

UNIVERSITE DE LIMOGES  
**Ecole doctorale Science Technologie Santé**  
Faculté de Pharmacie

Année 2005-2006

Thèse N°

**THESE**

présentée et soutenue publiquement par

**Florence CHANTRAINE**

le 15 septembre 2006

pour obtenir le grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES  
Discipline : Biologie Science Santé

**CONTRIBUTION A LA RESOLUTION DES PROBLEMES  
POSES PAR LA PRESENCE DE TENSIOACTIF  
AU SEIN DE COMPACTS DETERGENTS**

**JURY :**

Monsieur Paul BRANLARD  
Madame le Professeur Carla CARAMELLA, rapporteur  
Madame le Professeur Dominique CHULIA, directeur de thèse  
Madame le Professeur Anne GAYOT, rapporteur  
Monsieur le Professeur Olivier MONDAIN-MONVAL  
Madame Marylène VIANA, co-directeur de thèse

## **REMERCIEMENT**

Ce travail a été réalisé à la Faculté de Pharmacie de Limoges, au sein de l'équipe GEFSOD EA 2631, en collaboration avec la société Linossier-Eurotab (Saint-Just-Saint-Rambert, 42).

Je tiens tout d'abord à remercier Messieurs Philippe et Olivier Desmarescaux ainsi que Monsieur Max Linossier, co-directeurs des établissements Linossier, à l'origine de ce projet, qui m'ont permis de réaliser ce travail et qui ont toujours su m'accueillir agréablement sur le site.

Je tiens à remercier Madame le professeur Dominique Chulia, mon directeur de thèse, de m'avoir accueillie au sein du laboratoire de pharmacie galénique (GEFSOD) et de m'avoir fait bénéficier de son savoir.

Je souhaite remercier Madame Carla Caramella et Madame Anne Gayot pour avoir accepté d'être mes rapporteurs.

Un grand remerciement à Madame Marylène Viana, co-directeur de thèse, qui a participé très activement à ce travail, et qui m'a apporté ses connaissances.

A Monsieur Olivier Mondain-Monval du CRPP de Bordeaux pour sa collaboration active dans ce projet.

J'exprime ma sincère reconnaissance à Monsieur Paul Branlard des établissements Linossier, coordinateur de ce projet, pour son implication et pour l'aide précieuse qu'il a su me donner.

Je remercie également Monsieur Gilles Rubinstenn, directeur R&D des établissements Linossier, pour les discussions intéressantes que nous avons échangées.

Mes remerciements vont également à Nelly Brielles du CRPP de Bordeaux, pour son aide et aussi pour sa bonne humeur.

## *Remerciements*

Merci à Monsieur Miguel Viana de l'ENSCI de Limoges pour l'aide qu'il m'a apportée en microscopie électronique et en diffraction des rayons X.

Je tiens à remercier vivement l'ensemble du personnel des établissements Linossier qui m'a accueillie agréablement lors de mes visites.

Un grand merci à l'ensemble de l'équipe GEFSOD : Emilie, Christelle, Nathalie, Karine, Amélie pour leur dévouement mais également pour leur sympathie et leur joie de vivre qui m'ont vivement encouragée pendant ce projet.

## RESUME

Partant du constat industriel que la présence de lauryl sulfate de sodium (SDS) dégrade les propriétés d'usage (diminution de la résistance mécanique et augmentation du temps de désagrégation) de tablettes effervescentes détergentes, contenant du dichloroisocyanurate de sodium (DCCNa), cette étude a pour objectif d'identifier les phénomènes à l'origine de cet effet néfaste et de les corriger. Le but est d'introduire des quantités suffisantes de SDS dans les compacts, tout en répondant au cahier des charges, notamment une résistance diamétrale de l'ordre de 1,5 MPa et un temps de désagrégation inférieur à 3 min.g<sup>-1</sup>.

Le travail a consisté dans un premier temps à mettre en évidence et à quantifier les conséquences négatives de la présence de SDS. L'analyse du tensioactif seul a révélé une très mauvaise aptitude à l'acquisition de cohésion, expliquant la dégradation des propriétés mécaniques des compacts élaborés à partir de la formule choisie comme modèle d'étude. Il a été montré par ailleurs que le retard à la désagrégation était lié à la présence conjointe de DCCNa et de SDS dans le compact, par une diminution de l'accessibilité aux pores, certainement induite par un changement du SDS au contact de l'eau, qui limite la pénétration de l'eau dans le compact. La gestion des interfaces du SDS par la localisation a démontré que la localisation du SDS et du DCCNa dans deux couches séparées d'un compact bicouche permettrait d'obtenir des propriétés satisfaisantes en ajoutant un système effervescent et un liant hydrophile, au SDS. La dernière étape de ce projet a consisté à adapter la formulation de la couche tensioactive aux contraintes et usages industriels, et a abouti à une formule répondant au cahier des charges c'est-à-dire une pastille lavante, désinfectante, non friable et ayant un délitement rapide.

**Mots clés :** détergent, tensioactif, SDS, résistance diamétrale, désagrégation, formulation, compacts, qualités d'usage.

## **ABSTRACT**

On the basis of the industrial observation that the presence of sodium lauryl sulphate (SDS) degrades the end-use properties (decrease of tensile strength and increase of disintegration time) of detergent effervescent tablets, containing sodium dichloroisocyanurate (DCCNa), this study aims to identify the phenomena that induce this negative effect and to correct it. The aim was to induce high amounts of SDS into the tablets, while being in conformity with the criteria defined by the industry, particularly tensile strength of about 1.5 MPa and disintegration time lower than 3 min.g<sup>-1</sup>.

The work consisted first in highlighting and quantifying the negative consequences of the presence of SDS. The analysis of the only surfactant revealed a very bad ability to acquire cohesion, explaining the degradation of the mechanical properties of the tablet manufactured from the formula chosen as model of study. In addition, it was shown that the delay of disintegration was related to the joint presence of DCCNa and SDS in the tablet. It seemed that SDS texture changed in contact with water, thereby reducing accessibility to the pores and limiting the water penetration in the tablet. Controlling the SDS interfaces by the localization showed that the localization of SDS and DCCNa in two separate layers of a bi-layer tablet would make it possible to obtain satisfying properties by adding an effervescent system and an hydrophilic binder, to the SDS. The final stage of this project consisted in adapting the formulation of the surfactive layer to the industrial conditions and uses, and led to a formula satisfying the industrial criteria, i.e. a cohesive and fast dispersible tablet with washing and disinfecting properties.

**Keywords :** detergent, surfactant, SDS, tensile strength, disintegration, formulation, tablets, end-use properties.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS</b> .....	11
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	15
<b>INTRODUCTION</b> .....	16
<b>PARTIE I</b> .....	22
<b>1. BASES SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES DE LA COMPRESSION A TRAVERS LA LITTERATURE PHARMACEUTIQUE</b> .....	23
<b>1.1. FORMULATION PHARMACEUTIQUE DES COMPRIMES</b> .....	24
<b>1.1.1. Les diluants</b> .....	24
1.1.2. Les liants ou agglutinants .....	24
<b>1.1.3. Les lubrifiants</b> .....	25
1.1.4. Les délitants ou désintégrants .....	26
<b>1.1.5. Les adjuvants divers</b> .....	26
1.1.5.1. Les mouillants .....	26
1.1.5.2. Les substances tampons .....	26
1.1.5.3. Les colorants .....	27
1.1.5.4. Les adsorbants et absorbants .....	27
<b>1.2. PROPRIETES PHYSICO-TECHNOLOGIQUES DES POUDRES</b> .....	27
<b>1.2.1. Caractéristiques physico-chimiques</b> .....	27
1.2.1.1. Structure cristalline .....	27
1.2.1.2. Solubilité .....	27
1.2.1.2.1. Constitution chimique .....	27
1.2.1.2.2. Température .....	28
1.2.1.2.3. pH.....	28
1.2.1.2.4. Polymorphisme.....	28
1.2.1.3. Teneur en eau et hygroscopie.....	28
1.2.1.3.1. Teneur en eau .....	28
1.2.1.3.2. Hygroscopie .....	29
1.2.1.3.2.1. Définition et classification .....	29
1.2.1.3.2.2. Détermination.....	29
1.2.1.4. Electricité statique .....	30
1.2.1.5. Distribution granulométrique .....	32
1.2.1.5.1. Méthodes directes.....	33
1.2.1.5.1.1. Le tamisage .....	33

1.2.1.5.1.2.	<i>La microscopie</i> .....	33
1.2.1.5.2.	Méthodes indirectes.....	33
1.2.1.5.2.1.	<i>Le compteur électrique de particules</i> .....	33
1.2.1.5.2.2.	<i>La diffraction de la lumière</i> .....	34
1.2.1.5.2.3.	<i>La sédimentation et la centrifugation</i> .....	34
1.2.1.6.	Morphologie .....	35
1.2.1.7.	Surface spécifique .....	36
1.2.1.7.1.	Définition .....	36
1.2.1.7.2.	La méthode B.E.T. ....	36
1.2.1.8.	Masse volumique.....	37
1.2.1.9.	Porosité.....	39
1.2.1.10.	Mouillabilité .....	40
1.2.2.	Caractéristiques rhéologiques .....	41
1.2.2.1.	Ecoulement à travers un orifice.....	42
1.2.2.2.	Mesures angulaires .....	42
1.2.2.3.	Evolution de la masse volumique apparente par tassement .....	43
1.2.2.4.	Résistance au cisaillement.....	45
1.2.2.4.1.	Cellule de Jenike .....	45
1.2.2.4.2.	Cellule de Johanson.....	48
1.3.	MELANGE .....	48
<b>1.3.1.</b>	<b>Caractéristiques d'un mélange</b> .....	48
<b>1.3.2.</b>	<b>Les Mélangeurs</b> .....	49
1.3.2.1.	Les mélangeurs à chute libre .....	50
1.3.2.2.	Les mélangeurs malaxeurs .....	50
1.4.	COMPRIMABILITE .....	50
1.4.1.	Dispositifs de compression.....	51
1.4.1.1.	Compacteurs à rouleaux .....	51
1.4.1.2.	Machines alternatives .....	51
1.4.1.3.	Machines rotatives.....	53
1.4.1.4.	Presses uniaxiales .....	54
1.4.1.5.	Simulateurs de compression.....	54
<b>1.4.2.</b>	<b>Les phases de la compression</b> .....	55
1.4.2.1.	Réarrangement des particules.....	55
1.4.2.2.	Déformation des particules.....	55

1.4.2.2.1.	Déformation réversible.....	55
1.4.2.2.2.	Déformation irréversible .....	56
1.4.2.3.	Acquisition de cohésion .....	56
1.4.2.4.	Expansion élastique.....	57
1.4.3.	Cycles de compression et modélisation .....	57
1.4.3.1.	Exploitation du cycle de compression.....	58
1.4.3.1.1.	Phase initiale du cycle : coefficient de tassement .....	58
1.4.3.1.2.	Phase de densification .....	58
1.5.	CARACTERISATION PHARMACO-TECHNIQUE DES COMPACTS.....	62
<b>1.5.3.</b>	<b>Aspect</b> .....	62
<b>1.5.4.</b>	<b>Régularité pondérale</b> .....	62
<b>1.5.5.</b>	<b>Caractéristiques mécaniques</b> .....	63
1.5.5.2.	Résistance à l'écrasement.....	63
1.5.5.2.0.	Résistance axiale .....	63
1.5.5.2.1.	Test de flexion.....	64
1.5.5.2.2.	Test d'indentation.....	64
1.5.5.2.3.	Résistance diamétrale.....	65
1.5.5.2.3.1.	<i>Description des tests</i> .....	65
1.5.5.2.3.2.	<i>Energie de rupture et coefficient d'efficacité</i> .....	66
1.5.5.3.	Friabilité .....	67
1.5.6.	Taux de compaction .....	67
1.5.7.	Porosité.....	67
1.5.7.2.	Porosité calculée.....	68
1.5.7.3.	Porosité mesurée .....	68
<b>1.5.8.</b>	<b>Désagrégation</b> .....	68
1.5.8.2.	Tests de désagrégation .....	68
1.5.8.2.0.	Désagrégation avec agitation .....	68
1.5.8.2.1.	Désagrégation sans agitation.....	69
1.5.8.3.	Facteurs influençant la désagrégation .....	69
1.5.9.	Dissolution .....	70
1.5.9.2.	Test de dissolution.....	70
1.5.9.3.	Facteurs influençant la dissolution.....	71
1.5.10.	Stabilité.....	71
<b>2.</b>	<b>FORMULATION ET DETERGENCE</b> .....	80

<b>2.1. PRESENTATION DES COMPOSES D'UN DETERGENT</b> .....	81
<b>2.1.1. Les agents de surface</b> .....	81
2.1.1.1. Les différentes catégories de tensioactifs.....	82
2.1.1.1.1. Les tensioactifs anioniques.....	82
2.1.1.1.1.1. Les sulfonates ( $R-SO_3^-$ ).....	82
2.1.1.1.1.2. Les sulfates ( $R-O-SO_3^-$ ) .....	82
2.1.1.1.1.3. Les carboxylates ( $RCOOH$ ) .....	83
2.1.1.1.1.4. Les dérivés phosphatés.....	83
2.1.1.1.2. Les tensioactifs non ioniques .....	83
2.1.1.1.2.1. Les alcools gras.....	84
2.1.1.1.2.2. Les éthers.....	84
2.1.1.1.2.3. Les alkyls polyglucosides (APG, $R-O-(Glu)_n$ ).....	84
2.1.1.1.2.4. Les alkanolamides ( $RCONHCH_2CH_2OH$ ) .....	84
2.1.1.1.2.5. Les acides gras éthoxylés ( $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-H$ ) .....	84
2.1.1.1.2.6. Les oxydes d'amine ( $R-N(CH_3)_2-O$ ) .....	85
2.1.1.1.3. Les tensioactifs cationiques.....	85
2.1.1.1.4. Les tensioactifs amphotères .....	85
2.1.1.2. Les propriétés chimiques des tensioactifs .....	86
2.1.1.2.1. La concentration micellaire critique (CMC).....	86
2.1.1.2.2. Le rapport hydrophile-lipophile (HLB).....	86
2.1.1.2.3. Le point de Kraft – le point de trouble .....	87
<b>2.1.2. Les adjuvants</b> .....	88
2.1.2.1. Les agents de pH .....	88
2.1.2.1.1. Les hydroxydes de métal alcalin .....	88
2.1.2.1.2. Les carbonates .....	89
2.1.2.1.3. Les silicates .....	90
2.1.2.1.4. Les borates.....	91
2.1.2.2. Les agents phosphatés .....	91
2.1.2.2.1. Les phosphates simples .....	91
2.1.2.2.2. Les phosphates complexes .....	91
2.1.2.3. Les complexants.....	92
2.1.2.3.1. Les complexants minéraux.....	92
2.1.2.3.1.1. Les phosphates polymères.....	93
2.1.2.3.1.2. Les aluminosilicates de sodium.....	93

2.1.2.3.2.	Les complexants organiques .....	93
2.1.2.3.2.1.	Les aminocarboxylates (EDTA et NTA).....	93
2.1.2.3.2.2.	Les gluconates .....	94
2.1.2.3.2.3.	Solution aqueuse des acides organophosphoniques et de leurs sels alcalins	94
2.1.2.3.2.4.	Les citrates .....	94
2.1.2.4.	Les additifs divers .....	94
2.1.2.4.1.	Les charges .....	95
2.1.2.4.2.	Les abrasifs et récurrents.....	95
2.1.2.4.3.	Les épaississants.....	95
2.1.2.4.4.	Les agents dispersants .....	95
2.1.2.4.5.	Les inhibiteurs .....	96
2.1.2.4.6.	Les colorants et agents odorants.....	96
2.1.2.4.7.	Les antimousses.....	96
2.1.2.4.8.	Les additifs organiques (type enzymes).....	96
2.1.2.4.9.	Les agents de blanchiment .....	96
<b>2.2.</b>	<b>DU PROCEDE DE MISE EN FORME A LA VALIDATION D'UNE</b>	
	<b>TABLETTE DETERGENTE.....</b>	<b>97</b>
2.2.1.	Procédé de fabrication .....	97
2.2.2.	Contrôle des comprimés .....	97
2.2.3.	Emballage du produit fini.....	98
<b>PARTIE II.....</b>		<b>101</b>
<b>1.</b>	<b>EFFET DU LAURYL SULFATE DE SODIUM : MISE EN EVIDENCE DE LA</b>	
	<b>PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>102</b>
<b>2.</b>	<b>COMPORTEMENT SOUS PRESSION DU LAURYL SULFATE DE SODIUM</b>	<b>115</b>
<b>3.</b>	<b>STABILITE DES MATIERES PREMIERES ET DES COMPACTS.....</b>	<b>121</b>
<b>4.</b>	<b>COMPREHENSION DES EFFETS DU TENSIOACTIF ET GESTION DES</b>	
	<b>INTERFACES .....</b>	<b>127</b>
4.1-	ETUDE PARAMETRIQUE DES EFFETS DU TENSIOACTIF .....	128
4.2 -	GESTION DES INTERFACES PAR LA LOCALISATION DU TENSIOACTIF	
	DANS LE COMPACT .....	134
4.3-	APPLICATION INDUSTRIELLE :.....	141
4.3.1.	METHODOLOGIE .....	141

<b>4.3.1.1.</b>	<b>Principes de formulation</b> .....	141
<b>4.3.1.2.</b>	<b>Fabrication de la couche tensioactive</b> .....	142
4.3.1.3.1.	Résistance diamétrale .....	142
4.3.1.3.2.	Désagrégation .....	143
<b>4.3.2.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	143
<b>4.3.2.1.</b>	<b>Formulation de la couche tensioactive</b> .....	143
4.3.2.1.1.	Choix du liant .....	143
4.3.2.1.2.	Amélioration de la désagrégation .....	145
4.3.2.1.2.1.	Ajout d'un agent hydrotrope .....	145
4.3.2.1.2.2.	Variation du taux de STPP .....	146
4.3.2.1.2.3.	Ajout de désintégrants .....	147
4.3.2.1.2.4.	Combinaison de deux désintégrants .....	149
4.3.2.1.2.5.	Augmentation du taux de STPP et ajout de désintégrant .....	150
<b>4.3.2.2.</b>	<b>Réalisation du compact bicouche</b> .....	152
<b>4.3.3.</b>	<b>Conclusion</b> .....	152
<b>CONCLUSION</b> .....		155
<b>ANNEXES</b> .....		162
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....		197
<b>SOMMAIRE</b> .....		210

## LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

A	Section d'une molécule de gaz ( $\text{m}^2$ )
ABS	Alkyl benzène sulfonate
AES	Alkyl polyéthersulfate
APG	Alkyl polyglucoside
BJH	Barett Joyner Halenda
BW	Energie de rupture ( $\text{J.g}^{-1}$ )
$C_a$	Constante sans dimension en rapport avec l'enthalpie d'adsorption du gaz en surface de l'échantillon
$C_C$	Cohésion de l'échantillon sous charge nulle (kPa)
$C_{\text{eff}}$	Coefficient d'efficacité (%)
CMC	Concentration micellaire critique
$C_S$	Concentration à saturation du produit à dissoudre ( $\text{g.L}^{-1}$ )
$C_t$	Concentration de la solution à l'instant t ( $\text{g.L}^{-1}$ )
$C_T$	Coefficient de tassement (%)
D	Diamètre du compact (mm)
$D_{0.5}$	Diamètre médian des particules ( $\mu\text{m}$ )
$d_1$	Masse volumique des particules ( $\text{g.cm}^{-3}$ )
$d_2$	Masse volumique du milieu ( $\text{g.cm}^{-3}$ )
DCCNa	Dichloroisocyanurate de sodium dihydraté
$d_{\text{app}}$ ou $d_{\text{bulk}}$	Masse volumique apparente ( $\text{g.cm}^{-3}$ )
$D_d$	Coefficient de diffusion ( $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ )
$d_{\text{pycno}}$	Masse volumique pycnométrique ( $\text{g.cm}^{-3}$ )
DSC	Analyse calorimétrique différentielle ( <i>Differential Scanning Calorimetry</i> )
$d_{\text{tassée}}$	Masse volumique tassée ( $\text{g.cm}^{-3}$ )
DT	Temps de désagrégation des compacts ( $\text{min.g}^{-1}$ )
DVS	<i>Dynamic Vapor Sorption</i>
E	Module d'Young
EDTA	Acide éthylène diamine tétracétique
EW	Energie élastique ( $\text{J.g}^{-1}$ )
F	Force maximale de rupture (N)

Liste des symboles et abréviations

$f_C$	Contrainte effective de rupture (kPa)
FF	Fonction d'écoulement
g	Constante de gravité (9,81 N.m)
h	Epaisseur du compact (mm)
$h_d$	Epaisseur de la couche de diffusion (m)
$H_0$	Hauteur du lit de poudre (mm)
$H_{0,5}$	Hauteur du lit de poudre pour une pression de 0,5 MPa (mm)
HLB	Balance hydrophile/lipophile
HR ou RH	Humidité relative (%)
$H_{résiduelle}$	Humidité résiduelle d'un produit (%)
KDS	Lauryl sulfate de potassium
IC	Indice de coulabilité
$I_{CARR}$	Indice de Carr (%)
$I_{HAUSNER}$	Indice d'Hausner
LAS	Alkyl benzène sulfonate linéaire
m	Masse (g)
MEB	Microscopie électronique à balayage
MCW	Energie mécanique de compression ( $J.g^{-1}$ )
$m_{finale}$	Masse finale (g)
$m_{initiale}$	Masse initiale (g)
MO	Microscopie optique
N	Nombre d'Avogadro ( $6,063.10^{23} \text{ mol}^{-1}$ )
NCW	Energie nette de compression ( $J.g^{-1}$ )
NTA	Acide nitrilotriacétique
P	Pression (MPa)
PEG	Polyéthylène glycol
$P_0$	Pression de saturation du gaz de mesure (Pa)
$P_v$	Pression de vapeur partielle du gaz de mesure à l'équilibre avec la surface (Pa)
PW	Energie perdue au tassement ( $J.g^{-1}$ )
$P_y$	Pression d'écoulement plastique (MPa)
R	Radical
r	Rayon de la particule (m)
$R_1, R'_1$	Rendements relatifs à la transformation de MCW en ThCW (%)

Liste des symboles et abréviations

$R_2, R'_2$	Rendements relatifs à la transformation de ThCW en TCW (%)
$R_3, R'_3$	Rendements relatifs à la transformation de TCW en NCW (%)
$R_a$	Résistance à la rupture axiale (MPa)
$R_d$	Résistance à la rupture diamétrale (MPa)
$R_0$	Résistance à la rupture diamétrale à une porosité nulle (MPa)
$R_T$	Rendement total de comprimabilité (%)
$r_T$	Résistance à la traction (kPa)
$S$	Surface ( $m^2$ )
$S_{SL}$	Surface de contact solide / liquide ( $m^2$ )
SDS	Lauryl sulfate de sodium
SM	Spectrométrie de masse
$S_s$	Surface spécifique ( $m^2 \cdot g^{-1}$ )
STPP	Tripolyphosphate de sodium
$T$	Température ( $^{\circ}C$ )
$t$	Temps d'agitation au bout duquel il doit y avoir désagrégation du compact, suivant les normes Pharmacopée Européenne, (min)
TCW	Energie totale de compression ( $J \cdot g^{-1}$ )
TG	Variation thermo-gravimétrique (%)
ThCW	Energie fournie pour la compression ( $J \cdot g^{-1}$ )
$V$	Volume ( $cm^3$ )
$v$	Vitesse de sédimentation ( $m \cdot s^{-1}$ )
$V_0$	Volume initial dans le volumétre de tassement ( $cm^3$ )
$V_{10}$	Volume après 10 coups dans le volumétre de tassement ( $cm^3$ )
$V_{500}$	Volume après 500 coups dans le volumétre de tassement ( $cm^3$ )
$V_{1250}$	Volume après 1250 coups dans le volumétre de tassement ( $cm^3$ )
$V_T$	Volume occupée par la poudre après le tassement ( $cm^3$ )
$V_a$	Volume de gaz adsorbé dans les conditions normales de température et de pression ( $cm^3$ )
$V_m$	Volume de gaz adsorbé qui, dans les conditions normales de température et de pression, produit une monocouche en surface de l'échantillon ( $cm^3$ )
$\delta$	Déformation (mm)
$\Delta G_a$	Travail d'adhésion (J)
$\varepsilon$	Porosité (%)

Liste des symboles et abréviations

$\gamma$	Constante qui quantifie la difficulté à acquérir de la cohésion
$\gamma_{SL}$	Energie libre de surface au point de contact solide/liquide ( $\text{mN.m}^{-1}$ )
$\gamma_{LG}$	Energie libre de surface au point de contact liquide/gaz ( $\text{mN.m}^{-1}$ )
$\gamma_{SG}$	Energie libre de surface au point de contact solide/gaz ( $\text{mN.m}^{-1}$ )
$\eta$	Viscosité du milieu (Pa.s)
$\Phi$	Groupement benzénique
$\rho$	Taux de compaction (%)
$\sigma$	Contrainte (kPa)
$\sigma_c$	Contrainte de préconsolidation (kPa)
$\sigma_R$	Contrainte principale de rupture (kPa)
$\tau$	Contrainte de cisaillement (kPa)
$\theta$	Angle de contact ( $^\circ$ )

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1** : Récapitulatif des procédures rédigées et mises en oeuvre

**Annexe 2** : Masse volumique pycnométrique des mélanges : calcul et mesure

**Annexe 3** : Fiches matières premières

**Annexe 4** : Fiches récapitulatives d'analyse énergétique des formules modèles

**Annexe 5** : Norme NF EN 1276

# INTRODUCTION

Le travail qui fait l'objet de cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre la société Linossier-Eurotab (Saint-Just-Saint-Rambert), spécialisée dans le pastillage de poudres détergentes, et trois laboratoires universitaires : un laboratoire pharmaceutique, le Groupe d'Etude sur la Fonctionnalisation des Solides Divisés (EA 2631, GEFSOD, Limoges), le Centre de Recherche Paul Pascal (UPR 8641, CRPP, Bordeaux) et le laboratoire Transferts, Ecoulements, Fluides, Energétique (UMR 8508, TREFLE, Bordeaux). Chacun des partenaires prend la place que lui confèrent ses compétences, dans un projet scientifique intitulé "PRECODIS" (pour PREparation, COmpression et DISsolution de pastilles détergentes). PRECODIS vise à terme le développement d'une nouvelle pastille détergente par la maîtrise des propriétés fonctionnelles et la compréhension des mécanismes en jeu, notamment dans la dissolution des actifs. Le groupe GEFSOD gère la formulation galénique et la compression des pastilles pour une maîtrise des qualités d'usage (propriétés mécaniques et désagrégation). Le centre CRPP s'intéresse à la physico-chimie des phases tensioactives et au processus de dissolution, par l'imbibition du compact par l'eau et la dissolution des constituants. Le laboratoire TREFLE étudie plus particulièrement la modélisation des phénomènes au sein des structures poreuses. Ce projet a fait l'objet d'une labellisation par le réseau ministériel RNMP (Réseau National Matériaux et Procédés) et d'un soutien financier accordé par l'ANVAR (Aide Nationale de Valorisation de la Recherche), qui valident son intérêt scientifique. Le partenariat entre la société Linossier-Eurotab et le groupe GEFSOD s'est concrétisé (dans le cadre d'une convention CIFRE) par cette thèse.

Chacun s'accorde à reconnaître l'utilité et l'efficacité des détergents [1]. Leur utilisation quasi quotidienne et la présentation parfois simpliste qu'en font les publicitaires minimisent les efforts d'innovation technologique entrepris. En effet, les fabricants de détergents proposent aux consommateurs non seulement des formes de plus en plus pratiques à utiliser, mais améliorent en permanence les formulations détergentes en incorporant de nouveaux constituants sélectionnés pour leur fonctionnalité et le respect de l'environnement [2,3].

Le XX<sup>ème</sup> siècle correspond à la naissance des premiers détergents [2-8]. Les premières poudres détergentes, à base de perborate et de silicate mélangés à du savon en poudre, ont été développées en 1907 par Henkel et ont été suivies par des détergents à base d'alkylbenzène sulfonate (ABS), synthétisés en 1946 par Procter & Gamble. Progressivement, des additifs tels que des agents complexants ont été employés (Unilever en 1952). Dans les

années 60, en raison de la sensibilité accrue à l'égard de la protection de l'environnement, sont apparus les alkylbenzenes sulfonates linéaires (LAS) en substitution des ABS et les phosphates ont été, peu à peu, remplacés par des enzymes. Les lessives liquides sont arrivées dans les années 80 et ce n'est qu'à la fin de cette décennie qu'apparaissent les premières tentatives d'agglomération de lessives en poudre par Kao au Japon, et les tablettes détergentes utilisées dans les machines à laver la vaisselle ou les adoucisseurs d'eau. Cette nouvelle forme de détergent permet un conditionnement moins volumineux, favorable au transport et au stockage. Toutefois, leur succès a été mitigé en raison d'une désintégration difficile et d'une dissolution trop lente ainsi que d'un risque de traces blanches résiduelles sur les objets ou les surfaces nettoyées. L'essor des détergents, dans les années 90, correspond à de nouvelles formules et à l'arrivée des zéolithes, en remplacement des phosphates, ainsi que des catalyseurs au manganèse qui permettent d'éliminer les taches à basses températures. Les premières tablettes, pour le linge ou pour les surfaces dures présentant simultanément une tenue mécanique et des propriétés détergentes satisfaisantes, sont apparues en 1998.

Pour s'adapter aux besoins des consommateurs et aux contraintes environnementales, les établissements Linossier–Eurotab ont fait de la compression directe des poudres sèches et des nouveaux concepts de présentation et d'emballage des tablettes, le cœur de leur métier. Quelle que soit l'application, les tablettes se caractérisent par une présentation agréable, non polluante, d'emploi aisé pour l'utilisateur, de dosage précis ainsi que par un procédé industrialisable théoriquement peu complexe et peu coûteux (compression directe). L'entreprise a mis en place le projet PRECODIS pour gérer les mécanismes mis en jeu lors de la compression et la désagrégation, afin de rationaliser le développement d'une formulation, depuis l'étape de préformulation jusqu'à la production, par une transposition industrielle maîtrisée. La démarche générale consiste à optimiser les qualités d'usage d'une formule type en répondant au mieux au cahier des charges industriel des formes détergentes compactées : qualités nettoyantes, désinfectantes, détachantes, dégraissantes mais aussi coulabilité, compressibilité et cohésion des poudres afin de pouvoir aisément former une pastille non friable de délitement rapide, compatible avec les contraintes économiques. A ce jour, en raison des difficultés de mise au point, les tablettes contiennent des concentrations plus faibles en tensioactif que les détergents liquides [9]. De ce fait, à la faveur du projet PRECODIS, il sera envisagé d'augmenter les concentrations en tensioactif par rapport aux pratiques usuelles, ce qui accroît la difficulté dans la mesure où, pour des raisons économiques, les matériaux

utilisés pour leurs qualités désinfectantes et détergentes doivent simultanément répondre aux exigences technologiques pour limiter l'apport de liants ou de désintégrants.

L'équipe GEFSOD, spécialisée dans l'étude des solides divisés, apporte ses connaissances fondamentales en terme de compression au projet initié par l'entreprise. En effet, les principes de formulation des comprimés pharmaceutiques peuvent être extrapolés aux compacts détergents bien que le composé actif soit majoritaire dans le cas de la détergence et que les volumes unitaires soient plus importants. Au-delà de ces différences, la gestion simultanée des propriétés mécaniques et de la mise à disposition des actifs sont des préoccupations communes associées à un objectif de rationalisation et de maîtrise de la production industrielle. Le travail concernera une formule simplifiée dont les constituants principaux sont les suivants :

- un agent chloré pour garantir la désinfection,
- un tensioactif pour assurer les propriétés lavantes,
- un système désintégrant pour viser un délitement rapide.

Le présent document est organisé en deux parties.

La première partie bibliographique est constituée des rapports d'étapes documentaires ; ils présentent

- d'une part, les bases scientifiques et technologiques à travers la littérature pharmaceutique, notamment les phases de l'élaboration d'un comprimé pharmaceutique telles que la formulation, le mélange, la compression et le contrôle pharmacotechnique,
- et d'autre part, les bases de la formulation dans le domaine de la détergence, la composition qualitative d'un détergent et les fonctions principales des différents constituants.

La deuxième partie, expérimentale, est organisée en quatre chapitres :

- le premier met en évidence le problème posé par la présence de lauryl sulfate de sodium (SDS) dans la formule détergente choisie comme modèle d'étude,
- le deuxième détaille le comportement sous pression du SDS,
- le troisième chapitre est une étude de la stabilité des matières premières et des compacts,

- le dernier chapitre explicite les effets du tensioactif et tente de les résoudre par la gestion des interfaces du SDS avec les autres constituants ; il se termine par une validation industrielle.

*La majeure partie du travail est présentée sous forme de publications scientifiques, précédées d'une synthèse française de leur contenu.*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lawrence, A.S.C. The mechanism of detergence. *Chemistry and Industry*, 1961, 4, 1764-1771.
2. Showell M.S. Powdered Detergents. In : Showell M.S. (ed.), *Powdered Detergents*. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1998, 372 p.
3. Nardello-Rataj V., Ho Tan Tai L., Aubry J.M. Les lessives en poudre, un siècle d'innovations pour éliminer les taches. *L'actualité chimique*, 2003, 3, 3-10.
4. Broze G. *Handbook of Detergents - Part A : Properties*. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1999, 797 p.
5. Ho Tan Tai L. *Formulating Detergents and Personal Care Products: a complete guide to product development*. New-York (USA) : AOCS Press, 2000, 465 p.
6. Capeci S., Welch R.G. Compact Powdered Detergent Process Technologies. In : Showell M.S. (ed.), *Powdered Detergents*. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1998, 372 p.
7. Chateau M.E. Etude de la détergence des surfaces dures : stratégies de formulation, tests de détergence et mise en forme solide, Thèse de doctorat d'université, Perpignan : Université de Perpignan, 2003, 265 p.
8. Petite histoire du savon. In : Lycée Edouart Herriot, Lyon (France). [en ligne]. Site disponible sur : <http://www2.ac-lyon.fr/lyc69/herriot/sciencesphysiques/Generalites/Documentsgeneraux/histoire%20savon.doc>. (Page consultée le 24 février 2006).
9. Chateau M.E., Galet L., Soudais Y., Fages J. A new test for cleaning efficiency assessment of cleaners for hard surfaces. *J. Surf. Det.*, 2004, 7, 4, 355-362.

# PARTIE I

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

# **Partie I**

## **1. BASES SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES DE LA COMPRESSION A TRAVERS LA LITTERATURE PHARMACEUTIQUE**

Peu de publications étant disponibles sur la mise au point des comprimés dans le domaine de la détergence, cette première partie emprunte à la littérature pharmaceutique, largement plus riche, ses règles de formulation, la description des procédés et conditions de fabrication, les caractéristiques physico-chimiques et technologiques des matériaux candidats à la compression, et les moyens de caractérisation des matières premières, des produits intermédiaires et des produits finis. Dans ce document, seule la compression directe sera abordée puisque les autres techniques, telle que la granulation, ne sont pas, à ce jour, classiquement utilisées dans le domaine de la détergence.

## **1.1. FORMULATION PHARMACEUTIQUE DES COMPRIMES**

La formulation pharmaceutique consiste à associer au(x) principe(s) actif(s) des adjuvants (des excipients) choisis en fonction de la qualité qu'ils peuvent conférer à l'ensemble de la formule [1]. La classification suivante permet de définir les différents adjuvants et de préciser leur impact sur le comportement des poudres [2, 3, 4].

### **1.1.1. Les diluants**

Ils jouent un rôle de remplissage de manière à atteindre le volume de poudre nécessaire pour l'obtention d'un comprimé. Ce sont des poudres dites inertes, généralement choisies en fonction de leurs propriétés secondaires :

- hydrosolubilité
- pouvoir adsorbant ou absorbant
- pH
- propriétés rhéologiques, ...

Il s'agit d'amidons, de sucres (lactose, saccharose, fructose, ...), de sels minéraux ... .

### **1.1.2. Les liants ou agglutinants**

Ils ont un rôle de liant entre les particules lorsque celles-ci ne peuvent s'agglomérer sous la seule action de la pression. Ils permettent de réduire la force de compression et ils

peuvent être utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique [1], en cas de granulation. Ce groupe de matériaux a la capacité de favoriser les liaisons interparticulaires. L'optimisation est expérimentale : leur pourcentage, leur nature, leur concentration et leurs modalités d'emploi influencent l'ensemble de la formule.

La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employés comme liants : gomme arabique, méthylcellulose, gélatines, amidons, polyéthylène glycol (PEG) 4000 et 6000 (en poudre pour la granulation sèche), povidone, ... Un cas particulier est constitué par les liants pour la compression directe : cellulose, saccharose, lactose, amidon, sorbitol, mannitol, ... Leur procédé d'élaboration ou leur composition a rendu apte à la compression.

### **1.1.3. Les lubrifiants**

Ils ont un triple rôle dans la fabrication d'un comprimé :

- pouvoir glissant ou régulateur d'écoulement : amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression (uniformité de masse),
- pouvoir anti-adhérent : diminution de l'adhérence du grain sur les poinçons et la matrice,
- pouvoir anti-friction : réduction des frictions entre les particules et donc meilleure transmission de la force de compression dans la masse de poudre ou de grain.

En plus de ces trois rôles, un lubrifiant apporte un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. En général, pour la compression directe, cet adjuvant est ajouté juste avant la compression en quantité faible, de l'ordre de 0,5 à 2 % de la masse de poudre. Cependant, l'addition de lubrifiant peut avoir des effets négatifs sur la résistance des compacts, puisque le lubrifiant réduit la création de liaisons interparticulaires et réduit alors la cohésion des comprimés [5]. Presque tous les lubrifiants sont hydrophobes et en excès ils nuisent à la mouillabilité.

Le plus utilisé est le stéarate de magnésium, en tant que anti-adhérent et antifricton. Toutefois, comme lubrifiants, régulateurs d'écoulement, peuvent être utilisés : le talc, les

amidons, les poudres de silice, ... ; et comme lubrifiants solubles, on emploie généralement les PEG de hauts poids moléculaire, le benzoate de sodium, ... [1]

#### **1.1.4. Les délitants ou désintégrants**

Ils accélèrent la désintégration du comprimé et donc la dispersion des composants dans l'eau. Ce sont :

- soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est peu soluble dans l'eau).
- soit des produits hydrophiles gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et donc l'écartement des grains. Pour un effet optimal, ils sont incorporés à sec juste avant la compression dans des proportions de l'ordre de 2 à 5 %. Il peut être cité la carboxyméthylcellulose, le carboxyméthylamidon, ...

Un cas particulier de désintégrant est le mélange effervescent. Il comprend un couple carbonate- acide organique solide qui produit un dégagement gazeux lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. L'acide le plus utilisé est l'acide citrique mais ce peut être également de l'acide tartrique par exemple. Le bicarbonate de sodium est le carbonate le plus couramment utilisé.

#### **1.1.5. Les adjuvants divers**

##### **1.1.5.1. Les mouillants**

Les surfactifs peuvent être utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants et ainsi favoriser la mouillabilité. Cependant, ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

##### **1.1.5.2. Les substances tampons**

Elles protègent le principe actif contre les variations de pH au cours de la conservation ou favorisent ses conditions de dissolution. Les sels de calcium, citrate de sodium, acides aminés,... peuvent être utilisés.

#### 1.1.5.3. Les colorants

Ils sont utilisés essentiellement pour améliorer la présentation et la sécurité en limitant les confusions. Le colorant peut être ajouté dans le mélange soit à l'état sec soit en solution aqueuse ou alcoolique. Ce sont par exemple le Jaune orange S, le Rouge cochenille, le Bleu patenté, ...

#### 1.1.5.4. Les adsorbants et absorbants

Ils retiennent certains constituants volatils et permettent l'incorporation de produits liquides ou visqueux au sein du comprimé. Silice, cellulose microcristalline, ... sont utilisées.

### **1.2. PROPRIETES PHYSICO-TECHNOLOGIQUES DES POUDRES**

Seront développées les propriétés classiquement évaluées sur les matières candidates à la compression.

#### **1.2.1. Caractéristiques physico-chimiques**

##### 1.2.1.1. Structure cristalline

Les techniques d'investigation les plus utilisées sont la diffraction des rayons X, qui permet l'identification des phases cristallines, et les techniques vibrationnelles telles que la spectroscopie infra-rouge et la spectroscopie Raman qui renseignent sur les liaisons inter-atomiques au sein d'une molécule.

##### 1.2.1.2. Solubilité

La solubilité ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en masse de la substance considérée. Pour un matériau, un solvant et une température, c'est une constante. Elle est affectée par les éléments suivants :

##### 1.2.1.2.1. Constitution chimique

On distingue la solubilité [1] :

- par ionisation (dissociation en ions),
- par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre).

Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires.

#### 1.2.1.2.2. Température

Dans la plupart des cas, la solubilité d'un produit augmente avec la température. Pour les produits volatils, l'augmentation de température n'est pas recommandée.

#### 1.2.1.2.3. pH

Le pH du milieu a une influence lorsqu'il s'agit de solubilité par ionisation.

#### 1.2.1.2.4. Polymorphisme

A une température donnée, la forme cristalline la moins stable est la plus soluble. Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.

### 1.2.1.3. Teneur en eau et hygroscopie

#### 1.2.1.3.1. Teneur en eau

Trois types d'eau peuvent être distingués :

- *l'eau de constitution* : eau de cristallisation correspondant à l'eau chimique liée à la molécule,
- *l'eau d'adsorption* : eau en surface des particules dans des conditions normales de température et d'humidité (en équilibre avec le milieu ambiant), correspondant à l'humidité résiduelle du produit et physiquement liée à la molécule,
- *l'eau libre* : eau en excès.

La teneur en eau est un paramètre clé sur les propriétés d'une poudre. Elle affecte les propriétés rhéologiques [6], et la mesure de la masse volumique vrac : l'eau en faible quantité peut n'avoir aucune action sur l'écoulement voire être favorable par effet lubrifiant, régulateur d'écoulement [6,7] ; en forte quantité, elle est généralement défavorable. Les charges électrostatiques sont également susceptibles d'être affectées par la teneur en eau.

L'eau de constitution peut être dosée à l'aide de la méthode élaborée par Karl-Fisher et l'eau résiduelle se mesure par la perte à la dessiccation.

### 1.2.1.3.2. Hygroscopie

#### 1.2.1.3.2.1. Définition et classification

L'hygroscopicité est la capacité thermodynamique et cinétique d'un matériau à atteindre un état d'équilibre dans des conditions de température et de pression de vapeur d'eau données. L'étude de cette propriété renseigne sur l'état de surface des matériaux et leur réactivité vis-à-vis de l'eau.

Un produit hygroscopique adsorbe une quantité d'eau relativement importante à faible humidité relative, à température et pression ambiantes. Une classification (tableau I.1.1) est proposée pour les conditions suivantes : 25°C, 80% d'humidité relative ambiante et 24 heures de stockage [7].

Tableau I.1.1 : Classification des poudres en termes d'hygroscopicité (Groupe de Travail de la Commission Européenne de la Pharmacopée, 1992) d'après Gabaude [7]

<b>Classes</b>	<b>Comportement</b>
très hygroscopique	accroissement de la teneur en eau > 15 %
hygroscopique	accroissement de la teneur en eau de 2 à 5 %
légèrement hygroscopique	accroissement de la teneur en eau de 0,2 à 2 %
non hygroscopique	accroissement de la teneur en eau < 0,2 %

#### 1.2.1.3.2.2. Détermination

La capacité d'absorption d'eau d'un produit est estimée à l'aide d'enceintes climatiques à différentes humidités relatives [8] préparées à partir de solutions saturées de différents sels

placées dans des dessiccateurs à des températures variables. Le tableau I.1.2 indique les humidités relatives correspondantes :

Tableau I.1.2 : Humidités relatives en fonction de la solution de sel saturée et de la température [8]

Solution de sel saturée	Humidité relative aux différentes températures (%)			
	20°C	25°C	30°C	37°C
Chlorure de lithium	12	11	11	11
Acétate de potassium	24	23	23	23
Chlorure de magnésium	33	33	32	31
Carbonate de potassium	44	43	42	41
Nitrate de magnésium	53	52	52	51
Nitrite de sodium	66	64	63	62
Chlorure de sodium	76	75	75	75
Bromure de potassium	84	83	82	81
Nitrate de potassium	94	93	92	91

L'ensemble des données permet de représenter les isothermes de sorption / désorption :  $H_{R\text{résiduelle}} = f(\text{HR})$ .

$$H_{R\text{résiduelle}} = \frac{m_{\text{finale}} - m_{\text{initiale}}}{m_{\text{initiale}}} \times 100 \quad \text{Equation (1)}$$

m = masse de l'échantillon (mg)

$H_{R\text{résiduelle}}$  = humidité résiduelle du produit (%)

HR = humidité relative du milieu (%)

Cette détermination peut être réalisée à l'aide d'appareils automatisés qui tracent les courbes de sorption / désorption : microbalance d'adsorption VTI ou balance Dynamic Vapor Sorption (DVS), par mesure de la variation de masse de l'échantillon soumis à des humidités relatives variant continûment.

#### 1.2.1.4. Electricité statique

Deux sortes de charges électrostatiques à la surface des particules peuvent être distinguées [7] :

- permanentes : dues à la structure des particules,
- créées lors d'opérations unitaires mécaniques telles que le tamisage, le transport pneumatique, le mélange, le broyage, la micronisation, le remplissage, la vidange ..., les particules acquièrent ou perdent des électrons par arrachement au contact d'une particule de nature différente ou d'une paroi [8].

Les matériaux organiques pulvérulents sont dans la plupart des cas non conducteurs : la perte de la charge acquise au cours de la manutention des matériaux est longue. De ce fait, les charges électriques, au sein du milieu, s'accumulent et peuvent entraîner des risques d'explosion, d'inflammabilité, de décharge électrique, ... Des mesures de sécurité doivent alors être prises au sein des installations industrielles.

D'autre part, la capacité d'un matériau à se charger au cours d'opérations de manutention a parfois de lourdes conséquences sur la réactivité de ses surfaces et la mise en œuvre. La triboélectricité affecte les propriétés physiques et peut entraîner :

- mottage : les charges, combinées à la granularité et à la consolidation, créent des agglomérats qui nuisent aux propriétés d'écoulement et perturbent les opérations de remplissage de gélules ou de compression [7],
- démélange : l'attraction préférentielle de surfaces de charges opposées peut induire un collage aux parois des appareils, provoquer un démélange et favoriser une ségrégation au remplissage de la chambre de compression.

Différentes méthodes peuvent être mises en application pour mesurer la charge électrostatique (Tableau I.1.3) :

Tableau I.1.3 : Méthodes de mesure d'électricité statique (d'après Gabaude [7])

<b>Méthode</b>	<b>Principe</b>
Potentiel électrostatique	Diviseur de potentiel
Champ électrique de surface	Modulateurs mécaniques
Charge massique	Cage de Faraday
Résistivité et résistance de surface	Montages coaxiaux
Mesure de temps de relaxation	Décroissance de champ électrique
Courant de neutralisation	-
Capacité	Mesure de capacité électrique
Détection des décharges dans les gaz	Energie électromagnétique

### 1.2.1.5. Distribution granulométrique

La granulométrie correspond à la distribution de taille des particules. Cependant, les particules n'étant jamais isodiamétriques, la distribution granulométrique doit être complétée par la morphologie. Des particules de grande taille et de forme sphérique auront un comportement favorable à l'écoulement dans des conditions de température et d'humidité définies.

En dessous d'une taille critique, les particules subissent entre elles des forces attractives et répulsives. Elles ont tendance à s'agglomérer ou à adhérer à la surface qui les supporte lorsque l'attraction est supérieure à la répulsion.

Les techniques d'analyse granulométrique sont multiples : séparation mécanique (tamisage) ou par l'intermédiaire d'un liquide ou d'un gaz, variation de résistance électrique d'un milieu liquide, imagerie, diffraction laser, centrifugation ...

Les plus courantes sont le tamisage, le compteur électrique de particules, la diffraction de la lumière, l'imagerie (microscopie), les méthodes basées sur la sédimentation. Le choix de la méthode d'analyse repose sur la taille des particules mais également sur les paramètres complémentaires : forme, répartition des particules ...

Le tableau I.1.4 récapitule l'ensemble des techniques granulométriques en fonction de la taille des particules.

Tableau I.1.4 : Taille des particules selon la technique granulométrique utilisée [10-12]

<b>Techniques</b>		<b>Tailles des particules</b>
<b>Techniques directes</b>	Tamisage	>75 µm
	Microscopie	MO : 0,2 à 200 µm MEB : > 0,001 µm
<b>Techniques indirectes</b>	Compteur électrique de particules	0,1 à 1000 µm
	Diffraction de la lumière	Voie sèche : 0,2 à 2000 µm Voie humide : 0,02 à 2000 µm
	Sédimentation	Gravitation : 5 à 10 µm Centrifugation : << 100 µm

#### 1.2.1.5.1. Méthodes directes

##### *1.2.1.5.1.1. Le tamisage*

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50  $\mu\text{m}$  [11-13]. Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée [4].

Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage sont liés [11] :

- aux tamis,
- au produit : forme et taille des particules, électrostatisme, friabilité et cohésion de la poudre,
- aux conditions opératoires : hygrométrie et température, conditions de vibrations, durée de l'analyse, masse de l'échantillon.

##### *1.2.1.5.1.2. La microscopie*

Cette analyse permet d'apprécier à la fois la taille et la forme des particules. Pour des particules de 0,5 à 200  $\mu\text{m}$  [11], l'étude est réalisée à l'aide d'un microscope optique (M.O.) et pour des particules plus petites ( $< 0,2 \mu\text{m}$ ) avec un microscope électronique à balayage (M.E.B.) [9].

#### 1.2.1.5.2. Méthodes indirectes

##### *1.2.1.5.2.1. Le compteur électrique de particules*

Cette technique présente l'intérêt de réaliser une mesure à la fois en nombre et en volume. L'appareil le plus connu, le compteur Coulter, est basé sur la variation de résistance provoquée par les particules (de 0,1 à 1000  $\mu\text{m}$  de diamètre) placées dans un champ électrique, sachant que les particules sont, au préalable, mises en suspension dans une solution d'électrolytes [12]. La mesure est réalisée entre deux électrodes placées de part et d'autre d'un orifice calibré à travers lequel les particules sont aspirées. A chaque fois qu'une particule

traverse cet orifice, elle interrompt le faisceau lumineux et cause ainsi une réduction de la tension du photodétecteur, proportionnellement à la taille de la particule [12].

L'inconvénient principal est la recherche du milieu de suspension et le risque de dissolution des particules les plus fines.

#### *1.2.1.5.2.2. La diffraction de la lumière*

La théorie mise en œuvre dans ces techniques s'applique aux particules sphériques. La distribution granulométrique est déduite de l'interaction entre un ensemble de particules et un faisceau incident (classiquement un faisceau laser). Lorsqu'un rayon lumineux rencontre une particule, la lumière peut être absorbée, diffractée ou transmise. L'angle de diffraction est d'autant plus grand que la particule est petite. La grandeur mesurée est un "diamètre équivalent de diffraction" [11].

