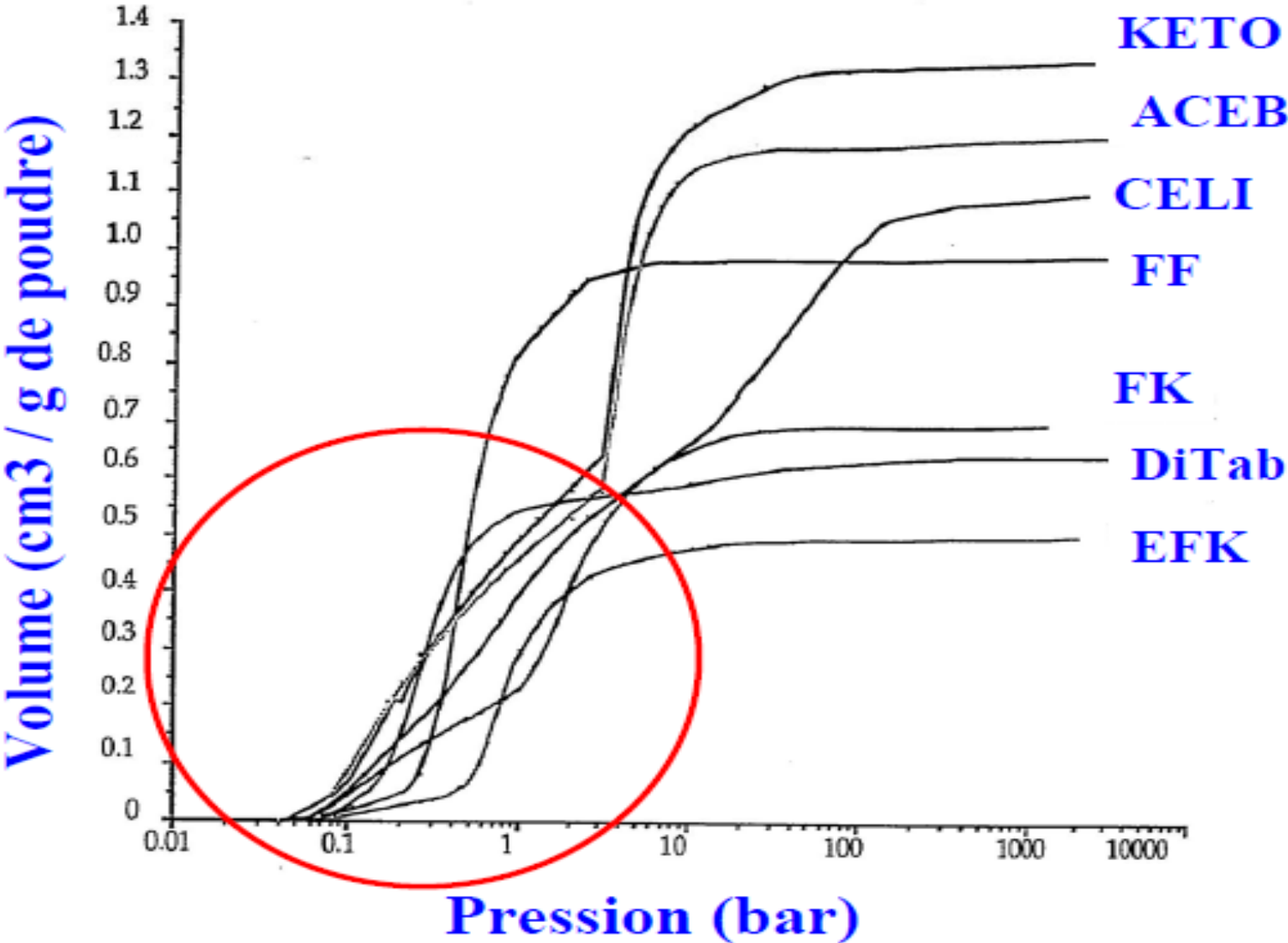
- ***Les poudres vont se tasser sous l'effet de la pression et du poids de mercure pour atteindre un état surconsolidé. Pas d'intrusion dans le lit de poudre.***
- ***Les poudres qui coulent bien atteignent rapidement leur plateau : il suffit de leur fournir peu d'énergie pour les confiner dans un état quasi maximal car leurs particules sont indépendantes et peuvent se réarranger (faible volume compressible).***

Interprétation des résultats : *volume poreux des poudres, volume compressible*

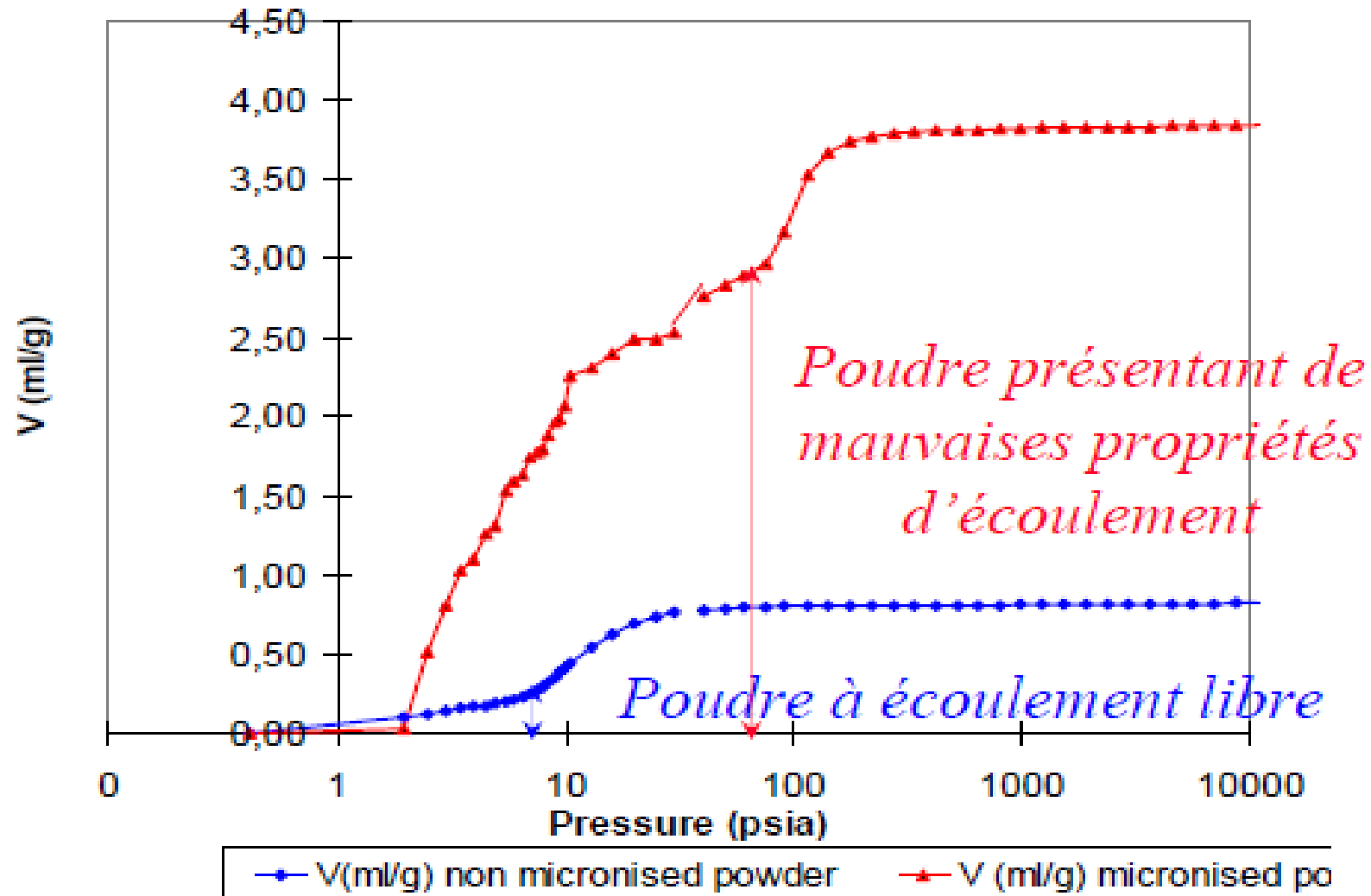
- La réponse en basse pression correspond à une phase de tassement caractéristique des propriétés rhéologiques de la poudre.



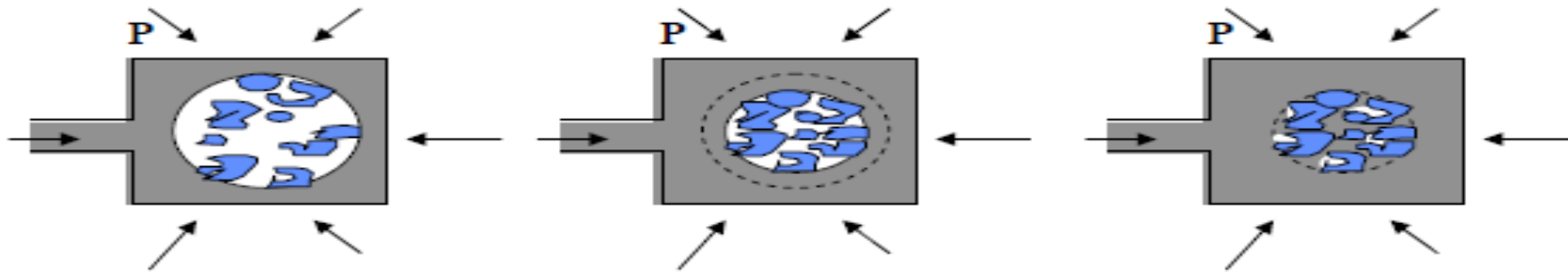
Exemples de Porogrammes de Systèmes pulvérulents pharmaceutiques



