

Université de Montréal

Écoulements granulaires par avalanches : indices de fluidité, fractales et multifractales

par

François Lavoie

Université de Montréal

Faculté de pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de doctorat
en sciences pharmaceutiques

8ième mois de 2004

© François Lavoie, 2004



QV
705
U58
2005
V.003

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Écoulements granulaires par avalanches : indices de fluidité, fractales et
multifractales

présentée par :
François Lavoie

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Patrice Hilgen, président-rapporteur
Louis Cartilier, directeur de recherche
Roch Thibert, co-directeur
Robert Legros, membre du jury
Lhoucine Azzi, examinateur externe
[Taper le nom] , représentant du doyen de la FES

Résumé

Les matériaux granulaires sont omniprésents dans la nature comme dans la plupart des procédés industriels. Ils se distinguent par des phénomènes qui existent dans aucuns autres des trois états de la matière. On pense, par exemple, à l'effet d'arche ou à la ségrégation. Leurs manifestations sont en partie responsables des problèmes d'écoulement des poudres. Ces problèmes ont été largement étudiés empiriquement en individualisant les phénomènes. Cette thèse propose d'étudier l'écoulement des poudres à l'aide de mesures d'avalanches.

L'avalanche est un phénomène où tous les facteurs qui interviennent dans l'écoulement d'une poudre s'expriment. À l'aide de l'Aeroflow[®] et d'un nouveau protocole expérimental, il est possible de déterminer de nouveaux indices de fluidité et de cohésion. Neuf types de poudre ont été ainsi étudiés et comparés à des méthodes traditionnelles.

Des diagrammes de phases obtenus à partir de ces résultats ont été analysés à l'aide de techniques fractales. Les résultats ont révélé un comportement multifractal en accord avec les origines non déterministes du phénomène d'avalanche.

Ce problème fut analysé de deux façons. En premier lieu, à l'aide de la méthode du box counting modifié (MCBM), la frontière entre les régions des dimensions texturale et structurale a été évaluée à partir du point d'inflexion de la courbe (PI). La seconde façon a requis une modification du MCBM. Ces modifications consistent principalement en une mobilité la grille de tuiles ainsi que la détermination de points maxima et minima sur la courbe. La frontière entre les 2 dimensions de structure et de texture est déterminée à l'aide des maxima d'une nouvelle expression graphique des résultats. Les points significatifs utiles dans l'estimation de la dimension fractale de chacune de ces régions sont déterminés à l'aide des minima de ce nouveau graphique.

Mots-clés : matériaux granulaires, poudre, Aeroflow[®], écoulement, cohésion, fractal, multifractal, box counting

Abstract

Granular materials are omnipresent in nature as in the majority of industrial processes. They are characterized by phenomena (arching and segregation for example) not found in any other of the three states of the matter. They are mostly responsible for powder flowability problems. These problems have largely been studied empirically by individualizing powders characteristics. This thesis proposes to approach fluidity properties by global measurement for a better comprehension of the phenomenon.

Avalanching is a phenomenon where all factors influencing powder fluidity are expressed. Using the Aeroflow[®] apparatus and a novel protocol, it is possible to establish new indices of fluidity and cohesion. Nine types of granular excipients were studied and compared to traditional methods.

Phase diagrams obtained with these experiments have been analyzed with fractal techniques. According to their non-deterministic origins, the results revealed a typical multifractal behaviour. This problem was tackled in two ways. First, results were obtained with the modified box-counting method and borders between structural and textural dimensions were established on the basis of a calculated inflexion point. The second requires new modifications of this box-counting method. It consists mainly of a mobile grid and the determination of minima and maxima. Borders between structural and textural dimensions are fixed using maxima points on a new type of graph. The significant points for fractal dimension estimation of each one of these areas are determined with minima of this new graph.

Keywords : granular matters, powder, Aeroflow[®], flowability, cohesion, fractal, multifractale, box counting

Remerciements

Au seuil de l'aboutissement de ce travail, il m'est agréable d'exprimer ma vive reconnaissance envers le Dr Louis Cartilier, professeur titulaire à la Faculté de pharmacie, pour la confiance qu'il m'a accordée en m'acceptant dans son équipe de recherche. Sa disponibilité, sa curiosité scientifique, son autorité et sa « pratico-praticité » ont largement contribué à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements s'adressent également au Dr Roch Thibert, assistant-directeur R&D, Merck Frosst Canada, qui a participé à ma formation. Avec beaucoup de compétence et de patience, il m'a initié aux diverses méthodes expérimentales de la technologie des poudres pharmaceutiques.

Mes pensées et mes remerciements vont tout aussi naturellement à tous ceux qui m'ont guidé et soutenu tout au long de ce tumultueux parcours (même à ceux qui ont persisté à me demander : « Quand est-ce que tu déposes ? »).

J'exprime de la reconnaissance envers Merck Frosst Canada ainsi qu'à la l'Association Wallonie-Québec qui m'ont tous deux permis de participer à un congrès international.

Cette thèse a été réalisée à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal (Canada). La partie expérimentale s'est déroulée dans les laboratoires de R&D de la compagnie Merck Frosst Canada situé à Kirkland (Canada). Qu'ils en soient remerciés.

*À mes parents
à Rosie*

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Démarche	1
1.2	Contribution de cette thèse	1
1.3	Objectifs	2
2	Les matériaux granulaires	3
2.1	Généralités	3
2.2	Les états de la matière	4
2.3	Les sabliers	6
2.3.1	Récipient supérieur	6
2.3.1.1	Conformation géométrique	6
2.3.1.2	Réarrangement particulaire	7
2.3.1.3	Transmission de contraintes	7
2.3.1.3.1	Milieu liquide	8
2.3.1.3.2	Milieu solide	8
2.3.1.3.3	Milieu granulaire	9
2.3.1.4	Réseaux de forces	9
2.3.1.4.1	Propagation des forces	10
2.3.1.4.2	Formation d'arche	12
2.3.2	Étranglement	12
2.3.2.1	Débit granulaire	13
2.3.3	Récipient inférieur	14
2.3.3.1	L'impact : formation de cratères	14
2.3.3.2	Distribution de la force	15
2.3.3.3	Ségrégation	17
2.3.3.3.1	Ségrégation verticale	18
2.3.3.3.2	Ségrégation de surface	20
2.3.3.3.2.1	Ségrégation de rotation	22

