Université de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Institut National Polytechnique de Toulouse*
Discipline ou spécialité : *Génie des Procédés et de l'Environnement*

Présentée et soutenue par *Soualo OUATTARA*
Le *01 juillet 2010*

Nanobroyage d'actifs organiques en suspensions concentrées dans un broyeur à billes agité

JURY

M. Patrice BACCHIN	*Président du Jury*
M. Khashayar SALEH	*Rapporteur*
M. Xavier ROUAU	*Rapporteur*
M. Alain CHAMAYOU	*Examinateur*
M. Laurent CLERC	*Examinateur*
Mme. Christine FRANCES	*Directrice de Thèse*

Ecole doctorale : *Mécanique, Energétique, Génie civil Et Procédés (MEGEP)*

Unité de recherche : *Laboratoire de Génie Chimique (LGC), Toulouse*

Directrice de Thèse : *Christine Frances*

A mes parents

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Xavier ROUAU, Directeur de recherche à l'INRA de Montpellier et à Monsieur Khashayar SALEH, Professeur à l'UTC, pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail.

Je remercie également Monsieur Patrice BACCHIN, Professeur au LGC, Monsieur Alain CHAMAYOU, Maitre assistant à l'EMAC, Monsieur Laurent CLERC Enseignant Chercheur à l'Ecole des Mines d'Alès, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de participer à mon jury.

De manière particulière je voudrais remercier madame Christine FRANCES, Directeur de Recherche CNRS au LGC de m'avoir confié ce travail et pour son apport tant sur le plan scientifique que financier pour le mener à bien.

Merci à Sylvie SCHETRITE, à Mallorie TOURBIN et à Muhammad Asif INAM pour leurs aides si précieuses dans certains aspects de ce travail.

Je n'oublierai pas le personnel technique : Christine Rey, Marie-Line De Solan, Marie-Line Pern, Jean Louis Nadalin et tous les autres.

Enfin je remercie mes collègues de travail, mes amis, avec qui j'ai passé trois années agréables.

Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE……..3

CHAPITRE I : Synthèse bibliographique

I.1. NANOBROYAGE – PRODUCTION DE SUSPENSIONS STABLES DE NANOPARTICULES 12

I.1.1. NANOPARTICULES – DEFINITION 12
I.1.2. PROCEDE DE NANOBROYAGE EN VOIE HUMIDE 13

I.2. MECANISMES DE FRAGMENTATION 13

I.3. ASPECTS ENERGETIQUES DU BROYAGE EN VOIE HUMIDE 15

I.3.1. MODELE DE CONTRAINTE RELATIF AU BROYEUR 16
I.3.2. MODELE DE CONTRAINTE RELATIF AU PRODUIT TRAITE 17

I.4. TECHNOLOGIE DES BROYEURS A BILLES AGITES 19

I.4.1. GEOMETRIE DES BROYEURS A BILLES AGITES 20
I.4.2. MODELES DE CONTRAINTES APPLIQUEES AUX BROYEURS A BILLES AGITES 23
- *Nombre d'évènements de contraintes et fréquence de contraintes 24*
- *Energie de contrainte et intensité de contrainte 26*
  1. Mode d'opération Batch (opération en discontinu) 28
  2. Broyage en continu (un seul passage dans la chambre) 29
  3. Broyage discontinu – mode pendulaire (passage multiple) (Figure I. 9) 30
  4. Broyage discontinu - mode en recirculation (passage multiple) (Figure I. 10) 30

I.5. PARAMETRES INFLUENÇANT LE RESULTAT DU BROYAGE DANS LES BROYEURS A BILLES AGITES 32

I.5.1. INFLUENCE DES PRINCIPAUX PARAMETRES OPERATOIRES 33
I.5.2. PROBLEMES ASSOCIES A L'USURE DES BILLES 35
I.5.3. INFLUENCE DES ADDITIFS SUR LE PROCEDE DE BROYAGE 38

I.6. MODIFICATION DES PROPRIETES DES PARTICULES AU COURS DU PROCEDE DE BROYAGE 40

- *Altération du réseau cristallin 40*
- *Transformation polymorphique 41*

CONCLUSION……43

CHAPITRE II : Produits et expériences préliminaires

II.1. NATURE ET PROPRIETES DES MATERIAUX CHOISIS 48

II.1.1. CARBONATE DE CALCIUM 48
- *Origine 48*
- *Applications industrielles 48*

II.1.2. CICLOPIROX 50
- *Mode d'action 51*
- *Utilisations en pharmacie 51*

II.1.3. IBUPROFENE 52

II.2. INTRODUCTION AU CHOIX DES ADDITIFS POUR LES ESSAIS DE BROYAGE 53

II.3. EXPERIENCES PRELIMINAIRES – MOUILLABILITE ET CAPILLARITE 55

II.3.1. CARACTERISATION DE LA MOUILLABILITE – TEST DE WASHBURN 55
II.3.2. MESURE DE LA TENSION SUPERFICIELLE DES SOLUTIONS AQUEUSES D'ADDITIFS 60
II.3.3. MESURE DE LA DENSITE DES SOLUTIONS AQUEUSES D'ADDITIFS 62

II.3.4. MESURE DE LA VISCOSITE DYNAMIQUE DES SOLUTIONS AQUEUSES D'ADDITIFS 62
II.3.5. MESURE DE L'ANGLE DE CONTACT PRODUITS ORGANIQUES / SOLUTIONS D'ADDITIFS 64

II.4. EXPERIENCES PRELIMINAIRES – DISPERSABILITE 66

II.4.1. TEST DE SEDIMENTATION – PROTOCOLE EXPERIMENTAL 67
II.4.2. VITESSE DE SEDIMENTATION THEORIQUE 68
II.4.3. RESULTATS DES TESTS DE SEDIMENTATION 69

CONCLUSION 75

CHAPITRE III : Expériences préliminaires - Procédés de broyage fin en voie humide-Caractérisation de la taille des particules

III.1 PRESENTATION DES APPAREILS DE CARACTERISATION DES PROPRIETES DES PARTICULES ET DES SUSPENSIONS 80

III.1.1 TECHNIQUE DE DIFFUSION STATIQUE DE LA LUMIERE – DIFFRACTION LASER 80
III.1.2 TECHNIQUE DE DIFFUSION DYNAMIQUE DE LA LUMIERE – SPECTROSCOPIE PAR CORRELATION DE PHOTONS 82
- *Principe de fonctionnement 84*

III.1.3 SPECTROSCOPIE ACOUSTIQUE 86
- *Mécanismes d'atténuation 86*

III.1.4 TECHNIQUE DE GRANULO-MORPHOMETRIE 91
III.1.5 TECHNIQUE DE MESURE DU POTENTIEL ZETA 92
III.1.6 MESURE DE PROPRIETES RHEOLOGIQUES 93
- *Rhéologie des suspensions – cas du broyage en voie humide 94*
- *Dispositif et protocole expérimental 95*

III.2 DISPOSITIF DE BROYAGE – BROYEUR LABSTAR DE NETZSCH 96

III.3 EXPERIENCES PRELIMINAIRES – RECHERCHE D'UNE METHODE DE CARACTERISATION DE LA TAILLE 98

- *H1/ Différences liées à la physique des techniques de mesure utilisées 102*
- *H2/Effets dus à la dilution 104*
- *H3/Effet de diffusion multiple 107*

CONCLUSION 109

CHAPITRE IV : Broyage de la calcite en mode recirculation - Influences des paramètres opératoires sur l'efficacité et la qualité du produit

IV.1. INFLUENCE DES PARAMETRES DE FONCTIONNEMENT SUR LE BROYAGE DE LA CALCITE 114

IV.1.1. MODE ET CONDITIONS OPERATOIRES GENERALES PAR LES ESSAIS DE BROYAGE 114
IV.1.2. EVOLUTION DE LA DISTRIBUTION DE TAILLE AU COURS D'UNE OPERATION DE BROYAGE – EXPERIENCE TYPE 115

IV.2. RESULTATS SUR L'INFLUENCE DES PARAMETRES OPERATOIRES 117

IV.2.1. INFLUENCE DU DEBIT 117
IV.2.2. INFLUENCE DE LA VITESSE DE ROTATION DE L'AGITATEUR 121
IV.2.3. INFLUENCE DE LA NATURE ET DE LA TAILLE DES BILLES DE BROYAGE 124
IV.2.4. INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN SOLIDE 126

IV.3. ETUDE DE LA STABILITE DES SUSPENSIONS BROYEES 129

IV.4. COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE DES SUSPENSIONS 131

- *Protocole expérimental 131*

- *Effet de la concentration en solide de la suspension* *131*
- *Modélisation de l'effet de la concentration sur la viscosité des suspensions* *136*
- *Effet de la vitesse de rotation de l'agitateur* *138*

CONCLUSION……..143

CHAPITRE V : Broyage de matériaux organiques à usage pharmaceutique

V.1. BROYAGE DU CICLOPIROX EN VOIE HUMIDE 148

- *Caractérisation du produit avant broyage* *148*
- *Protocole expérimental* *148*
- *Evolution de la distribution de taille du ciclopirox au cours d'une expérience type* *150*

V.2. BROYAGE DE L'IBUPROFENE 154

- *Caractérisation du produit avant broyage et protocole expérimental* *154*
- *Evolution de la distribution de taille de l'ibuprofène au cours d'une opération type* *155*
- *Influence des paramètres opératoires sur le broyage de l'ibuprofène* *158*
- *Etude de la stabilité des suspensions broyées* *162*
- *Analyse thermogravimétrique* *163*

V.3. INFLUENCE DE LA TEMPERATURE SUR LE BROYAGE DE L'IBUPROFENE 164

- *Influence de la vitesse de rotation de l'agitateur lors du broyage à température élevée* *166*

V.4. INFLUENCE DE LA TEMPERATURE SUR LES PROPRIETES DES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE BROYEES 168

- *Influence de la température sur la stabilité des suspensions broyées* *170*
- *Influence de la température sur le comportement rhéologique des suspensions* *172*

V.5. LIMITE DE FRAGMENTATION OU DE BROYAGE 178

- *Technique de diffraction de rayon X* *180*
- *Caractérisation microstructurale des produits broyés – structure cristalline* *181*
- *Etude microstructural – Taille des cristallites et déformation du réseau* *185*

CONCLUSION……..187

CONCLUSION GENERALE……..191

Références bibliographiques

Annexes

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

CHAPITRE I

FIGURE I. 1 : DIFFERENTES MODES DE CONTRAINTES (GARCIA 2001) 15
FIGURE I. 2 : DISTRIBUTION QUALITATIVE EN FREQUENCE DE L'ENERGIE DE CONTRAINTE (KWADE, 2004) 16
FIGURE I. 3 : SURFACE SPECIFIQUE ET DEGRE DE DESINTEGRATION EN FONCTION DE L'INTENSITE DE CONTRAINTE RELATIVE (KWADE, 2004) 18
FIGURE I. 4 : CHAMBRE DE BROYAGE CONVENTIONNELLE D'UN BROYEUR A BILLES AGITE (KWADE ET SCHWEDES, 2002) 21
FIGURE I. 5 : DIFFERENTES GEOMETRIES DE CHAMBRE DE BROYAGE (KWADE, SCHWEDES 1997) 22
FIGURE I. 6 : VOLUME ACTIF ENTRE DEUX BILLES DE BROYAGE (KWADE, 1999A) 25
FIGURE I. 7 : OPERATION BATCH 28
FIGURE I. 8 : OPERATION A UN PASSAGE 29
FIGURE I. 9 : OPERATION A PASSAGE MULTIPLE (MODE PENDULAIRE) 30
FIGURE I. 10 : OPERATION EN MODE RECIRCULATION 31
FIGURE I. 11 : STRUCTURE DE LA SURFACE DE DEUX BILLES DE BROYAGE ENGENDRANT DIFFERENTS COMPORTEMENTS A L'USURE (BECKER ET SCHWEDES, 1999) 36
FIGURE I. 12 : USURE DES BILLES DE BROYAGE EN FONCTION DE L'ENERGIE RAPPORTEE AU VOLUME DE LA CHAMBRE DE BROYAGE (BECKER ET SCHWEDES, 1999) 37

TABLEAU I. 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DE L'INFLUENCE DES PARAMETRES OPERATOIRES SUR LES RESULTATS DU PROCEDE DE BROYAGE 34
TABLEAU I. 2 : PROPRIETES INFLUENCEES PAR LES TRANSFORMATIONS POLYMORPHIQUES 41

CHAPITRE II

FIGURE II. 1 : PHOTOS MEB DES PARTICULES 50
FIGURE II. 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DU CICLOPIROX 51
FIGURE II. 3 : PHOTO MEB DES PARTICULES INITIALES DE CICLOPIROX 52
FIGURE II. 4 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'IBUPROFENE 52
FIGURE II. 5 : PHOTOS MEB DES PARTICULES D'IBUPROFENE 53
FIGURE II. 6 : ANGLE DE CONTACT 56
FIGURE II. 7 : SCHEMA D'UNE COURBURE ELLIPSOÏDE D'UN LIQUIDE UTILISEE DANS LA LOI DE LAPLACE 57
FIGURE II. 8 : PRINCIPE DE L'ASCENSION CAPILLAIRE (LIQUIDE MOUILLANT) 58
FIGURE II. 9 : IMMERSION D'UNE LAME DANS UN LIQUIDE 61
FIGURE II. 10 : SCHEMA DU TENSIOMETRE POUR LA MESURE DE TENSION SUPERFICIELLE 61
FIGURE II. 11 : SCHEMA DU RHEOMETRE AR 2000 63
FIGURE II. 12 : SCHEMA DU TENSIOMETRE POUR LA MESURE DE MOUILLABILITE 64
FIGURE II. 13 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE EN VOLUME (A) ET EN NOMBRE (B) DE LA POUDRE D'IBUPROFENE BROYEE AU PILON 66
FIGURE II. 14 : EVOLUTION AU COURS DU TEMPS DES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE BROYEES MANUELLEMENT 71
FIGURE II. 15 : EVOLUTION DE LA HAUTEUR DE SEDIMENTATION EN FONCTION DU POURCENTAGE D'ADDITIF 72
FIGURE II. 16 : EVOLUTION DE L'ASPECT D'UNE SUSPENSION EN SEDIMENTATION DANS UNE EPROUVETTE 73

TABLEAU II. 1 : CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS AGENTS DE DISPERSION 54
TABLEAU II. 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES PROPRIETES MESUREES SUR LES SOLUTIONS D'ADDITIFS 64
TABLEAU II. 3 : ANGLE DE CONTACT DE DIFFERENTES SOLUTIONS D'ADDITIFS 65
TABLEAU II. 4 : QUANTITES DE LUTROL F68 AJOUTEES POUR DIFFERENTES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE PREPAREES 67

CHAPITRE III

Figure III. 1 : Diffraction de la lumiere par une particule selon Fraunhofer (a) et Mie (b) 80
Figure III. 2 : Mastersizer 2000 (Malvern Instruments) 81
Figure III. 3 : Exemple de fluctuations d'intensite pour de grosses et petites particules 83
Figure III. 4 : Representation du diametre hydrodynamique d'une particule 84
Figure III. 5 : Schema du principe du Zetasizer Nano ZS (analyse de taille) 85
Figure III. 6 : Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) 85
Figure III. 7 : Ultrasizer (Malvern Instruments) 88
Figure III. 8 : Schema recapitulatif de la determination de la distribution de la taille de particules en suspension avec l'Ultrasizer 88
Figure III. 9 : Configuration de l'Ultrasizer en mode d'ecoulement continu 89
Figure III. 10 : Cellule de mesure pour une configuration « cellule d'ecoulement continu » 89
Figure III. 11 : Configuration de l'Ultrasizer en mode Batch 90
Figure III. 12 : Cellule de mesure pour une configuration « cellule batch » 90
Figure III. 13 : Morpho G3 (Malvern Instruments) 91
Figure III. 14 : Schema de principe du Zetasizer Nano ZS (mesure du potentiel zeta) 92
Figure III. 15 : Courbes typiques de la contrainte de cisaillement par rapport au gradient de cisaillement, independamment du temps 94
Figure III. 16 : Geometrie cone-plan 95
Figure III. 17 : Broyeur LabStar de NETZSCH 97
Figure III. 18 : Chambre du broyeur LabStar (NETZSCH) 97
Figure III. 19 : Schema d'installation du procede couple broyage/spectrometrie acoustique 100
Figure III. 20 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps par spectroscopie acoustique 100
Figure III. 21 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps par DLS 101
Figure III. 22 : Evolution de la taille des particules broyees apres 6h pour les deux techniques de mesure etudiees 102
Figure III. 23 : Evolution des diametres corriges et diametres hydrodynamiques des differentes dispersions apres 6h de broyage 103
Figure III. 24 : Taille moyenne de particules des differentes dispersions analysees par spectroscopie acoustique apres dilution 105
Figure III. 25 : Courbes comparatives de tailles moyennes des particules apres dilution avec les deux techniques d'analyse 106
Figure III. 26 : Diffraction multiple a 20% (m/m) de dispersion 108

Tableau III. 1 : Composition des differentes dispersions de calcite 99
Tableau III. 2 : Conditions operatoires de fonctionnement de broyage 99

CHAPITRE IV

Figure IV. 1 : Schema d'installation 114
Figure IV. 2 : Distribution granulometrique des particules initiales de calcite 116
Figure IV. 3 : Evolution des distributions granulometriques au cours du temps – cas d'une experience type 117
Figure IV. 4 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour differents debits de circulation 120
Figure IV. 5 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour differentes vitesses de rotation 121
Figure IV. 6 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction de l'energie specifique pour differentes vitesses de rotation de l'agitateur 122
Figure IV. 7 : Courbes de distributions de taille des particules pour differentes vitesses a $Es \approx 1{,}74 \times 10^4$ kJ/kg 123
Figure IV. 8 : Courbes de distributions de taille des particules pour differentes vitesses apres 6h de broyage 124

FIGURE IV. 9 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES EN FONCTION DU TEMPS DE BROYAGE POUR DIFFERENTES BILLES DE BROYAGE 125
FIGURE IV. 10 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES EN FONCTION DE L'ENERGIE SPECIFIQUE POUR DIFFERENTES BILLES DE BROYAGE 126
FIGURE IV. 11 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES EN FONCTION DU TEMPS DE BROYAGE POUR DIFFERENTS DEBITS DE CIRCULATION 127
FIGURE IV. 12 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES EN FONCTION DE L'ENERGIE SPECIFIQUE POUR DIFFERENTES CONCENTRATION EN SOLIDE 128
FIGURE IV. 13 : COURBES DE DISTRIBUTIONS DE TAILLE DES PARTICULES POUR DIFFERENTES CONCENTRATIONS A . 128
FIGURE IV. 14 : EVOLUTION DU POTENTIEL ZETA EN FONCTION DU TEMPS POUR DIFFERENTES 130
FIGURE IV. 15 : EVOLUTION DU POTENTIEL ZETA EN FONCTION DU TEMPS POUR DIFFERENTES 130
FIGURE IV. 16 : RHEOGRAMMES DES SUSPENSIONS BROYEES A DIFFERENTES CONCENTRATIONS C_M = 0,1 (A), C_M = 0,2 (B) ET C_M = 0,3 (C) POUR DIFFERENTS TEMPS DE BROYAGE (V_R= 1500 TR/MN) 132
FIGURE IV. 17 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE AU COURS DU TEMPS DE BROYAGE POUR DIFFERENTES CONCENTRATION EN SOLIDE DE LA SUSPENSION, C_M = 0,1 (A), C_M = 0,2 (B) ET C_M = 0,3 (C) (V_R = 1500 TR/MN) 133
FIGURE IV. 18 : RHEOGRAMMES DES SUSPENSIONS DE CALCITE BROYEES PENDANT 6H POUR DIFFERENTES CONCENTRATIONS EN SOLIDE (V_R = 1500 TR/MN) 135
FIGURE IV. 19 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE DES SUSPENSIONS DE CALCITE BROYEES PENDANT 6H POUR DIFFERENTES CONCENTRATIONS EN SOLIDE (V_R = 1500 TR/MN) 135
FIGURE IV. 20 : RAPPORT DE LA VISCOSITE DE LA SUSPENSION (H_{SUSP}) SUR CELLE DU LIQUIDE SUSPENDANT (H_0) EN FONCTION DE LA FRACTION VOLUMIQUE POUR DIFFERENTES SUSPENSIONS DE CALCITE BROYEE 137
FIGURE IV. 21 : RHEOGRAMMES DES SUSPENSIONS BROYEES A DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION DE L'AGITATEUR, 1500 TR/MN (A) 2000 TR/MN (B) ET 2500 TR/MN (C) POUR DIFFERENTS TEMPS DE BROYAGE (C_M = 0,2) 139
FIGURE IV. 22 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE AU COURS DU TEMPS DE BROYAGE POUR DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION DE L'AGITATEUR, 1500 TR/MN (A), 2000 TR/MN (B) ET 2500 TR/MN (C) (C_M = 0,2) 140
FIGURE IV. 23 : RHEOGRAMMES DES SUSPENSIONS DE CALCITE BROYEES APRES 6H POUR DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION DE L'AGITATEUR (C_M = 0,2) 141
FIGURE IV. 24 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE DES SUSPENSIONS DE CALCITE BROYEES APRES 6H A DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION DE L'AGITATEUR (C_M = 0,2) 141
FIGURE IV. 25 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE EN FONCTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES DE CALCITE BROYEE POUR DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION DE L'AGITATEUR 142

TABLEAU IV. 1 : CONDITIONS OPERATOIRES LORS DU BROYAGE DE CALCITE – CAS D'UNE EXPERIENCE TYPE 116
TABLEAU IV. 2 : TEMPS DE SEJOUR ET NOMBRES DE PASSES POUR LES DIFFERENTS DEBITS IMPOSEES 119

CHAPITRE V

FIGURE V. 1 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DES PARTICULES INITIALES DE CICLOPIROX 148
FIGURE V. 2 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DU CICLOPIROX APRES L'ETAPE DE PRE-BROYAGE 150
FIGURE V. 3 : EVOLUTION DES DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES AU COURS DU TEMPS DU CICLOPIROX 151
FIGURE V. 4 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES DE CICLOPIROX BROYEES 152
FIGURE V. 5 : PHOTO MEB DES PARTICULES BROYEES DE CICLOPIROX AVANT (A) ET APRES 2H DE BROYAGE (B) 153
FIGURE V. 6 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DES PARTICULES INITIALES D'IBUPROFENE 154
FIGURE V. 7 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DE L'IBUPROFENE APRES L'ETAPE DE PREBROYAGE 156
FIGURE V. 8: EVOLUTION DES DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES DE L'IBUPROFENE AU COURS DU TEMPS – 157
FIGURE V. 9 : PHOTO MEB DES PARTICULES BROYEES D'IBUPROFENE APRES 6H DE BROYAGE 157
FIGURE V. 10 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES EN FONCTION DU TEMPS DE BROYAGE POUR DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION (A) ET DIFFERENTES CONCENTRATIONS EN SOLIDE (B) 159
FIGURE V. 11 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES EN FONCTION DE L'ENERGIE SPECIFIQUE POUR 160
FIGURE V. 12 : COMPARAISON DES RESULTATS POUR LES EXPERIENCES REALISEES 161
FIGURE V. 13 : EVOLUTION DU POTENTIEL ZETA EN FONCTION DU TEMPS DE BROYAGE POUR 162
FIGURE V. 14 : COURBES DSC DES DIFFERENTES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE 164
FIGURE V. 15 : SCHEMA D'INSTALLATION 165
FIGURE V. 16 : EVOLUTION DES DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES DES SUSPENSIONS BROYEES D'IBUPROFENE .. 166
FIGURE V. 17 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES D'IBUPROFENE AU COURS DU TEMPS 167
FIGURE V. 18 : EVOLUTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES D'IBUPROFENE EN FONCTION DE L'ENERGIE SPECIFIQUE POUR DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION DE L'AGITATEUR 168

FIGURE V. 19 : EVOLUTION DU POTENTIEL ZETA AU COURS DU TEMPS POUR DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION DE L'AGITATEUR 171
FIGURE V. 20 : VARIATION DU PH DES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE BROYEES POUR DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION AU COURS DU TEMPS 172
FIGURE V. 21 : COURBES DE VARIATION DE LA TEMPERATURE DES SUSPENSIONS A LA SORTIE DU BROYEUR 172
FIGURE V. 22 : RHEOGRAMMES DES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE BROYEES A DIFFERENTES VITESSES DE ROTATION, 1500 TR/MN A T AMBIANTE (A), 2000 TR/MN (B), 2500 TR/MN (C) (C_M = 0,2) 174
FIGURE V. 23 : RHEOGRAMMES DES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE BROYEES APRES 4H A DIFFERENTES 175
FIGURE V. 24 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE AU COURS DU TEMPS DE BROYAGE POUR DIFFERENTES 176
FIGURE V. 25 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE DES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE BROYEES APRES 177
FIGURE V. 26 : EVOLUTION DE LA VISCOSITE DES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE EN FONCTION DE LA TAILLE MOYENNE DES PARTICULES PRESENTES DANS LES SUSPENSIONS D'IBUPROFENE BROYEES 177
FIGURE V. 27 : DIFFRACTOGRAMME DE POUDRE DE CALCITE AVANT ET APRES 6 H DE BROYAGE 182
FIGURE V. 28 : DIFFRACTOGRAMME DE POUDRE DE CICLOPIROX AVANT ET APRES 90 MN DE BROYAGE 182
FIGURE V. 29 : DIFFRACTOGRAMME DE POUDRE D'IBUPROFENE AVANT ET APRES 6H DE BROYAGE 183
FIGURE V. 30 : DIFFRACTOGRAMME DE POUDRE D'IBUPROFENE BROYEE ENTRE 1H ET 6H 183
FIGURE V. 31 : STRUCTURE MONOCLINIQUE PRIMITIVE 184
FIGURE V. 32 : DIFFRACTOGRAMME DE L'IBUPROFENE BROYE APRES 6H 184

TABLEAU V. 1 : CONDITIONS OPERATOIRES LORS DU BROYAGE EN DEUX ETAPES DU CICLOPIROX (CAS D'UNE EXPERIENCE TYPE) 151
TABLEAU V. 2 : CONDITIONS OPERATOIRES LORS DU BROYAGE EN DEUX ETAPES DE L'IBUPROFENE – CAS D'UNE EXPERIENCE TYPE 155
TABLEAU V. 3 : CONDITIONS OPERATOIRES LORS DU BROYAGE EN DEUX ETAPES A TEMPERATURE ELEVEE DE L'IBUPROFENE – CAS D'UNE EXPERIENCE TYPE 166

NOMENCLATURE

NB : Les concentrations en produits solides (calcites, ciclopirox, ibuprofène) sont exprimées en g/100 g de suspension (eau + solide)

Les concentrations en additifs sont exprimées en g/100g (par rapport à la quantité de solide traité)

La concentration en antimousse est exprimée en g/100g de solide traité

Lettres Latines

A	Amplitude de l'intensité de corrélation	[-]
A, B	Constantes caractéristiques du densimètre DMA 38	[-]
B	Ligne de base de la fonction de corrélation	[-]
a	Rayon des particules	[m]
B	Largeur à mi-hauteur du faisceau diffracté	[degrés]
C	Couple de géométrie cône plan	[N.m]
$\mathcal{C}$	Tortuosité	[-]
c	Concentration volumique de particules	[-]
c_m	Concentration massique de la suspension	[-]
c_v	Fraction volumique de la suspension	[-]
$\mathcal{D}$	Coefficient de diffusion brownienne	[$m^2.s^{-1}$]
D_t	Coefficient de diffusion translationnelle	[$m^2.s^{-1}$]
D	Diamètre de la particule	[m]
D_H	Diamètre hydrodynamique de la particule	[m]
d	Dimension d'une particule	[m]
d_{BB}	Diamètre des billes de broyage	[m]
E	Champ électrique appliqué	[$V.m^{-1}$]
$E(t)$	Energie consommée au cours d'un temps t de broyage	[J]
e	Epaisseur de la lame de Wilhelmy	[m]
EC	Energie de contrainte	[J]
El_{BB}	Module d'élasticité des billes de broyage	[Pa]
El_P	Module d'élasticité du matériau broyé	[Pa]
E_S	Energie spécifique	[$J.kg^{-1}$]
E_{tot}	Energie totale fournie	[J]
$E_{V, CB}$	Energie rapportée au volume dans la chambre de broyage	[$J.m^{-3}$]

F	Force de cisaillement	[N]
F_B	Force exercée sur la balance	[N]
f	Fréquence de l'onde acoustique	[Hz]
F_1	Force maximale à la limite de rupture	[N]
FC	Fréquence d'évènements de contrainte	[$J.s^{-1}$]
F_H	Force hydrodynamique maximale entre deux sphères	[N]
G	Fonction d'auto-corrélation	[-]
g	Constante de gravité	[$m.s^{-2}$]
H	Hauteur du liquide dans le capillaire	[m]
I	Intensité de corrélation	[A]
K	Constante de Scherrer	[-]
k_b	Constante de Boltzmann ($k_b = 1{,}381 \times 10^{-23}\ J.K^{-1}$)	[$J.K^{-1}$]
K_m	Coefficient de mouillabilité	[-]
L	Longueur de la lame de Wilhelmy	[m]
L_0	Hauteur du lit de poudre	[m]
$L_{réelle}$	Distance réelle parcourue par le liquide	[m]
m	Variation de masse de poudre mouillée	[kg]
m_1	Masse au point de rupture	[kg]
m_i	Variation de la masse de poudre mouillée par le liquide de référence i	[kg]
m_L	Variation de la masse de poudre mouillée par le liquide étudié L	[kg]
m_p	masse du produit broyé	[kg]
$\dot{m}_P$	Débit massique du produit solide	[$kg.h^{-1}$]
n	Vitesse de rotation de l'agitateur	[$m.s^{-1}$]
n	Ordre de réflexion	[-]
$\tilde{n}$	Indice de réfraction	[-]
N_{BB}	Nombre de billes de broyage	[-]
Nc	Nombre de contact entre les billes	[-]
NC_{tot}	Nombre total de contraintes	[-]
N_P	Nombre de particules	[-]
P	Puissance dissipée par l'agitateur	[W]
P_c	Probabilité de capture d'une particule lors du contact entre deux billes	[-]
P_0	Puissance à vide du broyeur	[W]
P_{stat}	Puissance fournie en régime permanent	[W]
P_t	Période d'oscillation du tube (densimètre liquide DMA 38)	[-]
q	Vecteur de diffusion	[-]
R	Constante des gaz parfaits	[$J.(mol.K)^{-1}$]
R	Rayon de rotation de la géométrie cône-plan	[m]
$\overline{R}$	Rayon moyen	[m]
R_c	Rayon interne d'un capillaire	[m]
r	Rayon du ménisque (liquide au contact du capillaire)	[m]

$r1, r2$	Rayons de courbure de part et d'autre du liquide	[m]
S	Section du lit de poudre	[m^2]
SI	Intensité de contrainte	[$J.kg^{-1}$]
SI_{BB}	Intensité de contrainte des billes de broyage	[$J.kg^{-1}$]
SI_{opt}	Intensité optimale de contrainte	[$J.kg^{-1}$]
SI_p	Intensité de contrainte relative au produit broyé	[$J.kg^{-1}$]
SN	Nombre d'évènements de contraintes	[-]
SN_B	Nombre d'évènements de contraintes (broyage vrai)	[-]
SN_D	Nombre d'évènements de contraintes (désintégration de cellules)	[-]
T	Température	[K]
t	Temps de broyage	[s]
$\bar{t}$	Temps de séjour moyen	[s]
t_{broy}	Temps moyen de broyage	[s]
t_c	Temps du corrélateur	[s]
t_i	Temps de mouillage du liquide de référence	[s]
t_L	Temps de mouillage du liquide à analyser	[s]
t_r	Temps de remplissage du broyeur	[s]
U_E	Mobilité électrophorétique	[$m^2.(V.s)^{-1}$]
V	Vitesse d'une particule	[$m.s^{-1}$]
Vr	Vitesse de rotation de l'agitateur	[$tr.mn^{-1}$]
V_{BB}	Volume « vrai » des billes de broyage	[m^3]
V_{CB}	Volume de la chambre de broyage	[m^3]
V_{libre}	Volume non occupé par la poudre	[m^3]
V_P	Volume total des particules	[m^3]
υ_s	Vitesse de chute d'une particule	[$m.s^{-1}$]
V_{solide}	Volume occupé par la poudre	[m^3]
V_{susp}	Volume de la suspension	[m^3]
$\mathscr{V}$	Débit volumique de la suspension	[$m^3.s^{-1}$]
v_t	Vitesse des billes de broyage	[$m.s^{-1}$]

Lettres Grecques

α	Angle de géométrie cône-plan	[°]
α_e	Excès d'atténuation	[dB.inch^{-1}]
α_t	Atténuation totale calculée	[dB.inch^{-1}]
α_{pc}	Atténuation intrinsèque des ondes à l'intérieur de la phase dispersée	[dB.inch^{-1}]
α_{pd}	Atténuation intrinsèque des ondes à l'intérieur des particules en suspension	[dB.inch^{-1}]
Δm_{BB}	Différence en masse des billes de broyage	[kg]
ΔP	Différence de pression (pression de Laplace)	[Pa]
ε	Degré de vide	[-]
ε_d	Constante diélectrique du milieu	[-]
ε_l	Degré de vide du lit de poudre	[-]
Φ	Fraction volumique de la suspension	[-]
Φ_m	Fraction maximale d'empilement	[-]
γ_{gl}	Interface gaz liquide	[N.m^{-1}]
γ_L	Tension superficielle du liquide	[N.m^{-1}]
γ_{sg}	Interface solide gaz	[N.m^{-1}]
γ_{sl}	Interface solide liquide	[N.m^{-1}]
$\dot{\gamma}$	Vitesse de cisaillement	[s^{-1}]
η	Viscosité dynamique	[Pa.s]
η_0	Viscosité du milieu continu	[Pa.s]
$[\eta]$	Viscosité intrinsèque	[-]
$\eta_{dispersant}$	Viscosité du dispersant	[Pa.s]
η_i	Viscosité du liquide de référence	[Pa.s]
η_L	Viscosité du liquide à analyser	[Pa.s]
η_l	Viscosité du liquide dans la suspension	[Pa.s]
$\eta_{suspension}$	Viscosité de la suspension (η_{susp})	[Pa.s^{-1}]
κ	Longueur de Debye	[m]
λ	Longueur d'onde de radiation	[m]
λ_0	Longueur d'onde à vide du laser	[m]
Π	Pression osmotique	[Pa]
θ	Angle de contact	[degrés]
θ	Angle de diffusion	[degrés]
Θ	Angle de diffraction (angle de Bragg)	[degrés]
ρ	Masse volumique du liquide	[kg.m^{-3}]
ρ_{BB}	Masse volumique des billes de broyage	[kg.m^{-3}]
ρ_L	Masse volumique du liquide à analyser	[kg.m^{-3}]
ρ_l	Masse volumique du liquide dans la suspension	[kg.m^{-3}]
ρ_{Li}	Masse volumique du liquide de référence	[kg.m^{-3}]

ρ_p	Masse volumique de la particule dans la suspension	[kg.m^{-3}]
σ	Contrainte de cisaillement	[Pa]
τ	Contrainte de cisaillement	[Pa]
τ_c	Différence de temps du corrélateur	[s]
τ_s	Temps de séjour réel de la suspension	[s]
τ_1	Temps de séjour par passe	[s]
Ω	Vitesse angulaire du cône	[rad.s^{-1}]
φ_{BB}	Taux de remplissage des billes de broyage	[-]
ζ	Potentiel zêta	[mV]

Résumé :

Cette étude porte sur le broyage en voie humide (nanobroyage) de produits organiques à usage pharmaceutique dans un broyeur à billes agité. L'objectif des travaux réalisés était d'analyser la faisabilité de l'opération de nanobroyage et d'améliorer la compréhension des processus de réduction de taille dans le cas de produits organiques cristallins.

Dans un premier temps, des expériences préliminaires ont été menées pour le choix d'agents mouillants et dispersants adéquats pour les matériaux choisis (ciclopirox, ibuprofène) et pour la mise au point du mode de fonctionnement du procédé de broyage. Nous avons également testé différentes techniques comme la spectroscopie acoustique et la diffusion dynamique de la lumière pour caractériser la distribution de taille des particules broyées, en se basant sur une étude expérimentale conduite sur la calcite, utilisée dans cette étude comme matériau de référence.

La seconde partie a été consacrée au broyage par microbilles appliqué aux différents matériaux choisis. Nous avons étudié l'influence des paramètres opératoires tels que le débit de suspension, la vitesse de rotation de l'agitateur, la taille des billes de broyage et la concentration en solide sur l'efficacité énergétique du procédé et la qualité des produits broyés. Les critères de qualité pris en compte dans cette étude sont la distribution de taille des particules, la stabilité et le comportement rhéologique des suspensions broyées ainsi que les propriétés structurales du produit. L'effet du broyage sur les changements microstructuraux des différents produits a enfin été analysé. Une attention particulière a également été portée sur l'effet de la température sur le procédé de réduction de taille et les propriétés de l'ibuprofène broyé.

Mots clés : Nanobroyage, Broyage en voie humide, Nanoparticules, Broyeur à billes agités, Distribution de taille de particules, Stabilité, Comportement rhéologique.

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

Contexte scientifique

Ces dernières années ont vu s'accroître considérablement l'effort de recherche au plan national et international dans le domaine des nanotechnologies et en particulier autour des nanomatériaux qui représentent aujourd'hui 30% des recherches menées en Europe en nanosciences. Les nanomatériaux se présentent sous forme de nano-charges ou de matériaux nano-renforcés, ainsi que des matériaux nano-structurés en surface ou en volume.

Les nanoparticules constituent une catégorie particulière des nanomatériaux. Dans ce manuscrit, nous désignerons par nanoparticules, des particules dont la taille est de l'ordre de la dizaine ou de la centaine de nanomètres (taille maximale d'environ 200 nm). Ces particules présentent un intérêt potentiel dans de nombreux secteurs industriels. Dans le domaine de l'élaboration de matériaux (électronique, secteur des transports, industrie des céramiques, plastiques), l'incorporation de charges très fines, présentant un rapport surface/volume très élevé, permet de renforcer les propriétés mécaniques, ou électriques des matériaux et alléger les composites. La production de nanoparticules de solides naturels ou synthétiques présentant des propriétés optiques, texturales ou rhéologiques intéressantes permet également d'envisager la possibilité de nouvelles formulations dans le domaine des peintures, des vernis, des enduits, ainsi que des produits cosmétiques ou pharmaceutiques.

Les nanoparticules peuvent être générées par voie physique (chauffage d'un métal, séchage spray,…), voie chimique (réaction en phase gaz, synthèse de flamme, CVC (Chemical Vapor Composites), synthèse plasma, précipitation en phase liquide) ou par voie mécanique (broyage, mécanosynthèse). L'engouement pour les nanomatériaux est relativement récent et le terme de « nanobroyage » qui désigne les procédés de production de nanoparticules par voie mécanique n'est utilisé que depuis quelques années.

Sur la base de considérations théoriques issues de la mécanique, *Schönert (1988)* a estimé que la taille minimale théorique pouvant être atteinte par fragmentation se situe entre 10 et 100 nm pour des matériaux fragiles. Des travaux récents de la littérature (*Mende et al., 2003 ; Peukert et al., 2005)* ont montré la faisabilité d'obtention de suspensions concentrées de

nanoparticules de corindon (α-AL_2O_3) et de dioxyde d'étain (SnO_2) de taille de l'ordre de 10 à 100 nm par broyage en voie humide. La technologie utilisée pour ces applications est celle des broyeurs à billes agités. Toutefois, si ces études ont démontré la possibilité d'obtenir des nanoparticules par un procédé de fragmentation, elles ont également révélé certaines difficultés liées à l'effort énergétique considérable qu'il faut fournir et à l'usure importante des billes de broyage.

Le nanobroyage de produits organiques suscite de nouvelles interrogations. Tout d'abord, les études relatives à la résistance mécanique des matériaux et à la recherche de la taille minimale accessible par fragmentation ont porté quasi-exclusivement sur les minéraux. On sait par ailleurs que les procédés de broyage induisent des augmentations de pression et de température locales très importantes (entre 1000 et 4000 K au niveau du front de propagation des fissures). Ces contraintes pourraient être à l'origine de dégradations chimiques ou physiques (amorphisation, transitions polymorphiques) auxquelles les produits organiques sont particulièrement sensibles.

Ces dernières années et plus particulièrement dans l'industrie pharmaceutique, les critères de qualité des produits sont devenus de plus en plus draconiens, imposant des spécifications qui portent sur la taille moyenne des particules, mais également sur la largeur de la distribution de taille, ainsi que sur les tailles minimale et maximale admissibles. Des exigences additionnelles concernent les propriétés de forme et de surface des particules afin de répondre aux critères de qualité imposés par le marché. Enfin, dans les industries de production de solides à hautes valeurs ajoutées, les données expérimentales sont souvent considérées comme strictement confidentielles.

Ainsi, bien qu'il existe un enjeu important dans la production de nanoparticules de produits organiques en suspensions concentrées, il y a un manque de connaissances, aussi bien fondamentales qu'appliquées sur la production de nanoparticules de produits organiques par broyage en voie humide. Les rares travaux de la littérature relatifs au broyage de produits à usage pharmaceutique portent essentiellement sur les potentialités thérapeutiques apportées par les dispersions de nanoparticules (*Kondo et al., 1993 ; Liversidge et al., 2004*). Sur les aspects liés au procédé de broyage à proprement parlé, seuls, à notre connaissance, quelques brevets sont accessibles (*Wong, 1997 ; Holland et al., 2003*) dans lesquels on trouve des informations notamment sur les médias broyants. Wong a indiqué dans ses travaux que des

corps broyants rigides et de préférence sphériques étaient préférables pour produire des particules de danazol dans des délais de traitement relativement courts, et ainsi diminuer l'usure des équipements de broyage et donc les problèmes de contamination. Il a indiqué que les oxydes de zirconium tel que, ZrO stabilisé à la magnésie, le silicate de zirconium, et des billes en verre fournissaient des particules avec un degré de contamination acceptable pour la préparation de compositions pharmaceutiques. La densité des billes de broyage doit être supérieure à 3 g/cm^3 dans ce cas.

En outre, *Holland et al. (2003)* ont montré que lors d'un procédé batch à grande échelle, adapté à la production de particules de taille inférieure au micron, les degrés de contamination pouvaient augmenter au-delà de 250 ppm. De tels degrés de contamination sont clairement inacceptables dans la préparation de produits pharmaceutiques. Il préconise l'utilisation de billes en polystyrène ou des billes revêtues d'une couche de polyuréthane pour pallier à ce problème.

Toutefois, ces documents déjà anciens, d'une part ne prennent pas en considération les développements technologiques récents qui ont été apportés sur les broyeurs à billes agités et d'autre part n'intègrent pas les méthodologies du génie des procédés visant à optimiser et contrôler les procédés.

Objectifs de la thèse

Dans ce travail, nous avons cherché à analyser la faisabilité d'obtention de nanoparticules d'actifs organiques en suspensions concentrées stables par un procédé de broyage en voie humide. La technologie des broyeurs à billes agités, qui s'avère être l'une des rares technologies permettant de traiter des suspensions colloïdales, servira de base à nos travaux. Afin de nous affranchir des problèmes de confidentialité souvent liés à l'utilisation de produits à usage pharmaceutique, nous avons choisi de travailler avec des produits organiques courants comme l'ibuprofène. Nous avons aussi mené quelques essais de broyage avec du ciclopirox, gracieusement fourni par les Laboratoires Pierre Fabre. Il s'agit d'un produit actif qui peut être manipulé simplement et qui présente l'avantage d'être très peu soluble dans l'eau. Enfin, une phase préliminaire du travail qui nous a permis d'évaluer les potentialités du Broyeur LabStar de Netzsch et de mettre au point les techniques d'analyses associées a été réalisée avec du carbonate de calcium. En effet, nous disposions de données antérieures avec ce produit obtenues avec un dispositif de broyage (Broyeur Drais Perl Mill) plus ancien mais appartenant à la même classe d'appareils que le Broyeur LabStar de Netzsch. Dans cette

étude, nous avons cherché à voir si les techniques et les approches développées pour analyser les résultats d'opérations de broyage effectuées classiquement sur des produits minéraux et dont la taille appartient généralement au domaine micronique pouvaient s'appliquer au broyage ultrafin ou nanobroyage de produits organiques.

Programme de l'étude et plan du manuscrit :

Le manuscrit comprend cinq parties.
Le premier chapitre a pour objet de rappeler les principales données de la littérature disponibles sur le procédé de broyage en voie humide reposant sur la technologie des broyeurs à billes agités. Nous donnerons quelques éléments sur la technologie des broyeurs à billes agités et nous développerons l'approche adoptée actuellement pour analyser les résultats de l'opération de broyage. Nous essaierons également de dégager les grandes tendances relatives à l'influence des paramètres de fonctionnement lors du procédé de réduction de taille par broyage dans un broyeur à billes agité.

L'obtention de dispersions stables concentrées de particules ultrafines nécessitant de recourir à l'utilisation d'additifs, aussi le deuxième chapitre de la thèse sera consacré à la sélection d'agents mouillants et dispersants adéquats pour les matériaux choisis, en particulier pour l'ibuprofène et le ciclopirox. Des expériences de mouillabilité et de dispersabilité sont présentées et discutées dans ce chapitre.

Dans le troisième chapitre des expériences préliminaires ont été menées afin de mettre au point le mode de fonctionnement du procédé de broyage et de définir les techniques de caractérisation adéquates pour l'étude du procédé envisagé. Nous avons en particulier recherché une méthode fiable de caractérisation de la distribution de taille des particules obtenues lors du procédé de broyage. Nous avons en particulier comparé les résultats d'analyse obtenus par spectroscopie acoustique en ligne du procédé en conditions concentrées et par diffusion dynamique de la lumière en effectuant des mesures hors-ligne après dilution des échantillons. L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'un article accepté pour publication dans la revue *Powder Technology*. L'article dans sa version publiée est donné en annexe. Nous reprendrons dans le texte les principaux résultats de la publication.

Les chapitres 4 et 5 constituent le cœur du travail de cette thèse. Le quatrième chapitre rapporte l'ensemble des résultats expérimentaux sur le procédé de broyage obtenus avec le carbonate de calcium. Nous nous intéresserons ensuite à l'influence de différents paramètres opératoires sur le résultat de l'opération de broyage en analysant l'évolution de la taille des particules en fonction de l'énergie spécifique apportée au système. Enfin, nous examinerons les propriétés des pulpes broyées en termes de stabilité et de propriétés rhéologiques.

Les données expérimentales sur le procédé de broyage par microbilles appliqué à l'ibuprofène et au ciclopirox sont rassemblées dans le chapitre 5. Dans un premier temps nous allons mettre au point le fonctionnement du procédé de broyage de ces produits qui, à la différence du produit de référence la calcite, sont difficilement mis en suspension et la circulation dans le broyeur peut parfois être délicate. Nous allons ensuite étudier l'influence de certains paramètres de broyage sur l'efficacité du procédé et la qualité du produit broyé. Les critères de qualité auxquels nous nous intéresserons sont la distribution de taille des particules ; la stabilité et le comportement rhéologique des suspensions broyées ainsi que les propriétés structurales du produit.
Un second volet dans ce chapitre sera consacré au broyage de l'ibuprofène sous différentes conditions avec pour objectif d'examiner l'effet de la température sur les différentes propriétés de l'ibuprofène broyé. Nous examinerons dans la dernière partie de ce chapitre l'effet du broyage sur les changements microstructuraux des différents produits considérés.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

Avant de présenter les résultats de l'étude que nous avons menée sur le broyage en voie humide de produits organiques, nous donnons dans ce premier chapitre, différents éléments de la bibliographie qui vont nous permettre de resituer le contexte scientifique de ce travail.

Le cadre général de ce travail concerne la production de nanoparticules en suspension concentrée par voie mécanique. Nous préciserons donc en tout premier lieu la signification que nous donnons à cette classe de matériaux puis nous ferons quelques rappels sur le procédé de broyage. Nous évoquerons notamment les mécanismes de fragmentation d'une manière générale, et plus particulièrement les aspects énergétiques lors d'un procédé de broyage en voie humide. Nous présenterons ensuite la technologie des broyeurs à billes agités qui a servi de support à notre travail. Puis nous détaillerons les modèles actuels utilisés pour décrire les processus qui ont lieu dans les broyeurs à billes agités et sur lesquels nous nous baserons pour analyser les résultats que nous présenterons aux chapitres III, IV et V. Sur la base de travaux issus de la littérature, nous préciserons également l'influence de divers paramètres opératoires sur le résultat de l'opération de broyage. Enfin, nous évoquerons brièvement quelques modifications des propriétés des solides susceptibles de se produire lorsque les matériaux sont exposés à une longue durée de traitement comme c'est le cas lors d'un procédé de nanobroyage.

I.1. Nanobroyage – Production de suspensions stables de nanoparticules

Dans ce travail, nous nous intéressons à la production et la stabilisation de particules ultrafines ou nanoparticules en suspensions concentrées par voie mécanique.
Dans cette première partie nous allons donc préciser la signification que nous donnons aux termes de « nanoparticules » et « nanobroyage », ce qui nous permettra de fixer le cadre de cette étude.

I.1.1. Nanoparticules – Définition

Le terme ″nanoparticules″ désigne des particules ultrafines dont la taille est de l'ordre du nanomètre. Mais la définition des nanoparticules diffère selon les matériaux et les domaines d'application *(Masuo et al., 2008)*. Au sens strict, les nanoparticules sont des particules de tailles inférieures à 10 – 20 nm, domaine de taille dans lequel les propriétés physiques des matériaux solides changent de manière drastique. Selon *Kruis et Rakesh (2005)* une nanoparticule est une particule de solide ou de liquide dont le diamètre varie de dimères (deux atomes ou molécules) à 100 nm. Plus généralement, on appelle nanoparticules, des particules dont la taille selon les trois dimensions, est comprise entre 1 et 100 nm. Dans certains documents, les particules colloïdales entre 1 nm et 1 µm sont également appelées nanoparticules.
Dans ce manuscrit, nous désignerons par nanoparticules, des particules dont la taille est de l'ordre de la dizaine ou de la centaine de nanomètres (taille maximale d'environ 200 nm).

Toutes les particules solides sont constituées d'atomes ou de molécules. Lorsqu'elles sont micronisées, les particules sont affectées par le comportement des atomes ou des molécules les constituant, et montrent des propriétés différentes de celles des matériaux grossiers. Ceci est attribué à la variation de l'état de la liaison entre les atomes ou les molécules qui constituent les particules. Aussi la surface spécifique des particules solides micronisées augmente d'une manière inversement proportionnelle avec la taille des particules. Les différentes propriétés de surface influencent l'activité des particules. Le changement des propriétés fondamentales lié à la taille des particules est appelé « effet taille » *(Masuo et al., 2008)*. Les effets de surface induisent aussi un changement de plusieurs caractéristiques et

comportements des nanoparticules. Ainsi, les nanoparticules possèdent des propriétés exceptionnelles telles que les propriétés morphologiques/structurales, thermiques, électromagnétiques, optiques ou mécaniques. Ceci explique l'intérêt de la recherche et de l'industrie dans le domaine des nanoparticules.

I.1.2. Procédé de nanobroyage en voie humide

En complément des procédés de production de nanoparticules à partir de matières liquéfiées, de solutions ou de phases gazeuses, on trouve les procédés par voie mécanique qui permettent de produire des nanoparticules par fragmentation de particules solides plus grossières. Par ailleurs, la production de nanoparticules suivant une approche de type ″bottom-up″ comme la précipitation, conduit souvent à la formation d'agglomérats ou d'agrégats qui par la suite doivent être dés-agglomérés ou dispersés. Les procédés de nanobroyage en voie humide désignent les procédés qui permettent de produire des nanoparticules en suspension par broyage de particules grossières ou par dispersion d'agglomérats. Ces procédés sont particulièrement intéressants pour le traitement de produits peu ou pas solubles dans l'eau. Dans le domaine pharmaceutique, le pourcentage d'actifs insolubles en suspensions aqueuses est passé ces dernières années de 30 à 70% *(Juhnke et al., 2010)*. On comprend dès lors l'intérêt récent pour les procédés de nanobroyage appliqués au traitement de produits organiques. De plus, on note que les études actuelles relatives au nanobroyage en voie humide de produits organiques à usage alimentaire, pharmaceutique ou cosmétique reposent sur l'utilisation de la technologie des broyeurs à billes agités (*Hennart et al., 2010 ; Juhnke et al., 2010*).

I.2. Mécanismes de fragmentation

Le broyage est une opération qui par l'application de contraintes mécaniques externes conduit, soit à la division d'une masse solide en fragments de dimensions inférieures, soit à la réduction d'une dispersion solide en éléments de plus petits volumes. Les techniques du broyage intéressent de nombreuses industries, à des titres d'ailleurs très divers : pour les unes, il s'agit seulement de développer la surface de la matière pour faciliter les réactions (cimenterie) ; pour d'autres, il s'agit, avant tout, d'améliorer la séparation ultérieure des

différentes phases en présence (valorisation des minerais). De très nombreuses technologies de broyage existent. Leur choix dépend de l'objectif visé (en termes de réduction de taille ou d'augmentation de la surface spécifique du matériau) et du mode de fonctionnement privilégié (voie sèche ou voie humide) selon que l'on traite des poudres ou des suspensions solide/liquide.

La fragmentation est l'opération par laquelle l'on cherche à réduire la taille et/ou à augmenter la surface développée de l'unité de masse (surface spécifique) de particules solides. Pour les solides, ce phénomène résulte d'un champ de contrainte engendré par des forces de contact (compression, cisaillement, attrition, …). Ce champ varie avec l'intensité et la distribution des forces, ainsi qu'avec la nature, la forme et les discontinuités structurales du solide.

Selon *Rumpf (1973)* d'après *Schönert (1993)*, on distingue 4 modes de contrainte :

- La compression et le cisaillement entre deux surfaces *(Figure I. 1a-c)* :
  Ces phénomènes se produisent essentiellement entre deux surfaces solides qui peuvent être celle de la machine ou celles des particules adjacentes. La contrainte est engendrée par le déplacement perpendiculaire des deux surfaces l'une par rapport à l'autre.

- Le déplacement d'une couche de particules sur une autre *(Figure I. 1c)* conduit à un mécanisme couplé de compression-cisaillement, parfois nommé mécanisme par attrition.

- L'impact *(Figure I. 1e-g)* qui se traduit par la collision des particules avec la paroi de la machine, ou avec des organes mobiles (broches, billes,…), ou encore l'impact lié à la collision de particules entre elles (on parle alors d' « autobroyage »).

- Le cisaillement dans le champ de vitesse d'un fluide *(Figure I. 1d)* Ce mode de contrainte est surtout utilisé pour les matériaux fragiles, comme dans le cas d'une dé-agrégation.

- Les contraintes non mécaniques *(Figure I. 1h)*. L'énergie nécessaire pour la fragmentation dans ce cas peut être d'origine thermique, thermoélectrique, ultrasonique…

Toutefois, les deux modes les plus efficaces et donc les plus utilisés, sont la compression-cisaillement et l'impact. Cependant il faut noter que la plupart des appareils de broyage combinent différents modes de contrainte.

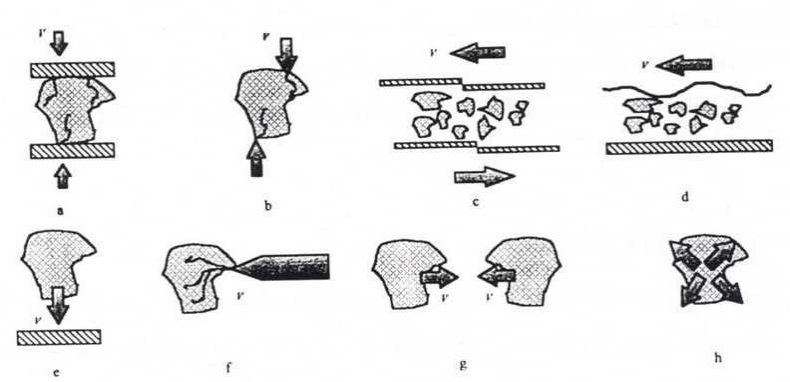


Figure I. 1 : Différentes modes de contraintes (Garcia 2001)

I.3. Aspects énergétiques du broyage en voie humide

Le procédé de broyage est un procédé de consommation intensive d'énergie et responsable de la majeure part de l'énergie utilisée lors du traitement des matériaux. Selon *Sadrai et al. (2006)*, le coût du procédé de broyage représente une importante contribution, soit 30 à 50% des coûts totaux d'exploitation des minerais. Aussi, environ 3% de l'énergie électrique mondiale est consommée par le procédé de broyage, 1,3% rien qu'aux Etats-Unis *(Sadrai et al., 2006)*.

Ainsi, il est tout à fait évident que le procédé de broyage est coûteux, et cela est dû au fait qu'il est intrinsèquement basé sur un apport d'énergie mécanique (contrainte) à la surface de fissures (énergie) générées.

Pour donner une meilleure description des processus physiques qui ont lieu dans les broyeurs, nous pouvons nous référer aux travaux qui ont été développés à l'Institut de Technologie des Particules (Institut für Partikeltechnik) à l'Université de Braunchweig en Allemagne, appelée modèles de contrainte. Deux modèles de contrainte découlent de ces travaux : selon la performance du broyeur en matière d'apport énergétique nécessaire à la fracture des particules, et selon la réaction de la particule aux contraintes appliquées et à l'intensité de ces contraintes.

I.3.1. Modèle de contrainte relatif au broyeur

Indépendamment de la taille ou d'autres propriétés des particules du produit à broyer, le comportement des appareils de broyage peut être déterminé par :

- Le mode de contrainte imposé par le broyeur (par impact ou compression et cisaillement) ainsi que par le nombre de particules « stressées » lors d'un évènement de contrainte,
- Le nombre d'évènements de contrainte fourni par le broyeur par unité de temps, appelé fréquence d'évènements de contrainte *FC,*
- L'énergie fournie par le broyeur à chaque évènement de contrainte, appelée énergie de contrainte *EC*.

Le nombre total de contraintes NC_{tot} est défini par le produit de la fréquence d'évènements de contrainte *FC*, et le temps moyen de broyage t_{broy} :

$$NC_{tot} = t_{broy} \times FC$$

Equation I. 1

L'énergie de contrainte *EC* est définie comme étant l'énergie transférée à une ou plusieurs particules lors d'un événement de contrainte. L'énergie de contrainte n'a pas la même valeur pour tous les évènements de contrainte, elle peut être représentée par une distribution en fréquence d'énergie de contrainte (*Figure I. 2*).

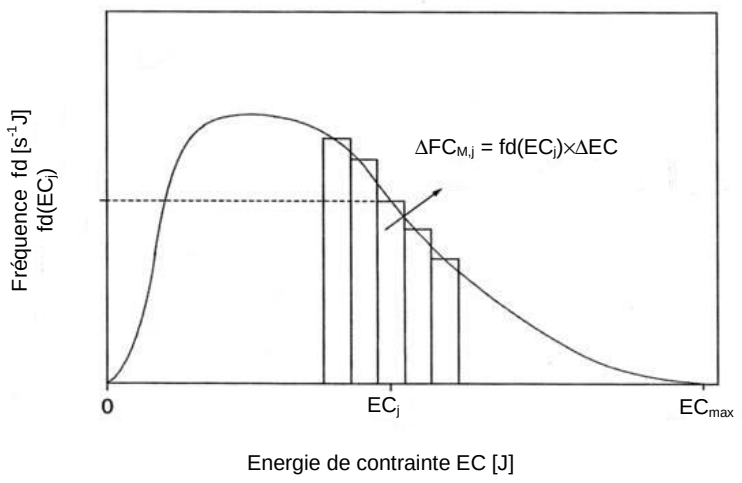


Figure I. 2 : Distribution qualitative en fréquence de l'énergie de contrainte (Kwade, 2004)

Cette distribution décrit la fréquence relative correspondant à une certaine énergie de contrainte et ainsi, l'énergie de contrainte par unité de temps. De même, la fréquence de contrainte ne peut être décrite que par une distribution. Néanmoins, dans la pratique, il est souvent suffisant d'utiliser des grandeurs caractéristiques telles que les valeurs moyennes de ces distributions pour décrire la fréquence de contrainte et l'énergie de contrainte de certains appareils de broyage, sous certaines conditions opératoires.

I.3.2. Modèle de contrainte relatif au produit traité

Pour une suspension de particules donnée, la qualité et la finesse du produit que l'on peut obtenir par un procédé de broyage est déterminée par :

a. le mode de contrainte subi par les particules et les fragments résultant de ces particules (par impact ou compression et cisaillement)
b. le nombre d'évènements de contraintes subis par les particules de la suspension, connu sous le nom de ″Stress Number″ *SN*
c. l'intensité de contrainte à chaque évènement de contrainte, aussi dénommé ″Stress Intensity″ *SI*.

Lors d'un processus de broyage en voie humide les particules du produit à broyer ainsi que les fragments résultant ne subissent ni les mêmes nombres de contraintes, ni les mêmes intensités de contraintes. Les nombres *SN* et *SI* ne peuvent être caractérisés que par des distributions. L'amplitude de ces distributions dépend des paramètres opératoires. La largeur de la distribution du nombre de contrainte *SN* est déterminée surtout par la distribution du temps de séjour des particules dans le broyeur.
La qualité ou finesse des produits s'améliore avec l'augmentation du nombre d'évènements de contrainte. Par contre, l'intensité de contrainte détermine l'efficacité de l'énergie spécifique transférée au produit qui se traduit en termes de qualité et de finesse.

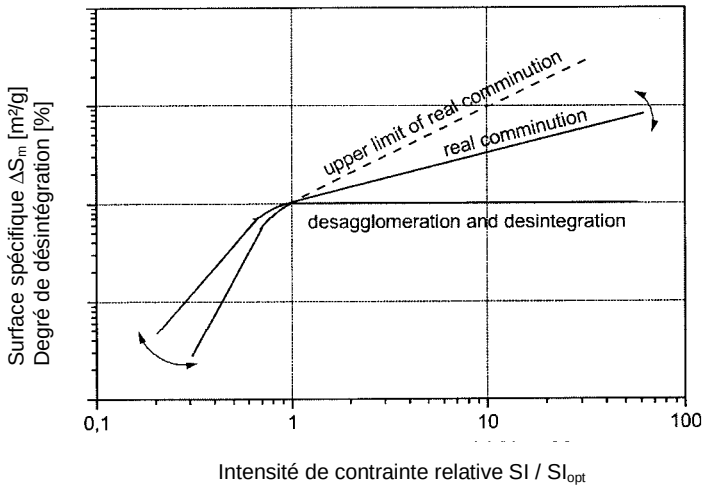


Figure I. 3 : Surface spécifique et degré de désintégration en fonction de l'intensité de contrainte relative (Kwade, 2004)

La *Figure I. 3* montre l'effet de l'intensité de contrainte *SI* sur la finesse et la qualité du produit lors de contraintes appliquées à une particule. La qualité est exprimée ici en termes de surface spécifique ou de degré de désintégration (pour les microorganismes et cellules), en fonction de l'intensité de contrainte relative définie comme le rapport entre l'intensité de contrainte et l'intensité de contrainte optimale. L'intensité de contrainte est optimale lorsque l'énergie fournie est juste suffisante pour fracturer une particule, dé-agglomérer un agrégat ou désintégrer un micro-organisme. Lorsque l'intensité de contrainte est inférieure à l'intensité de contrainte relative ($SI/SI_{opt}<1$), la finesse du produit croit avec l'intensité de contrainte quelle que soit l'application. Par contre, si l'intensité de contrainte est plus grande ($SI/SI_{opt}>1$), on observe des différences.

Dans le cas de procédés de dé-agrégation, la surface spécifique est constante puisque tous les agrégats ont déjà été désagrégés en entités élémentaires lorsqu'on a atteint l'intensité de contrainte optimale.

Pour les matériaux cristallins, la surface spécifique croit théoriquement toujours avec l'augmentation de l'intensité de contrainte ; mais avec une faible pente. Cela s'explique par le fait que l'énergie consommée est plus faible comparée à celle nécessaire pour atteindre l'intensité de contrainte optimale. Plus la particule est dure à broyer, plus la pente de la courbe est élevée.

Ainsi, deux frontières peuvent être définies *(Figure I. 3)*:

- La limite supérieure représentée en pointillés matérialise le cas où la surface spécifique croit de manière proportionnelle avec l'intensité de contrainte. Dans ce cas, la pente de la courbe est égale à 1.
- La limite inférieure correspond au processus de dé-agrégation, dans lequel la taille des fragments ne dépend plus de l'intensité de contrainte tant que cette dernière est supérieure à l'optimum. Dans ce cas, la pente de la courbe est égale à 0.

Le cas réel du broyage de matériaux cristallins se situe entre ces deux limites.

I.4. Technologie des broyeurs à billes agités

Nous ne présenterons pas ici les différents types de broyeurs existant dans l'industrie, nous nous limiterons aux broyeurs à billes agités, technologie avec laquelle nous avons conduit toutes les expériences de broyage en voie humide décrites dans ce document.

Les principaux appareils utilisés pour le broyage en milieu humide sont le broyeur à boulets et les broyeurs à billes. Traditionnellement, les broyeurs à boulets étaient utilisés pour le broyage fin et très fin. Dans ces appareils, la chambre de broyage de forme cylindrique ou cylindro-conique tourne autour de son axe horizontal, entraînant les boulets le long de la paroi. Mais du fait que la vitesse de rotation doit demeurer inférieure à la vitesse de centrifugation des boulets à la paroi de la chambre, les puissances installées sont relativement faibles et les temps d'opération nécessaires pour produire de très fines particules sont longs. D'une efficacité accrue, des broyeurs constitués par une chambre de broyage stationnaire dans laquelle des billes sont mises en mouvement à l'aide d'un agitateur sont apparus dans les années 30. Ils sont connus sous le terme de broyeurs à billes agités. La figure *(Figure I. 4)* présente un schéma de ce type d'appareil.

L'importance des broyeurs à billes agités ne cesse d'augmenter dans l'industrie et suscitent de ce fait de nombreux travaux de recherche. Ils sont de plus en plus utilisés pour le broyage fin et ultrafin dans de nombreuses applications industrielles, surtout lorsqu'une finesse importante des produits est requise. On peut citer : les industries de peintures et vernis, la production de pigments, les industries chimiques et pharmaceutiques, l'agrochimie, l'industrie alimentaire, l'industrie des céramiques, papiers et plastiques, la bioingénierie, l'industrie des nanomatériaux.

