

Application de l'essai « Disk-shaped Compact Tension » pour la caractérisation à rupture de comprimés pharmaceutiques

B. Croquelois ^a, J.B.Kopp^b, J.Girardot^b, S.Morel^a, P.Tchoreloff^a, V.Mazel^a

^aUniv.Bordeaux, I2M, UMR5295, F – 33000Bordeaux, France

^bArtsetMetiersParisTech, I2M, UMR5295, F – 33000Bordeaux, France

Résumé

Le comprimé est la forme pharmaceutique la plus répandue. Comme tout produit pharmaceutique, il doit remplir un certain nombre d'exigences. Parmi elles, la résistance mécanique joue un rôle important, car elle garantit l'intégrité du comprimé de l'éjection de la presse à la dispensation au patient. La pratique courante dans le domaine pharmaceutique, consiste à utiliser le test de compression diamétrale pour calculer la résistance à la traction [1]. Néanmoins, compte tenu des problèmes inhérents à la géométrie de ce test, il ne sera pas nécessairement possible de dissocier la réponse du matériau de celle de la structure. Pour estimer plus finement l'énergie de rupture minimale nécessaire à l'amorçage et la propagation de la fissure en régime quasi-statique, une géométrie d'essai plus appropriée [2] est proposée : le « Disk-shaped Compact Tension test » (DCT). À partir des cycles de charge-décharge appliqués à des comprimés soumis à un essai DCT, nous avons pu montrer que le concept de mécanique élastique linéaire de la rupture équivalente (M.E.L.R. eq), généralement utilisé pour les matériaux quasi-fragiles [3, 4, 5], peut être appliqué avec succès au comportement à la rupture, en mode I, de comprimés pharmaceutiques. Dans le cadre de la M.E.L.R. eq, le comportement d'un comprimé à rupture quasi-fragile conduit à une courbe de résistance à la rupture (courbe-R) qui est exprimée en fonction de la longueur de fissure élastique linéaire équivalente. Cette longueur de fissure équivalente est obtenue par simulation numérique à partir de la variation des raideurs obtenue expérimentalement. Ainsi, il est possible d'estimer de manière plus précise le taux de restitution d'énergie critique du matériau.

Mots clés :

Comprimé pharmaceutique ; Rupture ; DCT ; Taux de restitution d'énergie ; M.E.L.R. eq

1 Introduction

Afin de caractériser la résistance mécanique des comprimés, la pratique courante dans le domaine pharmaceutique est de recourir au test de compression diamétrale (aussi connue sous le nom de test Brésilien) pour calculer la résistance à la traction des comprimés [1, 6]. Comme il n'est pas forcément possible de dissocier la réponse du matériau de celle de la structure lors de cet essai, il n'est donc pas réellement possible d'estimer un véritable paramètre que l'on pourrait qualifier de "matériau" comme par exemple, le taux de restitution d'énergie critique en mode I, G_{Ic} , lorsque l'on réalise ce type de test. Ce dernier représente l'énergie de rupture minimale nécessaire à l'amorçage et la propagation de la fissure en régime quasi-statique. En effet, selon Anderson [2], l'approche énergétique stipule que la fissure ne peut se propager que lorsque l'énergie disponible pour la croissance de cette fissure est suffisante pour surmonter la résistance du matériau. La résistance du matériau peut inclure l'énergie de création de surface, les travaux plastiques ou d'autres types de dissipation d'énergie associés à la propagation d'une fissure. Afin d'estimer de manière plus fine ce paramètre (G_I) il est proposé de recourir

à une géométrie d'essai plus appropriée issue de la mécanique de la rupture [2] : le « Disk-shaped Compact Tension test » (DCT). Cette essai est utilisé de manière assez courante dans la littérature pour la caractérisation à rupture des bétons (ou autres roches) [7, 8, 9] ou des céramiques [10]. Il sera question, dans une première partie de dimensionner notre échantillon et de valider numériquement notre approche énergétique. La seconde partie sera consacrée à la mise en place de la campagne expérimentale et aux traitements des premières données. Enfin la dernière partie consistera à analyser numériquement les données expérimentales afin d'accéder au taux de restitution d'énergie critique en mode I (G_{Ic}) de notre matériau par une approche M.E.L.R. équivalente.