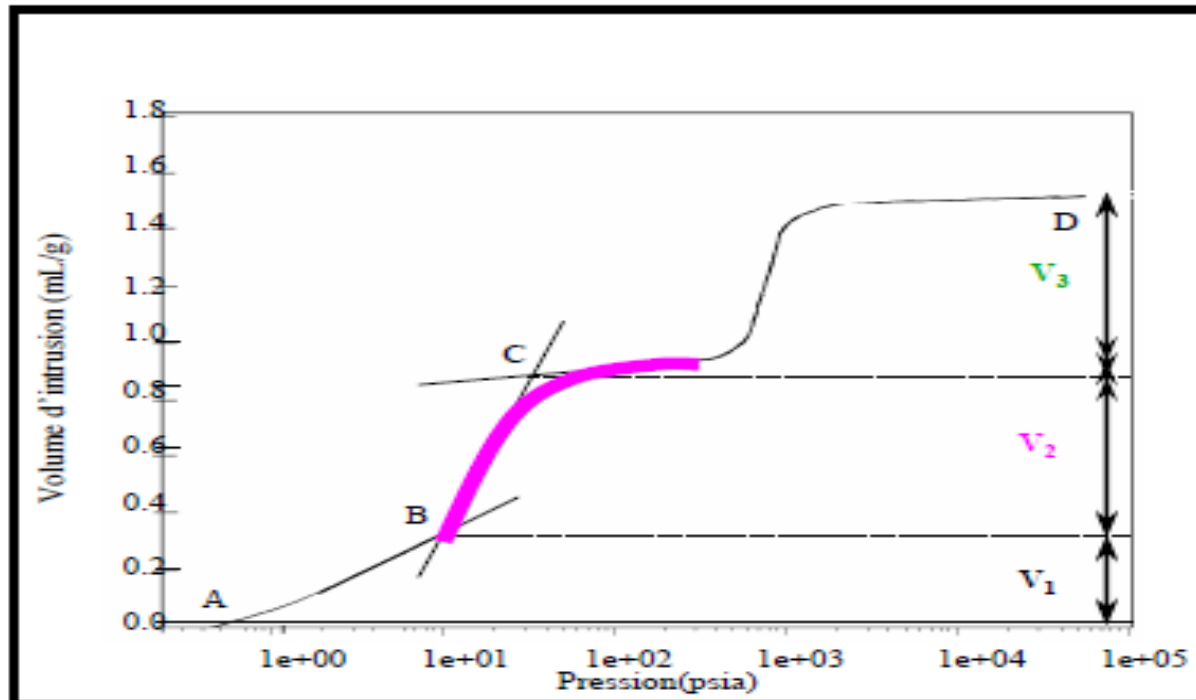
Effets de micronisation



Interprétation des résultats : *volume poreux des poudres* *volume inter-particulaire*

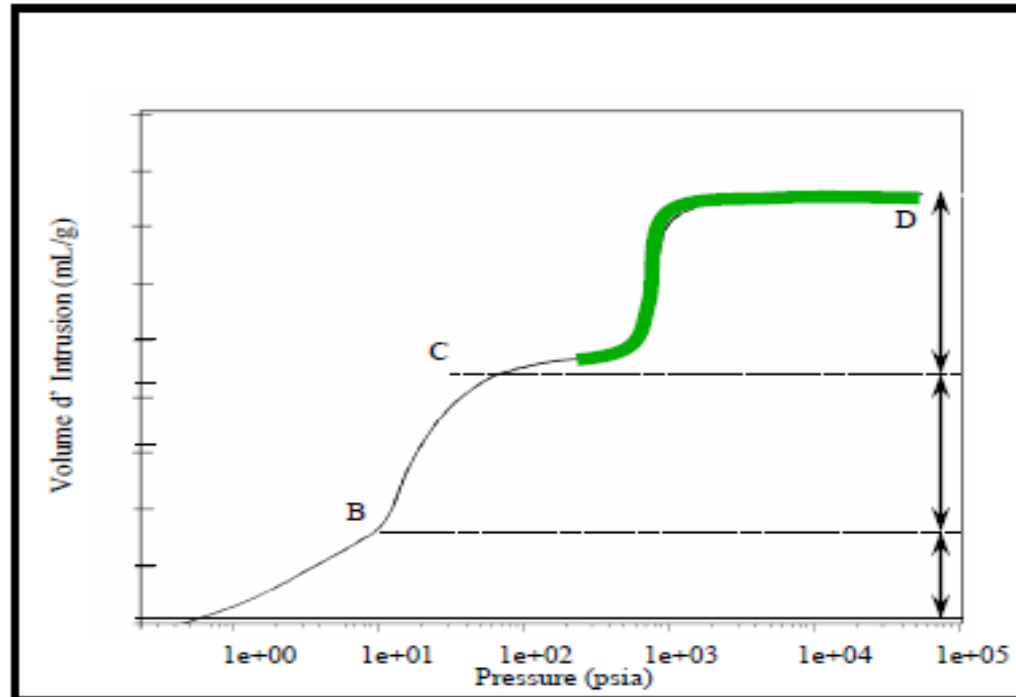
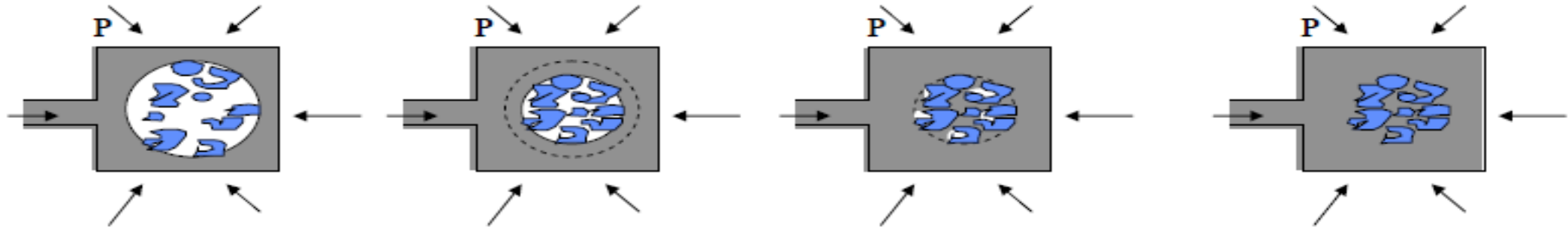


$V_2 = \text{intrusion}$



Porosité inter
particulaire

Interprétation des résultats : *volume poreux des poudres* *volume intra-particulaire*