I.4.1. Géométrie des broyeurs à billes agités

Les broyeurs à billes sont essentiellement utilisés pour le broyage de suspensions (fonctionnement en voie humide). Ces broyeurs sont composés d'une chambre de broyage partiellement remplie (75-80% du volume de la chambre libre) de billes de broyage de tailles allant de 50 à 4000 µm, en acier, verre, ou céramique…, selon la nature et la taille des matériaux à traiter. La chambre est alimentée par la suspension à broyer, et l'ensemble billes-suspension est mis en mouvement à l'aide d'un agitateur. La réduction de taille à lieu lorsque les particules contenues dans la suspension sont capturées et suffisamment comprimées lors des contacts entre les billes. Les broyeurs à billes agités fonctionnent en continu avec un seul passage de la suspension dans la chambre ou en mode discontinu. Les vitesses d'agitation variant de 4 à 20 m/s permettent de maintenir des accélérations centrifuges 50 fois supérieures à l'accélération terrestre. En sortie de la chambre de broyage, un système de séparation (tamis ou fente de séparation) permet l'évacuation de la pulpe tout en maintenant les billes à l'intérieur de la chambre (cf. *Figure I. 4*)

Les broyeurs à billes agités fonctionnant en voie humide ont plusieurs avantages *(Dürr, 1979)*. Nous pouvons citer une réduction de la tendance à l'agrégation, surtout si on les compare avec des procédés en voie sèche, une perte de matière limitée, pas d'explosion de poussières ni d'oxydation ; une plus grande facilité pour manipuler des matériaux toxiques ; et pour refroidir la suspension en cours de procédé … .

Un grand nombre de broyeurs à billes agités fermés ont été développés par l'industrie, spécialement ces 20 ou 30 dernières années. Ces broyeurs diffèrent surtout par la géométrie de la chambre et de l'agitateur, ainsi que par le système de séparation des billes.

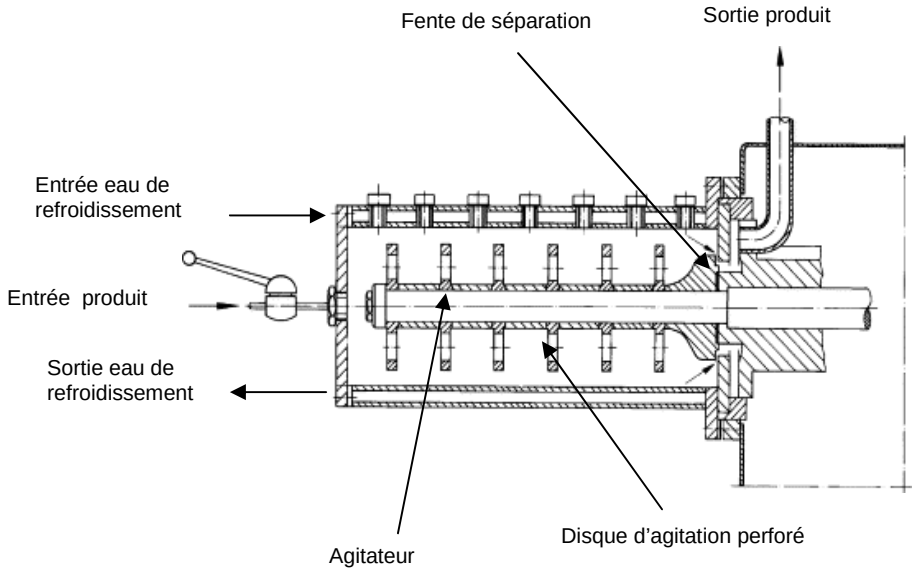


Figure I. 4 : Chambre de broyage conventionnelle d'un broyeur à billes agité (Kwade et Schwedes, 2002)

On distingue trois types de chambres de broyage en fonction du rapport volume libre de la chambre/ volume total de la chambre *(Figure I. 5)*.

- Broyeurs à billes agités avec des agitateurs à disques *(Figure I. 5a)* ;
- Broyeurs à billes agités avec des agitateurs à doigts et contre-doigts *(Figure I. 5b)* ;
- Broyeurs à billes agités avec une chambre annulaire *(Figure I. 5c)*.

La géométrie la plus simple est celle qui comporte des agitateurs sous forme de disques *(Figure I. 5a)*. Dans ce cas, l'énergie est transmise de l'agitateur vers les corps broyants/mélange de produit, spécialement par adhésion. Les disques peuvent être équipés de trous, de fentes, et/ou fixés de manière excentrique ; de sorte que par des forces de déplacement, une énergie additionnelle puisse être transférée de l'agitateur au mélange billes/produit. Pour ce type de chambre, près de 80% du volume du cylindre est accessible à la charge. Dans ce cas la densité énergétique n'est pas uniforme, elle est beaucoup plus élevée dans une zone localisée à l'extrémité des disques *(Gers, 2009)*.

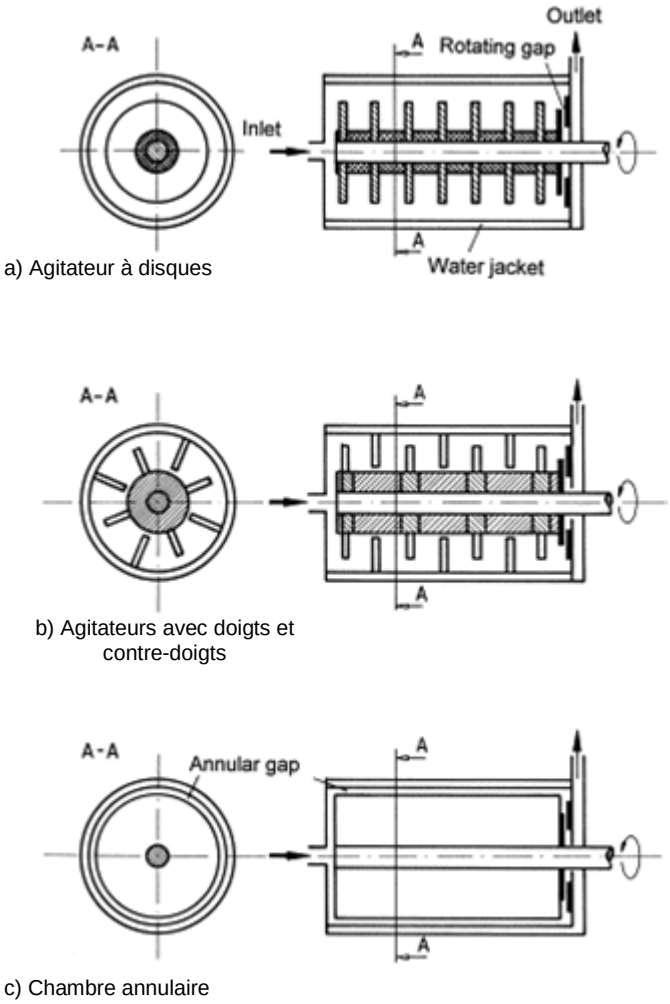


Figure I. 5 : Différentes géométries de chambre de broyage (Kwade, Schwedes 1997)

Sur la figure *(Figure I. 5b)* l'arbre d'agitation est épaissi, ce qui diminue le volume accessible à des valeurs comprises entre 30 et 70% du volume du cylindre selon le mode de construction. Le mélange billes/produit est mis en mouvement par des forces de déplacement.
D'après *Kwade (1999b)*, la densité énergétique est largement supérieure à celle des agitateurs sous forme de disques à une vitesse circonférentielle identique.

La densité énergétique la plus importante est obtenue dans la chambre de broyage à géométrie annulaire *(Figure I. 5c)*. La largeur de l'espace annulaire est très petite, environ 4 à 10 fois le diamètre d'une bille. La zone de broyage effectif constituée par l'espace entre le rotor et le stator constitue seulement 10 à 20% du volume total. On utilise des billes en céramique ou en acier d'un diamètre de 0,5 à 2 mm. Ce type de broyeur offre une densité énergétique assez importante et uniforme, ainsi qu'une distribution de temps de séjour plus faible comparée à celle obtenue avec les géométries précédentes.

L'énergie est transmise à la charge par des forces d'adhésion. Actuellement, les broyeurs à billes agités annulaires sont beaucoup utilisés et la plupart des constructeurs de broyeurs à billes proposent une chambre annulaire spécialement conçue.

Le fonctionnement en continu des broyeurs à billes a posé le problème de rétention des corps broyants dans la chambre de broyage. Les premiers séparateurs étaient constitués d'un tamis cylindrique incorporé au broyeur. On peut classer les séparateurs en deux familles : ceux qui font appel à un tamis de maille suffisamment petite pour retenir les billes et ceux qui font appel à une fente de séparation dont l'épaisseur est comprise entre 1/3 et 1/2 de la taille minimale des plus petites billes. Le broyeur *DRAIS Perl Mill* qui a été en particulier utilisé dans le cadre des thèses précédemment menées au Laboratoire de Génie Chimique dans ce domaine *(Bel Fadhel, 1998 ; Garcia, 2001)* possède une chambre de broyage avec un agitateur à disques et un système de séparation par fente.

Dans cette étude, nous utiliserons le broyeur à billes agité type *LabStar de Netzsch*, qui possède un système d'agitation à doigts et un nouveau système de séparation constitué d'une grille de séparation tournante. Avec ce dispositif *(ZETA®RS)* il y a une augmentation des forces centrifuges par l'effet d'un tamis séparateur tournant avec l'arbre agitation. Cette conception garantit une séparation efficace des billes, en particulier si la viscosité augmente pendant le procédé de dispersion, avec de très petites billes de broyage, et même dans le cas de faibles vitesses de rotation.

I.4.2. Modèles de contraintes appliquées aux broyeurs à billes agités

Pour mieux comprendre où et comment a lieu le processus de broyage dans un broyeur à billes agité il est important de rappeler les trois modes d'action susceptibles de se produire dans la chambre de broyage. Les particules de la suspension peuvent subir des contraintes lorsque les billes :

1) Sont accélérées de l'agitateur jusqu'à la paroi de la chambre de broyage, faisant intervenir ainsi l'*énergie cinétique des billes,*
2) Sont pressées contre la paroi interne de la chambre de broyage, due à l'*accélération centrifuge,*
3) Se déplacent de manière tangentielle avec une grande vitesse et entrent en collision avec des billes ayant de plus faibles vitesses.

Selon *Kwade (1999a),* le troisième mode est le mode prédominant : il y a que dans la direction tangentielle qu'à lieu la plupart des évènements de contrainte qui apportent l'énergie nécessaire pour broyer les matériaux. Particulièrement dans les broyeurs avec agitateurs à doigts et les broyeurs à chambre annulaire.

Une condition pour que les particules soient pressées entre deux billes de broyage est qu'elles soient piégées entre les billes lors du contact billes-billes. On peut distinguer trois cas :

1) Le cas où il y a une seule particule qui est capturée et pressée avec la totalité de l'énergie ou force appliquée.
2) Le cas où quelques particules sont capturées et pressées, dans ce cas on a à la fin de l'évènement de contrainte plusieurs fragments avec différentes intensités de contraintes.
3) Le cas où un lit de particules est capturé et pressé entre deux billes de broyage.

Le nombre de particules capturées dépend entre autres de la concentration en particules solides de la suspension et de la taille de ces particules.

- **Nombre d'évènements de contraintes et fréquence de contraintes**

Dans un procédé à billes discontinu (batch), le nombre d'évènements de contraintes subi en moyenne par chaque particule du produit, *SN*, est déterminé par le nombre de contact entre les billes, *Nc*, par la probabilité pour que la particule soit capturée et suffisamment stressée lors du contact entre deux billes, P_c, et par le nombre de particules dans le broyeur, N_P :

$$SN = \frac{N_c P_c}{N_P}$$

Equation I. 2

On peut supposer que le nombre de chocs entre les billes est proportionnel à la vitesse de rotation de l'agitateur *n*, au temps de broyage *t* et au nombre de billes de broyage N_{BB} dans la chambre de broyage.

$$N_c \propto n \cdot t \cdot N_{BB} \propto n \cdot t \cdot \frac{V_{CB} \varphi_{BB} (1-\varepsilon)}{\frac{\pi}{6} d_{BB}^3}$$

Equation I. 3

Le nombre de billes de broyage dans la chambre, N_{BB}, s'exprime en fonction du volume de la chambre de broyage V_{CB}, du taux de charge en billes de broyage φ_{BB}, du degré de vide entre les billes de broyage ε, et de la dimension des billes d_{BB}.

Selon *Stadler et al. (1990) et Bunge et Schwedes (1992),* la probabilité pour que la particule soit suffisamment stressée au contact de deux billes dépend du type d'opération. Pour le broyage des matériaux cristallins, ces auteurs estiment que P_c est proportionnel au volume actif entre deux billes de broyage comme illustré dans la *Figure I. 6*. Pour les procédés de dé-agglomération ou désintégration de cellules biologiques, P_c serait proportionnel à la surface des billes. On pourra distinguer alors deux types de nombre de contraintes appelés *nombres de contraintes réduits (Kwade et Schwedes, 2002)*:

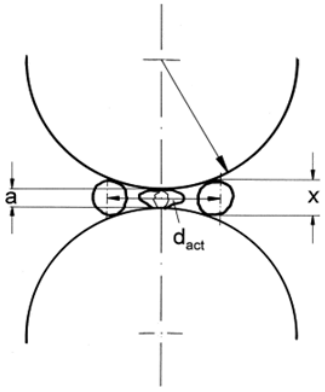


Figure I. 6 : Volume actif entre deux billes de broyage (Kwade, 1999a)

SN_D pour le procédé de désintégration de cellules biologiques, inversement proportionnel au diamètre des billes *(Equation I. 4)* et SN_B pour le broyage des matériaux cristallins inversement proportionnel au carré du diamètre des billes *(Equation I. 5)*.

$$SN_D \propto \frac{\varphi_{BB}(1-\varepsilon)}{\{1-\varphi_{BB}(1-\varepsilon)\}c_v}\frac{n \cdot t}{d_{BB}}$$

Equation I. 4

$$SN_B \propto \frac{\varphi_{BB}(1-\varepsilon)}{\{1-\varphi_{BB}(1-\varepsilon)\}c_v}\frac{n \cdot t}{d_{BB}^2}$$

Equation I. 5

On a supposé par ailleurs dans l'écriture de ces équations que le nombre de particules N_p est proportionnel au volume total des particules V_p, soit :

$$N_p \propto V_p = \{1 - \varphi_{BB}(1-\varepsilon)\}.\, V_{CB}\, .\, c_v$$

Equation I. 6

avec c_v la fraction volumique en solide dans la suspension traitée.

- **Energie de contrainte et intensité de contrainte**

Selon *Bunge et Schwedes (1992)* et *Reinsch et al. (1997),* l'intensité de contrainte dans les broyeurs à billes agités peut être décrite par le quotient du couple de l'agitateur sur la masse du produit à l'intérieur du broyeur. Dans un broyeur à billes agité, le broyage a lieu à cause des gradients de vitesses relativement importants au voisinage de l'agitateur et de la paroi de la chambre de broyage, qui font que les billes se déplacent avec des vitesses différentes. Le mécanisme prédominant, comme nous l'avons mentionné auparavant, est celui dû aux mouvements tangentiels des billes de broyage lorsque des billes ayant des vitesses élevées viennent heurter des billes ayant des vitesses inférieures. Par ailleurs, nous savons que la taille des particules et la masse des produits à broyer changent avec le temps de broyage et l'accroissement de l'énergie spécifique. Il serait alors plus pratique de déduire une expression caractéristique de l'énergie de contrainte et non de l'intensité de contrainte. L'énergie de contrainte est estimée par l'énergie cinétique de la plus rapide de deux billes qui entrent en collision. Pour cela on suppose que:

- seulement les particules isolées sont intensivement comprimées entre deux billes de broyage. Dans ce cas, le volume de la particule capturée ne dépend pas de la taille des billes,
- la vitesse tangentielle de la bille la plus rapide lors d'une collision est supposée proportionnelle à la vitesse circonférentielle de l'agitateur, v_t
- le déplacement de la suspension entre deux billes de broyage n'affecte pas de manière significative la vitesse de ces dernières, et donc leurs énergies cinétiques,
- l'élasticité des particules à broyer est suffisamment faible comparée à celle des billes de broyage, auquel cas, pour le mécanisme de broyage considéré, l'énergie cinétique des billes est presque entièrement transférée aux particules et non partiellement consommée par la déformation des billes.

L'énergie de contrainte à laquelle sont soumises les particules est alors proportionnelle en première approximation à l'énergie de contrainte induite par les billes de broyage. *Kwade (1999b)* propose de l'exprimer en fonction de l'énergie cinétique des billes sous la forme suivante :

$$SI \propto SI_{BB} \propto d_{BB}^3 \rho_{BB} v_t^2$$

Equation I. 7

L'énergie de contrainte des billes est ainsi déterminée par la taille et la densité des billes, respectivement d_{BB} et ρ_{BB}, et reste constante au cours du processus de broyage, tandis que les tailles des particules broyées et donc, l'intensité de contrainte à chaque évènement de contrainte change avec le temps de broyage.

Pour les matériaux d'alimentation dont l'élasticité est à peu près identique ou légèrement supérieure à celle du matériau composant les billes de broyage (c'est notamment le cas lors du broyage de matériaux céramiques), le module d'élasticité du produit, El_P, et celui des billes de broyage, El_{BB}, doivent être tous deux pris en compte. En effet plus le module d'élasticité du matériau d'alimentation est proche de celui du matériau des billes de broyage, plus la déformation des billes de broyage est importante et moins l'énergie transférée des billes au produit est importante.

Selon *Becker et al. (1997)*, les déformations des billes de broyage et des particules du produit à broyer sont calculées en utilisant l'équation d'Hertz sur la collision entre deux sphères.

$$SI \propto SI_P = d_{BB}^3 \rho_{BB} v_t^2 \left(1 + \frac{El_P}{El_{BB}}\right)^{-1}$$

Equation I. 8

Les expressions dérivées de l'énergie de contrainte (ou intensité de contrainte SI) ne prennent en compte que l'influence des paramètres tels que la vitesse de rotation de l'agitateur et les propriétés des billes de broyage (taille, densité et module d'élasticité).
Les nombres de contrainte et les énergies de contrainte agissant lors des évènements de contrainte conditionnent le résultat du broyage. Puisque l'énergie de contrainte peut être considérée comme l'énergie spécifique consommée à chaque évènement de contrainte, la consommation d'énergie spécifique globale du broyeur sera proportionnelle au produit de l'énergie de contrainte (intensité de contrainte) *SI* et du nombre de contraintes *SN*.

Par conséquent, pour une énergie de contrainte constante, la finesse du produit peut être corrélée avec le nombre de contraintes ou l'énergie spécifique absorbée.

$$E_S \propto SN \cdot SI$$

Equation I. 9

La détermination de l'énergie spécifique dépend entre autres du mode d'opération de broyage. Pour cela on distingue 4 modes d'opérations de broyage selon la quantité de matériau à traiter, l'équipement disponible et la demande en finesse de produit broyé.

1. *Mode d'opération Batch (opération en discontinu)*

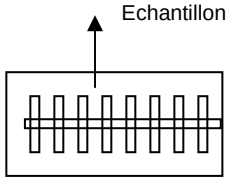


Figure I. 7 : Opération batch

Ce mode d'opération *(Figure I. 7)* demande une faible quantité de produit, et le temps de séjour moyen des particules dans le broyeur correspond au temps auquel le prélèvement de l'échantillon dans le broyeur a été effectué.
L'énergie spécifique absorbée dans ce cas après un temps *t* de broyage s'écrit comme suit :

$$E_S(t) = \frac{E(t)}{m_P} = \int_0^t \frac{(P(\tau) - P_0)d\tau}{m_p}$$

Equation I. 10

avec m_p la masse de produit traitée et $P(\tau)$, la puissance dissipée par l'agitateur au temps τ. P_0 représente la puissance à vide, sans les billes ni la suspension.

2. Broyage en continu (un seul passage dans la chambre)

Dans ce cas (*Figure I. 8*), le temps de séjour moyen du produit dans la chambre de broyage correspond à la distribution de temps de séjour des particules dans le broyeur. Ce temps de séjour moyen $\bar{t}$ est égal au rapport entre le volume libre de la chambre de broyage (volume de la chambre V_{CB} moins le volume « vrai » des billes de broyage V_{BB}) sur le débit volumique de la suspension $\mathscr{V}$. Il est approximativement égal au temps de remplissage de la chambre de broyage t_r.

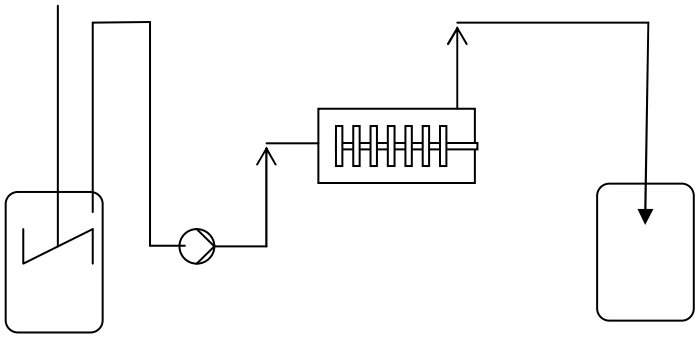


Figure I. 8 : Opération à un passage

$$\bar{t} = t_r = \frac{V_{CB} - V_{BB}}{\mathscr{V}}$$

Equation I. 11

L'énergie spécifique est alors relative au débit massique de la suspension :

$$E_S = \frac{P_{stat} - P_0}{\dot{m}_p}$$

Equation I. 12

Avec P_{stat} correspondant à la puissance électrique en régime permanent (mode stationaire).

3. Broyage discontinu – mode pendulaire (passage multiple) (Figure I. 9)

Le temps de séjour moyen peut s'écrire comme le produit du temps de broyage et le rapport entre le volume libre de la chambre de broyage *(V_{CB} - V_{BB})*, et le volume de suspension. Il peut également s'exprimer comme la somme des temps de séjour moyens correspondant à chaque passage :

$$\bar{t} \approx t \times \frac{V_{CB} - V_{BB}}{V_{susp}} = \sum_{i=1}^{n} \frac{V_{CB} - V_{BB}}{\mathscr{V}_{susp,i}}$$

Equation I. 13

Où *n* est le nombre de passages.

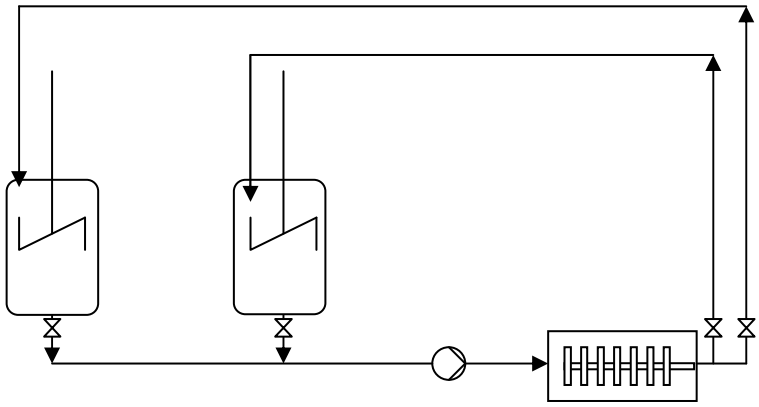


Figure I. 9 : Opération à passage multiple (mode pendulaire)

L'énergie spécifique est la somme des énergies spécifique des passages individuels calculés dans l'équation *(Equation I. 12) ci-dessus.*

4. Broyage discontinu - mode en recirculation (passage multiple) (Figure I. 10)

Le temps de séjour moyen est approximativement égal au produit du temps de broyage et du rapport entre le volume libre de la chambre de broyage *(V_{CB} - V_{BB})* et le volume de suspension, comme dans le mode pendulaire, si les échantillons sont prélevés directement dans la chambre de broyage.

$$\bar{t} \approx t \times \frac{V_{CB} - V_{BB}}{V_{susp}}$$

Equation I. 14

Si les échantillons sont prélevés à la sortie de la chambre de broyage, le temps de broyage correspond au temps de séjour moyen du circuit défini ci-dessus, plus le temps de séjour moyen du dernier passage *(Equation I. 11)* :

$$\bar{t} \approx t \times \frac{V_{CB} - V_{BB}}{V_{susp}} + \frac{V_{CB} - V_{BB}}{\mathscr{V}_{susp}}$$

Equation I. 15

L'énergie spécifique dans ce cas peut être déterminée par *l'équation (Equation I. 10)*.

En outre, si il y a une importante usure des billes de broyage, celle-ci peut être prise en compte selon *Kwade et Schwedes (2007)* par l'équation suivante :

$$E_S(t) = \frac{E(t)}{m_P + 0.5\Delta m_{BB}} = \int_0^t \frac{(P(\tau) - P_0)d\tau}{m_p + 0.5\Delta m_{BB}}$$

Equation I. 16

Avec Δm_{BB} , la différence de masse totale des billes de broyage avant et après l'opération.

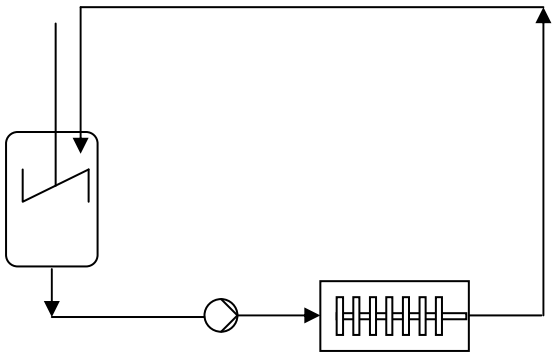


Figure I. 10 : Opération en mode recirculation

I.5. Paramètres influençant le résultat du broyage dans les broyeurs à billes agités

Les modèles de contrainte et particulièrement l'énergie de contrainte et le nombre de contraintes sont les grandeurs importantes pour la description de l'influence des différents paramètres sur les résultats du procédé de broyage.
Les paramètres les plus importants peuvent être divisés en 4 groupes :

- ***Géométries du broyeur et de l'agitateur*** : géométries de la chambre de broyage et de l'agitateur, taille et/ou dimensions de la chambre de broyage.
- ***Paramètres opératoires liés au broyeur*** : temps de broyage, vitesse d'agitation de l'agitateur, taille des billes de broyage, nature des billes de broyage (densité, élasticité et dureté), taux de remplissage des billes de broyage.
- ***Le mode de fonctionnement du broyeur*** : mode continu ou mode discontinu en un ou plusieurs passages (mode pendulaire ou en recirculation).
- ***Formulation ou composition de la suspension*** : nature et propriétés du solide, concentration en solide de la suspension, phase continue (eau, solvant), nature et quantité des additifs ou agents dispersants.

Lorsque l'on cherche à atteindre des degrés de finesse très importants (cas du nanobroyage), l'opération de broyage est généralement réalisée en discontinu, en mode pendulaire ou avec une recirculation de la pulpe, car un fonctionnement en un seul passage nécessiterait un volume de chambre beaucoup trop important avec un débit de circulation convenable.

En supposant que la géométrie et le mode de fonctionnement du broyeur sont fixés, nous allons voir quelles sont les grandes tendances qui se dégagent dans la littérature sur l'influence des principaux paramètres opératoires sur les résultats de l'opération.

I.5.1. Influence des principaux paramètres opératoires

Selon *Mölls* et *Hörnle (1971)*, il existe 44 paramètres influençant les résultats du broyage et de la dispersion de suspensions concentrées. Nous nous sommes intéressés ici uniquement à ceux qui sont d'une importance majeure tels que : la vitesse de rotation de l'agitateur, la taille des billes de broyage, la concentration en solide de la suspension et le taux de remplissage des billes de broyage.

Le *Tableau I. 1* résume l'influence de ces paramètres opératoires. Nous avons porté dans ce tableau les tendances observées par différents auteurs lors du broyage de divers matériaux. Les modèles de contrainte et particulièrement l'énergie de contrainte et le nombre de contraintes sont les éléments qui ont souvent été considérés dans les travaux cités pour décrire l'influence des différents paramètres. La taille des particules broyées, généralement exprimée par le diamètre médian des produits, est alors exprimée en fonction de l'énergie spécifique fournie pour la réalisation de l'opération. Toutefois, certains auteurs préfèrent raisonner en termes de cinétique de réduction de taille, en analysant l'évolution de la taille médiane ou de la distribution de taille des particules dans son ensemble en fonction du temps de broyage lors d'une opération de broyage discontinue.

Paramètres	Tendances observées	Auteur	Produit considéré
Vitesse de rotation de l'agitateur v_r (en tr/min) ou n (m/s)	Augmentation de la vitesse de fragmentation avec l'augmentation de v_r– taille limite rapidement atteinte	Belfadhel et al. (1999) Varinot et al. (1999) Belfadhel et Frances (2001) Garcia (2001)	Dioxyde de titane Noir de carbone Hydrargillite Calcite
	Pour une énergie spécifique fixée, la finesse du produit est d'autant plus grande que v_r est faible	Belfadhel et Frances (2001)	Hydrargillite
	Etalement de la distribution granulométrique au début du processus de broyage pour des v_r faibles	Popplewell et al. (1989) Varinot (1996) Belfadhel et al. (1999)	Magnétite Noir de carbone Dioxyde de Titane
	Augmentation de l'effet thermique pour v_r élevées	Belfadhel et al. (1999)	Dioxyde de Titane
	Efficacité énergétique n'est pas fonction de v_r	Stehr (1984)	Calcite
Taille des billes de broyage d_{BB}	Vitesse initiale de réduction de la taille des particules est d'autant plus rapide que d_{BB} est importante	Belfadhel et Frances (2001) Kwade et al. (1996)	Hydrargillite Calcite
	Pour des broyages prolongés, une plus grande finesse est obtenue avec des d_{BB} petits	Varinot et al. (1999) Belfadhel et al. (1999) Belfadhel et Frances (2001)	Noir de carbone Dioxyde de titane Hydrargillite
	Existence d'une taille de billes optimale	Mankosa et al. (1986)	Charbon
	Existence d'une taille de bille optimale permettant de réduire l'énergie spécifique consommée pour une finesse donnée	Kwade et al. (1996) Kwade et Schwedes (2002) Kwade (1999b)	Calcite Cellules de levure calcite
	Tailles primaires des particules d'autant plus petites que d_{BB} est petit	Knieke et al. (2010)	Oxyde d'étain
Concentration en solide c_v et fluidité de la suspension	La cinétique de réduction de taille est d'autant plus rapide que c_v faible	Varinot et al. (1999) Belfadhel et Frances (2001) Garcia (2001)	Noir de carbone Hydrargillite Calcite
	L'augmentation de c_v favorise l'obtention de fines particules	Stenger et al. (2005b)	Alumine
Taux de remplissage des billes de broyage φ_{BB}	Plus φ_{BB} est élevé, meilleure est l'efficacité énergétique du procédé et la finesse du produit broyé	Belfadhel et al. (1999) Forssberg et al. (2006)	Dioxyde de titane Calcite
	Existence d'un φ_{BB} optimum, au-delà, la liberté de mouvement des billes est trop faible	Bosse (1958) Engels (1965) Bunge (1992)	Micro-organismes (cellule)

Tableau I. 1 : Tableau récapitulatif de l'influence des paramètres opératoires sur les résultats du procédé de broyage

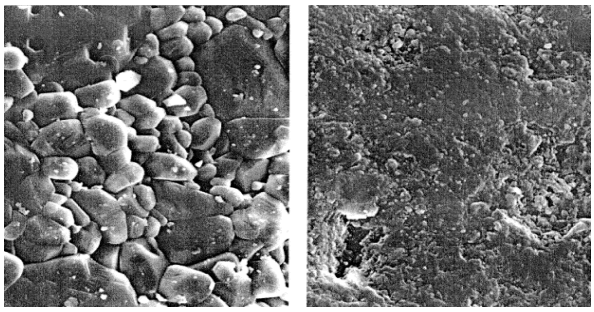
L'examen des résultats issus de la littérature sur l'influence des paramètres opératoires permet de dégager certaines tendances générales. Ainsi, on constate par exemple que des taux de charge en billes élevés sont favorables au broyage. Toutefois, ce taux ne doit pas dépasser une valeur optimale, généralement aux alentours de 75 ou 80%, sinon le mouvement des billes ne peut plus s'effectuer librement.
L'influence d'autres paramètres comme la vitesse de rotation de l'agitateur, la taille des billes de broyage ou la concentration en solide, est plus difficile à appréhender. En effet, les observations diffèrent selon les matériaux traités mais aussi en fonction des auteurs selon qu'ils se sont intéressés à la cinétique de réduction de taille, à la taille minimale pouvant être atteinte par fragmentation ou bien encore à l'efficacité énergétique du procédé.

I.5.2. Problèmes associés à l'usure des billes

Dans les broyeurs à billes agités, les zones actives sont essentiellement les volumes où s'effectue le broyage entre les billes de broyage. Lors des évènements de contrainte, non seulement les particules du produit sont broyées, mais la surface des billes de broyage est aussi comprimée et peut être endommagée.

Becher et Schwedes (1999) ont montré que l'usure des billes est surtout liée à leur constitution structurale. La *Figure I. 11* montre la surface de deux types de billes de broyage engendrant différents comportements à l'usure lors du broyage de corindon fondu. Il s'agit de billes en oxyde d'aluminium à 99,7% (a) et 86,5% (b). Ces clichés ont été réalisés après un temps de broyage inférieur à 1 minute. La bille de broyage avec une composition de 99,7% en oxyde d'aluminium comporte des particules primaires de taille relativement large (environ 5 – 10 µm). L'observation de la surface révèle que la totalité des particules primaires ont éclaté lors du processus de broyage. Par conséquent, le produit broyé est constamment contaminé par les particules provenant de l'abrasion des billes. En outre, le degré de finesse que peut atteindre le produit est limité dans ce cas en raison de l'approvisionnement constant en produit secondaire issu des billes de broyage.
Contrairement aux billes de broyage avec un taux élevé d'Al_2O_3, les billes de broyage à 86,5% en Al_2O_3 sont composées essentiellement de particules primaires de l'ordre de 1,5 µm. Pour ces billes de broyage, un autre mécanisme d'usure peut être observé. On remarque sur *Figure I. 11b* que la totalité des particules primaires n'est pas dissociée mais seulement

quelques petites particules sont présentes, provenant du broyage des particules primaires. Ces particules brisées sont plus petites que les particules primaires et ne peuvent ainsi limiter la finesse du produit dans la gamme de dimension particulaire étudiée.



(a) (b)

Figure I. 11 : Structure de la surface de deux billes de broyage engendrant différents comportements à l'usure (Becker et Schwedes, 1999)

Selon *Joost et Schwedes (1996)*, l'usure des billes de broyage dépend essentiellement de l'énergie rapportée au volume de la chambre de broyage V_{CB} :

$$E_{V,CB} = \frac{E_{tot}}{V_{CB}}$$

Equation I. 17

Avec E_{tot} énergie totale absorbée par la chambre de broyage.

La valeur adimensionnelle de l'usure $\frac{\Delta m_{BB}}{m_{BB}}$ de différentes billes est représentée en fonction de l'énergie rapportée au volume de la chambre de broyage *(Figure I. 12)*. Pour obtenir la valeur du paramètre caractéristique de l'usure, les billes de broyage sont pesées avant et après chaque test. La valeur adimensionnelle de l'usure est obtenue en rapportant la perte en masse d'une bille de broyage Δm_{BB} à la masse d'une bille de broyage au début du test.

Les valeurs mesurées peuvent être bien décrites par des droites sur une échelle log-log. Ici l'on peut également distinguer les deux groupes de billes de broyage indiqués par *Becker* et *Schwedes (1999)*, caractéristiques par leur comportement à l'usure.

Sur la figure *(Figure I. 12)* on remarque que les deux groupes de billes de broyage diffèrent par l'inclinaison (pente) des droites. Pour le premier groupe, la pente est inférieure à 1 (10^{-5} j/cm^3), tandis qu'elle est égale à 1 (10^{-5} j/cm^3) pour l'autre groupe.

Une pente inférieure à 1 dans une échelle log-log signifie que les courbes correspondent à une fonction puissance au comportement régressif. L'usure des billes de broyage diminue avec l'avancement du processus de broyage et par conséquent, on constate une diminution de la taille des particules du produit à broyer. Pour le groupe de billes de broyage avec une pente égale à 1, l'usure des billes de broyage est constante lors du processus de broyage, indépendamment de la finesse du produit. La structure de ces billes de broyage de particules primaires relativement grosses (5 – 10 µm) conduit à un nombre de points de contact par unité de volume entre les particules primaires inférieur à celui d'une structure de billes basées sur de petites particules primaires.

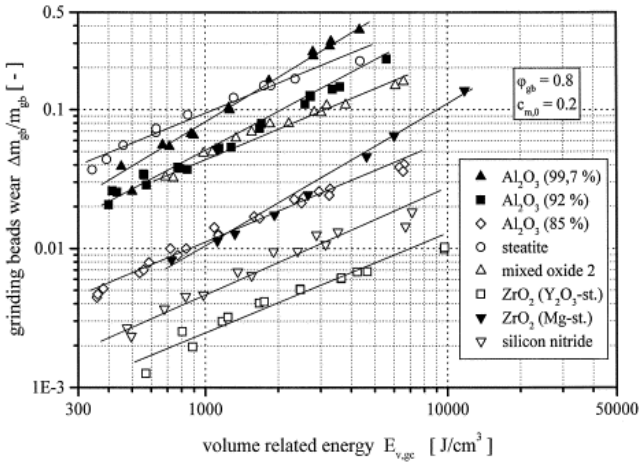


Figure I. 12 : Usure des billes de broyage en fonction de l'énergie rapportée au volume de la chambre de broyage (Becker et Schwedes, 1999)

L'usure des billes de broyage joue un rôle très important dans l'utilisation de l'énergie fournie au processus de broyage. En effet, en raison de l'usure des billes de broyage, la concentration en solide de la suspension augmente au cours du procédé de broyage. L'énergie fournie à la chambre de broyage n'est pas seulement consommée pour le broyage des particules du produit mais aussi pour le broyage des particules provenant des billes de broyage.

L'usure des billes est un phénomène qui apparaît dès les premiers instants de broyage, mais il devient vraiment problématique lorsque des énergies spécifiques importantes sont mises en jeu *(Mende et al., 2003)*, c'est-à-dire lorsque de longues durées de traitement sont nécessaires comme dans le cas des procédés de nanobroyage, mis en œuvre pour obtenir des nanoparticules en suspensions denses. Un autre inconvénient associé à l'usure des billes est que ce processus entraîne une contamination du produit broyé, altérant donc la qualité de la

suspension formulée. Ce phénomène constitue un handicap important dans le traitement de produits à usage pharmaceutique.
Le phénomène d'usure des billes de broyage est également lié à la dureté de ces dernières comme on peut l'observer sur la *Figure I. 12*. Il est alors possible de réduire considérablement ce phénomène en utilisant des billes de très grande dureté comme des billes en oxyde de zirconium stabilisé à l'Yttrium (ZrO_2 (Y_2O_3-st.)).

Lorsque la contamination du produit par les billes de broyage doit absolument être évitée, le recours à des billes de broyage composées d'un matériau compatible avec le produit peut être envisagé. Ainsi, certains travaux relatifs à des procédés de broyage conduits sur les produits à usage pharmaceutique mentionnent l'utilisation de billes en verre *(Wong, 1997)* ou de billes recouvertes d'une couche de polyuréthane *(Holland et al., 2003)*.

I.5.3. Influence des additifs sur le procédé de broyage

Les additifs de broyage sont des substances chimiques qui, ajoutés à la poudre ou à la suspension à broyer, permettent d'obtenir des particules stables et assez fines. Les additifs de broyages communément utilisés lors des procédés de broyage des minéraux sont : les alcools, les cétones, les amines, les acides carboxyliques, les esters, les électrolytes, les surfactants, les polymères neutres ou chargés. Néanmoins l'utilisation des ces additifs doit se faire dans des proportions faibles de manière à améliorer le procédé de broyage tout en le rendant économiquement intéressant.

L'efficacité des additifs peut être expliquée selon différentes approches, fortement dépendant de la nature du matériau, la taille du produit broyé et de la technologie de broyage utilisée *(Garcia et al., 2004)*.

Les effets des additifs chimiques sur le broyage (les effets bénéfiques et nuisibles) ont été principalement expliqués par deux types de mécanismes. L'un est basé sur l'altération de la surface et des propriétés mécaniques des particules, tels que la réduction de l'énergie de surface *(Rehbinder, 1928)* et la modification de la dureté de surface *(Westwood et Goldhelm, 1965)*, tandis que l'autre mécanisme considère l'arrangement et le déplacement des particules dans la suspension, par exemple, l'amélioration de la fluidité de la pulpe *(Klimpel, 1982)*.

Une quantité suffisante d'additif permet ainsi de réduire de manière significative la viscosité de suspensions *(Klimpel, 1999)*.

Dans les procédés de broyage en voie humide et en particulier dans des broyeurs à billes agités, les additifs utilisés ont généralement pour finalité d'assurer à la pulpe une bonne fluidité pour que son transport dans les canalisations en entrée et en sortie s'effectue sans difficulté et pour que le transport des particules vers les zones actives, entre les billes de broyage, soit également facilité. Les additifs doivent également permettre une bonne stabilisation des fragments fins produits et éviter leur re-agrégation. Ces additifs sont essentiellement des polymères hydrosolubles parmi lesquels on trouve l'acide polyacrylique, l'acide polyméthylacrylique ou des copolymères (acrylamide et acide acrylique). Ils permettent une fois adsorbés à la surface des particules de les maintenir dans un état dispersé et donc de supplanter les forces attractives de Van der Waals.

Par exemple, *Garcia et al. (2004)* ont testé l'influence de la concentration et du poids moléculaire de deux polymères (polyacrylate de sodium et polystyrène sulfonate) sur l'efficacité du procédé de broyage de la calcite en voie humide. Ils ont ainsi montré que la viscosité de la suspension décroît avec l'augmentation de la quantité de polymère ajoutée, et que la concentration de ces polymères avait une influence sur la distribution granulométrique et la stabilité de la suspension. La présence de chaînes polymériques peut notablement influencer le comportement rhéologique des suspensions et les modifications engendrées dépendent des propriétés des polymères.

Dans un autre contexte, *Zheng et al. (1997)* ont observé que la présence d'un additif lors du broyage dans un broyeur à billes agité permettait de réduire fortement la consommation énergétique.

La quantité d'additifs à ajouter de manière à améliorer l'efficacité de broyage est généralement exprimée en gramme d'additif par gramme de solide à traiter. Elle est fonction de la finesse désirée des particules broyées, de la concentration en solide et de l'état de dispersion souhaité.

Les additifs, bien que très généralement indispensables au bon fonctionnement des procédés de broyage fin et ultra-fin en voie humide, constituent aussi une source de contamination pour le produit traité, altérant la qualité de celui-ci.

L'utilisation d'additifs en broyage et plus encore dans le cas du nanobroyage de produits organiques est un point très important et nous traiterons de ceci de manière plus approfondie dans les chapitres suivants.

I.6. Modification des propriétés des particules au cours du procédé de broyage

Le broyage entraîne la réduction de taille des particules, mais d'autres propriétés des particules sont modifiées comme la forme ou la répartition des charges de surfaces. Lors de traitements mécaniques prolongés comme c'est le cas pour la production de nanoparticules, la dissipation d'une quantité importante d'énergie peut altérer les propriétés superficielles et structurales des produits. Des phénomènes peuvent alors apparaître comme l'amorphisation superficielle de solides cristallins, des transformations polymorphiques, l'agrégation des fragments produits, des décompositions ou encore des synthèses mécanochimiques.

Si l'on s'intéresse au domaine particulier des solides à usage pharmaceutique, il est important de rappeler que près de 80% des produits solides cristallins présentent un ou plusieurs polymorphes. Dans le cadre de cette synthèse bibliographique, nous allons de ce fait préciser certaines modifications des propriétés des particules, comme l'altération du réseau cristallin et les transformations polymorphiques susceptibles de se produire lors de procédés de broyage prolongés.

- **Altération du réseau cristallin**

Lors d'opérations de broyage prolongées sur des minéraux, des altérations du réseau cristallin ont été observées *(Yvon et al., 1996)*, celles-ci se traduisent par une dégradation de la régularité de la périodicité du réseau cristallin. Cette dégradation peut être mise en évidence qualitativement par une analyse du spectre de diffraction RX. Il va s'en suivre une diminution de l'intensité et un élargissement des pics de diffraction dus à la fois à la diminution de la taille des cristallites et à l'altération du réseau cristallin.
On peut assister aussi à une amorphisation qui correspond à la perte de structure des minéraux organisés, pouvant se produire pour des temps de broyage longs. L'aptitude à l'amorphisation des minéraux est fonction des conditions du milieu de fragmentation. Pour le broyage en voie humide, on estime que cet effet sera moins important que lors d'une opération en voie sèche du fait de la présence de la phase liquide autour des particules. *Dandurand (1978)* a montré

une diminution de l'intensité des pics puis une disparition et enfin pour un broyage encore plus poussé, l'apparition d'un halo de diffraction illustrant la destruction de la périodicité de la structure du quartz qui se rapproche de celle d'une silice amorphe.

Des résultats relatifs à l'altération du réseau cristallin de produits organiques par broyage sont rares. Comme nous l'avons déjà souligné, l'intérêt pour le nanobroyage de produits organiques est très récent et très peu de travaux sont publiés dans la littérature.

- **Transformation polymorphique**

Le polymorphisme est la capacité d'une molécule à « s'empiler » de différentes façons pour former des arrangements cristallins distincts. La détection et le contrôle du polymorphisme sont essentiels car la variété cristalline détermine les propriétés chimiques, physico-chimiques et/ou biologiques du composé en termes de dissolution, de biodisponibilité, de stabilité, d'interaction avec les excipients etc.

Les principales propriétés influencées par les transformations polymorphiques sont regroupées dans le *Tableau I. 2*.

Propriétés physiques	Volume molaire Indice de réfraction (coloration de la poudre) Conductivité thermique et électrique, coefficient de dilatation
Caractéristiques thermodynamiques	Température et enthalpies de fusion Enthalpie/entropie/énergie libre de Gibbs Capacités spécifiques Solubilités et pression de vapeur
Réactivité	Réactivité chimique à l'état solide Stabilité Cinétique intrinsèque de dissolution
Propriétés de surface des solides	Changement électrique de surface Adsorption Mouillabilité Rugosité Porosité Tension interfaciale
Propriétés mécaniques	Dureté Porosité Elasticité Plasticité Comprimabilité
Propriétés spectroscopiques	IR Proches infra rouge Spectres UV/Visible RMS du solide Raman

Tableau I. 2 : Propriétés influencées par les transformations polymorphiques

Toutefois les transformations polymorphiques ne s'opèrent en général que lors des procédés de broyage en voie sèche et pour des temps d'opération prolongés pour lesquels les effets locaux de pression et une accumulation de défauts dans le réseau cristallin permettent une restructuration de la nouvelle espèce formée *(Dandurand, 1978)*.

Comme nous l'avons déjà souligné, les travaux publiés portant sur des procédés de nanobroyage de produits organiques en voie humide sont rares. En ce qui concerne les produits minéraux ou métalliques, plusieurs auteurs ont mis en évidence une modification des propriétés mécanochimiques dans un broyeur à billes agité. Ainsi selon *Mende et al. (2004),* les énormes contraintes agissant sur les particules conduisent à des surfaces mécaniquement activés et fortement énergétiques qui peuvent réagir avec le milieu environnant de diverses manières. En conséquence, les transformations de phase et amorphisation peuvent survenir, conférant aux particules des propriétés totalement différentes, telles qu'une forte solubilité et réactivité ou des performances catalytiques meilleures.

Stenger et al. (2003, 2004) ont montré que le broyage des particules d'alumine dans un broyeur à billes agité conduisent à une formation de couche d'hydroxyde d'alumine à la surface des particules, ce qui influence le procédé de broyage.

Knieke et al. (2010) ont également montré une perte de cristallinité de différents matériaux broyés après 50h (l'oxyde de zirconium ZrO_2, l'alumine Al_2O_3, l'oxyde d'étain SnO_2, la silice SiO_2, et la calcite $CaCO_3$). Une amorphisation de la surface des particules due à des contraintes mécaniques intensives a aussi été observée.

CONCLUSION

La production de nanoparticules est un enjeu actuel dans de nombreuses applications industrielles. Les procédés de broyage qui permettent l'élaboration de nanoparticules par voie mécanique peuvent s'avérer être une alternative intéressante par rapport à d'autres procédés de synthèse par voie physique ou chimique. Les procédés de nanobroyage par voie humide, qui conduisent à l'obtention de suspensions concentrées de nanoparticules ou particules fines sont notamment intéressants lorsque on traite des matériaux peu ou pas solubles dans l'eau.
L'utilisation d'agents actifs insolubles ou peu solubles en suspensions aqueuses a considérablement augmenté ces dernières années. Ainsi un engouement récent est apparu pour la production d'actifs organiques par nanobroyage en voie humide. Toutefois, on note qu'il y a un manque de données de la littérature relatives à la production et la stabilisation de produits organiques par broyage en voie humide.

La technologie des broyeurs à billes agités qui a connu des développements technologiques récents constitue l'une des rares technologies présentes sur le marché permettant de produire des particules de taille nanométrique en suspensions concentrées à partir de particules grossières. Les broyeurs à billes agités permettent d'obtenir des particules de tailles variant du micromètre au nanomètre. Selon la finesse et le domaine d'application des produits, il existe différentes géométries de broyeurs, de système d'agitation et de séparation billes/produit broyé.

L'approche actuelle utilisée pour décrire les procédés de réduction de taille a été rappelée dans ce chapitre. Elle repose sur l'expression de l'énergie spécifique apportée pour une opération donnée en fonction du nombre de contraintes subies par les particules et de l'intensité de ces contraintes lors des chocs entre billes de broyage. La taille des fragments au cours du procédé est ainsi généralement exprimée en fonction de l'énergie spécifique et dépend des paramètres opératoires de fonctionnement ainsi que des propriétés du matériau considéré. L'influence de quelques paramètres opératoires importants a été rapportée ici. On a pu dégager certaines tendances générales mais les conclusions des travaux issus de la littérature diffèrent parfois, mettant en évidence la complexité du processus de réduction de taille dans les broyeurs à billes agités. En effet, le résultat du procédé dépend de l'énergie apportée au système via le mobile d'agitation mais il est aussi influencé par les propriétés des

matériaux concernés (produit à traiter et billes de broyage), les propriétés physico-chimiques de la suspension et les propriétés hydrodynamiques s'exerçant dans la chambre de broyage.

Le recours à l'utilisation d'additifs, en particulier des agents dispersants, est quasiment inévitable pour assurer une bonne fluidité à la pulpe broyée et permettre la stabilisation des fragments fins produits en évitant leur re-agrégation. Un autre problème auquel l'on est confronté est l'usure des billes de broyage ; processus qui nuit au fonctionnement du procédé et qui entraîne aussi une contamination du produit broyé, laquelle peut être très préjudiciable à la qualité du produit formulé.

Enfin nous avons rappelé les conséquences d'une fragmentation mécanique lors du procédé de broyage. Celle-ci peut induire des changements des propriétés cristallines, comme une altération du réseau cristallin ou une transformation polymorphique. Bien que ces modifications aient surtout été observées lors de procédés de broyage à sec, des transformations de la nature du produit ont aussi été rapportées lors de traitements prolongés dans des broyeurs à billes agités appliqués à la formation de nanoparticules. Sachant que des gradients de température et de pression très élevés existent au cours du processus de fragmentation et connaissant l'extrême sensibilité de certains produits organiques à ces facteurs, nous pouvons aussi redouter une altération de la qualité des produits formulés lors de procédés de nanobroyage en voie humide qui supposent des durées de traitement importantes.

Chapitre II

Produits et expériences préliminaires

Comme nous l'avons souligné dans le premier chapitre, le recours à des agents dispersants est très souvent nécessaire pour assurer une bonne stabilisation des fragments fins ou des nanoparticules produites lors d'un procédé de broyage en voie humide. Après avoir présenté les propriétés générales et applicatives des matériaux que nous avons utilisés dans ce travail de thèse : le carbonate de calcium, l'ibuprofène et le ciclopirox, nous présenterons les expériences préliminaires qui ont été réalisées afin d'identifier des agents dispersants appropriés à la mise en dispersion de l'ibuprofène et du ciclopirox. Concernant le carbonate de calcium, nous nous référerons à des travaux antérieurs menés au Laboratoire de Génie Chimique dans le cadre de la thèse de doctorat de *F. Garcia (2001)*. Nous nous sommes donc dans un premier temps intéressés à la mouillabilité des poudres par des solutions contenant différentes proportions d'additifs. La mouillabilité des poudres a été évaluée par la méthode de Washburn ; ce qui nous a conduits à mesurer préalablement différentes propriétés des solutions d'additifs envisagés : la tension superficielle, la densité et la viscosité dynamique. Dans un deuxième temps, nous avons tenté d'évaluer la dispersabilité d'une poudre l'ibuprofène, obtenue par broyage manuel à sec, avec l'additif retenu au travers de tests de sédimentation. Ces expériences préliminaires nous ont permis de choisir un additif adéquat, susceptible de mouiller et disperser les particules fines des matériaux choisis et dans le cas de l'ibuprofène de déterminer approximativement la quantité optimale d'additif nécessaire pour assurer une dispersion correcte.

II.1. Nature et propriétés des matériaux choisis

II.1.1. Carbonate de calcium

- **Origine**

Les carbonates de calcium sont des composés que l'on trouve en abondance à la surface de la terre. Le carbonate de calcium ($CaCO_3$) est le composant principal du calcaire et des coquilles de nombreux organismes. On le trouve surtout dans la lithosphère sous forme de roches dites calcaires, les plus abondantes parmi les roches sédimentaires.
Il existe deux variétés minéralogiques du carbonate de calcium, différentes par leur structure cristalline. Il s'agit de la calcite (structure rhomboédrique) qui est la forme la plus stable et l'aragonite (structure orthorhombique) qui est la forme qui cristallise naturellement dans les océans actuels. Une autre variété est la vatérite, mais cette forme est rare car très instable dans les conditions de température et de pression normales. Le carbonate de calcium est également produit synthétiquement par précipitation de lait de chaux purifié à l'aide de CO_2 ou de carbonate de sodium naturel.

- **Applications industrielles**

La très grande blancheur et pureté du carbonate de calcium en plus de sa large disponibilité dans le monde en fait une matière première idéale pour de nombreuses applications industrielles. A titre d'exemple, la consommation aux Etats-Unis de charges carbonatées pour la fabrication de plastique est estimée à 25%.

- Fabrication du papier

Le carbonate de calcium peut être précipité ou moulu et utilisé comme charge minérale dans la fabrication du papier. Il permet de réduire de manière significative la consommation d'énergie lors de la fabrication de papier. Le carbonate de calcium pulvérisé est utilisé dans la masse du papier pour remplir les interstices entre les fibres de cellulose. Il est également utilisé pour le couchage du papier ce qui correspond au dépôt à la surface du papier d'un

mélange de charges minérales, de latex et d'eau. La proportion de minéraux dans le papier varie de 15 à 30% et peut atteindre 40% dans des papiers de luxe.

- Utilisation dans les plastiques et les caoutchoucs

Les matières plastiques peuvent contenir jusqu'à 70% de carbonate de calcium. Selon les applications, le carbonate de calcium améliore les propriétés mécaniques et thermiques et électriques des plastiques. Il est utilisé comme un substitut aux matières premières à base de polymères issus du pétrole et représente par conséquent un important bénéfice pour l'environnement.

- Utilisation dans les peintures

Le carbonate de calcium entre en moyenne pour 10 à 35% dans la composition des peintures à solvant et surtout des peintures à dispersion aqueuse. Il permet de réduire la proportion d'oxyde de titane, d'augmenter la proportion de charge du fait de son faible pouvoir d'absorption d'huile, de conférer une blancheur élevée, et il facilite la dispersion des pigments apportée par la craie qui se mélangent aisément au blanc de titane.

- Utilisation dans les mastics, les enduits, et les adhésifs

Le carbonate de calcium est la charge la plus utilisée du fait de sa blancheur, des coûts et des performances (absorption d'huile, granulométrie,...)

- Utilisation dans la pharmacie et les produits cosmétiques

Dans la pharmacie, le carbonate de calcium est utilisé comme excipient dans la fabrication des pilules et des cachets et comme agent actif pour la fabrication des comprimés facilitant la digestion. Dans les cosmétiques, le carbonate de calcium broyé est utilisé pour la fabrication de pâtes dentifrices. Le carbonate de calcium est un additif alimentaire approuvé et il constitue un ingrédient dans plusieurs produits comme le muesli pour le petit déjeuner, la gomme à mâcher, le yaourt et la farine à pâtisser.
Le carbonate de calcium est un produit beaucoup utilisé dans l'industrie du fait de son abondance (le carbonate de calcium constitue environ 4% de l'écorce terrestre), et pour ses nombreuses applications.

Dans cette étude, on a utilisé de la calcite précipitée très pure (>99%) (Société Merck) correspondant à la structure rhomboédrique du carbonate de calcium. La poudre initiale est composée d'agrégats de particules de taille moyenne de l'ordre de 30 µm.

La poudre de calcite a une densité de 2710 kg m^{-3}, une surface spécifique (BET) de 0.5 m^2 g^{-1} et une dureté de 3 dans l'échelle de Mohs.

La *Figure II. 1* présente une photographie de la poudre initiale obtenue par microscopie électronique à balayage. On peut observer sur cette photo que la poudre est constituée d'agrégats de particules rhomboédriques de calcite d'une trentaine de microns.

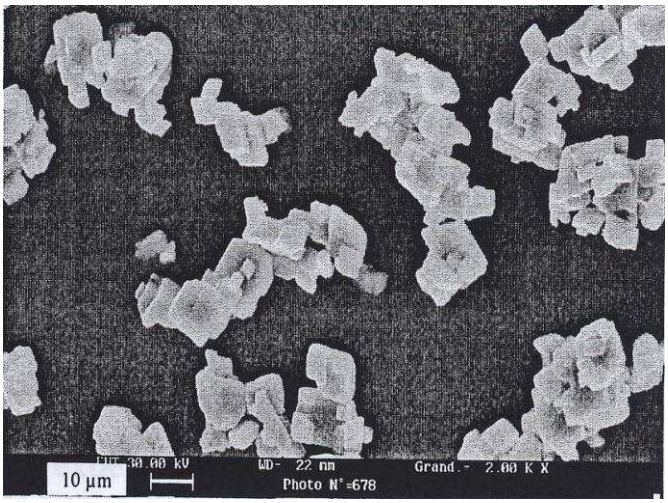


Figure II. 1 : Photos MEB des particules

II.1.2. Ciclopirox

Le ciclopirox (6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(h)-pyridone) dont la structure chimique est présentée sur la *Figure II. 2*, est un antifongique de synthèse à large spectre qui inhibe la croissance des dermatophytes pathogènes, des levures et de *Malassezia furfur*. C'est un dérivé hydroxypyridone qui diffère de part sa structure et son mécanisme d'action des autres agents antifongiques. Le ciclopirox se présente sous forme de particules très compactes et on peut voir que la poudre est composée d'agrégats (*Figure II. 3*).

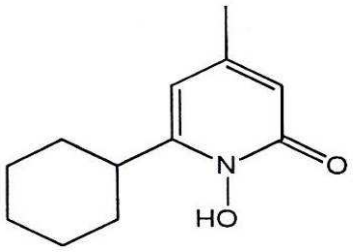


Figure II. 2 : Structure chimique du ciclopirox

- **Mode d'action**

Le ciclopirox est un agent chélateur formant des complexes avec les cations métalliques tel que les ions Fe^{3+}, pour lesquels il a une forte affinité. Les cations polyvalents ont un effet inhibiteur sur les enzymes, par exemple, les cytochromes qui sont des enzymes transporteurs d'électrons de la chaine respiratoire mitochondriale essentiels à la production d'énergie pour la cellule. Le ciclopirox inhibe également les enzymes métal-dépendants, comme la catalase et la peroxydase, qui sont en partie responsables de la dégradation intracellulaire des peroxydes toxiques. Un autre site d'action du ciclopirox semble être la membrane de la cellule. En utilisant la technique de cryofracture, il a été montré que le ciclopirox peut modifier la membrane du plasma des dermatophytes et la levure *Candida albicans (Gasparini et al., 1986)*.

- **Utilisations en pharmacie**

Le ciclopirox présente à la fois une activité fongicide et fongistatique *in vitro* contre un large spectre de champignons pathogènes, y compris les dermatophytes du *Trichophyton*, du *Microsporum* et les espèces *Epidermophyton,* les levures des différentes espèces de *Candida,* les espèces de *Malassezia*, les *Cryptococcus neoformans*, les *sacchromyces cerevisiae* et les *Candida glabrata (Hänel et Raether, 1988)*.

Le ciclopirox se distingue également des autres antifongiques par son large spectre et activité uniforme, en particulier son activité contre les bactéries Gram-négatif. Il a aussi montré une activité contre les espèces Mycoplasma et Trichomonas vaginalis *(Jue et al., 1985)*. En outre, le ciclopirox est aussi actif contre les isolats de Gram-positif, avec un essai de résistance à la méthicilline, à l'ofloxacin et à la vancomycine *(Markus, 1999)*.

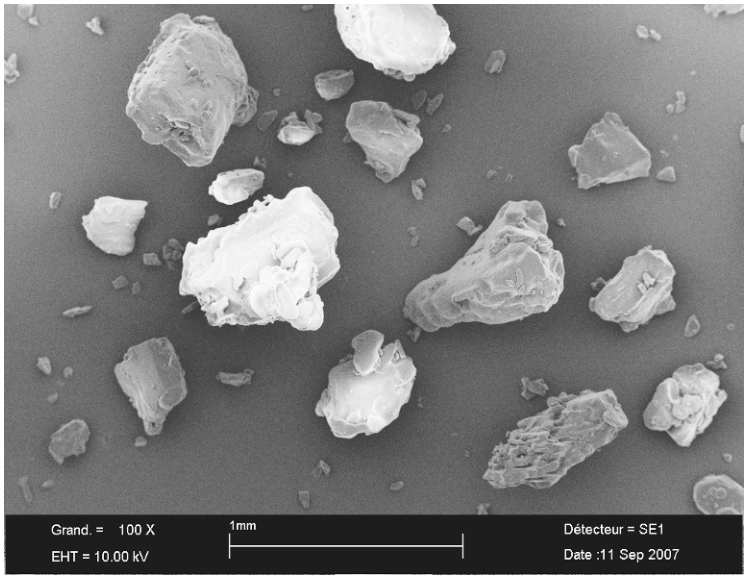


Figure II. 3 : Photo MEB des particules initiales de ciclopirox

II.1.3. Ibuprofène

L'ibuprofène du nom chimique acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl) benzènéthanoïque est un agent actif anti-inflammatoire non stéroïdien. Sa formule développée est donnée ci-dessous

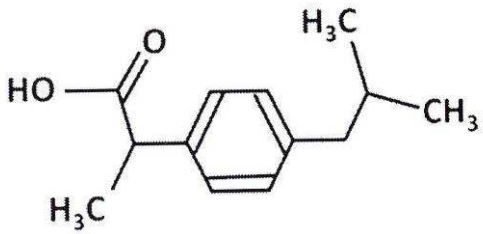


Figure II. 4 : Structure chimique de l'ibuprofène

Les médicaments contenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des produits aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation.

L'ibuprofène est un produit qui a été développé en 1960 par les chercheurs de chez *Boots* (grande chaine pharmaceutique au Royaume-Uni). C'est aujourd'hui un produit très largement utilisé en pharmacie.

L'ibuprofène se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanche inodore dont le point de fusion varie entre 75 et 78 °C. Il présente une mauvaise dissolution due à sa

structure hydrophobe (0,043 mg/mL d'eau à 37°C). L'ibuprofène présente également une faible fluidité à cause de son fort comportement cohésif et adhésif avec une densité de 1,082 ± 0,004 *(Changquan, 2004)*.

La forme cristallisée commune de l'ibuprofène est illustrée par la photo MEB des particules *(Figure II. 5)*. Les particules ont une forme allongée avec une surface plutôt rugueuse.

Le diamètre critique de transition de l'état fragile à l'état ductile de l'ibuprofène est d'environ 850 µm *(Larson, 2000)*. Les analyses de l'ibuprofène par DSC et diffraction X ont montré la présence de polymorphes à l'état solide. Outre la phase cristalline connue dont le point de fusion est à environ 75°C, *Dudognon et al., 2008* ont observé une seconde phase cristalline dont le point de fusion est à 17°C environ avec une faible stabilité.

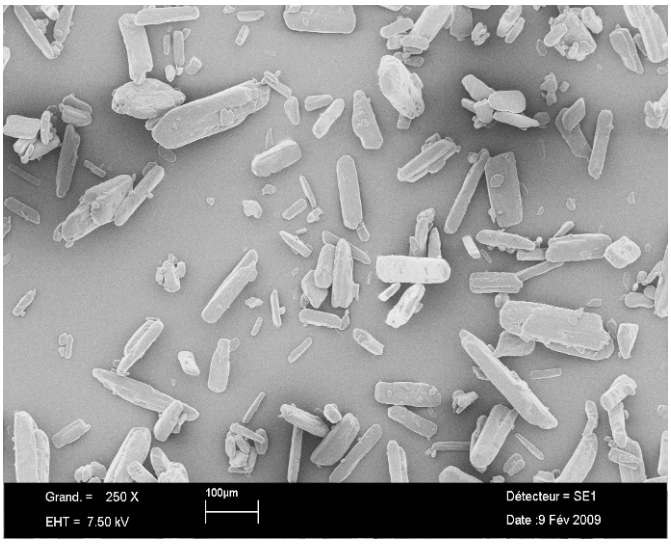


Figure II. 5 : Photos MEB des particules d'ibuprofène

II.2. Introduction au choix des additifs pour les essais de broyage

Lors d'une opération de broyage en voie humide, la première étape consiste à préparer une suspension du produit à traiter dans un liquide. Les produits organiques choisis étant peu solubles dans l'eau, nous utiliserons des suspensions aqueuses pour les trois matériaux considérés. Pour que le procédé de broyage soit correctement mené, la suspension initiale doit être aussi homogène que possible pour éviter le bouchage des canalisations à l'entrée et à la sortie du broyeur, et suffisamment fluide pour qu'elle puisse être introduite dans le broyeur à l'aide d'une pompe.

En première approximation, on peut considérer que la dispersion d'un produit solide dans un liquide comporte deux phases importantes : une première phase au cours de laquelle, la

poudre pénètre dans le liquide, ce qui se produit d'autant plus facilement si le liquide est un bon mouillant vis-à-vis du solide concerné. Et une deuxième phase qui correspond à la dispersion du produit solide dans la phase continue. Une suspension homogène peut alors être obtenue si les agrégats présents dans la poudre sèche se désagrègent facilement et si les forces interparticulaires attractives demeurent faibles par rapport aux forces répulsives.
Avant de procéder à des expériences de broyage, nous avons donc cherché des additifs permettant d'améliorer la mouillabilité et la dispersabilité du ciclopirox et de l'ibuprofène dans l'eau. Concernant le carbonate de calcium, nous disposons déjà de données suffisamment étayées au laboratoire en se référant à la thèse de *F. Garcia (2001)*.

