

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1992

THESE N° 304.

**ETUDE DE L'APPORT
DES MICRO-ONDES POUR
LE SECHAGE EN TURBO-SPHERE**

T H E S E

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Janvier 1992

par

Nathalie GOUA

née le 26 Mai 1966 à Confolens (Charente)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur LEFORT DES YLOUSES D., *Professeur* PRESIDENT
Madame CHULIA D., *Professeur* JUGE
Monsieur LALY J.-L., *Pharmacien* JUGE
Monsieur LOMBARDI R., *Pharmacien* JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur RABY

ASSESEURS: Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)
Monsieur DREYFUS, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES:

| | |
|--------------------------------|--|
| BENEYTOUT Jean-Louis..... | Biochimie |
| BERNARD Michel..... | Physique-Biophysique |
| BROSSARD Claude..... | Pharmacotechnie |
| BUXERAUD Jacques..... | Chimie Thérapeutique et Chimie Organique |
| CHULIA Albert..... | Pharmacognosie |
| CHULIA Dominique..... | Pharmacotechnie |
| DELAGE Christiane..... | Chimie Générale et Minérale |
| GALEN François-Xavier..... | Physiologie |
| GHESTEM Axel..... | Botanique et Cryptogamie |
| GUICHARD Claude..... | Toxicologie |
| HABRIOUX Gérard..... | Biochimie |
| LEFORT des YLOUSES Daniel..... | Pharmacie Galénique |
| NICOLAS Jean-Albert..... | Bactériologie, Virologie et Parasitologie |
| OUDART Nicole..... | Pharmacodynamie |
| PENICAUT Bernard..... | Chimie Analytique et Bromatologie |
| RABY Claude..... | Pharmacie Chimique et Chimie Organique |
| TIXIER Marie..... | Biochimie |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame POMMARET

A mes parents, je leur dois beaucoup, que ce travail soit à leurs yeux une preuve de ma reconnaissance et de ma profonde affection,

A ma famille,

A mes amis,

A l'ensemble du service APIP,

je dédie ce travail.

A Jean-François,

Je tiens à remercier,

Monsieur LEFORT DES YLOUSES, Professeur de Pharmacie Galénique, pour avoir accepté la présidence de cette thèse,

Madame Dominique CHULIA, Professeur de Pharmacotechnie pour m'avoir proposé le stage à l'origine de cette étude et avoir accepté de juger ce travail,

Monsieur ROBERT, Directeur Technique, Messieurs LOMBARDI et LALY, Pharmaciens du Service Amélioration des Procédés Industriels Pharmaceutiques de Rhône-Poulenc Rorer Pharmaspécialités, de m'avoir accueillie au sein de leur équipe et de m'avoir apporté leur soutien et leur confiance tout au long de cette étude.

PLAN

ABREVIATIONS

INTRODUCTION

CHAPITRE 1: les micro-ondes

CHAPITRE 2: séchage en Turbo-Sphère par les micro-ondes

CHAPITRE 3: étude de produits Rhône-Poulenc Rorer

CHAPITRE 4: étude de quelques excipients

CHAPITRE 5: comparaison de M.G.S. micro-ondés

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS

M.G.S. : Mélangeur-Granulateur-Sécheur

M.O. : Micro-ondes

T.S.I. : Turbo-Sphère Inclinée

T.A. : Température ambiante

P.A. : Principe actif

T0 : Température

P0 : Pression

COMP. ou **CP** : Comprimé

INTRODUCTION

Pour des raisons d'hygiène industrielle et de qualité de produits finis, l'industrie pharmaceutique privilégie actuellement l'utilisation de l'eau comme liquide de mouillage pour l'opération de granulation humide et, de ce fait, réduit, de plus en plus, l'emploi de solvants organiques, type chlorure de méthylène et solutions hydroalcooliques, aux seuls cas le nécessitant absolument.

Mais cette tendance, en résolvant bon nombre de difficultés, pose de réels problèmes du fait de l'allongement de l'opération de séchage. Outre une productivité nettement diminuée, une agitation prolongée durant le séchage, telle qu'elle est effectuée dans la Turbo-Sphère, n'est pas sans incidence sur la qualité des granulés obtenus.

Afin de pallier cet inconvénient, les constructeurs mettent en oeuvre un mode de séchage qui utilise les propriétés diélectriques des produits et qui agit directement au coeur de la charge: les micro-ondes.

Ainsi couplé au séchage traditionnel par conduction et convection tel qu'il est réalisé actuellement dans la plupart des appareils de ce type, ce procédé ouvre, en matière de performances, de nouvelles perspectives.

Ce sera le but de notre démarche que de tenter de prouver l'incidence de l'utilisation des micro-ondes sur l'opération de séchage et sur la qualité des produits obtenus.

Cette étude, réalisée lors d'un stage dans le service Amélioration des Procédés Industriels Pharmaceutiques de RHONE-POULENC RORER PHARMASPECIALITES, portera sur quelques produits du groupe et reposera sur la comparaison de lots séchés avec et sans micro-ondes, mais traités, pour ce qui est des opérations préliminaires et consécutives au séchage, dans des conditions que l'on a voulues aussi rigoureusement similaires que possible.

Elle sera complétée par une étude de quelques excipients utilisés en granulation humide ainsi que par une comparaison de différents Mélangeurs-Granulateurs-Sécheurs pilotes ou industriels, tous équipés de générateurs hyperfréquence.

Mais, afin d'appréhender au mieux cette nouvelle technologie, on verra, en premier lieu quelques généralités sur les micro-ondes, leurs effets sur la matière et leurs applications industrielles, ainsi que la mise en oeuvre de ce procédé de séchage en Turbo-Sphère.

CHAPITRE 1

LES MICRO-ONDES

La production d'énergie au moyen des hyperfréquences représente un domaine d'action où se côtoient notamment les radars, la radionavigation, la communication par satellite... C'est un créneau bien connu du public avec l'apparition sur le marché des fours à micro-ondes mais moins bien perçu dans l'industrie car la pénétration de ce mode de chauffage est plus lente à s'effectuer.

Ce procédé de chauffage offre un grand intérêt chaque fois que l'on recherche un chauffage rapide et à coeur, notamment lorsque l'on a affaire à des corps mauvais conducteurs de la chaleur et de l'électricité.

I. DOMAINE DES MICRO-ONDES

De l'ensemble du spectre électromagnétique (figure 1), ce sont surtout les fréquences radioélectriques et les hyperfréquences qui sont concernées, c'est-à-dire les fréquences d'une dizaine de MHz jusqu'à la centaine de GHz, bordées d'un côté par les radiofréquences de la gamme VHF et de l'autre par l'infra-rouge lointain.

En pratique, la fréquence est imposée par les bandes attribuées par des conventions pour le chauffage hyperfréquence. Ces fréquences sont de 915 MHz aux Etats-Unis et au Canada, de 875 en Grande-Bretagne. En France et dans les pays limitrophes, la fréquence utilisée est de 2,45 GHz uniquement ou de 915 MHz avec dérogation.

II. INSTALLATION

Qu'ils soient destinés à des utilisations industrielles, scientifiques, médicales ou simplement domestiques, les équipements à micro-ondes comportent toujours deux sous-ensembles: un générateur hyperfréquence avec son alimentation électrique et un applicateur. Ce dernier peut être une antenne pour irradiation directe ou bien une cavité résonnante ou surdimensionnée dans laquelle s'effectue le traitement du produit. La liaison entre ces deux sous-ensembles est assurée par un guide d'ondes ou un câble coaxial suivant la puissance à émettre.

II.1 LES SOURCES MICRO-ONDES

Le générateur à micro-ondes est l'outil de base de tout équipement. Il doit posséder les qualités suivantes:

- une bonne alimentation avec un transformateur de bonne qualité et bien adapté,
- une ventilation suffisante pour pouvoir fonctionner dans les atmosphères industrielles,

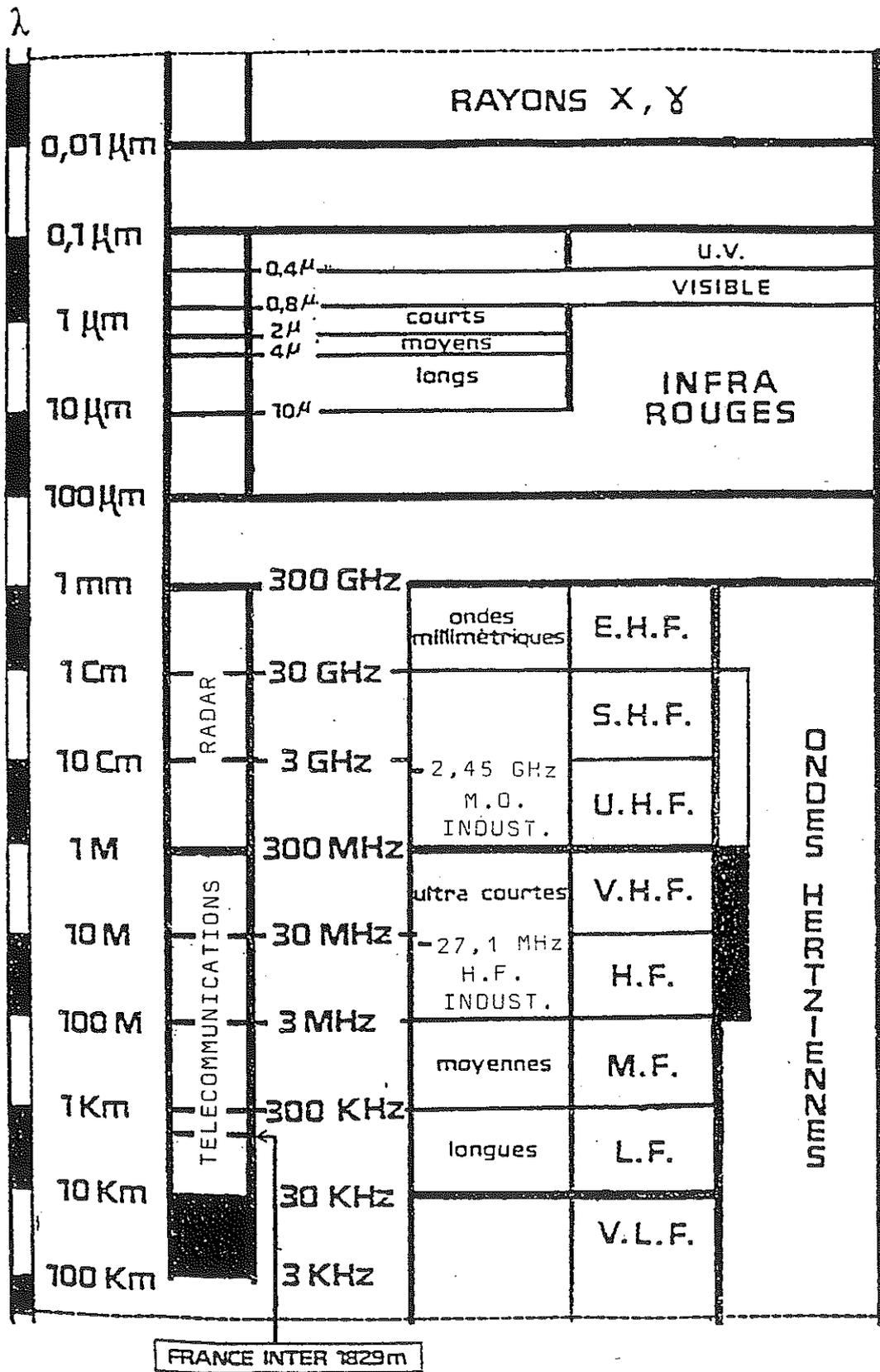


Figure 1 : spectre électromagnétique.

- une association avec un isolateur muni d'une sécurité d'eau,
- une possibilité d'asservissement sur capteur.

Les puissances actuellement disponibles avec des transistors au silicium sont de l'ordre de 100 W à 915 MHz et de 15 W à 2,45 GHz. Ces puissances devraient prochainement doubler ce qui laisse prévoir une utilisation plus importante de ces sources au moins dans le domaine médical et dans celui des fours domestiques.

Jusqu'à présent, cependant, l'obtention de puissances élevées nécessaires à la plupart des applications, reste tributaire des tubes à vide que l'on peut classer en deux familles: les tubes à faisceau linéaire (type O) et ceux à champs croisés (type M) dans lesquels le faisceau d'électrons suit une trajectoire incurvée sous l'effet conjugué d'un champ électrique et d'un champ magnétique continus et orthogonaux.

A la première famille appartiennent le klystron et les tubes à ondes progressives (T.O.P.), à la seconde, le magnétron.

Le klystron de puissance, rarement utilisé en raison de son coût et de sa lourdeur d'emploi, permet de disposer de plusieurs dizaines de kW à 2,45 GHz. Le T.O.P. est d'usage courant dans les appareils de diathermie médicale, quant au magnétron, c'est depuis toujours le tube de base du radar et du chauffage hyperfréquence.

II.1.1 Le magnétron (figure 2)

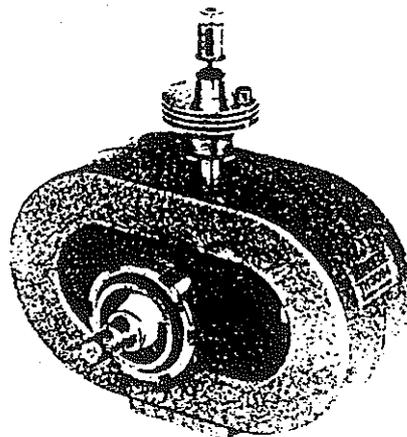


Figure 2 : magnétron THOMSON-CSF TH 3094 (1)

Il s'agit donc d'un tube à vide à l'intérieur duquel l'association de champs électrique et magnétique permet la production d'énergie électromagnétique à très haute fréquence.

Un magnétron (figure 3) est constitué d'une anode cylindrique creuse dans l'axe de laquelle se trouve une cathode chauffée directement ou indirectement. L'espace d'interactions de quelques millimètres qui sépare les deux électrodes, est placé sous vide. L'anode est percée de plusieurs cavités. Des aimants permanents ou un électro-aimant créent un champ magnétique parallèle à l'axe du tube.

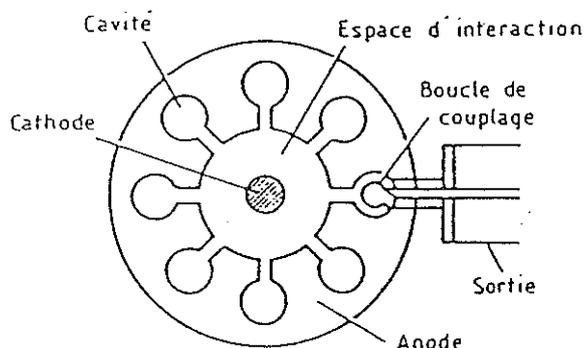


Figure 3 : schéma d'un magnétron à cavités

Pour une certaine valeur du champ magnétique, les électrons retournent vers la cathode sans atteindre l'anode. Ils forment un nuage tournant dans l'espace d'interactions. Ce courant engendre un champ magnétique opposé à celui qui le fait exister. Cette contre-réaction favorise l'établissement d'oscillations entretenues par la structure périodique des cavités résonnantes de l'anode (figure 4).

Les électrons passant au large d'une cavité, subissent une accélération ou un ralentissement suivant le sens du champ local. Ainsi accélérés, ils empruntent de l'énergie au champ et l'utilisent pour remonter vers la cathode qu'ils percutent, contribuant ainsi à son chauffage et expulsent de surcroît des électrons secondaires. Les électrons ralentis eux, cèdent de l'énergie au champ et poursuivent leur course vers l'anode. Du fait des accélérations et décélérations subies, les électrons tendent à se regrouper en paquets.

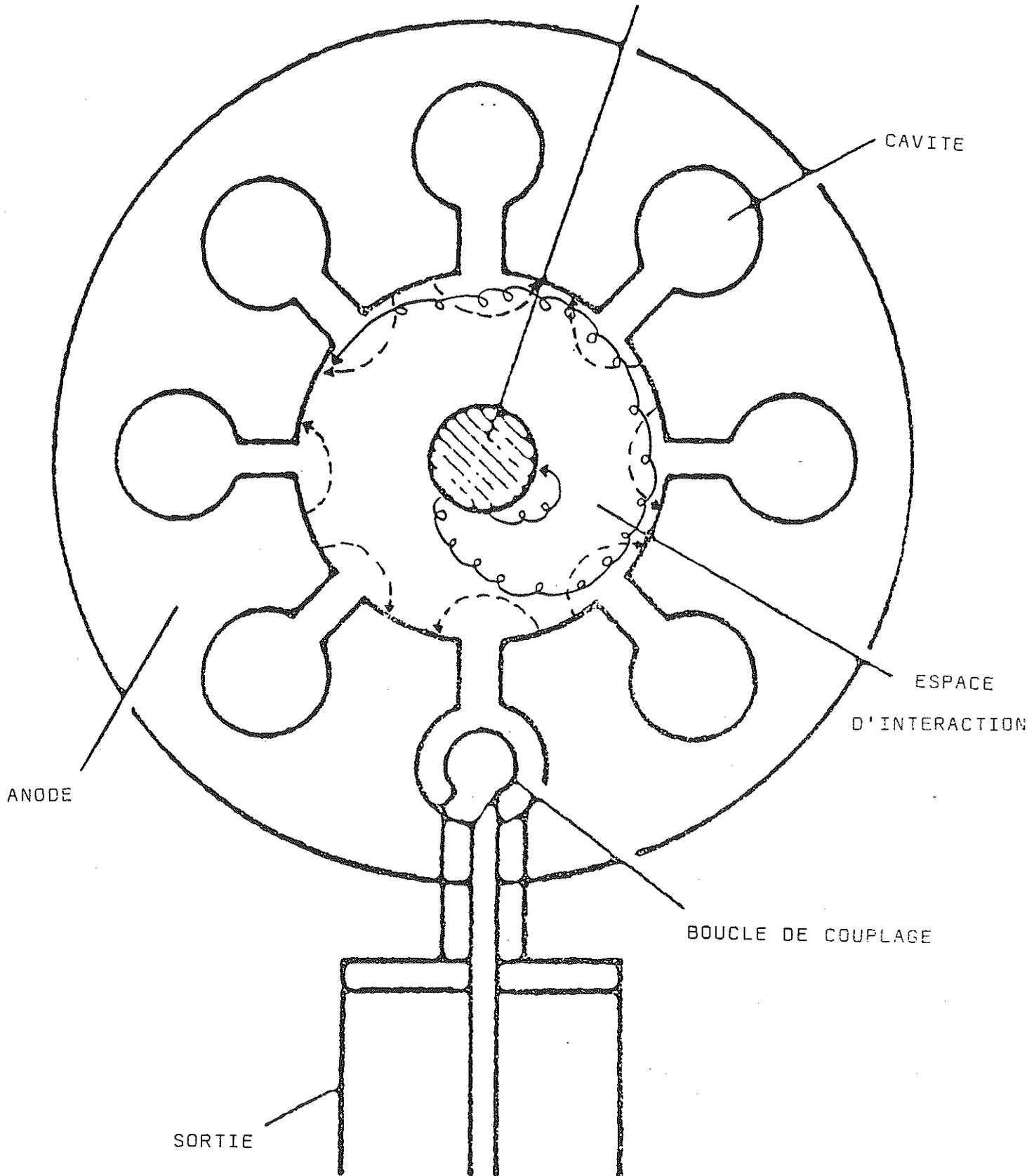


Figure 4 : trajet des électrons dans un magnétron.

--- : champ électrique

— : trajet des électrons

Il faut en moyenne au champ moins d'énergie pour renvoyer un électron vers la cathode qu'il n'en récupère d'un autre électron perdant son énergie cinétique en tombant vers l'anode. Le processus est donc globalement stable. Les oscillations s'auto-entretiennent dans les cavités.

Le magnétron offre un rendement élevé de l'ordre de 60 à 65%. La puissance perdue sert au chauffage de la cathode ou se dissipe par effet Joule dans l'anode d'où on l'évacue au moyen de radiateurs à ailettes ou d'un circuit de refroidissement à circulation d'eau.

Caractéristiques:

- puissances disponibles: 800, 1200, 2000, 6000 W
- refroidissement: à air pour puissance < à 2000 W
à eau pour puissance de 6000 W
- durée de vie: plus de 4000 heures si utilisation correcte
- taux d'ondes stationnaires: TOS jusqu'à 4 (36% de réflexion).

II.1.2 Klystron et T.O.P.

Bien qu'étant des tubes à faisceau linéaire, le klystron et le T.O.P. reposent aussi sur le principe de la modulation de la vitesse des électrons et de leur regroupement en paquets.

Le klystron (figure 5) comporte une série de cavités résonnantes délimitées chacune par deux grilles et séparées par des tubes appelés tubes de glissement.

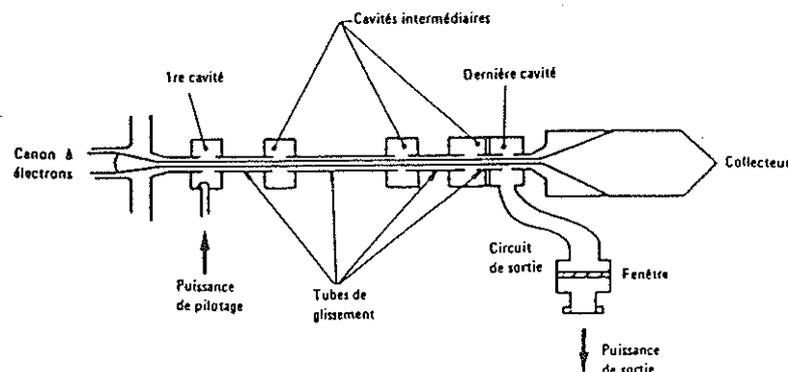


Figure 5 : coupe schématique d'un klystron.(2)

Le faisceau émis par un canon à électrons, est soumis à une tension continue qui le projette dans la première cavité résonnante. Un signal hyperfréquence est injecté dans cette cavité et engendre une tension à l'entrée du premier tube de glissement qui crée un champ électrique alternatif qui accélère ou ralentit les électrons suivant l'alternance. On obtient ainsi une modulation de la vitesse du faisceau.

Dans le premier tube de glissement, les électrons accélérés rejoignent les électrons ralentis qui les précèdent, il s'en suit la formation de paquets d'électrons.

Le faisceau ainsi modulé induit une puissance alternative dans la seconde cavité résonnante et un champ électrique s'établit à l'entrée du second tube de glissement avec pour résultat une nouvelle modulation de la vitesse du faisceau, et ainsi de suite.

On peut enfin extraire de la dernière cavité, l'énergie hyperfréquence amplifiée à la fréquence du signal pilote transportée par les paquets d'électrons.

Le klystron présente un rendement de l'ordre de 60% et l'un de ses principaux avantages est sa puissance élevée idéale pour les procédés qui nécessitent une très grande puissance (plusieurs centaines de kW) ou pour des travaux ne nécessitant que 30 à 50 kW mais ne pouvant utiliser plusieurs magnétrons associés.

Les T.O.P. (figure 6) associent à un faisceau d'électrons focalisé par des aimants, une structure périodique non résonnante de dimensions telles que le faisceau soit amené à interagir avec une onde progressive. La structure périodique est une hélice ou une série de cavités capables de servir de support à la propagation d'une onde lente. On règle la tension d'accélération de manière à ce que la vitesse des électrons soit voisine de celle de l'onde lente. Certains électrons sont accélérés, d'autres ralentis, il en résulte un regroupement en paquets. Le courant des électrons ainsi modulé, induit à son tour une onde additionnelle dans la structure périodique. L'amplitude de l'onde va croissant sous l'effet du transfert de l'énergie des électrons. On extrait l'énergie hyperfréquence amplifiée à la sortie du tube tandis que les électrons sont recueillis par un collecteur.

Le T.O.P. offre de très larges puissances (plusieurs centaines de kW) pour des fréquences relativement peu élevées (de l'ordre de 500 MHz). Pour des fréquences plus élevées, ce type de source convient moins bien.

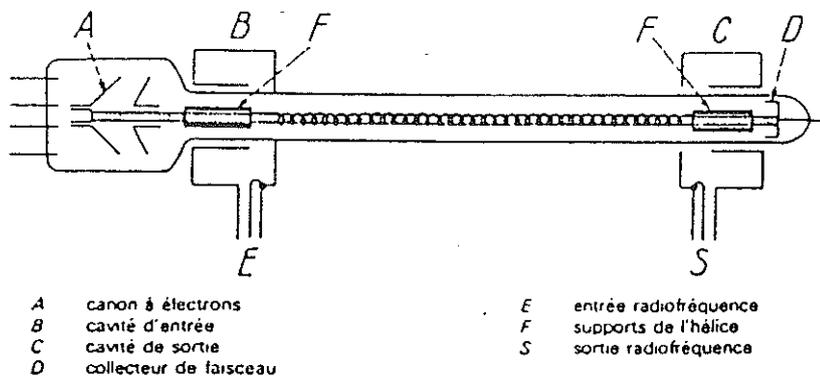


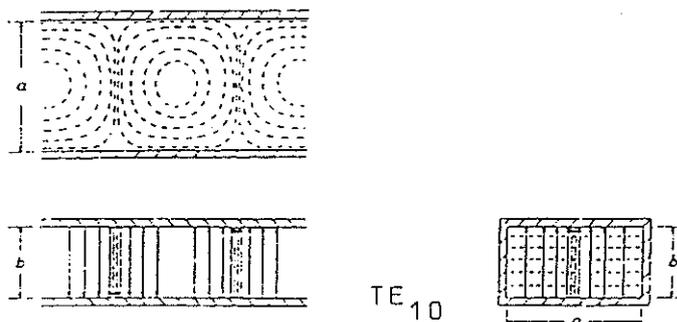
Figure 6 : coupe schématique d'un T.O.P. à ligne en hélice. (3)

II.2 LES GUIDES D'ONDES

L'énergie hyperfréquence fournie par le ou les sources doit être transportée jusqu'à l'applicateur pour éviter les pertes et assurer un rendement optimal dans le transfert de l'énergie.

Si l'on veut canaliser une onde hyperfréquence, on doit avoir recours à des conducteurs creux, les guides d'ondes, dont la section peut être simplement rectangulaire ou circulaire mais aussi coaxiale, avec des dimensions dépendant de la longueur d'onde. Les multiples réflexions sur les parois des guides ont pour résultat une certaine distribution des champs dans l'espace intérieur et des courants de conduction à la surface des parois. L'ensemble forme un mode de propagation guidée. Un guide d'ondes a une infinité de modes de fonctionnement, chaque mode étant caractérisé par sa configuration et sa longueur d'onde de coupure λ_c .

La figure 8 montre différentes configurations du champ électromagnétique dans un guide rectangulaire.



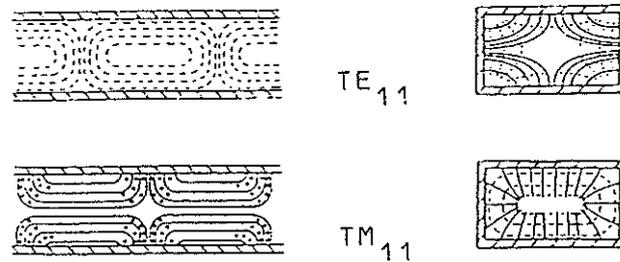


Figure 8 : configuration des champs électrique et magnétique dans un guide rectangulaire.(4)
 --- : champ magnétique
 — : champ électrique

II.3 LES APPLICATEURS

II.3.1 Définition

L'applicateur hyperfréquence est un dispositif conçu pour assurer dans les meilleures conditions, le transfert, au matériau à traiter, de l'énergie électromagnétique provenant du générateur.

Sa conception dépend de la forme, de la nature et des dimensions du matériau, ainsi que de la fréquence employée, de la puissance à appliquer et de la nature (continue, semi-continue ou statique) du processus de traitement.

Lorsque le matériau a un volume important, l'applicateur est, le plus souvent, une cavité dite multimode dont les dimensions sont grandes devant celles du matériau et devant la longueur d'onde. Si le processus de traitement se déroule en continu, la cavité devient un four tunnel (figure 9).

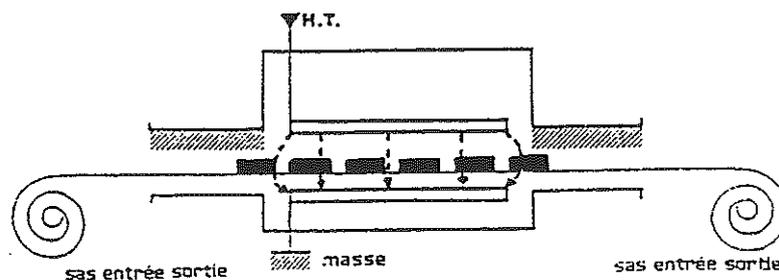


Figure 9 : schéma d'un four tunnel.

Lorsque l'échantillon à traiter possède un faible volume ou se présente comme un fil défilant à grande vitesse, ou encore un liquide s'écoulant dans un tube diélectrique de petit diamètre, alors le couplage d'énergie obtenu dans une cavité surdimensionnée devient totalement insuffisant. On doit avoir recours à des cavités résonnantes qui présentent des niveaux de champ très supérieurs à ceux du champ d'excitation. On utilise des cavités circulaires parfois elliptiques où l'échauffement est très rapide, à condition que la cavité soit bien à la résonance.

II.3.2 Contraintes de conception

La conception d'un applicateur doit respecter certaines règles de base:

- Energie réfléchie

L'énergie réfléchie par la charge doit être réduite au minimum afin d'assurer le transfert d'énergie optimal au matériau à traiter, en même temps que la protection du générateur.

- Homogénéité du champ

Les contraintes d'homogénéité du champ électrique ne concernent évidemment pas les cavités résonnantes, puisque le champ y est, par nature, concentré en des points précis.

Une cavité surdimensionnée de très grande taille ou chambre à réverbération, présente, en principe, un champ électrique homogène et isotrope. Ce modèle n'est pas applicable à la plupart des cavités multimodes usuelles - à commencer par les fours domestiques - dont les dimensions ne sont pas assez grandes devant la longueur d'onde. La dimension des gradients ainsi créés est pratiquement du même ordre que celle du produit. Le risque de surchauffe locale est donc sérieux.

Le problème est différent suivant que l'on a affaire à un applicateur statique ou à défilement. Dans le second cas, on peut se contenter d'un champ électrique à peu près uniforme sur toute la longueur de la bande transporteuse, sans se préoccuper de la direction de défilement, puisqu'on aura une homogénéisation statique de l'énergie absorbée lors de la traversée du four. Dans le cas d'un applicateur statique, on doit, au contraire, obtenir une bonne uniformité du champ dans les deux dimensions du plan. Enfin, lorsque le produit à traiter a une épaisseur non négligeable devant la longueur d'onde, c'est en trois dimensions que se pose le problème.

Les solutions classiques consistent à utiliser des plateaux tournants et des hélices métalliques vulgairement appelés "brasseurs d'ondes", afin d'obtenir une homogénéité statique en mettant le produit en mouvement ou en modifiant cycliquement la répartition d'énergie.

- Blindage et sécurité

Il s'agit là d'une contrainte lourde dont les incidences financières sont souvent très importantes.

Pour des raisons tenant d'une part aux risques de brouillage électromagnétique et d'autre part aux risques biologiques, les fuites de rayonnement d'un appareil à micro-ondes ne doivent pas dépasser certaines limites selon le Règlement des Radiocommunications qui stipule: "les administrations doivent prendre toutes les mesures pratiques nécessaires pour que les rayonnements provenant d'appareils destinés aux utilisations industrielles, scientifiques et médicales soient réduites au minimum et que, en dehors des bandes utilisables pour ces appareils, le niveau de rayonnement ne puisse pas causer de brouillages préjudiciables à un service de radiocommunications et en particulier aux services de radionavigation et autres services de sécurité."

Le tableau 10 indique les valeurs limites recommandées par la publication II du CISPR (Comité International Spécial de Perturbations Radioélectriques).

| Fréquences | Valeurs limites de champ à une distance de : | | |
|----------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | 30 m (en $\mu\text{V.m}^{-1}$) | 100 m (en $\mu\text{V.m}^{-1}$) | 300 m (en $\mu\text{V.m}^{-1}$) |
| 30-470 MHz | | | |
| Bandes TV | 30 | 50 | |
| Hors bandes TV | 500 | | |
| 470-1 000 MHz | | | |
| Bandes TV | 100 | | 200 |
| Hors bandes TV | 500 | | |
| 1-18 GHz | 57 dBpW puissance rayonnée équivalente par rapport à dipôle demi-onde | | |

Figure 10 : limites de rayonnements du CISPR.(5)

En Europe, sur décision du Conseil des Communautés Européennes, les équipements sont classifiés en trois catégories:

- Classe A: appareils dont les fuites sont assez faibles pour autoriser leur installation sans restriction sur tout le territoire, à l'exception des zones ultra-sensibles dites zones de servitude.
- Classe B: appareils à faibles niveaux de fuites pouvant être installés sur tout le territoire.
- Classe C: appareils dont la mise en service peut être soumise à essai préalable.

La Commission Electrotechnique Internationale (C.E.I.) publie des normes d'émission applicables aux fours dits mobiles, caractérisés par une masse inférieure à 18 kg. Suivant la norme 335-25, les fuites UHF de ces fours ne doivent pas dépasser 5 mW.cm^{-2} à 5 cm de la surface, à puissance maximale sur une charge de $275 \pm 15 \text{ cm}^3$ d'eau à $20 \pm 50^\circ\text{C}$ contenant 1% de NaCl. En l'absence de

charge, elles ne doivent pas dépasser 10 mW.cm^{-2} pendant 10 minutes ou pendant le délai de déclenchement de la sécurité.

Les équipements industriels, eux, sont généralement conformes à la norme volontaire IS-1 de l'International Microwave Power Institute (I.M.P.I.) qui indique un niveau maximal de fuites de 10 mW.cm^{-2} à 5 cm de la surface, avant achat, à puissance maximale et sur la charge minimale spécifiée. L'équipement doit aussi être pourvu d'au moins deux verrouillages de sécurité, électriquement et mécaniquement indépendants.

Dans le domaine des normes d'exposition, l'International Nonionizing Radiation Committee de l'International Radiation Protection Association (I.N.I.R.C.-I.R.P.A.) joue un rôle croissant dans la définition des seuils de sécurité. Suivant ses recommandations approuvées en Juillet 1983 et adoptée par l'O.M.S., la puissance massique moyenne absorbée en exposition professionnelle ne doit pas dépasser $0,4 \text{ W.kg}^{-1}$ dans le corps entier ou 4 W.kg^{-1} , soit 4 mW dans 1 g de tissu, sur tout intervalle de temps de 6 minutes. Pour le public, l'exposition ne doit pas excéder le vingtième de ces valeurs, soit $0,08$ et $0,8 \text{ mW.kg}^{-1}$.

Les doses ainsi définies tiennent compte des conditions d'environnement, des différences de taille des sujets, des phénomènes de réflexion, de diffraction, de focalisation, des facteurs synergétiques avec certains médicaments ou facteurs d'environnement, des éventuelles interactions athermiques et des effets de la modulation sur le système nerveux central.

Les flux de puissance s'en déduisent en fonction des effets de résonance (30 à 300 MHz pour le corps entier, 400 MHz pour la tête et autres parties du corps) et de l'apparition possible de points chauds attribuables. Ces flux sont de:

- 1 mW.cm^{-2} entre 10 et 400 MHz
- 5 mW.cm^{-2} entre 2 et 300 GHz
- $f/400$ entre 400 MHz et 2 GHz pour l'exposition professionnelle
- de $0,2$; 1 et $f/2000 \text{ mW.cm}^{-2}$ respectivement pour le public.

Le cas des applicateurs statiques est le plus simple. En effet, il se ramène au blindage d'une porte, problème classique des fours domestiques, dont les solutions sont bien connues. On fait appel à des structures géométriques quart-d'onde, dites pièges à ondes (figure 11) amenant un maximum de champ électrique et un minimum de courant au niveau de la fuite. On peut améliorer, si nécessaire, ces pièges par des inclusions de matériau absorbant.

Certains appareils sont munis de hublots d'observation ou d'ouvertures diverses, qui doivent être blindés par du verre armé, des grillages à maille fine et éventuellement des tresses métalliques ou des joints de matériau diélectrique à inclusions métalliques.

En général, on parvient facilement à réduire les fuites à des niveaux très inférieurs aux normes au moyen de pièges quart-d'onde, de volets métalliques, de serpentins diélectriques à circulation d'eau, de plaques de matériaux absorbants refroidies par air...

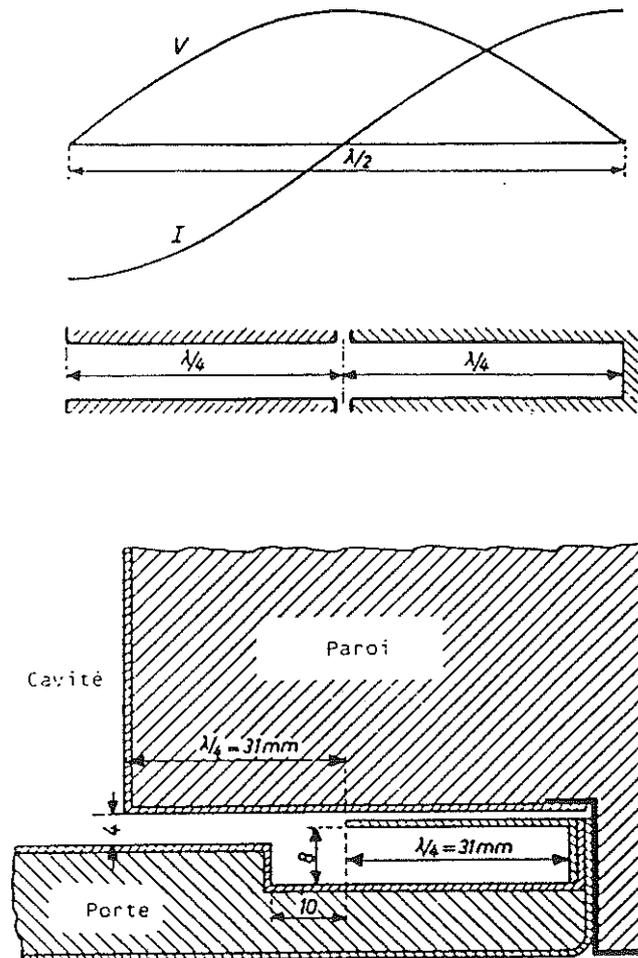


Figure 11 : principe et réalisation d'un piège quart-d'onde à 2,45 GHz. (6)

Dans tous les cas, la réduction des niveaux de fuites passe par le respect de deux règles de base:

- une bonne adaptation, assurant un transfert maximal d'énergie vers la charge,
- un soin particulier apporté à la construction de l'enceinte et principalement aux soudures, afin

que les lignes de courant ne soient pas perturbées.

- Matériaux

Les matériaux utilisés pour les enceintes et les guides d'ondes doivent être amagnétiques et aussi bons conducteurs que possible. L'idéal serait d'employer du cuivre ou du laiton éventuellement argenté, mais en pratique, sauf pour certaines pièces soumises à de forts courants (antennes de magnétron par exemple), on se contente de l'acier inoxydable.

Quant aux éléments diélectriques, supports, bandes transporteuses, cloisons ou fenêtres étanches, joints, graisses... ils doivent être impérativement réalisés en matériaux diélectriques à très faibles pertes.

La liste des matériaux acceptables est donc extrêmement réduite d'autant plus que l'on a affaire à des applicateurs mettant en oeuvre des puissances très élevées et fonctionnant en continu.

Elle comprend essentiellement:

- le polyéthylène dont les propriétés diélectriques sont remarquables et très constantes avec la température,

- le polypropylène aux propriétés voisines de celles du polyéthylène,

- le polytétrafluoréthylène (P.T.F.E.): matériau usinable, totalement inerte, non inflammable, dont les propriétés diélectriques sont remarquables. Il constitue souvent le meilleur choix possible.

- les silicones fréquemment utilisés sous forme de caoutchouc (joints d'étanchéité) ou de graisses, en raison de l'excellence et de la stabilité en température de leurs caractéristiques diélectriques.

Les bandes des fours tunnels ainsi que les cloisons internes sont assez souvent des composites fibre de verre-silicone ou fibre de verre-PTFE.

- Arcs électriques et décharges lumineuses

Si l'applicateur comporte des parties métalliques proches les unes des autres dans une zone de champ élevé, une décharge est susceptible de se produire avec des risques de détérioration du matériau à traiter, de l'applicateur et du générateur.

A pression atmosphérique, le champ de claquage est de 10^6 V.m⁻¹. Dans la cavité d'un four domestique, il n'excède pas 5300 V.m⁻¹, ce qui exclut tout risque de claquage, du moins tant que l'on n'y introduit pas des pièces métalliques à angles vifs.

Des précautions relativement simples lors de la conception et de l'emploi des fours permettent d'éliminer le risque de décharge: éviter les angles vifs et les récipients métalliques, prévoir des pièges quart-d'onde amenant un zéro de courant au niveau des points critiques, s'assurer du bon état de surface des soudures, faire disparaître toute trace de limaille ou de poussière.

Le problème, au contraire, devient très complexe dans une enceinte sous vide. En effet, le champ de claquage décroît très vite avec la pression, passe par un minimum aux environs de 133 Pa, puis croît à nouveau tandis que la pression continue de baisser (figure 12).

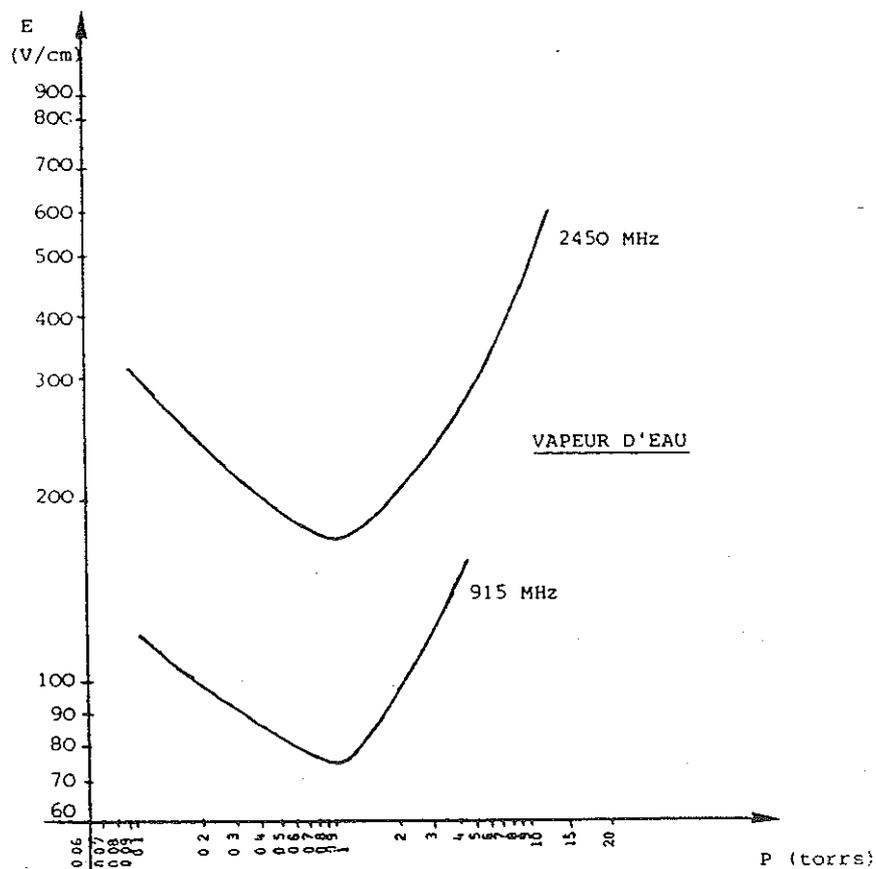


Figure 12 : champs électriques de claquage en fonction de la pression.(7)

Outre les arcs électriques, le claquage diélectrique sous vide entraîne l'apparition de plasmas, gaz ionisés, souvent qualifiés de quatrième état de la matière, électriquement neutres, pouvant être extrêmement gênant dans les applications sous vide car ils provoquent une rapide détérioration des parties diélectriques. Mais il est difficile de s'en protéger car les micro-ondes sont une source d'excitation particulièrement efficace.

- Contraintes d'environnement

Les applicateurs et générateurs destinés

à l'industrie doivent fonctionner dans un environnement rarement paisible. Ainsi, ils devront être conçus pour subir des agressions diverses, dont les plus courantes sont la poussière (caissons étanches, filtres), l'humidité (étanchéité), la salinité ou l'acidité (emploi d'acier inoxydable et de matières plastiques inertes), la chaleur ou le froid (climatisation), les chocs et vibrations (supports amortisseurs), les mauvais traitements (robustesse de la construction) et les fausses manoeuvres (sécurité pour tous les points sensibles ou dangereux, ainsi que pour l'utilisateur).

III. LES MICRO-ONDES ET LA MATIERE

Les rayonnements électromagnétiques habituels (Infrarouge, lumière visible) ont, du fait de leurs faibles longueurs d'onde, une pénétration extrêmement limitée dans la matière. Les micro-ondes, sans être de nature très différente, possèdent des longueurs d'onde centi ou décimétriques. Il s'en suit des profondeurs de pénétrations sensiblement du même ordre. De ce fait, les phénomènes thermiques de conduction et convection ne jouent plus qu'un rôle secondaire d'équilibrage de température et le dégagement de chaleur dans la masse est instantané.

L'échauffement sous micro-ondes est dû à la dissipation en chaleur d'une partie de l'énergie électromagnétique. Les mécanismes moléculaires mis en jeu sont complexes, mais on peut les représenter comme un phénomène de friction, la rotation dite dipolaire des molécules étant entravée par les liaisons existantes entre elles.

Ceci suppose que les molécules du matériau soumis aux micro-ondes possèdent un moment dipolaire, permanent ou induit, suffisant et limite l'efficacité de ce type de chauffage aux seuls diélectriques dits à pertes, catégorie très vaste dans laquelle l'eau occupe une place prépondérante.

III. I ONDE ELECTROMAGNETIQUE

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques qui correspondent à un phénomène de propagation d'énergie, ne nécessitant aucun support matériel et qui associe un champ électrique E et un champ magnétique H vectoriels et fonction du temps.

Ces deux grandeurs sont régies par un ensemble de lois mathématiques appelées lois de MAXWELL qui constituent le postulat de base de l'électromagnétisme.

$$\text{rot } \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = \sigma \vec{E} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad (\text{loi de MAXWELL-AMPERE})$$

$$\text{rot } \vec{E} = \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (\text{loi de MAXWELL-FARADAY})$$

$$\text{div } \vec{D} = \rho$$

$$\text{div } \vec{B} = 0$$

où \vec{J} = densité de courant en A.m⁻³
 $= \sigma \vec{E}$

\vec{D} = induction électrique en C.m²
 $= \epsilon' \vec{E}$

avec ϵ' = permittivité diélectrique réelle

\vec{B} = induction magnétique en Tesla, fonction du milieu de propagation.
 $= \mu \vec{H}$

t = temps

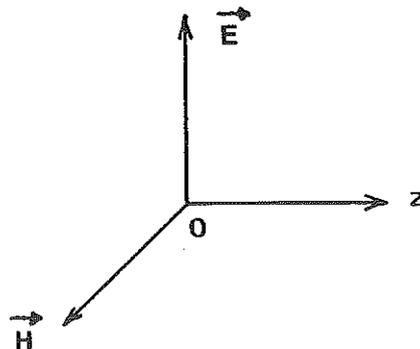
σ = conductivité du milieu en $\Omega^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$

μ = perméabilité magnétique du milieu en H.m⁻¹
 $\mu_0 = 2 \pi \cdot 10^{-7} \text{ H.m}^{-1}$

Grâce à ces relations, on peut définir une équation régissant la propagation des champs électrique et magnétique dans un milieu donné: c'est l'équation de propagation.

Cette équation peut admettre plusieurs types de solutions ou formes d'onde: plane, sphérique, etc...

Par exemple, une onde plane en propagation libre dans un milieu illimité est une de ces solutions, dans ce cas, \vec{E} et \vec{H} sont dans le plan d'onde et perpendiculaires à la direction de propagation z.



En notation complexe, l'onde s'écrit alors:

$$E = E_0 \exp(-\alpha z) \exp(j(\omega t - \beta z))$$

$$H = H_0 \exp(-\alpha z) \exp(j(\omega t - \beta z))$$

L'équation de propagation est:

$$(\alpha + j\beta)^2 E_x - j\omega\mu\sigma E_x - \omega^2\mu\epsilon' E_x = 0$$

où α = coefficient d'atténuation de l'onde

$$\alpha = \omega \sqrt{\frac{\mu\epsilon'}{2} (\sqrt{1 + \tan^2 \delta} - 1)}$$

β = coefficient de propagation de l'onde

$$\beta = \omega \sqrt{\frac{\mu\epsilon'}{2} (\sqrt{1 + \tan^2 \delta} + 1)}$$

E_x = composante suivant l'axe (0,x)

ω = vitesse angulaire

$$= 2\pi f$$

avec f = fréquence de l'onde

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

avec ϵ'' = pertes diélectriques
et ϵ' = permittivité diélectrique

toutes ces grandeurs étant définies à partir des équations de MAXWELL.

III.2 DIELECTRIQUE ET PERMITTIVITE

Un diélectrique est un corps qui possède une faible conductivité électrique relative. Il contient très peu de charges libres et est capable d'emmagasiner l'énergie électromagnétique.