2 Analyse numérique préliminaire

La méthode des éléments finis (FEM) est utilisée ici afin d'estimer le taux de restitution d'énergie durant la propagation de fissure dans des comprimés pharmaceutiques. La procédure numérique consiste tout d'abord à prédire le comportement de la structure et à valider notre approche énergétique. Pour cela un modèle 3D élastique linéaire est mis en place.

2.1 Dimensionnement de l'éprouvette

Compte tenu de la restriction imposée au diamètre de nos comprimés, dû en partie aux limitations de nos machines, il ne nous est pas possible de suivre les recommandations de la norme ASTM (E 399 – 90) en terme de dimension de notre échantillon. Une étude numérique préliminaire est donc judicieuse afin de déterminer si l'on sera en mesure ou non d'extraire un paramètre matériau lors de notre campagne expérimentale. Compte tenu des résultats numériques ainsi que de certaines restrictions concernant la faisabilité de l'usinage de notre matériau, la géométrie retenue est la suivante (cf-Fig. 1) :

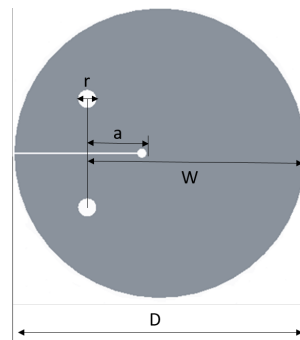


FIGURE 1 – Dimension du disk-shaped compact specimen

Avec $D = 16$ mm, $r = 1$ mm, $a/W = 0.35$ et $B = 4.6$ mm, où D représente le diamètre du comprimé, r le diamètre du trou ou passe la goupille, a la longueur de l'entaille (trou circulaire en fond d'entaille compris), W la largeur et B représente l'épaisseur du comprimé.

2.2 Bilan énergétique

Les conditions aux limites sont prises de manière à éviter les déplacements de corps rigides. L'essai est simulé de manière à imposer un déplacement fixe d'un micromètre par itérations au niveau des goupilles. Pour des raisons de symétrie la simulation est réalisée sur un quart du comprimé. Les déplacements nuls imposés initialement le long du trajet de la fissure sont ensuite retirés progressivement afin de simuler la propagation de la fissure. Afin de s'assurer de l'exactitude de notre bilan énergétique durant la propagation de la fissure, le taux de restitution d'énergie est estimé de trois manières différentes :

$$(1) \text{ Par un bilan énergétique : } G_I = \frac{W_{\text{exterieur}} - \Delta W_{\text{elastique}}}{2B\Delta a}$$

$$(2) \text{ Par la variation de souplesse de l'échantillon : } G_I = \frac{F^2}{2B} \frac{d\lambda(a)}{da}$$

$$(3) \text{ Par une approche locale en pointe de fissure : } G_I = \frac{1}{B\Delta a} F_x \frac{\Delta u_x}{2} + \frac{1}{B\Delta a} F_y \frac{\Delta u_y}{2}$$

Ou $W_{exterieur}$ représente les travaux extérieurs, $\Delta W_{elastique}$ la variation d'énergie élastique au cours de l'essai, B l'épaisseur du comprimé, a la longueur de la fissure, F la force appliquée et λ la souplesse. Dans le cas de l'approche locale, Δa représente la distance entre les noeuds i et $i+1$, F_i sont les composantes des forces nodales au noeud i avant ouverture de la fissure (temps 1), u_i sont les composantes du déplacement au noeud i après ouverture de la fissure (temps 2). Les différents résultats obtenus pour le calcul de G_I montrent un bon accord entre eux, validant ainsi notre approche par bilan énergétique (Fig. 2). De plus l'allure de ces courbes, avec la présence d'un léger plateau semble indiquer qu'il sera bel et bien possible d'estimer un paramètre matériau tel que G_{Ic} , lors d'un essai DCT sur comprimé pharmaceutique. En effet ce plateau montre que l'on a atteint un régime permanent de propagation, ce qui semble indiquer que l'on devrait être en mesure d'asservir nos essais afin d'éviter toute propagation instable de la fissure qui conduirait à une rupture brutale de l'échantillon.