2.3.3.3.2.2	Plan axial	22
2.3.3.3.2.3	Plan radial.....	23
2.4	Conclusion	23
3	Caractérisation des poudres	25
3.1	Paramètres primaires (ou fondamentaux).....	25
3.1.1	Tailles et distribution de taille	26
3.1.1.1	Mesure des tailles particulières	26
3.1.1.1.1	Concept du diamètre équivalent.....	27
3.1.1.1.2	Méthodes de mesure.....	29
3.1.1.1.2.1	Méthodes directes.....	30
3.1.1.1.2.1.1	Microscopie optique.....	30
3.1.1.1.2.1.2	Microscopie électronique.....	30
3.1.1.1.2.1.3	Tamissage	31
3.1.1.1.2.2	Méthodes indirectes.....	33
3.1.1.1.2.2.1	Sédimentation.....	33
3.1.1.1.2.2.2	Diffractionométrie.....	34
3.1.1.1.2.2.3	Conduction électrique	34
3.1.1.1.2.2.4	Temps de vol.....	34
3.1.1.2	Distribution des tailles particulières.....	35
3.1.1.2.1	Caractérisation des distributions	35
3.1.1.2.1.1	Paramètres centraux.....	35
3.1.1.2.1.2	Paramètres de dispersion	38
3.1.1.2.2	Présentations graphiques des distributions de taille.....	38
3.1.1.2.2.1	Formes de distribution.....	40
3.1.1.2.2.2	Aspects visuels des distributions	41
3.1.2	Morphologie	41
3.1.2.1	Formes particulières	42
3.1.2.1.1	Rapports de forme	43
3.1.2.1.2	Facteurs de forme	44

3.1.2.1.2.1	Facteur de sphéricité de Wadell	44
3.1.2.1.3	Indices et coefficients de forme (Méthode de Heywood)	45
3.1.2.1.4	Séries de Fourier	46
3.1.2.1.5	Analyse fractale.....	48
3.1.2.2	Surfaces.....	50
3.1.3	Phénomènes influencés par les caractéristiques intrinsèques.....	51
3.1.3.1	Friction interparticulaire.....	51
3.1.3.2	La cohésion	52
3.1.3.3	L'adhésion.....	54
3.1.3.4	Les forces électrostatiques	54
3.1.3.5	Densités et masses volumiques	55
3.2	Paramètres secondaires	56
3.2.1	Densités libres avant et après tassement.....	57
3.2.2	Le rapport de Carr	60
3.2.3	Le rapport d'Hausner et la technique de Neumann	60
3.2.4	L'angle de repos	61
3.2.4.1	Angle de repos versé.....	62
3.2.4.1.1	Entonnoir fixe.....	63
3.2.4.1.2	Entonnoir mobile.....	63
3.2.4.2	Angle de repos drainé	63
3.2.4.3	Angle de friction	64
3.2.5	Forces de cisaillement	65
3.2.5.1	Généralités	66
3.2.5.2	Cellule de cisaillement Jenike.....	68
3.2.5.3	Cellule du type anneau et plateau.....	70
3.2.6	Le débitmètre.....	71
3.2.7	Avalanche.....	72
3.2.7.1	Méthodes.....	72
3.3	Facteurs influençant les écoulements	75

3.3.1	Les facteurs intrinsèques	75
3.3.1.1	Le rôle de la forme	75
3.3.1.2	Le rôle de la taille.....	76
3.3.1.3	Le rôle de la distribution de taille	77
3.3.2	Les facteurs extrinsèques.....	77
3.3.2.1	Le rôle de la température.....	77
3.3.2.2	Le rôle de l'humidité.....	78
3.3.2.3	Le rôle de l'électricité statique.....	80
3.3.2.4	Le rôle des lubrifiants.....	82
4	Aperçu des fractales.....	84
4.1	Introduction.....	84
4.2	Définitions.....	84
4.3	Dimension classique.....	85
4.4	Dimension de similitude	85
4.5	La méthode du compas de Richardson	87
4.6	Les multifractales.....	88
4.7	Le chaos.....	89
5	Présentation des manuscrits	91
5.1	Manuscrit 1.....	93
5.2	Manuscrit 2.....	117
5.3	Manuscrit 3.....	158
5.4	Manuscrit 4.....	167
6	Discussion.....	199
7	Conclusion.....	226
8	Bibliographie	228

Liste des abréviations

CI	: Indice de cohésion
FI	: Indice de fluidité
MBCM	: Méthode du box-counting modifié

Liste des tableaux

Tableau I. Les types d'énergies qui animent les différents états de la matière. [29]	4
Tableau II. Différents types de diamètres équivalents [122-124].	28
Tableau III. Exemples de propriétés mesurées pour estimer la taille (d'après [126]).	29
Tableau IV. Classement des types de poudres par tamisage selon les pharmacopées britannique, européenne et américaine [124, 134, 135].	33
Tableau V. Définition des différents termes utilisés pour la description de la morphologie particulaire. [2].	43
Tableau VI. Différentes techniques de caractérisation globale de la fluidité [189].	57
Tableau VII Relation entre le rapport de Carr et la fluidité (d'après [199])	60
Tableau VIII. Exemples de temps entre chaque avalanche quasi identique à des vitesses données pour des produits différents. [Manuscrit 1].	204
Tableau IX. Résultats de divers paramètres en fonction du nombre d'itérations. [Manuscrit 2].	209

Liste des figures

Figure 1. Schéma des différentes parties d'un sablier.	6
Figure 2. Schémas de la décomposition d'une contrainte en vecteurs de contraintes. ...	8
Figure 3. Schéma des forces appliquées sur un système.	8
Figure 4. Schéma simplifié des contacts entre grains [44].	11
Figure 5. L'écoulement de masse et l'écoulement en entonnoir [57].	13
Figure 6. Simulation des réseaux de forces à l'intérieur d'un tas de sable (l'épaisseur de la ligne indique la grandeur de la force de contact) d'après [62].	15
Figure 7. Influence de la géométrie d'un tas de sable sur la distribution de la pression. [67].	17
Figure 8. Illustration du phénomène de ségrégation des noix du Brésil.	19
Figure 9. Schéma de ségrégation verticale [74].	20
Figure 10. Schéma de percolation [75].	21
Figure 11. Représentation des couches alternées observées dans une cellule 2D de Hele Shaw (d'après [62]).	21
Figure 12. Schémas illustrant les différences entre les manières de mesurer la longueur et la largeur d'une particule : a) longueur déterminée en premier b) largeur déterminée en premier [111].	27
Figure 13. Schéma illustrant l'importance de l'orientation sur la mesure des diamètres de Feret et Martin pour une même particule.	29
Figure 14. Schéma illustrant la méthode de mesure granulométrique par tamisage (d'après [122]).	32
Figure 15. Utilisation de l'analyse de Fourier sur un contour fermé.	46
Figure 16. Illustration des difficultés rencontrées par la méthode (R, θ) en présence d'invagination.	47
Figure 17. Exemple d'analyse de contour.	48
Figure 18. Exemple de différences entre les dimensions topologique et fractale [166, 170].	49
Figure 19. Schéma des enchevêtrements et les formes des particules.	52