Les principales propriétés d'un diélectrique sont:

- sa constante diélectrique ou permittivité qui mesure l'aptitude à la polarisation d'un corps soumis aux hyperfréquences. Elle est fonction de la température et de la fréquence (figure 13),
- ses pertes diélectriques qui représentent la quantité d'énergie dissipée en chaleur quand le corps est placé dans un champ électrique variable,
- sa force diélectrique qui est la différence

ω

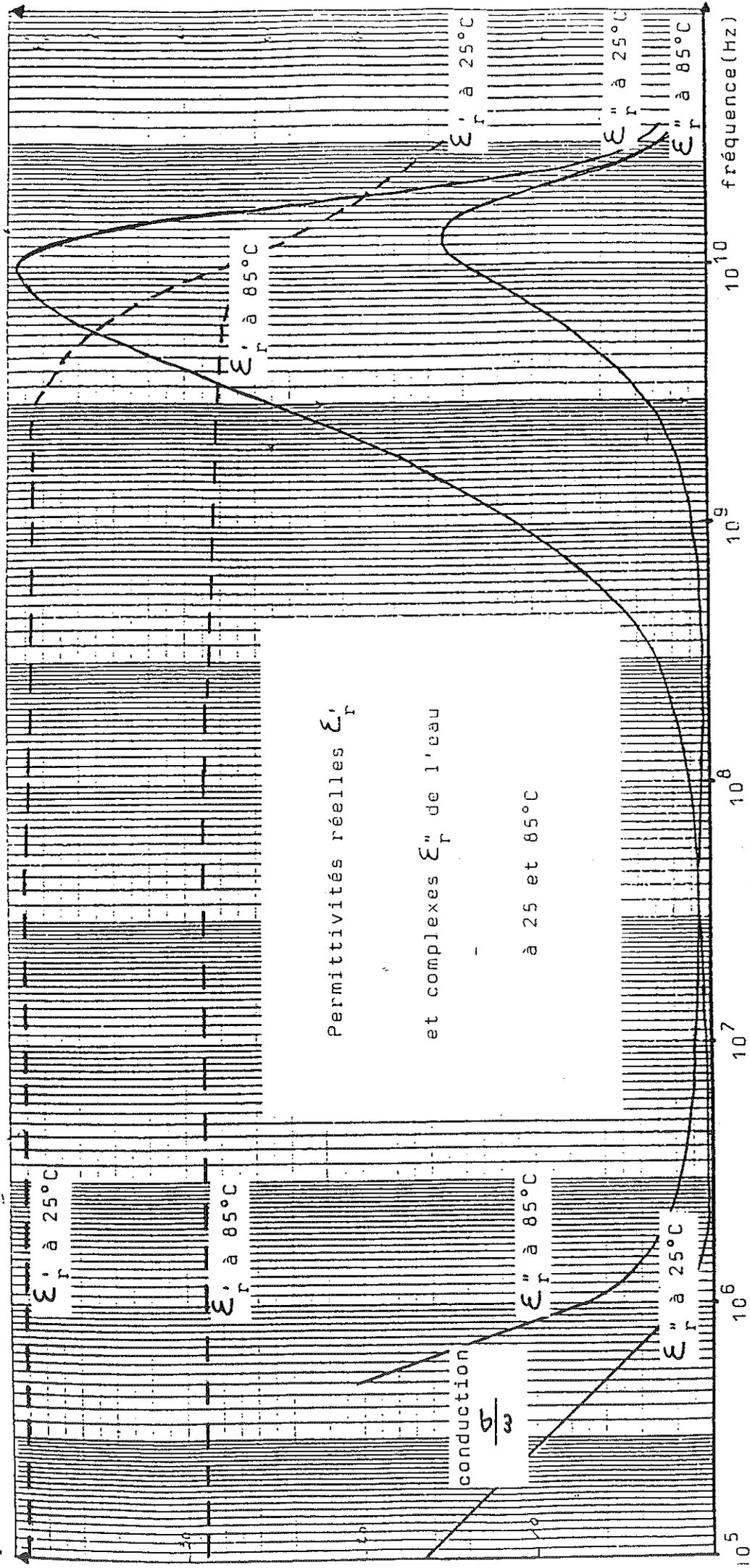


Figure 13 (8)

de potentiel maximale que peut supporter le diélectrique sans détérioration.

III.3 POLARISATION DIELECTRIQUE

Tous les matériaux diélectriques ont en commun leur aptitude à emmagasiner l'énergie électrique. Ce phénomène est rendu possible par le déplacement de charges positives et négatives s'opposant aux forces de liaisons atomiques et moléculaires sous l'effet d'un champ électrique appliqué.

Le mécanisme de déplacement des charges ou polarisation est différent suivant le type de diélectriques et la fréquence du champ électrique. On distingue ainsi quatre types de polarisations diélectriques dont les effets sont qualitativement très semblables mais qui apparaissent à des fréquences extrêmement variées (figure 14). Dans tous les cas, il se produit une rupture d'équilibre électrique, le champ appliqué provoque une séparation spatiale des charges de signes opposés.

En pratique, il n'est pas aisé d'établir des frontières nettes entre ces divers phénomènes, leurs plages de résonance respectives se chevauchant largement.

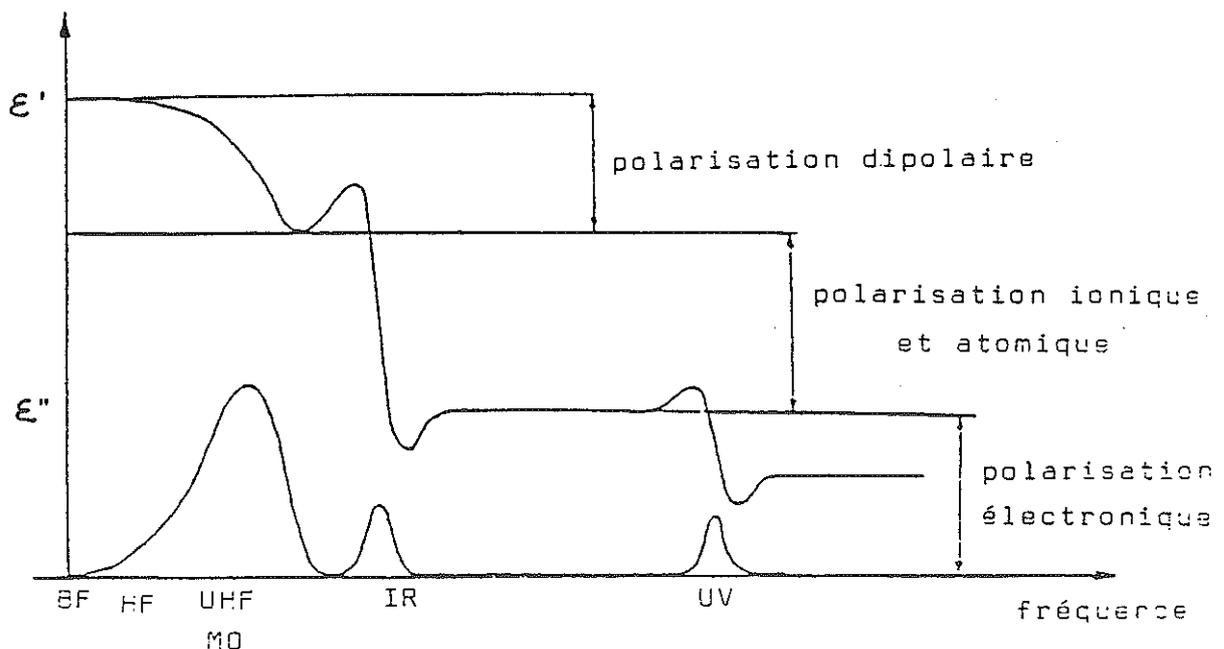


Figure 14 : polarisations dans les diélectriques.

III.3.1 La polarisation par charge d'espace:

Elle correspond à des fréquences de résonance très basses et apparaît lorsque le matériau contient des électrons de conduction libre mais dont les déplacements sont limités par certains obstacles, des limites de grains par exemple.

Lorsqu'un champ électrique est appliqué, les électrons s'accumulent sur l'obstacle et la séparation des charges qui en résulte, polarise le matériau.

Ce type de polarisation est fondamental en électronique des semi-conducteurs.

III.3.2 La polarisation par orientation dipolaire:

Elle se produit dans une gamme de fréquences plus élevées, celle des hyperfréquences et concerne la molécule.

Elle est à l'origine de l'échauffement par pertes diélectriques.

III.3.3 La polarisation ionique:

Elle a lieu dans la gamme des Infra-rouges et résulte de la séparation des ions positifs et négatifs de la molécules.

III.3.4 La polarisation électronique:

Elle se produit à des fréquences très élevées, situées dans l'Ultra-violet. Les noyaux atomiques, positifs, étant supposés fixes dans la structure diélectrique, ce sont les nuages électroniques, négatifs, qui se déplacent dans la direction du champ appliqué.

III.4 ORIGINE ET EXPRESSION DES PERTES AUX HYPER-FREQUENCES

Un diélectrique sera dit "à pertes" si toute onde électromagnétique peut induire deux processus (figure 15):

- oscillation de charges résiduelles libres (électrons, ions, ...), ce qui entraîne des pertes par conduction: c'est l'effet Joule,

- rotation des molécules polaires à la fréquen-

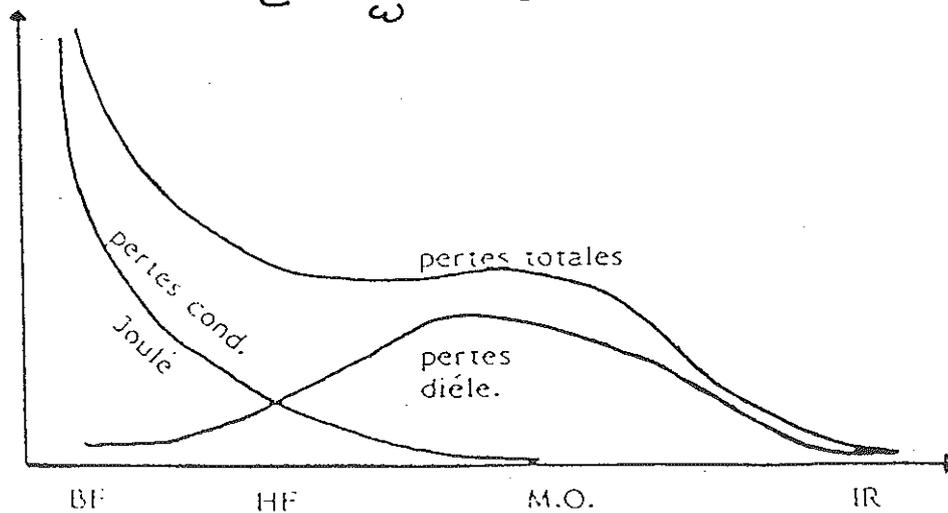
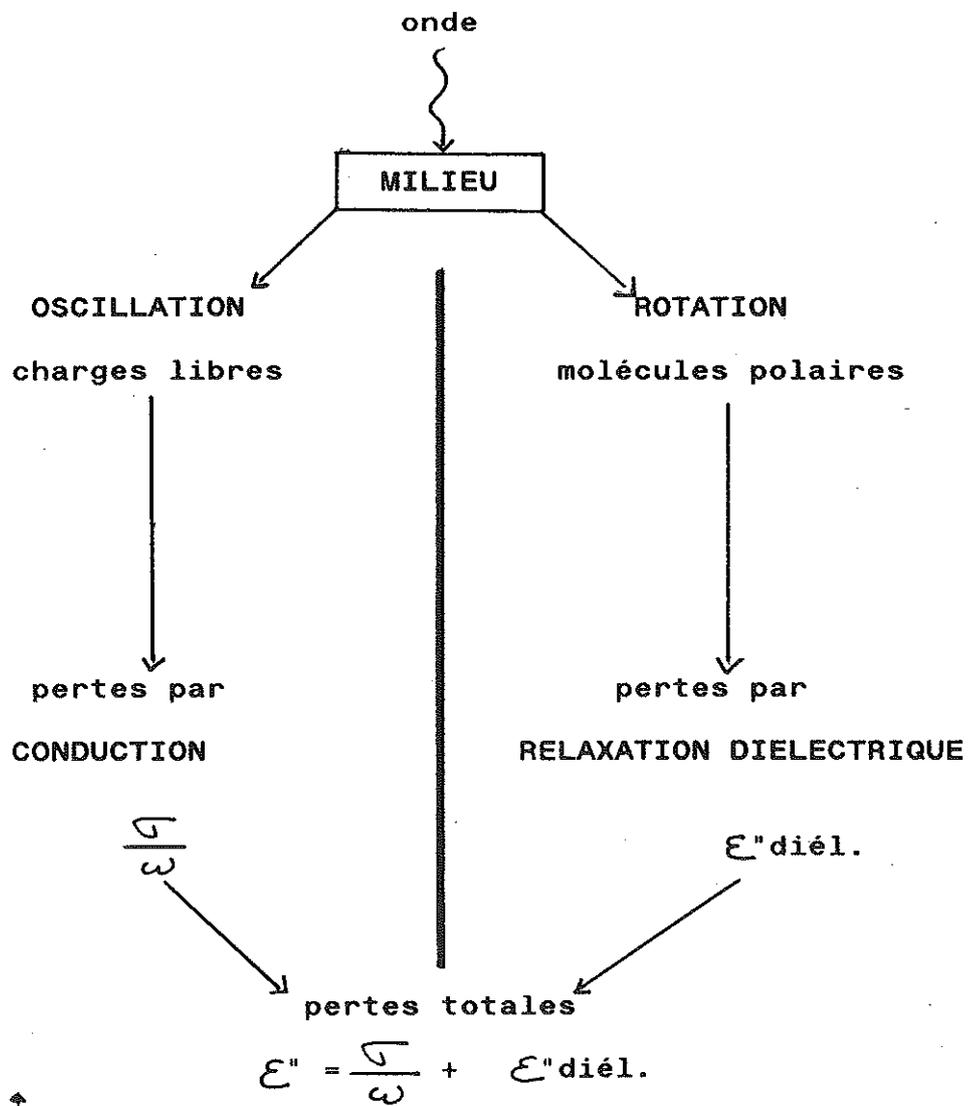


Figure 15

ce de l'onde, ce qui provoque des pertes diélectriques notées: ϵ'' diél.

La constante diélectrique devient une valeur complexe de la forme:

$$\epsilon^* = \epsilon' - j \epsilon''$$

où ϵ' traduit la permittivité diélectrique classique (en F.m-1) et où ϵ'' englobe les pertes dues à la conduction des charges libres (électrons, ions...) et celles strictement dues aux frottements créés par les mouvements des dipôles (pertes diélectriques).

$$\epsilon'' = \frac{\sigma}{\omega} + \epsilon''\text{diél.}$$

avec σ = conductivité électrique (Ohm-1.m-1)

$$\omega = \text{pulsation de l'onde (rad.s-1)} \\ = 2 \pi f$$

f = fréquence de l'onde (Hz)

On note $\text{tg } \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$ où δ est appelé angle de pertes

et $\epsilon'_r = \frac{\epsilon'}{\epsilon_0}$ qui est la permittivité relative.

N.B. : $\epsilon_0 = \text{permittivité diélectrique absolue du vide}$
 $= \frac{1}{36 \pi \cdot 10^9} \text{ F.m-1.}$

III.5 ENERGIE ABSORBEE ET FACTEUR DE PERTES

La puissance absorbée par unité de volume s'écrit:

$$\frac{dP}{dV} = 2 \pi f E^2 \epsilon' \text{tg } \delta$$

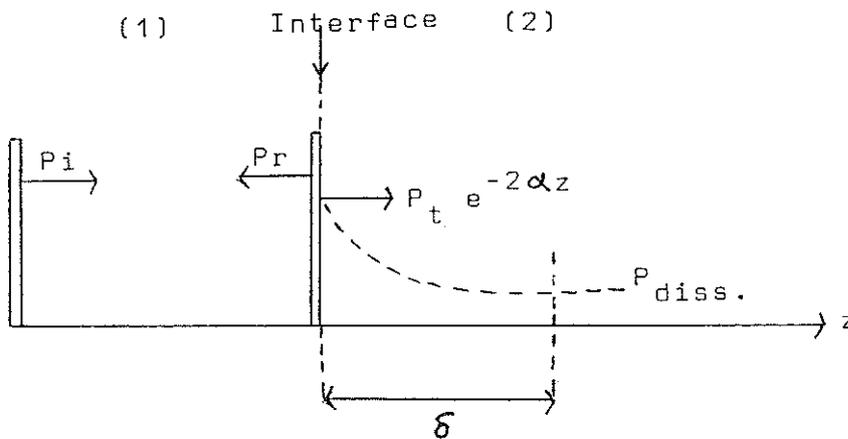
où f = fréquence de l'onde en Hz
 E = amplitude efficace du champ électrique
 ϵ' = permittivité diélectrique absolue.

On a vu que $\epsilon' = \epsilon'_r \times \epsilon_0$

$$\text{=====>} \frac{dP}{dV} = 2 \pi f E^2 \epsilon_0 \epsilon'_r \text{tg } \delta$$

Pour un champ donné, $2\pi f E^2 \epsilon_0$ est égal à une constante, l'énergie absorbée est donc proportionnelle à $\epsilon' r \operatorname{tg} \delta$ qui est appelé facteur de pertes. C'est ce terme qui quantifie la faculté d'un corps à être chauffé par pertes diélectriques.

**III.6 REFLEXION ET TRANSMISSION DE L'ENERGIE
EXEMPLES D'INTERFACES**



P_i = puissance incidente
 P_r = puissance réfléchie
 P_t = puissance transmise
 P_{diss} = puissance dissipée
 α = coefficient d'absorption d'une onde
 z = coordonnée

On donne
$$\rho^* = \sqrt{\frac{1 - \sqrt{\epsilon^*}}{1 + \sqrt{\epsilon^*}}} \quad (1)$$

où ρ^* est le coefficient de réflexion complexe sur l'interface et ϵ^* la permittivité complexe du milieu (2).

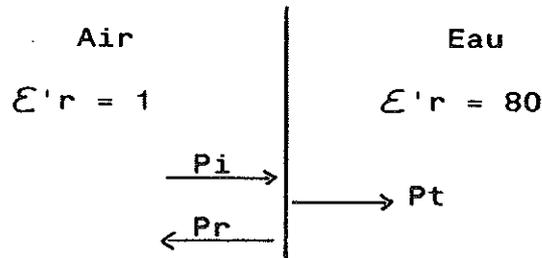
La conservation de l'énergie à l'interface impose:

$$P_r = \rho^2 P_i$$

$$P_t = (1 - \rho^2) P_i$$

Exemples d'interfaces:

1. Air/Eau:



$|\rho| = 0,8$ calculé à partir de l'expression (1)

or $\rho^2 = \frac{Pr}{Pi} \implies \frac{Pr}{Pi} = 0,64$

donc la puissance réfléchie représente 64% de la puissance incidente et la puissance transmise 36% seulement. En conclusion, il est difficile de bien coupler l'eau avec les micro-ondes car on observe une forte réflexion.

2. Air/Poudre mouillée:



Le même calcul nous amène à $\frac{Pr}{Pi} = 0,25$ d'où Pr représente

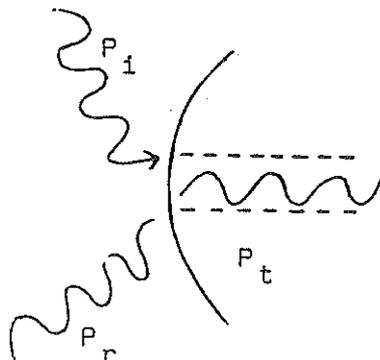
25% de la puissance incidente.

Les ondes pénètrent donc bien dans une poudre mouillée
 -----> très bon bilan de séchage.

III.7 PROFONDEUR DE PENETRATION DES ONDES

La profondeur de pénétration des ondes dans un corps dépend de la nature de celui-ci:

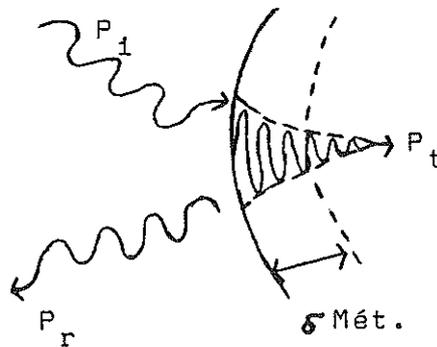
- Milieu sans pertes: isolant parfait
 exemple: Téflon



L'onde n'est pas atténuée mais se propage avec une longueur d'onde différente et réduite, telle que:

$$\lambda_{\text{matériau}} = \frac{\lambda_{\text{air}}}{\sqrt{\epsilon'}}$$

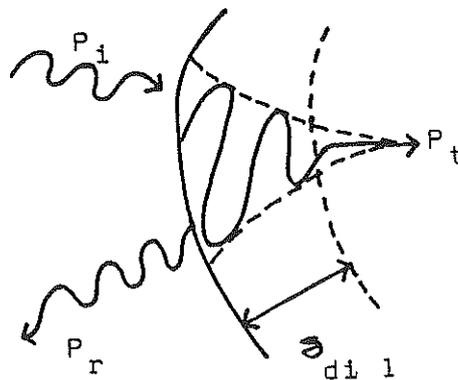
- Milieu avec pertes de conduction: métaux



L'onde s'atténue très rapidement.
La profondeur de pénétration de l'onde dans le métal s'écrit:

$$\delta_{\text{métal}} = \frac{1}{\sqrt{\pi \mu \sigma f}}$$

- Milieu avec pertes diélectriques: isolants



La profondeur de pénétration s'écrit dans ce cas:

$$\delta_{\text{diél.}} = \frac{\lambda_0}{\pi \delta \sqrt{\epsilon' r f}}$$

avec λ_0 = longueur d'onde du rayonnement dans le vide.

Ainsi, la profondeur de pénétration dans un matériau diélectrique est très supérieure à celle dans un métal.

III.8 ATTENUATION DE L'ONDE

Les ondes électromagnétiques sont donc plus ou moins réfléchies par le matériau qu'elles frappent suivant les valeurs de permittivité ϵ^* et de perméabilité μ^* complexes du matériau.

Dans le cas d'un matériau diélectrique à pertes, l'onde se propage suivant la forme:

$$P_{dis.} = P_t \exp(-2\alpha z)$$

avec $P_{dis.}$ = puissance dissipée dans le matériau
et α = coefficient d'atténuation de l'onde.

III.9 RELAXATION DIELECTRIQUE

La relaxation est un phénomène général que l'on peut définir comme l'existence d'un délai de réponse pour un système soumis à des forces extérieures.

Il y a relaxation diélectrique lorsqu'on supprime le champ électrique responsable de la polarisation d'un matériau diélectrique et que celui-ci met un certain temps à retourner à l'état désordonné initial, suivant une loi exponentielle régie par un paramètre τ .

τ est le temps de relaxation, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la polarisation du matériau se réduise de $1/e$ qui représente environ 36,79% de la valeur initiale dans le champ.

A ce temps de relaxation τ correspond une fréquence dite de relaxation qui s'exprime ainsi:

$$f_r = \frac{1}{2\pi\tau}$$

f_r est aussi appelée fréquence de DEBYE pour laquelle ϵ'' , caractéristique des effets thermiques de frottements, va être maximum.

Les valeurs de ϵ' et ϵ'' varient avec la fréquence et si l'on représente ϵ' en fonction de ϵ'' , on obtient le diagramme de COLE et COLE où les points sont répartis, d'après DEBYE, suivant un demi-cercle (figure 16).

A fréquence nulle, $\epsilon'' = 0$, on a la valeur de

la permittivité diélectrique statique ϵ' .

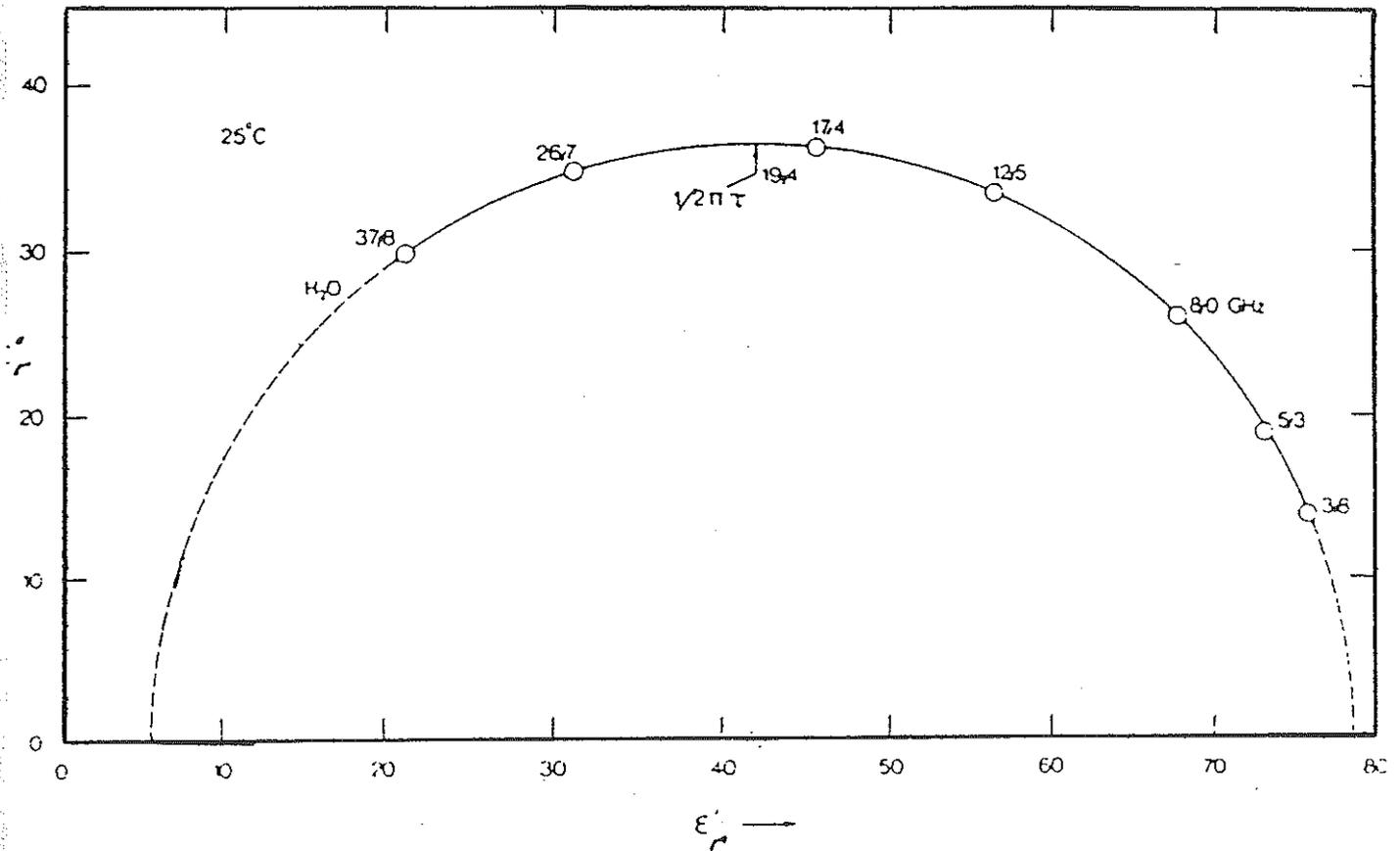


Figure 16 : diagramme de COLE et COLE pour l'eau.(9)

A fréquence infinie, $\epsilon'' = 0$, on obtient la valeur de la permittivité "optique". Les molécules ne suivent plus le champ et deviennent apolaires. Le modèle de DEBYE n'est plus valable aux fréquences très élevées.

De ce diagramme, on peut déduire la fréquence de relaxation de l'eau, elle correspond à la valeur maximale prise par ϵ'' -----> $f_r = 19,4$ GHz.

Le phénomène de relaxation diélectrique est directement fonction de la température (figure 17). En effet, plus celle-ci augmente, plus la relaxation diélectrique se déplace vers les hautes fréquences. A 2,45 GHz, les pertes

diélectriques diminuent quand la température croît. Par contre, à 100 GHz, ce phénomène s'inverse.

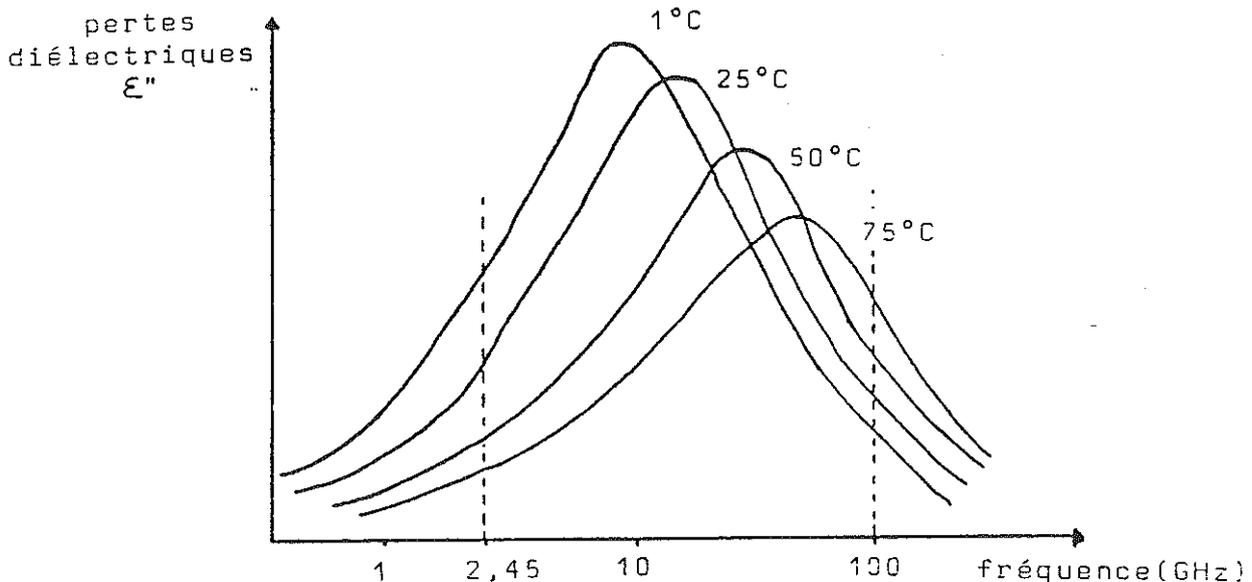


Figure 17 : influence de la température sur la fréquence de relaxation de l'eau. (10)

III.10 MILIEUX DE PROPAGATION

Les deux types extrêmes de milieu de propagation sont le conducteur parfait et le diélectrique parfait.

Dans un conducteur parfait, la conductivité serait infinie. L'onde ne pourrait donc se propager et le courant n'existerait que sous la forme de courant superficiel. Dans un conducteur réel, la conductivité est élevée mais non infinie. Un champ magnétique variable y induit un courant électrique qui, par effet Joule, chauffe la matière. C'est le chauffage par induction.

Dans un diélectrique parfait, la conductivité est nulle, de même que les pertes diélectriques, c'est le cas du Téflon. Un diélectrique réel possède une conductivité généralement négligeable ce qui signifie qu'il ne renferme que très peu de charges en mouvement. Il est, par ailleurs, le siège de pertes diélectriques, dans la mesure où il contient des molécules possédant un moment dipolaire induit ou permanent.

III.10.1 Milieux polaires et non polaires

On qualifie de polaire, un milieu diélectrique dont les molécules, bien qu'électriquement neutres, sont telles que les barycentres des charges positives et négatives ne coïncident pas géométriquement. L'assymétrie se traduit par l'existence d'un moment dipolaire permanent. A contrario, un milieu constitué de molécules pour lesquelles les barycentres coïncident, est qualifié de non polaire.

Les molécules non polaires n'ont donc pas de moment électrique permanent mais sont susceptibles d'acquérir un moment induit par déformation moléculaire sous l'effet d'un champ électrique appliqué. La polarisabilité α (en F.m²) mesure ce moment induit par un champ unitaire.

III.10.2 Divers types de diélectriques

- Diélectriques à faibles pertes:

Certains composés chimiques de faible polarité moléculaire et de structure régulière, sont pratiquement dépourvus de pertes diélectriques. On peut citer par exemple le polyéthylène, le polypropylène, le polytétrafluoréthylène ou PTFE. A 3 GHz et 250C, la valeur de ϵ' et $\text{tg } \delta$ pour ces matériaux sont respectivement: 2,26 et 0,0003 ; 2 et 0,0002 ; 2,1 et 0,00015.

Certains composés minéraux comme les silicones, les alumines, la silice ont aussi de faibles pertes diélectriques, ainsi pour la silice, par exemple, $\epsilon' = 3,78$ et $\text{tg } \delta = 0,00006$.

Ces matériaux, on l'a vu, présentent d'intéressantes propriétés quant à la conception des applicateurs et guides d'ondes.

- Eau et diélectriques aqueux:

Si l'on considère le cas d'une molécule d'eau, elle présente, du fait de sa configuration hautement dissymétrique, une polarité exceptionnelle qui en fait le matériau idéal pour le chauffage par micro-ondes (figure 18).

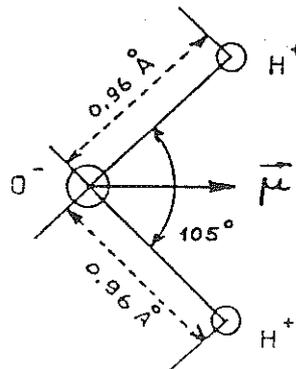


Figure 18 : la molécule d'eau.

Par conséquent, soumise à champ électrique, son moment dipolaire $\vec{\mu}$, vecteur orienté suivant la bissectrice de l'angle HOH, tend à s'orienter suivant la direction du champ, comme une aiguille aimantée dans un champ magnétique.

Si le champ électrique vibre à la fréquence f , le moment dipolaire tente de suivre cette vibration et y parvient si le moment d'inertie de la molécule est faible et ceci, jusqu'à des fréquences assez élevées, d'environ 1 GHz. Au-delà, le moment dipolaire présente un déphasage par rapport au champ électrique et par rapport aux moments des molécules d'eau voisines, ce qui induit un phénomène de désordre entre les molécules et de fortes pertes analogues à des pertes par frottement. Au-delà de 100 GHz, le moment dipolaire est insensible aux effets du champ électrique.

Mais cette description est très imagée car il faudrait tenir compte, également, de l'agitation thermique et de la rotation permanente des molécules d'un liquide. Elle explique cependant, l'existence d'une bande de relaxation où les pertes diélectriques sont très fortes et où la constante diélectrique ϵ décroît avec f , pour devenir très faible au-delà de cette bande de relaxation.

L'eau présente dans les milieux humides, peut affecter plusieurs formes:

- glace,
- eau libre, généralement absorbée dans les cavités ou les capillaires ou étalée en couche laminaire sur une surface solide, dont les propriétés peuvent être différentes de celles de l'eau pure,
- eau liée dont les propriétés sont mal définies mais intermédiaires entre celles de l'eau liquide et celles de la glace,
- eau de cristallisation et eau de constitution dans de nombreux complexes ioniques où les molécules d'eau créent des liaisons par pont hydrogène avec les ions négatifs.

Comme on l'a vu précédemment, l'eau a sa bande de relaxation comprise globalement entre 1 et 100 GHz, c'est-à-dire dans le domaine des hyperfréquences. Par contre, la glace où les molécules d'eau sont fortement liées entre elles, s'opposant ainsi à leur libre rotation, a sa bande de relaxation en basses fréquences (quelques kHz). Elle possède donc peu de pertes diélectriques aux hyperfréquences contrairement à l'eau liquide. A 3 GHz, l'eau liquide présente une permittivité ϵ' variant de 80 à 1,50C jusqu'à 52 à 950C et une tangente de pertes variant sur la même plage de température, de 0,31 à 0,047. A la même fréquence, la glace à 12% a une permittivité de 3,2 et une tangente de pertes de 0,0009, soit un écart d'absorption de trois ou quatre ordres de grandeur entre l'eau liquide et la glace.

Quant aux matériaux humides, ils présentent une série de fréquences de relaxation correspondant aux divers états de l'eau qu'ils contiennent: quelques

kHz pour la glace et l'eau de cristallisation, environ 10 GHz et quelques TéraHz pour l'eau libre possédant deux bandes de relaxation α et β . Entre la glace et l'eau libre, s'échelonnent les maxima de dissipation des diverses formes d'eaux liées. (figure 19)

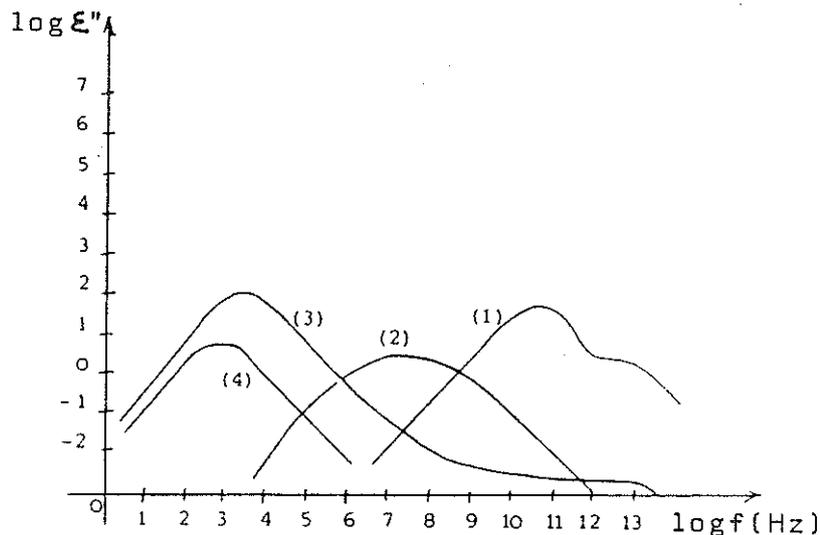


Figure 19 : pertes diélectriques associées aux diverses formes de l'eau. (9)
(1) eau libre, (2) eau liée, (3) glace et (4) eau de cristallisation.

N.B. L'eau libre, dont l'absorption est maximale à 10 GHz, présente de très fortes pertes dans les bandes d'usage courant, 2,45 GHz et 915 MHz.

- Diélectriques solides:

Par opposition à ce type de pertes diélectriques liées à un frottement par orientation, les solides diélectriques ont de faibles pertes diélectriques, du fait de leur conductivité σ . Ces pertes sont de la forme σ/ω , si bien qu'elles se manifestent d'autant moins que la fréquence est élevée.

Il faut cependant savoir que la conductivité des solides croît avec la température, donc, à priori, plus l'échauffement d'un solide diélectrique est important, plus il aura de pertes. Il s'en suit un phénomène d'emballement thermique qu'il faut contrôler mais pouvant présenter un grand intérêt pour certaines applications.

Ainsi, un grand nombre d'oxydes métalliques qui sont pratiquement dépourvus de pertes diélectriques à température ambiante, deviennent très dissipatifs à partir de quelques centaines de degrés. Leur tangente de pertes $\text{tg } \delta$, croît alors très vite avec la tempéra-

ture et un phénomène d'avalanche s'amorce. On peut ainsi provoquer par micro-ondes une fusion très rapide de l'alumine, à condition de la préchauffer à 4000C environ (figure 20).

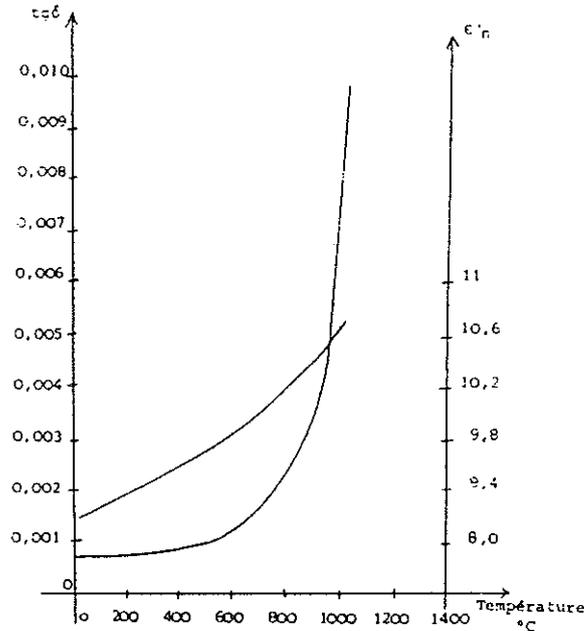


Figure 20 : pertes diélectriques de l'alumine en fonction de la température.(11)

La stabilisation de la température n'est possible que si l'évacuation de chaleur est suffisante ou si l'on limite la puissance hyperfréquence incidente.

- Gaz:

Les pertes diélectriques des gaz sont pratiquement nulles dans la zone de 1 GHZ à 100 GHZ (sauf s'il y a ionisation), vu les grandes distances intermoléculaires régnant dans les gaz aux pressions courantes.

- Mélanges diélectriques:

Lorsqu'on a affaire à un composant (i) uniformément dispersé sous forme de particules sphériques dans un milieu continu (c), la permittivité ϵ_m du mélange est donné par la relation de BRUGGEMAN:

$$1 - V_i = \frac{\epsilon_i - \epsilon_m}{\epsilon_i - \epsilon_c} \sqrt[3]{\frac{\epsilon_c}{\epsilon_m}}$$

où V_i est la proportion volumique du composant (i) avec $V_c - V_i = 1$. Le comportement des matériaux particuliers est

parfois mieux décrit par une loi quadratique:

$$\epsilon_m = (\nu_c \sqrt{\epsilon_c} + \nu_i \sqrt{\epsilon_i})^2$$

- Solutions salines:

Les propriétés diélectriques de l'eau sont grandement modifiées par l'introduction de sels. La molécule de sel s'entoure d'un certain nombre de molécules d'eau liée, appelé nombre d'hydratation de la solution.

Le diagramme de COLE et COLE montre parfaitement la modification obtenue quand on ajoute à l'eau 1 mole.kg⁻¹ de NaI (figure 21).

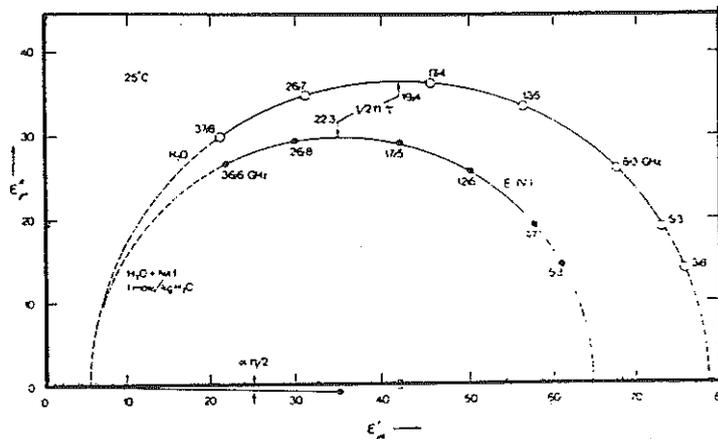


Figure 21 : diagramme de COLE et COLE de l'eau et d'une solution de NaI à 1 mole.kg⁻¹. (9)

- Polymères:

La macromolécule peut posséder un moment dipolaire global dû à une dissymétrie de l'élément constitutif (exemple: chlorure de vinyle) mais la masse molaire et la viscosité de l'environnement sont telles que la fréquence de relaxation est très basse. Par contre, les mouvements d'orientation des dipôles élémentaires vont être gênés par:

- les liaisons chimiques de covalence entre les atomes de la chaîne principale,
- les liaisons covalentes transversales de réticulation, dans le cas d'un réseau tridimensionnel,
- les interactions (forces de VAN DER WALLS et interactions électriques) qui peuvent s'établir entre deux chaînes ou segments de chaînes voisins, par l'intermédiaire notamment, des fonctions chimiques qu'ils peuvent comporter.

Ces diverses contraintes s'exerçant sur les dipôles élémentaires, constituent autant d'obs-

tacles à leurs mouvements d'orientation dans le champ électrique, d'où l'apparition de pertes diélectriques présentant quelques particularités.

Ceci se traduit par l'hypothèse de deux mécanismes de relaxation diélectrique. L'un, dit " α " est lié aux mouvements microbrowniens de segments de chaîne macromoléculaire. Il se manifeste à basses fréquences mais est très sensible à la température, et la fréquence de relaxation augmente rapidement quand la température s'élève. L'autre, dit " β " est lié aux mouvements d'orientation des dipôles élémentaires eux-mêmes et se manifeste à fréquences plus élevées que le mécanisme α , mais son évolution vers les fréquences plus élevées en fonction de la température est plus lente que celle du mécanisme α , de sorte qu'à température et fréquences suffisamment élevées, les deux phénomènes se confondent et on n'observe plus qu'une seule fréquence de relaxation.

Quoiqu'il en soit, selon la règle habituelle, le maximum (ou les maxima) de ϵ'' se déplacent vers les hautes températures quand la fréquence augmente, et vers les fréquences élevées quand la température augmente.

- Constituants biologiques:

Le comportement des biomolécules revêt une importance particulière, du fait du grand nombre d'applications les concernant, tant dans le domaine agro-alimentaire qu'en diathermie médicale.

La protéine, macromolécule de très grande taille, de masse moléculaire comprise entre 6000 et plus d'un million, a, de ce fait, sa plage de relaxation située dans les basses fréquences, entre 100 kHz et 50 MHz et sa mobilité est nulle aux hyperfréquences. Pourtant, entre 200 MHz et 2 GHz environ, on discerne une zone de dissipation parasite, dite relaxation δ , qui s'explique par l'entrée en résonance de certaines portions de la molécule pouvant tourner librement. La glycine, par exemple, présente une fréquence de relaxation de 3,2 GHz.

Les acides nucléiques ADN et ARN, présentent une relaxation à basse fréquence correspondant à un phénomène de polarisation induite.

Les caractéristiques diélectriques des biomolécules sont largement fonction de la quantité et du type de molécules d'eau liée qui leur sont associées. Suivant l'orientation de celles-ci, leur liaison à la macromolécule et la viscosité du solvant, la fréquence de relaxation se situe entre 100 MHz et 1 GHz.

IV. INTERACTIONS DES MICRO-ONDES AVEC L'ORGANISME.

Jusqu'à la fin du siècle dernier, l'humanité ne possédait la maîtrise que d'une gamme de fréquences très limitée: les Infra-rouges pour se chauffer, la lumière visible pour s'éclairer. Elle domine et utilise aujourd'hui l'ensemble du spectre électromagnétique et met en oeuvre toutes sortes de rayonnements à des fins de communication, de production, de thérapie et de diagnostic, de protection et de destruction.

La physiologie de l'homme et des autres espèces vivantes est le produit de millions d'années de compromis avec les émissions électromagnétiques naturelles, essentiellement d'origine solaire et cosmique. Elle n'est pas adaptée à des rayonnements normalement inexistantes, ou négligeables, au niveau de la biosphère. L'interaction avec ce milieu électromagnétique nouveau est donc, à priori, susceptible de s'accompagner d'effets nocifs, dont la nature et l'évaluation préoccupent autant les scientifiques que les pouvoirs publics, si l'on en juge par la quantité de travaux et règlements qui leur sont consacrés.

Depuis quelques années, un consensus international s'est établi sur l'existence de quelques interactions non thermiques (modulation de la croissance bactérienne en fonction de la fréquence, modulation des flux de calcium membranaires, production d'arythmies sur des coeurs isolés...) mais la synthèse globale des phénomènes restent à réaliser. Les divergences portent actuellement sur l'hématopoïèse, la lymphopoïèse, la reproduction, la modulation cardiaque d'animaux entiers et, surtout, les effets neurovégétatifs et psychiques.

IV.1 INTERACTIONS THERMIQUES ET THERMOREGULATION

L'interaction thermique qui se produit entre une onde électromagnétique et un être vivant est phénomène complexe, du fait de l'hétérogénéité des tissus biologiques d'un organisme humain ou animal qui devient le siège d'un échauffement auquel s'opposent des mécanismes de régulation active ou passive de la température.

Afin de connaître les caractéristiques de cette interaction, on fait appel à des techniques d'expérimentation animale et de modélisation mathématique. Les modèles numériques actuellement utilisés, autorisent l'observation de détails assez fins mais devront, dans l'avenir, être couplés de plus en plus étroitement à des modèles thermorégulateurs pour tenir compte, au mieux, du rôle des mécanismes vitaux. En outre, l'extrapolation à l'homme des résultats expérimentaux obtenus sur des animaux de laboratoire n'est pas possible du fait de la disparité des systèmes métaboliques et thermorégulateurs. Ainsi, ces diverses techniques d'étude de l'interaction thermique doivent être envisagées

comme complémentaires et sans cesse confrontées et validées.

A ce jour, le résultat le plus important est la mise en évidence de nets phénomènes de résonance. De façon générale, la résonance se produit lorsque la plus grande dimension du corps est parallèle au champ électrique et est de l'ordre de $0,36$ à $0,4 \lambda$. Dans la direction transverse, l'effet est moins prononcé et se produit lorsque la dimension est de l'ordre de λ . Pour le corps humain, l'absorption d'énergie ne sera donc jamais maximale dans la gamme des micro-ondes (figure 22).