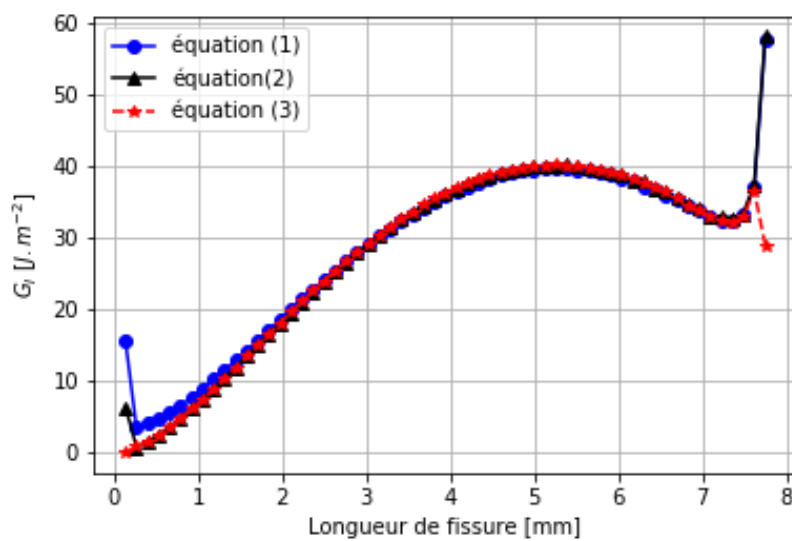


FIGURE 2 – Comportement de la structure lors de la propagation d'une fissure, calcul de G_I

3 Analyse expérimentale

3.1 Dispositif expérimental

La mise en place de cet essai a nécessité le développement d'un dispositif expérimental illustré Fig. 3. Comme on peut le voir, la partie haute du dispositif est reliée à la machine de traction/compression par un câble en acier "extra-souple" (7x19 torons) de 3 mm de diamètre, permettant ainsi la rotation de l'échantillon jusqu'à sa position optimale lors de la mise en tension. Un système d'écrou / contre écrou assure un serrage optimal ainsi qu'une bonne mise en place du dispositif. La partie basse du dispositif est quant à elle encastrée au bâti de la machine pour éviter toute rotation indésirable de l'échantillon lors des phases de décharge de l'échantillon. Lors des essais préliminaires, un capteur d'effort de 1 kN a été utilisé. En ce qui concerne la mesure du déplacement, un système d'extensométrie numérique a été mis en place, à l'aide de deux caméras (une pour chaque face), la valeur du déplacement retenue par la suite étant la moyenne de ces deux mesures. La résolution spatiale de nos caméras dans les conditions de notre essai est de 1 pixel pour 0.015 mm, la précision de nos extensomètres étant de l'ordre d'un vingtième de pixel, cela équivaut dans notre cas à une précision d'environ $0,7 \mu m$. Lors de cette campagne expérimentale trois échantillons iso-paramètres ont été testés.



FIGURE 3 – Dispositif expérimentale

3.2 Matériau

Cette campagne a été réalisée sur du mannitol atomisé (SDMan) (*Pearlitol*[®] 200SD, Roquette, Lestrem, France). Pour réaliser l'étape de compression, le produit a été mélangé avec 1% (*m/m*) de stéarate de magnésium (Cooper, Melun, France) afin de minimiser les frictions dans la matrice. Le mélange a été effectué à 50 tr/min pendant 5 min à l'aide d'un mélangeur à turbula (type T2C, Willy A Bachofen, Muttentz, Suisse). Tous les comprimés ont été produits à l'aide d'un simulateur de compression *Styl'one*[®] *revolution* (Medelpharm, Bourgen-Bresse, France). Cette presse à comprimer est une presse monoposte. Elle est équipée d'un capteur de force d'une précision de 10 N et les déplacements des poinçons sont contrôlés avec une précision de 0,01 mm. Un jeu de poinçons cylindrique euro B de diamètre 16 mm (ACM, Avilly-Saint-Léonard, France) a été utilisé. Tous les comprimés ont été obtenus en utilisant la même cinématique de compression (temps de compression total d'environ 100 ms). Une pression de compression de 200 MPa a été choisie afin d'obtenir des comprimés suffisamment résistants pour effectuer le test.