Figure 20. Graphiques représentant l'influence de certains paramètres sur la force de cohésion des poudres (d'après [185]).....	53
Figure 21. Schéma des différentes mesures de densité : a) densité libre avant tassement, b) densité libre après tassement, c) densité particulaire et d) densité vraie [177].	56
Figure 22. Schéma du volumétre de Scott [125]......	59
Figure 23. Schéma du volumétre de tassement.	59
Figure 24. Schéma illustrant les paramètres de l'angle de repos.....	61
Figure 25. Schéma des méthodes à angle de repos versé : a) entonnoir fixe; b) entonnoir mobile.	63
Figure 26. Schéma des montages de la méthode de l'angle de repos drainé: a) angle de cratère; b) angle de repos drainé conique; c) cylindre montant. [190].....	64
Figure 27. Schéma de montage de mesure de l'angle de friction: a) la boîte inclinable; b) le cylindre tournant.	64
Figure 28. Double angles de talus causés en partie par des phénomènes de ségrégation.	65
Figure 29. Dilatation créée par le mouvement du milieu granulaire.....	65
Figure 30. Schéma de mouvement de cisaillement théorique [211].	66
Figure 31. Schéma de l'effet de la déformation du mouvement de cisaillement [211].	67
Figure 32. Forces de cisaillement [211]......	67
Figure 33. Illustration d'une cellule de cisaillement [188, 213].	68
Figure 34. Représentation des différents plans de cisaillement possibles dans un échantillon au sein d'une cellule de cisaillement [188].	70
Figure 35. Schémas de quatre principes de montage utilisés pour étudier et quantifier la dynamique des avalanches. [34].....	73
Figure 36. Types de mouvements du lit de poudre dans un mélangeur cylindrique selon un plan perpendiculaire à l'axe de rotation. (d'après [236]).	74
Figure 37. Illustration de l'appareil de mesure Aeroflow® (Amherst Process	

Instrument, Amherst, MA).....	202
Figure 38. Diagramme de phase et « attracteurs étranges ».....	203
Figure 39. Image de microscopie électronique de différentes poudres étudiées.....	204
Figure 40. a) Image obtenue au microscope électronique pour la cellulose microcristalline. b) Représentation schématique de l'enchevêtrement des particules aciculaires. c) Conformation efficace des billes de verre.....	205
Figure 41. Détermination de la grille d'analyse [Manuscrit 2].....	207
Figure 42. Évolution de la dimension fractale, D_f , en fonction du nombre d'itérations d'une structure générée selon la loi de croissance vasculaire théorique du modèle étudié.....	209
Figure 43. Le schéma de gauche représente le résultat typique d'une courbe fractale alors que celui de droite est un schéma représentant un profil multifractal.....	211
Figure 44. Exemple de détermination du PI à l'aide du E_{50} dans le cas du lactose 100 mesh avec une rotation par 240 secondes.	213
Figure 45. Exemple de courbe monofractale dans le cas du lactose 100 mesh avec une rotation par 25 secondes.....	214
Figure 46. Identification des points constituant la zone de transition Zt dans le cas du lactose 100 mesh avec 1 rotation par 200 secondes ($n=1$ à 73).	214
Figure 47. Exemple de la zone de transition Zt dans le cas du lactose 100 mesh avec 1 rotation par 200 secondes.....	215
Figure 48. Exemple où $PI < Zt_{\min}$ (cas du lactose 100 mesh avec 70 secondes par rotation).....	216
Figure 49. Exemple où $PI > Zt_{\max}$ (cas du chlorure de sodium avec 120 secondes par rotation).....	216
Figure 50. Courbe multifractale agrandie pour démontrer l'existence de minima locaux.....	217
Figure 51. Disposition de la grille selon les critères de la méthode du box-counting modifié.	217
Figure 52. Disposition de la grille selon les critères de l'efficacité de discrimination	

des objets.....	218
Figure 53. Illustration de la discrimination maximale d'un carré de dimension de côté ε	219
Figure 54. Schéma de la relation du nombre de tuiles avec une surface carrée de côté \sqrt{N}	220
Figure 55. Graphique $\sqrt[4]{N}$ en fonction de $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ illustrant le parallélisme des droites des minima et maxima dans le cas d'un objet d'aspect monofractal.	223
Figure 56. Graphique $\sqrt[4]{N}$ en fonction de $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ illustrant le parallélisme des maxima et des minima dans le cas des multifractales.....	224

Liste des équations

$Pression = \frac{f_1 + f_2}{2}$	Équation 1.....	8
$Contrainte déviatorique = \frac{f_1 - f_2}{2}$	Équation 2.....	9
$d = \frac{v_0 \rho_s D^2}{18\eta}$	Équation 3	20
$D_s = 2\sqrt{\frac{\text{surface de la particule}}{\pi}}$	Équation 4.....	30
$d_{st} = \sqrt{\frac{18\eta t}{(\rho_p - \rho_l)gh}}$	Équation 5	33
$moyenne = \left(\frac{\sum X^p}{F}\right)^{\frac{1}{p}}$	Équation 6.....	36
$moyenne = \left(\frac{\sum f d_e^p}{\sum f}\right)^{\frac{1}{p}}$	Équation 7	36
$d_{moyenne} = \left(\frac{\sum n d_e^{f+p}}{\sum n d_e^f}\right)^{\frac{1}{p}}$	Équation 8.....	37
$n = \frac{L}{l}$	Équation 9	44
$m = \frac{l}{H}$	Équation 10	44
$\psi = \frac{(\text{Aire d'une sphère de volume égal})}{(\text{aire réelle de la particule})} = \left(\frac{d_v}{d_s}\right)^2$	Équation 11	45
$Surface\ de\ la\ particule\ (S) = f d_a^2$	Équation 12	45
$Volume\ de\ la\ particule\ (V) = k d_a^3$	Équation 13.....	45
$Coefficient\ de\ forme = \frac{f}{k}$	Équation 14.....	46

$k = \frac{k_e}{m\sqrt{n}}$	Équation 15.....	46
$f = 1,57 + C \left(\frac{k_e}{m} \right)^3 \left(\frac{n+1}{n} \right)$	Équation 16.....	46
$R(\theta) = a_0 + \sum_{n=1}^N (a_n \cos(n\theta) + b_n \sin(n\theta))$	Équation 17.....	47
$x_m + iy_m = \sum_{n=-N/2+1}^{+N/2} (a_n + ib_n) \left[\cos\left(\frac{2\pi nm}{M}\right) + i \sin\left(\frac{2\pi nm}{M}\right) \right]$	Équation 18.....	48
Densité vrac = $\frac{m_{(g)}}{V_{(mL)}}$	Équation 19.....	58
Rapport de Carr = $100 \left(\frac{\rho_{tassée} - \rho_{vrac}}{\rho_{tassée}} \right)$	Équation 20.....	60
Rapport d'Hausner = $\frac{\rho_{tassée}}{\rho_{vrac}}$	Équation 21.....	61
$\alpha = \tan^{-1} \left(\frac{h}{r} \right)$	Équation 22.....	61
$\gamma = \frac{dv}{de}$	Équation 23.....	66
$\tau = \frac{S}{\text{Surface du plan de cisaillement}}$	Équation 24.....	67
$\sigma = \frac{N}{\text{Surface du plan de cisaillement}}$	Équation 25.....	67
Température homologue = $\frac{K_{ambiante}}{K_{fusion}}$	Équation 26.....	78
$Q = f_i \frac{\rho_2 d_2}{\rho_1 d_1}$	Équation 27.....	83
$N = \left(\frac{L}{l} \right)^{D_s}$	Équation 28.....	86