Bien que cette étude soit purement académique, nous avons, compte tenu du domaine d'application visé, voulu choisir des additifs compatibles avec un usage pharmaceutique. Nous disposions ainsi d'un choix, certes restreint, mais néanmoins satisfaisant, de différents additifs : tween 80, polyvidone K30, lutrol F68, eumulgin L. Quelques caractéristiques de ces différents agents sont listées dans le *Tableau II. 1*. Avec ces différents additifs, nous avons préparé des solutions aqueuses de concentration comprise entre 1 et 20% (par rapport à la quantité de poudre).

Additifs				
Caractéristiques	Tween 80	Polyvidone K30	lutrol F68	Eumulgin L
Nature	Emulsifiant - Polymère - Tensioactif non ionique	-	Bloc de copolymère séquencé de Polyoxyéthylène (POE) et de polyoxypropylène (POP)	-
Nom chimique	Polysoxyethylène(20) sorbitan monooléate	Poly (1-vinyl-2-pyrolidinone)	Polaxamer 188	PPG-1PEG-9 Lauryl Glycol Ether
Formule moléculaire	C64H124O26	(C6H9NO) n	HO - POE - a - EO - b - POE - a -H	
Masse molaire	1310 g/mol	(111,14) n g/mol	8400 g/mol	370 g/mol
Apparence	liquide visqueux couleur d'ambre	Blanc crémeux	Granulés de couleur blanche	jaune clair
Densité	1,06 - 1,09 g/mL	1,23 - 1,29 g/L	1,050 g/L	0,976-0,98 g/cm^3
Viscosité (cinématique/dynamique)	300 - 500 centistokes (à 25°C)	-	1000 mPa.s	-
Solubilité	Très soluble dans l'eau et dans l'éthanol	Soluble dans l'eau, l'alcool	Soluble dans l'eau et l'éthanol	soluble dans l'eau

Tableau II. 1 : Caractéristiques des différents agents de dispersion

II.3. Expériences préliminaires – Mouillabilité et capillarité

Les expériences préliminaires ont été réalisées dans cette partie pour orienter notre choix d'additifs permettant d'améliorer la mise en suspension du ciclopirox et de l'ibuprofène dans l'eau. En effet, contrairement au carbonate de calcium, nous avons observé que la poudre de ces deux produits organiques avait tendance à rester en surface. Nous avons donc dans un premier temps cherché à caractériser la mouillabilité de ces poudres par différentes solutions aqueuses contenant des additifs.

II.3.1. Caractérisation de la mouillabilité – Test de Washburn

La mouillabilité caractérise la facilité avec laquelle une goutte de liquide s'étale sur un solide. On caractérise la mouillabilité par l'angle de contact (qui dépend de 3 tensions interfaciales γ_{sg}, γ_{sl} et γ_{gl} agissant sur la ligne de contact entre les phases solide (s), liquide (l) et gazeuse (g) (*Figure II. 6*).

A l'équilibre la somme des forces conduit à l'équation de *Young* :

$$\gamma_{sg} = \gamma_{sl} + \gamma_{gl} \cos\theta$$

Equation II. 1

$$\cos\theta = \frac{\gamma_{sg} - \gamma_{sl}}{\gamma_{gl}} = K_m$$

Equation II. 2

K_m étant le coefficient de mouillabilité

Une mouillabilité parfaite correspond à un $K_m = 1$ ($\theta = 0$), l'absence de mouillabilité ($\theta \cong 2\pi$) $K_m \cong -1$

Il existe dans la littérature plusieurs méthodes de la mesure de l'angle de contact pour les poudres. On peut citer : l'analyse de l'angle de contact dynamique sur une plaque de poudre compactée et la mesure de la hauteur à l'équilibre lors de l'ascension capillaire du liquide dans un lit fixe de particule. Cette deuxième méthode est basée sur l'équation de *Washburn (1921).* La loi de Washburn est la loi générale de la dynamique du mouillage, en particulier celle liée à l'imprégnation et au mouillage forcé.

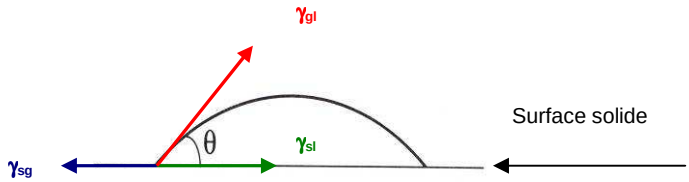


Figure II. 6 : Angle de contact

Dans le cas où il y a un bon mouillage entre le liquide et la paroi d'un capillaire de rayon interne R_C, caractérisé par l'angle de contact θ (< 90°), la cinétique d'ascension du liquide dans le capillaire est donnée par la loi de Poiseuille :

$$\frac{dH}{dt} = \frac{\Delta P R_C}{8\eta H}$$

Equation II. 3

avec *H [m]*, la hauteur du liquide au temps *t* ; R_C *[m]*, le rayon interne du capillaire et η *[Pa.s]*, la viscosité dynamique du liquide.

Dans cette équation, la différence de pression ΔP due à la formation du ménisque peut être déduite de la loi de Laplace. Rappelons que la loi de Laplace permet de relier la différence de pression ΔP de part et d'autre de l'interface courbe d'un liquide de rayon de courbure *r1* et *r2 (Figure II. 7)* avec la tension superficielle par l'expression :

$$\Delta P = \gamma_L \left(\frac{1}{r1} + \frac{1}{r2} \right)$$

Equation II. 4

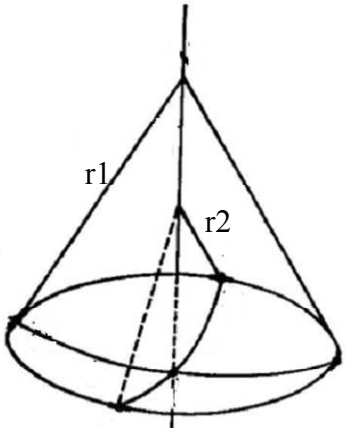


Figure II. 7 : Schéma d'une courbure ellipsoïde d'un liquide utilisée dans la loi de Laplace

Si *r* est le rayon du ménisque sphérique formé par le liquide au contact du capillaire *(Figure II. 8)*, la pression de Laplace correspond à :

$$\Delta P = \frac{2\gamma_L}{r}$$

Equation II. 5

r est relié au rayon du capillaire R_C par la relation :

$$\cos\theta = \frac{R_C}{r}$$

Equation II. 6

La substitution des équations *(Equation II. 5)* et *(Equation II. 6)* dans la loi de Poiseuille donne l'expression :

$$H^2 = \left(\frac{R_C \gamma_L}{2\eta}\cos\theta\right)t$$

Equation II. 7

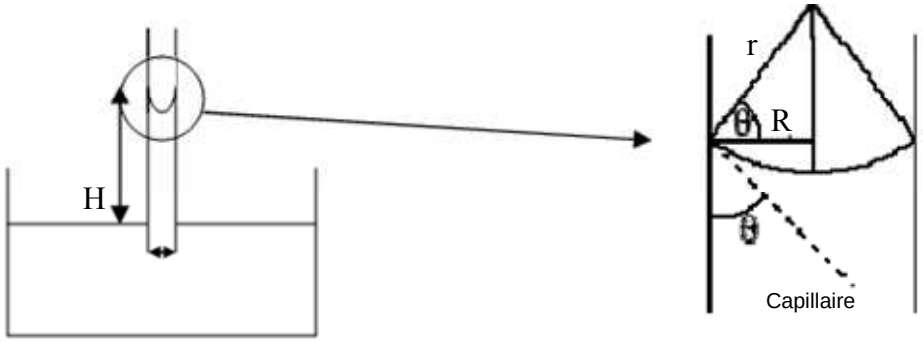


Figure II. 8 : Principe de l'ascension capillaire (liquide mouillant)

En 1921, *Washburn, (1921)* fait l'hypothèse que l'ascension d'un liquide de tension superficielle γ_L et de viscosité η dans un lit de poudre assimilé à un réseau de capillaires fictifs, de rayon moyen $\overline{R}$ et de tortuosité $\mathcal{C}$, est décrit par l'expression :

$$H^2 = \left(\frac{\overline{R}\mathcal{C}\gamma_L}{2\eta} \cos\theta \right) t$$

Equation II. 8

Dans cette expression l'angle de contact θ correspond au mouillage du liquide ascendant au contact des grains constitutifs du lit de poudre.

La tortuosité est définie par le rapport de la distance réelle parcourue par le liquide et la hauteur du lit de poudre.

$$\mathcal{C} = \frac{L_{réelle}}{L_0}$$

Equation II. 9

Compte tenu de la difficulté, voire de l'impossibilité, de suivre visuellement la migration d'un liquide dans un lit de poudre, ce n'est pas la hauteur qui est mesurée expérimentalement, mais plutôt la variation de masse *m* due à l'ascension du liquide dans le lit de poudre :

$$m = HS\varepsilon_1\rho$$

Equation II. 10

avec

ε_l, le degré de vide du lit de poudre : $\varepsilon_1 = \frac{V_{libre}}{V_{libre} + V_{solide}}$,

$S\ [m^2]$, la section du lit de poudre et $\rho\ [Kg/m^3]$, la masse volumique du liquide.

La combinaison des équations *(Equation II. 8)* et *(Equation II. 10)* nous conduit à la relation suivante :

$$\frac{m^2}{t} = \left(\frac{\gamma_L \rho^2}{\eta} \frac{S^2}{2} \varepsilon_1^2 \mathcal{C} \overline{R} \cos\theta \right)$$

Equation II. 11

La contribution $\frac{\gamma_L \rho^2}{\eta}$ dépend essentiellement de la nature du liquide, la contribution $\overline{R}\varepsilon^2\mathcal{C}$, qui représente la texture poreuse du lit de poudre, ne dépend que du solide.

La contribution $\frac{S^2}{2}$ est caractéristique de l'appareillage utilisé et *cos θ* exprime l'affinité du liquide pour le solide.

Sur un plan pratique, la détermination de la mouillabilité *(θ et cos θ)* se fait par référence à un liquide modèle considéré comme un agent mouillant parfait.

Une première expérience de pénétration capillaire est alors effectuée avec un liquide *i* qui mouille parfaitement le solide (heptane ou hexane dans notre cas), dans ce cas *cos θ =1* et l'équation *(Equation II. 11)* peut s'écrire :

$$\frac{m_i^2}{t_i} = \frac{\gamma_{Li} \rho_i^2}{\eta_i} \frac{S^2}{2} \varepsilon_1^2 \mathcal{C} \overline{R}$$

Equation II. 12

Une seconde expérience de pénétration capillaire est effectuée avec un liquide L (tween 80, lutrol F68, polyvidone K30, ou eau) pour lequel nous cherchons la valeur de l'angle de contact dans l'équation suivante :

$$\frac{m_L^2}{t_L} = \frac{\gamma_L \rho_L^2}{\eta_L} \frac{S^2}{2} \varepsilon_1^2 \mathcal{C} \overline{R} \cos\theta$$

Equation II. 13

Le rapport de l'équation *(Equation II. 12)* sur l'équation *(Equation II. 13)* permet la détermination de l'angle de contact :

$$\cos\theta = \frac{\gamma_{Li}\rho_i^2}{\gamma_L\rho_L^2}\frac{\eta_L}{\eta_i}\frac{m_L^2}{m_i^2}\frac{t_i}{t_L}$$

Equation II. 14

Les deux derniers termes $\frac{m_L^2}{m_i^2}\frac{t_i}{t_L}$ sont déterminés expérimentalement par des essais d'ascension capillaire. Les deux premiers termes de cette relation $\frac{\gamma_{Li}\rho_i^2}{\gamma_L\rho_L^2}\frac{\eta_L}{\eta_i}$ ne dépendent que des liquides utilisés.

La détermination de l'angle de contact nécessite pour chaque liquide la connaissance de la tension superficielle, de la masse volumique et de la viscosité.

II.3.2. Mesure de la tension superficielle des solutions aqueuses d'additifs

La mesure de la tension superficielle des différentes solutions d'additifs a été réalisée à l'aide du tensiomètre 3S (GBX) utilisant la méthode de la lame de Wilhelmy. Le principe de la lame de Wilhelmy est basé sur la mesure de la force exercée par le liquide au contact de la lame. Une lame en platine est suspendue à une balance de précision. Un porte-échantillon mobile est utilisé pour amener le liquide à analyser au contact de la lame. Une fois que la lame touche la surface du liquide, celui-ci exerce une force d'attraction, F_B, qui dépend de la nature du liquide et de la longueur de la lame. On a utilisé une lame en platine de longueur $L = 24\ mm$ et d'épaisseur $e = 0.2\ mm$.

La tension superficielle du liquide γ_L est la force nécessaire pour rompre la surface entre la lame et le liquide. Elle est égale à :

$$\gamma_L = \frac{F_B}{2Le\cdot\cos\theta}$$

Equation II. 15

F_B, force exercée sur la balance ; $2Le$, périmètre de mouillage et θ l'angle de contact.

La lame assure un mouillage parfait des liquides sur la surface, et l'angle de contact est idéalement égal à 0°, ce qui signifie que le terme cos θ = 1. Il suffit donc de connaitre le périmètre de mouillage de la lame et la face mesurée par la balance *(Figure II. 9)*.

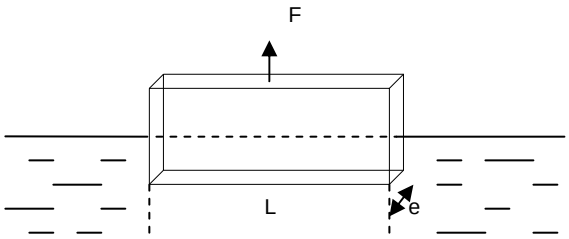


Figure II. 9 : Immersion d'une lame dans un liquide

$$\gamma_L = F_1 / 2Le$$

Equation II. 16

La tension maximale F_1 à la limite de rupture entre la lame et le liquide est égale à $m_1.g$. m_1 étant la masse au point de rupture et g la constante de gravité (9,8 N/kg) *(Figure II. 10)*.

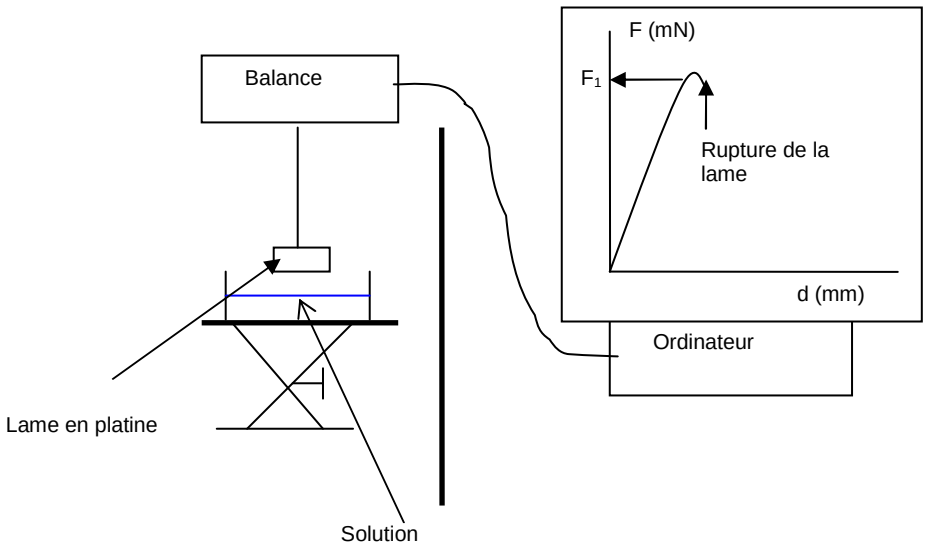


Figure II. 10 : Schéma du tensiomètre pour la mesure de tension superficielle

II.3.3. Mesure de la densité des solutions aqueuses d'additifs

La mesure de la densité des solutions a été réalisée à l'aide du densimètre liquide DMA 38 d'Anton Paar. Ce densimètre permet de réaliser des mesures de masse volumique sur des liquides. Il est composé d'un tube en U, oscillant grâce à un système électromagnétique dont la fréquence de vibration dépend de la densité de l'échantillon contenu dans le tube. La période des oscillations est mesurée et convertie en masse volumique.

$$\rho = A \times P_t^2 - B$$

Equation II. 17

Avec ρ, la masse volumique du liquide analysé ; P_t, la période de l'oscillation, A et B, des constantes caractéristiques de l'appareil. Elles sont déterminées en utilisant comme échantillons l'air et l'eau.

La plage de mesure du densimètre DMA 38 s'étend de 0 à 3 g/cm^3. La mesure nécessite une quantité de 0.7 ml de liquide environ à l'intérieur de la cellule. La mesure de densité peut être réalisée à des températures allant de +15 à +40°C.

II.3.4. Mesure de la viscosité dynamique des solutions aqueuses d'additifs

Les mesures de viscosités ont été effectuées à l'aide d'un rhéomètre à contrainte imposée (AR 2000) de TA Instruments *(Figure II. 11)* équipé d'une géométrie cône plan (6 cm, 2 degrés).

Ce rhéomètre dynamique impose à l'échantillon une contrainte sinusoïdale contrôlée par l'intermédiaire d'un moteur placé dans la partie haute. Un capteur optique permet la mesure précise de la rotation de l'axe de la géométrie induite par la déformation de l'échantillon sous l'effet de la contrainte.

$$\sigma = \frac{dF}{dS}$$

Equation II. 18

La contrainte de cisaillement σ est la force de cisaillement rapportée à l'unité de surface.

La viscosité apparente mesurée est le rapport entre la contrainte de cisaillement et la vitesse de cisaillement.

$$\eta = \sigma / \dot{\gamma}$$

Equation II. 19

Pour les différentes mesures réalisées, on a appliqué à chaque échantillon une variation croissante de la contrainte de cisaillement de 0 et 1000 s^{-1} en 3 minutes, puis une variation décroissante de la contrainte de cisaillement de 1000 à 0 s^{-1} pendant également 3 minutes. Les expériences (montée-descente en contrainte) mettent en évidence le comportement rhéologique des solutions.
Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante (20°C). Pour limiter les effets d'évaporation pendant les mesures, le rhéomètre est équipé d'un système de refroidissement.

Pour toutes les solutions d'additifs analysées, on n'observe pas de changement notable de la viscosité. Elle est proche de celle de l'eau quelque soit l'additif pour une plage de concentration de 1 à 20% (voir *Tableau II. 2*).

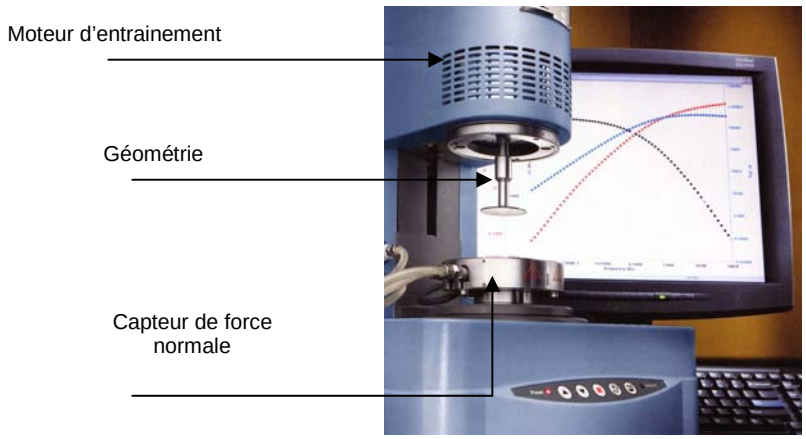


Figure II. 11 : Schéma du rhéomètre AR 2000

II.3.5. Mesure de l'angle de contact produits organiques / solutions d'additifs

Afin de déterminer l'angle de contact entre les produits organiques et les solutions d'additifs nous avons utilisé comme dans le cas de la mesure de la tension superficielle, le tensiomètre 3S (GBX). Un tube muni à sa base d'un fritté en verre, est rempli d'une masse connue de poudre. Le tube est ensuite placé au-dessus de la surface d'un liquide. Le liquide est mis en contact du tube et la masse de liquide qui monte dans le lit de poudre est mesurée à l'aide d'une balance de précision. Le logiciel de traitement des données du tensiomètre fournit ainsi la masse au carré du liquide monté dans le lit en fonction du temps *(Figure II. 12)*.

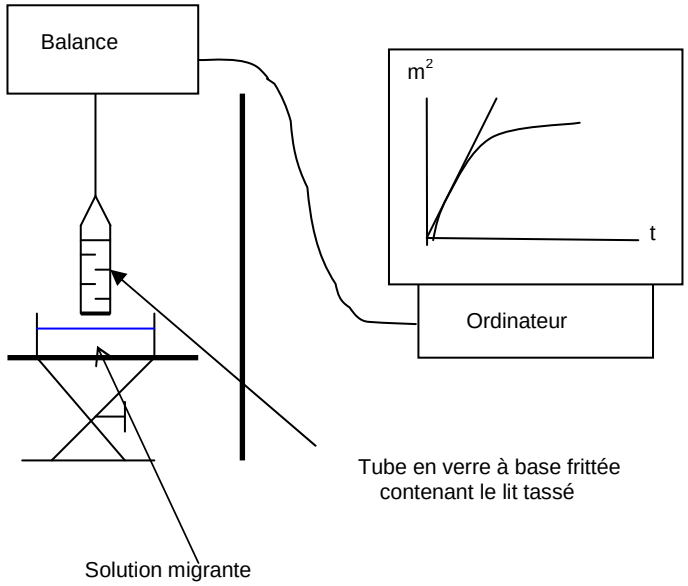


Figure II. 12 : Schéma du tensiomètre pour la mesure de mouillabilité

	Tension superficielle (mN/m)				Densité (g/cm3)				Viscosité (mPa.s)			
Additifs	1%	5%	10%	20%	1%	5%	10%	20%	1%	5%	10%	20%
Polyvidone K30	67,24	66,17	65,69	64,68	0,9967	0,9982	0,9987	0,9995	1,13	1,16	1,27	1,33
Lutrol F68 P1	50,37	48,71	47,61	46,25	0,9976	0,9981	0,9984	0,9991	1,10	1,13	1,23	1,36
Tween 80	40,51	39,74	39,54	38,63	0,9976	0,9976	0,998	0,9987	1,05	1,08	1,10	1,16
Eumulgin L	45,23	44,66	43,98	43,17	0,9988	0,9993	0,9999	1,001	1,42	1,43	1,50	1,93
Lutrol F68 P2	61,56	59,59	58,44	57,65	0,9988	0,9993	1,0006	1,0022	1,49	1,55	1,65	1,97
Eau à 20°C	72				0,9981				1,002			
Hexane	18				0,66				0,3			
Heptane	20,14				0,68				0,387			

Tableau II. 2 : Tableau récapitulatif des propriétés mesurées sur les solutions d'additifs

Le *Tableau II. 2* rassemble les données de tensions superficielles, de densités et de viscosités mesurées pour les différents additifs en fonction de leur concentration dans l'eau. Pour des questions d'approvisionnement, nous avons été amenés à travailler avec deux lots différents de lutrol F68. Nous avons constaté que ces deux lots possédaient des caractéristiques sensiblement différentes, ils seront identifiés P1 et P2.

Comme cela était prévisible, une augmentation de la concentration en additif dans l'eau entraine une diminution de la tension superficielle. En outre, pour des concentrations relativement élevées, la masse volumique et la viscosité restent relativement proches de celles de l'eau. La présence des additifs abaisse de manière significative la tension superficielle de l'eau, ce qui en fait de bons candidats potentiels pour accroître la mouillabilité des poudres organiques par la phase aqueuse. En effet un liquide mouillera facilement un solide si ce dernier possède une énergie de surface plus élevée que celle du liquide. Pour une énergie de surface de la poudre donnée, la solution qui aura la tension superficielle la plus faible sera la plus à même de mouiller le solide, car son adhésion à la surface de la poudre sera alors supérieure à sa cohésion propre.

	Angle de contact							
Pourcentage	Solutions d'additifs par rapport au cilopirox			Solutions d'additifs par rapport à l'ibuprofène 50		Liquides de référence		
	Tween 80	Lutrol F68 P1	Polyvidone K30	Lutrol F68 P2	Eumulgin L	Eau	Hexane	Heptane
1%	1,5	1,5	1,5	77,4	31,6	> 90	0	0
5%	1,5	1,3	1,5	~ 0	~ 0			
10%	1,5	1,4	1,4	~ 0	~ 0			
20%	1,4	1,3	1,4	~ 0	~ 0			

Tableau II. 3 : Angle de contact de différentes solutions d'additifs

Le *Tableau II. 3* résume les angles de contact des différentes solutions d'additifs et des liquides de référence utilisés pour les mesures de mouillabilité. Le ciclopirox et l'ibuprofène 50 sont des poudres fortement hydrophobes avec un angle de contact par rapport à l'eau de 90°. L'hexane et l'heptane sont de très bons mouillants pour les solides considérés. Pour ces liquides, l'angle de contact est supposé nul ce qui est synonyme d'une mouillabilité parfaite. L'hexane et l'heptane seront utilisés ici comme liquides de références pour le calcul de la constante permettant ensuite le calcul de la pente des différentes solutions et donc l'angle de contact. Les solutions d'additifs utilisées pour les tests de mouillabilité du ciclopirox ont un angle qui varie entre 1,3 et 1,6 ; c'est-à-dire des angles assez faibles et proches de zéro. Les 3 additifs dont on dispose restent des candidats potentiels pour améliorer la mouillabilité du

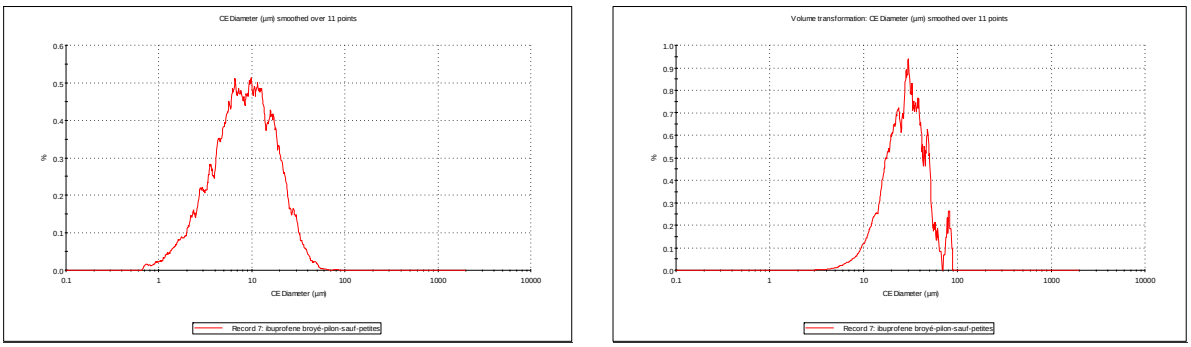
ciclopirox dans l'eau et ce quel que soit leur pourcentage. Dans le cas de cette étude nous avons choisi comme additif le tween 80 qui reste malgré tout celui qui abaisse de manière la plus significative la tension superficielle de l'eau.

Pour ce qui est de l'ibuprofène 50, les deux additifs étudiés sont aussi de bons agents mouillants à partir d'une concentration de 5% dans l'eau, avec des angles de contact voisin de 0. Notre choix dans cette étude s'est porté sur le lutrol F68 pour la mise en suspension de l'ibuprofène. Le lutrol F68 est un bloc de copolymère largement utilisé comme agent mouillant dans les médicaments *(Passerini et al. 2002)*.

II.4. Expériences préliminaires – Dispersabilité

L'étude de dispersabilité des poudres (ibuprofène dans notre cas), a pour objectif d'évaluer une fois le choix d'additif fait, la quantité nécessaire (optimale) d'additif par rapport à la poudre à broyer afin de faciliter les opérations de broyage.

Nous avons ainsi procédé à des tests de décantation sur des échantillons de poudres d'ibuprofène broyées au pilon et analysées au Morpho G3 de Malvern (nous reviendrons au chapitre III sur le principe de cet appareil). Les distributions volumique et en nombre des tailles des particules broyées sont représentées sur les figures ci après. Les particules broyées ont des distributions en nombre centrées autour de 8,35 µm et en volume centrées autour de 25,3 µm *(Figure II. 13)*.



(a) (b)

Figure II. 13 : Distribution granulométrique en volume (a) et en nombre (b) de la poudre d'ibuprofène broyée au pilon

II.4.1. Test de sédimentation – protocole expérimental

Une fois le choix de l'additif fait, nous avons voulu étudier le pouvoir dispersant du lutrol F68 pour les suspensions d'ibuprofène en vue de leurs utilisations dans l'opération de broyage. Pour cela, 6 suspensions de concentration massique de 20% de particules d'ibuprofène broyées manuellement sont préparées en présence de quantités variables d'additif.
La mise en suspension de l'ibuprofène se fait aussi en présence d'anti-mousse (silfoam SE2) dans une proportion de 1% par rapport à l'ibuprofène afin d'éviter la formation de mousse. Le lutrol, sous forme solide est tout d'abord solubilisé dans l'eau dans un tube, on y ajoute ensuite l'anti-mousse, et enfin on ajoute progressivement à la solution la poudre d'ibuprofène. L'ensemble est mis sous agitation manuellement, avec délicatesse, afin d'éviter la formation de mousse et on observe l'évolution des différentes suspensions au cours du temps.

Le *Tableau II. 4* récapitule les différentes quantités d'additif ajoutées relatives à la masse de solide.

Pourcentage d'additif rapporté à l'ibuprofène		Eau (en g)	Ibuprofène (en g)	Lutrol F68 (en g)	Anti-mousse (en g)
Tube 1	0%	12	3	0	0,030
Tube 2	1%	12	3	0,030	0,030
Tube 3	2%	12	3	0,060	0,030
Tube 4	5%	12	3	0,0150	0,030
Tube 5	10%	12	3	0,300	0,030
Tube 6	20%	12	3	0,600	0,030

Tableau II. 4 : Quantités de lutrol F68 ajoutées pour différentes suspensions d'Ibuprofène préparées

Lors de l'évolution de telles suspensions, il se forme progressivement deux phases : une première phase composée de particules qui ont sédimenté (volume sédimentaire), et une seconde phase, le surnageant, composée de particules qui n'ont pas encore sédimenté.
Le degré de dispersion des particules au sein de la suspension peut être caractérisé par le suivi de plusieurs propriétés :

- la vitesse de sédimentation des particules qui peut être déterminée en suivant la vitesse de chute de l'interface entre les 2 phases,

- la turbidité du surnageant ; plus le surnageant est turbide plus il restera des particules en suspension bien dispersées qui n'ont pas sédimenté,
- la taille du volume sédimentaire final qui va être fonction de l'état de dispersion des particules,
- la viscosité des suspensions qui va aussi dépendre de l'état d'agrégation des particules.

II.4.2. Vitesse de sédimentation théorique

Une première solution consisterait à suivre l'évolution de l'interface pour en déduire la vitesse de sédimentation des particules. Cette mesure n'est pas facile à effectuer avec précision dans les suspensions concentrées. Par contre, un calcul théorique de la vitesse de sédimentation, connaissant la taille des particules en suspension peut nous renseigner sur la dynamique du processus que l'on souhaite observer.

La théorie de la sédimentation de solides fins dans un liquide en condition diluée, qui obéit à la loi de Stokes montre que la vitesse de chute d'une particule (υ_s) est proportionnelle à la différence de masses volumiques entre la particule et le liquide (ρ_p - ρ_l) et au carré de la dimension de la particule (d). Ainsi si l'on considère que les particules d'ibuprofène étudiées sont sphériques, la vitesse de sédimentation peut s'écrire comme suit :

$$\upsilon_s = \frac{d^2}{18} \times \frac{(\rho_p - \rho_l)}{\eta_l} g$$

Equation II. 20

avec, g l'accélération gravitaire et η_l la viscosité du liquide.

A titre d'estimation, nous avons calculé pour une hauteur de sédimentation maximum de 40 mm dans le tube, l'ordre de grandeur de la durée de sédimentation des suspensions d'ibuprofène :

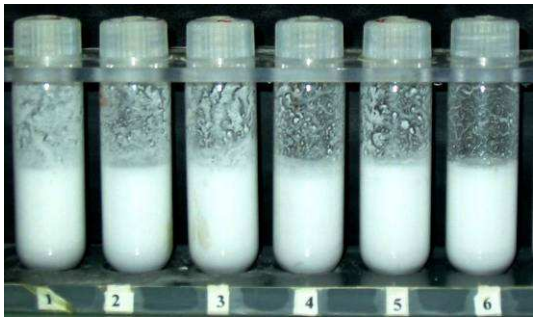
- pour des particules de 1µm de diamètre : 210 h (8 jours et 18 h) ;
- pour des particules de 10 µm de diamètre : 2,1 h ;
- pour des particules de 100 µm de diamètre : 0,02 h (~ 1 minute).

Compte tenu de la distribution de taille de la poudre initiale d'ibuprofène (*Figure II. 13 a*), et en absence de phénomènes d'agrégation, la sédimentation rapide des grosses particules est due au seul effet de la pesanteur. En revanche, pour les plus petites (entre 1 et 10 µm), le temps de sédimentation sans formation d'agrégats pourrait être supérieur 8 jours.

Nous rappelons que ces calculs ne sont donnés qu'à titre indicatif, ils ne sont valables que pour des suspensions très diluées, dans lesquelles les particules se comportent comme des objets isolés, sans interaction entre elles. Ils supposent en outre que la forme des particules ni leur rugosité de surface ne perturbent leur sédimentation et que celle-ci s'effectue à la verticale. Toutefois, cela nous donne un ordre de grandeur du temps de sédimentation moyen et maximum. Ainsi, nous savons que la sédimentation de ces particules devrait s'effectuer quasiment instantanément pour les plus grosses, après quelques heures pour les particules voisines de 10 µm, qui sont les particules présentes majoritairement et quelques jours pour les plus fines.

II.4.3. Résultats des tests de sédimentation

T = 0 min



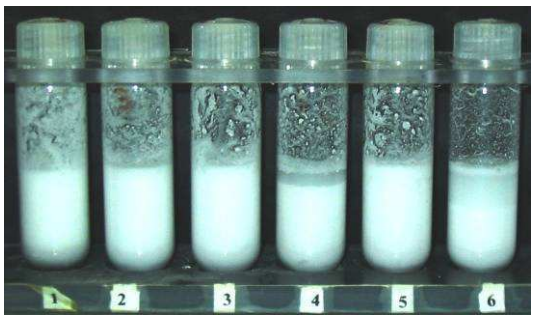
T = 20 min



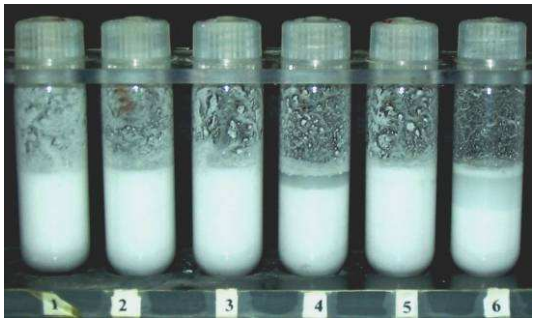
T = 45 min



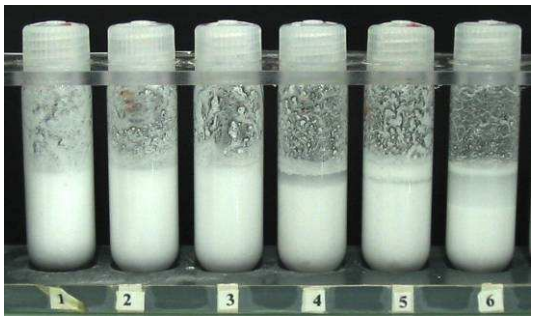
T = 2 h



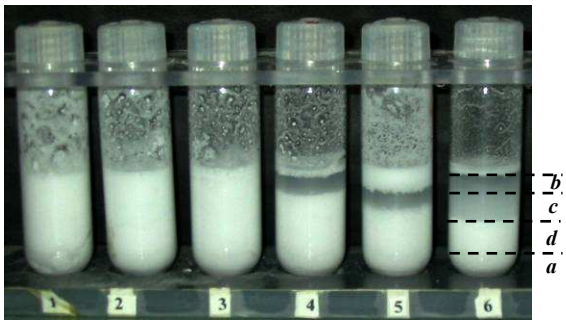
T = 3 h



T = 5 h



T = 15 h



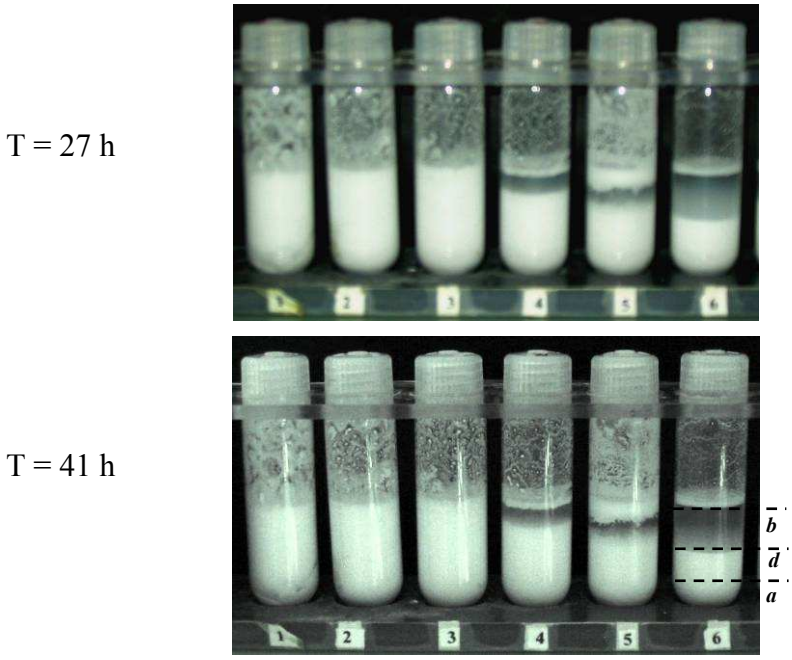


Figure II. 14 : Evolution au cours du temps des suspensions d'ibuprofène broyées manuellement (Cm = 20%) pour différentes concentrations en Lutrol F68

Les évolutions des suspensions d'ibuprofène réparties dans les tubes à concentrations d'additif variables peuvent être observées sur les photos des tubes prises à des intervalles de temps répartis sur 41h *(Figure II. 14)*. Nous pouvons remarquer que dans les tubes 1, 2 et 3 contenant des quantités d'additifs respectives de 0%, 1% et 2%, la ligne de séparation entre particules décantées et particules en suspension n'est pas détectable même après 40h d'observation.

Dès 20 minutes, on peut distinguer l'apparition d'une couche de surnageant relativement trouble pour le tube 4 (5% d'additif). Au bout de quelques heures (2h) on peut voir que dans les tubes contenant peu d'additif (tubes 1 à 3), le volume sédimentaire est très important. Soit la mouillabilité des particules n'est pas satisfaisante et les particules ont tendance à flotter, soit les particules se regroupent en agrégats et occupent un volume très important. Si la quantité d'additif est plus élevée, (tubes 4 à 6), le surnageant est de plus en plus clair avec le temps de repos et le culot de sédimentation formé dans les tubes est de moins en moins important. Nous observons en outre après 24h de test un surnageant beaucoup plus trouble dans le tube 6 (20% d'additif) par rapport aux tubes 4 et 5 contenant respectivement 5% et 10% d'additif.

Après 41h, tous les surnageants sont clairs et l'on peut estimer que la quasi-totalité des particules a sédimenté. Cependant les suspensions pourront encore évoluer sur des temps plus longs mais pas de manière significative.

Lorsqu'on regarde l'évolution du rapport entre la hauteur du culot final et la hauteur initiale de la suspension (H_d/H_0) en fonction du pourcentage de lutrol pour deux durées de sédimentation données (5h et 15h), on constate qu'au dessus de 5% de lutrol ce rapport est d'autant plus faible que la concentration en additif augmente *(Figure II. 15)*. En dessous de 5%, la proportion d'additif n'est pas suffisante. Ces résultats sont en accord avec les observations faites par *Garcia (2001)* sur du carbonate de calcium en présence de polyacrylate de sodium. Lorsque les interactions interparticulaires sont fortement attractives, de gros agrégats se forment, sédimentant rapidement mais ceux-ci étant peu denses, ils forment un culot sédimentaire important. Si les interactions sont moins attractives, les agrégats formés occuperont un volume moins important et par conséquent le culot sédimentaire sera moins élevé. Enfin, lorsque les particules sont bien dispersées, elles décantent plus lentement mais le culot sédimentaire formé est beaucoup plus dense et son volume est plus faible. Cette tendance se retrouve lorsqu'on compare le volume sédimentaire final des tubes 4 à 6 dans lesquels la quantité d'additif varie de 5 à 20%.

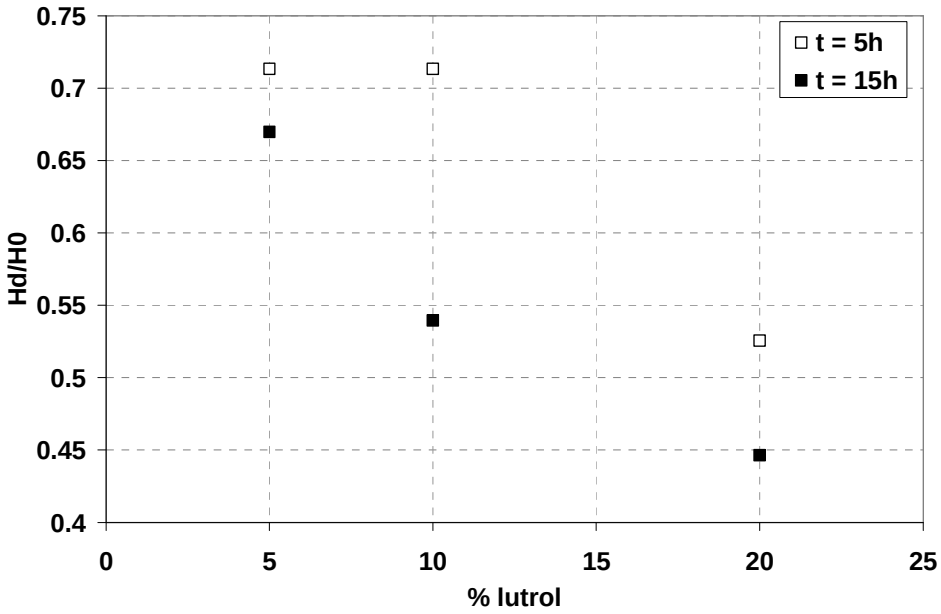


Figure II. 15 : Evolution de la hauteur de sédimentation en fonction du pourcentage d'additif

Dans ces conditions la proportion d'additif de 5% massique représente un pourcentage minimal pour disperser la poudre d'ibuprofène. Cette quantité est aussi satisfaisante du point de vue économique.
Pour compléter cette analyse, nous avons également mesuré les vitesses de sédimentation des particules.

En outre, il peut être intéressant d'analyser la dynamique du processus de sédimentation. Selon *Blazy et al. (1999)*, lorsqu'on verse dans une éprouvette une suspension de concentration suffisante (> 0,5% en volume), on observe plusieurs phénomènes matérialisés sur la *Figure II. 16*. Au départ, des gros grains sédimentent rapidement et se déposent sur le fond de l'éprouvette (zone *a*). La hauteur de cette zone augmente puis se stabilise après la décantation des particules stables de dimension supérieure à 0,1 mm. Ensuite, il apparait rapidement et parfois immédiatement une interface entre un liquide clair (zone *b*) et une phase boueuse. La phase boueuse peut être elle-même divisée en deux parties : une partie supérieure conservant l'aspect de la suspension de départ (zone *c*) et une zone inférieure d'aspect intermédiaire (zone *d*). Cette évolution est bien visible dans le cas précis de l'évolution de la suspension d'ibuprofène dans le tube 6 *(Figure II. 14)*. On peut ainsi voir sur les photos la présence des différentes zones après 15h et 41h de sédimentation.

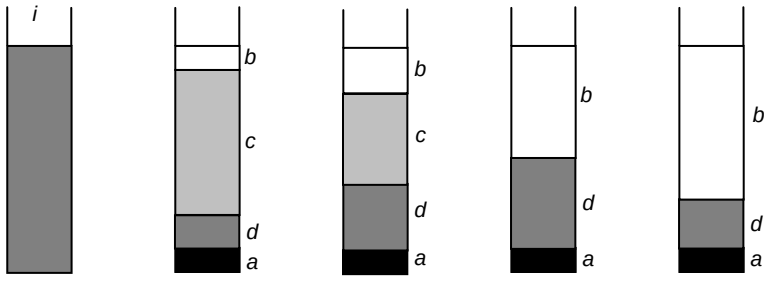


Figure II. 16 : Evolution de l'aspect d'une suspension en sédimentation dans une éprouvette

i état initial de la suspension homogène
a grosses particules
b liquide clair
c zone de même aspect que la suspension initiale
d zone intermédiaire

A la vue de ces tests préliminaires effectués sur la poudre d'ibuprofène, le lutrol se présente comme un candidat intéressant pour sa mise en suspension. De plus l'utilisation du lutrol F68 en quantité relativement faible (5% par rapport à la quantité totale de poudre à traiter) est suffisante pour atteindre un état de dispersion adéquat permettant ainsi de faciliter ultérieurement l'opération de broyage.

La quantité de poudre de ciclopirox à notre disposition étant relativement faible, nous n'avons pas pu conduire le même genre d'analyses qu'avec l'ibuprofène.

CONCLUSION

Dans cette thèse, nous nous intéressons au broyage de produits organiques en vue d'applications dans le domaine de la pharmacie ou la cosmétique. Nous avons choisi de travailler avec l'ibuprofène, qui est un composé classiquement utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoire et le ciclopirox, qui est un antifongique et qui présente la particularité d'être très peu soluble dans l'eau, ce qui en fait un bon candidat pour un traitement par broyage en voie humide. Comme l'analyse de la bibliographie a révélé très peu de travaux portant sur le nanobroyage de produits organiques dans des broyeurs à billes agités, nous considèrerons également le carbonate de calcium qui a déjà fait l'objet de travaux antérieurs et qui nous servira de référence dans l'étude que nous souhaitons entreprendre sur les actifs organiques.

Après avoir rassemblé certaines données sur ces matériaux, nous avons également considéré quelques additifs susceptibles d'être des agents mouillants et dispersants pour les produits choisis. Concernant le carbonate de calcium, nous utiliserons comme agent dispersant le polyacrylate de sodium (de poids moléculaire 5100) en se référant à la thèse de *F. Garcia (2001)*. Concernant l'ibuprofène et le ciclopirox, et bien que cette étude soit purement académique, nous avons restreint notre choix à des additifs compatibles avec la pharmacopée.

Nous avons présenté dans ce chapitre des résultats d'expériences permettant de mesurer la mouillabilité et la dispersabilité des poudres d'actifs organiques par des solutions contenant différentes proportions d'additifs. La mouillabilité a été mesurée par la méthode de Washburn. Préalablement, nous avons déterminé la tension superficielle des solutions aqueuses d'additifs, ainsi que leur densité et leur viscosité dynamique. Les tests de Washburn ont montré que les trois additifs testés : le Tween 80, le lutrolF68 et la polyvidone K30 étaient de bons agents mouillants pour le ciclopirox. Nous avons choisi pour la suite des travaux d'utiliser le tween 80 qui est celui qui abaisse de manière la plus significative la tension superficielle de l'eau. Dans le cas de l'ibuprofène, deux additifs ont été testés : le lutrol F68 et l'eumulgin ; tous deux se sont révélés être de bons agents mouillants lorsque leur concentration est supérieure à 5%. Nous avons choisi de travailler avec le lutrol F68.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la dispersabilité de la poudre d'ibuprofène en réalisant des tests de sédimentation. Ces tests ont été réalisés en présence de différentes concentrations de lutrol F68 à partir de poudre d'ibuprofène broyée manuellement jusqu'à une taille avoisinant la dizaine de microns. Le calcul de la vitesse théorique « idéale » de sédimentation suggère que la sédimentation des particules dans les conditions de l'expérience se réalisera entre 1 minute et plusieurs jours et en quelques heures pour la majorité des particules présentes. Expérimentalement, nous observons que la grande majorité des particules ont sédimenté après 41 heures environ et nous pouvons analyser alors la hauteur du culot de sédimentation en fonction des différentes quantités de Lutrol F68 considérées. Pour des solutions contenant moins de 5% de Lutrol, nous observons que la quantité d'additif n'est pas suffisante pour mouiller les particules d'ibuprofène qui ont alors tendance à se regrouper sous forme de flocs et à flotter à la surface des tubes. Pour des concentrations supérieures à 5%, une sédimentation s'opère et la hauteur du culot diminue avec la proportion d'additif, ce qui suggère une bonne dispersion des particules. Une concentration de 5% correspond à la concentration minimale à utiliser pour permettre une mouillabilité et une dispersion convenable des particules d'ibuprofène.

Chapitre III

Expériences préliminaires
Procédé de broyage fin en voie humide

Caractérisation de la taille des particules

Après avoir présenté les matériaux et additifs sur lesquels porte ce travail de thèse, nous abordons dans ce troisième chapitre les procédés et techniques analytiques qui ont été utilisées. Dans un premier temps, nous présentons brièvement les techniques de caractérisation des propriétés des particules et des suspensions, en particulier les techniques associées à la caractérisation de la distribution de taille, comme la diffraction laser, la diffusion dynamique de la lumière, la spectroscopie acoustique et la microscopie optique couplée à l'analyse d'images. Nous décrivons ensuite les méthodes utilisées pour la caractérisation du potentiel zêta des particules et du comportement rhéologique des suspensions. Dans une deuxième partie, nous présentons le dispositif de broyage que nous avons utilisé et nous détaillerons les conditions de fonctionnement. La dernière partie de ce chapitre porte sur la recherche d'une méthode de caractérisation adaptée à la mesure de la distribution de taille de particules en suspension pour une gamme de taille allant de la centaine de microns à la centaine de nanomètres. Nous serons amenés notamment à comparer les résultats d'analyses effectuées en ligne en milieu concentré par spectroscopie acoustique à des mesures réalisées hors-ligne en condition diluée par diffusion dynamique de la lumière. Cette partie de l'étude a été réalisée en association avec un autre doctorant du LGC, *M. A. Inam (Thèse INPT, 2010)* dont le travail de thèse était relatif à la mesure des propriétés de suspensions concentrées par spectroscopie acoustique. Les résultats rapportés ici ont fait l'objet d'un article accepté pour publication dans la revue *Journal of Powder Technology*. Le texte de la publication est fourni en intégralité en annexe A. Les principaux résultats sont rapportés dans le corps du texte de ce chapitre.

III.1 Présentation des appareils de caractérisation des propriétés des particules et des suspensions

III.1.1 Technique de diffusion statique de la lumière – diffraction laser

La diffraction laser est une technique basée sur la diffusion de la lumière d'un faisceau de rayons laser passant à travers un échantillon. Les particules traversées par le faisceau diffractent les rayons lumineux à des angles qui sont fonction de la taille de ces particules. Lorsque la taille des particules diminue, l'angle de diffusion observé croit de façon logarithmique. L'intensité de diffusion observée est également tributaire de la taille des particules et diminue, dans une bonne approximation, par rapport à la section transversale de la particule. Les grosses particules diffractent donc la lumière à des angles faibles avec une intensité élevée, tandis qu'une dispersion de petites particules la diffuse à des angles plus élevés avec une faible intensité.

La méthode d'analyse par granulométrie laser repose sur deux théories fondamentales de Fraunhofer et de Mie.

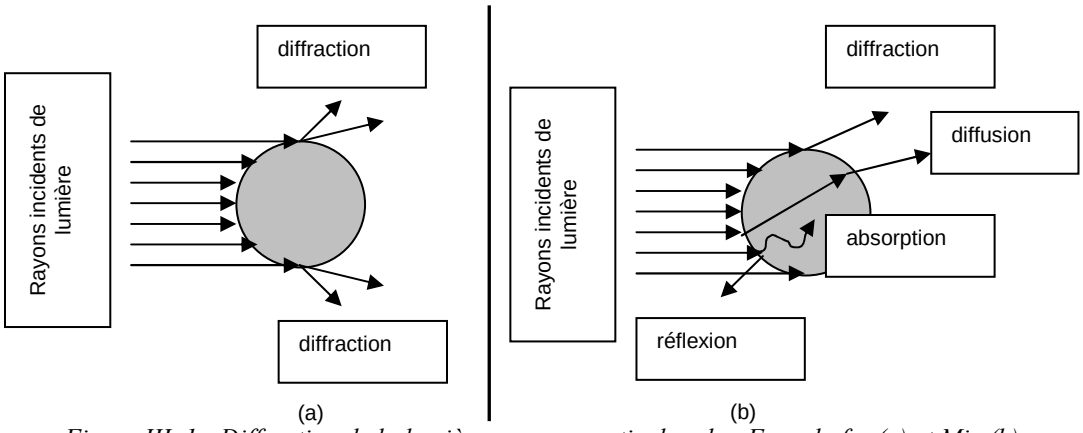


Figure III. 1 : Diffraction de la lumière par une particule selon Fraunhofer (a) et Mie (b)

Selon la théorie de Fraunhofer les particules analysées sont opaques, sphériques et leur diamètre est supérieur à la longueur d'onde utilisée. Les particules diffractent la lumière avec la même efficacité *(Figure III. 1a)*. Ce modèle présente l'intérêt de s'affranchir totalement des propriétés optiques de l'échantillon et du milieu porteur. En revanche, lorsque la dimension de la particule avoisine la longueur d'onde incidente, la théorie de Fraunhofer n'est plus adaptée

à la description de la diffusion, car les phénomènes de réflexion et de réfraction interviennent pour une part non négligeable dans l'intensité diffusée.
La théorie de Mie est une expansion de la théorie de Fraunhofer. La lumière laser n'est pas seulement diffractée par la particule, mais aussi réfléchie et diffusée *(Figure III. 1b)*.

Dans cette étude nous avons utilisé le granulomètre laser *Malvern Mastersizer* 2000 qui permet d'analyser une gamme de taille de particules de 0,02 µm à 2000µm *(Figure III. 2)*. L'appareil fournit une distribution volumique des tailles de particules. Plusieurs diamètres peuvent être déduits des mesures : le diamètre médian ($D_{(0,5)}$) (50% des particules observées ont un diamètre inférieur au $D_{(0,5)}$) ou des diamètres moyens comme le diamètre moyen volumique $D_{(4,3)}$ ou encore le diamètre moyen en surface $D_{(3,2)}$ (diamètre de Sauter).

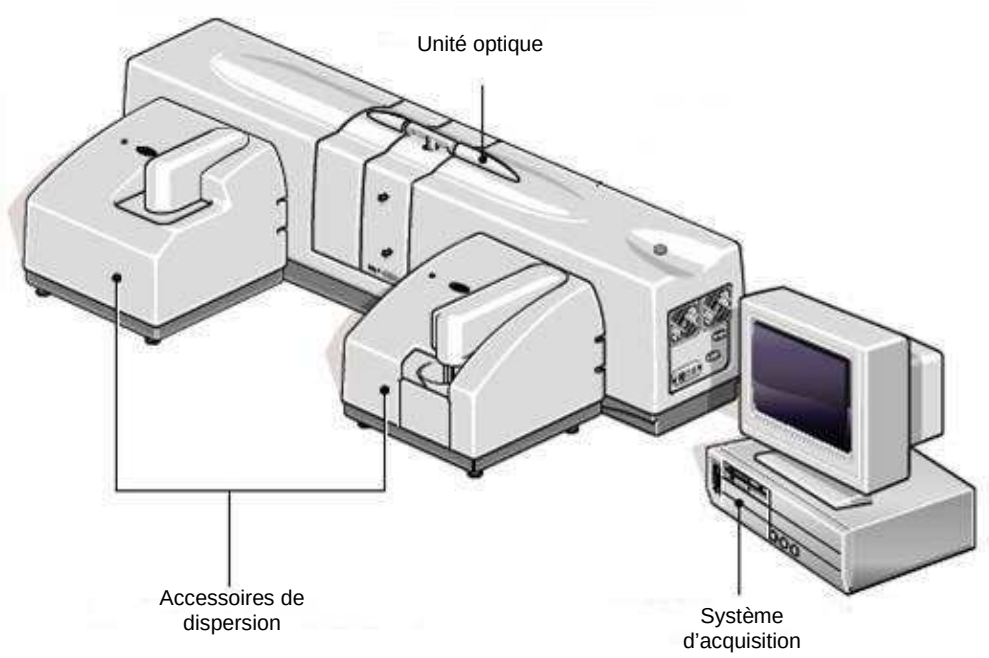


Figure III. 2 : Mastersizer 2000 (Malvern Instruments)

III.1.2 Technique de diffusion dynamique de la lumière – spectroscopie par corrélation de photons

La diffusion de la lumière (DLS), connue aussi sous le nom de spectroscopie par corrélation de photon (PCS), est l'une des techniques les plus utilisées pour déterminer la taille de particules de taille inférieure au micromètre.

Les particules de taille colloïdale suspendues dans un liquide ne sont jamais stationnaires. Dû au mouvement brownien, elles sont animées d'un mouvement constant. Le mouvement brownien est le mouvement des particules dû à leur collision aléatoire avec les molécules du liquide qui les entoure. Pour des suspensions diluées, où l'effet des interactions interparticulaires peut être négligé, la relation entre la taille des particules et leur vitesse due au mouvement brownien est définie par l'équation de Stokes – Einstein :

$$\mathcal{D} = k_B T / 6\pi\eta a$$

Equation III. 1

Où $\mathcal{D}$ est le coefficient de diffusion brownienne, a le rayon des particules, k_B la constante de Boltzmann, T la température en Kelvin et η la viscosité du milieu continu.

Lorsqu'on fait passer un faisceau de lumière monochromatique à travers une suspension composée de particules en mouvement brownien, on assiste à une diffusion de la lumière dans plusieurs directions, et donc un changement de la longueur d'onde de la lumière incidente. La fréquence et l'amplitude du mouvement brownien dépendent de la taille de la particule et de la viscosité du solvant. Pour une viscosité donnée, plus la particule est petite, plus son mouvement brownien présente une fréquence et une amplitude relative importantes.

La DLS est une technique qui permet de mesurer la vitesse à laquelle les particules diffusent par mouvement brownien. Elle permet ainsi de mesurer le taux auquel l'intensité de la lumière diffractée fluctue. Ce taux varie selon la taille des particules, les petites particules font fluctuer l'intensité de lumière plus rapidement que les grosses particules *(Figure III. 3)*.

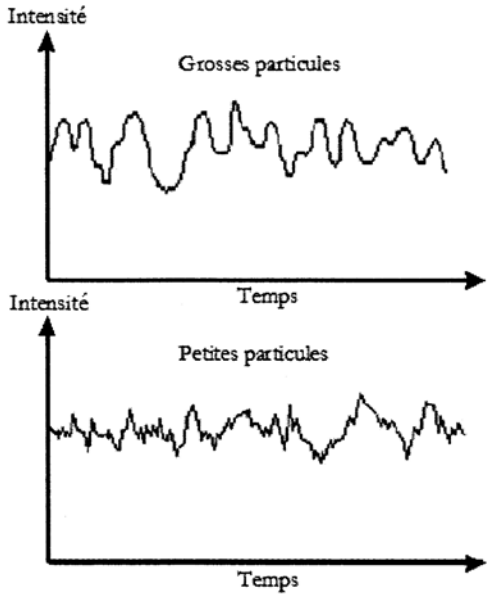


Figure III. 3 : Exemple de fluctuations d'intensité pour de grosses et petites particules

Les fluctuations de l'intensité de la lumière diffusée sont analysées en utilisant un auto-corrélateur qui détermine la fonction d'auto-corrélation du signal. La corrélation du signal, G, évolue de manière exponentielle en fonction de la diffusion des particules analysées *(Dahneke, 1983)*.

$$G = \int_0^{\infty} I(t_c)I(t_c + \tau)dt = B + Ae^{-2q^2D_t}$$

Equation III. 2

Où *B* est la ligne de base, *A* l'amplitude, et D_t le coefficient de diffusion translationnelle.
Le vecteur *(q)* de diffusion est défini par l'équation ci-dessous, où $\tilde{n}$ est l'indice de réfraction du solvant, λ_o la longueur d'onde à vide du laser, et θ l'angle de diffusion.

$$q = \frac{4\pi\tilde{n}}{\lambda_o}\sin\left(\frac{\theta}{2}\right)$$

Equation III. 3

Contrairement à la technique de diffusion statique de la lumière qui mesure le diamètre équivalent de la particule, l'on mesure avec la DLS un diamètre hydrodynamique ou diamètre de Stockes. Le diamètre hydrodynamique prend en compte à la fois de diamètre de la particule et l'épaisseur de la couche de solvatation *(Figure III. 4)* et donc il correspond à la taille effective de la particule détectée à partir de son mouvement brownien.

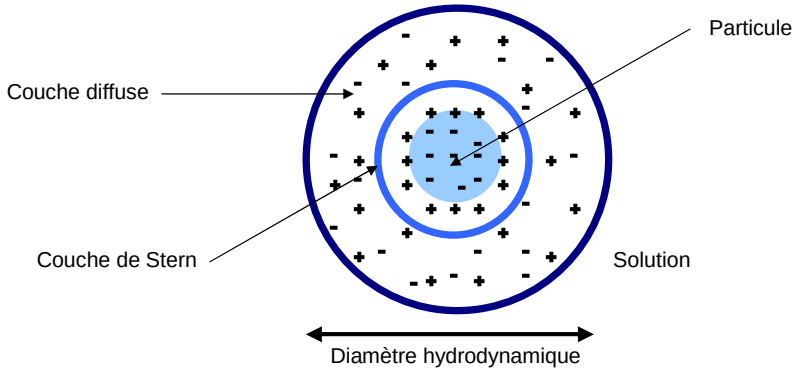


Figure III. 4 : Représentation du diamètre hydrodynamique d'une particule

- **Principe de fonctionnement**

Le système de mesure de tailles par diffusion dynamique de la lumière est composé de 6 éléments principaux. Tout d'abord une source de lumière laser est utilisée pour illuminer l'échantillon de particules contenu dans la cellule de mesure. Le faisceau lumineux traverse en grande partie l'échantillon, mais une autre partie est diffusée par les particules contenues dans la suspension. Un détecteur est utilisé pour mesurer l'intensité de la lumière diffusée. Puisqu'une particule diffuse la lumière dans toutes les directions, il est possible en théorie de placer le détecteur dans n'importe quelle position.

Dans l'appareil que nous avons utilisé, le Zetasizer Nano ZS de Malvern Instruments, le détecteur est placé à 173° par rapport au faisceau lumineux incident *(Figure III. 5)*, ce qui permet de limiter les phénomènes de diffusion multiple et donc de pouvoir analyser des suspensions sur une plus grande gamme de concentration.

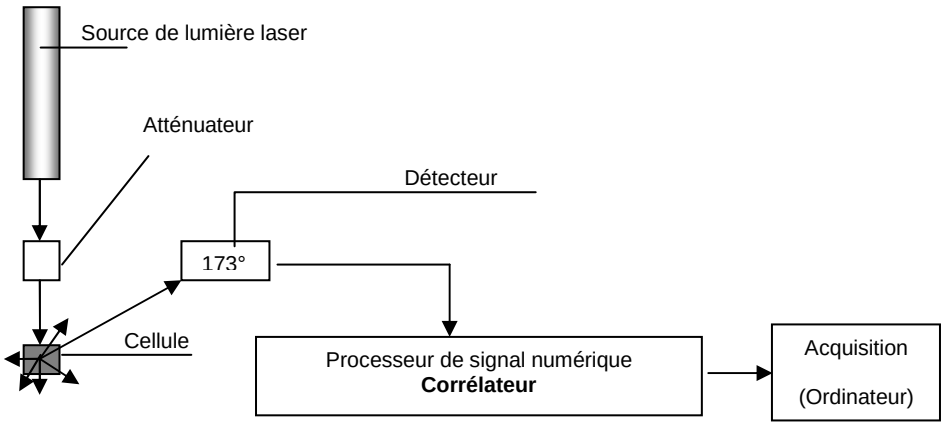


Figure III. 5 : Schéma du principe du Zetasizer Nano ZS (analyse de taille)

Pour éviter la surcharge du détecteur, un atténuateur est placé entre la source de faisceau lumineux et la cellule de mesure. L'atténuateur permet de réduire l'intensité du laser et donc celle diffusée par la particule. Bien que la distribution de taille générée par la technique de diffusion de lumière dynamique soit une distribution en intensité, celle-ci peut être convertie sur la base de la théorie de Mie, en distribution volumique.

Le Zetasizer Nano ZS mesure des particules de tailles comprises entre 0,6nm et 6µm. l'appareil de mesure est représenté sur la *Figure III. 6*.

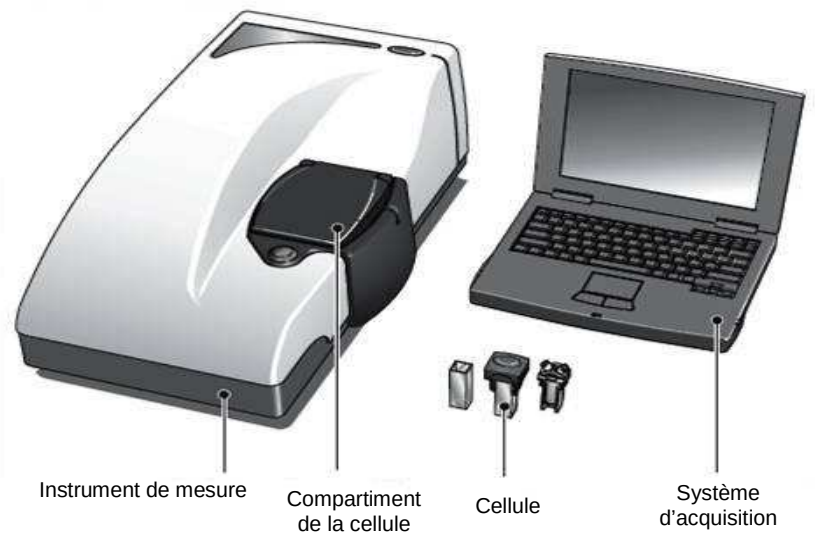


Figure III. 6 : Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments)

III.1.3 Spectroscopie acoustique

La spectroscopie acoustique pour la mesure de la taille des particules en suspension et des émulsions consiste en la transmission d'ultrasons à différentes fréquences (de 1 MHz à 160 MHz) à travers un échantillon dont l'atténuation est mesurée avec précision. L'atténuation de l'onde acoustique mesurée en fonction de la fréquence est appelée spectre d'atténuation acoustique et constitue une signature pour les particules de la suspension ou l'émulsion en ce sens qu'il y a une correspondance entre la distribution de taille des particules/concentration des particules et le spectre associé (*Alba et al., 1999*).

