

FORMULATION DES SOLIDES DIVISÉS

Des procédés aux propriétés d'usage

COORDONNÉ PAR LÉA METLAS-KOMUNJER

Formulation des solides divisés

Des procédés aux propriétés d'usage

• nanoparticules • poudres • dispersions • milieux granulaires •

Ouvrage coordonné par
Léa Metlas- Komunjer



17 avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

ISBN : 978-2-7598-0367-5

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2009

Préface

La matière solide divisée, très présente dans la nature mais aussi dans plusieurs domaines de la vie de tous les jours, connaît bien des particularités dans son comportement : plutôt similaire aux liquides dans son écoulement, elle peut devenir « très solide » après un stockage prolongé ou inadapté... Les industriels et les scientifiques s'intéressent depuis très longtemps à la physicochimie des formulations comportant des poudres ou leurs mélanges et aux interactions des particules avec leur environnement.

Les 12es Journées du Groupe Formulation de la Société Française de Chimie (redevue récemment Société Chimique de France), organisées conjointement avec les groupes thématiques « Procédés de Formulation » et « Solides Divisés » de la Société Française de Génie des Procédés, ont eu pour but de réunir les deux communautés avec pour objectif de faire un point sur les connaissances actuelles et de favoriser les échanges entre chercheurs, équipementiers et industriels.

Les Journées ont rassemblé 86 participants, dont 30% d'industriels. Il est à noter la présence de nombreux étudiants en thèse et d'un groupe d'étudiants en Master Formulation de Lyon. Les 16 conférences invitées, dont la moitié ont été présentées par des industriels ont donné lieu à de très intéressantes discussions pendant les séances et lors des pauses. La moitié des conférenciers était des femmes, un fait suffisamment rare dans les sciences dures pour mériter d'être souligné. Les étudiants et les jeunes chercheurs n'ont pas hésité à poser de nombreuses questions, souvent très pertinentes. Les conférences invitées étaient complétées par une séance de communications par affiches et par une exposition de matériel analytique et d'appareillage à l'échelle laboratoire impliquant 8 Sociétés.

Je tiens à remercier mes collègues du Département de Génie des Procédés, en particulier Isabelle Pezron et Pierre Guigon, pour leur soutien et l'aide apportée pendant la préparation de ces Journées. Leur expérience et leur connaissance de ce petit monde qui sait « faire parler la poudre » ont beaucoup contribué à la composition du programme et à sa réalisation.

Léa METLAS-KOMUNJER, Professeur
Université de Technologie de Compiègne

Sommaire

Préface Léa METLAS-KOMUNJER.....	3
I : Nanoparticules	
Procédés de génération de nanoparticules par cristallisation sphérique Béatrice BISCANS.....	5
II : Poudres	
Caractérisation de la surface et morphologie des poudres Marc AIRIAU.....	15
Séchage par atomisation des suspensions concentrées de carbonate de calcium Anne DUSANTER, Kashiar SALEH, Pierre GUIGON.....	33
Effet des paramètres thermodynamiques et opératoires sur la granulation humide à fort taux de cisaillement Mohammed BENALI, Vincent GERBAUD, Mehrdji HEMATI	42
L'eau en poudre Laurent FORNY, Kashiar SALEH, Isabelle PEZRON.....	53
Modifications des propriétés des poudres par enrobage à sec dans un mélangeur Cyclomix Yamina OUABBAS, Laurence GALET, Séverine PATRY, Laurent DEVRIENT, Philippe ACCART, Christine ROLLAND, Alain CHAMAYOU, Michel BARON, John A. DODDS, Philippe GROSSEAU, Bernard GUILHOT, Gérard THOMAS.....	64
Formulations pour la mise en œuvre des céramiques Cécile PAGNOUX.....	75
Mesurer l'uniformité du mélange dans les comprimés pharmaceutiques par l'imagerie chimique en proche infrarouge Michel TERRAY.....	83
III : Dispersions	
La génération de solides divisés par voie supercritique : principes de base, considérations sur l'état d'avancement des recherches Elisabeth RODIER, Jean-Jacques LETOURNEAU, Jacques FAGES.....	90

Caractérisation d'émulsions eau-dans-huile stabilisées avec des particules hydrophobes : comparaison avec des émulsifiants tensioactifs
Audrey DRELICH, Linda SACCA, François GOMEZ, Isabelle PEZRON,
Danièle CLAUSSE.....106

Intérêt de la DSC pour la formulation de fluides de forage à base d'huile
Christine DALMAZZONE, Annie AUDIBERT-HAYET.....116

Une nouvelle approche pour l'évaluation de l'inhibition des argiles par les fluides de forage
Mohamed KHODJA, Jean Paul CANSELIER, Faïza BERGAYA,
Malika KHODJA-SABER.....128

IV : Milieux granulaires

Rhéologie des milieux granulaires denses vibrés
Philippe MARCHAL, Nadia SMIRANI, Lionel CHOPLIN.....139

Index des sujets.....153

Les Cahiers de Formulation : sommaires des volumes précédents.....157

Procédés de génération de nanoparticules par cristallisation sphérique

Béatrice BISCANS

Laboratoire de Génie Chimique UMR CNRS 5503, 5 rue Paulin Talabot
31106 Toulouse Cedex 01, France

RESUMÉ :

Les nanoparticules ouvrent des potentialités d'application dans de nombreux secteurs industriels (chimie, cosmétique, pharmacie...) et permettent d'envisager de façon réaliste de nouveaux matériaux aux fonctionnalités plus performantes voire innovantes. C'est à travers l'interaction procédé/produit que sont gérées ces propriétés. Le problème majeur pour l'industrialisation des procédés d'élaboration de ces nanoparticules est leur extrapolation à partir de l'échelle du laboratoire. En effet, les modèles classiques de description des cinétiques, des transferts et du transport de ces particules ultrafines doivent être adaptés pour prendre en compte les couplages multiéchelles des phénomènes mis en jeu. Parmi les procédés permettant d'envisager un contrôle de la structure et de la texture des particules à l'échelle locale, la cristallisation sphérique offre des potentialités intéressantes. Il s'agit d'une cristallisation en milieu confiné, dans une gouttelette contenant le soluté à cristalliser. Des exemples de cristallisation sphérique de principes actifs pharmaceutiques seront présentés dans cet article. L'utilisation de ces techniques, implique la mise en place d'une méthodologie de sélection des solvants et des agents liants en relation avec leurs propriétés physico-chimiques et leurs interactions avec le principe actif d'une part et le contrôle de l'hydrodynamique locale d'autre part.

MOTS-CLÉS :

Procédé de cristallisation, nanoparticules, cristallisation sphérique.