$\frac{1}{r} = \left(\frac{L}{l}\right)$ Équation 29..... 86

$N = \left(\frac{1}{r}\right)^{Ds}$ Équation 30..... 86

$Nr^{Ds} = 1$ Équation 31..... 86

$Ds = -\frac{\ln N}{\ln r}$ Équation 32 86

$L(\lambda) = F\lambda^a$ Équation 33 87

$a = -D_f + 1$ Équation 34..... 87

$D_f(E) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log(N_\varepsilon)}{\log\left(\frac{1}{\varepsilon}\right)}$ Équation 35..... 88

$Rapport\ d'Hausner = \frac{\rho_{tassée}}{\rho_{vrac}} = \frac{\frac{m}{V_{tassé}}}{\frac{m}{V_{vrac}}} = \frac{V_{vrac}}{V_{tassé}} = \frac{1}{1 - \frac{Indice\ de\ Carr}{100}}$ Équation 36.... 200

$S_i = \varepsilon_{N=1}^2$ Équation 37 208

$N \propto \sqrt{2}\sqrt{N}$ Équation 38 220

$N \propto \frac{1}{\varepsilon}$ Équation 39 220

$\sqrt{2}\sqrt{N} \propto \frac{1}{\varepsilon}$ Équation 40 220

$\sqrt{N} \propto \frac{1}{\varepsilon\sqrt{2}}$ Équation 41 220

$N \propto \sqrt{\left(\sqrt[3]{N}\right)^2 + \left(\frac{\sqrt[3]{N}}{a}\right)^2}$ Équation 42..... 221

$N \propto \sqrt{\frac{\left(a\sqrt[3]{N}\right)^2 + \left(\sqrt[3]{N}\right)^2}{a^2}}$ Équation 43..... 221

$N \propto \sqrt{\sqrt[3]{N}^2 \frac{(a^2+1)}{a^2}}$	Équation 44	221
$N \propto \sqrt[3]{N} \sqrt{\frac{(a^2+1)}{a^2}}$	Équation 45.....	221
$f = x = \frac{(a^2+1)}{a^2}$	Équation 46	221
$N \propto \sqrt{f} \sqrt[3]{N}$	Équation 47	222
$\sqrt{f} \sqrt[3]{N} \propto \frac{1}{\varepsilon}$	Équation 48	222
$\sqrt{f} \sqrt[3]{N} \propto \frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{f}}$	Équation 49	222
$\sqrt[3]{N} \propto \frac{1}{f} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$	Équation 50	222
$\sqrt[3]{N} = k \cdot \frac{1}{f} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon} \pm c$	Équation 51	222
$\sqrt[3]{N} = P \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon} \pm c$	Équation 52	222
$P = \sqrt[3]{2\varepsilon_g^2}$	Équation 53.....	223

1 Introduction

Les matériaux granulaires sont très largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique, métallurgique, alimentaire et agricole. Les céramiques, composites et polymères font également appel à cette technologie. Une compréhension plus approfondie des comportements granulaires permettrait entre autres d'optimiser les procédés de mélange des solides amenant ainsi un impact positif sur de nombreuses techniques industrielles. Actuellement, plusieurs méthodes permettent la caractérisation d'une poudre. La taille, la distribution de taille, l'angle de repos, les densités libres avant et après tassement sont autant de caractères distincts mesurables qui définissent une poudre. À l'aide de ces caractéristiques, il est possible prévoir dans une certaine mesure le comportement de la poudre en mouvement et ainsi spéculer sur sa fluidité et son influence potentielle sur certains procédés industriels.

1.1 Démarche

En utilisant un appareil commercialement disponible, l'Aéroflow[®], nous avons privilégié l'élaboration d'indices globaux reflétant l'expression de l'ensemble des propriétés des matériaux granulaires qui éventuellement seront utiles à l'industrie du médicament. Ainsi, nous avons analysé des poudres largement utilisées et étudiées et fait en sorte que la méthode d'analyse et les résultats soient industriellement intéressants. Dans cette optique l'avenue de l'analyse fractale a aussi été considérée.

1.2 Contribution de cette thèse

Avec toutes les observations pertinentes, la contribution de cette thèse est double. Des indices nouveaux de fluidité et de cohésion ont été établis, ainsi qu'une nouvelle méthode d'analyse de courbes multifractales. Nous sommes cependant conscient que tout le potentiel de cette nouvelle approche n'a pas encore été révélé.

1.3 Objectifs

L'objectif principal de cette thèse est l'étude de l'écoulement de matériaux granulaires à partir du comportement de leurs avalanches. Pour ce faire, l'appareil de mesure Aeroflow® sera utilisé. Actuellement, le constructeur propose l'expression des résultats sous forme de graphiques appelés « attracteurs étranges » qui sont ensuite évalués qualitativement, un nuage de points plus étendu étant révélateur de médiocres propriétés d'écoulement.

Le but premier est donc d'élaborer un protocole expérimental qui permet d'exprimer ce comportement d'avalanches sous formes d'indices quantitatifs utiles et par la suite, d'utiliser cette méthode pour évaluer les propriétés d'écoulement de divers excipients pharmaceutiques pulvérulents.

L'intérêt second sera de comparer ces nouveaux indices à des méthodes actuellement utilisées pour évaluer l'écoulement des poudres.

Le troisième objectif est de quantifier les graphiques proposés par la méthode du fabricant par analyse fractale à l'aide de la méthode du comptage de boîte. Ensuite si nécessaire, adapter la méthode d'analyse afin d'estimer avec plus de précision la dimension fractale de ces objets. En effet, étant donné que les graphiques sont le résultat d'un comportement chaotique déterministe, il est possible que leur analyse révèle un comportement multifractal. Si nécessaire la méthode d'analyse devra être adaptée afin d'estimer avec plus de précision la dimension fractale de ces objets.

2 Les matériaux granulaires

2.1 Généralités

La famille des matériaux granulaires est si vaste qu'elle englobe la plupart des matières premières utilisées dans le bâtiment, les industries agroalimentaires, chimiques ou pharmaceutiques. [1] On leur donne souvent le nom de poudre ou sable et les unités les composants sont nommées particules ou grains. Les matériaux granulaires ne sont ni des solides, ni des liquides. Ils sont en fait tantôt l'un, tantôt l'autre. Cette ubiquité leur donne des comportements difficiles à décrire à l'aide de concepts ou lois mathématiques classiques.