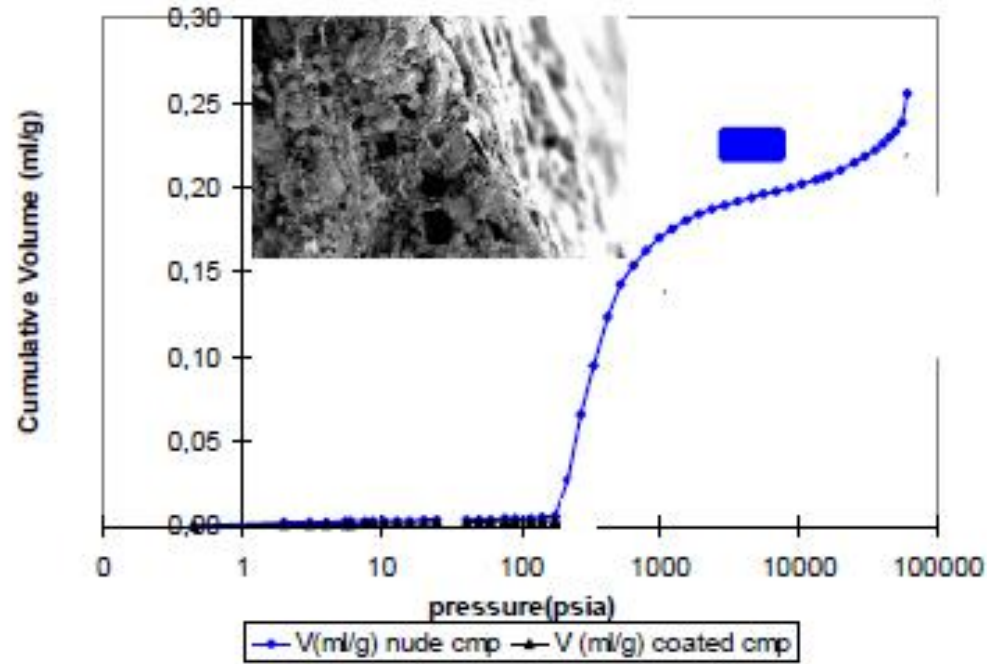


V_3

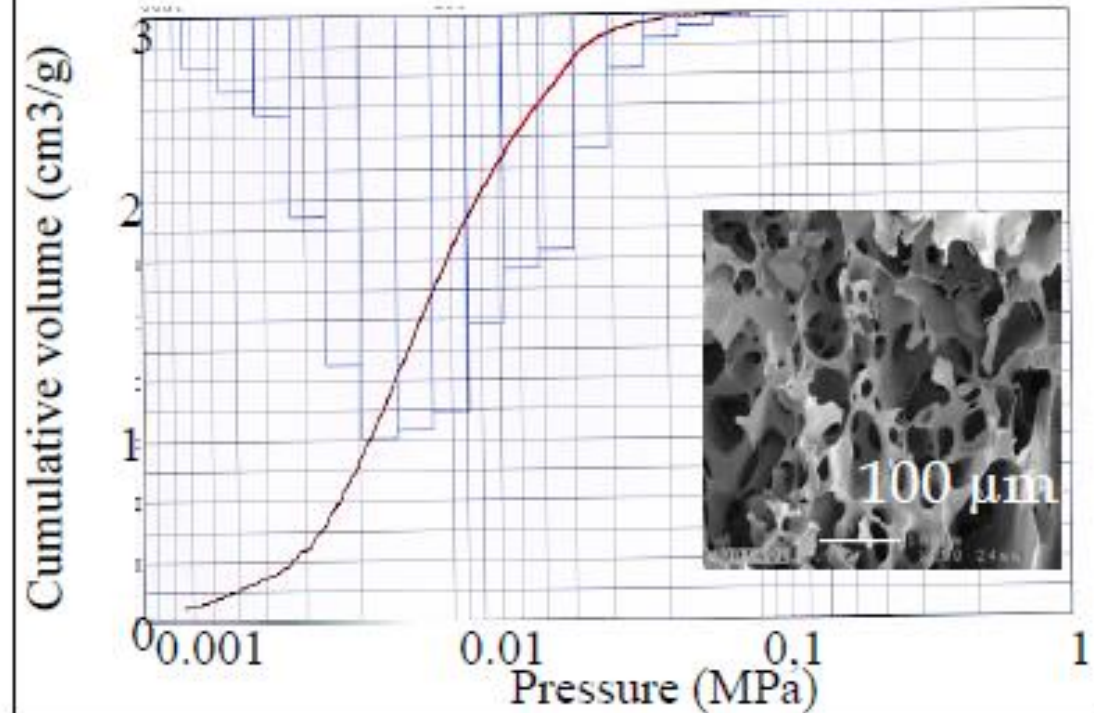
Porosité intra
particulaire

Interprétation des résultats : *volume poreux des formes galéniques*

Comprimés



lyophilisats



Interprétation des résultats : *volume poreux des formes galéniques*

Exemple de comprimés de lactose FF

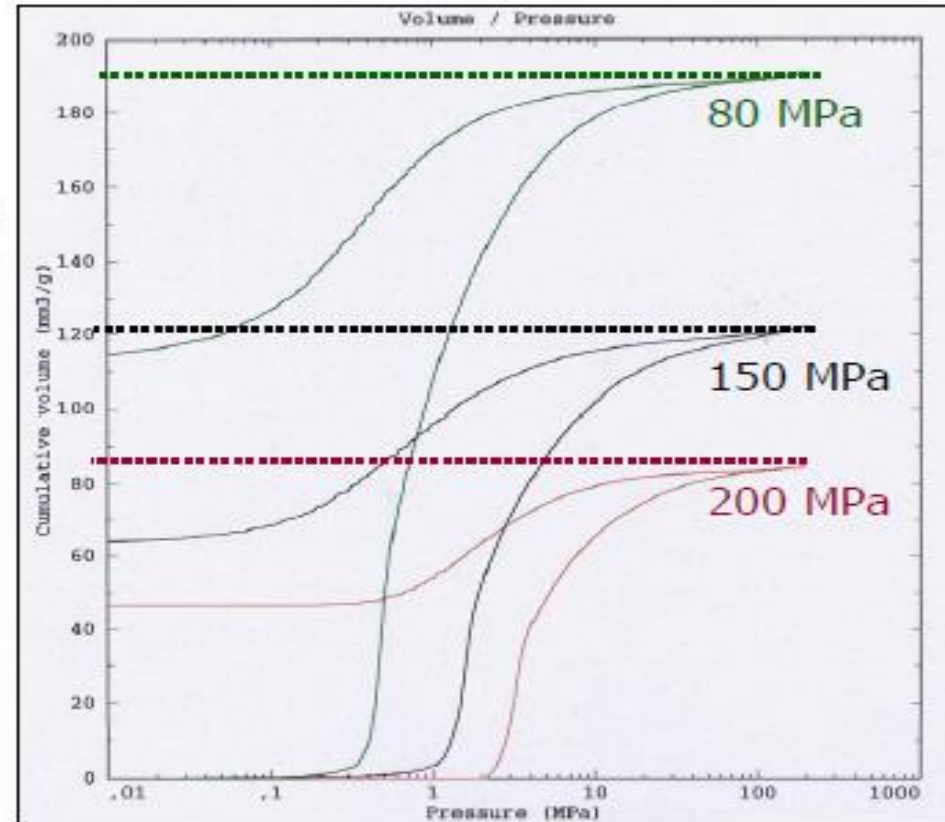
Porogramme $\longrightarrow V = f(P)$

Volume total d'intrusion (cm^3/g)

\Leftrightarrow Volume poreux **spécifique**

$\sigma \nearrow \Leftrightarrow \searrow$ volume poreux spécifique

	Vol. poreux spécifique	P 5%	P 90%	ΔP ($P_{90\%} - P_{5\%}$)
	(cm^3/g)	(bar)		
80 MPa	0,189	4	60	56
150 MPa	0,121	12	190	178
200 MPa	0,090	24	290	264
$\nearrow \sigma$	\searrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow



Interprétation des résultats : *Distribution de la taille des pores*

La pression peut être convertie en diamètre d'accès des pores en utilisant

l'équation de Laplace -Washburn:

(Application de l'équation de Laplace au passage du mercure par un orifice de rayon suffisamment petit pour que les forces capillaires soient prépondérantes >> gravité),

$$d = -4\gamma \cos \theta / P$$

avec d = diamètre d'accès du pore (μm),

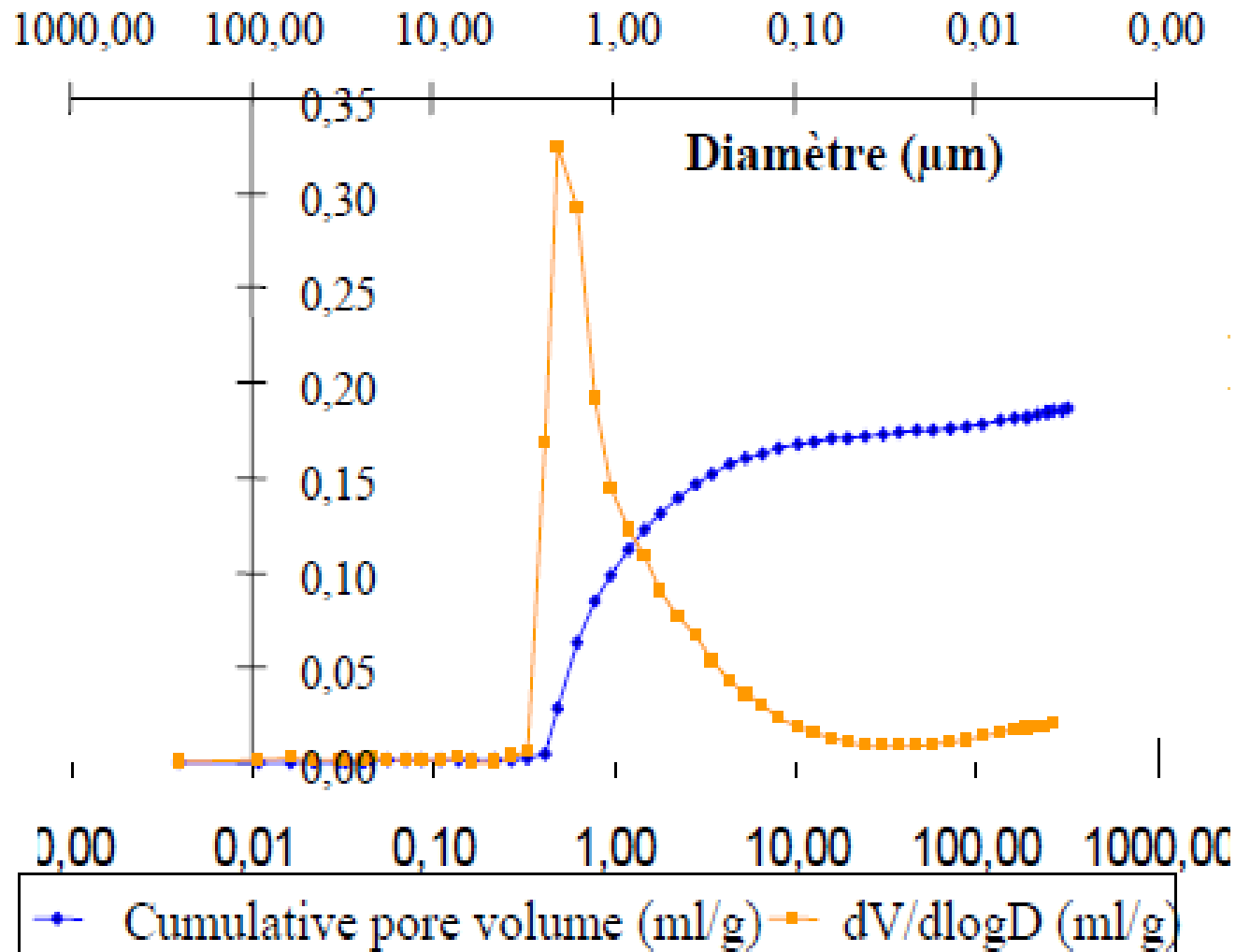
γ = tension superficielle du mercure ($\gamma \approx 480 \times 10^{-3} \text{Nm}^{-1}$),

θ = angle de contact du mercure ($\theta \approx 130^\circ$),

et P = pression (MPa).