3.3 Résultats

Afin d'éviter toute sur-estimation de l'énergie de rupture (notée W_f) au cours de l'essai dû à la possible présence d'énergie plastique (notée W_p), il est proposé de réaliser des cycles de charge-décharge asservis en déplacement, afin d'être en mesure de contrôler la propagation de la fissure. Lors de ces tests, neuf cycles de charge-décharge ont été réalisés, trois cycles avant "rupture" et six en cours de fissurations. Lors de chaque cycle on est en mesure d'estimer la raideur de notre échantillon lors de la phase de charge, ainsi que le point de décharge. La Fig. 4 représente la courbe force-déplacement ($F - \delta$) (ou force-déplacement d'ouverture de fissure) avec cycles de charge-décharge pour l'un des échantillons testé.

On observe sur la Fig. 4 qu'à partir d'un certain nombre de cycles la raideur se met à chuter, ce qui semble indiquer que notre échantillon a "rompu" et qu'une fissure se propage de cycle en cycle. Cette tendance se confirme pour les autres échantillons testés (Fig. 5-b). Afin de s'assurer de la présence ou non de W_p lors de la fissuration de notre matériau, il nous faut estimer les déplacements résiduels à la fin de chaque cycle. La procédure pour estimer ce déplacement résiduel d'un cycle i est la suivante :

- (1) Déterminer le point de décharge du cycle i (i.e. les croix rouge sur la Fig. 4).
- (2) Déterminer la raideur du cycle $i+1$ (i.e. les droites bleues sur la Fig. 4).
- (3) Décaler la droite précédente du cycle $i+1$ au point de décharge du cycle i .
- (4) L'ordonnée à l'origine de la droite ainsi formée nous donnera la valeur du déplacement résiduel.

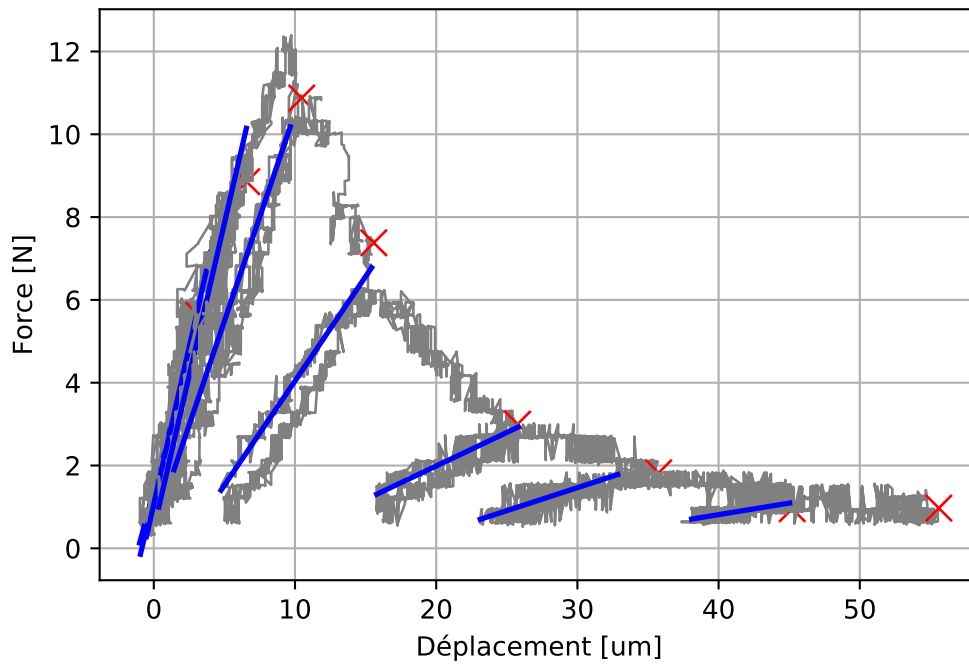


FIGURE 4 – Courbe expérimentale force-déplacement ($F - \delta$) avec cycle charge-décharge, avec X point de décharge du cycle, / estimation de la raideur lors de la charge