Une compréhension plus approfondie des comportements granulaires permettrait d'optimiser les procédés de mélange des solides amenant ainsi un impact positif sur l'ensemble des techniques industrielles. Du fait de l'automatisation des cadences industrielles, ces matériaux sont transportés, stockés, mélangés, granulés, séchés, comprimés... Ils doivent donc présenter des qualités de fluidité, ce qui sous-entend que l'écoulement doit exister. [2]

Actuellement, plusieurs outils sont utilisés pour caractériser la rhéologie des poudres. La taille et la morphologie particulières et leurs distributions, l'angle de repos, les densités libres avant et après tassement sont autant de caractéristiques mesurables qui peuvent définir les poudres.

Avant d'aborder la description des différentes techniques couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour caractériser les matériaux granulaires, une compréhension globale des comportements granulaires permettra de mieux situer la problématique entourant ce type de matériau.

2.2 Les états de la matière

On distingue quatre états de la matière : solide, liquide, gazeux et l'état de plasma. Il y a eu plusieurs tentatives de description des matériaux pulvérulents selon les critères du solide [3-13], du liquide [14-23] et du gaz [24, 25, 26 , 27 , 28] sans réel succès cependant. Le plasma désigne souvent n'importe quel gaz ionisé et est étudié dans les cas de hautes températures. Il ne semble pas avoir été pris en compte dans la recherche de comportements analogues pouvant élucider celui des matériaux granulaires.

Dans la matière, on distingue trois types d'énergie: cinétique, de cohésion et de liaison. L'énergie cinétique est celle qui anime les constituants de la matière. Elle est influencée par l'apport extérieur d'énergie tel que la température. L'énergie de cohésion, permet de conserver un groupe de molécules similaires ensemble sans les empêcher de se mouvoir. La troisième énergie, celle de liaison, est celle qui maintient les constituants entre eux et qui les empêche de se déplacer. Les molécules avec une énergie cinétique inférieure à l'énergie de liaison ne feront que tourner ou osciller autour d'un point central. [29] Le tableau I résume les états de la matière et les énergies qui les animent.

Solide = Énergie cinétique < Énergie de cohésion
 Énergie cinétique < Énergie de liaison

Liquide = Énergie cinétique < Énergie de cohésion
 Énergie cinétique > Énergie de liaison

Gaz = Énergie cinétique > Énergie de cohésion
 Énergie cinétique > Énergie de liaison

Tableau I. Les types d'énergies qui animent les différents états de la matière. [29]

Du point de vue de la physique, un solide a un volume propre et est incompressible aux pressions usuelles. Il ne change pas de forme et présente une très grande opposition aux forces extérieures. Ses molécules possèdent une énergie cinétique inférieure à leur énergie de liaison ce qui leur confère une structure à

géométrie fixe, il faut liquéfier le solide, le changer d'état, pour en changer la forme.

Le liquide a un volume propre mais pas de forme propre. Il prend la forme du récipient dans lequel il est versé. Soumis à une force extérieure, il ne résiste pas, mais se déforme. Cela provient du fait que l'énergie cinétique moyenne de ses molécules est supérieure à l'énergie de liaison mais inférieure à celle de cohésion. Les molécules ont beaucoup de liberté de mouvement par rapport au solide, elles ne présentent pas de structure à géométrie fixe. De plus, elles sont sensibles à la température ambiante.

L'énergie des molécules de gaz est supérieure à l'énergie de liaison et de cohésion. Les molécules le composant sont libres de mouvement et ne tendent pas à se regrouper. Elles occupent la totalité du volume du récipient et leurs mouvements sont aléatoires, ils sont dits browniens. Elles sont aussi très sensibles à la température ambiante. De plus, les collisions entre les molécules sont conservatrices.

De leur côté, les matériaux granulaires possèdent un volume propre et sont incompressibles comme les solides. Ils résistent aux forces déformantes extérieures jusqu'à un certain niveau au-delà duquel, ils se déforment comme un liquide. De la même façon que les liquides, ils peuvent être versés et prendre la forme du récipient. Soumis à des vibrations, ils se déplacent et occasionnent des collisions particule – particule. Contrairement aux gaz, ces collisions sont de type dissipatif, c'est-à-dire qu'à l'arrêt des perturbations, le mouvement cesse aussitôt. La température ambiante n'a aucun effet sur les mouvements des grains composant le matériau granulaire.

Les phénomènes les plus intéressants dans le cadre des procédés pharmaceutiques se rapportent à la dualité solide – liquide que présente le comportement des matériaux granulaires. Ces phénomènes sont très variés. On pense entre autres aux réseaux de forces, au débit granulaire, à la ségrégation particulière, etc. Afin de faire le point sur ces phénomènes liés au comportement des poudres, nous allons décrire le comportement du sable au sein d'un sablier.

2.3 Les sabliers

Les sabliers sont de très anciens instruments de mesure du temps. Ils sont composés de deux récipients en verre superposés qui communiquent par un étranglement. À l'intérieur, se trouve scellée une quantité de sable fin sec. Le sable s'écoule d'un récipient à l'autre via l'étranglement. Étant insensible aux conditions atmosphériques et aux tangages, il fut l'outil de mesure du temps par excellence pour la marine. Ce règne dura jusqu'à l'apparition des horloges mécaniques. [30]

Son fonctionnement repose sur les propriétés physiques particulières des matériaux granulaires. Que ce soit dans les récipients supérieur ou inférieur ou dans l'étranglement, ces différentes propriétés s'exprimeront et le sablier constitue donc un excellent modèle pour approcher le comportement des matériaux granulaires. [Figure 1]

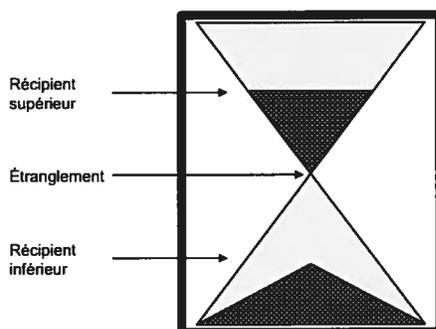


Figure 1. Schéma des différentes parties d'un sablier.