1. INTRODUCTION

Dans le secteur pharmaceutique, la majorité des matières premières, (principes actifs, excipients) ainsi que les formes solides finales (comprimés, granules) sont des solides. Ces particules solides ont des propriétés qui dépendent de leur texture et de leur structure. Par exemple, la biodisponibilité et la stabilité de ces formes pharmaceutiques sont intimement liées à la façon dont la poudre est constituée, surtout pour des molécules faiblement solubles. Ainsi, non seulement des formes polymorphes différentes peuvent conduire à des propriétés différentes, mais ces effets peuvent également provenir de variations de taille, de morphologie ou de surface spécifique. C'est pourquoi, au cours du procédé d'élaboration, la qualité des solides divisés doit être bâtie en fonction de l'utilisation future. Dans le domaine de taille submicronique, les nanoparticules de principe actif, par leurs propriétés uniques sont de plus en plus recherchées et entrent désormais dans l'élaboration de médicaments. Afin d'illustrer la méthodologie utilisée dans la phase de génération de ces nanoparticules, le cas de la cristallisation d'un principe actif pharmaceutique est développé.

2. PROPRIETES DES NANOPARTICULES

La plupart des auteurs utilise le terme « nanoparticules » pour désigner des particules dont le diamètre est inférieur à 100 nm (ou 0,1 μm) si elles sont considérées de forme sphérique. Selon ISO (2004)[1] une nanoparticule est une particule avec un diamètre suffisamment petit pour que les propriétés physiques et chimiques diffèrent de façon mesurable de celles des matériaux de plus grande dimension. Les propriétés des nanostructures sont donc plus directement reliées à celles des molécules individuelles qu'à celles du matériau en vrac. Cette situation conduit à des propriétés uniques des nanoparticules. Les principes de la chimie et de la physique classique des matériaux solides doivent être remplacés par des approches quantiques, basées sur les probabilités ou chaque atome, chaque molécule assume un rôle important et où les interactions entre ces derniers représentent un enjeu majeur par rapport au comportement de l'ensemble. Les paramètres à prendre en compte ne sont donc plus les paramètres mécaniques classiques des solides mais les dimensions moléculaires individuelles et les interactions qui déterminent l'arrangement, la stabilité, la flexibilité et la fonction des nanostructures.

Les changements de propriétés observés pour les nanoparticules peuvent provenir de deux facteurs principaux : une surface relative par unité de masse beaucoup plus importante et une prédominance des effets quantiques. Le premier facteur est responsable des changements de réactivité qui peuvent s'accroître considérablement tandis que le second observé pour des particules de quelques dizaines de nm, explique les changements au niveau des propriétés optiques, électriques, mécaniques et magnétiques [2]. La figure 1 reporte la fraction d'atomes de surface d'une particule de forme cubique pour différentes valeurs de son arête. Pour une particule de 1 cm^3 de volume le pourcentage d'atomes de surface est de $10^{-5}\%$, pour une particule de 10nm^3 il est de 10% et pour une particule de 1nm^3 il est de 100%.

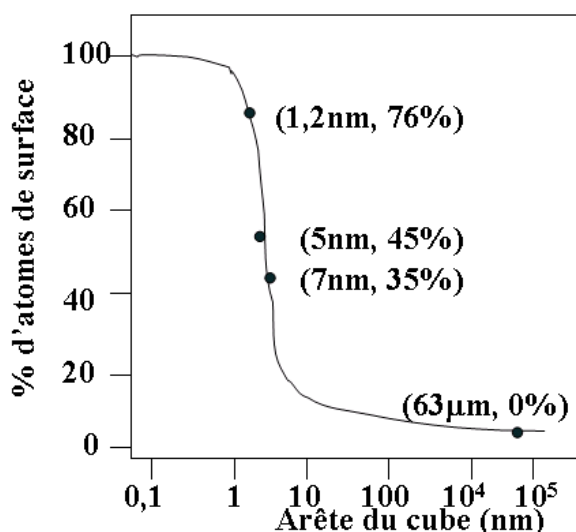


Figure 1 . Pourcentage d'atomes de surface d'une particule de forme cubique en fonction de sa taille

Les nanomatériaux peuvent être classifiés selon les dimensions des nanostructures impliquées. Ainsi, les nanocristaux, les fullérènes, les particules, les précipités, les colloïdes sont nanométriques dans les trois dimensions. Les nanotubes, les dendrimères, les nanofils, les fibres possèdent deux dimensions nanométriques alors

que les dépôts de surface, les films minces et les interfaces ont une seule de leurs dimensions qui soit nanométrique.

3. PROCÉDES DE PRODUCTION DES NANOPARTICULES

Les nanoparticules peuvent être produites selon différentes méthodes. Certaines sont fabriquées à l'aide de procédés mettant en œuvre une méthode ascendante (bottom-up) d'autres sont obtenues par une méthode descendante (top-down). Dans l'approche ascendante, les particules sont construites atome par atome ou molécule par molécule. Il s'agit des procédés par condensation en phase gazeuse, de synthèse par évaporation puis déposition de vapeurs ou de la formation de colloïdes par réaction chimique, de précipitation ou cristallisation à partir d'une solution. Les procédés utilisant l'approche descendante sont principalement mécaniques : broyage (Fig. 2).

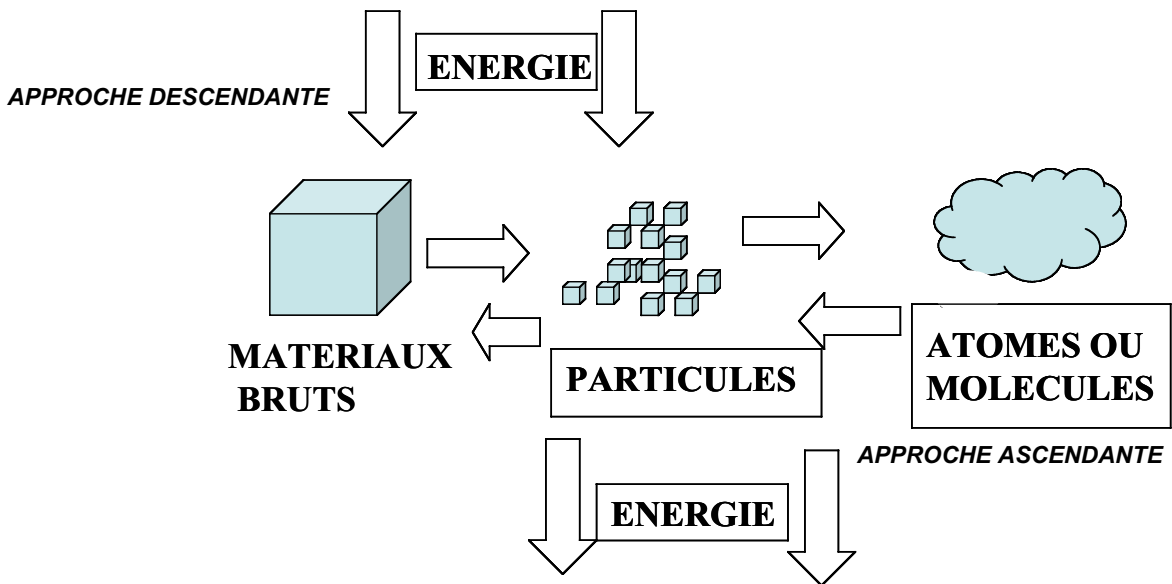


Figure 2. Les deux voies de production de nanoparticules : approche ascendante (addition de molécules) et approche descendante (réduction de taille de particules plus grosses)