- **Mécanismes d'atténuation**

Lorsqu'une onde acoustique passe à travers un système de particules, elle subit des changements ainsi que lors de sa traversée dans les deux phases du milieu. Une particule présente une discontinuité vis-à-vis de la propagation du son et l'onde est diffusée avec une redistribution de l'énergie acoustique dans le volume de suspension avant d'être détectée au niveau du récepteur.
Les principaux mécanismes de l'atténuation d'une onde acoustique qui se propage dans une suspension peuvent être classés en trois familles :

- Les pertes par absorption dans le fluide dispersant et dans les particules où l'énergie de l'onde de compression est transformée en pertes thermiques.
- Les pertes par dispersion de l'onde acoustique : celle-ci est déviée de son chemin initial et rediffusée par la particule ou diffractée pour les particules les plus grosses.
- Les pertes par dissipation d'énergie mécanique sous forme thermo-élastique (liée à la compression/décompression des particules soumises au passage de l'onde acoustique) ou visco-inertielle (liée à la résistance au déplacement de la particule).

Epstein et *Carhart (1953)* et *Allegra* et *Hawley (1972)* ont montré que chacun de ces phénomènes d'atténuation pouvait être caractérisé par des équations fondamentales basées sur la loi de conservation de la matière, de l'énergie, et du mouvement, les équations thermodynamiques d'état, et les relations contrainte-déformation pour les solides élastiques ou les fluides visqueux.

L'atténuation des ondes acoustiques à travers une suspension peut être décomposée selon l'équation :

$$\alpha_e = \alpha_t - c\alpha_{pd} - (1-c)\alpha_{pc}$$

Equation III. 4

où α_t est l'atténuation totale calculée directement à partir du rapport d'intensité entre les signaux reçus et émis,

α_{pc} l'atténuation intrinsèque des ondes à l'intérieur de la phase dispersée, fonction de la nature du dispersant,

α_{pd} l'atténuation intrinsèque des ondes à l'intérieur des particules en suspension, fonction du matériau

c, la concentration volumique de particules et

α_e, l'excès d'atténuation qui se produit à l'interface entre les particules en suspension et la phase dispersée.

Les analyses par spectroscopie acoustique dans le cadre de cette étude ont été effectuées à l'aide d'un appareil Ultrasizer, mis à disposition par Malvern Instruments Ltd *(Figure III. 7)*. Cet appareil est constitué d'une cellule de mesure d'une capacité d'environ 500 mL, munie d'un agitateur tournant entre 0 et 2000 tr/min, et d'une régulation de température. Deux couples de transducteurs émetteur/récepteur balayent l'ensemble de la gamme de fréquence pouvant varier de 1 à 200 Mhz. La position de l'émetteur est modifiée graduellement pour optimiser à la fois la sensibilité et la précision de la mesure par ajustement du rapport flux mesuré/flux émis.

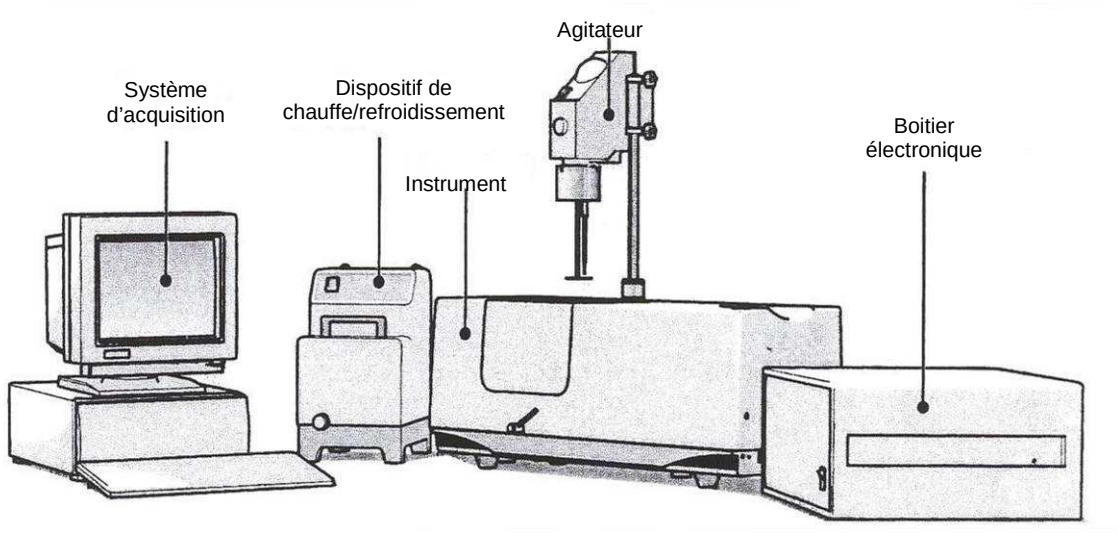


Figure III. 7 : Ultrasizer (Malvern Instruments)

A partir du spectre d'atténuation, le logiciel de traitement de données de l'Ultrasizer détermine une distribution de taille de type log-normale (mono ou bi-disperse) ainsi que la concentration volumique des particules en suspension par une méthode itérative en comparant les écarts résiduels entre le spectre mesuré et le spectre théorique calculé à partir des équations du modèle ECAH *(cf. Figure III. 8)*

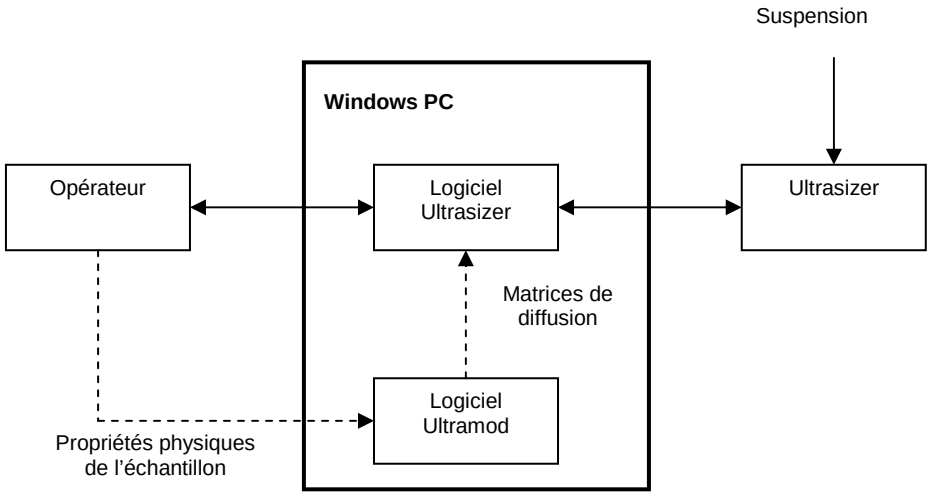


Figure III. 8 : Schéma récapitulatif de la détermination de la distribution de la taille de particules en suspension avec l'Ultrasizer

On distingue deux modes de configuration des cellules de mesure dans un Ultrasizer. Une configuration « cellule d'écoulement continu » et une configuration « cellule batch ».

La *Figure III. 9* représente le dispositif expérimental d'une analyse de taille de particule par spectroscopie acoustique avec une cellule fonctionnant en mode d'écoulement continu. Le type de cellule utilisée dans ce cas de configuration est représenté sur la *Figure III. 10*.

La *Figure III. 11* représente le dispositif d'analyse de taille des particules de dispersions directement placées dans la cellule batch de l'ultrasizer. Le type de cellule utilisée dans cette configuration est représenté sur la *Figure III. 12*.

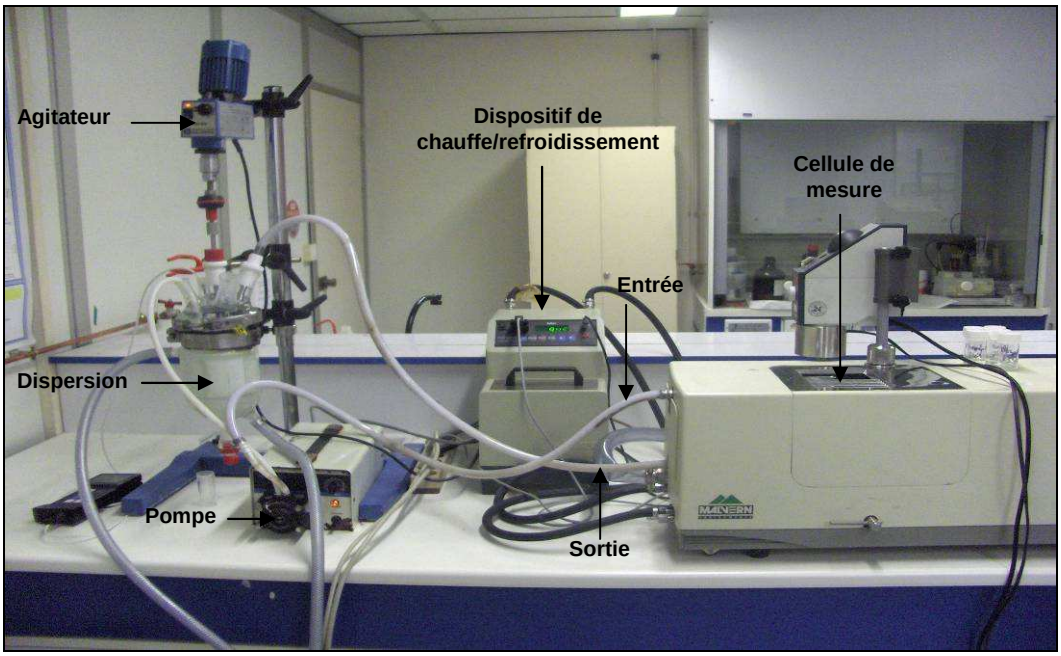


Figure III. 9 : Configuration de l'Ultrasizer en mode d'écoulement continu



Figure III. 10 : Cellule de mesure pour une configuration « cellule d'écoulement continu »



Figure III. 11 : Configuration de l'Ultrasizer en mode Batch



Figure III. 12 : Cellule de mesure pour une configuration « cellule batch »

III.1.4 Technique de granulo-morphométrie

La granulo-morphométrie est une technique basée sur un système de caractérisation des particules qui fournit des images significatives d'un point de vue statistique sur la taille et la forme des particules.

Pour la caractérisation des particules dans le cadre de cette thèse nous avons utilisé comme appareil le MorphoG3 de Malvern Instruments (*Figure III. 13*). Il est composé d'un microscope optique combiné avec un système de dispersion automatique de particules sèches et couplé avec une technique de capture d'images et d'analyse automatique. Le dispositif de préparation de l'échantillon est intégré à l'appareil, ce qui rend la dispersion de la poudre sur la platine entièrement automatique. Il est néanmoins possible dans le cas de particules humides ou en suspension de préparer manuellement un échantillon et de le déposer entre lame et lamelle comme pour une préparation classique en microscopie optique. L'appareil permet ainsi de visualiser les particules déposées sur la platine du microscope et de stocker leur image et leur position dans le plan x,y. Au cours de chaque analyse, plusieurs centaines de milliers de particules sont visualisées par le système et analysées. La gamme de mesure de l'appareil s'étend de 0,5 micron à 3 mm, via un ensemble d'objectifs de différents grossissements, monté sur un révolver de sorte que l'objectif est changé automatiquement en fonction de la taille des objets considérés. Le logiciel de traitement des données associé à l'appareil donne accès à un ensemble de paramètres granulométriques et morphologiques. L'ensemble des résultats est ensuite disponible sous forme d'histogrammes ou de sous-familles de produits regroupées par une analyse statistique équivalente à une analyse en composante principale.

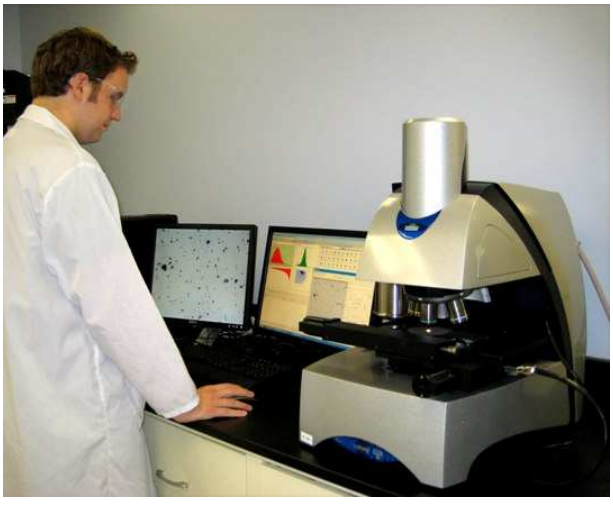


Figure III. 13 : Morpho G3 (Malvern Instruments)

III.1.5 Technique de mesure du potentiel zêta

La charge de surface des particules est évaluée au travers de la mesure du potentiel zêta. Le potentiel zêta représente la charge que la particule acquiert quand elle est mise en solution. Il est obtenu indirectement par des mesures de mobilité électro-phorétique des particules en suspension.

Lorsqu'on applique un champ électrique à travers une solution, les particules chargées suspendues dans cette solution sont attirées vers les électrodes de charges opposées. Les particules se déplacent à une vitesse constante lorsque les forces de déplacement des particules et les forces visqueuses sont en équilibre.

La vitesse des particules dépend de la force du champ électrique (E), de la constante diélectrique du milieu (ε_d), de la viscosité du milieu (η) et du potentiel zêta (ζ).

$$U_E = \frac{V}{E}$$

Equation III. 5

$$U_E = \frac{\varepsilon_d \zeta f(\kappa\alpha)}{6\pi\eta}$$

Equation III. 6

où, κ est la longueur de Debye, et $\kappa\alpha$ un facteur correspondant au rapport entre l'épaisseur de la double couche ionique et de diamètre de la particule.

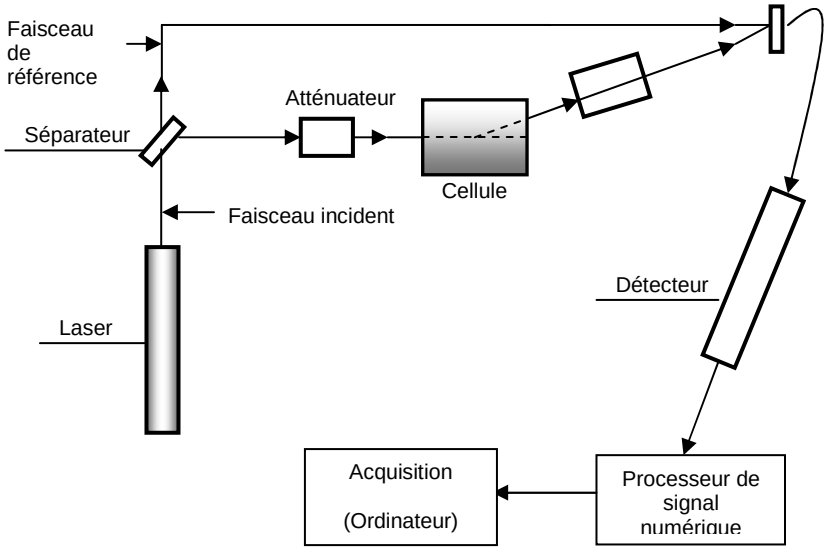


Figure III. 14 : Schéma de principe du Zetasizer Nano ZS (mesure du potentiel zêta)

Dans ce travail, nous avons utilisé le Zetasizer Nano ZS de Malvern Instruments *(Figure III. 14)*. D'une façon similaire au système DLS décrit précédemment, le système de mesure du potentiel zêta comprend six composants principaux. Un laser est tout d'abord utilisé pour produire une source de lumière qui illumine les particules contenues dans l'échantillon à analyser. Pour les mesures de potentiel zêta, cette lumière est scindée en deux par un séparateur qui permet d'obtenir un faisceau incident et un faisceau de référence.

Le faisceau laser passe à travers la cellule et la lumière est diffractée à un angle de 17°. Les bornes de la cellule de mesure de potentiel zêta permettent au système de configurer le logiciel et d'utiliser la bonne séquence de mesures.

Lorsqu'un champ électrique est appliqué à la cellule, toutes les particules en mouvement dans le volume de mesure induisent une fluctuation de l'intensité de la lumière diffractée à une fréquence proportionnelle à la vitesse de la particule.

Un détecteur envoi cette information à un processeur de signal numérique. Cette information passe ensuite à l'ordinateur où le logiciel du Zetasizer Nano ZS produit un spectre de fréquence à partir duquel la mobilité électrophorétique et donc le potentiel zêta sont calculés.

III.1.6 Mesure de propriétés rhéologiques

La rhéologie est la science de la déformation et de l'écoulement des matériaux (*He et al., 2004*). Elle met en relation une contrainte, un cisaillement et un temps donné pour le test. On distingue alors des fluides newtoniens et non-newtoniens basés sur ces relations. Pour les fluides, la viscosité η est un paramètre très utilisé pour caractériser les écoulements. Elle est définie par le rapport de la contrainte de cisaillement (τ) sur le gradient de cisaillement ($\dot{\gamma}$).

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

Equation III. 7

Dans le cas des fluides newtoniens, η est constant. Pour les fluides non-newtoniens, η est variable, ce qui signifie que la contrainte de cisaillement (τ) varie avec le gradient de cisaillement ($\dot{\gamma}$). La *Figure III. 15* rappelle les courbes $\tau = f(\dot{\gamma})$ pour quelques fluides modèles.

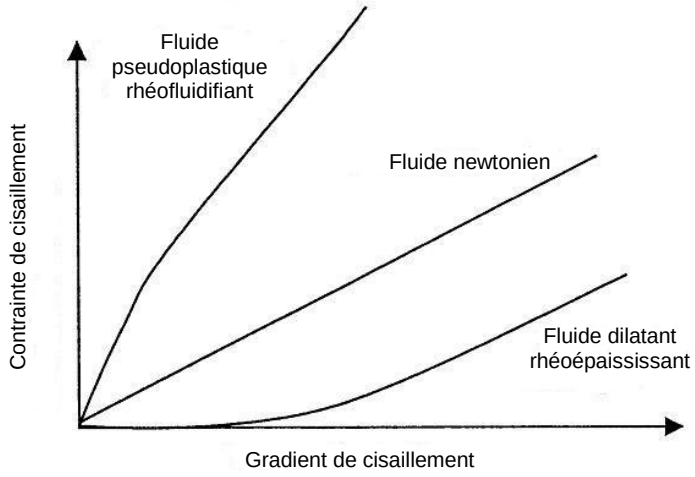


Figure III. 15 : Courbes typiques de la contrainte de cisaillement par rapport au gradient de cisaillement, indépendamment du temps

La caractérisation directe utilisant des viscosimètres ou rhéomètres est une mesure de la relation entre le taux de cisaillement et la contrainte de cisaillement ou la viscosité apparente, qui caractérise la rhéologie de la suspension indépendamment du temps.

- **Rhéologie des suspensions – cas du broyage en voie humide**

Les propriétés rhéologiques des suspensions dépendent fortement des propriétés de la phase continue (viscosité, masse volumique…) et de celles des particules en suspension (tailles des particules, distribution de taille, morphologie, concentration en solide…). En effet, dans un procédé de broyage batch ou en recirculation en voie humide, la finesse des particules de la suspension augmente de manière significative avec le temps de broyage. Les suspensions broyées se caractérisent ainsi par des produits de tailles submicroniques et de fortes concentrations. Les propriétés de surface tendent alors à prédominer dans ces systèmes (*Klimpel, 1999*). Il peut donc en résulter des changements de propriétés rhéologiques lors des opérations de broyage en voie humide, dus à la diminution de la taille des particules (pour une concentration fixée, la distance entre les particules diminue lorsque leur taille décroît) ainsi qu'en raison de phénomènes d'agglomération ou d'agrégation résultant des forces interparticulaires (*Greenwood et al., 2002* ; *Bernhart et al., 1999*).

L'analyse des propriétés rhéologiques est essentielle lorsqu'on s'intéresse aux procédés de broyage ultrafins car la viscosité, ou plus généralement le comportement rhéologique, des suspensions broyées constitue souvent un critère de qualité important.

- **Dispositif et protocole expérimental**

Les analyses des comportements rhéologiques des suspensions broyées ont été effectuées à l'aide du rhéomètre à contrainte imposée de *TA Instruments AR 2000* dont le principe de fonctionnement est expliqué dans le chapitre précédent (*section II.3.4).*

Avec le rhéomètre AR 2000, plusieurs géométries sont disponibles pour effectuer les mesures rhéologiques. On distingue les géométries à écoulement capillaire et les géométries rotatives (cylindres coaxiaux), plan-plan et cône-plan. Pour les premières, le fluide s'écoule à travers un capillaire sous l'action d'une différence de pression. On mesure alors le débit de fluide à travers le capillaire. Les géométries rotatives sont constituées de deux surfaces coaxiales et animées d'une vitesse de rotation différente autour de leur axe. Le fluide situé entre les deux surfaces est alors cisaillé par le mouvement relatif de ces deux surfaces. Parmi ces géométries, seules les géométries cylindriques de Couette et cône-plan ayant un entrefer étroit permettent d'avoir un gradient de cisaillement et une contrainte homogènes au sein de l'échantillon.

Nous avons utilisé pour les essais une géométrie cône-plan de 6 mm de diamètre et d'un angle de 2 degrés.

On peut appliquer soit une vitesse de rotation, Ω, et mesurer le couple, C , ou inversement. Dans le cas de notre étude, nous avons travaillé à vitesse imposée, et la géométrie utilisée est illustrée dans la *Figure III. 16*.

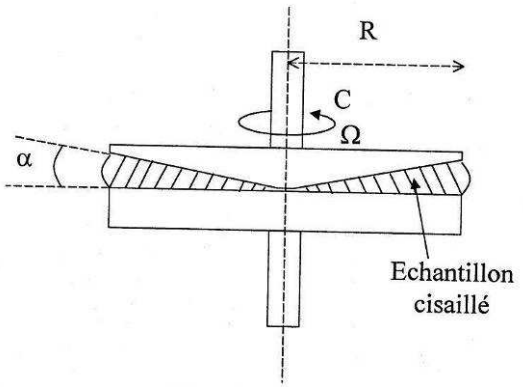


Figure III. 16 : Géométrie cône-plan

Pour des angles suffisamment petits ($\alpha < 5°$), le gradient de cisaillement est uniforme au sein de l'échantillon et peut s'écrire comme suit :

$$\dot{\gamma} = \frac{\Omega}{\alpha}$$

Equation III. 8

La contrainte est donnée par la relation :

$$\tau = \frac{3C}{2\pi R^3}$$

Equation III. 9

III.2 Dispositif de broyage – Broyeur LabStar de NETZSCH

Le broyeur utilisé dans cette étude est un broyeur à billes agité de laboratoire (*Figure III. 17*), commercialisé par NETZSCH et connu sous le nom de broyeur LabStar. Ce broyeur est constitué d'une chambre de broyage de 0.6 L, munie d'une double enveloppe dans laquelle circule le fluide refroidissant provenant d'un bain thermostaté dont la température est fixée selon les paramètres de fonctionnement du broyeur. 75% du volume libre de la chambre de broyage est rempli avec des microbilles de broyage. Les billes sont mises en mouvement à l'aide d'un agitateur dont on peut faire varier la vitesse de rotation ; la vitesse circonférentielle peut varier entre 1000 et 3000 tr/mn. Le type d'agitateur utilisé dans cette étude est l'agitateur à doigts de type « Zeta ». Une garniture mécanique disposant d'un récipient externe pour contenir le liquide de barrage (eau du robinet) assure l'étanchéité au niveau de l'arbre d'agitation.
Dans le but de réduire la contamination du produit par les matériaux composant le broyeur, la chambre de broyage est revêtue d'une couche en acier Cr-Ni et l'arbre d'agitateur est en carbure de tungstène. La chambre de broyage est schématisée sur la *Figure III. 18*.

Le broyeur LabStar peut fonctionner en mode continu ou en mode discontinu. Lors d'un fonctionnement continu, la suspension à traiter est pré-dispersée dans une cuve agitée de 7 litres. L'agitation dans la cuve est assurée par un arbre mobile d'agitation permettant d'obtenir une bonne homogénéisation de la suspension et d'éviter ainsi un dépôt de particules au fond de la cuve. Une pompe péristaltique de débit variable (de 0 à environ 45 L/h) permet de mettre la suspension en circulation et de l'amener à l'entrée du broyeur. En sortie de la chambre de broyage, la suspension passe à travers une cartouche tamisante en acier Cr-Ni et elle est évacuée vers un bac de récupération. La cartouche tamisante joue ainsi le rôle de séparateur permettant l'évacuation de la pulpe tout en maintenant les billes à l'intérieur de la chambre de broyage. Lors d'une opération discontinue avec un mode de fonctionnement « en recirculation », la pulpe broyée traversant la cartouche tamisante est renvoyée vers la cuve d'alimentation.

La mesure du couple au niveau de l'arbre d'agitation permet de connaitre la puissance dissipée par l'agitateur et d'en déduire l'énergie spécifique consommée (voir *Equation I. 10*). La puissance à vide (P_0) est déduite de la puissance consommée sans billes ni suspension par l'agitateur.



Figure III. 17 : Broyeur LabStar de NETZSCH

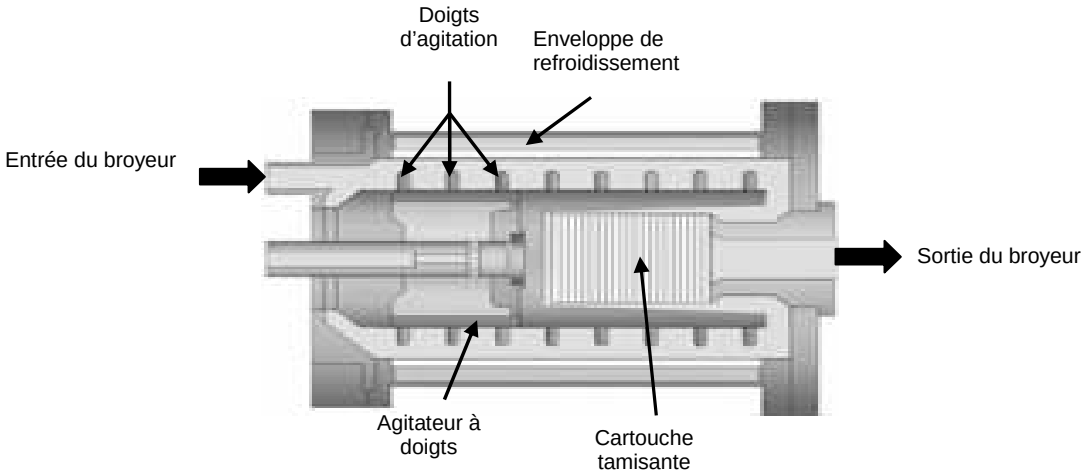


Figure III. 18 : Chambre du broyeur LabStar (NETZSCH)

III.3 Expériences préliminaires – Recherche d'une méthode de caractérisation de la taille

Au cours d'une expérience de broyage et plus encore dans le cas du nanobroyage, la taille des particules varie de quelques dizaines de microns à la centaine de nanomètres. Par ailleurs, les suspensions traitées sont généralement très concentrées en solide (de quelques pourcents à 60 ou 70% massique). L'objet de cette partie était de voir quelle méthode de caractérisation de la taille était la mieux adaptée à l'analyse des propriétés granulométriques des particules au cours du broyage.

Comme nous l'avons vu au Chapitre II, les particules de calcite ont une taille moyenne voisine de la trentaine de microns. La caractérisation de la distribution de taille initiale peut être effectuée classiquement par diffraction laser en conditions diluées ou par spectroscopie acoustique en conditions réelles. L'analyse par microscopie optique couplée à une technique d'analyse d'images est également une technique susceptible d'apporter des informations sur la taille et la forme des particules avant broyage, mais son utilisation devient vite limitée dès que la taille des particules devient inférieure au micron qui est la limite basse d'utilisation de cette méthode.

En outre, au cours du broyage et lorsque la dimension des particules devient inférieure au micromètre, nous pouvons recourir soit à la spectroscopie acoustique soit à la technique de diffusion dynamique de la lumière qui dans le domaine colloïdal permet une caractérisation plus fine que la diffraction laser. Toutefois, il est important de rappeler que des mesures par spectroscopie acoustique peuvent être effectuées sur des suspensions concentrées alors que les mesures par diffusion dynamique de la lumière nécessitent une dilution de la pulpe broyée et ne peuvent être effectuées en ligne dans les conditions réelles de procédé. La technique de spectroscopie acoustique semble donc particulièrement intéressante pour caractériser la distribution de taille des particules broyées en suspensions concentrées en ligne du procédé de broyage. Dans cette section nous avons donc analysé l'influence de la concentration en solide de la suspension sur le résultat du broyage en comparant les résultats obtenus avec les techniques de spectroscopie acoustique et de diffusion dynamique de la lumière.

Quatre dispersions de concentrations en carbonate de calcium variables dans la gamme allant de 5 à 30% massique ont été broyées à l'aide du broyeur LabStar lors d'un fonctionnement en recirculation pendant 6 heures. Les suspensions contenaient 8% de polyacrylate de sodium (en g/100g de carbonate de calcium). La composition des différentes dispersions est reportée dans le *Tableau III. 1*. Les conditions opératoires de fonctionnement du broyeur pour ces différents essais sont présentées dans le *Tableau III. 2*.

	Dispersion 1	Dispersion 2	Dispersion 3	Dispersion 4
% Concentration (m/m) calcite	5	10	20	30
% Concentration (v/v) calcite	1,934	3,997	8,565	13,837
Eau (g)	1700	1700	1700	1700
CaCO3 (g)	89,47	188,89	425	728,57
Polyacrylate de sodium (g) (8% de la masse de $CaCO_3$)	7,158	15,111	34	58,286

Tableau III. 1 : Composition des différentes dispersions de calcite

Billes de broyage	Oxyde de zirconium stabilisé à l'yttrium
Taille des billes de broyage	300 - 500 µm
Densité des billes de broyage	3,7850 g/cm^3
Volume des billes de broyage	415 ± 2 cm^3
Volume de la chambre de broyage	670 cm^3
Débit de la suspension	4,82 ± 0,1cm^3/s
Système de broyage	Zeta
Vitesse de rotation de l'agitateur dans la chambre de broyage	1500 tr/mn
Vitesse de rotation de l'agitateur dans la cuve agitée	600 tr/mn
Taille de la fente de la cartouche tamisante	100 µm
Température	25°C

Tableau III. 2 : Conditions opératoires de fonctionnement de broyage

Lors des essais de broyage, le spectromètre acoustique est placé en ligne du procédé en sortie de la chambre de broyage, avant que la suspension ne soit renvoyée dans le bac d'alimentation. La pompe permettent l'alimentation du broyeur assure ainsi également l'écoulement de la suspension au travers de la cellule de mesure du spectromètre acoustique (cellule d'écoulement continu). Par ailleurs, au cours de l'expérience, des échantillons sont prélévés après différents temps d'opération pour permettre après dilution une analyse de la taille par diffusion dynamique de la lumière. Le schéma de l'installation est illustré sur la *Figure III. 19*.

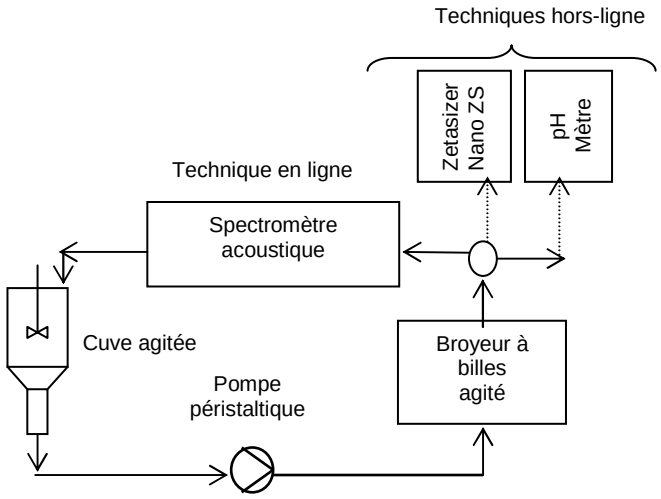


Figure III. 19 : Schéma d'installation du procédé couplé broyage/spectrométrie acoustique

Les résultats exprimés en termes de distributions granulométriques seront présentés et discutés dans le Chapitre IV. Afin de comparer les résultats obtenus avec les deux techniques de mesure, nous présentons uniquement dans cette partie l'évolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage caractérisée par spectroscopie acoustique (*Figure III. 20*) et par DLS (*Figure III. 21*) pour les quatre dispersions considérées. Il est important de noter que le diamètre moyen des particules dans le cas de la DLS se réfère au diamètre hydrodynamique des particules, alors qu'il correspond à un diamètre basé sur le volume des particules par spectroscopie acoustique.

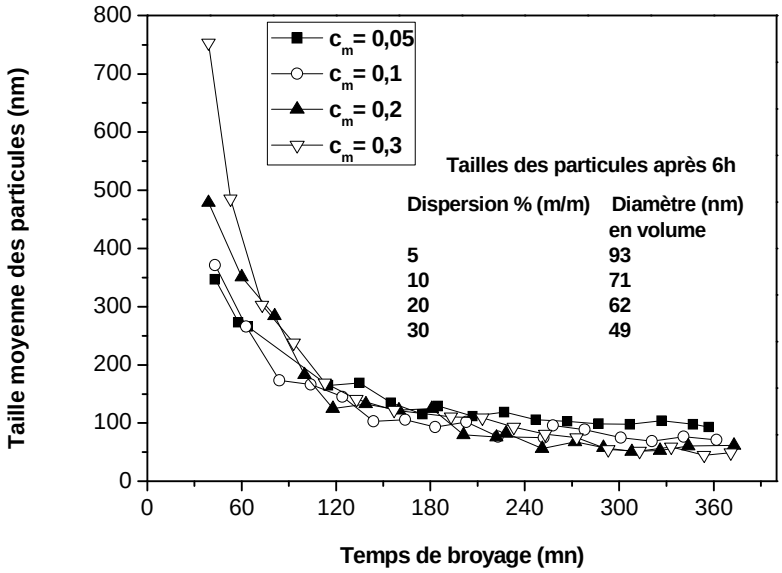


Figure III. 20 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps par spectroscopie acoustique

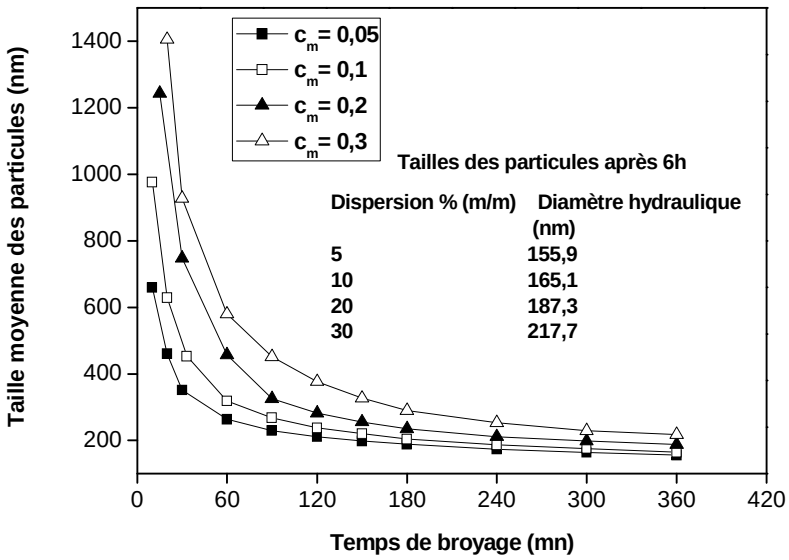


Figure III. 21 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps par DLS

Les résultats font apparaître des différences importantes, non seulement sur les données (ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les appareils concernés reposent sur des principes physiques totalement différents et ne permettent pas d'accéder aux mêmes grandeurs caractéristiques) mais également sur la tendance relevée en imposant lors du broyage des conditions de concentrations différentes. Ainsi, si les analyses sont effectuées par DLS, on observe que la taille des fragments est d'autant plus faible que l'opération de broyage a été réalisée à faible concentration et ceci quel que soit le temps de broyage considéré entre 0 et 6h d'opération. Au contraire, lorsque les analyses sont effectuées en ligne par spectroscopie acoustique, on observe la même tendance au cours des deux premières heures de fonctionnement mais ensuite la tendance s'inverse ; la taille moyenne des fragments est d'autant plus faible que l'opération a été réalisée à forte concentration en solide. La *Figure III. 22* illustre cette différence de tendance. Elle présente le diamètre moyen des particules obtenues en fin d'opération (c'est-à-dire après six heures de broyage) et mesuré selon les deux techniques analytiques en fonction de la concentration en solide à laquelle les expériences de broyage ont été réalisées.

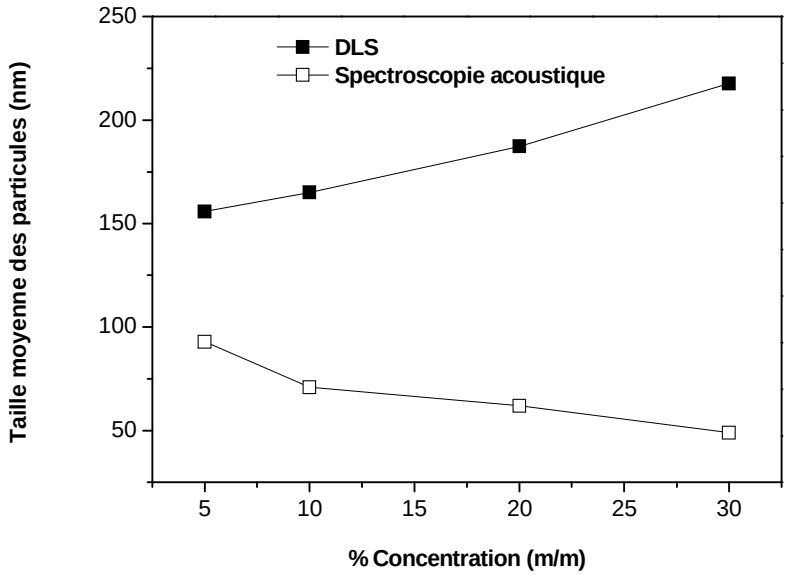


Figure III. 22 : Evolution de la taille des particules broyées après 6h pour les deux techniques de mesure étudiées

Cet écart n'est évidemment pas acceptable car en situation de procédé industriel il engendrerait un mauvais contrôle du procédé ou une optimisation incorrecte des conditions de fonctionnement.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer les différences de résultats observées :

- H1/des différences de tendance liées au fait que des dimensions différentes de particules sont déterminées par les deux techniques analytiques,
- H2/des différences de tendance due à la dilution des échantillons dans le cas des mesures effectuées par DLS qui pourrait modifier la taille des particules (processus d'agrégation ou de-agrégation)
- H3/des différences dues au phénomène de diffusion acoustique multiple.

- **H1/ Différences liées à la physique des techniques de mesure utilisées**

La DLS conduit à une caractérisation du diamètre hydrodynamique des particules, comme nous l'avons représenté sur la *Figure III. 4*. Or le diamètre hydraulique est égal au diamètre de la particule auquel il faut ajouter deux fois l'épaisseur de la couche d'ions (longueur de Debye) qui entoure la particule et qui est entraînée dans son mouvement, soit :

$$D_H = D + 2 \times 1/\kappa$$

Equation III. 10

Avec : D_H, le diamètre hydrodynamique ; D le diamètre de la particule et $1/\kappa$, l'épaisseur de la couche d'ions aux voisinages de la particule connue sous le nom de longueur de Debye.

Nous pouvons alors estimer le diamètre des particules en soustrayant au diamètre hydrodynamique, 2 fois la longeuur de Debye. Celle-ci peut être estimée à partir de la méthode proposée par *Israelachvili (1992)*. Pour des électrolytes impliquant des cations et des anions monovalents, comme dans le cas des solutions aqueuses de polyacrylate de sodium, l'équation suivante peut être utilisée pour le calcul de la longueur de Debye :

$$\frac{1}{\kappa} = \frac{0{,}304}{\sqrt{[\text{Electrolyte}]}}$$

Equation III. 11

Où, $1/\kappa$ représente l'épaisseur de la couche diffuse ou longueur de Debye (en nm)

[Electrolytes], la concentration en mol/l de l'électrolyte.

Les diamètres corrigés et les diamètres hydrodynamiques déterminés précédemment sont reportés sur la *Figure III. 23*.

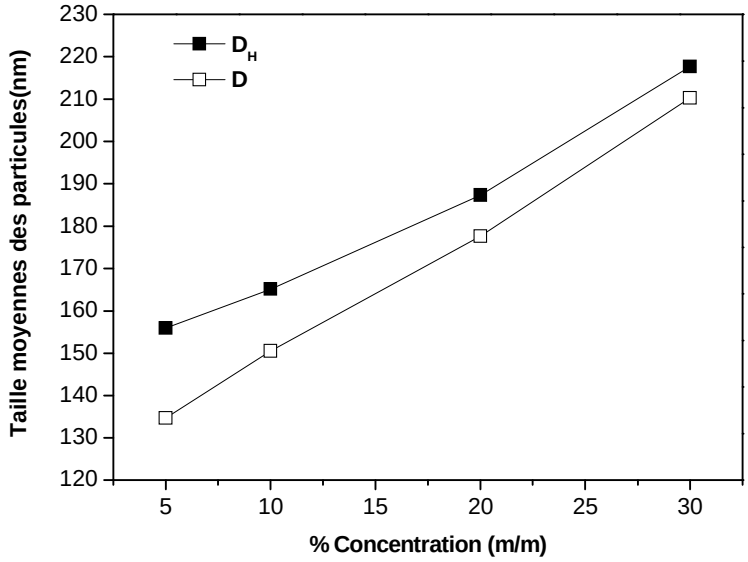


Figure III. 23 : Evolution des diamètres corrigés et diamètres hydrodynamiques des différentes dispersions après 6h de broyage

Les diamètres calculés sont sensiblement différents, mais la tendance observée sur le résultat de l'opération de broyage en fonction de la concentration reste la même. Aussi, même si la première hypothèse permettrait certainement d'expliquer les différences observées concernant les valeurs de la taille des particules données par les deux techniques de caractérisation, elle ne semble pas pouvoir justifier à elle seule le fait que l'on observe des tendances inverses.

- **H2/Effets dus à la dilution**

Les mesures réalisées par DLS exigent la dilution des échantillons. Il se peut que cette étape de dilution provoque une dé-agrégation ou une agrégation des particules en suspension.

Tout d'abord, des analyses de pH et de potentiel zêta ont été réalisées sur les échantillons recueillis en fin d'opération de broyage. Les valeurs obtenues sont présentées dans l'annexe A. Ces analyses n'ont pas révélé de différences vraiment significatives et suggèrent que les suspensions de carbonate de calcium restent stables au cours du temps de broyage, de même qu'après dilution.

Par ailleurs, les mesures effectuées par spectroscopie acoustique pouvant être réalisées à différentes concentrations, nous avons dilué les échantillons recueillis en fin d'opération de broyage et nous avons analysé ces dispersions à différentes concentrations à l'aide de la cellule batch du spectromètre acoustique. La *Figure III. 24* montre l'évolution du diamètre moyen des particules mesuré pour les quatre dispersions après l'opération de broyage et diluées graduellement depuis leur concentration initiale.

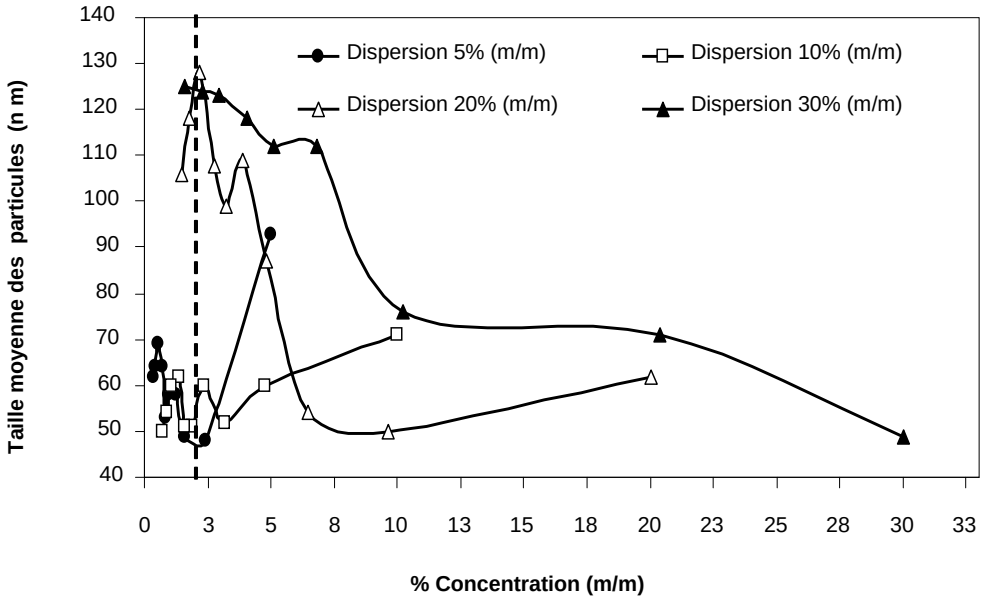


Figure III. 24 : Taille moyenne de particules des différentes dispersions analysées par spectroscopie acoustique après dilution

Nous constatons que pour les dispersions les plus concentrées (30 et 20%), une dilution des échantillons se traduit par l'obtention de valeurs du diamètre moyen plus élevées. Au contraire, une dilution des suspensions broyées à 5 ou 10% en solide semble se traduire par une diminution du diamètre moyen des fragments. Il convient toutefois d'être prudent avec les valeurs obtenues lorsque la concentration en solide devient faible (inférieure à 2 ou 3 % massique dans le cas présent) car le nombre de particules se trouvant sur le trajet entre l'émetteur d'onde sonore et le récepteur doit être suffisamment important pour que le rapport signal/bruit ne soit pas trop faible. Si on compare les valeurs des diamètres moyens des échantillons obtenus après 6 heures de broyage déterminées par spectroscopie acoustique en conditions réelles d'une part pour les quatre concentrations initiales en solide considérées et d'autre part en diluant les quatre pulpes broyées jusqu'à une concentration de 2,6 % (massique), on constate alors que la tendance est inversée. Ces résultats sont illustrés sur la *Figure III. 25*.

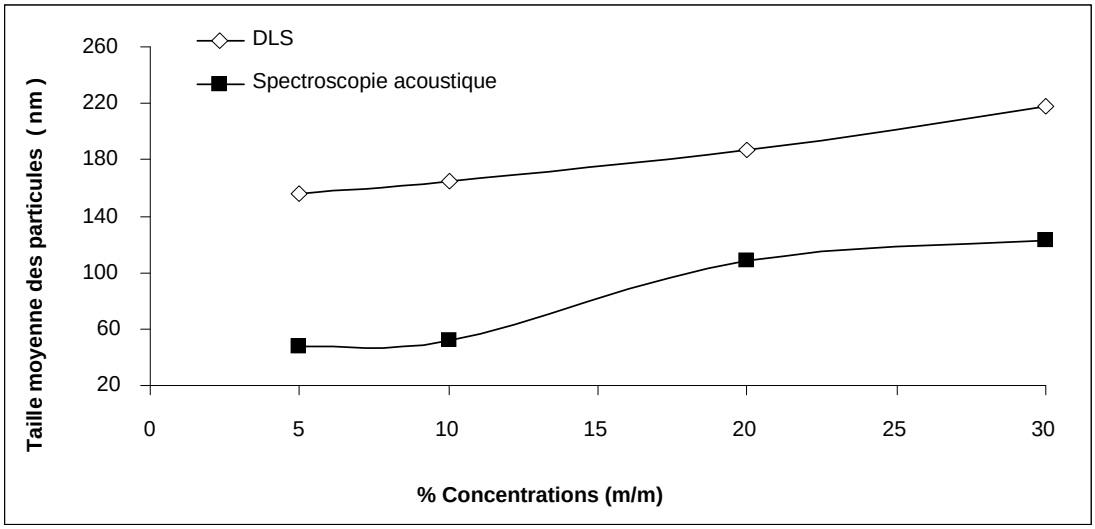


Figure III. 25 : Courbes comparatives de tailles moyennes des particules après dilution avec les deux techniques d'analyse

Ainsi en diluant les échantillons, on retrouve par spectroscopie acoustique la même tendance que celle que l'on obtient par DLS. Pour une concentration de pulpe de 30%, on observe par exemple que l'on passe d'une taille moyenne de 49 nm si la mesure acoustique est effectuée à la concentration de 30%, à une taille de 123 nm si la mesure acoustique est réalisée à une concentration de 2,6%. Nous pouvons avancer plusieurs hypothèses. Ceci pourrait en effet signifier que l'étape de dilution entraîne la formation d'agrégats, ou alors que la dilution favorise la solubilisation du carbonate de calcium présent sous forme de très fins fragments. La première hypothèse (une agrégation des particules) semble peu probable, compte tenu du fait que l'étape de dilution ne modifie pas la proportion d'agent dispersant (définie par rapport à la quantité de carbonate de calcium). La probabilité que la deuxième hypothèse (solubilisation des fragments fins) soit juste est plus difficile à appréhender. Toutefois, la concentration de carbonate de calcium de 2,6% représente encore environ 2000 fois la valeur de la solubilité du carbonate de calcium dans l'eau ($1{,}4\times10^{-3}$ %). L'hypothèse d'une dissolution des très fines particules présentes lors de la dilution nous semble donc également peu probable.

- **H3/Effet de diffusion multiple**

La diffusion multiple des ondes acoustiques est due à une interpénétration des ondes produites au passage de l'onde sonore lorsque les particules se trouvent à faible distance. Plusieurs auteurs ont montré l'existence de ce phénomène, qui n'est pas pris en compte dans la théorie ECAH utilisée pour le calcul des tailles à partir du spectre d'atténuation.

Ce phénomène a en particulier été largement discuté par *M. Tourbin (Thèse INPT, 2006)* qui s'est intéressée à l'analyse de suspensions denses de silice colloidale. Il peut être mis en évidence en portant l'évolution de l'atténuation acoustique divisée par la concentration en fonction de la fréquence pour différentes concentrations des suspensions. En effet lorsque la contribution des particules est additive, les spectres réduits doivent se superposer. Une autre possibilité pour vérifier la présence ou non de diffusion multiple consiste à considérer l'excès d'atténuation qui est liée à la seule présence des particules ; il est défini par :

$$\alpha_e(f) = \alpha_T - (1-c)(0{,}0047f^2 - 0{,}0083f)$$

Equation III. 12

Où : α_e, est l'excès d'atténuation à une fréquence f ; α_T, l'atténuation totale de la dispersion ; c, la concentration volumique de la dispersion et f, la fréquence de l'onde acoustique.

Les données numériques contenues dans l'*Equation III. 12* ont été obtenues en mesurant le spectre d'atténuation dans de l'eau.

Pour chacune des pulpes recueillies après broyage (5%, 10%, 20% et 30%), nous avons dilué graduellement la suspension et déterminé le spectre d'atténuation total ainsi que l'excès d'atténuation. La *Figure III. 26* présente dans le cas de la pulpe à 20% de solide après 6 heures de broyage, l'évolution de l'excès d'atténuation en fonction de la concentration de mesure pour différentes valeurs de la fréquence de l'onde sonore. Si la contribution des particules est additive, ce qui représente le cas idéal de diffusion simple, les courbes obtenues doivent être linéaires. Nous constatons qu'un phénomène de diffusion multiple est détectable pour des concentrations lors de la mesure supérieures à 8% environ dans ce cas présent. Un résultat similaire a été observé avec toutes les pulpes broyées, dès lors que la taille des fragments devient inférieure à 150 nanomètres environ. Ce résultat est conforme à ceux observés par *Tourbin et Frances (2007)* sur des suspensions concentrées de silice de taille nanométrique (100nm).

Il est donc possible que le phénomène de diffusion acoustique multiple soit responsable de l'inversion de tendance observée sur l'effet de la concentration en solide après deux heures de broyage, c'est à dire lorsque la taille moyenne des particules est de l'ordre de 150 nm (taille mesurée par spectroscopie acoustique).

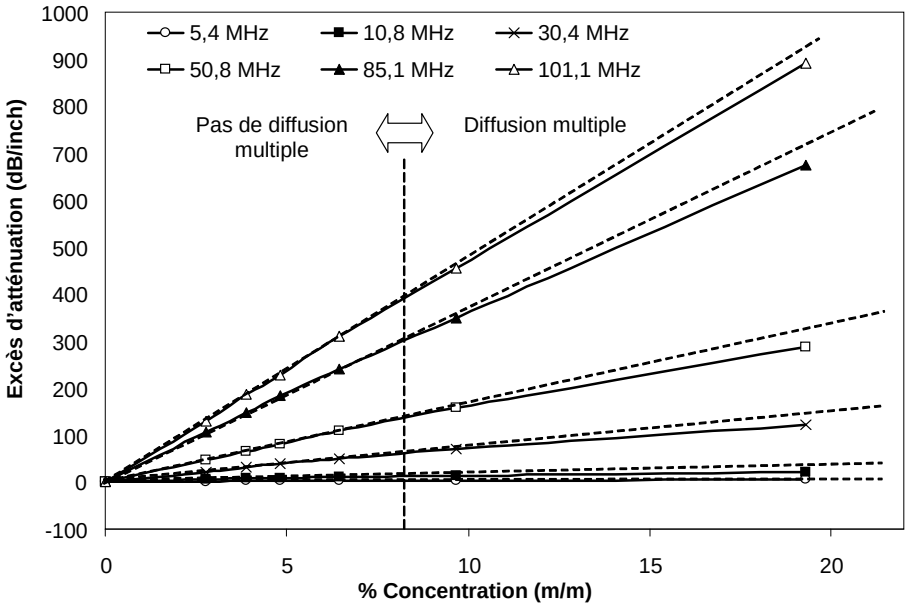


Figure III. 26 : Diffraction multiple à 20% (m/m) de dispersion

CONCLUSION

Dans ce chapitre nous avons passé en revue les différentes techniques de caractérisation qui ont été utilisées au cours de la thèse, en particulier pour analyser la distribution de taille des particules, qui est une donnée essentielle lors d'un procédé de réduction de taille. Nous présentons également sommairement la technique utilisée pour analyser le potentiel zêta des particules ainsi que le comportement rhéologique des suspensions.

Les expériences de broyage qui ont été réalisées au cours de cette thèse ont été effectuées à l'aide d'un broyeur à billes de laboratoire commercialisé sous le nom de Broyeur LabStar de Netzsch. Bien que de dimension réduite, ce dispositif est similaire aux broyeurs industriels appartenant à la même famille d'appareils. L'obtention de particules de très faible taille nécessite de travailler avec des temps de séjour relativement longs (plusieurs heures). Aussi, un mode de fonctionnement batch avec une recirculation de la pulpe constitue dans ce cas un mode de fonctionnement privilégié.

Les suspensions traitées par broyage en voie humide dans des appareils utilisant des microbilles sont généralement très concentrées en solide (de 5 à 70 % massique environ). Par ailleurs, la taille des particules varie généralement de quelques dizaines ou centaines de microns en début de broyage à quelques dizaines ou centaines de nanomètres en fin d'opération, en particulier dans le cas de procédé de « nanobroyage ». La caractérisation de la distribution de taille du produit initial peut être effectuée par diverses techniques comme la diffraction laser en milieu dilué, la microscopie optique couplé à l'analyse d'images (les particules étant généralement déposées sur un support) ou par spectroscopie acoustique en condition concentrée. Des échantillons de pulpes broyées peuvent être analysés par diffusion dynamique de la lumière en condition relativement diluée ou par spectroscopie acoustique en conditions réelles de procédé. La technique de spectroscopie acoustique semblait particulièrement adaptée à l'analyse de la distribution de taille de particules en ligne du procédé. C'est pourquoi une analyse comparative des résultats granulométriques par diffusion dynamique de la lumière et spectroscopie acoustique a été réalisée. Nous avons cherché à analyser en particulier l'influence de la concentration de la dispersion sur le résultat de l'opération via ces deux techniques. Les résultats ont fait apparaître des différences importantes, non seulement sur la valeur des diamètres calculés (ce qui aurait été logique compte tenu que ces deux techniques reposent sur des principes physiques très différents et ne

mesurent pas les mêmes dimensions), mais aussi sur la tendance observée en fonction de la concentration en solide de la suspension sur le résultat de l'opération de broyage. Plusieurs hypothèses ont été considérées. En conclusion, il semblerait qu'un phénomène de diffusion multiple non pris en compte dans l'interprétation des spectres d'atténuation acoustiques pour déduire la distribution de taille des particules apparaissent dès lors que la taille des fragments devient inférieure à 200 nanomètres environ.

Aussi, si la technique de spectroscopie acoustique est intéressante pour suivre en ligne l'évolution de la distribution de taille lors d'un procédé de broyage en voie humide ou pour effectuer un contrôle du procédé, elle s'avère moins adaptée (dans l'état actuel de développement de cette technologie) lorsque on s'intéresse à la production de particules ultrafines (particules de taille inférieure à 200 nm environ) et que l'on souhaite accéder à la distribution de taille du produit. Pour cette raison, seule la technique de diffusion dynamique de la lumière sera considérée dans les chapitres suivants pour caractériser la taille des particules broyées.

Chapitre IV

Broyage de la calcite en mode recirculation

Influence des paramètres opératoires sur l'efficacité du procédé et la qualité du produit

Ce chapitre est dédié à l'étude du procédé de nanobroyage de la calcite à l'aide d'un broyeur à billes agité. Plus précisément nous nous intéresserons à l'influence des paramètres opératoires sur les propriétés du produit broyé et sur l'efficacité énergétique du procédé. Suite aux conclusions du chapitre III, toutes les analyses granulométriques présentées dans ce chapitre seront réalisées par des méthodes optiques (par diffraction laser sur le produit de départ, et par diffusion dynamique de la lumière sur le produit broyé). Les expériences de broyage étant réalisées en discontinu avec une recirculation de la suspension broyée vers la cuve d'alimentation du broyeur, nous nous intéresserons d'abord à l'analyse de l'effet du débit de circulation imposé par la pompe. Nous analyserons ensuite l'influence de quelques paramètres importants comme la vitesse de rotation de l'agitateur, la taille des billes et la concentration en solide des dispersions. En complément des analyses granulométriques, nous essaierons également d'apprécier la stabilité des suspensions broyées via des mesures de potentiel zêta. Enfin, dans la dernière partie du chapitre, nous analyserons les propriétés rhéologiques des suspensions broyées.

IV.1. Influence des paramètres de fonctionnement sur le broyage de la calcite

IV.1.1. Mode et conditions opératoires générales par les essais de broyage

Dans cette partie, nous allons examiner les caractéristiques de fragmentation de la calcite, afin de déterminer les conditions de fonctionnement permettant d'obtenir un produit de distribution de taille donnée. Les expériences sont menées sur des suspensions concentrées de calcite en présence de polyacrylate de sodium, utilisé comme agent dispersant.

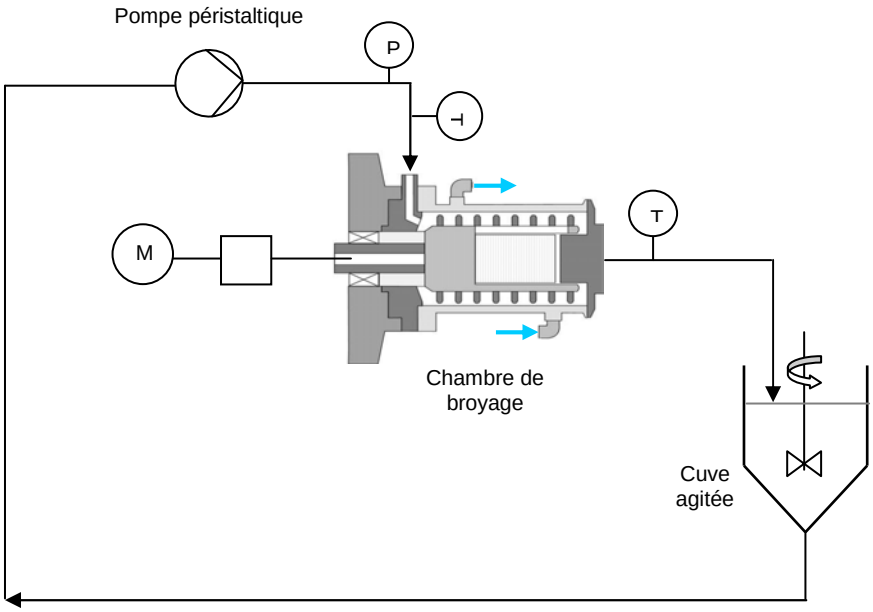


Figure IV. 1 : Schéma d'installation

Les essais de broyage sur la calcite ont été réalisés dans le broyeur à billes agité LabStar de Netzsch dont le principe de fonctionnement a été décrit au chapitre III. Une quantité prédéfinie de poudre de carbonate de calcium est introduite dans un volume connu d'eau dans laquelle l'agent dispersant a été préalablement dissout. La suspension est alors versée dans la cuve de pré-dispersion et mise sous agitation pendant 10-15 minutes. La dispersion est ensuite envoyée vers la chambre de broyage via une pompe péristaltique à débit variable. Le taux de remplissage des billes de broyage est fixé pour tous les essais à 75% du volume libre de la chambre de broyage, et les billes utilisées sont soit en oxyde de zirconium (ZrO_2), soit en oxyde de zirconium stabilisé à l'yttrium $ZrO_2(Y_2O_3)$, selon les conditions opératoires. De même, la vitesse de rotation de l'agitateur ainsi que la concentration en solide dans la suspension sont des paramètres variables selon les objectifs fixés. A la sortie de la chambre de

broyage, la pulpe obtenue est renvoyée dans la cuve d'alimentation et circule ainsi en boucle pendant un temps de broyage de six heures, durée que nous avons imposée arbitrairement, similaire à celle que nous avions choisie au chapitre précédent.

Afin de déterminer les conditions de fonctionnement permettant d'obtenir un produit de distribution granulométrique donnée, nous avons effectué une étude de l'influence des paramètres opératoires (vitesse de rotation de l'agitateur, débit de recirculation de la pompe, concentration en solide) sur la distribution granulométrique du produit broyé.

Les expériences décrites dans cette section ont été réalisés à température ambiante ($T \approx 25°C$). Pour compenser l'augmentation de la température dans la chambre de broyage, un fluide calorifique (température de consigne égale à 10°C) circule dans la double enveloppe de la chambre de broyage.

Au cours du broyage, des échantillons sont prélevés après différents temps de broyage en sortie du broyeur en vue des analyses de distribution de taille par diffusion dynamique de la lumière et de potentiel zêta.

A la fin de l'opération, la majeure partie de la pulpe broyée est récupérée. Des analyses rhéologiques sont effectuées sur cette pulpe. Une partie de la suspension recueillie est également séchée par lyophilisation en vue d'analyses complémentaires : microscopie électronique, diffraction aux rayons X, calorimétrie différentielle à balayage….

IV.1.2. Evolution de la distribution de taille au cours d'une opération de broyage – expérience type

Comme nous l'avons montré dans le chapitre II, les particules de calcite se présentent initialement sous la forme d'agglomérats compacts de taille voisine d'une trentaine de microns. La distribution de taille des particules de calcite en suspension dans de l'eau distillée a été caractérisée par diffraction laser à l'aide du Mastersizer 2000 – Malvern Instruments. La distribution présentée sur la *Figure IV. 2*, est multimodale mais elle présente un pic granulométrique prédominant autour de 30 µm. Un autre pic de faible importance peut être observé à environ 250 µm, sans doute dû à la présence de quelques gros agrégats en suspension. Un troisième pic de faible intensité apparait pour des tailles d'environ 2 µm. Il peut s'agir dans ce cas de fines particules ou de fragments qui se sont détachés de la surface de particules plus grosses.

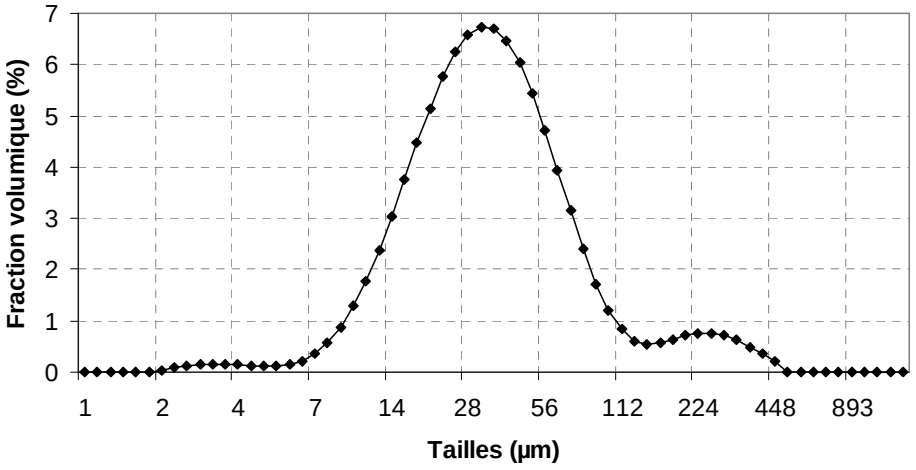


Figure IV. 2 : Distribution granulométrique des particules initiales de calcite

Au cours du broyage, la taille des particules diminue très rapidement et atteint en quelques minutes des valeurs inférieures au micromètre. Afin d'obtenir une meilleure précision dans la détermination de la distribution de taille, les analyses sur les échantillons de pulpe broyée ont été réalisées par diffusion dynamique de la lumière. La *Figure IV. 3* illustre l'évolution de la distribution de taille des particules de calcite au cours du temps de broyage lors d'une expérience type. Nous pouvons observer une diminution très rapide de la distribution de taille des particules de calcite broyée. D'une trentaine de microns de taille initiale, la taille moyenne après 30 minutes d'opération est d'environ 500 nm (0.5 µm). On assiste ensuite à une diminution relativement faible après 2h de broyage, on passe alors d'une distribution centrée à 220 nm à une distribution centrée à 160 nm après 6h d'opération. Cependant, force est de constater qu'au bout de 6h de broyage l'on arrive à produire des particules de tailles qui s'étalent entre 25 nm environ et 500 nm. Les conditions opératoires relatives à cette expérience sont listées dans le *Tableau IV. 1*.