Le volume d'intrusion est enregistré en fonction du diamètre d'accès des pores. La distribution de la taille des pores peut être estimée

Interprétation des résultats : *Distribution de la taille des pores*

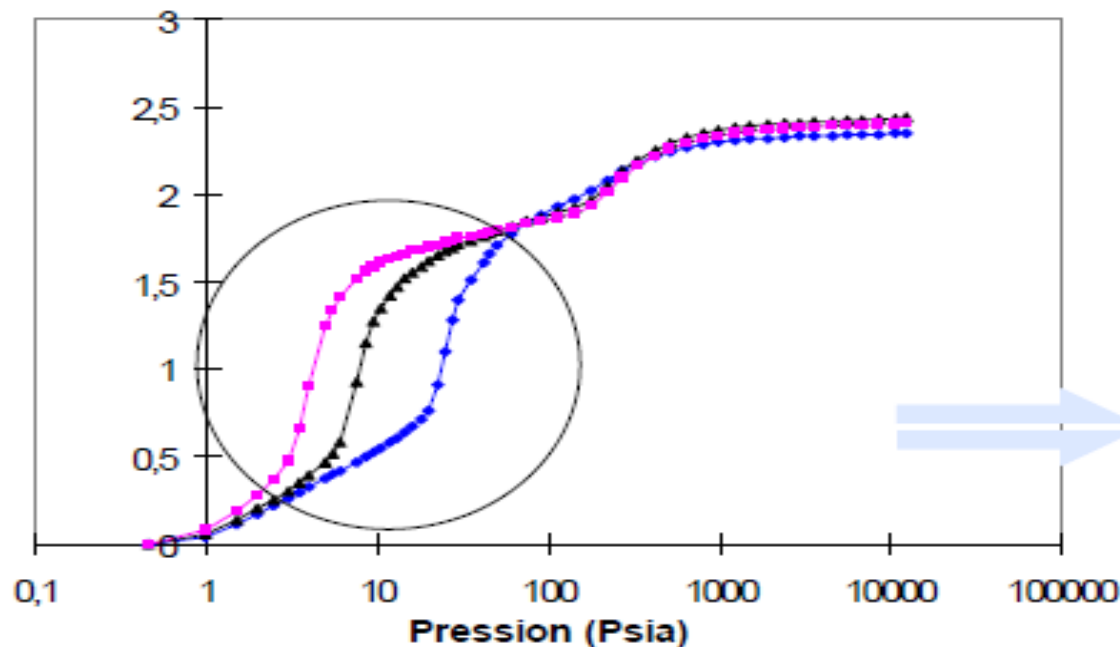


Diamètre de pore
moyen = $2\mu\text{m}$

Gamme de mesure de la taille
de pores : $250\mu\text{m}$ à 3 nm

Exemple d'estimation de la taille des particules par PIM

Caractérisation de 3 fractions granulométriques différentes par porosimétrie à intrusion de mercure



—◆— Cumulative Volume (mL/g) fraction 20-40
—▲— Cumulative Volume (mL/g) fraction 74-105
—■— Cumulative Volume (mL/g) fraction >105

Sample	D(μm) agglomerates PIM (Mayer & Stowe)	D50 μm (laser diffraction)
fraction 20-45μm	27 μm	22 μm
fraction 74-105μm	81 μm	67 μm
fraction 105-450μm	136 μm	138 μm

La taille des particules peut être estimée par PIM en connaissant la pression d'intrusion dans les vides inter-particulaires et en appliquant l'équation de Mayer & Stowe

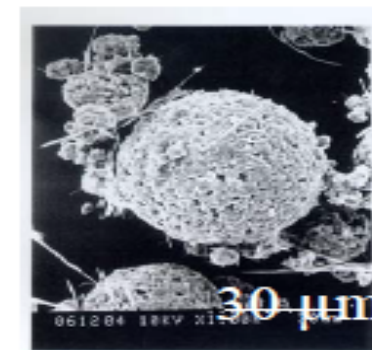
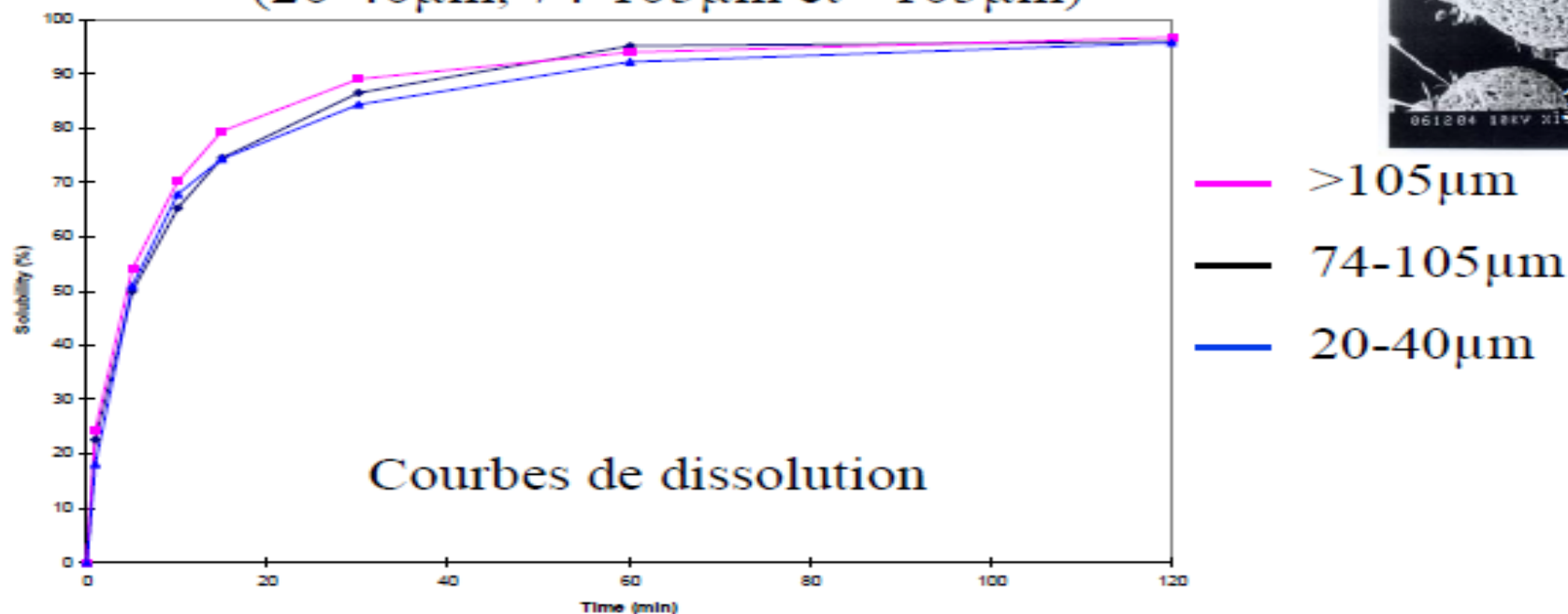
Exemples d'application des résultats accessibles par porosimétrie à mercure

Exemple 1 : Sélection du procédé de formulation

- Pour garantir une bonne cinétique de dissolution
- Pour garantir un procédé manufacturable

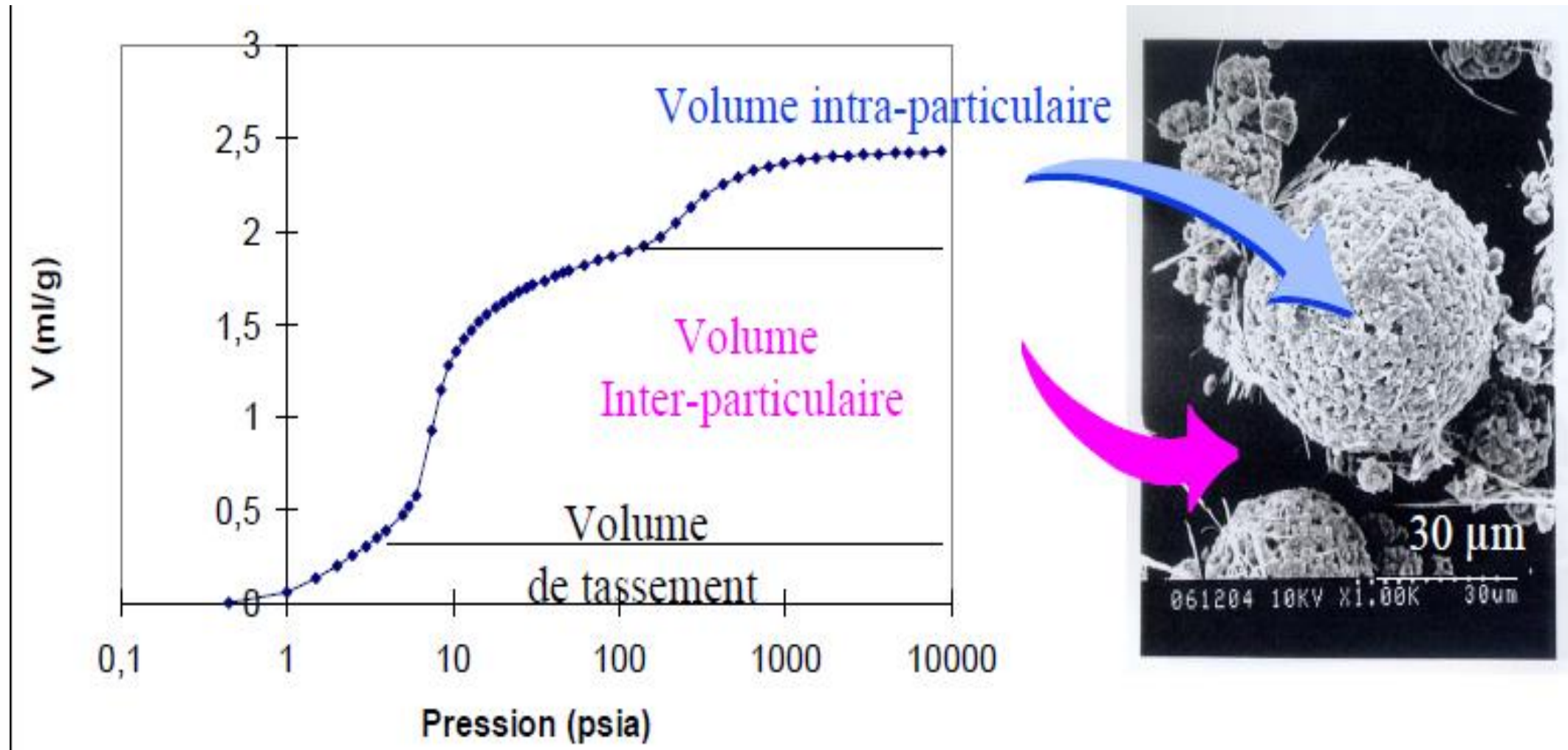
Préparation par le procédé d'atomisation de particules formulées (suspension de PA et d'excipients, nébulisée en gouttelettes, puis séchées)