Le produit à étudier peut être dispersé dans un milieu liquide ou mis en suspension dans un courant d'air, puis il circule à travers une cellule de verre. Lorsque l'essai est réalisé en voie sèche, les particules comprises entre 0,2 et 2000  $\mu\text{m}$  sont analysées, alors qu'en voie humide des tailles plus petites peuvent être mesurées : 0,02 à 2000  $\mu\text{m}$  [9]. La lumière diffractée est focalisée par une ou plusieurs lentilles sur un détecteur multi-éléments constitué d'anneaux concentriques. Le signal fourni par chaque élément du détecteur est proportionnel au flux qu'il reçoit.

Cette technique présente l'inconvénient de considérer les particules systématiquement sphériques. Elle doit donc être précédée d'une observation microscopique afin de connaître la forme des particules et d'évaluer la pertinence de la méthode. L'avantage est qu'elle est rapide et nécessite une faible quantité de produit.

#### *1.2.1.5.2.3. La sédimentation et la centrifugation*

Cette technique repose sur l'arrangement des particules dans un liquide de densité relativement faible, sous l'influence d'une force gravitationnelle ou centrifuge [12]. Le mode gravitationnel est souvent employé pour les particules d'environ 100  $\mu\text{m}$ . Le mode centrifuge

est utilisé pour la séparation des particules plus petites (5 à 10  $\mu\text{m}$ ) [12]. La vitesse des particules, déterminée par la loi de Stokes, permet de déterminer le rayon des particules :

$$v = \frac{2}{9} \cdot g \cdot r^2 \cdot \frac{d_1 - d_2}{\eta} \quad \text{Equation (2)}$$

avec :

- $v$  : ( $\text{m.s}^{-1}$ ), vitesse de sédimentation
- $g$  : (9,81  $\text{N.m}$ ), constante de gravité
- $r$  : (m), rayon de la particule
- $d_1$  : ( $\text{g.cm}^{-3}$ ), densité des particules
- $d_2$  : ( $\text{g.cm}^{-3}$ ), densité du milieu
- $\eta$  : ( $\text{Pa.s}$ ), viscosité du milieu

Cette méthode présente les inconvénients liés à la mise en suspension des particules et d'ajouter les incertitudes de détermination des paramètres de la loi de Stokes.

#### 1.2.1.6. Morphologie

La morphologie des poudres est observée par microscopie électronique à balayage (M.E.B.) ou microscopie optique (M.O.). La morphologie est un complément important de la granulométrie évoquée précédemment car elle permet par exemple de vérifier l'hypothèse de sphéricité des particules. Enfin, l'observation microscopique rend compte de l'état de surface du produit.

La forme (sphérique, cubique, en aiguilles,..) et la taille des particules varient d'un produit à l'autre. Elles affectent les propriétés comportementales des poudres telles que l'aptitude à la dissolution (par la surface des particules) mais également l'écoulement, la masse volumique, la cohésion et par corrélation la comprimabilité.

### 1.2.1.7. Surface spécifique

#### 1.2.1.7.1. Définition

La surface spécifique (ou aire massique) d'une poudre est la surface développée par gramme de produit. Elle est déterminée par la mesure de l'interface solide-gaz, rapportée à l'unité de masse de l'échantillon mesuré.

Selon la surface prise en compte, il est possible de définir :

- *la surface spécifique d'enveloppe*, mesurée par des méthodes de perméamétrie, caractérisant la surface externe des particules,
- *la surface spécifique totale*, mesurée par des méthodes d'adsorption gazeuse, prenant en compte la totalité de la surface développée (surface des pores, rugosité des particules,...).

#### 1.2.1.7.2. La méthode B.E.T.

La méthode la plus utilisée pour la mesure de surface spécifique, décrite à la Pharmacopée Européenne [4], est la méthode B.E.T. mise au point par Brunauer, Emmett et Teller en 1938 [14]. Cet essai consiste à déterminer la surface spécifique d'une poudre par adsorption physique d'un gaz sur la surface du solide, et par mesure de la quantité de gaz correspondant à une couche monomoléculaire. Le gaz adsorbant peut être l'azote (pour des surfaces de particules supérieures à  $1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ) ou le krypton (pour des surfaces de particules inférieures à  $1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ), introduit avec un gaz vecteur (l'hélium).

Cette technique repose sur les trois hypothèses suivantes [15] :

- l'adsorption se réalise en couches multiples,
- la chaleur moyenne d'adsorption de la première couche fixée est différente de celle des couches supérieures,
- la chaleur moyenne d'adsorption de la seconde couche et des couches supérieures correspond à la chaleur de condensation des gaz.

Les processus d'adsorption et de désorption sont suivis en mesurant la variation de conductivité thermique du flux gazeux.

Les données recueillies sont traitées à l'aide de l'équation de Brunauer, Emmett et Teller (BET) :

$$\frac{1}{V_a \left( \frac{P_0}{P_v} - 1 \right)} = \left[ \frac{C_a - 1}{V_m C_a} \right] \times \frac{P_v}{P_0} + \frac{1}{V_m C_a} \quad \text{Equation (3)}$$

avec :

- $P_v$  : (Pa), pression de vapeur partielle du gaz de mesure à l'équilibre avec la surface à  $-196^\circ\text{C}$ ,
- $P_0$  : (Pa), pression de saturation du gaz de mesure,
- $V_a$  : (mL), volume de gaz adsorbé dans les conditions normales de température et de pression (273,15 K et  $1,013 \cdot 10^5$  Pa),
- $V_m$  : (mL), volume de gaz adsorbé qui, dans les conditions normales de température et de pression, produit une monocouche en surface de l'échantillon,
- $C_a$  : constante sans dimension en rapport avec l'enthalpie d'adsorption du gaz en surface de l'échantillon de poudre.

La surface spécifique est calculée selon l'équation suivante :

$$S = \frac{V_m \cdot N \cdot a}{m \cdot 22400} \quad \text{Equation (4)}$$

avec :

- $N$  : ( $6,023 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ), nombre d'Avogadro,
- $a$  : ( $\text{m}^2$ ), section effective d'une molécule du gaz de mesure, en mètres carrés ( $0,162 \text{ nm}^2$  pour l'azote et  $0,195 \text{ nm}^2$  pour le krypton),
- $m$  : (g), masse de la prise d'essai,
- 22400 : (mL), volume occupé par le gaz de mesure dans les conditions normales de température et de pression.

#### 1.2.1.8. Masse volumique

La masse volumique d'un solide correspond à sa masse moyenne par unité de volume et est généralement exprimée en  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ . Contrairement aux gaz et aux liquides, pour lesquels

la masse volumique ne dépend que de la température et de la pression, la masse volumique d'un solide pulvérulent dépend également de l'assemblage moléculaire et, par conséquent, varie avec la structure cristalline et le degré de cristallinité. Si une particule solide est amorphe, ou partiellement amorphe, sa masse volumique peut en outre dépendre des conditions de sa préparation et des traitements ultérieurs. La masse volumique d'une particule peut prendre des valeurs différentes selon la méthode utilisée pour mesurer le volume de cette particule. La Pharmacopée Européenne distingue trois niveaux d'expression de la masse volumique [4, 15] :

- la masse volumique *cristalline* ou *vraie*
- la masse volumique *particulaire*
- la masse volumique *apparente*

La masse volumique *vraie* est caractéristique de l'espèce chimique. Elle correspond au volume vrai, excluant les vides interstitiels inter- ou intra-particulaires. Elle constitue une propriété intrinsèque de la substance et est normalement, à ce titre, indépendante de la méthode de détermination utilisée. La masse volumique cristalline peut être déterminée par le calcul ou par simple mesure : la *masse volumique vraie calculée* (déterminée à partir des données cristallographiques c'est-à-dire les paramètres de maille du cristal et la *masse volumique vraie mesurée* (déterminée par le rapport masse / volume, obtenu après mesure de la masse et du volume du monocristal) [4].

La masse volumique *particulaire* prend à la fois en compte la masse volumique vraie et la porosité intraparticulaire ouverte [4]. Elle peut être obtenue par deux méthodes :

- la *masse volumique pycnométrique* déterminée par mesure du volume occupé par une masse connue de poudre, par équivalence avec le volume de gaz déplacé par la poudre dans un pycnomètre à déplacement de gaz [4]. Dans cette mesure, le volume déterminé comprend le volume occupé par les pores ouverts mais exclut le volume occupé par les pores fermés ou non accessible au gaz.
- la *masse volumique par porosimétrie au mercure (ou granulaire)* dans laquelle le volume déterminé exclut également la contribution des pores fermés, mais il comprend le volume des pores ouverts de taille supérieure à une valeur limite. Cette taille limite des pores, ou diamètre minimal d'accès, est fonction de la pression maximale d'intrusion du mercure appliquée au cours de la mesure [4].

La masse volumique *apparente* inclut la contribution des espaces interparticulaires. Elle dépend donc à la fois de la masse volumique des particules et de leur arrangement dans le lit de poudre [4]. Elle est déterminée dans un état de tassement donné et deux notions peuvent être distinguées :

- la *masse volumique vrac* est déterminée par mesure du volume occupé par une masse connue de poudre versée dans un cylindre gradué après passage à travers un tamis [4].
- la *masse volumique tassée* est déterminée en provoquant le tassement d'un échantillon de poudre versé dans un cylindre gradué [4].

#### 1.2.1.9. Porosité

La porosité peut être définie comme le rapport entre le volume des vides et le volume d'une substance. Elle englobe à la fois la porosité intra-agglomérats (ou intraparticulaire) et la porosité inter-agglomérat (ou interparticulaire).

La porosité inter-agglomérats est liée à l'aptitude de la poudre à se réarranger lors de la phase de tassement alors que la porosité intra-agglomérats conditionne le pouvoir de déformation des agglomérats lors de la phase de compression, la mouillabilité et la cinétique de dissolution.

Pour évaluer cette porosité, il existe différentes techniques (tableau I.1.5). Quelle que soit la méthode choisie, il est important de préparer soigneusement les échantillons pour garantir la pertinence des résultats : séchage de la poudre, dégazage.

Tableau I.1.5 : Méthodes d'évaluation de la porosité des solides divisés [16],  
d'après Gabaude [7]

Méthodes	Principe	Domaine d'application rayon des pores ( $\mu\text{m}$ )	Type de porosité
Optique	Observation microscopique analyse d'image	$10^{-3}$ à $10^3$	géométrie des pores
Porosimétrie mercure	Intrusion de mercure sous pression	$1,5 \cdot 10^{-3}$ à 360	distribution poreuse
Condensation capillaire	Méthodes B.J.H. et de Boer	$5 \cdot 10^{-4}$ à 0,1	distribution poreuse
Thermoporométrie	Analyse calorimétrique de solidification d'un liquide	$2 \cdot 10^{-3}$ à 0,15	-
Diffraction des RX	Diffusion aux petits angles	$5 \cdot 10^{-4}$ à 0,05	porosité fermée

#### 1.2.1.10. Mouillabilité

La mouillabilité d'un solide par un liquide donné est un phénomène qui dépend de l'état de surface du solide. Elle est définie par l'angle de contact ( $\theta$ , degrés) et par l'énergie de surface ( $\gamma$ ,  $\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$ ) entre deux milieux :  $\gamma_{\text{SG}}$  (solide-gaz),  $\gamma_{\text{SL}}$  (solide-liquide) et  $\gamma_{\text{LG}}$  (liquide-gaz) (figure I.1.1) [17].

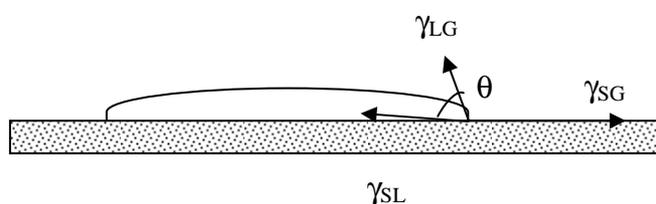


Fig. I.1.1 : Energies de surface intervenant entre une goutte de liquide et un solide

L'angle de contact  $\theta$  est défini comme l'angle formé à la jonction des trois phases (solide - liquide - gaz). L'équation d'Young [18] est obtenue en décomposant les forces parallèles à la surface solide [19, 20] :

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{\text{SG}} - \gamma_{\text{SL}}}{\gamma_{\text{LG}}} \quad \text{Equation (5)}$$

Lorsque le contact entre un liquide et un solide se fait, le liquide adhère au solide. Le travail d'adhésion ( $\Delta G_a$ , J) accompagnant cette mise en contact est égal à l'énergie nécessaire pour séparer une unité d'aire de l'interface pour créer deux nouvelles interfaces avec le gaz [17]. Cette énergie est donnée par l'équation de Dupré [21], qui dans le cas d'une interface solide-liquide peut s'écrire :

$$\Delta G_a = \gamma_{SG} + \gamma_{LG} - \gamma_{SL} \quad \text{Equation (6)}$$

Et la combinaison des équations 5 et 6 conduit à l'équation de Young-Dupré :

$$\Delta G_a = \gamma_{LG}(1 + \cos \theta) \quad \text{Equation (7)}$$

Une surface peut être mouillée par un liquide quand le travail d'adhésion du liquide sur la surface est plus grand que la cohésion du liquide, c'est-à-dire quand la somme des forces attractives entre le solide et le liquide est plus grande que la somme des forces de cohésion dans le liquide [17].

La mouillabilité d'une poudre peut être macroscopiquement et empiriquement estimée en considérant que si un solide est mouillable par un liquide, il se dispersera dans le liquide ou sera imbibé par celui-ci. En utilisant cette notion, différents tests ont été développés pour comparer des poudres : les valeurs d'angle de contact peuvent être déterminées indirectement en mesurant les tensions de surface, les pressions capillaires ou les vitesses d'imbibition [17].

### **1.2.2. Caractéristiques rhéologiques**

La rhéologie est la science de l'écoulement et de la déformation. Le comportement des systèmes pulvérulents se situe entre celui des fluides (où l'écoulement est indépendant de la contrainte de consolidation) et celui des solides (où il y a une contrainte de cohésion maximale au repos et la coulabilité nulle) [7].

La coulabilité se définit comme l'ensemble des aptitudes qui rendent le matériau pulvérulent apte à s'écouler [7]. Une bonne coulabilité permet donc l'écoulement en masse, régulier et complet, sans démélange ni ségrégation [22]. Dans le cas de la compression, elle est une condition nécessaire mais non suffisante puisqu'elle permet la faisabilité de l'opération

en garantissant la vidange des trémies d'alimentation, en autorisant un remplissage régulier des matrices, une cadence de production élevée, une constance de la dose au sein des comprimés si le mélange est homogène. La connaissance de l'aptitude à l'écoulement des matériaux à comprimer est donc indispensable, bien qu'elle ne puisse garantir totalement le comportement en situation réelle qui résulte de la coulabilité du matériau mais également des conditions d'écoulement extrinsèques [7].

Différentes techniques prétendent mesurer l'aptitude à l'écoulement [13].

#### 1.2.2.1.Écoulement à travers un orifice

Ce test correspond à une mesure d'écoulement gravitaire dont le protocole est décrit dans la Pharmacopée Européenne [4]. C'est la mesure de l'aptitude d'un matériau à s'écouler à travers un orifice calibré, exprimée par le débit ( $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ ) :

$$\text{Débit d'écoulement} = \frac{\text{masse de poudre (g)}}{\text{temps d'écoulement (s)}} \quad \text{Equation (8)}$$

Pour considérer un bon écoulement de la poudre au travers d'un entonnoir normalisé en verre, le temps doit être inférieur à 10 s pour 100g de substance [23, 24].

Ce type d'essai présente l'avantage d'être simple d'utilisation mais présente l'inconvénient d'être affecté par les conditions de mise en œuvre de l'essai : humidité, granularité du matériau, masse volumique ... Ce test doit alors être limité à des études comparatives et ne peut prétendre exprimer des valeurs précises et une qualification intrinsèque du matériau [7].

#### 1.2.2.2.Mesures angulaires

Elles consistent à mesurer l'angle formé par un tas de poudre dans des conditions d'écoulement données. Ce test amène à mesurer différents angles suivant le dispositif utilisé : angle de repos, de glissement, de talus, de spatule, de chute, de friction, de roulement [25] (figure I.1.2). La précision de ces mesures est limitée [26] et elles sont souvent mises à défaut

pour les poudres d'écoulement difficile. Par conséquent, l'intérêt de cette mesure est également comparatif.

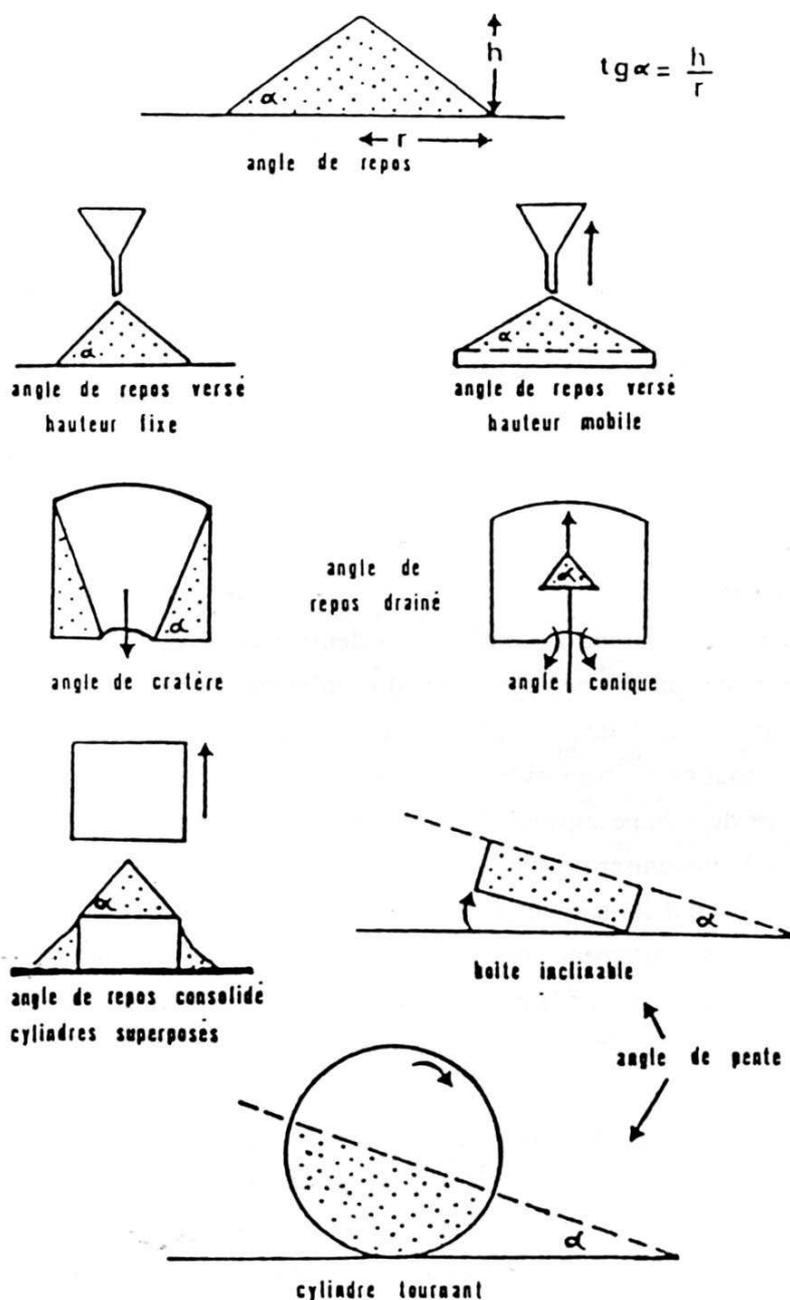


Fig. I.1.2 : Mesures angulaires [25]

### 1.2.2.3. Evolution de la masse volumique apparente par tassement

L'étude du tassement des poudres se fait sous très faibles contraintes de manière à analyser l'aptitude de la poudre à se réarranger. Elle consiste à déterminer, dans des

conditions définies, les volumes apparents occupés dans une masse donnée de poudre avant et après tassement.

La méthode du volumétre de tassement utilise une éprouvette de 250 mL graduée placée sur un appareil de tassement pouvant provoquer environ 250 chutes par minute d'une hauteur de 3 mm [4] et dans laquelle 100 g de poudres sont versées.

Le volume apparent non tassé ( $V_0$ ,  $\text{cm}^3$ ) occupé par la masse ( $m$ , g) de poudre permet de déterminer la masse volumique apparente de la poudre ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) :

$$D_{app} = m/V_0 \quad \text{Equation (9)}$$

D'autre part, un indice, empirique, est communément utilisé pour distinguer les produits selon leur écoulement [23, 24, 27] : si la variation du volume de la colonne de poudre entre le 10<sup>ème</sup> et le 500<sup>ème</sup> coup ( $V_{10}-V_{500}$ ) est supérieure à 20 mL, le produit présentera des difficultés d'écoulement à cause de l'air persistant entre les particules, liées à une capacité de réarrangement importante.

Une autre expression des résultats est sous forme de cinétiques de tassement :  $\log \frac{V_0}{V_T} = f(\text{nombre de coups})$ . Elles permettent d'évaluer l'aptitude du matériau à se réarranger, c'est-à-dire de caractériser sa compressibilité.

Plus la pente de la courbe est élevée, plus le réarrangement est précoce et par conséquent l'écoulement favorable. Plus la hauteur du plateau est faible, meilleur est le réarrangement initial, plus faible est le tassement et par corollaire l'aptitude à l'écoulement est bonne.

L'indice de Hausner ( $I_{\text{Hausner}}$ ) et l'indice de Carr ( $I_{\text{CARR}}$ , %) sont basés sur la mesure du volume apparent non tassé ( $V_0$ ,  $\text{cm}^3$ ) puis du volume final ( $V_T$ ,  $\text{cm}^3$ ) obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant [4].

Hausner indique que la différence de cet indice, par rapport à 1 est représentative des frictions interparticulaires qui limitent l'écoulement [28]. Carr a proposé un classement de l'aptitude à l'écoulement des poudres [29, 30] en fonction de la valeur de  $I_{CARR}$ .

Le tableau I.1.6 rend compte de l'écoulement en fonction des indices :

$$I_{HAUSNER} = \frac{V_O}{V_T} \quad \text{Equation (10)}$$

$$I_{CARR} = \frac{V_O - V_T}{V_O} \quad \text{Equation (11)}$$

Tableau I.1.6 : Aptitude à l'écoulement des poudres [4, 24]

Indice d'Hausner	Indice de Carr (%)	Aptitude à l'écoulement
1,00 – 1,11	1 - 10	excellente
1,12 – 1,18	11 - 15	bonne
1,19 – 1,25	16 - 20	assez bonne
1,26 - 1,34	21 - 25	passable
1,35 - 1,45	26 - 31	médiocre
1,46 – 1,59	32 - 37	très médiocre
> 1,60	> 38	extrêmement médiocre

Remarque : la méthode utilisant le combiné d'analyse Hosokawa combine à la fois les mesures d'écoulement, d'angles et de tassement.

#### 1.2.2.4. Résistance au cisaillement

L'étude de la résistance au cisaillement permet d'étudier un matériau sous différents états de consolidation et d'en tirer un indice de coulabilité indépendant de l'état de consolidation dans le domaine de l'écoulement [7, 26]. Différents appareillages sont disponibles pour réaliser ce type de caractérisation rhéologique : le *tackiness tester*, le *split tester*, le *cohesion tester*, la cellule de Walker, la cellule de Johanson, la cellule de Jenike, ... [31-33].

##### 1.2.2.4.1. Cellule de Jenike

La théorie de Jenike, développée initialement pour le dimensionnement de silos, est basée sur le postulat qu'une poudre, dans une trémie, ne peut s'écouler que si les forces de gravité sont supérieures aux forces de cohésion [34]. Par conséquent, il est nécessaire que

l'orifice de sortie soit supérieur au diamètre critique pour lequel il y a égalité entre les forces motrices et les forces de rétention : cet équilibre est le critère d'écoulement de Jenike [31, 35].

Jenike a mis au point un dispositif permettant d'effectuer des essais de cisaillement, à partir desquels est tracée la fonction d'écoulement de la poudre, ou *flow function* (FF), de manière à exprimer la relation qui unit les forces de cohésion à la pression de consolidation. La cellule de cisaillement, dans sa configuration poudre/poudre, permet d'appliquer une contrainte normale  $\sigma$  et de provoquer le cisaillement du matériau ainsi consolidé, selon le plan de jonction des deux demi-boîtes constitutives de la cellule. La rupture de l'échantillon correspond alors à la limite  $\tau_R$  de la contrainte tangentielle  $\tau$ .

Dans le cadre d'une caractérisation rhéologique des matériaux, les essais de cisaillement se déroulent en deux phases :

- une phase de préconsolidation et de précisaillement,
- une phase de cisaillement.

La phase de préconsolidation et de précisaillement est nécessaire pour permettre la mise en place du matériau dans la cellule dans un état de densification optimal et d'organisation identique pour tous les essais conduits, pour une contrainte de préconsolidation donnée  $\sigma_C$ .

Les essais de cisaillement consistent à déterminer une famille de courbes de rupture ou courbes intrinsèques représentées dans le plan de Mohr par les profils  $\tau = f(\sigma)$  pour des contraintes de préconsolidation variables de 1 à 15 kPa (figure I.1.3).

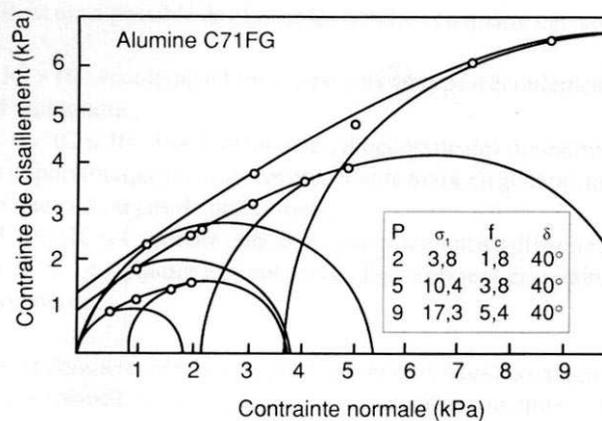


Fig. I.1.3 : Exemple d'une famille de courbes de rupture [35].

Pour chaque courbe intrinsèque, il est possible de tracer :

- le cercle de Mohr tangent à la courbe et passant par le point correspondant à la contrainte normale maximale, définissant la contrainte principale majeure de consolidation  $\sigma_1$ ,
- le cercle de Mohr tangent à la courbe et passant par l'origine, définissant la contrainte effective de rupture  $f_c$ .

L'ensemble des couples  $(\sigma_1, f_c)$  définit la fonction d'écoulement FF :  $f_c = f(\sigma_1)$ . La fonction d'écoulement permet de quantifier l'aptitude à l'écoulement et devient un élément de comparaison et de classification.

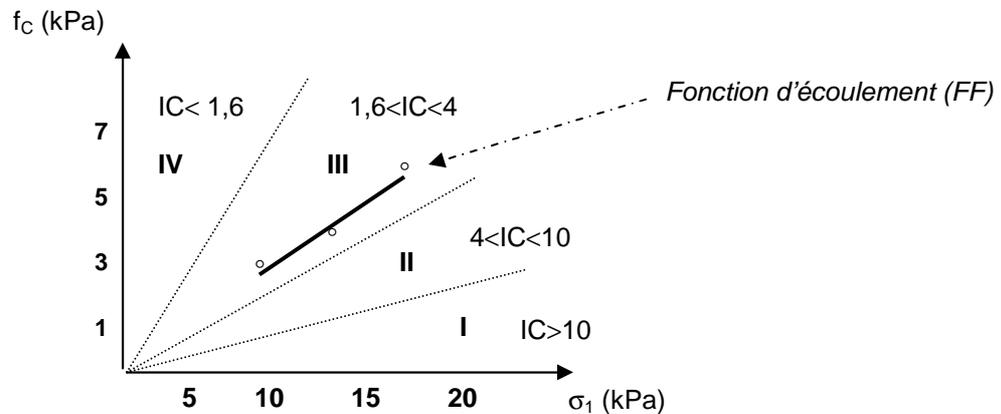


Fig.I.1.4 : Exemple d'une fonction d'écoulement (FF)

La poudre peut être caractérisée par un indice de coulabilité  $IC = \frac{\sigma_1}{f_c}$  *Equation (12)*

Il est possible de classer les poudres en quatre catégories (figure I.1.4) :

- **I**  $IC > 10$  : écoulement libre
- **II**  $4 < IC < 10$  : écoulement aisé, il nécessite des diamètres plus importants que la catégorie précédente mais, en général, ne pose que peu ou pas de problèmes,
- **III**  $1,6 < IC \leq 4$  : poudre cohésive, l'écoulement est difficile,
- **IV**  $IC \leq 1,6$  : poudre très cohésive, l'écoulement gravitaire est impossible.

Cette méthode est la plus satisfaisante puisqu'elle prend en compte l'état de densification du matériau mais présente l'inconvénient d'utiliser beaucoup de poudre et d'être d'une mise en œuvre délicate.

#### 1.2.2.4.2. Cellule de Johanson

Johanson, pour palier la complexité du modèle et du dispositif de Jenike, a élaboré une cellule dont le mode opératoire est simplifié, la consommation de produit moindre et, selon lui, la préconsolidation et le cisaillement plus uniformes [36].

L'essai repose sur une mesure de contrainte de cisaillement à partir d'une unique compression uniaxiale pour consolider la poudre. L'étude est réalisée à l'aide d'une cellule composée de deux pistons supérieurs indépendants (piston intérieur et piston extérieur) et d'un piston inférieur. La mesure de la fonction d'écoulement est directe et ne nécessite souvent que quelques pressions de consolidation, limitant la consommation de produit [31].

### **1.3. MELANGE**

Dans ce document, seul le mélange sera abordé comme opération de mise en forme des poudres destinées à la compression bien qu'il soit rare de ne recourir qu'au mélange dans l'industrie pharmaceutique. En effet, la "granulation", plus couramment mis en œuvre que la "compression directe", regroupe un ensemble de procédés. Par contre, dans le domaine de la détergence, les étapes préliminaires, avant la compression doivent être réduites au minimum et sont généralement limitées à un simple mélange des matières premières.

#### **1.3.1. Caractéristiques d'un mélange**

Le mélange est dans tous les cas une étape fondamentale dans la préparation d'une poudre composée. Les variables influençant l'opération de mélange sont liées aux solides pulvérulents, aux matériels utilisés et aux conditions opératoires.

L'obtention d'un mélange totalement homogène, c'est-à-dire dans lequel la concentration de chacun des constituants, qu'elle que soit la taille de l'échantillon considéré, est égale à la concentration dans la totalité du lot, est impossible à réaliser. L'état

d'arrangement des différents composés dans le mélange va donc tendre à se rapprocher d'une distribution idéale. L'importance de l'écart par rapport à la valeur désirée dépend de la dimension de l'échantillon et la tolérance dépend de l'objectif.

Le mélange se caractérise par la qualité chimique (répartition analytique des constituants) et par la qualité physique (régularité de comportement).

De nombreuses propriétés du solide pulvérulent affectent la qualité d'un mélange [1, 37] :

- *la ténuité* des composants est le facteur le plus important pour l'obtention d'un mélange homogène : il est préférable de mélanger des particules de mêmes dimensions et il est parfois nécessaire de broyer les matières premières et / ou de les tamiser avant d'effectuer le mélange,
- *la masse volumique* de chacun des constituants influe aussi sur la stabilité du mélange : les particules les plus denses tendent à sédimenter tandis que les plus légères remontent à la surface,
- *les proportions* des différents composants peuvent rendre difficile le mélange : si l'un des composants est en faible proportion par rapport aux autres, l'homogénéité rigoureuse est plus difficile à obtenir [37]. Or il est très important que le constituant en petite quantité soit parfaitement réparti dans le mélange. C'est le cas par exemple des principes médicamenteux très actifs qu'il est nécessaire de diluer dans une grande quantité de poudre inerte pour en faciliter la mesure de la dose à administrer ; il en est de même pour les colorants et autres constituants minoritaires tels que les lubrifiants. Dans les mélanges complexes, comportant des constituants en proportions diverses, il est préférable de mélanger entre eux les composés qui sont en faible proportion puis d'ajouter progressivement les autres. Un cas particulier est représenté par les composés liquides, préalablement adsorbés sur une poudre inerte ou un des composés de la formule.

### **1.3.2. Les Mélangeurs**

Les mélangeurs présentés ici concernent les mélanges de poudres. Pour tous les mélangeurs, les paramètres clés à définir sont le temps de mélange, la vitesse d'agitation et le taux de remplissage du mélangeur [37].

### 1.3.2.1. Les mélangeurs à chute libre

Ils tournent sur eux-mêmes pour assurer le mélange. Ils ont l'avantage d'être hermétiques et ont la possibilité de faire le vide pour les produits sensibles à l'environnement atmosphérique.

Ils peuvent être [37] :

- les mélangeurs cubiques,
- les mélangeurs en V,
- les mélangeurs en conteneur (tels que Tumbler, BSI, ...),
- les mélangeurs à multiaxes de révolution (tel que Turbula).

### 1.3.2.2. Les mélangeurs malaxeurs

Dans ces mélangeurs, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes de formes diverses [1, 37].

- les mélangeurs planétaires ont un mouvement de rotation planétaire du bras mélangeur. Les mélangeurs Artoflex et Hobart en font partie,
- les mélangeurs à vis ont un mouvement du bras mélangeur de type hélicoïdal vertical et planétaire, comme le Nautamix par exemple,
- les mélangeurs horizontaux : les mélangeurs à socs, qui ont une cuve horizontale et des pales en forme "socs de charrue" qui brassent le mélange (tel que Lödige), ou les mélangeurs à rubans.

## **1.4. COMPRIMABILITE**

La comprimabilité d'un produit englobe l'aptitude à l'écoulement, la densification et l'acquisition de cohésion sous l'application d'une contrainte.

Le comportement sous contrainte des matériaux est dépendant :

- de facteurs extrinsèques c'est-à-dire des modalités d'applications de la pression : types de machines, vitesse de compression, taille et forme des poinçons ...,
- de facteurs intrinsèques au produit (caractéristiques physico-chimiques) : granulométrie, morphologie, composition ...,
- de facteurs environnementaux tels que température et humidité.

### **1.4.1. Dispositifs de compression**

Différents dispositifs permettent de comprimer les poudres. Ils diffèrent par les modalités d'application de la pression, les cadences, le principe d'alimentation et d'éjection, l'équipement extensométrique, les opérations annexes.

La distinction doit être faite entre les machines de production (compacteurs à rouleaux, machines alternatives et machines rotatives) et les machines de développement (presses uniaxiales et simulateurs de compression), qui permettent aussi d'évaluer la comprimabilité.

#### 1.4.1.1. Compacteurs à rouleaux

Le compactage est un procédé continu par compression d'une poudre entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse [37] (Fig. I.1.5). Ils sont alimentés en poudre par gravité ou suralimentés par une vis de gavage à une pression de 0,01 à 1 MPa. Le passage à travers les cylindres crantés transforme la poudre en de multiples briquettes. La largeur de la gorge du compacteur et la pression appliquée sur la poudre déterminent le taux de compaction du compact donc sa résistance. Ce procédé a l'avantage de présenter un coût opératoire faible et d'avoir une grosse capacité. Toutefois, les compacts obtenus sont généralement hétérogènes (avec une surface plus dure que le cœur) et présentent des défauts d'aspect. Ce procédé présente un risque d'échauffement qui est peu recommandé pour les matières thermosensibles [38] et il n'est utilisé en pharmacie qu'avant une étape de concassage en méthode de granulation par voie sèche.

#### 1.4.1.2. Machines alternatives

Elles permettent la fabrication des comprimés avec un seul jeu de poinçon et une seule matrice. La compression est brutale avec application de la force uniquement par le poinçon supérieur (Fig. I.1.6).

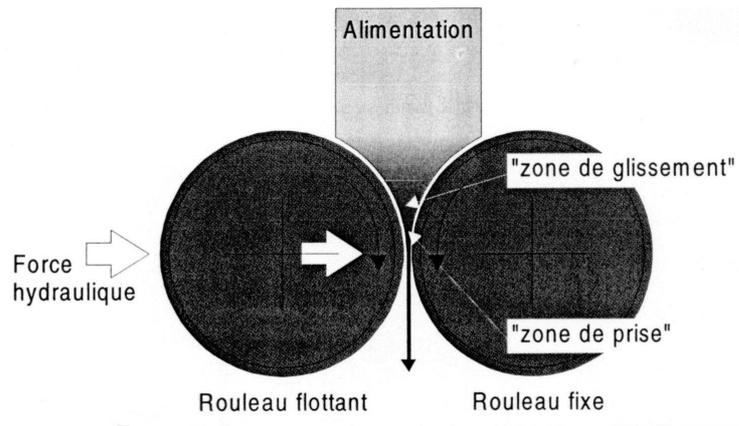


Fig. I.1.5 : Schéma de principe du compacteur à cylindres [38]

Pour régler la masse des comprimés, le volume de la chambre de compression est ajusté en réglant la position basse du poinçon inférieur. Ce réglage volumique est donc dépendant de la masse volumique apparente du produit [38]. Le réglage de la pression appliquée sur le lit de poudre, qui détermine la résistance du comprimé final, se fait par ajustement de la course du poinçon supérieur.

Le rendement des machines alternatives peut aller de 1500 à 6000 comprimés en une heure et ces pastilleuses sont ainsi utilisées à l'échelle du laboratoire et des petites séries.

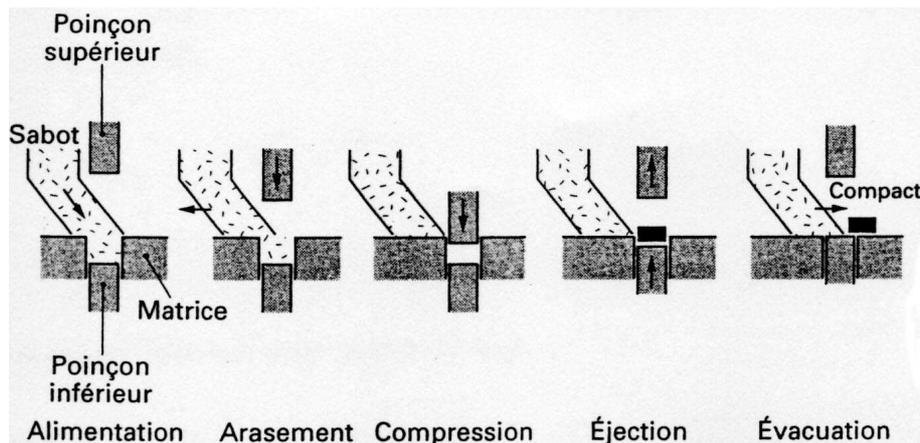


Fig. I.1.6 : Schéma du cycle d'une pastilleuse alternative [38]

### 1.4.1.3. Machines rotatives

Le système de distribution de la poudre est fixe et elles présentent un ensemble de matrices et de jeux de poinçons mobiles : un plateau circulaire horizontal, ou couronne, tourne autour de son axe et constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre [1] (Fig. I.1.7). A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tourne en même temps que le plateau. La compression est progressive et la force de compression s'exerce sur les deux faces du comprimé. Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçons passe devant les différents postes : remplissage par passage sous la trémie, arasement, compression et éjection [38, 39].

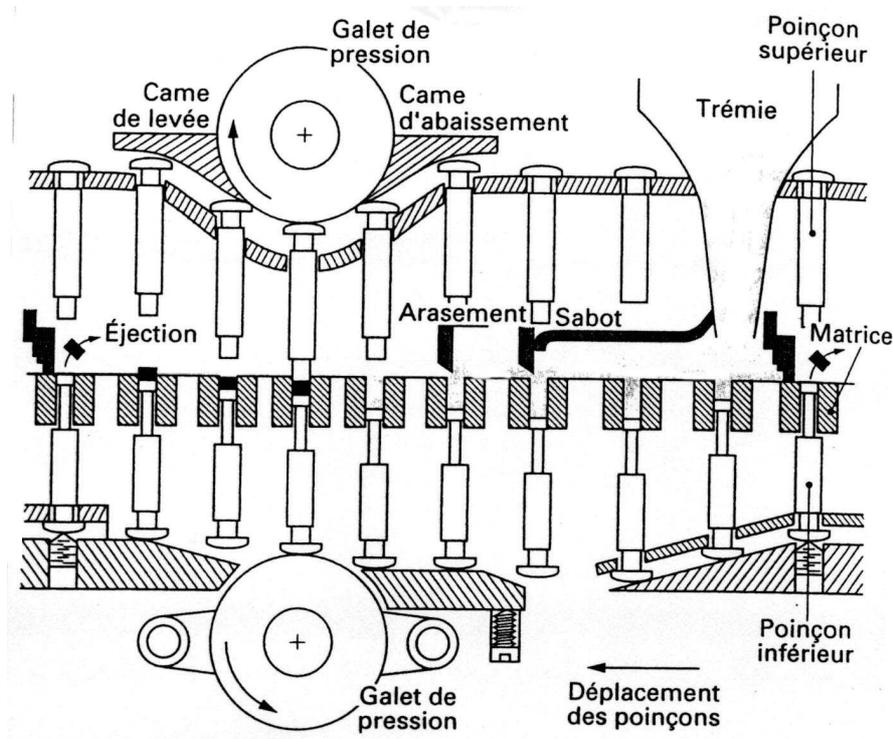


Fig. I.1.7 : Schéma d'une pastilleuse rotative [38]

Le réglage de la masse des comprimés se fait en ajustant la position de la rampe de guidage inférieure. La position des poinçons est réglée au moyen de rampes fixes. La compression est obtenue entre deux galets d'acier qui les obligent à se rapprocher en exerçant une forte pression sur la poudre. L'ajustement de la résistance se fait en réglant l'écartement entre ces deux galets. Une précompression est généralement possible.

Le rendement horaire va de 20 000 comprimés pour les machines les plus simples à plus de 1 000 000 pour les plus performantes. Ces machines, essentiellement utilisées en production, permettent la réalisation de comprimés à couches multiples ou à noyau central.

#### 1.4.1.4.Presses uniaxiales

Conçues initialement pour fonctionner en compression ou en traction, elles nécessitent dans le cas d'une application aux systèmes pulvérulents, des matrices de compression spécialement conçues et adaptées à l'appareillage. La presse uniaxiale se caractérise par un remplissage manuel, un déplacement rectiligne du poinçon supérieur uniquement et une vitesse de déplacement dans la matrice ajustable mais faible [7]. Malgré ces restrictions, ces machines permettent [7] :

- d'appliquer une contrainte ; la force maximale de compression est imposée (à vitesse constante), et la déformation du lit de poudre est la résultante,
- d'appliquer une déformation ; le déplacement maximal, tout comme sur les machines précédentes, est alors imposé et la pression enregistrée est la réaction de la poudre à la déformation,
- de maintenir la contrainte ou la déformation,
- d'appliquer une force de précompression, variable, avant la compression,
- d'effectuer des cycles de compression successifs,
- d'étudier l'effet de la charge et de la décharge ...

Elles présentent l'inconvénient de ne pas reproduire les mouvements et vitesses d'une machine industrielle, et de conduire à des distributions des tensions au sein de la poudre et des frictions des particules avec la paroi différentes. L'éjection sur ces machines n'est pas prévue : il est possible cependant d'obtenir un compact intact grâce à une conception astucieuse de la cellule de compression. Ces machines permettent toutefois une approche fondamentale et simple de la physique de la compression et la pertinence des essais a été validée [7].

#### 1.4.1.5.Simulateurs de compression

Le simulateur de compression est un outil très sophistiqué qui permet de reproduire les mouvements et la vitesse des poinçons mis en jeu au cours d'une compression industrielle.

Le déplacement des poinçons est imposé par un système hydraulique mais le remplissage reste manuel [7].

Ils tendent à se développer dans les centres de recherche pharmaceutiques mais les informations obtenues ne sont souvent pas plus puissantes que celles des presses uniaxiales. Plusieurs machines, telles que Stylcam® par exemple, ont été développées ; elles tentent avec plus ou moins de succès d'allier la simplicité d'utilisation, la reproduction des machines industrielles et le coût [39].

### **1.4.2. Les phases de la compression**

La transformation d'une poudre en un comprimé sous l'effet d'une contrainte appliquée, implique des mécanismes complexes. Les différentes étapes significatives sont imbriquées, néanmoins elles vont être décrites de manière successive dans la suite du paragraphe pour plus de clarté [40].

#### 1.4.2.1. Réarrangement des particules

Lors de la phase de tassement, les espaces interparticulaires sont réduits par évacuation de l'air sans augmentation importante de la pression [41, 42].

#### 1.4.2.2. Déformation des particules

Au delà de la phase de tassement, le mouvement des particules au sein de la matrice n'est plus possible. Les particules vont alors opposer une résistance à l'enfoncement du poinçon dans le lit de poudre. La réduction de volume ne peut alors se faire que par une succession de déformations suivant différents mécanismes [43]. A ce stade, deux situations peuvent se produire.

##### 1.4.2.2.1. Déformation réversible

Cette déformation correspond à l'élasticité du matériau. Le degré de déformation est fonction de la nature du matériau et de la contrainte appliquée. Cette élasticité est réversible c'est-à-dire indépendante du temps et de la vitesse de déformation.

Le solide suit alors la loi de Hooke : Contrainte = E x Déformation *Equation (13)*

où E est le module d'Young [44].

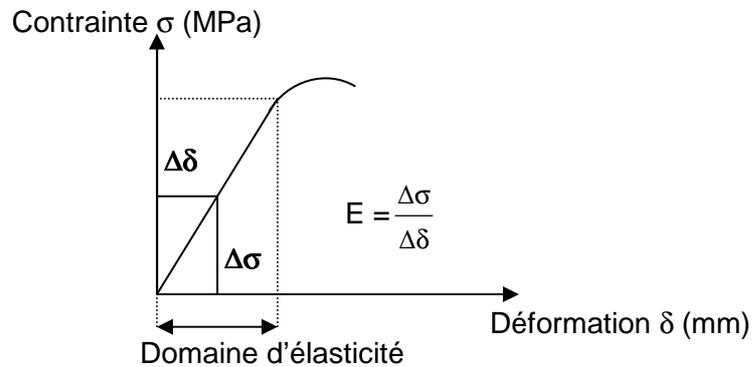


Fig.I.1.8 : Elasticité linéaire d'un matériau solide

#### 1.4.2.2.2. Déformation irréversible

Au-delà de la limite d'élasticité, il y a création de nouvelles surfaces par

- déformation permanente du solide (*plasticité*)
- rupture des particules en particules plus fines (*fragmentation*)

#### 1.4.2.3. Acquisition de cohésion

Au cours de la phase de densification, des liaisons interparticulaires se créent au sein de l'édifice comprimé, elles sont plus ou moins énergétiques et la résultante est la cohésion du comprimé.

La phase de cohésion suppose la création de liaisons énergétiques lors de la densification au niveau des points et des surfaces de contact interparticulaires.

Les liaisons interparticulaires, lors de la compression [45], peuvent être de natures différentes :

- ponts solides,
- forces interfaciales,
- attractions moléculaires (forces de Van der Waals).

#### 1.4.2.4. Expansion élastique

La phase de décompression est une étape au cours de laquelle le comprimé peut subir une expansion élastique lorsque le poinçon supérieur remonte avant l'éjection.

### 1.4.3. Cycles de compression et modélisation

Les cycles de compression peuvent être obtenus avec toutes machines équipées de capteurs de force et de déplacement. Les données acquises au cours de la compression (pression du poinçon en fonction de son déplacement) permettent de tracer un cycle de compression (Fig. I.1.9) qui peut être décrit en trois parties [46, 47] :

- la phase initiale de tassement pendant laquelle le poinçon se déplace sans augmentation significative de la pression (0 à 0,5 MPa),
- la phase de densification où interviennent déformations plastiques et/ou fragmentation,
- la phase de décompression.

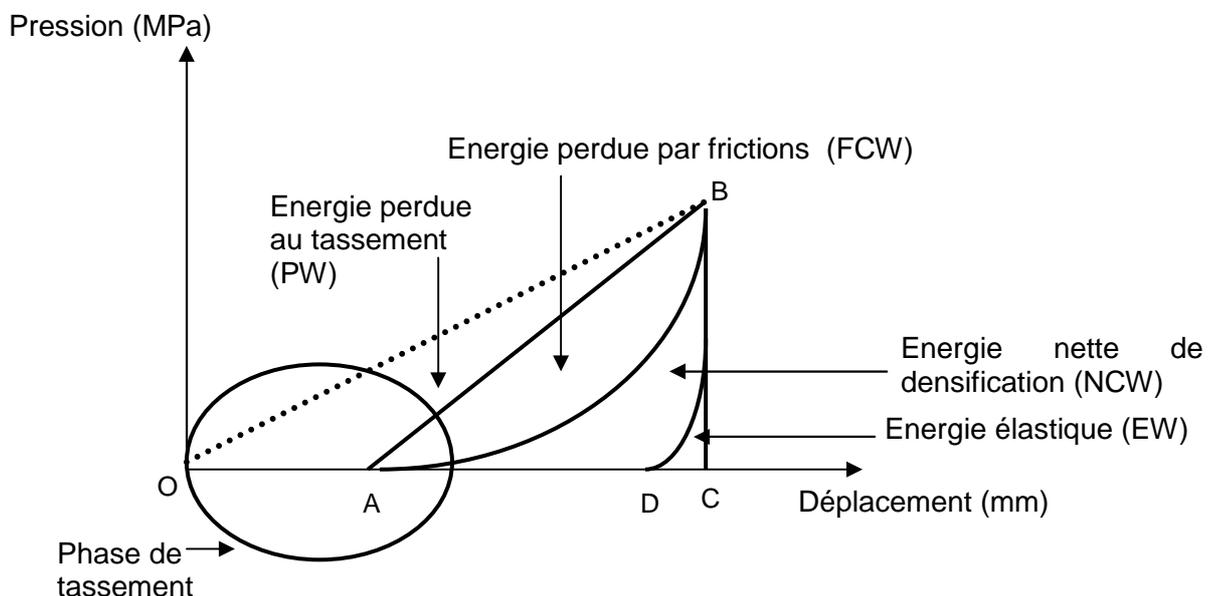


Fig. I.1.9 : Aspect général d'un cycle de compression [46]

L'équipe GEFSOD a développé une exploitation originale du cycle de compression, permettant de quantifier les phases et énergies mises en jeu.

### 1.4.3.1. Exploitation du cycle de compression

#### 1.4.3.1.1. Phase initiale du cycle : coefficient de tassement

Il est possible de caractériser la première phase du cycle par le coefficient de tassement ( $C_T$ , %) défini comme l'aptitude de la poudre à se réarranger sous faibles contraintes [7]. Il est calculé d'après l'équation suivante :

$$C_T = \frac{H_0 - H_{0,5}}{H_0} \times 100 \quad \text{Equation (14)}$$

sachant que  $H_0$  représente la hauteur initiale du lit de poudre à pression nulle et  $H_{0,5}$  la hauteur du lit de poudre à une pression de 0,5 MPa.

Le coefficient de tassement a été corrélé à des paramètres plus classiques tels que l'indice de Carr, l'indice de coulabilité déterminé en cellule de Johanson et à la porosité de lit mesurée en porosimétrie par intrusion de mercure [48, 49], ce qui en fait un indice de caractérisation rhéologique :

- $C_T < 25\%$  : réarrangement facile sous la contrainte,
- $25\% < C_T < 30\%$  : comportement intermédiaire,
- $30\% < C_T$  : mauvais réarrangement sous la contrainte.

#### 1.4.3.1.2. Phase de densification

Plusieurs énergies, prises en jeu lors de la compression, peuvent être calculées par différentes aires définies à partir du cycle de compression [46, 47, 50] (figure I.1.9).