Quelle que soit la méthode de production, les nanoparticules obtenues possèdent une énergie de surface énorme, et sont donc thermodynamiquement instables ou métastables. Elles ont tendance à s'agglomérer et offrent un grand potentiel de réactivité. L'un des enjeux majeurs dans les procédés d'élaboration est donc de stabiliser les nanoparticules (empêcher la croissance et l'agglomération). Le procédé de cristallisation sphérique offre des potentialités intéressantes pour stabiliser les nanoparticules en suspension après la phase de nucléation. Ce procédé peut en particulier s'appliquer au cas des produits pharmaceutiques

4. LA CRISTALLISATION SPHERIQUE

La plupart des principes actifs pharmaceutiques sont isolés sous forme solide par cristallisation. Généralement, la cristallisation produit des particules fines (5 à 100 μm) qui peuvent être elles-mêmes des agglomérats de cristaux élémentaires plus fins. Dans la voie classique, ces cristaux ou agglomérats de cristaux sont granulés puis mélangés à des excipients afin de fabriquer des gélules ou comprimés. Ces dernières années, le principe actif est recherché sous forme de cristaux de plus en plus fins (nanoparticules) en suspension ou stabilisées dans des matrices solides de polymères. Ainsi, lorsque les particules élémentaires de principe actif sont des nanoparticules qui forment des agglomérats on parlera d'agglomérats nanostructurés. Lorsque les nanocristaux de principe actif sont piégés dans une matrice sphérique de polymère on obtiendra l'une des formes les plus recherchées pour délivrer le médicament : la microsphère. Les propriétés structurales et texturales de ces formes, ainsi que leur aptitude à relarguer le principe actif lors de leur dissolution dans l'organisme, sont principalement déterminées par la forme et la taille des cristaux à encapsuler ou par la surface spécifique des agglomérats [3].

Dans les années 70, Capes et Kawashima [4-6] suggérèrent de réaliser l'agglomération contrôlée des cristaux fins, non pas dans une étape ultérieure à la cristallisation, mais en même temps que celle-ci. Il s'agit alors de contrôler la génération et l'agglomération des cristaux simultanément, afin d'obtenir des grains aptes à la compression directe. Deux méthodes sont possibles :

- ∞ la première est connue sous le nom d'agglomération sphérique (SA) et consiste à provoquer la cristallisation de fines particules puis à les agglomérer à l'aide de l'addition, dans la suspension, d'un liquide non miscible. Ce liant possède la propriété d'être non miscible avec le solvant initial de cristallisation et de mouiller les cristaux. Ce liant peut alors collecter les cristaux en suspension car il favorise la formation de ponts liquides entre les particules, ponts générés par une pression capillaire négative et la tension interfaciale entre le solide et le liquide. Sous agitation les agglomérats sont sphéronisés et compactés.
- ∞ La deuxième méthode est la cristallisation en quasi-émulsion (ESD) durant laquelle une émulsion est formée par des gouttelettes de solvant contenant le principe actif. La phase continue dans laquelle sont créées ces gouttes est un milieu non-solvant pour ce principe actif mais miscible avec le solvant contenu dans la goutte. Une diffusion à contre-courant des deux solvants (celui contenu dans la gouttelette et celui formant la phase continue) génère la sursaturation nécessaire à la cristallisation du principe actif à l'intérieur des gouttelettes, conduisant ainsi à l'élaboration de grains sphériques.

Ces deux techniques sont connues sous le terme de cristallisation sphérique. Elles sont illustrées sur la figure 3. Leur mise en œuvre conduit à la formation d'agglomérats sphériques de diamètres contrôlés constitués d'une multitude de cristaux [7]. Plus récemment, une méthode (ESD) a été utilisée pour faire de la microencapsulation d'un principe actif. Le principe est le même que pour une cristallisation par quasi-émulsion mais un polymère a été rajouté au système par dissolution dans le solvant contenant déjà le principe actif. Il faut alors gérer une co-cristallisation principe actif-polymère dans les gouttelettes afin de former une matrice [8].

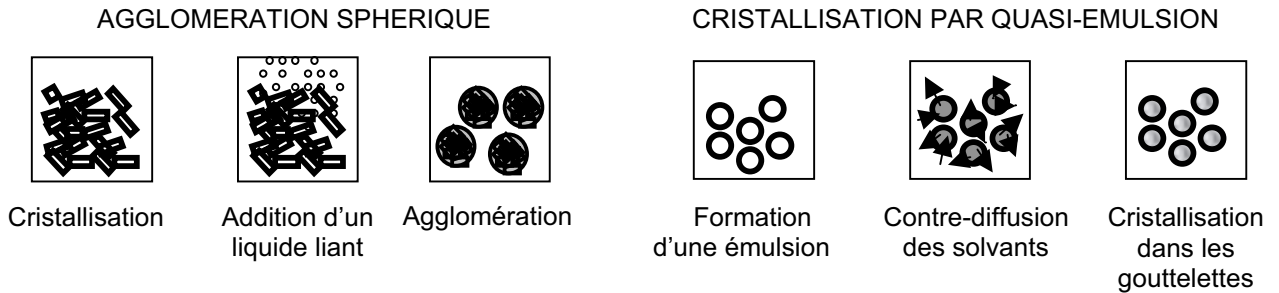


Figure 3. Principe des deux méthodes de cristallisation sphérique : agglomération sphérique (SA) et cristallisation en émulsion (ESD)

Ainsi, si les cristaux élémentaires sont nanométriques, la cristallisation sphérique (SA ou ESD) permet d'envisager une formulation en une seule étape d'agglomérats directement nanostructurés, possédant les bonnes propriétés d'usage. Toutefois, l'une des conditions majeures à l'utilisation de ces techniques est la mise en place d'une méthodologie de sélection des solvants et des agents liants en relation avec leurs propriétés physico-chimiques et leurs interactions avec le principe actif.

La cristallisation sphérique peut être une voie intéressante pour contrôler l'agglomération de nanoparticules en suspension ou stabiliser ces nanoparticules dans une matrice de polymère.