Comparaison des cinétiques de dissolution mesurées pour 3 tranches granulométriques (20-40 μm , 74-105 μm et >105 μm)

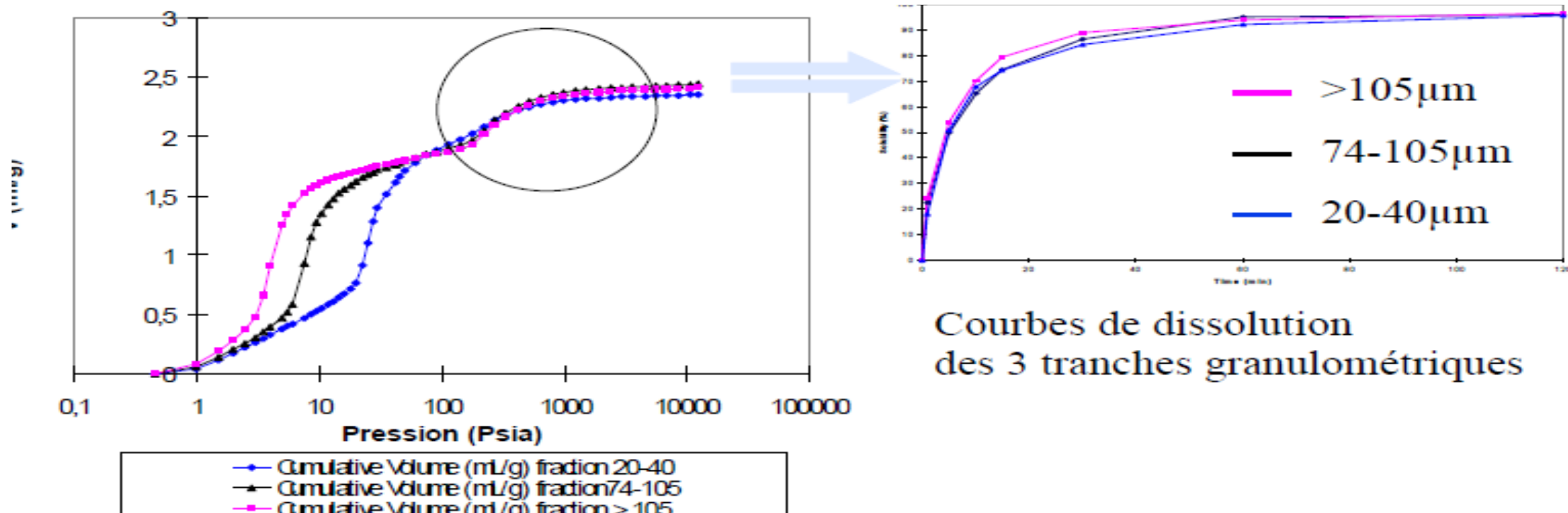


Exemple 1 : Sélection du procédé de formulation

Étude de la porosité des particules formulées et préparées par le procédé d'atomisation par porosimétrie à intrusion de mercure



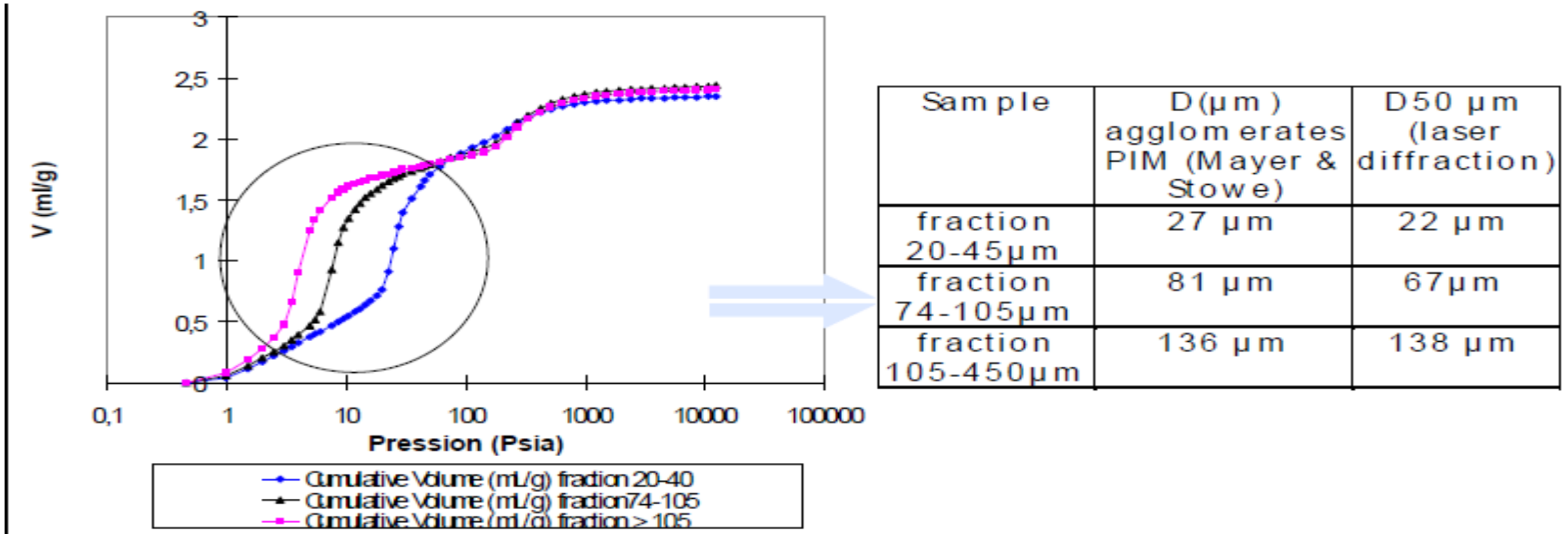
Exemple 1 : Sélection du procédé de formulation



- La porosité intra-particulaires permet une dissolution rapide quelque soit la taille des particules .
- La cinétique de dissolution ne sera pas affectée si une variation de taille de particules avait lieu lors d'un changement d'échelle

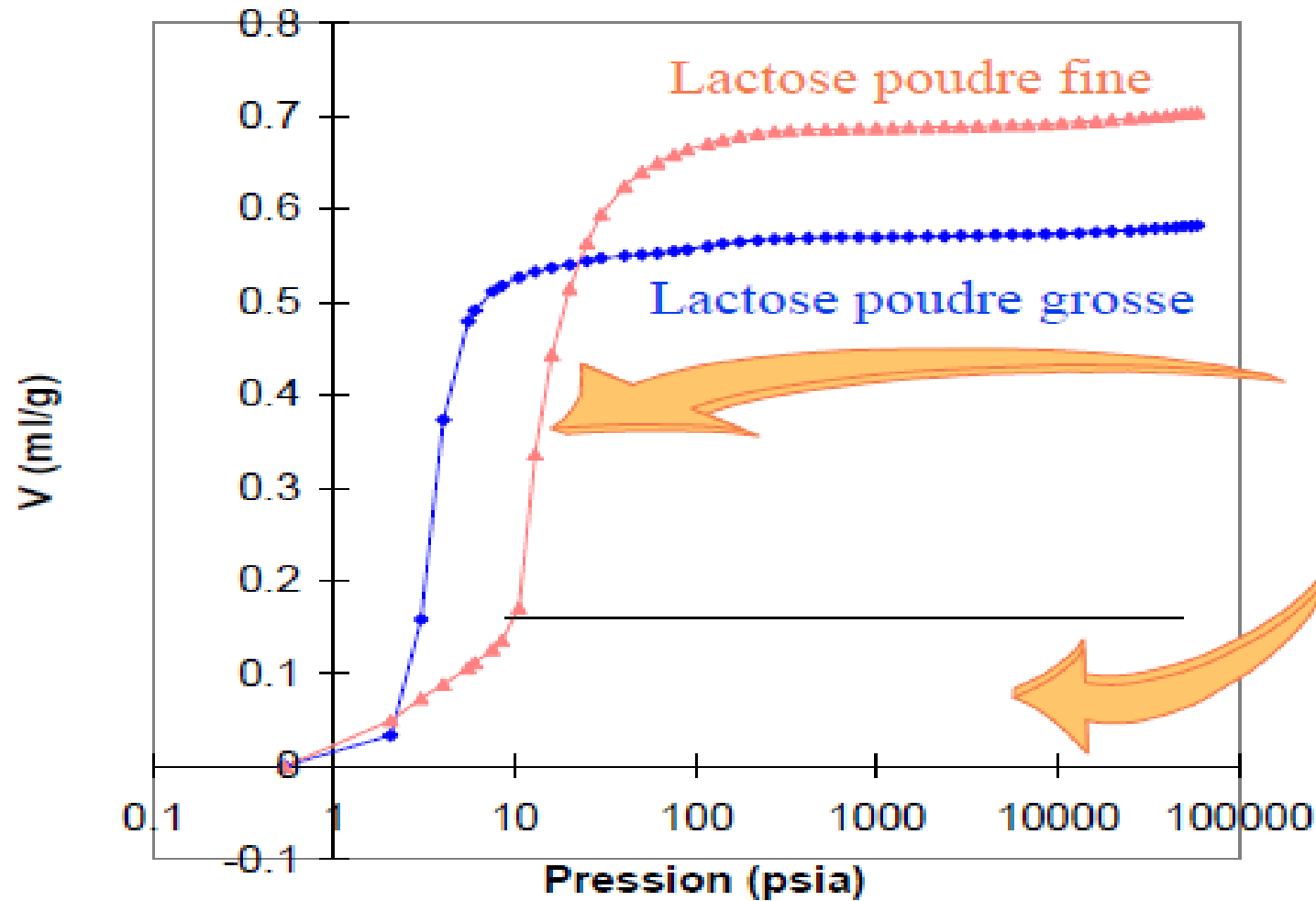
Exemple 1 : Sélection du procédé de formulation