Elles sont exprimées en  $J \cdot g^{-1}$ , pour permettre la comparaison de matériaux de masses volumiques apparentes différentes.

L'énergie fournie au cours de la compression est assimilée à l'aire du triangle OBC, (figure I.1.9) abusivement appelée *énergie mécanique* et notée MCW.

La première partie du cycle (OAB sur la figure I.1.9) correspondant à la phase de tassement est exclue pour déterminer l'énergie théorique, notée ThCW, représentée par le triangle ABC (figure I.1.9). L'énergie perdue au tassement est notée PW.

L'énergie totale, notée TCW, utilisée lors de la densification, représentée par l'aire sous la courbe ABC, est obtenue en retranchant l'énergie dissipée sous forme de frictions poudre-parois et poudre-poudre, notée FCW, de l'énergie théorique (figure I.1.9).

Lors de la décompression, une partie de l'énergie est perdue en élasticité, notée EW, correspondant à l'aire sous la courbe BCD (figure I.1.9). L'énergie nette de compression, notée NCW, correspond alors à l'aire du cycle ABD (figure I.1.9).

Sur toute la gamme de comprimabilité, les transformations successives sont linéaires et permettent de quantifier les rendements énergétiques  $R_i$ , définis par la pente de la droite de transformation (figure I.1.10) et leur complément  $R'_i = 1 - R_i$ , exprimés en pourcentage [47].

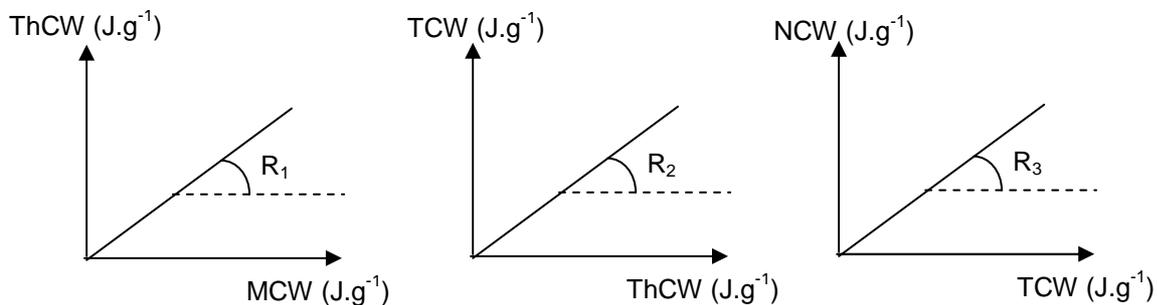


Fig. I.1.10 : Transformations énergétiques des étapes de densification

Lors de la compression, l'énergie fournie (MCW) mise en jeu prend donc en compte l'énergie perdue au tassement (PW), la dissipation en frictions (FCW) ainsi que l'énergie perdue en élasticité lors de la décompression (EW) et l'énergie nette de compression (NCW) (figure I.1.11) [51, 52].

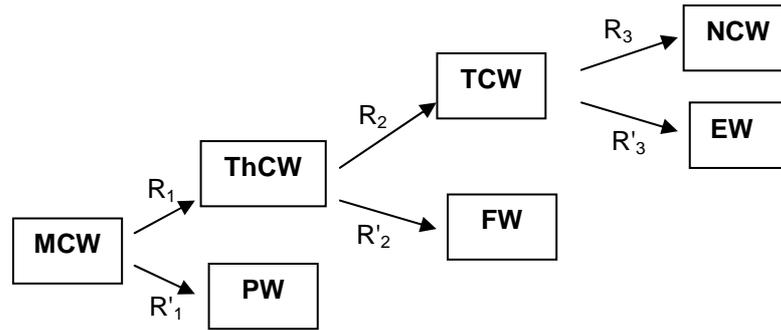


Fig. I.1.11 : Représentation des énergies lors de la densification

$R_1$  et  $R'_1$  sont relatifs à la transformation de l'énergie fournie (MCW) en énergie théorique (ThCW). Ils dépendent des pertes dues au tassement et rendent compte de l'aptitude au réarrangement des poudres.

$$R_1 = \frac{\Delta ThCW}{\Delta MCW} \quad R'_1 = 1 - \frac{\Delta ThCW}{\Delta MCW} \quad \text{Equation (15)}$$

$R_2$  et  $R'_2$  caractérisent les transformations de l'énergie théorique (ThCW) en énergie totale (TCW) et frictions (FCW) poudre-poudre et poudre-parois.

$$R_2 = \frac{\Delta TCW}{\Delta ThCW} \quad R'_2 = 1 - \frac{\Delta TCW}{\Delta ThCW} \quad \text{Equation (16)}$$

$R_3$  et  $R'_3$ , respectivement, quantifient les transformations de l'énergie totale en énergie nette (NCW) et en énergie élastique (EW).

$$R_3 = \frac{\Delta NCW}{\Delta TCW} \quad R'_3 = 1 - \frac{\Delta NCW}{\Delta TCW} \quad \text{Equation (17)}$$

Le produit des trois rendements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  quantifie la densification du matériau. Complété du coefficient d'efficacité,  $C_{\text{eff}}$ , (détaillé dans le paragraphe 1.5.3 "Caractérisation mécanique"), qui traduit l'aptitude à l'acquisition de cohésion, le rendement total peut être exprimé. Il

caractérise la globalité du processus et permet de classer les poudres en fonction de leur capacité à convertir l'énergie initiale.

#### 1.4.3.2. Modélisation de la compression

Le modèle le plus utilisé pour décrire l'évolution de la porosité du lit de poudre en fonction de la pression appliquée est celui de Heckel [53-55] bien qu'il ait ses limites pour les faibles et les fortes pressions de compaction [43]. Il exprime la réduction du lit de poudre lors de la compression dans la chambre de compression [51] selon une cinétique d'ordre 1 (figure I.1.12) [53] :

$$-\ln(1-D) = bP + K \quad \text{Equation (18)}$$

Où : - D est la masse volumique relative ( $\text{g.cm}^{-3}$ ) correspondant à  $\frac{D_{\text{compact}}}{D_{\text{vraie}}}$  soit la masse

volumique du compact sous pression par rapport à celle de la poudre,

- P la pression de compaction (MPa),

- b et K, des constantes.

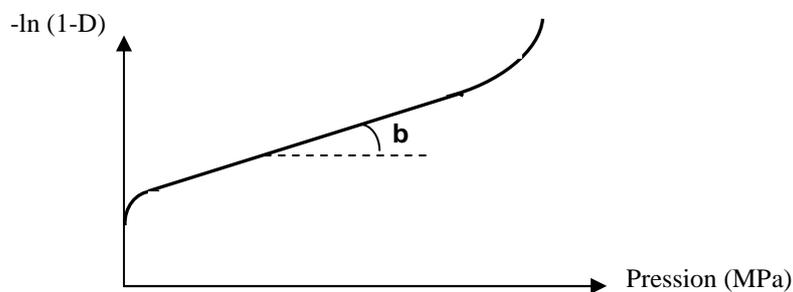


Fig. I.1.12 : Tracé type de Heckel

La partie linéaire du tracé de Heckel permet de déterminer le mécanisme de densification du produit [46]. En effet, le seuil d'écoulement plastique ( $P_y$ , MPa) qui correspond à l'inverse de la pente, c'est-à-dire  $1/b$ , indique le mode de déformation du matériau [49]. Ainsi, la pression d'écoulement plastique, calculée sous contrainte, rend compte des déformations plastiques [56-58]. Dans les conditions opératoires retenues pour les essais de compression au laboratoire GEFSOD, la classification des produits selon leur  $P_y$  est la suivante [59] :

- $P_y < 60$  MPa : déformation plastique,
- $60$  MPa  $< P_y < 120$  MPa : concomitance des deux mécanismes,
- $120$  MPa  $< P_y$  : fragmentation

La masse volumique des comprimés après éjection, relevée pour différentes pressions de compaction, permet d'estimer une pression d'écoulement plastique hors contrainte [57] et la recouvrance élastique est calculée par la différence relative entre les valeurs sous contraintes et après relâchement [57, 60, 61].

## 1.5. CARACTERISATION PHARMACO-TECHNIQUE DES COMPACTS

### 1.5.3. Aspect

Ce test est un contrôle visuel des comprimés qui permet de noter les anomalies (clivage, fracture, rugosité, décalottage ...) ainsi que l'aspect général des compacts (brillance, régularité de couleur,...).

### 1.5.4. Régularité pondérale

La Pharmacopée Européenne décrit l'essai d'uniformité de masse [4] : 20 comprimés sont pesés individuellement puis la masse moyenne est calculée. La masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau I.1.7, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau I.1.7 : Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse [4]

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg	10
	$80 \text{ mg} < m < 250 \text{ mg}$	7,5
	250 mg ou plus	5

Ces données doivent être complétées par un traitement statistique approprié afin d'extrapoler les conclusions à l'ensemble du lot de comprimés fabriqués.

### 1.5.5. Caractéristiques mécaniques

#### 1.5.5.2. Résistance à l'écrasement

##### 1.5.5.2.0. Résistance axiale

Ce test détermine la force nécessaire à la rupture des liaisons situées dans l'axe de compression (figure I.1.13). Cet essai est réalisé sur une presse uniaxiale où le compact est placé, à plat, entre les deux plateaux. En raison de la rupture du compact dans un plan parallèle à la surface du poinçon, ce test est utilisé pour rendre compte de la tendance du comprimé à se décalotter ou à se laminer [62].

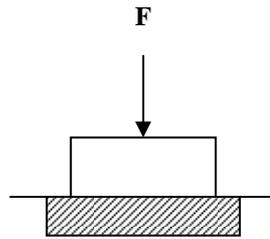


Fig. I.1.13 : Test de résistance mécanique

La force  $F$  nécessaire à la rupture correspond à la contrainte principale  $\sigma_R$  sachant que :

$$\sigma_R = \frac{F}{S} \quad \text{Equation (19)}$$

$S$  étant la surface du compact.

Grâce au système de représentation plane des contraintes proposé par Mohr, le cercle représentatif de l'état de contrainte correspondant (figure I.1.14), passe par l'origine et a pour diamètre  $\sigma_R$ . Ce cercle est tangent à la courbe intrinsèque caractéristique du matériau, qui coupe l'axe des ordonnées en un point  $C_C$  définissant la cohésion de l'échantillon, c'est-à-dire sa résistance au cisaillement sous charge nulle, et coupe l'axe des abscisses en un point  $r_T$  définissant la résistance à la traction de l'échantillon [13, 18, 35].

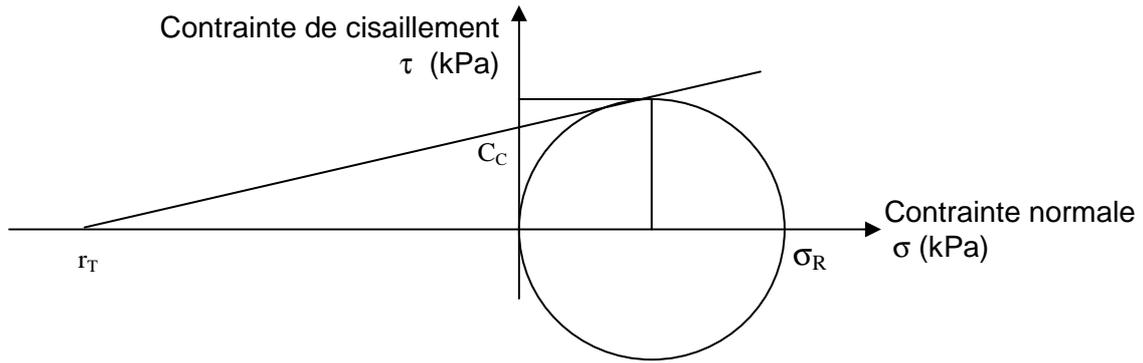


Fig. I.1.14 : Cercle de Mohr et cohésion apparente

Il est possible de calculer une cohésion apparente du compact ou résistance à la rupture axiale

$$R_a = \frac{1}{2} \sigma_R \quad \text{Equation (20)}$$

avec  $\sigma_R$  la contrainte principale de rupture (MPa).

#### 1.5.5.2.1. Test de flexion

Le comprimé est positionné sur deux pivots et un couteau placé au centre de la face opposée applique une force croissante jusqu'à sa rupture (figure I.1.15).

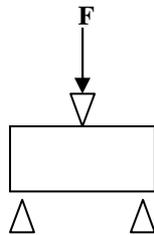


Fig. I.1.15 : Test de flexion

#### 1.5.5.2.2. Test d'indentation

Ces tests sont utilisés pour évaluer la résistance à la pénétration d'un outil de géométrie variable dans le compact. C'est la résistance du produit à une déformation permanente locale (tests de Brinell, Vickers, Rockwell, ...) (figure I.1.16) [63].

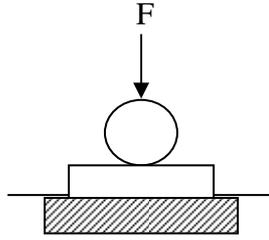


Fig. I.1.16 : Un exemple de test d'indentation

### 1.5.5.2.3. Résistance diamétrale

#### 1.5.5.2.3.1. Description des tests

Le test de rupture diamétrale ou test brésilien permet de déterminer la résistance en tension des compacts. Il est réalisé entre les deux plateaux d'une presse uniaxiale (figure I.1.17) ou à l'aide d'un duromètre (figure I.1.18), par application d'une force  $F$ , perpendiculairement à la direction de compression (c'est-à-dire la tranche du compact), jusqu'à rupture du compact [64, 65].

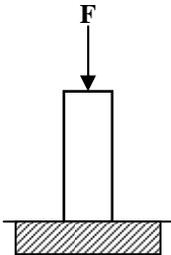


Fig. I.1.17 : Test sur une presse

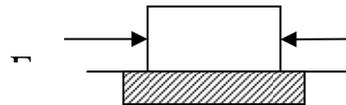


Fig. I.1.18 : Test avec un duromètre

La force de rupture peut être convertie en résistance diamétrale ( $R_d$ , MPa) suivant l'équation de Fell et Newton [66] :

$$R_d = \frac{2F_d}{\pi dh} \quad \text{Equation (21)}$$

Avec :

- $F_d$  : force maximale de rupture (N),
- $d$  : diamètre du compact (mm),
- $h$  : épaisseur du compact (mm).

Le duromètre est le plus fréquemment utilisé pour caractériser les comprimés. La presse uniaxiale, présentée précédemment pour la compression, permet de déterminer la force maximale de rupture et, comme pour les essais de compression, des cycles de rupture contrainte = f (déformation) sont enregistrés par mesure en continu du déplacement du plateau supérieur et de la force appliquée.

#### 1.5.5.2.3.2. Energie de rupture et coefficient d'efficacité

L'aire sous la courbe de rupture diamétrale (Figure I.1.19) permet le calcul de l'énergie de rupture, notée BW, exprimée en  $J.g^{-1}$ . Elle prend en compte la déformation au moment de la rupture. Rapportée à l'énergie nette de compression (NCW), elle conduit au coefficient d'efficacité ( $C_{eff}$ ) (Figure I.1.20), et complète l'analyse énergétique [7, 47, 50, 51].

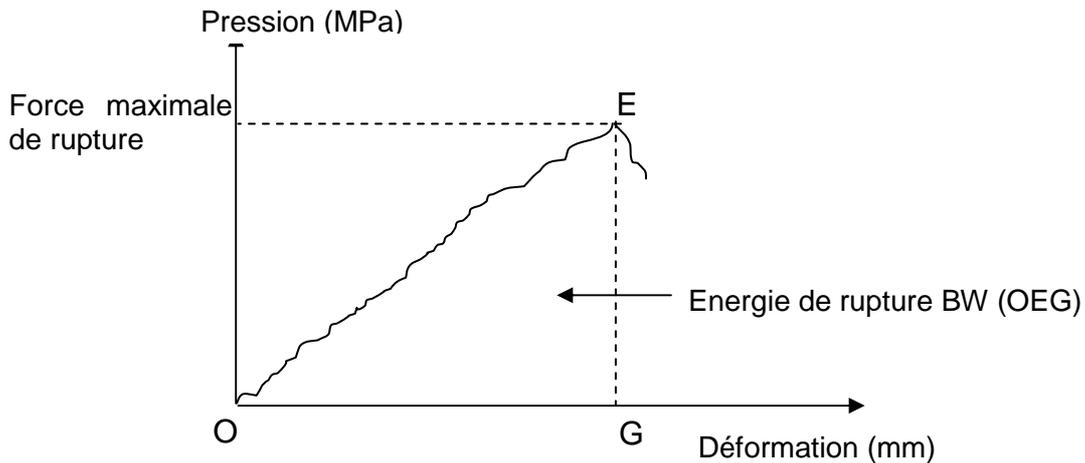


Fig. I.1.19 : Exemple de cycle de rupture



Fig. I.1.20 : Transformation énergétique de cohésion

Le coefficient d'efficacité permet de compléter le rendement total de comprimabilité  $R_T$ , exprimé en pourcentage et calculé grâce aux différents rendements obtenus à partir des cycles de compression et de rupture. Il est défini par :

$$R_T = R_1 \times R_2 \times R_3 \times C_{\text{eff}} \quad \text{Equation (22)}$$

Ce rendement est utile à la comparaison entre les différents matériaux et à l'identification des points clés, il permet d'optimiser leurs défauts.

### 1.5.5.3. Friabilité

Les comprimés sont placés dans un appareil dans lequel ils subissent des collisions et des chutes pendant un temps déterminé. Les conditions pharmacopée [4] correspondent à 100 tours à une vitesse de 25 tours/min. Pour des comprimés de masse inférieure à 0,65 g, le nombre de comprimés dans l'appareil est fixé à 20, dans le cas contraire, il est de 10.

Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte de masse par rapport à la masse initiale [1]. L'attrition doit être minimale pour garantir l'opération de conditionnement et de manipulations. La pharmacopée exige une friabilité inférieure à 1 % pour que le compact soit conforme.

### 1.5.6. Taux de compaction

Le taux de compaction ( $\rho$ , %) est calculé pour chaque compact après éjection.

$$\rho = \frac{d_{\text{compact}}}{d_{\text{pycno}}} \times 100 \quad \text{Equation (23)}$$

avec  $d_{\text{compact}}$  la masse volumique apparente du compact ( $\text{g.cm}^{-3}$ ) et  $d_{\text{pycno}}$  la masse volumique pycnométrique du matériau ( $\text{g.cm}^{-3}$ ).

Il exprime la masse volumique du matériau sous la contrainte.

### 1.5.7. Porosité

### 1.5.7.2. Porosité calculée

La porosité calculée ( $\epsilon_{\text{calculée}}$ , %) est déduite du taux de compaction. Elle rend compte du volume poreux résiduel après la compression.

$$\epsilon_{\text{calculée}} = 100 - \rho \qquad \text{Equation (24)}$$

Elle peut être calculée sous contrainte ("in-die") ou après éjection ("out-die").

### 1.5.7.3. Porosité mesurée

La porosimétrie mercure renseigne, comme il a été vu précédemment sur les poudres, sur le volume poreux global mais aussi sur la distribution poreuse au sein du compact.

## 1.5.8. Désagrégation

### 1.5.8.2. Tests de désagrégation

Cet essai, décrit dans la Pharmacopée Européenne [4], est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit. Deux tests sont applicables : l'un sous agitation mécanique et l'autre sans agitation.

#### 1.5.8.2.0. Désagrégation avec agitation

La Pharmacopée Européenne décrit un appareil normalisé pour ce test. Le dispositif est constitué de tubes cylindriques pourvus d'une grille métallique plongés dans un vase cylindrique de 1 litre. Pour les essais, un comprimé est placé dans chaque tube et l'ensemble est soumis à l'essai dans un liquide à 36-38°C qui peut être de l'eau distillée, de l'acide chlorhydrique 0,1 M ou une solution tampon phosphaté pH 6,8 selon le comprimé testé. L'appareil assure alors un mouvement vertical, alternatif et régulier.

En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites ci-dessus, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque [4] :

- il n'y a plus de résidu sur la grille, ou
- il subsiste un résidu mais ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou
- il ne subsiste que des fragments insolubles d'enrobage sur la grille.

Les spécifications sont propres à chaque type de comprimé. Si  $t$  est le temps d'agitation au bout duquel il doit y avoir désagrégation pour valider l'essai,  $L$  le milieu de dispersion et  $T$  la température du milieu de dispersion, la Pharmacopée Européenne impose [4] :

- comprimés non enrobés :  $t = 15$  min,  $L =$  eau,  $T = 36-38$  °C,
- comprimés pelliculés :  $t = 30$  min,  $L =$  eau (ou HCl 0,1 M si tous les comprimés ne sont pas désagrégés dans l'eau),  $T = 36-38$  °C,
- comprimés enrobés :  $t = 60$  min,  $L =$  eau (ou HCl 0,1 M si l'essai n'est pas concluant),  $T = 36-38$  °C,
- comprimés solubles :  $t < 3$  min,  $L =$  eau,  $T = 15-25$  °C
- comprimés dispersibles :  $t < 3$  min,  $L =$  eau,  $T = 15-25$  °C.

En pratique le cahier des charges ou l'objectif est souvent plus exigeant que les normes de la Pharmacopée Européenne.

#### 1.5.8.2.1. Désagrégation sans agitation

Ce test est effectué sur les comprimés effervescents [4]. Le principe consiste à placer un comprimé dans un vase à précipiter de 200 mL contenant de l'eau distillée à 15-25°C. Pour satisfaire à l'essai, le comprimé effervescent doit être totalement désagrégé en moins de 5 min.

#### 1.5.8.3. Facteurs influençant la désagrégation

Parmi les nombreux facteurs à prendre en compte, citons :

- les facteurs liés à la formule :
  - nature et solubilité des constituants,
  - type et concentration des agents d'éclatements,

- type et concentration des lubrifiants, ...
- les facteurs liés au procédé de fabrication :
  - les conditions de mélange,
  - le type de compression,
  - la force de compression, donc la porosité résiduelle,
  - le type de poinçon,
  - la surface du poinçon, ...
- les conditions de l'essai
  - conditions d'agitation,
  - milieu,
  - pH,
  - température, ...

### **1.5.9. Dissolution**

#### 1.5.9.2. Test de dissolution

L'appareil à palette est le dispositif recommandé par la Pharmacopée Européenne pour les comprimés. Il se compose d'un récipient partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté. Le bain d'eau permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5$  °C et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution. L'élément agitateur est une palette constituée d'une pale et d'une tige, positionnée de telle sorte que sa rotation soit uniforme et sans oscillation susceptible d'affecter les résultats. Pour l'essai, le récipient est rempli d'eau, l'appareil est assemblé et le milieu de dissolution est équilibré. Un comprimé est placé dans le récipient et à intervalle régulier, ou au temps maximal spécifié, un échantillon du milieu de dissolution est prélevé dans une zone à mi-distance de la surface du milieu et du haut de la pale. Le volume prélevé est alors remplacé ou non, selon la nécessité, par un volume identique de milieu de dissolution. Cet échantillon prélevé sera alors analysé par une méthode de dosage appropriée [4] et la cinétique de dissolution : concentration = f (temps) peut être tracée.

### 1.5.9.3. Facteurs influençant la dissolution

La vitesse de dissolution est donnée par la formule de Noyes et Whitney [68] :

$$\frac{dC}{dt} = K S_{SL} (C_s - C_t) \quad \text{Equation (25)}$$

- avec :
- $S_{SL}$ , la surface de contact solide / liquide ( $m^2$ ),
  - $C_s$  la concentration à saturation du produit à dissoudre ( $g.L^{-1}$ ),
  - $C_t$  : concentration de la solution à l'instant t ( $g.L^{-1}$ ),
  - $K$  : constante égale à  $\frac{D_d}{h_d V}$  avec  $D_d$  le coefficient de diffusion ( $m^2.s^{-1}$ ),  $h_d$  l'épaisseur de la couche de diffusion (m) et  $V$  le volume du liquide ( $m^3$ ).

Les principaux facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution sont :

- la surface de contact solide / liquide : plus le degré de division augmente, plus la vitesse augmente,
- la solubilité, elle augmente la vitesse de dissolution,
- la viscosité, elle diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion,
- l'agitation, elle accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.

### 1.5.10. Stabilité

La stabilité est évaluée en plaçant les comprimés 4, 8 ou 12 semaines dans des conditions contrôlées : généralement,  $40 \pm 2^\circ C$  à  $75 \pm 5\%$  d'humidité relative et  $25 \pm 2^\circ C$  à  $60 \pm 5\%$  d'humidité relative. Les paramètres tels que teneur, aspect, dimension, résistance à la rupture, désagréation, vitesse de dissolution, ... sont contrôlés [1, 15].

*L'ensemble des méthodes et moyens décrits dans ce chapitre a servi de guide pour les choix expérimentaux de ce travail de thèse. Ils ont été retenus, adaptés ou simplifiés pour répondre aux objectifs visés dans le cadre des contraintes techniques et économiques spécifiques au domaine de la détergence. Les méthodes mises en œuvre seront précisées dans la partie expérimentale et détaillées dans les publications correspondantes. Au-delà de cet aspect, elles peuvent apporter une aide méthodologique aux formulateurs et aux personnes en charge de la*

*production et du contrôle. Elles ont fait l'objet de la rédaction de procédures mentionnées dans l'annexe 1.*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 7<sup>ème</sup> édition. Paris (France) : Masson, 1997, 381 p.
2. Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients 4<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 2003, 776 p.
3. Mohrle, R. Effervescent Tablet. In: Lieberman H.A., Lachman, L. (éd.), Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, Volume I. New York (USA) : Marcel Dekker, 1980, 490 p.
4. Pharmacopée Européenne V<sup>ème</sup> édition, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
5. De Boer A.H., Bolhuis G.K., Lerk C.F. Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. Powder Technol., 1978, 20, 75-82.
6. Mollan M.J., Celik M. The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins for direct compression. Int. J. Pharm., 1995, 114, 23-32.
7. Gabaude C. De la poudre au comprimé : une stratégie de caractérisation pour un développement rationnel. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1999, 484 p.
8. Deleuil M. Sampling. In : Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. (éd.), Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9), Handbook of powder technology. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.
9. Wade A., Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2<sup>nd</sup> edition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 1994, 628-629, 375 p.
10. Allen T. Granulométrie. Tech. de l'Ingénieur, 1988, 1040, 1-26.

11. Melcion J. La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. INRA Production Animale, 2000, 13, 81-97.
12. Gennaro A.R., Remington's Pharmaceutical Sciences. 18<sup>ème</sup> édition. Pennsylvania (USA) : Mack Publishing Company, 1990, 1928 p.
13. M'Bali-Pemba C. Fonctionnalité des matériaux particuliers : application à la comprimabilité des lactoses. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1994, 375 p.
14. Brunauer S., Emmett P.H., Teller E. The use of low temperature Van der Waals adsorption isotherm in determining surface area. J. Amer. Chem. Soc., 1938, 60, 309-317.
15. Guyot J.C., Mathis C., Traisnel M., Verain A. Galénica 6 : poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides, I). Paris (France) : Lavoisier, 1984, 371 p.
16. Charpin J., Rasneur B. Caractérisation de la texture poreuse des matériaux. Techniques de l'ingénieur, 1987, 1050, 1-20.
17. Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9). Handbook of powder technology. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.
18. Young T. An essay on the cohesion of fluids. Phil. Trans. Roy. Soc. London, 1805, 95, 65-87.
19. Moules C.A. Surface effects including interfacial tension, wettability, contact angles and dispersibility. In : Beckett S.T. (éd.), Physico-chemical Aspects of Food Processings. Glasgow (USA) : Chapman & Hall, 1995, 468 p.
20. Queré D. Loi du mouillage et de l'imprégnation. Techniques de l'ingénieur, 2003, J 2 140, 1-15.

21. Dupré A. Théorie mécanique de la chaleur. Paris (France) : Gauthiers-Villars, 1869, 369, 484 p.
22. Deleuil M. Approche du comportement des poudres. STP Pharma, 1987, 8, 668-675.
23. Delacourte-Thibaut A., Guyot J.C., Traisnel M. Formulation technologique des comprimés - Etablissement de fiches techniques. Sci. Techn. Pharm., 1982, 11, 3, 131-140.
24. Guyot J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Sci. Techn. Pharm., 1978, 7, 10, 551-559.
25. Train D. Some aspects of the properties of angle of repose of powders. J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, 127T-135T.
26. Chulia D. Rhéologie des poudres et préformulation. Un modèle d'étude : l'acide acétylsalicylique. Thèse de doctorat d'université, Grenoble : Université de Grenoble, 1981, 538 p.
27. Trouvé G., Leborgne C., Brancq B. Etude d'un nouvel amidon directement compressible. S.T.P. Pharma, 1990, 6, 2, 80-87.
28. Hausner H.H. Friction conditions in mass of metal powder. Int. J. Powder Metall, 1967, 3, 7-13.
29. Carr R.L Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng., 1965, 18, 163-168.
30. Carr R.L. Particle behavior storage and flow. British Chem. Eng., 1970, 15, 12, 1541-1549.
31. Teunou E., Vasseur J. Comparaison des fonctions d'écoulement de poudres obtenues par trois types d'appareils : Jenike, Walker et Johanson. Ind. alim. Agr., 1997, 114, 649-657.

32. Sommer K., Hauser G. Flow and compression properties of feed solids for roll-type presses and extrusion presses. *Powder Technol.*, 2003, 130, 272-276.
33. Prescott J.K., Barnum R.A. On powder flowability. *Pharm. Technol.*, 2000, 60-84.
34. Jenike A.W. Storage and flow of solids. Bulletin n°26, Utah Engineering Experiment Station. Salt Lake City (USA) : 1964, (révisé n°123 , 1970).
35. Chulia D. Application aux poudres pharmaceutiques de méthodes d'investigation rhéologique empruntées à la mécanique des sols - A propos de l'aptitude à l'écoulement. *STP Pharma. Pr.*, 1991, 1, 5, 473-476.
36. Johanson J.R. The Johanson indicizer™ System vs the Jenike shear tester. *Bulk Solids Handling*, 1992, 12, 2, 237-240.
37. Rosetto Y.  $\psi 41$  – Pharmacotechnie industrielle. Vendôme (France) : I.M.T. éditions, 1998, 523 p.
38. Castel B. Mise en forme des solides : Procédés et appareils. *Technique de l'ingénieur*, 1996, J 3 382, 1-23.
39. Ribet J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses, Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 2003, 236 p.
40. Leuenberger H., Rohera B.D. Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharm. Res.*, 1986, 3, 1, 12-22.
41. York P. Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, 30, 6-10.
42. Guyot J.C, Joiris E., Sergent E. Les sucres en compression : qualités requises et évaluation. The International Symposia organized by AvH, 4<sup>rd</sup> symposium: Which sugar for which application?, Reims (France), 27 mars 1997.

43. Roberts R.J., Rowe R.C. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1985, 37, 377-384.
44. York P. Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1992, 18, 677-721.
45. Rumpf H. The strength of granules and agglomerates. In : Knepper W.A (éd.), *Agglomeration*. New-York (U.S.A.) : Interscience Publishers, 1962, 1041 p.
46. Pontier C. Les phosphates de calcium apatitiques en compression - De la chimie aux qualités d'usages. Thèse de doctorat d'université, Chatenay-Malabry : Université de Paris XI, 2001, 242 p.
47. Viana M., Ribet J., Rodriguez F., Chulia D. Powder Functionality Test: Methodology for Rheological and Mechanical Characterization. *Pharm. Dev. Technol.*, 2005, 10, 327-338.
48. Viana M., Gabaude-Renou C.M.D., Pontier C., Chulia D. The packing coefficient : a suitable parameter to assess the flow properties of powders. *Kona*, 2001, 19, 85-93.
49. Gabaude C., Gautier J.C., Saudemon Ph., Chulia D. Validation of a new pertinent packing coefficient to estimate flow properties of pharmaceutical powders at a very early stage, by comparison with mercury intrusion and classical flowability methods. *J. Mat. Sci.*, 2001, 36, 1763-1773.
50. Pontier C., Viana M., Champion E., Bernache-Assolant D., Chulia D. Energetic yields in apatitic calcium phosphate compression: influence of the Ca/P molar ratio. *Polym. Int.* 2003, 52, 625-628.
51. Pontier C., Champion E., Viana M., Chulia D., Bernache-Assolant D. Use of cycles of compression to characterize the behavior of apatitic phosphate powders. *J. Europ. Ceram. Soc.*, 2002, 22, 1205-1216.

52. Chulia D. Polymorphisme, qualités d'usage, test de fonctionnalité - Application à la compression. *STP Pharma Pr.*, 2003, 13, 4, 227-235.
53. Heckel, R.W. Density-pressure relationship in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. of AIME*, 1961, 221, 671-675.
54. Humbert-Droz P., Mordier D., Doelker E. Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études de préformulation, *Acta Pharm. Helv.*, 1982, 57, 136-143.
55. Humbert-Droz P., Mordier D., Doelker E. Densification behavior of powder mixtures. *Acta Pharm. Tech.* 1983, 29, 2, 69-73.
56. Duberg M., Nyström C. Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder. *Powder Technol.*, 1986, 46, 1, 67-75.
57. Paronen P. Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1986, 12, 1903-1912.
58. Olsson H., Mattsson S., Nyström C. Evaluation of the effect of addition of polyethylene glycols of differing molecular weights on the mechanical strength of sodium chloride and sodium bicarbonate tablets. *Int. J. Pharm.*, 1998, 171, 31-44.
59. Gabaude C.M.D., Guillot M., Gautier J.C., Saudemon P., Chulia D. Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 7, 725-730.
60. Armstrong N.A., Haines-Nutt R.F. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972, 24, 135-136.
61. Armstrong N.A., Haines-Nutt R.F. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Powder Technol.*, 1974, 9, 5-6, 287-290.

62. Doelker E. Assessment of powder compaction. In : Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. (éd.), Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9), Handbook of powder technology. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.
63. Formulaire. Technique et documentation, 3<sup>ème</sup> édition. Paris (France) : Lavoisier, 1989, 261 p.
64. Procopio A.T., Zavaliangos A., Cunningham J.C. Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials. *J. Mater. Sci.*, 2003, 38, 3629-3639.
65. Cunningham J.C., Sinka I.C., Zavaliangos A. Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behaviour of powder and powder/tooling friction. *J. Pharm. Sci.*, 2004, 93, 8, 2022-2039.
66. Fell J.T, Newton J.M. Determination of tablets strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, 5, 688-691.
67. Noyes A., Whitney W. The rate of dissolution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1897, 19, 930-934.

# **Partie I**

## **2. FORMULATION ET DETERGENCE**

Ce chapitre a pour objectif le rappel schématique de la composition qualitative d'un détergent et la présentation des fonctions principales des constituants.

## **2.1. PRESENTATION DES COMPOSES D'UN DETERGENT**

Un détergent est une préparation solide (poudre ou compact), liquide ou pâteuse. Dissoute à des doses convenables dans l'eau, elle constitue une solution de nature à faciliter le nettoyage, par un moyen mécanique approprié. Un détergent typique peut comporter une quinzaine de composés dont la présence est justifiée par la fonctionnalité recherchée mais aussi par le "marketing" du produit. Un produit formulé résulte de l'association d'une ou plusieurs matières actives qui remplissent la fonction principale, et d'auxiliaires de formulation qui assurent des fonctions secondaires permettant la préparation et la stabilité du produit [1-4]. Le pouvoir détergent est la résultante d'un ensemble d'actions sur les salissures à éliminer [5-7].

### **2.1.1. Les agents de surface**

Plus classiquement appelés "tensioactifs" ou "surfactifs", ces molécules, qui peuvent être naturelles ou synthétiques, ont la particularité de comporter une tête polaire (hydrophile) qui possède une affinité pour l'eau, et plus généralement avec tout composé polaire, et une queue apolaire (lipophile) formée le plus souvent d'une ou de plusieurs chaînes hydrocarbonées, ayant une affinité avec les huiles ou d'une manière générale avec des surfaces peu polaires [5, 6, 8, 9].

Du fait de sa double affinité, l'agent de surface est dit amphiphile, il n'a pas de place stable au sein d'un solvant et il aura toujours tendance à migrer aux interfaces, de façon à ce que le groupe polaire se trouve dans l'eau et le groupe apolaire se trouve dans un solvant organique ou à la surface.

Les amphiphiles, en référence à leurs propriétés secondaires, sont désignés par les qualificatifs de savon, détergent, humectant, dispersant, émulsifiant, moussant, bactéricide, inhibiteur de corrosion, ...

La classification des agents de surface est fondée sur la structure de la molécule, ou plus exactement du type de dissociation qu'ils subissent dans l'eau [5].

#### 2.1.1.1. Les différentes catégories de tensioactifs

##### 2.1.1.1.1. Les tensioactifs anioniques

Ce sont les plus utilisés en raison de leurs excellentes propriétés détergentes. Ils s'ionisent dans l'eau et possèdent un anion lipophile volumineux. Ils sont caractérisés par une partie hydrophile chargée négativement, qui peut être une terminaison carboxylate, sulfate, sulfonate ou encore phosphate, et se présentent généralement sous forme de sels de métaux alcalins (sodium ou potassium) ou d'ammonium. La partie lipophile est généralement représentée par une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée de douze à quinze carbones.

##### 2.1.1.1.1.1. *Les sulfonates ( $R-SO_3^-$ )*

Les alkylbenzènes sulfonates (ABS,  $R-\Phi-SO_3^-$ ) sont les premiers détergents anioniques synthétiques, fabriqués industriellement, où le radical R peut être linéaire ou ramifié. Pour des raisons de biodégradabilité, les alkylbenzènes sulfonates linéaires (LAS) sont aujourd'hui les plus utilisés [10]. Ces LAS possèdent des propriétés moussantes intéressantes [8].

##### 2.1.1.1.1.2. *Les sulfates ( $R-O-SO_3^-$ )*

On les obtient en traitant l'alcool correspondant par  $H_2SO_4$ .

Les sulfates d'acides gras, du type sulfates d'alkyle avec une partie hydrophobe d'origine oléochimique, sont en général de bons mouillants, de bons moussants, aux propriétés tensioactives très marquées. Toutefois, ils sont sensibles à de fortes concentrations en électrolytes et à la température [8].

Les alkylpolyéthersulfates (AES,  $R-O-(CH_2-CH_2O)_n-SO_3^-$ ) sont moins sensibles à la dureté de l'eau et à la force ionique de la solution de nettoyage.

Les alkanolamides sulfatés ( $R(SO_3^-)CONHCH_2CH_2OH$ ) sont des tensioactifs efficaces, aux propriétés moussantes intéressantes, particulièrement stables à l'hydrolyse à haute température [11].

#### 2.1.1.1.3. Les carboxylates ( $RCOOH$ )

Les acides gras ( $RCOOH$ ) et leurs esters ( $RCOOR'$ ) sont sensibles à la dureté de l'eau. La forme éthoxylée ( $R-(CH_2-CH_2O)_n-COOH$ ), moins affectée par la présence de cations alcalino-terreux, est utilisée comme émulsifiant.

#### 2.1.1.1.4. Les dérivés phosphatés

Les alkylphosphates ( $R-PO_3^{2-}$ ), les esters d'acide alkylphosphorique ( $R-OPO_2HO-R'$ ) et les alkylpolyétherphosphates ( $R-(OCH_2CH_2)_n-OPO_3^{2-}$ ) ont des propriétés détergentes modérées mais peuvent être utilisés en présence d'alcalinité forte et de concentration importante en électrolytes, ou le contraire. Ils ont un excellent pouvoir dispersant.

#### 2.1.1.1.2. Les tensioactifs non ioniques

L'hydrophilie est amenée par des groupements polaires tels que O, OH, CONH. Cette partie hydrophile est en général de type éther de polyglycol ( $(CH_2-CH_2-O)_n$ ) qui permet en milieu neutre ou alcalin la formation de liaisons hydrogène avec l'eau [11]. Les tensioactifs non ioniques sont caractérisés par une faible sensibilité à la dureté de l'eau et au pH, ainsi que de faibles concentrations micellaires critiques (CMC), permettant une efficacité satisfaisante à basse température et en milieu neutre ou faiblement alcalin.

Ils ne produisent pas d'ions en solution, et de ce fait, sont compatibles avec n'importe quel autre type de tensioactif. D'autre part, ces tensioactifs sont beaucoup moins sensibles aux électrolytes, spécialement aux cations divalents, que les anioniques, et peuvent donc être utilisés en présence d'une forte salinité. Ils sont de bons détergents, agents mouillants et émulsifiants. Certains ont d'excellentes propriétés moussantes. Le marché est dominé par les produits éthoxylés c'est-à-dire ceux dont le groupe hydrophile est une chaîne poly-oxyde d'éthylène, en général fixée sur une fonction hydroxyle ou amine.

Contrairement aux ioniques, leur solubilité diminue lorsqu'on augmente la température (apparition de trouble) alors qu'ils donnent à froid des solutions limpides. Il a été constaté qu'au voisinage de cette température de trouble ces composés possèdent un pouvoir détergent maximal avec un pouvoir moussant minimal.

#### 2.1.1.1.2.1. *Les alcools gras*

Généralement utilisés en tant que précurseurs dans la synthèse de molécules de tensioactifs plus complexes, ils peuvent également servir de coémulsifiants pour des composés peu solubles dans l'eau

#### 2.1.1.1.2.2. *Les éthers*

Les alcools alkoxylés (éthoxylés ou propoxylés ( $R-O-(CH_2-CH_2-(CH_2)_n-O)-H$ )) sont généralement stables en solution et leur degré d'hydrophilie peut être ajusté en modifiant le niveau d'éthoxylation lors de la réaction de synthèse. Ces composés, peu sensibles à la dureté de l'eau, sont compatibles avec la majorité des tensioactifs anioniques avec lesquels ils agissent de façon synergique dans la solution de nettoyage.

Les copolymères polyoxyalkylènes possèdent de fortes capacités de détergence, de mouillage, de dispersion et de solubilisation mais également le pouvoir d'inhiber la formation de mousse.

#### 2.1.1.1.2.3. *Les alkyls polyglucosides (APG, $R-O-(Glu)_n$ )*

Essentiellement utilisés dans les nettoyants aqueux, ils ont de bonnes propriétés de mouillage et d'émulsification et sont peu sensibles à la dureté de l'eau.

#### 2.1.1.1.2.4. *Les alkanolamides ( $RCONHCH_2CH_2OH$ )*

Ils sont essentiellement utilisés pour leur propriétés dispersantes, de stabilisation de la mousse et anticorrosion.

#### 2.1.1.1.2.5. *Les acides gras éthoxylés ( $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-H$ )*

Ces composés ont une bonne capacité à émulsifier les graisses et les huiles. Ils ne possèdent cependant pas de pouvoir mouillant ou moussant satisfaisants et sont hydroxylés en milieu alcalin.

#### 2.1.1.1.2.6. Les oxydes d'amine ( $R-N(CH_3)_2-O$ )

Ces produits sont utilisés le plus souvent comme stabilisateurs de mousse et leur forte polarité leur permet d'interagir avec les tensioactifs anioniques par liaison hydrogène et de maintenir leur solubilité dans l'eau pour des concentrations élevées en électrolytes.

#### 2.1.1.1.3. Les tensioactifs cationiques

Ils possèdent un ou plusieurs groupements fonctionnels s'ionisant en solution aqueuse pour fournir des ions organiques chargés positivement et responsables de l'activité de surface. Ils se dissocient en solution aqueuse en un cation organique et un anion généralement de type halogénure. La grande majorité de ces surfactifs sont des composés azotés de type sels d'amine grasse ou d'ammonium quaternaire. Ces composés sont rarement présents puisqu'ils sont généralement incompatibles avec des agents anioniques. Ils sont essentiellement utilisés dans des applications particulières qui font appel à leurs propriétés bactéricides ou dans certaines préparations nettoyantes acides [8, 11].

#### 2.1.1.1.4. Les tensioactifs amphotères

Appelés également ampholytes, ces tensioactifs amphotères possèdent deux groupes fonctionnels, l'un anionique, l'autre cationique. Dans la plupart des cas, c'est le pH qui détermine le caractère dominant en favorisant l'une ou l'autre des dissociations possibles : anionique à pH alcalin, cationique à pH acide. Près de leur point isoélectrique, ils sont réellement amphotères, c'est-à-dire qu'ils possèdent les deux charges à la fois, et présentent souvent un minimum d'activité superficielle.

Le caractère anionique est dû à la présence d'un groupe acide ( $COOH$  ou  $SO_3H$ ) et le caractère cationique à un groupe azote lié à une longue chaîne grasse.

Les tensioactifs amphotères fréquemment utilisés sont les composés alkybétaines ( $R-N^+(CH_3)_2-COOH$ , en milieu acide) et les dérivés de l'imidazolinium (Fig. I.2.1).

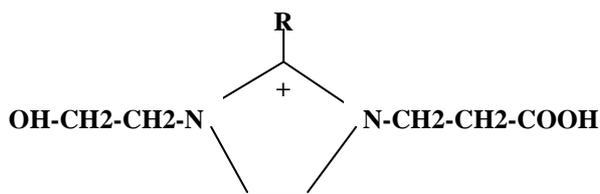


Fig. 1.2.1 : Dérivés de l'imidazolium

Les principales propriétés des tensioactifs amphotères sont :

- insensibilité aux agents de dureté,
- compatibilité avec les électrolytes, les tensioactifs anioniques et non ioniques,
- sensibilité au pH.

#### 2.1.1.2. Les propriétés chimiques des tensioactifs

Les caractéristiques physico-chimiques des tensioactifs sont décrites essentiellement par la concentration micellaire critique (CMC), la balance hydrophile-lipophile (HLB), la température de Kraft et le point de trouble.

##### 2.1.1.2.1. La concentration micellaire critique (CMC)

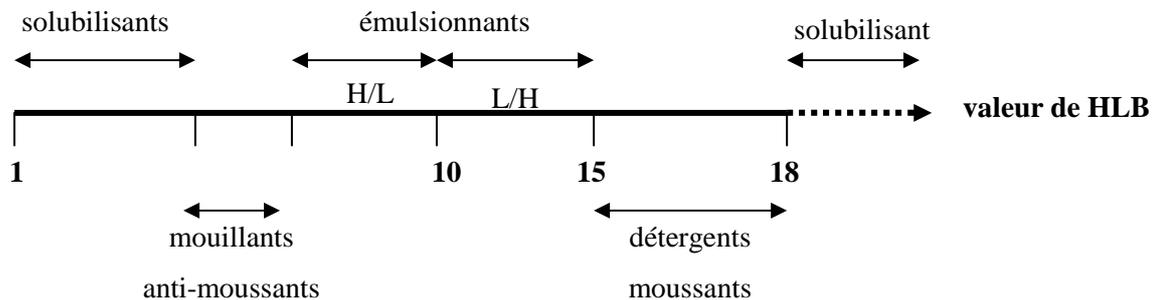
Elle représente la concentration à laquelle les molécules de tensioactifs vont s'associer pour former des agrégats appelés "micelles" (microstructures de taille et de forme différentes en fonction des caractéristiques du tensioactif considéré) responsables des propriétés de solubilisation et de détergence. La CMC dépend des conditions de température et de la présence éventuelle d'autres composés dans la préparation. Pour obtenir une action détergente optimale, il est en général préférable que la concentration du tensioactif soit proche de la CMC.

Pour les tensioactifs anioniques, la CMC augmente avec la température du milieu alors qu'elle diminue pour les non-ioniques [11].

##### 2.1.1.2.2. Le rapport hydrophile-lipophile (HLB)

Le HLB, selon Griffin, compris entre 1 et 50 permet de décrire la polarité des différentes molécules de tensioactifs [5]. Sa valeur est une fonction directe de l'importance de

la partie hydrophile dans la molécule : elle est élevée lorsque la fraction hydrophile est importante et faible si la molécule est majoritairement lipophile (figure I.2.2). Par conséquent une valeur de HLB proche de 1 caractérise un produit très peu soluble alors qu'une valeur supérieure à 20 indique que le produit est très soluble. Les composés dont le HLB se situe entre 15 et 18 sont les plus efficaces en détergence puisqu'ils sont relativement solubles dans l'eau tout en possédant un caractère lipophile important, favorable à l'émulsification. Il est nécessaire de préciser que le HLB est déterminé à une température donnée et qu'il peut varier de façon considérable lorsque les conditions changent.



H : hydrophile

L : lipophile (hydrophobe)

Fig. I.2.2 : Classification des tensioactifs selon leur HLB

#### 2.1.1.2.3. Le point de Kraft – le point de trouble

Les tensioactifs anioniques sont caractérisés par l'augmentation de leur solubilité dans l'eau lorsque la température croît. A partir d'une certaine température, appelée "point de Kraft", la solubilité augmente beaucoup plus rapidement [6]. Ce phénomène correspond au début de la formation micellaire dans la solution.

Dans le cas des tensioactifs non ioniques, comme pour la majorité des corps, la solubilité dans l'eau diminue avec la température. La solubilité des dérivés ethoxylés est due à la liaison hydrogène entre l'eau et le groupe d'oxyde d'éthylène. L'énergie d'une liaison hydrogène est de  $29 \text{ kJ.mole}^{-1}$ , et la chaleur peut fournir assez d'énergie pour casser ces liaisons. Le tensioactif éthoxylé n'est alors plus soluble dans la solution et précipite, un trouble est observable [7]. Il est alors possible de définir le "point de trouble" correspondant à la température à laquelle le tensioactif devient insoluble. En refroidissant, le produit se dissout

à nouveau, ce phénomène est réversible. La détermination de la température du point de trouble se fait habituellement sur une solution à 1 %, parce qu'elle dépend de la concentration : plus la concentration augmente, plus la température de point de trouble est basse. La meilleure efficacité détergente se situe juste en dessous du point de trouble, les micelles étant à ce moment à leur taille maximale et les plus aptes à émulsifier. L'addition de produits alcalin et/ou inorganique diminue la température du point de trouble. En revanche, lorsque de petites quantités de tensioactifs ioniques sont ajoutées, qu'elle qu'en soit la concentration, cette température augmente [5].

### 2.1.2. Les adjuvants

Les adjuvants peuvent être définis comme des composés qui permettent de construire le système détergent autour de l'action spécifique des tensioactifs. Ils peuvent être classés en trois catégories : les agents de pH, les agents phosphatés et les complexants.

#### 2.1.2.1. Les agents de pH

##### 2.1.2.1.1. Les hydroxydes de métal alcalin

L'hydroxyde de sodium (NaOH), ou soude, alcalin puissant neutralise les acides en donnant des sels de sodium. La réserve d'alcalinité qu'il apporte permet la neutralisation des acides gras et la saponification des corps gras. La réaction de saponification produit de la glycérine et des sels d'acides gras appelés "savons" par hydrolyse alcaline des glycérides présents dans les graisses [8].