5. SELECTION D'UN AGENT LIANT POUR L'AGGLOMERATION SPHERIQUE

Lors de la mise en œuvre du procédé d'agglomération sphérique, après l'apparition des cristaux, un agent liant est ajouté à la suspension pour favoriser la formation de ponts entre les particules et générer des agglomérats. Le choix de cet agent de liaison est basé sur la connaissance de ses propriétés physico-chimiques et notamment de son aptitude à mouiller les cristaux.

La méthode utilisée pour mesurer la mouillabilité d'un solvant vis-à-vis de particules est fondée sur la détermination de l'ascension capillaire d'un liquide dans un lit de poudre. Cette méthode issue du principe de Washburn est basée sur l'équation de Poiseuille [9] relative à l'écoulement d'un liquide à travers un capillaire. Pour un fluide Newtonien, la vitesse d'ascension, v , du liquide (distance h parcourue pendant un temps t) dans un tube cylindrique de rayon R et de longueur L , est reliée au débit de liquide, Q , soumis à la pression de Laplace exercée par effet capillaire, ($\Delta P = 2\gamma \cdot \cos\theta/R$), où θ est l'angle de mouillage du liquide en contact avec la paroi du tube, selon l'équation :

$$v = \frac{dh}{dt} = \frac{Q}{\pi R^2} = \frac{R^2}{8\eta h} \left[\frac{2\gamma}{R} \cos\theta - \rho gh \right] \quad (1)$$

η est la viscosité du liquide, γ sa tension superficielle et ρ sa masse volumique ; g est l'accélération de la pesanteur. Dans les premiers instants, si la pression hydrostatique peut être négligée, la relation (1) peut être intégrée.

Dans le cas d'un lit granulaire, la couche est considérée comme un réseau de capillaires caractérisés par un rayon moyen constant R et une tortuosité C . La

cinétique d'ascension d'un liquide dans ce système est alors caractérisée par l'équation :

$$\frac{h^2}{t} = \frac{\gamma \overline{RC}}{2\eta} \cos\theta \quad (2)$$

L'équation (2) est appelée l'équation de Washburn [10].

L'angle de mouillage représente l'angle que fait le liquide en contact avec les capillaires fictifs formés par la surface des particules dans le lit de poudre.

En pratique, une première expérience est effectuée avec un liquide (i) qui est considéré comme parfaitement mouillant et pour lequel l'angle de contact est égal à zéro ($\cos\theta = 1$). Une seconde expérience est réalisée avec un liquide (l) pour lequel la valeur de l'angle de contact est inconnue. Le rapport des deux relations, celle obtenue pour le liquide (i) de référence et celle correspondant au liquide (l) à mesurer, permet de calculer l'angle de contact :

$$\cos\theta = \frac{\gamma_i \rho_i^2 \eta_l}{\gamma_l \rho_l^2 \eta_i} \left(\frac{m_l^2}{t} \right) \left(\frac{m_i^2}{t} \right)^{-1} \quad (3)$$

La première partie de l'équation (3) à droite, dépend uniquement des propriétés physico-chimiques des liquides. Les autres grandeurs doivent être déterminées expérimentalement et correspondent en fait à la pente des courbes $m^2 = f(t)$ pour chaque liquide, m étant la masse du liquide ascendant.

Ainsi, comme cela a été démontré [11], cette méthode permet de fournir une première sélection d'agents liants, pour l'agglomération sphérique, car il existe une relation entre l'aptitude d'un solvant à agglomérer des particules en suspension et sa position sur l'échelle relative de mouillabilité de Washburn.

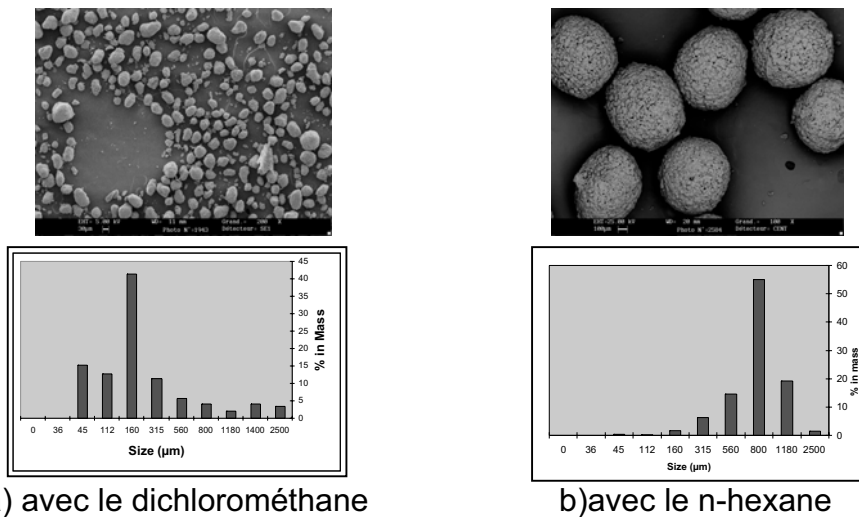


Figure 4. Particules obtenues par agglomération sphérique avec deux solvants liants de mouillabilité différente sur l'échelle de Washburn (n-hexane : mouillant « parfait ») [11](avec permission).

Par exemple, dans le cas du principe actif connu sous le nom de lobenzarit, la mise en œuvre de ce test de mouillabilité a conduit à sélectionner le n-hexane comme meilleur agent de mouillage pour la cristallisation sphérique. Des essais ont donc été

réalisés dans un cristalliseur de laboratoire de 1 L [11]. Les résultats ont montré qu'effectivement, des agglomérats sphériques, formés d'une multitude de petits cristaux et possédant une distribution de taille étroite, ont été obtenus (Fig. 2b). Des essais avec un mauvais agent de mouillage selon l'échelle de Washburn, comme le dichlorométhane par exemple, n'ont pas conduit à des agglomérats (Fig. 2a).

Toutefois, au cours de ces essais, d'autres paramètres relatifs au procédé ont influencé le résultat obtenu : la vitesse d'agitation du milieu et la température. L'influence de ces paramètres peut être expliquée en considérant les étapes suivantes dans la formation de ces agglomérats :

- ∞ la dispersion de l'agent mouillant dans la suspension et la formation de gouttelettes de distribution de taille définie, au sein de la population de cristaux ;
- ∞ la phase de mouillage pendant laquelle les particules entre en collision et adhèrent sur les gouttelettes, pour finalement pénétrer dans ces dernières et s'agglomérer ;
- ∞ la phase de consolidation et de sphéronisation des agglomérats due au maintien d'une force motrice de cristallisation comme le refroidissement du système par exemple, qui permet une cristallisation dans les ponts liquides entre particules. Cette étape est également influencée par les collisions entre particules elles-mêmes ou entre les particules et les parties fixes ou mobiles du cristalliseur.