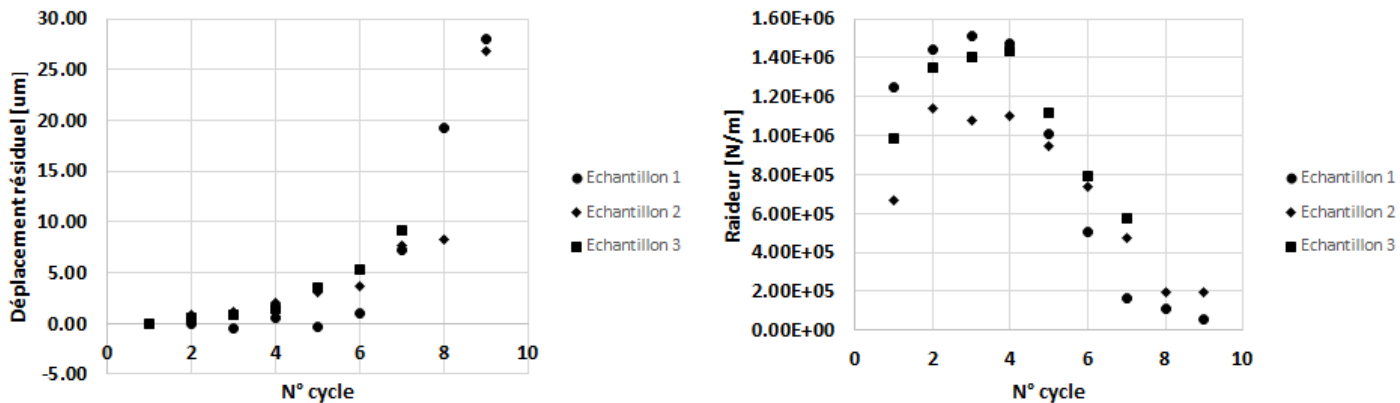


FIGURE 5 – Résultat expérimentaux : (a) déplacement résiduels cumulée par cycle et (b) Raideur obtenue lors de la charge de chaque cycle

On observe sur la Fig. 5-a, que le déplacement résiduel est non nul aux cours de l’essai et qu’il croit de cycle en cycle, ce qui tend à confirmer la présence d’un endommagement plastique de notre échantillon en cours de fissuration. En ce qui concerne la Fig .5-b, on note une augmentation de la raideur lors des cycles pré-pic de rupture, cette augmentation n’a pas de sens physique elle est seulement dû au mauvais pieds de courbe des deux premiers cycles faussant ainsi la mesure de la raideur pour ces deux cycles. La valeur de raideur à retenir pour l’échantillon non fissuré est celle obtenue lors du cycle numéro 3 (i.e. la valeur max de la raideur avant le pic de rupture). Les résultats présentés ici, ne permettent pas pour l’instant une estimation précise de W_f et donc de G_I selon la méthode décrite en section 4.2. Comme on peut le voir sur la Fig. 4, la courbe force-déplacement est fortement bruité, ceci s’explique par le fait que de faibles efforts et déplacements sont mis en jeu, comparé à la précision de nos capteurs. Pour remédier à ce problème il est proposé pour la suite de cette campagne expérimentale d’utiliser un capteur d’effort de 0.1 kN contre 1 kN actuellement. De plus une modification du montage optique permettant la mesure de nos déplacements par extensométrie numérique devrait nous permettre de doubler la précision de notre mesure, la faisant passer de $0.7 \mu m$ à $0.3 \mu m$.

4 Application de la M.E.L.R. équivalente à notre problème

4.1 Estimation des longueurs de fissures équivalente

La chute de raideur lors de chaque cycle charge-décharge constatée sur la courbe de Force – Déplacement ($F - \delta$) (Fig. 4 et 5-b), peut-être attribuée à la propagation d'une fissure équivalente en accord avec la M.E.L.R. [3, 4, 5, 11, 12, 13, 14]. A partir d'une analyse par éléments finis il est en effet possible de corrélérer la chute de raideur à la propagation d'une fissure comme illustré Fig. 6. Pour cela il faut d'abord paramétrer le modèle numérique de telle sorte que la raideur de l'échantillon non fissurée soit égale à celle obtenue expérimentalement avant la rupture (i.e. avant le pic de d'effort sur la courbe ($F - \delta$)). La fonction de raideur peut ensuite être calculée en propageant numériquement une fissure dans le comprimé (Fig. 6).