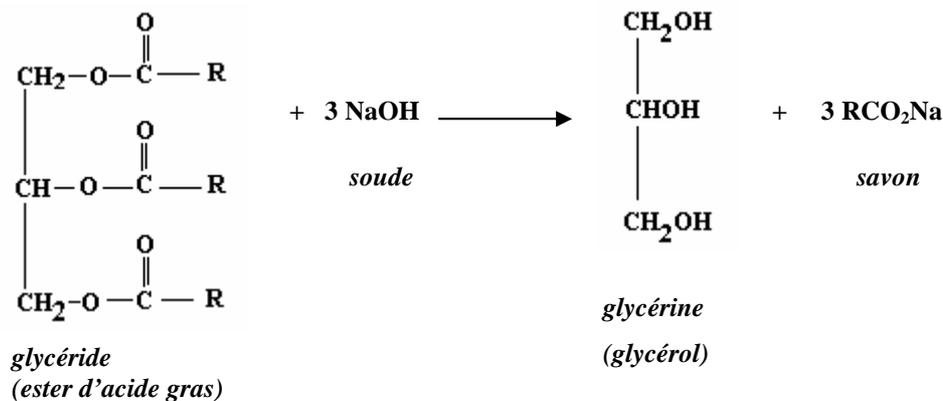


Fig. I.2.3 : Saponification

La présence de soude renforce l'action détergente mais aussi le pouvoir moussant. L'inconvénient majeur de la soude est qu'elle agit à pH élevé donc il faut additionner des phosphates et des silicates pour tamponner la solution. L'impact sur les propriétés détergentes peut être résumé de la manière suivante :

- au niveau de la mouillabilité, il n'y a pas d'abaissement de la tension superficielle,
- pas d'action directe sur l'émulsion mais la soude favorise l'action des émulsifiants,
- hydrolyse de la matière organique très efficace grâce à l'alcalinité.

L'hydroxyde de potassium (KOH), ou potasse, est une base forte plus onéreuse que la soude donc son utilisation est limitée dans l'industrie. Les avantages de la potasse sont les suivants : bon pouvoir hydrolysant, bonne réserve d'alcalinité et aptitude à stabiliser le chlore. Toutefois, ces caractéristiques intéressantes sont contrebalancées par le fait qu'elle accélère la précipitation des sels de dureté des eaux [8].

#### 2.1.2.1.2. Les carbonates

Les carbonates de sodium et de potassium sont utilisés dans les détergents pour obtenir un pH moins alcalin qu'avec les hydroxydes. Alcalin moyen, le carbonate de sodium ( $\text{CO}_3\text{Na}_2$ ) neutralise tous les acides en donnant des sels de sodium et en dégageant du gaz carbonique [6].

Ils possèdent une très bonne capacité tampon et sont capables d'agir par adsorption comme véhicules pour les tensioactifs dans les préparations en poudre. Leur action d'adoucissement de l'eau s'effectue par précipitation des carbonates de calcium ou de magnésium, ce qui peut provoquer la dégradation de l'équipement utilisé par dépôt de calcaire. De ce fait, ils sont généralement employés comme co-builder en association avec des composés séquestrant spécifiques tels que des tripolyphosphates de sodium (STPP) ou des zéolithes.

Parmi les autres carbonates, le bicarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ ), moins alcalin, est souvent utilisé pour obtenir des pH plus bas.

#### 2.1.2.1.3. Les silicates

Selon les conditions de leur synthèse chimique (calcination de silice et de carbonate de sodium), les silicates sont caractérisés par le rapport  $\text{SiO}_2/\text{Na}_2\text{O}$ , lui-même fonction de leur structure cristalline. Pour les composés dénommés "silicates" trouvés dans le commerce, le rapport  $\text{SiO}_2/$  varie de 1 à 3,5 [5].

Les silicates sont des alcalins d'autant plus forts que le rapport  $\text{SiO}_2 / \text{Na}_2\text{O}$  est faible et l'hydrolyse de la matière organique est d'autant plus rapide. Les métasilicates de sodium ( $\text{SiO}_2, \text{Na}_2\text{O}$ ) dont le rapport est 1 sont parfois utilisés dans les lessives. Les silicates de sodium dont le rapport  $\text{SiO}_2/\text{Na}_2\text{O}$  est proche de 2 sont les plus fréquemment utilisés dans les préparations détergentes et possèdent les propriétés les plus intéressantes [11].

Une addition de silicates aux tensioactifs, surtout anioniques, permet d'abaisser la tension superficielle. De même, ils améliorent le pouvoir antiredéposition des tensioactifs du type sulfonate. Les propriétés détergentes intéressantes sont liées en partie à la facilité avec laquelle ils s'adsorbent sur les surfaces. Cependant, la désorption est très difficile et s'ils sont mal rincés, ils laissent des dépôts blancs qui apparaissent au séchage.

Leur excellent pouvoir dispersant peut être amélioré par la présence de phosphates mais à forte concentration, l'effet diminue.

Ces composés fournissent également une protection contre la corrosion du substrat et de l'équipement de nettoyage par une réaction de passivation à leur surface (formation d'une couche monomoléculaire de silicate du métal considéré).

Bons agents tampons, ils permettent aux produits qui les contiennent d'agir toujours au même pH pendant la durée de leur utilisation et de conserver ainsi leur pouvoir hydrolysant [8].

#### 2.1.2.1.4. Les borates

Le borate de sodium (ou borax,  $\text{NaB}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) est utilisé principalement lorsque l'emploi des silicates est exclu. Il est aussi généralement utilisé en remplacement du carbonate de sodium afin d'améliorer la détergence dans l'eau dure. Ces solutions de borax ont des valeurs de pH généralement comprises entre 8 et 10.

#### 2.1.2.2. Les agents phosphatés

Historiquement, les phosphates ont été les composés les plus répandus dans les détergents en raison de leur polyvalence. Toutefois, de nos jours ils sont très controversés car ils sont impliqués dans le phénomène d'eutrophisation c'est-à-dire un développement intensif d'algues aux dépens de la flore et de la faune des eaux, du fait du phosphore qu'ils contiennent, qui est un nutriment essentiel des milieux aquatiques. Ils pourraient alors être remplacés par des argiles du type "zéolithes" qui n'auraient pas l'inconvénient des phosphates.

Les détergents ne représentant qu'une petite partie dans l'utilisation de phosphates, ils sont encore sur le marché et les plus utilisés sont les orthophosphates, le pyrophosphate tétrasodique et le tripolyphosphate pentasodique.

##### 2.1.2.2.1. Les phosphates simples

Nommés phosphates simples, les orthophosphates sont préparés industriellement en neutralisant l'acide phosphorique par le carbonate de sodium [6].

Ils agissent comme réserve d'alcalinité et précipitent les cations calcium et magnésium. Ils possèdent également quelques propriétés dispersantes.

##### 2.1.2.2.2. Les phosphates complexes

Les pyrophosphates, les triphosphates ou tripolyphosphates, les hexamétaphosphates sont des composés multifonctionnels.

Ils sont particulièrement reconnus en tant que séquestrants des ions durs (calcium, magnésium, métaux lourds) qui deviennent alors inactifs dans la solution nettoyante. De plus, ils possèdent un excellent pouvoir dispersant, sont de bons agents tampons et ont une action synergique vis-à-vis des agents tensioactifs.

Leurs excellentes propriétés détergentes et complexantes sont contrebalancées par leur hydrolyse à chaud qui les transforme rapidement en orthophosphates.

### 2.1.2.3. Les complexants

Ils sont également appelés agent de séquestration et / ou de chélation. Ils sont utilisés dans les préparations détergentes pour adoucir l'eau, assurer la fonction antitartre. Ils séquestrent les cations métalliques et les empêchent de se lier à des anions sous forme de sels insolubles. Parmi ces cations, citons le calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ), le magnésium ( $\text{Mg}^{++}$ ), le fer ( $\text{Fe}^{++}$ ), le cuivre ( $\text{Cu}^{++}$ ), le zinc ( $\text{Zn}^{++}$ ), l'aluminium ( $\text{Al}^{+++}$ ).

Certaines molécules forment des liaisons particulièrement fortes avec les cations métalliques pour former des complexes qui sont appelés chélates. Les agents de chélation sont très efficaces pour neutraliser la dureté de l'eau.

Les complexants peuvent se classer en deux catégories :

- les complexants minéraux,
- les complexants organiques.

D'une manière générale, le processus d'élimination des ions calcium et magnésium peut être résumé de la manière suivante :

- élimination par formation de complexes solubles dans l'eau,
- retard de la précipitation des sels insolubles de calcium et de magnésium par des additifs (phosphates à bas poids moléculaires et composés macromoléculaires polyioniques). Quand ils sont utilisés en quantité sous-stœchiométrique, ces additifs ne peuvent pas empêcher la précipitation des sels, ils la retardent seulement pour qu'elle se produise après le processus de lavage.

#### 2.1.2.3.1. Les complexants minéraux

#### *2.1.2.3.1.1. Les phosphates polymères*

Les plus utilisés sont le pyrophosphate de sodium, le tripolyphosphate de sodium et l'hexamétaphosphate de sodium.

Les polyphosphates possèdent à la fois une action chélatante et une action inhibitrice de précipitation.

#### *2.1.2.3.1.2. Les aluminosilicates de sodium*

Plus connus sous le nom de zéolithes, ils sont principalement utilisés en association avec d'autres complexants afin d'obtenir un effet synergique maximal. Ces zéolithes sont largement employées comme substitut des phosphates dans les lessives de nombreux pays. Leur aptitude à échanger les ions  $\text{Na}^+$  dans la formulation dépend de la taille des ions et leur état d'hydratation, leur concentration, la température, le pH, et le temps [6]. Les ions calcium sont ainsi échangés très rapidement et les ions magnésium un peu plus lentement (il peut aussi y avoir échange avec les ions Pb, Cu, Ag, Cd, Zn et Hg). La taille des cavités et la morphologie des cristaux ont un effet sur la vitesse d'échange, i.e. des petites cavités produiront une vitesse d'échange lente [6].

#### *2.1.2.3.2. Les complexants organiques*

##### *2.1.2.3.2.1. Les aminocarboxylates (EDTA et NTA)*

L'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA) séquestre le calcium pour des pH compris entre 10 et 13. Il a l'avantage d'être stable en milieu alcalin à chaud, contrairement aux complexants minéraux, et il stabilise les silicates qui flocculent avec le temps. Le pouvoir complexant est très influencé par le pH (tableau I.2.1). Son pouvoir dispersant est faible mais il exerce une action synergique avec les autres dispersants. Cher et non biodégradable, son utilisation a été freinée, voire arrêtée récemment dans les détergents pour des raisons toxicologiques.

Comme l'EDTA, l'acide nitrilotriacétique (NTA) a été abandonné encore plus tôt à cause des risques de pollution des eaux potables [12].

Tableau I.2.1 : Ordre de séquestration préférentielle de l'EDTA selon le pH

pH 3,5	pH 3,5 à 5	pH 5 à 7,5	pH 7,5 à 9,5	pH 9 à 12	pH 12
Fe <sup>+++</sup>	Fe <sup>+++</sup>	Cu	Cu	Cu	Cu
Hg	Cu	Fe <sup>+++</sup>	Pb	Ni	Fe <sup>+++</sup>
Cu	Pb	Pb	Ni	Fe <sup>+++</sup>	Ca
Pb	Ni	Ni	Zn	Ca	Ni
	Zn	Zn	Fe <sup>+++</sup>	Pb	Mg
	Ca	Ca	Ca	Zn	
	Mg	Mg	Mg	Mg	

#### 2.1.2.3.2.2. Les gluconates

Les gluconates et heptagluconates de sodium sont utilisés pour leur bon effet dispersant sur les souillures pigmentées ainsi que pour leur effet complexant sur les métaux de valence 3. Ils forment des complexes de fer, de cuivre et de nickel relativement stables (essentiellement à des pH supérieurs à 12).

Ils peuvent être oxydés par l'eau de javel et sont partiellement détruits en milieu neutre.

#### 2.1.2.3.2.3. Solution aqueuse des acides organophosphoniques et de leurs sels alcalins

Ils complexent en quantité sous-stœchiométrique et ce sont d'excellents complexants du calcium, du magnésium et des métaux lourds. De plus, ils ne s'hydrolysent pas et résistent à l'oxydation.

#### 2.1.2.3.2.4. Les citrates

Ils complexent fortement les métaux lourds et sont souvent cités comme produits de remplacement des phosphates.

#### 2.1.2.4. Les additifs divers

Pour améliorer les performances ou ajouter certaines propriétés spécifiques, d'autres additifs peuvent être ajoutés au détergent.

#### 2.1.2.4.1. Les charges

L'exemple type de charge dans les systèmes pulvérulents est le sulfate de sodium. Il diminue la solubilité de l'agent de surface, ce qui provoque une augmentation de la concentration moléculaire en surface du liquide et une amélioration du pouvoir mouillant de la solution. Ce sont des composés neutres qui n'agissent pas au niveau de la détergence.

#### 2.1.2.4.2. Les abrasifs et récurrents

Leur rôle est de renforcer l'action mécanique au cours du nettoyage au niveau des salissures. Les produits les plus utilisés sont le kieselguhr, la silice, le silicate de magnésium et l'oxyde de titane.

#### 2.1.2.4.3. Les épaississants

Souvent de la famille des carboxyméthylcelluloses, ils servent à épaissir et à stabiliser certaines formules liquides, et améliorent le pouvoir antiredéposition des détergents de deux manières :

- ils changent la charge électrique des particules en suspension par adsorption à l'interface solide / liquide,
- ils changent les propriétés stériques et électriques de la surface des fibres par adsorption sur le textile.

En raison de la charge négative apportée par le groupement  $\text{COO}^-$  des carboxyméthylcelluloses, le potentiel zeta est augmenté, la barrière potentielle devient plus forte et il y a moins de redéposition [6].

#### 2.1.2.4.4. Les agents dispersants

Ces matériaux sont classiquement des homopolymères d'acide acryliques ou des copolymères d'acides acrylique et maléique. Ils agissent par absorption des salissures donnant de ce fait un haut degré de répulsion électrostatique et stérique minimisant la floculation et la redéposition [12]. Ainsi amidons, carboxyméthylcellulose ou polyphosphates peuvent servir à conserver en suspension les souillures non dissoutes.

#### 2.1.2.4.5. Les inhibiteurs

Classiquement, ils sont utilisés pour réduire l'effet corrosif des acides et des alcalins sur les métaux (exemple : le sulfate de sodium).

#### 2.1.2.4.6. Les colorants et agents odorants

Ces additifs ont essentiellement des fins esthétiques.

#### 2.1.2.4.7. Les antimousses

Ils agissent par l'un des deux mécanismes suivants [6] :

- évitent la formation de la mousse : à l'aide d'un ion inorganique tel que le calcium qui affecte la stabilité électrostatique ou réduit la concentration anionique par précipitation,
- accélèrent la destruction de la mousse : par addition d'un mouillant de signe opposé à celui du premier ou par addition d'électrolytes amenant le mouillant dans la zone de pH où il devient inactif.

#### 2.1.2.4.8. Les additifs organiques (type enzymes)

Ils sont utilisés pour éliminer les souillures organiques lorsque les produits détergents classiques sont trop agressifs. Leur défaut principal est la sensibilité à la chaleur et au pH.

Quatre types principaux d'enzymes sont reconnus :

- protéase : action sur des salissures de type sang, œuf, lait, ...,
- lipase : action sur les graisses,
- amylase : action sur les amidons tels que pâte, pomme de terre, ...,
- cellulase : action délicate par élimination des particules graisseuses dans les fibres.

#### 2.1.2.4.9. Les agents de blanchiment

Un agent de blanchiment est un composé qui peut enlever la couleur d'un substrat au moyen d'une réaction chimique de type oxydation ou réduction qui dégrade de façon irréversible le système coloré. Les agents de blanchiment sont classés en trois catégories :

- les agents réducteurs (de type sulfite ou bisulfite),
- les composés chlorés,
- les composés capables de libérer de l'oxygène actif.

Les composés chlorés ont l'avantage d'être efficaces à basse température et à faible concentration, d'avoir un faible coût, mais posent de sérieux problèmes puisqu'ils attaquent les couleurs, sont agressifs pour les fibres naturelles et finissent par faire jaunir les substrats [6]. Le perborate de sodium ( $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), actif en milieu alcalin, possède des fonctions désinfectantes mais il est surtout utilisé pour ses propriétés blanchissantes. L'effet blanchissant du perborate est très marqué pour des températures comprises entre 80 et 90°C [4]. A des températures comprises entre 40 et 60°C, l'effet de blanchiment reste insuffisant et il est nécessaire de compléter avec des activateurs de perborate tel que le tétra acétyléthylènediamine (TAED), au cœur du marché actuel [6]. Le percarbonate de soude ( $2 \text{NaCO}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}_2$ ) présente des avantages sur le perborate vis-à-vis de l'environnement, mais n'est pas stable en présence de zéolithes, ce qui freine son utilisation dans les lessives.

## **2.2. DU PROCEDE DE MISE EN FORME A LA VALIDATION D'UNE TABLETTE DETERGENTE**

### **2.2.1. Procédé de fabrication**

Le procédé de fabrication des compacts détergents est généralement composé d'une phase de mélange suivie d'une compression directe sur des machines rotatives [13, 14]. Les étapes intermédiaires, telles que la granulation, ne sont pas classiquement mises en œuvre. Néanmoins, les formules détergentes étant très complexes (composants nombreux aux caractéristiques physico-chimiques diverses) l'étape de mélange peut nécessiter des prémélanges pour des produits faiblement dosés et/ou éventuellement une étape intermédiaire d'adsorption dans le cas de composés liquide, tels que les parfums par exemple.

### **2.2.2. Contrôle des comprimés**

Les contrôles des comprimés en cours de fabrication et à la fin de la production sont effectués, notamment teneur en actif, aspect, masse, résistance à la rupture, fraibilité, désagrégation / dissolution. La stabilité est également contrôlée.

### **2.2.3. Emballage du produit fini**

L'emballage simpliste dans des boîtes en carton est relativement dépassé. Désormais, le conditionnement fait appel aux matières plastiques : les détergents solides sont emballés dans des boîtes ou flacons en plastiques flexibles le plus souvent [6]. Toutefois, il arrive encore de trouver des détergents solides, tels que les lessives, dans des boîtes en carton mais ils ont évolué puisque les compacts ne sont plus directement mis dans les boîtes mais subissent un préemballage dans des films plastiques, hydrosolubles ou non [15] qui les rendent étanches à l'air.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gassenmeier T., Schambil F., Millhoff J. Laundry detergent or cleaning products tablets with partial coating. U.S. Patent 6.340.664, 22-01-2002.
2. Papoulias, S.A., Srinivas, B., Gibbison, R., Gulka, J.-J., Virgoe, J. Second-generation disintegrants for household tablets. 5<sup>th</sup> World Conference on Detergents – Reinventing the Industry: Opportunities and Challenges, Montreux (Suisse), 13-17 octobre 2002.
3. Lentsch S.E., Man V.F, Ihns D.A., Maier H.K, Schulz R.K. Combination of a non-ionic silicon surfactant and a non-ionic surfactant in a solid block detergent. U.S. Patent 6.956.019, 22-10-2005.
4. Speed L.A, Ward G.S. Cleaning product. U.S. Patent 6.956.016, 18-10-2005.
5. Broze G. Handbook of Detergents - Part A : Properties. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1999, 797 p.
6. Ho Tan Tai L. Formulating Detergents and Personal Care Products: a complete guide to product development. New-York (USA) : AOCS Press, 2000, 465 p.
7. Chateau M.E. Etude de la détergence des surfaces dures : stratégies de formulation, tests de détergence et mise en forme solide. Thèse de doctorat d'université, Perpignan : Université de Perpignan, 2003, 265 p.
8. Belloin J.C. Chap. II : Les composants d'un détergent. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome, Etude FAO Production et Santé animales 117, 1993.
9. Salager J.L. Surfactifs : types et usages. Module d'enseignement en phénomènes interfaciaux. Laboratoire de Formulation, Interface, Rhéologie et Procédés, Ecole d'ingénierie chimique. Merida (Venezuela) : Université de Los Andes, 2002, Cahier FIRP n°F300-A.

10. Nardello-Rataj V., Ho Tan Tai L., Aubry J.M. Les lessives en poudre, un siècle d'innovations pour éliminer les tâches. *L'actualité chimique*, 2003, 3, 3-10.
11. Lavoué J., Bégin D., Gérin M. La chimie des nettoyants aqueux. La substitution des solvants par les nettoyants aqueux - le dégraissage des métaux. Bilan de connaissances B-064, Montréal : Université de Montréal, Faculté de médecine, 2002, 128 p.
12. Showell M.S. Powdered Detergents. In : Showell M.S. (ed.), Powdered Detergents. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1998, 372 p.
13. Capeci S., Welch R.G. Compact Powdered Detergent Process Technologies. In : Showell M.S. (ed.), Powdered Detergents. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1998, 372 p.
14. Castel B. Mise en forme des solides : Procédés et appareils. *Technique de l'ingénieur*, 1996, J 3 382, 1-23.
15. Duquet J.P., Vega J.L., Wevers J. Packaged unit dose of detergent and method of treating fabrics. U.S. Patent 7.022.659, 04-04-2006.

## **PARTIE II**

# **ETUDE EXPERIMENTALE**

## **Partie II**

### **1. EFFET DU LAURYL SULFATE DE SODIUM : MISE EN EVIDENCE DE LA PROBLEMATIQUE**

*Characterization of porous textures in order to explain the influence of a surfactant on the end-use properties of detergent tablets*

Journal of Porous Materials, accepté le 10 avril 2006

La compression de poudres est un procédé, désormais communément employé pour la fabrication des formes solides détergentes. Divers constituants sont associés par mélange, sans autre mise en forme, et agglomérés sous l'effet de la pression afin d'obtenir des compacts possédant une résistance mécanique satisfaisante, pour assurer leur intégrité et leur maniabilité, du conditionnement à l'utilisation, ainsi qu'un délitement rapide pour satisfaire l'utilisateur. Le cahier des charges général, peut être précisé sur ces deux critères : une résistance diamétrale (Rd) supérieure à 1 MPa associée à un temps de désagrégation (DT) inférieur à 3 min.g<sup>-1</sup> constitueront les objectifs visés tout au long de ce travail. Partant du constat industriel que la présence de tensioactif dégrade simultanément ces deux propriétés, le travail entrepris se propose de confirmer et préciser les effets du tensioactif, de les comprendre et de tenter de les corriger.

Ce premier chapitre est une approche générale du problème, dans le cas de l'emploi de lauryl sulfate de sodium (SDS - TEXAPON® K 12 G, Cognis, France) dans une formule modèle. En effet, les formules détergentes se composent généralement d'une vingtaine de constituants environ, justifiés par l'usage, les fonctionnalités requises et les considérations hédoniques. Dans cette étude, afin d'identifier et de comprendre clairement les phénomènes en jeu, une formule modèle, proche de la réalité et représentative de nombreuses situations, a été mise au point dans un souci de simplification. Cette formule doit renfermer les constituants les plus employés mais doit être réduite aux plus pertinents pour favoriser la compréhension des mécanismes et l'extrapolation des conclusions.

Trois types de produits doivent être mis en oeuvre pour représenter au mieux les formules détergentes :

- un agent chloré : le dichloroisocyanurate de sodium dihydraté (DCCNa - ACL® 56, Oxychem, USA), constituant toujours majoritaire pour garantir les propriétés désinfectantes et utilisé dans ce travail à la concentration de 80 % environ,
- un tensioactif : le lauryl sulfate de sodium (SDS - TEXAPON® K 12 G, Cognis, France), classiquement utilisé par Linossier-Eurotab dans ses compacts détergents, à la concentration de 2 %,
- un système désintégrant.

Pour préciser la nature de ce dernier, trois formules sont comparées (Tableau II.1.1) : la première, correspondant aux pratiques industrielles, contient à la fois un couple

effervescent et un agent d'éclatement, la deuxième contient uniquement le couple effervescent, et la troisième l'agent d'éclatement.

Le couple effervescent est composé d'*acide adipique* (Adipic acid Dry Recrystallised – Dupont –R.U.) et de *bicarbonate de sodium* (bicarbonate de sodium 0-50 - Bicar® Tec – Solvay – France) ; l'agent d'éclatement est une carboxyméthylcellulose réticulée – la *croscarmellose* (croscarmellose sodique - Vivasol® - Rettenmaier – Allemagne). Les quantités utilisées correspondent aux pratiques courantes de Linossier-Eurotab.

Tableau II.1.1 : Formules testées pour le choix du système désintégrant

Produits	Formules (% massique)		
	Formule avec couple effervescent et agent d'éclatement	Formule avec couple effervescent	Formule avec agent d'éclatement
DCCNa	78	79	97
SDS	2	2	2
bicarbonate de sodium	12	12	0
acide adipique	7	7	0
croscarmellose	1	0	1

Dans cette étude préliminaire, les formules obtenues par mélange des constituants sont comprimées (machine alternative instrumentée Korsch EK0, poinçons plats de 1 cm<sup>2</sup>, volume de la chambre de compression de 1 cm<sup>3</sup>) sur toute la gamme de comprimabilité. La désagrégation est effectuée dans 400 mL d'eau distillée, à 22 ± 1°C, sans agitation, et pour faciliter la détermination du temps final DT, le compact est placé sur une grille de 1,2 mm d'ouverture de maille (DT, exprimé en minutes par gramme de compact, correspond au temps pour lequel aucun résidu visible ne reste sur la grille). Rd est déterminé par le test de résistance diamétrale (duromètre Schleuniger-2E).

La figure I.1.1 rend compte de l'évolution de DT en fonction de la porosité résiduelle des compacts, calculée à partir des taux de compaction.

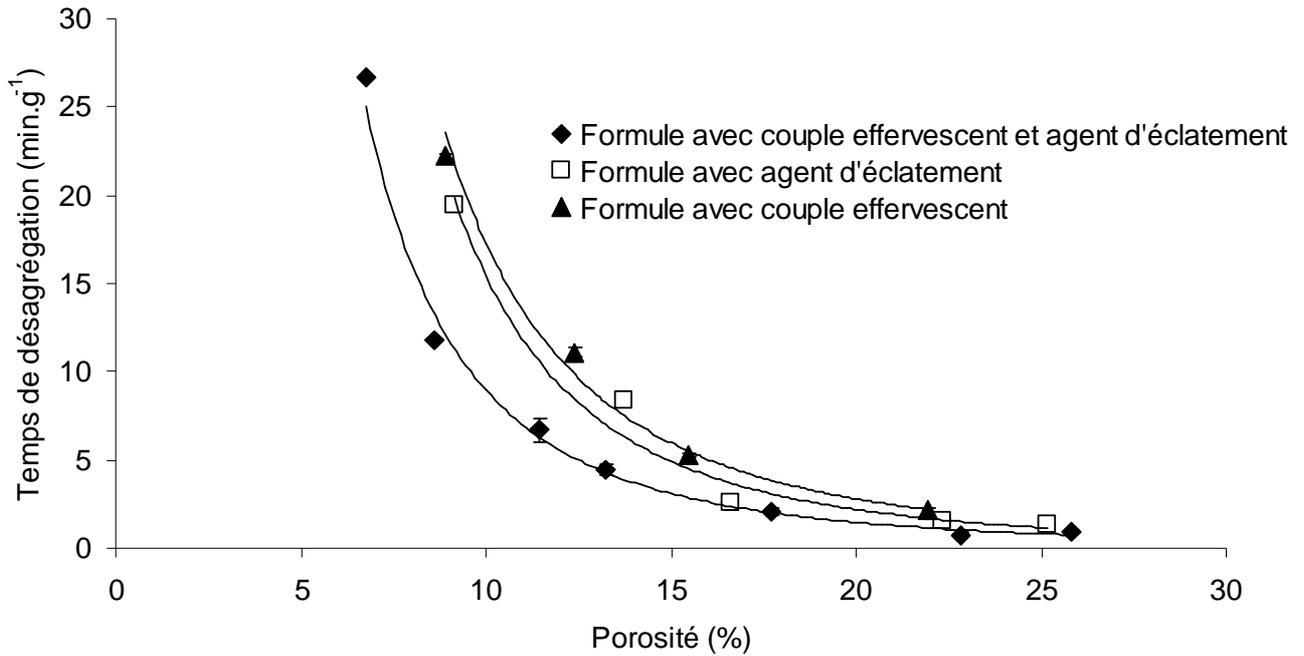


Fig. II.1.1 : Temps de désagrégation des compacts en fonction de la présence d'effervescent et/ou d'agent d'éclatement dans la formule

La présence de couple effervescent ou d'agent d'éclatement, dans les conditions testées, confère aux compacts les mêmes temps de désagrégation. En revanche, la coexistence des deux systèmes désintégrants réduit significativement le temps de désagrégation des compacts pour toutes les porosités inférieures à 20 %, et ils seront donc simultanément employés dans la suite de l'étude.

Deux autres agents d'éclatement sont testés (Tableau II.1.2) : un polyacrylate réticulé – *acusol* (Acusol® 772, Rohm & Haas, U.S.A.) et une cellulose – *arbocel* (Arbocel® TF 0415, Rettenmaier, Allemagne). Les temps de désagrégation des compacts correspondants sont comparés (Fig. II.1.2).

Tableau II.1.2 : Formules correspondant à l'agent d'éclatement testé

Produits	Formules (% massique)		
	Formule avec croscarmellose	Formule avec arbocel	Formule avec acusol
DCCNa	78	78	78
SDS	2	2	2
bicarbonate de sodium	12	12	12
acide adipique	7	7	7
croscarmellose	1	-	-
arbocel	-	1	-
acusol	-	-	1

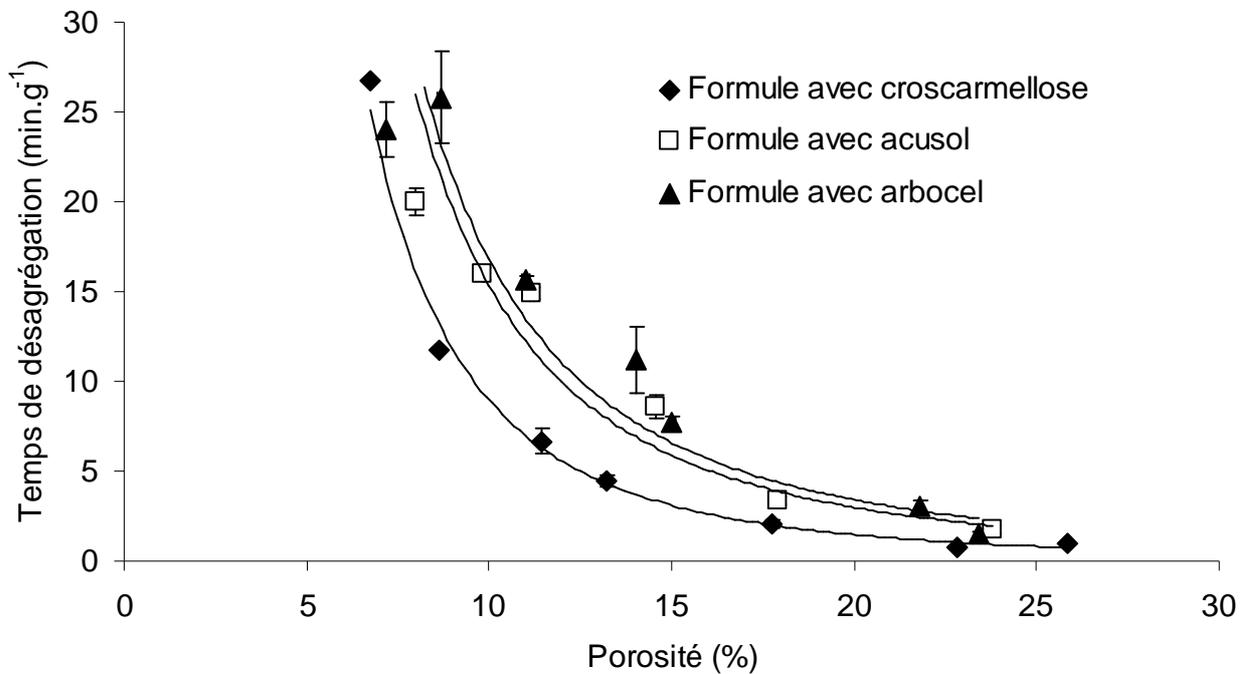


Fig. II.1.2 : Temps de désagrégation en fonction de l'agent d'éclatement

Les temps de désagrégation des compacts contenant la croscarmellose sont plus faibles que ceux contenant l'acusol ou l'arbocel. La croscarmellose, dont l'effet désintégrant est supérieur à celui des deux autres agents d'éclatement étudiés, est conservée pour la suite de l'étude.

La formule modèle est constituée de :

- DCCNa 78 %
- SDS 2 %
- bicarbonate de sodium 12 %
- acide adipique 7 %
- croscarmellose 1 %

Une formule témoin sans tensioactif est préparée, en substituant le SDS par du DCCNa. Les figures II.1.3 et II.1.4 présentent respectivement l'évolution du temps de désagrégation et de la résistance diamétrale avec la porosité pour les deux formules avec et sans SDS, notées formules de référence dans la suite du travail.

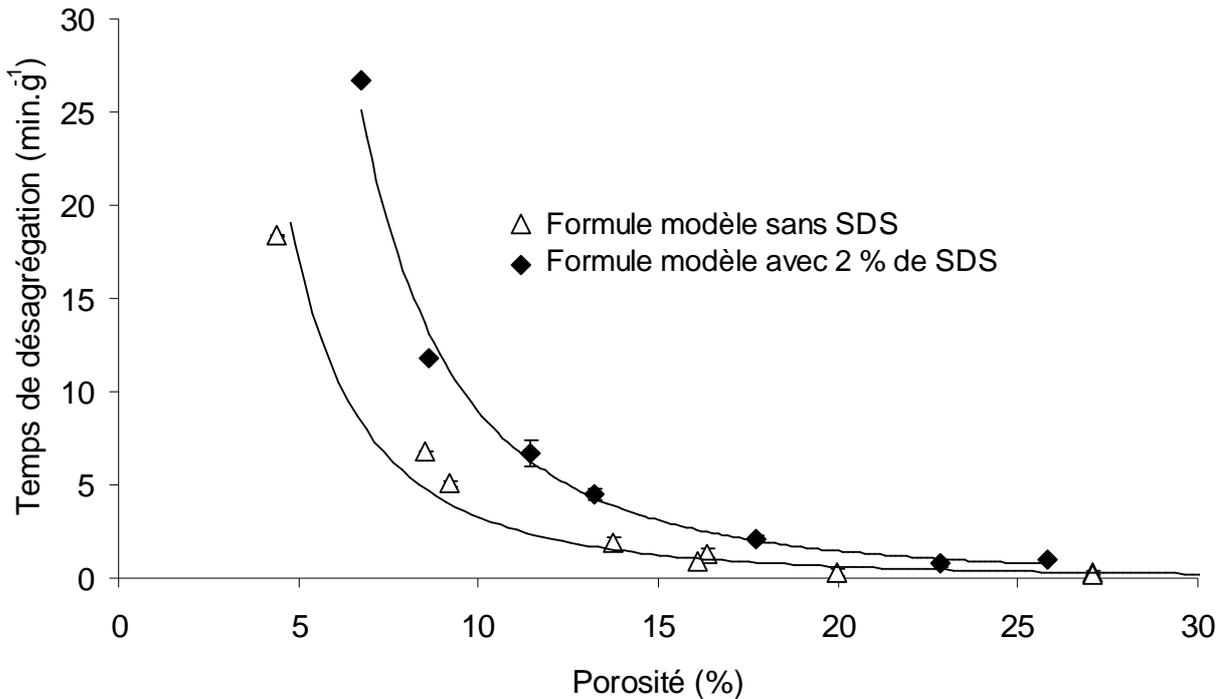


Fig. II.1.3 : Temps de désagrégation des compacts avec et sans SDS en présence d'un couple effervescent et d'un agent d'éclatement dans la formule

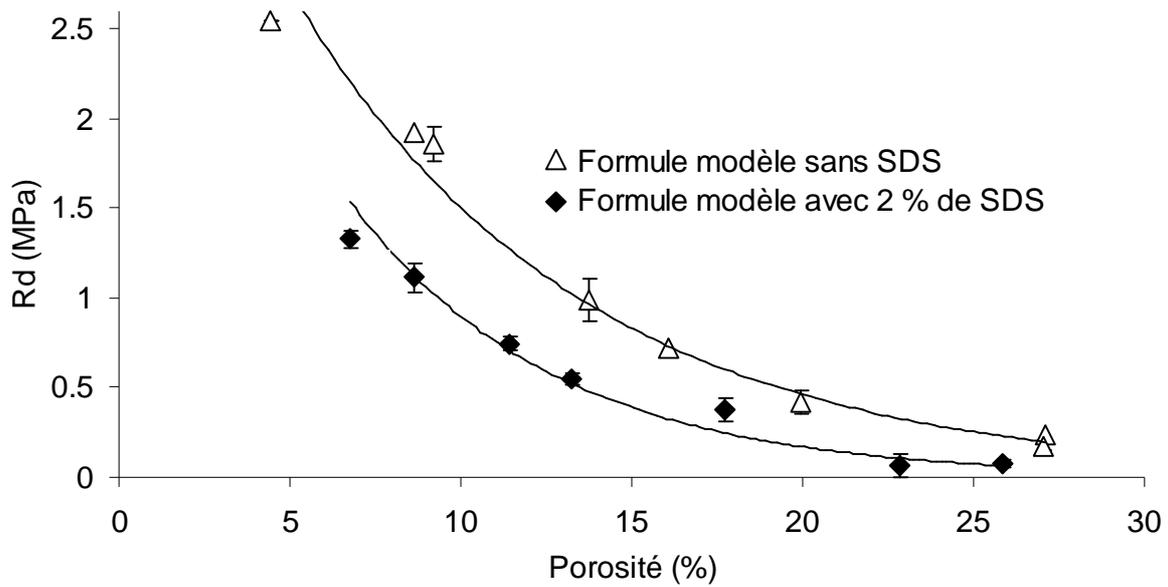


Fig. II.1.4 : Résistance diamétrale des compacts avec et sans SDS en présence d'un couple effervescent et un agent d'éclatement dans la formule

L'augmentation du temps de désagrégation et la diminution de la résistance diamétrale observées par Linossier-Eurotab sur les compacts sont confirmées par ces essais. Le phénomène est d'autant plus singulier que la détérioration des propriétés mécaniques et les caractéristiques du SDS (solubilité élevée et HLB élevé) devraient logiquement être favorable à la désagrégation. De plus, les essais permettent de préciser que la réduction de résistance est observée sur tout le domaine de pression, donc de porosité, alors que l'effet sur la désagrégation n'est quantifiable que pour les porosités inférieures à 20 %. En effet au delà, la porosité est suffisante, quelle que soit la formule, pour permettre l'intrusion de l'eau dans le compact et une désagrégation très rapide.

Afin de s'assurer que les phénomènes observés et imputés au SDS ne sont pas affectés par la présence du système désintégrant, des formules sans effervescence et sans agent d'éclatement sont préparées. Comme précédemment, les compacts constitués du seul DCCNa, avec et sans SDS, sont comparés (Fig. II.1.5 et II.1.6).

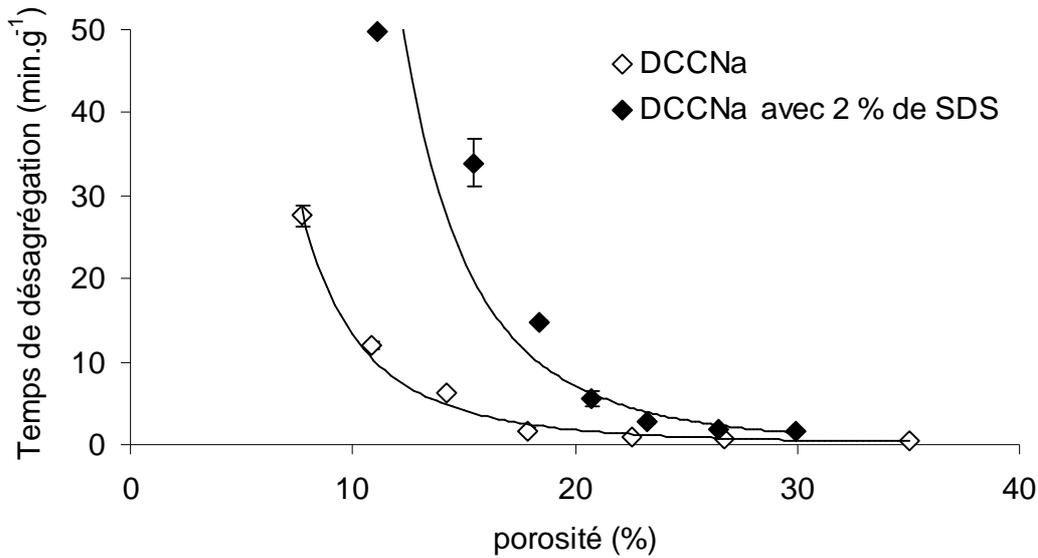


Fig. II.1.5 : Temps de désagrégation des compacts de DCCNa avec et sans SDS

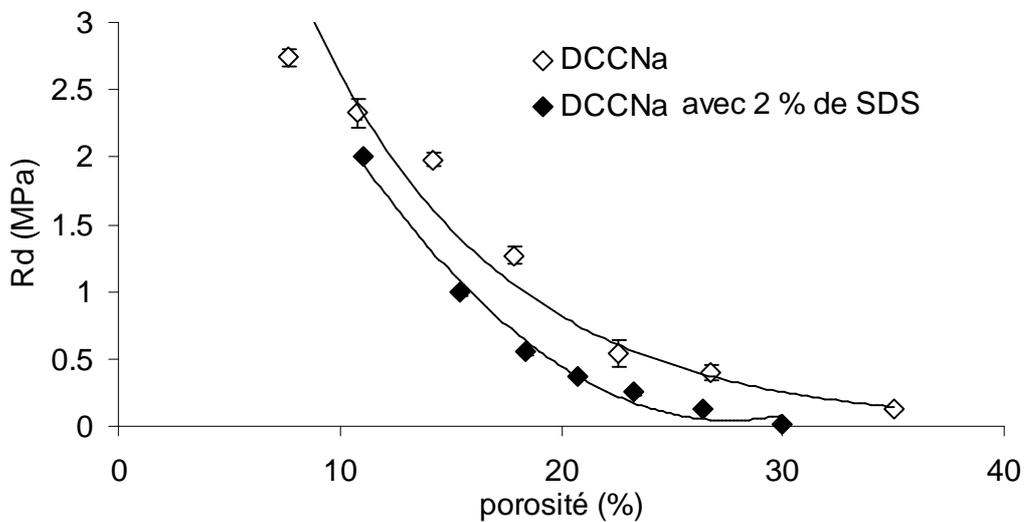


Fig. II.1.6 : Résistance diamétrale des compacts de DCCNa avec et sans SDS

Il apparaît très nettement que le SDS augmente le temps de désagrégation et diminue la résistance diamétrale des compacts de DCCNa, confirmant les observations précédentes sur les formules de référence. Ces résultats valident le choix de la formule modèle, à la fois représentative des formulations industrielles et suffisamment simplifiée pour dégager des conclusions pertinentes.

Une première investigation a été menée sur les formules choisies, destinée à préciser leur comportement sous faibles et fortes pressions. Comme cela a été vu dans la partie bibliographique I.1, les mesures rhéologiques ont été effectuées et les cycles de compression et de rupture, respectivement réalisés sur une machine alternative Korsch EKO et sur une presse uniaxiale Lloyd 6000R, ont été enregistrés sur l'ensemble de la gamme de comprimabilité (20 à 300 MPa). Le coefficient de tassement et les rendements énergétiques  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $C_{eff}$  sont déterminés et comparés (tableau II.1.3). L'intégralité des informations est répertoriée dans l'annexe 4.

Tableau II.1.3 : Coefficients de tassement et rendements énergétiques

Formules de référence	$C_T$ (%)	$R_1$ (%)	$R'_1$ (%)	$R_2$ (%)	$R'_2$ (%)	$R_3$ (%)	$R'_3$ (%)	$C_{eff}$ (%)	$R_T$ (%)	$P_y$ (MPa)
avec 2 % de SDS	$3,1 \pm 0,5$	93,4	6,6	33,3	66,7	88,0	12,0	0,02	0,005	49
sans SDS	$3,6 \pm 0,7$	90,3	9,7	32,5	67,5	90,8	9,2	0,23	0,061	89

Le coefficient de tassement, correspondant à la phase de réorganisation initiale du lit de poudre, est très faible pour les deux formules, largement inférieur à 25 %. Il est caractéristique d'excellentes propriétés d'écoulement et de réarrangement sous faibles contraintes. Les cinétiques de tassement (Figure II.1.7), construites à partir des mesures réalisées à l'aide du volumétre de tassement, confirment les bonnes propriétés d'écoulement des deux formules. Les valeurs de  $V_{10}$ - $V_{500}$  (de l'ordre de  $6 \text{ cm}^3$ ) ainsi que celles des indices de Carr (environ 11 %) et d'Hausner (1,13) (Tableau II.1.4) les quantifient. Ces résultats préjugent d'une bonne aptitude à l'écoulement dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer et par conséquent d'un bon remplissage de la matrice. Ils sont en cohérence avec la régularité de masse des compacts (coefficient de variation < 1 %). Les valeurs élevées des masses volumiques apparentes et pycnométriques des mélanges (Tableau II.1.4), elles mêmes induites par la présence majoritaire du DCCNa, la granulométrie et la morphologie (annexes 3) expliquent ce comportement.

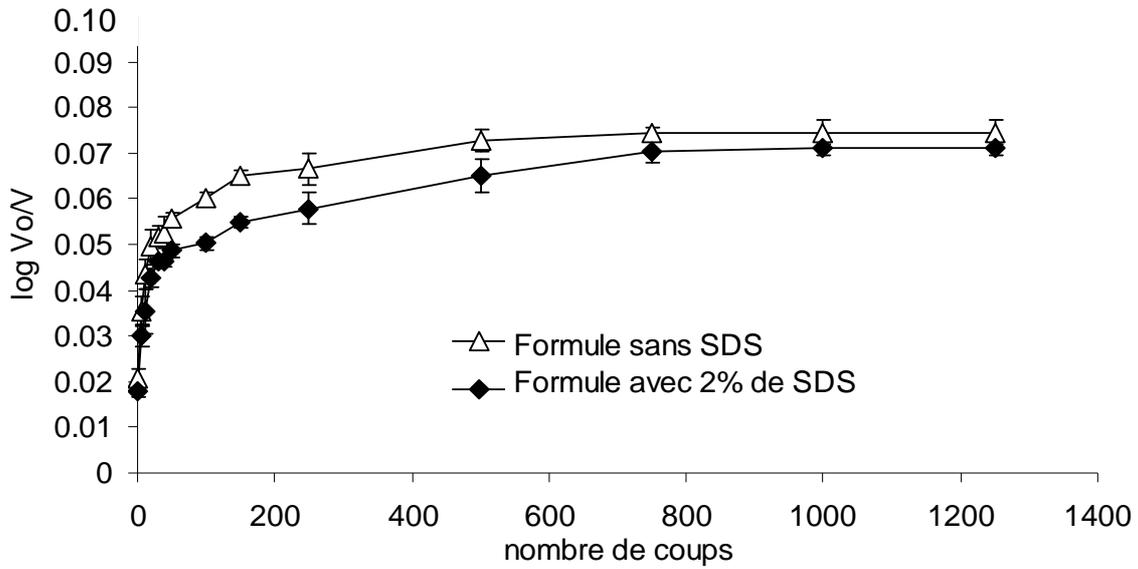


Fig. II.1.7 : Cinétiques de tassement des formules de référence

Tableau II.1.4 : Caractéristiques physiques des formules de référence

Formules de référence	$d_{\text{vrac}}$ (g.cm <sup>-3</sup> )	$d_{\text{tassée}}$ (g.cm <sup>-3</sup> )	$d_{\text{pycno}}$ (g.cm <sup>-3</sup> )	$V_{10}-V_{500}$ (cm <sup>3</sup> )	$I_{\text{CARR}}$ (%)	$I_{\text{HAUSNER}}$
avec 2% de SDS	0,98 ± 0,01	1,11 ± 0,01	1,92 ± 0,01	6,5 ± 1,8	11 ± 0	1,13 ± 0,01
sans SDS	0,98 ± 0,01	1,12 ± 0,01	1,95 ± 0,01	6,3 ± 0,5	12 ± 1	1,13 ± 0,01

La linéarité des transformations énergétiques, déduites des cycles de compression et de rupture, est confirmée pour chacune des formules testées (cf annexe 4) et les résultats n'indiquent pas de différences significatives entre les deux formules au cours de l'étape de densification (Tableau II.1.3) : un bon placement des particules en début de compression ( $R_1$ ), une dissipation d'énergie très importante sous forme de frictions ( $R'_2$ ) ainsi qu'une faible élasticité du compact après relâchement de la pression de compression ( $R'_3$ ). L'effet du SDS sur ces paramètres semble peu marqué ; il sera élucidé par un approfondissement des comportements respectifs du SDS et du DCCNa dans le chapitre 2. Cependant, les valeurs des pressions d'écoulement plastique ( $P_y$ ) (Tableau II.1.3), calculées à partir de la partie linéaire de la courbe de Heckel, respectivement 89 à 49 MPa, montrent que 2 % de SDS dans la

formule modifient significativement le mode de déformation sous contrainte, augmentant la composante plastique du mélange.

Le coefficient d'efficacité, qui informe sur l'aptitude du matériau à convertir l'énergie de compression en cohésion, met en évidence l'influence nette du SDS. En présence de 2 % de SDS, le  $C_{\text{eff}}$  est divisé par 10, passant de 0,23 à 0,02 %. Ces valeurs se répercutent sur les rendements totaux ( $R_T$ ), eux-mêmes dans un rapport de 1 à 10 (Tableau II.1.3). La comprimabilité est donc objectivement diminuée en présence de SDS, confirmant les résultats rapportés précédemment sur la réduction de la résistance diamétrale.

La publication suivante précise cet effet néfaste du SDS sur les propriétés mécaniques ainsi que sur la désagrégation. Deux mécanismes sont mis en évidence. Pour les fortes porosités, la désagrégation est rapide et indépendante de la présence du tensioactif ; le compact est immédiatement imbibé d'eau et il éclate. Pour les faibles porosités, inférieures à 20 %, la présence de SDS allonge le temps de désagrégation, malgré la diminution de résistance qu'il induit, et cette désagrégation se produit lentement après une érosion progressive des compacts. Des essais de dissolution, basés sur une mesure de conductivité, ont été menés (CRPP), ainsi que des mesures du dégagement de  $\text{CO}_2$  induit par le couple effervescent au contact de l'eau, par calcimétrie. Tous deux confirment l'effet retardateur du SDS mis en évidence par les essais de désagrégation, pour les faibles porosités.

Une investigation fine de la texture poreuse des compacts par microscopie électronique et par porosimétrie mercure a été entreprise afin de compléter les données obtenues par le calcul de la porosité globale et d'en préciser les effets sur les phénomènes observés. Il ne semble pas qu'ils puissent être expliqués par une différence de distribution poreuse entre les deux formules. Ainsi, la faiblesse des liaisons interparticulaires induite par la présence de SDS n'est pas corrélée à une porosité résiduelle plus importante ou différemment distribuée. De plus, aucune localisation préférentielle du SDS dans le compact ne peut être invoquée pour expliquer l'effet du SDS. L'allongement du temps de désagrégation est donc expliqué par une limitation de la pénétration de l'eau dans le compact, indépendante de la texture poreuse mais probablement liée à une modification du SDS au contact de l'eau.