Débit de la suspension (kg/h)		18
Vitesse de rotation de l'agitateur (tr/mn)		1500
Température de consigne du fluide de refroidissement (°C)		10
Billes	Nature	$ZrO_2(Y_2O_3)$
	Taille (mm)	0.3 – 0.5
	Taux de charge (%)	75
Fente de séparation (mm)		0.1
Concentration en CaCO3 (g/100 g de suspension)		20
Additif	Nature	PANa
	Quantité (g/100g de $CaCO_3$)	8

Tableau IV. 1 : conditions opératoires lors du broyage de calcite – cas d'une expérience type

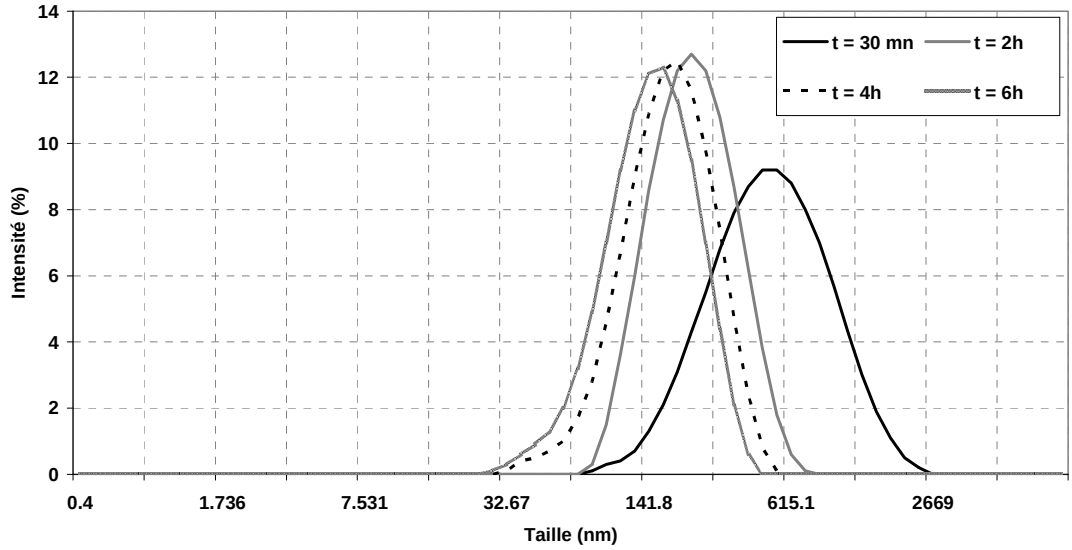


Figure IV. 3 : Evolution des distributions granulométriques au cours du temps – cas d'une expérience type

IV.2. Résultats sur l'influence des paramètres opératoires

Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre bibliographique, les paramètres importants lors d'un procédé de broyage peuvent se subdiviser en quatre grands groupes : les paramètres opératoires du broyeur, le mode de fonctionnement, la formulation de la suspension et la géométrie du broyeur et de l'agitateur. Cette partie de notre étude portera sur deux groupes de paramètres parmi ces derniers : les paramètres opératoires du broyeur et la formulation de la suspension. Tous les essais seront réalisés à l'aide du Broyeur LabStar équipé de l'agitateur de type « Zeta », présenté dans le chapitre III. Afin qu'une réduction de taille conséquente puisse se produire, le mode de fonctionnement du broyeur sera toujours celui en recirculation.

IV.2.1. Influence du débit

L'opération de broyage étant effectuée avec une recirculation de suspension de la sortie de la chambre vers la cuve d'alimentation du broyeur, le débit de pompage influe seulement le temps de séjour de la pulpe dans la chambre de broyage à chaque passage dans le broyeur. Ce temps de séjour par passe est égal à :

$$\tau_1 = \frac{V_{CB} - V_{BB}}{\mathscr{V}_{susp}}$$

Equation IV. 1

avec τ_1, le temps de séjour par passe,

V_{CB}, le volume de la chambre de broyage (en présence de l'agitateur et de la cartouche tamisante, mais sans prendre en compte le volume occupé par les billes),

V_{BB}, le volume réel occupé par les billes (égal au nombre de billes multiplié par le volume d'une bille) et

$\mathscr{V}$, le débit de suspension.

Le volume (ou masse) de suspension à traiter et le temps total de l'opération de broyage étant fixés, une augmentation du débit de suspension entraine une diminution du temps de séjour de la pulpe par passe, mais une augmentation du nombre de passes pendant le temps total de l'opération.

Le temps de séjour réel de la suspension lors d'un essai est ainsi donné par :

$$\tau_s = t \times \frac{(V_{CB} - V_{BB})}{V_{susp}}$$

Equation IV. 2

avec V_{susp}, le volume de suspension à traiter pour l'opération considérée,

et t, le temps pendant lequel s'effectue l'opération de broyage, depuis le démarrage du moteur d'agitation dans la chambre de broyage (t = 0) jusqu'au temps au bout duquel s'effectue le prélèvement d'un échantillon.

Ainsi le « temps de broyage vrai » de la suspension est indépendant du débit de circulation. Toutefois, le débit de circulation influence les propriétés de transport de la suspension ; il peut modifier la viscosité de la pulpe, si celle-ci est sensible aux contraintes de cisaillement, et/ou influencer les conditions hydrodynamiques à l'intérieur de la chambre de broyage. Si le débit est faible, des problèmes de sédimentation des particules dans les canalisations peuvent se produire ou même une accumulation du produit dans la chambre de broyage qui engendrerait rapidement une montée en pression et un arrêt de l'opération.

Aussi, nous avons voulu vérifier expérimentalement si le débit de circulation avait une influence sur le résultat de l'opération de broyage. Nous pourrons également définir ainsi une plage de variation du débit permettant un fonctionnement correct du procédé.

Pour cela, nous avons réalisé des essais à différentes vitesses de rotation de la pompe péristaltique (50, 70, 90, 120 tr/mn). Ces vitesses correspondent à des débits de suspension de 18 l/h ; 26,1 l/h ; 31,6 l/h ; 42,3 l/h. Pour tous les essais, la concentration en solide de la suspension est fixée à 20% (20 grammes de $CaCO_3$ pour 100 g de suspension eau + $CaCO_3$), l'agitateur tourne à 1500 tr/mn et les billes utilisées sont des billes en $ZrO_2(Y_2O_3)$ de 300 à 500 µm de diamètre. La durée de fonctionnement totale de l'opération est de 6h, et les échantillons sont prélevés après différents temps de broyage pour des analyses de tailles.

Pour permettre une comparaison aisée des résultats, nous avons porté sur la *Figure IV. 4* l'évolution de la taille moyenne des particules broyées en fonction du temps de broyage. Quel que soit le débit auquel la suspension circule dans le broyeur, les autres paramètres étant maintenus constants, l'évolution de la taille moyenne des particules au cours du temps est la même. Seules les valeurs des tailles moyennes des échantillons prélevés après 10 minutes de broyage diffèrent. Sur cette période, plus le débit de circulation est faible, plus la réduction de taille est manifeste. Ce résultat était prévisible, plusieurs passes sont en effet nécessaires avant que l'effet du débit ne s'estompe. Les temps de séjour de la suspension par passe et le nombre de passes après différents temps d'opération correspondant aux valeurs de débit imposées sont donnés dans le *Tableau IV. 2*.

	Vitesse de rotation de la pompe (tr/mn)			
	50	70	90	120
Débit de suspension (l/h)	18,0	26,1	31,6	42,3
τ_1 (s)	51,0	35,1	29,1	21,7
nombre de passes (t=10 mn)	11,8	17,1	20,6	27,6
nombre de passes (t=30 mn)	35,3	51,3	61,9	82,9
nombre de passes (t=1h)	70,6	102,6	123,9	165,8
nombre de passes (t=6h)	423,5	615,4	743,3	994,9

Tableau IV. 2 : Temps de séjour et nombres de passes pour les différents débits imposées

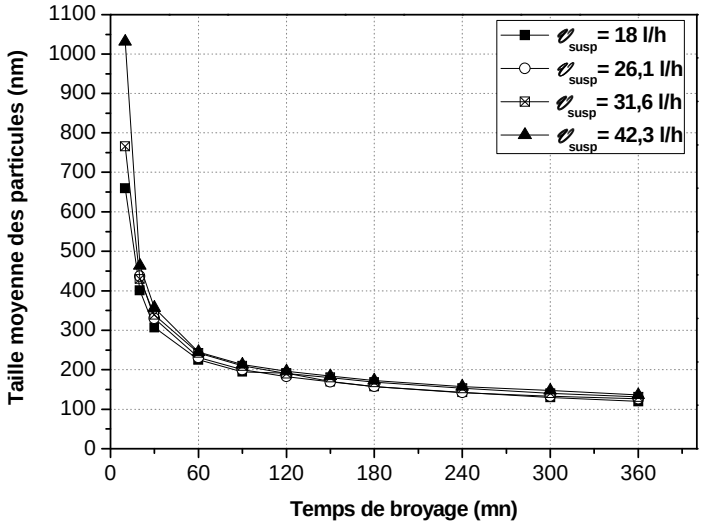


Figure IV. 4 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour différents débits de circulation

Après 30 minutes de fonctionnement environ, l'effet du débit de circulation disparait. Pour tous ces essais, la fluidité de la suspension est correcte, l'opération de broyage s'est effectuée sans difficulté (pas de bouchage, ni de sédimentation). La gamme de débit (18 à environ 43 l/h) correspond ainsi à une plage de fonctionnement correct.

Par ailleurs, nous constatons pour ces temps de broyage que le débit de circulation n'a pas d'influence sur le résultat du broyage. Ce résultat est en accord avec les observations relevées par *Gers (2009)* lors de son étude sur la simulation de l'hydrodynamique dans un broyeur à billes agité. Il avait en effet montré que le débit d'alimentation du broyeur (entre 0 et 100 l/h) ne modifiait pas les conditions hydrodynamiques à l'intérieur de la chambre de broyage ; l'effet engendré par un débit axial de matière étant très peu significatif par rapport aux contraintes résultant de la rotation du mobile d'agitation.

Ainsi le débit de circulation de la suspension est un paramètre de faible importance. Nous allons donc nous intéresser à l'influence d'autres paramètres comme la vitesse de rotation de l'agitateur, la taille des billes ou la concentration en solide qui exercent une action directe sur l'énergie spécifique transmise au système.

IV.2.2. Influence de la vitesse de rotation de l'agitateur

Contrairement au débit de circulation, nous pouvons penser que la vitesse de rotation est un facteur très important dans la mesure où elle agit simultanément sur le nombre de contact entre les billes et sur l'intensité des collisions. Pour étudier l'influence de la vitesse de l'agitateur sur les résultats du procédé de broyage, nous avons effectué des expériences à des vitesses de 1500, 2000, et 2500 tr/mn (soit une vitesse respective en périphérie de l'agitateur de 5,7 ; 7,7 ; et 9,6 m/s). Comme lors des essais précédents, les autres paramètres sont maintenus constants (billes : ZrO_2 (Y_2O_3) ; d_{BB}=300-500 µm ; c_m = 0.2).

La *Figure IV. 5* montre l'évolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour les différentes vitesses de rotation considérées. Nous pouvons noter une décroissance de la taille moyenne des particules avec le temps de broyage quelle que soit la vitesse de rotation de l'agitateur lors du processus de broyage. Plus la vitesse de rotation de l'agitateur est élevée plus la taille moyenne des particules obtenues est petite. Ainsi, pour une vitesse de rotation de 2500 tr/mn, après 6h de broyage l'on arrive à atteindre des particules de taille moyenne de l'ordre de 96 nm.

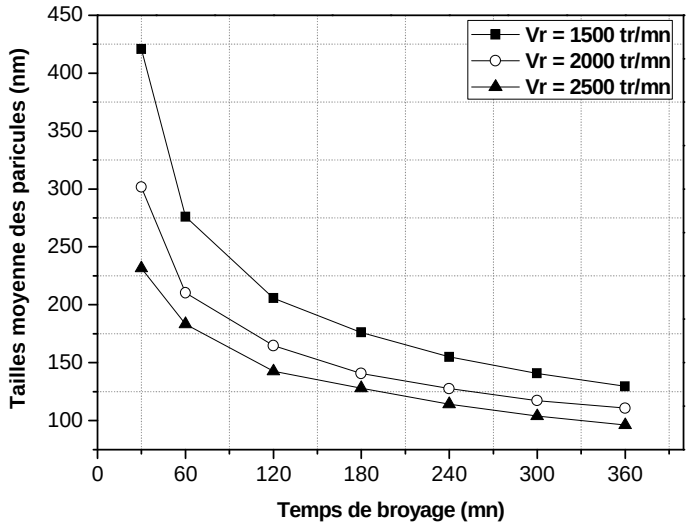


Figure IV. 5 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour différentes vitesses de rotation

Dans la mesure où la vitesse de rotation de l'agitateur influence la vitesse de collision des billes, soit l'énergie de contrainte EC, et donc en conséquence l'énergie spécifique Es, il peut s'avérer plus intéressant d'analyser les résultats de l'opération en considérant non pas la durée de l'opération mais l'énergie spécifique nécessaire pour cette opération.

Nous observons que, plus la vitesse de rotation de l'agitateur est élevée et donc plus l'énergie spécifique fournie est importante, plus la vitesse initiale de fragmentation des particules est rapide *(Figure IV. 6)*. Pour des énergies spécifiques inférieures à 5000 kJ/kg les résultats obtenus montrent des tailles de particules identiques pour les trois vitesses de rotation. Pour des énergies comprises entre 5000 et 20000 kJ/kg, l'influence de la vitesse de rotation est peu significative mais des particules sensiblement plus fines sont obtenues avec la vitesse la plus faible. Dans ces conditions, en terme d'efficacité énergétique, le meilleur résultat de broyage est obtenu avec une vitesse de rotation de 1500 tr/mn. Cependant jusqu'à 20000 kJ/kg l'énergie de contrainte appliquée aux particules n'est pas suffisante pour permettre la production de particules ultrafines (< 100 nm). Plus d'évènements de contrainte sont donc nécessaires, nécessitant un apport plus important d'énergie. Les particules les plus fines sont alors obtenues avec une vitesse de rotation de 2500 tr/mn. Il faudrait un temps de broyage beaucoup plus long avec de faibles vitesses de rotation pour atteindre cette finesse de particules.

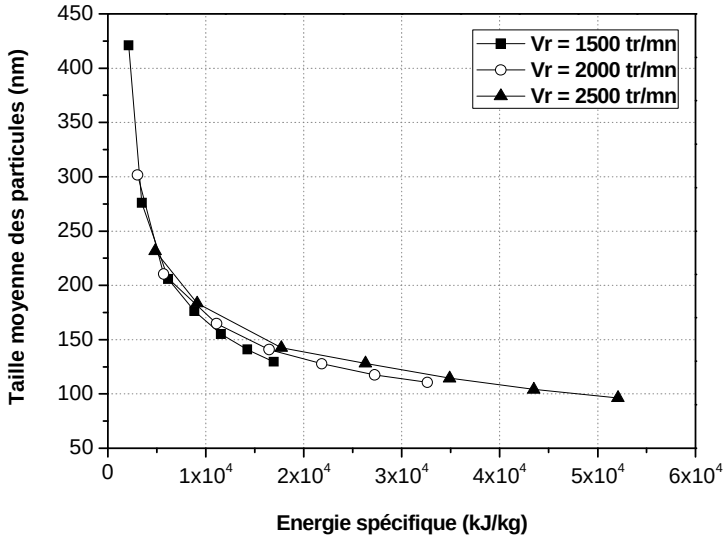


Figure IV. 6 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction de l'énergie spécifique pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur

Si on s'intéresse maintenant à la distribution de taille complète et non seulement à la taille moyenne des fragments produits, nous pouvons constater, par exemple pour une énergie spécifique proche de $1{,}7\times10^4$ kJ/kg, que les courbes de distributions de taille des particules produites en imposant des vitesses variables sont relativement similaires (*Figure IV. 7*). Pour une énergie spécifique relativement faible l'influence de la vitesse de rotation de l'agitateur n'est pas notable. Cependant on peut observer la présence de petites particules (~ 30 nm) en faible quantité pour des vitesses de rotation relativement élevées (v_r = 2000 tr/mn ; v_r = 2500 tr/mn). La distribution de taille des particules s'étale entre 20 et 615 nm pour les trois différentes vitesses imposées. Cependant, force est de noter que pour cette énergie spécifique, la distribution de taille des particules correspond à 6h, 3h et 2h de procédé pour des vitesses de rotations respectives de 1500, 2000, et 2500 tr/mn. La vitesse de rotation influence peu la distribution de taille pour des énergies spécifiques faibles et équivalentes, par contre son influence pour des durées de procédé identiques n'en demeure pas moins évidente.

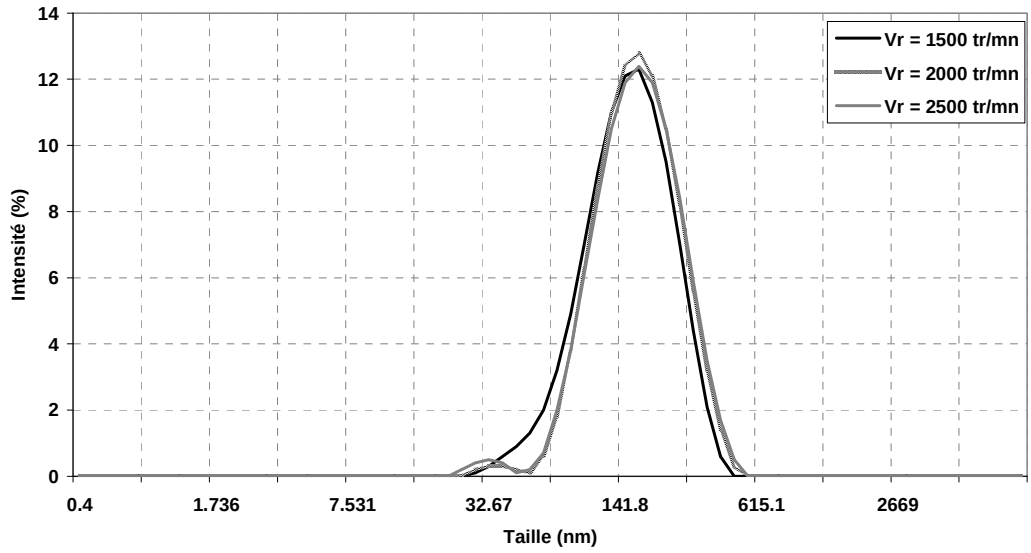


Figure IV. 7 : Courbes de distributions de taille des particules pour différentes vitesses à Es≈1,74×10^4 kJ/kg

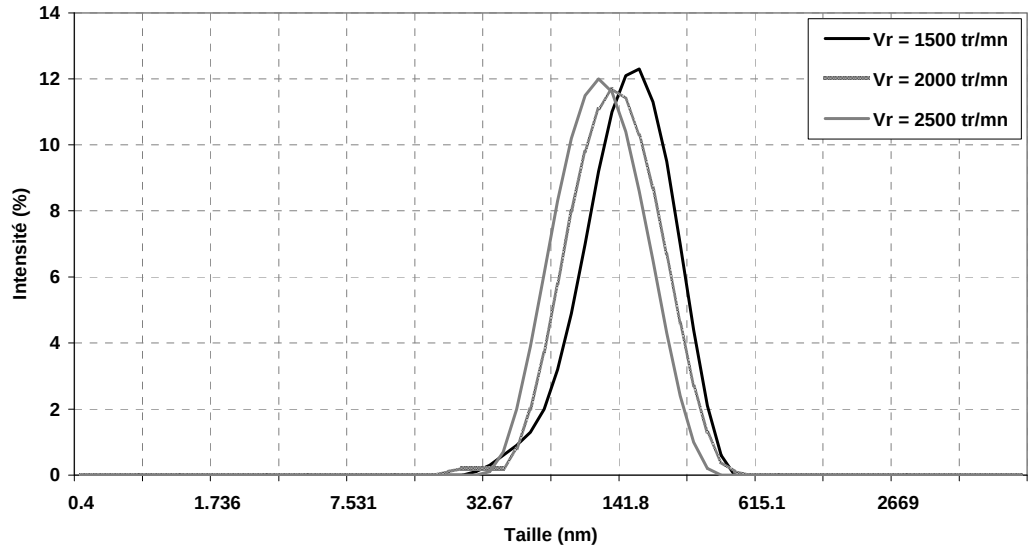


Figure IV. 8 : Courbes de distributions de taille des particules pour différentes vitesses après 6h de broyage

IV.2.3. Influence de la nature et de la taille des billes de broyage

La taille des billes est également un paramètre important car elle influence l'énergie de contrainte induite par des billes de broyage ainsi que le nombre de contraintes auxquelles sont soumises les particules. Nous avons réalisé des expériences à l'aide de deux types de billes de tailles différentes : des billes en oxyde de zirconium de tailles comprises entre 1000 et 1600 µm et des billes en oxyde de zirconium stabilisé à l'yttrium de taille comprise entre 300 et 500 µm. Pour tous les essais, la vitesse de rotation de l'agitateur est maintenue à 1500 tr/mn et la concentration en solide c_m à 0,2.

Dans les deux cas, on assiste à une cinétique rapide de fragmentation au cours des premières minutes, ensuite les courbes évoluent plus lentement *(Figure IV. 9)*. Ainsi entre 10 mn et 1h de broyage la taille moyenne des particules passe de 900 nm à environ 290 nm pour les billes en ZrO_2 (d_{BB} = 1000 – 1600 µm), et de 650 nm à 230 nm environ pour les billes plus petites (ZrO_2 (Y_2O_3 ; d_{BB} = 300 – 500 µm).

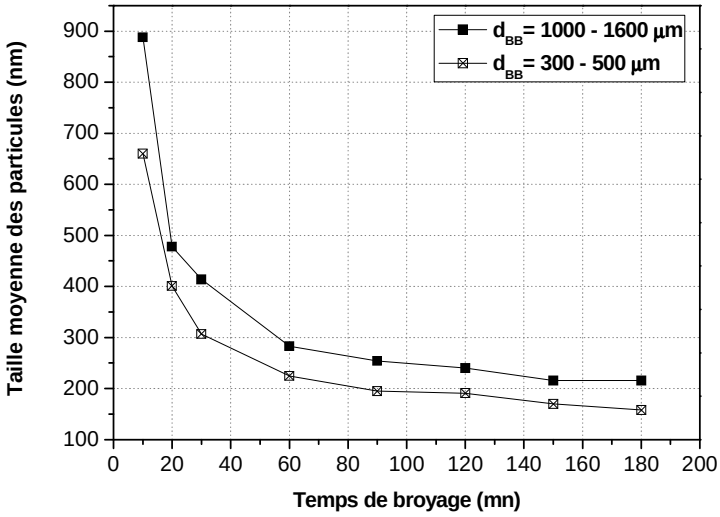


Figure IV. 9 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour différentes billes de broyage

En terme d'efficacité énergétique, nous pouvons constater que pour des énergies spécifiques supérieures à $2{,}5\times10^3$ kJ/kg, une plus grande finesse est obtenue avec les billes de plus petite taille. Par exemple, pour des énergies spécifiques avoisinant les 2×10^4 kJ/kg, les tailles moyennes des fragments sont de 150 nm et 220 nm, respectivement avec les billes de broyage de (300-500 µm) et (1000-1600 µm) (*Figure IV. 10*). Ce résultat est en parfait accord avec la littérature (*Stenger et al., 2005 ; Kwade et Schwedes, 2007*).

Notons que nous avons utilisé ici des billes de différentes natures et en conséquence de différentes propriétés en termes de densité, dureté et élasticité. Tous ces paramètres peuvent influencer le résultat du broyage et il aurait été nécessaire pour caractériser seulement l'effet de la taille des billes d'utiliser des billes faites avec le même matériau. En fait, les propriétés mécaniques des billes sont surtout importantes lorsque le produit à broyer présente une très grande dureté et lorsqu'on cherche à atteindre une finesse extrême. Ainsi dans la pratique, des billes de dureté importante, comme les billes en oxyde de zirconium stabilisé à l'yttrium sont préférées lorsque l'on cherche à produire des fragments de taille nanométrique. Lorsque les produits à traiter sont de dureté faible ou moyenne, comme la calcite, qui a une dureté de 3 dans l'échelle de Mohs, et/ou lorsqu'on cherche à produire des particules microniques, des billes moins dures, et beaucoup moins couteuses, sont utilisées.

Dans cette étude, nous avons privilégié l'utilisation de lots de billes classiquement utilisées dans l'industrie, lesquelles seront également utilisées dans le cas du broyage des produits pharmaceutiques, décrit au chapitre V, d'une part, pour désagréger la suspension initiale (utilisation de billes en ZrO_2 de dimension [1000-1600 µm]) au cours d'une première phase et

d'autre part, pour produire des fragments de taille submicronique (utilisation de billes en $ZrO_2(Y_2O_3)$ de dimension [300-500 µm]).

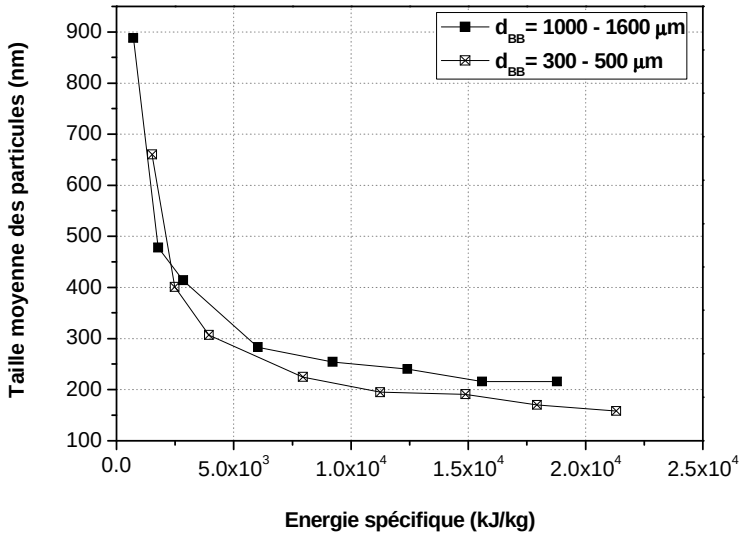


Figure IV. 10 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction de l'énergie spécifique pour différentes billes de broyage

IV.2.4. Influence de la concentration en solide

L'influence de la concentration massique de la suspension de calcite a été étudiée avec des fractions massiques de 0,05 ; 0,1 ; 0,2 et 0,3. Ces expériences ont été présentées au chapitre III dans lequel nous avions analysé l'influence de la concentration sur la réponse acoustique d'un spectromètre. Nous commentons ici les résultats des essais mesurés par diffusion dynamique de la lumière. Nous rappelons que pour ces expériences, la vitesse de rotation de l'agitateur était fixée à 1500 tr/mn, et la taille de billes à (300-500 µm). La *Figure IV. 11* que nous présentons à nouveau ici illustre l'évolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour les différentes concentrations en solide considérées. Nous observons que quel que soit le temps de broyage choisi, une plus grande finesse est obtenue avec la dispersion la moins concentrée en solide. Ce résultat est en accord avec ceux de *Varinot et al. (1999)* ; *Belfadhel et Frances (2001)* ou encore dans le cas du broyage de la calcite avec les observations de *Garcia (2001)*.

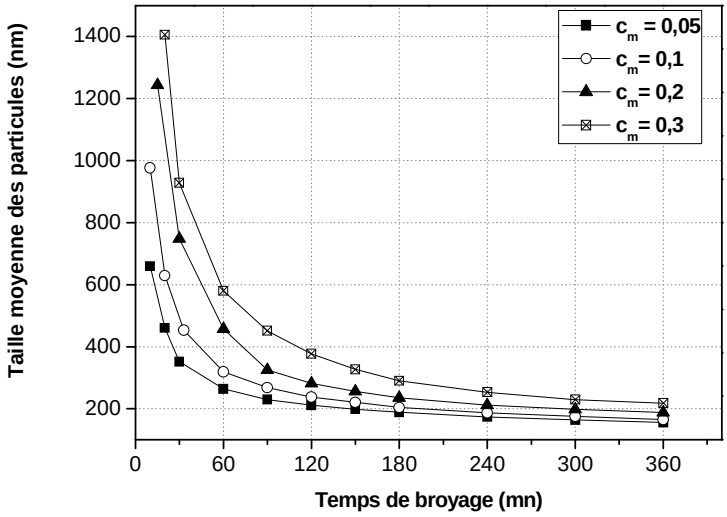


Figure IV. 11 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour différents débits de circulation

Par ailleurs, nous pouvons également analyser les résultats de ces mêmes expériences en se plaçant du point de vue de l'efficacité énergétique. Les résultats exprimés en tailles moyennes des particules en fonction de l'énergie spécifique sont rapportés dans la *Figure IV. 12*. On observe que lorsqu'on augmente la concentration en solide, on favorise l'obtention de fines particules pour des énergies spécifiques équivalentes. Ainsi, on a besoin d'une énergie inférieure à 10^4 kJ/kg pour produire des particules de taille moyenne de l'ordre de 180 nm avec une concentration en solide $c_m = 0,2$, tandis que pour une concentration massique $c_m = 0,05$, la même taille moyenne est obtenue avec une énergie spécifique 3 fois supérieure. Nous retrouvons ici un résultat cohérent avec les observations de *Stenger et al. (2005)* dans le cas de l'alumine.

En théorie, la concentration en solide n'a pas d'influence sur l'énergie de contrainte induite par les billes EC, mais uniquement sur le nombre de contraintes SN subies par une particule. En effet, d'après l'équation I.2, SN est inversement proportionnel au nombre de particules initiales. Lorsque la concentration en particules augmente, le nombre de contraintes subies par une particule diminue, il n'est donc pas surprenant d'observer un effet défavorable de la concentration sur le résultat de broyage pour une énergie spécifique donnée.

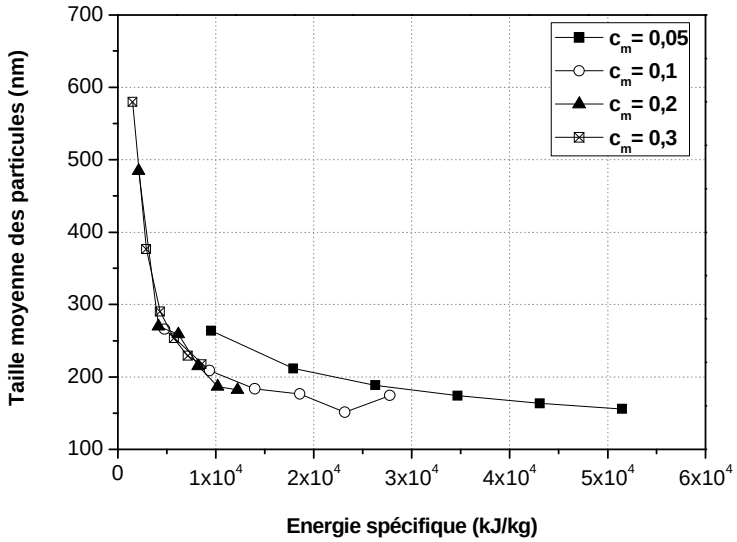


Figure IV. 12 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction de l'énergie spécifique pour différentes concentration en solide

Sur un plan industriel, la forme de la courbe de distribution de taille des particules broyées peut également être un critère de qualité important. Nous comparons sur la *Figure IV. 13*. Les courbes granulométriques des fragments obtenus pour une énergie spécifique proche de 1×10^4 kJ/kg pour les différentes concentrations considérées.

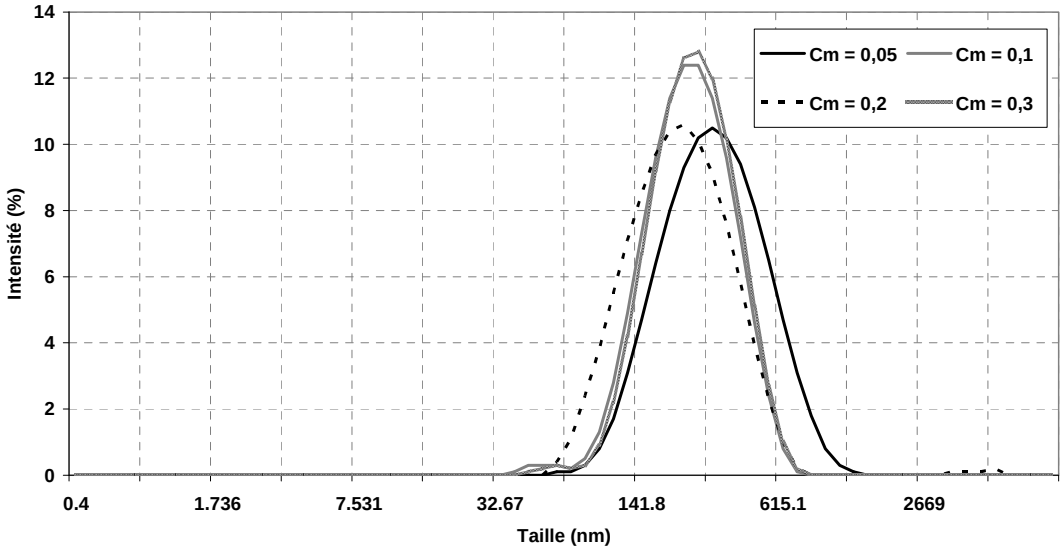


Figure IV. 13 : Courbes de distributions de taille des particules pour différentes concentrations à Es ≈1×10^4 kJ/kg

Pour cette énergie spécifique la distribution de taille des particules présente de fines particules en faible proportion autour de 40 nm pour les suspensions concentrées à 0,1 et 0,3 massique. L'étalement des distributions varie pour les concentrations en solides de 0,1 ; 0,2 et 0,3, entre 30 et 700 nm, tandis que pour une concentration en solide de 0,05 il varie de 30 à 1500 nm. Il faut savoir que la distribution de taille pour la concentration massique de 0,05 ($Es \approx 1\times10^4$ kJ/kg) correspond à un temps de broyage très court (1h environ). A ce stade la probabilité pour que toutes les particules soient capturées et suffisamment comprimées est faible du fait de la faible concentration en solide. On produit alors une large gamme de taille de particules, et donc une distribution plus étalée que lorsque la concentration est plus étalée.

IV.3. Etude de la stabilité des suspensions broyées

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, le procédé de broyage entraine la réduction de taille des particules mais d'autres propriétés des particules sont modifiées comme la forme ou la répartition des charges de surface. Dans cette partie nous mettons en exergue l'évolution de la stabilité de la suspension en fonction du temps de broyage, lorsque les expériences sont réalisées sous différentes conditions opératoires. La *Figure IV. 14*, présente l'évolution du potentiel zêta des particules en fonction du temps de broyage pour les essais réalisés avec 3 valeurs différentes de la vitesse de rotation. On n'observe pas d'évolution notable du potentiel zêta au cours du procédé de broyage. Quelle que soit la vitesse de rotation de l'agitateur, nous constatons que le potentiel zêta de la suspension broyée fluctue entre -35 et -40 mV. Les écarts observés sont imputables à la technique de mesure.

De même, la *Figure IV. 15* montre l'évolution du potentiel zêta pour différentes concentrations en solide de la suspension. Nous n'observons pas non plus d'évolution notable de la valeur du potentiel zêta au cours du temps. Les valeurs du potentiel zêta se situent entre -40 et -25 mV. Les écarts observés sont plus importants que sur la *Figure IV. 14*, mais ils proviennent certainement d'une différence dans les propriétés des suspensions initiales puisque les différences s'observent dès les premiers points des courbes.

Dans tous les cas, aux erreurs de mesure près, le potentiel zêta reste constant autour de -35 mV. Nous pouvons donc considérer que les suspensions broyées restent stables au cours du temps de broyage et que cet état de stabilité n'est pas fonction des conditions dans lesquelles ont été effectués les essais présentés ici.

Nous pouvons également conclure que la quantité d'agent dispersant utilisé (concentration en polyacrylate de sodium égale à 8% par rapport à la masse de calcite) est satisfaisante pour assurer une dispersion convenable des particules de calcite pour une gamme de taille allant de quelques dizaines de microns à une centaine de nanomètres.

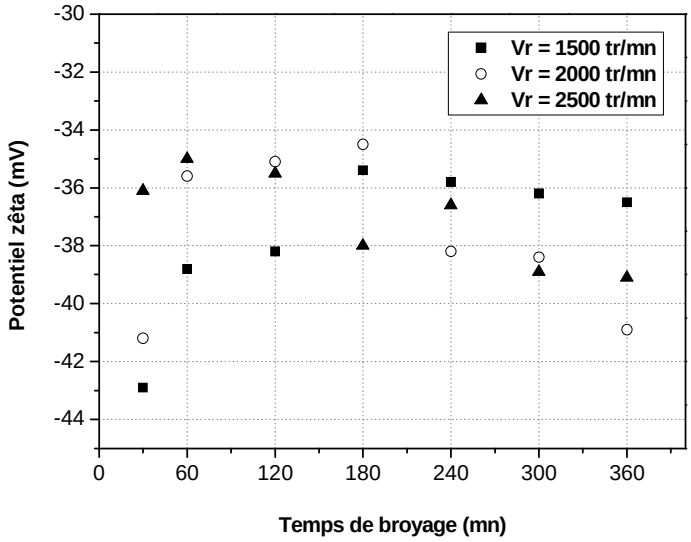


Figure IV. 14 : Evolution du potentiel zêta en fonction du temps pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur

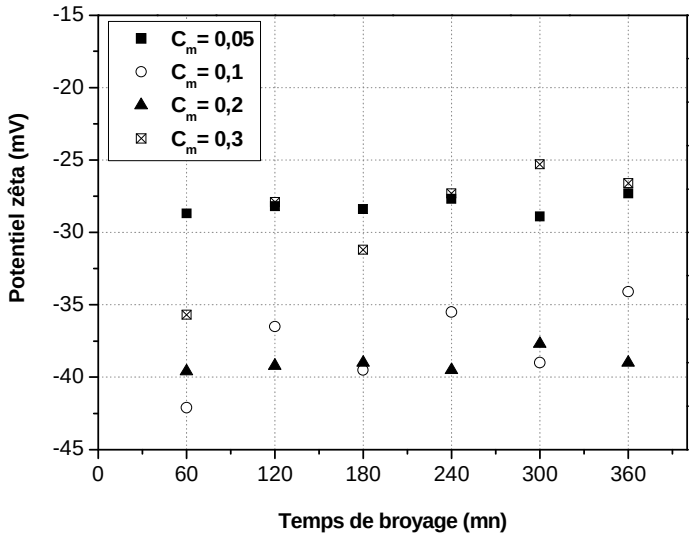


Figure IV. 15 : Evolution du potentiel zêta en fonction du temps pour différentes concentrations en solide de la suspension

IV.4. Comportement rhéologique des suspensions

Le comportement rhéologique des suspensions broyées est également une propriété importante. Pendant l'opération de broyage, il affecte la manière dont les particules sont transportées vers les zones de contraintes entre billes. Après l'étape de broyage, il est également souvent un critère de qualité important dans les applications industrielles pour les étapes ultérieures de transport et de formulation sous forme de suspensions, de pâtes ou même si une étape de séchage est envisagée.

- **Protocole expérimental**

Les échantillons prélevés au cours du broyage ont été soumis à une vitesse imposée avec une vitesse de cisaillement variable en deux étapes : une étape de montée progressive de 0,1 à 1000 s^{-1} et une étape retour (descente) de 1000 s^{-1} à 0,1 s^{-1}. La première étape s'apparente à une étape de pré-cisaillement et dure environ 3 minutes. Elle permet d'homogénéiser l'échantillon et de se placer toujours dans les mêmes conditions opératoires initiales pour les différents échantillons analysés.

Pour analyser le comportement rhéologique des suspensions broyées, nous nous sommes donc basés sur l'étape de « descente », considérée comme l'étape de mesure des propriétés rhéologiques des suspensions broyées.

De faibles quantités d'échantillons ont été nécessaires pour l'étude du comportement rhéologique (~2 ml) et la température de l'échantillon est fixée à 20°C au moyen d'un plan Peltier.

- **Effet de la concentration en solide de la suspension**

La *Figure IV. 16* montre les rhéogrammes des suspensions de calcite broyées en fonction du temps d'opération. Nous observons que les suspensions broyées présentent un comportement newtonien sur une plage de gradient de vitesse qui croit avec l'augmentation de la concentration en solide de la suspension. L'évolution de la viscosité des suspensions en fonction du gradient de cisaillement pour différentes concentrations en solide *(Figure IV. 17)* confirme la tendance newtonienne des suspensions observée sur différentes plages de cisaillement pour les dispersions à 0,1 et 0,2%. Pour la dispersion à 0,3%, on observe un comportement rhéofluidifiant. Pour mieux comparer les résultats, nous nous sommes intéressés aux suspensions obtenues en fin de broyage (6h) pour les trois suspensions broyées à différentes concentrations.

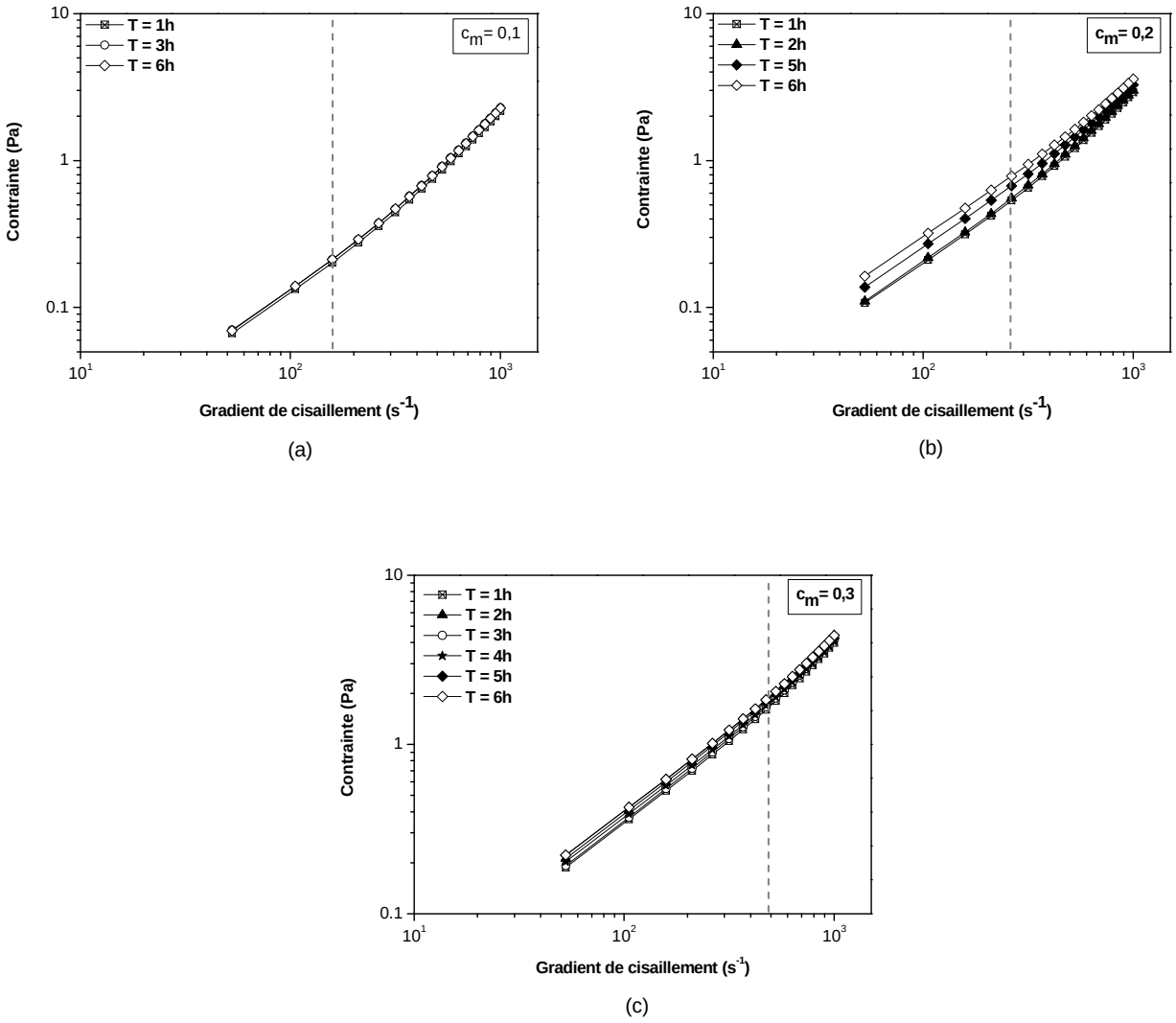


Figure IV. 16 : Rhéogrammes des suspensions broyées à différentes concentrations c_m = 0,1 (a), c_m = 0,2 (b) et c_m = 0,3 (c) pour différents temps de broyage (V_r= 1500 tr/mn)

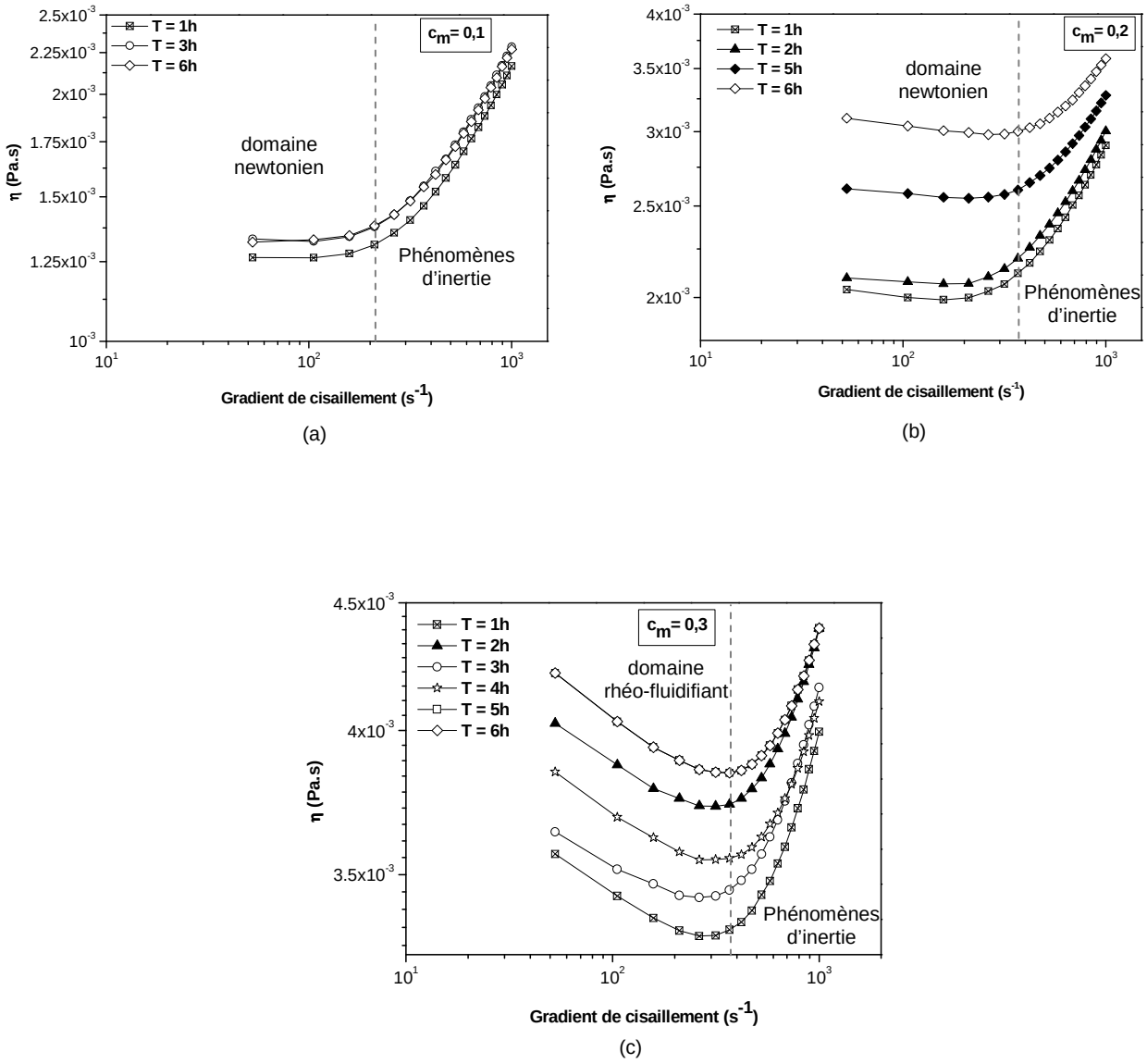


Figure IV. 17 : Evolution de la viscosité au cours du temps de broyage pour différentes concentration en solide de la suspension, c_m = 0,1 (a), c_m = 0,2 (b) et c_m = 0,3 (c) (V_r = 1500 tr/mn)

Les figures (*Figure IV. 18)* et (*Figure IV. 19)* montrent les courbes d'écoulement pour les suspensions broyées après 6h. Nous pouvons mieux distinguer sur ces graphes les plages de cisaillement correspondant à un comportement newtonien ou rhéofluidifiant des suspensions :

$52 < \dot{\gamma} < 158\ s^{-1}$ pour une concentration en solide $c_m = 0,1$

$52 < \dot{\gamma} < 368,5\ s^{-1}$ pour une concentration en solide $c_m = 0,2$

$52 < \dot{\gamma} < 473,7\ s^{-1}$ pour une concentration en solide $c_m = 0,3$.

Plus la concentration en solide de la suspension est élevée plus cette plage est importante. Au-delà de ces limites, les courbes suggèrent un comportement rhéo-épaississant. Toutefois, compte tenu des faibles valeurs de la viscosité apparente (de 1 à 4 fois celle de l'eau), ces évolutions de la viscosité à fort cisaillement pourraient s'expliquer par un phénomène d'inertie que l'on peut généralement observer lors de l'utilisation de géométries cône-plan de 2° d'angle d'inclinaison et de 60 mm de diamètre. Ainsi ce phénomène apparaît plus prononcé pour la suspension la moins chargée en solide et donc la moins visqueuse (c_m = 0,1), ce qui conforte notre hypothèse d'apparition de phénomènes d'inertie.

Par ailleurs, on observe que plus la concentration en solide de la suspension est importante plus la viscosité apparente est relativement élevée. A $100s^{-1}$ par exemple, la viscosité apparente est respectivement de $1,3\times10^{-3}$; 3×10^{-3} et 4×10^{-3} Pa.s pour les concentrations 0,1 ; 0,2 et 0,3. En effet pour de faibles concentrations en solide de la suspension, la distance interparticulaire est assez grande de telle sorte que les particules de la suspension ne soient pas maintenues proches les unes des autres par les forces de Van der Waals, mais soient en mouvement individuel libre (*Ding et al., 2007*). Ceci améliore d'ailleurs la bonne fluidité de la suspension. Une forte augmentation en solide de la suspension induit une faible distance moyenne interparticulaire et les interactions particule-particule deviennent de plus en plus prédominantes (*He et al., 2006*) gênant le libre mouvement des particules. A forte concentration, des phénomènes d'agrégation peuvent aussi se produire, conduisant alors à un changement rhéologique plus important comme dans le cas de la suspension à c_m = 0,3 en poudre de calcite *(Figure IV. 19)*. La suspension adopte alors un comportement rhéofluidifiant ; l'accroissement du cisaillement permettant de mieux disperser les particules.

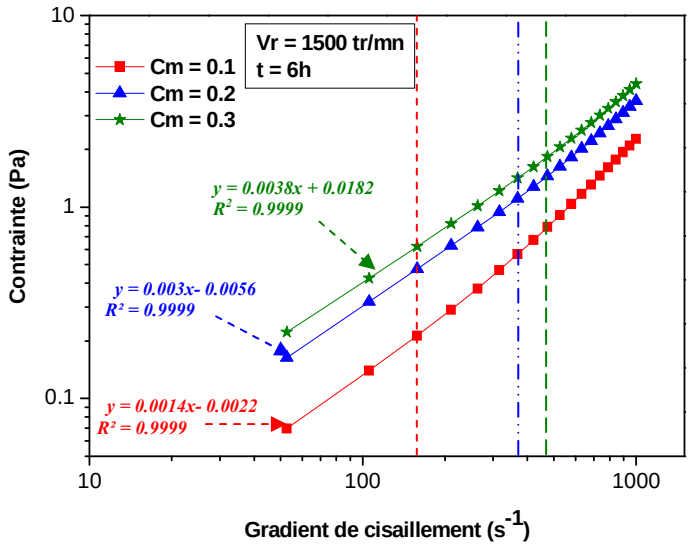


Figure IV. 18 : Rhéogrammes des suspensions de calcite broyées pendant 6h pour différentes concentrations en solide (V_r = 1500 tr/mn)

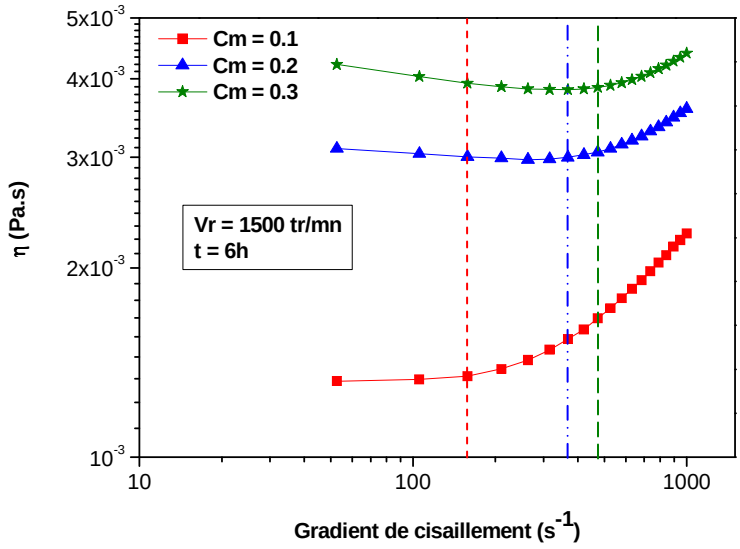


Figure IV. 19 : Evolution de la viscosité des suspensions de calcite broyées pendant 6h pour différentes concentrations en solide (V_r = 1500 tr/mn)

- **Modélisation de l'effet de la concentration sur la viscosité des suspensions**

Afin de mettre en évidence l'effet de la présence d'une phase dispersée solide dans une suspension, différents auteurs ont cherché à relier la viscosité des suspensions avec la viscosité de la phase continue et la fraction volumique en particules. Pour de faibles concentrations volumiques en particules, la viscosité des suspensions est généralement indépendante du gradient de cisaillement et elle peut être reliée à la fraction volumique par la relation d'*Epstein (1906)* :

$$\eta_{susp} = \eta_0\left(1+\frac{5}{2}c_v\right) \qquad \text{pour} \qquad c_v \le 0{,}07$$

Equation IV. 3

La *Figure IV. 20* présente le rapport de la viscosité de la suspension (pour un gradient de cisaillement voisin de $200s^{-1}$) sur celle du liquide suspendant en fonction de la fraction volumique pour les suspensions de calcite broyées à différentes concentrations en solide. Nous avons porté également sur cette figure la courbe correspondant à l'équation d'Epstein. Nous constatons que, l'*Equation IV. 3*, valable pour des sphères dures en conditions diluées, sous-estime les viscosités mesurées. Ce résultat n'est pas vraiment surprenant compte tenu du fait que les particules de calcite ne sont pas monodisperses, ni sphériques et que les suspensions considérées sont plus concentrées que ne le prévoit le cas idéal.

Pour des suspensions concentrées, plusieurs relations ont été établies dont la relation de *Krieger-Dougherty (1959)* :

$$\eta_{susp} = \eta_0\left[1-\frac{c_v}{c_{max}}\right]^{-[\eta]c_{max}}$$

Equation IV. 4

où c_{max} est la fraction maximale d'empilement. Elle dépend de la distribution de taille des particules, de leur forme et de leur arrangement ($c_{max} \approx 0{,}55$ pour un empilement lâche aléatoire et $c_{max} \approx 0{,}63$ pour un empilement dense aléatoire).

L'équation de Krieger-Dougherty peut s'écrire comme suit :

$$\ln\left(\frac{\eta_{susp}}{\eta_0}\right) = -[\eta]c_{max}\ln\left(1-\frac{c_v}{c_{max}}\right)$$

Equation IV. 5

En supposant que c_{max} est égal à 0,63 et en traçant la droite caractéristique de cette équation, nous obtenons $-[\eta]c_{max} = -6,7$; soit $[\eta] = 10,6$

Dans le cas de sphères dures, la viscosité intrinsèque vaut 2,5. La valeur que nous obtenons ici est bien supérieure. Cette valeur élevée pourrait s'expliquer par le fait que nous avons des particules non sphériques, polydisperses et susceptibles de développer des interactions interparticulaires. Par ailleurs, les deux paramètres c_{max} et $[\eta]$ dépendent aussi du gradient de cisaillement appliqué.

Néanmoins, en adoptant la valeur de 10,6 pour le calcul de la viscosité relative des suspensions par l'équation de Krieger-Dougherty, nous obtenons un lissage correct des valeurs expérimentales (cf. *Figure IV. 20*). Compte tenu du faible nombre de données de viscosité, il serait évidemment nécessaire de conforter ces résultats pour affirmer que le modèle de Krieger-Dougherty est adapté pour décrire la viscosité des suspensions de calcite broyées sous différentes conditions de concentrations en solide.

.

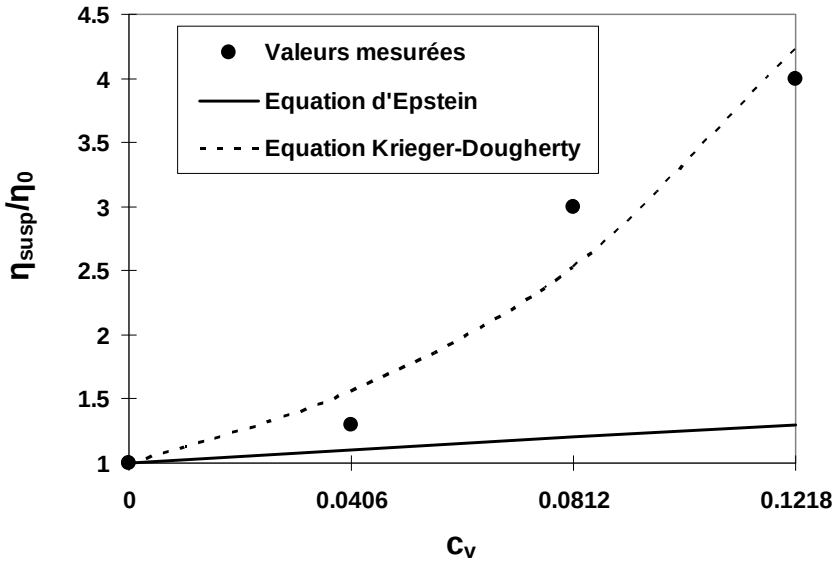


Figure IV. 20 : Rapport de la viscosité de la suspension (η_{susp}) sur celle du liquide suspendant (η_0) en fonction de la fraction volumique pour différentes suspensions de calcite broyée

- **Effet de la vitesse de rotation de l'agitateur**

Nous avons également cherché à analyser l'impact de la vitesse de rotation de l'agitateur lors des essais de broyage sur les propriétés rhéologiques des suspensions broyées.

La *Figure IV. 21* présente les rhéogrammes des différentes suspensions broyées à différentes vitesses de rotation de l'agitateur. On peut voir que les contraintes mesurées sont d'autant plus importantes que la vitesse de rotation de l'agitateur est élevée. Aussi, contrairement à la vitesse de rotation de 1500 tr/mn *(Figure IV. 22a)*, pour les vitesses de rotation de 2000 tr/mn *(Figure IV. 22b)* et 2500 tr/mn *(Figure IV. 22c)* on voit une augmentation importante de la contrainte au cours du temps de broyage pour une vitesse d'agitation plus élevée, plus de 20 Pa pour une suspension broyée après 6h avec une vitesse de rotation de 2500 tr/mn *(Figure IV. 21c)*. On constante que les suspensions broyées changent aussi de tendance avec l'augmentation de la vitesse de rotation *(Figure IV. 22)*. Ainsi on passe d'un comportement newtonien pour une faible vitesse de rotation (Vr = 1500 tr/mn), à un comportement rhéofluidifiant pour des vitesses de rotation plus élevées (Vr = 2000 et 2500 tr/mn).

Lorsqu'on analyse les suspensions broyées en fin de procédé, après 6 h de fonctionnement *(Figure IV. 23 et Figure IV. 24)*, on constate que pour une vitesse faible de rotation de l'agitateur (Vr = 1500 tr/mn), il n'y a pratiquement pas de changement de la viscosité au cours du temps. La suspension a un comportement quasi-newtonien. Par contre, pour les essais réalisés avec une vitesse d'agitation plus élevée, les suspensions obtenues à la fin du procédé présentent un comportement rhéofluidifiant. On observe aussi que les viscosités des suspensions sont d'autant plus élevées qu'elles ont été obtenues en imposant des vitesses de rotation élevées au cours du procédé.

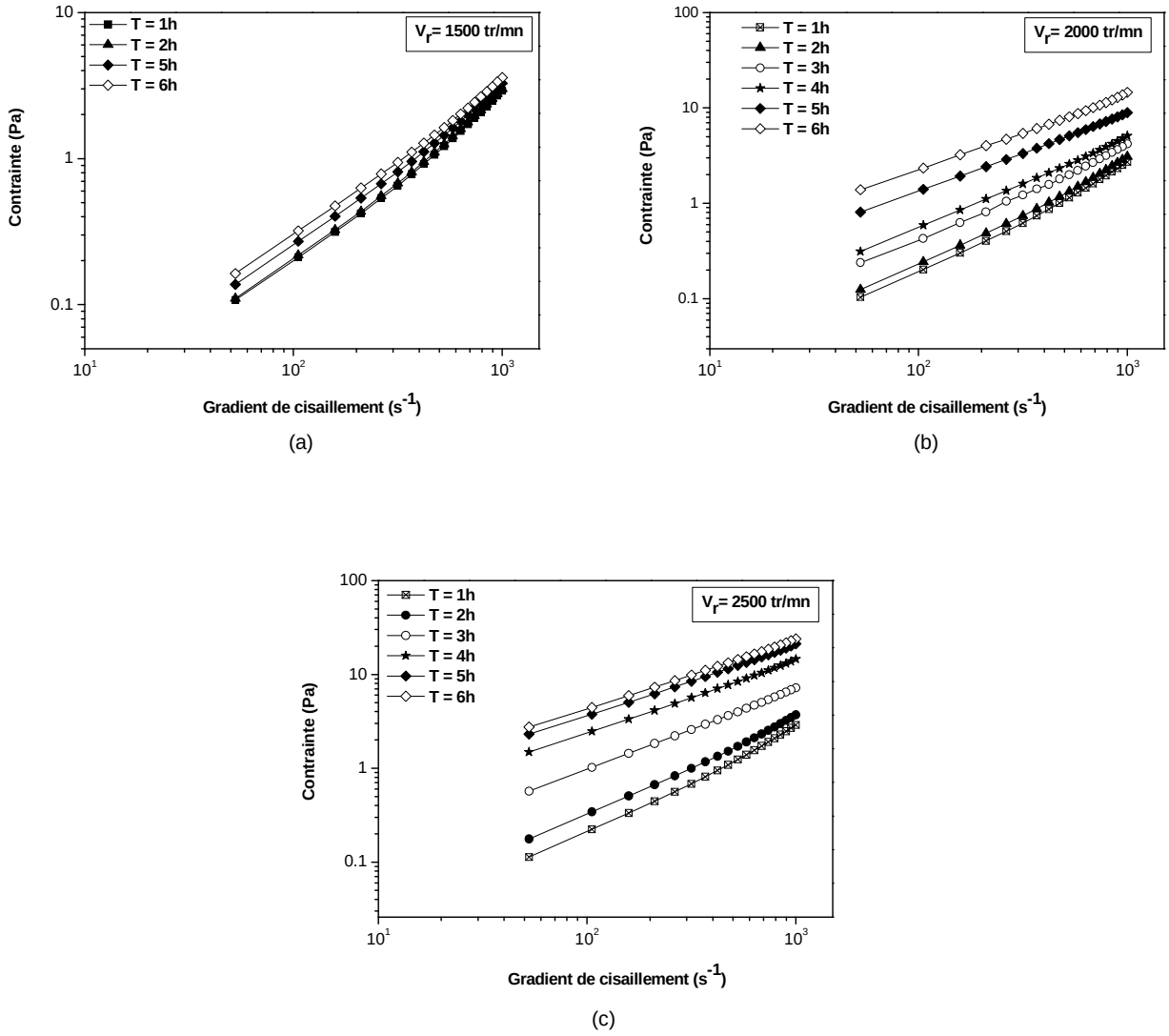


Figure IV. 21 : Rhéogrammes des suspensions broyées à différentes vitesses de rotation de l'agitateur, 1500 tr/mn (a) 2000 tr/mn (b) et 2500 tr/mn (c) pour différents temps de broyage (c_m = 0,2)

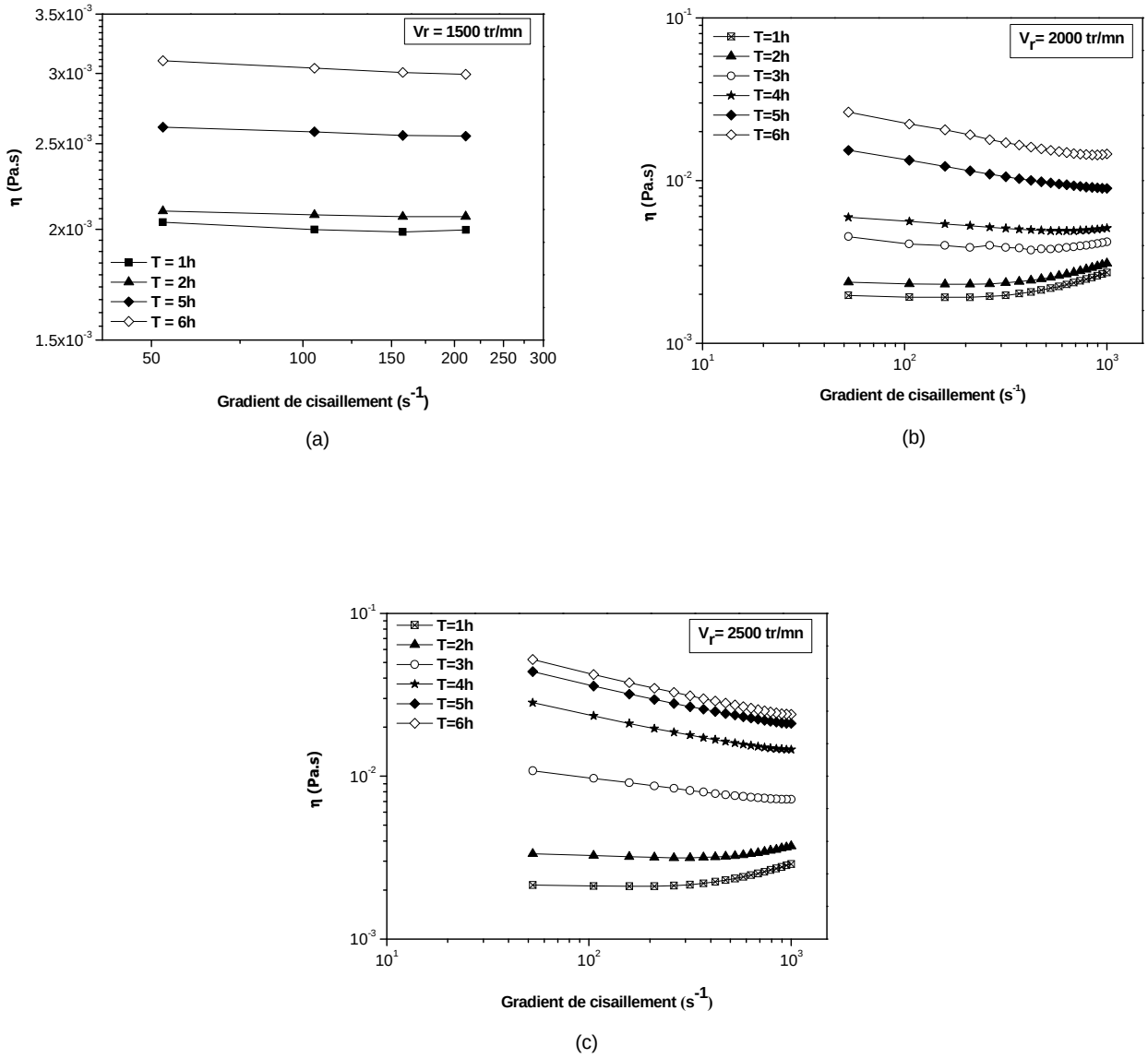


Figure IV. 22 : Evolution de la viscosité au cours du temps de broyage pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur, 1500 tr/mn (a), 2000 tr/mn (b) et 2500 tr/mn (c) (c_m = 0,2)

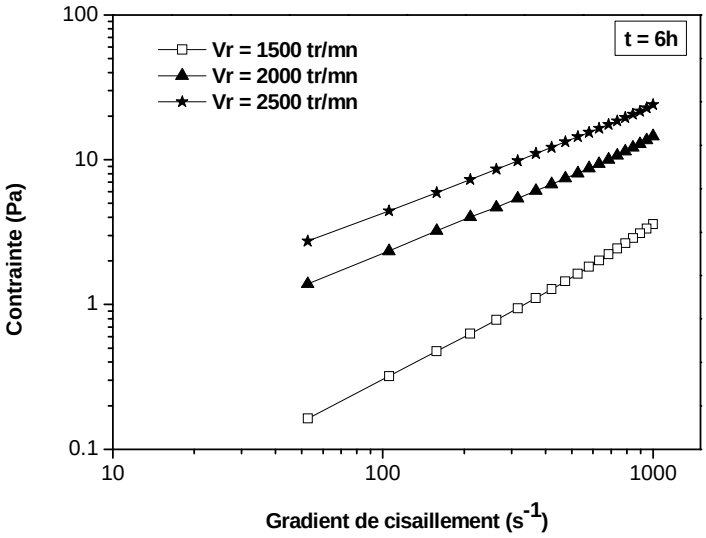


Figure IV. 23 : Rhéogrammes des suspensions de calcite broyées après 6h pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur (c_m = 0,2)

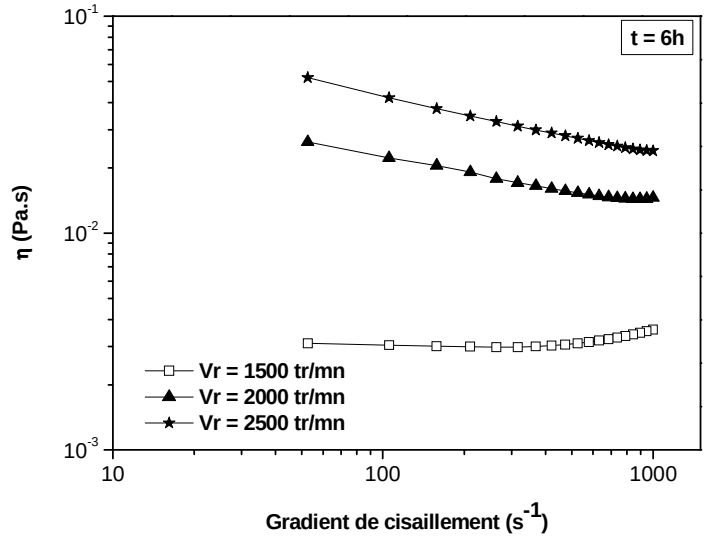


Figure IV. 24 : Evolution de la viscosité des suspensions de calcite broyées après 6h à différentes vitesses de rotation de l'agitateur (c_m = 0,2)

Nous avons vu précédemment l'influence de la vitesse d'agitation sur le procédé de broyage, il est évident que plus on augmente cette vitesse plus on favorise la production de particules plus fines. Nous avons alors cherché à relier la viscosité des suspensions avec la taille des particules présentes au sein de celles-ci.