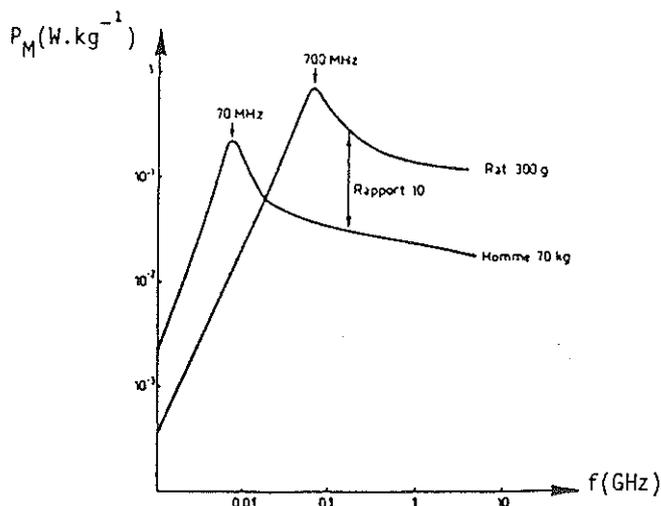


Figure 22 : puissance massique moyenne absorbée par l'homme et le rat soumis à 1 mW.cm^{-2} .

Mais la présence à proximité du sujet de masses métalliques ou d'autres organismes, peut modifier l'absorption dans de très grandes proportions, et notamment la multiplier par un facteur compris entre 5 et 20. (12)

D'autre part, on observe l'apparition de points chauds internes qui peuvent correspondre à des puissances absorbées cinq à dix fois supérieures à l'absorption moyenne (12). Pour un oiseau, par exemple, ces points se situent dans la tête et le cou et surtout à la pointe des ailes, c'est-à-dire dans les zones de section minimale (13). Il en est de même chez l'homme, les points chauds apparaissant au niveau des poignets, des chevilles et du cou (14). Pour une absorption moyenne de 50 mW.kg^{-1} obtenue sous un flux de 1 mW.m^{-2} à 450 MHz, le maximum d'absorption au niveau des poignets atteint 650 mW.kg^{-1} (15). On a pu mettre en évidence également, l'existence de points chauds dans l'hypothalamus et dans le corps vitré de l'oeil, ainsi que le montre la fi-

Figure 23, résultat d'une stimulation en zone proche à 1 GHz (16).

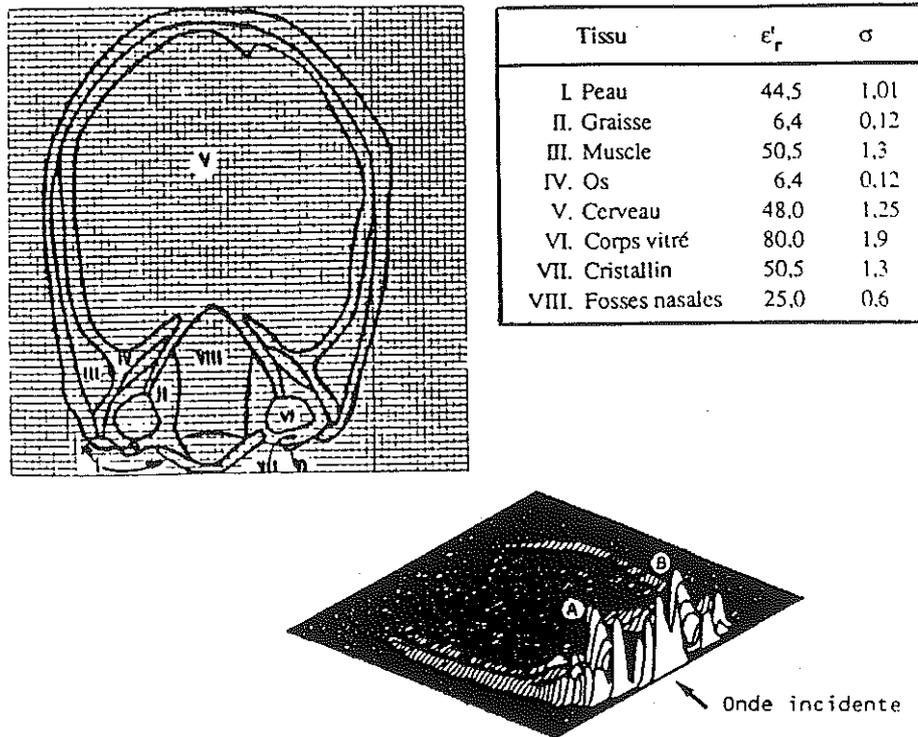


Figure 23 : puissance massique absorbée par un modèle de la tête (16).

Thermorégulation:

L'organisme se défend contre la surcharge thermique par le biais du système thermorégulateur qui est sous la dépendance d'un centre nerveux particulier situé dans le diencéphale et du contrôle endocrinien du métabolisme exercé par l'axe hypothalamo-thyroïdien.

On observe chez un chien soumis à 165 mW.cm⁻² à 2,8 GHz, plusieurs phases. Dans premier temps, on note une phase de transpiration intense, la perte de poids pouvant atteindre 2% par heure. La température rectale augmente de 1 à 20C. Dans une seconde phase, l'organisme met en oeuvre divers mécanismes de compensation: dyspnée, tachycardie, augmentation du débit sanguin... La température rectale se stabilise aux environs de 400C et l'équilibre thermique se maintient jusqu'à un point de rupture où le système thermorégulateur s'effondre brutalement, la température atteint alors une valeur critique, le sujet présente des extrasystoles avec baisse de la tension, puis des convulsions.

Cet enchainement fatal se déroule lorsque la chaleur engendrée par le rayonnement dépasse, en gros, le

double du métabolisme de base. Tant qu'elle reste du même ordre que celui-ci, les mécanismes régulateurs suffisent à assurer une compensation efficace.

Les conditions d'environnement (température, humidité relative, circulation d'air...) joue un rôle primordial. Ainsi, le temps de survie de rats exposés à 250 mV.cm⁻² varie de 17 à 34 minutes, selon la température ambiante de 35 ou 150C et atteint 24 heures en présence d'un flux d'air à 150C (17). De même, si on refroidit la cage par circulation d'azote liquide, aucun symptôme n'apparaît.

IV.2 EFFETS BIOLOGIQUES

IV.2.1 Cellules et microorganismes

Au niveau de la vie la plus élémentaire, l'éventuelle action du rayonnement électromagnétique est susceptible de se manifester, soit par destruction pure et simple de la cellule, soit par des altérations touchant sa morphologie, son métabolisme, sa durée de vie ou sa reproduction, qui pourraient être, dans certains cas, l'indice d'un effet sur le patrimoine génétique. Ainsi WEBB et BOOTH (18) mettent en évidence une excitation de la croissance bactérienne sous 68 GHz et un ralentissement de cette croissance sous 60, 71 ou 73 GHz dans les mêmes conditions d'irradiation (figure 24). De nombreux travaux ont été réalisés dans ce domaine et au total, l'existence d'effets spécifiques, fonction de la fréquence, paraît assez assurée.

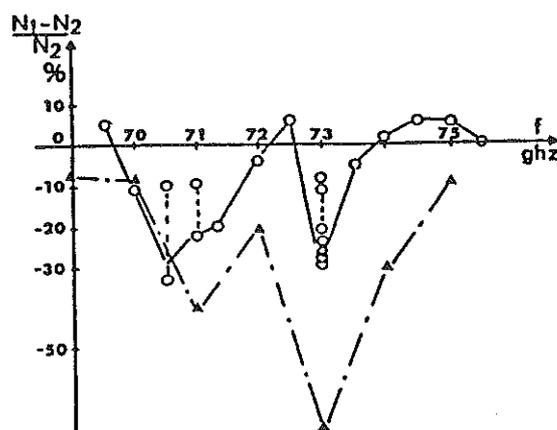


Figure 24 : variation relative du nombre d'E. coli en fonction de la fréquence. (18)
 N1=nombre de colonies des lots irradiés
 N2=nombre de colonies des lots témoins

En ce qui concerne d'éventuels effets

génétiq-ues, le consensus semble se faire en sens opposé, la grande majorité des travaux sur le sujet, s'accordant remarquablement, tant pour les micro-organismes que pour les cellules somatiques.

IV.2.2 Sang et hématopoïèse

Il ressort de l'ensemble des travaux réalisés, que les micro-ondes auraient, même à très faible niveau, un effet sur la composition du sang, avec en particulier, une diminution de l'activité de la cholinestérase sérique, ainsi qu'une élévation du taux de Sodium et une diminution de celui de Potassium (19).

Quant à l'action du rayonnement sur le processus d'hématopoïèse, si elle existe, elle doit se refléter sur la numération globulaire, mais aucune conclusion générale n'apparaît pourtant à travers la littérature.

IV.2.3 Lésions et cataractes

Les brûlures UHF se caractérisent par la profondeur des tissus lésés, l'existence d'un temps de latence pouvant atteindre plusieurs jours avant l'apparition des symptômes et la création de points chauds dûs à des réflexions multiples aux interfaces internes, susceptibles de causer des lésions très localisées (20). En expérimentation animale, on a constaté des brûlures nettes et très profondes avec destruction nerveuse et stase sanguine irréversible aboutissant à la nécrose des tissus (21).

Les cas d'accidents humains sont heureusement rares. On rapporte cependant, un cas de brûlure des mains et de l'avant-bras produite par un four défectueux: le sujet présentait des lésions nerveuses s'accompagnant de sensations douloureuses de brûlure et d'une hypersensibilité qui persistèrent plusieurs années (22).

Plus la fréquence est basse, plus profondes sont les lésions: un cas d'exposition accidentelle à un champ de 27 MHz aurait rendu nécessaire l'amputation d'une main, nécrosée par coagulation et occlusion artérielle (20).

Quant aux risques cataractogènes, ils découlent de deux particularités du cristallin: sa forte teneur en eau (60 à 70%) et sa faible irrigation sanguine, qui ne suffit pas à évacuer la chaleur emmagasinée.

Les recherches, dans ce domaine, sur l'expérimentation animale, se répartissent en deux catégories: l'interaction en zone lointaine, l'animal étant exposé en entier et l'interaction en zone proche, l'oeil pouvant être

en contact direct avec la source ou séparé de celle-ci par une couche d'air (23).

En premier lieu, il ressort de ces recherches que le processus d'opacification est de nature thermique (24). A une fréquence donnée, la puissance observée en fonction du temps n'est pas linéaire et il existe un seuil au-dessous duquel même l'exposition permanente serait sans effet cataractogène. La détermination de ce seuil pose certaines difficultés, dues aux différences anatomiques entre les diverses espèces animales et l'homme, le lapin étant le sujet d'expérience le plus fréquemment utilisé (24).

En zone proche, le seuil cataractogène chez le lapin serait de 150 mW.cm^{-2} à 2,45 GHz, aucune lésion n'apparaissant de toute façon tant que la température intraoculaire n'atteint pas 42°C . Ces seuils bien connus chez le lapin, sont mal établis pour le singe, plus proche de l'homme, mais se situent à des niveaux nettement plus élevés (figure 25).

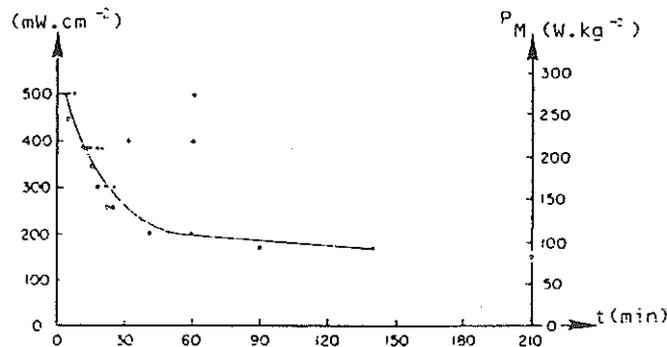


Figure 25 : seuils cataractogènes à 5 cm d'une fente rayonnante. (26)

- apparition d'opacification sur l'oeil de lapin.
- absence d'opacification sur l'oeil de lapin.
- + absence d'opacification sur l'oeil de singe.

Il ressort également des travaux expérimentaux, qu'à puissances moyennes égales, il ne semble pas y avoir de différences entre ondes entretenues et ondes en impulsions, et qu'aucun effet cumulatif ne se manifeste, du moins tant que l'on observe un délai suffisant entre deux séances d'irradiation.

Les premières enquêtes cliniques systématiques réalisées en 1961 concluaient à la réalité d'un risque pour les professionnels des hyperfréquences (27). On n'envisageait pas d'effet direct, on suggérerait que l'exposition répétée à des flux de puissance inférieurs aux seuils

cataractogènes pouvaient induire des microlésions entraînant un vieillissement prématuré de l'oeil (28). Mais les hypothèses formulées à ce sujet sont très controversées. Les cas de cataractes mentionnés correspondraient toujours à des expositions accidentelles de plus de 100 mW.cm^{-2} à 2,45 GHz.

IV.2.4 Système nerveux

Les effets des micro-ondes sur le système nerveux forment un ensemble assez hétéroclite, dans le lequel il est actuellement malaisé de démêler ce qui est d'origine thermique de ce qui ne l'est pas.

A la première catégorie, appartiennent les interactions avec le système nerveux périphérique et certaines fonctions neurovégétatives, les altérations de l'E.E.G. et du comportement, et peut-être les variations de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

La seconde catégorie inclurait les interactions membranaires avec les flux de calcium, la modulation de l'activité impulsionnelle de certains neurones et peut-être les arythmies induites sur des coeurs isolés. S'y rattacheraient également, au niveau clinique, l'ensemble confus des dystonies et des troubles du comportement qualifié en Europe de l'Est de syndrome des micro-ondes, qui associe : céphalées, transpiration, instabilité émotionnelle, irritabilité, fatigabilité, somnolence, problèmes sexuels, difficultés de mémoire, de concentration et de décision, insomnie, tendance dépressive.

IV.2.5 Perception cutanée

La perception cutanée du rayonnement résulte de l'interaction du champ électrique avec les terminaisons nerveuses sensibles à la chaleur. Celles-ci étant distribuées dans la peau à des profondeurs variant de 0,1 à 1 mm, la perception est fonction non seulement de la durée et de l'intensité de l'exposition, mais aussi de la profondeur de pénétration, c'est-à-dire de la fréquence. La sensation apparaît d'autant plus vite, et pour un flux d'autant plus bas, que la fréquence est élevée.

Ainsi, dans la gamme des Infra-rouges lointains, les seuils de détection sont de $0,67 \text{ mW.cm}^{-2}$ sur la poitrine ou de $0,24 \text{ mW.cm}^{-2}$ sur le visage, et la perception commence 3 secondes après le début de l'irradiation (29). Dans la gamme des micro-ondes, le seuil est, à 10 GHz, de 4 à 6 mW.cm^{-2} en 5 secondes ou de 10 mW.cm^{-2} en 0,5 secondes sur le visage entier (30). Le tableau 26 compare les seuils à 3 GHz, 10 GHz et en Infra-rouge pour 37 cm^2 de surface frontale.

| Temps d'exposition (s) | | 1 | 2 | 4 |
|------------------------|------------------------|---------|-------|-------|
| 3GHz | | | | |
| Flux de puissance | (mW·cm ⁻²) | 58,6 | 46,0 | 33,5 |
| 10GHz | | | | |
| Flux de puissance | (mW·cm ⁻²) | 21,0 | 16,7 | 12,6 |
| ΔT _{peau} | (°C) | 0,025 | 0,040 | 0,060 |
| IR lointains | | | | |
| Flux de puissance | (mW·cm ⁻²) | 4,2-8,4 | 4,2 | 4,2 |
| ΔT _{peau} | (°C) | 0,035 | 0,025 | |

Figure 26 : seuils de sensibilité cutanée aux rayonnements UHF sur 37 cm² de surface frontale.(31)

De manière générale, il faudrait plus de temps pour percevoir le réchauffement, à puissance absorbée égale, qu'en présence d'une source de chaleur classique, et la sensation de chaleur persisterait plusieurs minutes après l'interruption du rayonnement (20). A des fréquences plus basses, 434 et 915 MHz, la sensation de chaleur devient inexistante car l'énergie se dissipe dans les couches profondes sans exciter les terminaisons nerveuses. Sauf aux fréquences très élevées, la perception de chaleur ne représente donc pas une protection suffisante vis-à-vis du rayonnement. Le seuil de douleur à 3 GHz sur 9,5 cm² d'avant-bras, correspond aux temps d'exposition du tableau 27 pour divers flux de puissance incidente.

| Flux de puissance (W·cm ⁻²) | Temps d'exposition (s) |
|---|------------------------|
| 3,1 | 20 |
| 2,5 | 30 |
| 1,8 | 60 |
| 1,0 | 120 |
| 0,83 | >180 |

Figure 27 : seuils de sensation douloureuse à 3 GHz sur 9,5 cm² de surface cutanée.(32)

IV.2.6 Perception auditive

Le rayonnement UHF modulé en impulsions produit chez l'homme et les mammifères des sensations acoustiques perceptibles même par des sujets souffrant de pertes

de perception auditive (33).

Ce phénomène apparaît sous des flux de puissance de l'ordre de $100 \mu\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ avec de fortes variations suivant la puissance-crête, la fréquence et la modulation (figure 27).

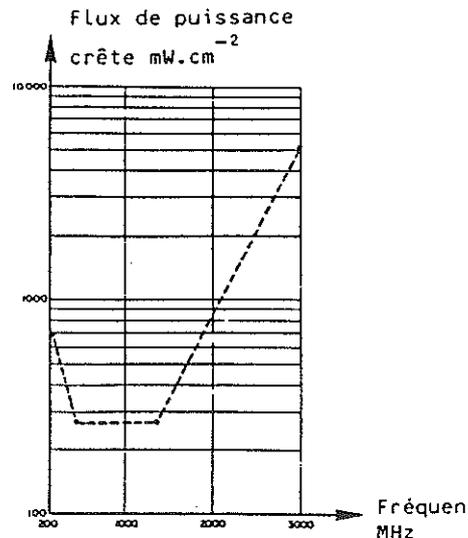


Figure 27 : seuil de sensation auditive.(34)

IV.2.7 Système endocrinien

En général, les effets observés sont transitoires et vont dans le sens d'un accroissement des sécrétions cortico-surrénales (35) et d'une diminution des sécrétions thyroïdiennes (36) et somatotropes (hormone de croissance). Les caractères des phénomènes mis en jeu échappent pour l'instant à l'observation. Sauf pour les effets sur les testicules, on sait que l'interaction sort du cadre endocrinien et se situe plutôt au niveau de l'hypophyse ou même au niveau du système nerveux central qu'à celui des glandes terminales.

Toutefois, l'un des effets des micro-ondes les plus anciennement connus est l'apparition de dégénérescences testiculaires d'origine thermique, dont le risque, comme pour la cornée, s'accroît du fait d'une faible irrigation sanguine. Ainsi, en 1957, le basculement accidentel d'un radar de 10 MW de l'U.S. Air Force aurait entraîné une disparition de la spermatogénèse chez huit militaires (37). En 1968, la biopsie testiculaire pratiquée sur un réparateur de radars météorologiques soumis accidentellement à un champ très élevé fit apparaître des atrophies et des nécroses au niveau des tubes séminifères, avec baisse durable de la

spermatogénèse.

IV.2.8 Effets sur la croissance

Bien qu'aucun effet n'ait jamais été constaté sur le développement de l'être humain, les recherches expérimentales sur ce sujet sont assez actives et portent principalement sur les insectes, les oeufs, et les embryons de petits mammifères irradiés in utero. Ainsi, on constate un nombre accru de résorptions foetales et l'apparition d'encéphalies sur des souriceaux nés de mères irradiées à fort niveau (38).

Mais toute extrapolation à l'homme conduirait à des flux de puissance beaucoup plus élevés car les effets de résonance géométrique jouent fortement dans les petits animaux.

Les rares données cliniques disponibles concernent des femmes enceintes traitées par hyperthermie pour inflammation pelvienne chronique, lesquelles, pour toutes les grossesses menées à terme (six cas sur huit), ont donné le jour à des enfants normaux (39).

V. LES MICRO-ONDES ET LEURS APPLICATIONS INDUSTRIELLES

Conventionnellement, on divise les applications des micro-ondes en deux catégories suivant que l'onde soit porteuse d'informations ou simple vecteur d'énergie.

A la première famille appartiennent les télécommunications par liaisons hertziennes ou spaciales mais aussi la télédistribution ou la télédiffusion directe par satellite, la télémessure et la télécommande des véhicules spatiaux, le radar appliqué à la détection ou à la télémétrie, la radiornavigation, la radiolocalisation par effet Döppler-Fizeau, l'holographie hyperfréquence, la mesure de paramètres diélectriques d'un matériau ou de son taux d'humidité par le biais de ces mêmes paramètres... La chaîne de transmission du signal comporte toujours un élément récepteur destiné à extraire l'information.

La seconde catégorie, très minoritaire, se caractérise par la mise en oeuvre de puissances continues élevées qui agiront sur le matériau-cible capable de transformer et d'absorber une partie de l'énergie qui lui est transmise. Il s'ensuit une dissipation de cette énergie en chaleur et ce directement au coeur du matériau. Mais les industriels n'ont pas adopté la technologie micro-onde avec le même enthousiasme que les consommateurs que nous sommes. Beaucoup d'applications, on le verra, en sont encore au stade de recherche. (40)

V.1 INDUSTRIE AGRO-ALIMENTAIRE

V.1.1 Cuisson:

C'est historiquement, dans le domaine de la cuisson alimentaire qu'ont débuté les applications thermiques des micro-ondes. Parmi les processus actuellement opérationnels, prédominent la cuisson des volailles, du bacon, des pâtés de viande, des beignets, la coagulation des sardines...

Mécanisme:

Les produits alimentaires maigres ont, à température positive, des valeurs de permittivité élevées. Au contraire, les matières grasses présentent des valeurs remarquablement basses et, de ce fait, absorbent très peu d'énergie électromagnétique. Le rapport d'absorption est ainsi de 96 à 1 entre le steak et le lard fumé.

Globalement, les propriétés diélectriques sont évidemment fonction de la teneur en eau des produits et de l'état physicochimique de cette eau. Ainsi, le comportement des aliments suit le modèle biphasique: une phase liquide contenant de l'eau libre et des ions dissous et une phase solide contenant de l'eau liée, des ions dissous, des lipides, des protides et des hydrates de carbone.

Le chauffage est, par nature, inégal pour de nombreuses raisons:

- non-uniformité du champ électrique dans l'applicateur, plus ou moins importante selon que l'on ait affaire à des fours domestiques ou industriels,
- hétérogénéité des produits,
- existence d'interfaces courbes, cylindriques ou sphériques induisant l'apparition de zones chaudes notamment responsable de l'explosion des oeufs sous micro-ondes.

En général, on observe l'apparition d'importants gradients thermiques dans les produits épais, il est donc recommandé de respecter un délai après cuisson pour permettre à la température de s'uniformiser: c'est le temps de latence pendant lequel la température continue d'augmenter au point initialement le plus froid.

Produits animaux:

Pour la viande de boeuf, le seul avantage vraiment significatif de la cuisson par micro-ondes réside dans sa rapidité. Quant à la tendreté, la saveur, la jutosité, la couleur et les pertes à la cuisson, les données expérimentales composent un tableau tellement confus, qu'il est bien difficile de conclure dans un sens ou dans l'autre. La comparaison la plus favorable aux micro-ondes est la rétention des protéines et des acides aminés, du phosphore, du potassium ou des produits azotés, celle-ci étant plus nuancée quant à la rétention des vitamines B1 et B2.

Pour la viande de porc, tous les aspects sensoriels et nutritionnels sont identiques en cuisson UHF ou classique. Il faut néanmoins signaler, du fait de l'iné-

galité du chauffage UHF, un risque de survie des larves de Trichine (*Trichinella spiralis*), responsables de trichinose chez l'individu infesté. Mais il ne faut en aucun cas surestimer ce problème, car aucun cas clinique imputable à ce type de cuisson n'a été observé à ce jour. Le respect de règles simples semble suffir à garantir l'inocuité du produit: cuisson plus longue, température finale plus élevée.

Pour ce qui est de la viande de volaille, les qualités sensorielles (sauf la tendreté jugée inférieure) les propriétés nutritives seraient mieux préservées par une cuisson UHF. Mais on observe néanmoins une moindre efficacité des micro-ondes pour la destruction des bactéries pathogènes comme *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium perfringens*... Mais un autre aspect rend la cuisson par micro-ondes plus saine que la cuisson traditionnelle: le moindre degré d'oxydation des acides gras polyinsaturés en majorité dans la viande de volaille. Or cette auto-oxydation qui peut avoir lieu lors de la cuisson, aboutit à la formation d'une molécule cancérigène: le Malondialdéhyde (MDA) puis à une structure fluorescente dite base de Schiff. C'est la moindre teneur de cette dernière qui permet de conclure au bénéfice d'une cuisson UHF.

Mais la principale application des micro-ondes dans ce secteur de l'industrie alimentaire demeure la production de bacon précuit, surtout aux Etats-Unis, pour laquelle les avantages sont extrêmement nets: meilleure qualité (couleur, aspect, goût, qualité nutritive, absence de racornissement), économie d'énergie et de matières premières, possibilité de récupérer les graisses, suppression des déchets et odeurs, moindre teneur en composé cancérigène: le NPYR ou Nitropyrrolidine.

La cuisson UHF des pâtés de viande révèle un rendement supérieur, une économie considérable de matières grasses, une productivité améliorée mais aussi un produit de meilleure qualité.

De même, le poisson est l'un des produits qui gagnent le plus à ce type de cuisson, sa saveur s'en trouvant notablement améliorée ainsi que la vitesse et le rendement énergétique de l'opération. La cuisson des crustacés et la précuisson ou coagulation des sardines et sprats en boîtes ouvertes nous amènent à la même conclusion.

On notera qu'aucune réalisation industrielle pour la cuisson des produits laitiers n'existe, malgré de concluants essais réalisés dans ce domaine.

Produits végétaux:

L'ensemble des légumes verts sont, avec le poisson, les aliments qui gagnent le plus à être cuits par micro-ondes. En effet, on observe après cuisson UHF, une plus grande rétention de la chlorophylle ainsi que de la vitamine C. De plus, les micro-ondes inactivent les enzymes beaucoup plus rapidement que la cuisson traditionnelle, ce qui conduit à une meilleure conservation des caractères sensoriels de ces produits.

Boulangerie:

Les premiers essais de cuisson du pain par micro-ondes révèle, du fait de l'absence de croûtage, la nécessité de n'utiliser ce procédé que couplé à une technique traditionnelle de cuisson. Plus tard, sera développé un four combinant micro-ondes et infra-rouge pour la boulangerie et la pâtisserie.

V.1.2 Réchauffage

Très utilisé dans les collectivités, cette technique donnent des résultats encore flous quant à l'activité bactéricide des micro-ondes. Mais, il semble cependant que le problème puisse être réglé par la mise au point de procédures de cuisson adéquates avec une température finale supérieure à celle obtenue avec les procédés classiques. Mais les avantages de ce type de systèmes sont loins d'être négligeables. Chez ASF (Automatic Food Supply), on concluent à une diminution des besoins en main-d'oeuvre de 60%, du temps de préparation des plateaux de 80%, de celui de vaisselle de 75%.

V.1.3 Décongélation

La décongélation UHF a pour premier avantage, sa rapidité: quelques minutes seulement, au lieu de plusieurs heures, avec pour conséquences, la suppression de stocks immobilisés en cours de décongélation, une très grande souplesse d'exploitation, la possibilité de décongeler à la demande et, en cas d'incident, des pertes très limitées ou même nulles. Autre avantage décisif sur le procédé classique: un tunnel UHF s'intègre très bien dans une chaîne de production en continu, avec un encombrement moindre. Enfin, les économies de main-d'oeuvre rendues possibles par l'allègement des tâches de manutention et d'entretien, jointes à des coûts d'exploitation peu élevés, font, qu'en dépit d'un investissement important au départ, les micro-ondes constituent une solution économiquement intéressante.

Du point de vue qualitatif, la qualité des produits finis est bien meilleure qu'en décongélation classique. En effet, les micro-ondes réduisent considérablement les pertes par exudation avec meilleure préservation de la texture et de l'aspect, à tel point qu'il est difficile parfois de distinguer le produit final du produit encore congelé. Ces conclusions s'adressent aussi bien à la viande de boeuf qu'aux crevettes, légumes et fruits congelés. D'autre part, les produits décongelés par micro-ondes présentent une qualité bactériologique remarquable, du fait de la rapidité et la propreté du procédé, ainsi qu'à un éventuel effet bactéricide propre au rayonnement.

V.1.4 Séchage

Le séchage de produits industriels est une opération longue et énergiquement coûteuse. Il n'en va pas différemment pour les produits alimentaires qui, de surcroît, présentent souvent une grande fragilité vis-à-vis de la température. Dans de nombreux cas, le séchage de tels produits connaît une importante amélioration à la fois quantitative et qualitative avec l'utilisation des micro-ondes.

On retiendra le séchage des pommes chips évitant leur brunissement, des pâtes empêchant le durcissement et la fissuration de la surface et permettant leur réhydratation plus rapide. Il convient de mentionner également l'utilisation d'un four tunnel pour le séchage de granulés ou fibres de viande et de légumes destinés à être incorporés à des bouillons, ainsi que celui de feuilles d'épinard, de graines oléagineuses et de pommes-frites.

La lyophilisation ou séchage par sublimation sous vide, donne des produits de hautes qualités aromatiques et nutritionnelles. Mais ce procédé, idéal quant à la qualité, est aussi complexe, lent et coûteux car reste tributaire de la conduction thermique. Des essais ont comparé l'efficacité de la conduction, des infra-rouges et des micro-ondes comme source de chaleur et ont conclu que ces deux dernières techniques autorisaient des cycles nettement plus courts, pour le traitement de légumes notamment. Mais, on ne note, dans ce domaine aucune application industrielle.

Au contraire, l'expansion sous vide et sous micro-ondes a déjà beaucoup d'utilisateurs: Coca-cola, Pampryl, Nestlé... Ce procédé réalisé en GIGAVAC 50 permet d'obtenir d'excellents résultats pour les concentrés de jus de fruits, les extraits de plantes pour infusion, les légumes, les colorants naturels, les huiles essentielles, les extraits de viande et de nombreux produits chimiques ou pharmaceutiques (protéines, enzymes, ferments lactiques...). On constate que l'ensemble des propriétés nutritionnelles n'est, en aucun cas, affecté par ce traitement.

V.1.5 Conservation

La stabilisation biochimique des aliments, en vue de leur conservation, exige d'éliminer les micro-organismes parasites susceptibles de proliférer (bactéries, levures ou moisissures) et d'inhiber certaines réactions chimiques indésirables par inactivation des enzymes qui les catalysent. Les opérations correspondantes (inactivation enzymatique, stérilisation ou pasteurisation) peuvent, dans certains cas, être avantageusement effectuées par micro-ondes. Il s'agit d'applications en plein développement dont plusieurs ont déjà donné lieu à d'intéressantes réalisations industrielles.

Le blanchiment est un traitement thermique visant à stabiliser les caractères sensoriels des aliments par inactivation de certaines enzymes. Traditionnellement, il est réalisé soit à l'eau, soit à la vapeur et peut atteindre des températures de l'ordre de 100°C avec des risques de sur-blanchiment, surtout en surface donnant un ramollissement et des pertes d'arômes. Au contraire, ce procédé peut conduire à un blanchiment insuffisant amenant, paradoxalement, une dégradation plus rapide qu'en l'absence de tout traitement. Les essais de blanchiment par micro-ondes, portant sur plusieurs types de légumes et de fruits (pomme de terre, petits pois, haricots verts, raifort, courge, céleri, pêches...), laissent présager d'excellents résultats aussi bien qualitatifs qu'économiques. Au plan des réalisations, il faut mentionner un équipement expérimental de Magnétronics en Angleterre destiné au blanchiment de choux de Bruxelles, pour lesquels on constate un très bon rendement énergétique. Des résultats également satisfaisants ont été observés pour l'inactivation de l' α amylase du blé, responsable de l'hydrolyse de l'amidon et d'un pain de mauvaise qualité, ainsi que pour le traitement de graines (soja, arachide, tournesol, café, moutarde, colza...) et de fèves.

L'intérêt de la stérilisation UHF apparaît dès le début des applications thermiques des micro-ondes. L'ensemble des essais réalisés semble conclure à un moyen de stérilisation prometteur et économiquement rentable, notamment pour les produits animaux (jambon, charcuterie, viande de porc, lait et produits dérivés), végétaux (graines de moutarde, pasteurisation d'épices, herbes, cacao, légumes en conteneur de verre), les produits transformés (pâtes, pain, vin, sirops de fruits, plats préparés sous plastique...).

V.1.5 Divers

Sont regroupées sous ce titre peu explicite, plusieurs applications mineures par rapport à celles qui précèdent mais néanmoins d'un intérêt certain.

La désinsectation UHF des céréales est théoriquement envisageable car les parasites supportent mal une élévation de température, comme les charançons, les ténebrionidés, certains lépidoptères comme le sylvain et l'alucite des céréales (maïs surtout), les acariens. Mais des fréquences supérieures à 1 GHz s'avèrent n'exercer aucun effet sélectif sur les insectes, malgré que certains essais ont pourtant montré une action intéressante des micro-ondes dans ce domaine avec des réalisations prototypes contre les charançons.

La possibilité de destruction par micro-ondes de graines et plantes parasites en remplacement de l'épandage d'herbicides fut explorée dès le début des années 70 par le Service de Recherches Agricoles de l'USDA au Texas. Il s'agissait de détruire, avant ensemencement les

graines et jeunes pousses de plantes nuisibles, afin de donner à la plante utile une avance suffisante sur la réapparition par voie éolienne des espèces parasites. Un premier prototype d'applicateur de terrain fut réalisé par la société texane Oceanography International: le ZAPPER, dont les essais donnèrent des résultats très positifs sur les herbes, les champignons parasites et les nématodes. En France, des essais débutèrent en 1977 avec l'adaptation de magnétrons sur un tracteur classique, conduisant à un désherbage efficace pendant un an sur une profondeur de 10 cm. Un modèle opérationnel, le LOMOS fut construit en 1980 et se révéla particulièrement efficace sur les graminées annuelles. Une version urbaine de cet appareil est actuellement à l'étude pour la désinfection des bacs à sable des jardins publics, pollués par les chiens porteurs de nombreux parasites.

Après avoir exposé les effets herbicides des micro-ondes, il peut paraître surprenant de mentionner leur pouvoir d'accélérer la germination de certaines graines même en état de dormance. La réponse aux rayonnements est variable suivant les espèces: le trèfle, le pois, le haricot, l'épinard répondent très favorablement. Le blé, le maïs, le coton réagissent moins bien.

La protection UHF des récoltes contre les vagues de froid a été expérimentée au Québec et donna d'excellents résultats mais cet essai restera sans lendemain, malgré un réel intérêt pour les fruits et légumes menacés par des gelées de printemps ou d'automne.

On peut accélérer la fermentation carbonique nécessaire à la vinification en chauffant la vendange jusqu'à 310C, température de déclenchement de la réaction enzymatique. L'absence de procédés relativement satisfaisants a conduit l'INRA de Gruissan à réaliser des essais UHF afin de mettre au point un four tunnel utilisant 3 fois 5 kW. Il apparaît que ce traitement ne perturbe pas le système enzymatique et que le gain de temps sur le cycle de fermentation peut atteindre un facteur de 2 ou 3. On notera que les vins obtenus ont été jugés d'une excellente qualité.

Aux Etats-Unis, les huîtres sont le plus souvent mises en conserve et consommées cuites. Leur écaillage à l'échelle industrielle reste une opération lente et difficile, malgré le dépôt de dizaines de brevets concernant des méthodes mécaniques d'ouverture mais néanmoins inexploitablement industriellement. Une exposition rapide des huîtres aux micro-ondes entraîne leur ouverture sans cuire ni tuer l'animal, mais ce procédé, pourtant prometteur reste lent à s'implanter chez les industriels.

V.2 INDUSTRIE DU BOIS ET DU PAPIER

V.2.1 Séchage du bois et contreplaqué:

On peut sécher aisément le bois par micro-ondes à condition que le processus soit suffisamment lent pour éviter que ne se créent des contraintes internes nuisant à la qualité. En outre, ce type de séchage présente l'avantage d'être également fongicide et insecticide.

En ce qui concerne le contreplaqué, les excellents résultats obtenus au moyen d'une combinaison chaleur classique et micro-ondes, ne semblent pas avoir été suivis d'applications industrielles. Pourtant, les micro-ondes évitant le recours au sur-séchage, assureraient homogénéité et absence de cintrage.

V.2.2 Séchage du papier et carton:

La phase de séchage dans le processus de fabrication du papier est importante quantitativement puisque le coût énergétique de l'évaporation représente 10% du prix de revient total. Elle revêt également un intérêt qualitatif, car c'est en fonction des caractéristiques de séchage, que la feuille acquiert ses propriétés mécaniques, son état de surface et sa perméabilité à l'air. Le taux d'humidité finale doit être compris entre 5 et 10% mais la difficulté d'obtenir un taux uniforme à la sortie des traditionnels cylindres sécheurs, oblige souvent à opérer un sur-séchage jusqu'à 3 à 4%, suivi d'un remouillage. Cette opération, outre qu'elle soit économiquement aberrante, a un effet néfaste irréversible sur la qualité du produit. Des essais menés en 1967 avec un klystron de 100 kW mirent en évidence des avantages sérieux des micro-ondes: égalisation tridimensionnelle de l'humidité sans nécessité de sur-séchage, rentabilité économique, réduction de 30% de la longueur des séchoirs. Des installations industrielles assez nombreuses fonctionneraient actuellement, mais ce type de séchage serait fortement concurrencé par les hautes fréquences (27,12 MHz) avec de meilleures possibilités de régulation du profil de l'humidité.

V.2.3 Séchage d'encre d'imprimerie:

Le séchage UHF appliqué aux encres d'imprimerie testé, semble-t-il, pour la première fois en Angleterre en 1967, présente de nombreux avantages: absence de surchauffe des surfaces avec suppression des risques de roussissement ou craquèlement du papier, élimination des protections et isolations contre les hautes températures ainsi que des dispositifs d'extraction des vapeurs et fumées traditionnelles, diminution des risques d'incendie, impression de qualité nettement supérieure avec des couleurs plus profondes et plus franches, économie d'espace, facilité d'emploi, réduction du coût du séchage de 30% et ce avec un investis-

sement sensiblement du même ordre que celui d'une installation classique. En contrepartie, les encres doivent être spécialement formulées pour présenter de fortes pertes diélectriques, et sont déjà utilisées pour la lithographie et la typographie.

V.3 INDUSTRIE TEXTILE

V.3.1 Séchage de mèches et fils textiles

Un procédé de filature de mèches et fils sans torsion est obtenu par application de colle pour assurer leur cohésion. Mais le problème réside en la fragilité des fils encollés, ce qui augmente remarquablement le temps de séchage devant la nécessité d'appliquer une vitesse de défilement et un flux d'air relativement faibles afin de préserver l'intégrité du produit. En revanche, les premiers essais UHF laissent entrevoir une solution intéressante avec un rendement supérieur et une qualité du produit fini acceptable même à très grande vitesse, permettant de surcroît d'éviter le jaunissement et la dégradation des fils.

V.3.2 Séchage de teintures et d'apprêts

Les traitements thermiques consécutifs à la teinture et à l'apprêtage sont généralement réalisés sur écheveaux, bobines ou tissus, mais on constate souvent des défauts de migration des produits traitants. Les micro-ondes peuvent fournir une solution, à condition de sécher sur fil défilant ou sur bande de tissu d'environ 25 cm.

L'utilisation d'un guide à fentes replié avec une puissance de 2,5 kW à 2,45 GHz a obtenu en 1972 des vitesses de fixation 25 à 50 fois supérieures sur laine, polyamides et acryliques et 200 fois supérieure sur la viscosse.

Au stade industriel, la société japonaise Ichikin propose un applicateur de 2x5 kW à 2,45 GHz dont une vingtaine fonctionnent actuellement en Italie (Intessa), permettant teinture, apprêtage, blanchiment à l'eau oxygénée, débouillissage, désencollage des tissus de coton, traitement de surface des polyesters...

V.3.3 Séchage de tapis tuftés

Le séchage de tapis demande une énergie considérable, par exemple, 200 kW pour enlever les derniers 10% d'humidité sur un tapis de 4 mètres de large défilant à 5 m.mn⁻¹. En utilisant la combinaison du procédé traditionnel jusqu'à une humidité de 30 à 50%, avec les micro-ondes pour arriver à un taux d'environ 1,8%, l'augmentation de production pourrait atteindre jusqu'à 20% (prototype de Me-texas).

V.3.4 Séchage du cuir

Encore au stade expérimental, le séchage du cuir après tannage utilise un applicateur micro-ondes et permet un gain de temps de 30 à 50% avec une meilleure homogénéité de l'humidité résiduelle.

V.4 BATIMENT ET TRAVAUX PUBLICS

V.4.1 Séchage du plâtre

Les carreaux de plâtre industriels sont généralement séchés dans des fours-tunnels pendant environ 36 heures. L'utilisation d'un four combinant 8 kW de puissance classique à 3 kW UHF, permet de bien meilleurs résultats. Mais encore au stade expérimental, ce procédé prometteur n'a pas, à ce jour, de réalisations industrielles. Toutefois, en Pologne chez Digicom, on envisage de sécher directement les murs avec un émetteur micro-ondes à cornet, mais des interrogations demeurent quant à la sécurité d'emploi d'un tel appareil.

V.4.2 Prise rapide du béton

La prise du béton est une réaction chimique entre constituants, entraînant la formation de cristaux d'hydrosilico-aluminate de Calcium. Une expérience conclue que l'exposition aux micro-ondes fait démarrer la réaction simultanément dans tout le volume de l'échantillon et l'accélère très nettement.

V.4.3 Fragilisation de roches et béton

La fragilisation constitue une application déjà ancienne des micro-ondes, mais qui n'a pas connu de véritable développement. Les roches et les bétons contiennent au moins de l'eau de cristallisation et possèdent des pertes diélectriques non négligeables, et de ce fait, soumis à un rayonnement UHF, subissent un échauffement rapide conduisant à l'apparition de tensions internes génératrices de micro-ruptures. Les matériaux ainsi fragilisés, tombent facilement en morceaux. Aux Etats-Unis, un marteau-piqueur muni d'un générateur micro-ondes de 5 kW a été mis au point et permettrait de fragiliser 1 m² de béton sur 20 cm d'épaisseur en 5 minutes.

V.4.4 Réfection des joints d'autoroute

Cette application originale consiste à réchauffer l'asphalte jusqu'à son point de fusion pour ressouder les fissures au niveau des joints entre plaques. En France, un appareil de type LOMOS (cf §I.6) a été développé par la société d'applications électriques de Mont-de-Marsan, destiné également à la réparation des chaussées en enrobé

bitumeux.

V.4.5 Réchauffement des sols gelés

Dans les régions de climat froid, il pourrait être intéressant de dégeler les sols pour rendre possible, même en hiver, certains travaux du génie civil ou simplement pour l'entretien des chaussées et trottoirs. L'Université de Manitoba a expérimenté, dans ce but un peu illusoire, un applicateur à cornet, mais bien loin, sont les réalisations industrielles.

V.5 INDUSTRIES MINIERE ET PETROLIERE.

V.5.1 Purification du charbon:

La combustion du charbon pose de réels problèmes de pollution, du fait de sa teneur en produits soufrés et spécialement en monocristaux de pyrite FeS_2 . Le procédé, dit de séparation magnétique à fort gradient, permet d'éliminer ces monocristaux par triage, mais au prix d'importantes difficultés dues à la faiblesse des propriétés magnétiques des pyrites. L'Université d'Etat d'Iowa a donc étudié l'utilisation des micro-ondes pour augmenter, par chauffage, la susceptibilité magnétique des pyrites. Il se produit par échauffement leur conversion en pyrrhotine Fe_3S_8 de perméabilité magnétique supérieure. Ce gain reste malgré tout très faible, mais encore suffisant pour aboutir à une réelle amélioration du triage. Les micro-ondes peuvent, également être utilisés afin de réduire, lors du processus de lavage du charbon, sa teneur en cendres et en sulfures respectivement, de 98 et 66%.

V.5.2 Fusion du pétrole et des schistes bitumeux

Les formations de sables pétrolifères d'Athabasta au Canada consistent en une matrice de grains de quartz avec un peu de kaolinite et d'illite, l'espace interstitiel étant occupé par de l'eau et du bitume. On ne peut recueillir celui-ci qu'à condition de le réchauffer sur place jusqu'à des températures de 50 à 100°C. Les procédés habituels par conduction ou injection de gaz chaud, ne donnent pas entière satisfaction et on a envisagé les micro-ondes comme une solution intéressante à ce problème, mais aussi pour la pyrolyse des schistes bitumeux, la gazéification du charbon et la liquéfaction des pétroles lourds avant pompage.

On peut aussi, grâce aux micro-ondes, améliorer la pompabilité des bitumes routiers à l'intérieur même des réservoirs des camions d'asphaltage, qui, échauffé devient plus liquide.

V.6 FONDERIE

V.6.1 Séchage des moules:

→ Du fait d'un très mauvais transfert de chaleur, le séchage des moules de fonderie requiert une énergie considérable. Or, dans ce domaine, les micro-ondes offrent de sérieux avantages par rapport aux séchoirs à gaz classiques: facilité d'emploi, propreté, instantanéité de la mise en route du traitement, réduction de la surface au sol et du temps de séchage pouvant être divisé dans certains cas par 10, absence de fumée et de dégagement de chaleur, économie d'énergie et de main d'oeuvre, caractéristiques de surface des moules améliorées et solidité accrue.

V.6.2 Décirage des moules:

Le moulage à la cire perdue est l'un des procédés de fonderie les plus anciennement connus. Il permet d'obtenir des pièces d'une excellente précision mécanique. En pratique, les deux opérations de décirage et de cuisson sont simultanées. La matière constituant le modèle (cire ou urée) se trouvant ainsi portée à très haute température, se décompose et ne peut être récupérée. Il faut attendre 1979 pour trouver mention d'une application industrielle d'un procédé par micro-ondes. Il s'agit d'un four mis au point par Thomson CSF/DTE qui permet d'effectuer très simplement un décirage complet en quelques minutes. La cire et l'urée, auparavant perdues, sont récupérées respectivement à 100 et 80%. Parmi les avantages annexes, on peut mentionner l'absence de fumées toxiques, l'homogénéité du chauffage, la réduction des pertes par casse, et la moindre consommation énergétique.

V.6.3 Durcissement des noyaux:

Le procédé le plus courant en fonderie est le moulage au sable, procédé dans lequel la matière première du moule est un sable siliceux aggloméré par un liant naturel (argile) ou synthétique. Le sable est serré autour du modèle dans un châssis, un degré de serrage élevé assure une reproduction à peu près fidèle du modèle. Le moule ainsi obtenu doit être rendu apte à supporter la manutention et la coulée du métal, par étuvage assez poussé. Des essais d'étuvage par micro-ondes ont été réalisés à l'école polytechnique de Bucarest. Le temps de cuisson se trouvait diminué d'un facteur 10 avec une nette amélioration de la qualité des noyaux, quels que soient leur type et leur complexité.

V.7 INDUSTRIE DU CAOUTCHOUC

Bien qu'il soit difficile d'évaluer la place actuelle des micro-ondes dans l'industrie du caoutchouc, les industriels se montrant très discrets quant à leurs procédés de fabrication, on peut affirmer que le traitement des élas-

tomères constitue l'un des points forts de la pénétration des hyperfréquences dans l'industrie.

V.7.1 Vulcanisation:

Les premiers objets réalisés en caoutchouc cru s'altéraient rapidement en perdant leurs propriétés mécaniques. En 1939, une découverte capitale de Charles Goodyear allait rendre possible le développement industriel du produit: le caoutchouc cru traité au soufre à une température supérieure à la température de fusion de celui-ci, subit une transformation qui améliore considérablement sa tenue mécanique et thermique. Ce processus, la vulcanisation, donne naissance à des liaisons pontales entre macromolécules, qui servent de points d'ancrage et assurent la performance des propriétés du matériau.

Les élastomères présentent de très grandes disparités de comportements diélectriques. Pour certains, le facteur de pertes est suffisamment élevé pour que l'exposition au rayonnement résulte en un échauffement rapide. Pour d'autres, l'échauffement est quasiment nul, on doit avoir recours à l'adjonction de produits polaires destinés à augmenter le facteur de pertes (noirs de carbone, craie, kaolin, talc, baryte, carbonates et silicates de calcium, silices, diéthylène glycol, triéthanolamine...)

Le degré de vulcanisation obtenu est fonction de la température à laquelle est porté le produit et du temps pendant lequel cette température est maintenue. Les micro-ondes permettent une montée en température extrêmement rapide (quelques secondes) et ce dans toute la masse à traiter. Lorsque la température est atteinte, on doit la maintenir pendant le temps nécessaire à la vulcanisation, au moyen d'un dispositif classique quelconque, généralement un tunnel à air chaud dont le rôle est d'éviter les déperditions de chaleur dans l'environnement. Les profilés de fort diamètre sont vulcanisables rapidement et de façon régulière grâce à une absorption uniforme de l'énergie dans la masse. On évite la surchauffe des procédés classiques et on supprime l'apparition de contraintes internes dues à l'action simultanée de la chaleur et de la pression. Dans tous les cas, la qualité des produits obtenus est nettement améliorée, la fiabilité, la souplesse d'emploi et les rendements sont jugés excellents. De plus, la surface du profilé ainsi traité ne requiert aucun traitement préalable, ni de nettoyage ultérieur.