# **Characterization of porous textures in order to explain the influence of a surfactant on the end-use properties of detergent tablets**

F. Chantraine <sup>a,b</sup>, M. Viana <sup>b\*</sup>, N. Brielles <sup>a,c</sup>, O. Mondain-Monval <sup>c</sup>, C Pouget <sup>b</sup>, P. Branlard <sup>a</sup>, G. Rubinstenn <sup>a</sup>, D.Chulia <sup>b</sup>

*a - EUROTAB: ZAC les Peyrardes, 42173 Saint-Just-Saint-Rambert - France*

*b - GEFSOD: EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex - France*

*c - CRPP: CNRS-UPR 8641, Avenue Albert Schweitzer, 33600 Pessac – France*

\* Corresponding author: Dr. VIANA Marylène, Tel: +33 5 55 43 58 53, Fax: +33 5 55 43 59 10, E-mail address: [marylene.viana@unilim.fr](mailto:marylene.viana@unilim.fr)

*Journal of porous Materials, 10<sup>th</sup> April 2006, in press*

---

## **Abstract**

The functional characteristics (mechanical strength, disintegration and dissolution times) of effervescent detergent tablets containing chlorine provider were investigated according to the presence of a surfactant, sodium dodecyl sulphate (SDS). Tablets were compared for similar total porosity. The end-use property study highlighted that the presence of 2% of sodium dodecyl sulphate was not favorable to the tablet mechanical characteristics, inducing a lower "bonding ability". The linear relationship between the disintegration and dissolution times showed that the disintegration time was relevant to express the behavior of the tablets in water. The disintegration data showed two zones: when porosity was higher than 20 %, the disintegration time was always lower than 2 min.g<sup>-1</sup> and similar for both formulas; for lower porosities, the disintegration time increased and was higher in the presence of the surfactant. In this second case, the released CO<sub>2</sub> due to the reaction between adipic acid and sodium bicarbonate in water was slowed down in the presence of the surfactant, confirming the disintegration data. However, this negative effect of SDS on the disintegration time could not

be linked to a difference of pore size distribution between the two formulas. So, despite the creation of weak interparticle bonds with the other compounds of the formula, the presence of SDS increased the disintegration by limiting the water uptake, independently of the porous texture. Moreover, no preferential localisation of the surfactant at the surface of the tablet might be involved to explain the effect of SDS on the tablet accessibility by water.

**Keywords:** tablet, surfactant, detergent, porosity, disintegration, tensile strength.

*Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Pouget C., Branlard P., Rubinstenn G., Chulia D., Characterization of porous textures in order to explain the influence of a surfactant on the end-use properties of detergent tablets, J. porous Mat., 10<sup>th</sup> April 2006, in press*

# Partie II

## 2. COMPORTEMENT SOUS PRESSION DU LAURYL SULFATE DE SODIUM

*From compressibility to structural investigations of SDS*

Powder Technology, soumis le 26 avril 2006

Le chapitre précédent a mis en évidence la responsabilité du SDS dans la dégradation des propriétés d'usage des compacts détergents : la comprimabilité est diminuée, les liaisons interparticulaires au sein du compact sont faiblement énergétiques et par ailleurs le SDS empêche la pénétration de l'eau dans le compact, ce qui prolonge la dissolution.

Ce deuxième chapitre, à travers une étude approfondie du comportement du SDS sous pression (presse uniaxiale Lloyd 6000R) se propose d'élucider ses caractéristiques propres, de les comparer à celles du DCCNa, le composé majoritaire de la formule détergente, afin d'améliorer la compréhension des mécanismes en jeu dans la formule globale. Au delà de l'étude énergétique et mécanique, les performances en dissolution des compacts respectifs sont évaluées ; les cinétiques de dissolution des matières premières non compactées ont servi de référence et aidé à l'interprétation.

Dans le cas du DCCNa, l'augmentation de pression s'accompagne logiquement d'une augmentation de la cohésion des compacts et d'une augmentation du temps de dissolution, correspondant à un passage progressif d'un régime d'éclatement à un régime d'érosion. En revanche, un comportement singulier est mis en évidence dans le cas du SDS puisqu'il se caractérise, quelle que soit la pression appliquée, par :

- une faible cohésion correspondant à une résistance inférieure à 0,20 MPa malgré une certaine tenue mécanique, une maniabilité acceptable et une friabilité faible,
- un temps de dissolution très élevé, correspondant à un régime d'érosion ; tout se passe, au niveau de la dissolution, comme si les compacts perdaient toute porosité résiduelle, expliquant qu'ils se comportent à la manière d'un solide massif. Lorsque la surface de dissolution du SDS est restituée par broyage des compacts, la cinétique de dissolution est superposée à celle de la matière première de départ.

L'analyse énergétique déduite des cycles de compression démontre que le DCCNa, dans la phase de densification, impose ses propriétés à la formule globale étudiée précédemment : les rendements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  sont voisins pour le DCCNa et la formule globale, qu'elle contienne ou non du SDS. Ce dernier est caractérisé par un coefficient de tassement et un rendement  $R'_1$  élevés, signes d'une mauvaise aptitude au réarrangement en raison d'un tassement important. L'énergie perdue en élasticité mérite d'être soulignée dans le cas du SDS. Malgré ces deux propriétés, le comportement du mélange global n'est pas affecté. En revanche, même si l'absence de cohésion du SDS empêche la détermination du coefficient

d'efficacité, il apparaît clairement que le SDS, malgré sa faible concentration, influence fortement la cohésion du mélange de référence. Rappelons, en effet, que le coefficient d'efficacité de la formule avec SDS est dix fois plus faible que celui de la formule sans tensioactif.

La pression d'écoulement plastique ( $P_y$ ) n'a pas pu être déterminée dans le cas du SDS : en effet, la masse volumique apparente du compact dépasse, dès les faibles pressions, la masse volumique pycnométrique du SDS. Cette singularité a conduit à approfondir la détermination de la porosité des compacts et à remettre en cause la fiabilité des valeurs de masses volumiques expérimentales et bibliographiques ; elle a finalement conclu à leur invalidité lorsque le matériau est comprimé. Les cinétiques de dissolution des compacts de SDS sont cohérentes avec une absence de porosité. Pourtant, la microscopie électronique, d'une part, et la porosimétrie mercure, d'autre part, ont mis en évidence la présence d'une porosité résiduelle des compacts, dont le calcul ne peut rendre compte que dans l'hypothèse d'une augmentation de la masse volumique pycnométrique sous l'effet de la contrainte. Celle-ci pourrait être le signe d'une transformation chimique induite par la pression, or elle a été démentie par une analyse structurale par diffraction des rayons X, par spectroscopie Raman et par analyse calorimétrique différentielle qui confirment l'identité de la molécule avant et après compression. Ces observations conduisent à conclure à une modification physique correspondant à la compressibilité intrinsèque du SDS due à une composante élastique prédominante, en accord avec l'augmentation de sa masse volumique sous contrainte et sa réversibilité partielle.

Les observations microscopiques ont mis en évidence, pour les particules de SDS, une morphologie particulière en pelure d'oignon, induite par son mode de fabrication qui consiste à déposer par "snow balling" un slurry sur une amorce générée par atomisation. La porosimétrie mercure révèle la présence de pores nanométriques, entre les feuillets. Cette structure est conservée dans les compacts de SDS ; un "fluage" des couches superficielles assure la jonction entre les particules tout en préservant l'intégrité de ces dernières. La taille des pores, le volume poreux et sa distribution peuvent, dans ce cas, être proposés pour expliquer la difficulté de l'eau à pénétrer dans le compact de SDS et le défaut d'accessibilité à la porosité.

Si les propriétés mécaniques intrinsèques du SDS peuvent expliquer, par un effet structure, son impact sur la cohésion de la formule globale [1-3], en revanche, une étude approfondie de l'effet du tensioactif sur la dissolution de formules détergentes sera nécessaire pour élargir la problématique abordée dans ce chapitre, limitée aux interfaces SDS / SDS.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Gabaude C. De la poudre au comprimé : une stratégie de caractérisation pour un développement rationnel. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1999, 484 p.
2. M'Bali-Pemba C. Fonctionnalité des matériaux particuliers : application à la comprimabilité des lactoses. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1994, 375 p.
3. Pontier C. Les phosphates de calcium apatitiques en compression - De la chimie aux qualités d'usages. Thèse de doctorat d'université, Chatenay-Malabry : Université de Paris XI, 2001, 242 p.

## **From compressibility to structural investigation of sodium dodecyl sulphate**

Florence Chantraine<sup>a,b</sup>, Marylène Viana<sup>b</sup>, Sophie Cazalbou<sup>b</sup>, Nelly Brielles<sup>a,c</sup>,  
Olivier Mondain-Monval<sup>c</sup>, Christelle Pouget<sup>b</sup>, Paul Branlard<sup>a</sup>, Gilles Rubinstenn<sup>a</sup>,  
Dominique Chulia<sup>b\*</sup>

a - EUROTAB: ZAC les Peyrardes, 42173 Saint-Just-Saint-Rambert - France

b - GEFSOD: EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex - France

c - CRPP: CNRS-UPR 8641, Avenue Albert Schweitzer, 33600 Pessac – France

\* Corresponding author: GEFSOD: EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex – France. Tel: +33 5 55 43 58 53. Fax: +33 5 55 43 59 10. E-mail address: [marylene.viana@unilim.fr](mailto:marylene.viana@unilim.fr).

*Submitted in Powder Technology, 26<sup>th</sup> April 2006.*

---

### **Abstract**

As a part of a study on detergent tablets, investigations were carried out to elucidate the compression behavior of a powdered surfactant, sodium dodecyl sulphate (SDS), based on a comparison with the main component of the formulation, i.e. the chorine provider (DCCNa). The compacted SDS exhibited poor cohesion as well as delayed dissolution whatever the compression pressure. The energetic analysis based on the compression cycles confirmed the lower compressibility of SDS compared with DCCNa, especially due to its worse packing ability, larger elasticity and bad cohesion ability. Also, it pointed out that the pycnometric density seemed to be overrun under pressure. The microscopic observations and the mercury porosimetry measurements both demonstrated that a residual porosity existed in the expanded tablets. Despite the residual porosity, the dissolution times were always long, certainly due to the limitation of the water intrusion into the tablets, maybe in relation with the nanometric pore size and the onion peel like structure of the particles. DSC/DTA analysis, Raman spectroscopy as well as powder X-ray diffraction refuted the hypothesis of a physico-chemical transformation of SDS under pressure. This was in accordance with the morphology

of the SDS particles, quite unchanged after compression. The pycnometric density measurements have been improved; firstly, it allowed to properly express the compaction ratio of the ejected SDS tablets, and secondly, it led to conclude to a reversible intrinsic compressibility for pressures higher than 50 MPa, explained by the predominant elastic behavior of SDS.

**Keywords:** surfactant, sodium dodecyl sulphate, physical characteristics, intrinsic compressibility, tensile strength, dissolution

***Chantraine F., Viana M., Cazalbou S., Brielles N., Mondain-Monval O., Pouget C., Branlard P., Rubinstenn G., Chulia D., From compressibility to structural investigation of sodium dodecyl sulphate, submitted in Powder Technology.***

## **Partie II**

### **3. STABILITE DES MATIERES PREMIERES ET DES COMPACTS**

*Investigation on detergent tablet stability: from raw materials to tablets properties*

Tenside Surfactant and Detergents, 02 (43), 2006, 70-81

Dans le domaine des formes compactées, une bonne résistance mécanique est nécessaire pour garantir leur intégrité durant leur transport et faciliter leur manipulation. Elle doit être associée à une désagrégation rapide, souvent associée à une porosité résiduelle élevée, pour permettre la libération des actifs. Les deux propriétés sont souvent difficiles à concilier pour un même matériau et la solution adoptée dans le milieu pharmaceutique, puis étendue au domaine de la détergence, consiste à recourir à un agent désintégrant. De nombreux composés hydrophiles ou hydrosolubles peuvent être utilisés pour leur fonctionnalité désintégrante ; un cas particulier est représenté par les systèmes effervescents qui associent un acide organique et un carbonate. Le chapitre 1 a mis en évidence la pertinence du couplage d'un système effervescent et d'un agent désintégrant pour faciliter la désagrégation des compacts dans le cas de la formule détergente qui fait l'objet de cette étude.

La mise au point des formes effervescentes nécessite la maîtrise de leur fabrication et le suivi de leur stabilité. L'augmentation du taux d'humidité ambiante ou du temps de stockage des compacts peut induire une diminution des propriétés mécaniques [1]. L'instabilité d'une formule effervescente peut être du même type que celle des comprimés en général, qui a été souvent discutée dans la littérature comme la dégradation physique et chimique des matières premières [2] ; il s'y ajoute une sensibilité particulière liée au couple effervescent et à sa dégradation qui modifie également les propriétés des comprimés (aspect, résistance, friabilité, temps de désagrégation et vitesse de dissolution, ...) [3]. Ainsi, pour éviter d'apporter aux compacts effervescents l'eau qui initierait leur dégradation, il est recommandé d'utiliser des matières premières anhydres et les compacts doivent être protégés de l'humidité atmosphérique. Les opérations de fabrication doivent être conduites dans des atmosphères contrôlées (en humidité et température) correspondant à une humidité relative de l'ordre de 40 voire 20 %. Les conditionnements tels que blisters, flacons ou tubes, doivent être étanches. Si ils sont multidoses, ils doivent pouvoir être refermés de manière à ce que le conditionnement reste hermétique après chaque prélèvement de tablette, et des agents déshydratants sont généralement incorporés dans les bouchons ou directement dans l'emballage. Enfin, les conditions de stockage doivent être contrôlées.

Certaines de ces préconisations, pour des raisons économiques, ne sont cependant pas réalistes dans le domaine de la détergence et il conviendra de rechercher un compromis entre les contraintes de formulation et de fabrication. Dans la majorité des cas, en pharmacie notamment, les comprimés effervescents contiennent de 50 à 75 % de couple effervescent.

Dans le cas de la formule étudiée, le bicarbonate de sodium et l'acide adipique représentent seulement 19 % de la formule, le DCCNa représentant environ 80 %. La fabrication et le conditionnement peuvent être réalisés dans des locaux de production dont l'hygrométrie n'est pas maîtrisée.

Ainsi, l'objectif de ce chapitre est triple :

- industriel : le but est de valider les recommandations usuelles de stockage en relation avec l'effervescence,
- scientifique : il est de mettre en avant un éventuel comportement spécifique en relation avec la présence de tensioactif dans la formule détergente en fonction des conditions et de la durée de stockage,
- méthodologique : cette étude de stabilité permet de définir, dans le cadre ce projet, la période pendant laquelle les compacts peuvent être caractériser après leur fabrication sans compromettre la fiabilité des résultats.

La première étape rassemble les caractéristiques des matières premières en fonction de la température et de l'humidité. Le couplage TG / DSC / SM montre que le DCCNa est le plus sensible à la température, puisqu'il commence à se dégrader au delà de 45°C, et qu'il capte de l'eau dès 45 % d'humidité relative, comme la croscarmellose. De plus, la spectroscopie Raman permet pour chaque composé, excepté la croscarmellose, de sélectionner le pic spécifique qui permettra de l'identifier dans la formule détergente globale.

La deuxième étape concerne la stabilité des compacts, avec et sans SDS. La résistance mécanique et les temps de désagrégation et de dissolution augmentent durant le stockage dans des tubes en polypropylène de section équivalente à celle des compacts. En présence de SDS, le phénomène est peu marqué après trois mois de stockage, alors qu'il l'est déjà pour les compacts sans tensioactif. En revanche, après un an, l'effet du stockage est bien mis en évidence sur les deux formules. L'évolution des propriétés d'usage des compacts a été suivie dans des conditions d'humidité et de température contrôlées. De façon parallèle, une caractérisation des matières premières a été réalisée par spectroscopie Raman à partir des compacts. Cette analyse montre que l'humidité semble induire un début d'effervescence mis en évidence par les modifications du bicarbonate de sodium et de l'acide adipique à 75 % HR mais ne transforme pas le SDS. Le DCCNa présente une modification dès 33 % HR en l'absence de tensioactif et à plus forte humidité en présence de SDS, confirmant les

changements observés durant le stockage dans les tubes et suggérant un effet protecteur du SDS, dans ces conditions.

Cette étude pointe que la stabilité des compacts détergents n'est pas seulement gouvernée par la présence de couple effervescent (à la concentration de 19 %) mais dépend aussi des autres composants de la formule, notamment le SDS bien qu'il soit employé en quantité faible. Ces résultats encouragent à recommander les conditions de stockage suivantes, pour ce type de formule détergente : préserver de l'humidité atmosphérique, limiter la quantité d'air emprisonné dans les conditionnements et éviter d'exposer les compacts à des températures supérieures à 45 °C. De plus, étant donné que les compacts commencent à évoluer dès trois mois de stockage, dans le cadre de cette étude, ils seront conditionnés dans les tubes décrits précédemment et ils ne seront plus pris en compte au-delà de ce délai : une nouvelle fabrication devra être réalisée.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Matsunaga Y., Ohta R., Bando N., Yamada H., Yuasa H., Kanaya Y. Effects of water content on physical and chemical stability of tablets containing an anticancer drug TAT-59. *Chem. Pharm. Bul.*, 1993, 41, 4, 720-724.
2. Mollan M.J., Celik M. The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins for direct compression. *Int. J. Pharm.*, 1995, 114, 23-32.
3. Ando H., Ihii M., Kayano M., Watanabe S. Effect of cristallization of Theophylline on physical properties of tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1995, 21, 19, 2227-2237.

## **Investigation on detergent tablet stability: from raw materials to tablets properties**

Florence Chantraine<sup>a,b</sup>, Marylène Viana<sup>b\*</sup>, Nelly Brielles<sup>a,c</sup>, Olivier Mondain-Monval<sup>c</sup>, Paul Branlard<sup>a</sup>, Gilles Rubinstenn<sup>a</sup>, Didier Roux<sup>c</sup>, Dominique Chulia<sup>b</sup>

a - EUROTAB: ZAC les Peyrardes, 42173 Saint-Just-Saint-Rambert - France

b - GEFSOD: EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex - France

c - CRPP: CNRS-UPR 8641, Avenue Albert Schweitzer, 33600 Pessac – France

\* Corresponding author: GEFSOD: EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex – France. Tel: +33 5 55 43 58 53. Fax: +33 5 55 43 59 10. E-mail address: [dominique.chulia@unilim.fr](mailto:dominique.chulia@unilim.fr).

*Tenside Surfactant and Detergents, 02 (43), 2006, 70-81.*

---

### **Abstract**

The aim of this study is to investigate the functional characteristics (mechanical strength, disintegration and dissolution) of effervescent detergent tablets with chlorine provider under various storage conditions. The contribution of surfactant to the tablet stability was studied by comparing tablets without and with surfactant. After one year of storage in polypropylene tubes, the properties were modified for both formulas but the way to reach the end-point was different. In order to precise the influence of relative humidity, the tablets were exposed to controlled humidity levels, after a preliminary drying stage: with the surfactant, stability was better at lower humidity but for higher relative humidity, tablet properties were affected to a larger extent, compared to the formula without surfactant. Raman spectroscopy pointed out modifications of effervescent couple with humidity indicating i) a beginning of effervescence in the tablets and ii) the limiting effect of the surfactant on this phenomenon.

**Keywords:** tablet, stability, surfactant, disintegration, tensile strength.

***Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Branlard P., Rubinstenn G., Roux D., Chulia D. Investigation on detergent tablet stability: from raw materials to tablet properties. Tenside Surf. Det., 2006, 43 (02), 70-81.***

## **Partie II**

### **4. COMPREHENSION DES EFFETS DU TENSIOACTIF ET GESTION DES INTERFACES**

#### **4.1. Etude paramétrique des effets du tensioactif**

*Parametric Study of Surfactant Effect on Mechanical and Dissolution Properties of Detergent Tablets*

(Journal of Surfactants and Detergents, accepté le 24 mai 2006)

#### **4.2. Gestion des interfaces par la localisation du tensioactif dans le compact**

*Drawbacks of surfactant presence on dissolution and mechanical properties of detergent tablets: how to control the interfaces by surfactant localization*

(Journal of Surfactants and Detergents, soumis le 12 juin 2006)

#### **4.3. Application industrielle : formulation de la couche tensioactive d'un compact bicouche**

## 4.1- ETUDE PARAMETRIQUE DES EFFETS DU TENSIOACTIF

Les effets liés à la présence de 2 % de SDS dans les compacts détergents ont été décrits, notamment le retard à la dissolution et la réduction des propriétés mécaniques. Les essais du chapitre 1 ont permis de conclure que l'allongement du temps de désagrégation, pour les porosités faibles, était probablement dû à une limitation de la pénétration de l'eau dans le compact. Le chapitre 2 a mis en évidence la dissolution lente du SDS compacté, dès les faibles pressions ; elle a été reliée à la structure originale des particules, conservée après compression, ainsi qu'à la texture des compacts de SDS. Cependant, les observations faites à partir des compacts de SDS ne peuvent être extrapolées directement aux formules de référence, dans la mesure où les interfaces ne sont plus de type SDS / SDS mais SDS / autres constituants, à moins de faire l'hypothèse d'une éventuelle surconcentration locale en tensioactif qui limiterait la dissolution de l'ensemble. Des essais de désagrégation ont été réalisés sur des compacts sans SDS, dont la porosité est de l'ordre de 15 %, dans un milieu de dissolution enrichi en SDS, de 0 à 100 g.L<sup>-1</sup>. Les temps ont été comparés à celui du comprimé de référence avec 2 % de SDS, plongé dans l'eau. Il convient de noter que la concentration micellaire critique du SDS est de 2,3 g.L<sup>-1</sup> et que sa concentration, lorsqu'il est à 2 % dans le compact, représente de 0.05 g.L<sup>-1</sup> dans le milieu de dissolution.

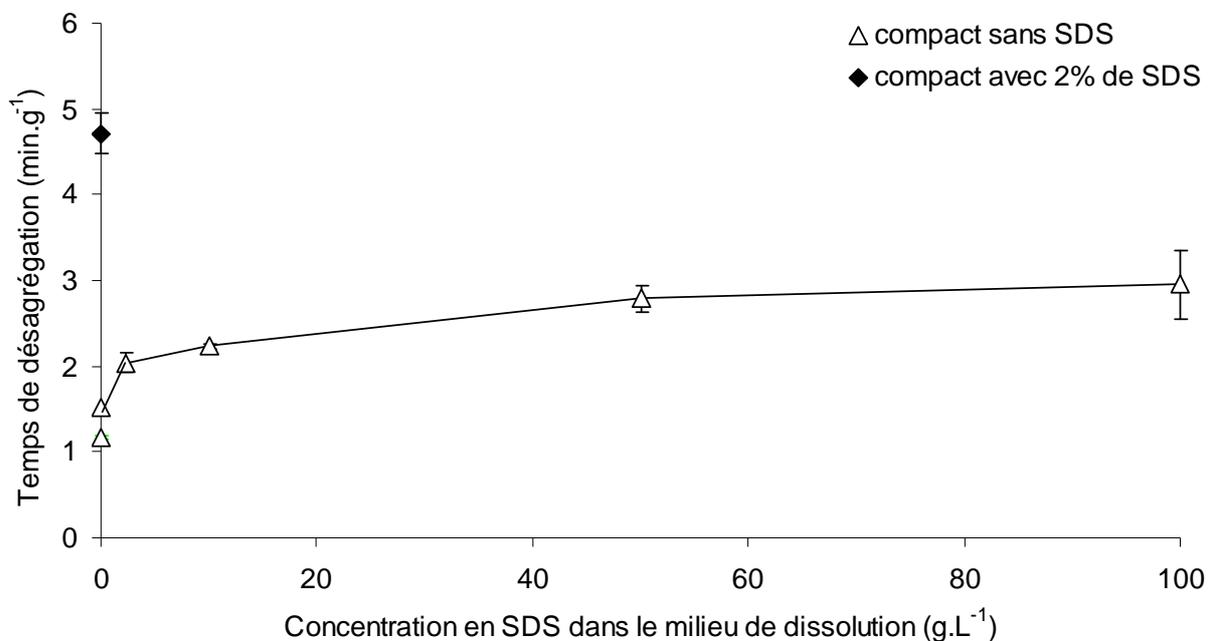


Fig. II.4.1 : Evolution du temps de désagrégation des compacts en fonction de la concentration en SDS dans le milieu de dissolution

Si la présence de SDS dans le milieu de dissolution augmente légèrement le temps de désagrégation des compacts chlorés, de 1 à 3 min.g<sup>-1</sup> pour des concentrations en SDS de 0 à 100 g.L<sup>-1</sup>, ce temps reste très largement inférieur à celui des compacts contenant 2 % de SDS au sein du compact, de l'ordre de 5 min.g<sup>-1</sup>, confirmant que l'effet négatif du SDS n'est pas lié à sa seule concentration mais à sa distribution au sein du compact. L'hypothèse d'une surconcentration locale de SDS qui limiterait la dissolution de ses voisins, et par conséquent la désagrégation du compact, ne peut donc pas être retenue. Afin de progresser dans l'interprétation, une étude paramétrique a été engagée pour analyser l'influence du procédé (type de mélange) et de la formule (nature, granulométrie et concentration du tensioactif dans le compact). Elle permettra soit de généraliser les observations faites sur le SDS dans les conditions précédentes, soit de s'orienter vers une explication spécifique au SDS et vers la recherche d'une solution appropriée.

La fabrication des compacts est réalisée au plan industriel sur une machine rotative et à l'échelle du laboratoire sur une machine alternative. Or, les mêmes observations, liées à la présence du SDS, ont été remarquées, prouvant que le mode de compression n'est pas en cause. Les paramètres "procédé" se limitent donc à l'opération de mélange. Ce dernier a été effectué, au laboratoire, dans un mélangeur Turbula selon deux modalités : un mélange unique de tous les constituants, comme dans l'ensemble des expériences précédentes, ou l'addition en phase externe du SDS au mélange primaire des autres constituants. Aucune différence n'a été observée entre les deux séries d'essais, ni sur la résistance mécanique, ni sur la désagrégation : soit la proximité des constituants n'est pas modifiée par le procédé, soit elle est sans effet sur les grandeurs mesurées. Dans tous les cas, l'effet du SDS est retrouvé et le protocole d'un mélange unique, qui correspond aux pratiques industrielles, sera adopté dans la suite du travail.

Des paramètres "formulation" ont ensuite été étudiés de manière à estimer le rôle des caractéristiques physico-chimiques (caractère ionique, solubilité, HLB, granulométrie, surface spécifique ...) du tensioactif. Pour cela, quatre tensioactifs ont été comparés :

- lauryl sulfate de sodium (*SDS*, TEXAPON® K12 G, Cognis, France)
- lauryl sulfate de potassium (*KDS*, NIKKOL KLS®, Nikko Chemical Co., Ltd, Japon)
- polycarboxylate de sodium (*Geropon*, GEROPON® T36, Rhodia, Italie)

- ether polyglycolique d'alcool gras (*Genapol*, GENAPOL® T250, Clariant, Allemagne)

Ils sont utilisés à la concentration de 2 %. Dans tous les cas, le tensioactif induit des effets défavorables sur les propriétés mécaniques et retarde le temps de désagrégation, confirmant les observations précédentes. Toutefois, ni la solubilité, ni le HLB, ni les propriétés interfaciales, ni le caractère ionique ne peuvent être clairement invoqués pour expliquer la contribution du tensioactif. Trois sucroesters ont permis de démontrer, au sein d'une famille homogène, l'augmentation du temps de désagrégation avec le HLB mais l'effet n'est pas prépondérant sur les autres paramètres quand la comparaison porte sur des tensioactifs de nature différente. L'effet de la granulométrie et de la concentration ont ensuite été précisés dans le cas du SDS, disponible sous deux qualités (*SDS granular* - TEXAPON® K12 G et *SDS powder* - TEXAPON® K12 P, Cognis, France) et employé à la concentration de 0,5 à 15 %. La granulométrie du tensioactif n'influe pas sur les propriétés de désagrégation du compact et l'augmentation de concentration induit un effet limité, ce qui conduit à conclure que la surface de contact disponible du SDS ne peut être corrélée au temps de désagrégation des compacts. En revanche, les propriétés mécaniques sont dégradées à la fois par la diminution de taille des particules de SDS et par l'augmentation de la concentration dans la formule, confirmant son influence directe sur la cohésion.

Cette étude permet de conclure que les effets observés pour le SDS ne lui sont pas propres puisqu'ils sont retrouvés avec d'autres tensioactifs, pour la formule chlorée choisie comme modèle d'étude. Le SDS agit en fragilisant, à toutes contraintes, les liaisons interparticulaires au sein du compact et en limitant la pénétration de l'eau responsable de la désagrégation, dans le cas des pressions élevées, donc des porosités faibles. Le tensioactif ne modifiant ni la porosité globale, ni la distribution poreuse et sa solubilité ne pouvant être mise en cause, il peut être conclu que la perturbation porte sur l'accessibilité aux pores. Cette explication est cohérente avec la formation, au contact de l'eau, d'une structure organisée de type gel qui obturerait les pores des compacts réalisés à forte pression [1-3]. Les travaux conduits au sein du CRPP par N. Brielles explorent cette hypothèse.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Smith L.A., Duncan A., Thomson G.B., Roberts K.J., Machin D., McLeod G. Crystallisation of sodium dodecyl sulphate from aqueous solution: phase identification, crystal morphology, surface chemistry and kinetic interface roughening. *J. Cryst. Growth*, 2004, 26, 480-490.
2. Smith, L.A., Roberts, K.J., Machin, D., McLeod, G. An examination of the solution phase and nucleation properties of sodium, potassium and rubidium dodecyl sulphates. *J. Cryst. Growth*, 2001, 226, 158-167.
3. Brielles N., Chantraine F., Mondain-Monval O., Roux D., Viana M., Chulia D., Branlard P., Rubinstenn G. Detergent tablets dissolution: effect of process parameters and formulation. *Formula IV: Frontiers in Formulation Science*, Londres (U.K), 4 - 7 Juillet 2005

## **Parametric study of surfactant effect on mechanical and dissolution properties of detergent tablets**

Chantraine F.<sup>a,b</sup>, Viana M.<sup>b</sup>, Brielles N.<sup>a,c</sup>, Mondain-Monval O.<sup>c</sup>, Pouget C.<sup>b</sup>, Branlard P.<sup>a</sup>, Rubinstenn G.<sup>a</sup>, Chulia D.<sup>b</sup>

*a - EUROTAB: ZAC les Peyrardes, 42173 Saint-Just-Saint-Rambert - France*

*b - GEFSOD: EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex - France*

*c - CRPP: CNRS-UPR 8641, Avenue Albert Schweitzer, 33600 Pessac – France*

Correspondence address: Dr. VIANA Marylène, EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex – France, Tel: +33 5 55 43 58 53, Fax: +33 5 55 43 59 10, [marylene.viana@unilim.fr](mailto:marylene.viana@unilim.fr)

*Journal of Surfactants and Detergents, Vol. 9, QTR. 3, 2006. 267-277.*

---

### **Abstract**

The aim of this study is to investigate the functional characteristics (mechanical strength and disintegration time) of effervescent detergent tablets containing chlorine provider in the presence of surfactant. A preliminary study highlighted that the presence of 2% of sodium dodecyl sulphate was not favorable to the tablet mechanical properties, inducing a lower "bonding ability", whereas the disintegration time increased, compared to the reference tablets without surfactant. The linear relationship between the disintegration time and the end-dissolution time led us to consider just the disintegration time to express the behaviour of the tablets in water. A parametric study has been carried out in order to point out the influence of the mixing method, the nature, the hydrophilic-lipophilic balance, the granulometry and the concentration of the surfactant on the tablet properties. In all cases, surfactant presented adverse effects on the mechanical properties and had a retarding effect on disintegration time but neither solubility, hydrophilic-lipophilic balance, interfacial properties nor ionic character could be clearly involved to explain surfactant contribution. Furthermore, tablet dissolution could not be correlated to surfactant available surface as evidenced by granulometry comparison on one side and concentration impact on the other side (a similar effect was

observed from 1 to 15 %). On the contrary, mechanical properties were damaged as much as the area developed by surfactant particles increased. On the basis of this work, we conclude that sodium dodecyl sulphate acted by creating weak interparticle bonds with the other compounds of the formula and limiting water uptake responsible for disintegration.

**Keywords:** tablet, surfactant, detergent, disintegration, tensile strength, formulation

*Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Pouget C., Branlard P., Rubinstenn G., Chulia D., Parametric study of surfactant effect on mechanical and dissolution properties of detergent tablets, J. Surf. Det., Vol. 9, QTR. 3, 2006, 267-277.*

## **4.2 - GESTION DES INTERFACES PAR LA LOCALISATION DU TENSIOACTIF DANS LE COMPACT**

Tous les tensioactifs affectent négativement, dans des proportions variables, les propriétés mécaniques des compacts de la formule modèle et augmentent leur temps de désagrégation de façon visible pour les compacts de faibles porosités (< 20 %). Cet effet ne peut pas être directement imputé à une différence de porosité entre les formules avec et sans tensioactif. Ainsi qu'il a été mis en évidence avec le lauryl sulfate de sodium, la surface de contact disponible est un paramètre influant sur la cohésion du compact. L'augmentation du temps de désagrégation, en présence de SDS, ne peut être expliquée par ses caractéristiques physico-chimiques mais elle semble liée à une diminution de l'accessibilité aux pores, vraisemblablement induite par un changement des interfaces solide / liquide.

L'objectif de cette partie est de gérer les interfaces du SDS à la fois avec l'eau et les autres constituants de la formule : le but est d'améliorer les propriétés mécaniques et la désagrégation de la formule modèle avec tensioactif et si possible d'augmenter la quantité de SDS incorporée, selon une méthode réaliste au plan industriel.

Un moyen de réduire sensiblement l'effet induit par le tensioactif serait d'augmenter la température du milieu de dissolution. Des essais de désagrégation ont été réalisés, dans l'eau de 8 à 60°C, sur des compacts à 10 % de porosité résiduelle, dosés à 15 % de SDS et comparés aux compacts de référence (tableau II.4.1).

Tableau II.4.1 : Formule selon la concentration en SDS

<b>Produits</b>	<b>Formules (% massique)</b>		
DCCNa	80	78	65
SDS	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>15</b>
bicarbonate de sodium	12	12	12
acide adipique	7	7	7
croscarmellose	1	1	1

Pour les compacts sans tensioactif, les temps de désagrégation étant courts, l'influence de la température n'est pas visible (Fig. II.4.2). Il est net, en revanche, dans le cas des compacts avec tensioactif, dont le temps de désagrégation se rapproche de celui des compacts sans tensioactif au-delà de 45°C.

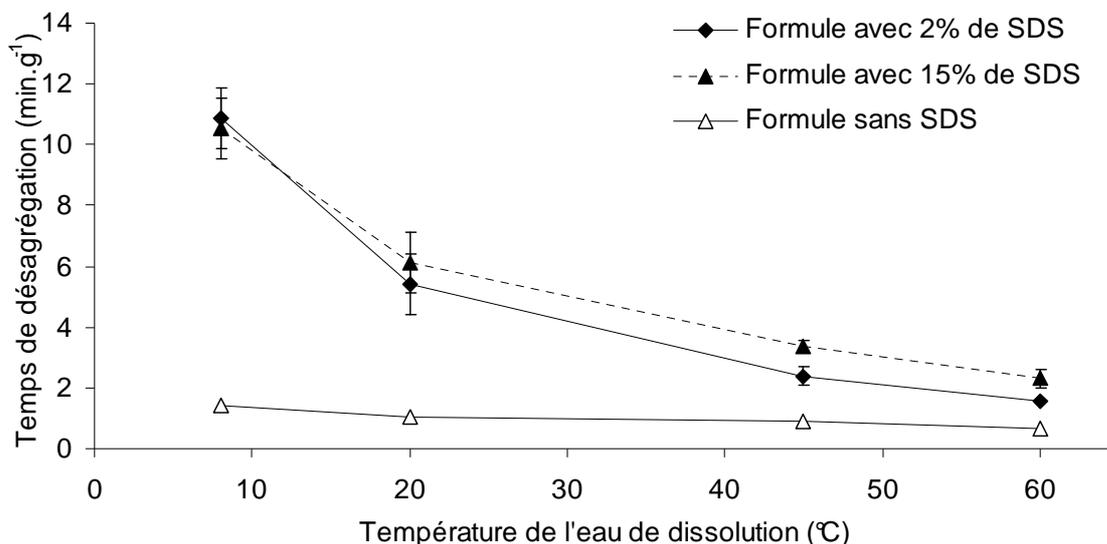


Fig. II.4.2 : influence de la température du milieu de dissolution sur le temps de désagrégation des compacts

Toutefois, si, sur la base de ces observations, des conseils d'emploi peuvent être suggérés à l'utilisateur, ils ne constituent pas une réponse scientifique au problème.

La suite du travail consiste à chercher une solution en envisageant une localisation plus favorable du SDS dans le compact. En effet, d'autres liants que le dichloroisocyanurate de sodium ont été testés :

- deux matériaux hydrophiles, de faible solubilité, l'amidon Starch1500® et la cellulose microcristalline Avicel PH101®,
- un lactose de solubilité comparable à celle du DCCNa, Pharmatose DCL21®,

Les essais, réalisés sur la même gamme de porosité, ont mis en évidence que l'allongement du temps de désagrégation en présence de SDS est lié à sa cohabitation avec le DCCNa, et n'est pas retrouvé pour les autres liants. Or, ces derniers ne peuvent pas constituer une alternative au DCCNa, d'une part en raison du besoin de dérivé chloré dans la formule détergente, d'autre part en raison de l'irréalisme économique de ces composés dans le domaine de la détergence.

Ces expériences ont cependant un intérêt didactique certain qui conduit à envisager une séparation physique du SDS et du DCCNa.

Dans ce but, le SDS, dans un premier temps, a été placé au cœur et en surface du compact. Lorsqu'il est placé au cœur du compact, la dissolution est d'abord rapide, comme l'est celle du compact sans tensioactif, mais elle est fortement ralentie par un noyau central concentré en SDS, limitant l'intérêt de cette tentative. Afin de rendre le SDS directement accessible par l'eau et de limiter les contacts SDS / SDS, défavorables à la désagrégation ainsi qu'il a été vu dans le chapitre 2, le SDS a été placé au fond de la chambre de compression avant la distribution du mélange chloré sans SDS. Ainsi le SDS se trouve réparti sur la face inférieure des compacts. Cette solution est encourageante puisque les propriétés des compacts ainsi élaborés sont semblables à celles des compacts sans tensioactif. Cependant, cette technique est limitée à 2 % de SDS puisqu'au delà, les qualités d'usage sont affectées : la résistance mécanique est acceptable jusqu'à 10 % de SDS mais la désagrégation est ralentie dès 5 % en raison de l'érosion progressive du SDS, qui, comme précédemment, se comporte comme un solide massif.

Le problème pourrait être résolu en distribuant le SDS de façon continue sur la surface totale du compact ; cela ne peut être réalisé par compression et conduit à envisager un dépôt par enrobage. Un filmogène hydrosoluble est utilisé, l'hydroxypropylmethyl cellulose. Afin de ne pas endommager les compacts par le solvant d'enrobage, une suspension alcoolique de SDS est réalisée dans laquelle sont immergés les compacts. Cette proposition, théoriquement intéressante, induit un bénéfice limité en raison de la dissolution lente du film qui retarde le début de l'effervescence.

Pour résoudre cette difficulté, tout en isolant le SDS, le choix a été fait d'enrober ses particules avant de l'intégrer au mélange à comprimer. Un essai de faisabilité a été réalisé après inclusion dans une zéolithe, et un autre après enrobage des particules à l'aide d'un film cellulosique. Les propriétés mécaniques sont semblables à celles de la formule de référence contenant le SDS "nu" et la désagrégation n'est que faiblement améliorée. Si ces deux expériences sont encourageantes, elles nécessiteraient des essais complémentaires pour en valider l'intérêt. Ils ne sont pas envisagés dans ce travail dans la mesure où l'addition d'une étape d'enrobage au procédé de fabrication répond mal au cahier des charges industriel.

Cependant, ces résultats valident l'intérêt d'une séparation physique du SDS et du DCCNa pour résoudre les problèmes de désagrégation.

La méthode envisagée est le développement d'un compact bicouche dans lequel le SDS et le DCCNa sont respectivement placés dans l'une et l'autre couches. Le choix a été fait de conserver pour la couche chlorée la formule de référence sans tensioactif et de travailler la formule de la couche tensioactive, en conservant l'objectif d'une augmentation de la concentration en SDS. Un premier essai a consisté à ajouter la croscarmellose et le couple effervescent au SDS mais si la désagrégation est largement conforme aux objectifs, la résistance est insuffisante pour que la formule soit acceptable. Dans un deuxième essai, afin de s'assurer de la faisabilité du concept du bicouche, un liant performant a été utilisé, la cellulose microcristalline, dont l'hydrophilie est favorable à la désagrégation. Le couple effervescent est conservé. Les résultats sont très satisfaisants puisque pour des résistances mécaniques comprises entre 1 et 2,5 MPa, les temps de désagrégation sont inférieurs à  $5 \text{ min.g}^{-1}$  dans les conditions expérimentales. Les temps de désagrégation sont donc comparables à ceux des compacts de référence sans tensioactif et les propriétés mécaniques meilleures. En outre la concentration en tensioactif est multipliée par cinq.

L'ensemble des pistes explorées dans ce travail, visant à séparer le SDS du DCCNa, confirme l'intérêt de cette approche. Elles sont récapitulées dans le diagramme suivant (Fig. II.4.3).

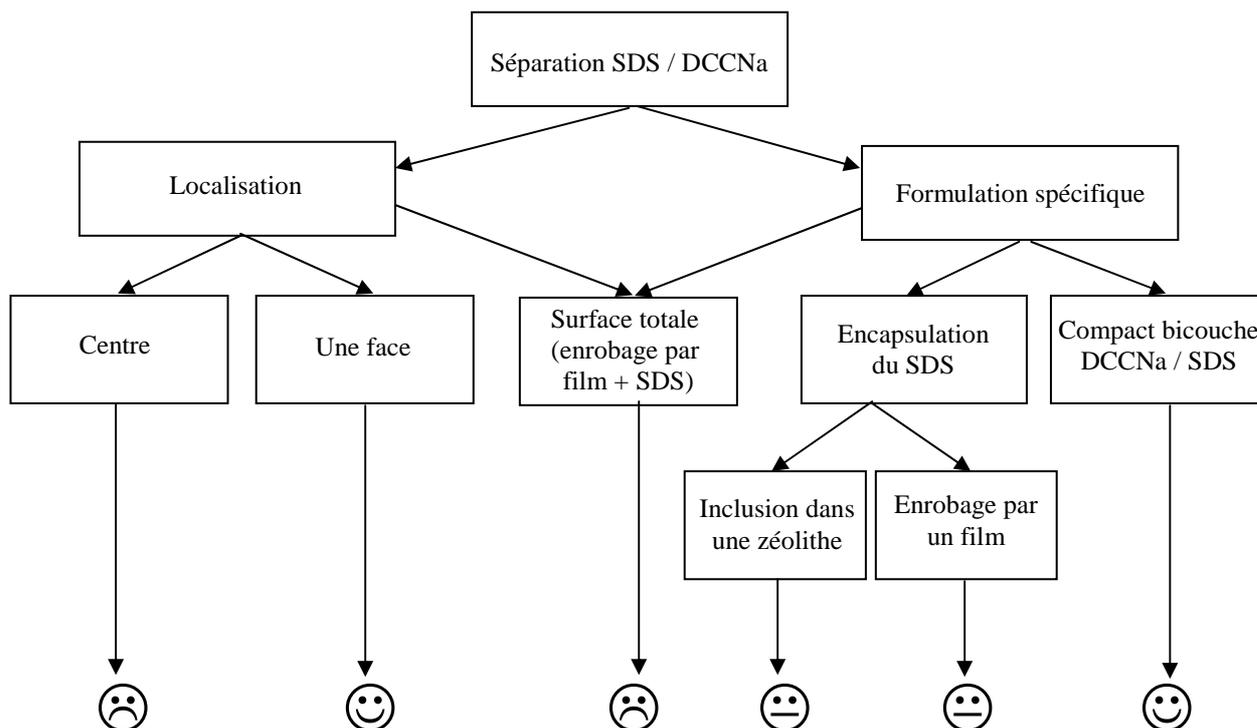


Fig. II.4.3 : récapitulatif des essais de gestion des interfaces du SDS

La plus satisfaisante des propositions et la plus réaliste, dans son principe, au plan industriel est représentée par le compact bicouche. En effet, la société Linossier-Eurotab maîtrise cette technologie. La formule centésimale finale est récapitulée ci-après :

Tableau II.4.2 : Formule du compact bicouche

	<b>Produits</b>	<b>Concentration dans la couche (%)</b>	<b>Concentration dans le compact bicouche (%)</b>
<b>Couche chlorée</b>	DCCNa	80	40
	bicarbonate de sodium	12	6
	acide adipique	7	3,5
	croscarmellose	1	0,5
<b>Couche tensioactive</b>	SDS	20	10
	bicarbonate de sodium	12	6
	acide adipique	8	4
	Avicel PH101	60	30

La

dernière partie de ce travail (Chapitre 4.3) consistera à valider sa transposition aux contraintes et pratiques de l'entreprise, en mettant en oeuvre des produits classiquement utilisés dans les applications détergentes.

# **Drawbacks of surfactant presence on dissolution and mechanical properties of detergent tablets: how to control the interfaces by surfactant localization**

Chantraine F.<sup>a,b</sup>, Viana M.<sup>b</sup>, Pouget C.<sup>b</sup>, Brielles N.<sup>a,c</sup>, Mondain-Monval O.<sup>c</sup>, Branlard P.<sup>a</sup>, Rubinstenn G.<sup>a</sup>, Chulia D.<sup>b</sup>

*a - EUROTAB: ZAC les Peyrardes, 42173 Saint-Just-Saint-Rambert - France*

*b - GEFSOD: EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex - France*

*c - CRPP: CNRS-UPR 8641, Avenue Albert Schweitzer, 33600 Pessac – France*

Correspondence address: Dr. VIANA Marylène, EA 2631, Faculté de Pharmacie – 2 rue du Docteur Marcland – 87025 Limoges Cedex – France, Tel: +33 5 55 43 58 53, Fax: +33 5 55 43 59 10, [marylene.viana@unilim.fr](mailto:marylene.viana@unilim.fr)

*Submitted in Journal of Surfactants and Detergents, 12<sup>th</sup> June 2006.*

---

## **Abstract**

The aim of this study is to limit the hurdles generated by the presence of a surfactant, SDS (sodium dodecyl sulphate), in effervescent detergent tablets containing chlorine provider. The results were highlighted by investigating the tablet functional characteristics (mechanical strength, disintegration time). The objective is also to increase the surfactant ratio inside the tablet in order to improve the cleaning properties of the detergent formula without the previous drawbacks. In fact, for low tablet porosities, mechanical properties were damaged by the presence of 2 % of SDS and simultaneously, disintegration was slowed down, corresponding to an erosion mechanism. Experimentations highlighted that these phenomena were correlated with the coexistence of SDS and DCCNa (sodium dichloroisocyanurate). Their separation by locating SDS as tablet core was encouraging but had limited interest due to the slow dissolution of the SDS core. At 2 %, the problem was solved when SDS was concentrated on one face of the tablet; however, a higher concentration induced a delayed disintegration due to the progressive erosion of SDS, which behaved as a massive solid. The coating of the tablet by SDS induced limited benefits because the dissolution of the film

delayed the effervescence and so the disintegration. SDS particles coating was not concluding, neither by inclusion into zeolite nor by cellulosic coating. On the contrary, separation of SDS and DCCNa respectively located in separate layers of the tablet, showed very conclusive results when microcrystalline cellulose and effervescent system were added to SDS. Furthermore, this bi-layer tablet allowed to increase the SDS ratio, while maintaining a satisfying tensile strength and a low disintegration time.

**Keywords:** surfactant, tablet, tensile strength, disintegration, detergent

*Chantraine F., Viana M., Pouget C., Brielles N., Mondain-Monval O., Branlard P., Rubinstenn G., Chulia D., Drawbacks of surfactant presence on dissolution and mechanical properties of detergent tablets: how to control the interfaces by surfactant localization, submitted in J. Surf. Det.*

## **4.3- APPLICATION INDUSTRIELLE :**

### **FORMULATION DE LA COUCHE TENSIOACTIVE D'UN COMPACT BICOUCHE**

La résolution du problème posé par la cohabitation du SDS et du DCCNa sur les qualités d'usage des compacts détergents a conduit à proposer le concept d'un compact bicouche, contenant respectivement le dérivé chloré et le tensioactif dans chacune de ses couches. Ce concept du bicouche, déjà connu dans le domaine de la détergence [1, 2] souvent mis en œuvre pour son côté marketing intéressant, a permis de développer une formule répondant aux objectifs initiaux :

- conformité des qualités d'usage aux spécifications visées,
- augmentation de la dose de tensioactif,
- garantie de la double fonctionnalité désinfectante-lavante par un "2 en 1",
- simplicité de la formule (absence de lubrifiant),
- possibilité de compacts de tailles et formes variées,
- simplicité du procédé (mélanges puis compression),
- adaptabilité immédiate à l'entreprise,
- possibilité d'extrapolation à d'autres formules,
- stabilité satisfaisante,
- facilité d'emploi par l'utilisateur.

Le but est, à ce stade, d'adapter la formule proposée aux contraintes et usages industriels en tentant, notamment, de remplacer la cellulose microcristalline par un liant moins coûteux et en utilisant des tensioactifs et désintégrants habituels en détergence. Les spécifications visées, dans cette démarche de mise au point, sont les suivantes :

- temps de désagrégation  $< 3 \text{ min.g}^{-1}$  dans 500 mL d'eau,
- tenue mécanique permettant le conditionnement et les manipulations usuelles sans dommage pour le compact.

Les essais qui suivent ont été réalisés sur le site industriel, concrétisant ainsi les objectifs du partenariat CIFRE.

#### **4.3.1. METHODOLOGIE**

##### **4.3.1.1. Principes de formulation**

Afin de respecter les exigences de la norme NF EN 1276 (cf annexe 5) concernant les "conditions de propreté et de saleté / 20°C / 5 min", la concentration en DCCNa doit être au minimum de 1,28 g par litre d'eau. La couche chlorée correspondant à la formule de référence sans tensioactif dosée à 80 % de DCCNa [3-5], cette exigence correspond à une masse unitaire minimale de 1,60 g. Un compact bicouche de 4 g est envisagé, soit 2 g de couche chlorée et 2 g de couche tensioactive.

*Rappel de la couche chlorée :*

- DCCNa	80 %
- bicarbonate de sodium	12 %
- acide adipique	7 %
- croscarmellose	1 %

De plus, afin d'améliorer les propriétés lavantes des compacts bicouches, tout en conservant leurs propriétés désinfectantes, le **Genapol** (Genapol® T250, Clariant, France), non-ionique, est utilisé comme co-tensioactif du SDS et la concentration totale en tensioactif est fixée à 15 % (soit 50 / 50 en SDS et Genapol) de la couche tensioactive. Le couple effervescent est conservé dans le rapport 3/5 base – 2/5 acide.

#### **4.3.1.2. Fabrication de la couche tensioactive**

Une presse hydraulique uniaxiale (Linotech) est utilisée et la fabrication se fait manuellement, comprimé par comprimé : 50 g de mélange sont préparés et la masse unitaire, soit 2 g, est pesée pour être introduite dans la chambre de compression. Des poinçons plats chanfreinés de 20 mm de diamètre sont utilisés et une seule pression est appliquée (80 bars sur l'indicateur de la presse soit 100 MPa) pour toutes les formules considérées.