2.3.1 Récipient supérieur

2.3.1.1 Conformation géométrique

Lorsque le sablier est retourné pour initier le processus d'écoulement, le sable contenu à l'intérieur est mis en mouvement. Il se replace aussitôt dès la cessation des perturbations extérieures sous un aspect solide. Les grains ont alors pris une conformation géométrique dite aléatoire. En règle générale, cette structure désordonnée influence la rigidité des tas et leur capacité d'écoulement. Cette structure

est tributaire en majeure partie de la forme, de la taille et de la surface des particules. Plus la surface est rugueuse et plus la forme se rapproche de celle de l'aiguille, plus la densité libre (masse/volume occupé) de la poudre diminue. [31, 32]

2.3.1.2 Réarrangement particulaire

Après l'atteinte d'une conformation initiale, il est toujours possible d'augmenter la densité libre de la poudre. Un réarrangement particulaire peut survenir lorsque des vibrations initient un mouvement intrinsèque de la poudre au niveau des grains. Cela permet de remplir les espaces vides entre les particules. Les grains se rapprochent les uns des autres ce qui augmente l'efficacité d'utilisation du volume. Une grande variété de tailles particulières aura pour effet de combler plus facilement les interstices existant entre les grosses particules par des petites, donc d'augmenter la densité libre de la poudre. [33]

Ce réarrangement a cependant ses limites. Ainsi un tas de sphères de même taille présentera expérimentalement ou en simulation numérique une fraction de remplissage de 0,64 pour un espace à deux dimension [4, 34, 35-37] et 0,37-0,40 en 3D. [38]

Un réarrangement efficace implique que les grains s'imbriquent plus étroitement les uns dans les autres. Cette imbrication stabilise le matériel et minimise ainsi les mouvements futurs des grains. Elle permet aussi de transmettre mieux les contraintes appliquées au milieu. [39-41]

2.3.1.3 Transmission de contraintes

La mécanique distingue les états solide et liquide sur la base de la transmission des contraintes dans le milieu. Une contrainte est la grandeur de la force divisée par la surface sur laquelle elle agit. Comme une force, elle peut être décomposée en vecteur normal qui est perpendiculaire à la surface et vecteur tangentiel qui est parallèle à la surface. [Figure 2] [42]

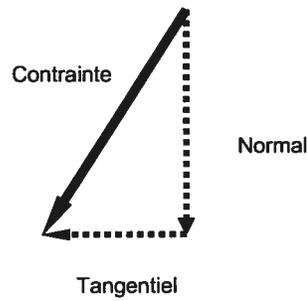


Figure 2. Schémas de la décomposition d'une contrainte en vecteurs de contraintes.

2.3.1.3.1 Milieu liquide

« D'après le principe de Pascal, dans un liquide au repos dans un récipient fermé, les contraintes tangentielles sont nulles et la contrainte normale, la pression, est également transmise dans toutes les directions. » [Équation 1] [Figure 3] [42]

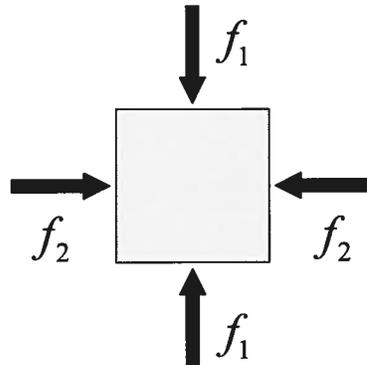


Figure 3. Schéma des forces appliquées sur un système.

$$Pression = \frac{f_1 + f_2}{2} \quad \text{Équation 1}$$

2.3.1.3.2 Milieu solide

Dans un solide, les contraintes tangentielles sont généralement non nulles. De plus, les contraintes normales ne présentent pas nécessairement la même grandeur sur toutes les surfaces. On parle alors de contrainte déviatorique qui se définit comme étant la différence des forces appliquées sur un système [Équation 2] [Figure 3].

$$\text{Contrainte déviatorique} = \frac{f_1 - f_2}{2} \quad \text{Équation 2}$$

La distinction liquide – solide se fait sur ce point. Un solide peut-être soumis à une contrainte déviatorique et rester en équilibre statique. Au contraire, un liquide ne peut pas supporter une telle contrainte sans s'écouler. [42]

2.3.1.3.3 Milieu granulaire

Dans les milieux granulaires, plus précisément sans cohésion¹, il existe généralement une contrainte déviatorique. Toutefois, si elle devient trop importante et dépasse une certaine valeur limite, le milieu s'écoulera. Cette valeur limite est proportionnelle à la pression moyenne. [42]

2.3.1.4 Réseaux de forces

À l'état de repos, les solides granulaires ne sont pas distribués spatialement de façon homogène. [34] Le réseau de forces existant à l'intérieur de ces matériaux est par ce fait lui aussi non uniforme. En effet les lois de la mécanique obligent les forces appliquées au milieu granulaire à passer essentiellement par les points de contact que possèdent les grains entre eux. [43] Ces concentrations de forces sont souvent illustrées par des lignes reliant les grains. [12, 44] Elles sont distribuées de façon à amoindrir le stress appliqué sur chacun des grains. [45] Le chemin précis qu'elles empruntent dépend fortement des grains sur lesquels elles s'appuient, il change à la moindre raison. [1] De plus, il est rare que les forces de contact soient vraiment importantes. Elles diminuent plutôt exponentiellement avec la distance au point d'application de la force. [45]

Les grandeurs des forces de contact, induites par une contrainte ponctuelle

¹ Les forces cohésives telles que les forces de Van der Waals, électrostatiques, ponts capillaires, etc., sont prépondérantes dans les milieux où les grains sont inférieurs à 100 microns (10 millièmes de mètre). 42. Radjai, F., *La double vie du sable*. La Recherche, 1997. 304: p. 44-46.

appliquée au milieu, répondent à une loi exponentielle de distribution. La loi exponentielle signifie ici qu'il y a très peu de forces excédant le double ou le triple de la force moyenne mais, qu'au contraire, il est facile de trouver des contacts où la force transmise est inférieure de plusieurs fois à la force moyenne. Ceci introduit le concept des sous-réseaux de forces de contact.

On décrit deux types de réseaux de contacts: le sous-réseau fort et le sous-réseau faible. [42] Le sous-réseau fort se caractérise par la transmission de forces supérieures à la force de contact moyenne. Ces forces ne dépassent que très rarement le double de cette valeur. De plus, ce sous-réseau est responsable de l'ensemble de la contrainte déviatorique, contribue pour les trois quarts de la pression moyenne et son comportement rappelle celui du solide. [42]

L'autre sous – réseau, dit faible, assure la transmission des forces inférieures à la moyenne qui peuvent être infiniment faibles et représente que le quart de la pression moyenne du milieu. La contrainte, à ces niveaux, ne présente pas de composante déviatorique, peu importe l'effort exercé sur le milieu. Il s'agit d'une pression simple, la même qui caractérise un liquide. Ce sous – réseau adopte donc le comportement du liquide. [42]

2.3.1.4.1 Propagation des forces

En estimant qu'un grain possède η points de contact, l'angle moyen entre chacun d'entre eux est évalué à 2α où $\alpha = \frac{180^\circ}{\eta}$ dans un plan bidimensionnel.

Lorsqu'une force est appliquée sur un grain elle est déviée vers les points de contacts selon l'angle α . La propagation de la force à travers cet arbre se divise et change de direction à chaque grain en fonction des angles α particuliers à ceux-ci. Ces changements de direction peuvent mener à des retours à 180° des lignes de forces.