V.7.2 Dévulcanisation:

Le recyclage du caoutchouc suppose la destruction des liaisons pontales créées par la vulcanisation et ce par chauffage assez poussé. La difficulté du procédé tient à la proximité des températures de dévulcanisation et de polymérisation, explicable par la similitude des énergies

des liaisons S-S et C-S qu'il faut rompre pour dévulcaniser et des liaisons C-C qui se rompent lors de la polymérisation (respectivement 272, 301 et 347 kJ/mole).

L'intérêt des micro-ondes est évident, compte-tenu de l'uniformité du chauffage qu'elles procurent et du contrôle précis des températures qu'elles rendent possible. La chaîne de dévulcanisation de Goodyear fonctionnait en 1981 depuis quatre ans, et la société s'estimait très satisfaite du procédé et soulignait l'absence de pollution, l'économie d'énergie, la facilité d'intégration des micro-ondes à une ligne continue. De plus, les propriétés du caoutchouc se conservaient mieux qu'avec les procédés classiques et les coûts restaient comparables et même inférieurs.

V.8 INDUSTRIE DU PLASTIQUE

Les matières plastiques se répartissent en deux familles: les thermodurcissables et les thermoplastiques. Les premières, obtenues par réaction de polycondensation, durcissent irréversiblement sous l'effet de la chaleur (réaction de réticulation). Les secondes obtenues par simple polymérisation, se ramollissent à la chaleur.

On range dans la première famille, les résines polyester, polyuréthanes, époxydes, phénoliques, aminoplastes... et dans la seconde, les polyoléfines, vinyliques, polyamides, polycarbonates...

V.8.1 Réticulation UHF des résines thermodurcissables:

La réticulation par micro-ondes de ce type de matériau est l'objet de nombreux travaux de recherche, qui laissent entrevoir des possibilités intéressantes, en particulier dans le domaine des matériaux composites à matrice époxyde pour l'industrie aéronautique et spatiale, et dans celui des matériaux filmogènes.

Les polyesters sont largement utilisés pour la production de matériaux renforcés. Dans ce domaine, la société SFAMO propose un four UHF conçu pour la réticulation des résines enrobant les fibres de verre des produits d'isolation et les éléments tubulaires pour tuyauteries.

De nombreuses publications font état des multiples essais de réticulation par micro-ondes des polyuréthanes filmogènes. Sur du vernis polyuréthane à isocyanate bloqué au phénol, déposé en couches, la réticulation a toujours été obtenue rapidement avec des duretés remarquablement élevées. Parmi les applications, on peut citer le vernissage de flacons de verre, l'imprégnation de cloisonnements de carton alvéolé, l'enrobage de fibres op-

tiques pour les télécommunications...

Les résines époxydes sont idéales pour la fabrication de matériaux composites destinés à l'industrie aérospaciale en combinaison avec la fibre de verre, de carbone ou avec le kevlar. Bien que les recherches s'orientent actuellement vers des agents de polymérisation à température ambiante (tétraéthylène pentamine TEPA), les possibilités de traitement par micro-ondes sont également prometteuses. En effet, le chauffage UHF de structures bobinées fibre de verre-époxy permet d'obtenir un gain de temps et d'énergie évalué à un facteur respectivement 3-4 et 10. Sur des structures moulées à inserts métalliques, le gain est du même ordre avec en plus, une nette amélioration des propriétés mécaniques.

Les colles aminoplastes ou résines urée-formol sont employées entre autres, dans la fabrication de lamellés-collés, le thermosoudage des cartons encollés, pour lesquels des essais de traitement UHF ont donné des résultats encourageants.

V.8.2 Polymérisation des thermostoplastiques:

Le professeur Stahel de l'Université de l'Etat de Caroline du Nord, a obtenu la polymérisation par micro-ondes de matériaux plastiques déposés en couches minces sur un support papier, destinés à la fabrication de filtres pour moteurs automobiles.

V.9 INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (41,42)

Depuis les années 60 dans l'industrie alimentaire, les micro-ondes ne font leur apparition dans l'industrie pharmaceutique qu'en 1970, quand deux compagnies britanniques, Imperial Chemical Industries (ICI) et TK Fielder Limited, mettent au point un appareil qui associe micro-ondes et séchage sous vide: le SPECTRUM.

Plus tard, en 1989, Machine Collette Incorporated et Fitzpatrick Compagny aux Etats-Unis, lancent le VACTRON. La même année, Glatt Air Techniques inaugure à une réunion du AAPS (American Association of Pharmaceutical Scientists) à Atlanta, un appareil combinant micro-ondes et lit fluidisé.

En France, les établissements Moritz mettent au point la Turbo-sphère micro-onde qui associe également séchage sous vide et hyperfréquences. (figure 27)

Mais l'industrie pharmaceutique reste prudente face à cette nouvelle technologie et multiplie les essais afin d'établir un verdict. Selon LEO J. et RICHARD P. (41), cinq laboratoires aux Etats-Unis, dont Upjohn et Glaxo, sont

équipés de Spectrum et en Europe, ICI, Kabi Pharma et Pfizer en France, utilisent depuis quelques années le séchage par micro-ondes.

Dans l'avenir, outre le séchage de produits pulvérulents, granuleux ou pâteux dans les appareils déjà cités, un large éventail d'applications pourrait se développer dans le domaine de l'enrobage avec le séchage des comprimés en turbine et la régénération des solvants, mais aussi pour le contrôle avec la polymérisation des substances utilisées et la mise en oeuvre de réactions chimiques nécessitant un apport calorifique.

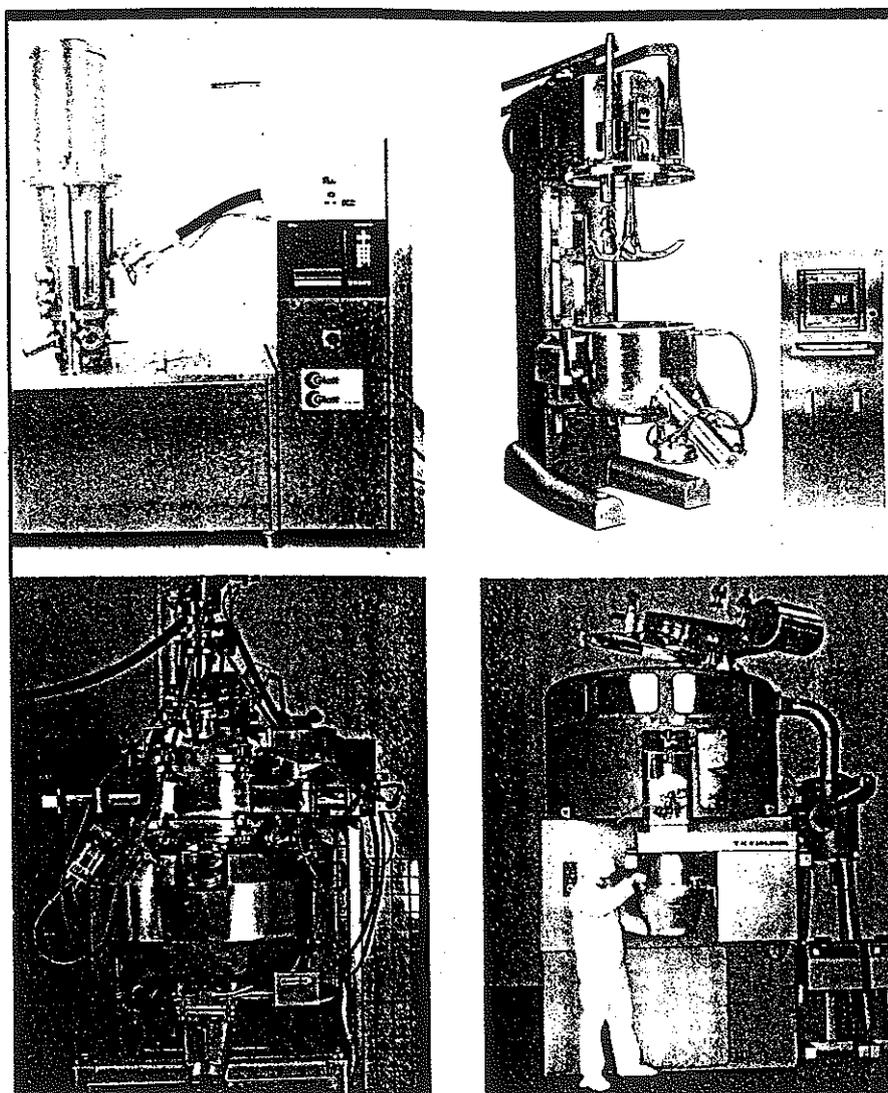


Figure 27 : appareils micro-ondés actuellement sur le marché (de gauche à droite):
 - lit d'air fluidisé micro-ondé de Glatt Air techniques,
 - Vactron 300 de Machines Collette Inc.,
 - Spectrum 1200 de TK Fielder Limited,
 - Turbo-Sphère 100 de Moritz.(41)

V.10 APPLICATIONS DIVERSES

V.10.1 Séchage de pellicules photographiques et de bandes magnétiques:

Les pellicules photographiques sont des polyesters ou des acétates, matériaux à très faibles pertes diélectriques. Les émulsions, avant séchage, ont au contraire un facteur de pertes élevé. Cette situation permet d'envisager un chauffage UHF sélectif en vue du séchage de ces émulsions. Les avantages d'un tel procédé par rapport à un séchage classique à résistances ou à air chaud, sont nombreux: économie d'espace, suppression des poussières, uniformité du séchage, absence de soudures accidentelles ou de poches d'eau sous la gélatine durcie, inutilité d'un sur-séchage, économie d'énergie... Une application similaire fonctionnerait en Chine pour le séchage de bandes magnétiques.

V.10.2 Séchage du tabac:

Le séchage UHF des cigarettes a pour but d'accroître le volume du tabac ou plus exactement, le coefficient de remplissage des cigarettes sans augmenter la quantité de tabac utilisée. Tout d'abord, le traitement s'effectuait directement sur les cigarettes disposées en couches sur les plateaux de transport, mais on a pu constater que ce procédé s'accompagnait d'une perte d'eau trop importante, d'une dégradation de l'arôme et du goût et d'un manque de matière à l'extrémité des cigarettes. Des convoyeurs à bandes ont alors été introduits directement dans la chaîne de fabrication, avec une cavité micro-onde adaptée aux produits à traiter, et les résultats furent, cette fois, très concluants. On obtenait une nette amélioration du remplissage des cigarettes, en même temps qu'une totale désinsectivation.

V.10.3 Régénération des zéolithes:

Les zéolithes sont des silicates à charpente tridimensionnelle, caractérisées par le fait, que l'eau qu'elles renferment n'est pas de l'eau de constitution, mais de l'eau faiblement liée au réseau cristallin. Cette particularité leur confère un rôle important dans le domaine de la purification des gaz par adsorption. Une fois saturé d'humidité, le cristal doit être régénéré par chauffage qui, à la longue, conduit à une dégradation de ses propriétés. L'Université de Nancy a étudié l'application des micro-ondes à ce genre très particulier de séchage, sur un cristal de zéolithe 13 X (silicoaluminat de sodium, cristallisant en maille cubique) et affirme que la déshydratation par micro-ondes ne s'explique pas par la seule température obtenue. Elle présente des caractères totalement différents de la déshydratation classique, ce qui en fait un procédé très encourageant.

V.10.4 Frittage de ferrites et de céramiques:

Le frittage s'effectue à partir d'une poudre de granulométrie déterminée, additionnée d'adjuvants organiques jouant le rôle de plastifiants, lubrifiants et liants, qui seront détruits par le traitement thermique. Cette poudre est mise en forme par moulage sous haute pression, puis cuite à une température assurant la consolidation avec la densité recherchée, la porosité du produit est pratiquement nulle.

Le frittage peut être réalisé par micro-ondes si le matériau présente des pertes diélectriques suffisantes, ce qui est justement le cas des ferrites crues. On obtient ainsi des températures très élevées dans des délais très brefs. Des essais extrêmement concluants ont été rapportés dans la littérature, mais le procédé ne paraît pas avoir mené, jusqu'à présent, à des réalisations industrielles.

Très récemment, des travaux de recherche ont également porté sur le frittage des céramiques et ont conclu à une possibilité très intéressante allant jusqu'à une réalisation industrielle aux Etats-Unis, où la société Cober Electronics propose un four de 6 kW permettant de fritter des céramiques à 10000C.

V.10.5 Emulsification

Ce procédé UHF qui pourrait induire ou favoriser certaines réactions chimiques n'a pas encore trouvé d'applications dans l'industrie. Il repose sur son aptitude à mélanger intimement par micro-ondes deux liquides non miscibles et présentant des pertes diélectriques différentes. On a ainsi pu émulsionner de l'eau dans de l'essence, les gouttes d'eau, dont les pertes sont plus importantes, éclatent au sein de l'essence sous l'effet du rayonnement.

V.10.6 Traitement des déchets radioactifs:

Une application des micro-ondes a été étudiée en vue de la solidification de gouttelettes de combustibles nucléaires ou de déchets radioactifs en solution. Compte-tenus des traitements ultérieurs, les gouttelettes solidifiées doivent être parfaitement sphériques et d'un diamètre constant. On a jusqu'ici utilisé des bains à précipitation qui ne conviennent pas pour deux raisons:

- le vecteur liquide d'énergie est contaminé et devient lui-même déchet radioactif,
- les gouttelettes solidifiées doivent être nettoyées des résidus du bain dans une solution de lavage, qui devient elle aussi radioactive.

Les micro-ondes, qui ne nécessitent aucun contact physique, constituent une solution intéressante à ce problème. Cette application utilise une cavité micro-onde verticale dans laquelle la solution à traiter est introduite sous forme de gouttelettes, dont la température est portée très rapidement aux environs de 100°C, afin d'accélérer la réaction chimique de solidification. Le rythme d'introduction est de 5 gouttes par seconde et l'échauffement a lieu pendant la chute à travers la cavité. On constate l'obtention de 100% de gouttelettes durcies, sphériques, à grain intérieur fin, ne nécessitant aucun traitement ultérieur. Des essais réalisés à l'Université de Lyon décrivent un procédé analogue destiné au traitement de matériaux contaminés, qui, réduits en grains, sont noyés dans des cylindres de verre.

V.11 APPLICATIONS MEDICALES

En contrepartie de risques biologiques réels ou supposés, les micro-ondes ont un rôle thérapeutique non négligeable en tant que vecteur d'énergie pour l'échauffement des tissus, et peut-être aussi par le biais d'une activation empirique de mécanismes non thermiques.

V.11.1 Hyperthermie antitumorale:

L'ère des ondes centimétriques ne débute réellement qu'à l'issue de la dernière guerre, avec les magnétrons de fortes puissances développés pour les besoins de la télédétection, et à partir des années 60, le développement des applicateurs suit trois directions complémentaires: l'expérimentation animale, l'expérimentation sur des tissus réels ou simulés et la caractérisation des applicateurs.

- Mode d'action:

On sait depuis longtemps, par expérience, que l'effet thérapeutique de la chaleur requiert une température de 43 à 45°C dans la tumeur, la plage optimale se situant, en fait, entre 42 et 43,5°C. En deçà de 42°C, non seulement l'effet antitumoral est nul, mais on risque en plus, de provoquer la prolifération des cellules malignes. A partir de 42,5°C, le temps nécessaire à la destruction des néoplasmes est divisé par deux pour chaque degré supplémentaire, si bien que quelques minutes suffiraient théoriquement à 45 ou 46°C, s'il n'y avait pas le risque d'endommager les cellules saines voisines de la tumeur. En pratique, on se limite donc à 42 ou 43°C, avec des durées de traitement de l'ordre d'une heure.

La thermosensibilité particulière des tumeurs proviendrait de leur hétérogénéité: la périphérie est alimentée par le réseau vasculaire du tissu sain environnant, le centre est nécrosé et dans la zone intermédiaire, les cellules sont anoxiques et mal alimentées du fait d'une vascularisation insuffisante, constituée de vaisseaux fragi-

les, à paroi mince et dépourvus de support. Alors que la circulation sanguine, au départ 4 à 6 fois supérieure dans les tissus normaux, s'accélère encore par vasodilatation sous l'effet de la chaleur, elle reste constante ou diminue dans les néoplasmes qui en deviennent encore plus vulnérables.

L'hyperthermie est souvent associée à l'un ou l'autre des traitements classiques du cancer, radio ou chimiothérapie. Cette association semble produire un effet synergétique, car les résultats du traitement combiné sont souvent meilleurs que ceux des deux procédés employés séparément.

La chaleur et les radiations apparaissent comme complémentaires: d'une part, les cellules en phase de synthèse d'ADN sont les plus résistantes aux radiations mais aussi les plus sensibles à la chaleur et d'autre part, la zone anoxique intermédiaire de la tumeur, qui requiert des doses de rayonnements ionisants 2,5 à 3 fois plus élevées que la zone périphérique, est, on l'a vu, particulièrement fragile vis-à-vis de la chaleur. De plus, l'hyperthermie bloquerait aussi les mécanismes de réparation des cellules ayant subi des lésions sublétales lors de l'irradiation.

En association avec la chimiothérapie, les micro-ondes facilitent la circulation des substances chimiques dans le réseau vasculaire et accroissent la perméabilité des cellules vis-à-vis de ces produits.

L'énergie nécessaire à l'hyperthermie est faible, il suffit théoriquement de 1,5 W pour élever de 50°C en une minute la température d'une tumeur de 20 mm de diamètre. Du point de vue diélectrique, une différence existe entre tissu sain et néoplasme, ce dernier présentant de plus fortes pertes du fait de sa teneur en eau plus élevée.

Les risques de brûlures ne sont pourtant pas à négliger. Ils découlent de l'apparition possible de points chauds dans les tissus sains, en particulier au niveau des proéminences osseuses, comme les apophyses vertébrales, et de l'échauffement des tissus adipeux, dont la faible vascularisation rend difficile l'évacuation de l'énergie accumulée, ainsi que de la forte absorption par les viscères.

- Applicateurs:

Les diverses contraintes portant sur le choix des matériaux, le blindage, l'adaptation électromagnétique, s'exercent également sur les équipements pour l'hyperthermie. La différence majeure réside dans l'absence de cavité de traitement, l'onde étant directement couplée au sujet par l'intermédiaire d'une antenne alimentée par un guide ou un câble coaxial. L'hyperthermie sera dite superficielle ou interstitielle suivant que cette antenne est simplement appliquée sur la peau au niveau de la tumeur ou insérée dans un orifice naturel ou dans les tissus. La majeure partie des antennes se rattache à trois catégories: ouverture rayonnante, la plus simple et la plus ancienne, réseau à déphasage et dipôles ou fentes destinés à traiter des néo-

plasmes in situ.

- Résultats cliniques:

L'hyperthermie interstitielle débute en 1981 avec SALCMAN, SAMARAS et CHEUNG qui implantent à leurs patients des sondes intracrâniennes destinées au traitement de tumeurs du cerveau, et démontrent la faisabilité du procédé, l'absence d'effets secondaires (rythme cardiaque, tension artérielle, EEG, pression intracrânienne normaux) et de gêne pour le sujet.

Par la suite, des essais réalisés sur des patients inopérables, traités par l'association micro-ondes et radiothérapie, donnent des résultats très positifs, avec 75% de réponses cliniques favorables sur 12 patients porteurs de tumeurs cérébrales à des stades très avancés. La taille de celles-ci décroît dans 3 cas sur 12, leur croissance ralentit dans 2 autres cas et on observe, dans 4 cas, une nécrose totale des tissus tumoraux. De plus, les maux de tête devenus difficiles à soulager, disparaissent dans 5 cas sur 12.

De nombreux essais encourageants du même type seront également réalisés sur des patients atteints de tumeurs superficielles, mais il serait vain de vouloir brièvement les aborder étant donnée leur multiplicité.

V.11.2 Antigénicité:

Des essais ont démontré une augmentation de l'antigénicité de cellules malignes traitées par micro-ondes. Il s'agissait de cellules de mélanômes B16 en suspension qui, injectées à des souris, montrent une immunisation spécifique se manifestant par une élévation des taux d'immunoglobulines par rapport à des témoins ayant reçus des cellules viables. On note également une durée moyenne de survie significativement supérieure. On suppose que ces résultats proviennent d'une modification par les UHF de la configuration ou de la nature chimique de certaines molécules et probablement d'un épaissement des membranes des cellules. De grands espoirs pour le traitement de certains cancers naissent naturellement, du fait de nombreuses expériences encourageantes de ce type.

V.11.3 Défenses immunitaires:

Une stimulation du système immunitaire par les micro-ondes a été observée chez la souris inoculée avec des virus d'Herpès de type I ou de Vaccine. Dans les deux cas, on note une nette réduction de la mortalité et une inhibition de la prolifération des virus. Des résultats comparables seront obtenus avec des trypanosomiasis. Cette technique néanmoins très intéressante ne trouve encore aucune application chez l'homme.

V.11.4 Divers:

L'hyperthermie UHF s'avère efficace dans le soulagement de douleurs névralgiques ou arthritiques. En effet, les micro-ondes semblent posséder un effet analgésique sur des femmes enceintes souffrant de maladie inflammatoire chronique du pelvis.

D'autres auteurs proposent le recours aux micro-ondes comme moyen de réchauffement rapide permettant de lutter contre l'hypothermie accidentelle ou consécutive aux opérations du coeur.

Des résultats très favorables ont, d'autre part, été observés pour la cicatrisation des tissus.

Une autre application intéressante est la décongélation des dérivés sanguins conservés sous emballage de vinyl entre -30 et -60°C. On a habituellement recours à l'immersion dans un bain chauffé à 37°C, ce qui crée un risque de contamination bactérienne et exige environ 30 minutes, délai inacceptable pour les urgences. Les micro-ondes offrent une solution pratique, rapide et aseptique. Le seul problème réside dans l'hétérogénéité des fours domestiques, il a donc été conçu un système assurant la rotation et l'agitation des sachets dans le plan vertical. Le risque d'effets non thermiques pouvant endommager les membranes des érythrocytes a amené certains auteurs, à rechercher le seuil d'hémolyse sous micro-ondes. Ce seuil se situe vers 50-55°C, il est purement thermique et ne dépend pas de la vitesse de décongélation, mais seulement de la température atteinte et du maintien de celle-ci. L'emploi des micro-ondes jusqu'à 37°C ne présente donc aucun risque. La même méthode a été préconisée, de longue date, pour la décongélation d'organes.

La transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre fait intervenir des vecteurs chimiques: les neurotransmetteurs. L'ensemble du processus est si rapide, que la recherche neurochimique se heurte à un difficile problème de dosage de ces substances. Il s'agit, pour elle de trouver un procédé assez performant afin d'inactiver les enzymes responsables de leur catabolisme. En général, on bloque l'activité enzymatique en refroidissant aussi vite que possible le cerveau de l'animal sacrifié au moyen de l'azote liquide ou du fréon, mais cette technique a pour inconvénients de détruire la structure du cerveau, et de n'être pas assez rapide pour certaines enzymes. On a donc imaginé d'utiliser les micro-ondes comme moyen de fixation. Il s'agit, pour cela, de porter très rapidement la température du cerveau à celle d'inactivation des enzymes. Cette technique s'est avérée très satisfaisante pour le dosage de la plupart des neurotransmetteurs et surtout pour l'AMP cyclique et l'acétylcholine.

CHAPITRE 2

SECHAGE EN TURBO-SPHERE PAR LES MICRO-ONDES

L'industrie pharmaceutique privilégiée, et ce depuis quelques années, l'utilisation, afin d'effectuer l'opération de granulation, d'appareils de type monophasique où l'ensemble des phases, c'est-à-dire mélange, granulation humide et séchage, y est réalisé. Plusieurs raisons conditionnent ce choix:

- économie d'espace,
- sécurité accrue,
- diminution du nombre des manipulations,
- réduction des risques de contaminations croisées,
- facilité de nettoyage,
- hygiène industrielle et protection de l'environnement et du personnel (activité croissante des produits testés),
- meilleur rendement,
- possibilité d'automatisation du process, depuis le chargement jusqu'au calibrage,
- optimisation de la reproductibilité de l'ensemble des opérations.

La Turbo-Sphère MORITZ est l'un de ces appareils. Mis à part les opérations de mélange et de granulation qui, dans l'ensemble, sont satisfaisantes, l'opération de séchage sous vide de produits mouillés à l'eau est très souvent longue, entraînant, de ce fait, un véritable problème de productivité.

L'implantation des micro-ondes sur ce type d'appareils semble être la solution idéale et la tendance actuelle chez les constructeurs. Ainsi en réduisant le temps de séchage, celui-ci s'effectuant directement au coeur du produit, donc en améliorant la productivité, il serait donc possible d'influer sur la qualité du produit. L'idée est de réduire le traumatisme subi par le grain du fait de l'agitation durant la phase de séchage en en diminuant la durée.

Ce sera le but de notre démarche que de tenter de montrer, sur quelques produits sélectionnés, la réduction du temps de cette opération et son incidence sur la qualité du grain obtenu, ainsi que sur les opérations consécutives à la granulation (calibrage, compression, pelliculage...).

Mais la stabilité reste le point primordial de notre étude, il s'agira pour nous de montrer l'inocuité des micro-ondes sur la conservation des produits dans le temps.

I. DESCRIPTION DE L'INSTALLATION D'UNE TURBO-SPHERE INOLINEE: TSI 100 LITRES

L'appareil se compose essentiellement des éléments suivants: (figure 28 et 29)

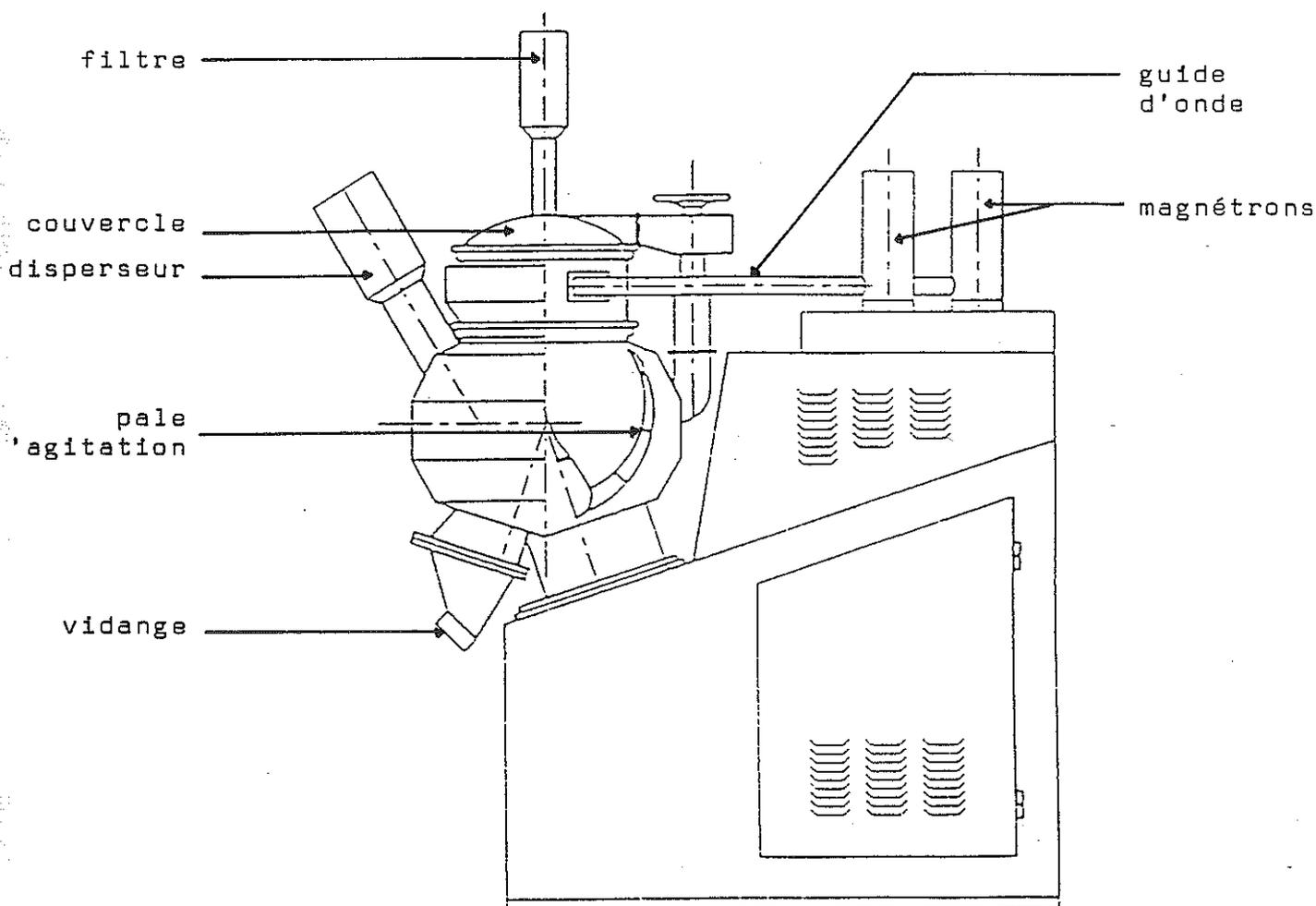


Figure 28 : schéma de la TSI 100 litres.

I.1 ENCEINTE

L'enceinte de la Turbo-Sphère est sphérique et munie d'une double enveloppe pour la circulation du fluide caloporteur. L'agitation est assurée par un mobile de proximité à trois pales profilées remontant jusqu'à l'équateur et par un système disperseur ou granulateur, utilisable pendant tout le cycle et destiné à faciliter la granulation.

Le séchage traditionnel, tel qu'il est réalisé actuellement dans les appareils industriels (1000 ou 2000 litres), associe la mise sous vide et le chauffage apporté par l'intermédiaire de la double enveloppe.

La Turbo-Sphère est munie d'un filtre en inox fritté de surface filtrante totale de 0,045 m² et de porosité 20 μ m, destiné à la fois à stopper les particules fines et à

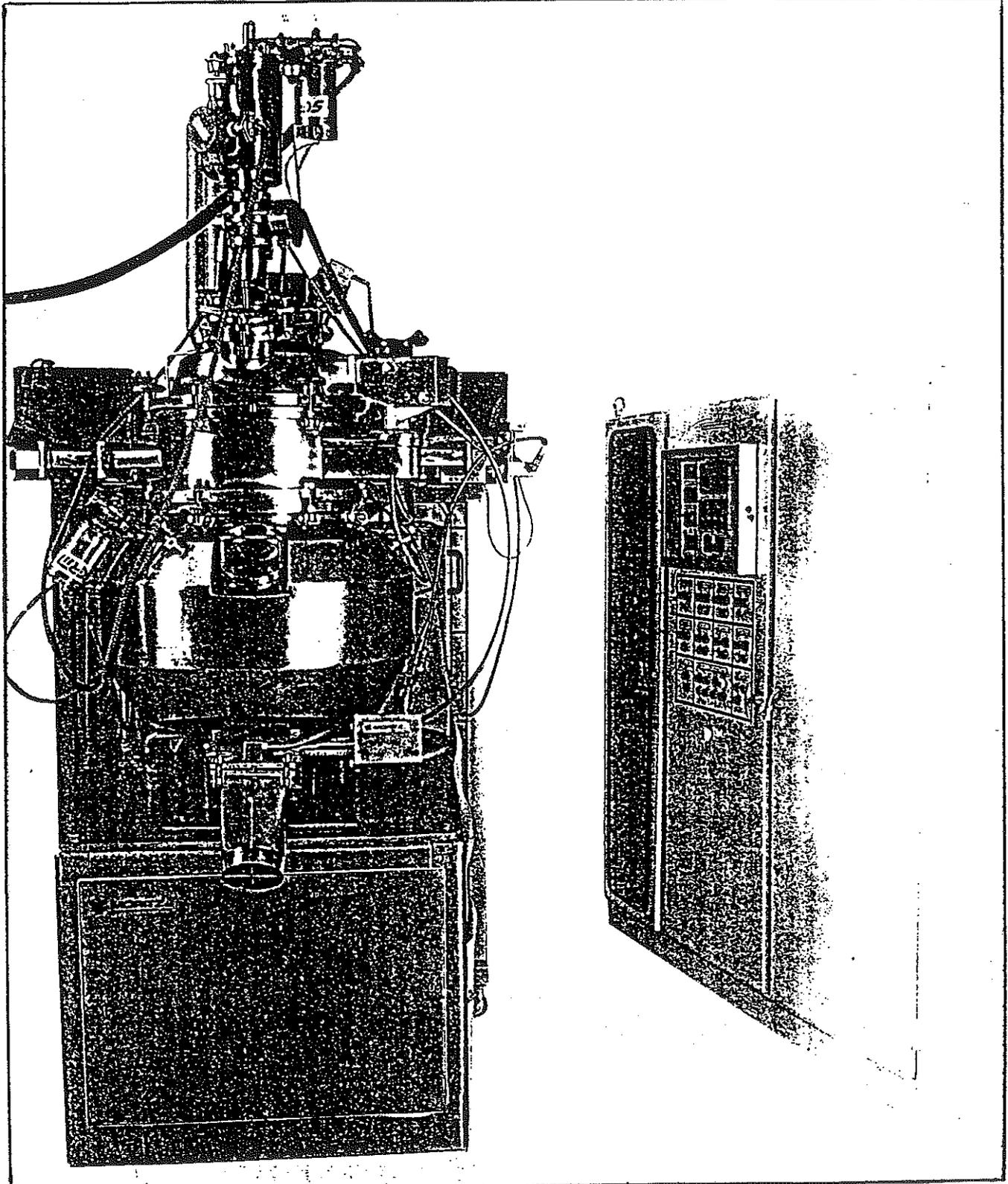


Figure 29 : la Turbo-Sphère MORITZ
TSI 100 litres.

protéger la pompe à vide.

La mise sous vide de l'appareil permet le chargement du produit, puis son mouillage par l'intermédiaire d'un système de pulvérisation équipé d'une pompe péristaltique.

Le couvercle de cette enceinte dispose d'un système de chauffage nécessaire, car l'eau extraite du produit à sécher a tendance à se condenser sur les parties froides de l'enceinte. Ceci conduit à la formation de points de surchauffe sur lesquels se concentre la puissance micro-ondes. Il s'en suit un risque important de détérioration du produit et du matériel.

I.2 EQUIPEMENT MICRO-ONDES

La Turbo-Sphère est équipée de quatre magnétrons à puissance variable de 0 à 1200 W, émettant à la fréquence de 2,45 GHz.

La liaison des générateurs aux quatre voies d'entrée de la Turbo-Sphère, s'effectue par l'intermédiaire de guides d'ondes coudés, de section rectangulaire, associés à des fenêtres comportant des plaques de quartz. Ces fenêtres sont placées en bout des guides d'ondes et sont destinés à protéger les magnétrons de la poussière et du vide.

Afin de réduire tout risque d'énergie réfléchi vers les générateurs, un adaptateur est placé sur chaque guide, à l'entrée de la virole, permettant de réorienter les ondes réfléchies vers le produit lui-même. Ces adaptateurs ont été réglés pour que la puissance réfléchi sur chaque guide d'ondes soit, au plus, de 10 à 20 W.

Pour un taux de réflexion (TOS = taux d'ondes stationnaires) de 36%, le magnétron est détruit. Entre 10 et 36%, la durée de vie des générateurs diminue très rapidement. Ce taux de réflexion est mesuré par une sonde dont l'indicateur se trouve sur l'armoire de commande.

Le signal de puissance réfléchi est relié à un régulateur qui permet de limiter la puissance incidente dès que le taux de réflexion atteint 15% et l'alimentation des quatre générateurs est coupée lorsque l'on atteint un taux de 25%. Ce régulateur ne perçoit des informations que d'un circuit magnétron-charge mais commande l'ensemble des générateurs.

De même, le champ électrique est mesuré par une sonde située sur la partie supérieure de la cuve, en face du disperser, dont l'indicateur est placé sur l'armoire de commande.

De la même façon que pour la puissance réfléchi, une augmentation significative du champ entraîne une réduction

tion graduelle de la puissance incidente jusqu'à un certain seuil d'arrêt que l'on aura fixé à l'avance.

II. NECESSITE D'UN CHAUFFAGE MIXTE

Le séchage sous vide partiel de poudres et de granulés, tel qu'il est pratiqué actuellement en Turbo-Sphère, consiste à apporter au produit humide des calories par l'intermédiaire de la double enveloppe. La chaleur ainsi fournie est essentiellement dissipée par convection et conduction.

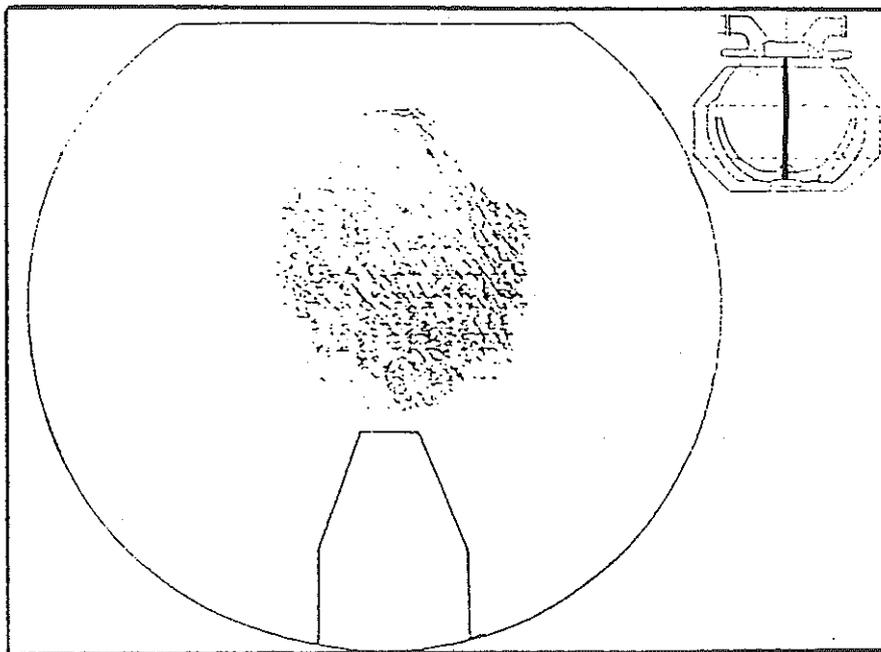
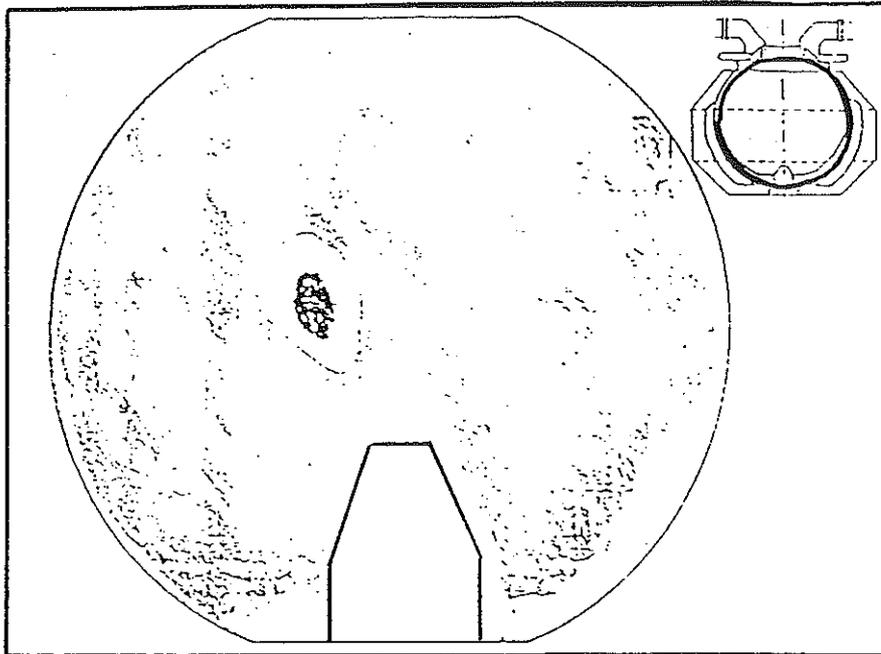
D'une manière générale, ce processus est lent. En effet, le gradient de température entre la surface externe et le coeur du produit, inévitable pour ce type de chauffage, limite la vitesse de migration de l'humidité vers la surface externe. De plus, si ce gradient de température devient très important, le risque de créer une zone très sèche en surface, mauvaise conductrice de la chaleur, est élevé. Il s'en suit un rétrécissement des pores, des tensions internes élevées apparaissent, ce qui peut conduire à la détérioration du produit et empêcher le départ du solvant.

Afin de pallier cet inconvénient, le procédé de séchage par énergie micro-onde est mis en oeuvre. Les micro-ondes dissipent leur énergie en volume, réduisant ainsi le gradient de température et favorisant l'évaporation et la migration du solvant.

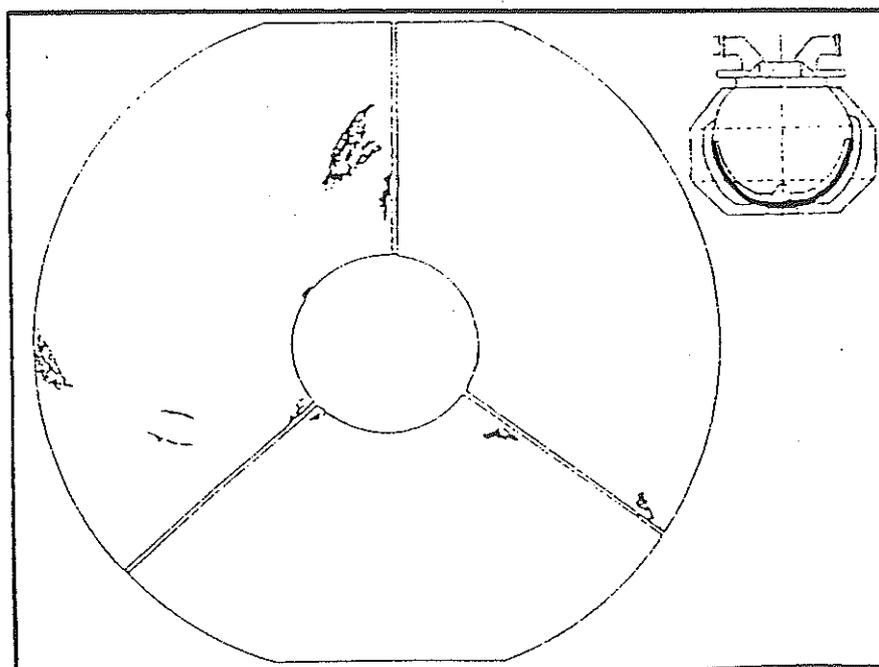
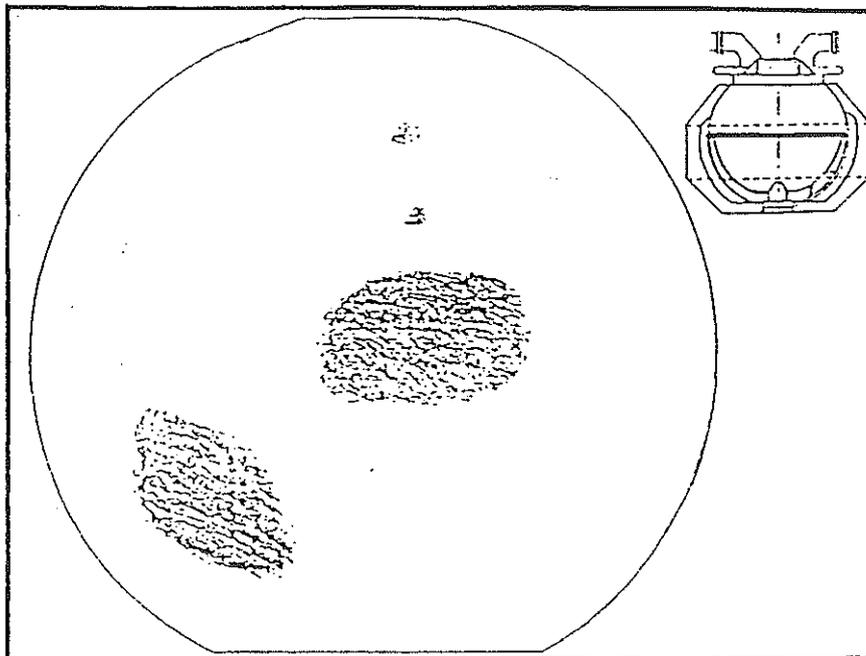
Les études effectuées sur la répartition du champ électrique montre que la Turbo-Sphère constitue une cavité très bien adaptée à l'utilisation de ce type de séchage (43). Les figures 30 à 37 montrent la répartition de ce champ durant un temps d'exposition et une puissance incidente identiques pour chaque essai. Des feuilles imprégnées de produit possédant un point de fusion bas ont été placées dans des positions variées en présence ou non de charge. La présence d'un point ou d'une zone chaude est détectée par un impact d'ombre sur la feuille, significatif de la fusion du produit l'imprégnant.

Les expositions selon les figures 30, 31, 32 et 33 montrent qu'en l'absence de charge, il existe des zones de focalisation du champ électrique. L'intensité de cette focalisation et son étendue sont variables selon le plan d'exposition. Le maximum est situé dans un plan parallèle à celui des guides d'ondes, légèrement décalé à gauche du centre de l'enceinte.

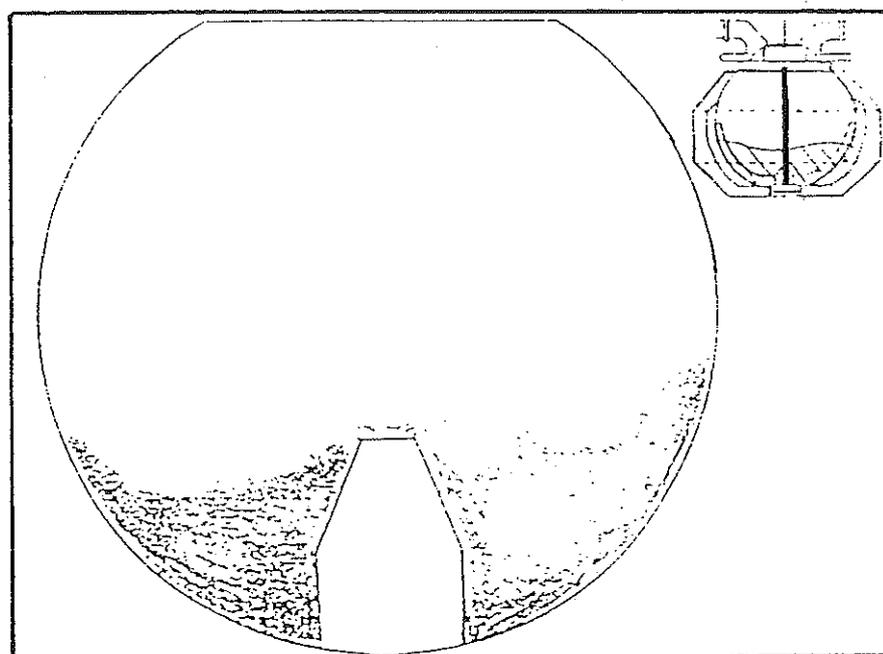
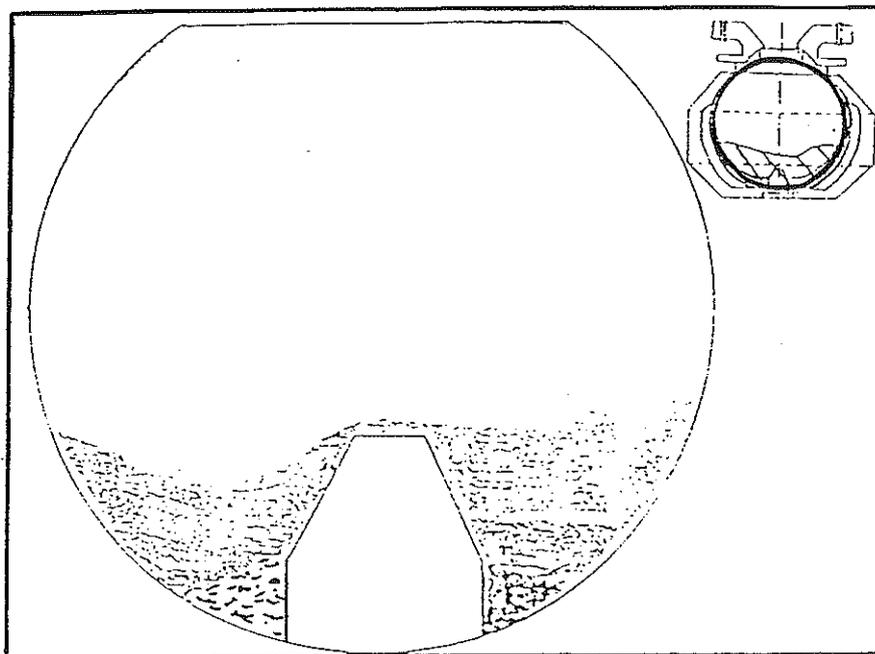
Les expositions selon les figures 34, 35, 36 et 37 montrent qu'en présence de poudre dans la cuve, il n'y a plus de points chauds. La feuille exposée verticalement (figure 35) n'est chauffée que dans sa partie immergée dans le produit. La feuille exposée horizontalement au-dessus du produit (figure 36) montre que la dissipation du champ est plus



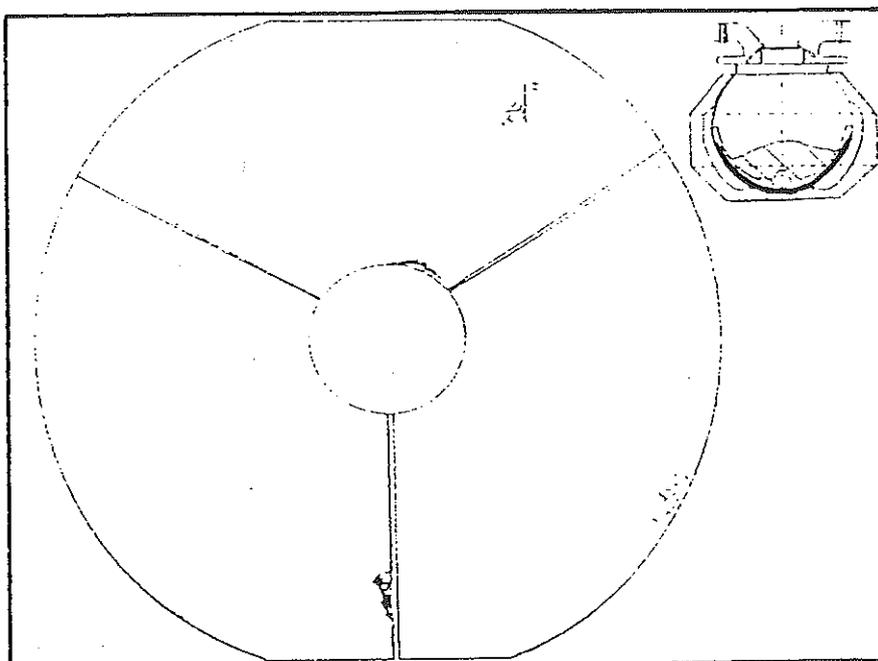
Figures 30 et 31 : cartographie du champ électrique sans charge. (43)



Figures 32 et 33 : cartographie du champ électrique sans charge. (43)



Figures 34 et 35 : cartographie du champ électrique avec charge.(43)



Figures 36 et 37 : cartographie du champ électrique avec charge. (43)

intense au centre que sur la périphérie de la sphère.