#### **4.3.1.3. Caractérisation des compacts**

##### **4.3.1.3.1. Résistance diamétrale**

Le test de rupture diamétrale est réalisé sur un duromètre Schleuniger 8M. La force de rupture F (N) est convertie en résistance Rd (MPa) selon la formule [6] :

$$Rd = (2.F) / (\pi.D.h)$$

D (mm) étant le diamètre du compact et h (mm) son épaisseur,

3 comprimés sont analysés et les résultats sont exprimés par  $Rd_{\text{moy}} \pm \text{écart type}$ .

#### 4.3.1.3.2. Désagrégation

Le temps de désagrégation pondéré par la masse du compact ( $\text{min.g}^{-1}$ ) est déterminé sans agitation, à 21-23°C, dans un bécher contenant 500 mL d'eau, sur une grille de 1,2 mm d'ouverture de mailles. La répétabilité est faite sur 3 comprimés et les résultats sont exprimés par  $DT_{\text{moy}} \pm \text{écart type}$ .

### 4.3.2. RESULTATS

La première étape de cette partie correspond à la formulation de la couche tensioactive puis la seconde permettra de valider la formule sélectionnée en réalisant un compact bicouche qui associera effectivement la couche chlorée et la couche tensioactive.

#### 4.3.2.1. Formulation de la couche tensioactive

La formulation de cette couche s'est faite en deux temps. Dans un premier temps, un excipient de charge a été recherché sur la base de ses propriétés liantes. Ensuite, la désagrégation a été améliorée par l'ajout d'agent hydrotrope ou de délitant.

##### 4.3.2.1.1. Choix du liant

Quatre excipients de charge ont été comparés et respectivement introduits dans les formules notées  $F_i$  :

- $Na_2SO_4$  (Sulfate de sodium, Minera de Santa Marta, Espagne) :  $F_1$
- $STPP$  (Triphosphate de sodium 3,5  $H_2O$ , Prayan, Belgique) :  $F_2$
- $NaCl$  (Chlorure de sodium, Quadrimex, France) :  $F_3$
- (Silicate lamellaire, Clariant, Allemagne) :  $F_4$

Leur concentration a été limitée en première intention à 40 %. Le complément est réalisé par le couple effervescent.

Le tableau II.4.3 récapitule les formules.

Tableau II.4.3 : Formules testées pour le choix de l'excipient de charge

Produits		Formules (pourcentage massique (%))			
		F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>
Tensioactif	SDS	7,5	7,5	7,5	7,5
	Genapol	7,5	7,5	7,5	7,5
Couple effervescent	bicarbonate de sodium	45	45	45	45
	acide adipique				
Excipient de charge	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	40	-	-	-
	STPP	-	40	-	-
	NaCl	-	-	40	-
	SKS 6 GR	-	-	-	40

La figure II.4.4 illustre les résultats de résistance et de désagrégation des formules F<sub>1</sub> à F<sub>4</sub>.

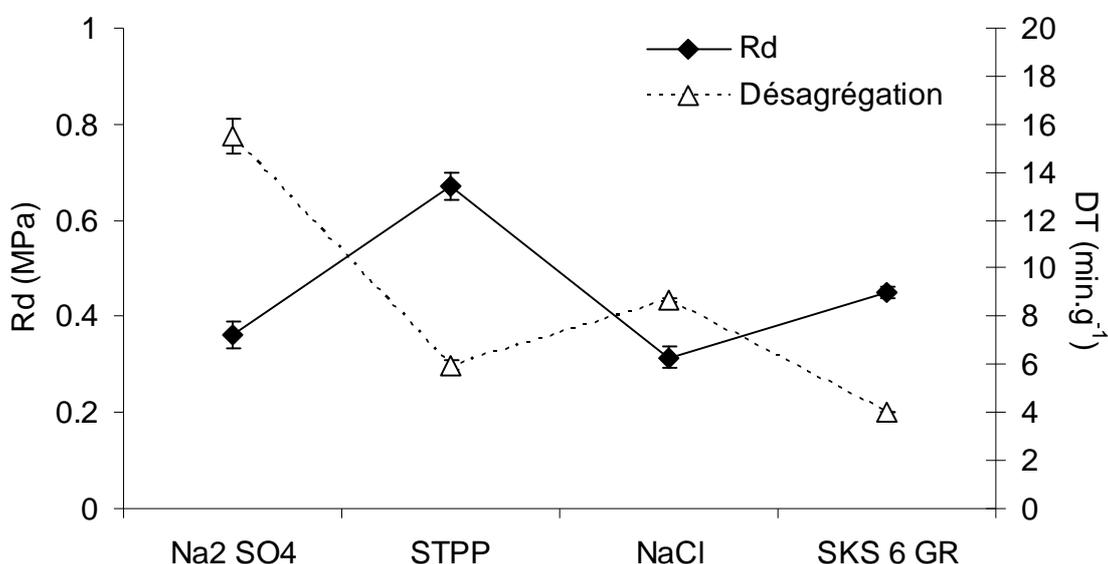


Fig. II.4.4 : Résistance et temps de désagrégation en fonction de l'excipient de charge

La présence de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> induit un temps de désagrégation de l'ordre de 15 min.g<sup>-1</sup>, largement hors spécification. La formule avec le SKS 6 GR a un temps de désagrégation

relativement faible (environ 4 min.g<sup>-1</sup>) mais présente l'inconvénient de laisser des résidus importants sur la grille. Le STPP et le NaCl confèrent aux compacts un temps de désagrégation du même ordre de grandeur (respectivement 6 et 8 min.g<sup>-1</sup>) mais le NaCl a l'inconvénient de dégrader les propriétés mécaniques (0,3 MPa contre 0,7 MPa pour la formule avec le STPP).

Ainsi, le STPP est le meilleur compromis et cette matrice sera conservée pour la suite de la formulation, qui aura pour objectif d'atteindre un temps de désagrégation au plus égal à 3 min.g<sup>-1</sup>.

#### 4.3.2.1.2. Amélioration de la désagrégation

Pour accélérer la désagrégation, différents excipients vont être ajoutés à la formule.

##### 4.3.2.1.2.1. Ajout d'un agent hydrotrope

Un produit hydrotrope [7] sert généralement à augmenter la solubilité des composés qui l'entourent [8-9] et il induit par dissolution une porosité facilitant la pénétration de l'eau dans le compact, accélérant ainsi la désagrégation. Des essais ont été réalisés en incorporant l'hydrotrope, à hauteur de 1,5 et 10 %, dans la formule pour vérifier si son efficacité dépend de sa concentration [10] (Tableau II.4.4).

Le choix s'est porté sur le *toluène sulfonate* (Eltesol® ST 90, Huntsmann, UK).

Tableau II.4.4 : Formules incluant un hydrotrope

Produits		Formules (pourcentage massique, %)	
		F <sub>5</sub>	F <sub>6</sub>
Tensioactif	SDS	7,5	7,5
	Genapol	7,5	7,5
Couple effervescent	bicarbonate de sodium	27	27
	acide adipique	18	18
Excipient de charge	STPP	38,5	30
Hydrotrope	toluène sulfonate	<b>1,5</b>	<b>10</b>

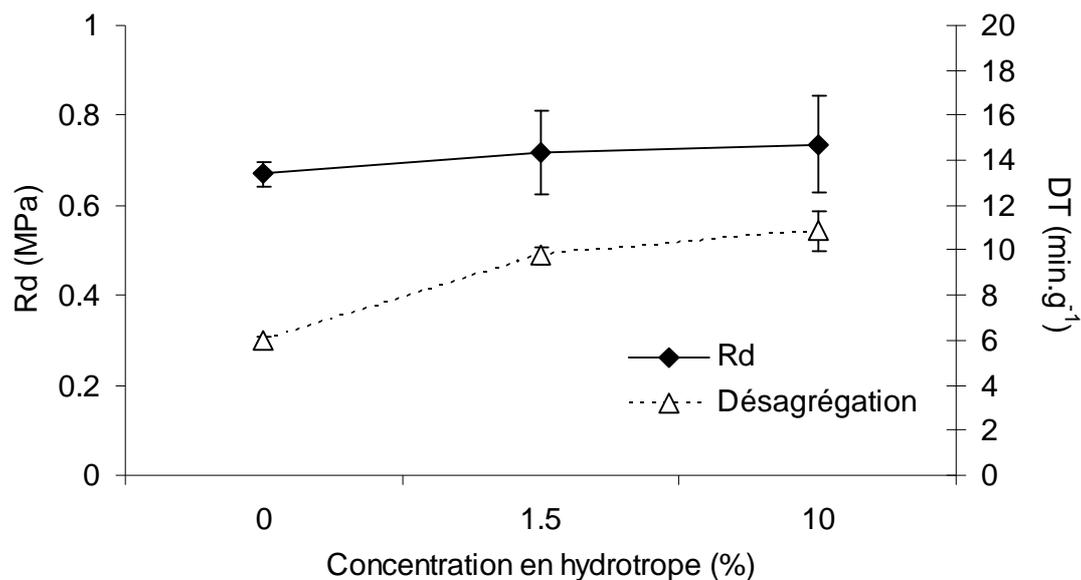


Fig. II.4.5 : Effet de la concentration en hydrotrope sur les propriétés des compacts

La figure II.4.5 montre que, bien qu'il ne pénalise pas les propriétés mécaniques, l'hydrotrope ralentit la désagrégation qui passe de 6 min.g<sup>-1</sup> à respectivement 9 et 11 min.g<sup>-1</sup> et ne joue pas le rôle d'effet mèche attendu, qu'il soit à 1,5 ou 10 % dans la formule. Par conséquent, il ne présente pas d'intérêt majeur pour la formule et cette voie ne peut être retenue.

#### 4.3.2.1.2.2. Variation du taux de STPP

Des concentrations croissantes de STPP ont été testées (Tableau II.4.5).

Tableau II.4.5 : Variation du taux de STPP dans la formule

Produits		Formules (pourcentage massique, %)				
		F <sub>2</sub>	F <sub>7</sub>	F <sub>8</sub>	F <sub>9</sub>	F <sub>10</sub>
Tensioactif	SDS	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
	Genapol	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Couple effervescent	bicarbonate de sodium	45	40	35	25	15
	acide adipique					
Excipient de charge	STPP	<b>40</b>	<b>45</b>	<b>50</b>	<b>60</b>	<b>70</b>

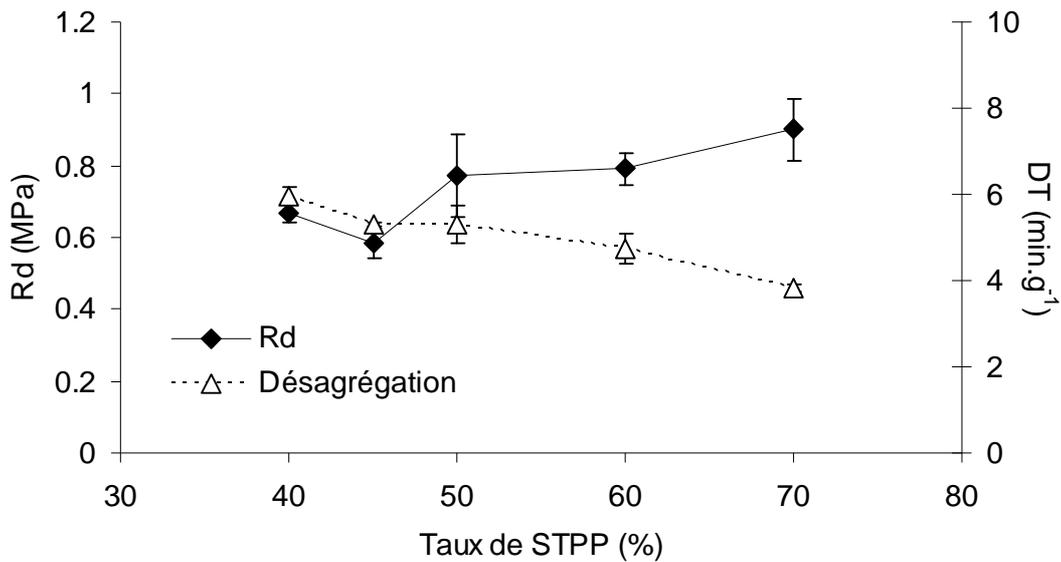


Fig. II.4.5 : Effet du taux de STPP sur les propriétés des compacts

La figure II.4.5 montre que plus la concentration en STPP augmente plus l'effet liant est marqué (Rd de 0,7 à 0,9 MPa) et simultanément il joue un rôle de désintégrant (DT de 6 min.g<sup>-1</sup> à moins de 4 min.g<sup>-1</sup>), bien que la concentration en effervescent soit corollairement de plus en plus faible. Toutefois, le temps de désagrégation reste encore trop élevé et l'ajout d'agents désintégrants à la formule à 40 % est envisagé [11].

#### 4.3.2.1.2.3. Ajout de désintégrants

Cinq désintégrants ont été choisis et les résultats ont été comparés à ceux de la formule sans désintégrant (F<sub>2</sub>) :

- *vivapur 200* (cellulose microcristalline, Vivapur® 200, JRS, Allemagne) : F<sub>11</sub>
- *disintex 75* (polyvinylpolypyrrolidone, Disintex® 75, grade 75, ISP, France) : F<sub>12</sub>
- *disintex 200* (polyvinylpolypyrrolidone, Disintex® 200, grade 200, ISP, France) : F<sub>13</sub>
- *disintex 600* (polyvinylpolypyrrolidone, Disintex® 600, grade 600, ISP, France) : F<sub>14</sub>
- *croscarmellose* (croscarmellose sodique, Vivasol® Rettenmaier & Söhne, Allemagne) : F<sub>15</sub>

Le tableau II.4.6 récapitule les différentes formules.

Tableau II.4.6 : Formules testées pour le choix du désintégrant

Produits		Formules (pourcentage massique, %)					
		F <sub>2</sub>	F <sub>11</sub>	F <sub>12</sub>	F <sub>13</sub>	F <sub>14</sub>	F <sub>15</sub>
Tensioactif	SDS	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
	Genapol	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Couple effervescent	bicarbonate Na	45	45	45	45	45	45
	acide adipique						
Excipient de charge	STPP	40	35	35	35	35	38
Désintégrant	vivapur 200	-	<b>5</b>	-	-	-	-
	disintex 75	-	-	<b>5</b>	-	-	-
	disintex 200	-	-	-	<b>5</b>	-	-
	disintex 600	-	-	-	-	<b>5</b>	-
	croscarmellose	-	-	-	-	-	<b>2</b>

La figure II.4.6 illustre les résultats obtenus.

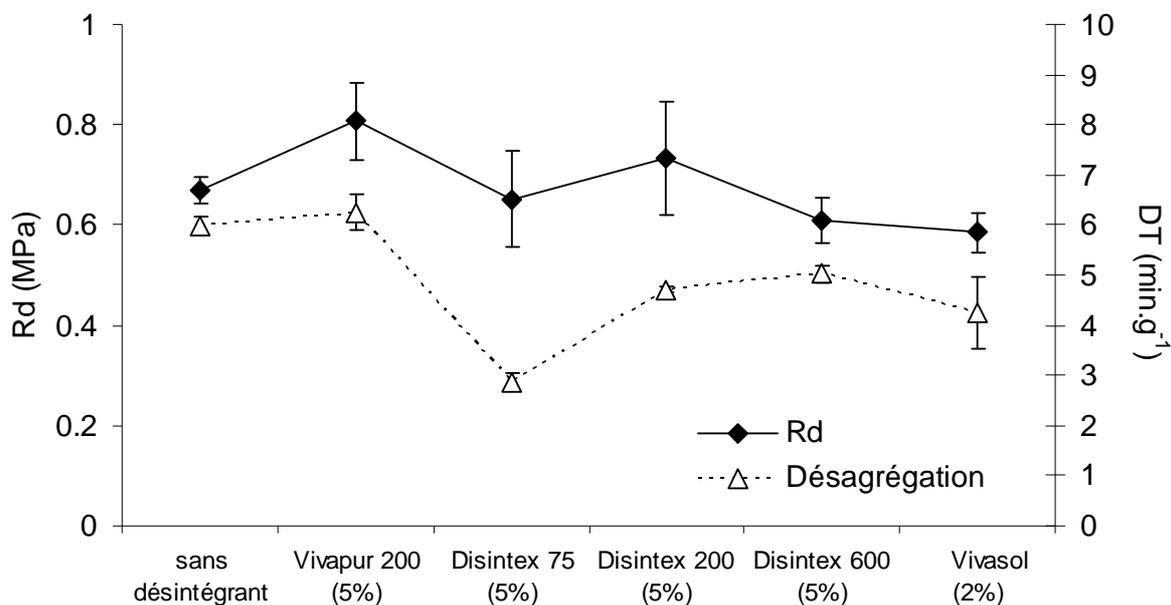


Fig. II.4.6 : Effet des désintégrants sur les propriétés des compacts

La présence de vivapur 200 n'induit pas de variation du temps de désagrégation : l'effet désintégrant est certainement masqué par l'augmentation de la résistance mécanique des compacts (atteignant 0,8 MPa). En revanche, les autres désintégrants confèrent aux compacts

des temps de désagrégation plus courts que la référence sans désintégrant (F<sub>2</sub>), de l'ordre de 4-5 min.g<sup>-1</sup>, et même 2,5 min.g<sup>-1</sup> dans le cas du disintex 75. Au niveau mécanique, la présence de disintex 600 ou de croscarmellose a tendance à diminuer légèrement la résistance (environ 0,6 MPa) par rapport aux compacts sans désintégrant, contrairement au disintex 75, qui ne modifie pas la cohésion, et au disintex 200 qui l'augmente légèrement (0,75 MPa).

Les essais confirment l'effet désintégrant des produits testés, à l'exception du vivapur 200 dont le pouvoir liant l'emporte sur l'effet désintégrant. Ils montrent aussi que les disintex 75 et 200 associent l'avantage de ne pas pénaliser les propriétés mécaniques par rapport à la formule sans désintégrant.

#### 4.3.2.1.2.4. Combinaison de deux désintégrants

Afin d'évaluer un éventuel effet synergique, les disintex 75 et disintex 200 sont combinés successivement au vivapur 200 et les formules correspondantes sont comparées à la formule sans désintégrant (F8), ayant le même taux de STPP.

Tableau II.4.7 : Combinaison de deux désintégrants

Produits		Formules (pourcentage massique, %)		
		F <sub>8</sub>	F <sub>16</sub>	F <sub>17</sub>
Tensioactif	SDS	7,5	7,5	7,5
	Genapol	7,5	7,5	7,5
Couple effervescent	bicarbonate de sodium	35	25	25
	acide adipique			
Excipient de charge	STPP	50	50	50
Désintégrant	vivapur 200		<b>5</b>	<b>5</b>
	disintex 75		<b>5</b>	
	disintex 200			<b>5</b>

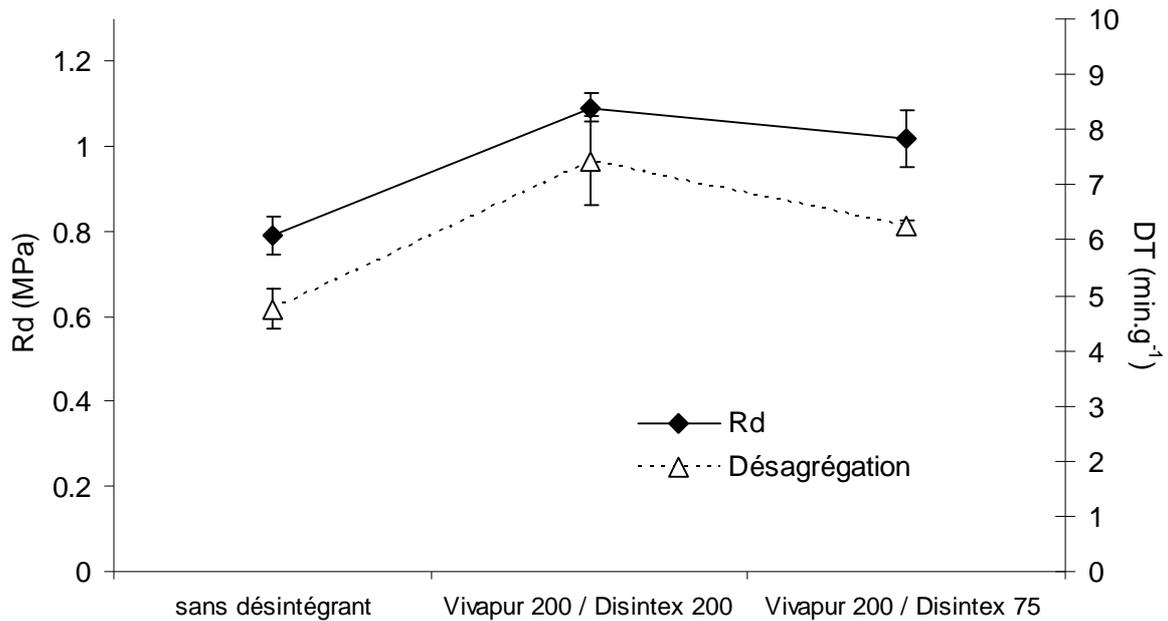


Fig. II.4.7 : Effet de la combinaison de deux désintégrants sur les propriétés des compacts

La figure II.4.7 montre que dans les deux cas, cette combinaison améliore la résistance (puisque'elle passe de 0,8 MPa à environ 1 MPa), en raison de l'effet liant apporté par vivapur 200, mais elle est sans intérêt en désagrégation. La désagrégation est cependant plus rapide avec la combinaison disintex 75 - vivapur 200 qu'avec disintex 200 - vivapur 200 (respectivement 6 et 7 min.g<sup>-1</sup>). Néanmoins, la désagrégation reste plus élevée qu'avec le disintex 75 seul à la concentration de 5 %, vu précédemment (de l'ordre de 2,5 min.g<sup>-1</sup>).

#### 4.3.2.1.2.5. Augmentation du taux de STPP et ajout de désintégrant

Puisque l'augmentation de STPP est favorable, ainsi que la présence de 5 % de disintex 75, deux formules ont été comparées, aux concentrations respectives de 35 et 50 % de STPP.

Tableau II.4.8 : Associations STPP / disintex 75

Produits		Formules (pourcentage massique, %)	
		F <sub>13</sub>	F <sub>18</sub>
Tensioactif	SDS	7,5	7,5
	Genapol	7,5	7,5
Couple effervescent	bicarbonate de sodium	45	30
	acide adipique		
Excipient de charge	STPP	<b>35</b>	<b>50</b>
Désintégrant	disintex 75	5	5

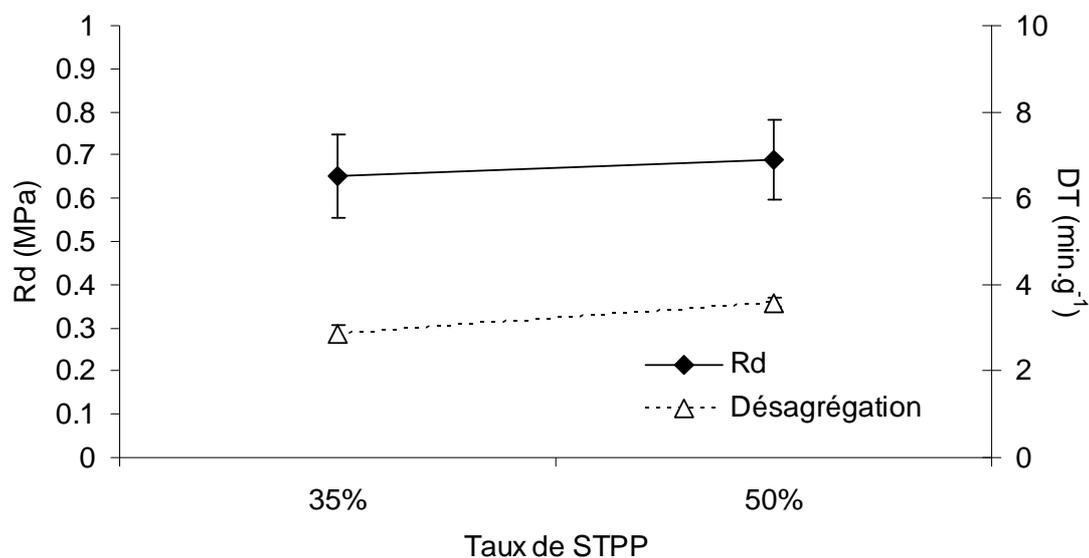


Fig. II.4.8 : Effet de l'augmentation de STPP en présence de 5 % de disintex 75 sur les propriétés des compacts

L'augmentation du taux de STPP de 35 % à 50 % augmente le temps de désagrégation, respectivement de 2,5 à presque 4 min.g<sup>-1</sup> sans modifier les propriétés mécaniques. Ainsi, il apparaît que l'effet favorable de l'augmentation de STPP, vu précédemment, n'est pas retrouvé en présence du désintégrant.

La formule qui correspond le mieux au cahier des charges initial est donc la suivante :

- SDS	7,5 %
- Genapol	7,5 %
- couple effervescent	45 %
- STPP	35 %
- disintex 75	5 %

#### **4.3.2.2. Réalisation du compact bicouche**

Cette partie correspond à une étape de validation de la partie précédente par la réalisation du compact bicouche superposant les deux couches chlorée et tensioactive. Le mélange de la couche chlorée est introduit en premier dans la chambre de compression et le lit de poudre subit une première compression très faible de l'ordre de 20 MPa. Ensuite le mélange de la couche tensioactive est ajouté et le tout est comprimé à 100 MPa.

Les résultats obtenus, pour cette pastille bicouche de 4 g, sont les suivants : résistance égale à  $0,68 \pm 0,04$  MPa (soit une force de rupture d'environ 180 N), sans séparation des deux couches, et temps de désagrégation ( $5,3 \pm 0,2$  minutes) en adéquation avec l'objectif initial (inférieur à  $3 \text{ min.g}^{-1}$ ).

#### **4.3.3. Conclusion**

La formulation de la couche tensioactive a permis d'obtenir un compact bicouche de 4 g avec une tenue mécanique satisfaisante et un temps de désagrégation rapide (proche de 5 minutes) pour un taux élevé de tensioactif. Les spécifications ont été atteintes à la fois au niveau des qualités d'usage du compact mais également en terme de conditions de propreté et de saleté respectant la norme NF EN 1276 appliquée dans le domaine de la détergence. Au terme de cette mise au point, la formule est prête pour un essai de faisabilité en conditions de production industrielle.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Binstock G.B., Cummings B., Kenkare D., Kinscherf K.M., Phillips S.M. Automatic dishwashing detergent tablets. U.S. Patent 6.589.925, 8-07-2003.
2. Haere J., Gassenmeier T.O., Nitsch C., Beaujean H.J., Richter B., Moeller T. Process for preparing detergent tablets having two or more regions. U.S. Patent 6.992.056, 31-01-2006.
3. Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Branlard P., Rubinstenn G., Roux D., Chulia D. Investigation on detergent compound stability: effects of relative humidity and temperature on powders and tablets properties. Colloque CPE Lyon, Stabilité des principes actifs et produits formulés, Lyon (France), 16-18 Mars 2005.
4. Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Branlard P., Rubinstenn G., Roux D., Chulia D. Investigation on detergent tablet stability: from raw materials to tablet properties. *Tenside Surf. Det.*, 2006, 02, 70-81.
5. Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Pouget C., Branlard P., Rubinstenn G., Chulia D. Characterization of porous textures in order to explain the influence of a surfactant on the end-use properties of detergent tablets. *J. Porous Mat.*, 2006, sous presse.
6. Fell J.T, Newton J.M. Determination of tablets strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, 5, 688-691.
7. Neuberg C. Hydrotrophy. *Biochem. Z.*, 1916, 76, 107-176.
8. Winsor P.A. Hydrotrophy, solubilisation and related emulsification process. *Trans. Faraday Soc.*, 1948, 54, 376-398.
9. Kumar S., Parveen N., Kabir-ud-Din. Additive-induced association in unconventional systems: A case of the hydrotrope. *J. Surf. Det.*, 2005, 8, 1, 109-114.

10. McKee R.H. Use of hydrotrope solution in industry. *Ind. Eng. Chem.*, 1946, 38, 382-384.
  
11. Blasey G., Jung D., Kruse H., Schambil F. Process for preparing household detergent or cleaner shapes. U.S. Patent 6.506.720, 14-01-2003.

# CONCLUSION

L'objectif initial de ce projet PRECODIS consistait à expliciter les mécanismes en jeu lors de la compression et la désagrégation d'une formule détergente modèle, afin, à court terme, de résoudre les problèmes posés par la présence de tensioactif et, à long terme, d'acquiescer une stratégie rationnelle de développement d'une formulation, de la préformulation à la production. Le but est de satisfaire les contraintes du fabricant et les attentes des utilisateurs en répondant au cahier des charges concernant les qualités nettoyantes, désinfectantes, détachantes, dégraissantes mais aussi les fonctionnalités technologiques telles que comprimabilité et aptitude à la dissolution.

Nous avons tenté d'apporter, à la faveur de la problématique posée, une réponse :

- scientifique, par l'analyse des effets du tensioactif au sein de la formule,
- méthodologique, par les propositions concernant la caractérisation, la fabrication et l'exploitation des essais,
- stratégique, par la conception, au terme d'une démarche de formulation, d'un compact bicouche novateur.

Une formule modèle, simplifiée, mais représentative des formules détergentes, a été définie afin de garantir la pertinence des informations recueillies. Cette formule renferme un agent chloré (DCCNa), un tensioactif (SDS) et un système désintégrant (un couple effervescent et un agent d'éclatement). Les observations initiales de l'entreprise, concernant la dégradation des propriétés mécaniques et l'allongement du temps de désagrégation en présence de SDS, sont confirmées : la comprimabilité est en effet diminuée, les liaisons interparticulaires au sein du compact sont faiblement énergétiques et pourtant le temps de désagrégation augmente sans que la porosité globale ne soit modifiée par la présence de SDS.

L'effet négatif du SDS sur la désagrégation est observé pour les compacts fabriqués à fortes pressions, dont la porosité résiduelle est donc faible. En effet, l'effervescence est retardée et la dissolution prolongée due à une cinétique d'érosion plus lente. Dans le cas des porosités supérieures à 20 %, l'intrusion de l'eau dans le compact est immédiate et la désagrégation est rapide, indépendamment de la présence de SDS. Le comportement de la désagrégation peut s'expliquer par une limitation de la pénétration du liquide de dissolution dans le compact rendant l'accès aux pores difficile, probablement en raison d'une modification de la structure du SDS au contact de l'eau.

Afin d'améliorer la compréhension des mécanismes en jeu dans la formule modèle, le deuxième chapitre a concerné une étude approfondie du comportement sous pression du SDS et précisé ses caractéristiques propres en les comparant à celles du DCCNa, composé majoritaire du mélange détergent, et des formules modèles. Les compacts de SDS se caractérisent par une faible cohésion, malgré une friabilité faible et une maniabilité acceptable, et un temps de dissolution très élevé, correspondant à un régime d'érosion, quelle que soit la pression de compression. L'analyse énergétique, déduite des cycles de compression, a montré, dans la phase de densification, que le DCCNa impose ses propriétés à la formule globale, qu'elle contienne ou non du SDS. Malgré une mauvaise aptitude au réarrangement et une forte élasticité, le SDS n'affecte pas les caractéristiques de la phase de densification de la formule globale. En revanche, malgré sa faible concentration, il affecte la cohésion. De plus, le dépassement de la densité pycnométrique du SDS sous contrainte a empêché la détermination de la pression d'écoulement plastique et suggéré une disparition complète de la porosité, qui a justifié une investigation approfondie de la texture des compacts de SDS. Cette observation aurait pu être le signe d'une transformation chimique du SDS sous l'effet de la contrainte mais l'analyse structurale a réfuté toute modification. Bien que les résultats de dissolution tendent à conforter l'hypothèse d'un comblement total de la porosité dès les faibles pressions, les observations microscopiques et la porosimétrie mercure ont révélé la présence d'une porosité non négligeable constituée de pores nanométriques. L'augmentation de la masse volumique sous contrainte est attribuée à une compressibilité intrinsèque du matériau, associée à une composante élastique prédominante. Cette compressibilité est partiellement réversible ainsi qu'en témoigne la masse volumique du matériau après expansion des compacts. La taille des pores, le volume poreux et sa distribution, induits par une morphologie particulière en "pelure d'oignon" pourraient expliquer les difficultés de pénétration de l'eau dans le compact et le défaut d'accessibilité à la porosité des compacts de SDS.

Une étude de stabilité est rapportée dans le chapitre 3. Elle porte sur l'évolution des caractéristiques chimiques mais aussi physiques et technologiques des matières premières, ainsi que des compacts élaborés à partir de la formule modèle avec et sans tensioactif. Elle a permis de valider les recommandations usuelles de stockage en relation avec l'effervescence mais aussi de mettre en avant un comportement spécifique lié à la formule détergente. En effet, les propriétés des compacts sont modifiées avec le temps et l'humidité relative mais cette évolution diffère selon la présence ou non du SDS dans la formule. Ces essais montrent

donc que la stabilité des compacts effervescents n'est pas seulement gouvernée par la présence du couple effervescent (à 20 % dans la formule). Ainsi, dans tous les cas, ces compacts ne doivent être exposés ni à la chaleur ni à l'humidité et leur conservation, dans le cadre de cette étude, a été limitée à trois mois.

Dans le chapitre 4, plusieurs formules ont été déclinées à partir de la formule modèle afin de préciser les paramètres impliqués dans la dégradation des propriétés mécaniques et de la désagrégation en présence de tensioactif ; des pistes ont ensuite été explorées pour limiter les effets délétères du SDS.

Ces effets ne peuvent pas être directement imputés à une différence de porosité entre les deux formules de référence. Les propriétés mécaniques intrinsèques du SDS peuvent expliquer son impact sur l'aptitude à la cohésion de la formule globale. En revanche, ni sa solubilité, ni les observations réalisées sur les compacts de SDS, mettant en jeu uniquement les interactions SDS / SDS, ne suffisent à la compréhension de son influence sur la désagrégation des compacts de référence. L'effet négatif du SDS sur la formule est retrouvé, dans des proportions variables, avec les autres tensioactifs étudiés ; toutefois ni la solubilité, ni le HLB, ni les propriétés interfaciales, ni le caractère ionique ne peuvent être clairement invoqués pour expliquer leur contribution sur les propriétés d'usage de la formule globale. Si la surface de contact disponible du SDS n'est pas corrélée au temps de désagrégation, elle influence directement les propriétés mécaniques. Ceci confirme le fait que le SDS agit en fragilisant les liaisons interparticulaires au sein du compact et en limitant la pénétration de l'eau, dans le cas des porosités faibles, par un manque d'accessibilité aux pores. Ceci renforce l'hypothèse de sa transformation en une structure organisée de type gel qui obturerait les pores.

La dégradation des propriétés des compacts a été clairement reliée à la coexistence du SDS avec le DCCNa, au sein de la formule. Pour gérer les interfaces du SDS à la fois avec l'eau et les autres constituants de la formule, une étude a été entreprise afin de séparer les deux constituants :

- la localisation du SDS au centre du compact a confirmé l'hypothèse que la séparation des deux composés était favorable mais a montré un intérêt limité en raison d'une dissolution trop lente du "noyau" de SDS, certainement induite par les contacts SDS / SDS et une accessibilité à l'eau trop tardive,

- le SDS a alors été réparti sur une face du compact : la résistance mécanique est satisfaisante pour des concentrations jusqu'à 10 %, cependant, au-delà de 2 %, la désagrégation est ralentie. La méthode est donc encourageante mais ne permet pas une augmentation significative de la dose de tensioactif,
- le problème pourrait être résolu en plaçant le SDS sur toute la surface mais cette proposition théoriquement intéressante oblige à déposer le SDS par enrobage et elle induit un bénéfice limité en raison du retard de l'effervescence due à la dissolution du film,
- le bénéfice de l'isolement du SDS par inclusion dans une zéolithe ou par enrobage à l'aide d'un film cellulosique n'a pas été suffisamment concluant sur la désagrégation. Il a cependant permis de vérifier l'intérêt d'isoler le SDS au sein du mélange avant compression. L'étape d'inclusion ou d'enrobage compliquant le procédé, la piste n'a pas été approfondie dans ce travail,
- la séparation du SDS et du DCCNa en deux couches différenciées, au sein d'un compact bicouche, fût très concluante à la fois sur les propriétés mécaniques et sur le temps de désagrégation : la couche tensioactive est réalisée par l'addition de cellulose microcristalline et du système effervescent habituel au SDS ; la couche chlorée reste inchangée.

Cette formulation du compact bicouche permet non seulement de satisfaire le cahier des charges initial (résistance mécanique d'au moins 1,5 MPa et temps de désagrégation au plus égal à 3 min.g<sup>-1</sup>) mais également d'augmenter la quantité de SDS.

Parmi l'ensemble des voies explorées, le compact bicouche s'est imposé comme la forme la plus satisfaisante et la plus conforme aux attentes industrielles. Il a fait l'objet dans un dernier chapitre, d'une tentative d'adaptation aux pratiques de l'entreprise Linossier-Eurotab : un liant notamment est recherché parmi les produits classiquement utilisés dans les détergents, ayant des propriétés cohésives et une hydrophilie équivalentes à celles de la cellulose microcristalline Avicel PH101. La masse finale du compact a été ajustée de manière à respecter les normes requises en détergence pour assurer une bonne activité bactéricide (Norme NF EN 1276). Les étapes successives de formulation ont abouti à une couche tensioactive contenant du tripolyphosphate de sodium (STPP), comme liant et agent de charge, un désintégrant de type polyvinylpyrrolidone (Disintex® 75), un co-tensioactif de type non ionique (Genapol® T250) pour augmenter les propriétés lavantes, et le SDS. Le compact bicouche de 4 g qui associe cette couche tensioactive et la couche chlorée a un temps

de désagrégation rapide (proche de 5 minutes) avec une tenue mécanique satisfaisante, pour un taux de tensioactif cinq fois supérieur. Le cahier des charges a été respecté et la formule mise au point se prête à une transposition industrielle.

Le projet PRECODIS (PREparation COMpression DISsolution) est né d'une problématique industrielle, l'optimisation de la production des compacts et de leur dissolution dans le domaine de la détergence. Il associe quatre partenaires, la société Linossier-Eurotab, initiatrice du projet, l'équipe GEFSOD EA 2631 de l'Université de Limoges, le CRPP UPR 8641 et le TREFLE UMR 8508 de l'Université de Bordeaux qui ont conjugué leurs actions autour d'un sujet commun : la dégradation de la tenue mécanique et de la dissolution des compacts d'une formule détergente à base de dichloroisocyanurate de sodium en présence d'un tensioactif, le lauryl sulfate de sodium.

Les travaux qui font l'objet de cette thèse ont permis de contribuer à l'analyse, à la compréhension et à la résolution du problème posé. Ils ont porté sur la mise au point et la réalisation des compacts nécessaires à l'étude, et sur l'investigation des propriétés mécaniques et de la désagrégation. Les études concernant la dissolution et sa modélisation ont été conduites au CRPP en partenariat avec le laboratoire TREFLE et feront l'objet de la thèse de Nelly Brielles et du post-doctorat de Jérôme Lux.

Les expérimentations présentées ici débouchent, au terme d'un travail de formulation, sur la proposition d'un concept de compact bicouche et d'une formule qui apportent une solution au problème confié en début d'étude et permettent, en augmentant la dose unitaire de tensioactif, de réaliser une pastille à la fois désinfectante et lavante, répondant aux contraintes industrielles et aux attentes des utilisateurs.

Enfin, un apport méthodologique en termes de développement et de caractérisation pourra sans doute être trouvé au fil des pages.

Différentes pistes qui ont été explorées mériteraient un approfondissement :

- la cohabitation DCCNa / SDS a été mise en cause dans les effets défavorables du SDS sur les qualités d'usage ; ceux-ci sont reproduits, de façon plus ou moins marquée quand le DCCNa est associé à d'autres tensioactifs mais ne le sont pas quand le SDS a été associé à d'autres liants ; ce constat inciterait à tester d'autres

### *Conclusion*

matrices et/ou d'autres tensioactifs dont la fonctionnalité et le coût sont en adéquation avec les applications détergentes,

- les tentatives d'enrobage et d'inclusion du SDS ont semblé encourageantes et au-delà du sujet traité pourraient apporter des solutions à d'autres problématiques dans le domaine de la détergence. Il en est de même pour la granulation, susceptible, par cette mise en forme intermédiaire, de résoudre des problèmes de démélange et ainsi de figer les compositions et de limiter les fluctuations en cours de production.

# ANNEXES

## **ANNEXE 1**

### **RECAPITULATIF DES PROCEDURES REDIGEES ET MISES EN ŒUVRE**

Une première partie de cette thèse a consisté à rédiger des protocoles opératoires pour toutes les méthodes utilisées, ou susceptibles d'être utilisées :

- Criblage d'une poudre (tamis normalisé)
- Préparation des échantillons par dégazage (VACPREP 61, MICROMERITICS)
- Mesure de l'humidité résiduelle (Thermobalance METTLER LP 16)
- Analyse granulométrique par tamisage (Tamiseuse RETSCH type AS 200 Basic)
- Mesure de la surface spécifique par adsorption d'azote (GEMINI 2360, MICROMERITICS)
- Mesure de la densité pycnométrique (ACCUPYC 1330, MICROMERITICS)
- Mesure du débit spontané et de l'angle de repos (Entonnoir normalisé)
- Mesure du débit forcé (Appareil type GDT ERWEKA)
- Mesure du volume apparent et cinétique de tassement (Voluménoètre de tassement, ERWEKA)
- Réalisation d'un mélange de poudres (Mélangeur TURBULA)
- Fabrication de comprimés (Machine à comprimer alternative KORSCH EKO)
- Contrôle de la résistance à l'écrasement des comprimés (Duromètre SCHLEUNIGER-2E)
- Contrôle de la friabilité des comprimés et des grains (ERWEKA Apparatebau G.m.b.H)
- Mesure du temps de désagrégation des comprimés (SUM ZP 3 ERWEKA)
- Mesure du temps de désagrégation des comprimés (protocole mis en place pour cette étude)
- Etude de la dissolution des comprimés (Dissolutest PROLABO)
- Observation microscopique (MEB à filament de tungstène STEREOSCAN S260)
- Hygroscopicité : courbe de sorption / désorption

Deux procédures sont présentées à titre d'exemple.

09 / 2004 14.02	<b>PROCEDURE</b>	Page n°1/2
	<b>MESURE DU TEMPS DE DESAGREGATION DES COMPRIMES</b>	

**Préparée par**  
**Contrôlée par**

Florence CHANTRAINE (Linossier – Eurotab)  
Marylène VIANA (GEFSOD)  
Dominique CHULIA (GEFSOD)

### **BUT**

Cet essai permet de déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide.

### **PRINCIPE**

Cette méthode consiste à relever le temps mis par un comprimé pour se désagréger dans des conditions définies.

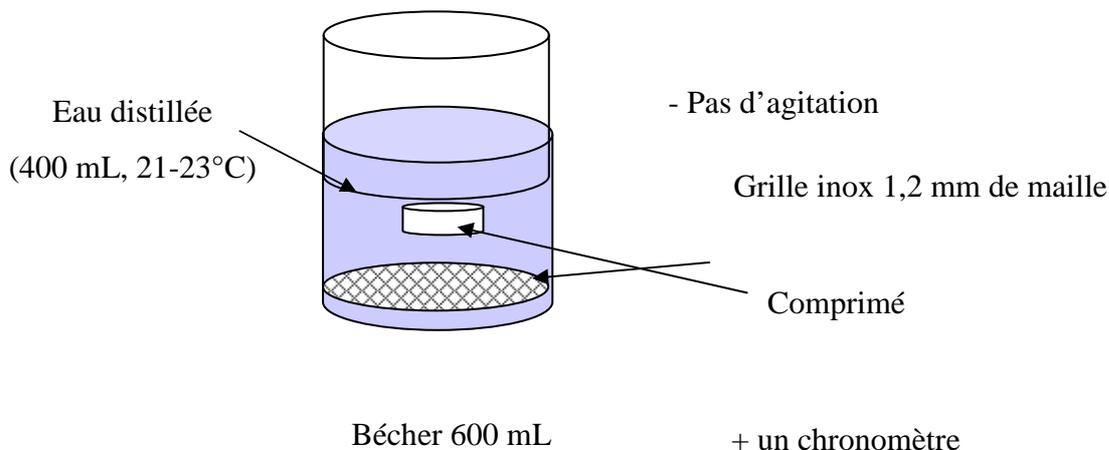
La désagrégation est considérée comme complète lorsque :

il n'y a plus de résidus sur la grille

ou

il ne subsiste sur la grille qu'une masse de produit sans noyau résistant

### **APPAREILLAGE**



#### ***Schéma du dispositif de désagrégation***

Il se compose d'un bécher en verre de 600 mL ( $\varnothing = 90\text{mm}$ ,  $h = 125\text{mm}$ ) dans lequel est placée (à la hauteur correspondant à l'indication 200 mL sur le bécher) une grille en inox de 1,2 mm d'ouverture de maille. Pour l'essai, 400 mL d'eau distillée sont nécessaires. Ce dispositif est établi de manière à ce que le comprimé soit placé au centre du volume d'eau. Il n'y a aucune agitation et l'eau est à température ambiante (21-23°C).

<b>09 / 2004</b> <b>14.02</b>	<b>PROCEDURE</b>	Page n°2/2
	<b>MESURE DU TEMPS DE DESAGREGATION DES COMPRIMES</b>	

**MODE OPERATOIRE**

Placer la grille au niveau 200 mL dans le bécher.

Mettre 400 mL d'eau distillée dans le bécher.

Mesurer la masse du comprimé.

Placer le comprimé à plat sur la grille et déclencher simultanément le chronomètre.

Noter le temps correspondant à la désagrégation complète du comprimé.

Nettoyer le bécher.

Pour un nouvel essai, remplir le bécher avec de l'eau distillée et répéter la procédure.

Réaliser trois essais.

**EXPLOITATION DES RESULTATS**

Noter le temps de désagrégation des trois essais et le rapporter à la masse correspondante du compact. Faire la moyenne.

09 / 2004 17.01	<b>PROCEDURE</b>	Page n°1/3
	<b>HYGROSCOPICITE : COURBE DE SORPTION / DESORPTION</b>	

<b>Préparée par</b>	Florence CHANTRAINE (Linossier – Eurotab)
<b>Contrôlée par</b>	Marylène VIANA (GEFSOD) Dominique CHULIA (GEFSOD)

### **BUT**

L'essai est destiné à déterminer la capacité thermodynamique et cinétique d'un matériau à atteindre un état d'équilibre dans des conditions de température et de pression de vapeur d'eau données. L'étude de cette propriété renseigne sur l'état de surface des matériaux et leur réactivité vis-à-vis de l'eau.

### **PRINCIPE**

Cette méthode consiste à placer les échantillons dans des dessiccateurs à humidité contrôlée puis à suivre l'évolution de leur masse. Un produit hygroscopique est un produit qui adsorbe une quantité d'eau relativement importante à faible humidité relative, à température et pression ambiantes. Il est indispensable de préparer les échantillons avant de les placer dans le dessiccateur : séchage du produit pour libérer l'eau d'adsorption \*.

Les courbes de sorption sont réalisées en plaçant un échantillon successivement dans des dessiccateurs à humidité croissante. La désorption est réalisée en plaçant l'échantillon préalablement soumis à l'humidité relative la plus élevée successivement dans des dessiccateurs à humidité décroissante.

### **APPAREILLAGE**

Le matériel nécessaire comprend :

- ◆ des porte-échantillons fermés (ex : boîtes de pétri rodées)
- ◆ des dessiccateurs en verre avec des plaques en porcelaine
- ◆ des sels pour réaliser les humidités relatives contrôlées :

Solution de sel saturée	Humidité relative aux différentes températures (%)			
	20°C	25°C	30°C	37°C
Chlorure de lithium	12	11	11	11
Acétate de potassium	24	23	23	23
Chlorure de magnésium	33	33	32	31
Carbonate de potassium	44	43	42	41
Nitrate de magnésium	53	52	52	51
Nitrite de sodium	66	64	63	62
Chlorure de sodium	76	75	75	75
Bromure de potassium	84	83	82	81
Nitrate de potassium	94	93	92	91

09 / 2004 17.01	<b>PROCEDURE</b>	Page n°2/3
	<b>HYGROSCOPICITE : COURBE DE SORPTION / DESORPTION</b>	

Le dispositif comprend des dessiccateurs en verre et des plaques en porcelaine qui ne sont pas dégradés par les sels. Les porte-échantillons doivent être munis d'un couvercle pour que le produit ne soit pas exposé à l'air lors de la pesée.

### MODE OPERATOIRE

Graisser les bords du dessiccateur pour assurer une bonne étanchéité du couvercle.  
Verser de l'eau distillée dans le fond du dessiccateur (la plaque en porcelaine ne doit pas toucher l'eau une fois mise en place).  
Ajouter le sel jusqu'à saturation de la solution.  
Si plusieurs dessiccateurs sont à préparer, réaliser la même procédure avec un autre sel.

Sécher l'échantillon dans une étuve\*

\*Remarque : Classiquement l'échantillon est placé à 100°C jusqu'à stabilisation de la masse. Toutefois, si une instabilité thermique est soupçonnée, il est préférable de réaliser une analyse thermogravimétrique préalable du produit pour connaître la température seuil à ne pas dépasser.

Peser le porte-échantillon fermé et relever la masse  $m_1$ .  
Introduire le produit séché dans le porte-échantillon.  
Peser l'ensemble porte-échantillon / produit et relever la masse  $m_2$ .  
Placer l'ensemble porte-échantillon / produit dans le dessiccateur (en laissant le couvercle du porte-échantillon ouvert dans le dessiccateur).  
Peser régulièrement l'ensemble porte-échantillon / produit en s'assurant de refermer le couvercle du porte-échantillon en le sortant du dessiccateur (relever la date et la masse)

#### Pour la sorption :

Lorsque l'échantillon a une masse  $m_3$  stable dans un dessiccateur d'humidité relative donnée, le placer dans le dessiccateur d'humidité supérieure et suivre la même procédure de pesée.

#### Pour la désorption :

Lorsque l'échantillon a une masse  $m_4$  stable dans un dessiccateur d'humidité relative donnée, le placer dans le dessiccateur d'humidité inférieure et suivre la même procédure de pesée.

09 / 2004 17.01	PROCEDURE	Page n°3/3
	HYGROSCOPICITE : COURBE DE SORPTION / DESORPTION	

### EXPLOITATION DES RESULTATS

- Calculer la masse initiale de produit :  $m_{\text{initiale}} = m_2 - m_1$
- Relever la masse stabilisée de l'échantillon dans chaque dessiccateur lors de la sorption et de la désorption.
- Calculer la masse stabilisée :  $m_{\text{stabilisée}} = m_3 - m_1$  ou  $m_4 - m_1$
- Calculer la prise de masse (%) par rapport à la masse initiale lors de la sorption et de la désorption :

$$\text{prise de masse} = \frac{m_{\text{stabilisée}} - m_{\text{initiale}}}{m_{\text{initiale}}} \times 100$$

- Représenter sur un graphe la prise en masse selon l'humidité relative

## ANNEXE 2

### MASSE VOLUMIQUE PYCNOMETRIQUE DES MELANGES

#### Comparaison mesure / calcul

Par définition, la masse volumique vraie ( $d_{\text{vraie A}}, \text{g.cm}^{-3}$ ) d'un composé A est le rapport de sa masse ( $m_A, \text{g}$ ) par son volume ( $V_{\text{vrai A}}, \text{cm}^3$ ) :

$$d_{\text{vraie}} = m_A / V_{\text{vrai A}}$$

et de même pour un mélange  $d_{\text{mélange}} = m_{\text{mélange}} / V_{\text{mélange}}$

La masse volumique pycnométrique mesurée par pycnométrie à hélium est la détermination expérimentale la plus proche de la masse volumique vraie des matières premières (rigoureusement déterminée à partir des paramètres de maille cristalline et de la masse moléculaire).