Caractérisation de 3 fractions granulométriques différentes par porosimétrie à intrusion de mercure



La taille des particules peut être estimée par PIM en connaissant la pression d'intrusion dans les vides inter-particulaires et en appliquant l'équation de Mayer&Stowe

Exemple 2 : Comparaison entre poudres de granularités différentes



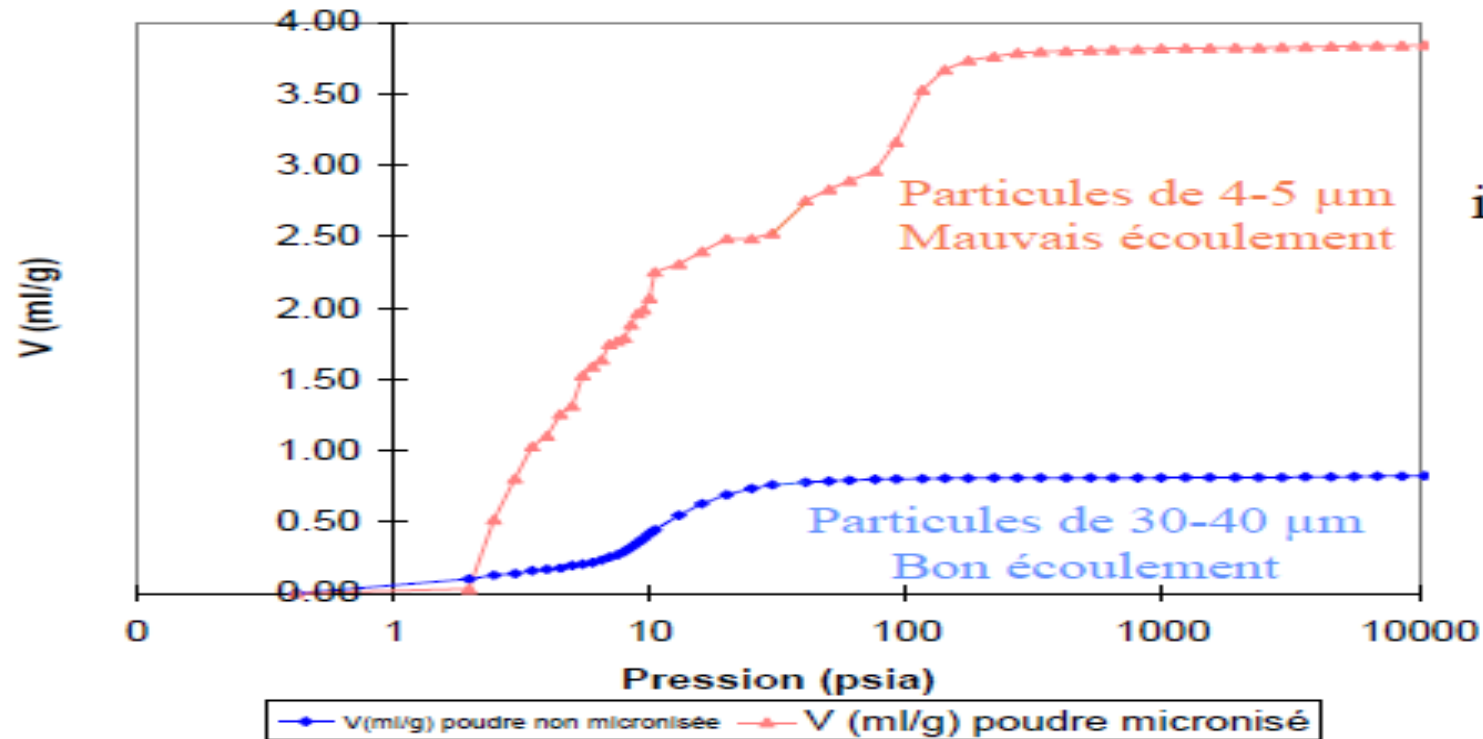
Pression d'intrusion du mercure plus importante
Taille des particules plus faible (Mayer et Stowe)

Cinétique de dissolution plus rapide

Volume de tassement plus important
Présence de particules fines
Mauvais écoulement dans les machines à comprimés

Exemple 2 : Comparaison entre poudres de granularités différentes:

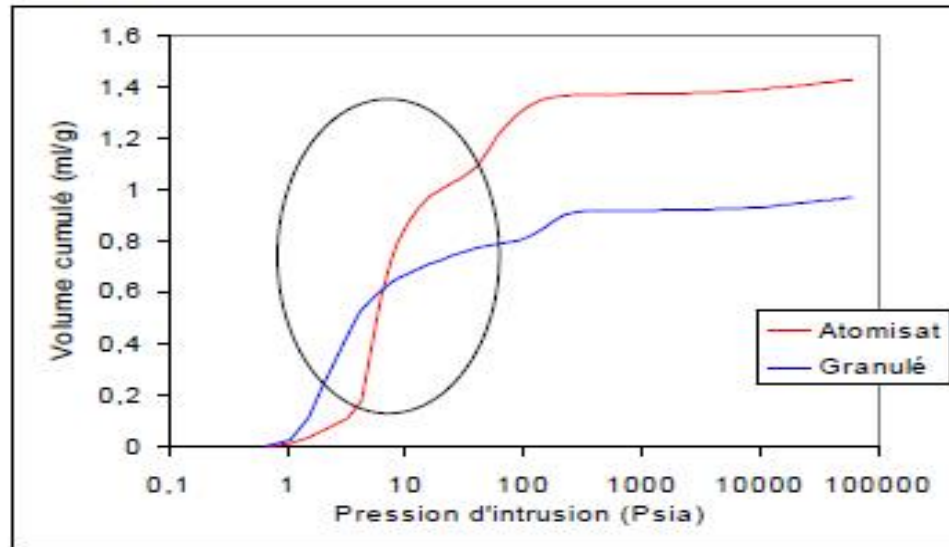
Avant et après micronisation



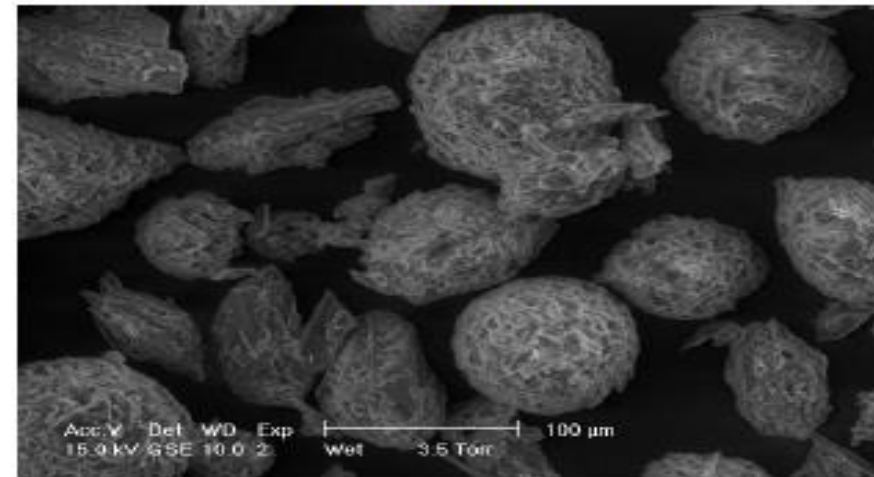
Cinétique de dissolution plus rapide MAIS Mauvais écoulement dans les machines à comprimés

Exemple 3 : Étude d'agglomérats poreux de grande taille :