Les expositions selon les figures 33 et 37 montrent aussi bien en charge qu'en absence de charge, que la dissipation d'énergie micro-onde est nulle contre la paroi de la Turbo-Sphère.

En conclusion, en présence d'une charge, le champ électrique est réparti de façon homogène jusqu'au voisinage des parois. L'apport de chaleur par l'intermédiaire de la double enveloppe permettra de chauffer le pourtour de la sphère, là où le champ électrique est pratiquement nul.

Il apparaît donc que les deux procédés de chauffage sont complémentaires. On y adjoindra une bonne agitation qui permettra de résoudre efficacement les problèmes dus à la limitation de la profondeur de pénétration des ondes et éliminera ainsi, les éventuelles inhomogénéités du chauffage. De plus, elle engendrera un taux de renouvellement important du produit directement exposé contre la paroi. Mais, elle ne devra pas être trop intense car elle conduirait à la détérioration du grain formé. On pourra donc préconiser l'utilisation d'une agitation intermittente, rendue possible grâce aux micro-ondes.

III. LES DIFFERENTES PHASES DU SECHAGE

Les profils de la température et de la pression régnant dans l'enceinte permettent de mettre en évidence trois phases distinctes (figures 38 et 39):

- une phase de montée en température et en pression à laquelle correspond une augmentation de la tension de vapeur et le début du départ de l'eau. La durée de cette phase est directement fonction de la puissance micro-onde incidente. Durant cette période, la vitesse d'extraction de l'eau est donc constante (segment AB de la figure 39).

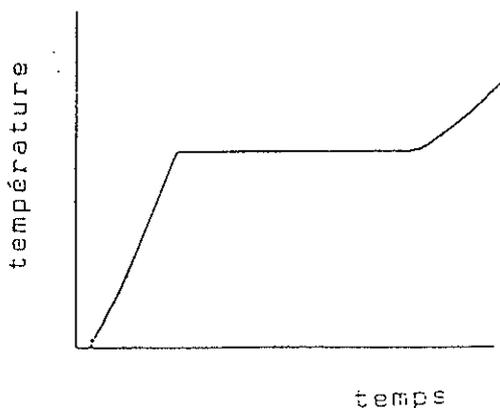


Figure 40

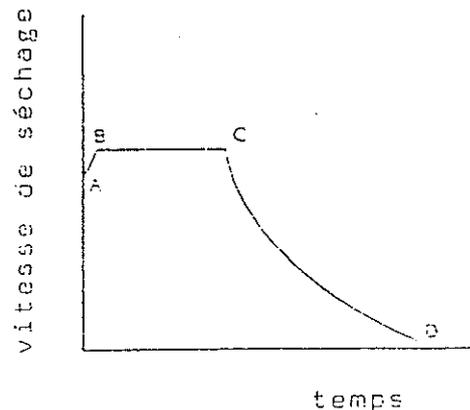


Figure 39

- une seconde phase caractérisée par des paliers de température et de pression indiquant un départ isotherme de l'eau et une vitesse de séchage constante (segment BC de la figure 39). La valeur de la pression au palier est fonction croissante de la puissance micro-onde incidente.

- une troisième phase caractérisée par une légère croissance de la température du produit et une décroissance de la pression régnant dans l'enceinte. La transition entre ces deux dernières phases semble caractériser la fin du séchage.

Pour ce qui est du niveau de réflexion, il est d'abord fonction croissante du temps, puis passe par un maximum et enfin décroît pour atteindre une valeur minimale. En ce dernier point, on se situera dans les meilleures conditions de transfert d'énergie micro-onde pour une puissance incidente donnée, puisqu'à une réflexion minimale correspond une absorption maximale des micro-ondes dans le produit.

Ce profil pourrait être expliqué par l'existence de deux régimes de séchage, eux-même expliqués par la présence de plusieurs types d'interactions de l'eau avec le produit.

Le premier régime correspondrait à un départ facile du premier type d'eau peu liée au produit. Durant cette phase, le produit est encore très humide, la surface externe des granulés étant plus rapidement alimentée en eau que celle-ci n'est évaporée, la profondeur de pénétration des micro-ondes reste faible, ainsi que l'efficacité du transfert d'énergie, ce qui explique le passage du coefficient de réflexion par un maximum.

Le second régime correspondrait à un départ plus difficile du second type d'eau beaucoup plus liée au produit. L'action des micro-ondes est plus efficace, le transfert d'énergie est meilleur, la réflexion est plus faible.

IV. DETERMINATION DE LA FIN DU SECHAGE

La détermination de la fin du séchage est très délicate. Actuellement, le séchage en Turbo-Sphère industrielle non micro-onde est interrompu au vu de la valeur des condensats recueillis, significative de l'humidité résiduelle du produit. Mais cette méthode reste néanmoins approximative. Nous avons donc envisagé d'appréhender la fin du séchage par une mesure continue du champ électrique régnant dans l'enceinte. En effet, cette valeur subit une augmentation en fin de séchage, directement fonction des propriétés diélectriques du produit ainsi que de l'humidité résiduelle désirée.

Les produits ayant des constantes diélectriques faibles chauffent peu sous micro-ondes, comme par exemple le lactose. Si ce caractère est favorable à l'utilisation des micro-ondes (le rendement énergétique est meilleur car le chauffage concerne directement et uniquement l'eau à extraire), il conduit à des difficultés de mise en oeuvre, liée à la diminution rapide de la pénétration des micro-ondes en fin de séchage et le risque de focalisation du champ électrique sur les dernières traces d'eau. La fin du séchage de ce type de produit à faible facteur de pertes se caractériserait donc par une forte augmentation du champ et une faible et lente élévation de la température du produit.

Pour ce qui est des produits à fort facteur de pertes, la température va augmenter fortement durant le séchage et on n'observera qu'une faible augmentation du champ électrique car l'absorption de l'énergie est beaucoup plus importante dans ce cas, l'eau n'étant plus le seul corps à absorber fortement les micro-ondes.

La connaissance des propriétés diélectriques des mélanges testés est donc très importante mais difficilement mise en oeuvre. La valeur du champ électrique ainsi que celle de la température ne seront donc que des indicateurs de la fin du séchage, et on n'utilisera, en pratique, la valeur des condensats recueillis. Mais par la suite, l'adaptation d'un détecteur de point de rosée dans la cuve, destiné à mesurer l'humidité des vapeurs durant le séchage, nous permettra de déterminer la fin de cette phase avec beaucoup plus de précision.

V. PARAMETRES INFLUENCOANT LE TEMPS DE SECHAGE

V.1 INFLUENCE DE LA NATURE DU PRODUIT

Les caractéristiques diélectriques des produits, on l'a vu précédemment, influent sur la vitesse de séchage et sur l'efficacité du transfert de l'énergie micro-onde. Le facteur de pertes permettra de classer ces produits dits à pertes diélectriques. La vitesse de séchage est également tributaire des pourcentages d'eau liée et d'eau libre dans le produit ainsi que de l'humidité initiale.

V.2 INFLUENCE DE LA PUISSANCE MICRO-ONDE

A partir des essais de séchage réalisés sur un même produit, à même humidité relative initiale et même charge, mais avec des puissances micro-ondes de 600, 900 et 1200 W, on observe que le temps de séchage (figure 40, essais 1, 2, 3 et 4), est d'autant plus court que la puissance micro-onde est élevée (44).

Même à la puissance de 1200 W, l'homogénéité de température ou les écarts maximaux de température dans le

produit sont tels qu'aucune surchauffe locale n'est observée. On pourrait ainsi en déduire que la puissance totale installée est encore sous dimensionnée, mais il faut alors remarquer que le gain de temps, pour un doublement de la puissance, n'est plus que de 15 à 20%.

| Essai | Mélange | Charge sèche (kg) | Vitesse (RPM) | Vide (mbar) | P (watts) | T (mn) |
|-------|---------|-------------------|---------------|-------------|-----------|--------|
| 1 | 1 | 4,2 | 15 | 25 | 0 | 90 |
| 2 | 1 | 4,2 | 15 | 25 | 600 | 32 |
| 3 | 1 | 4,2 | 15 | 25 | 900 | 30 |
| 4 | 1 | 4,2 | 15 | 25 | 1200 | 27 |
| 5 | 1 | 4,2 | 125 | 25 | 1200 | 20 |
| 6 | 1 | 4,2 | 15 | 75 | 1200 | 37 |
| 7 | 2 | 3 | 15 | 25 | 600 | 19 |
| 8 | 2 | 5 | 15 | 25 | 600 | 30 |

Figure 41 (43)

En conclusion, s'il est possible de gagner en temps, il n'est pas sûr qu'économiquement ce gain relativement faible (comparé à celui obtenu en passant de 0 à 600 W qui est alors de 200%) soit rentable.

Des essais réalisés en Turbo-Sphère de 1000 litres conduisent également au même résultat et ont permis d'établir une relation théorique entre le temps de séchage et la puissance installée (figure 41). La courbe obtenue montre bien, qu'au delà d'une certaine puissance incidente, la diminution du temps de séchage devient quasiment inexistante.

De plus, on ne sait pas s'il est souhaitable pour la conservation de la qualité du produit final, d'implanter plus de puissance, un départ trop rapide d'eau pouvant entraîner la formation d'agglomérats de taille importante et la détérioration du granulé.

D'autre part, d'après le profil d'humidité obtenu à puissance fixe, il paraît intéressant de réguler cette puissance en fonction de la phase de séchage. En particulier, dans la première phase, une augmentation de puissance au delà de 600 W ne conduit pas à un départ plus rapide d'eau, par contre, la seconde phase de séchage de séchage est d'autant plus courte que la puissance incidente est élevée.

Il paraît donc judicieux de contrôler la cinétique de séchage en modulant la puissance incidente au cours du temps, en fonction de l'état d'avancement de l'extraction.

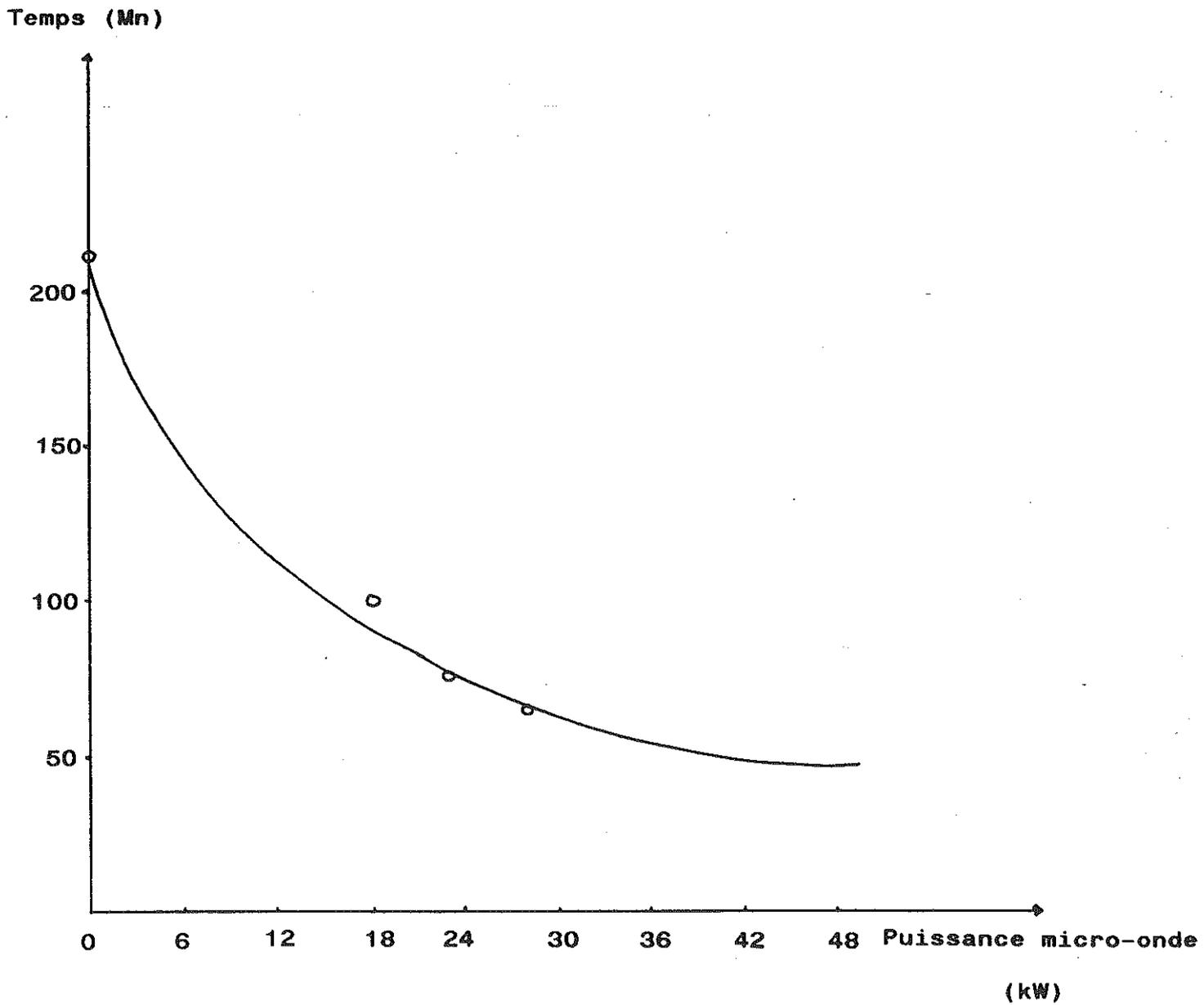


Figure 41 : relation théorique entre le temps de séchage et la puissance installée, en Turbo-Sphère 1000.

— théorie
o résultats expérimentaux

V.3 INFLUENCE DE LA CHARGE

Les essais 7 et 8 de la figure 40 montrent que pour une puissance incidente donnée, le temps de séchage est fonction de la charge. Toutefois, ramenées au kilogramme de poudre séchée, ces valeurs sont pratiquement constantes, respectivement 6,33 et 6 mn/kg. Pour maintenir le temps de séchage constant en faisant varier la charge, il faudrait donc rester à une puissance micro-onde massique constante.

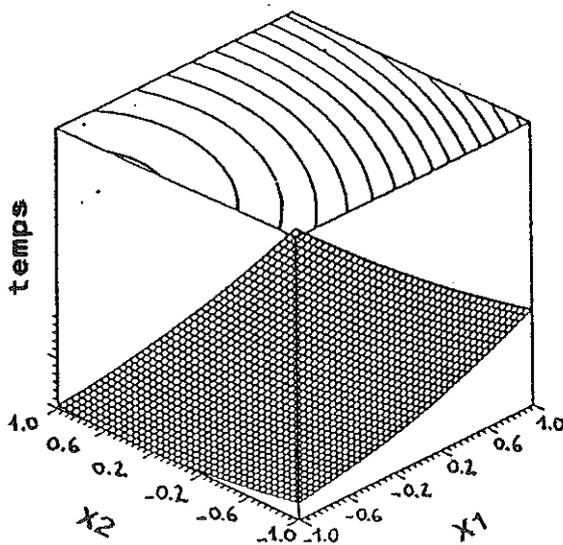
V.4 INFLUENCE DU VIDE

Tout comme en séchage traditionnel, le vide a une influence notable sur le temps de séchage (essais 5 et 6 de la figure 40). Il faudra donc toujours se situer à un niveau de pression le plus bas possible pour augmenter l'écart entre la tension de vapeur de l'eau et la pression partielle régnant dans l'enceinte.

V.5 INFLUENCE DE L'AGITATION

L'agitation améliore la convection et augmente le coefficient de transfert de matière (essais 4 et 5 de la figure 40). Elle permet d'accroître le taux de renouvellement de la poudre, ce qui permet une meilleure pénétration des ondes. Ce paramètre doit contribuer à réduire le temps de séchage, mais ce dernier résultat ne peut être exploité que pour des produits ne risquant pas de se détériorer sous la contrainte d'une forte agitation. La fragilité des granulés obtenus en Turbo-Sphère impose, au contraire, une faible agitation durant le séchage ou mieux encore, une agitation par intermittence beaucoup moins traumatisante.

V.6 INFLUENCE DE LA QUANTITE DE MOUILLAGE



| Paramètres | -1 | 0 | +1 |
|---|-----|------|------|
| volume de solution de mouillage (ml):X1 | 900 | 1050 | 1200 |
| puissance micro-onde (Watt):X2 | 800 | 1000 | 1200 |

Figure 42 (44)

Une étude réalisée en Turbo-Sphère de 10 litres micro-ondée sur une charge constituée de phosphate dicalcique et de gélatine SPG, montre que le temps de séchage diminue non seulement avec la puissance micro-onde, mais aussi avec le volume de mouillage utilisé (figure 42) (44).

VI. CONCLUSION

Cette étude a montré que le procédé de séchage mixte, utilisant un fluide caloporteur et l'énergie micro-onde, présente, en cavité sphérique, des performances très intéressantes, en particulier un gain substantiel de temps de séchage.

Mais elle nous a permis également de mettre l'accent sur des problèmes liés à l'utilisation des micro-ondes: la maîtrise de la cinétique de séchage pour un produit donné n'est pas acquise. En effet, il semble encore difficile de déterminer la fin du séchage de façon précise, au seul vu des variations de température, de pression et de champ électrique.

Néanmoins, le pilotage automatique du procédé de séchage sous micro-ondes est nécessaire pour de meilleures conditions d'efficacité et de sécurité, afin d'éviter notamment tout risque de focalisation du champ avec carbonisation du produit et formations d'arcs électriques risquant de détériorer matériel et produit.

CHAPITRE 3

ETUDE DE PRODUITS RHONE-POULENC RORER

I. PROTOCOLE D'ESSAI POUR CHAQUE PRODUIT

Il sera en principe réalisé, pour chaque produit sélectionné, un minimum de deux lots séchés par les micro-ondes et éventuellement, en l'absence d'antécédents concernant le produit, un lot séché simplement sous vide.

On donnera pour chaque produit les formules centésimale et unitaire, la composition de chaque lot (sans faire mention ni du nom du produit, ni de celui du principe actif) ainsi que le protocole de granulation en Turbo-Sphère.

Le calibrage s'effectuera sur un appareil oscillant de type FREWITT, muni d'une grille dont on précisera, pour chaque produit, l'ouverture de maille.

L'homogénéisation et la lubrification se déroulera par retournement dans un container de 100 litres, de type SONECO durant un temps qui sera précisé pour chaque produit.

La compression s'effectuera sur une presse rotative de type COURTOY R100 équipée de 24 poinçons et le pelliculage dans une turbine DRIAM 900.

Enfin, le conditionnement sera réalisé, soit en flacon de verre pour les sirops secs, soit en blister pour les comprimés.

N.B.: les blisters sont composés d'un film PVC de 200 microns et d'un film aluminium de 20 microns.

Suivi de stabilité:

Pour chaque produit, sauf les grains neutres, il sera réalisé un suivi de stabilité conformément à la procédure Rhône-Poulenc Santé Propharm en vigueur, selon le plan concernant le cas d'une modification du procédé de fabrication.

Ce plan stipule qu'il sera effectué une comparaison d'au moins deux lots correspondant à la nouvelle situation par rapport à un lot obtenu dans les conditions antérieures.

Dans tous les cas, les échantillons seront conservés dans les conditions suivantes:

- température ambiante: TA
- température ambiante et 80% d'humidité: TA + H
- température de 35°C.

Les analyses A seront réalisées selon le plan ci-après (figure 43):

| Echéances (années) | Condi- tions | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------|------|
| | T.A | T.A+H | 35°C |
| 0 | A | | |
| 0,5 | Caractères organoleptiques | A | A |
| 1 | A | A | A |
| 2 | A | A | A |
| 3 | A | | A |
| 4 | A | | |
| 5 (ou péremption existante) | A | | |

Figure 43 : plan de stabilité dans les cas de modifications du procédé de fabrication.

II. TECHNIQUES D'EVALUATION DU GRAIN ET DES COMPRIMES

II.1 ANALYSE GRANULOMETRIQUE

L'analyse granulométrique est le premier élément à déterminer car elle va conditionner bon nombre de propriétés ultérieures.

Elle est effectuée sur un tamiseur automatique TAMISOR à l'aide de neuf tamis en tôle d'acier inoxydable, d'ouverture de maille définie par la Pharmacopée Européenne IIème édition.

Les numéros des tamis employés (Norme NF-X-11501) sont: 90, 125, 180, 250, 355, 500, 700, 1000, 1400 microns.

Le tamisage s'effectue sur 100 grammes de poudre à une amplitude de vibration de 70 et durant 15 minutes. Un programme informatique construira les courbes de répartition granulométrique correspondantes et donnera les pourcentages de refus de chaque tamis (individuels et cumulés).

II.2 MESURE DU TEMPS D'ÉCOULEMENT

On utilise un entonnoir standardisé, conique à 60°, à tige courte, en verre borosilicaté, de capacité 250 ml.

La mesure s'effectue sur 100 grammes de poudre, et l'écoulement est mesuré à l'aide d'un chronomètre à quatre reprises.

On notera les valeurs maximale et minimale et on calculera la valeur moyenne de l'écoulement. Si ce temps est inférieur ou égal à 10 secondes, l'écoulement sera jugé satisfaisant, laissant envisager une excellente alimentation de la machine à comprimer et des poids de bonne régularité.

II.3 APTITUDE AU TASSEMENT ET MESURE DES DENSITÉS

Cette mesure s'effectue à l'aide d'un volumétre de tassage ENGELSMAN fonctionnant avec une fréquence de 237 tassements par minute.

On note V_0 , le volume occupé par 100 grammes de poudre avant tassement ainsi que V_{10} , V_{500} et V_{1250} qui correspondent respectivement au volume occupé après 10, 500 et 1250 tassements.

On calculera:

- la densité avant tassement $\frac{P}{V_0}$
- la densité après tassement $\frac{P}{V_{1250}}$

- la différence de volume $V_{10} - V_{500}$ = aptitude au tassement

Il a été démontré qu'un $V_{10} - V_{500}$ supérieur à 20 ml laisse présager un mauvais écoulement.

II.4 MESURE DE L'HUMIDITÉ RESIDUELLE

Cette mesure est réalisée à l'aide d'une balance METTLER PM 100 et d'un dessiccateur à infra-rouge LP 16, sur 10 grammes de grains à la température de 100°C. Cet appareil permet d'obtenir des résultats, soit après un temps défini fixé à 30 minutes, soit, si l'on désire un résultat plus rapide, en intervalle de temps de 20 secondes durant lequel la masse reste constante.

Le résultat obtenu correspond à la perte d'eau en pour cent: c'est le pourcentage d'humidité présente avant dessiccation.

II.5 APTITUDE A LA COMPRESSION: EXTENSOMETRIE

On utilise une machine à comprimer alternative KORSCH munie de jauges de contraintes qui vont permettre l'enregistrement des pressions exercées par les poinçons sur le mélange à comprimer.

On mesure également le déplacement du poinçon supérieur à l'intérieur de la matrice, à l'aide d'un capteur inductif dont le noyau est solidaire du poinçon supérieur.

N.B.: Tous les essais sont réalisés dans les mêmes conditions sachant que l'on utilise des poinçons plats de diamètre 11,28 mm, correspondant à une surface de 1 cm². La chambre de compression est également réglée pour recevoir un cylindre de 1 cm de poudre.

On réalise trois essais successifs avec trois forces de compression différentes et croissantes, et on mesure la dureté des comprimés obtenus dans chaque cas. Ces données, traités par un programme informatique, permettent de tracer la courbe suivante (figure 44):

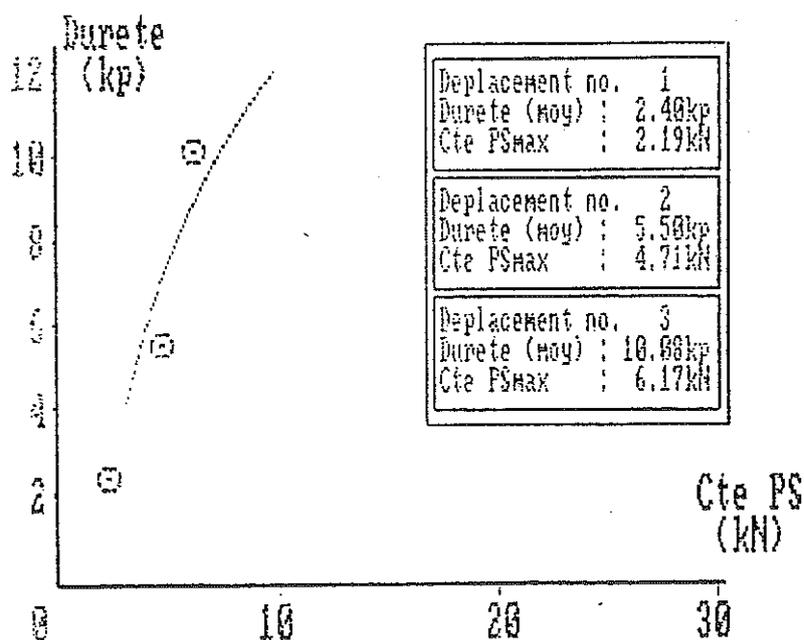


Figure 44

dont l'allure est représentative de la compressibilité du produit.

La figure 44 correspond à un produit présentant une excellente aptitude à la compression. Si on obtient des courbes se déplaçant vers la droite et tendant vers l'hor-

-zontale, cette aptitude diminue.

II.6 MESURE DE LA MASSE UNITAIRE DES COMPRIMES

On effectue cette mesure sur 24 comprimés, à l'aide d'une balance METTLER PM 460 reliée à un microordinateur. Le programme informatique permet d'obtenir directement la masse moyenne, l'écart-type, le coefficient de variation et l'étendue de l'échantillon testé.

II.7 MESURE DE L'ÉPAISSEUR DES COMPRIMES

Cette mesure est réalisée sur 6 comprimés à l'aide d'un pied à coulisse. On note l'épaisseur moyenne, minimale et maximale.

II.8 MESURE DE LA FRIABILITÉ ET DU CLIVAGE DES COMPRIMES

On utilise un appareil ERWEKA TAR muni de deux axes rotatifs destinés à recevoir deux tambours de plexiglass. L'opération s'effectue à 20 tours par minute, pendant 10 minutes.

Le pourcentage de friabilité est obtenu par:

$$\frac{P_1 - P_2}{P_1} \times 100 \text{ où } P_1 \text{ et } P_2 \text{ sont les poids des comprimés avant et après rotation.}$$

Le clivage s'exprime en nombre de comprimés cassés.

II.9 MESURE DE LA DURETÉ DES COMPRIMES

La dureté est mesurée par un appareil SCHLEUNIGER écrasant les comprimés entre deux mâchoires. Le résultat obtenu est exprimé en Kilopond.

NB: 1 Kilopond = 1 Kilogramme-force
et 1 Newton = 9,80 Kilopond.

On effectue cette mesure sur 20 comprimés et on note la dureté moyenne, maximale et minimale.

II.10 MESURE DU TEMPS DE DESAGREGATION DES COMPRIMES

Elle s'effectue à l'aide d'un appareil DELITEST PROLABO, sur un échantillon de 6 comprimés. On mesure le temps nécessaire à la désagrégation des comprimés en mouvement dans de l'eau chauffée à 37°C.

III. RESULTATS

III.1 PRODUITS TRAITES

Pour un produit considéré, quel que soit le type de séchage utilisé, traditionnel ou micro-ondes, les paramètres de temps, de température de la masse (mesurée par une sonde arasante), de pression et d'agitation seront, si possible, identiques pour chaque lot testé.

La quantité mise en oeuvre de chaque produit a été fixée en fonction de la densité du mélange à sec et en fonction du coût de la matière première utilisée.

Le mouillage s'effectue, dans tous les cas, avec de l'eau déminéralisée additionnée ou non de certains excipients dont il sera fait mention dans la formule théorique de chaque produit.

GRAIN NEUTRE N°1

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|-------------------------|-------------------|----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Lactose..... | 90 | 135 | 36 |
| Amidon de maïs..... | 6 | 9 | 2,4 |
| Polyvinyl pyrrolidone.. | 3 | 4,5 | 1,2 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Stéarate de magnésium.. | 1 | 1,5 | 0,4 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | 100,0 | 150,0 mg | 40,0 |

GRAIN NEUTRE N°1

| RESULTATS | | |
|---|------|------|
| GRANULES | 1 | 2 |
| - Humidité résiduelle : % | 1,5 | 1,7 |
| - Ecoulement : sec. | - | - |
| - Analyse granulométrique : | | |
| % > 710 µm | 38 | 71 |
| 500 < % < 710 µm | | |
| 355 < % < 500 µm | | |
| 250 < % < 355 µm | | |
| 180 < % < 250 µm | 37 | 22 |
| 125 < % < 180 µm | | |
| 90 < % < 125 µm | | |
| % < 90 µm | 25 | 7 |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 6 | 6 |
| - Densités apparentes | | |
| Avant tassement : | - | - |
| Après tassement : | 0,92 | 0,89 |
| - Aptitude à la compression cf courbes | - | - |
| - Résultat analytique Dosage du principe actif : % | - | - |

GRAIN NEUTRE N°1

| RESULTATS | | |
|---|--------|---------|
| COMPRIMES NUS | 1 | 2 |
| - Aspect : | RAS | RAS |
| - Masse moyenne : mg | 150 | 150 |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | - | - |
| - Epaisseur moyenne : mm | 3,5 | 2,8 |
| - Dureté moyenne : Kp | 8 à 10 | 6,5 à 9 |
| - Temps de désagrégation : Mn | 10 | 10 |
| - Friabilité : % | 0,25 | 0,4 |
| - Clivage : Nombre de comprimés cassés: | 0 | 0 |
| COMPRIMES PELLICULES | | |
| - Aspect : | | |
| - Masse moyenne : mg | | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | | |
| - Dureté moyenne : Kp | | |
| - Temps de désagrégation : Mn | | |
| - Résultats analytiques : dosage du principe actif : UI/comp. | | |

Les essais effectués sur ce grain neutre se répartissent ainsi:

- 1 : séché sans micro-ondes
- 2 : séché par les micro-ondes

CONCLUSIONS

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 160%, soit d'un facteur de 2,6.

2. Caractéristiques physiques des granulés:

On note une répartition granulométrique déplacée vers les particules de tailles supérieures donc un pourcentage de particules fines (< à 125 μ m) réduit pour le lot micro-ondé.

Les autres caractéristiques restent tout à fait comparables.

3. Caractéristiques des comprimés:

On ne note aucune différence significative et exploitable des caractéristiques des comprimés obtenus pour les deux essais.

GRAIN NEUTRE N°2

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|----------------------------|-------------------|----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Lactose..... | 60 | 90 | 24 |
| Phosphate dicalcique... | 20 | 30 | 8 |
| Cellulose microcristalline | 10 | 15 | 4 |
| Amidon de mais..... | 6,5 | 9,75 | 2,6 |
| Polyvinyl pyrrolidone.. | 3 | 4,5 | 1,2 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Stéarate de magnésium.. | 0,5 | 0,75 | 0,2 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | 100,0 | 150,0 mg | 40,0 |

GRAIN NEUTRE N°2

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | 1 | 2 |
|---|------|---------|
| <u>Mélange à sec.</u> | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | - | - |
| - Température maxi produit : °C | - | - |
| - Temps de mélange : mn | - | - |
| <u>Mouillage.</u> | | |
| - Quantité : litres | 7,96 | 7,96 |
| : % | 12 | 12 |
| - Température liquide de mouillage : °C | - | - |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | - | - |
| - Temps de mouillage : mn | - | - |
| <u>Granulation</u> | | |
| - Température maxi produit : °C | - | - |
| - Pression hydraulique maxi: bar | - | - |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | - | - |
| - Vitesse disperseur : Tr/mm | - | - |
| - Temps disperseur : mn | - | - |
| - Temps de granulation : mn | - | - |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 12 | 10 |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 1,2 x 4 |
| - Temps de séchage : mn | 87 | 55 |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 3 | 3,5 |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 4,7 | 7,2 |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | 1,5 |

GRAIN NEUTRE N°2

| RESULTATS | | |
|---|-----|-----|
| GRANULES | 1 | 2 |
| - Humidité résiduelle : % | 3 | 3,5 |
| - Ecoulement : sec. | - | - |
| - Analyse granulométrique : | | |
| % > 710 µm | 49 | 72 |
| 500 < % < 710 µm | | |
| 355 < % < 500 µm | | |
| 250 < % < 355 µm | | |
| 180 < % < 250 µm | 31 | 22 |
| 125 < % < 180 µm | | |
| 90 < % < 125 µm | | |
| % < 90 µm | 20 | 6 |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 16 | 16 |
| - Densités apparentes | | |
| Avant tassement : | - | - |
| Après tassement : | 0,9 | 0,9 |
| - Aptitude à la compression cf courbes | - | - |
| - Résultat analytique Dosage du principe actif : % | - | - |

GRAIN NEUTRE N°2

| RESULTATS | | |
|---|-------|-------|
| COMPRIMES NUS | 1 | 2 |
| - Aspect : | RAS | RAS |
| - Masse moyenne : mg | 150 | 150 |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | - | - |
| - Epaisseur moyenne : mm | 2,5 | 2,5 |
| - Dureté moyenne : Kp | 6 à 8 | 7 à 9 |
| - Temps de désagregation : Mn | 7 | 10 |
| - Friabilité : % | 0,02 | 0,3 |
| - Clivage : Nombre de comprimés cassés: | 0 | 0 |
| COMPRIMES PELLICULES | | |
| - Aspect : | | |
| - Masse moyenne : mg | | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | | |
| - Dureté moyenne : Kp | | |
| - Temps de désagregation : Mn | | |
| - Résultats analytiques : dosage du principe actif : mg/comp. | | |

Les essais effectués sur le grain neutre n02 se répartissent ainsi:

- 1: séché sans micro-ondes
- 2: séché par les micro-ondes.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 53%, soit d'un facteur de 1,5.

2. Caractéristiques physiques des granulés:

On constate une nette amélioration de la répartition granulométrique du lot micro-ondé avec un pourcentage de particules fines réduit.

Les autres caractéristiques à notre disposition semblent identiques.

3. Caractéristiques des comprimés:

On ne note aucune différence exploitable des caractéristiques des comprimés pour les deux essais réalisés, mis à part une légère augmentation du temps de délitement des comprimés issus du lot micro-ondé, vraisemblablement due à la présence de granulés de taille supérieure et à une dureté des comprimés légèrement accrue.

PRODUIT A

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|------------------------------|-------------------|----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif..... | 10,51 | 1,577 | 4,00 |
| Sucre glace amylicé à 3 % | 67,39 | 10,108 | 25,639 |
| Mannitol..... | 15,0 | 2,250 | 5,707 |
| Avicel RC 591..... | 3,80 | 0,570 | 1,446 |
| Hydroxypropyl cellulose | 1,20 | 0,180 | 0,457 |
| Citrate trisodique.2H2O | 0,75 | 0,1125 | 0,285 |
| Méthyle parahydroxy benzoate | 0,53 | 0,0795 | 0,201 |
| Rhodorsil..... | 0,50 | 0,075 | 0,190 |
| Fraise arôme poudre.... | 0,25 | 0,0375 | 0,095 |
| Propyle parahydroxy benzoate | 0,07 | 0,0105 | 0,027 |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | 100,00 | 15,00 g | 38,047 |

PRODUIT A

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | A1 | A2 | A3 | A4 |
|---|-------|---------|---------|---------|
| <u>Mélange à sec.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 70 | 70 | 70 | 70 |
| - Température maxi produit : °C | 43 | 43 | 40 | 43 |
| - Temps de mélange : mn | 16 | 20 | 26 | 21 |
| <u>Mouillage.</u> | | | | |
| - Quantité : litres | 3,04 | 3,04 | 3,04 | 3,04 |
| : % | 8 | 8 | 8 | 8 |
| - Température liquide de mouillage : °C | TA | TA | TA | TA |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 50 | 50 | 50 | 50 |
| - Temps de mouillage : mn | 1 | 11 | 10 | 5 |
| <u>Granulation</u> | | | | |
| - Température maxi produit : °C | 50 | 50 | 50 | 50 |
| - Pression hydraulique maxi: bar | 31 | 32 | 34 | 35 |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 50 | 50 | 50 | 50 |
| - Vitesse disperseur : Tr/mn | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - Temps disperseur : mn | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - Temps de granulation : mn | 7 | 4 | 11 | 8 |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 10 | 10 | 10 | 10 |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 |
| - Temps de séchage : mn | 45 | 36 | 26 | 21 |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 1,1 * | 0,24 * | 1,5 * | 1,72 * |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 3,9 | 5,4 | 6,4 | 7,7 |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | 1,1 | 1,3 | 1,6 |
| <u>Refroidissement.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 10 | 10 | 10 | 10 |
| - Temps de refroidissement : mn | - | 34 | 33 | 37 |
| <u>Calibrage.</u> | | | | |
| - Ouverture de maille de la grille : mn | 1 | 1 ** | 1 ** | 1 |
| <u>Mélange final.</u> | | | | |
| - Vitesse de rotation : Tr/mn | 20 | 20 | 20 | 20 |
| - Temps de mélange : mn | 8 | 8 | 8 | 8 |

* Mesure effectuée en intervalle de temps de 20 secondes.

** Calibrage préalable sur une grille d'ouverture 2,5 mm car présence d'agglomérats très durs.

PRODUIT A

| RESULTATS | | | | |
|--|-----------|----------|----------|----------|
| GRANULES | A1 | A2 | A3 | A4 |
| - Humidité résiduelle : % | 1,1 * | 0,38 * | 1,11 * | 2,4 * |
| - Ecoulement : sec. | 4,5 ** | Néant | Néant | Néant |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 8,0 | 2,9 | 8,5 | 2,1 |
| 500 < % < 710 µm | 7,7 | 9,6 | 11,6 | 6,8 |
| 355 < % < 500 µm | 6,3 | 7,6 | 8,8 | 7,9 |
| 250 < % < 355 µm | 6,8 | 8,9 | 10,3 | 9,8 |
| 180 < % < 250 µm | 10,7 | 6,0 | 7,4 | 6,5 |
| 125 < % < 180 µm | 24,3 | 12,9 | 12,0 | 14,5 |
| 90 < % < 125 µm | 21,0 | 25,0 | 15,7 | 22,3 |
| % < 90 µm | 15,2 | 27,1 | 22,7 | 30,1 |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 12 | 12 | 10 | 19 |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 0,74 | 0,74 | 0,74 | 0,65 |
| Après tassement : | 0,88 | 0,89 | 0,90 | 0,81 |
| - Aptitude à la compression cf courbes | - | - | - | - |
| - Résultat analytique | | | | |
| Dosage du principe actif : % | 10,4 *** | 10,2 *** | 10,4 *** | 10,1 *** |
| Dosage microbiologique : UI/mg | 100,9 *** | 94,3 *** | 97,5 *** | 94,9 *** |

* Mesure effectuée en 30 minutes.

** Avec aide.

*** Dosage effectué par spectrophotométrie u.v. Normes : 9,25 à 10,75 %
Dosage microbiologique. Normes : 90 à 110 UI/mg.

Le produit A se présente sous la forme d'un sirop sec dont les essais se répartissent ainsi:

- lot A₁ : séché sans micro-ondes,
- lots A₂, A₃ et A₄ : séchés avec micro-ondes.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 67%, soit d'un facteur de 1,7.

2. Caractéristiques physiques des granulés

Les trois lots séchés par micro-ondes offrent un écoulement non mesurable. Cette diminution importante de la coulabilité des granulés est due à l'augmentation du pourcentage des particules fines (< à 125 microns) de 36% pour le lot non micro-ondé à 49% en moyenne pour les lots séchés par les micro-ondes.

Ces résultats peuvent paraître paradoxaux, compte tenu de la diminution du temps de séchage qui est de 28 minutes en moyenne pour les lots micro-ondés et de 45 minutes pour le lot non micro-ondé.

Nous expliquons cette augmentation de la proportion des "fines" par la présence d'agglomérats beaucoup plus durs dans le cas d'un séchage par micro-ondes, qui, durant l'opération de calibrage, ont tendance à générer des "fines" par usure prolongée contre la grille.

NB: Le lot A₂ a été séché au maximum (teneur en eau à la fin du séchage de 0,24%) et nous n'avons constaté aucune détérioration du produit, les résultats analytiques sont tout à fait conformes.

PRODUIT B

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|------------------------------|-------------------|----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif..... | 21,026 | 3,154 | 8,0 |
| Sucre glace amylicé à 3 % | 52,32 | 7,848 | 19,909 |
| Mannitol..... | 15,0 | 2,250 | 5,707 |
| Avicel RC 591..... | 8,00 | 1,200 | 3,044 |
| Hydroxypropyl cellulose | 1,50 | 0,225 | 0,570 |
| Citrate trisodique.2H2O | 0,75 | 0,1125 | 0,285 |
| Méthyle parahydroxy benzoate | 0,53 | 0,0795 | 0,201 |
| Rhodorsil..... | 0,50 | 0,075 | 0,190 |
| Fraise arôme poudre.... | 0,25 | 0,0375 | 0,095 |
| Propyle parahydroxy benzoate | 0,07 | 0,0105 | 0,027 |
| *Colorant canthaxantine 10 % | 0,050 | 0,0075 | 0,019 |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | 100,00 | 15,00 g | 38,047 |

* Excipient en solution dans le liquide de mouillage

PRODUIT B

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | B1 | B2 | B3 | B4 |
|---|--------|---------|---------|---------|
| <u>Mélange à sec.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 70 | 70 | 70 | 70 |
| - Température maxi produit : °C | 43 | 42 | 46 | 43 |
| - Temps de mélange : mn | 21 | 13 | 15 | 12 |
| <u>Mouillage.</u> | | | | |
| - Quantité : litres | 3,04 | 3,04 | 3,04 | 3,04 |
| : % | 8 | 8 | 8 | 8 |
| - Température liquide de mouillage : °C | 55 | 55 | 55 | 55 |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 50 | 50 | 50 | 50 |
| - Temps de mouillage : mn | 1 | 4 | 4 | 3 |
| <u>Granulation</u> | | | | |
| - Température maxi produit : °C | 49 | 48 | 51 | 49 |
| - Pression hydraulique maxi: bar | 30 | 30 | 31 | 31 |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 50 | 50 | 50 | 50 |
| - Vitesse disperseur : Tr/mm | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - Temps disperseur : mn | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - Temps de granulation : mn | 7 | 8 | 3 | 6 |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 10 | 10 | 10 | 10 |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 |
| - Temps de séchage : mn | 60 | 17 | 20 | 19 |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 1,43 * | 2,04 * | 1,43 * | 1,7 * |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 2,7 | 8,8 | 8,2 | 8,3 |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | 1,8 | 1,7 | 1,7 |
| <u>Refroidissement.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 10 | 10 | 10 | 10 |
| - Temps de refroidissement : mn | 20 | 24 | 23 | 23 |
| <u>Calibrage.</u> | | | | |
| - Ouverture de maille de la grille : mm | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| <u>Mélange final.</u> | | | | |
| - Vitesse de rotation : Tr/mm | 20 | 20 | 20 | 20 |
| - Temps de mélange : mn | 8 | 8 | 8 | 8 |

* Mesure effectuée en intervalle de temps de 20 sec.

PRODUIT B

| RESULTATS | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| GRANULES | B1 | B2 | B3 | B4 |
| - Humidité résiduelle : % | 1,43 * | 2,76 * | 1,90 * | 2,1 * |
| - Ecoulement : sec. | Néant | Néant | Néant | Néant |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 7,9 | 6,0 | 9,2 | 7,7 |
| 500 < % < 710 µm | 6,4 | 6,7 | 6,9 | 6,4 |
| 355 < % < 500 µm | 5,5 | 7,1 | 8,6 | 6,9 |
| 250 < % < 355 µm | 5,8 | 8,7 | 8,1 | 8,8 |
| 180 < % < 250 µm | 9,9 | 6,2 | 5,0 | 6,0 |
| 125 < % < 180 µm | 15,9 | 12,9 | 9,3 | 12,1 |
| 90 < % < 125 µm | 19,1 | 23,2 | 15,9 | 17,4 |
| % < 90 µm | 29,5 | 29,2 | 37,0 | 34,7 |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 20 | 18 | 16 | 17 |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 0,66 | 0,65 | 0,69 | 0,68 |
| Après tassement : | 0,83 | 0,79 | 0,84 | 0,82 |
| - Aptitude à la compression cf courbes | - | - | - | - |
| - Résultat analytique | | | | |
| Dosage du principe actif : % | 20,0 ** | 20,2 ** | 20,3 ** | 20,4 ** |
| Dosage microbiologique :UI/mg | 193,1 *** | 198,1 *** | 194,4 *** | 202,4 *** |

* Mesure effectuée en 30 minutes.

** Dosage effectué par spectrophotométrie u.v.

Normes : 18,50 à 21.50 %

*** Dosage microbiologique. Normes : 180 à 220 UI/mg.

Le produit B se présente également sous la forme d'un sirop sec dont les essais se répartissent ainsi:

- lot B₁ : séché sans micro-ondes,
- lots B₂, B₃ et B₄ : séchés avec micro-ondes.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 211%, soit d'un facteur de 3,1.

On remarque que la quantité d'eau extraite par heure et par kW est plus importante que celle obtenue pour le produit A, respectivement et en moyenne 1,3 et 1,7. Les performances sont donc meilleures par rapport au produit A de formule pourtant voisine, mais le séchage a été arrêté plus tôt pour les lots de produit B séchés par micro-ondes (humidité résiduelle de 1,72% en moyenne pour le produit B et de 1,1% pour le produit A).

Si on se réfère au troisième paragraphe du chapitre 2 (figure 39), il a été démontré que la vitesse de séchage diminue quand on se situe à la fin de cette opération, donc diminue avec la proportion d'eau résiduelle présente dans le produit. Ainsi, vouloir une humidité résiduelle faible allonge de façon importante le temps de séchage et pénalise les performances.

2. Caractéristiques physiques des granulés

On ne note aucune différence significative entre le lot non micro-ondé et les lots micro-ondés.