Dans le cas d'un mélange, la masse volumique pycnométrique peut, comme pour un produit pur, être déterminée expérimentalement ; elle peut également être calculée à partir des masses volumiques des constituants sous réserve que la composition effective corresponde strictement à la composition théorique.

#### 1 Calcul à partir des fractions massiques des constituants

Lorsque les masses volumiques pycnométriques des matières premières sont proches, il est d'usage de calculer la masse volumique pycnométrique du mélange, à partir des fractions massiques, selon :

$$d_{\text{mélange/massique}} = \alpha_A \cdot d_A + \alpha_B \cdot d_B + \alpha_C \cdot d_C + \alpha_D \cdot d_D$$

avec  $\alpha_A, \alpha_B, \alpha_C, \alpha_D$  les fractions massiques respectives des composés A, B, C et D (où  $\alpha_A + \alpha_B + \alpha_C + \alpha_D = 1$ ) dans le mélange.

## 2 Calcul à partir des fractions volumiques des constituants

La masse volumique pycnométrique d'un mélange est en réalité:  $d_{\text{mélange}} = m_{\text{mélange}} / V_{\text{mélange}}$

Ainsi  $d_{\text{mélange/volumique}} = m_{\text{mélange}} / (V_{\text{vrai A}} + V_{\text{vrai B}} + V_{\text{vrai C}} + V_{\text{vrai D}})$

Or  $V_{\text{vrai A}} = m_A / d_{\text{vraie A}} = (\alpha_A \cdot m_{\text{mélange}}) / d_A$

d'où  $d_{\text{mélange/volumique}} = m_{\text{mélange}} / [(\alpha_A \cdot m_{\text{mélange}} / d_A) + (\alpha_B \cdot m_{\text{mélange}} / d_B) + (\alpha_C \cdot m_{\text{mélange}} / d_C) + (\alpha_D \cdot m_{\text{mélange}} / d_D)]$

soit :

$$d_{\text{mélange/volumique}} = 1 / [\alpha_A/d_A + \alpha_B/d_B + \alpha_C/d_C + \alpha_D/d_D]$$

## 3 Application

Les valeurs mesurées (avec le pycnomètre à hélium), pour les mélanges chlorés de référence (*ie* avec et sans SDS), sont comparées aux valeurs calculées sur la base des fractions massiques d'une part et des fractions volumiques d'autre part :

Mélange	$d_{\text{mesurée}}$ (g.cm <sup>-3</sup> )	Coefficient de variation (%)	$d_{\text{calculée}}$ /massique (g.cm <sup>-3</sup> )	écart* par rapport à $d_{\text{mesurée}}$ (g.cm <sup>-3</sup> )	variation** (%)	$d_{\text{calculée}}$ /volumique (g.cm <sup>-3</sup> )	écart* par rapport à $d_{\text{mesurée}}$ (g.cm <sup>-3</sup> )	variation** (%)
Sans TA	1.947 ± 0.026	1.33	1.971 ± 0.007	0.024	1.23	1.945 ± 0.007	0.002	0.10
Avec 2% SDS G	1.917 ± 0.025	1.30	1.954 ± 0.008	0.037	1.93	1.918 ± 0.008	0.001	0.05

\* écart = valeur absolue de ( $d_{\text{calculée}} - d_{\text{mesurée}}$ )

\*\* variation = écart /  $d_{\text{mesurée}} \times 100$

Une estimation des erreurs est effectuée pour permettre une comparaison des valeurs selon la méthode appliquée.

- masses volumiques mesurées : l'erreur prend en compte l'erreur sur la masse de chaque matière première mais également la répétabilité et la reproductibilité : stabilisation de la mesure, répétition de la mesure pour un même mélange et différents échantillons, répétition pour les mélanges différents d'une même formule (le risque étant plus grand pour les mélanges que pour les matières premières).

Les calculs indiquent une erreur supérieure à  $0,02 \text{ g.cm}^{-3}$ .

- masses volumiques calculées : les erreurs de pesées et les erreurs de mesures du volume des matières premières ainsi que la stabilisation de mesure sont prises en compte.

Erreur sur la masse =  $\Delta m / m_{\text{échantillon}}$

Erreur sur le volume / stabilisation =  $\Delta V / V_{\text{vrai échantillon}}$

Erreur sur le volume / répétabilité  $\Delta V_r = \text{écart d'un échantillon à l'autre}$

$$\Delta d_m / d_m = (\Delta m_A / m_A + \Delta V_A / V_A + \Delta V_{rA}) + (\Delta m_B / m_B + \Delta V_B / V_B + \Delta V_{rB}) + (\Delta m_C / m_C + \Delta V_C / V_C + \Delta V_{rC}) + (\Delta m_D / m_D + \Delta V_D / V_D + \Delta V_{rD})$$

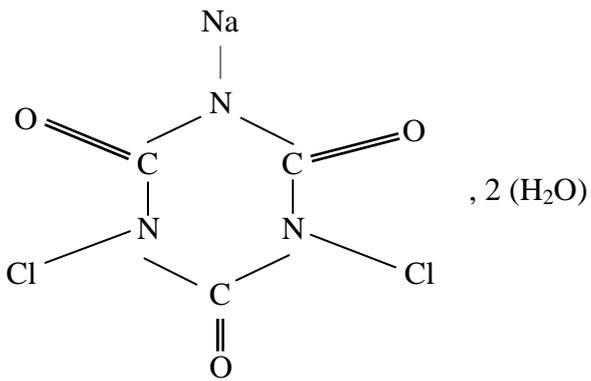
Les calculs indiquent une erreur au plus égale à  $0,01 \text{ g.cm}^{-3}$ .

Le tableau fait apparaître que les écarts entre les masses volumiques calculées, massiques ou volumiques, et les masses volumiques mesurées sont de l'ordre de grandeur du coefficient de variation des masses volumiques mesurées. Il conviendra dans tous les cas – et selon l'application – d'en évaluer l'impact sur les calculs ultérieurs (taux de compaction, porosité, ...).

**ANNEXE 3****Fiches matières premières**

<b>Produits</b>	<b>Fonction</b>
DCCNa ACL® 56	Source de Chlore
TEXAPON® K 12 G	Tensioactif
TEXAPON® K 12 P	
NIKKOL KLS®	
GEROPON® T36	
GENAPOL® T250	
Bicar® Tec	
Acide adipique	
VIVASOL®	Délitant

### IDENTIFICATION

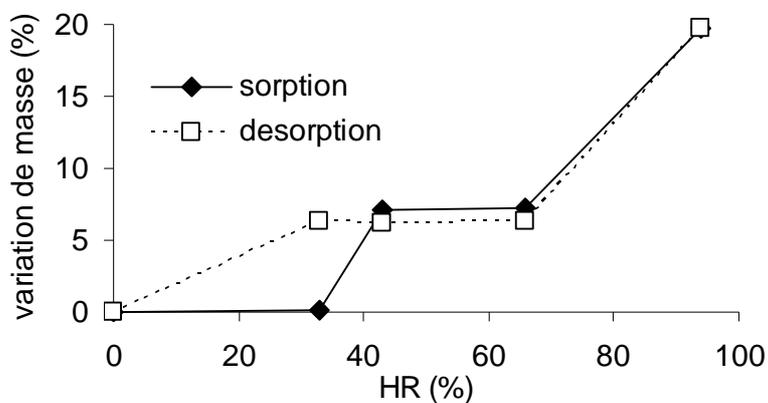
<b>Nom :</b> Dichloroisocyanurate de sodium dihydraté, grain fin	
<b>Nom commercial :</b> DCCNa ACL® 56	<b>Masse moléculaire :</b> 256 g/mole
<b>Formule :</b> C <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Na, 2 (H <sub>2</sub> O) 	<b>Fournisseur :</b> OxyChem (U.S.A)

### PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

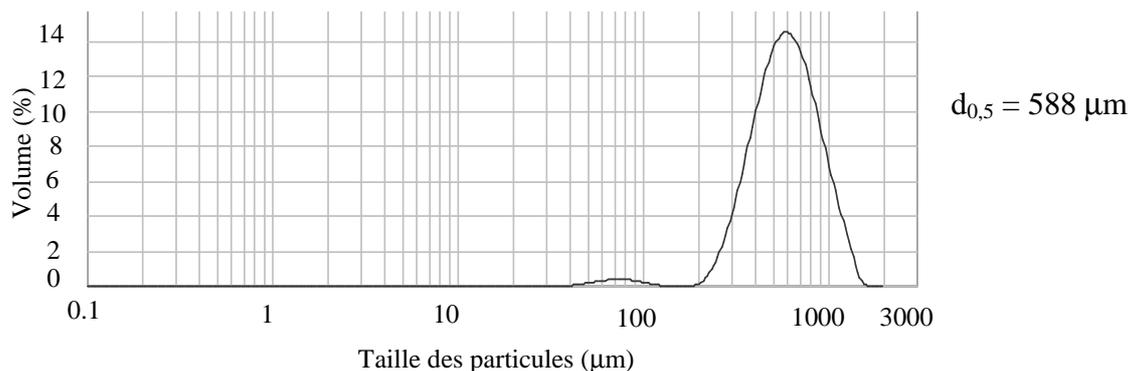
**Température de fusion:** 240°C

**Solubilité :** 25 g dans 100 mL d'eau à 20°C

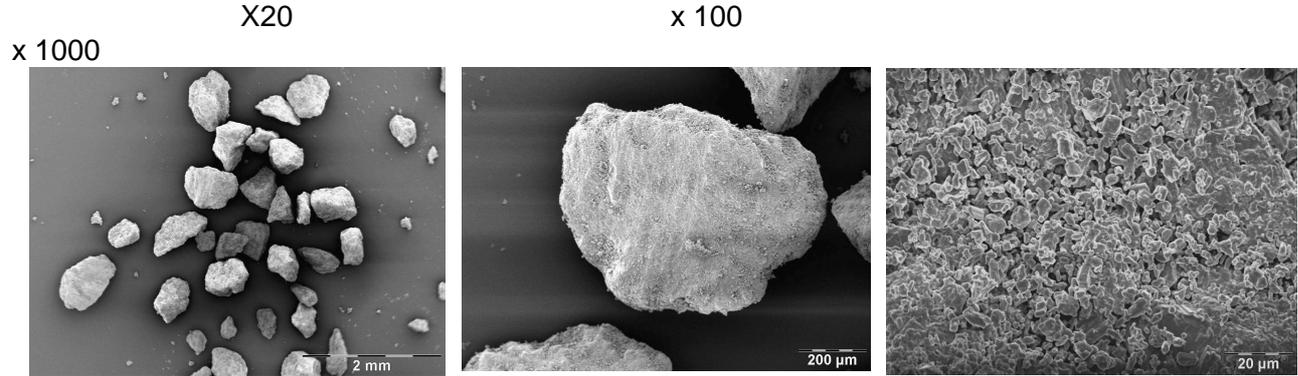
*Comportement à l'humidité*



**Granulométrie**



**Morphologie (observation M.E.B.)**



**Surface spécifique** :  $1,434 \pm 0,148 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

**Masses volumiques**

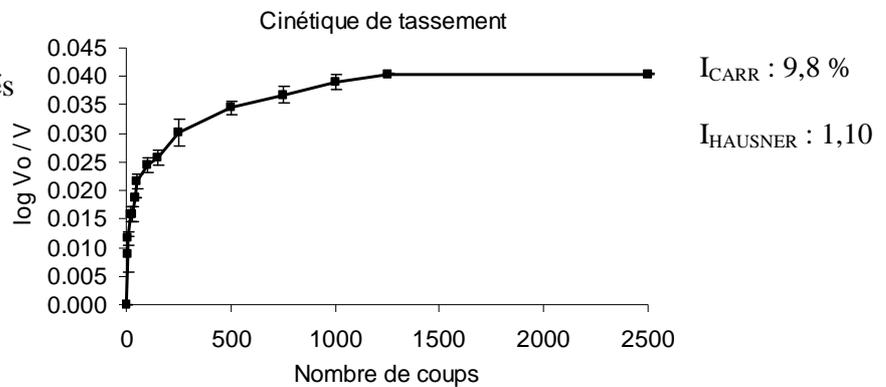
- Masse volumique pycnométrique :  $2,001 \pm 0,002 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$
- Masse volumique vrac :  $0,930 \pm 0,002 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$
- Masse volumique tassée :  $1,040 \pm 0,002 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

**Propriétés rhéologiques**

**Aptitude à l'écoulement**

Débit :  $40,02 \pm 1,00 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$   
 Angle de repos :  $18 \pm 1 \text{ degrés}$

**Aptitude au tassement**

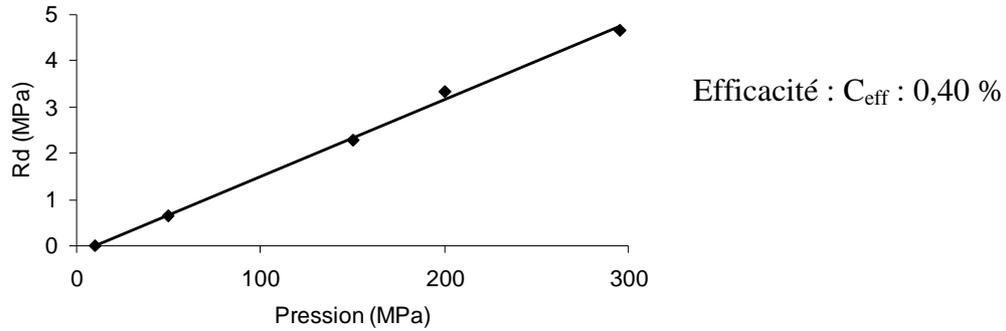


**Densification**

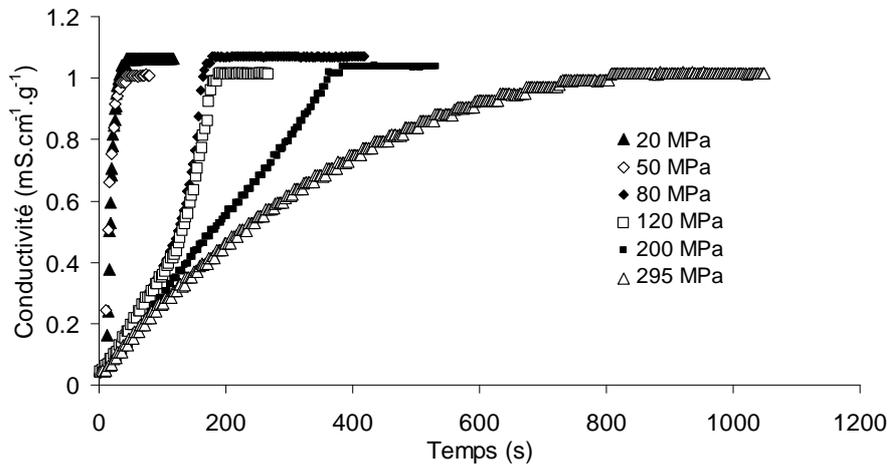
$C_T : 4,92 \pm 0,58 \%$       **Gamme de comprimabilité** : [10-295] MPa  
 $P_y : 120 \pm 10 \text{ MPa}$       **Mode de déformation** : fragmentaire

**PROPRIETES DES COMPACTS**

*Propriétés mécaniques*



*Profils de dissolution*



2006 F. CHANTRAINE	FICHE DE RENSEIGNEMENTS	Page n° 1/3
	<b>TEXAPON® K12 G</b>	

### IDENTIFICATION

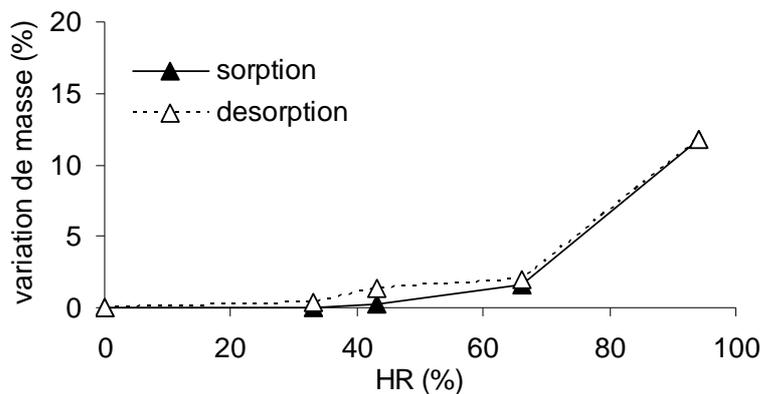
<b>Nom :</b> Lauryl sulfate de sodium granulé	
<b>Nom commercial :</b> TEXAPON® K12 G	<b>Masse moléculaire :</b> 288 g/mole
<b>Formule :</b> C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NaO <sub>4</sub> S	<b>Fournisseur :</b> Cognis (France)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}^- \text{Na}^+$	<b>Fonction :</b> Tensioactif anionique

### PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

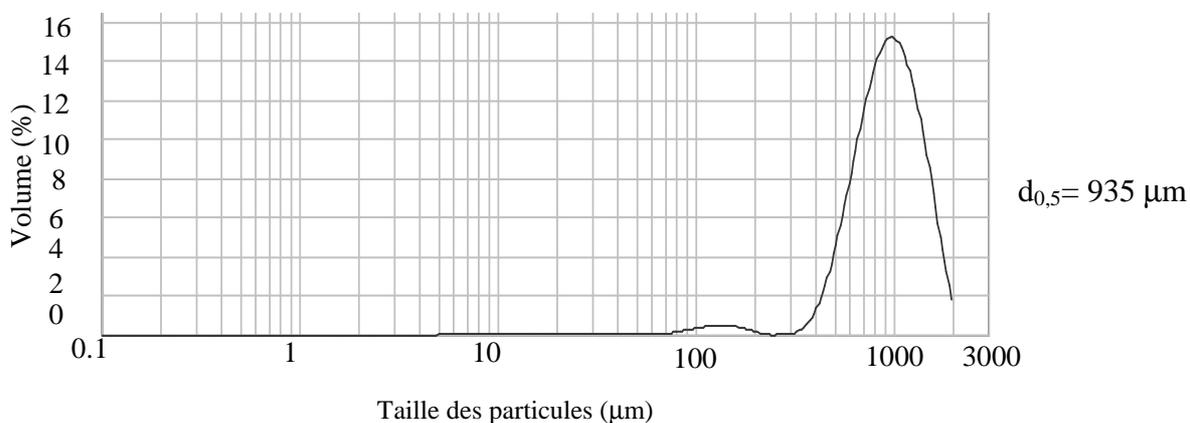
**Température de fusion :** 204-207°C

**Solubilité :** 10 g dans 100 mL d'eau à 20°C

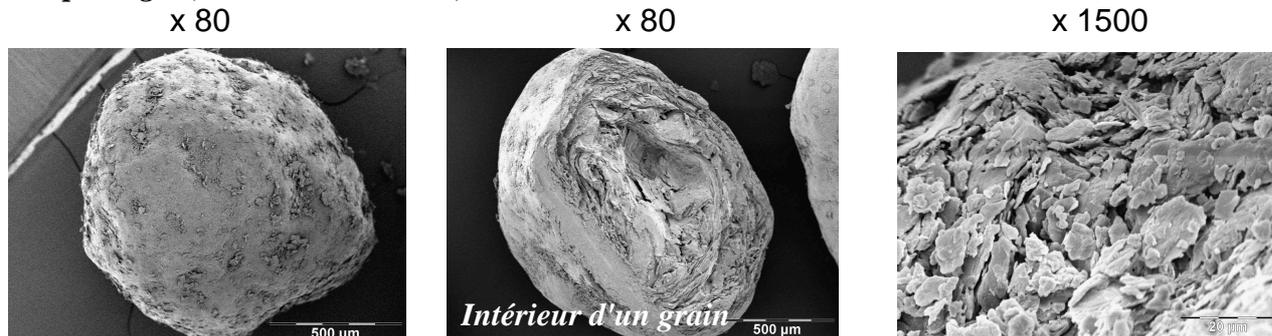
#### Comportement à l'humidité



#### Granulométrie



**Morphologie (observation M.E.B.)**



**Surface spécifique** :  $0,195 \pm 0,054 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

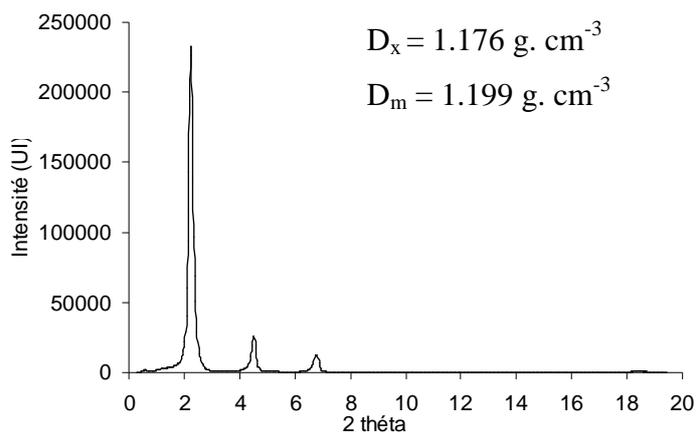
**Masses volumiques**

Masse volumique pycnométrique :  $1,159 \pm 0,001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0,677 \pm 0,007 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique tassée :  $0,720 \pm 0,005 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

**Densité cristalline (fiche 00-0039-1996)**



$D_x = 1.176 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

$D_m = 1.199 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Structure : Monoclinique

$a = 8,17$

$b = 5,15$

$c = 38,76$

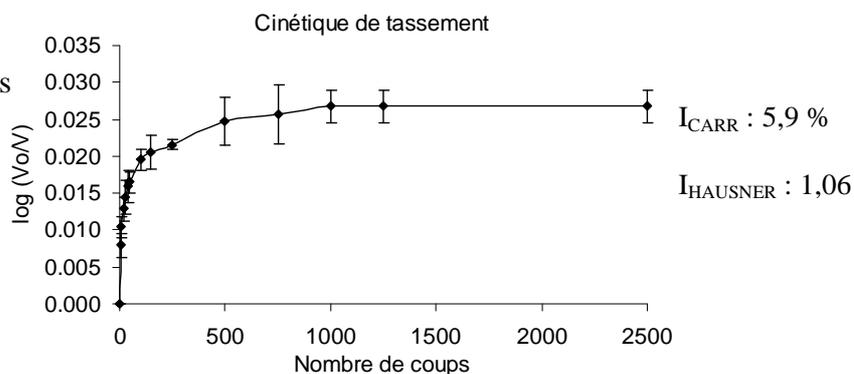
**Propriétés rhéologiques**

**Aptitude à l'écoulement**

Débit :  $26,50 \pm 2,00 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$

Angle de repos :  $14 \pm 2 \text{ degrés}$

**Aptitude au tassement**



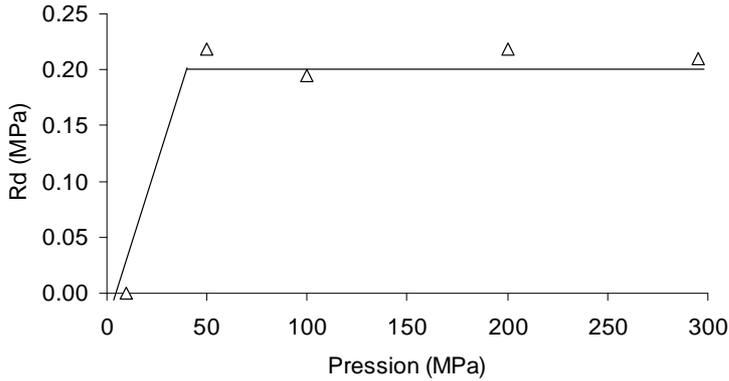
**DENSIFICATION**

$C_T$  : 19,0 ± 0,5 %      *Gamme de comprimabilité* : [10-295] MPa

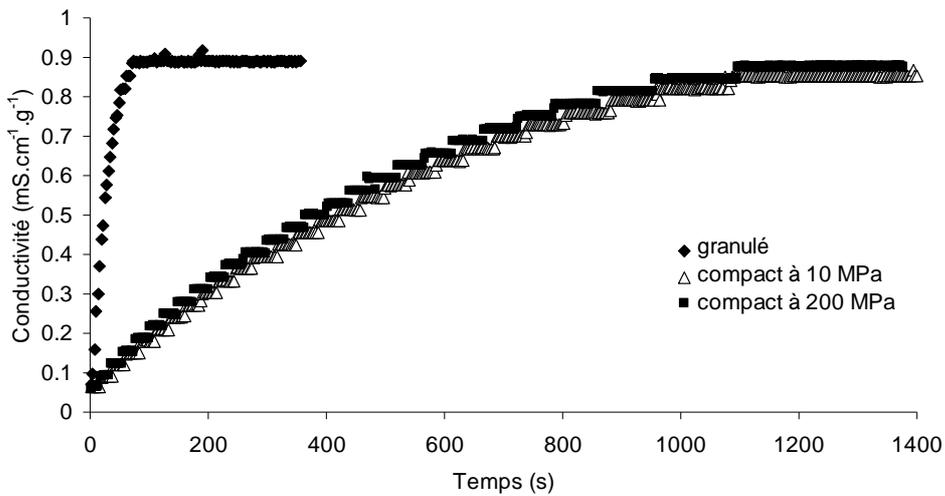
$P_y$  : 77 ± 10 MPa      *Mode de déformation* : élasto-plastique

**PROPRIETES DES COMPACTS**

*Propriétés mécaniques*



*Profils de dissolution*



**IDENTIFICATION**

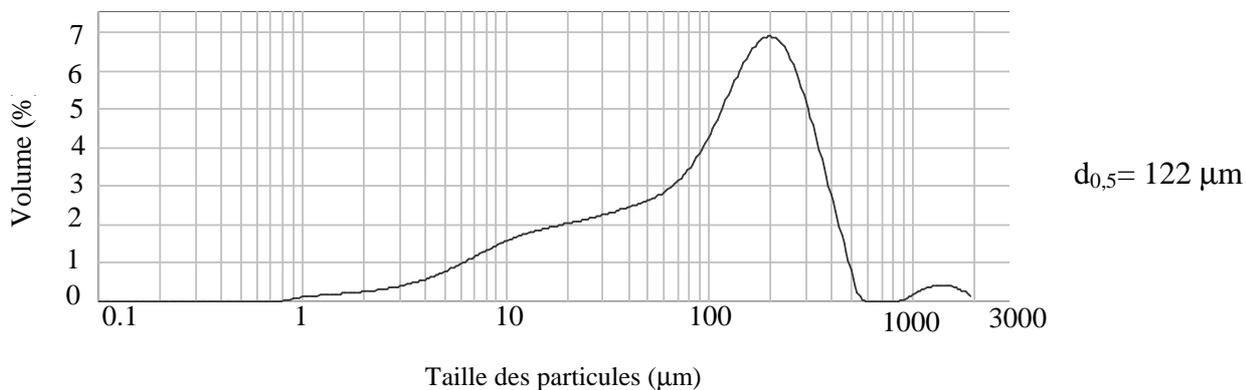
<b>Nom :</b> Lauryl sulfate de sodium poudre	
<b>Nom commercial :</b> TEXAPON® K12 P	<b>Masse moléculaire :</b> 288 g/mole
<b>Formule :</b> C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NaO <sub>4</sub> S  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{O}^- \text{Na}^+$	<b>Fournisseur :</b> Cognis (France)
	<b>Fonction :</b> Tensioactif anionique

**PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES**

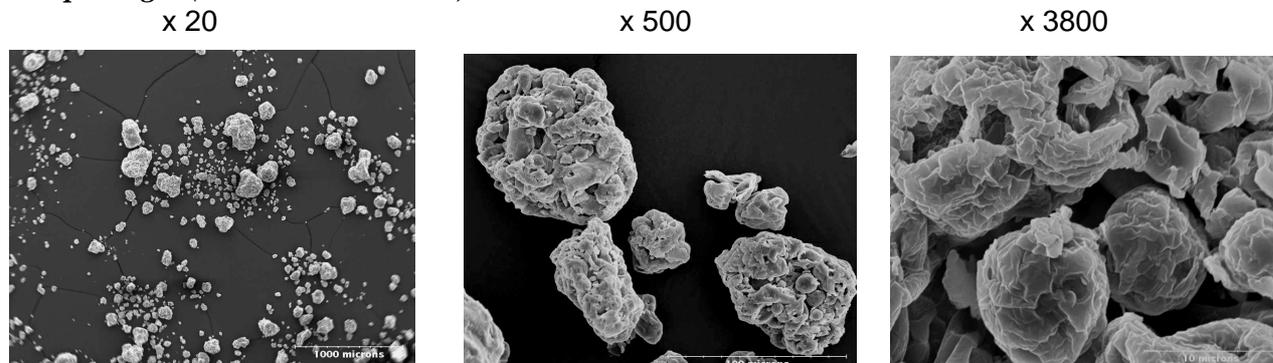
**Température :** T<sub>fusion</sub> : 204-207°C

**Solubilité :** 10 g dans 100 mL d'eau à 20°C

**Granulométrie**



**Morphologie (observation M.E.B.)**



**Surface spécifique** :  $0,902 \pm 0,012 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

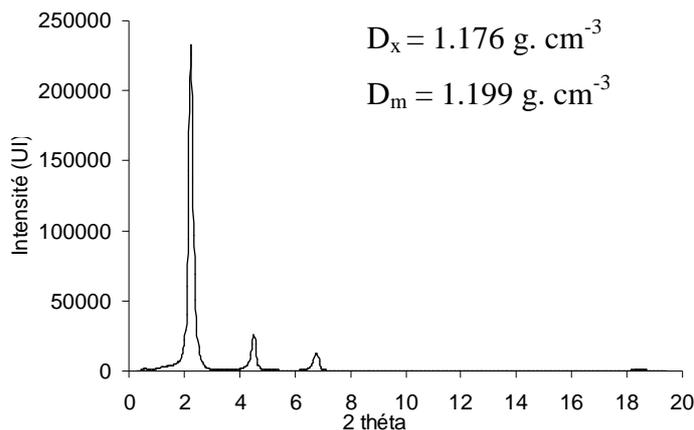
**Masses volumiques**

Masse volumique pycnométrique :  $0,186 \pm 0,001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0,278 \pm 0,005 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique tassée :  $0,320 \pm 0,001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

**Densité cristalline** (fiche 00-0039-1996)



$D_x = 1.176 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

$D_m = 1.199 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Structure : Monoclinique

$a = 8,17$

$b = 5,15$

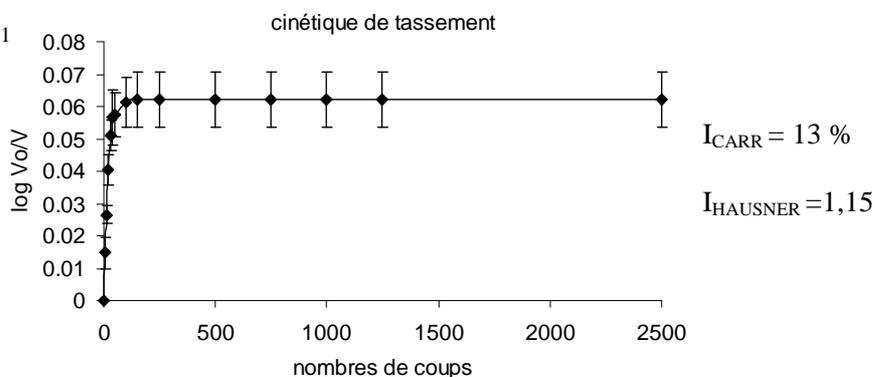
$c = 38,76$

**Propriétés rhéologiques**

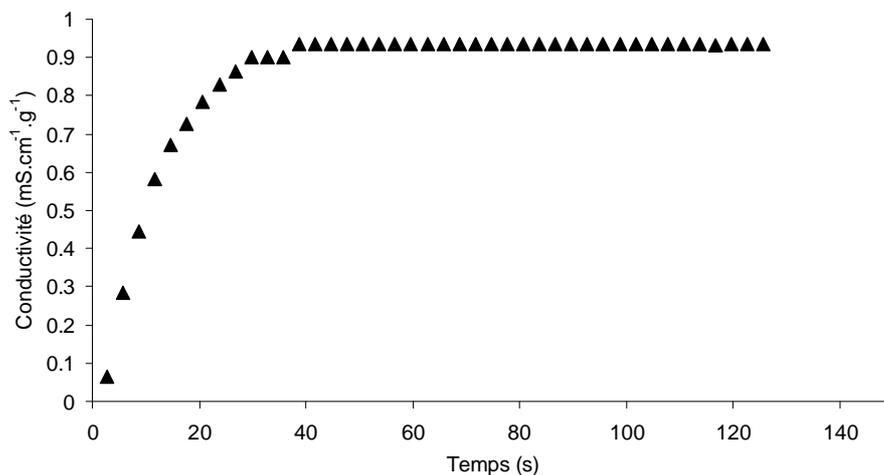
*Aptitude à l'écoulement*

Débit forcé :  $11,38 \pm 2,00 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$   
(vibration : 5)

*Aptitude au tassement*



**Profil de dissolution**



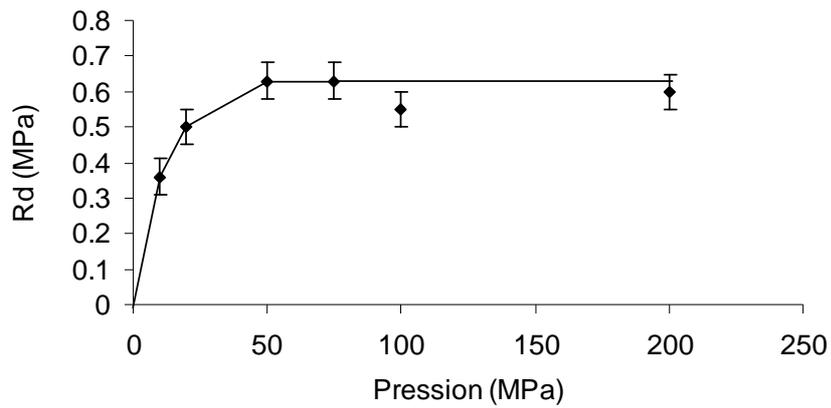
**Densification**

$C_T$  :  $45 \pm 2$  %      **Gamme de comprimabilité** : [10-295] MPa

$P_y$  :  $75 \pm 15$  MPa      **Mode de déformation** : élasto-plastique

**PROPRIETES DES COMPACTS**

**Propriétés mécaniques**



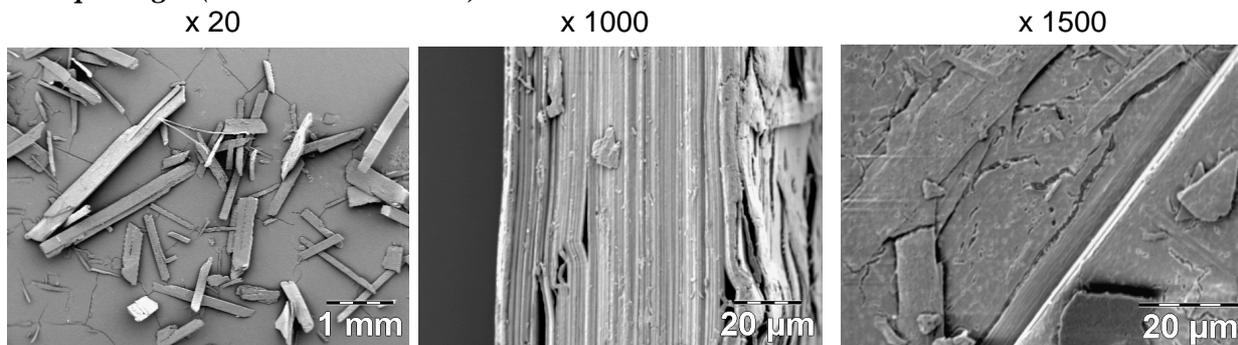
2006 F. CHANTRAINE	FICHE DE RENSEIGNEMENTS	Page n° 1/1
	<b>NIKKOL KLS®</b>	

### IDENTIFICATION

<b>Nom :</b>	<b>Lauryl sulfate de potassium</b>	
<b>Nom commercial :</b>	Nikkol KLS®	<b>Masse moléculaire :</b> 304 g/mole
<b>Formule :</b>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> NaO <sub>4</sub> K	<b>Fournisseur :</b> Nikko Chemicals Co, Ltd (Japon)
		<b>Fonction :</b> Tensioactif anionique
	$\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{S}-\text{O}^- \text{K}^+ \\   \\ \text{O} \end{array}$	

### PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

#### *Morphologie (observation M.E.B.)*



**Surface spécifique :**  $2,257 \pm 0,233 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

#### *Masses volumiques*

Masse volumique pycnométrique :  $1,246 \pm 0,002 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0.342 \pm 0.005 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

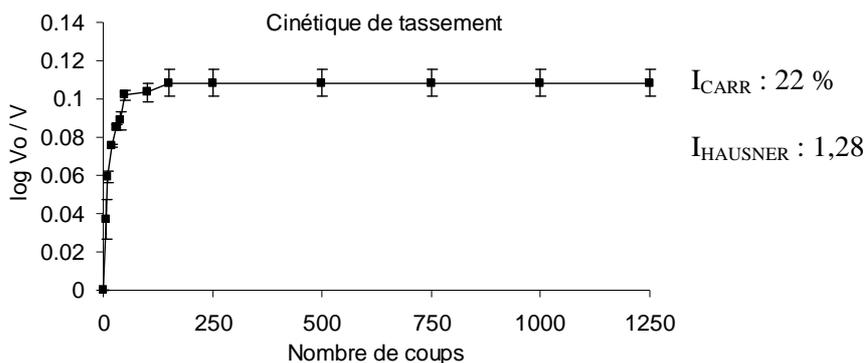
Masse volumique tassée :  $0.439 \pm 0.001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

#### *Propriétés rhéologiques*

##### *Aptitude à l'écoulement*

Débit forcé:  $1,10 \pm 0,06 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$   
(vibrations : 5)

##### *Aptitude au tassement*



2006 F. CHANTRAINE	FICHE DE RENSEIGNEMENTS	Page n° 1/2
	<b>GEROPON® T/36</b>	

### IDENTIFICATION

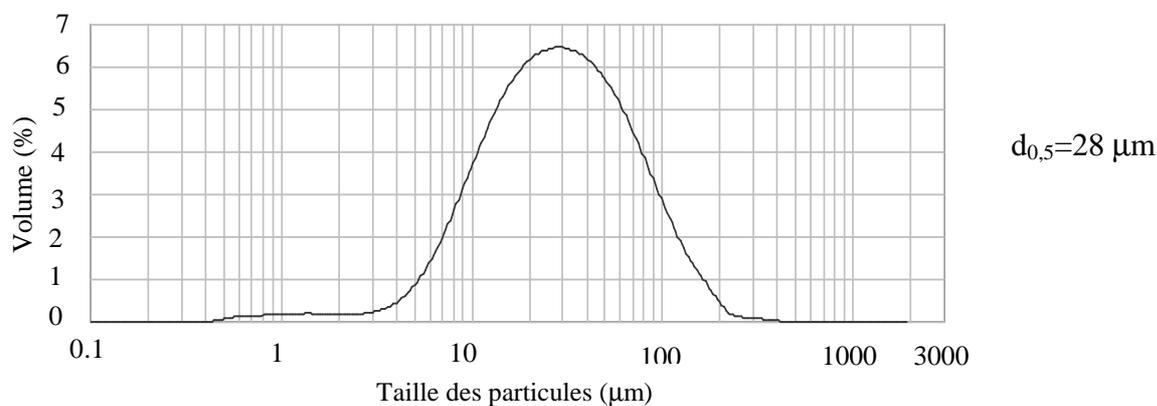
<b>Nom :</b>	<b>Polycarboxylate de sodium</b>	
<b>Nom commercial :</b>	Gerophon® T/36	<b>Fournisseur :</b> Rhodia (France)
<b>Formule :</b>	copolymère d'anhydride maléique et de di-isobutylène	<b>Fonction :</b> Tensioactif anionique

### PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

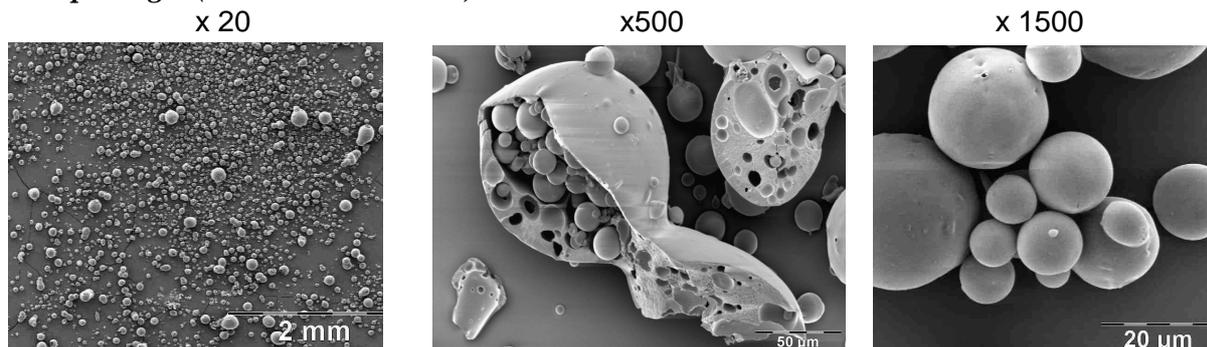
**Température de fusion :** 230°C

**Solubilité :** 3 à 10 g dans 100 mL d'eau à 20°C

**Granulométrie**



**Morphologie (observation M.E.B.)**



**Surface spécifique :**  $1,700 \pm 0,025 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$

**Masses volumiques**

Masse volumique pycnométrique :  $1,394 \pm 0,002 \text{ g.cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0,270 \pm 0,001 \text{ g.cm}^{-3}$

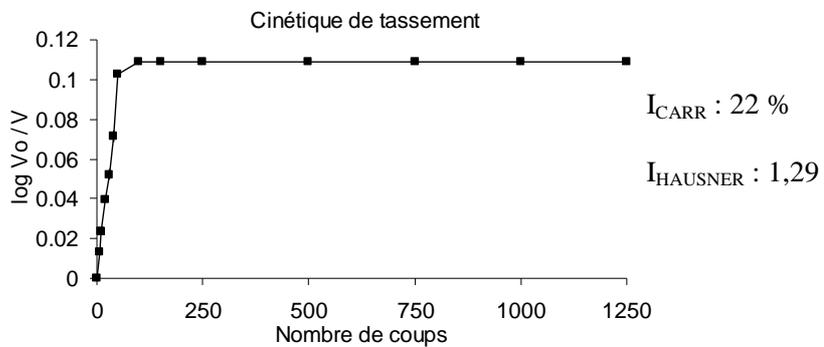
Masse volumique tassée :  $0,347 \pm 0,001 \text{ g.cm}^{-3}$

**Propriétés rhéologiques**

*Aptitude à l'écoulement*

Débit :  $20,60 \pm 1,00 \text{ g.s}^{-1}$   
(vibrations : 5)

*Aptitude au tassement*



2006 F. CHANTRAINE	FICHE DE RENSEIGNEMENTS	Page n° 1/2
	<b>GENAPOL T250®</b>	

### IDENTIFICATION

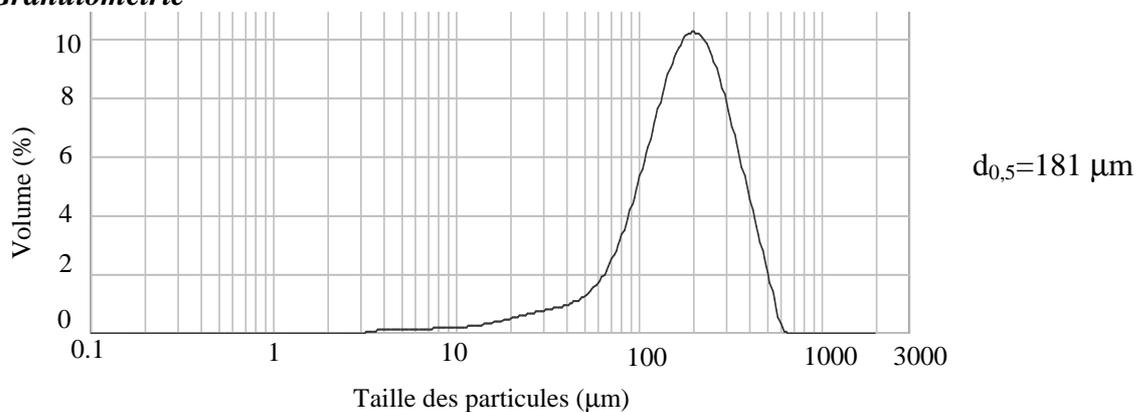
<b>Nom :</b>	<b>Ether polyglycolique d'alcool gras avec 25 OE</b>	
<b>Nom commercial :</b>	Genapol T 250®	<b>Fournisseur :</b> Clariant (Allemagne)
<b>Formule :</b>	Ether polyglycolique d'alcool gras (C16-C18)	<b>Fonction :</b> Tensioactif non ionique

### PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

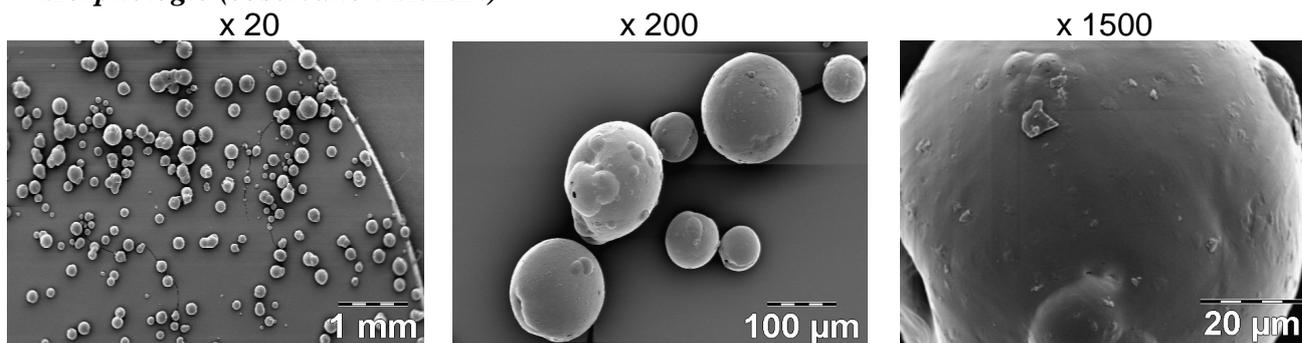
**Température de fusion :** 270°C

**Solubilité :** 3 à 10 g dans 100 mL d'eau à 20°C

#### **Granulométrie**



#### **Morphologie (observation M.E.B.)**



**Surface spécifique :**  $0,072 \pm 0,003 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

#### **Masses volumiques**

Masse volumique pycnométrique :  $1,135 \pm 0,001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0,601 \pm 0,007 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique tassée :  $0,657 \pm 0,005 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

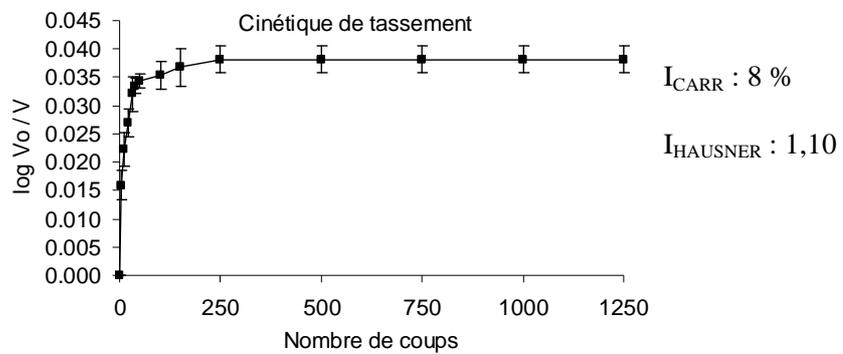
**Propriétés rhéologiques**

*Aptitude à l'écoulement*

Débit :  $25,00 \pm 2,00 \text{ g.s}^{-1}$

Angle de repos :  $0 \pm 0$  degrés

*Aptitude au tassement*



2006 F. CHANTRAINE	<b>FICHE DE RENSEIGNEMENTS</b>	Page n° 1/2
	<b>Bicar® Tec</b>	

### IDENTIFICATION

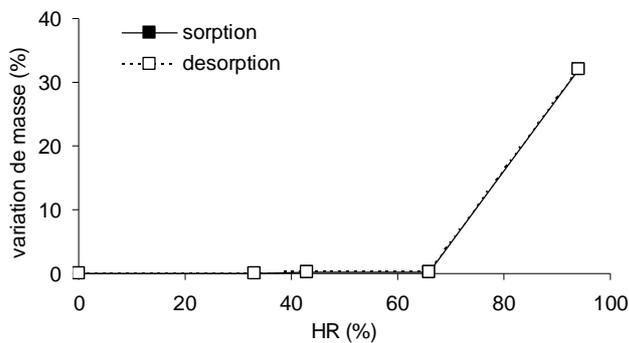
<b>Nom :</b> Bicarbonate de sodium 0-50	
<b>Nom commercial :</b> Bicar® Tec	<b>Masse moléculaire :</b> 84 g/mole
<b>Formule :</b> NaHCO <sub>3</sub>  $\text{Na}^+ \quad \text{O} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{O} \\ \text{---} \text{OH} \end{array}$	<b>Fournisseur :</b> Solvay (France)
	<b>Fonction :</b> Agent alcalin

### PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

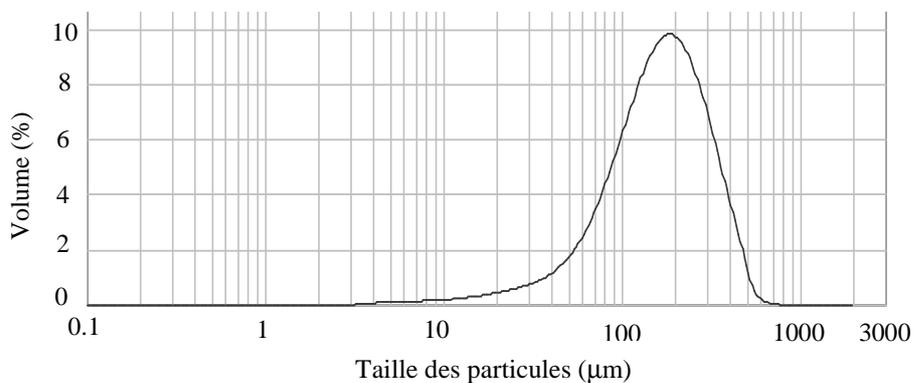
**Température de fusion :** 270°C

**Solubilité :** 9,6 g dans 100 mL d'eau à 20°C

*Comportement à l'humidité*



**Granulométrie**



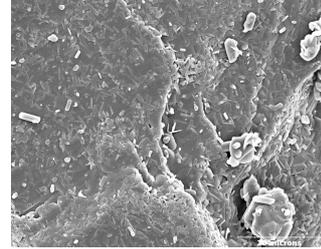
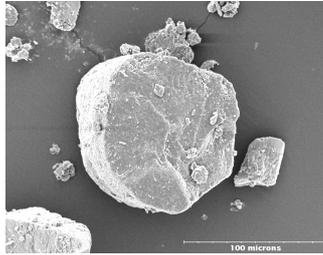
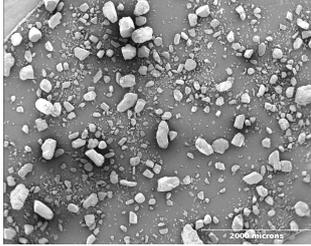
$d_{0,5}=165 \mu\text{m}$