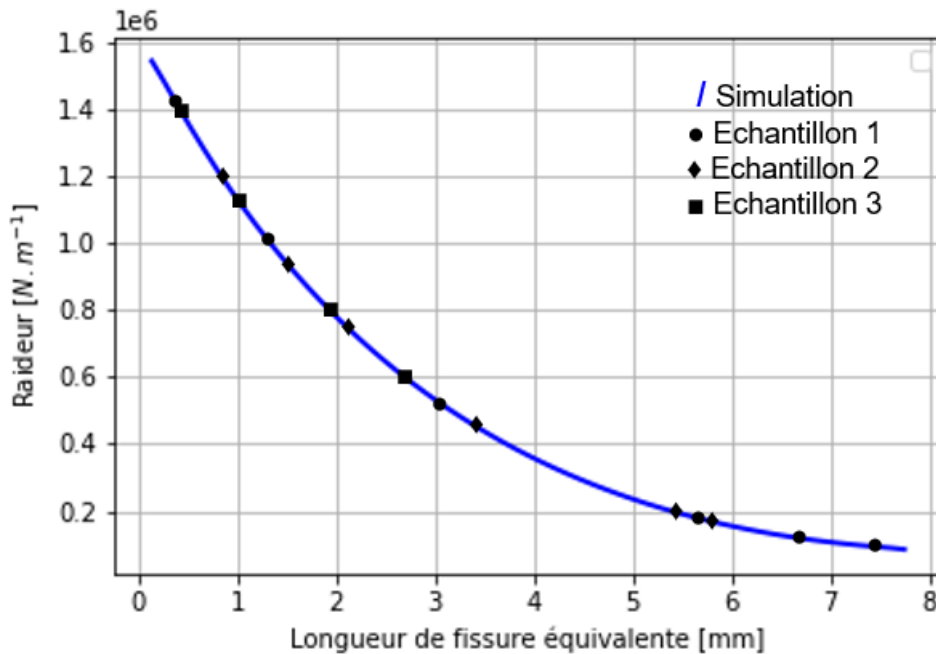


FIGURE 6 – Variation de la raideur de l'échantillon en fonction de la propagation de la fissure

Une fois le modèle élastique équivalent mis en place et après l'obtention de la variation de raideur en fonction de la propagation de la fissure, on peut désormais placer les valeurs de raideur obtenues expérimentalement sur la courbe obtenue par simulation et ainsi obtenir la longueur de fissure équivalente (cf-Fig. 6). Il faut noter que seuls les raideurs pour laquelle la fissure a commencé à se propager (i.e. post-pic d'effort) peuvent être placées sur la courbe. Ceci nous permet ainsi de relier l'énergie de rupture W_f consommée lors d'un cycle à l'incrément de fissure $\Delta(a)$ obtenu pour ce même cycle.

4.2 Estimation du taux de restitution d'énergie

Dans cette partie seule la méthodologie sera présentée compte tenu des problèmes de traitements des données expérimentales décrits en section 3.3. Du fait que notre matériau a un comportement élastique à endommagement plastique, il n'est pas possible de calculer directement l'énergie de rupture W_f à partir de la courbe ($F - \delta$) expérimentale (cf-Fig. 4). Il faut tout d'abord soustraire l'énergie plastique W_p à l'énergie totale obtenue lors d'un cycle charge-décharge. La Fig. 7, illustre la méthodologie à adopter pour séparer W_f de W_p à partir des cycles de charge-décharge de la courbe ($F - \delta$). La droite en pointillé bleue représente la pente de la charge (dont le coefficient directeur est la raideur) du cycle $i+1$, elle est décalée au point de décharge du cycle i (noté 1), comme indiqué dans la partie précédente. Afin de séparer la part plastique de la part consommée par la propagation de la fissure, il faut décaler la droite en pointillé rouge d'une valeur égale au déplacement résiduel (i.e. le point 2) mesuré pour ce cycle (droite rouge sur la Fig. 7). Le point 3 représente lui le pic d'effort du cycle, une seconde droite relie donc le point 2 au point 3 (droite orange). Une fois ces décalages appliqués, comme indiqué sur la Fig. 7, la partie qui se situe à gauche de ces droites est l'énergie de rupture W_f . Le reste

est considéré comme de l'énergie plastique et n'intervient donc pas dans le calcul de G_I .