PRODUIT C

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|------------------------------|-------------------|----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif..... | 31,535 | 6,307 | 12,00 |
| Sucre glace amylicé à 3 % | 51,0 | 10,20 | 19,402 |
| Mannitol..... | 11,25 | 2,250 | 4,281 |
| Avicel RC 591..... | 3,0 | 0,60 | 1,141 |
| Hydroxypropyl cellulose | 1,50 | 0,30 | 0,570 |
| Citrate trisodique.2H2O | 0,563 | 0,1126 | 0,214 |
| Méthyle parahydroxy benzoate | 0,3975 | 0,0795 | 0,151 |
| *Rhodorsil..... | 0,375 | 0,075 | 0,142 |
| *Carotène β..... | 0,075 | 0,015 | 0,028 |
| Propyle parahydroxy benzoate | 0,0525 | 0,0105 | 0,020 |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Fraise arôme poudre.... | 0,250 | 0,05 | 0,095 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | 100,00 | 20,00 g | 38,044 |

* Excipients en solution dans le liquide de mouillage

PRODUIT C

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | C1 | C2 | C3 | |
|---|--------|---------|----------------|--|
| <u>Mélange à sec.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 110 | 110 | 110 | |
| - Température maxi produit : °C | 40 | 40 | 40 | |
| - Temps de mélange : mn | 16 | 18 | 13 | |
| <u>Mouillage.</u> | | | | |
| - Quantité : litres | 3,78 | 3,78 | 3,78 | |
| : % | 10 | 10 | 10 | |
| - Température liquide de mouillage : °C | TA | TA | TA | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 70 | 70 | 70 | |
| - Temps de mouillage : mn | 3 | 2 | 4 | |
| <u>Granulation</u> | | | | |
| - Température maxi produit : °C | 49 | 50 | 48 | |
| - Pression hydraulique maxi: bar | 39 | 38 | 35 | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 50 | 50 | 50 | |
| - Vitesse disperseur : Tr/mn | 750 | 900 | 750 | |
| - Temps disperseur : mn | 9 | 17 *** | 15 *** | |
| - Temps de granulation : mn | 9 | 12 | 10 | |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 10 | 10 | Intermittence* | |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 | |
| - Temps de séchage : mn | 90 | 33 | 36 | |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 0,9 ** | 0,55 ** | 0,56 ** | |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 1,9 | 5,4 | 4,9 | |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | 1,1 | 1,0 | |
| <u>Refroidissement.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 10 | 10 | 10 | |
| - Temps de refroidissement : mn | 29 | 32 | 30 | |
| <u>Calibrage.</u> | | | | |
| - Ouverture de maille de la grille : mn | 1,2 | 1,2 | 1,2 | |
| <u>Mélange final.</u> | | | | |
| - Vitesse de rotation : Tr/mn | 20 | 20 | 20 | |
| - Temps de mélange : mn | 15 | 15 | 15 | |

* Agitation intermittente : marche à 10 tr/mn pendant 30 sec. et arrêt pendant 3 minutes

** Mesure effectuée en intervalle de temps de 20 sec.

*** Dont 5 minutes au début du séchage

PRODUIT C

| RESULTATS | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|--|
| GRANULES | C1 | C2 | C3 | |
| - Humidité résiduelle : % | 1,24 * | 0,75 * | 0,86 * | |
| - Ecoulement : sec. | Néant | Néant | Néant | |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 4,3 | 14,8 | 9,7 | |
| 500 < % < 710 µm | 4,9 | 11,6 | 9,7 | |
| 355 < % < 500 µm | 4,5 | 9,9 | 10,3 | |
| 250 < % < 355 µm | 8,8 | 11,3 | 13,5 | |
| 180 < % < 250 µm | 7,8 | 9,3 | 11,5 | |
| 125 < % < 180 µm | 16,0 | 10,4 | 11,7 | |
| 90 < % < 125 µm | 17,9 | 11,6 | 13,9 | |
| % < 90 µm | 35,8 | 21,1 | 19,7 | |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 22 | 15 | 14 | |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 0,69 | 0,70 | 0,68 | |
| Après tassement : | 0,87 | 0,86 | 0,84 | |
| - Aptitude à la compression cf courbes | - | - | - | |
| - Résultat analytique | | | | |
| Dosage du principe actif : % | 29,7 ** | 29,5 ** | 29,5 ** | |
| Dosage microbiologique :UI/mg | 296,4 *** | 309,8 *** | 306,9 *** | |

* Mesure effectuée en 30 minutes.

** Dosage effectué par spectrophotométrie u.v.
Normes : 27,75 à 32,25 %

*** Dosage microbiologique.
Normes : 270 à 330 UI/mg.

Le produit C est également un sirop sec dont les essais se répartissent ainsi:

- lot C₁ : séché sans micro-ondes,
- lot C₂ : séché avec micro-ondes,
- lot C₃ : séché par les micro-ondes et avec une agitation intermittente.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 171%, soit d'un facteur de 2,7.

2. Caractéristiques physiques des granulés

L'analyse granulométrique montre une amélioration de la répartition des granulés séchés par micro-ondes. En effet, le pourcentage moyen de particules fines est de 32,8% pour les lots micro-ondés et de 53,7% pour le lot non micro-ondé.

Cette amélioration des caractéristiques des granulés micro-ondés se confirme par l'aptitude au tassement. Cependant, elle n'est pas suffisante pour déclencher un écoulement selon la méthode employée.

Durant le séchage du lot C₃, l'agitation a été intermittente, le temps de séchage est très légèrement et logiquement augmenté. Quant aux caractéristiques physiques des granulés, elles sont identiques à celles du lot séché avec une agitation continue (C₂).

PRODUIT D

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|--------------------------------|-------------------|-----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif..... | 70,353 | 435,44 | 20,00 |
| Cellulose microcristalline | 12,111 | 83,56 | 3,443 |
| Carboxyméthylcellulose sodique | 6,884 | 47,50 | 1,957 |
| Amidon de maïs..... | 2,899 | 20,00 | 0,824 |
| Polyvinyl pyrrolidone.. | 2,174 | 15,00 | 0,618 |
| *Tween 80..... | 0,869 | 6,00 | 0,247 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Talc..... | 2,899 | 20,00 | 0,824 |
| Silice colloïdale..... | 1,087 | 7,50 | 0,309 |
| Stéarate de magnésium.. | 0,724 | 5,00 | 0,206 |
| | | | |
| | | | |
| | 100,00 | 690,00 mg | 28,428 |

* Excipient en solution dans le liquide de mouillage.

PRODUIT D

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | D1 | D2 | D3 | |
|---|--------|---------|----------------|--|
| <u>Mélange à sec.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 110 | 110 | 110 | |
| - Température maxi produit : °C | 50 | 50 | 50 | |
| - Temps de mélange : mn | 21 | 21 | 21 | |
| <u>Mouillage.</u> | | | | |
| - Quantité : litres | 9,395 | 9,395 | 9,395 | |
| : % | 35 | 35 | 35 | |
| - Température liquide de mouillage : °C | TA | TA | TA | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 110 | 110 | 110 | |
| - Temps de mouillage : mn | 5 | 5 | 6 | |
| <u>Granulation</u> | | | | |
| - Température maxi produit : °C | 65 | 65 | 65 | |
| - Pression hydraulique maxi : bar | 27 | 28 | 27 | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 110 | 110 | 110 | |
| - Vitesse disperseur : Tr/mn | 750 | 750 | 750 | |
| - Temps disperseur : mn | 9 | 7 | 7 | |
| - Temps de granulation : mn | 9 | 7 | 7 | |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 10 | 10 | Intermittence* | |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 | |
| - Temps de séchage : mn | 84 | 50 | 55 | |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 3,0 ** | 2,9 ** | 2,9 ** | |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 6,5 | 10,9 | 10,0 | |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | 2,3 | 2,1 | |
| <u>Refroidissement.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 10 | 10 | 10 | |
| - Temps de refroidissement : mn | 24 | 27 | 24 | |
| <u>Calibrage.</u> | | | | |
| - Ouverture de maille de la grille : mm | 1,5 | 1,5 | 1,5 | |
| <u>Mélange final.</u> | | | | |
| - Vitesse de rotation : Tr/mn | 18 | 18 | 18 | |
| - Temps de mélange : mn | 8 | 8 | 8 | |

* Agitation intermittente : marche à 10 tr/mn pendant 1 minute et arrêt pendant 3 minutes.

** Mesure effectuée en intervalle de temps de 20 sec.

PRODUIT D

| RESULTATS | | | | |
|---|---------|---------|---------|--|
| GRANULES | D1 | D2 | D3 | |
| - Humidité résiduelle : % | 4,6 * | 4,7 * | 4,8 * | |
| - Ecoulement : sec. | 4,7 | 4,65 | 4,84 | |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 8,2 | 11,5 | 8,6 | |
| 500 < % < 710 µm | 7,0 | 6,4 | 5,5 | |
| 355 < % < 500 µm | 6,5 | 6,3 | 5,7 | |
| 250 < % < 355 µm | 6,6 | 6,7 | 6,4 | |
| 180 < % < 250 µm | 2,7 | 3,6 | 3,9 | |
| 125 < % < 180 µm | 4,3 | 4,5 | 4,8 | |
| 90 < % < 125 µm | 6,0 | 6,9 | 6,3 | |
| % < 90 µm | 58,7 | 54,1 | 58,8 | |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 26 | 30 | 31 | |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 0,49 | 0,47 | 0,47 | |
| Après tassement : | 0,60 | 0,59 | 0,59 | |
| - Aptitude à la compression cf courbes | n°1 | n°2 | n°3 | |
| - Résultat analytique Dosage du principe actif : % | 67,3 ** | 68,8 ** | 69,0 ** | |

* Mesure effectuée en 30 minutes.

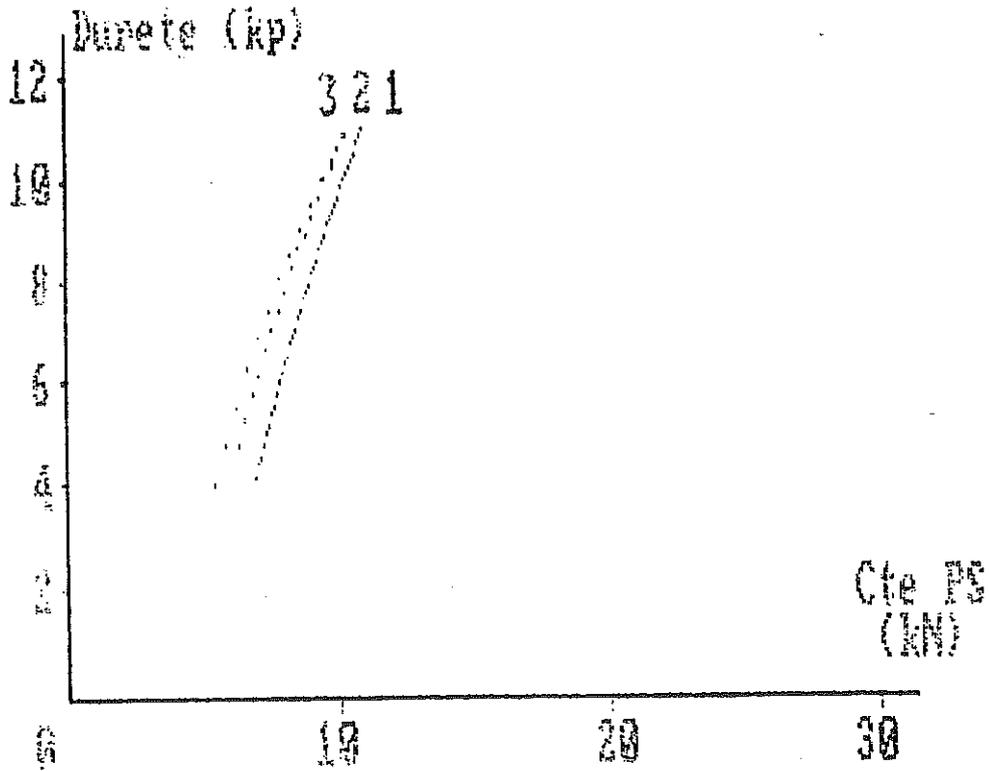
** Dosage effectué par spectrophotométrie u.v.
Normes : 67,0 à 77,9 %

PRODUIT D

| RESULTATS | | | | |
|---|----------|----------|----------|--|
| COMPRIMES NUS | D1 | D2 | D3 | |
| - Aspect : | Conforme | Conforme | Conforme | |
| - Masse moyenne : mg | 693 | 692 | 693 | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | 1,056 | 2,14 | 0,665 | |
| - Epaisseur moyenne : mm | 6,10 | 6,14 | 6,13 | |
| - Dureté moyenne : Kp | 9,9 | 10,2 | 11,2 | |
| - Temps de désagrégation : Mn | < 15 | < 15 | < 15 | |
| - Friabilité : % | 0,4 | 0,3 | 0,1 | |
| - Clivage : Nombre de comprimés cassés: | 0 | 0 | 0 | |
| COMPRIMES PELLICULES | | | | |
| - Aspect : | Conforme | Conforme | Conforme | |
| - Masse moyenne : mg | 699 | 695 | 699 | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | 1,357 | 1,563 | 1,049 | |
| - Dureté moyenne : Kp | 13,3 | 11,9 | 14,2 | |
| - Temps de désagrégation : Mn | 12 | 12 | 12 | |
| - Résultats analytiques : dosage du principe actif : UI/comp. | 465800 * | 483600 * | 497400 * | |

* Dosage microbiologique.
Normes : 450000 à 550000 UI/comp.

PRODUIT D

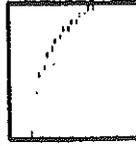


Courbe no 1



$Y = -24.93 + 15.93 \ln X$
c.d. regr = 0.994

Courbe no 2



$Y = -18.16 + 12.49 \ln X$
c.d. regr = 0.999

Courbe no 3



$Y = -14.80 + 15.71 \ln X$
c.d. regr = 0.999

Le produit D se présente sous la forme de comprimés pelliculés, dont les essais se répartissent ainsi:

- lot D₁ : séché sans micro-ondes,
- lot D₂ : séché avec micro-ondes,
- lot D₃ : séché par les micro-ondes et avec une agitation intermittente.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 61%, soit d'un facteur de 1,6%.

La quantité d'eau extraite par heure et par kW est particulièrement importante: 2,2 kg/h/kW en moyenne. Cette augmentation des performances est probablement due, pour partie, à une proportion de mouillage nettement supérieure que pour les produits précédents, ainsi qu'à une humidité résiduelle en fin de séchage voisine de 3%.

2. Caractéristiques physiques des granulés

Les caractéristiques des granulés des trois lots sont tout à fait comparables pour les différentes mesures réalisées.

NB: On peut noter que, malgré un fort pourcentage de particules fines, on observe un écoulement convenable. Il est probable que ce résultat soit dû à une population granulométrique assez resserrée.

L'agitation intermittente mise en oeuvre pour le séchage du lot D₃ engendre une augmentation du temps de séchage de 5 minutes et ne révèle aucune modification des caractéristiques physiques des granulés par rapport au lot D₂ qui, lui, a subi une agitation continue.

3. Caractéristiques des comprimés nus

Les caractéristiques des comprimés des trois lots sont tout à fait semblables et satisfaisantes.

Le coefficient de variation des masses unitaires des comprimés du lot D₂ est particulièrement élevé car la machine à comprimer était en limite de réglage de profondeur de remplissage. Ce problème n'est pas apparu pour le lot D₁, le granulé étant sensiblement plus dense. Quant au lot D₃, nous avons dû changer de came de remplissage, afin d'éviter la réapparition de ce phénomène.

4. Caractéristiques des comprimés pelliculés

Les comprimés obtenus sont conformes et leurs caractéristiques identiques pour les trois lots.

PRODUIT E

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|-------------------------|-------------------|-----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif..... | 83,66 | 221,70 | 19,953 |
| Amidon de maïs..... | 7,44 | 19,72 | 1,774 |
| Lactose..... | 4,00 | 10,60 | 0,954 |
| Polyvinyl pyrrolidone.. | 2,50 | 6,62 | 0,596 |
| Silice colloïdale..... | 0,20 | 0,53 | 0,048 |
| Talc..... | 0,20 | 0,53 | 0,048 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Stéarate de magnésium.. | 2,00 | 5,30 | 0,477 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | 100,00 | 265,00 mg | 23,85 |

PRODUIT E

| RESULTATS | | | | |
|---|-------------|-------------|---------|--|
| GRANULES | E1 | E2 | E3 | |
| - Humidité résiduelle : % | 1,8 * | 2,0 * | 1,07 * | |
| - Ecoulement : sec. | Néant | Néant | Néant | |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 8,1 | 14,2 | 6,8 | |
| 500 < % < 710 µm | 15,2 | 18,5 | 17,4 | |
| 355 < % < 500 µm | 10,3 | 11,5 | 14,4 | |
| 250 < % < 355 µm | 8,9 | 10,3 | 14,1 | |
| 180 < % < 250 µm | 6,4 | 6,8 | 6,1 | |
| 125 < % < 180 µm | 5,9 | 5,3 | 6,4 | |
| 90 < % < 125 µm | 6,8 | 4,7 | 5,2 | |
| % < 90 µm | 38,4 | 28,7 | 29,6 | |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 28 | 23 | 10 | |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 0,57 | 0,60 | 0,66 | |
| Après tassement : | 0,70 | 0,74 | 0,73 | |
| - Aptitude à la compression cf courbes | Non réalisé | Non réalisé | n°1 | |
| - Résultat analytique Dosage du principe actif : % | 75,0 ** | 74,7 ** | 75,0 ** | |

* Mesure effectuée en 30 minutes.

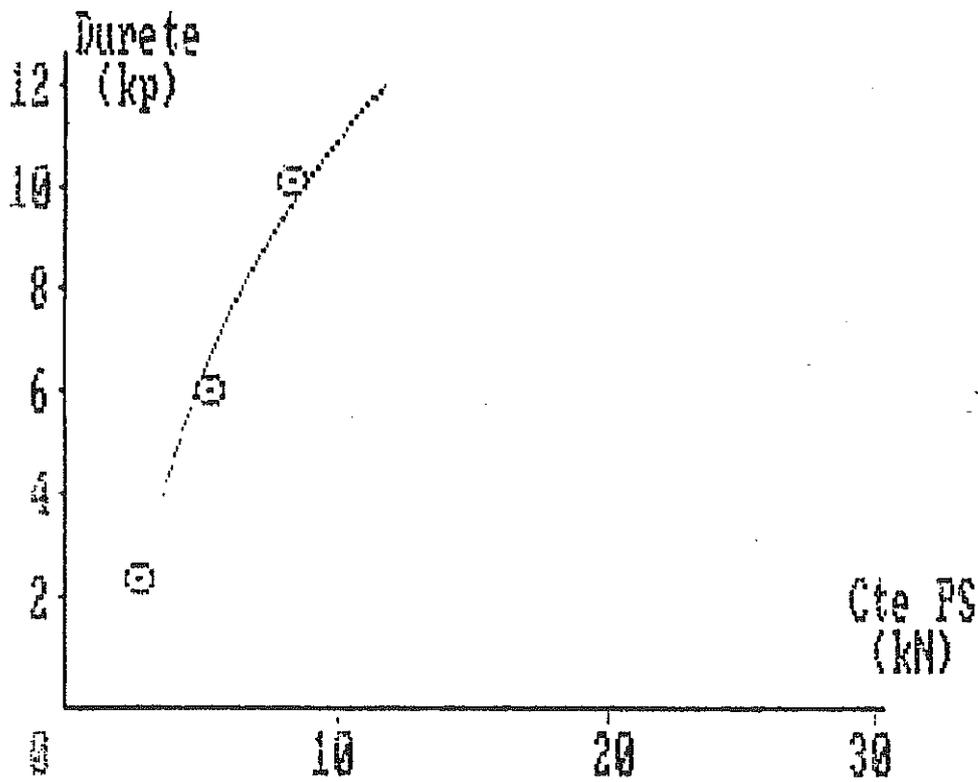
** Norme : 75,5 %

PRODUIT E

| RESULTATS | | | | |
|---|----------|----------|----------|--|
| COMPRIMES NUS | E1 | E2 | E3 | |
| - Aspect : | Conforme | Conforme | Marbré | |
| - Masse moyenne : mg | 267 | 265 | 265 | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | 1,68 | 1,36 | 0,98 | |
| - Epaisseur moyenne : mm | 4,0 | 3,9 | 3,9 | |
| - Dureté moyenne : Kp | 7,5 | 6,5 | 6,5 | |
| - Temps de désagregation : Mn | 5 | 5 | < 5 | |
| - Friabilité : % | 1,3 | 0,4 | 0,3 | |
| - Clivage : Nombre de comprimés cassés: | 0 | 0 | 0 | |
| COMPRIMES PELLICULES | | | | |
| - Aspect : | Conforme | Conforme | Conforme | |
| - Masse moyenne : mg | 268 | 266 | 269 | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | 0,921 | 1,241 | 1,080 | |
| - Dureté moyenne : Kp | 10,5 | 8,9 | 8,7 | |
| - Temps de désagregation : Mn | 6 | 5 | 5 | |
| - Résultats analytiques : dosage du principe actif : mg/comp. | 199,3 * | 197,5 * | 200,6 * | |

* Dosage effectué par HPLC.
Normes : 190 à 210 mg/comp.

PRODUIT E



| | |
|------------------|-----------|
| Displacement no. | 1 |
| Durete (moy) | : 2.43kp |
| Cte PSmax | : 2.72kN |
| Displacement no. | 2 |
| Durete (moy) | : 5.94kp |
| Cte PSmax | : 5.32kN |
| Displacement no. | 3 |
| Durete (moy) | : 10.10kp |
| Cte PSmax | : 8.30kN |

$$Y = -4.65 + 6.76 \ln X$$

C de regression 0.987

Le produit E se présente sous la forme de comprimés pelliculés dont les essais se répartissent ainsi:

- lots E₁ et E₂ : séchés sans micro-ondes,
- lot E₃ : séché par les micro-ondes.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 133%, soit d'un facteur de 2,3.

2. Caractéristiques physiques des granulés

Les caractéristiques des granulés des trois lots sont tout à fait identiques. On remarque cependant, que l'aptitude au tassement du lot micro-ondé est inférieur à 20 cm³ et qu'elle préjuge d'une bonne alimentation de la machine à comprimer.

3. Caractéristiques des comprimés nus

Les caractéristiques des comprimés obtenus pour les trois lots sont voisines et conformes. On note cependant un coefficient de variation des masses unitaires plus faible pour le lot E₃ (<1%), ce qui confirme la remarque précédente.

4. Caractéristiques des comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont satisfaisants et leurs caractéristiques tout à fait semblables.

PRODUIT F

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|-------------------------|-------------------|-----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif..... | 71,43 | 250,00 | 21,429 |
| Amidon de blé..... | 23,47 | 82,15 | 7,041 |
| Polyvinyl pyrrolidone.. | 5,00 | 17,50 | 1,500 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Stéarate de magnésium.. | 0,10 | 0,35 | 0,03 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | 100,00 | 350,00 mg | 30,00 |

PRODUIT F

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | F1 | F2 | F3 | |
|---|--------|---------|---------|--|
| <u>Mélange à sec.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 50 | 50 | 50 | |
| - Température maxi produit : °C | 24 | 25 | 23 | |
| - Temps de mélange : mn | 5 | 5 | 5 | |
| <u>Mouillage.</u> | | | | |
| - Quantité : litres | 2,4 | 2,4 | 2,4 | |
| : % | 8 | 8 | 8 | |
| - Température liquide de mouillage : °C | 70 | 70 | 70 | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 50 | 50 | 50 | |
| - Temps de mouillage : mn | 3 | 3 | 4 | |
| <u>Granulation</u> | | | | |
| - Température maxi produit : °C | 48 | 48 | 46 | |
| - Pression hydraulique maxi: bar | 30 | 27 | 29 | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 35 | 35 | 35 | |
| - Vitesse disperseur : Tr/mm | 0 | 0 | 0 | |
| - Temps disperseur : mn | 0 | 0 | 0 | |
| - Temps de granulation : mn | 16 | 20 | 25 | |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 10 * | 10 * | 10 * | |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 | |
| - Temps de séchage : mn | 24 | 15 | 15 | |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 4,1 ** | 2,9 ** | 3,3 ** | |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 5,2 | 9,8 | 9,4 | |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | 2,0 | 2,0 | |
| <u>Refroidissement.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 10 | 10 | 10 | |
| - Temps de refroidissement : mn | 26 | 27 | 20 | |
| <u>Calibrage.</u> | | | | |
| - Ouverture de maille de la grille : mm | 1,2 | 1,2 *** | 1,2 *** | |
| <u>Mélange final.</u> | | | | |
| - Vitesse de rotation : Tr/mm | 20 | 20 | 20 | |
| - Temps de mélange : mn | 15 | 15 | 15 | |

* + disperseur 300 tr/mm pendant 5 minutes en début de séchage.

** Mesure effectuée en intervalle de temps de 20 sec.

*** Calibrage au préalable sur une grille d'ouverture 3 mm car présence de billes très dures.

PRODUIT F

| RESULTATS | | | | |
|---|---------|---------|---------|--|
| GRANULES | F1 | F2 | F3 | |
| - Humidité résiduelle : % | 5,9 * | 4,3 * | 4,6 * | |
| - Ecoulement : sec. | 7,7 | 3,7 | 3,5 | |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 10,0 | 11,5 | 12,0 | |
| 500 < % < 710 µm | 13,8 | 5,7 | 5,3 | |
| 355 < % < 500 µm | 20,7 | 8,2 | 7,9 | |
| 250 < % < 355 µm | 29,9 | 23,1 | 21,5 | |
| 180 < % < 250 µm | 13,3 | 15,8 | 16,2 | |
| 125 < % < 180 µm | 7,3 | 15,9 | 16,3 | |
| 90 < % < 125 µm | 4,1 | 10,1 | 11,6 | |
| % < 90 µm | 0,9 | 9,7 | 9,2 | |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 9 | 4 | 4 | |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 0,71 | 0,80 | 0,80 | |
| Après tassement : | 0,80 | 0,88 | 0,88 | |
| - Aptitude à la compression cf courbes | n°1 | n°2 | n°3 | |
| - Résultat analytique Dosage du principe actif : % | 71,0 ** | 71,5 ** | 71,3 ** | |

* Mesure effectuée en 30 minutes.

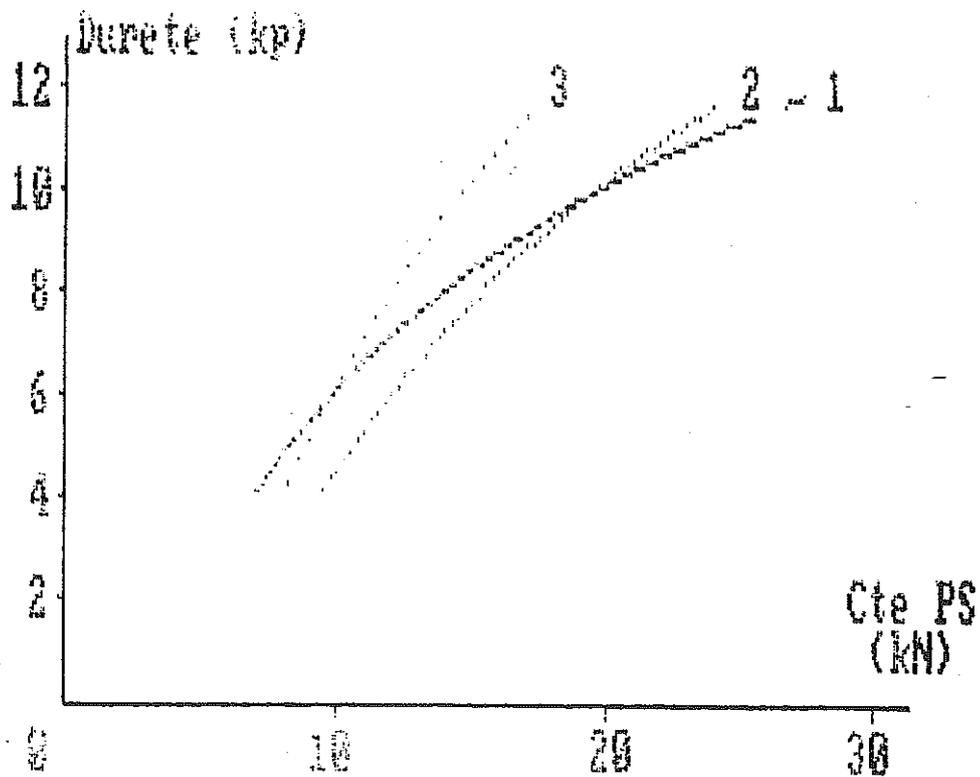
** Dosage par spectrophotométrie u.v.
Norme : 71,43 %

PRODUIT F

| RESULTATS | | | | |
|---|---------------|----------|----------|--|
| COMPRIMES NUS | F1 | F2 | F3 | |
| - Aspect : | Conforme | Conforme | Conforme | |
| - Masse moyenne : mg | 350 | 351 | 348 | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | 0,885 | 0,714 | 0,668 | |
| - Epaisseur moyenne : mm | 4,4 | 4,5 | 4,4 | |
| - Dureté moyenne : Kp | 4,1 | 6,2 | 7,1 | |
| - Temps de désagréation : Mn | < 5 | < 10 | < 5 | |
| - Friabilité : % | 0,4 | 0,3 | 0,4 | |
| - Clivage : Nombre de comprimés cassés: | 0 | 0 | 0 | |
| COMPRIMES PELLICULES | | | | |
| - Aspect : | Peau d'orange | Conforme | Conforme | |
| - Masse moyenne : mg | 352 | 356 | 352 | |
| - Coefficient de variation : % | 0,917 | 0,826 | 0,881 | |
| - Dureté moyenne : Kp | 17,9 | 8,4 | 8,7 | |
| - Temps de désagréation : Mn | 15 | 8 | 9 | |
| - Résultats analytiques : dosage du principe actif : mg/comp. | 246,2 * | 252,3 * | 249,7 * | |

* Dosage du principe actif.
Théorie : 250,0 mg/comp.

PRODUIT F



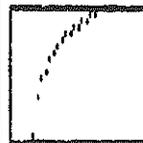
Courbe no 1



$$Y = -7.00 + 5.69 \ln X$$

$$c.d. regr = 0.992$$

Courbe no 2



$$Y = -14.09 + 8.08 \ln X$$

$$c.d. regr = 1.000$$

Courbe no 3



$$Y = -16.08 + 9.68 \ln X$$

$$c.d. regr = 0.993$$

Le produit F se présente sous forme de comprimés pelliculés dont les essais se répartissent ainsi:

- lot F₁ : séché sans micro-ondes,
- lots F₂ et F₃ : séchés par les micro-ondes.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 85%, soit d'un facteur de 1,8.

2. Caractéristiques physiques des granulés

L'écoulement des deux lots micro-ondés est légèrement amélioré par rapport au lot non micro-ondé, mais ce dernier présente une humidité résiduelle plus importante. L'analyse granulométrique montre que les lots F₂ et F₃ ont un pourcentage de particules fines (<125 microns) de 20% donc supérieur à celui du lot F₁ qui est seulement de 5%. Mais cette augmentation peut être expliquée par la présence dans le grain des lots micro-ondés d'agglomérats très durs, qui, comme dans le cas du produit A, génèrent, durant l'opération de calibrage, des "fines".

Ces caractéristiques ont également pour conséquence une augmentation de la densité apparente des lots micro-ondés (0,88) par rapport au lot non micro-ondé (0,80).

Apparemment, l'aptitude à la compression du lot F₁ est inférieure à celle des deux autres lots, en réalité, l'humidité résiduelle très importante du granulé de ce même lot ne rend pas ce résultat exploitable.

3. Caractéristiques des comprimés nus

Elles sont tout à fait comparables pour les trois lots, hormis la dureté des comprimés du lot F₁, plus faible pour les raisons évoquées précédemment.

4. Caractéristiques des comprimés pelliculés

Les comprimés du lot F₁ présentent un aspect "peau d'orange" car de faible dureté au démarrage du pelliculage. On constate que celle-ci a considérablement augmenté après le passage en turbine. Il est donc difficile de comparer les comprimés issus de ce lot avec ceux des lots micro-ondés.

On remarque que les comprimés pelliculés des lots F₂ et F₃ sont tout à fait conformes.

PRODUIT G

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|-------------------------|-------------------|-----------|--------|
| | p.cent | Unitaire | Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif | 88,42 | 689,68 | 23,00 |
| Amidon de blé..... | 4,00 | 31,20 | 1,040 |
| Lévilite..... | 0,20 | 1,56 | 0,052 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Amidon de blé..... | 5,18 | 40,40 | 1,347 |
| Lévilite..... | 1,24 | 9,67 | 0,322 |
| Stéarate de magnésium.. | 0,96 | 7,49 | 0,250 |
| | | | |
| | | | |
| | 100,00 | 780,00 mg | 26,011 |

Formule établie pour un principe actif de titre 4350 UI/mg en fonction duquel on calcule la quantité réelle d'amidon de blé mise en oeuvre pour obtenir des comprimés de 780 mg.

PRODUIT G

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | G1 | G2 | G3 | G4 |
|---|----------|---------|----------|-----------------|
| <u>Mélange à sec.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 70 | 70 | 70 | 70 |
| - Température maxi produit : °C | 40 | 40 | 40 | 40 |
| - Temps de mélange : mn | 23 | 16 | 19 | 24 |
| <u>Mouillage.</u> | | | | |
| - Quantité : litres | 6,023 | 6,023 | 6,023 | 6,023 |
| : % | 25 | 25 | 25 | 25 |
| - Température liquide de mouillage : °C | TA | TA | TA | TA |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 50 | 50 | 50 | 50 |
| - Temps de mouillage : mn | 4 | 4 | 4 | 4 |
| <u>Granulation</u> | | | | |
| - Température maxi produit : °C | 60,5 | 59,5 | 59 | 57 |
| - Pression hydraulique maxi: bar | 27 | 26 | 26 | 29 |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 50 | 50 | 50 | 50 |
| - Vitesse disperseur : Tr/mm | 650 | 650 | 650 | 650 |
| - Temps disperseur : mn | 39 * | 37 * | 33 * | 32 * |
| - Temps de granulation : mn | 34 | 32 | 28 | 27 |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 10 | 10 | 10 | Intermittence** |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 0 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 |
| - Temps de séchage : mn | 45 | 48 | 39 | 32 |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 5,39 *** | 5,0 *** | 5,53 *** | 6,02 *** |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 6,3 | 5,7 | 7,2 | 8,6 |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | - | 1,5 | 1,8 |
| <u>Refroidissement.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mm | 10 | 10 | 10 | 10 |
| - Temps de refroidissement : mn | 24 | - | 26 | 27 |
| <u>Calibrage.</u> | | | | |
| - Ouverture de maille de la grille : mm | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| <u>Mélange final.</u> | | | | |
| - Vitesse de rotation : Tr/mm | 25 | 25 | 25 | 25 |
| - Temps de mélange : mn | 15 | 15 | 15 | 15 |

* Dont 5 minutes en début de séchage car présence de grosses billes.

** Agitation intermittente : marche à 10 tr/mm pendant 30 sec. et arrêt pendant 3 minutes.

*** Mesure effectuée en intervalle de temps de 20 sec.

PRODUIT G

| RESULTATS | | | | |
|---|-------------|-------------|---------|---------|
| GRANULES | G1 | G2 | G3 | G4 |
| - Humidité résiduelle : % | 6,34 * | 6,15 * | 5,98 * | 6,62 * |
| - Ecoulement : sec. | 4,17 | 3,37 | 4,32 | 3,61 |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 15,9 | 10,2 | 16,8 | 10,2 |
| 500 < % < 710 µm | 8,2 | 5,0 | 7,0 | 5,6 |
| 355 < % < 500 µm | 8,1 | 7,8 | 8,8 | 7,5 |
| 250 < % < 355 µm | 7,8 | 7,7 | 8,3 | 8,8 |
| 180 < % < 250 µm | 5,2 | 5,3 | 4,4 | 6,3 |
| 125 < % < 180 µm | 5,6 | 5,2 | 8,1 | 13,5 |
| 90 < % < 125 µm | 14,1 | 8,0 | 7,9 | 14,6 |
| % < 90 µm | 35,1 | 50,8 | 38,7 | 33,5 |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 19 | 24 | 23 | 22 |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 0,60 | 0,60 | 0,63 | 0,63 |
| Après tassement : | 0,74 | 0,75 | 0,79 | 0,76 |
| - Aptitude à la compression cf courbes | n°1 | n°2 | n°3 | n°4 |
| - Résultat analytique Dosage du principe actif : % | non réalisé | non réalisé | 83,1 ** | 82,6 ** |

* Mesure effectuée en 30 minutes.

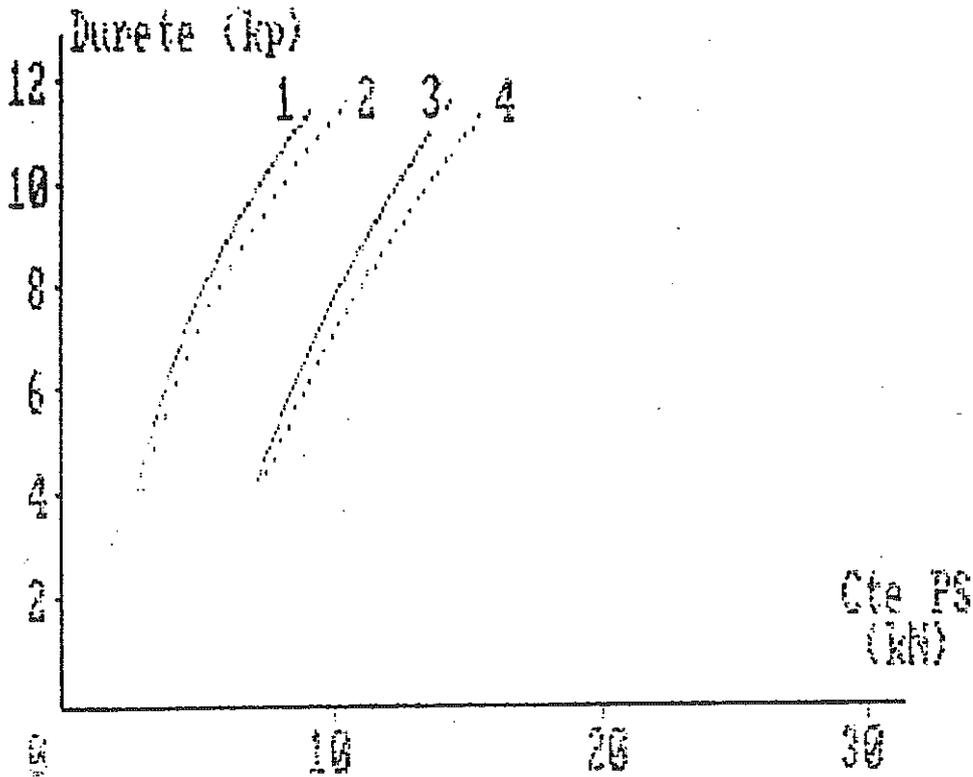
** Dosage effectué par potentiométrie.

PRODUIT G

| RESULTATS | | | | |
|---|-------------|-------------|------------------|------------------------|
| COMPRIMES NUS | G1 | G2 | G3 | G4 |
| - Aspect : | Conforme | Conforme | Marbré , + jaune | Marbré , + jaune |
| - Masse moyenne : mg | 780 | 780 | 779 | 779 |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | 0,306 | 0,308 | 0,564 | 0,487 |
| - Epaisseur moyenne : mm | 6,3 | 6,3 | 6,3 | 6,3 |
| - Dureté moyenne : Kp | 6,5 | 6,5 | 6,0 | 6,0 |
| - Temps de désagrégation : Mn | < 3 | < 1 | < 1 | < 1 |
| - Friabilité : % | 0,5 | 0,5 | 0,1 | 0,4 |
| - Clivage : Nombre de comprimés cassés: | 0 | 0 | 1 | 1 |
| COMPRIMES PELLICULES | | | | |
| - Aspect : | | | Conforme | Moins bonne couverture |
| - Masse moyenne : mg | | | 784 | 783 |
| - Coefficient de variation : % | Pelliculage | Pelliculage | 0,782 | 0,757 |
| - Dureté moyenne : Kp | non | non | 6,7 | 7,0 |
| - Temps de désagrégation : Mn | réalisé | réalisé | 1 | 1 |
| - Résultats analytiques : dosage du principe actif : MUI/comp | | | 3,13* | 3,022 * |

* Dosage microbiologique .
Normes : 2,7 à 3,3 MUI/comp.

PRODUIT G



Courbe no 1



$$Y = -2.14 + 6.12 \ln X$$

c.d. regr = 0.984

Courbe no 3



$$Y = -18.85 + 11.18 \ln X$$

c.d. regr = 0.999

Courbe no 2



$$Y = -2.51 + 5.72 \ln X$$

c.d. regr = 0.973

Courbe no 4



$$Y = -16.38 + 10.15 \ln X$$

c.d. regr = 0.869

Le produit G se présente, également, sous la forme de comprimés pelliculés dont les essais se répartissent ainsi:

- lots G₁ et G₂ : séchés sans micro-ondes,
- lot G₃ : séché par les micro-ondes,
- lot G₄ : séché par les micro-ondes et avec une agitation intermittente.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 32%, soit d'un facteur de 1,3. On remarque une amélioration des performances concernant le lot G₄ par rapport au lot G₃, respectivement de 1,5 et 1,8 kg/h/kW. Mais, malgré l'agitation intermittente, le séchage a été arrêté à une humidité résiduelle supérieure (6,02%) à celle du lot G₃ (5,53), et il est probable que ce résultat soit à mettre en parallèle à celui obtenu pour le produit B, les performances étant plus importantes pour une humidité résiduelle finale supérieure.

2. Caractéristiques physiques des granulés

L'analyse granulométrique montre une tendance à l'amélioration du granulé séché par micro-ondes, avec une faible diminution du pourcentage de particules fines de 54 à 47%.

L'écoulement est satisfaisant dans tous les cas. L'aptitude à la compression est globalement bonne, on peut obtenir des comprimés à partir d'une contrainte sur le poinçon supérieur plus faible pour les lots non micro-ondés, mais, par contre, une faible augmentation de cette même contrainte provoque, pour l'ensemble des granulés obtenus, de fortes variations de dureté des comprimés.

3. Caractéristiques des comprimés nus

Les caractéristiques des quatre lots sont globalement satisfaisantes et comparables. Les résultats du test de friabilité sont voisins pour les lots comparés, on note, cependant, une légère tendance au clivage pour les lots G₃ et G₄ micro-ondés.

4. Caractéristiques des comprimés pelliculés

Les caractéristiques des comprimés pelliculés sont tout à fait conformes et satisfaisantes.

PRODUIT H

| MATIERES PREMIERES | FORMULE THEORIQUE | | |
|--------------------------|-------------------|----------|----------|
| | p.cent | Unitaire | - Kg/lot |
| <u>PHASE INTERNE</u> | | | |
| Principe actif 1..... | 33,33 | 0,400 | 18,00 |
| Principe actif 2..... | 33,33 | 0,400 | 18,00 |
| Sucre glace amylicé à 3% | 12,92 | 0,155 | 6,975 |
| Mannitol..... | 10,57 | 0,1268 | 5,708 |
| Sorbitol poudre..... | 5,83 | 0,070 | 3,148 |
| *Sodium saccharinate.... | 0,25 | 0,003 | 0,135 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| <u>PHASE EXTERNE</u> | | | |
| Talc..... | 2,33 | 0,028 | 1,258 |
| Stéarate de magnésium.. | 1,25 | 0,015 | 0,675 |
| Menthe arôme naturel... | 0,17 | 0,002 | 0,092 |
| Menthe essence..... | 0,017 | 0,0002 | 0,009 |
| | | | |
| | 100,00 | 1,200 g | 54,00 |

Formule établie pour un principe actif 1 de titre 50% et un principe actif 2 de titre 100% en fonction desquels on calcule la quantité de mannitol à mettre en oeuvre pour obtenir des comprimés de 1,2 g.

* Excipients en solution dans le liquide de mouillage .

PRODUIT H

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | H1 | H2 | H3 | |
|---|----------------|----------------|----------------|--|
| <u>Mélange à sec.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 180 ** | 180 | 180 ** | |
| - Température maxi produit : °C | 43 | 44 | 44 | |
| - Temps de mélange : mn | 12 | 17 | 24 | |
| <u>Mouillage.</u> | | | | |
| - Quantité : litres | 7,775 | 7,775 | 7,775 | |
| : % | 15 | 15 | 15 | |
| - Température liquide de mouillage : °C | TA | TA | TA | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 170 ** | 180 ** | 160 ** | |
| - Temps de mouillage : mn | 10 | 8 | 12 | |
| <u>Granulation</u> | | | | |
| - Température maxi produit : °C | 65 | 61 | 62 | |
| - Pression hydraulique maxi : bar | 71 | 63 | 53 | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 180 | 180 | 180 | |
| - Vitesse disperseur : Tr/mn | 1500 | 1500 | 1500 | |
| - Temps disperseur : mn | 20 | 20 | 18 | |
| - Temps de granulation : mn | 20 | 20 | 18 | |
| <u>Séchage sous vide.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | Intermittence* | Intermittence* | Intermittence* | |
| - Puissance micro-ondes : KW | 0 | 1,2 x 4 | 1,2 x 4 | |
| - Temps de séchage : mn | 100 | 60 | 60 | |
| - Humidité résiduelle à la fin du séchage : % | 4,07 | 2,8 | 2,07 | |
| - Eau extraite par heure : Kg/h | 3,9 | 7,2 | 7,6 | |
| - Eau extraite par heure et par KW : Kg/h/KW | - | 1,5 | 1,6 | |
| <u>Refroidissement.</u> | | | | |
| - Vitesse turbine : Tr/mn | 10 | 10 | 10 | |
| - Temps de refroidissement : mn | 30 | 30 | 28 | |
| <u>Calibrage.</u> | | | | |
| - Ouverture de maille de la grille : mn | 1,5 | 1,5 | 1,5 | |
| <u>Mélange final.</u> | | | | |
| - Vitesse de rotation : Tr/mn | 20 | 20 | 20 | |
| - Temps de mélange : mn | 15 | 15 | 15 | |

* Agitation intermittente : marche à 10 tr/mn pendant 1 minute et arrêt pendant 3 minutes.

** + disperseur à 1500 tr/mn.

PRODUIT H

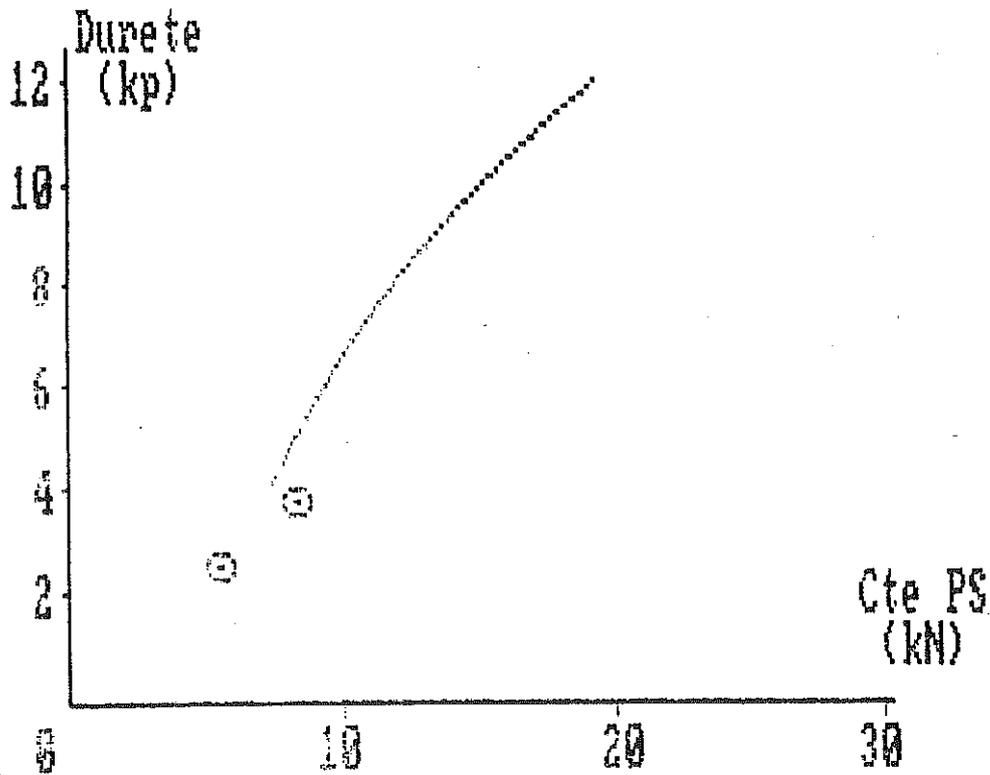
| RESULTATS | | | | |
|---|-------|-------|-------|--|
| GRANULES | H1 | H2 | H3 | |
| - Humidité résiduelle : % | 3,5 * | 2,8 * | 1,8 * | |
| - Ecoulement : sec. | 5,06 | 3,8 | 3,53 | |
| - Analyse granulométrique : | | | | |
| % > 710 µm | 38,4 | 35,9 | 28,6 | |
| 500 < % < 710 µm | 17,0 | 18,4 | 13,9 | |
| 355 < % < 500 µm | 11,0 | 12,4 | 13,2 | |
| 250 < % < 355 µm | 10,5 | 12,3 | 12,1 | |
| 180 < % < 250 µm | 3,0 | 4,2 | 7,6 | |
| 125 < % < 180 µm | 4,1 | 4,1 | 7,0 | |
| 90 < % < 125 µm | 3,1 | 3,6 | 5,2 | |
| % < 90 µm | 12,8 | 9,1 | 12,5 | |
| - Aptitude au tassement V10 - V500 : ml | 2 | 2 | 2 | |
| - Densités apparentes | | | | |
| Avant tassement : | 1,02 | 0,94 | 0,92 | |
| Après tassement : | 1,11 | 1,04 | 1,04 | |
| - Aptitude à la compression cf courbes | - | - | n°1 | |
| - Résultat analytique Dosage du principe actif : % | - | - | - | |

* Mesure effectuée en intervalle de temps de 20 sec.