**Morphologie (observation M.E.B.)**

x 20

x500

x 1500



**Surface spécifique** :  $0,100 \pm 0,023 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$

**Masses volumiques**

Masse volumique pycnométrique :  $2,217 \pm 0,001 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0,138 \pm 0,022 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Masse volumique tassée :  $0,417 \pm 0,005 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

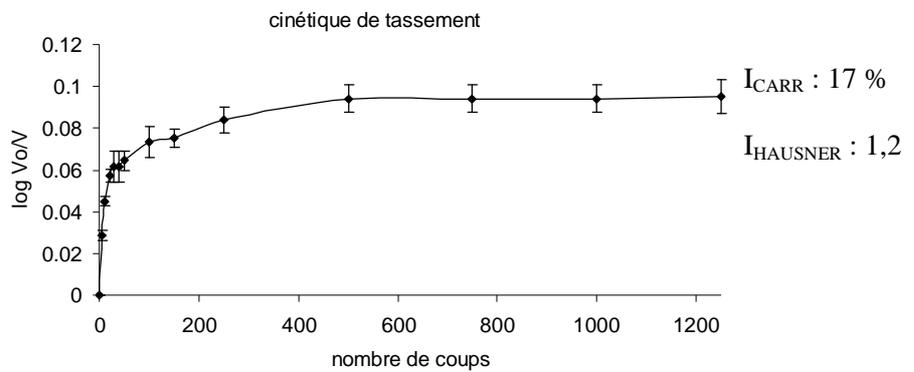
**Propriétés rhéologiques**

**Aptitude à l'écoulement**

Débit :  $55,72 \text{ g} \cdot \text{s}^{-1}$

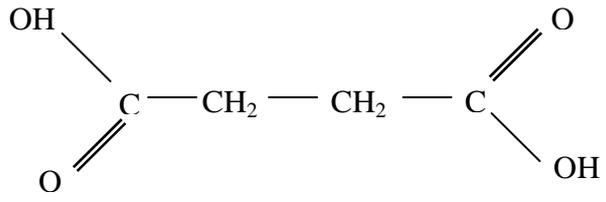
Angle de repos : 17 degrés

**Aptitude au tassement**



2006 F. CHANTRAINE	<b>FICHE DE RENSEIGNEMENTS</b>	Page n° 1/2
	<b>Acide adipique</b>	

### IDENTIFICATION

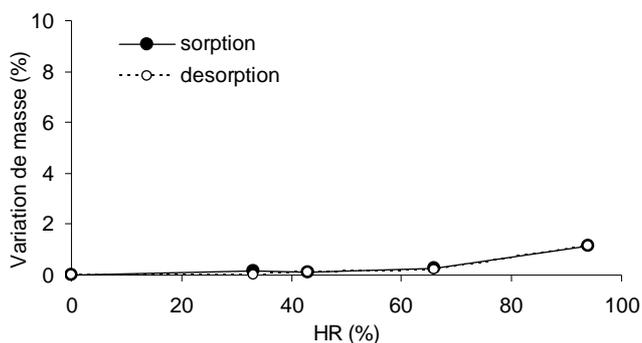
<b>Nom :</b> Acide adipique	
<b>Nom commercial :</b> Adipic Acid – Dry Recristallised	<b>Masse moléculaire :</b> 146 g/mole
<b>Formule :</b> : C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> (COOH) <sub>2</sub>	<b>Fournisseur :</b> Dupont (R-U)
	<b>Fonction :</b> Agent acide

### PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

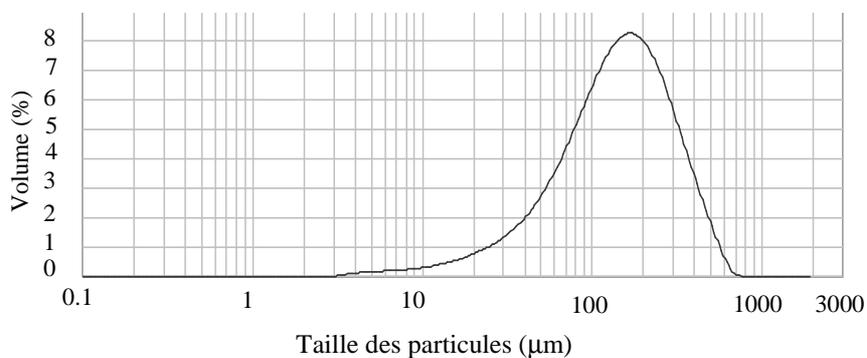
**Température de fusion :** 152°C

**Solubilité :** 1,44 g dans 100 mL d'eau à 20°C

*Comportement à l'humidité*

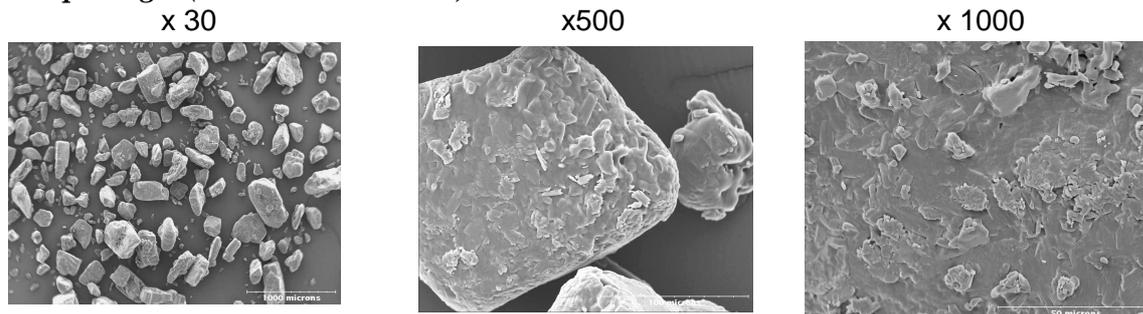


**Granulométrie**



$d_{0,5} = 145 \mu\text{m}$

**Morphologie (observation M.E.B.)**



**Surface spécifique** :  $0,622 \pm 0,006 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$

**Masses volumiques**

Masse volumique pycnométrique : 1,354  
 $\pm 0,001 \text{ g.cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0,680 \pm 0,003 \text{ g. cm}^{-3}$

Masse volumique tassée :  $0,778 \pm 0,002 \text{ g. cm}^{-3}$

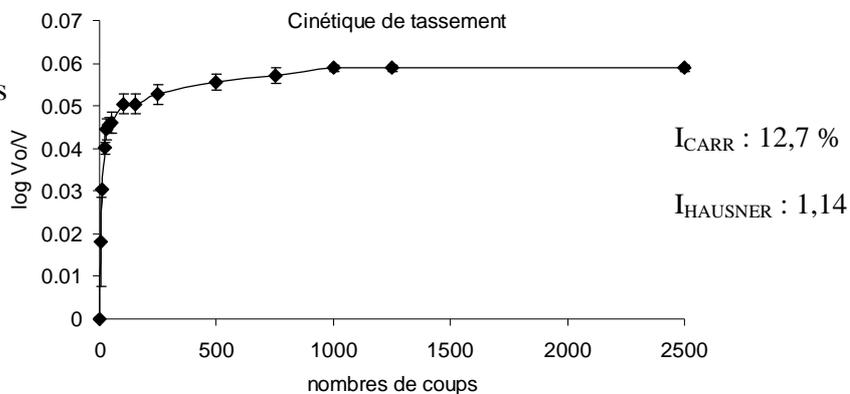
**Propriétés rhéologiques**

**Aptitude à l'écoulement**

Débit :  $28,36 \pm 1,00 \text{ g.s}^{-1}$

Angle de repos :  $15 \pm 1 \text{ degrés}$

**Aptitude au tassement**



**IDENTIFICATION**

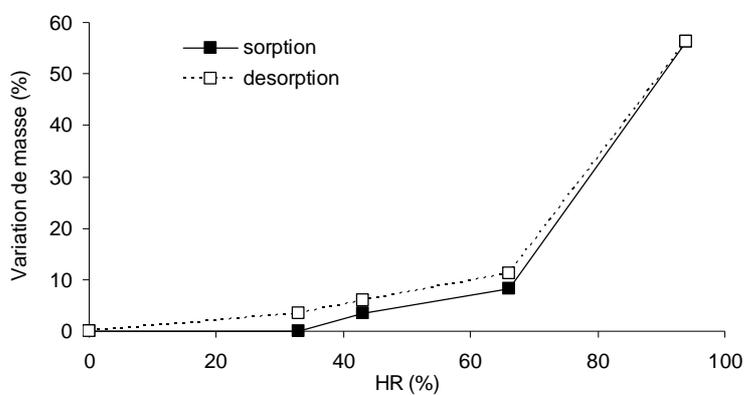
<b>Nom :</b> Croscarmellose Sodique	
<b>Nom commercial :</b> Vivasol®	<b>Masse moléculaire :</b> 90 000 – 700 000 g/mole
<b>Formule :</b> (C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub> Na <sub>2</sub> ) <sub>n</sub>	<b>Fournisseur :</b> Rettenmaier (Allemagne)
	<b>Fonction :</b> Désintégrant

**PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES**

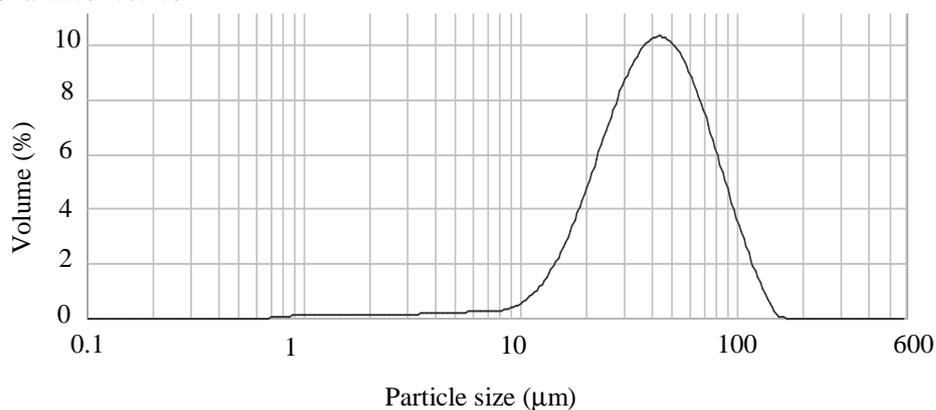
**Température de fusion :** 227 °C

**Solubilité :** < 0,01 g dans 100 mL d'eau à 20°C

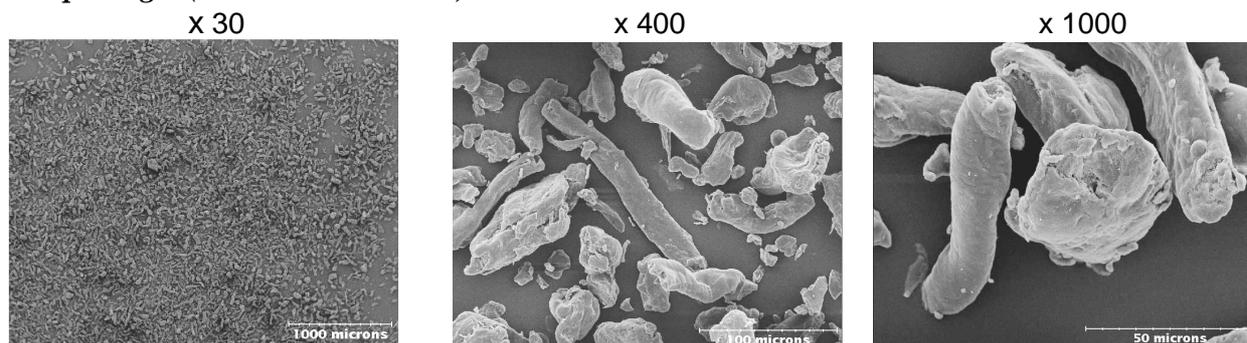
*Comportement à l'humidité*



**Granulométrie**



**Morphologie (observation M.E.B.)**



**Surface spécifique** :  $0,605 \pm 0,007 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$

**Masses volumiques**

Masse volumique pycnométrique :  $1,578 \pm 0,001 \text{ g.cm}^{-3}$

Masse volumique vrac :  $0,552 \pm 0,003 \text{ g. cm}^{-3}$

Masse volumique tassée :  $0,711 \pm 0,006 \text{ g. cm}^{-3}$

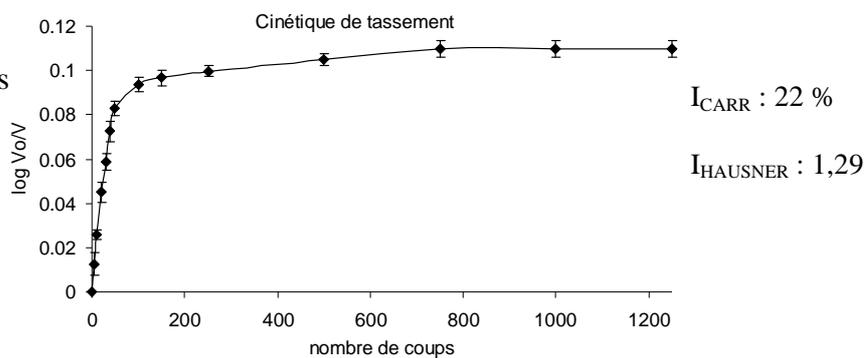
**Propriétés rhéologiques**

*Aptitude à l'écoulement*

Débit :  $9,50 \pm 2,00 \text{ g.s}^{-1}$

Angle de repos :  $18 \pm 2 \text{ degrés}$

*Aptitude au tassement*



## **ANNEXE 4**

### **FICHES RECAPITULATIVES D'ANALYSE ENERGETIQUE DES FORMULES MODELES**

P (MPa)	masse (g)	CT (%)	MCW (J/g)	ThCW (J/g)	PW(J/g)	FCW (J/g)	TCW (J/g)	EW (J/g)	NCW (J/g)	BW (J/g)	Rd (MPa)
19	1,137	3,810	2,6731	2,3829	0,2902	0,3957	1,9872	0,0440	1,9433	0,0000	0,000
31	1,137	2,804	5,0754	4,5812	0,4942	1,8114	2,7698	0,0879	2,6819	0,0000	0,000
72	1,125	3,774	13,1564	11,9733	1,1831	6,5956	5,3778	0,2133	5,1644	0,0006	0,19
108	1,145	2,804	20,3170	19,0568	1,2603	11,1703	7,8865	0,4017	7,4847	0,0017	0,36
128	1,125	2,830	26,2098	24,1778	2,0320	14,7911	9,3867	0,5244	8,8622	0,0015	0,55
242	1,154	2,830	50,2877	46,8371	3,4506	30,0000	16,8371	1,8544	14,9827	0,0028	0,73

P (MPa)	h (mm)	ρ (%)	ε (%)
0	10	61,8	38,2
19	7,78	64,3	35,7
31	7,43	74,2	25,8
72	7,04	82,3	17,7
108	6,86	86,8	13,2
128	6,61	88,6	11,4
242	6,54	91,4	8,6

**Formule modèle avec 2 % de SDS**

CT (%) 3,14 ± 0,50

R1 (%) 93,4

R'1 (%) 6,6

R2 (%) 33,3

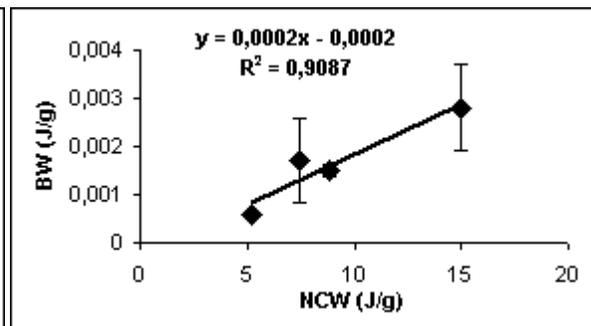
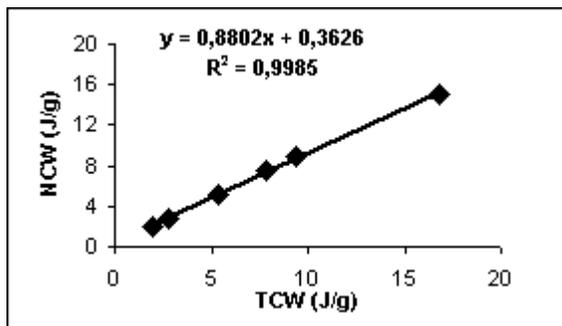
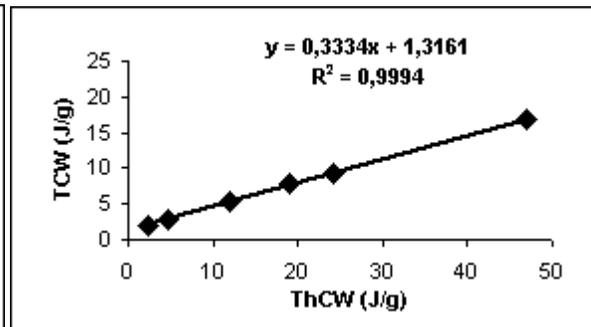
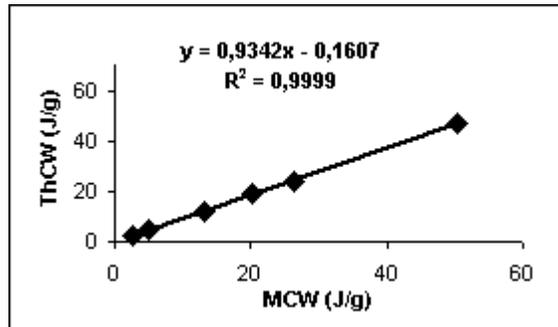
R'2 (%) 66,7

R3 (%) 88,0

R'3 (%) 12,0

Ceff (%) 0,02

Py (MPa) 49 ± 6

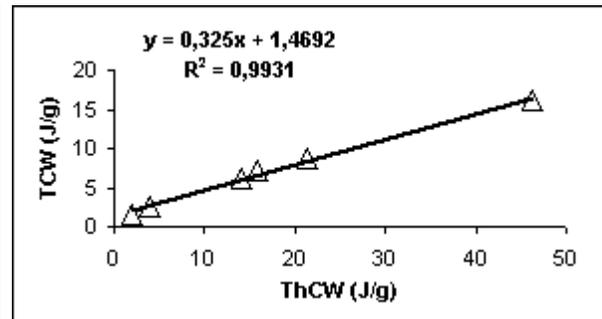
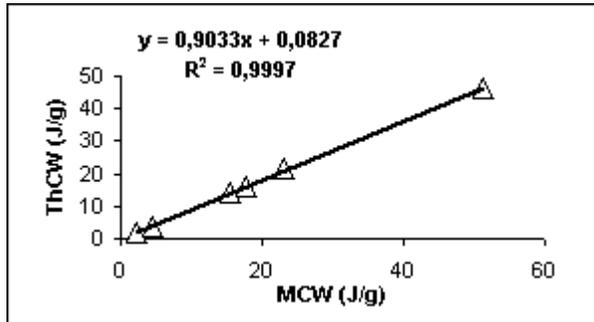


P (MPa)	masse (g)	CT (%)	MCW (J/g)	ThCW (J/g)	PW(J/g)	FCW (J/g)	TCW (J/g)	EW (J/g)	NCW (J/g)	BW (J/g)	Rd (MPa)
15	1,094	2,885	2,1811	1,9371	0,2440	0,4112	1,5260	0,0183	1,5077		
28	1,083	3,810	4,6371	4,0074	0,6297	1,3850	2,6223	0,0462	2,5762	0,0003	0,07
79	1,101	3,704	15,3878	14,1599	1,2280	7,8837	6,2761	0,2997	5,9764	0,0011	0,39
85	1,090	3,738	17,6078	15,9633	1,6445	8,7798	7,1835	0,2477	6,9358	0,0008	0,43
111	1,103	2,778	23,1877	21,4687	1,7189	12,6564	8,8123	0,4170	8,3953	0,0023	0,66
217	1,095	4,630	51,4064	46,3014	5,1050	30,1644	16,1370	1,3607	14,7763	0,0179	2,44

P (MPa)	h (mm)	ρ (%)	ε (%)
0	10	55,9	44,1
15	8,93	63,2	36,8
28	7,5	72,9	27,1
79	6,8	83,2	16,8
85	6,69	83,6	16,4
111	6,63	86,3	13,8
217	6,1	91,4	8,7

**Formule modèle sans SDS**

CT (%) 3,59 ± 0,68



R1 (%) 90,3

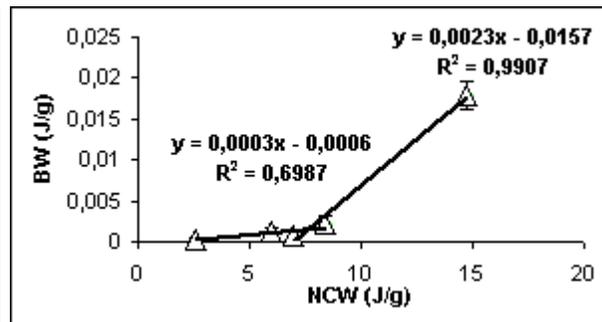
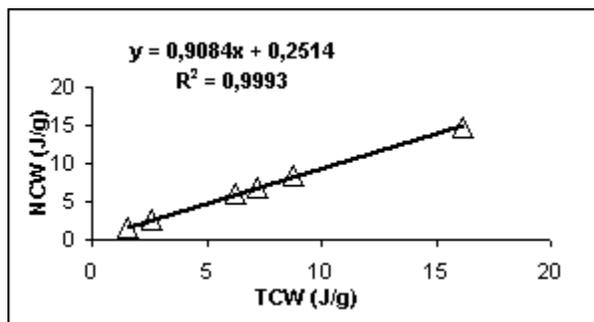
R'1 (%) 9,7

R2 (%) 32,5

R'2 (%) 67,5

R3 (%) 90,8

R'3 (%) 9,2



Ceff (%) 0,03 et 0,23

Py (MPa) 89 ± 9

## ANNEXE 5

## NORME NF EN 1276\*

## POUR L'HOMOLOGATION DES DESINFECTANTS

Référence de la norme	Indice de la norme	Activité attendue
<p><b>NF EN 1276 / NF T 72-173 / conditions de propreté / 20°C / 5 min</b></p> <p>Antiseptiques et désinfectants chimiques utilisés dans le domaine de l'agro-alimentaire, l'industrie et dans les domaines domestiques et collectivités. Essai quantitatif de suspension pour l'évaluation de l'activité bactéricide; Méthode d'essai et prescriptions (phase 2 / étape 1)</p> <p>05/07/1997</p>	<p><i>Enterococcus hirae</i> ATCC 8043 <i>Escherichia coli</i> ATCC 10536 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538</p> <p>5min 20°C 10<sup>5</sup> Albumine bovine 0.3 g/L</p>	<p>Bactéricide sauf mycobactéricidie appliquée aux surfaces en présence de résidus faibles de matières organiques en 5 min à 20°C (test in vitro)</p>
<p><b>NF EN 1276 / NF T 72-173 / conditions de saleté / 20°C / 5 min</b></p> <p>Antiseptiques et désinfectants chimiques utilisés dans le domaine de l'agro-alimentaire, l'industrie et dans les domaines domestiques et collectivités. Essai quantitatif de suspension pour l'évaluation de l'activité bactéricide; Méthode d'essai et prescriptions (phase 2 / étape 1)</p> <p>05/10/1997</p>	<p><i>Enterococcus hirae</i> ATCC 8043 <i>Escherichia coli</i> ATCC 10536 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538</p> <p>5min 20°C 10<sup>5</sup> Albumine bovine 3 g/L</p>	<p>Bactéricide sauf mycobactéricidie appliquée aux surfaces en présence de matières organiques en 5 min à 20°C (test in vitro)</p>

\* Tableau d'activité des normes: [http:// prodhvbase.chu-lyon.fr/thesaurus/norme.asp](http://prodhvbase.chu-lyon.fr/thesaurus/norme.asp), consulté le 19/04/2006

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abebe** Abebe A. Méthodologie de formulation : application au cas particulier d'une forme effervescente de paracétamol. Thèse de doctorat d'université, Grenoble : Université de Grenoble, 1998, 241 p.
- Ahlneck** Ahlneck C. Alderborm G. Moisture adsorption and tableting. II. The effect on tensile strength and air permeability of the relative humidity during storage of tablets of 3 crystalline materials. *Int. J. Pharm.*, 1989, 56, 143-150.
- Allen** Allen T. Granulométrie. *Tech. de l'Ingénieur*, 1988, 1040, 1-26.
- Alvarez-Lorenzo** Alvarez-Lorenzo C., Gomez-Amoza J.L., Martinez-Pacheco R., Souto C., Concheiro A. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. *Int. J. Pharm.*, 2000, 197, 107-116.
- Ando** Ando H., Ihii M., Kayano M., Watanabe S. Effect of cristallization of Theophylline on physical properties of tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1995, 21, 19, 2227-2237.
- Armstrong** Armstrong N.A., Haines-Nutt R.F. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1972, 24, 135-136.
- Armstrong N.A., Haines-Nutt R.F. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Powder Technol.*, 1974, 9, 5-6, 287-290.
- Belloin** Belloin J.C. Chap. II : Les composants d'un détergent. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome, Etude FAO Production et Santé animales 117, 1993.
- Binstock** Binstock G.B., Cummings B., Kenkare D., Kinscherf K.M., Phillips S.M. Automatic dishwashing detergent tablets. U.S. Patent 6.589.925, 8-07-2003.
- Blasey** Blasey G., Jung D., Kruse H., Schambil F. Process for preparing household detergent or cleaner shapes. U.S. Patent 6.506.720, 14-01-2003.
- Boskamp** Boskamp J.V. Cleaning compositions. U.S. Patent 6.051.545, 18-04-2000.
- Brielles** Brielles N., Chantraine F., Mondain-Monval O., Roux D., Viana M., Chulia D., Branlard P., Rubinstenn G. Detergent tablets dissolution: effect of process parameters and formulation. Formula IV: *Frontiers in Formulation Science*, Londres (U.K), 4 - 7 Juillet 2005.
- Broze** Broze G. Handbook of Detergents - Part A : Properties. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1999, 797 p.

- Brunauer** Brunauer S., Emmett P.H., Teller E. The use of low temperature Van der Waals adsorption isotherm in determining surface area. J. Amer. Chem. Soc., 1938, 60, 309-317.
- Budavari** Budavari S., O'Neil M.J., Smith A., Heckelman P.E., Index Merck, 11<sup>ème</sup> édition. Rahway (USA) : Merck and Co Inc, 1989.
- Capeci** Capeci S., Welch R.G. Compact Powdered Detergent Process Technologies. In : Showell M.S. (ed.), Powdered Detergents. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1998, 372 p.
- Carr** Carr R.L Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng., 1965, 18, 163-168.
- Carr R.L. Particle behavior storage and flow. British Chem. Eng., 1970, 15, 12, 1541-1549.
- Carstensen** Carstensen, J.T. Pharmaceutical principles of solid dosage forms. Technomic, Lancaster, PA, 1993.
- Castel** Castel B. Mise en forme des solides : Procédés et appareils. Technique de l'ingénieur, 1996, J 3 382, 1-23.
- Chantraine** Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Branlard P., Rubinstenn G., Roux D., Chulia D. Investigation on detergent compound stability: effects of relative humidity and temperature on powders and tablets properties. Colloque CPE Lyon, Stabilité des principes actifs et produits formulés, Lyon (France), 16-18 Mars 2005.
- Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Branlard P., Rubinstenn G., Roux D., Chulia D. Investigation on detergent tablet stability: from raw materials to tablet properties. Tenside Surf. Det., 2006, 02, 70-81.
- Chantraine F., Viana M., Brielles N., Mondain-Monval O., Pouget C., Branlard P., Rubinstenn G., Chulia D. Characterization of porous textures in order to explain the influence of a surfactant on the end-use properties of detergent tablets. J. Porous Mat., 2006, sous presse.
- Charpin** Charpin J., Rasneur B. Caractérisation de la texture poreuse des matériaux. Techniques de l'ingénieur, 1987, 1050, 1-20.
- Chateau** Chateau M.E. Etude de la détergence des surfaces dures : stratégies de formulation, tests de détergence et mise en forme solide. Thèse de doctorat d'université, Perpignan : Université de Perpignan, 2003, 265 p.
- Chateau M.E., Galet L., Soudais Y., Fages J. A new test for cleaning efficiency assessment of cleaners for hard surfaces. J. Surf. Det., 2004, 7, 4, 355-362.

Chateau M.E., Galet L., Soudais Y., Fages J. Processing a detergent powder formulation: Direct compression, and high shear wet granulation followed by compression. *Powder Technol.*, 2005, 157, 191-198.

**Chulia**

Chulia D. Rhéologie des poudres et préformulation. Un modèle d'étude : l'acide acétylsalicylique. Thèse de doctorat d'université, Grenoble : Université de Grenoble, 1981, 538 p.

Chulia D. Application aux poudres pharmaceutiques de méthodes d'investigation rhéologique empruntées à la mécanique des sols - A propos de l'aptitude à l'écoulement. *STP Pharma. Pr.*, 1991, 1, 5, 473-476.

Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9). *Handbook of powder technology*. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.

Chulia D. Polymorphisme, qualités d'usage, test de fonctionnalité - Application à la compression. *STP Pharma Pr.*, 2003, 13, 4, 227-235.

**Cunningham**

Cunningham J.C., Sinka I.C., Zavaliangos A. Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behaviour of powder and powder/tooling friction. *J. Pharm. Sci.*, 2004, 93, 8, 2022-2039.

**De Boer**

De Boer A.H., Bolhuis G.K., Lerk C.F., Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. *Powder Technol.*, 1978, 20, 75-82.

**Delacourte  
-Thibault**

Delacourte-Thibault A., Guyot J.C., Traisnel M. Formulation technologique des comprimés - Etablissement de fiches techniques. *Sci. Techn. Pharm.*, 1982, 11, 3, 131-140.

**Deleuil**

Deleuil M. Approche du comportement des poudres. *STP Pharma*, 1987, 8, 668-675.

Deleuil M. Sampling. In : Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. (éd.), *Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9)*, *Handbook of powder technology*. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.

**Doelker**

Doelker E. Assessment of powder compaction. In : Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y. (éd.), *Powder Technology and Pharmaceutical Processes (9)*, *Handbook of powder technology*. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier, 1994, 557 p.

**Duberg**

Duberg M., Nyström C. Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder. *Powder Technol.*, 1986, 46, 1, 67-75.

**Duckworth**

Duckworth W.H. Discussion of Ryskewitch paper by Winston Duckworth. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1953, 36, 68.

- Dupré** Dupré A. Théorie Mécanique de la Chaleur. Paris (France) : Gauthiers-Villars, 1869, 369, 484 p.
- Duquet** Duquet J.P., Vega J.L., Wevers J. Packaged unit dose of detergent and method of treating fabrics. U.S. Patent 7.022.659, 04-04-2006.
- Faguet** Faguet J.P., Puisieux F., Duchene D. Les comprimés effervescents: formulation, fabrication, contrôle. Labo-Pharma, Probl. Techn., 1977, 269, 747-758.
- Fell** Fell J.T, Newton J.M. Determination of tablets strength by the diametral-compression test. J. Pharm. Sci., 1970, 59, 5, 688-691.
- Ferrari** Ferrari F., Bertoni M., Bonferoni M.C., Ross S., Caramella C., Nyström, C. Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials. Int. J. Pharm. 1996, 136, 71-79.
- Fichtner** Fichtner F., Rasmuson A., Alderborn G. Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. J. Pharm. Sci., 2005, 292, 211-225.
- Gabaude** Gabaude C. De la poudre au comprimé : une stratégie de caractérisation pour un développement rationnel. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1999, 484 p.
- Gabaude C.M.D., Guillot M., Gautier J.C., Saudemon P., Chulia D. Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. J. Pharm. Sci. 1999, 88, 7, 725-730.
- Gabaude C., Gautier J.C., Saudemon Ph., Chulia D. Validation of a new pertinent packing coefficient to estimate flow properties of pharmaceutical powders at a very early stage, by comparison with mercury intrusion and classical flowability methods. J. Mat. Sci., 2001, 36, 1763-1773.
- Gassenmaier** Gassenmeier T., Schambil F., Millhoff J. Laundry detergent or cleaning products tablets with partial coating. U.S. Patent 6.340.664, 22-01-2002.
- Gauthier** Gauthier F., Duccini Y., Tatin J. Polymeric additives for detergent tablets. Chimica Oggi, 1999, 17, 88-92.
- Gennaro** Gennaro A.R., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>ème</sup> édition. Pennsylvania (USA) : Mack Publishing Company, 1990, 1928 p.
- Gordon** Gordon J.W. Water-softening and detergent compositions. E.P. Patent 0 838 519 A1, 29-04-1998.
- Guyot** Guyot J.C., Mathis C., Traisnel M., Verain A. Galénica 6 : poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination (formes orales solides, I). Paris (France) : Lavoisier, 1984, 371 p.

- Guyot J.C. Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. *Sci. Techn. Pharm.*, 1978, 7, 10, 551-559.
- Guyot J.C, Joiris E., Sergent E. Les sucres en compression : qualités requises et évaluation. The International Symposia organized by AvH, 4<sup>rd</sup> symposium: Which sugar for which application?, Reims (France), 27 mars 1997.
- Guyot-Hermann** Guyot-Hermann, A.M. Tablet disintegration and disintegrating agents. *S.T.P. Pharma Sci.*, 1992, 2, 445-462.
- Haere** Haere J., Gassenmeier T.O., Nitsch C., Beaujean H.J., Richter B., Moeller T. Process for preparing detergent tablets having two or more regions. U.S. Patent 6.992.056, 31-01-2006.
- Hausner** Hausner H.H. Friction conditions in mass of metal powder. *Int. J. Powder Metall*, 1967, 3, 7-13.
- Heckel** Heckel, R.W. Density-pressure relationship in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. of AIME*, 1961, 221, 671-675.
- Ho Tan Tai** Ho Tan Tai L. *Formulating Detergents and Personal Care Products: a complete guide to product development*. New-York (USA) : AOCS Press, 2000, 465 p.
- Humbert-Droz** Humbert-Droz P., Mordier D., Doelker E. Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études de préformulation. *Acta Pharm. Helv.*, 1982, 57, 136-143.
- Humbert-Droz P., Mordier D., Doelker E. Densification behavior of powder mixtures. *Acta Pharm. Tech.*, 1983, 29, 2, 69-73.
- Jenike** Jenike A.W. Storage and flow of solids. Bulletin n°26, Utah Engineering Experiment Station. Salt Lake City (USA) : 1964, (révisé n°123 , 1970).
- Johanson** Johanson J.R. The Johanson indicizer<sup>TM</sup> System vs the Jenike shear tester. *Bulk Solids Handling*, 1992, 12, 2, 237-240.
- Juppo** Juppo A.M. Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets. *Int. J. Pharm.*, 1996, 127, 95-102.
- Kachrimanis** Kachrimanis K., Nikolakakis I., Malamataris S. Tensile strength and Disintegration of Tableted Silicified Microcrystalline Cellulose: Influences of Interparticle Bonding. *J. Pharm. Sci.*, 2003, 92, 7, 1489-1501.
- Karehill** Karehill, P.G., Nyström, C. Studies on direct compression of tablets. XXII. Investigation of strength increase upon ageing and bonding mechanisms for some plastically deforming materials. *Int. J. Pharm.*, 1990, 64, 27-34.

- Kovalchuk** Kovalchuk V.I., Loglio G., Fainerman V.B., Miller R. Interpretation of surface dilational elasticity data based on an intrinsic two-dimensional interfacial compressibility model. *J. Colloid Interface Sci.*, 2004, 270, 475-482.
- Krumme** Krumme M., Schwabe L., Frömming K.-H. Development of computerised procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2000, 49, 275-286.
- Kumar** Kumar S., Parveen N., Kabir-ud-Din. Additive-induced association in unconventional systems: A case of the hydrotrope. *J. Surf. Det.*, 2005, 8, 1, 109-114.
- Kuu** Kuu, W-Y., Chilamkurti, R., Chen, C. Effect of relative humidity and temperature on moisture sorption and stability of sodium bicarbonate powder. *Int. J. Pharm.*, 1998, 166, 167-175.
- Lavoué** Lavoué J., Bégin D., Gérin M. La chimie des nettoyeurs aqueux. La substitution des solvants par les nettoyeurs aqueux - le dégraissage des métaux. Bilan de connaissances B-064, Montréal : Université de Montréal, Faculté de médecine, 2002, 128 p.
- Lawrence** Lawrence, A.S.C. The mechanism of detergence. *Chemistry and Industry*, 1961, 4, 1764-1771.
- Le Hir** Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 7<sup>ème</sup> édition . Paris (France) : Masson, 1997, 381 p.
- Lentsch** Lentsch S.E., Man V.F, Ihns D.A., Maier H.K, Schulz R.K. Combination of a non-ionic silicon surfactant and a non-ionic surfactant in a solid block detergent. U.S. Patent 6.956.019, 22-10-2005.
- Leuenberger** Leuenberger H., Rohera B.D. Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharm. Res.*, 1986, 3, 1, 12-22.
- Li** Li Q., Rudolph V., Weigl B., Earl A. Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *Int. J. Pharm.*, 2004, 280, 77-93.
- Lindberg** Lindberg, N.O. Preparation of effervescent tablets containing nicotinic acid and sodium bicarbonate. *Acta. Pharma. Suecia*, 1970, 7, 23-28.
- Lordi** Lordi, N., Shiromani, P. Mechanism of hardness of aged compacts. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1984, 10, 5, 729-752.
- Masteau** Masteau, J.C., Thomas, G. Modélisation de l'évolution de la porosité de poudres pharmaceutiques comprimées. *J. Chim. Phys.*, 1997, 94, 598-619.

- Matsunaga** Matsunaga Y., Ohta R., Bando N., Yamada H., Yuasa H., Kanaya Y. Effects of water content on physical and chemical stability of tablets containing an anticancer drug TAT-59. *Chem. Pharm. Bul.*, 1993, 41, 4, 720-724.
- M'Bali-Pemba** M'Bali-Pemba C., Chulia D. Analysis of the comprimability of particulate materials, physical and mechanical characterization of different grades of lactose. 6<sup>th</sup> Int. Conf. Pharm. Technol., Paris (France), 1992, I, 410-420.
- M'Bali-Pemba C. Fonctionnalité des matériaux particulaires : application à la comprimabilité des lactoses. Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 1994, 375 p.
- McKee** McKee R.H. Use of hydrotrope solution in industry. *Ind. Eng. Chem.*, 1946, 38, 382-384.
- Melcion** Melcion J. La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. *INRA Production Animale*, 2000, 13, 81-97.
- Mohrle** Mohrle, R. Effervescent Tablet. In: Lieberman H.A., Lachman, L. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, Volume I*. New York (USA) : Marcel Dekker, 1980, 490 p.
- Mollan** Mollan M.J., Celik M. The effects of humidity and storage time on the behavior of maltodextrins for direct compression. *Int. J. Pharm.*, 1995, 114, 23-32.
- Moules** Moules C.A. Surface effects including interfacial tension, wettability, contact angles and dispersibility. In : Beckett S.T. (éd.), *Physico-chemical Aspects of Food Processings*. Glasgow (USA) : Chapman & Hall, 1995, 468 p.
- Nardello-Rataj** Nardello-Rataj V., Ho Tan Tai L., Aubry J.M. Les lessives en poudre, un siècle d'innovations pour éliminer les tâches. *L'actualité chimique*, 2003, 3, 3-10.
- Neuberg** Neuberg C. Hydrotropy. *Biochem. Z.*, 1916, 76, 107-176.
- Niraula** Niraula, B., King, T.C., Misran, M. Evaluation of rheology property of dodecyl maltoside, sucrose dodecanoate, Brij 35p and SDS stabilized O/W emulsion: effect of head group structure on rheology property and emulsion stability. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2004, 251, 59-74.
- Nitsch** Nitsch C., Richter B., Bayersdoerfer R. Dishwashing agent and method for production thereof. U.S. Patent 6.903.058, 07-06-2005.
- Noyes** Noyes A., Whitney W. The rate of dissolution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1897, 19, 930-934.

- Nyström** Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P.-G. Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactibility. *Drug dev. ind. pharm.*, 1993, 19, 2143- 2196.
- Olsson** Olsson H., Mattsson S., Nyström C. Evaluation of the effect of addition of polyethylene glycols of differing molecular weights on the mechanical strength of sodium chloride and sodium bicarbonate tablets. *Int. J. Pharm.*, 1998, 171, 31–44.
- Papoulias** Papoulias, S.A., Srinivas, B., Gibbison, R., Gulka, J.-J., Virgoe, J. Second-generation disintegrants for household tablets. 5<sup>th</sup> World Conference on Detergents – Reinventing the Industry: Opportunities and Challenges, Montreux (Suisse), 13-17 octobre 2002.
- Paronen** Paronen P. Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1986, 12, 1903-1912.
- Pena-Romero** Pena Romero, A., Caramella, C., Ronchi, M., Ferrari, F., Chulia, D. Water uptake and force development in an optimized prolonged release formulation. 9<sup>th</sup> Pharm. Technol. Conference, Veldhoven (Pays-Bas), 4-6 avril 1990.
- Ponchel** Ponchel G., Duchêne D. 5<sup>th</sup> International conference on pharmaceutical technology, Paris (France), 30, 31 Mai et 1 Juin 1989, II, 191- 200.
- Pontier** Pontier C. Les phosphates de calcium apatitiques en compression - De la chimie aux qualités d'usages. Thèse de doctorat d'université, Chatenay-Malabry : Université de Paris XI, 2001, 242 p.
- Pontier C., Champion E., Viana M., Chulia D., Bernache-Assolant D. Use of cycles of compression to characterize the behavior of apatitic phosphate powders. *J. Europ. Ceram. Soc.*, 2002, 22, 1205-1216.
- Pontier C., Viana M., Champion E., Bernache-Assolant D., Chulia D. Energetic yields in apatitic calcium phosphate compression: influence of the Ca/P molar ratio. *Polym. Int.* 2003, 52, 625-628.
- Prescott** Prescott J.K., Barnum R.A. On powder flowability. *Pharm. Technol.*, 2000, 60-84.
- Procopio** Procopio A.T., Zavaliangos A., Cunningham J.C. Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials. *J. Mater. Sci.*, 2003, 38, 3629-3639.
- Queré** Queré D. Loi du mouillage et de l'imprégnation. *Techniques de l'ingénieur*, 2003, J 2 140, 1-15.
- Raatikainen** Raatikainen P., Silvennoinen R., Ketolainen J., Ketolainen P., Paronen P. Evaluation of pharmaceutical beam bending tests using double-exposure holographic interferometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1997, 44, 261-267.

- Ramanan** Ramanan G.V., Hidalgo O., Katsuda R., Inoue T. Disintegrant-impregnated detergent agglomerates with improved solubility. US Patent 6.288.016, 11-09-2001.
- Ribet** Ribet J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses, Thèse de doctorat d'université, Limoges : Université de Limoges, 2003, 236 p.
- Riipi** Riipi M., Antikainen O., Niskanen T., Yliruusi J. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm., 1998, 46, 339-345.
- Riipi M., Yliruusi J., Niskanen T., Kiesvaara J. Dependence between dissolution rate and porosity of compressed erythromycin acistrate tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm., 1998, 46, 169-175.
- Roberts** Roberts R.J., Rowe R.C. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 1985, 37, 377-384.
- Rosetto** Rosetto Y.  $\psi$ 41 – Pharmacotechnie Industrielle. Vendôme (France) : I.M.T. éditions, 1998, 523 p.
- Rowe** Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients 4<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 2003, 776 p.
- Rumpf** Rumpf H. The strength of granules and agglomerates. In : Knepper W.A (éd.), Agglomeration. New-York (USA) : Interscience Publishers, 1962, 1041 p.
- Ryshkewitch** Ryshkewitch, E. Compression strength of porous sintered alumina and zirconia. J. Am. Ceram. Soc., 1953, 36, 65-68.
- Salager** Salager J.L. Surfactifs : types et usages. Module d'enseignement en phénomènes interfaciaux. Laboratoire de Formulation, Interface, Rhéologie et Procédés, Ecole d'ingénierie chimique. Merida (Venezuela) : Université de Los Andes, 2002, Cahier FIRP n°F300-A.
- Selkirk** Selkirk A.B., Ganderton D. An investigation of the pore structure of tablets of sucrose and lactose by mercury porosimetry. J. Pharm. Pharmacol., 1970, 22, 79S-85S.
- Showell** Showell M.S. Powdered Detergents. In : Showell M.S. (ed.), Powdered Detergents. New-York (USA) : Marcel Dekker, 1998, 372 p.
- Silvennoinen** Silvennoinen R., Raatikainen P., Ketolainen J., Ketolainen P., Paronen P. Holographic evaluation of bending and integrity of pharmaceutical powder beams. Int. J. Pharm., 1996, 131, 209-217.

- Siriwardena** Siriwardena, S., Isamail, H., Ishiaku, U.S. Effect of mixing sequence in the preparation of white rice husk ash filled polypropylene/ethylene-propylene-diene monomer blend. *Polym. Test.*, 2001, 20, 105-113.
- Smith** Smith L.A., Duncan A., Thomson G.B., Roberts K.J., Machin D., McLeod G. Crystallisation of sodium dodecyl sulphate from aqueous solution: phase identification, crystal morphology, surface chemistry and kinetic interface roughening. *J. Cryst. Growth*, 2004, 26, 480-490.
- Smith, L.A., Roberts, K.J., Machin, D., McLeod, G. An examination of the solution phase and nucleation properties of sodium, potassium and rubidium dodecyl sulphates. *J. Cryst. Growth*, 2001, 226, 158-167.
- Sommer** Sommer K., Hauser G. Flow and compression properties of feed solids for roll-type presses and extrusion presses. *Powder Technol.*, 2003, 130, 272-276.
- Speed** Speed L.A, Ward G.S. Cleaning product. U.S. Patent 6.956.016, 18-10-2005.
- Sugimoto** Sugimoto M., Matsubara K., Koida Y., Kobayashi M. The preparation of rapidly disintegrating tablets in the mouth. *Pharm. Dev. Tech.*, 2001, 6, 4, 487-493.
- Sugimoto M., Maejima T., Narisawa S., Matsubara K., Yoshino H. Factors affecting the characteristics of rapidly disintegrating tablets in the mouth prepared by the crystalline transition of amorphous sucrose. *Int. J. Pharm.*, 2005, 296, 64-72.
- Sunada** Sunada, H., Bi, Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technol.*, 2002, 122, 188-198.
- Teunou** Teunou E., Vasseur J. Comparaison des fonctions d'écoulement de poudres obtenues par trois types d'appareils : Jenike, Walker et Johanson. *Ind. alim. Agr.*, 1997, 114, 649-657.
- Train** Train D. Some aspects of the properties of angle of repose of powders. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, 10, 127T-135T.
- Trouvé** Trouvé G., Leborgne C., Brancq B. Etude d'un nouvel amidon directement compressible. *S.T.P. Pharma*, 1990, 6, 2, 80-87.
- Viana** Viana M., Gabaude-Renou C.M.D., Pontier C., Chulia D. The packing coefficient : a suitable parameter to assess the flow properties of powders. *Kona*, 2001, 19, 85-93.
- Viana M., Jouannin P., Pontier C., Chulia D. About pycnometric density measurements. *Talanta*, 2002, 57, 583-593.

Viana M., Ribet J., Rodriguez F., Chulia D. Powder Functionality Test: Methodology for Rheological and Mechanical Characterization. *Pharm. Dev. Technol.*, 2005, 10, 327-338.

- Wade** Wade A., Weller P.J. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2<sup>nd</sup> édition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), 1994, 628-629, 375 p.
- Washburn** Washburn E.W. The dynamics of capillary flow. *Phys. Rev.*, 1921, 17, 273-283.
- Weast** Weast R.C., Handbook of Chemistry and Physics, 61<sup>ème</sup> édition. Boca Raton (USA) : CRC press, 1980, 2453 p.
- Wells** Wells M.L., Wood D.L., Sanftleben R., Shaw K., Hottovy J., Weber T., Geoffroy J.-M., Alkire T.G., Emptage M.R., Sarabia R. Potassium carbonate as a desiccant in effervescent tablets. *Int. J. Pharm.*, 1997, 152, 227-235.
- Westermarck** Westermarck S., Juppo A.M., Kervinen L., Yliruusi J. Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998, 46, 61-68.
- Winsor** Winsor P.A. Hydrotrophy, solubilisation and related emulsification process. *Trans. Faraday Soc.*, 1948, 54, 376-398.
- York** York P. Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, 30, 6-10.
- York P. Crystal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1992, 18, 677-721.
- Young** Young T. An essay on the cohesion of fluids. *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1805, 95, 65-87.
- Zuurman** Zuurman K., Van der Voort Maarschalk K., Bolhuis G.K. Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int. J. Pharm.*, 1999, 179, 107-115.

**Pharmacopée Européenne V<sup>ème</sup> édition**, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.

**Formulaire**. Technique et documentation, 3<sup>ème</sup> édition. Paris (France) : Lavoisier, 1989, 261 p.

**Petite histoire du savon**. In : Lycée Edouard Herriot, Lyon (France). [en ligne]. Site disponible sur : <http://www2.ac-lyon.fr/lyc69/herriot/sciencesphysiques/Generalites/Documentsgeneraux/histoire%20savon.doc>. (Page consultée le 24 février 2006).

# **SOMMAIRE**

**RESUME**

**ABSTRACT**

**TABLE DES MATIERES**

**Liste des symboles et abréviations**

**Liste des annexes**

**INTRODUCTION**

**PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

**1. Bases scientifiques et technologiques de la compression à travers la littérature pharmaceutique**

**1.1. Formulation pharmaceutique des comprimés**

**1.2. Propriétés physico-technologiques des poudres**

**1.3. Mélange**

**1.4. Comprimabilité**

**1.5. Caractérisation pharmaco-technique des compacts**

**Références bibliographiques**

**2. Formulation et détergence**

**2.1. Présentation des composés d'un détergent**

**2.2. Du procédé de mise en forme à l'évaluation d'une tablette détergente**

**Références bibliographiques**

**PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE**

**1. Effet du lauryl sulfate de sodium : mise en évidence de la problématique**

*Characterization of porous textures in order to explain the influence of a surfactant on the end-use properties of detergent tablets*

**2. Comportement sous pression du lauryl sulfate de sodium**

*From compressibility to structural investigation of SDS*

**3. Stabilité des matières premières et des compacts détergents**

*Investigation on detergent tablet stability: from raw materials to tablets properties*

**4. Compréhension des effets du tensioactif et gestion des interfaces**

**4.1. Etude paramétrique des effets du tensioactif**

*Parametric Study of Surfactant Effect on Mechanical and Dissolution Properties of Detergent Tablets*

**4.2. Gestion des interfaces par la localisation du tensioactif dans le compact**

*Drawbacks of surfactant presence on dissolution and mechanical properties of detergent tablets: how to control the interfaces by surfactant localization*

**4.3. Application industrielle : Formulation de la couche tensioactive d'un compact bicouche**

**CONCLUSION**

**ANNEXES**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**