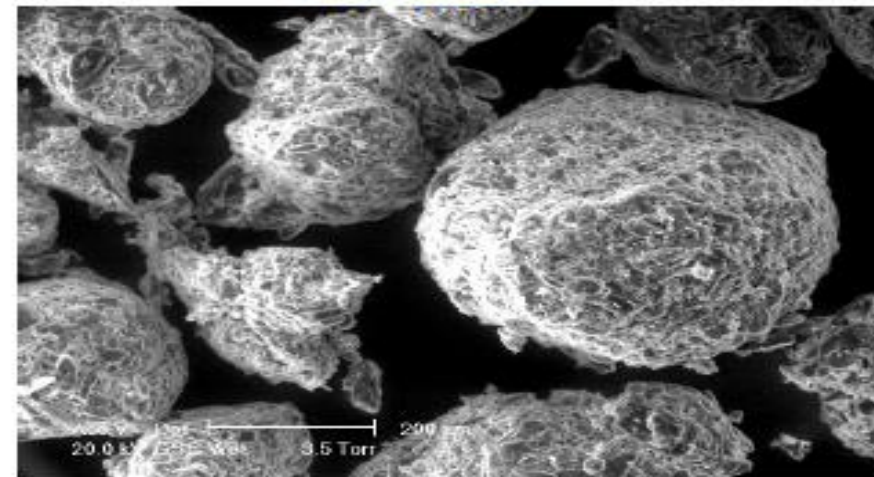
Comparaison entre atomisats et granulés



Atomisats



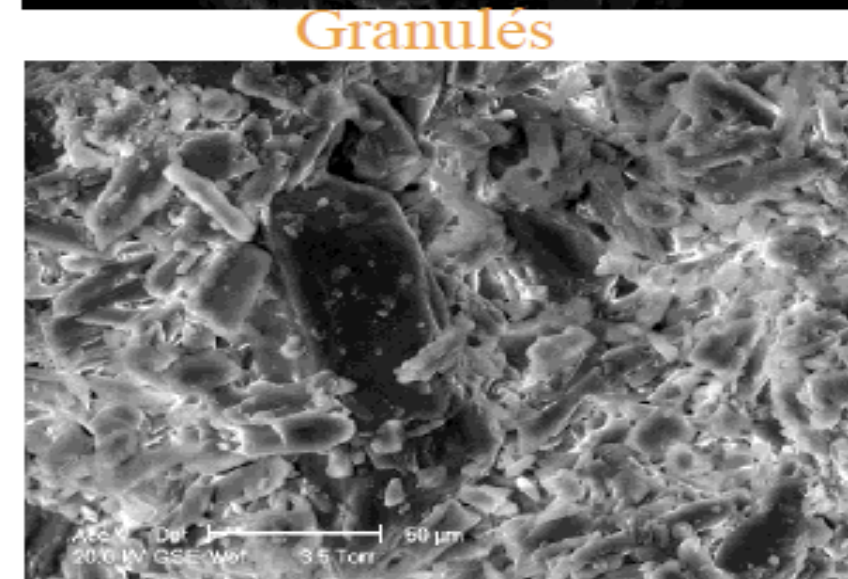
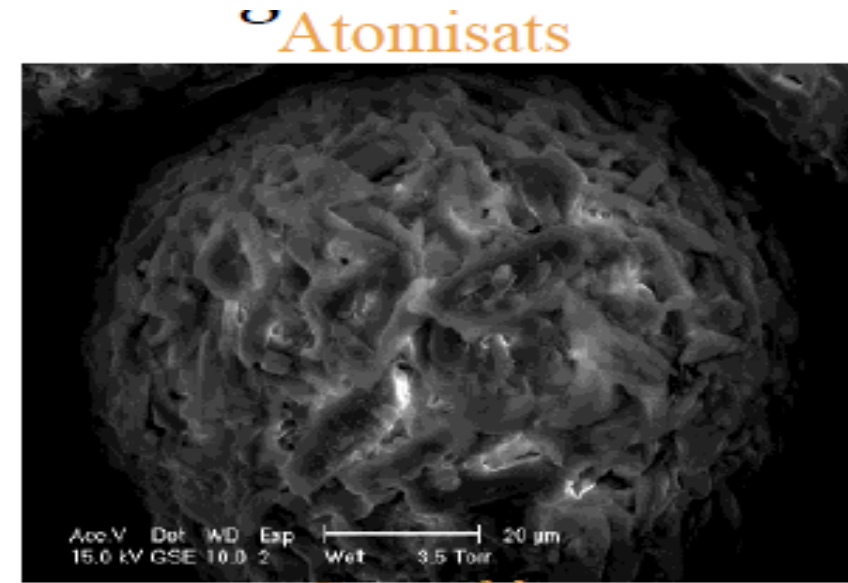
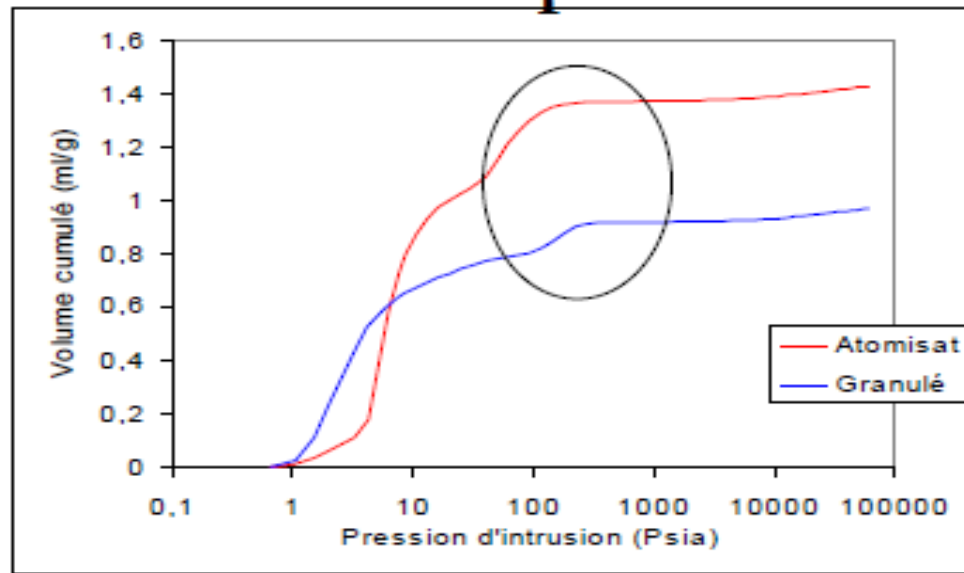
Granulés



	Atomisats	Granulés
Taille des particules déterminée par PIM et Mayer et Stowe (μm)	130	280
Taille des particules déterminée par diffraction laser (μm)	150	350

Exemple 3 : Étude d'agglomérats poreux de grande taille :

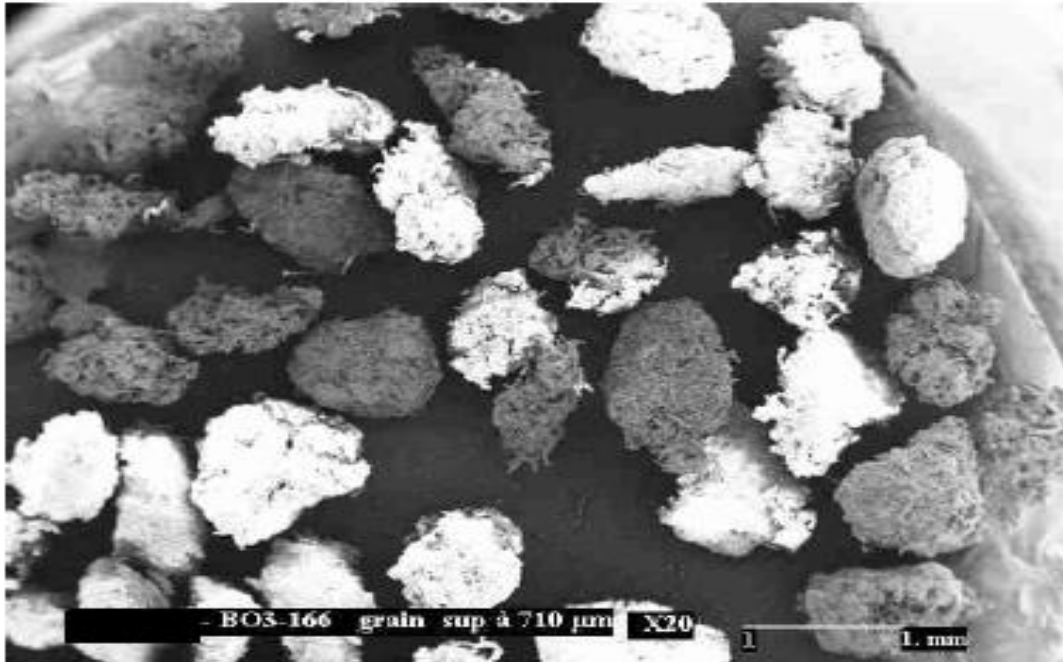
Comparaison entre atomisats et granulés



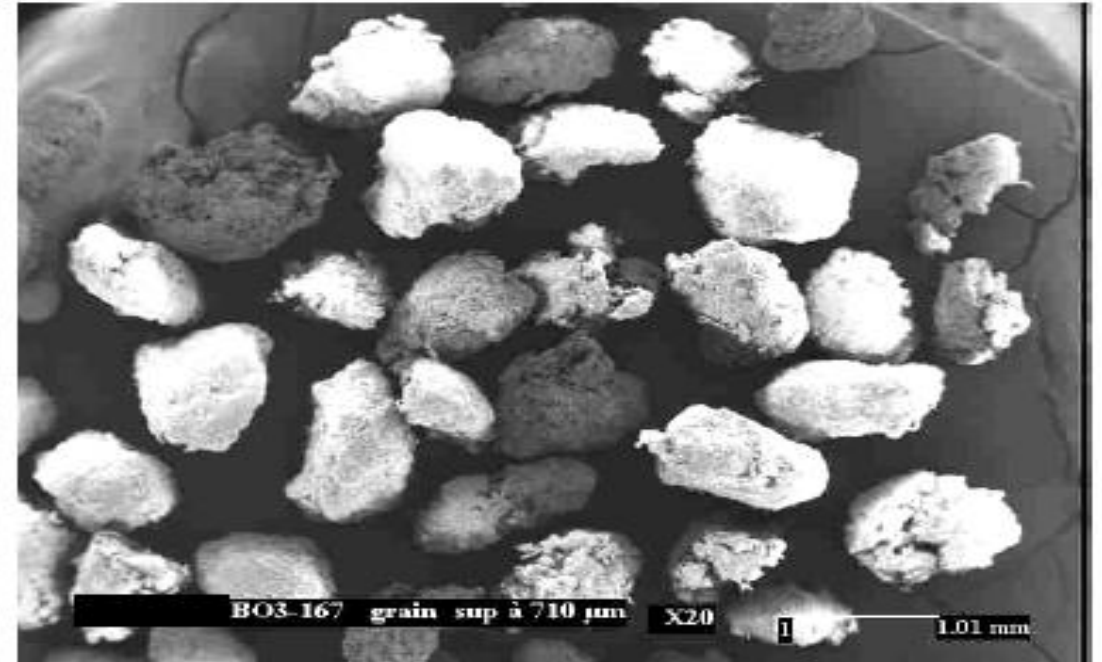
	Atomisats	Granulés
Taille des pores intraparticulaires déterminée par PIM et Washburn (μm)	3	1
Volume des pores intraparticulaires (cm ³ /g)	0.36	0.17

Exemple 4 : Mise au point du procédé de granulation

- pour garantir une bonne cinétique de dissolution
- pour garantir la processabilité