PRODUIT H

| RESULTATS | | | | |
|---|-----------|----------|----------|--|
| COMPRIMES NUS | H1 | H2 | H3 | |
| - Aspect : | Granuleux | Conforme | Conforme | |
| - Masse moyenne : mg | 1200 | 1200 | 1200 | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | 0,945 | 1,27 | 0,97 | |
| - Epaisseur moyenne : mm | 3,8 | 3,9 | 4,1 | |
| - Dureté moyenne : Kp | 10 | 13 | 9,5 | |
| - Temps de désagrégation : Mn | - | - | - | |
| - Friabilité : % | 0,57 | 0,27 | 0,28 | |
| - Clivage : Nombre de comprimés cassés: | 0 | 0 | 0 | |
| COMPRIMES PELLICULES | | | | |
| - Aspect : | | | | |
| - Masse moyenne : mg | | | | |
| - Coefficient de variation des masses unitaires : % | | | | |
| - Dureté moyenne : Kp | | | | |
| - Temps de désagrégation : Mn | | | | |
| - Résultats analytiques : dosage du principe actif : mg/comp. | | | | |

PRODUIT H



| | |
|-----------------|--------|
| Deplacement no. | 1 |
| Durete (moy) | 2.56kp |
| Cte PSmax | 5.48kN |

| | |
|-----------------|--------|
| Deplacement no. | 2 |
| Durete (moy) | 3.72kp |
| Cte PSmax | 8.32kN |

| | |
|-----------------|---------|
| Deplacement no. | 3 |
| Durete (moy) | 10.36kp |
| Cte PSmax | 21.72kN |

| |
|---------------------------|
| $Y = -12.37 + 8.23 \ln X$ |
| C de regression 0.980 |

Le produit H se présente sous forme de comprimés à croquer, non pelliculés dont les essais se répartissent ainsi:

- lot H₁ : séché sans micro-ondes,
- lots H₂ et H₃ : séchés par les micro-ondes.

CONCLUSIONS:

1. Augmentation de la vitesse de séchage de 90%, soit d'un facteur de 1,9.

2. Caractéristiques physiques des granulés

Les caractéristiques des granulés obtenus pour les trois lots sont globalement identiques et satisfaisantes. On note, également, que l'aptitude à la compression du lot H₃ est tout à fait convenable.

3. Caractéristiques des comprimés nus

On ne note aucune différence significative et exploitable des caractéristiques des comprimés obtenus pour les trois lots.

III.2 SUIVI DE STABILITE

III.2.1 Produits actuellement en stabilité:

Tous les produits étudiés, hormis les grains neutres, ont été placés en stabilité selon les conditions préconisées (cf § I page 84), sauf les produits ayant servi de référence (séchage classique) à cette étude et pour lesquels les résultats de stabilité sont connus (A₁, B₁, E₁, E₂, G₁ et G₂).

III.2.2 Principales échéances:

cf tableau page 143.

III.2.3 Résultats des déterminations effectuées au temps 0 de la stabilité:

cf bulletins analytiques (pages 144 à 164).

III.2.4 Résultats de stabilité pour un produit J micro-ondé placé en conservation depuis le 6/12/89:

cf tableaux pages 165 à 170.

Ces résultats montrent que la stabilité de deux lots micro-ondés de ce produit semble assurée et se révèle tout à fait semblable à celle du même produit obtenu selon le procédé traditionnel de fabrication.

SUIVI DES STABILITES

| Conditions | 1991 | | | 1992 | | | 1993 | | | 1994 | | | 1995 | | | 1996 | | |
|-------------------------------|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|------|---|---|
| | J | F | M | J | F | M | J | F | M | J | F | M | J | F | M | J | F | M |
| PRODUIT A T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT B T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT C T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT D T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT E T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT F T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT G T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT H T.A 35°C H | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 6m | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| PRODUIT J T.A 35°C H | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Conditions : TA = Température Ambiante H = 25°C, 80 pour cent d'humidité.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : A₂

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé blanc
odeur fraise

PERTE A 100°C : 0,84 p. cent

pH : 7,25

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 94,3 U/mg

90 à 110
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : A₃

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé blanc
odeur fraise

PERTE A 100°C : 1,26 p. cent

pH : 7,30

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 97,5 U/mg

90 à 110
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : A4

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé blanc
odeur fraise

PERTE A 100°C : 2,40 p. cent

pH : 7,35

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 94,9 U/mg

90 à 110
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : B₂

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé rose
odeur fraise

PERTE A 100°C : 2,50 p. cent

pH : 7,2

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme
- Canthaxantine : +

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 198,1 U/mg

180 à 220
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : B₃

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé rose
odeur fraise

PERTE A 100°C : 1,87 p. cent

pH : 7,25

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme
- Canthaxantine : +

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 194,4 U/mg

180 à 220
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : B₄

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé rose
odeur fraise

PERTE A 100°C : 2,18 p. cent

pH : 7,3

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme
- Canthaxantine : +

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 202,4 U/mg

180 à 220
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : C1

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé jaune
orangé
odeur fraise

PERTE A 100°C : 1,25 p. cent

pH : 7,20

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme
- -Carotène : +

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 296,4 U/mg

270 à 330
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : C₂

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé jaune
orangé
odeur fraise

PERTE A 100°C : 1,04 p. cent

pH : 7,25

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme
- -Carotène : +

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 309,8 U/mg

270 à 330
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : C₃

DATE : 28/05/91

CONDITIONNEMENT : flacon de verre

NORMES

ASPECT : conforme

granulé jaune
orangé
odeur fraise

PERTE A 100°C : 1,09 p. cent

pH : 7,20

6 à 8

IDENTIFICATION CCM :

- P.A. propionate : +
- P.A. base : conforme
- Saccharose : +
- Mannitol : +
- Conservateurs : conforme
- -Carotène : +

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 306,9 U/mg

270 à 330
U/mg

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : D₁

DATE : 02/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

| | NORMES |
|--|---|
| ASPECT : conforme | comp. blanc ivoire, bombé 1 barrette diamètre 13 |
| TEMPS DE DESAGREGATION : 12 mn | <30 mn |
| MASSE MOYENNE : 699,0 mg | théorie: 700 mg |
| UNIFORMITE DE MASSE : conforme | Pharm.Franç. |
| IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive | |
| DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 465800 U/comp | 450000 à 550000 U/comp. |
| DOSAGE UV DU P.A. : 460 mg/comp. | 450 à 550 mg/comp. |

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : D₂

DATE : 02/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

ASPECT : conforme

TEMPS DE DESAGREGATION : 12 mn

MASSE MOYENNE : 694,8 mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 483600 U/comp

DOSAGE UV DU P.A. : 466,5 mg/comp.

NORMES

comp. blanc
ivoire, bombé
1 barrette
diamètre 13

<30 mn

théorie:
700 mg

Pharm.Franç.

450000
à 550000
U/comp.

450 à 550
mg/comp.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : D₃

DATE : 02/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comp. blanc
ivoire, bombé
1 barrette
diamètre 13

TEMPS DE DESAGREGATION : 12 mn

<30 mn

MASSE MOYENNE : 699,1 mg

théorie:
700 mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm.Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 497400 U/comp

450000
à 550000
U/comp.

DOSAGE UV DU P.A. : 471,1 mg/comp.

450 à 550
mg/comp.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : E₃

DATE : 23/05/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comp. blanc
ivoire, bombé
1 barrette
diamètre 10

TEMPS DE DESAGREGATION : 5 mn

<30 mn

MASSE MOYENNE : 268,4 mg

théorie:
267,7 mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm.Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. :
positive
aucune tâche secondaire

DOSAGE DU P.A. BASE (HPLC) : 200,6 mg/comp.

190 à 210
mg/comp.

ESSAI DE DISSOLUTION :

101,6 p. cent de p.a. libéré en 15 mn.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : F₁

DATE : 27/05/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comprimé
blanc-crème
diamètre 10

TEMPS DE DESAGREGATION : 15 mn

<30 mn

MASSE MOYENNE : 351,4 mg

340,1 à 375,9
mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm. Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive

DOSAGE UV du P.A. : 246,2 mg/comp.

théorie: 250
mg/comp.

ESSAI DE DISSOLUTION :

61,0 p. cent de p.a. libéré en 10 mn.

96,9 p. cent de p.a. libéré en 20 mn.

100,2 p. cent de p.a. libéré en 30 mn.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : F₂

DATE : 27/05/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comprimé
blanc-crème
diamètre 10

TEMPS DE DESAGREGATION : 8 mn

<30 mn

MASSE MOYENNE : 356,6 mg

340,1 à 375,9
mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm. Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive

DOSAGE UV du P.A. : 252,3 mg/comp.

théorie: 250
mg/comp.

ESSAI DE DISSOLUTION :

96,1 p. cent de p.a. libéré en 10 mn.
101,3 p. cent de p.a. libéré en 20 mn.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : F₃

DATE : 27/05/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comprimé
blanc-crème
diamètre 10

TEMPS DE DESAGREGATION : 8 mn

<30 mn

MASSE MOYENNE : 353,8 mg

340,1 à 375,9
mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm. Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive

DOSAGE UV du P.A. : 248,7 mg/comp.

théorie: 250
mg/comp.

ESSAI DE DISSOLUTION :

91,6 p. cent de p.a. libéré en 10 mn.

101,5 p. cent de p.a. libéré en 20 mn.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : G3

DATE : 07/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comprimé
blanc-crème
diamètre 14

TEMPS DE DESAGREGATION : 2 mn

<30 mn

MASSE MOYENNE : 783,8 mg

théorie:
780 mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm.Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive

DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 3,13 MUI/cp

2,7 à 3,3
MUI/comp.

ESSAI DE DISSOLUTION :

102,0 p. cent de p.a. libéré en 10 mn.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : G4

DATE : 07/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

| | NORMES |
|--|--|
| ASPECT : conforme | comprimé blanc-crème diamètre 14 |
| TEMPS DE DESAGREGATION : 2 mn | <30 mn |
| MASSE MOYENNE : 782,8 mg | théorie: 780 mg |
| UNIFORMITE DE MASSE : conforme | Pharm.Franç. |
| IDENTIFICATION CCM DU P.A. : positive | |
| DOSAGE MICROBIOLOGIQUE DU P.A. : 3,02 MUI/cp | 2,7 à 3,3 MUI/comp. |
| ESSAI DE DISSOLUTION : 102,6 p. cent de p.a. libéré en 10 mn. | |

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : H₁

DATE : 26/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

ASPECT : conforme

MASSE MOYENNE : 1212 mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

IDENTIFICATION CCM DU P.A. :

| | | |
|---------------------|---|---|
| - P.A. 1 | : | + |
| - P.A. 2 | : | + |
| - Sorbitol/Mannitol | : | + |
| - Saccharose | : | + |
| - Na saccharinate | : | + |

POUVOIR NEUTRALISANT : 254,6 ml H₂SO₄/cp

DOSAGE DU P.A.1 : 387,3 mg/comp.

DOSAGE DU P.A.2 : 410,5 mg/comp.

NORMES

comprimé
blanc, plat
diamètre 16

1140 à 1260
mg

Pharm. Franç.

>250,0 ml/cp

370 à 430
mg/comp.

370 à 430
mg/comp.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : H₂

DATE : 26/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comprimé
blanc, plat
diamètre 16

MASSE MOYENNE : 1247 mg

1140 à 1260
mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm.Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. :

- P.A. 1 : +
- P.A. 2 : +
- Sorbitol/Mannitol : +
- Saccharose : +
- Na saccharinate : +

POUVOIR NEUTRALISANT : 254,1 ml H₂SO₄/cp

>250,0 ml/cp

DOSAGE DU P.A.1 : 417,7 mg/comp.

370 à 430
mg/comp.

DOSAGE DU P.A.2 : 417,4 mg/comp.

370 à 430
mg/comp.

BULLETIN ANALYTIQUE

PRODUIT : H₃

DATE : 26/06/91

CONDITIONNEMENT : blister

NORMES

ASPECT : conforme

comprimé
blanc, plat
diamètre 16

MASSE MOYENNE : 1199 mg

1140 à 1260
mg

UNIFORMITE DE MASSE : conforme

Pharm. Franç.

IDENTIFICATION CCM DU P.A. :

- P.A. 1 : +
- P.A. 2 : +
- Sorbitol/Mannitol : +
- Saccharose : +
- Na saccharinate : +

POUVOIR NEUTRALISANT : 254,7 ml H₂SO₄/cp

>250,0 ml/cp

DOSAGE DU P.A.1 : 409,6 mg/comp.

370 à 430
mg/comp.

DOSAGE DU P.A.2 : 404,6 mg/comp.

370 à 430
mg/comp.

PRODUIT J

Lot : J1
 Conditionnement : plaquette thermoformée
 Conditions de conservation : T.A.

| Déterminations | Spécifications initiales | Résultats | | | |
|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| | | Initiaux | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
| Caractères organoleptiques | Comprimés bombés blanc ivoire barrette sur une face | Conformes | Inchangés | Inchangés | |
| Masse moyenne (mg) | 427,5 à 472,5 | 443,1 | 445,0 | 444,3 | |
| Temps de désagrégation (minutes) | ≤ 15 | 7 | 7 | 7 | |
| Essai de dissolution pourcentage dissous en 15 minutes en 30 minutes | | 94,9 97,5 | 84,6 101,0 | 100,8 - | |
| Dosage H.P.L.C. Titre unitaire moyen | 285 à 315 | 293 | 295,5 | 292,8 | |
| Recherche d'impuretés éventuelles : CCM | | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | |

* idem matières premières.

PRODUIT J

Lot : J1
 Conditionnement : plaquette thermoformée
 Conditions de conservation : 350C

| Déterminations | Spécifications initiales | Résultats | | | |
|--|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| | | Initiaux | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
| Caractères organoleptiques | Comprimés bombés blanc ivoire barrette sur une face | Conformes | Inchangés | Inchangés | |
| Masse moyenne (mg) | 427,5 à 472,5 | 443,1 | 444,1 | 442,9 | |
| Temps de désagrégation (minutes) | ≤ 15 | 7 | 7 | 7 | |
| Essai de dissolution pourcentage dissous en 15 minutes en 30 minutes | | 94,9 97,5 | 94,3 101,5 | 100,4 - | |
| Dosage H.P.L.C. Titre unitaire moyen | 285 à 315 | 293 | 290,1 | 292,5 | |
| Recherche d'impuretés éventuelles : CCM | | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | |

* idem matières premières.

PRODUIT J

Lot : J1
 Conditionnement : plaquette thermoformée
 Conditions de conservation : T.A. + 80% humidité

| Déterminations | Spécifications initiales | Résultats | | | |
|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| | | Initiaux | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
| Caractères organoleptiques | Comprimés bombés blanc ivoire barrette sur une face | Conformes | Inchangés | Inchangés | |
| Masse moyenne (mg) | 427,5 à 472,5 | 443,1 | 452,6 | 448,2 | |
| Temps de désagrégation (minutes) | ≤ 15 | 7 | 7 | 7 | |
| Essai de dissolution pourcentage dissous en 15 minutes en 30 minutes | | 94,9 97,5 | 95,0 102,7 | 85,8 100,9 | |
| Dosage H.P.L.C. Titre unitaire moyen | 285 à 315 | 293 | 295,1 | 301,4 | |
| Recherche d'impuretés éventuelles : CCM | | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | |

* idem matières premières.

PRODUIT J

Lot : J2
 Conditionnement : plaquette thermoformée
 Conditions de conservation : T.A.

| Déterminations | Spécifications initiales | Résultats | | | |
|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| | | Initiaux | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
| Caractères organoleptiques | Comprimés bombés blanc ivoire barrette sur une face | Conformes | Inchangés | Inchangés | |
| Masse moyenne (mg) | 427,5 à 472,5 | 447,9 | 447,2 | 448,5 | |
| Temps de désagrégation (minutes) | ≤ 15 | 7 | 7 | 7 | |
| Essai de dissolution pourcentage dissous en 15 minutes en 30 minutes | | 87,2 96,7 | 92,6 101,1 | 92,8 101,7 | |
| Dosage H.P.L.C. Titre unitaire moyen | 285 à 315 | 298,8 | 293,2 | 301,7 | |
| Recherche d'impuretés éventuelles : CCM | | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | |

* idem matières premières.

PRODUIT J

Lot : J2
 Conditionnement : plaquette thermoformée
 Conditions de conservation : 350C

| Déterminations | Spécifications initiales | Résultats | | | |
|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| | | Initiaux | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
| Caractères organoleptiques | Comprimés bombés blanc ivoire barrette sur une face | Conformes | Inchangés | Inchangés | |
| Masse moyenne (mg) | 427,5 à 472,5 | 447,9 | 446,8 | 444,5 | |
| Temps de désagrégation (minutes) | ≤ 15 | 7 | 7 | 7 | |
| Essai de dissolution pourcentage dissous en 15 minutes en 30 minutes | | 87,2 96,7 | 101,2 - | 100,3 - | |
| Dosage H.P.L.C. Titre unitaire moyen | 285 à 315 | 298,8 | 292,9 | 300,6 | |
| Recherche d'impuretés éventuelles : CCM | | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | |

* idem matières premières.

PRODUIT J

Lot : J2
 Conditionnement : plaquette thermoformée
 Conditions de conservation : T.A. + 80% humidité

| Déterminations | Spécifications initiales | Résultats | | | |
|--|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| | | Initiaux | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
| Caractères organoleptiques | Comprimés bombés blanc ivoire barrette sur une face | Conformes | Inchangés | Inchangés | |
| Masse moyenne (mg) | 427,5 à 472,5 | 447,9 | 445,3 | 443,0 | |
| Temps de désagrégation (minutes) | ≤ 15 | 7 | 7 | 7 | |
| Essai de dissolution pourcentage dissous en 15 minutes en 30 minutes | | 87,2 96,7 | 99,2 102,2 | 102,2 - | |
| Dosage H.P.L.C. Titre unitaire moyen | 285 à 315 | 298,8 | 296,6 | 301,0 | |
| Recherche d'impuretés éventuelles : CCM | | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | 2 taches * secondaires | |

* idem matières premières.

IV. CONCLUSIONS

Si l'on considère les résultats des différents essais réalisés, la réduction de la durée du séchage est évidente. Pour l'ensemble des produits testés, la vitesse de séchage, exprimée en kilogramme d'eau extraite par heure, a pu être multipliée d'un facteur variant de 1,3 à 3,1, soit 32 à 211% d'augmentation.

La comparaison des deux technologies de séchage révèle, en ce qui concerne les caractéristiques physiques des granulés obtenus après calibrage, la présence de trois comportements différents:

- Produits B, D, E et H pour lesquels ces caractéristiques ne présentent aucune modification significative et exploitable,

- Grains neutres, produit C et accessoirement produit G pour lesquels on note une amélioration de ces caractéristiques, avec notamment un pourcentage de particules fines (<125 microns) réduit pour les lots séchés par les micro-ondes,

- Produits A et F pour lesquels ce même pourcentage est, au contraire, accru.

Il n'est donc pas aisé d'envisager une quelconque conclusion générale, chaque produit ayant son propre comportement. Néanmoins, ces résultats sont, pour la plupart, très positifs ou en tout cas ne montrent aucune incidence des micro-ondes sur la qualité des granulés obtenus.

Quant aux problèmes soulevés par un accroissement du pourcentage de particules fines (produits A et F), ils peuvent être simplement résolus. En effet, il semble que les grains de taille importante présents dans les lots séchés par micro-ondes, soient nettement plus durs et, de ce fait, lors du calibrage sur un appareil oscillant, aient tendance à générer, par usure contre la grille, de nombreuses particules fines. Il paraît donc intéressant, afin de palier à cet inconvénient, d'optimiser le procédé de granulation lui-même, dans le but de réduire la taille des granulés avant le séchage.

L'agitation intermittente ne révèle, à ce stade expérimental, aucune modification des caractéristiques des granulés obtenus par rapport à celles des produits ayant subi une agitation continue durant le séchage par micro-ondes. Mais, si la seule réduction du temps de séchage suffit à préserver la qualité du produit granulé, alors une intermittence bien adaptée offre de réelles perspectives sans pour autant pénaliser fortement les performances.

De même, les micro-ondes semblent n'avoir aucune incidence sur les caractéristiques des comprimés, celles-ci étant tout à fait satisfaisantes et comparables à celles obtenues par le procédé traditionnel. Ainsi, l'allongement du temps de désagrégation des comprimés de produits micro-ondés, observé lors d'essais préliminaires, ne s'est pas confirmé.

De plus, l'intégrité des principes actifs après séchage par les micro-ondes est démontrée, au vu de la conformité de tous les dosages analytiques. D'autre part, les résultats obtenus pour le produit J semblent assurer la reproductibilité de la stabilité des produits dans le temps.

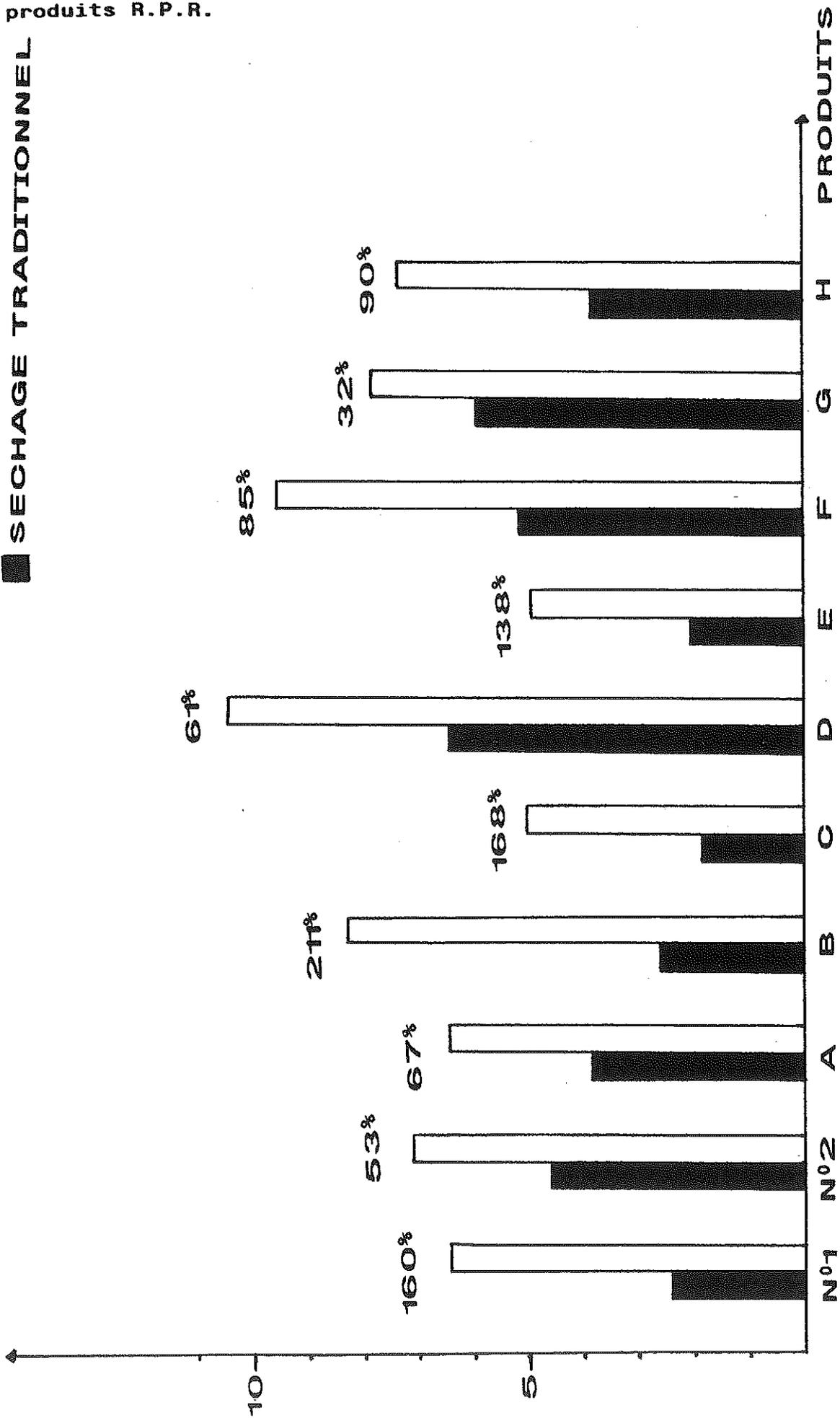
Par conséquent, cette étude montre que les micro-ondes peuvent apporter un certain nombre de réponses aux problèmes posés par le séchage traditionnel en Turbo-Sphère, de part leurs performances particulièrement intéressantes pour les produits fortement mouillés et pour lesquels on recherche une humidité résiduelle finale basse, deux paramètres jusqu'alors difficilement mis en oeuvre. Toutefois, il semble préférable d'optimiser et d'adapter l'ensemble du process aux micro-ondes et de ne pas se limiter à la seule phase de séchage.

**VITESSES DE SECHAGE EN TSI 100
AVEC ET SANS MICRO-ONDES**

| PRODUITS | VITESSE DE SECHAGE en kg d'eau/heure | | AUGMENTATION DE LA VITESSE DE SECHAGE(%) |
|---------------------|---|--------------|--|
| | SANS M.O. | AVEC M.O. | |
| Grain neutre N01 | 2,5 | 6,5 | 160 |
| Grain neutre N02 | 4,7 | 7,2 | 53 |
| A | 3,9 | 6,5 | 67 |
| B | 2,7 | 8,4 | 211 |
| C | 1,9 | 5,1 | 168 |
| D | 6,5 | 10,5 | 61 |
| E | 2,1 | 5,0 | 138 |
| F | 5,2 | 9,6 | 85 |
| G | 6,0 | 7,9 | 32 |
| H | 3,9 | 7,4 | 90 |

VITESSE DE SECHAGE:
KG D'EAU EXTRAITE PAR HEURE

□ SECHAGE MICRO-ONDE
■ SECHAGE TRADITIONNEL



GRAINS
NEUTRES

CHAPITRE 4

ETUDE DE QUELQUES EXCIPIENTS UTILISES EN GRANULATION HUMIDE

Cette étude est destinée à comparer le comportement d'un excipient granulé puis séché avec et sans micro-ondes. Ces essais devaient permettre de classer les excipients sélectionnés en fonction de leur aptitude au séchage hyperfréquence, mais par manque de temps, il n'a pu être étudié que trois produits différents.

I. PROTOCOLE D'ESSAI POUR CHAQUE PRODUIT

Nous avons choisi de granuler l'excipient étudié à l'aide d'un liant additionné en phase interne, le Polyvinyl Pyrrolidone K30 BASF, selon la formule centésimale suivante:

| | |
|-----------|-------------|
| Excipient | 97 |
| PVP K30 | 3 |
| | <hr/> |
| | 100 p. cent |

Il sera traité un nombre de deux lots pour chaque produit, séché avec ou sans micro-ondes dans les mêmes conditions de mélange, mouillage, granulation et refroidissement.

II. RESULTATS

II.1 LACTOSE OU SUCRE DE LAIT:

C'est le diluant le plus anciennement et le plus largement utilisé dans l'histoire de la fabrication des comprimés. Actuellement, d'autres produits l'ont remplacé, du fait de sa solubilité et de son pouvoir sucrant moindres par rapport à d'autres sucres.

Il est obtenu par cristallisation à partir du petit lait, sous-produit de l'industrie laitière. Chimiquement il existe sous deux formes isomériques α et β . En solution ces deux formes coexistent dans les mêmes proportions. Par contre, s'il est cristallisé à une température supérieure à 93°C, c'est l'isomère β anhydre qui est obtenu. A des températures plus basses, on obtient l' α lactose monohydrate commercialement utilisable.

C'est un sucre réducteur qui va réagir avec les amines, pour donner la réaction de Maillard. Il est incompatible avec l'acide ascorbique, le salicylamide, le maléate de pyrillamine... Néanmoins, il joue un grand rôle pour la granulation humide car, après mouillage, il enrobe le principe actif, lui offrant une grande protection et lui permettant un relargage lent pour les cas ne nécessitant pas une dissolution rapide.

Il se présente en poudre cristalline blanche, de saveur légèrement sucrée, soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool.

Résultats: cf tableau et courbe (p.178 et 179)

Conclusions:

On constate une nette augmentation de la vitesse de séchage qui a pu, grâce aux micro-ondes, être multipliée par 2,4, soit une augmentation de 141%.

Quant au produit, on n'observe aucune modification de son aspect après chaque traitement.

II.2 PHOSPHATE DICALCIQUE 2H₂O:

Cet excipient se présente sous forme d'une fine poudre blanche, neutre, non hygroscopique, légèrement abrasive, insoluble dans l'eau et modérément soluble dans les acides dilués.

Il donne des comprimés durs mais nécessitent l'apport d'un bon délitant et d'un lubrifiant efficace. On l'utilisera de préférence avec des liants type empois d'amidon, PVP, méthylcellulose... Ces propriétés sont comparables à celles du sulfate de calcium mais il est beaucoup plus onéreux, et par conséquent moins fréquemment utilisé en granulation humide.

Si des sels d'acétates inorganiques sont présents dans la formulation, les comprimés, en vieillissant, développeront probablement une odeur acétique. Par contre, il peut être utilisé avec les sels de la plupart des bases organiques et avec les vitamines hydro et liposolubles.

Résultats: cf tableau et courbe (p.180 et 181)

Conclusions:

De même que pour le produit précédent, la vitesse de séchage a pu être multipliée par un facteur de 2,5, soit une augmentation de 153%.

L'aspect du produit pour chaque essai reste tout à fait comparable.

II.1 CELLULOSE MICROCRISTALLINE (AVICEL PH 101):

La cellulose est, comme les amidons, un glucosane d'origine végétale. Comme excipient, on utilise surtout des poudres de cellulose souvent désignées commercialement sous le terme de "cellulose microcristalline".

Elles sont obtenues par hydrolyse ménagée d'une cellulose brute. La préparation est effectuée à partir du bois et comprend trois temps principaux:

- élimination de la lignine solubilisée par un traitement alcalin,
- purification de la cellulose,
- hydrolyse acide ménagée de la cellulose dans des conditions de pH, température et temps bien déterminées. Finalement, la cellulose est dispersée dans l'eau et séchée par nébulisation.

Elles figurent à la Pharmacopée sous le nom de cellulose excipient. Elles se présentent sous la forme d'une poudre blanche, fine ou granuleuse, insoluble dans l'eau mais qui s'y disperse en donnant un gel stable. Selon l'emploi, la granulométrie varie de 40 à 150 microns.

La cellulose microcristalline agit comme un auxiliaire de granulation humide, facilitant la formation de granulés durs avec peu de particules fines et permettant un séchage rapide et uniforme. Mais elle peut aussi bien jouer le rôle de délitant car elle provoque l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, de lubrifiant ou de glidant. En effet, elle possède un coefficient de friction extrêmement bas mais, quand on lui ajoute plus de 20% de principe actif ou d'un autre excipient, une lubrification devient cependant nécessaire. De plus, elle peut être avantageusement combinée avec d'autres diluants, tels le lactose, le mannitol, l'amidon ou le sulfate de calcium.

Son utilisation permet l'obtention de comprimés durs même avec une faible force de compression, l'amélioration de leur cohésion et la réduction d'une éventuelle tendance au clivage et à la friabilité.

Résultats: cf tableau et courbe (p.182 et 183)

Conclusions:

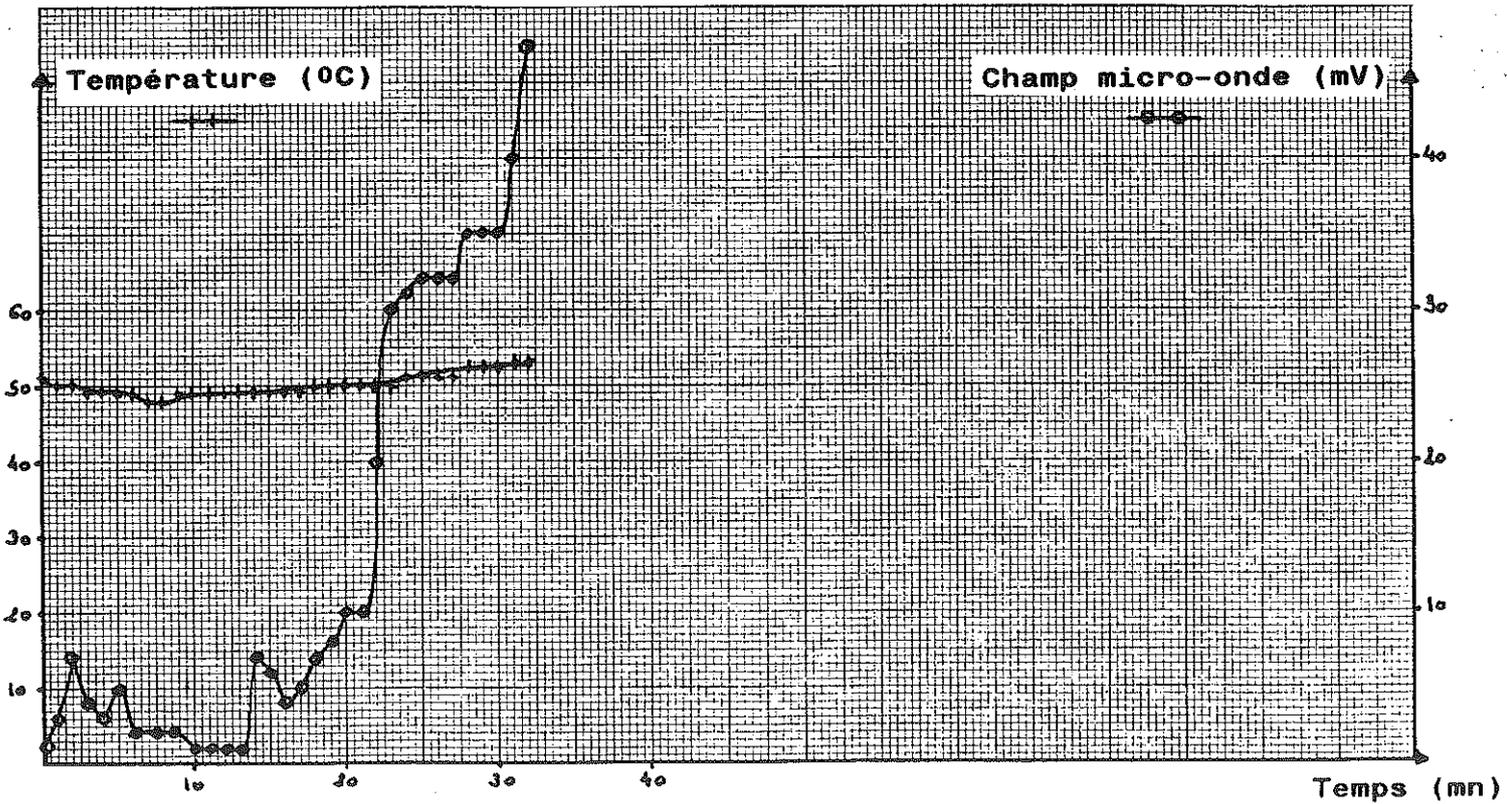
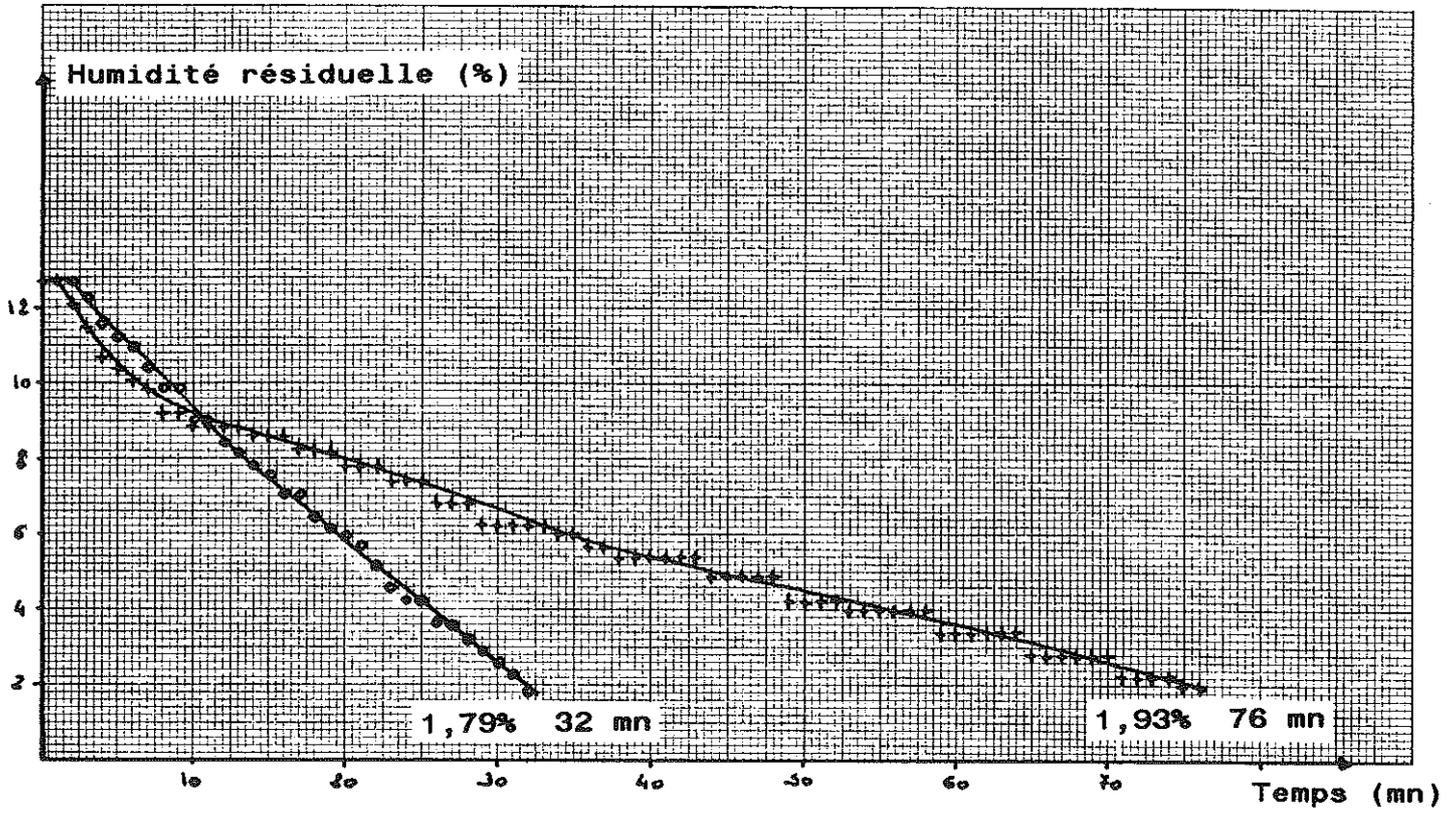
On note une agmentation de la vitesse de séchage de 122%, soit d'un facteur de 2,2.

L'aspect du produit obtenu après séchage par les micro-ondes ne présente aucune modification par rapport à celui séché simplement sous vide.

LACTOSE

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | 1 | 2 |
|--|------|---------|
| <u>Mélange à sec:</u> | | |
| - Humidité résiduelle: % | 0,19 | 0,19 |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 70 | 70 |
| - T0 maxi produit : °C | 39 | 38 |
| - Temps de mélange : mn | 19 | 20 |
| <u>Mouillage:</u> | | |
| - Quantité : litres | 5 | 5 |
| : % | 12,5 | 12,5 |
| - T0 liquide de mouillage : °C | TA | TA |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 70 | 70 |
| - temps de mouillage : mn | 4 | 4 |
| <u>Granulation:</u> | | |
| - T0 maxi produit : °C | 58 | 49 |
| - P0 hydraulique maxi: bar | 36 | 32 |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 70 | 70 |
| - Vitesse disperseur : tr/mn | 750 | 400 |
| - Temps disperseur : mn | 26 | 5 |
| - Temps granulation : mn | 16 | 5 |
| <u>Séchage sous vide:</u> | | |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 10 | 10 |
| - Puissance M.O. : kW | 0 | 1,2 x 4 |
| - Temps de séchage : mn | 76 | 32 |
| - Humidité résiduelle: % | 1,93 | 1,79 |
| - Eau extraite/heure : kg/h | 3,4 | 8,2 |
| - Eau extraite par heure et par kW : kg/h/kW | - | 1,7 |
| <u>Refroidissement:</u> | | |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 10 | 10 |
| - Temps refroidis. : mn | 32 | 31 |

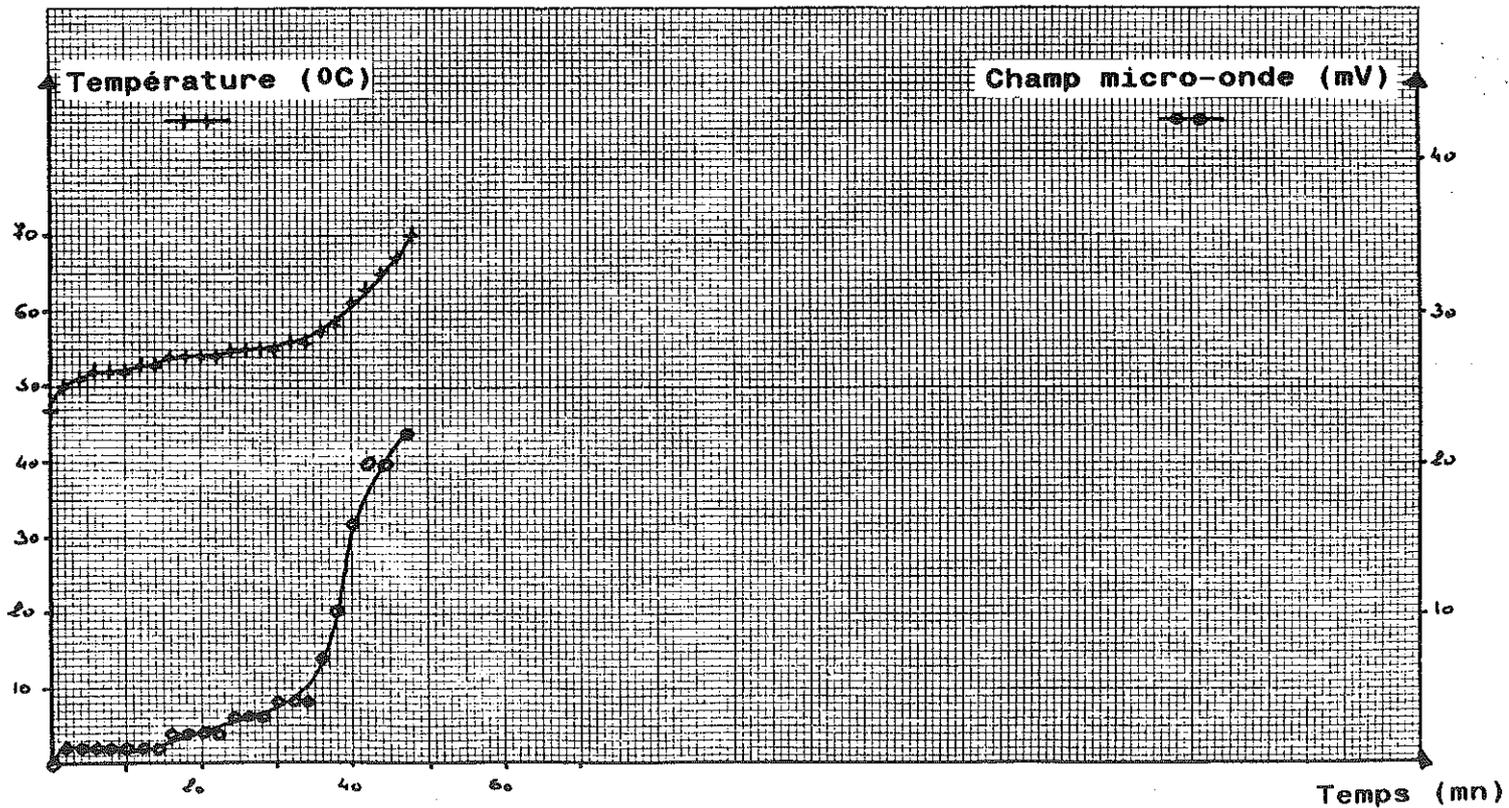
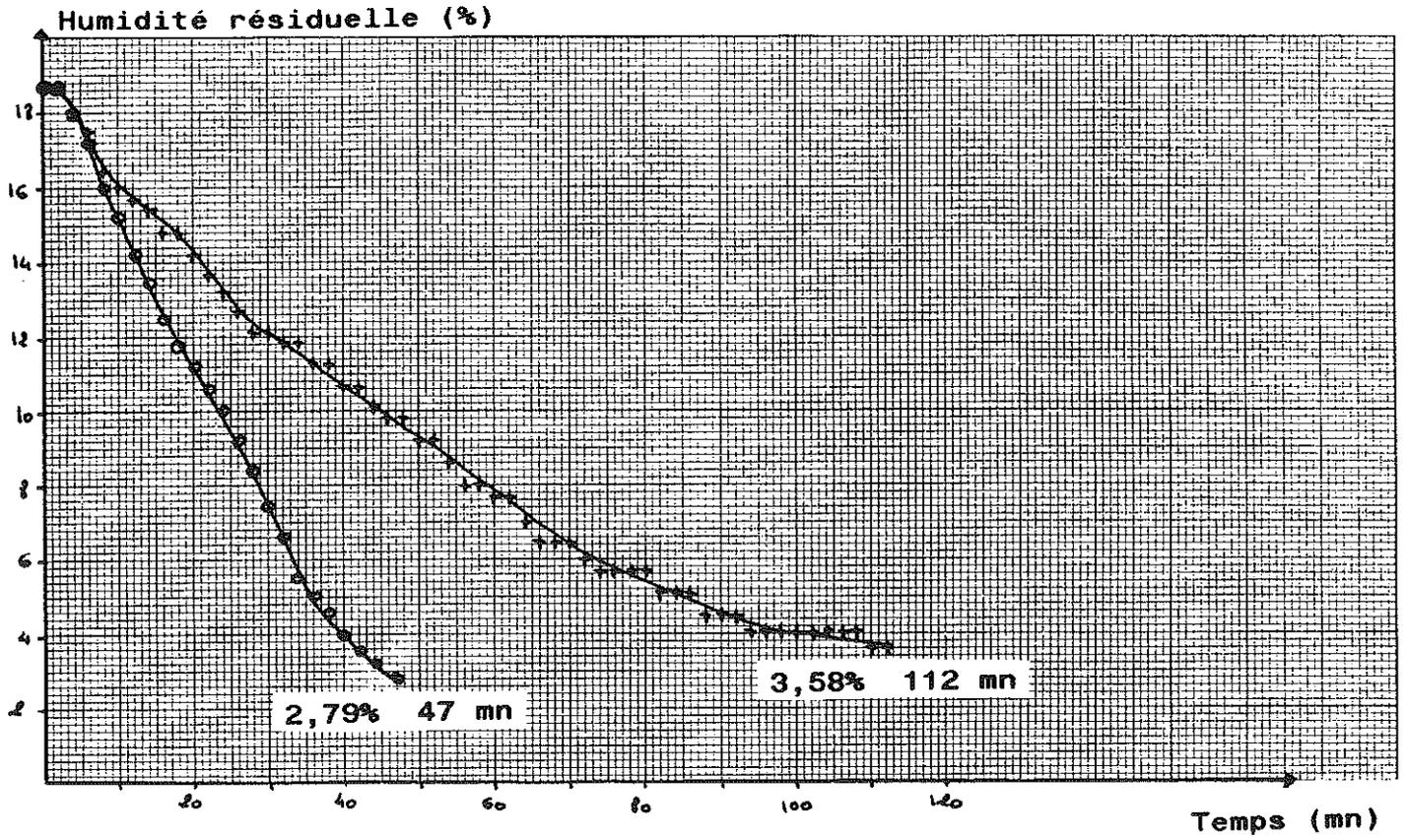
LACTOSE



PHOSPHATE DICALCIQUE

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | 1 | 2 |
|--|------|---------|
| <u>Mélange à sec:</u> | | |
| - Humidité résiduelle: % | 1,98 | 2 |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 60 | 70 |
| - T0 maxi produit : °C | 35 | 35 |
| - Temps de mélange : mn | 18 | 18 |
| <u>Mouillage:</u> | | |
| - Quantité : litres | 6,67 | 6,67 |
| : % | 16,7 | 16,7 |
| - T0 liquide de mouillage : °C | TA | TA |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 40 | 70 |
| - temps de mouillage : mn | 4 | 4 |
| <u>Granulation:</u> | | |
| - T0 maxi produit : °C | 45 | 45 |
| - P0 hydraulique maxi: bar | 38 | 34 |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 160 | 135 |
| - Vitesse disperseur : tr/mn | 400 | 400 |
| - Temps disperseur : mn | 49 | 39 |
| - Temps granulation : mn | 49 | 39 |
| <u>Séchage sous vide:</u> | | |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 10 | 10 |
| - Puissance M.O. : kW | 0 | 1,2 x 4 |
| - Temps de séchage : mn | 112 | 47 |
| - Humidité résiduelle: % | 3,58 | 2,79 |
| - Eau extraite/heure : kg/h | 3,2 | 8,1 |
| - Eau extraite par heure et par kW : kg/h/kW | - | 1,7 |
| <u>Refroidissement:</u> | | |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 10 | 10 |
| - Temps refroidis. : mn | 20 | 29 |