La *Figure IV. 25* montre l'évolution de la viscosité des suspensions broyées déterminée sur une plage de gradient de cisaillement de 0 à 1000 s^{-1} en fonction de la taille moyenne des particules obtenues lors des différents essais de broyage. Nous pouvons noter une nette dépendance de la viscosité avec la taille des particules obtenues par broyage. Lorsque les particules ont des tailles moyennes supérieures à 150 nm, les suspensions broyées ont une viscosité relativement faible et constante quelle que soit la taille des particules présente. Au contraire, lorsque les suspensions broyées contiennent des particules de tailles (moyenne) inférieures à 150 nm, leur viscosité augmente et ceci de manière exponentielle. Pour une concentration en particules donnée, lorsque la taille des particules diminue, la distance interparticulaire diminue. On peut supposer que l'on observe ici un phénomène similaire à celui que l'on avait décrit pour expliquer l'effet d'une augmentation de la concentration sur la viscosité. En effet lorsque la distance interparticulaire diminue, les particules maintenues en état d'interaction répulsive grâce à la présence de l'agent dispersant ne peuvent plus bouger aussi librement les unes par rapport aux autres.

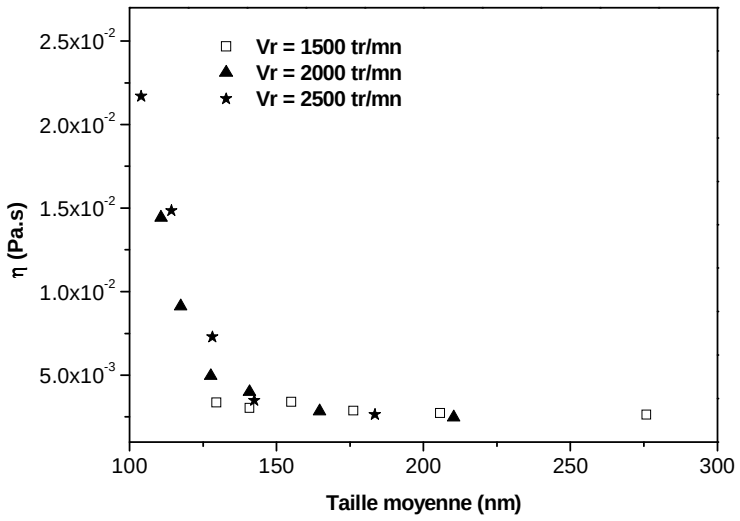


Figure IV. 25 : Evolution de la viscosité en fonction de la taille moyenne des particules de calcite broyée pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur

CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons analysé l'influence de différents paramètres opératoires (débit de circulation de la suspension, vitesse de rotation, taille des billes, concentration en solide de la suspension) sur les résultats du broyage de la calcite à l'aide du broyeur à billes agité LabStar de Netzsch.

Nous avons montré tout d'abord que passées les premières minutes de fonctionnement, le débit de circulation, pour une plage de variation s'étendant entre 18 à 42 l/h, n'avait pas d'influence sur la taille des particules broyées. Même si ce résultat pouvait être attendu du fait que le débit ne modifie que le temps de séjour par passe et le nombre de passes sans agir sur le temps de séjour global des particules dans le broyeur, il conforte néanmoins les conclusions de *Gers (2009)* qui avait montré par simulation qu'une modification du débit n'avait pas d'incidence sur l'écoulement de la pulpe dans la chambre de broyage d'un broyeur à billes agité.

Nous avons ensuite analysé l'influence de la vitesse de rotation de l'agitateur, de la taille des billes et de la concentration en solide sur la taille du produit broyé. L'analyse des résultats obtenus en fonction du temps de broyage suggère qu'une plus grande finesse des fragments est obtenue pour une vitesse de rotation d'autant plus élevée, une taille de bille plus petite et une concentration en solide plus faible. Toutefois, l'énergie spécifique dépensée pour parvenir à ces résultats n'est pas la même et des conclusions quelque peu différentes peuvent être tirées des résultats expérimentaux si l'évolution de la taille des fragments est analysée en fonction de l'énergie spécifique dépensée. Ainsi on observe qu'une faible vitesse de rotation est moins énergivore mais le temps d'opération est fortement augmenté pour atteindre une finesse équivalente avec une vitesse de rotation plus élevée. On observe aussi que l'utilisation de petites billes permet d'atteindre une plus grande finesse avec une meilleure efficacité énergétique. Enfin, si on travaille avec une concentration en solide très faible, l'énergie spécifique nécessaire pour atteindre une finesse donnée est plus importante que lorsque la concentration en solide est plus grande.

Ces paramètres de fonctionnement agissent aussi sur l'étalement des distributions granulométriques. En comparant les distributions granulométriques des fragments obtenus pour une énergie spécifique fixée, on constate ainsi que la vitesse de rotation n'a pas une grande influence sur la distribution de tailles des particules pour de faibles énergies spécifiques, par contre si on compare les distributions obtenues après une même durée

d'opération, des différences dans l'étalement des distributions sont mises en évidence. On observe également que l'augmentation de la concentration en solide des suspensions favorise la production de fines particules quoique en faible proportion.

Des mesures du potentiel zêta des suspensions obtenues après différents temps de broyage et sous diverses conditions opératoires suggèrent que les suspensions broyées sont stables. La quantité de polyacrylate utilisée semble ainsi adéquate pour maintenir les fines particules produites au cours du broyage en interaction répulsive.

Enfin nous avons analysé le comportement rhéologique des suspensions broyées qui est également une donnée importante pendant le broyage et lors des étapes ultérieures de formulation des suspensions concentrées. Mis à part des problèmes d'inertie lors de la mesure observés à fort gradient de cisaillement et ce d'autant plus que les suspensions étaient peu chargées en solide, nous avons observé que les suspensions ont un comportement newtonien ou légèrement rhéofluidifiant. On note également que la viscosité apparente augmente généralement au cours du temps de broyage. En fait, nous avons noté une dépendance forte entre la viscosité apparente des suspensions broyées et la taille moyenne des particules, quelles que soient les conditions appliquées pendant le broyage. Les suspensions contenant des particules de taille moyenne supérieure à 150 nm environ ont une viscosité qui est seulement dépendante de la concentration en solide et qui est indépendante de la taille des particules. Par contre, lorsque les suspensions broyées contiennent des particules de taille inférieure à 150 nm environ, leur viscosité croît de manière exponentielle avec la diminution de la taille.

Chapitre V

Broyage de matériaux organiques à usage pharmaceutique

Ce chapitre est consacré à l'étude du procédé de broyage des deux actifs organiques, le ciclopirox et l'ibuprofène. Nous présenterons tout d'abord les résultats d'une opération type de broyage du ciclopirox. Nous détaillerons ensuite le cas de l'ibuprofène, en présentant l'influence de certains paramètres opératoires sur la distribution de taille et la taille moyenne du produit broyé en fonction de la durée du procédé et de l'énergie spécifique apportée au système. Nous focaliserons tout particulièrement notre attention sur la qualité du produit broyé, en privilégiant comme critères, la distribution de taille des particules en suspension, mais également la stabilité et les propriétés rhéologiques des suspensions broyées, ainsi que la conservation de la nature et de la structure cristalline de l'ibuprofène. Compte tenu des difficultés rencontrées pour obtenir un produit de taille nanométrique, nous consacrerons une partie de ce chapitre à l'analyse de l'effet d'une température élevée sur le procédé de broyage et sur les propriétés des suspensions obtenues. Enfin, nous terminerons ce chapitre en essayant de mieux comprendre dans quelle mesure nous parvenons à la limite du processus de fragmentation, en se basant sur la détermination de la taille des cristallites des différents produits considérés.

V.1. Broyage du ciclopirox en voie humide

- **Caractérisation du produit avant broyage**

La distribution de taille de la poudre de ciclopirox a été caractérisée avant broyage par diffraction laser (Malvern Mastersizer 2000).

La *Figure V. 1* montre la distribution granulométrique d'une suspension de ciclopirox dans de l'eau distillée (en présence de tween 80). La distribution est bimodale, nous observons un pic prédominant autour de 35 µm qui regroupe la majorité des particules présentes dans la suspension et un deuxième pic de très faible importance centré autour de 0,6 µm. Ce deuxième pic est sans doute constitué de fines particules ou fragments qui se sont détachés des plus grosses particules lors de la préparation de la dispersion.

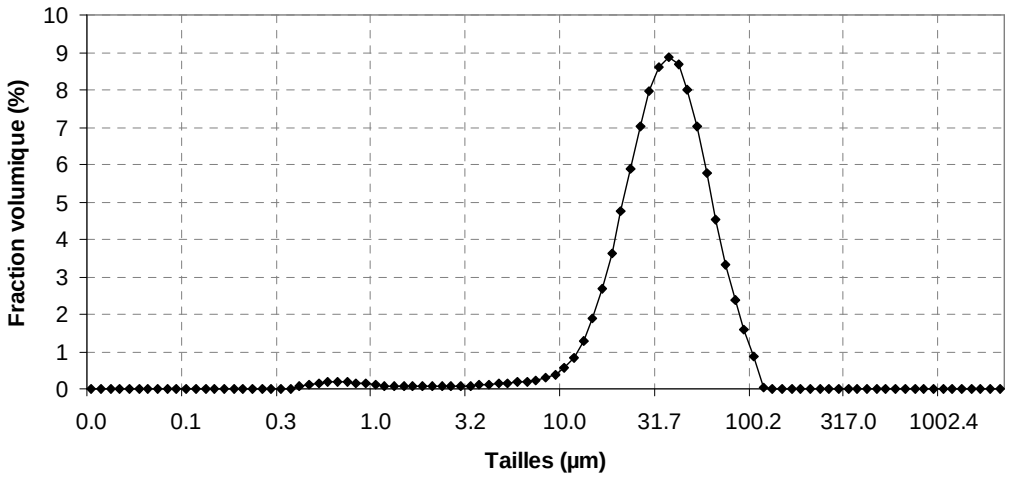


Figure V. 1 : Distribution granulométrique des particules initiales de ciclopirox

- **Protocole expérimental**

Les expériences ont été réalisées comme dans le cas de la calcite dans le broyeur à billes agité LabStar de Netzsch. Le broyeur fonctionne en mode recirculation avec un taux de remplissage des billes de 75% par rapport au volume libre de la chambre de broyage. Des échantillons sont prélevés en cours de procédé en vue d'analyses de taille par diffusion dynamique de la lumière (Zetasizer Nano ZS) ainsi que pour des analyses complémentaires par MEB, diffraction aux rayons X, calorimétrie différentielle à balayage….

Nous avions observé avec la calcite que l'utilisation de billes de broyage de petite taille favorisait l'obtention d'un produit très fin. Nous souhaitions donc utiliser les billes en $ZrO_2(Y_20_3)$ de faible dimension (0,3 - 0,5 mm) pour pouvoir obtenir des particules de ciclopirox de taille nanométrique. Toutefois, les premières expériences réalisées sur le ciclopirox avec les billes de broyage de petite taille se sont soldées par des échecs. En effet, suite au bouchage de la cartouche tamisante, la pression dans la chambre de broyage augmentait fortement, nécessitant un arrêt du fonctionnement. Nous avons alors décidé de procéder en deux étapes : une première étape avec les billes en ZrO_2 de plus grande taille (1 – 1,6 mm) pour lesquelles nous pouvons installer une cartouche tamisante avec des fentes de 0,3 mm de largeur, puis une deuxième étape avec les billes de petite taille pour lesquelles la cartouche tamisante avec des fentes de 0,1 mm de largeur est recommandée. Dans la suite nous parlerons d'étape de pré-broyage lorsque les billes de (1 - 1,6 mm) de diamètre sont utilisées et d'étape de broyage fin lorsque le broyage est ensuite réalisé avec les billes de petite taille. Pour tous les essais réalisés, l'étape de pré-broyage a duré 30 minutes. La distribution de taille du produit à l'issue de cette étape est illustrée sur la *Figure V. 2*. Nous obtenons ainsi une suspension contenant une majorité de particules de taille comprise entre 1 et 5 µm et une certaine quantité de particules de taille comprise entre 5 et 10 µm maximum. Une durée de 30 minutes de broyage est donc suffisante pour abaisser de manière significative la taille moyenne des particules et surtout limiter la présence d'agrégats ou de flocs qui bouchaient la cartouche tamisante. Nous avons constaté que cette pré-étape permettait également d'améliorer l'homogénéité de la suspension et de la rendre plus fluide, supprimant ainsi les problèmes de sédimentation dans les canalisations ou de bouchage.

L'étape de broyage fin dure ensuite entre 2 et 6h selon les conditions de broyage et la facilité de réalisation de l'opération.

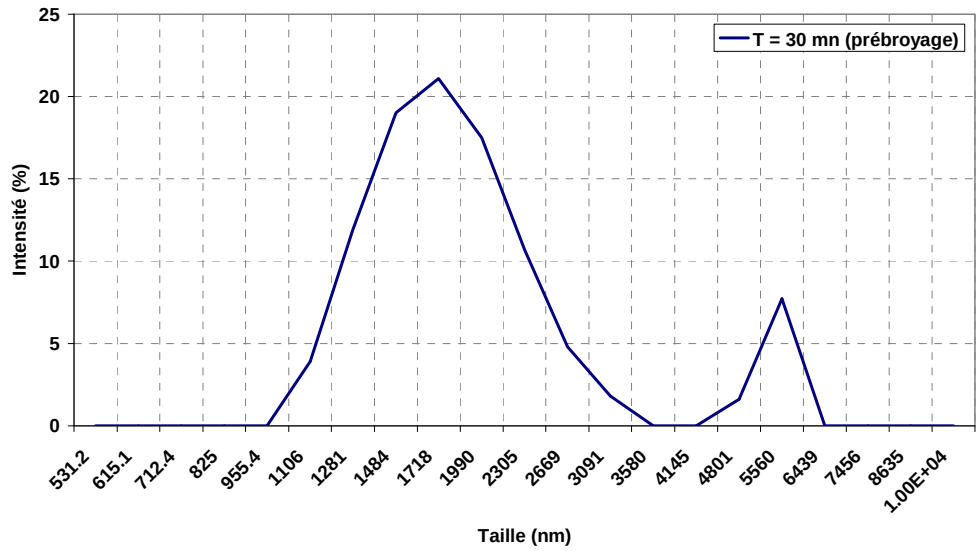


Figure V. 2 : Distribution granulométrique du ciclopirox après l'étape de pré-broyage

- **Evolution de la distribution de taille du ciclopirox au cours d'une expérience type**

Les expériences sont menées sur des suspensions concentrées de ciclopirox en présence de tween 80. Dans le *Tableau V. 1* sont listées les conditions opératoires relatives à un essai de broyage type du ciclopirox en deux étapes. La deuxième étape de cette expérience s'est déroulée en 3h et l'évolution de la distribution de la taille des particules est représentée sur la *Figure V. 3*. La courbe de distribution présentée au temps t =0 sur ce graphe correspond à la distribution de taille du produit à la fin de l'étape de pré-broyage, décrite précédemment. Quel que soit le temps au bout duquel a été effectué le prélèvement, nous observons une distribution bimodale, avec un premier pic de forte intensité centré entre 1,7 µm et environ 2 µm et un second pic de faible intensité centré à environ 5,5 µm. On constate que au cours de ces trois heures de fonctionnement, la taille du produit n'a diminué que très légèrement. Elle est passée d'une valeur moyenne de 2 µm au début de l'étape de broyage fin à 1,7 µm après 3 heures de broyage dans les conditions de l'expérience décrites dans le *Tableau V. 1*. Il faut noter que pendant l'étape de pré-broyage, la taille moyenne des particules était passée de 35 µm environ à 2 µm après trente minutes d'opération.

Etape de pré-broyage	Température de consigne du fluide de refroidissement (°C)		10
	Débit de la suspension (l/h)		18
	Vitesse de rotation de l'agitateur (tr/mn)		1500
	Billes	Nature	ZrO_2
		Taille (mm)	1 – 1,6
		Taux de charge (%)	75
	Fente de séparation (mm)		0,3
	Concentration en Ciclopirox (g/100 g de suspension)		20
	Additif	Nature	Tween 80
		Quantité (g/100 g ciclopirox)	10
Etape de broyage fin	Billes	Nature	$ZrO_2(Y_2O_3)$
		Taille (mm)	0,3 – 0,5
		Taux de charge (%)	75
	Fente de séparation (mm)		0,1

Tableau V. 1 : Conditions opératoires lors du broyage en deux étapes du ciclopirox (cas d'une expérience type)

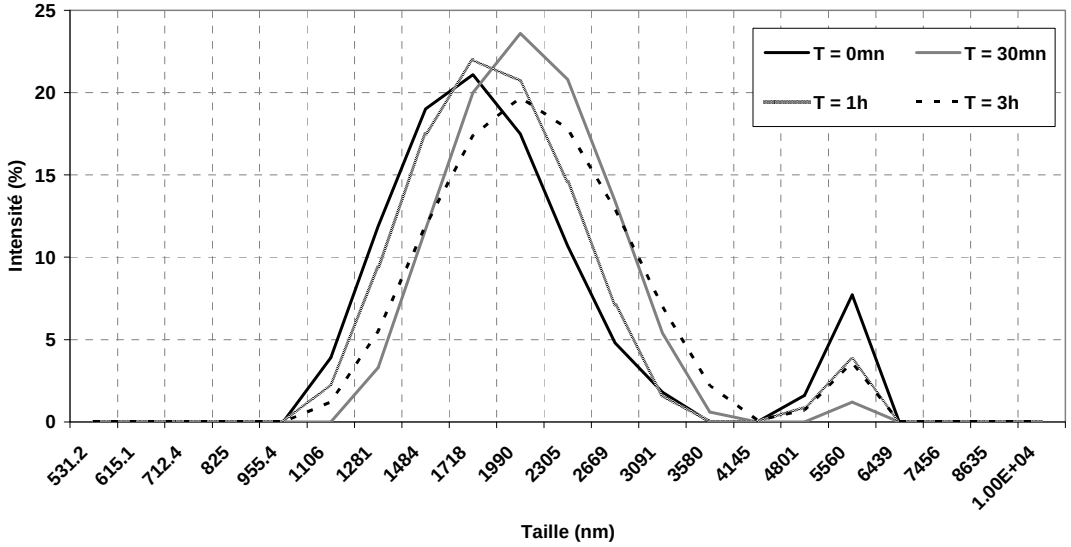


Figure V. 3 : Evolution des distributions granulométriques au cours du temps du ciclopirox (étape de broyage fin) – cas d'une expérience type

Si on analyse les résultats en terme d'efficacité énergétique, on observe sur la *Figure V. 4* (présentant l'évolution de la taille moyenne des fragments pendant l'étape de broyage fin en fonction de l'énergie spécifique apportée au système), que la taille diminue de manière sensible jusqu'à environ $7{,}5\times10^3$ kJ/kg. Au-delà de cet apport énergétique, la taille moyenne des particules n'évolue quasiment plus. Rappelons que dans le cas de la calcite, sous des conditions de broyage similaires (vitesse de rotation, concentration en solide, nature et taille des billes) et pour des énergies spécifiques équivalentes, la taille moyenne des fragments était inférieure à 150 nm.

La structure cristalline des particules de ciclopirox broyées après 2h (de broyage fin) et séchées par lyophilisation, a été observée par microscopie électronique à balayage. La *Figure V. 5* présente deux clichés, l'un correspondant aux particules avant broyage, l'autre aux particules obtenues après 2h d'opération. On constate que les particules après broyage présentent une morphologie relativement simple et homogène par opposition aux particules initiales. En effectuant une analyse qualitative de la taille des particules sur le cliché obtenu après broyage, on trouve une très bonne concordance avec les résultats de l'analyse granulométrique. En effet, les particules de forme légèrement allongées et arrondies aux extrémités ont des tailles approximatives de 1 à 2 µm en largeur et de 1 à 5 µm environ en longueur. Ces dimensions correspondent aux deux populations repérées sur les analyses granulométriques, qui de fait sont assez typiques de courbes de distribution caractéristiques de particules allongées *(Gabas et al., 1994)*. La photographie de la *Figure V. 5b* suggère l'obtention de monocristaux ayant subi une légère érosion en surface.

Ainsi l'évolution de la taille des particules de ciclopirox au cours de la deuxième étape de broyage pourrait s'expliquer par le fait que la taille minimale des particules, correspondant à la taille des monocristaux, serait atteinte.

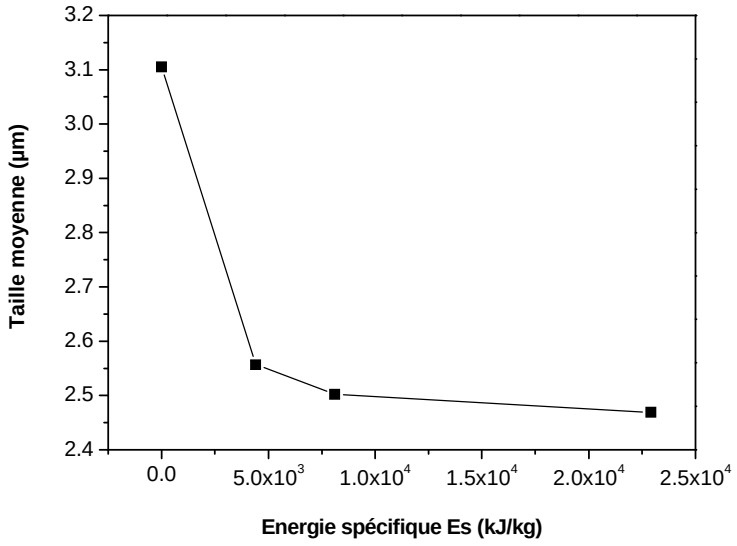
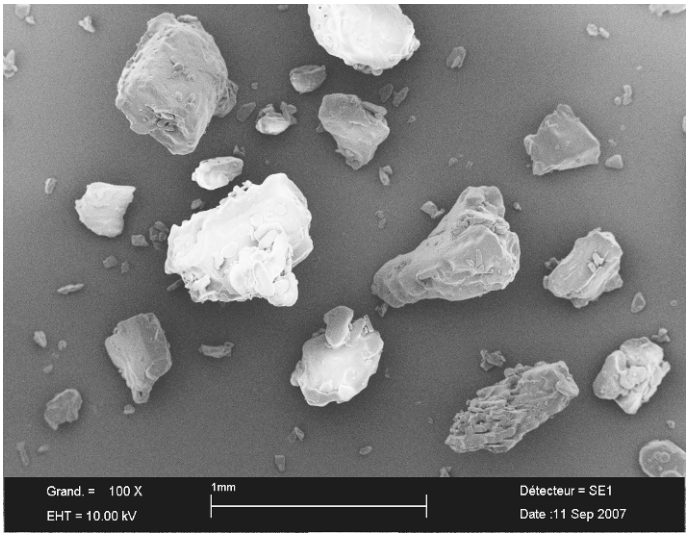
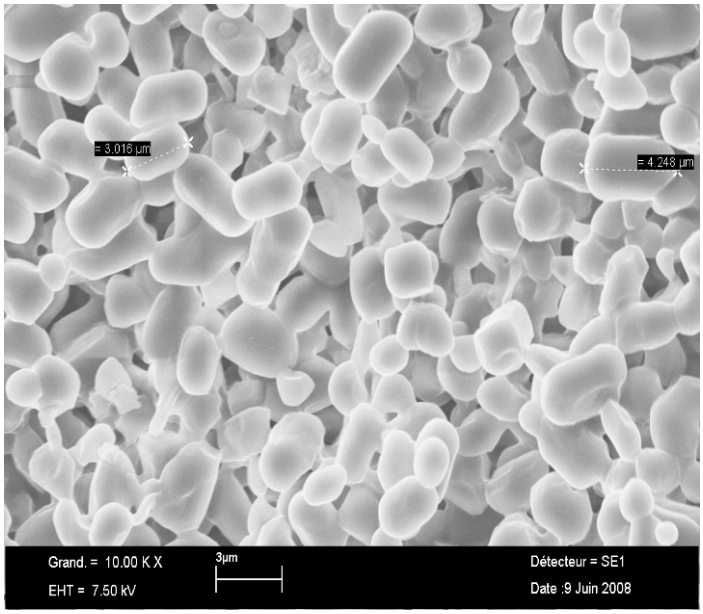


Figure V. 4 : Evolution de la taille moyenne des particules de ciclopirox broyées en fonction de l'énergie spécifique au cours du temps



(a)



(b)

Figure V. 5 : Photo MEB des particules broyées de ciclopirox avant (a) et après 2h de broyage (b)

Le ciclopirox étant un produit disponible en faible quantité, la suite des essais présentés dans ce chapitre portera sur l'ibuprofène qui fait aussi partie de la famille des matériaux peu hydrosolubles.

V.2. Broyage de l'ibuprofène

- **Caractérisation du produit avant broyage et protocole expérimental**

La *Figure V. 6* présente la distribution de taille de la poudre d'ibuprofène dispersée dans l'eau (en présence de lutrol F68). L'ibuprofène présente une distribution granulométrique plutôt monomodale, avec un pic centré à environ 126 µm. Contrairement à la calcite et au ciclopirox, la poudre d'ibuprofène contient initialement des particules plus grosses. Il n'est pas possible de broyer directement une suspension de poudre d'ibuprofène contenant des particules (ou agrégats) de cette taille avec des billes de petite taille car les gros éléments en suspension boucheraient les fentes de la cartouche tamisante en sortie de la chambre de broyage.

De fait, nous avons procédé en deux étapes comme dans le cas du ciclopirox : une première étape de pré-broyage en utilisant des billes de plus grande taille, dont le but est de réduire notablement la dimension des grosses particules ou agrégats présents dans la suspension, et une deuxième étape de broyage fin en utilisant des billes plus petites.

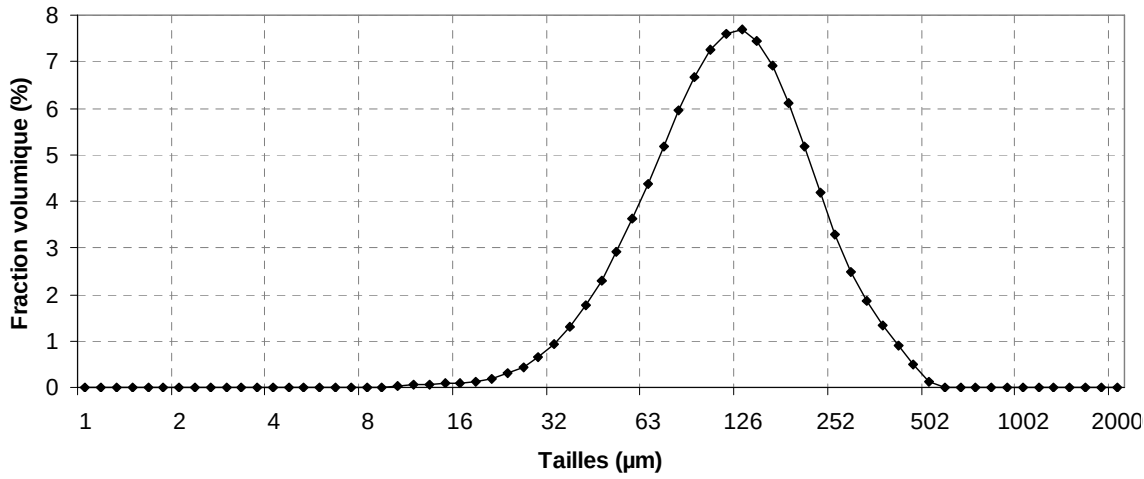


Figure V. 6 : Distribution granulométrique des particules initiales d'ibuprofène

- **Evolution de la distribution de taille de l'ibuprofène au cours d'une opération type**

Nous présentons ici les résultats d'un essai de broyage type de l'ibuprofène 50. Les conditions opératoires relatives à cet essai en deux étapes sont listées dans le *Tableau V. 2*. Toutes les expériences ont été réalisées en présence de lutrol F68. Celui-ci ayant tendance à former de la mousse lorsque la suspension est agitée, un agent anti-mousse (silfoam SE2) est ajouté à la suspension avec une concentration de 1% par rapport à la quantité d'ibuprofène comme lors des essais de sédimentation présentés au chapitre II.

Etape de pré-broyage	Température de consigne du fluide de refroidissement (°C)		10
	Débit de la suspension (l/h)		18
	Vitesse de rotation de l'agitateur (tr/mn)		1500
	Billes	Nature	ZrO_2
		Taille (mm)	1 – 1,6
		Taux de charge (%)	75
	Fente de séparation (mm)		0,3
	Concentration en ibuprofène (g/100 g de suspension)		20
	Additif	Nature	lutrol F68
		Quantité (g/100 g ibuprofène)	5
	Anti-mousse	Nature	silfoam SE2
		Quantité (g/100g ibuprofène)	1
Etape de broyage fin	Billes	Nature	$ZrO_2(Y_2O_3)$
		Taille (mm)	0,3 – 0,5
		Taux de charge (%)	75
	Fente de séparation (mm)		0,1

Tableau V. 2 : Conditions opératoires lors du broyage en deux étapes de l'ibuprofène – cas d'une expérience type

La distribution de taille du produit à l'issue de l'étape de pré-broyage est illustrée sur la *Figure V. 7*. Comme dans le cas du ciclopirox, nous obtenons après trente minutes de traitement, une suspension fluide, homogène. La courbe de distribution granulométrique est bimodale avec un pic principal compris entre 1 et 5 µm et un pic secondaire s'étendant entre 5 et 10 µm maximum. A nouveau, nous notons qu'une durée de 30 minutes de broyage avec les billes de grande taille (1 – 1,6 mm) est suffisante pour abaisser de manière significative la taille moyenne des particules et, de même, limiter l'existence d'agrégats susceptibles de boucher la cartouche tamisante.

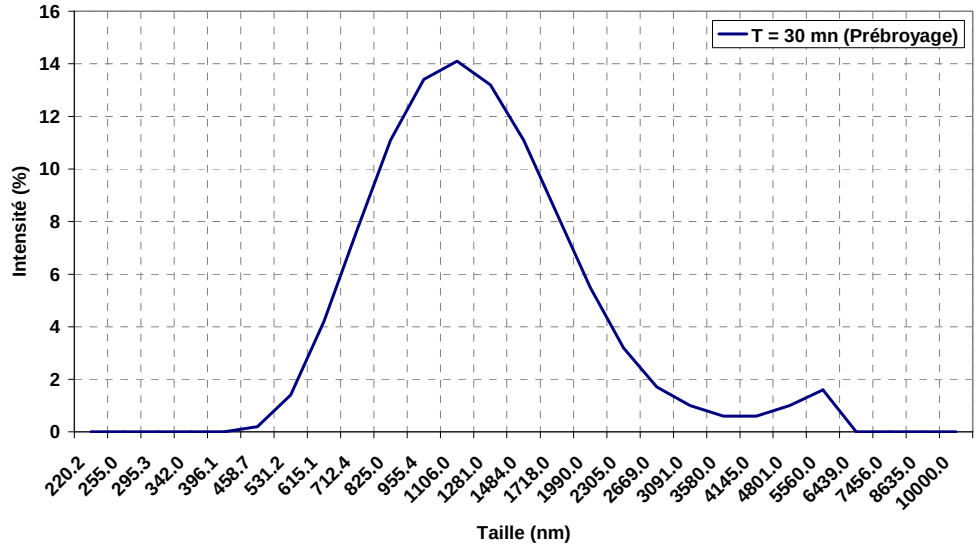


Figure V. 7 : Distribution granulométrique de l'ibuprofène après l'étape de prébroyage

La *Figure V. 8* présente l'évolution de la distribution de taille des particules d'ibuprofène lors de l'étape de broyage fin. Contrairement aux expériences réalisées avec le ciclopirox, le traitement des suspensions d'ibuprofène s'est révélé plus délicat. Les expériences de broyage fin ont dû être interrompues après deux heures de fonctionnement du broyeur en recirculation en raison d'une montée en pression dans la chambre de broyage. Nous discutons toutefois ci-dessous les résultats des analyses pratiquées sur des échantillons prélevés pendant ces deux heures de traitement.

Les distributions granulométriques présentées sur la *Figure V. 8* sont bimodales pour toutes les suspensions analysées. Elles présentent un pic de faible intensité centré à environ 5,5 µm et un pic de forte intensité initialement autour de 1,2 µm (temps de l'étape de broyage fin = 0) qui glisse lentement vers des tailles plus faibles (0,825 µm à t = 2h). Comme nous l'avons vu précédemment dans le cas du ciclopirox, la diminution de la taille des particules est assez rapide pendant les premières minutes du procédé, mais elle évolue plus lentement ensuite. L'évolution de la taille des particules pendant l'étape de broyage fin et la forme de la distribution obtenue après plusieurs heures étant identiques avec les deux actifs organiques, nous avons cherché à analyser la morphologie des particules d'ibuprofène broyées.
Une photographie de particules d'ibuprofène après broyage, observées sous microscopie électronique à balayage, est présentée sur la *Figure V. 9*. Contrairement au ciclopirox, les particules d'ibuprofène après broyage présentent des formes quelconques. La population de particules est très polydisperses tant du point de vue taille que du point de vue forme.

On observe la présence de quelques monocristaux de quelques microns de longueur. La plupart des particules ont des formes diverses, caractéristiques de fragments. La gamme de taille s'étend de quelques dizaines de microns à quelques centaines de nanomètres. Dans ces conditions, il est difficile de conclure sur le fait d'avoir ou non atteint une taille minimale de particules par fragmentation après heures d'opération de broyage.

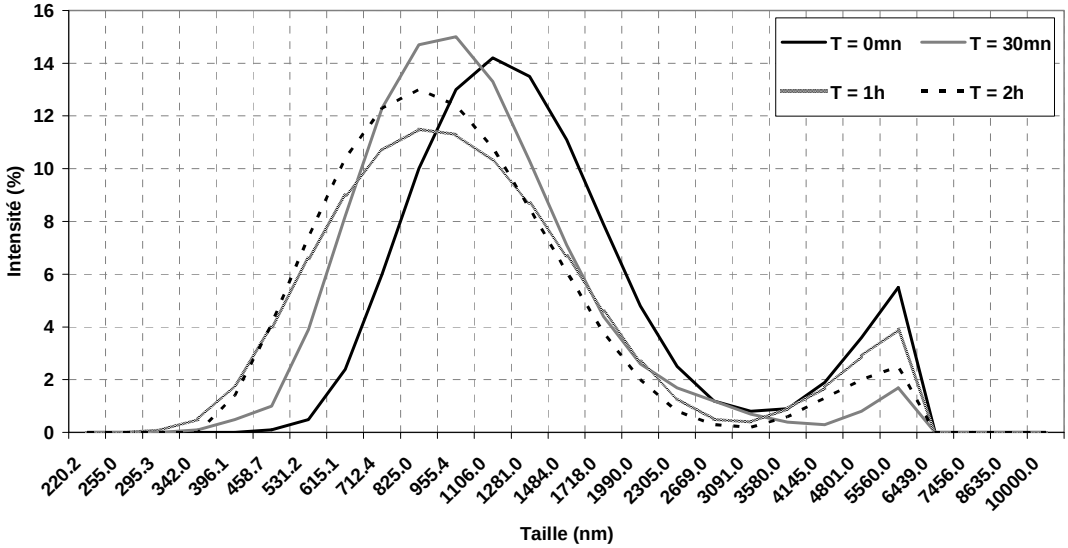


Figure V. 8: Evolution des distributions granulométriques de l'ibuprofène au cours du temps – cas d'une expérience type

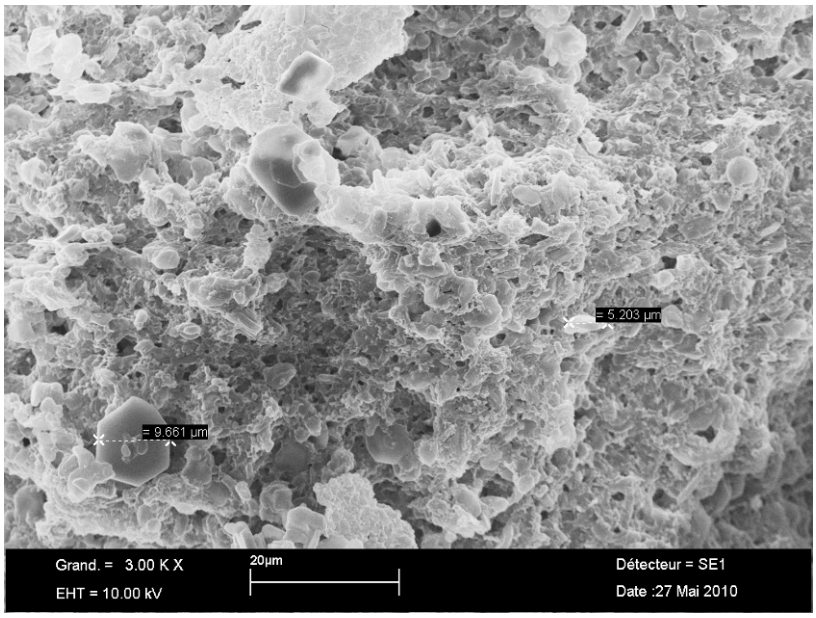


Figure V. 9 : Photo MEB des particules broyées d'ibuprofène après 6h de broyage

La difficulté de broyage de l'ibuprofène est plus certainement liée aux propriétés mécaniques du matériau. En effet comme nous l'avons mentionné dans le chapitre bibliographique, l'un des paramètres importants influençant le résultat d'un procédé de broyage est la nature du produit à broyer et son comportement lors du processus de fragmentation qui s'expriment au travers de ses propriétés mécaniques. Pour confirmer cette hypothèse, il pourrait être intéressant d'analyser de manière comparative les propriétés mécaniques de l'ibuprofène, du ciclopirox et de la calcite. Des tentatives de mesures de ces propriétés via des tests de nanoindentation ont été faites sur les poudres brutes au Laboratoire de Tribologie et Dynamique des Systèmes de l'Ecole Centrale de Lyon. Mais, la structure très imparfaite des cristaux d'ibuprofène et de ciclopirox, leur hétérogénéité en surface et leur comportement lors des tests n'ont pas permis d'obtenir des valeurs répétables. Les données de la littérature relatives à des tests d'indentation réalisés sur des cristaux d'ibuprofène *(Xiaoping, 2008)*, indiquent que ces cristaux sont souples et fragiles. Toutefois, le diamètre critique caractéristique de la transition comportement fragile/ductile de l'ibuprofène est d'environ 850 µm d'après *Larson et Kristensen (2000)*. Cela voudrait dire que l'ibuprofène a un comportement fragile jusqu'à une certaine taille, en deçà de laquelle la fragmentation des cristaux d'ibuprofène deviendrait plus difficile.

- **Influence des paramètres opératoires sur le broyage de l'ibuprofène**

Comme dans le cas de la calcite, nous avons analysé l'influence de deux paramètres importants sur les résultats de l'opération de broyage : la vitesse de rotation et la concentration en solide. L'influence de la vitesse d'agitation a été étudiée en réalisant des expériences à deux vitesses de rotation de l'agitateur (1500 tr/mn et 2000 tr/mn). Les autres conditions opératoires ont été maintenues constantes comme indiquées dans le *Tableau V. 2*. Une deuxième série d'expériences a été réalisée en fixant la vitesse de rotation à 1500 tr/min et en imposant des concentrations en solide variables (c_m = 0,05 ; c_m = 0,3). Pour ces différents essais, nous avons travaillé à température ambiante, en évitant un échauffement trop important de la suspension au cours du procédé. Pour compenser l'augmentation de température due au processus de fragmentation, la chambre de broyage est refroidie via sa double enveloppe par un mélange d'eau et de glycol, provenant d'un bain thermostaté dans lequel la température de consigne est fixée à 15°C. Ainsi, au cours des essais de broyage, la température des suspensions, portée initialement à température ambiante (T = 25°C), n'excède jamais 38°C.

La *Figure V. 10* montre l'évolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage sous deux conditions de vitesses de rotation différentes *(Figure V. 10a)* et sous des conditions de concentration en solide différentes *(Figure V. 10b).*

Sur toutes les courbes, nous observons une cinétique rapide de diminution de la taille moyenne des particules pendant les premières heures du procédé, puis une cinétique moins rapide ensuite.

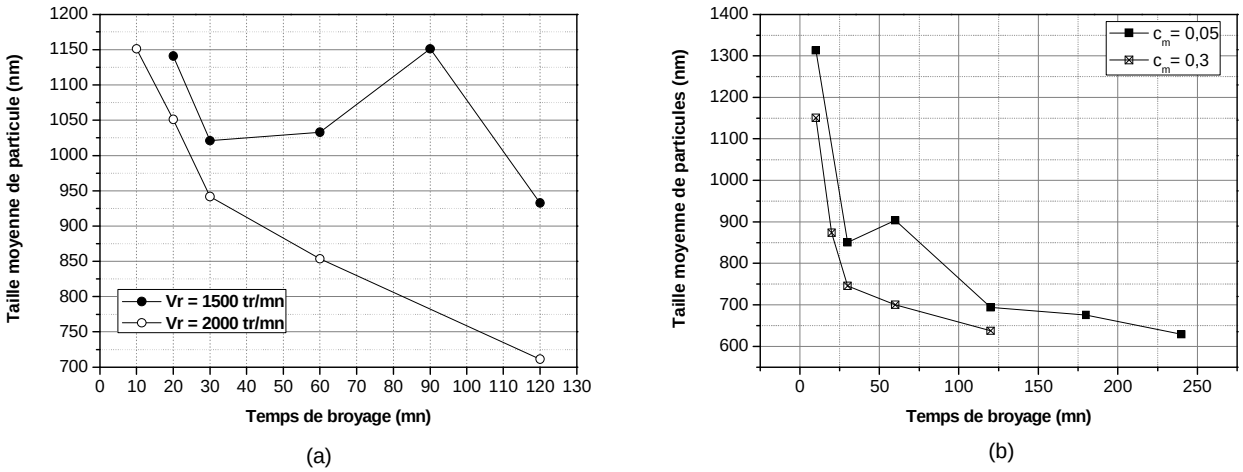


Figure V. 10 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction du temps de broyage pour différentes vitesses de rotation (a) et différentes concentrations en solide (b)

Le tracé de l'évolution de la taille moyenne des particules en fonction de l'énergie spécifique, nous permet d'analyser les résultats de l'opération de broyage en terme d'efficacité énergétique. L'influence de la vitesse de rotation est illustrée sur la *Figure V. 11a* et l'influence de la concentration en solide sur la *Figure V. 11b.* Nous observons que la vitesse de rotation de l'agitateur a une grande influence sur le résultat. Une vitesse de rotation élevée permet d'obtenir des fragments plus fins qu'une vitesse de rotation plus faible pour une dépense énergétique donnée. Compte tenu de la forme des courbes et en extrapolant celles ci pour des énergies spécifiques beaucoup plus importantes, il n'est même pas sûr que des finesses du même ordre auraient pu être obtenues avec la vitesse de 1500 tr/min.

La concentration en solide de la suspension influence également beaucoup l'efficacité du procédé. On observe dans tous les cas une diminution de la taille moyenne des particules avec l'augmentation de l'énergie spécifique. Cependant, pour une concentration massique de 30% (c_m = 0,3), on obtient des fragments de particules de taille d'environ 700 nm avec une énergie spécifique 7 fois inférieure à celle nécessaire pour produire des particules de même

taille à une concentration massique de 5% (c_m = 0,05). Il a fallu ainsi fournir 10^3 kJ/kg pour une concentration massique de 30% au lieu de 7×10^3 kJ/kg pour une concentration de 5%. Lorsqu'on réduit la concentration en solide de la suspension, de plus grandes quantités d'énergie sont nécessaires pour obtenir les mêmes résultats. Ce résultat est en accord avec les observations de *Stenger et al. (2005b)* dans le cas du broyage de corindon.

Selon ces auteurs, avec l'augmentation de la concentration en solide, de plus fines particules (et un produit de taille moyenne plus faible) sont obtenues pour la même dépense énergétique car on favorise la capture de plus de particules lors des contacts entre les billes.

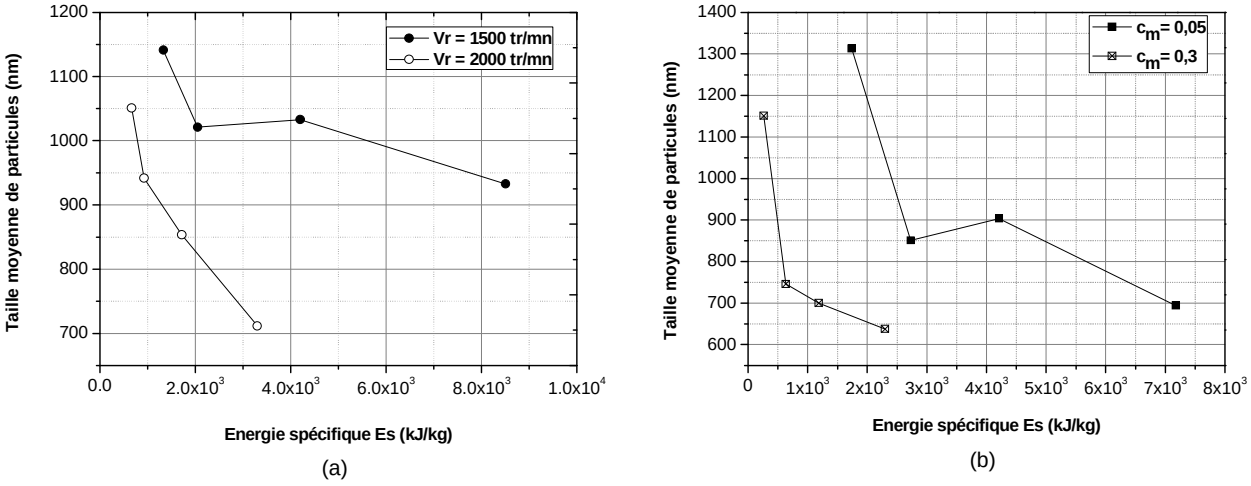


Figure V. 11 : Evolution de la taille moyenne des particules en fonction de l'énergie spécifique pour différentes vitesses de rotation (a) et concentrations en solide (b)

La *Figure V. 12* montre les résultats comparatifs des expériences réalisées, d'une part sur la calcite et d'autre part sur l'ibuprofène. Nous pouvons constater que toutes les courbes ont la même tendance. Il y a une décroissance de la taille moyenne des particules au cours du temps de broyage, c'est-à-dire en augmentant l'énergie spécifique apportée au système. Cependant, pour une énergie spécifique donnée, de plus fines particules sont obtenues avec la calcite et ce résultat reste vrai quelle que soient les conditions opératoires. Ainsi, pour une même vitesse de rotation de l'agitateur (1500 tr/mn) et pour une énergie spécifique de $7{,}5\times10^3$ kJ/kg, la taille moyenne des particules d'ibuprofène est de 950 nm tandis qu'elle est d'environ 200 nm pour la calcite *(Figure V. 12a)*. De même, pour des concentrations identiques en solide (c_m = 0,3), et pour une énergie spécifique de 5×10^3 kJ/kg, on atteint des tailles de particules de 850 nm pour l'ibuprofène et d'environ 400 nm pour la calcite. La diminution de la taille moyenne

des particules est ainsi beaucoup plus rapide dans le cas du broyage de la calcite et beaucoup plus facile à réaliser que dans le cas de l'ibuprofène.
L'influence de la vitesse de rotation sur le résultat de l'opération est dans ce sens assez remarquable. Alors que ce paramètre a peu d'influence dans le cas du broyage de la calcite, une valeur trop faible dans le cas de l'ibuprofène peut se traduire par une non réduction de la taille.

Cette différence de comportement lors du broyage fin est certainement liée aux propriétés mécaniques des matériaux traités, comme nous l'avons évoqué précédemment. Rappelons que la calcite est un matériau relativement fragile avec une dureté de 3 sur l'échelle de Mohs, tandis que l'ibuprofène présente plutôt un comportement ductile (*Lena Nanoceutics, 2008*) ; ce qui ne facilite pas sa fragmentation en de très fines particules.

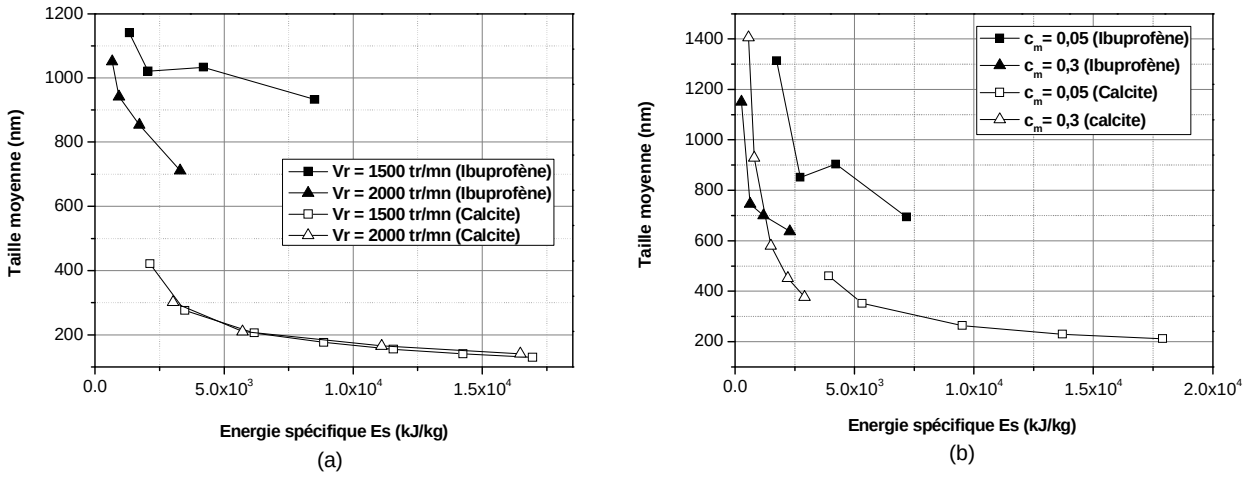


Figure V. 12 : Comparaison des résultats pour les expériences réalisées avec la calcite (produit de référence) et l'ibuprofène

- **Etude de la stabilité des suspensions broyées**

Comme dans le cas de la calcite nous avons cherché à caractériser les propriétés des suspensions d'ibuprofène broyées.

La *Figure V. 13* présente l'évolution du potentiel zêta de l'ibuprofène en fonction du temps de broyage pour les différents essais réalisés. Le potentiel zêta des différentes suspensions broyées s'échelonne entre -10 et -25 mV. Ces valeurs sont légèrement inférieures (en valeur absolue) à celles que nous avions relevées pour la calcite ; ce qui devrait traduire une moins bonne stabilité des suspensions d'ibuprofène. Néanmoins, pour une opération de broyage réalisée sous des conditions de fonctionnement données, les valeurs du potentiel zêta restent sensiblement constantes au cours du temps et donc on peut en conclure que la stabilité des suspensions ne se dégrade pas au cours de l'opération. Ce résultat est d'ailleurs conforté par le fait que nous n'avons pas observé de re-agrégation des fragments produits au cours du procédé de broyage lors des analyses granulométriques, ni sur les échantillons recueillis en fin d'opération.

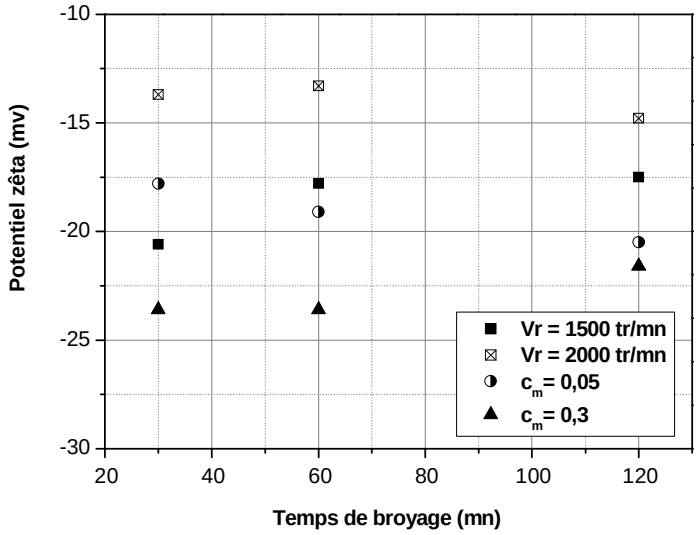


Figure V. 13 : Evolution du potentiel zêta en fonction du temps de broyage pour les différents essais réalisés sur l'ibuprofène

- **Analyse thermogravimétrique**

Comme nous l'avons rappelé dans le chapitre bibliographique, pendant les traitements mécaniques prolongés des matériaux, les conditions de température et de pression très élevées peuvent altérer les propriétés superficielles et structurales des produits. Les produits organiques sont particulièrement sensibles à ces conditions. Nous avons réalisé des analyses gravimétriques des différentes suspensions avant et après broyage afin de voir si des changements survenaient lors du procédé.

Afin d'observer d'éventuelles transitions de phases de l'ibuprofène au cours du procédé de broyage, nous avons analysé différents échantillons par DSC (Differential Scanning Calorimetry) à l'aide du calorimètre différentiel Q2000 V23 de *TA Instruments*. Pour ce faire chaque échantillon est mis dans une cuvette placée dans le calorimètre avec une vitesse de chauffe de 10°C/mn sous une atmosphère de nitrogène.

La *Figure V. 14* présente les résultats des analyses par DSC réalisées sur différentes suspensions avant et après broyage ainsi que sur la poudre brute. Les échantillons de produit sous forme de suspensions ont été préalablement séchés par lyophilisation avant l'analyse. On peut relever le même pic caractéristique du point de fusion de l'ibuprofène (75 °C environ) pour toutes les suspensions analysées. Ainsi, les analyses effectuées sur la poudre brute ou sur la poudre mise en suspension dans l'eau, puis séchée par lyophilisation sont identiques. La procédure de mise en suspension et de séchage appliquée n'a aucune incidence sur l'analyse par DSC.

De plus, les spectres obtenus pour la suspension non broyée, préparée par dispersion dans de l'eau en présence de lutrol, et les suspensions broyées pendant 2 ou 6 heures sont également identiques. Par rapport aux analyses effectuées sur la poudre brute, avec ou sans mise en dispersion préalable dans l'eau, nous notons l'apparition d'un pic supplémentaire, autour de 40°C. La température de fusion du lutrol est de 52°C environ. Néanmoins, nous supposons que ce petit pic apparaissant sur les analyses est dû à la présence du lutrol dans les échantillons. En définitive, nous pouvons conclure que les cristaux d'ibuprofène ne subissent pas de transformation polymorphique lors du procédé de broyage.

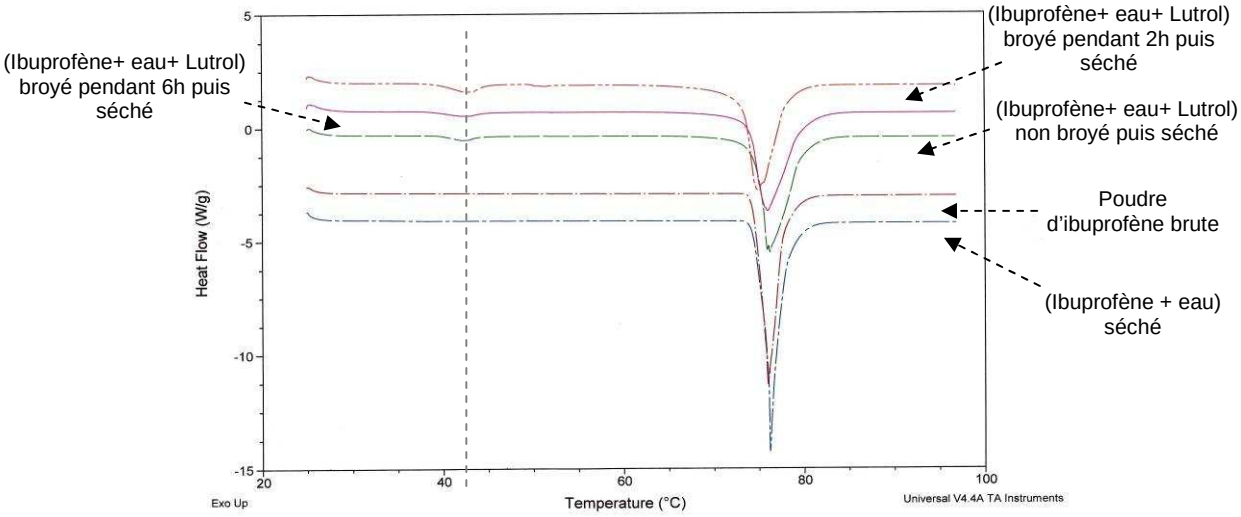


Figure V. 14 : Courbes DSC des différentes suspensions d'ibuprofène

V.3. Influence de la température sur le broyage de l'ibuprofène

La température apparaît souvent comme un paramètre secondaire concernant son influence sur le résultat d'une opération de broyage fin ou de nanobroyage. A notre connaissance, il n'existe aucune étude de la bibliographie relative au broyage de minéraux ou de céramiques dans des broyeurs à billes agités qui ait été focalisée sur l'étude de ce paramètre. Généralement, on cherche à compenser l'augmentation de température induite par le processus de fragmentation en refroidissant la chambre de broyage à l'aide d'un fluide frigorifique circulant dans la double enveloppe et éventuellement, pour les plus grosses unités, au niveau de l'arbre d'agitation. Concernant le broyage de produits organiques, des études menées actuellement au Royaume-Uni visent à analyser le rôle de ce paramètre sur le résultat du broyage (*Ding et al. 2009*). Compte tenu des difficultés que nous avons rencontrées lors des expériences relatives à l'ibuprofène qui ont dû être stoppées après deux heures de fonctionnement, nous avons cherché à analyser l'effet d'une température plus élevée que lors des essais précédents sur le résultat de l'opération.

Cette partie sera donc consacrée à des expériences de broyage réalisées dans les mêmes conditions que celles précitées dans la section II, à la seule différence que la cuve agitée est mise sous une température relativement élevée par recirculation d'eau chaude dans la double enveloppe. La *Figure V. 15* montre le schéma de l'installation pour ces expériences. La suspension est mise dans un premier temps sous agitation pendant 45 minutes à une

température de 35°C. Le fluide circulant dans la double enveloppe (eau de robinet) de la chambre de broyage est fixé à 30°C pour homogénéiser la température dans le système.

Les expériences ont été réalisées à des températures élevées afin d'examiner l'influence de la température sur le procédé de broyage et la qualité des produits obtenues. Le *Tableau V. 3* présente les conditions de ces expériences. L'évolution de taille des suspensions d'ibuprofène broyées présente, comme dans le cas du broyage effectué à température ambiante, deux pics caractéristiques (*Figure V. 16*) : l'un de forte intensité centré entre 955,4 nm après 1h de procédé et 825 nm après 5h de procédé, et l'autre de faible intensité, centré à 5,5 µm. On n'assiste pas à un changement dans l'évolution granulométrique comparé aux essais réalisés à température ambiante (*Figure V. 8*). Cependant, on arrive à réaliser des essais sur une plus longue durée (au moins 6h) sans être confronté au problème d'obturation des fentes de séparation. Cela s'explique par une bonne fluidité de la suspension lorsque le broyage est réalisé à température élevée.

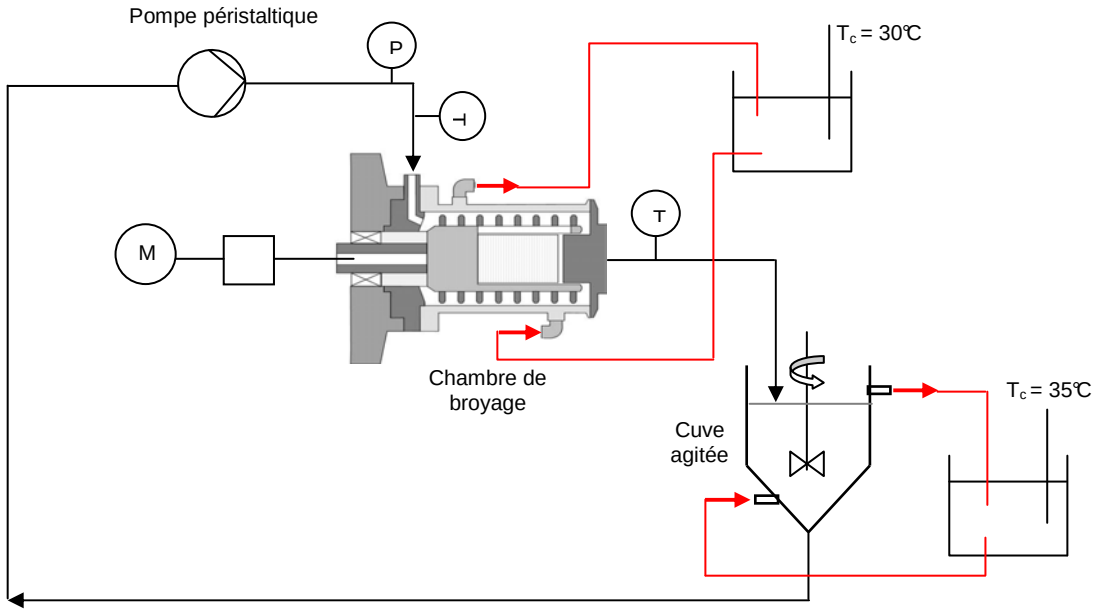


Figure V. 15 : Schéma d'installation

Température de consigne du fluide circulant dans la chambre de broyage (°C)			30
Température de consigne du fluide de chauffe (°C) de la cuve agitée			35
Etape de pré-broyage	Débit de la suspension (l/h)		18
	Vitesse de rotation de l'agitateur (tr/mn)		1500
	Billes	Nature	ZrO_2
		Taille (mm)	1 – 1,6
		Taux de charge (%)	75
	Fente de séparation (mm)		0,3
	Concentration en ibuprofène (g/100 g de suspension)		20
	Additif	Nature	Lutrol F68
		Quantité (g/100 g ibuprofène)	5
Etape de broyage fin	Billes	Nature	$ZrO_2(Y_2O_3)$
		Taille (mm)	0,3 – 0,5
		Taux de charge (%)	75
	Fente de séparation (mm)		0,1

Tableau V. 3 : Conditions opératoires lors du broyage en deux étapes à température élevée de l'ibuprofène – cas d'une expérience type

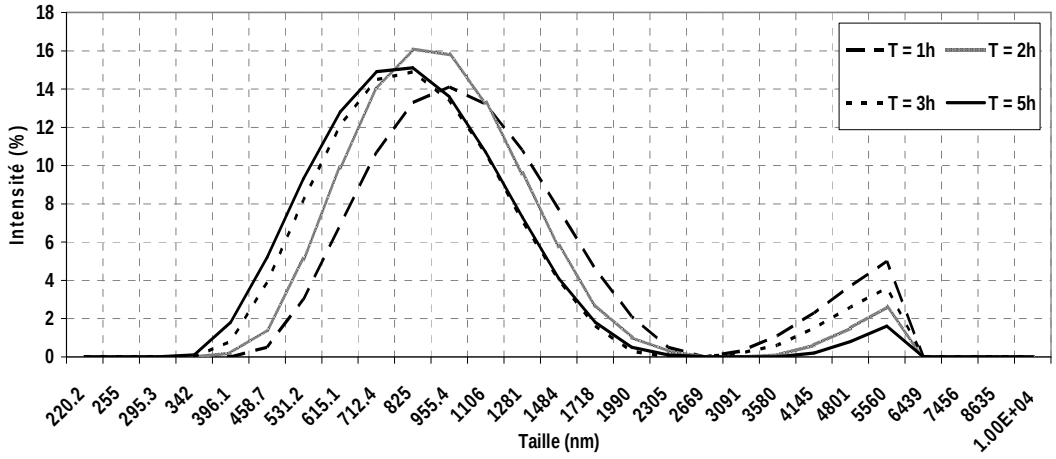


Figure V. 16 : Evolution des distributions granulométriques des suspensions broyées d'ibuprofène à température élevée – cas d'une expérience type

- **Influence de la vitesse de rotation de l'agitateur lors du broyage à température élevée**

Pour étudier l'influence de la vitesse de rotation sur la taille des particules, nous avons réalisé des expériences à différentes vitesses de rotation de l'agitateur (2000tr/mn ; 2500 tr/mn ; et 3000 tr/mn). La concentration en solide des suspensions est fixée à 20% (c_m = 0.2). Sur la *Figure V. 17,* on peut voir l'évolution de la taille moyenne des particules de suspensions d'ibuprofène broyées à différentes vitesses de rotation de l'agitateur. La tendance relevée est celle attendue : l'augmentation de la vitesse de rotation de l'agitateur favorise la diminution

de la taille moyenne des particules lors du procédé de broyage. Néanmoins, on peut constater qu'après 5h de broyage, il y a une re-augmentation de la taille des particules et celle-ci est d'autant plus importante que la vitesse de rotation est élevée. Cela pourrait s'expliquer par un phénomène d'agrégation dû au phénomène d'attraction interparticulaire qui apparaît lorsque des particules de faibles tailles sont présentes.