Tous ces phénomènes existent simultanément. La figure 5 propose deux types de mécanismes selon la taille relative des gouttelettes de liant (D_d) et des particules solides (D_p), et selon les propriétés physico-chimiques du système. Dans le premier cas, la taille moyenne des gouttelettes est du même ordre de grandeur que celle des cristaux. Les petites particules de liquide recouvrent alors les particules solides et les réunissent en floccs irréguliers. Dans le second cas, le diamètre moyen des gouttelettes est plus grand que celui des cristaux élémentaires et ces grandes gouttelettes agissent alors comme des rassembleurs et sont couvertes de particules solides, qui pénètrent dans les gouttes et les remplissent. Ces agglomérats maintiennent plus ou moins leur structure sphérique et des conditions hydrodynamiques favorables conduisent à leur consolidation. Dans certains cas, la population de gouttes peut être non-homogène et on peut observer les deux mécanismes.

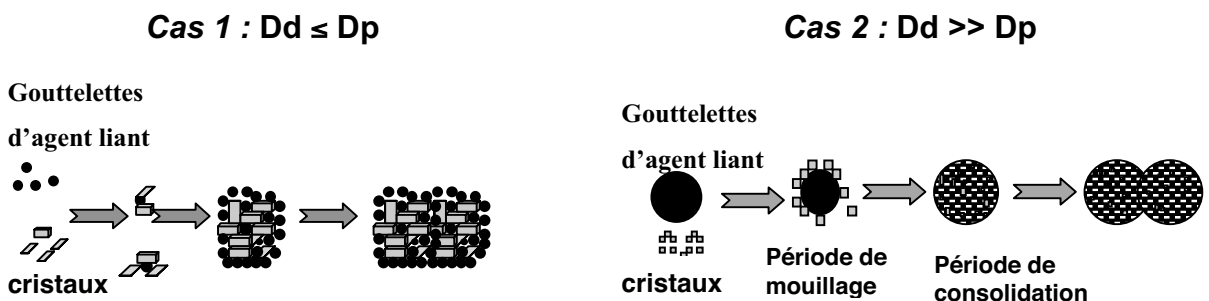


Figure 5. Mécanisme d'agglomération sphérique en fonction des tailles respectives cristaux (D_p)/gouttelettes de liant (D_d).

Ainsi, pour un système physico-chimique spécifique et des conditions hydrodynamiques données, la cristallisation sphérique est faisable. Elle conduit alors à des agglomérats dont la structure (micro-dureté, cristallinité) et la texture (forme des cristaux élémentaires, porosité, surface du grain, distribution de taille) peuvent varier. Ces propriétés sont gérées à travers les paramètres du procédé. La cristallisation sphérique apparaît alors comme une méthode attractive car les grains produits possèdent en une seule étape les propriétés d'usage recherchées.

Des tests de dissolution des microsphères, effectués dans des conditions contrôlées (pharmacopée européenne) permettent d'évaluer l'aptitude à relarguer le principe actif dans l'estomac (pH 1,2) ou l'intestin (pH 6,8). Par exemple, pour le lobenzarit, une dissolution dans 900 mL d'eau distillée à 37°C avec une agitation de 75 tr/min, a été réalisée pour des sphères obtenues par le procédé (SA) avec l'hexane comme agent liant. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus pour une poudre cristallisée classiquement sans liant (cristaux non agglomérés). Le tableau 1 donne les résultats de la cinétique de dissolution dans les deux cas.

Tableau 1. Comparaison des cinétiques de dissolution des cristaux de lobenzarit obtenus par cristallisation classique (poudre initiale) et par la méthode SA (sphères)

	Efficacité %				
	10	20	50	80	90
Poudre initiale	5,88 min	10,08 min	22,74 min	41,63 min	53,84 min
Sphères (SA)	7,45 min	10,14 min	16,15 min	22,82 min	26,44 min

On note tout d'abord que les sphères se dissolvent plus lentement au début de la dissolution (jusqu'à 10%) puis la dissolution devient plus rapide que pour les cristaux élémentaires. On peut relier ce comportement à la porosité et compacité des sphères et au temps de mouillage par la solution.

6. METHODOLOGIE DE PRODUCTION DE MICROSPHERES

Le choix des solvants de cristallisation sphérique est particulièrement crucial quel que soit le principe choisi (SA ou ESD). En effet, généralement, le principe actif et le polymère sont fixés par l'application. Dans le cas du procédé ESD par exemple, l'un des solvants contient le principe actif et le polymère (gouttelettes de la phase dispersée) et l'autre contient l'agent émulsifiant (phase continue). Pour le solvant de la phase dispersée les critères suivants sont donc à retenir : aptitude à dissoudre le polymère choisi et le principe actif, immiscibilité avec le solvant de la phase continue, point d'ébullition inférieur à celui du solvant de la phase continue et faible toxicité. De même, des critères peuvent être énoncés pour le solvant de la phase continue : inaptitude à dissoudre le polymère et le principe actif, immiscibilité avec le solvant de la phase dispersée, point d'ébullition supérieur à celui du solvant de la phase dispersée, faible toxicité et facilité d'extraction de la quantité piégée dans les microsphères.

Pour des principes actifs non solubles dans l'eau mais solubles dans un solvant organique, le procédé de quasi-émulsion peut s'appliquer. Citons par exemple la

fabrication de microsphères par dispersion d'une solution d'ibuprofène et d'un polymère acrylique (Eudragit) dans l'éthanol dans une phase aqueuse contenant un ester d'acide gras comme émulsifiant [12]. Le paramètre essentiel du procédé, contrôlant la taille et la distribution de taille des gouttelettes de l'émulsion puis des microsphères, est le dispositif utilisé pour mélanger les deux phases liquide : technique et vitesse d'introduction, vitesse d'agitation ... Les proportions respectives principe actifs, solvants, polymères constituent l'autre facteur essentiel.

Pour des principes actifs très solubles dans l'eau, l'émulsification dans une phase aqueuse n'est pas efficace. Par exemple, l'acide salicylique, la théophylline ou la caféine (forte solubilité dans l'eau) ne peuvent pas être encapsulées dans un polymère par dispersion, dans une phase continue aqueuse, d'une solution constituée de principe actif et de polymère dans un solvant organique (dichlorométhane). Une des possibilités dans ce cas est de former une double émulsion de type eau dans huile dans eau (W/O/W). L'autre possibilité est de trouver un agent liant contenant le polymère et permettant de mettre en œuvre le principe d'agglomération sphérique (SA).

Les méthodes de cristallisation dans une goutte offrent des potentialités de contrôle intéressantes à la fois sur le plan des propriétés d'usage mais également d'un point de vue de la sécurité et de l'environnement.