Prenons par exemple un empilement bidimensionnel de disques de même dimension avec en moyenne $\eta = 4$ contacts par disque et un angle de contact

$\alpha = 45^\circ$. [Figure 4] Un grain de l'étage 0 est soumis à une force. La force ainsi appliquée sera divisée en deux avec un angle $\alpha = 45^\circ$ et influencera deux grains de l'étage suivant. De cet étage, la force est de nouveau divisée en deux avec le même α , ce qui implique que 50% des vecteurs de forces en présence sont orienté à l'horizontal. À la quatrième bifurcation, 1/8 de tous les vecteurs sont appliqués à pousser vers le haut au moins un grain de l'étage 0. [44] [Figure 4]

Il est pensable que ce type de retournement à 180° des forces permet au grain de se créer de l'espace en déplaçant d'autres grains qui ne sont pas dans l'axe de la force appliquée et qui se déplaceront dans une région moins dense. [44] Ce comportement vient en partie expliquer le phénomène selon lequel l'application d'une force de cisaillement affecte environ 10 diamètres de grains. [44]

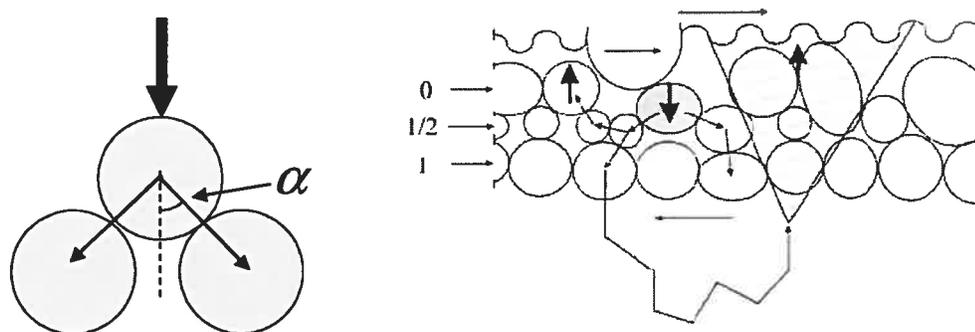


Figure 4. Schéma simplifié des contacts entre grains [44].

Il est bien entendu que la majorité de la force qui s'applique vers le haut représente une faible fraction de la force totale appliquée au système. Dans un milieu de faible cohésion, une faible force sera nécessaire afin de déplacer des particules sur une courte distance. Plus le chemin qui se retourne le fait profondément, plus le cône d'action sur les grains supérieurs est large et demande de l'énergie. Par contre, plus le milieu présente de la cohésion et de la friction, moins la propagation de la force sera profonde. [44] En d'autres termes, il est facile d'enfoncer son doigt dans le sable sur une courte distance mais cela devient beaucoup plus ardu à mesure que l'on continue

à l'enfoncer plus profondément. [43]

2.3.1.4.2 *Formation d'arche*

La configuration aléatoire des grains conduit à l'apparition d'arches naturelles, créant ainsi des espaces vides sous ces dernières. L'impact majeur de ce phénomène est à l'origine de comportements particuliers des matériaux granulaires. Si, par exemple, du sable ou du grain est entreposé dans un silo de taille importante, dès que la hauteur des grains devient comparable au diamètre du silo, [1] on atteint une pression maximale à sa base; à cause des voûtes innombrables, le stress est distribué via ces arcs-boutants qui répartissent le poids sur la paroi. Cette dernière supporte le surplus de poids via les forces de friction inter-grains et les forces statiques de la paroi. [46]

Les parois stabilisent le milieu granulaire en permettant la création d'arches qui renforcent la structure. L'apparition d'arche est facilitée par la présence des parois. Cependant, plus elles sont éloignées l'une de l'autre, plus leur influence par rapport à la formation d'arche diminue et cela de façon exponentielle. Un phénomène semblable s'observe en diminuant le diamètre particulaire. [10]

2.3.2 **Étranglement**

Outre le sablier, il y a plusieurs occasions où il est nécessaire de faire passer de la poudre par un orifice ténu dans les procédés industriels. Dans l'industrie pharmaceutique, par exemple, l'alimentation de la comprimeuse ou de la remplisseuse de gélules, oblige une telle étape. Il est très important de la maîtriser car, une variation de la masse écoulee par unité de temps impliquera une variation en contenu de la forme pharmaceutique, donc par conséquent une variation de la teneur en principe actif.

Afin de comprendre les comportements en cause, ce phénomène a été étudié au moyen de poudres de couleurs différentes en couches superposées [47, 48 , 49 ,

50], par rayons X [51 , 52], par simulations numériques [53, 54] et par méthodes optiques (ex photographies). [55] Selon l'expérience, on cherche à souligner l'influence des différents paramètres (forme particulière, humidité, les différentes mesures de densités, etc.) sur l'écoulement. Les particules non sphériques voient ainsi leur écoulement affecté. Elles s'orientent selon l'axe le plus long, qui pointe alors dans le sens du mouvement. [56]

Malgré la grande variété de ces facteurs, on distingue deux grands types d'écoulement : de masse et d'entonnoir. [57] [Figure 5] Le premier type implique que la totalité de la poudre soit en mouvement ce qui diminue la ségrégation et augmente la régularité du débit. En ce qui concerne le deuxième type, on n'observe de l'écoulement que dans la partie centrale entourée d'une zone annulaire statique ce qui cause de la ségrégation. Il est acceptable dans les cas de particules grossières s'écoulant librement. [58]

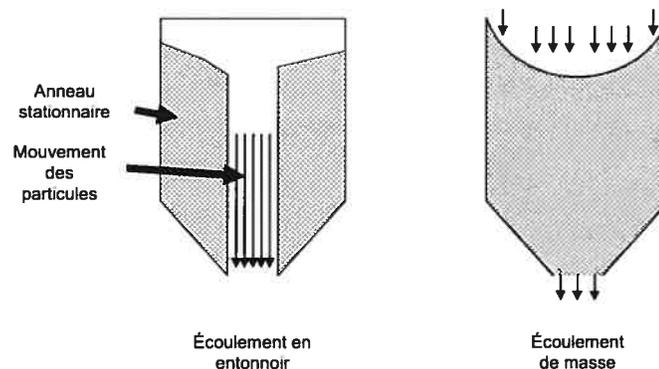


Figure 5. L'écoulement de masse et l'écoulement en entonnoir [57].