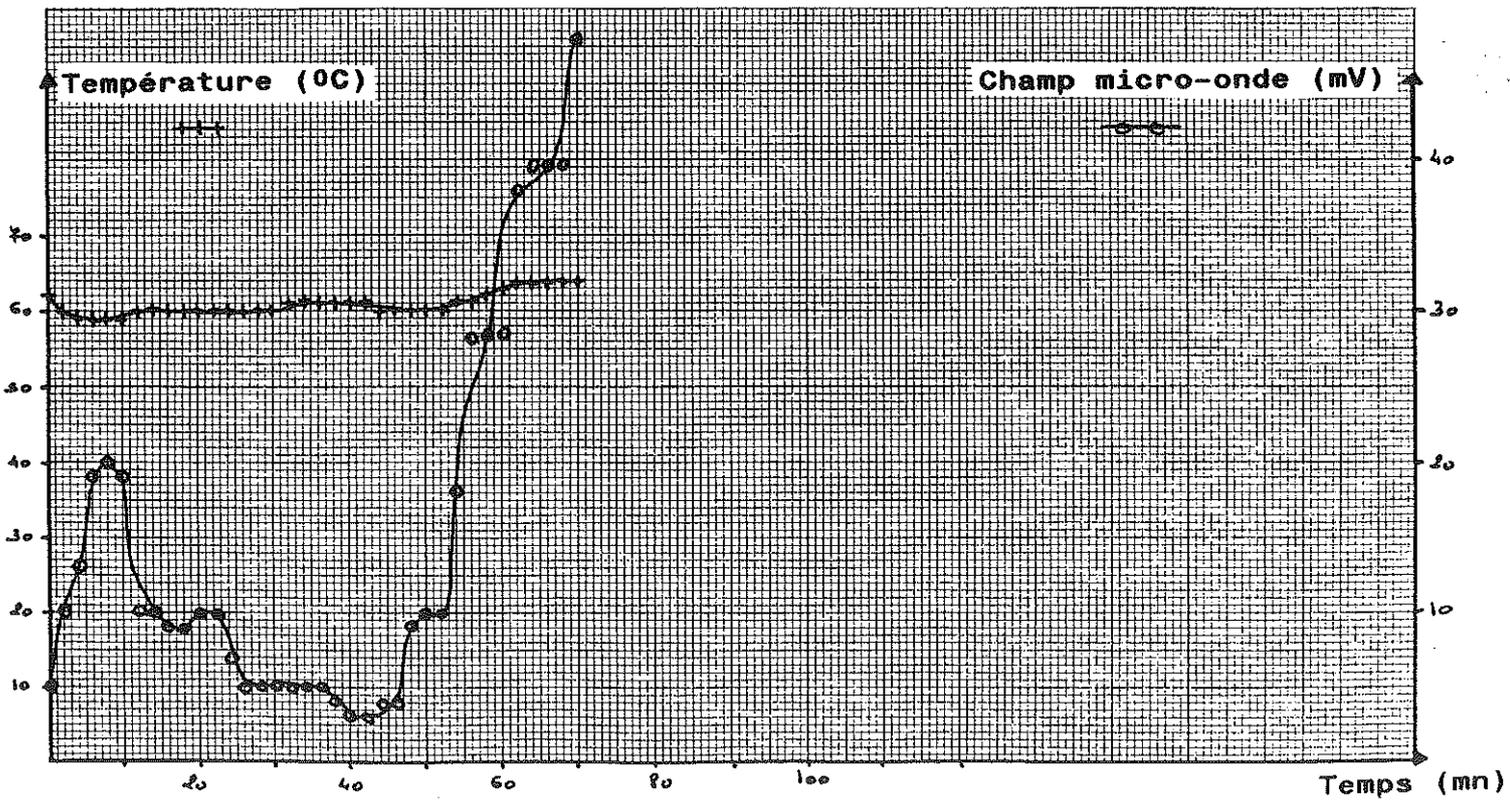
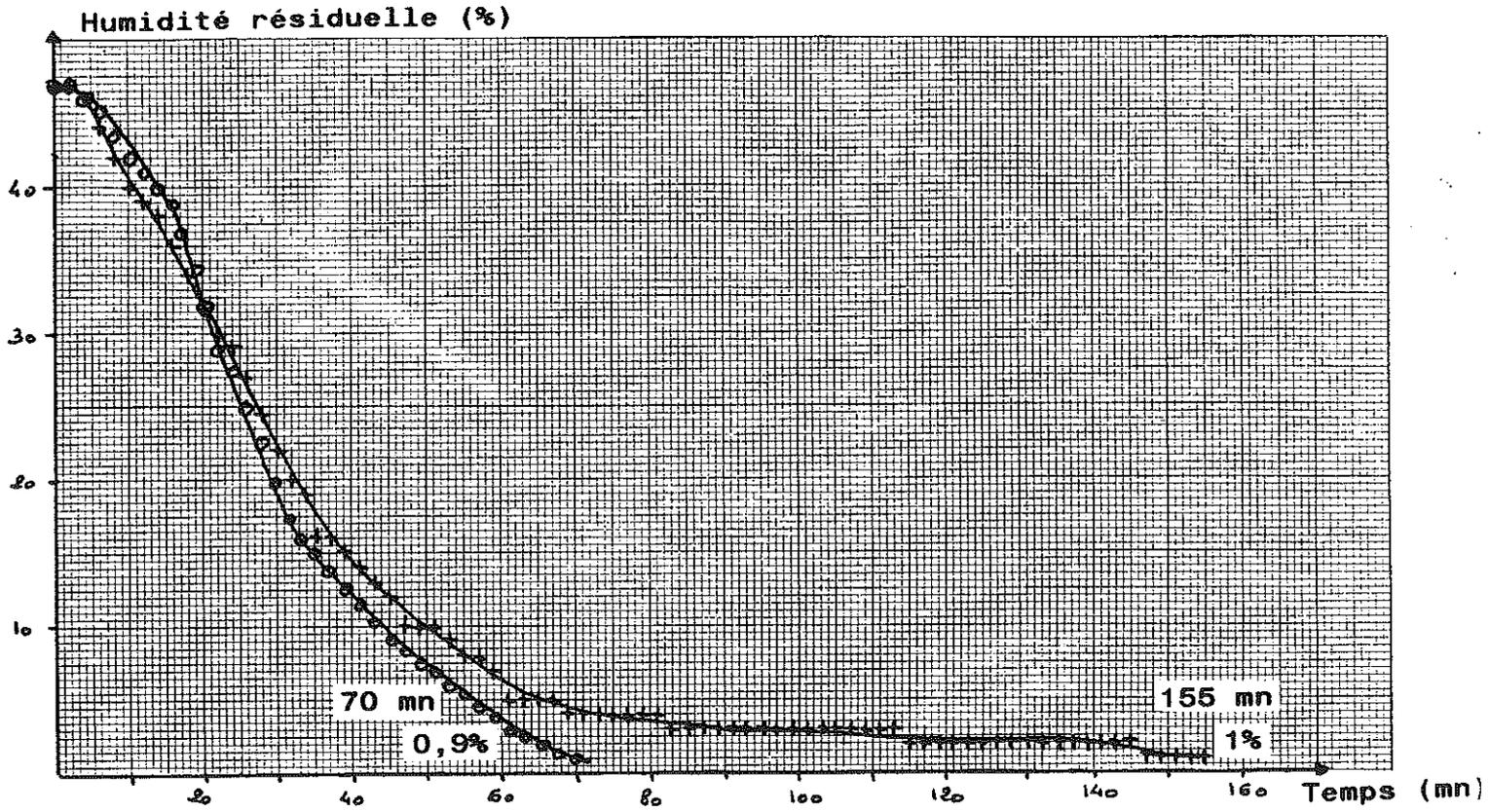
PHOSPHATE DICALCIQUE



CELLULOSE MICROCRISTALLINE

| PARAMETRES D'EXPLOITATION | 1 | 2 |
|--|-----|---------|
| <u>Mélange à sec:</u> | | |
| - Humidité résiduelle: % | 2,7 | 2,7 |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 50 | 50 |
| - T0 maxi produit : °C | 35 | 34 |
| - Temps de mélange : mn | 13 | 16 |
| <u>Mouillage:</u> | | |
| - Quantité : litres | 9 | 9 |
| : % | 45 | 45 |
| - T0 liquide de mouillage : °C | TA | TA |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 40 | 70 |
| - temps de mouillage : mn | 4 | 4 |
| <u>Granulation:</u> | | |
| - T0 maxi produit : °C | 60 | 58 |
| - P0 hydraulique maxi: bar | 29 | 30 |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 100 | 100 |
| - Vitesse disperseur : tr/mn | 430 | 435 |
| - Temps disperseur : mn | 19 | 17 |
| - Temps granulation : mn | 19 | 17 |
| <u>Séchage sous vide:</u> | | |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 20 | 15 |
| - Puissance M.O. : kW | 0 | 1,2 x 4 |
| - Temps de séchage : mn | 155 | 70 |
| - Humidité résiduelle: % | 1,0 | 0,9 |
| - Eau extraite/heure : kg/h | 3,6 | 8,0 |
| - Eau extraite par heure et par kW : kg/h/kW | - | 1,7 |
| <u>Refroidissement:</u> | | |
| - Vitesse turbine : tr/mn | 10 | 10 |
| - Temps refroidis. : mn | 32 | 29 |

CELLULOSE MICROCRISTALLINE



III. CONCLUSION

Pour les trois excipients considérés, on constate une importante augmentation de la vitesse de séchage de 122 à 153%, les meilleurs résultats étant à attribuer au Phosphate dicalcique qui se montre plus réceptif au chauffage hyperfréquence, du fait de sa polarité beaucoup plus marquée. Mais, son humidité résiduelle finale supérieure (2,79%) n'est pas sans incidence sur ce résultat (cf Produit B) et ne permet en aucun cas de conclure à une quelconque supériorité de cet excipient.

Il s'avère donc délicat de proposer une conclusion du fait de l'insuffisance du nombre d'expériences réalisées et du nombre d'excipients testés, ainsi que de la méconnaissance de leurs propriétés diélectriques.

Toutefois, les courbes obtenues illustrent bien les propos figurant au Chapitre 2, § IV, p.79, dans le sens où le Phosphate dicalcique, supposé posséder un fort facteur de pertes du fait de sa polarité, subit une nette augmentation de sa température et une faible croissance du champ électrique en fin de séchage. Les autres produits se comportent, au contraire, comme des substances à faibles pertes diélectriques, dont la fin de séchage est caractérisée par une forte croissance du champ électrique et une faible augmentation de leur température interne.

Cette étude permet donc une approche des propriétés diélectriques des produits testés, mais il semble que la connaissance de manière plus précise de la permittivité et des pertes diélectriques des mélanges soit indispensable afin de prévoir leur comportement vis-à-vis des micro-ondes.

CHAPITRE 5

**COMPARAISON DE M.G.S. MICRO-ONDES
PILOTES ET INDUSTRIELS**

I. M.G.S. PILOTES

I.1 PRODUIT: GRAIN NEUTRE N01

La comparaison portera sur des essais réalisés en:

- Turbo-Sphère 100 sans micro-ondes,
- Turbo-Sphère 100 avec micro-ondes,
- FIELDER Spectrum 65,
- COLLETTE Vactron 75.

Résultats: cf tableau page 187

Conclusions:

- Augmentation de la vitesse de séchage de 160% pour les essais réalisés en TSI 100 avec et sans micro-ondes.

- Performances:

- 1,3 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TSI 100
- 1,5 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Spectrum
- 1,2 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Vactron

- Granulés:

On note une amélioration des caractéristiques physiques des granulés issus d'un traitement en Turbo-Sphère micro-ondée et en Spectrum 65. Par contre, le pourcentage de particules fines est augmenté pour le lot traité en Vactron 75, même par rapport à celui issu de la Turbo-Sphère classique.

- Comprimés:

Les résultats obtenus sont comparables, mis à part une augmentation de l'épaisseur des comprimés issus du Spectrum.

I.2 PRODUIT: GRAIN NEUTRE N02

La comparaison portera sur des essais réalisés en:

- Turbo-Sphère 100 sans micro-ondes,
- Turbo-Sphère 100 avec micro-ondes,
- COLLETTE Vactron 75.

Résultats: cf tableau page 188

Conclusions:

- Augmentation de la vitesse de séchage de 53% entre la Turbo-Sphère avec et sans micro-ondes.

- Performances:

- 1,5 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TSI 100
- 1,3 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Vactron

- Granulés:

On note une amélioration de la répartition granulométrique du produit traité en Turbo-Sphère micro-ondée. Par contre, le lot issu du Vactron ne présente pas de réelles différences avec celui traité en Turbo-Sphère classique, mis à part une aptitude au tassement nettement améliorée.

- Comprimés:

Les résultats obtenus sont, on l'a vu précédemment, tout à fait comparables.

I.3 PRODUIT H

La comparaison portera sur des essais réalisés en:

- Turbo-Sphère 100 sans micro-ondes,
- Turbo-Sphère 100 avec micro-ondes,
- COLLETTE Vactron 75.

Résultats: cf tableau page 189

Conclusions:

- Augmentation de la vitesse de séchage de 75% entre la Turbo-Sphère avec et sans micro-ondes.

- Performances:

- 1,3 d'eau extraite/heure/kW pour la TSI 100
- 1,3 d'eau extraite/heure/kW pour le Vactron

- Granulés:

On ne note pas de différence vraiment significative entre les trois essais réalisés, mis à part, comme pour les deux produits précédents, une granulométrie plus fine du lot traité en Vactron.

- Comprimés:

On observe des comprimés plus épais pour le produit traité en Vactron, pour la raison évoquée précédemment. Les autres caractéristiques demeurent tout à fait semblables.

GRAIN NEUTRE N°1

| RESULTATS | | ESSAIS | 03.274.88 | 06.117.89 | 01.274.88 | Essai n° 2 |
|---|--|--------|----------------|---------------|-------------|---------------------------------|
| APPAREILS | | | T.S.I 100 | T.S.I 100 | SPECTRUM 65 | VACTRON 75 |
| PUISSANCE micro-ondes Kw | | | - | 4,8 | 1,5 | 3 |
| Kg / lot | | | 40 | 40 | 20 | 20 |
| p.cent MOUILLAGE | | | 14 | 14 | 13 | 13,88 |
| S E C H A G E | Temp. produit °C | | 70 | 58 | 35 | 31 |
| | Vitesse turbine tpm | | 20 | 10 | Int.25"/3' | 10 |
| | Durée mn | | 120 | 45 | 65 | 43 |
| | Quant. d'eau (Kg/h extraite) Kg/h/Kw | | 2,5 - | 6,5 1,3 | 2,2 1,5 | 3,5 1,2 |
| G R A N U L E S | Humid.Relative % | | 1,5 | 1,7 | 1,1 | 1,2 |
| | Densité apr. tassement | | 0,92 | 0,89 | 0,84 | 0,92 |
| | Aptitude au tassage (V10 - V500) | | 6 | 6 | 6 | 4 |
| | Ecoulement | | - | - | 7 | 8,3 |
| | Granulo-) métrie (< 90µm 90µm≤<250µm) ≥ 250µm | | 25 37 38 | 7 22 71 | ≤125µm 14% | 57,9 8,6 33,5 |
| C O M P R I M E S | Masse moyenne mg | | 150 | 150 | 150 | Compression non effectuée |
| | Dispersion de masse % | | - | - | - | |
| | Epaisseur mm | | 2,5 | 2,5 | 3,1 | |
| | Dureté Kp | | 8 à 10 | 6,5 à 9 | 7 à 10 | |
| | Friabilité % | | 0,25 | 0,4 | 0,25 | |
| | Désagrégation mn | | 10 | 10 | 10 | |

GRAIN NEUTRE N°2

| RESULTATS | | ESSAIS | 09.090.89 | 07.117.89 | Essai n° 4 |
|---|--|--------|----------------|---------------------|----------------------|
| APPAREILS | | | T.S.I 100 | T.S.I. 100 | VACTRON 75 |
| PUISSANCE micro-ondes Kw | | | - | 4,8 | 3 |
| Kg / Lot | | | 40 | 40 | 25 |
| p.cent MOUILLAGE | | | 20 | 20 | 18,09 |
| S E C H A G E | Temp. produit °C | | 70 | 60 | 32 |
| | Vitesse turbine tpm | | 12 | 10 | - |
| | Durée mn | | 87 | 55 | 65 |
| | Quant. d'eau (Kg/h extraite)Kg/h/Kw | | 4,7 - | 7,2 1,5 | 3,9 1,3 |
| G R A N U L E S | Humid.Relative % | | 3 | 3,5 | 1,01 |
| | Densité apr. tassement | | 0,9 | 0,9 | 1 |
| | Aptitude au tassage (V10 - V500) | | 16 | 16 | 6 |
| | Ecoulement | | - | - | 3,4 |
| | Granulo-) métrie (90µm≤<250µm)) ≥ 250µm | | 20 31 49 | 6,5 21,8 71,7 | 31,3 25,5 43,2 |
| C O M P R I M E S | Masse moyenne mg | | 150 | 150 | Compression |
| | Dispers.de masse % | | - | - | non |
| | Epaisseur mm | | 2,5 | 2,5 | effectuée |
| | Dureté Kp | | 6 à 8 | 7 à 9 | |
| | Friabilité % | | 0,02 | 0,3 | |
| | Désagrégation mn | | 7 | 10 | |

PRODUIT H

| RESULTATS | | ESSAIS | 05.290.90 | 06.290.90 | Essai n° 1 |
|---|---|--------|---------------------------|---------------------|----------------------|
| APPAREILS | | | T.S.I 100 | T.S.I. 100 | VACTRON 75 |
| PUISSANCE micro-ondes Kw | | | - | 4,8 | 3 |
| KG / Lot | | | 54 | 54 | 27 |
| p.cent MOUILLAGE | | | 15 | 15 | 21,82 |
| S E C H A G E | Temp. produit °C | | 64 | 61 | 55 |
| | Vitesse turbine tpm | | 1' / 3' | 1' / 3' | - |
| | Durée mn | | 100 | 60 | 80 |
| | Quant. d'eau (Kg/h extraite)Kg/h/Kw | | 3,6 - | 6,3 1,3 | 3,9 1,3 |
| G R A N U L E S | Humid.Relative % | | 3,5 | 2,8 | 1,3 |
| | Densité apr. tassement | | 1,11 | 1,04 | 1 |
| | Aptitude au tassage (V10 - V500) | | 2 | 2 | 14 |
| | Ecoulement | | 5 | 3,8 | 4,8 |
| | Granulo-) < 90µm métrie (90µm ≤ < 250µm) ≥ 250µm | | 12,8 10,2 77,0 | 9,1 11,9 79,0 | 23,3 16,6 60,1 |
| C O M P R I M E S | Masse moyenne mg | | 1200 | 1200 | 1200 |
| | Dispers.de masse % | | 0,945 | 1,27 | 0,843 |
| | Epaisseur mm | | 3,8 | 3,9 à 4 | 4,3 |
| | Dureté Kp | | 9 à 11 | 12 à 14 | 10 à 12 |
| | Friabilité % | | 0,57 | 0,27 | 0,32 |
| | | | collage (temps humid.) | | |

II. M.G.S. INDUSTRIELS

II.1 PRODUIT: GRAIN NEUTRE N01

La comparaison portera sur des essais réalisés en:

- Turbo-Sphère 1000 micro-ondée,
- FIELDER Spectrum 400,
- FIELDER Spectrum 1200.

Résultats: cf tableau page 192

Conclusions:

Performances:

- 1,8 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TS 1000 avec 22 kW,
- 1,8 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TS 1000 avec 23 kW,
- 1,8 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Spectrum 400,
- 0,9 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Spectrum 1200, résultat non exploitable car la mise sous vide durant le séchage s'est avérée défectueuse.

Ces différents résultats montrent que la quantité d'eau extraite par heure et par kW est globalement la même pour les différents appareils testés.

On note une augmentation de la vitesse de séchage de 38,7 à 42,3 kg/heure (en moyenne) pour le lot traité en TS 1000 équipé de 23 kW, soit une augmentation de seulement 6,8%.

II.2 PRODUIT: GRAIN NEUTRE N02

La comparaison portera sur des essais réalisés en:

- Turbo-Sphère 1000 micro-ondée,
- FIELDER Spectrum 400,
- FIELDER Spectrum 1200.

Résultats: cf tableau page 193

Conclusions:

Performances:

- 2,3 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TS 1000,
- 1,6 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Sp. 400,
- 1,7 kg d'eau extraite/heure/kW pour le SP 1200.

On note de remarquables performances de la Turbo-Sphère pour ce produit, avec une vitesse de séchage (52 kg/h) particulièrement élevée et une humidité résiduelle finale pourtant très basse (0,5%). Ces résultats peuvent paraître paradoxaux en comparaison de ceux obtenus pour le Spectrum 1200, équipé de 4 kW supplémentaires.

II.3 PRODUIT H

La comparaison portera sur des essais réalisés en:

- Turbo-Sphère 1000 classique,
- Turbo-Sphère 1000 micro-ondée.

Résultats: cf tableau page 194

Conclusions:

Ces essais sont difficiles à comparer dans la mesure où la charge de l'appareil est différente pour chacun d'eux.

- Augmentation de la vitesse de séchage de 100% entre la TS classique et la TS micro-ondée avec une puissance de 23 kW. Cette augmentation atteint 197% avec une puissance incidente de 28 kW, soit un gain de 48% entre 23 et 28 kW.

- Performances:

- 1,3 kg d'eau extraite/heure/kW avec 23 kW,
- 1,6 kg d'eau extraite/heure/kW avec 28 kW.

- Granulés-Comprimés:

Les meilleurs résultats de compression ont été obtenus avec le lot le moins granulé, pour lequel la coulabilité est nulle mais sans incidence sur la dispersion des masses unitaires des comprimés qui reste tout à fait convenable. Mais un produit de granulométrie trop importante, de coulabilité satisfaisante, donne des comprimés de dureté et de cohésion médiocres (cf essai 01). Il s'avère donc que, pour ce produit, le compromis entre granulation et compression n'est pas aisé à mettre en oeuvre.

GRAIN NEUTRE N°1

| RESULTATS | | 10.289.90 | 11.289.90 | 12.291.90 | 01.185.89 | Essai n° 1 | |
|--------------------------------------|--|-------------|------------------|-------------|--------------|------------------------|--------------------|
| ESSAIS | | T.S. 1000 | T.S 1000 | T.S 1000 | SPECTRUM 400 | SPECTRUM 1200 | |
| APPAREILS | | | | | | | |
| PUISSANCE micro-ondes | | 22 | 23 | 23 | 12 | 27 | |
| Kg / lot | | 400 | 400 | 400 | 135 | 400 | |
| p.cent MOUILLAGE | | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | |
| S E C H A G E | Temp. produit °C | 65 | 65 | 61 | - | 46 | |
| | Vitesse turbine tpm | 6 | 6 | 1' à 6 /4' | - | 15" à 10/4' | |
| | Durée mn | 80 | 80 | 70 | 50 | 126* dt 65 sous M.O | |
| | Quant. d'eau (Kg/h extraite)Kg/h/Kw | 38,7 1,8 | 38,1 1,7 | 44,6 1,9 | 21,2 1,8 | 25,1 0,9 | |
| G R A N U L E S | Humid.Relative % | 1,1 | 1,3 | 1 | 0,9 | 0,82 | |
| | Densité apr. tassement | | | | | 0,95 | |
| | Aptitude au tassage (V10 - V500) | | | | | 12 | |
| | Écoulement | | Pas de résultats | | | | 3,9 |
| | Granulo- métrie (< 90µm (90µm < 250µm) ≥ 250µm | | | | | | 37 28,8 34,2 |

GRAIN NEUTRE N°2

| ESSAIS | | 10.291.90 | 02.185.89 | 03.189.91 |
|--------------------------------------|--|------------|--------------|--------------------|
| RESULTATS | | | | |
| APPAREILS | | T.S. 1 000 | SPECTRUM 400 | SPECTRUM 1200 |
| PUISSANCE micro-ondes Kw | | 23 | 12 | 27 |
| Kg / Lot | | 400 | 135 | 400 |
| p.cent MOUILLAGE | | 20 | 20 | 20 |
| S E C H A G E | Temp. produit °C | 60 | 40 | 50 |
| | Vitesse turbine tpm | 6 | Intermittent | Intermittent |
| | Durée mn | 90 | 76 | 102 |
| | Quant. d'eau (Kg/h extraite)Kg/h/Kw | 52 2,3 | 19,0 1,6 | 45,1 1,7 |
| G R A N U L E S | Humid.Relative % | 0,5 | 2,2 | 1,2 |
| | Densité apr. tassement | | | 0,95 |
| | Aptitude au tassage (V10 - V500) | non | non | 10 |
| | Ecoulement | réalisés | réalisés | 3,7 |
| | Granulo-) métrie (90µm≤<250µm)) ≥ 250µm | | | 22,5 13 64,5 |

PRODUIT H

| RESULTATS | | ESSAIS | 9586 | 01.302.90 | 02.302.91 | 03.122.91 |
|---|---|--------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| APPAREILS | | | T.S.I 1000 | T.S.I 1000 | T.S.I 1000 | T.S.I. 1000 |
| PUISSANCE micro-ondes Kw | | | sans | 23 | 23 | 28 |
| Kg / lot | | | 540 | 300 | 400 | 480 |
| p.cent MOUILLAGE | | | 10 | 18,5 | 15 | 15 |
| S E C H A G E | Temp. produit °C | | 74 | 72 | 71 | 61 |
| | Vitesse turbine tpm | | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | Durée mn | | 245 | 85 | 110 | 80 |
| | Quant. d'eau (Kg/h extraite)Kg/h/Kw | | 15,5 - | 34,1 1,5 | 28,1 1,2 | 46,1 1,6 |
| G R A N U L E S | Humid.Relative % | | 1,7 | 2,38 | 2,1 | 2,2 |
| | Densité apr. tassement | | 1,16 | 1,25 | 1,02 | non |
| | Aptitude au tassage (V10 - V500) | | 14 | 4 | 28 | réalisés |
| | Ecoulement | | - | 3,9 | nul | |
| | Granulo-) métrie (90µm<250µm) ≥ 250µm | | 21,9 15,4 62,7 | 17,8 7,4 74,8 | 41,8 13,1 45,1 | |
| C O M P R I M E S | Masse moyenne mg | | | 1200 | 1200 | |
| | Dispers.de masse % | | - | 0,85 | 0,675 | non |
| | Epaisseur mm | | 4,1 | 3,7 | 4,2 | réalisés |
| | Dureté Kp | | 7 à 9 | 4 à 5 | 10 à 11 | |
| | Friabilité % | | 1,34 | 1,79 | 0,29 | |
| | Clivage nb de comprimés cassés | | 2/10 | 10/10 | 0/10 | |

III. CONCLUSIONS

Pour l'ensemble des produits testés, les trois appareils pilotes micro-ondés, Turbo-Sphère 100, Spectrum 65 et Vactron 75, possèdent des performances tout à fait comparables, respectivement 1,4 , 1,5 et 1,25 en moyenne. Il semble donc que les puissances micro-ondes très différentes de chaque installation soient bien adaptées aux charges de produit mises en oeuvre.

Quant aux caractéristiques des granulés obtenus, elles révèlent une qualité moindre des produits traités en Vactron 75, avec notamment, une granulométrie beaucoup plus fine que celles obtenues dans les autres appareils micro-ondés ainsi que dans la Turbo-Sphère classique. Malheureusement, le peu de résultats de compression à notre disposition ne nous permettent pas d'appréhender les conséquences de ces propriétés sur la qualité des comprimés.

Du fait de la diversité des produits et des charges mis en oeuvre dans les appareils industriels, nous ne sommes pas en mesure de conclure de façon précise quant aux résultats des essais réalisés. Toutefois, l'ensemble des performances calculées nous amène à une moyenne de:

- 1,8 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TS avec 22 kW
- 1,7 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TS avec 23 kW
- 1,6 kg d'eau extraite/heure/kW pour la TS avec 28 kW
- 1,8 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Spectrum 400
- 1,7 kg d'eau extraite/heure/kW pour le Spectrum 1200

soient des résultats tout à fait similaires.

Si l'on considère les essais réalisés en Turbo-Sphère 1000 avec le grain neutre n01, on observe une augmentation de la vitesse de séchage de 6,8% entre une puissance micro-onde incidente de 22 et 23 kW. Les résultats obtenus pour le produit H nous amène à une valeur de 48% pour des puissances de 23 et 28 kW. Il est donc permis d'envisager qu'une augmentation plus importante de la puissance incidente, comme c'est le cas pour le futur Vactron 1200 qui sera équipé de 36 kW, pourrait conduire à un gain de temps non négligeable. De plus, elle devrait permettre de faciliter l'adaptation de l'opération de séchage en fonction du produit et de son comportement vis-à-vis du rayonnement.

CONCLUSION

Avant d'énoncer les conclusions de l'ensemble de ces résultats, il serait bon de rappeler les objectifs du séchage par micro-ondes:

1. Diminuer le temps de séchage donc accroître la productivité,
2. Améliorer la qualité des granulés, et notamment, leur coulabilité, ainsi que celle des produits finis,
3. Démontrer l'inocuité des micro-ondes sur les principes actifs et sur la stabilité des produits dans le temps.

La diversité des produits testés, tant en leurs formes qu'en leurs compositions, a permis de montrer que l'augmentation de la vitesse de séchage, attribuée aux micro-ondes, a atteint des valeurs de 32 à 211%, soit, en moyenne une augmentation de 100% environ pour la Turbo-Sphère 100 litres et de 197% pour la Turbo-Sphère 1000 litres équipée de 28 kW de puissance hyperfréquence.

L'amélioration de la qualité des granulés n'est pas, à ce stade, évidente mais, les résultats obtenus pour l'ensemble des produits sont encourageants, du moins si l'on envisage une adaptation du process de granulation dans sa totalité.

Quant à l'inocuité des micro-ondes sur les produits, et notamment leurs principes actifs, elle a été démontrée, au vu de la conformité de tous les résultats analytiques. La stabilité, en bonne voie pour le produit J, semble assurée pour l'ensemble des produits.

L'étude réalisée sur les excipients a permis de mettre l'accent sur le bénéfice que pourrait apporter une mesure de la permittivité ainsi que des pertes diélectriques des mélanges testés, afin de mieux appréhender leurs comportements, et notamment la fin du séchage, vis-à-vis des micro-ondes.

La comparaison des différents Mélangeurs-Granulateurs-Sécheurs micro-ondés a montré que la Turbo-Sphère est tout à fait compétitive sur le marché de ces appareils, mais il semble bénéfique de lui apporter une puissance micro-onde incidente plus importante, afin d'étendre l'éventail de ses possibilités.

A la suite de ces résultats, il a été accepté par la Direction Technique de Rhône-Poulenc Rorer, l'investissement pour l'équipement micro-onde de 36 kW, d'une Turbo-Sphère de 1000 litres existante au sein du groupe.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Publication Thomson C.S.F
Division Tubes Electroniques
Magnétron TH 3094
Sept. 1980 (Notice 4804)
- (2) Publication Thomson C.S.F.
Division Tubes Electroniques
Applications Industrielles des Micro-ondes
Juin 1980 (Réf. APH 6211)
- (3) BABILLON C.
Emetteurs radioélectriques
Tech. Ing. Electron.
E 7700, Mars 1979
- (4) JORDAN E., BALMAIN K.
Electromagnetic waves and radiating systems
2nd Ed. Englewood Cliffs (New Jersey)
Prentice-Hall inc., 1968
- (5) KASHYAP S.
Emissions from ISH sources
J. Microw. Power, 18 , n02, 1983, pp.153-161
- (6) COPSON D.
Design and development of microwave freeze-dryers
In: COPSON D. Microwave heating, 2nd Edition
Wesport, AVI Publishing Co, 1975, pp.117-139
- (7) ARCHIERI C.
Déshydratation par micro-ondes
Evaporation sous vide
Sublimation sous vide
Bios., 8 , n01, 1977, pp.10-21
- (8) VACHET F.
Rayonnement hyperfréquence, micro-ondes, infra-rouge
Propriétés - Technologies - Applications
Nov. 1981
- (9) HASTED J.
Aqueous Dielectrics
London, Chapman and Hall, 1973
- (10) Journée de Formation: Micro-ondes, Matériaux, Informa-
tion, Séchage et déshydratation, Principes et Applica-
tions
Bourg-la-Reine, Mars 1991
- (11) WESTPHAL W., SILS A.
Dielectric constant and loss data
Technical Report. AFML-TR-72-39
Dayton, 1972

- (12) PRIOU A.
Interactions avec la matière vivante, applications thérapeutiques et au diagnostic, approche des mécanismes des effets biologiques des ondes électromagnétiques.
Thèse de Doctorat d'Etat
Toulouse, Univ. Paul Sabatier, 1981, Chap.III
- (13) CHOU C., GUY A.
Absorption of microwave energy by muscle models and by birds of differing mass geometry.
J. Microw. Power, 20 , N02, 1985, pp.75-84
- (14) SPIEGEL R.
A review of numerical models for predicting the energy disposition and resultant thermal response of human exposed to electromagnetics fields.
IEEE MTT, 32 , N08, 1984, pp.730-746
- (15) KRASZEWSKY A., STUCHLY M. et S.,
HARTGROVE G., ADAMSKY D.
Specific absorption rate distribution in a full-scale model of man at 350 MHz.
IEEE MTT, 32 , N08, 1984, pp.779-783
- (16) BORUP D., GANDHY O.
Calculation of high-resolution SAR distributions in biological bodies using FFT algorithm and conjugate gradient method.
IEEE Trans. Microw. Theory Tech.
MTT, 33 , N05, 1985
- (17) MICHAELSON S.
The Tri-service Program
a tribute to George M. Knauf, USAF (MC)
IEEE Trans. Microw. Theory Tech.
MTT, 19 , N02, 1971, pp.131-146
- (18) WEBB S., BOOTH A.
Absorption of microwaves by micro-organisms
Nature, 222 , N05199, 1979, pp.1199-1200
- (19) MAC REE D.
Soviet and Eastern European research on biological effects of microwave radiation.
Proc. IEEE, 68 , N01, 1980, pp.84-91
- (20) BUDD R.
Can microwave, radiofrequency radiation burns be distinguished from conventional burns ?
J. Microw. Power, 20 , N01, 1985, pp.9-11
- (21) MICHAELSON S., THOMSON R., HOWLAND L.
Biological effects of microwave exposure.
Final Report RADC-TR-67-461, 1967

- (22) FLECK M.
Microwave oven burn.
Bull. New-York Acad. Med., 59 , N03, 1983, pp.313-317
- (23) DAILY L., WAKIM K., HERRICK J., PARKHILL E.
Effects of microwave diathermy in eye.
Am. J. Physiol., N0155, 1948, p.482
- (24) KRAMAR P., EMERY A., GUY A., LIN J.
The ocular effects of microwaves on hypothermic rabbits
Proceedings of a conference
Ann. New-York Acad. Sci., 247 , 1975, pp.155-165
- (25) COGAN D., FLICKER S., LUBIN M., DONALSON D., HARDY H.
Cataracts and ultra-high frequency radiation.
Arch. Ind. Health, 18 , 1958, pp.299-302
- (26) KRAMAR P., HARRIS C., EMERY A., GUY A.
Acute microwave irradiation and cataract formation in rabbits and monkeys.
J. Microw. Power, 13 , N03, 1978, pp.239-249
- (27) ZARET M., EISENBUD M.
Preliminary results of studies of the lenticular effects of microwaves among exposed personnel.
New-York, Plenum Press, 1961, RADC-TR-60-180, p.293
- (28) CLEARY S., PASTERNAK B.
Lenticular changes in microwave workers.
Arch. Environ. Health, 12 , 1966, pp.23-29
- (29) GANDHY O., RIAZY A.
Absorption of millimeter waves by human beings and its biological implications.
IEEE MTT, 34 , N02, 1986, pp.228-235
- (30) MICHAELSON S.
Cutaneous perception of microwaves.
J. Microw. Power, 7 , N02, 1972, pp.67-73
- (31) HARDY J.
Temperature measurement and control in science and industry, 3rd part.
New-York, Rheinhold Publisher, 1963, p.191
- (32) COOK H.
The pain threshold for microwave and infrared radiation
J. Microw. Power, 118 , 1952, pp.1-11
- (33) FREY A.
Auditory system response to radio-frequency energy.
Aerosp. Med., 32 , 1961, pp.1440-1442

- (34) FREY A.
Biological function as influenced by low power modulated RF energy.
IEEE Trans. Microw. Theory Tech. MTT, 19 , N02, 1971, pp.153-164
- (35) LU S., LEBDA N., MICHAELSON S., PETTIT S., RIVERA D.
Thermal and endocrinological effects of protected irradiation of rats by 2450 MHz microwaves.
Radio. Sci., 12 , N06, 1977, pp.147-156
- (36) PARKER L.
Thyroid suppression and adrenomedullary activation by low intensity microwave radiation.
Am. J. Physiol., N0224, 1973, pp.1388-1390
- (37) ROSENTHAL D., BEERING S.
Hypogonadism after microwave radiation.
J. Am. Med. Assoc., 205 , N04, 1968, pp.105-108
- (38) RUGH R., Mc MANAWAY M.
Are mouse fetuses uniformly sensitive to microwave radiation ?
Teratol., 13 , 1977, Abstract., pp.34A-35A
- (39) O'CONNOR M.
Mammalian teratogenesis and radio-frequency fields.
Proc. IEEE, 68 , N01, 1980, pp.56-60
- (40) THUERY J.
Les micro-ondes et leurs effets sur la matière.
2ème édition
Ed. Lavoisier
- (41) LEO J., RICHARD P.
Microwave technology. Fad or the future ?
Pharmaceutical Technology International, May 1990
- (42) L'ère des micro-ondes.
Chimie Magazine, Déc. 1989
- (43) ESSAYEM F.
Séchage sous micro-ondes en Turbo-Sphère.
Société MORITZ, Chatou
- (44) GAILLARD C., CHULIA D., JEANNIN C., OZIL P.
Microwave high speed mixer and optimization of the granulation process.
4th World Congress of Chemical Engineering
Karlsruhe, Juin 1991

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE 1 : LES MICRO-ONDES | 2 |
| I. LE DOMAINE DES MICRO-ONDES | 2 |
| II. INSTALLATION | 2 |
| I.1 Les sources micro-ondes | 2 |
| I.1.1 Le magnétron..... | 4 |
| I.1.2 Klystron et TOP..... | 7 |
| I.2 Les guides d'ondes | 9 |
| I.3 Les applicateurs | 10 |
| I.3.1 Définition..... | 10 |
| I.3.2 Contraintes de conception..... | 11 |
| - Energie réfléchie..... | 11 |
| - Homogénéité du champ..... | 11 |
| - Blindage et sécurité..... | 12 |
| - Matériaux..... | 15 |
| - Arcs électriques..... | 15 |
| - Contraintes d'environnement..... | 16 |
| III. LES MICRO-ONDES ET LA MATIERE | 17 |
| III.1 Onde électromagnétique | 17 |
| III.2 Diélectrique et permittivité | 19 |
| III.3 Polarisation diélectrique | 21 |
| III.3.1 La polarisation par charge d'espace...22 | |
| III.3.2 La polarisation par orientation dipolaire..... | 22 |
| III.3.3 La polarisation ionique..... | 22 |
| III.3.4 La polarisation électronique..... | 22 |
| III.4 Origine et expression des pertes aux hyperfréquences | 22 |

| | | |
|--------|---|----|
| III.5 | Energie absorbée et facteur de pertes | 24 |
| III.6 | Réflexion et transmission de l'énergie Exemples d'interfaces | 25 |
| III.7 | Profondeur de pénétration des ondes | 26 |
| | - Milieu sans pertes..... | 26 |
| | - Milieu avec pertes de conduction..... | 27 |
| | - Milieu avec pertes diélectriques..... | 27 |
| III.8 | Atténuation de l'onde | 28 |
| III.9 | Relaxation diélectrique | 28 |
| III.10 | Milieux de propagation | 30 |
| | III.10.1 Milieux polaires et non polaires.... | 31 |
| | III.10.2 Divers types de diélectriques..... | 31 |
| | - Diélectriques à faibles pertes.... | 31 |
| | - Eau et diélectriques aqueux..... | 31 |
| | - Diélectriques solides..... | 33 |
| | - Gaz..... | 34 |
| | - Mélanges de diélectriques..... | 34 |
| | - Solutions salines..... | 35 |
| | - Polymères..... | 35 |
| | - Constituants biologiques..... | 36 |
| IV. | INTERACTIONS DES MICRO-ONDES AVEC L'ORGANISME | 37 |
| IV.1 | Intéractions thermiques et thermorégulation | 37 |
| IV.2 | Effets biologiques | 40 |
| | IV.2.1 Cellules et microorganismes..... | 40 |
| | IV.2.2 Sang et hématopoïèse..... | 41 |
| | IV.2.3 Lésions et cataractes..... | 41 |
| | IV.2.4 Système nerveux..... | 43 |
| | IV.2.5 Perception cutanée..... | 43 |
| | IV.2.6 Perception auditive..... | 44 |
| | IV.2.7 Système endocrinien..... | 45 |
| | IV.2.8 Effets sur la croissance..... | 46 |

| | |
|--|----|
| V. LES MICRO-ONDES ET LEURS APPLICATIONS INDUSTRIELLES .. | 46 |
| V.1 Industrie agro-alimentaire | 47 |
| V.1.1 Cuisson..... | 47 |
| - Mécanisme..... | 47 |
| - Produits animaux..... | 47 |
| - Produits végétaux..... | 48 |
| - Boulangerie..... | 49 |
| V.1.2 Réchauffage..... | 49 |
| V.1.3 Décongélation..... | 49 |
| V.1.4 Séchage..... | 50 |
| V.1.5 Conservation..... | 50 |
| V.1.6 Divers..... | 51 |
| V.2 Industrie du bois et du papier | 53 |
| V.2.1 Séchage du bois et contreplaqué..... | 53 |
| V.2.2 Séchage des papiers et cartons..... | 53 |
| V.2.3 Séchage d'encres d'imprimerie..... | 53 |
| V.3 Industrie textile | 54 |
| V.3.1 Séchage de mèches et fils textiles..... | 54 |
| V.3.2 Séchage de teintures et d'apprêts..... | 54 |
| V.3.3 Séchage de tapis tuftés..... | 54 |
| V.3.4 Séchage du cuir..... | 55 |
| V.4 Batiment et travaux publics | 55 |
| V.4.1 Séchage du plâtre..... | 55 |
| V.4.2 Prise rapide du béton..... | 55 |
| V.4.3 Fragilisation de roches et bétons..... | 55 |
| V.4.4 Réfection des joints d'autoroute..... | 55 |
| V.4.5 Réchauffement des sols gelés..... | 56 |
| V.5 Industries minière et pétrolière | 56 |
| V.5.1 Purification du charbon..... | 56 |

| | |
|---|----|
| V.5.2 Fusion du pétrole et des schistes bitumeux.. | 56 |
| V.6 Fonderie | 57 |
| V.6.1 Séchage des moules..... | 57 |
| V.6.2 Décirage des moules..... | 57 |
| V.6.3 Durcissement des noyaux..... | 57 |
| V.7 Industrie du caoutchouc | 57 |
| V.7.1 Vulcanisation..... | 58 |
| V.7.2 Dévulcanisation..... | 58 |
| V.8 Industrie du plastique | 59 |
| V.8.1 Réticulation UHF des résines thermo- durcissables..... | 59 |
| V.8.2 Polymérisation des thermoplastiques..... | 60 |
| V.9 Industrie pharmaceutique | 60 |
| V.10 Applications diverses | 62 |
| V.10.1 Séchage de pellicules photographiques et de bandes magnétiques..... | 62 |
| V.10.2 Séchage du tabac..... | 62 |
| V.10.3 Régénération des zéolithes..... | 62 |
| V.10.4 Frittage de ferrites et de céramiques..... | 63 |
| V.10.5 Emulsification..... | 63 |
| V.10.6 Traitement des déchets radioactifs..... | 63 |
| V.11 Applications médicales | 64 |
| V.11.1 Hyperthermie antitumorale..... | 64 |
| - Mode d'action..... | 64 |
| - Appicateurs..... | 65 |
| - Résultats cliniques..... | 66 |
| V.11.2 Antigénicité..... | 66 |
| V.11.3 Défenses immunitaires..... | 66 |
| V.11.4 Divers..... | 67 |

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE 2 : SECHAGE EN TURBO-SPHERE PAR LES MICRO-ONDES | 68 |
| I. DESCRIPTION DE L'INSTALLATION D'UNE TURBO-SPHERE INCLINEE : TSI 100 LITRES | 68 |
| I.1 Enceinte | 69 |
| I.2 Equipement micro-ondes | 71 |
| II. NECESSITE D'UN CHAUFFAGE MIXTE | 72 |
| III. LES DIFFERENTES PHASES DU SECHAGE | 77 |
| IV. DETERMINATION DE LA FIN DU SECHAGE | 78 |
| V. PARAMETRES INFLUENCANT LE TEMPS DE SECHAGE | 79 |
| V.1 Influence de la nature du produit | 79 |
| V.2 Influence de la puissance micro-onde | 79 |
| V.3 Influence de la charge | 82 |
| V.4 Influence du vide | 82 |
| V.5 Influence de l'agitation | 82 |
| V.6 Influence de la quantité de mouillage | 82 |
| VI. CONCLUSION | 83 |
| CHAPITRE 3 : ETUDE DE PRODUITS RHONE-POULENC RORER | 84 |
| I. PROTOCOLE D'ESSAI POUR CHAQUE PRODUIT | 84 |
| II. TECHNIQUES D'EVALUATION DU GRAIN ET DES COMPRIMES | 85 |
| II.1 Analyse granulométrique | 85 |
| II.2 Mesure du temps d'écoulement | 86 |

| | |
|---|-----|
| II.3 Aptitude au tassement et mesure des densités | 86 |
| II.4 Mesure de l'humidité résiduelle | 86 |
| II.5 Aptitude à la compression: extensométrie | 87 |
| II.6 Mesure de la masse unitaire des comprimés | 88 |
| II.7 Mesure de l'épaisseur des comprimés | 88 |
| II.8 Mesure de la friabilité et du clivage des comprimés | 88 |
| II.9 Mesure de la dureté des comprimés | 88 |
| II.10 Mesure du temps de désagregation des comprimés | 88 |
| III. RESULTATS | 89 |
| III.1 Produits traités | 89 |
| - Grain neutre N01 | 90 |
| - Grain neutre N02 | 95 |
| - Produit A | 100 |
| - Produit B | 104 |
| - Produit C | 108 |
| - Produit D | 112 |
| - Produit E | 118 |
| - Produit F | 124 |
| - Produit G | 130 |
| - Produit H | 136 |
| III.2 Suivi de stabilité | 142 |
| III.2.1 Produits actuellement en stabilité | 142 |
| III.2.2 Principales échéances | 142 |
| III.2.3 Résultats des déterminations effectuées au temps 0 de la stabilité | 142 |
| III.2.4 Résultats de stabilité pour un produit J micro-ondé placé en conservation depuis le 6/12/89 | 142 |
| IV. CONCLUSIONS | 171 |

**CHAPITRE 4 : ETUDE DE QUELQUES
EXCIPIENTS UTILISES
EN GRANULATION HUMIDE .175**

| | |
|---|------------|
| I. PROTOCOLE D'ESSAI POUR CHAQUE PRODUIT | 175 |
| II. RESULTATS | 175 |
| II.1 Lactose ou sucre de lait | 175 |
| - Résultats..... | 176 |
| - Conclusions..... | 176 |
| II.2 Phosphate dicalcique | 176 |
| - Résultats..... | 176 |
| - Conclusions..... | 176 |
| II.3 Cellulose microcristalline (Avicel PH 101) | 177 |
| - Résultats..... | 177 |
| - Conclusions..... | 177 |
| III. CONCLUSION | 184 |

**CHAPITRE 5 : COMPARAISON DE M.G.S.
MICRO-ONDES PILOTES
ET INDUSTRIELS**185

| | |
|---|------------|
| I. M.G.S. PILOTES | 185 |
| I.1 Produit : grain neutre n01 | 185 |
| - Résultats..... | 185 |
| - Conclusions..... | 185 |
| I.2 Produit : grain neutre n02 | 185 |
| - Résultats..... | 185 |
| - Conclusions..... | 185 |
| I.3 Produit H | 186 |
| - Résultats..... | 186 |
| - Conclusions..... | 186 |

| | |
|--|-----|
| II. M.G.S. INDUSTRIELS | 190 |
| II.1 Produit : grain neutre n01 | 190 |
| - Résultats..... | 190 |
| - Conclusions..... | 190 |
| II.2 Produit : grain neutre n02 | 190 |
| - Résultats..... | 190 |
| - Conclusions..... | 190 |
| II.3 Produit H | 191 |
| - Résultats..... | 191 |
| - Conclusions..... | 191 |
| | |
| III. CONCLUSIONS | 195 |
| | |
| CONCLUSION | 196 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 197 |
| | |
| TABLE DES MATIERES | 201 |

GOUA (Nathalie). — Etude de l'apport des micro-ondes pour le séchage en turbo-sphère. — 208 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1992).

RESUME :

Le séchage de granulés humides, intermédiaires fréquents dans la fabrication des comprimés, pose de réels problèmes du fait de la durée de cette opération et du traumatisme subi par les grains dans la turbo-sphère, mélangeur - granulateur - sécheur rapide.

Les micro-ondes, de part leur mode d'action et leur facilité de mise en œuvre, offrent dans ce domaine de nouvelles perspectives et les applications industrielles utilisant cette technologie sont en plein essort dans le secteur pharmaceutique.

Par la comparaison de produits séchés avec et sans micro-ondes, cette étude met en évidence l'intérêt de ce nouveau mode de séchage, tant en terme de productivité que de qualité.

MOTS CLES :

- Micro-ondes.
- Turbo-sphère.
- Séchage.
- Granulation.

JURY : Président : Monsieur LEFORT DES YLOUSES D., Professeur.
Juges : Madame CHULIA D., Professeur.
Monsieur LALY J.-L., Pharmacien.
Monsieur LOMBARDI R., Pharmacien.