Les études précédentes ont montré que pour le procédé en quasi-émulsion, la taille et la distribution des gouttelettes conditionnent la structure et la texture du futur agglomérat. Il devient donc essentiel de concevoir un dispositif de génération de l'émulsion qui permette de contrôler sa granulométrie. Il existe plusieurs technologies comme celle utilisant des ultrasons pour obtenir des microgouttelettes. Des problèmes de stabilité de l'émulsion sont alors à prendre en compte. Ces dernières années les dispositifs mettant en œuvre des microcanaux permettent d'envisager la génération d'émulsion stable et calibrée.

7. CONCLUSION

La cristallisation sphérique permet d'envisager l'encapsulation de principes actifs solubles ou non dans l'eau, et de former des microsphères dont les propriétés physiques varient dans une large gamme. Les potentialités des méthodes d'agglomération sphérique (SA) ou de quasi-émulsion (ESD) apparaissent importantes à condition de pouvoir extrapoler ces techniques à l'échelle industrielle. Cela passe par la compréhension des mécanismes qui gèrent la cristallisation dans les gouttelettes et l'agglomération des cristaux. La modélisation de tels systèmes ne peut donc s'envisager qu'en ayant la connaissance des cinétiques d'agglomération (méthode SA) et des cinétiques de transferts des solvants dans une goutte de taille connue (méthode ESD). Ces données sont fortement dépendantes de la mise au point de techniques granulométriques ou de méthodes de mesure de concentration in situ.

8. REFERENCES

1. ISO, 2004, *Occupational ultrafine aerosol exposure characterization and assessment*. Draft technical report number 6, ISO/TC146/SC2 WG1 Particle size selective sampling and analysis (workplace air quality).

2. Brouwer DH, Gijssbers JHS, Lurvink MWM, *Personal exposure to ultrafine particles in the workplace exploring sampling techniques and strategies*, Ann Occup Hyg **48**(5), 439-453 (2004)
3. Koida Y., Kobayashi M., Samejima M., Chem. Pharm. Bull., **34**, 3354 (1986)
4. Kawashima Y., Capes C.E., Powder Technology, **10**, 85-92 (1974)
5. Kawashima Y., Capes C.E., Powder Technology, **13**, 279-288 (1976)
6. Kawashima Y., Capes C.E., Ind. Eng. Chem. Fundam., **19**, 312(1980)
7. Espitalier F., Biscans B., Laguérie C., Deleuil M., Capes C.E., Kona Powder and Particle, **15**, 159-169 (1997)
8. Ré M.I., Biscans B., Powder Technology, **101**, 120-133 (1999)
9. Poiseuille J.L. M., Ann. Chim. Phys., **21**, 78 (1842)
10. Washburn E.W., Phys. Rev., **17**, 273 (1921)
11. Amaro-Gonzalez D., Biscans B., Powder Technology, **128**, 188-194 (2002)
12. Kawashima Y., Niwa T., Handa T., Takeuchi H., Iwamoto T., Itoh K.; J. Pharm.Sci., **78**, 68 (1989)

Caractérisation de la surface et morphologie des poudres

Marc AIRIAU

Rhodia Recherches et Technologies, Centres de Recherches et de Technologie d'Aubervilliers
52 rue de la Haie Coq, 93308 Aubervilliers Cedex

RESUMÉ :

Le formulateur attend un certain nombre de fonctions des poudres qu'il utilise dans ses applications, et recherche en général à améliorer des compromis performances / coûts ; dans ce cadre il peut avoir à associer des caractéristiques de ses poudres aux performances de ses produits. Les poudres sont des solides divisés et peuvent donc présenter une certaine hétérogénéité, au niveau de propriétés intrinsèques (composition) mais aussi de leur distribution de tailles et de formes. L'exposé situera un certain nombre de techniques de caractérisation applicables aux poudres, en particulier portant sur la surface et les caractéristiques morphologiques (taille, forme). L'analyse de composition en extrême surface de poudres peut se faire au moyen de techniques comme l'XPS (ou ESCA), ou le SIMS, cette dernière technique étant particulièrement adaptée pour la recherche de composés organiques ; la technique LEIS (Low Energy Ion Scattering) est prometteuse avec la capacité de décrire de façon quantitative la première monocouche atomique. Une technique particulièrement adaptée pour décrire la thermodynamique de surface des poudres est la chromatographie gazeuse inverse (IGC) ; le principe est d'étudier l'élution de différentes sondes dans un courant gazeux inerte, toujours dans le cadre d'une adsorption réversible ; déclinée dans sa première variante, à dilution infinie, la technique IGC exploite simplement la position du pic d'élution ; elle permet de comparer les interactivités de poudres, et les caractères acido-basiques de la surface; elle permet aussi de caractériser la rugosité à l'échelle moléculaire. Dans sa deuxième variante, à dilution finie, elle permet d'aboutir à une fonction de distribution en énergie des sites d'adsorption, au moyen de l'exploitation de la forme du pic d'élution. Si l'on s'intéresse à l'interface solide-liquide, les phénomènes d'extrême surface peuvent s'étudier par la technique de zétamétrie, avec des cas plus ou moins favorables (ex en fonction de l'écart entre les points isoélectriques des phases dans le cas des minéraux). Les caractérisations de tailles se font au moyen de techniques d'analyse granulométrique qui quasi systématiquement font l'hypothèse de particules sphériques ; si les techniques sont fréquemment comparées au niveau de leur résolution, c'est-à-dire de leur capacité à séparer des particules de dimensions voisines, elles sont plus rarement évaluées sur leur capacité à correctement prendre en compte les proportions de particules des différentes classes. A ce niveau on a avantage, quand cela est possible, à utiliser des techniques basées sur des lois d'absorption (ex. absorption de rayons X pour des poudres minérales), plutôt que des techniques faisant intervenir les lois de diffusion de la lumière, plus complexes et nécessitant des hypothèses sur les indices de réfraction. Les caractérisations de forme font appel à l'analyse d'images, donc à la microscopie, qui peut être complétée utilement par le recours aux techniques de diffusion de rayonnement ; celles-ci sont sensibles à la morphologie des objets et sont bien complémentaires des techniques de microscopie, par leur sensibilité à la façon dont la matière est répartie au sein des objets, en trois dimensions, et par leur capacité à donner accès directement et de façon globale à des descripteurs morphologiques, et cela avec un minimum de préparation.

MOTS-CLÉS

Caractérisation des poudres, analyse chimique de surface, acido-basité, granulométrie, chromatographie gazeuse en phase inverse, zétamétrie, diffusion de rayonnement

1. INTRODUCTION

Le formulateur doit se fixer des critères de sélection de ses matières premières, qui bien souvent sont des tests comme des tests "métier" (ex. pouvoir détergent, test de corrosion, pouvoir moussant..) ; l'amélioration de ses formulations, ou bien la recherche de nouvelles formulations, consiste fréquemment à améliorer des compromis de performances et de coûts, et il peut se produire que les tests métier soient insuffisants ; il est alors nécessaire de passer à des caractérisations que l'on choisira en fonction des liens que l'on établit avec l'application. C'est dans le choix de ces caractérisations que réside une des principales difficultés du processus (ex. quel outil choisir pour décrire l'interaction d'une poudre avec tel ou tel constituant de la formulation?).