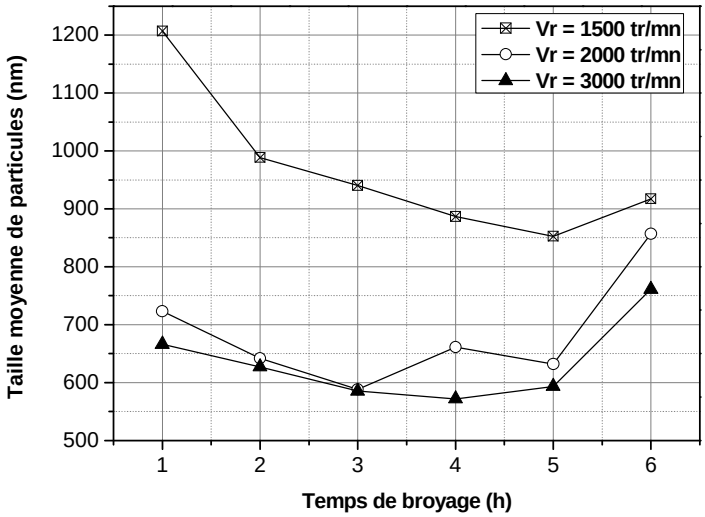


Figure V. 17 : Evolution de la taille moyenne des particules d'ibuprofène au cours du temps pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur – broyage à température élevée

En terme d'énergie spécifique, l'évolution de la taille moyenne des particules est présentée sur la *Figure V. 18*. Nous observons une cinétique rapide de fragmentation pour les vitesses de rotation élevées. Cela soutient de toute évidence les résultats discutés plus haut sur l'influence de la vitesse de rotation de l'agitateur sur la cinétique de fragmentation. Pour chaque vitesse de rotation, l'évolution de la taille moyenne des particules présente une valeur minimale. L'influence de la vitesse de rotation est assez significative et des particules sensiblement plus fines sont obtenues avec la vitesse la plus élevée. La température n'influe pas sur la tendance de la cinétique de fragmentation en fonction de la vitesse de rotation de l'agitateur.

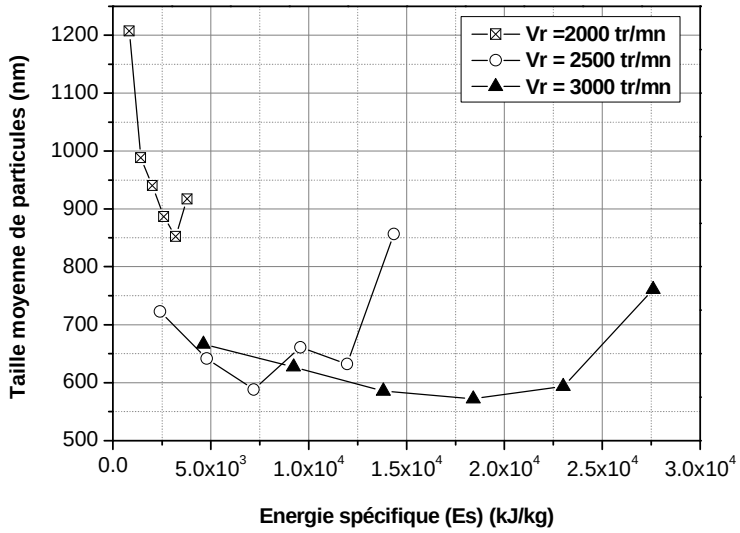


Figure V. 18 : Evolution de la taille moyenne des particules d'ibuprofène en fonction de l'énergie spécifique pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur

V.4. Influence de la température sur les propriétés des suspensions d'ibuprofène broyées

Pour comprendre le comportement des suspensions vis-à-vis de la température, il faut considérer trois points essentiels. Premièrement, l'effet de la température sur la viscosité du solvant (eau + additif dans notre cas) s'exprime par une relation suivant la loi d'Arrhenius (*Rangarajan et al., 2000*) :

$$\eta_0 = Ae^{-B/T}$$

Equation V. 1

où A et B sont des constantes et T la température.

De plus, les propriétés rhéologiques des suspensions dépendent du degré d'agglomération comme résultat de l'équilibre dynamique entre les forces hydrodynamiques et les forces d'interactions entre les particules. Selon *Sen et al. (2004*), la force hydrodynamique maximale entre deux sphères qui se touchent peut être décrite par :

$$F_H = 6{,}12\pi\eta_0 R_e{}^2\dot{\gamma}$$

Equation V. 2

Avec, η_0 est la viscosité du solvant, R_e rayon d'écoulement et $\dot{\gamma}$ le gradient de cisaillement.

Enfin, il existe des différences de pression osmotique entre toute la masse de la solution et les espaces entre les particules (*Lewis et Ogden, 1995*). La pression osmotique est directement proportionnelle à la température :

$$\Pi = c_m RT$$

Equation V. 3

où c_m est la concentration de la solution, R la constante des gaz parfaits et T la température.

L'interaction de tous les facteurs ci-dessus dicte le comportement rhéologique des suspensions en fonction de la température.

La température est donc un paramètre fondamental pour déterminer la qualité des produits obtenus par broyage en voie humide. Pour un système donné, le changement de température conduit à :

- une augmentation de l'agitation thermique *(Lyklema, 1991)* ;
- un déplacement de l'équilibre acide base entre la surface d'une particule et le milieu environnant *(Stumm, 1992)* ;
- un changement des propriétés diélectriques du milieu *(Lange, 1999)*.

Tous ces changements ont d'énormes effets sur les forces d'interactions entre les particules de la suspension et donc sur leur stabilité. De plus, la température est également l'un des facteurs importants qui affecte les propriétés rhéologiques des suspensions électro-stériquement stabilisées.

De fait, nous avons cherché à analyser l'influence de la température sur la stabilité et les propriétés rhéologiques des suspensions d'ibuprofène broyées en présence de lutrol.

- **Influence de la température sur la stabilité des suspensions broyées**

Plusieurs facteurs peuvent affecter la stabilité d'une suspension, tels que la fraction volumique en solide, la concentration ionique et la valeur de pH, la nature et la quantité d'agent dispersant etc. Tous ces paramètres auront des effets concurrentiels sur les interactions entre particules avec l'augmentation de la température, et un changement global de la stabilité résultera d'un équilibre entre ces éléments.

Pour étudier l'influence de la température sur la stabilité des suspensions d'ibuprofène broyées, nous avons analysé les échantillons prélevés au Zetasizer Nano ZS pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur. La *Figure V. 19* illustre l'évolution du potentiel zêta des suspensions d'ibuprofène broyées au cours du procédé pour différentes conditions de vitesses de rotation. Malgré une certaine dispersion des résultats, on ne note pas de tendance particulière au cours du temps, et pour toutes les suspensions analysées, le potentiel zêta fluctue entre -15,5 mV et -19,5 mV. Comme dans le cas du broyage à température ambiante, on ne peut pas affirmer que les suspensions d'ibuprofène broyées sont parfaitement stables. On constate que la valeur du potentiel zêta la plus faible (en valeur absolue : – 15 mV) est obtenue à la fin de l'essai dans le cas de la suspension broyée à une vitesse de rotation de 3000 tr/mn. Toutefois, il est délicat de conclure à une aggravation de l'instabilité de la suspension broyée sur ce seul élément.

Nous savons par ailleurs que l'instabilité à haute température des suspensions est fortement liée à l'adsorption du dispersant sur les particules broyées (*Guo et al., 1997*). En effet l'adsorption est favorisée par l'augmentation de la température, ainsi la limite de saturation de l'adsorption augmente et une quantité supplémentaire d'additif est nécessaire pour atteindre un nouvel équilibre d'adsorption. Si la concentration initiale en additif est relativement faible, la quantité d'additif serait alors insuffisante pour satisfaire l'augmentation de l'adsorption avec la température. Par conséquent, la transition de l'adsorption de l'état saturé à l'état insaturé a lieu et il peut se produire alors un phénomène d'agrégation.

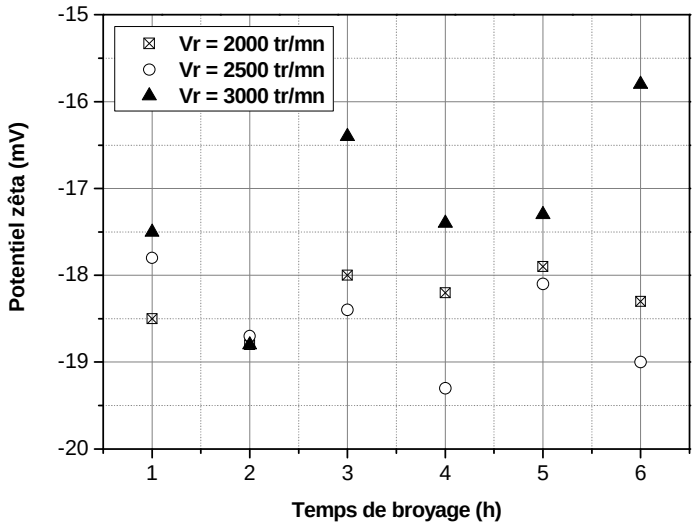


Figure V. 19 : Evolution du potentiel zêta au cours du temps pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur

Un autre paramètre très important pour la stabilité des suspensions est le pH. Sur la *Figure V. 20* on peut voir que le pH des suspensions d'ibuprofène broyées est d'autant plus faible que la vitesse de rotation de l'agitateur est élevée. Or, une vitesse de rotation élevée implique une augmentation relative de la température (*Figure V. 21*). Ainsi, le pH des suspensions broyées diminue avec l'augmentation de la température. Les suspensions restent toutes néanmoins des solutions acides avec un pH qui varie entre 4,9 et 5,3 selon les conditions opératoires.

La température joue ainsi un rôle très important sur les interactions entre les dispersants et les particules contenues dans les suspensions broyées. Il serait nécessaire de recourir à des analyses plus approfondies pour dégager les mécanismes d'adsorption de l'additif sur les particules d'ibuprofène et comprendre l'influence de la température sur ce processus. Des mesures complémentaires de stabilité, notamment après des temps de stockage plus importants seraient également nécessaires pour s'assurer de la bonne stabilité des suspensions d'ibuprofène broyées.

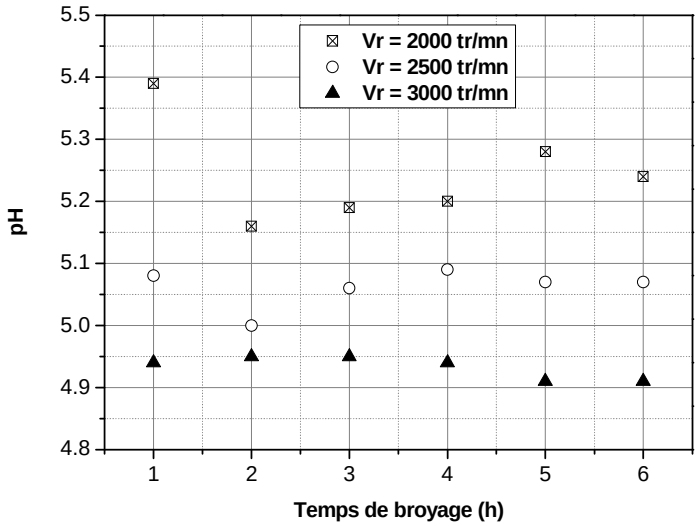


Figure V. 20 : Variation du pH des suspensions d'ibuprofène broyées pour différentes vitesses de rotation au cours du temps

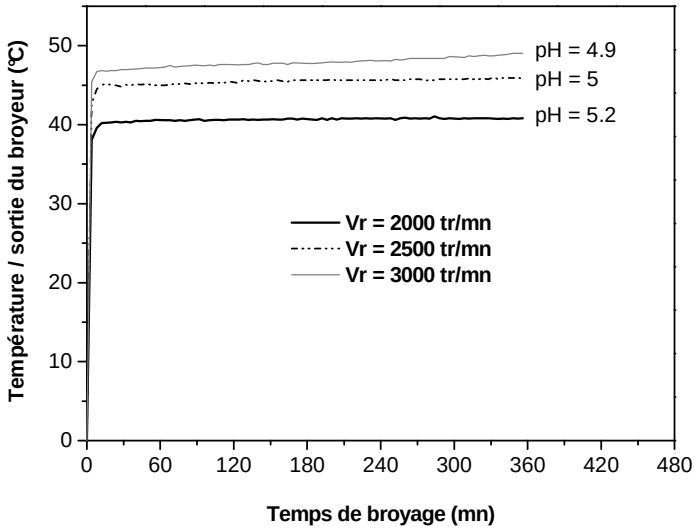


Figure V. 21 : Courbes de variation de la température des suspensions à la sortie du broyeur pour différentes vitesses de rotation

- **Influence de la température sur le comportement rhéologique des suspensions**

La température représente un paramètre fondamental lors du procédé de broyage vis-à-vis de la qualité des produits formulés, notamment, comme nous l'avons suspecté ci-dessus, sur la stabilité chimique des matériaux, mais également sur les propriétés rhéologiques des suspensions formulées, lesquelles peuvent avoir des conséquences importantes sur le procédé

de broyage lui-même et sur les étapes de formulation ou de traitement ultérieures. Pour étudier l'influence de la température sur le comportement rhéologique des suspensions d'ibuprofène broyées, nous avons analysé le comportement rhéologique d'échantillons recueillis pendant les expériences de broyage et en fin d'opération.

Pour ces analyses, nous avons procédé à un pré-cisaillement de 3 minutes environ, avec un gradient de cisaillement de 0,1 s^{-1} à 1000 s^{-1}. Le même échantillon subit ensuite un cisaillement normal de 1000 s^{-1} à 0,1 s^{-1}.

La *Figure V. 22* présente les rhéogrammes des différentes suspensions d'ibuprofène broyées dans les conditions où la cuve agitée est maintenue à 35°C (v_r= 2000 tr/mn et 2500 tr/mn), et pour un essai réalisé à température ambiante (v_r = 1500 tr/mn). Sur cette figure on peut voir que la contrainte de cisaillement croit linéairement avec le gradient de cisaillement. Et pour une plage de gradient comprise entre 50 s^{-1} et 700 s^{-1}, les contraintes croissent avec le temps de broyage pour toutes les suspensions broyées puis tendent à des valeurs identiques au-delà de cette plage (> 700 s^{-1}). Cette tendance est plus marquée dans le cas des suspensions obtenues à une vitesse de rotation de l'agitateur de 2500 tr/mn (*Figure V. 22b*), où la contrainte varie entre 0,2 Pa et 1,2 Pa entre le début et la fin du processus de broyage pour un gradient de cisaillement de 50 s^{-1}. Cet écart est d'autant plus grand que le gradient de cisaillement augmente (50 s^{-1}< $\dot{\gamma}$ <700 s^{-1}). Ainsi pour $\dot{\gamma}$ = 700 s^{-1} l'écart entre le début et la fin du broyage est de 1,5 Pa environ. Lorsqu'on compare les rhéogrammes des suspensions obtenues après 4h de broyage (*Figure V. 23*) nous constatons un comportement identique pour toutes les suspensions. Cependant, pour la vitesse de rotation la plus élevée de l'agitateur dans ce cas (v_r = 2500 tr/mn), la contrainte mesurée est plus importante.

Pour mieux expliquer le comportement rhéologique des suspensions broyées nous nous sommes intéressés aux évolutions de viscosité des différentes suspensions broyées au cours du temps. Nous notons sur la *Figure V. 24* différents comportements rhéologiques selon les conditions de production des suspensions d'ibuprofène.

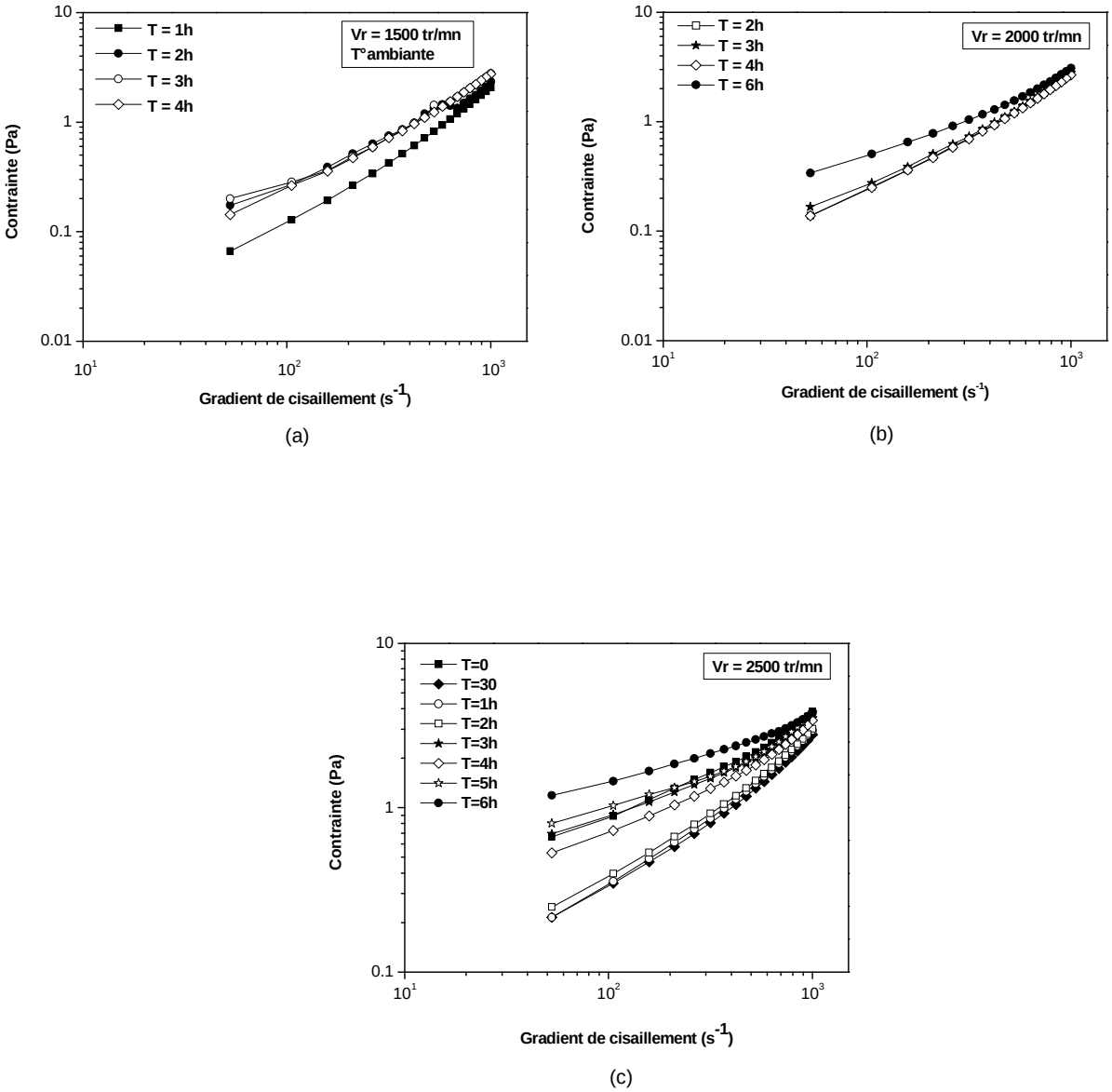


Figure V. 22 : Rhéogrammes des suspensions d'ibuprofène broyées à différentes vitesses de rotation, 1500 tr/mn à T ambiante (a), 2000 tr/mn (b), 2500 tr/mn (c) (c_m = 0,2)

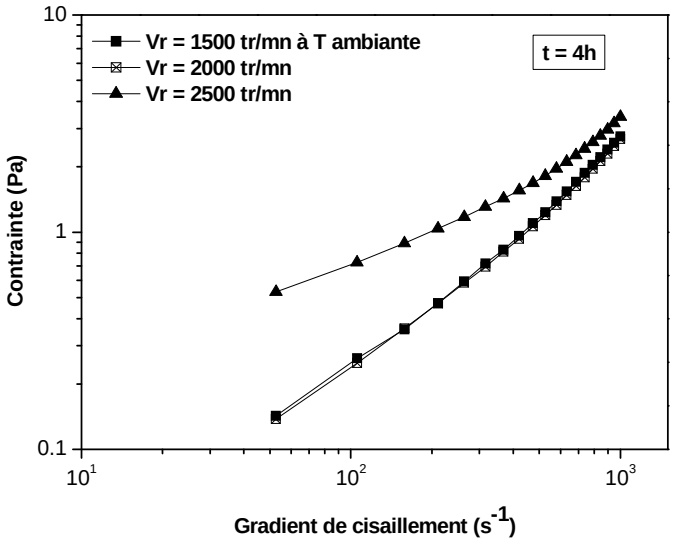


Figure V. 23 : Rhéogrammes des suspensions d'ibuprofène broyées après 4h à différentes vitesses de rotation de l'agitateur (c_m = 0,2)

Les suspensions d'ibuprofène broyées à Vr = 1500 tr/mn présentent un comportement newtonien mais des phénomènes d'inertie pour des gradients de cisaillement élevés apparaissent (*Figure V. 24*). Pour des forts gradients de cisaillement la viscosité de la suspension augmente surtout en début de procédé (t = 1h). Pour une vitesse de rotation de 2000 tr/mn les suspensions analysées ont un comportement légèrement rhéo-fluidifiant pour les premières heures du procédé. La viscosité des suspensions pour les quatre premières heures de broyage évolue entre 2×10^{-3} Pa.s et 3×10^{-3} Pa.s ; ces viscosités sont assez proches de celle de l'eau. Cette viscosité augmente ensuite légèrement en fin de process et évolue entre 3×10^{-3} Pa.s et 6×10^{-3} Pa.s (t = 6h). Lorsqu'on augmente la vitesse de rotation de l'agitateur, ce comportement est plus prononcé pour toutes les suspensions analysées (*Figure V. 24 c*). Plus la vitesse de rotation est élevée plus la viscosité des suspensions augmente et plus les suspensions adoptent un comportement rhéo-fluidifiant.

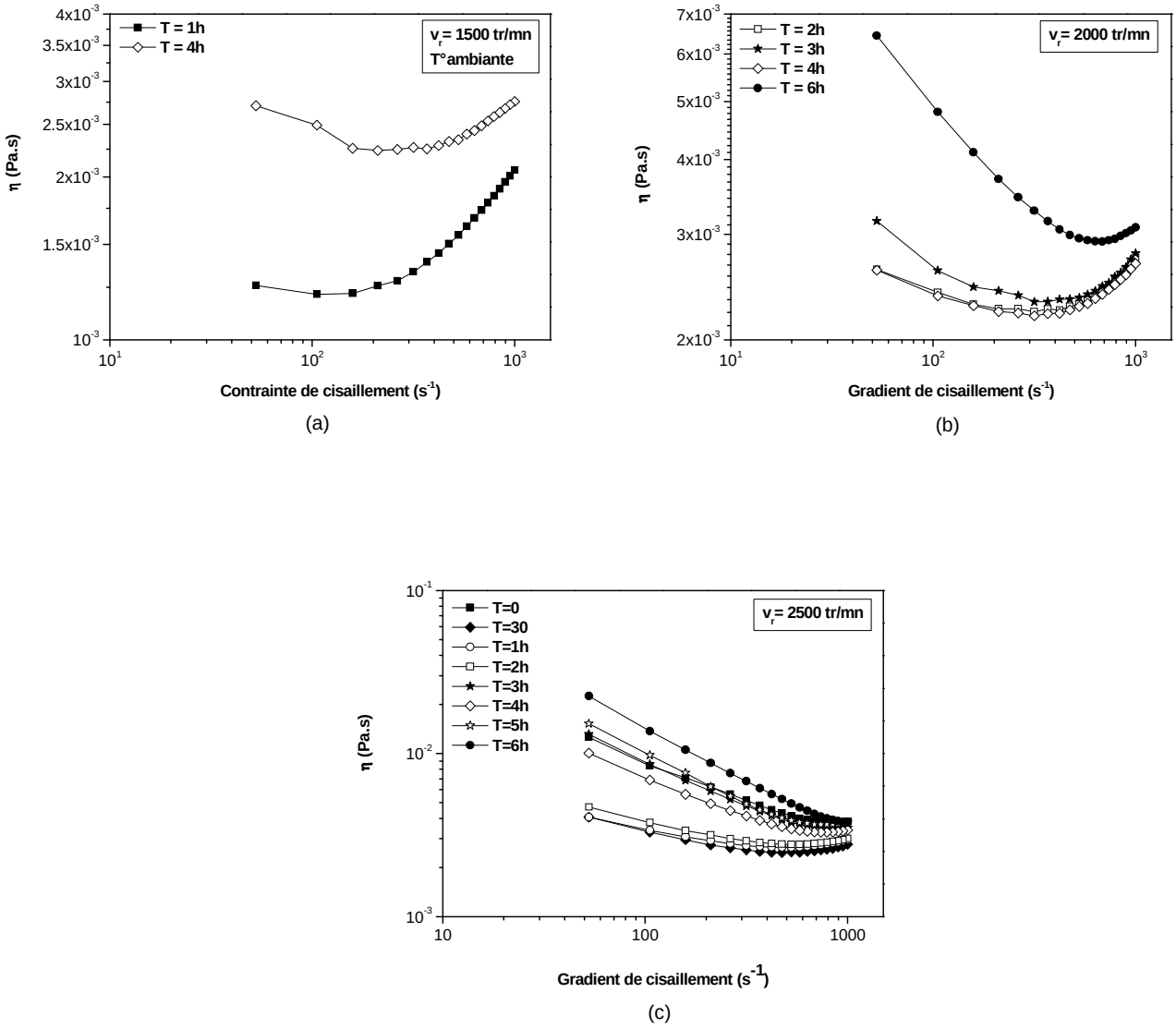


Figure V. 24 : Evolution de la viscosité au cours du temps de broyage pour différentes vitesses de rotation de l'agitateur (c_m = 0,2)

La *Figure V. 25* montre l'évolution de la viscosité de suspensions broyées à trois vitesses différentes après 4h de broyage. On peut voir que la viscosité est plus importante pour la vitesse de rotation la plus élevée (Vr = 2500 tr/mn). Or, nous avons observé qu'une vitesse de rotation élevée favorisait la réduction de taille des particules de l'ibuprofène *(Figure V. 10a)* à température ambiante et *Figure V. 18* à température élevée. Comme dans le cas de la calcite, nous pouvons chercher s'i il ya un lien entre la viscosité apparente des suspensions et la taille des particules présentes au sein de celles-ci. Nous avons porté sur la *Figure V. 26* l'évolution de la viscosité (mesurée pour un gradient de cisaillement de 200 s-1) en fonction de la taille moyenne des particules pour les essais réalisés à différentes vitesses de rotation.

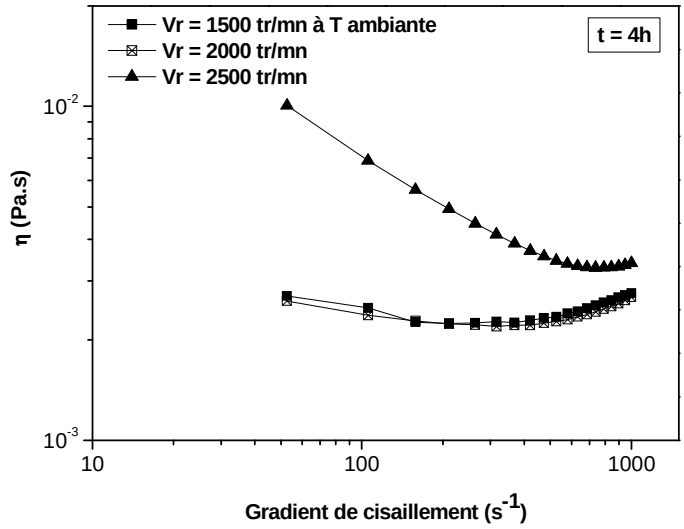


Figure V. 25 : Evolution de la viscosité des suspensions d'ibuprofène broyées après 4h à différentes vitesses de rotation de l'agitateur

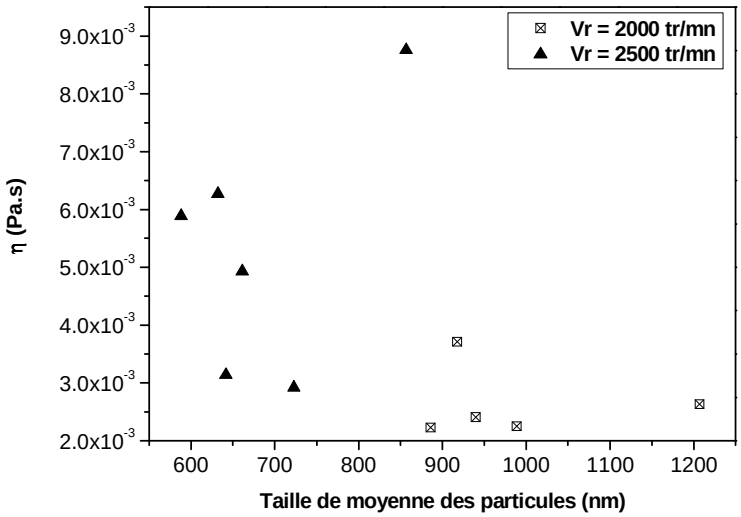


Figure V. 26 : Evolution de la viscosité des suspensions d'ibuprofène en fonction de la taille moyenne des particules présentes dans les suspensions d'ibuprofène broyées

Nous observons globalement comme dans le cas de la calcite une augmentation de la viscosité lorsque la taille des particules diminue. Toutefois, cette tendance se manifeste pour des dimensions de particules d'ibuprofène beaucoup plus importantes que dans le cas de la calcite (environ 10 fois plus). Nous notons également une certaine dispersion des points expérimentaux. En fait, l'augmentation de la viscosité des suspensions est plus certainement due ici à des phénomènes de re-agrégation des fragments produits ; phénomènes que nous

avions notés lors des analyses granulométriques pratiquées sur les échantillons recueillis en fin d'opérations de broyage à température élevée.

Par ailleurs, nous savons que lorsqu'on augmente la vitesse de rotation de l'agitateur, on favorise l'augmentation de la température, ainsi l'effet de la température sur la rhéologie des suspensions est plus prononcé à haute température et pour des gradients de cisaillement relativement faibles. Or, l'augmentation de la température conduit à une augmentation de la fréquence de collisions des particules. Cela est dû au fait que les particules présentes dans la suspension acquièrent une énergie cinétique beaucoup plus importante, et la probabilité de dépasser la barrière énergétique les maintenant dans un état dispersé augmente (*Guo et Wang, 2007*). Par conséquent, le réseau d'agrégats se reforme facilement favorisant une augmentation de la viscosité.

Ces différents éléments : vitesse de rotation plus élevée, température plus importante, fragments plus fins, phénomènes de re-agrégation concourent donc à favoriser l'augmentation de la viscosité des suspensions en fin d'opération de broyage. Néanmoins un fonctionnement à température élevée permet de prolonger l'opération de broyage sur une durée plus longue, permettant ainsi de réduire davantage la taille moyenne des particules. Pour poursuivre l'opération de broyage avec des vitesses de rotation importantes et sous une température élevée, il serait nécessaire d'améliorer la stabilité des fragments fins formés, en augmentant la quantité d'additif ou en choisissant un additif plus performant.

V.5. Limite de fragmentation ou de broyage

L'existence d'une limite de broyage, c'est-à-dire la taille minimum de fragments pouvant être obtenue par fragmentation de particules plus grosses, est un problème inhérent au broyage ultrafin. En effet, il doit y avoir une limite lorsque la taille approche les dimensions atomiques *(Cho et al., 1996)*. Sur la base de considérations issues de la mécanique de rupture, *Schönert (1986)* a suggéré que cette limite est matérialisée par la distance minimale entre deux fissures parallèles au sein d'une particule. Pour les matériaux fragiles, comme les minéraux cristallins, cette limite se situerait entre 10 et 100 nm. Au contraire, pour les matériaux ductiles, tels que els polymères, la limite de fragmentation serait plutôt entre 1 et 10 µm. Ainsi, plusieurs travaux ont montré qu'au-delà d'une certaine limite, les particules subissent plutôt une

déformation plastique *(Schönert, 1982 et 1990)*. De même pour *Boldyrev et al. (1996)*, la limite de broyage correspondrait à la taille à laquelle a lieu la transition entre l'état ductile et fragile. En dessous de cette taille, les particules subissent plutôt une déformation plastique.

Lors d'un procédé de broyage conventionnel tel que le broyage à boulet, la limite de broyage dans la gamme submicronique est de faible importance et sa valeur exacte reste toujours une question académique. La situation est tout à fait différente, cependant, pour le broyage ultrafin ou nanobroyage conduit dans des broyeurs à billes agités avec lesquels on cherche à produire des particules de très faible taille.

Dans la plupart des expériences de broyage, la limite de taille est considérée atteinte lorsqu'un apport d'énergie supplémentaire ne semble pas conduire à l'obtention de fragments plus petits. *Stenger et al. (2005b)* ont montré que cette limite observée dépendait de la stabilité de la suspension. A l'aide d'une stabilisation stérique ou électrostatique et sous contrainte de cisaillement, cette limite appelée « limite de broyage apparente » pouvait se déplacer vers des particules de taille plus petites. Tandis que la limite de broyage apparente peut être modulée en agissant sur les interactions interparticulaires de manière à réduire la taille des agrégats, la limite de broyage vrai se réfère à une fragmentation réelle des particules (*Knieke et al., 2009*). Cette limite de broyage dépend de plusieurs paramètres classés en 3 groupes :

- Paramètres liés au matériau (propriétés du matériau à broyer, propriétés du milieu de dispersion utilisé, les conditions de stabilisation)
- Paramètres de procédé (vitesse de rotation de l'agitateur, nature et taille des billes de broyages, etc.)
- Paramètres de l'appareil (conception du broyeur, type de contrainte imposé, etc.).

La connaissance de la limite vraie de broyage est une donnée intéressante pour prédire la faisabilité du procédé de nanobroyage surtout lorsqu'on s'intéresse à des produits complexes tels que les produits organiques, pour lesquels nous n'avons pas de données théoriques comme pour les minéraux.

Afin de mieux comprendre les phénomènes de réduction de taille dans le domaine nanométrique, nous avons tenté d'exploiter la diffractométrie aux rayons X. En effet, cette technique permet l'analyse de la taille des cristallites et du réseau cristallin.

- **Technique de diffraction de rayon X**

La diffractométrie de rayons X est une méthode d'analyse physico-chimique permettant une analyse qualitative des matériaux cristallins (minéraux, métaux, céramiques, produits organiques etc.). Les rayons X comme toutes les ondes électromagnétiques, provoque un déplacement du nuage électronique par rapport au noyau dans les atomes. Ces oscillations induites provoquent une réémission d'ondes électromagnétiques de même fréquence ; ce phénomène est appelé diffusion de Rayleigh.

La longueur d'onde des rayons X étant de l'ordre de grandeur des distances interatomiques, les interférences des rayons diffusés vont être alternativement constructives ou destructives. Selon la direction, l'on peut avoir un flux important ou faible de rayons X ; ces variations selon les directions forment le phénomène de diffraction X.
Les directions dans lesquelles les interférences sont constructives, appelées « pics de diffraction », sont déterminées par la loi de Bragg. Selon *Bragg (1933)*, si λ est la longueur d'onde de la radiation et d la distance interréticulaire du plan cristallin diffractant, alors les directions 2θ de l'espace dans lesquelles l'on aura des pics d'intensité vérifient l'équation :

$$2d\sin\Theta = n\cdot\lambda$$

Equation V. 4

où n est l'ordre de réflexion.

En *1918, Scherrer* a montré que lorsqu'un rayonnement parallèle monochromatique traverse une masse de cristaux orientés de manière aléatoire, le faisceau diffracté s'élargit lorsque la taille des particules est de plus en plus petite. Par une méthode d'approximation il obtient une expression pour la largeur à mi hauteur du faisceau diffracté, B, sous la forme :

$$B = K\lambda/\left(L_V\cdot\cos\Theta\right)$$

Equation V. 5

avec λ la longueur d'onde des rayons X incidents, L_V la taille des cristallites, Θ l'angle de Bragg, et K une constante égale à 0,93.

- **Caractérisation microstructurale des produits broyés – structure cristalline**

Le changement de structure des différents produits broyés lors de notre étude a été examiné par analyse qualitative des spectres de diffraction RX. Pour cela on prépare les échantillons de produits broyés sous forme de poudres par lyophilisation. La poudre est déposée sous forme plane dans une coupelle. Chaque échantillon est ensuite balayé par un faisceau de rayons X, et un détecteur fait le tour de l'échantillon pour mesurer l'intensité des rayons X selon la direction. L'appareil utilisé est le diffractomètre « Seifert D4 Endeavor » équipé d'un détecteur Lynxeye. Le type de radiation mise en jeu dans ce diffractomètre est de type anti-cathode en cuivre et filtre en nickel. L'on travaille donc avec des raies $K\alpha_1$ de longueur d'onde λ_1 (1,5405A°) et du $K\alpha_2$ de longueur d'onde λ_2 (1,5445A°) du cuivre. L'incrément de l'étape de balayage de la réflexion autour de l'angle est de 0,02° et chaque étape dure 22,9 s. Les analyses ont été réalisées à température ambiante (25°C) et les échantillons sont mesurés dans une plage de 2Θ compris entre $10° \leq 2\Theta \leq 100°$.

La *Figure V. 27* illustre les spectres de diffraction de la poudre de calcite à l'état initial et après 6h de broyage dans le broyeur à billes agité. Nous pouvons observer que les pics de la calcite broyée ont des intensités de diffraction considérablement plus faibles en comparaison avec les pics de la calcite à l'état initial. Néanmoins, on retrouve les mêmes pics, caractéristiques de la calcite ; ce qui nous permet d'affirmer que la calcite n'a pas subi de transformation polymorphique (transformation en vatérite ou aragonite) lors du procédé de broyage. Les pics de la calcite broyée sont également plus larges.

Le même phénomène peut être observé avec le ciclopirox (*Figure V. 28*). Dans ce cas il s'agit d'un échantillon broyé seulement pendant 90 mn avec une vitesse de rotation relativement faible (Vr = 1500 tr/mn). Nous observons une forte diminution de l'intensité et un élargissement des pics de diffraction. Par ailleurs, nous ne relevons pas de nouveaux pics de diffraction, aussi, bien que les pics caractéristiques du ciclopirox n'aient pas pu être identifiés, il semblerait que le ciclopirox n'ait pas non plus subi de transformation de structure cristalline.

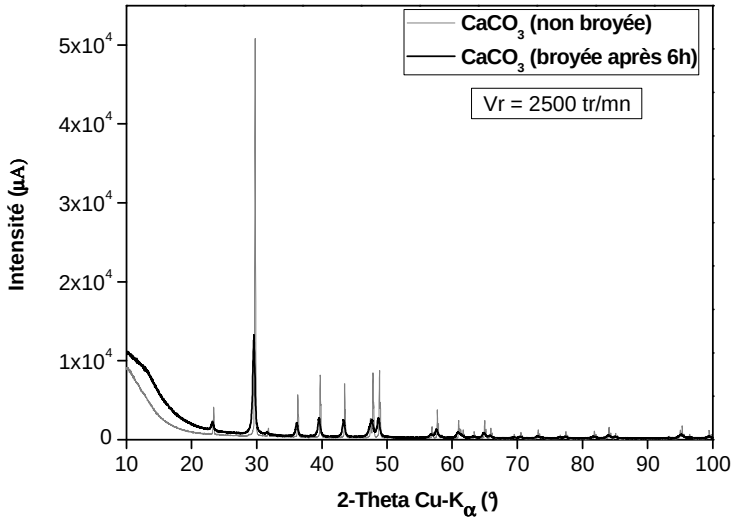


Figure V. 27 : Diffractogramme de poudre de calcite avant et après 6 h de broyage

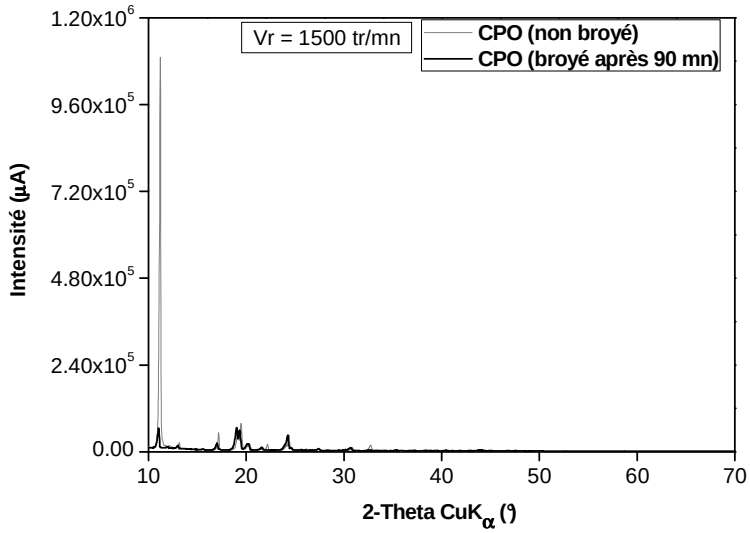


Figure V. 28 : Diffractogramme de poudre de ciclopirox avant et après 90 mn de broyage

Les spectres de diffraction des suspensions d'ibuprofène ont été analysés sur la poudre initiale et après différents temps de broyage. Les pics de diffractions observées sur les produits broyés ne présentent pas de diminution importante en intensité par rapport au produit initial. Sur la *Figure V. 29,* nous avons porté les spectres correspondant à la poudre initiale et au produit obtenu après 6h de broyage. On ne note pas de tendance uniforme de baisse d'intensité après broyage comme avec la calcite et le ciclopirox. A certains degrés de diffraction, on note une intensité de pic plus élevée pour l'ibuprofène avant broyage, et à d'autres endroits ce sont au contraire les pics du produit broyé qui ont une intensité plus élevée.

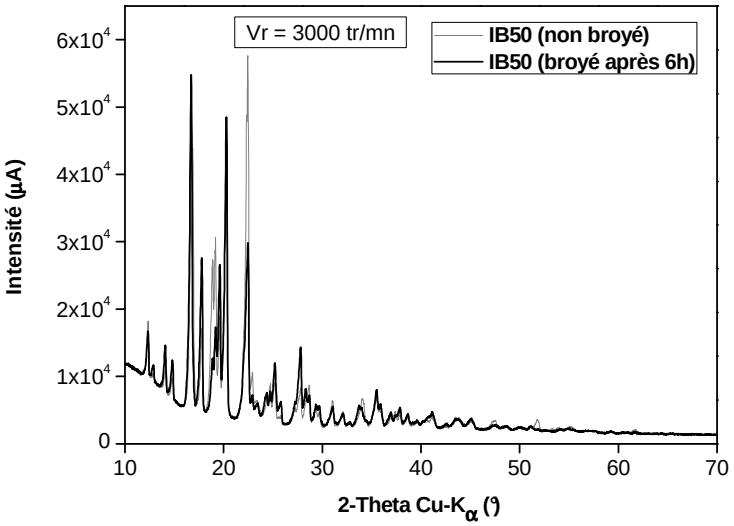


Figure V. 29 : Diffractogramme de poudre d'ibuprofène avant et après 6h de broyage

Malgré les apports énergétiques importants lors du broyage de l'ibuprofène, on ne détecte pas de phase supplémentaire sur les spectres de diffraction aux rayons X. Par ailleurs, on note que la structure cristalline de l'ibuprofène est identique pour les échantillons recueillis entre 1h et 6h de broyage *(Figure V. 30)*. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par DSC sur les échantillons d'ibuprofène broyés qui n'avaient pas suggéré de modification de la structure cristalline des cristaux d'ibuprofène (*Figure V. 14*).

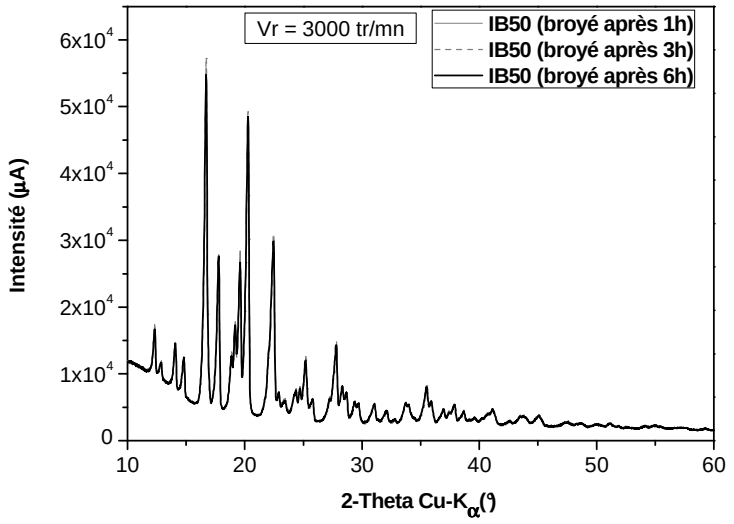


Figure V. 30 : Diffractogramme de poudre d'ibuprofène broyée entre 1h et 6h

Les analyses cristallographiques ont montré que l'ibuprofène possède une structure monoclinique primitive *(Figure V. 31)*. Les analyses aux rayons X (λ = 1,5406 Å) donne des valeurs de a = 14,667 ; b = 7,899 ; c = 10,731 ; α = γ = 90° ; β = 99,46.

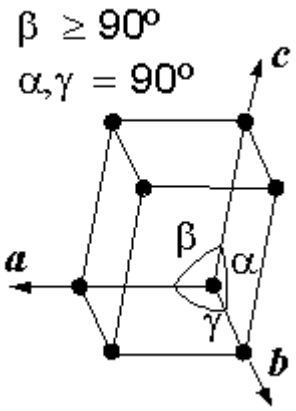


Figure V. 31 : Structure monoclinique primitive

A partir de ces paramètres, nous pouvons identifier sur les spectres de diffraction les pics caractéristiques de l'ibuprofène. Tous les pics identifiés, repérés sur la *Figure V. 32* correspondant à un échantillon d'ibuprofène après 6 heures de broyage, sont ceux de l'ibuprofène.

Ainsi nous pouvons conclure suite aux analyses effectuées avec la technique de diffraction des rayons X que les trois matériaux considérés n'ont pas subi de transformation de leur structure cristalline au cours du broyage.

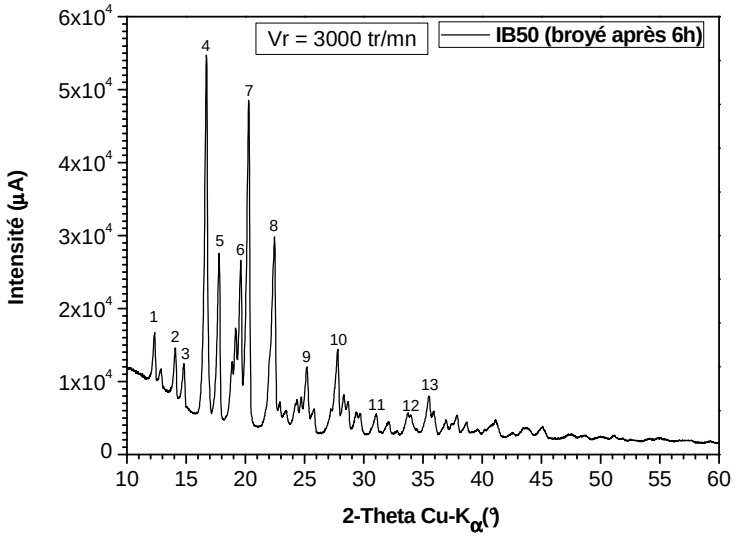


Figure V. 32 : Diffractogramme de l'ibuprofène broyé après 6h

- **Etude microstructural – Taille des cristallites et déformation du réseau**

Même si nous avons conclu à une absence de transformation polymorphique au cours du broyage, nous avons également noté sur les spectres caractéristiques des échantillons broyés, en particulier sur ceux de la calcite et du ciclopirox, une réduction importante de l'intensité et un élargissement des pics de diffraction.

La diminution de l'intensité des pics de diffraction et l'étalement des pics à leur base lors de procédés de broyage dans des broyeurs à billes ont été rapportés par plusieurs auteurs *Garcia (2001)* sur de la calcite, *Pourghahramani et al. (2008)* sur de l'hématite, *Knieke et al. (2009)* sur de l'oxyde de zinc, …). En effet, lors d'une opération de broyage intensive, il peut se produire un désordre dans l'organisation du réseau cristallin des matériaux qui va se traduire par une dégradation de la périodicité. Ces modifications se traduisent sur les spectres de diffraction RX par une diminution de l'intensité et un élargissement des pics de diffraction dus à la fois à la diminution de la taille des cristallites et à l'altération du réseau cristallin. La diminution de la hauteur des pics et l'augmentation de leur largeur en fonction du degré de broyage varient d'une espèce à l'autre et selon le plan considéré. Si la raie considérée correspond à un plan de forte cohésion, son élargissement demeurera faible par rapport à celui d'une raie correspondant à un plan de cohésion moindre. Ainsi pour la calcite, selon *Kristof et Juhasz (1993*), le pic de diffraction du plan (104), qui est celui dont l'intensité est la plus élevée sur la *Figure V. 27*, est celui pour lequel l'évolution est la plus importante par rapport aux autres plans. Ceci peut également expliquer pourquoi dans le cas de l'ibuprofène, certains pics subissent une évolution plus importante que d'autres.

La loi de Scherrer *(Equation V. 5)* permet de relier la largeur à mi-hauteur des pics de diffraction avec la taille des cristallites. En effectuant un calcul sur les spectres correspondant aux échantillons broyés pendant les durées maximales réalisées pour les trois matériaux considérés, nous obtenons selon cette équation des tailles de cristallites *Lv* égales à 0,5 nm pour la calcite, 1,44 nm pour le ciclopirox et entre 0,575 et 1,003 nm pour l'ibuprofène.

Pour les trois matériaux considérés, les valeurs calculées sont très inférieures à la taille minimale atteinte lors des essais de broyage en voie humide. Pour l'ibuprofène, la taille minimale des fragments observée par broyage n'était probablement pas la limite de broyage vraie à cause des problèmes de stabilité que nous avons rencontrés. Par contre, pour la calcite,

les tailles de fragments minimales que nous avons obtenues, de l'ordre de 50 nm, sont tout à fait cohérentes avec les valeurs relevées par *Knieke et al. (2009)*. Enfin, pour le ciclopirox, nous ne disposons d'aucune valeur de comparaison, mais la forme des particules obtenues après broyage suggère, comme nous l'avons déjà souligné, la présence de monocristaux. L'énergie de broyage qui faudrait fournir pour fragmenter ces monocristaux, et donc les fissurer de part en part, devrait certainement être considérablement plus importante.

En définitive, les valeurs des tailles de cristallites calculées par l'équation de Scherrer nous semblent fortement sous-estimées par rapport à la taille réelle des cristallites. En fait, le calcul avancé ne tient pas compte de l'altération du réseau cristallin. Or les cristaux ioniques comme la calcite, ne peuvent se prêter à des déformations plastiques importantes et la position des ions peut ainsi fluctuer de part et d'autre des plans réticulaires *(Dandurand, 1978)*. Aux effets de réduction de taille des cristallites, viennent alors s'ajouter les effets de déformation du réseau cristallin qui s'observent simultanément sur le profil des pics de diffraction RX. Dans le cas des cristaux organiques constitués de gros monocristaux comme cela semble être le cas du ciclopirox et de l'ibuprofène, il est également probable que l'on ait un comportement similaire, c'est-à-dire une superposition de la réduction de taille des cristallites et une altération du réseau cristallin.

CONCLUSION

Ce chapitre a été consacré au broyage des deux actifs organiques : le ciclopirox et l'ibuprofène. Contrairement à la calcite, nous avons rencontré des problèmes de mise en œuvre du procédé de broyage lorsqu'on utilisait de petites billes de broyage. Ceci est certainement dû au fait que les suspensions initiales contenaient des particules ou des agrégats trop gros qui bouchaient la cartouche tamisante en sortie de la chambre de broyage. Nous avons alors procédé en deux étapes, une première étape de pré-broyage pour réduire la taille des gros agrégats et homogénéiser la suspension et une deuxième étape de broyage fin.

Concernant le ciclopirox, nous n'avons pu faire que quelques essais en raison d'un problème d'approvisionnement. Mais, il semblerait que l'on ait atteint la taille minimale de fragmentation après quelques heures, car on observe que le produit broyé se présente sous la forme de monocristaux, légèrement érodés en surface, de 1 µm environ de large sur quelques microns de longueur. Il parait difficile de parvenir à obtenir des nanoparticules de ciclopirox par ce procédé de broyage en voie humide.

En ce qui concerne l'ibuprofène, une première série d'expériences réalisées à température ambiante a permis de mettre en évidence l'effet de la vitesse de rotation et de la concentration en solide sur l'efficacité énergétique et la qualité du produit (distribution granulométrique, stabilité, structure cristalline, ..). Quels que soient les paramètres opératoires considérés, nous avons rencontré de nouvelles difficultés de fonctionnement après deux heures de broyage fin et la taille moyenne minimale des particules en fin de procédé est environ de 650 nm. Nous avons ainsi noté que la broyabilité de l'ibuprofène était beaucoup plus faible que celle de la calcite.

Une deuxième série d'expériences a été réalisée à température plus élevée. Dans ce cas, la suspension est plus fluide et le procédé peut se poursuivre sur des durées plus importantes. La taille moyenne des fragments diminue légèrement, notamment en imposant des vitesses de rotation de l'agitateur plus importantes, elle est de l'ordre de 560 nm. Néanmoins, on peut constater qu'après 5h de broyage, il y a une re-augmentation de la taille des particules et celle-ci est d'autant plus importante que la vitesse de rotation est élevée. Simultanément, on a pu observer que les suspensions d'ibuprofène broyées avaient un comportement rhéologique qui évoluait de newtonien à rhéofluidifiant, lorsque la taille des particules diminuait. Il est

également difficile d'affirmer que les suspensions recueillies en fin d'opération sont stables, le potentiel zêta oscillant entre -20 et -15 mV. Nous pensons qu'un phénomène de re-agrégation des fines particules apparaît sous l'effet de forces interparticulaires attractives lorsque des particules de faibles tailles sont présentes

Enfin, dans la dernière partie de ce chapitre, nous avons exploité la diffractométrie aux rayons X afin de recueillir des informations sur la taille des cristallites et sur le réseau cristallin. Les analyses effectuées sur les trois matériaux considérés dans notre travail n'ont pas révélé de transformation cristalline. Par contre, au cours du broyage les pics de diffraction diminuent en intensité et s'élargissent à la base. En supposant que la diminution de l'intensité des pics de diffraction n'est due qu'à la réduction de tailles des cristallines et en se basant sur la loi de Scherrer, on obtient en fin d'opération de broyage des valeurs de tailles de cristallines très faibles et très inférieures aux tailles minimales des fragments obtenues par broyage. Un phénomène d'altération du réseau cristallin, qui se manifeste également par une baisse de l'intensité et un élargissement des pics de diffraction, se développe certainement au cours du procédé de réduction de taille.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Rappel du contexte et des objectifs de l'étude

Le contexte général de ce travail est la génération de nanoparticules. Selon le domaine scientifique considéré, on trouve plusieurs définitions correspondant au terme de « nanoparticules ». Dans ce manuscrit, nous avons désigné par nanoparticules, des particules dont la taille est de l'ordre de la dizaine ou de la centaine de nanomètres (taille maximale d'environ 200 nm).

En complément des procédés de génération de nanoparticules par voie physique ou chimique, on recense les procédés de traitement mécanique tels que le broyage ou la mécanosynthèse. La technologie des broyeurs à billes agités est notamment une technologie qui s'est révélée intéressante pour l'élaboration de suspensions concentrées de nanoparticules pour diverses applications industrielles. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique ou cosmétique, un des avantages du procédé de broyage en voie humide est la possibilité de formuler des suspensions aqueuses concentrées de nanoparticules de solides naturels ou synthétiques pas ou peu solubles dans l'eau. Toutefois, les références de la littérature relatives à la production de nanoparticules en suspension sont récentes et portent quasiment exclusivement sur des minéraux ou des céramiques.

Le broyage fin ou le nanobroyage de produits organiques suscite de nombreuses interrogations. On ignore en tout premier lieu sur un plan théorique qu'elle pourrait être la limite de fragmentation de ces matériaux et quels sont les paramètres importants qui la conditionnent. Par ailleurs, on sait que les procédés de broyage s'accompagnent d'une mise sous contraintes en pression et température importantes et on peut s'interroger sur le comportement de matériaux organiques cristallins susceptibles de subir des transformations polymorphiques. De manière plus générale, on peut également s'intéresser au problème de la contamination du produit par les billes de broyage qui peut altérer la qualité chimique des produits formulés ou encore aborder le problème de l'efficacité énergétique des procédés de broyage qui devrait être renforcée.

Dans ce travail, nous avons cherché à analyser la faisabilité d'obtention de nanoparticules d'actifs organiques en suspensions concentrées stables par un procédé de broyage en voie humide. A ce propos, nous avons mené une étude expérimentale en utilisant un broyeur à

billes agité de laboratoire mais dont la géométrie est tout à fait comparable aux broyeurs industriels. Afin de nous affranchir des problèmes de confidentialité souvent liés à l'utilisation de produits à usage pharmaceutique, nous avons choisi de travailler avec des produits organiques courants comme l'ibuprofène. Quelques essais de broyage ont été réalisés avec du ciclopirox, produit par les Laboratoires Pierre Fabre. Nous avons également effectué des expériences avec de la calcite précipitée que nous avons utilisée, dans le cadre de cette étude, comme matériau de référence. L'objectif des travaux réalisés était de voir si les techniques et les approches développées pour analyser les résultats d'opérations de broyage effectuées classiquement sur des produits minéraux, et dont la taille appartient généralement au domaine micronique, pouvaient s'appliquer au broyage ultrafin ou nanobroyage de produits organiques.

Principaux résultats de la thèse :

Avant d'analyser les résultats d'opérations de broyage, nous avons sélectionné des additifs pour améliorer la mouillabilité des poudres de ciclopirox et d'ibuprofène. Nous nous sommes limités à des additifs susceptibles d'entrer dans la formulation de produits à usage cosmétique ou pharmaceutique. Comme base de ce travail, nous avons analysé la mouillabilité et la dispersabilité des poudres des deux actifs organiques par des solutions contenant différentes proportions d'additifs. A l'issue de cette phase, nous avons sélectionné le Tween 80 pour disperser la poudre de ciclopirox dans l'eau et le lutrol F68 pour l'ibuprofène. Dans le cas de l'ibuprofène, nous avons complété cette analyse en effectuant des tests de sédimentation. Nous avons conclu qu'une concentration de 5% en lutrol F68 correspondait à la quantité minimale à utiliser pour mouiller et disperser de manière satisfaisante la poudre d'ibuprofène. Au-delà du résultat lui-même qui est important pour les essais de broyage que nous souhaitions mettre en place, nous avons également montré dans cette étude que les méthodes développées sur la base du test de Washburn ou du test de sédimentation pouvaient s'avérer pertinentes pour choisir des dispersants de broyage adéquats.

Les suspensions broyées étant généralement des dispersions concentrées de particules dans l'eau contenant des particules microniques ou colloïdales, nous avons ensuite tenté de dégager les techniques de caractérisation les plus adéquates pour caractériser la distribution de taille des particules, sachant qu'il s'agit d'une propriété essentielle dans les procédés de réduction de taille. La caractérisation de la taille des particules initiales, appartenant au domaine micronique, peut être effectuée par différentes techniques comme la spectroscopie acoustique

en conditions réelles de procédé, ou la diffraction laser en conditions diluées. Après broyage et compte tenu du fait que les particules broyées ont des tailles submicroniques, nous avons comparé les résultats d'analyses effectuées par spectroscopie acoustique et par diffusion dynamique de la lumière. Les résultats des analyses ont mis en exergue des différences importantes qui ne peuvent pas s'expliquer simplement par le fait que les techniques utilisées reposent sur des fondements physiques différents. Ainsi, il semblerait que des phénomènes de diffusion acoustique multiple apparaissent en milieu concentré lorsque la taille des particules devient inférieure à quelques centaines de nanomètres. En définitive, nous avons préféré nous baser sur des analyses effectuées hors-ligne par diffusion dynamique de la lumière après dilution des échantillons de pulpe broyée.

Nous avons ensuite analysé l'influence de plusieurs paramètres opératoires (débit de suspension, vitesse de rotation de l'agitateur, taille des billes, concentration en solide) sur les résultats de l'opération de broyage de la calcite. Nous avons tout d'abord observé que le débit de suspension n'avait pas d'influence sur la distribution de taille du produit après un certain temps d'opération. Ceci nous a permis de confirmer les observations numériques relevées précédemment par Gers (2009) sur l'influence du débit sur l'hydrodynamique s'exerçant dans la chambre de broyage d'un broyeur à billes agité. L'analyse de l'effet des autres paramètres opératoires considérés sur la distribution de taille du produit en fonction du temps de broyage nous a conduit à la conclusion qu'une plus grande finesse de produit était obtenue avec une vitesse de rotation élevée, une taille de billes faible et une concentration en solide faible. Toutefois, l'énergie spécifique dépensée lors de ces essais n'est pas la même et sur un plan d'efficacité énergétique, nous pouvons conclure qu'il est préférable de travailler avec une vitesse de rotation modérée et une concentration en solide suffisamment importante pour que le rendement de l'opération soit satisfaisant. Nous avons également observé qu'une taille de billes faible permettait d'élaborer des suspensions de particules plus fines avec une meilleure efficacité énergétique. Des mesures de potentiel zêta des suspensions broyées ont permis de confirmer que la stabilité des pulpes broyées était satisfaisante. Enfin, nous avons montré que les suspensions de calcite broyées avaient un comportement rhéologique newtonien ou faiblement rhéofluidifiant et la viscosité des suspensions augmente avec la durée de broyage. Une relation a pu être dégagée entre la viscosité apparente des suspensions et la taille moyenne des particules présentes. Lorsque la taille des particules présentes est supérieure à 150 nm, la viscosité ne dépend que de la concentration en solide et est indépendante de la

taille des particules. Pour des tailles inférieures à 150 nm, la viscosité des suspensions augmente de manière exponentielle avec la diminution de taille.

Enfin, nous nous sommes intéressés au broyage du ciclopirox et de l'ibuprofène. Pour ces deux produits, nous avons rencontré des problèmes de fonctionnement et une procédure en deux étapes de broyage a dû être mise en place. Concernant le ciclopirox, nous obtenons après quelques heures de fonctionnement un produit se présentant sous la forme de monocristaux, suggérant que la taille minimale de fragmentation a été atteinte. Pour l'ibuprofène, nous avons procédé à une analyse de l'effet des paramètres opératoires sur le résultat de l'opération comme pour la calcite. Il s'avère que la broyabilité de l'ibuprofène est très inférieure à celle de la calcite. Ainsi, il est nécessaire d'imposer des vitesses de rotation relativement élevées pour parvenir à réduire la taille de manière significative. Par ailleurs, un problème de montée en pression survient après deux heures de broyage. Une augmentation de la température de travail modifiant la fluidité de la pulpe, permet de prolonger l'opération de broyage sur des durées plus importantes et une taille de fragments sensiblement plus faible a été obtenue. Néanmoins, la taille moyenne minimale des fragments est de l'ordre de 550 nm et un phénomène de re-agrégation des particules fines semble survenir. Les mesures de stabilité, de pH et de comportement rhéologique des suspensions confirment cette hypothèse.

Enfin, nous avons pu mettre en évidence par des mesures de diffractométrie aux rayons X que les trois produits considérés n'avaient pas subi de transformation de phases pendant le broyage. Par contre, et comme cela a été observé sur d'autres produits, une altération du réseau cristallin semble se produire.

Perspectives

Ce travail de thèse était à visée exploratoire. En effet, devant le manque de données relatives au nanobroyage de produits organiques, nous avons entrepris une étude expérimentale pour tester la faisabilité d'obtention de nanoparticules de produits organiques en suspensions concentrées par traitement mécanique. Nous avons rencontré plusieurs difficultés techniques et scientifiques au cours de cette étude et un travail plus approfondi serait nécessaire dans différentes directions pour acquérir une connaissance suffisante de ce procédé avant d'entreprendre un passage à l'échelle industrielle.

Tout d'abord, diverses voies seraient envisageables pour améliorer et compléter les résultats obtenus ici sur le procédé de broyage de l'ibuprofène. Nous avons vu en particulier que les suspensions d'ibuprofène broyées n'étaient probablement pas suffisamment stables en présence de Lutrol F68. Il pourrait être intéressant de vérifier ce résultat en suivant la stabilité d'échantillons broyées puis stockés pendant des durées importantes. Des analyses granulométriques ou des tests de sédimentation sous diverses conditions de concentration pourraient être réalisés. Il serait aussi sans doute nécessaire d'optimiser la quantité d'additif et de déterminer le moment d'introduction le plus opportun : avant la réalisation du procédé, pendant sa mise en œuvre ou après l'opération ? D'autres additifs de dispersion pourraient également être testés. Il serait alors intéressant de développer des tests permettant de sélectionner ceux-ci et d'en définir la quantité optimale à utiliser avant de réaliser les essais de broyage qui sont coûteux en temps et en produit. Enfin, des expériences de broyage sur des durées beaucoup plus longues pourraient être entreprises.