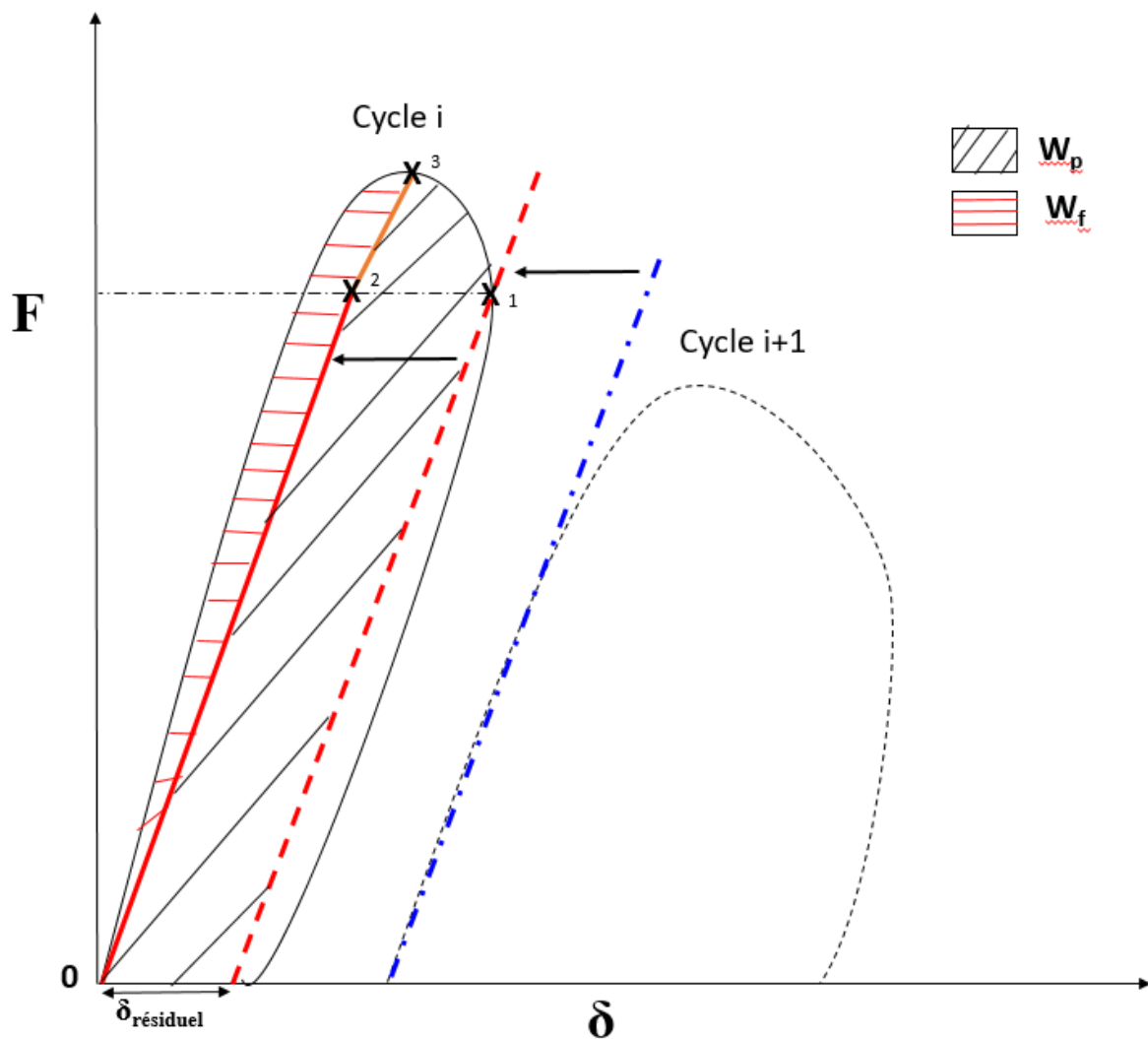


FIGURE 7 – Séparation de l'énergie de rupture W_f de l'énergie plastique W_p sur la courbe $(F - \delta)$ lors d'un cycle charge-décharge