Une poudre est un solide divisé, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un constituant qui apporte des problématiques d'homogénéité, en particulier par rapport aux constituants liquides. On cherchera dans l'exposé à mettre l'accent sur quelques caractérisations choisies pour décrire en particulier la surface de la poudre, qui par définition est une surface hétérogène, ainsi que la morphologie au sens taille et forme des particules. On y trouvera des techniques relativement nouvelles, ainsi que des notions qui ne sont pas nécessairement nouvelles, mais qu'il paraît utile de rappeler.

2. CARACTÉRISATION DE LA COMPOSITION DES POUDRES

Cet aspect sera seulement abordé, pour rappeler simplement deux points:

- l'homogénéité de composition des poudres peut assez simplement se caractériser par microscopie électronique à balayage couplée à l'analyse du rayonnement X émis (ex. MEB-EDS) ; bien que la résolution spatiale de l'analyse X soit limitée (environ le micromètre), il s'agit d'une technique de choix pour étudier l'homogénéité d'une poudre minérale parce qu'il s'agit d'une analyse élémentaire (Fig. 1) ; dans le cas d'un mélange de phases organiques, l'homogénéité de composition se caractérise particulièrement bien par microscopie Raman, avec également une résolution latérale de l'ordre du micromètre.

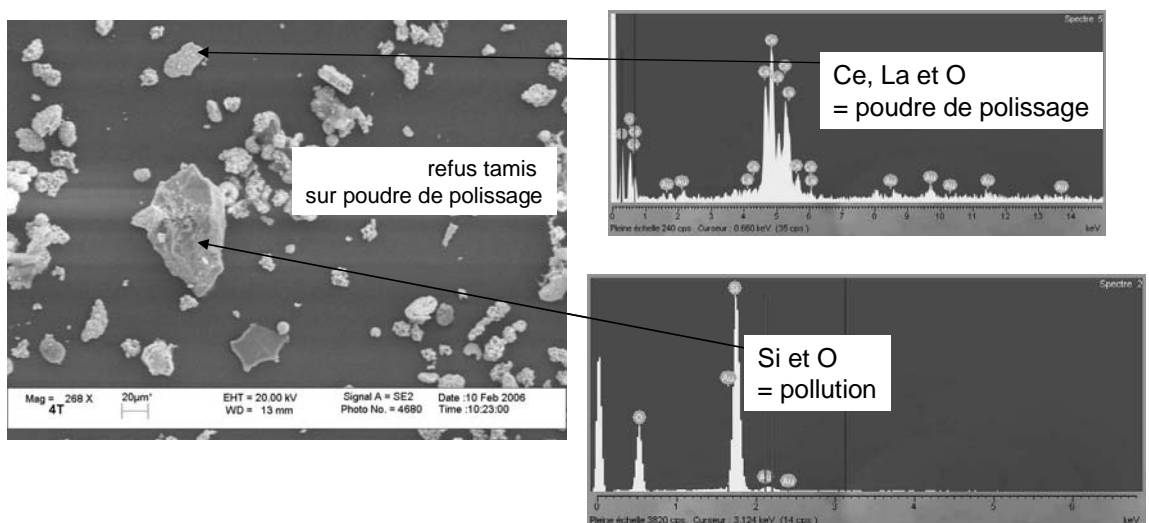


Figure 1. Identification de la composition chimique d'une hétérogénéité dans une poudre minérale par microscopie électronique à balayage couplée analyse EDS

- la structure cristalline des poudres est caractérisable classiquement par diffraction des rayons X, mais pas nécessairement sur poudres sèches ; il est très courant de caractériser la structure de poudres en suspension, au moyen de goniomètres adaptés (Fig. 2) :

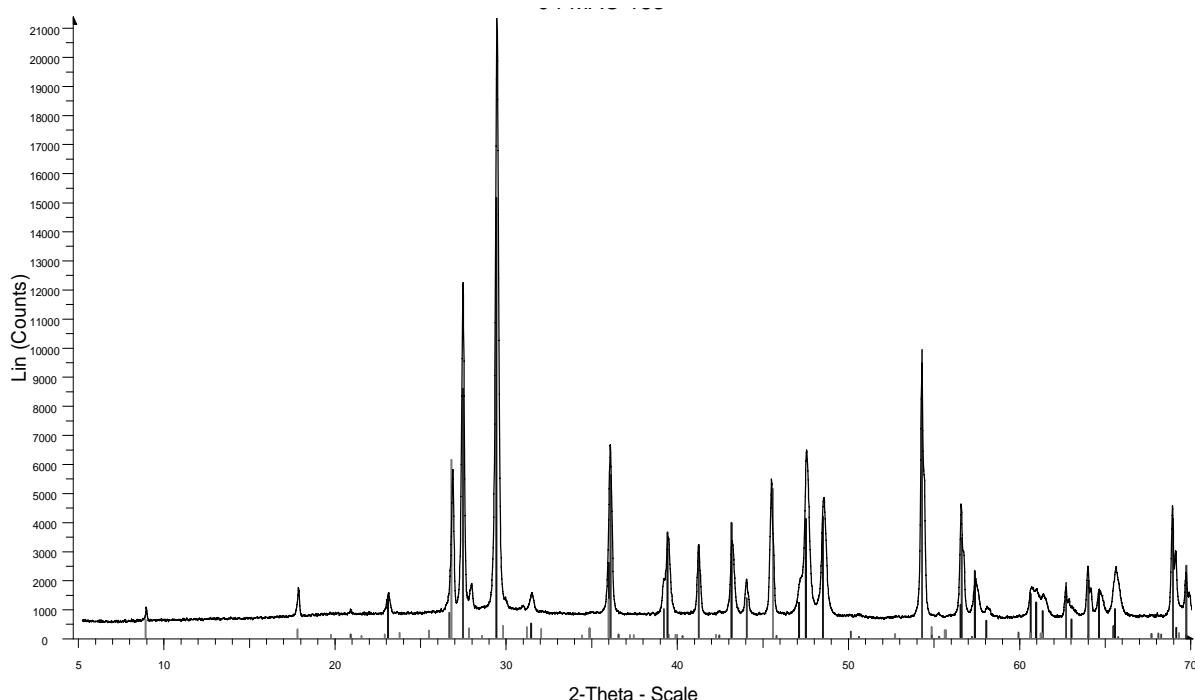


Figure 2. Caractérisation de la structure cristalline de poudres en suspension dans une peinture : ces phases sont identifiables par diffraction de rayons X sans avoir à sécher l'échantillon.