En outre, au cours de cette étude, nous avons analysé la qualité du produit broyé, en termes de finesse de particules, d'étalement de la distribution granulométrique, de stabilité, mais nous n'avons pas considéré la pollution chimique engendrée par l'usure des billes de broyage. Il est probable que les paramètres de fonctionnement imposés agissent aussi sur ce critère de qualité, lequel peut s'avérer crucial dans le cas de productions à usage pharmaceutique ou cosmétique.

Par ailleurs, nous avons travaillé dans cette thèse avec trois produits organiques différents : la calcite, le ciclopirox et l'ibuprofène et nous avons observé des comportements assez différents. Des travaux réalisés en parallèle de ce travail de thèse pour le compte de partenaires industriels avec des actifs de natures différentes, ont donné des résultats très satisfaisants en matière de finesse de particules, de qualité de produit, et d'efficacité énergétique. Les processus de fragmentation sont relativement complexes, plusieurs paramètres influencent sans doute la broyabilité des produits organiques et la faculté à produire des nanoparticules par fragmentation. Concernant les paramètres liés au procédé, nous en avons exploré quelques uns, comme la vitesse de rotation, la taille des billes ou la concentration en solide, mais d'autres sont susceptibles d'intervenir sur le résultat de l'opération comme la dureté des billes ou le taux de remplissage en billes dans la chambre ou encore le mode d'action du broyeur. Concernant les paramètres liés au matériau, il serait nécessaire d'entreprendre de nouvelles études avec toute une gamme de produits organiques

pour définir les paramètres sensibles. Plusieurs paramètres sont en effet susceptibles d'influencer le comportement des matériaux lors de leur fragmentation: la dureté, la résistance à la déformation, la taille de transition fragile/ductile, la taille des cristallites, …. La diffractométrie aux rayons X pourrait également être exploitée pour déterminer l'évolution de la taille des cristallites et de la déformation du réseau cristallin.

Références bibliographiques

A

Alba F., Crawley G.M., Fatkin J., Higgs D.M.J., Kippax P.G., Acoustic spectroscopy as a technique for the particle sizing of high concentration colloids, emulsions and suspensions, Colloids and Surfaces, A: Physiochemical and Engineering Aspects 153 (1999) 495 – 502.

Allegra J.R., Hawley S.A., Attenuation of sound in suspensions and emulsions: Theory and experiments, Journal of Acoustic Society of America, 51 (5 part 2) (1972), 1545 – 1564.

B

Becker M., Kwade A., Schwedes J., Aufbereitungstechnik 38 (8) (1997) 430

Becker M., Schwedes J., Comminution of ceramics in stirred media mills and wear of grinding beads, Powder Technology 105 (1999) 374–381.

Belfadhel H., Approche expérimentale et modélisation du broyage fin et ultra-fin de solides en voie humide dans un broyeur à billes agité, Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse (1998).

Belfadhel H., Frances C., Wet batch grinding of alumina hydrate in a stirred bead mill. Powder Technology 119 (2001), 257 – 268.

Belfadhel H., Frances C., Mamourian A., Investigations on ultra-grinding of titanium dioxide in a stirred media mill, Powder Technology 105 (1999), 362 – 373.

Bernhardt C., Husemann K., Reinsch E., The influence of suspension properties on ultra-fine grinding in stirred ball mills, Powder Technology 105 (1999) 357 – 361.

Blazy P., Jdid El-Aïd, Bersillon J-L., Décantation Aspects théoriques, Techniques de l'ingénieur, Traité Génie des procédés J3450 (1999), J3450-1 – J3450-10.

Boldyrev V.V., Pavlov S.V., Golberg E.L., Interralation between fine grinding and mechanical activation, Int. J. Miner. Process. 44 – 45 (1996) 181 – 185.

Bosse D.G., Official digest 3 (1958), 251 – 276.

Bragg W.L., The crystalline state, Vol.1, p. 189, (1933).

Bunge F., Schwedes J., Comminution and transport behaviour in agitated ball mills, Advanced Powder Technology 3 (1) (1992), 55–70.

C

Changquan S., A Novel Method for Deriving True Density of Pharmaceutical Solids Including Hydrates and Water-Containing Powders, Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmacists Association J Pharm Sci 93 (2004), 646 – 653.

Cho H., Watters M.A., Hogg R., Investigation of the grind limit in stirred media milling, Int. J. Miner. Process., 44 – 45 (1996), 607 – 615.

D

Dahneke B.E., Measurement of suspended particles by quasi-elastic light scattering, Wiley, New York, (1983).

Dandurand J.L., Contribution à l'étude des transformations structurales des solides par broyage. Thèse de doctorat de l'Université Paul Sabatier Toulouse, (1978).

Ding Y., Wang C., Ghadiri M., Roberts K., Milling of organic solids, IFPRI Annual General Meeting, Ann Arbour, USA (2009).

Ding Z., Yin Z., Liu L., Chen Q., Effect of grinding parameters on the rheology of pyrite - heptane slurry in a laboratory stirred media mill, Minerals Engineering 20 (2007), 701–709.

Dudognon E., Danède F., Decamps M., Correia Natália T., Evidence for a new crystalline phase of racemic ibuprofen, Pharmaceutical research 25 (2008), 2853 – 2858.

Dürr H., Verfahrenstechnik 13(2) (1979), 64 – 72.

E

Epstein P.S., Carhart R.R., The absorption of sound in suspensions and emulsions. I. Water fog in air, Journal of Acoustic Society of America 25 (1953), 553 – 565.

Engels K., Fabre lack 71 (5) (1965), 375 – 385.

F

Forssberg E., He M., Wang Y., Parameter effects on wet ultrafine grinding of limestone through slurry rheology in stirred media mill, Powder Technology. 161 (2006), 10 – 21.

G

Gabas N., Hiquily N., Laguerie C., Response of laser diffraction particle sizer to anisometric particles, Part. Part. Syst. Charact., 11 (1994), 121 – 123.

Garcia F., Elaboration de suspensions microniques de carbonate de calcium à propriétés controlées par broyage en voie humide, Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse (2001).

Garcia F., Le Bolay N., Trompette J-Luc, Frances C., On the fragmentation and agglomeration phenomena in an ultrafine wet grinding process: the role of polyelectrolyte additives, International Journal of Mineral. Process. 74S (2004) S43 – S54.

Gasparini G., Contini D., Torti A., The effect of ciclopiroxolamine investigated by means of freeze-fracture technique Mykosen 29 (1986), 539 – 544.

Gers R., Analyse locale de l'hydrodynamique d'un broyeur à billes agité pour le traitement de dispersions solide-liquide, Thèse de doctorat, Université de Toulouse (2009).

Greenwood R., Rowson N., Kingman S., Brown G., A new method for determining the optimum dispersant concentration in aqueous grinding, Powder Technology 123 (2002) 199 – 207.

Guo L., Wang X., Effect of temperature on the stability of aqueous ZrO_2 suspensions, Colloids and surfaces A: Physicochemistry Engineering Aspects 304 (2007), 1 – 6.
Guo L., Zhang Y., Uchida N., Uematsu K., Influence of temperature on stability of aqueous alumina slurry containing polyelectrolyte dispersant, Journal of European Ceramic Society 17 (1997), 345 – 350.

H

Hänel H., Raether W., Evaluation of fungicidal action in vitro and in a skin model considering the influence of penetration kinetics of various standard antimycotics, Ann NY Acad Sci 544 (1988), 329 – 337.

He M., Wang Y., Forssberg E., Slurry rheology in wet grinding of industrial minerals: a review, Powder Technology 147 (2004) 94 – 112.

He M., Wang Y., Forssberg E., Parameter effects on wet ultrafine grinding of limestone through slurry rheology in stirred media mill, Powder Technology 161 (2006), 10 – 21.

Hennart S., Hee P. Van, Wildeboer W.J., Meesters G.M.H, in Proceedings of World Congress on Particle Technology (WCPT6), Nuremberg, Germany, 26 – 29 April 2010; paper 554.

Holland S. J., Knight W. A., Leornad G. S., Patent CN1438876, 2003.

I

Inam M.A., Particle sizing and product quality in production of fine and nano particles by means of wet grinding process, Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse (2010)

Israelachvili J., Intermolecular and surface forces second edition, Academic Press London 1992.

J

Joost B., Schwedes J., Comminution of white fused alumina and wear of grinding beads in stirred media mills: Part II. Effect of operational parameters, grinding chamber geometry and beads hardness on the wear of grinding beads, Ceram. Forum Int. 73 (1996), 69 – 76.

Jue S.G., Dawson G.W, Brogden R.N., Ciclopirox olamine 1% cream: a preliminary review of its antimicrobial activity and therapeutic use, Drugs 29 (1985), 330 – 341.

Juhnke M., Presented at World Congress on Particle Technology (WCPT6), Nuremberg, Germany, April 2010; papers 10 and 11.

Juhnke M., Berghausen J., Timpe C., in Proceedings of World Congress on Particle Technology (WCPT6), Nuremberg, Germany, 26 – 29 April 2010; paper 10.

K

Klimpel R.R., Laboratory studies of the grinding and rheology of coal-water slurries, Powder Technology, 32 (1982), 267 – 277.

Klimpel R.R., The selection of wet grinding chemical additives based on slurry rheology control, Powder Technology, 105 (1999), 430 – 435.

Kondo N., Iwao T., Masuda H., Yamanouchi K., Ishihara Y., Yamada N., Haga T., Ogawa Y., Yokoyama K., Improved oral absorption of poorly water-soluble drug, HO-221, by wet bead milling producing particles in submicron region, Chem. Pharm. Bull., 41(4) (1993), 737 – 740.

Knieke C., Sommer M., Peukert W., Identifying the apparent and true grinding limit, Powder Technology 195 (2009), 25 – 30.

Krieger I.M., Dougherty T.J., Transactions of society of rheology, 3, 137 (1959).

Kristof E., Juhasz A. Z., The effect of intensive grinding on the crystal structure of dolomite, Powder Technology, 75 (1993), 145 – 152.

Kruis E. F., Rakesh J. K., Nanoparticle design and handling – Challenges for engineers and particle technologists, China Particuology 3 (1 – 2) (2005), 99 – 104.

Kwade A., Determination of the most important grinding mechanism in stirred media mills by calculating stress intensity and stress number, Powder Technology 105 (1999a), 382–388.

Kwade A., Mill selection and optimization using a physical grinding model, International Journal of Mineral Processing 74 (2004), S93 – S101.

Kwade A., Wet comminution in stirred media mills — research and its practical application, Powder Technology 105 (1999b), 14–20

Kwade A., Blecher L., Schwedes J., Motion and stress intensity of grinding beads in a stirred media mill.Part 2: Stress intensity and its effect on comminution, Powder Technology 86 (1996), 69 - 76.

Kwade A., Schwedes J., Breaking characteristics of different materials and their effect on stress intensity and stress number in stirred media mills, Powder Technology 122 (2002), 109–121.

Kwade A., Schwedes J., Wet comminution in stirred media mills, Kona, 15 (1997), 91 – 102.

Kwade A., Schwedes J., Wet grinding in stirred media mills (Chapter 6), Handbook of Powder Technology 12 (2007), 251 – 382.

L

Lange N.A., in: Dean J.A. (Ed.), Lange's Handbook of Chemistry, World Publishing Corporation, Beijing, (1999).

Larson I., Kristensen H.G., Communition of a brittle/ductile material in a Micros Ring mill, Powder Technology 107 (2000) 175 – 178.

Lena Nanoceutics, Document, Nano-particulate formulation development, (2008).

Lewis J.A., Ogden A.L., Rheological behaviour of polymer-stabilized ceramic suspensions:role of free polymer species, in: Hausner H., Messing G.L., Hirano S. (Eds.), Ceramic Processing Science and Technology, Ceramics Transactions, American Ceramic Society, Westerville, (1995), 361 – 365.

Liversidge E.M., McGurk S.L., Liversidge G.G., Insulin nanoparticles: A novel formulation approach for poorly water soluble Zn-Insulin, Pharmaceutical Research, 21(9), (2004).

Lyklema J., Fundamentals of Interface and Colloids Science, vol. 1, Academic Press, Norfolk, UK, (1991), 6 – 26.

M

Mankosa M. S., Adel G. T., Yoon R. H., Effect of media size in stirred ball mill grinding coal, Powder Technology 49 (1986), 75 – 82.

Markus A., Hydroxy-pyridones: outsatanding biological properties, In Shuster S,ed. Hydroxy-pyridones as antifungal agents with special emphasis on onychomycosis, Berlin: Springer Verlag (1999), 1 – 10.

Masuo H., Kiyoshi N., Mario N., Toyokazu Y., Basic properties and measuring methods of nanoparticles, Nanoparticle Technology Handbook (2008), 3 – 48.

Mende S., Stenger F.,. Peukert W., Schwedes J., Mechanical production and stabilization of submicron particles in stirred media mills, Powder Technology 132 (2003) 64– 73.

Mende S., Stenger F.,. Peukert W., Schwedes J., Production of sub-micron particles by wet comminution in stirred media mills, Journal of Materials Science 39 (2004), 5223 – 5226.

Mölls H.H., Hörnle R., DECHEMA Monographie 69, (1972), Symposium Zerkleinern, Cannes (1971).

P

Passerini N., Albertini B., González-Rodríguez Marisa L., Cavallari C., Preparation and characterisation of ibuprofen – poloxamer 188 granules obtained by melt granulation, European Journal of Pharmaceutical Sciences 15 (2002), 71 – 78.

Popplewell L. M., Campanella O. H., Peleg M., Simulation of bimodal size descriptions in aggregation processes, Chemical Engineering Process (1989), 56 – 62.

Prasher C.L., Crushing and grinding process handbook, Wiley, Chichester (1987).

*Pourghahramani P., Altin E., Mallembakam M.R., Peukert W., Frossberg E.***,** Microstructural charaterization on hematite during wet and dry millings using Rietveld and XRD line profile analyses, Powder Technology 186 (2008) 9 – 21.

R

Rangarajan S., Qi G., Venkataraman N., Safari A., Danforth S.C., Powder Processing, rheology and mechanical properties of feedstock for fused deposition of Si_3N_4 ceramics, J. Am. Ceram. Soci. 83 (2000), 1663 – 1669.

Rehbinder P. A. (1928), voir *Prasher C.L.,* Crushing and grinding process handbook, Wiley, Chichester, (1987).

Reinsch E., Bernhardt C., Husemann K., Aufbereitungstechnik 38 (3) (1997) 152

Rumpf H., Physical aspects of comminution and new formulation of law of comminution, Powder Technology. 7 (1973) 145 – 159.

S

Sadrai S., Meech J.A., Ghomshei M., Sassani F., Thomas D., Influence of impact velocity on fragmentation and the energy efficiency of comminution, International Journal of Impact Engineering 33 (2006), 723-734.

Scherrer P., Göttinger Nascrichten (1918)

Schönert K., About the particle breakage and the possibilities and limits for improving size-reduction process. In Proceedings of International Symposium on Powder Technology, The Society of Powder Technology, Kyoto, (1982), 331 – 345.

Schönert K., Advances in the physical fundamentals of comminution. In: P. Somasundaran (Editor), Advances in Mineral Processing. SME/AIME, Littleton, CO, (1986), p.28.

Schönert K., Physical and technical aspects of very and micro fine grinding. In Proceedings of Second World Congress Particle Technoloy, Society of Powder echnology, Kyoto, (1990), 257 – 271.

Schönert K., Ullmann's Encyclopedia of Ind. Chem., (1988)

Schönert K., Some fundamentals comminution, Journée d'étude sur le broyage, Symposium Partec, UTC Compiègne, Septembre (1993).

Sen A., Seal A., Chattopadhyay D., Das Sharma A., Maiti H.S., Influence of ambient temperature on the rheological properties of alumina tape casting slurry, Journal of the European Ceramic Society 24 (2004), 2275 – 2283.

Stadler N., Polke R., Schwedes J., Vock F., Naßmahlung in Rührwerksmühlen, Chem.-Ing.-Tech.62 (11) (1990) 907.

Stenger F., Götzinger M., Jakob P., Peukert W., Mechano-chemical changes on nano-sized α-Al_2O_3 during wet dispersion in stirred ball mills, Part. Part. Syst. Charact. 21 (2004), 31 – 38.

Stenger F., Mende S., Peukert W., Schwedes J., in Proceedings of AIChE Annual Meeting, San Francisco, 16 – 21 November 2003.

Stenger F., Mende S., Schwedes J., Peukert W., The influence of suspension properties on the grinding behavior of alumina particles in the submicron size range in stirred media mills, Powder Technology 156 (2005a) 103 – 110.

Stenger F., Peukert W., Mende S., Schwedes J., Nanomilling in stirred media mill, Chemical Engineering Science 60 (2005b), 4557 – 4565.
Stehr N., Residence time distributions in a stirred bead mill and their effect on comminution, Chemical Engineering Process 18 (1984), 73 – 83.

Stumm W., Chemistry of Solid-Water Interface, Wiley, New York, (1992) (Chapters 2 -3).

T

Tourbin M., Caractérisation et comportement de suspensions concentrées de nanoparticules sous écoulement: Application au processus d'aggrégation et de rupture, Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse (2006).

Tourbin M., Frances C., A survey of complementary methods for characterization of dense colloidal silica, Part. Part. Syst. Chararct. 24 (2007), 411 – 423.

V

Varinot C., Contrôle de la disctribution granulométrique en broyage fin continu, Thèse de doctorat INPL (1996).

Varinot C., Berthiaux H., Dodds J., Prediction of the product size distribution in associations of stirred bead mills, Powder Technology. 105 (1999), 228 – 236.

W

Washburn E. W., The dynamics of capillary flow, The physical review Vol.XVII N°3 (1921).

Westwood A.R.C, Surface-Sensitive mechanical properties, chemistry and physics of interfaces ACS Washington, DC, (1965), 161 – 171.

Wong S.M., Patent 5 622 938, 1997

X

Xiaoping C., Materson V. M., Evaluating particle hardness of pharmaceutical solids using AFM nanoindentation, International Journal of Pharmaceutics 362 (2008), 163 – 171.

Y

Yvon J., Cases J.M., De Donato P.H., Kongolo M., Michot L., Conséquences superficielles et structurales de la fragmentation mécanique Mines et carrières : Les techniques-Broyage III-IV, 18 (1996).

Z

Zheng J., Harris C.C., Somasundaran P., The effect of additives on stirred media milling of limestone, Powder Technology, 91 (1997),173 – 179.

Annexes

Annexe A

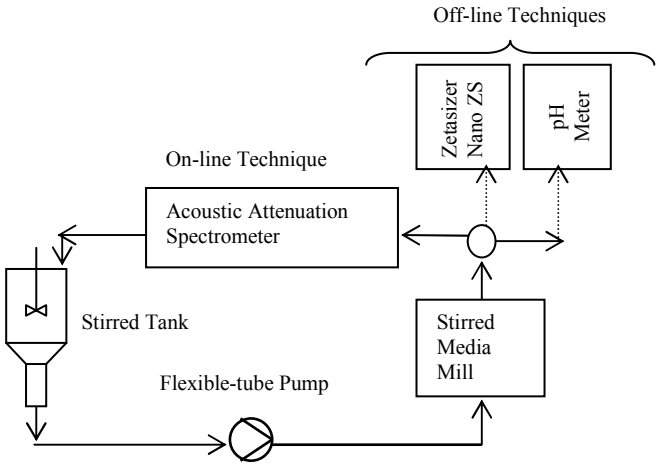
M. Asif INAM [a], Soualo OUATTARA[a], Christine FRANCES [a, b]

[a] Université de Toulouse ; INPT, UPS ; LGC (Laboratoire de Génie Chimique) ;
4, Allée Emile Monso, Toulouse, France (B.P. 84234, F-31432 Cedex 4)
[b] CNRS ; LGC ; F-31432 Toulouse France.

Corresponding author: M. Asif INAM
Email: asifinam1976@yahoo.com , Tel: +33 (0)5 34 32 36 42

Graphical Abstract

The study investigates effects of concentration of dispersions on particle sizing during production of fine particles in stirred media mill using acoustic attenuation spectroscopy and dynamic light scattering.



Effects of concentration of dispersions on particle sizing during production of fine particles in wet grinding process

M. Asif INAM [a], Soualo OUATTARA[a], Christine FRANCES [a, b]

[a] Université de Toulouse ; INPT, UPS ; LGC (Laboratoire de Génie Chimique) ;
4, Allée Emile Monso, Toulouse, France (B.P. 84234, F-31432 Cedex 4)
[b] CNRS ; LGC ; F-31432 Toulouse France.

Corresponding author: M. Asif INAM
Email: asifinam1976@yahoo.com , Tel: +33 (0)5 34 32 36 42

Abstract

The stirred media milling is a prospective technology for producing colloidal dispersions by means of wet grinding process. In past, many researchers have studied the effects of different operating parameters such as size, shape, nature and quantity of grinding medium, the speed of agitator in grinding chamber, and the feed rate of dispersions etc. in stirred media mills. However, it is still less known how particle sizing which generate valuable information of particle size of the product to interpret, control and optimize the grinding process, is influenced by concentration of the dispersion during stirred media milling where particles change their size from micron to colloidal range rapidly. One of the reasons of this lack had been our incapability in the past to study the particle size distribution of dispersions without dilution. The recent advent of acoustic attenuation spectroscopy is known to be capable of studying dispersions without dilution, under real process conditions and on line. The study employs acoustic attenuation spectroscopy to investigate the effects of concentration of dispersions of $CaCO_3$ on its particle sizing during size reduction process in a stirred media mill (LabStar manufactured by NETZSCH). The dispersions of $CaCO_3$ at 5%, 10%, 20% and 30 % (m/m) were studied about six hours under a selected set of operating conditions. Contrary to the existing knowledge obtained through other techniques of particle sizing that are based on principle of dilution, acoustic attenuation spectroscopy shows that, under certain grinding time at given operating conditions, increase in concentration of a dispersion results in better grinding results yielding smaller particles. The causes behind differences in results of acoustic attenuation spectroscopy and dynamic light scattering have been thoroughly investigated. We find certain limitations of acoustic attenuation spectroscopy in particle sizing. A typical phenomenon which causes misleading trends in particle sizing is multiple scattering in acoustic measurements. Multiple scattering, particularly, influences acoustic results when particles approach to fine size range during size reduction process.

Keywords: Acoustic attenuation spectroscopy, dispersions, fine particles, dynamic light scattering, stirred media mills, wet grinding.

1 Introduction

Many industries such as of paints, dyes, cosmetics, pharmaceuticals, ceramics and micro-electronics etc. employ colloidal dispersions in fabrication of many products. The demand of such industries for stable colloidal dispersions is on increase because use of fine particles may improve homogeneity, solubility, strength and reactivity etc. In general, there are two approaches for production of fine particles: (i) Bottom-up (in which fine particles may be produced by a reaction, condensation or aggregation of molecules etc.). (ii) Top-down (in which coarse particles are ground to produce fine particles). Wet grinding is often employed for production of

fine and ultrafine particles suspended in a liquid. The stirred media milling is a prospective technology in domain of wet grinding because of many advantages such as relative low agglomeration tendency, low material losses, less possibility of oxidation, easy handling of toxic materials, elimination of need of employing a device for air cleaning, elimination of the problem of dust explosion and better heat transfer options etc. In past, many researchers have studied various aspects of wet grinding process. Today, it is known to a considerable extent how different operating parameters such as size, shape, nature and quantity of grinding medium, the speed of agitator in grinding chamber, and the feed rate of dispersions may affect size reduction process in stirred mills under certain conditions. However, it is still less known how particle sizing which generate valuable information of particle size of the product to interpret, control and optimize the grinding process, is influenced by the concentration of a dispersion during stirred media milling where particles enter from micron to colloidal size rapidly. One of the reasons of this lack had been our incapability in the past to study the particle size distribution of dispersions without dilution. The techniques of particle sizing based on principles of laser diffraction and dynamic light scattering etc., may measure the particle size of a dispersion but they require the sample to be diluted before measurement. The dilution step may result in destabilization of dispersion, formation or deformation of flocs and/or aggregates etc. All the techniques based on the dilution step have risk of not showing right information of particle size which is quite important in understanding, controlling, designing and optimizing the grinding processes.

Acoustic attenuation spectroscopy, which has appeared, relatively, in recent past, is considered a solution for such problems. Different reviews on the technique explain that it has advantages over many existing techniques because of wide range of particle sizing (10nm to 1000μm), because of being non-destructive, non-invasive and capable of measuring dispersions on line, at real process conditions and without dilution till a concentration of 50% (m/m) under certain conditions [1,2]. The technique has been employed in many studies for different applications. For example, Richter et al. [3] employ it for characterization of polydisperse particles in micrometer range, Stolojanu and Prakash [4] consider it for characterization of slurry systems, Tourbin and Frances [5] monitor aggregation process of dense colloidal silica suspensions with this technique. Takeda and Goetz [6] and other researchers like Hibberd et al. [7] use the technique for characterization of flocculation in different applications. The applications of the technique in domain of crystallization may be consulted in the work of Hipp et al. [8], Mougin et al. [9] and Li et al [10] etc. However, sufficient work has not been performed yet in application of the technique in fine wet grinding processes which are typical in the sense: (i) The change in average particle size of the product is rapid in the grinding mill due to breakage of particles. (ii) The degree of poly dispersity changes with time in grinding process. (iii) The nature of interaction between particles is non-colloidal before grinding operation which changes to colloidal with increasing grinding time. This study is an attempt to explore such complexities. In particular, we investigate how different concentrations of a dispersion influence particle sizing during production of fine particles in wet grinding process carried out by means of a stirred media mill.

2 Fundamentals of the Techniques of Particle Sizing

2.1 Acoustic Attenuation Spectroscopy

When a sound wave of certain frequency is passed through a particulate system, it interacts with the particles (transmission, reflection, absorption and scattering etc.) and as a result it undergoes attenuation (decrease in

amplitude) that can be measured in terms of attenuation coefficient. It is defined as decrease in the amplitude of the sound wave per unit distance travelled and may be expressed as [2]:

$$\alpha = -\frac{1}{x}\ln\frac{A_x}{A_0} \qquad (1)$$

Where A_0 is the initial amplitude of the sound wave (x=0) and A_x is the amplitude after it has travelled a distance x as illustrated in figure 1.

Figure 1

If a band of sound waves of different frequencies is passed through a dispersion from a certain distance (x), the attenuations in each sound wave of certain frequency may be calculated using equation 1. An acoustic attenuation spectrum describes acoustic attenuation constants expressed as a function of frequencies of sound waves. There are two major steps in particle sizing by acoustic attenuation spectroscopy: (i) Development of an acoustic attenuation spectrum. (ii) Interpretation of the resulting acoustic spectrum in terms of particle size distribution using an appropriate theory. A commercial acoustic attenuation spectrometer has appropriate arrangements for measurement of attenuation spectrum. Moreover, it has an appropriate software program to interpret acoustic attenuation spectrum in terms of particle size distribution based on some appropriate theory such as ECAH. This theory is based on differential waves equations that have been derived from fundamental laws of conservation of mass, energy, momentum, thermodynamic equations of state and stress-strain relations for isotropic elastic solids (or viscous fluids). The details of ECAH theory may be studied in papers of Epstein and Carhart [11] and Allegra and Hawley [12] who contributed to development of this theory.

2.2 Dynamic Light Scattering

Dynamic light scattering is also known as photon correlation spectroscopy. The basic principle of this technique is when particles are illuminated with laser; the intensity of the scattered light fluctuates at a rate that is dependent upon the size of the particles. Smaller particles are pushed further by the solvent molecules and move more quickly. Analysis of these intensity fluctuations gives the velocity of the Brownian motion and thus the particle size using the Stokes-Einstein relationship. Dynamic Light Scattering measures hydrodynamic diameter which refers how a particle diffuses within a fluid. Hydrodynamic diameter is the diameter of a sphere that has the same translational diffusion coefficient as the particle being measured.

3 Materials

The aqueous dispersions of calcium carbonate were used in grinding, in this study. Availability of good literature on dispersing behavior of $CaCO_3$, its non- corrosive nature, low hazards and reasonable price make it, relatively, a good choice as a material of grinding in our study.

$CaCO_3$: It was procured through Merck KGaA Germany. It had purity > 99%, density = 2.656 g/cm^3 at 20˚C, thermal decomposition > 825˚C, specific surface area (BET) = 0.5 m^2 g^{-1} and hardness in the Mohs scale = 3. Its mean particle size (in dry form) was found to be 30 µm using technique of laser diffraction (Malvern Mastersizer). Its particle size distribution, as shown in figure 1, explains that most of the particles had a size between a few microns and one hundred microns. To study the shape of $CaCO_3$, Scanning Electron Microscopy (SEM) was employed. It was observed that the product is constituted by compact aggregates made of rhombohedral particles of about 30µm in size, as shown in figure 2. A reasonable agreement was found in the results of both techniques.

Figure 2

Sodium Polyacrylate: It was used as a dispersing agent. Foissy et al. have demonstrated its ability to disperse the particles of $CaCO_3$ in water [13]. It is based on anionic polyacrylate with a flexible chain able to form mono or bi coordinated complexes with the calcium ions of the solution. In ultrafine wet grinding for aqueous dispersions of $CaCO_3$, Garcia et al. have shown its suitability as a dispersing agent [14]. It was procured through Sigma-Aldrich Co. It had density 0.55 g/cm^3 at 25 ˚C and average Mw ~5100 (determined by gel permeation chromatography (GPC)).

H_2O: Water served as dispersion medium in the dispersions employed in the study. Ultrapure water was produced by the equipment "Purelab Ultra" of VWS (UK) Ltd. Its density was found to be 0.9952 g/cm^3 at 25 ˚C where as its pH varied between 6.3-6.8 at 25 ˚C.

4 Experimental Set up

Four dispersions, as mentioned in table 1, were studied individually for about 6 hours in wet grinding process carried out in a stirred media mill that is commercially known as LabStar and manufactured by NETZSCH.

Table 1

In each of the four cases, the dispersions (suspensions) were prepared in conical flask. Sodium polyacrylate was first dissolved in water with the help of a magnetic stirrer followed by addition of $CaCO_3$. All dispersions were agitated at 1100 r.p.m. for about 20 minutes at 25 ˚C before transferring them to stirrer tank for starting comminution. Figure 3 shows the experimental set-up that provides a circuit mode comminution of the product.

Figure 3

In general, in each of the four cases, the dispersion was pumped through the stirrer tank to the inlet of the grinding chamber of the stirred media mill (LabStar) with the help of flexible-tube pump. After experiencing a certain comminution in grinding chamber, the dispersion left through a steel (Cr-Ni-steel) separating cartridge (filter) that was installed at out let of the grinding chamber. The dispersion was recycled to the stirred tank after being passed through the acoustic attenuation spectrometer for online measurement of particle size in real environment (i.e. without need of dilution, on line and at process conditions). We had access to an acoustic attenuation spectrometer called Malvern Ultrasizer to measure the acoustic attenuation spectra of the dispersions and determining particle size distributions. The full details of the equipment are mentioned in US patent No. 5,121,629 3 [1]. Table 2 shows the set of physical properties (matrix) that was used in determination of particle size distributions using the software of the acoustic attenuation spectrometer. In particle size determination by Malvern Ultrasizer, "spectral quality" and "residual" are two important quality parameters that must be ≤5 for acceptable results. All acoustic measurements in the study meet quality criteria.

Table 2

From the outlet of the grinding mill after certain intervals of time, the samples of the product were taken manually to analyze with pH meter and Zetasizer Nano ZS. The later is manufactured by Malvern Instruments, works on principle of dynamic light scattering and measures zeta potential and particle size distribution of dilute samples. A reasonable repeatability was found in all the measurements taken by Malvern Ultrasizer, Zetasizer Nano ZS and pH meter. In the grinding mill (LabStar), torque and number of revolutions were measured by a torque sensor that was installed at a stirrer shaft by the manufacturer of the mill. The problem of contamination of the product by the materials of the mill had been reduced in the grinding chamber by lining with Cr-Ni-stirred walls and equipping the agitator shaft with tungsten-carbide pegs. The core objective of the experiments was to

study the influence of concentrations of dispersions (as mentioned in table 1) on particle sizing of the product obtained after certain times under a set of fixed operating parameters as described in table 3.

Table 3

The residence times in case of 5%, 10%, 20% and 30 % (m/m) aqueous dispersions of $CaCO_3$ were 52.3 minutes, 50.8 minutes, 47.6 minutes and 44.0 minutes respectively.

5 Results and Discussion

5.1 General Considerations in Particle Sizing

It has been discussed that particle sizing in fine wet grinding process is typical in the sense: (i) The change in average particle size of the product is rapid due to relatively fast breakage of particles. (ii) The degree of poly dispersity in product changes with grinding time. (iii) The nature of interaction between particles is non-colloidal before grinding process; this interaction becomes colloidal after a certain grinding time. In our preliminary work (i.e. before experiments of stirred media milling), we have verified suitability of acoustic attenuation spectroscopy for measuring the changes discussed in (i) and (ii) by taking into consideration different dispersions prepared with different proportions of coarse $CaCO_3$ (30 μm) and relatively fine $CaCO_3$ (1.6μm), as mentioned in table 4.

Table 4

Acoustic attenuation spectroscopy is capable of detecting the changes in dispersions due to increase in quantity of fine particles, and due to variation of proportion of relatively fine particles. Figures 4(a) and 4(b) demonstrate this respectively.

Figure 4(a) **Figure 4(b)**

The results have been further verified. We describe the method of verification with the help of an example that focuses on dispersion nos. (1), (6) and (11) referred in table 4. For these dispersions, acoustic attenuation spectra were determined with the help of acoustic attenuation spectrometer. M. Tourbin and C. Frances [15] have given the expression for the attenuation spectrum of water as a function of frequency (f) as:

$$\alpha_W(f) = (0.0047 f^2 - 0.0083 f) \qquad (2)$$

From acoustic attenuation spectra of each dispersion, the acoustic contribution of water was subtracted in order to get the acoustic attenuation spectra merely due to particles present in the dispersions. Figure 4 (c) represents resulting acoustic attenuation spectra corresponding to (I) 200 gram of $CaCO_3$ (30 μm), (II) 150 gram of $CaCO_3$ (1.6 μm) and (III) a mixture of 200 gram of $CaCO_3$ (30 μm) and 150 gram of $CaCO_3$ (1.6 μm). If sum of the acoustic attenuation spectra of (I) and (II) is equal to acoustic attenuation spectrum of (III), then it may be considered that the technique is able to detect presence of both fine and coarse particles. Figure 4 (d) compares the sum of acoustic attenuation spectra of (I) and (II) with acoustic attenuation spectrum of (III). The reasonable agreement in the results confirms the suitability of acoustic attenuation spectroscopy for measuring the changes discussed in (i) and (ii).

Figure 4 (c) **Figure 4 (d)**

5.2 Effects of Concentration of Dispersions on Particle Sizing during Wet Grinding

5.2.1 Particle sizing by Acoustic Attenuation Spectroscopy

It has been mentioned that grinding experiments were planned to study the effects of concentration of aqueous dispersions of $CaCO_3$ at varying proportions (i.e. 5%, 10%, 20%, 30 % (m/m)). The particle sizing of aqueous dispersion of $CaCO_3$ was carried out online, at real process conditions and without diluting the sample by means

of acoustic attenuation spectroscopy. The results of average particle size of the dispersions obtained at different grinding times have been mentioned in figure 5.

Figure 5

In beginning of the grinding process (i.e. first hour), the comparative study reveals that the higher is dilution of a dispersion, the smaller is its average particle size (i.e. use of dilute dispersion favors the process of size reduction). With time, when particles undergo further size reduction, a change in tendency is observed. From second to sixth hour of grinding, it is evident that dispersion of 5 % (m/m) has bigger average particle size in comparison with all other dispersions. From second to third hour of grinding, the dispersion of 10 % (m/m) mostly shows the least average particle size as compared to all other dispersions. The change in trend becomes more evident from 3rd to 5th hours of grinding where dispersion of 20% (m/m) shows mostly least average particle size in comparisons to other dispersions. The sixth hour of grinding shows a completely inverse trend as compared to the trend observed in beginning of the grinding process (i.e. the higher is concentration of a dispersion, the smaller is its average particle size) or in other words, the use of concentrated dispersions favors the process of size reduction.

5.2.2 Particle Sizing by Dynamic Light Scattering

The technique of dynamic light scattering is different from acoustic attenuation spectroscopy in two major aspects: (i) It measures the particle size of dispersions in dilute state. (ii) The particle size measured by this technique is hydrodynamic and not volume-based as in acoustic attenuation spectroscopy. The figure 6 demonstrates the results of average particle size of the dispersions obtained at different grinding times.

Figure 6

The results explain that size reduction process is favored by use of dilute concentrations. The trend remains un-changed throughout the grinding process.

5.3 Causes of Different Trends

Techniques of acoustic attenuation spectroscopy and dynamic light scattering generate different results in terms of numerical values and trends as shown in figure 7.

Figure 7

In absence of scientific explanation of such opposing trends, one may get misled during process of controlling, designing and optimizing the wet grinding process for production of fine particles. It is, therefore, important to investigate the roots of the problem that may lie in the process of particle sizing. The following hypotheses were developed in order to investigate the problem. H1: Different trends are due to different types of diameters of particles measured by two different techniques of particle sizing. H2: Different trends are due to dilution of samples, in case of particle sizing by dynamic light scattering, which changes the particle size generating misleading information. H3: The two different trends are due to multiple scattering in acoustic measurements that generates misleading information.

5.3.1 Effects of Different Diameters on Measurements

The diameter of particles measured by dynamic light scattering is hydrodynamic diameter. Based upon theory behind the technique (section 2.2), hydrodynamic diameter may be regarded as the diameter of the particle plus the thickness of the layer of ions surrounding the particle, at both ends of the diameter [15]. Approximately, $D_H = D+2/k$ (where D_H = Hydrodynamic diameter, D = Diameter of particle and 1/k= thickness of layers of ions around particle, known as Debye length) [15]. The value of the thickness of the layer of ions (from both ends of

diameters) may be subtracted from the hydrodynamic diameter in order to get diameter of the particle (D). The method proposed by Israelachivili for the calculation of Debye length was employed [16]. For the electrolytes at 25˚C involving monovalent cations and anions (such as sodium polyacrylate), the following equation may be used for calculation of Debye length [16]:

$$\frac{1}{\kappa} = \frac{0.304}{\sqrt{[Electrolytes]}} \qquad (3)$$

Where 1/k = thickness in nanometers of layers of ions around particle known as Debye length, and [electrolytes] = concentration of the electrolyte in moles/litre. The magnitude of Debye length depends solely on the properties of the liquid and not on any property of the surface such as its potential or charge [16]. Table 5 shows the results for diameter of particles (D) at 25˚C when particles of $CaCO_3$ (insoluble) are surrounded by sodium polyacrylate (electrolyte).

Table 5

The results demonstrate that the trend (i.e. use of dilute dispersions favors size reduction) as observed in figure 6 (in case of dynamic light scattering) remains the same even after subtracting the Debye lengths from the results of dynamic light scattering.

5.3.2 Effects of Dilution

Acoustic attenuation spectroscopy and dynamic light scattering when employed for studying the effects of concentration on particle size in wet grinding, yielded two different trends disabling us reaching a conclusion. Particle sizing by dynamic light scattering requires the samples to be diluted before measuring the particle size. The step of dilution may change the particle size leading to different trends. In order to investigate, all the dispersions (5%, 10%, 20%, 30% (m/m)) obtained after grinding experiments were diluted gradually. In principle, zeta potential may show the stability of a dispersion indicating any change in particle size or otherwise; but the option could not be employed as measurement of zeta potential itself with Zetasizer Nano ZS require dilute of the sample. Therefore to study the change in particle size with dilution, pH values and acoustic spectra were measured at each step of dilution. The maximum changes in pH values were found to be 0.31, 0.41, 0.77 and 0.88 respectively in process of dilution of the dispersions of 5%, 10%, 20%, 30% (m/m) as shown in the figure 8.

Figure 8

The changes in values of pH are not considerably high. Zeta potential that can provide information about stability of dispersions was equally measured (by diluting the samples), in all dispersions after 6 hours of grinding, as shown in figure 9.

Figure 9

All the dispersions were found to be having values less than -26.6 mV indicating reasonable repulsive forces between the particles in the dispersions. Change in Zeta potential depends upon change in pH, concentration or quantities of additives etc. Based on the results as shown in figure 8 it can be considered that pH has not affected the zeta potential. It is difficult to study the effects of concentration change (dilution) on zeta potential using dynamic light scattering technique (Zetasizer Nano ZS). Acoustic attenuation spectroscopy, therefore, was employed at each step of dilution to understand how this technique explains the effects of dilution on stability and particle size. In general, we observed an ascending trend in particle size in dispersions of 20% (m/m) and

30% (m/m) whereas a descending trend in particle size in dispersions of 5% (m/m) and 10% (m/m) as shown in the figure 10.

Figure 10

Acoustic attenuation spectroscopy is unsuitable for analyzing very dilute dispersions (suspensions) particularly below 1% (m/m) [2]. In our experiments, the limit of un-suitability seems to start from 2.6% (m/m) as mention by dotted line in figure 10. A reason for ignoring the acoustic results during dilution process below the value of 2.6 % (m/m) is our pH study of the dispersions that indicated that pH values remained almost constant below that concentration. The figure 11 compares the results of particle sizes obtained after 6 hours of grinding with the particle sizes of the same dispersions when each one was diluted to 2.6 % (m/m).

Figure 11

It is observed that trend is reversed. When this trend was compared with the trend in particle sizing by dynamic light scattering, both were found to be in accordance as shown in figure 12.

Figure 12

5.3.3 Effects of Multiple Scattering

Multiple scattering is a phenomenon in which attenuated acoustic wave from one particle is scattered by other particles changing the acoustic signal and thus bringing to misleading results. Nonlinearity observed in acoustic curves (attenuation plotted as a function of concentration) may indicate the presence of multiple scattering [15,17]. The method adopted by M. Tourbin and C. Frances [15] was followed to confirm the existence of multiple scattering. The method takes into consideration the excess of attenuation which may be described as [15]:

$$\alpha_e(f) = \alpha_T - (1-\phi)(0.0047 f^2 - 0.0083 f) \qquad (4)$$

Where α_e (f)= Excess attenuation (db/inch) at a certain frequency f, α_T = Total attenuation (db/inch) of the dispersion, ø = %Volume concentration of the dispersion, f= Frequency (MHz) of acoustic wave. A news series of experiments was performed to obtain data required in equation 4. Each of the four dispersions (5%, 10%, 20%, 30% (m/m)), after grinding experiment was diluted to a certain volume concentration; ultrasound waves of different frequencies were passed through the dispersion to measure the excess and total attenuation in the sample. The same dispersion was diluted further to several levels of volume concentrations and at each level of dilution the excess and total attenuation were measured. The same procedure was adopted in all four cases of dispersions (5%, 10%, 20%, 30% (m/m)).

Our investigation brings out that particles obtained after 6 hours of grinding process, in each case of the dispersions (5%, 10%, 20%, 30% (m/m), show multiple scattering. Figure 13 demonstrates the excess of attenuation measured against concentration for the 20 % (m/m) dispersion as an example. Non linearity at different frequencies indicates presence of multiple scattering.

Figure 13

6 Conclusions

The concentration of a dispersion plays an important role in particle sizing in size reduction process. This role emerges very distinctively when particles enter from micron to fine particle size range during stirred media milling. Acoustic attenuation spectroscopy, which is generally considered to be capable of measuring average particle size of the dispersions at different values of concentrations, shows certain limitations in stirred media milling. The technique explains that use of relatively concentrated dispersions may be favorable in achievement

of finer particles during stirred media milling carried out under a set of fixed operating parameters. However, dynamic light scattering demonstrates that use of relatively dilute dispersions favors in achievement of finer particles during stirred media milling carried out under a set of fixed operating parameters. Our investigations brings out that particle sizing by acoustic attenuation spectroscopy cannot be considered valid at higher concentration of samples of dispersions during stirred media milling because of multiple scattering that influence the results. If concentration of the sample of dispersions is reduced considerably in particle sizing by means of acoustic attenuation spectroscopy in stirred media milling, then anomalies in the results may be avoided. In such cases both the techniques shows reasonable agreement that use of relatively dilute dispersions favors in achievement of finer particles during stirred media milling carried out under a set of fixed operating parameters.

References

[1] F. Alba, G.M. Crawley, J. Fatkin, D.M.J. Higgs, P.G. Kippax, Acoustic spectroscopy as a technique for particle sizing of high concentration colloids, emulsions and suspensions, Colloids and Surfaces A 153 (1999) 495-502.

[2] David Julian McClements, Ultrasonic measurements in particle size analysis, Encyclopedia of Analytical Chemistry, ISBN 0471 97670 9.

[3] A. Richter, F. Babick, M. Stintz, Polydisperse particle size characterization by ultrasonic attenuation spectroscopy in the micrometer range, Ultrasonics 44 (2006) e483-e490

[4] V. Stolojanu, A. Prakash, Characterization of slurry systems by ultrasonic techniques, Chemical Engineering Journal 84 (2001) 215–222.

[5] M.Tourbin, C.Frances, Monitoring of the aggregation process of dense colloidal silica suspensions in a stirred tank by acoustic spectroscopy, Powder Technology 190 (2009) 25–30

[6] Shin-ichi Takeda , Philip J. Goetz, Dispersed/flocculated characterization of alumina particles in highly concentrated slurries by ultrasonic attenuation spectroscopy, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 143 (1998) 35–39.

[7] David J. Hibberd , Brian H. Robinson, Margaret M. Robins, Ultrasonic characterization of colloidal dispersions: detection of flocculation and adsorbed layers, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 12 (1999) 359–371.

[8] Alexander K. Hipp, Bernhard Walker, Marco Mazzotti and Massimo Morbidelli, In-situ monitoring of batch crystallization by ultrasound spectroscopy, Ind. Eng. Chem. Res. 39 (2000) 783-789.

[9] Patricia Mougin, Derek Wilkinson and Kevin J. Roberts, In situ ultrasonic attenuation spectroscopy study of the dynamic evolution of particle size during solution-phase crystallization of urea, Crystal Growth & Design, 3 (2003) 67-72.

[10] Mingzhong Li, Derek Wilkinson and Kumar Patchigolla, On-line crystallization process parameter measurements using ultrasonic attenuation spectroscopy, Crystal Growth & Design, 4 (2004) 955-963.

[11] P.S. Epstein, R.R. Carhart, The absorption of sound in suspensions and emulsions, J. Acoust. Soc. Am. 25 (3) (1953) 553–565.

[12] Allegra JR, Hawley SA, Attenuation of Sound in Suspensions and Emulsions: Theory and Experiments, Journal of Acoustic Society of America, 51 (5 part 2) (1972), 1545 – 1564.

[13] Foissy, A., Persello, J., Lamarche, J.M., Robert, G., Stability measurement and dispersion process of $CaCO_3$ suspension in sodium Polyacrylate aqueous solutions, Journal of Dispersion Science and Technology 3 (1982) 105 – 127.

[14] Garcia; F., Frances, C., Le Bolay, N., Trompette, Jean L., On fragmentation and agglomeration phenomena in an ultrafine wet grinding process: the role of polyelectrolyte additives. Int. Journal of Mineral Process 74S (2004) S43 – S54.

[15] M. Tourbin, C. Frances, A survey of complementary methods for the characterization of dense colloidal silica, Part.Part. Syst. Charact. 24 (2007) 411-423.

[16] Jacob Israelachvili, Intermolecular and surface forces, second edition, Academic Press London 1992.

[17] A.K. Hipp, G. Storti, M. Morbidelli, On multiple-particle effects in the acoustic characterization of colloidal dispersion, J. Phys. D: Appl. Phys 32 (1999), 568-576.

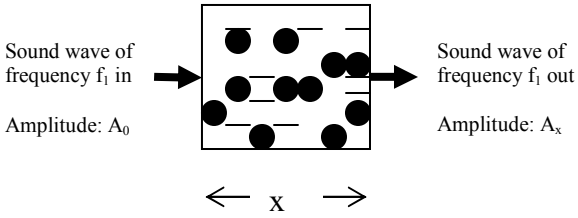


Fig. 1: Passage of a sound wave through a dispersion.

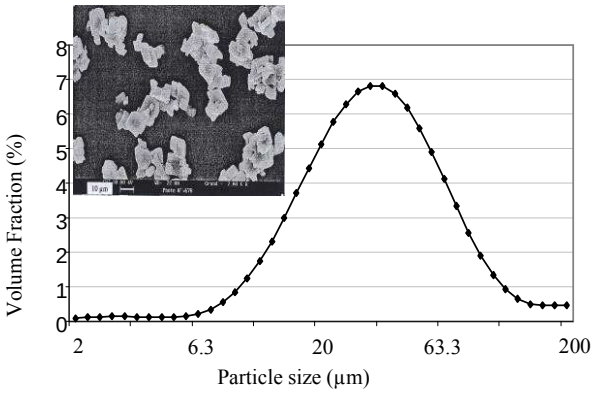


Fig. 2: Particle size distribution and shape of $CaCO_3$ used.

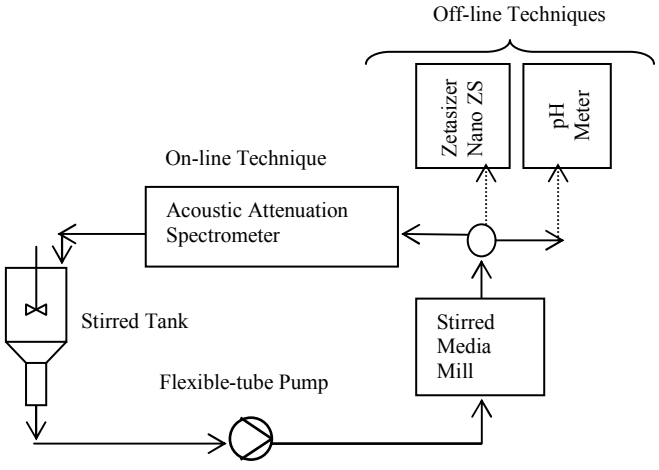


Fig. 3: Experimental Setup

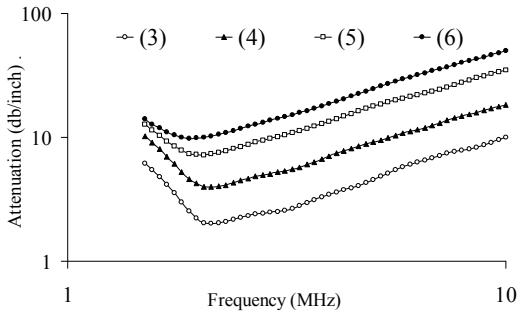


Fig. 4 (a): Changes in acoustic spectra due to increase in quantity of relatively fine particles.

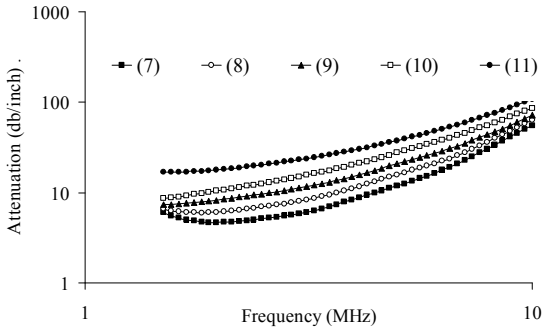


Fig. 4 (b): Changes in acoustic spectra due to changes in proportion of relatively fine particles.

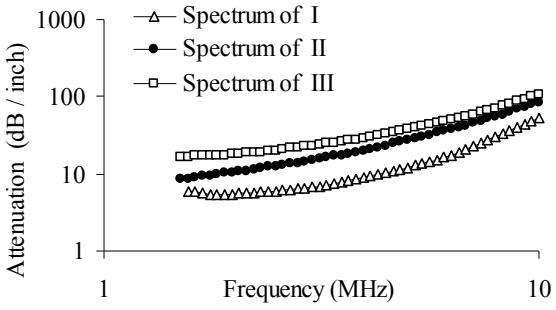


Fig. 4 (c): Acoustic spectra corresponding to different disperse media.

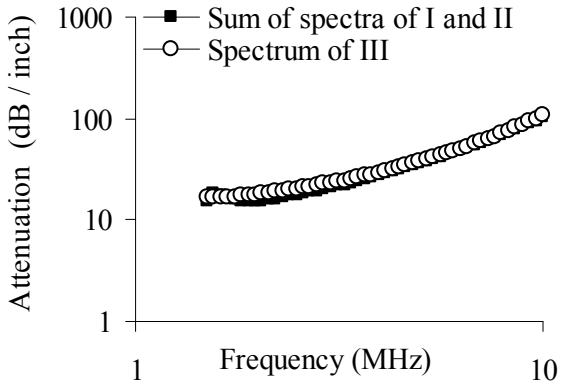


Fig. 4 (d): Comparison of acoustic attenuation spectra.

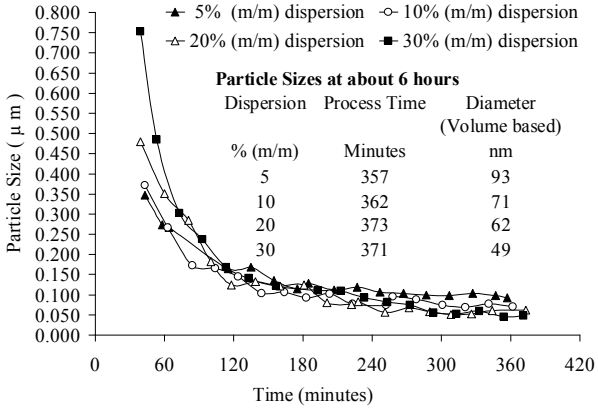


Fig. 5: Particle sizes measured by acoustic attenuation spectroscopy during size reduction process in stirred media mill.

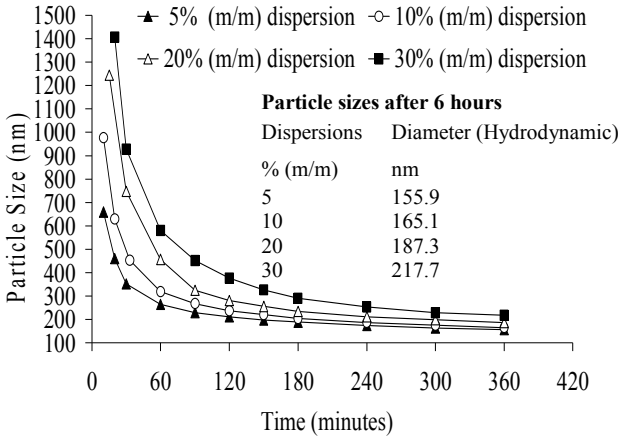


Fig. 6: Particle sizes measured by dynamic light scattering during size reduction process in stirred media mill

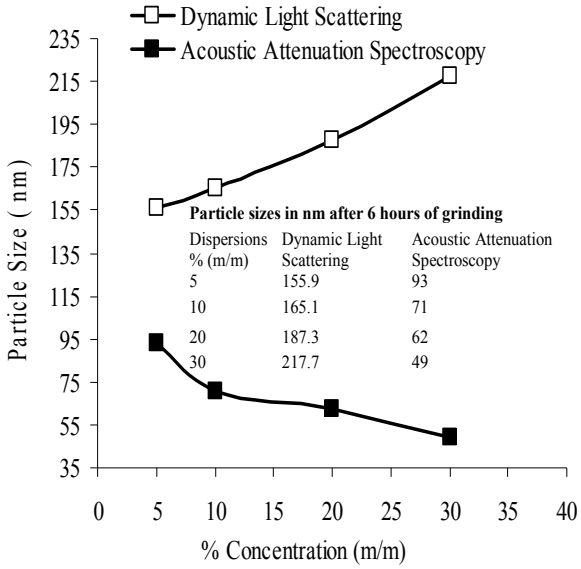


Fig. 7: Particle sizes of the dispersions measured by two different techniques after about 6hrs of grinding

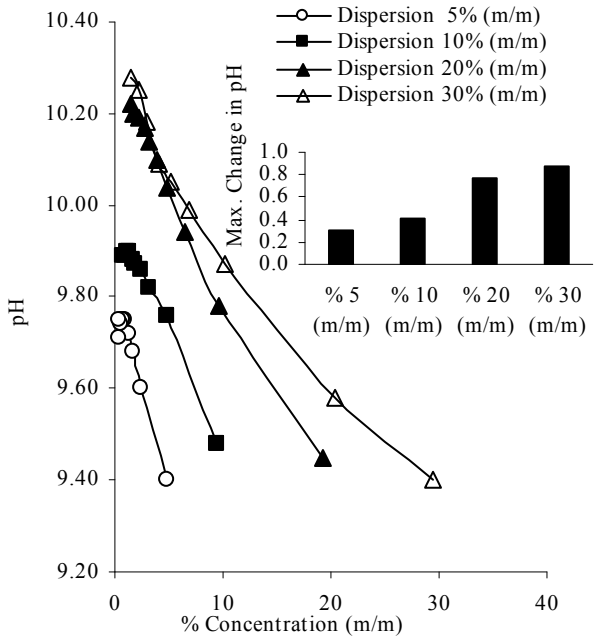


Fig. 8: Changes in pH during dilution of dispersion after grinding

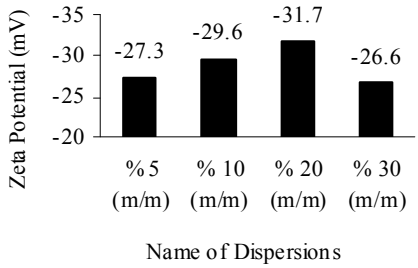


Fig. 9: Zeta Potential for the dispersions measured after 6 hours of grinding

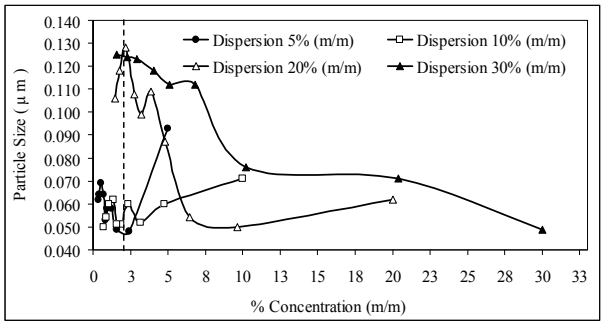


Fig. 10: Particle sizes studied by acoustic attenuation spectroscopy on diluting the dispersions after grinding experiments

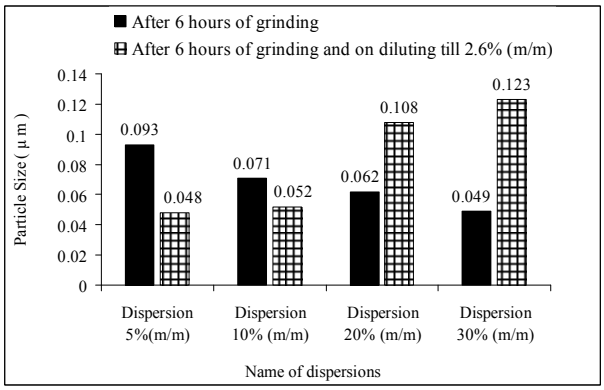


Fig. 11: Comparative study of particle sizes by acoustic attenuation spectroscopy

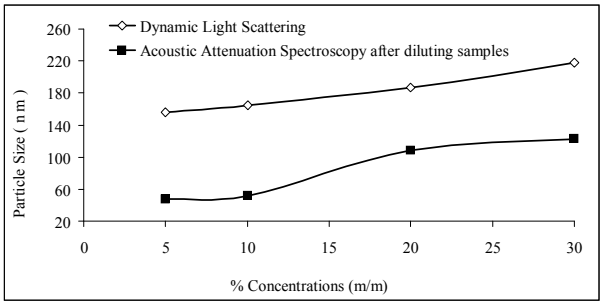


Fig.12: Comparative study of particle sizes by two different techniques after dilution.

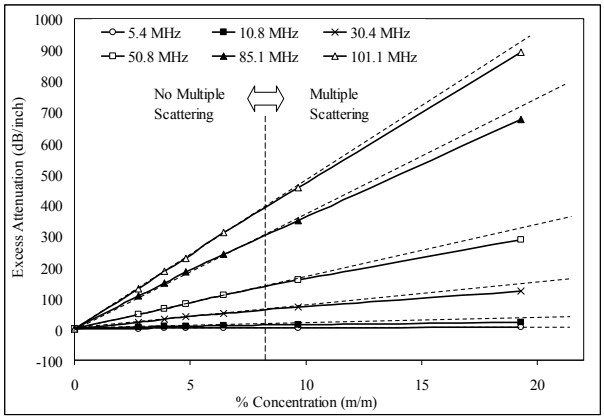


Fig. 13: Multiple Scattering in 20 % (m/m) dispersion.

Table 1 : Compositions of dispersions used

	Disp. 1	Disp. 2	Disp. 3	Disp. 4
% Concentration (m/m)	5.000	10.000	20.000	30.000
% Concentration (v/v)	1.934	3.997	8.565	13.837
Water (g)	1700	1700	1700	1700
$CaCO_3$ (g)	89.47	188.89	425	728.57
Sodium Polyacrylate (g) (8% of mass of $CaCO_3$)	7.158	15.111	34.000	58.286

Table 2 : Physical properties at 25˚C used in calculations for particle sizing

$CaCO_3$:	
Density (g. cm $^{-3}$)	2.6560
Sound speed (cm.s^{-1})	5.5600×10^{5}
Thermal dilation (˚C^{-1})	2.2130×10^{-6}
Thermal conductivity (erg .cm^{-1}. s^{-1}. ˚C^{-1})	2.2594×10^{5}
Heat capacity (erg. g^{-1}. ˚C^{-1})	8.3680×10^{6}
Shear rigidity (dynes.cm^{-2})	3.0800×10^{11}
Water:	
Density (g. cm $^{-3}$)	9.9524×10^{-1}
Sound speed (cm.s^{-1})	1.4970×10^{5}
Thermal dilation (˚C^{-1})	2.5677×10^{-4}
Thermal conductivity (erg .cm^{-1}. s^{-1}. ˚C^{-1})	5.9525×10^{4}
Heat capacity (erg. g^{-1}. ˚C^{-1})	4.1785×10^{7}
Viscosity	9.0300×10^{-3}

Table 3 : Set of fixed operating parameters

Grinding media:	Zirconium oxide beads stabilized by yttrium
Size of grinding media:	300-500 µm
Density of grinding media:	3.7850 g/cm^3
Volume of grinding media:	415 ± 2 cm^3
Volume of grinding chamber:	670 cm^3
Flow rate of dispersion:	4.82 ± 0.1 cm^3/s
Grinding system:	Zeta
Speed of stirrer in grinding chamber:	1500 rpm
Speed of agitator in stirred tank:	600 rpm
Separating cartridge (filter):	100 µm
Temperature:	25˚C

Table 4 : Aqueous dispersions of $CaCO_3$ mixed with different proportion of coarse and relatively fine particles.

Dispersion No.	**H_2O**	**$CaCO_3$ (30 µm)**	**$CaCO_3$ (1.6 µm)**
	g	**g**	**g**
(1)	700	200	0
(2)	700	0	5
(3)	700	0	25
(4)	700	0	50
(5)	700	0	100
(6)	700	0	150
(7)	700	200	5
(8)	700	200	25
(9)	700	200	50
(10)	700	200	100
(11)	700	200	150

Table 5: Debye length & diameter of particle (D) at 25˚C in different dispersions

Dispersion % (m/m)	Moles of Electrolyte	Concentration (moles/L)	1/k (nm)	D_H (nm)	D (nm)
5	0.00140	0.000826	10.5800	155.9	134.7
10	0.00296	0.001743	7.2818	165.1	150.5
20	0.00667	0.003922	4.8545	187.3	177.6
30	0.01143	0.006723	3.7077	217.7	210.3

Résumé:

Cette étude porte sur le broyage en voie humide (nanobroyage) de produits organiques à usage pharmaceutique dans un broyeur à billes agité. L'objectif des travaux réalisés était d'analyser la faisabilité de l'opération de nanobroyage et d'améliorer la compréhension des processus de réduction de taille dans le cas de produits organiques cristallins.
Dans un premier temps, des expériences préliminaires ont été menées pour le choix d'agents mouillants et dispersants adéquats pour les matériaux choisis (ciclopirox, ibuprofène) et pour la mise au point du mode de fonctionnement du procédé de broyage. Nous avons également testé différentes techniques comme la spectroscopie acoustique et la diffusion dynamique de la lumière pour caractériser la distribution de taille des particules broyées, en se basant sur une étude expérimentale conduite sur la calcite, utilisée dans cette étude comme matériau de référence.
La seconde partie a été consacrée au broyage par microbilles appliqué aux différents matériaux choisis. Nous avons étudié l'influence des paramètres opératoires tels que le débit de suspension, la vitesse de rotation de l'agitateur, la taille des billes de broyage et la concentration en solide sur l'efficacité énergétique du procédé et la qualité des produits broyés. Les critères de qualité pris en compte dans cette étude sont la distribution de taille des particules, la stabilité et le comportement rhéologique des suspensions broyées ainsi que les propriétés structurales du produit.
L'effet du broyage sur les changements microstructuraux des différents produits a enfin été analysé. Une attention particulière a également été portée sur l'effet de la température sur le procédé de réduction de taille et les propriétés de l'ibuprofène broyé.

Mots clés : nanobroyage, broyage en voie humide, nanoparticules, broyeur à billes agité, distribution de taille de particules, stabilité, comportement rhéologique.

Abstract:

This work focuses on wet grinding (nanogrinding) of organic materials for pharmaceuticals using a stirred media mill. The aim of the work was to examine the feasibility of nanogrinding process and to improve the understanding of size reduction processes applied on crystalline organic products.
Firstly, preliminary investigations were conducted to make a choice of appropriate wetting agents and dispersants for the selected materials (ciclopirox, ibuprofen), and for the development of the operation mode of the grinding process. We also tested different techniques such as acoustic attenuation spectroscopy and dynamic light scattering to characterize the ground particle size distribution, based on an experimental study conducted on calcite, used in this study as reference material.
The second part was devoted to the milling process by grinding beads applied to the selected materials. The influence of operating parameters such as suspension flow rate, stirrer tip speed, grinding media diameter and solid mass concentration on grinding process efficiency and ground products quality were investigated. The quality criteria considered in this study are particle size distribution, stability and rheological behaviour of the products, as well as their structural properties.
The effect of grinding process on the microstructural change of different materials was finally analysed. Particular attention was also focused on the effect of temperature on size reduction process and ground ibuprofen properties.

Keywords: nanogrinding, wet grinding, nanoparticles, stirred media mill, particle size distribution, stability, rheological behaviour.