24% d'eau pendant l'étape de granulation



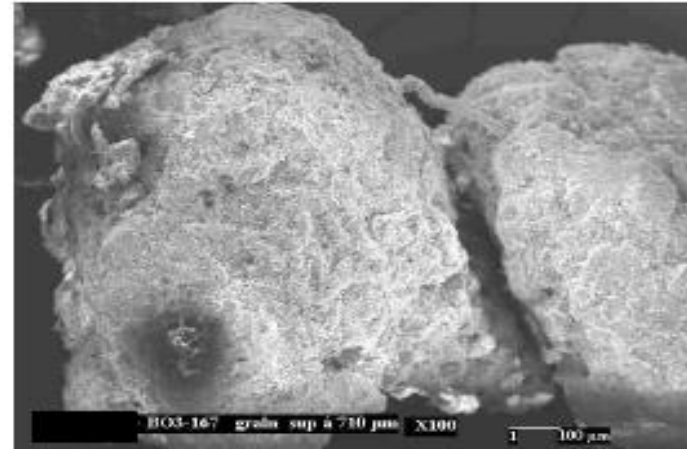
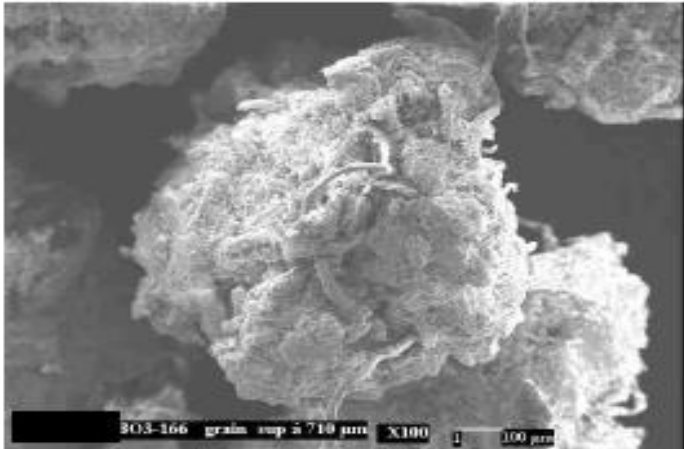
36% d'eau pendant l'étape de granulation

Préparation de granules par granulation humide avec différente quantité d'eau Robustesse du procédé de granulation humide

Exemple 4 : Mise au point du procédé de granulation

Caractérisation de la fraction granulométrique des granulés (>710 μm) obtenues par granulation humide avec 24 or 36% d'eau par PIM

	volume intra-particule	taille des pores intra-particule
Granulés 24%	0.4 ml/g	10 μm
Granulés 36%	0.25 ml/g	5 μm



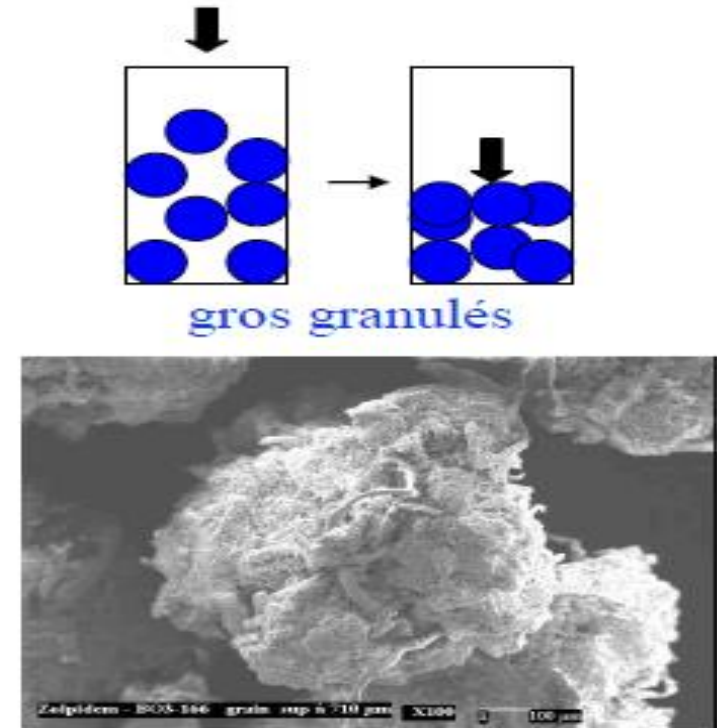
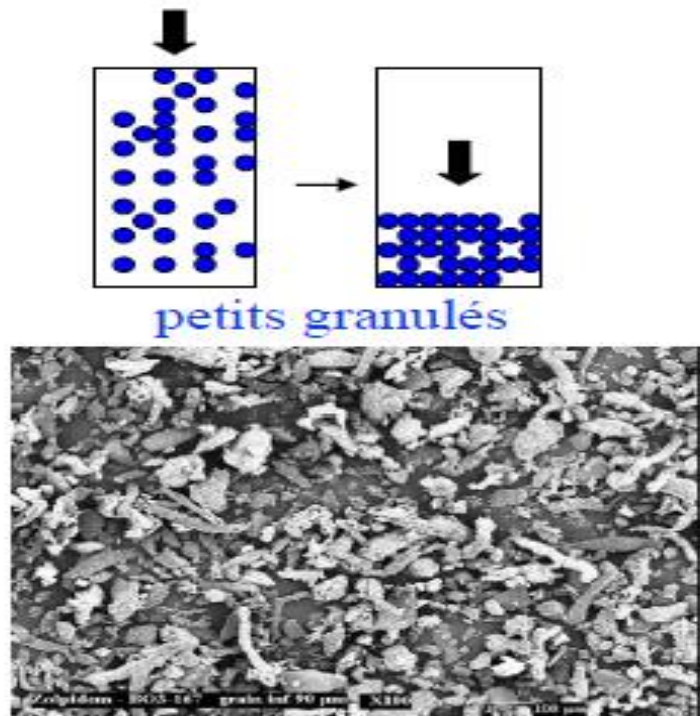
Pour les particules de taille supérieure à 710 μm préparées avec 24 ou 36% d'eau, la porosité intra-particulaire est plus grande pour les granulés à 24% d'eau.

La cinétique de dissolution des granulés sera affectée par ces différences de porosité ainsi que la dissolution des comprimés résultant de leur compression.

Exemple 5 : Mise au point du procédé de compression

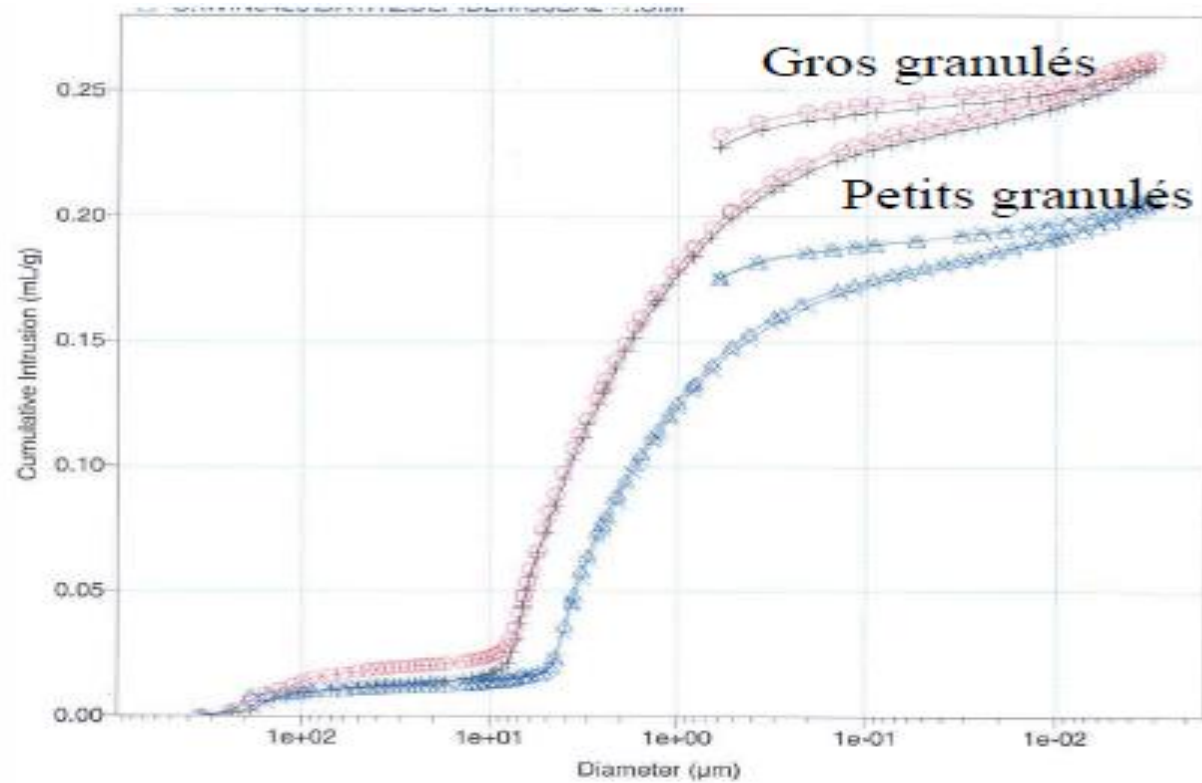
- pour garantir une bonne cinétique de dissolution
- pour garantir de bonnes propriétés mécaniques

Obtenir des comprimés par compression à 1000 daN de petits ou de gros granulés



Exemple 5 : Mise au point du procédé de compression

Obtenir des comprimés par compression à 1000 daN de petits ou de gros granulés



	volume poreux	taille des pores
Comprimés préparés par compression de petits granulés	0.2 ml/g	2µm
Comprimés préparés par compression de gros granulés	0.25 ml/g	4µm

Les comprimés préparés à partir des petits granulés présentent une plus faible porosité avec des pores plus petits que dans le cas des comprimés préparés avec les gros granulés. Les propriétés mécaniques et la dissolution en seront affectées.

CONCLUSIONS POROSITE Hg

Faible quantité de produit Pas de préparation d'échantillon



informations multiples avec peu d'essais:

Volume poreux

Coulabilité

Granularité

Tailles des pores

surface spécifique

Masse volumique

densité

CONCLUSIONS POROSITE Hg

Pour études de compréhension



**Comportement à la dissolution
(biopharmacie, corrélations in vitro/in
vivo) Manufacturabilité des poudres
(procédés primaires et secondaires)**



INFLUENCE DES PROPRIETES PHYSIQUES DES POUDRES ET AUTRES SUR LA COULABILITE