3. CARACTÉRISATION DE LA SURFACE DES POUDRES :

En fonction de l'échelle en profondeur à laquelle on s'intéresse, des techniques comme la MEB-EDS, ou bien la microscopie Raman ou infrarouge peuvent répondre au besoin, bien que n'étant pas à proprement parler des techniques d'analyse de surface ; par exemple si l'on s'intéresse à un traitement de surface de poudre pouvant affecter une profondeur de l'ordre du micromètre, ces techniques peuvent être tout à fait pertinentes. On passera à des techniques d'analyse dites d'extrême surface, analysant quelques nanomètres ou même moins, si l'on s'intéresse à une échelle correspondant seulement à quelques couches atomiques, voire à la première monocouche.

3.1. Techniques d'analyse d'extrême surface opérant sous vide poussé

Les techniques d'analyse d'extrême surface classiques sont des techniques qui ont toutes le point commun d'opérer sous un vide très poussé, ce qui peut être un obstacle réhibitoire par rapport à certaines applications ; elles peuvent apporter des informations très utiles, à condition d'être certain de l'homogénéité de la poudre (ex. pas de dépôt "hors grain"). Ces techniques (ESCA ou XPS, SIMS, spectroscopie Auger ou AES, LEIS) ont également en commun de sonder la surface par un faisceau incident (RX, électrons, ions), et d'analyser un signal généré par l'interaction du faisceau incident avec la surface.



Groupe Formulation

Présentation de la Société Chimique de France

La Société Chimique de France (SCF), fondée en 1857, est une association régie par la loi du 1^{er} Juillet 1901 et reconnue d'utilité publique. Son objectif est la promotion de la Chimie dans ses aspects scientifiques, éducatifs et appliqués. La Société Française de Chimie, résultant de la fusion de la SCF avec la Société de Chimie Physique en 1984, a repris en 2008 le nom originel de Société Chimique de France. La SCF est organisée en Divisions, en Groupes thématiques, en Sections régionales et en Clubs de jeunes. Le Groupe Formulation constitue l'un des Groupes thématiques pluridisciplinaires.

Composition du Bureau du Groupe Formulation

Présidente : Mme Françoise LAFUMA, francoise.lafuma@espci.fr
Secrétaire : M. Alain DURAND, alain.durand@ensic.inpl-nancy.fr
Trésorière : Mme Cécile BONNET-GONNET, bonnetgonnet@flamel.com
Responsable des publications :
M. Jean Paul CANSELIER, jeanpaul.canselier@ensiacet.fr
Responsable des relations avec les enseignants :
M. Frédéric VIDAL, frederic.vidal@chim.u-cergy.fr
Responsable des relations avec la Société Française de Génie des Procédés :
M. Jean Paul CANSELIER
Responsable des Relations avec les entreprises :
Jean Claude DANIEL, jeanclaude.daniel3@free.fr

Membres :

Mmes Florence AGNELY, Frédérique BELLANGER, Véronique LAZZERI, Catherine LEHEN-FERRENBACH, Léa METLAS-KOMUNJER, Camille MICHON, Evelyne NAKACHE, Anne-Marie ORECCHIONI, Cécile PAGNOUX, MM. Jean-Marie AUBRY, Daniel BERNARD, Patrick CHARRIN, Claude DUBIEF, Serge DURAND-VIDAL, Alain FOISSY, Pierre LANTERI, Gérard MEUNIER, Patrick PERRIN, Jean-Marc PUJOL, Gilbert SCHORSCH, Stéphane UGAZIO.

Mmes Virginie BEREAU, Claire BORDES, Sophie DEROO, Hélène DIHANG, Claudine FILIATRE, Isabelle PEZRON, Martine POUX, Véronique SADTLER, MM. Marc BEUCHE, Jacques DESBRIERES, Christel PIERLOT.

Renseignements et inscriptions :

Société Chimique de France
Groupe Formulation
250, rue Saint-Jacques
75005 PARIS

Tél. 01 40 46 71 60
Fax 01 40 46 71 61
Mél. sfc@sfc.fr

web : [http:// www.societechimiquedefrance.fr /GRFORM](http://www.societechimiquedefrance.fr/GRFORM)

GROUPE FORMULATION DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE

La *formulation*, considérée auparavant comme un art, est devenue une démarche scientifique pluridisciplinaire et multi-sectorielle. Elle consiste à associer une ou plusieurs "*matières actives*" à une série "*d'auxiliaires de formulation*" pour conduire à un mélange répondant à un *cahier des charges* précis et susceptible de satisfaire un besoin d'un client (industriel ou consommateur final). Deux types d'industries sont plus particulièrement concernées par la formulation : les *industries de spécialités chimiques*, qui conçoivent les ingrédients de base des formules (tensio-actifs, pigments, composés filmogènes, parfums, huiles, stabilisants, épaississants...) et les *industries de formulation*, qui fabriquent des produits prêts à l'emploi possédant les propriétés d'usage requises (médicaments, cosmétiques, phytosanitaires, détergents, peintures, adhésifs...). En fait, toutes les autres industries de transformation de la matière font également appel à la formulation (produits agroalimentaires, carburants, textiles, caoutchoucs, plastiques, verres, ciments...).

Le **Groupe Formulation** a pour ambition de contribuer au développement d'une approche raisonnée de la formulation qui éclaire la démarche empirique traditionnelle fondée sur un savoir-faire acquis "sur le terrain". Pour atteindre cet objectif, le Groupe favorise la mise en place d'*enseignements dédiés à la formulation* et facilite les *échanges entre les acteurs* industriels cités précédemment et les universitaires œuvrant dans toutes les disciplines scientifiques concernées : synthèse de produits de performance, physicochimie des interfaces et des systèmes dispersés, génie des mélanges, rhéologie des fluides complexes et des poudres, chimométrie, déformulation, méthodes de caractérisation...

Ses principales activités sont :

- L'organisation annuelle des **Journées de Formulation**, focalisées sur des thèmes transversaux correspondant à des préoccupations communes à plusieurs industries de formulation. Les conférenciers universitaires sont chargés de faire le point sur les concepts et les méthodes et les intervenants industriels présentent des études de cas choisies dans différents domaines d'application de la formulation.

- La publication des **Cahiers de Formulation** qui rassemblent des articles originaux rédigés par des membres du Groupe ou par les conférenciers des Journées de Formulation.

- L'organisation des grands congrès internationaux "**Formula**" (Nice, 1987 ; Toulouse, 1990 ; La Grande-Motte, 2001 ; Londres, 2005 ; Potsdam, 2007 ; Stockholm, 2010). Ce sont des lieux de rencontre pour tous les universitaires et les industriels intéressés par la formulation au-delà de leurs domaines particuliers.

- Des **réunions trimestrielles** du "noyau dur" du Groupe (15-20 personnes) destinées à faire le point sur les actions en cours.

Site web : <http://www.sfc.fr/GRFORM>