5 Conclusion

Comme énoncé dans l'introduction, la mise en place d'un essai DCT pour la caractérisation à rupture des comprimés pharmaceutiques, nous permet bel et bien de dissocier les effets structure des effets matériau, ce qui n'était pas le cas avec l'essai Brésilien. Il a en outre été possible d'asservir nos essais et de les cycler sans rupture brutale du comprimé ce qui nous laisse entrevoir une estimation possible du taux de restitution d'énergie critique en mode I de notre matériau. Grâce au calcul des raideurs lors de la phase de charge de nos cycles et à la mise en place d'un modèle élastique équivalent, nous pouvons relier la chute de raideur observée expérimentalement à la propagation d'une fissure équivalente en accord avec la mécanique élastique linéaire de la rupture. Dans le cas où le matériau présenterait un comportement élastique à endommagement plastique, la méthodologie proposée ici permet de ne pas surestimer G_I , en séparant l'énergie dissipée par la création de surface (i.e. W_f) de celle dissipée plastiquement lors la propagation de la fissure. Même si les limitations de nos appareils de mesure ne nous permettent pas pour l'instant de déterminer de manière fine G_I , elles nous ont permis de développer une méthodologie rigoureuse pour l'estimation de ce dernier.

Références

- [1] V. Mazel, S. Guerard, B. Croquelois, J. B. Kopp, J. Girardot, H. Diarra, V. Busignies, and P. Tchoreloff, "Reevaluation of the diametral compression test for tablets using the flattened disc geometry," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 513, pp. 669–677, Nov. 2016.
- [2] T. L. Anderson, "Fracture Mechanics : Fundamentals and Applications," p. 630, 2005.
- [3] S. Morel, C. Lespine, J. L. Coureau, J. Planas, and N. Dourado, "Bilinear softening parameters and equivalent LEM R-curve in quasibrittle failure," *International Journal of Solids and Structures*, vol. 47, pp. 837–850, Mar. 2010.
- [4] T. Fett, D. Munz, R. D. Geraghty, and K. W. White, "Influence of specimen geometry and relative crack size on the R-curve," *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 66, pp. 375–386, July 2000.
- [5] L. E. T. Ferreira, T. N. Bittencourt, J. L. A. O. Sousa, and R. Gettu, "R-curve behavior in notched beam tests of rocks," *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 69, pp. 1845–1852, Nov. 2002.
- [6] B. Croquelois, J. Girardot, J. B. Kopp, C. Cazautets, P. Tchoreloff, and V. Mazel, "Breaking pharmaceutical tablets with a hole : Reevaluation of the stress concentration factor and influence of the hole size," *Powder Technology*, vol. 317, pp. 126–132, July 2017.
- [7] C. M. Stewart, C. W. Oputa, and E. Garcia, "Effect of specimen thickness on the fracture resistance of hot mix asphalt in the disk-shaped compact tension (DCT) configuration," *Construction and Building Materials*, vol. 160, pp. 487–496, Jan. 2018.
- [8] H. Kallel, *Influence de la température et de l'hygrométrie sur le comportement instantané du béton*. Pau, July 2016.
- [9] M. P. Wagnoner, W. G. Buttlar, and G. H. Paulino, "Disk-shaped compact tension test for asphalt concrete fracture," *Experimental Mechanics*, vol. 45, pp. 270–277, June 2005.
- [10] C. J. Gilbert, J. J. Cao, L. C. d. Jonghe, and R. O. Ritchie, "Crack-Growth Resistance-Curve Behavior in Silicon Carbide : Small versus Long Cracks," *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 80, no. 9, pp. 2253–2261.
- [11] S. Morel, G. Mourot, and J. Schmittbuhl, "Influence of the specimen geometry on R-curve behavior and roughening of fracture surfaces," *International Journal of Fracture*, vol. 121, pp. 23–42, May 2003.
- [12] M. Elices and J. Planas, "The equivalent elastic crack : 1. Load-Y equivalences," *International Journal of Fracture*, vol. 61, pp. 159–172, May 1993.
- [13] J. Planas, M. Elices, and G. Ruiz, "The equivalent elastic crack : 2. X-Y equivalences and asymptotic analysis," *International Journal of Fracture*, vol. 61, pp. 231–246, June 1993.
- [14] Z. P. Bažant, "Concrete fracture models : testing and practice," *Engineering Fracture Mechanics*, vol. 69, pp. 165–205, Jan. 2002.