2.3.2.1 Débit granulaire

Dans un sablier, cet écoulement du sable se fait de façon continue en apparence. En y regardant de plus près, on s'aperçoit que l'écoulement se fait par intermittence. La différence de pression créée entre les deux évasements du sablier est suffisante pour stabiliser une structure d'arche à l'étranglement. [1, 30, 59] Le tas de sable étant perméable, le rééquilibre des pressions se fait très rapidement. Ce n'est

qu'à l'atteinte d'une pression égale de part et autre de l'étranglement que l'écoulement reprend. [59, 60] Cette oscillation semble être indépendante de la taille des particules. [61] Ce phénomène n'a lieu que si un des évasements au moins est fermé de façon étanche. [30, 60, 61]

À l'aide de simulations numériques du débit de sortie de matériaux granulaires d'une trémie, on a déterminé une ouverture minimale en dessous de laquelle une obstruction survient à cause du phénomène d'arche. Cette ouverture est plus importante pour les poudres dont la distribution de taille est très étroite que pour les poudres polydispersées. Cette observation découle directement de la différence de leur comportement rhéologique. Pour une poudre avec une dispersion de taille étendue, le mouvement se fait sur de petits domaines et l'accélération des particules fluctue fortement dans le temps. Tandis que pour les distributions de tailles étroites, il y a création de domaines de type cristal et le mouvement particulaire se fait entre ces blocs. [62]

2.3.3 Récipient inférieur

Les grains quittent l'étranglement selon un débit granulaire. Ils sont récupérés par le réceptacle inférieur. Derrière le divertissement visuel que procure la chute des grains et la croissance d'un tas, se cache en fait une série de phénomènes complexes.

2.3.3.1 L'impact : formation de cratères

La chute de plusieurs grains forme un tas plus ou moins gros selon l'importance de la quantité de grains impliquée. La prononciation de la forme pyramidale du tas varie en fonction du matériau utilisé et selon plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques.

La forme du sommet d'un tas de sable dépend en grande partie de la force d'impact impliquée dans la collision grains – sommet qui engendre un cratère d'ampleur variable. [15] La profondeur de ce cratère s'accroît en fonction de

l'augmentation de la force d'impact jusqu'à un certain seuil où la relation n'existe plus; on observe alors une constance dans la profondeur du cratère. [8, 13]

Au-delà de ce seuil, l'énergie cinétique restituée au grain suite à l'impact, n'est plus suffisante pour lui permettre de rebondir à l'extérieur du cratère. [8] La collision inélastique grain – tas est caractérisée par un coefficient de restitution, r . Ce coefficient est considéré indépendant de la hauteur de chute et de la grosseur du tas. De plus, il est difficile à évaluer précisément car mesurer la dissipation de l'énergie dans un tas granulaire constitue une difficulté majeure du fait des nombreux facteurs extrinsèques difficiles à contrôler. [8, 13]

2.3.3.2 Distribution de la force

Dans un tas de sable, aucune paroi n'est présente ce qui implique que la masse totale est supportée par la base. La distribution de la force en-dessous et aussi à l'intérieur du tas est encore mal expliquée. [62] [Figure 6] À la base des tas granulaires, on pourrait imaginer une distribution uniforme de la charge similaire au comportement d'un solide ou bien directement proportionnelle à la masse perpendiculairement située au-dessus tel que pour les liquides. En réalité, la distribution des forces à la base présente une dépression des forces au centre du cône. [10, 63-66]

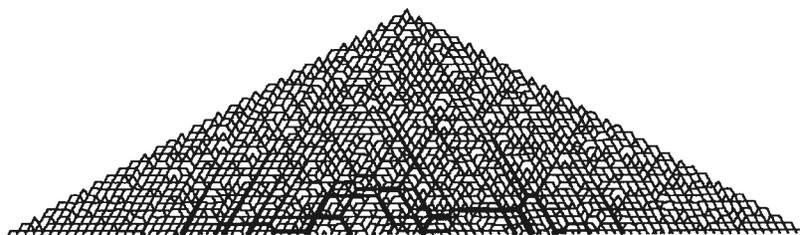


Figure 6. Simulation des réseaux de forces à l'intérieur d'un tas de sable (l'épaisseur de la ligne indique la grandeur de la force de contact) d'après [62].

Ce profil de distribution dépend de plusieurs facteurs tels que la polydispersité du matériel et l'historique de la formation du tas. Une attention plus particulière est

accordée à ce dernier facteur. Par historique, on sous-entend la méthode de création. La littérature rapporte des observations expérimentales de deux méthodes de création de tas, soient la création par source ponctuelle et l'élévation par couches horizontales successives. Les analyses sont basées sur le profil de distribution des pressions à la base des tas.

Les tas de sable peuvent être créés simplement en laissant tomber des grains qui formeront un cône. C'est la création par source ponctuelle. Ce tas présentera un angle dit de repos dépendant des caractéristiques du matériel telles que la granulométrie, les différents types de densités, l'humidité, les conditions opératoires,... [13] Les avalanches successives provenant de la source induisent des phénomènes microscopiques qui sont reflétés macroscopiquement par des phénomènes d'arches au sein du tas. Ces arches supportent la majeure partie du poids des grains et le rapportent à leurs bases. Le profil de la distribution des pressions présente alors une dépression plus ou moins marquée sous l'apex. Cette dépression dépend des caractéristiques des arches ainsi formées, telles que leur grandeur et leur orientation. [64] Une variante expérimentale illustrant le travail des arches consiste à construire trois tas se chevauchant. [Figure 7] Une dépression est alors observable sous chaque apex. Lorsqu'on ampute les sommets, l'intégralité des arches est compromise et la pression à la base des tas se distribue plus uniformément. [67]

La création de tas par couches stratifiées horizontales impose un certain ordre régulier dans le système. Cet ordre inhibe partiellement le mécanisme de formation d'arches et se reflète dans le profil des pressions à la base par une distribution quasi égale. Des simulations informatiques tendent à démontrer qu'une dépression centrale apparaît et augmente en importance avec l'augmentation de la polydispersité du matériau. [68]

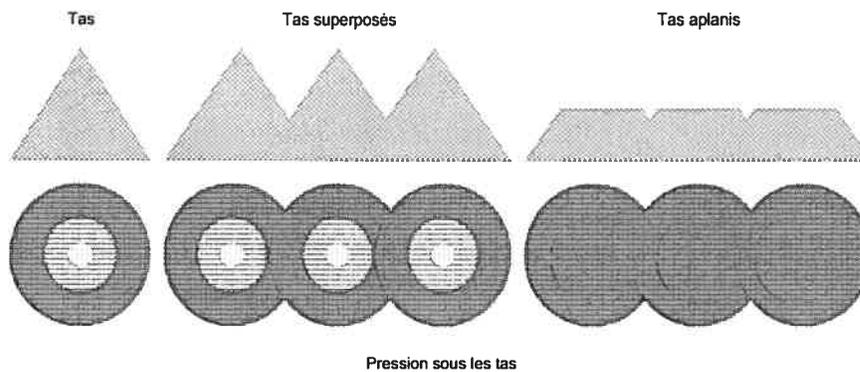


Figure 7. Influence de la géométrie d'un tas de sable sur la distribution de la pression. [67].

2.3.3.3 Ségrégation

La ségrégation est un phénomène opposé à l'action de mélange. Les constituants du matériau granulaire tendent alors à se séparer et se regrouper selon leurs caractéristiques. [24, 25, 35, 69-85] Ce phénomène se retrouve dans des contextes très variés tels que : l'extraction du minerais, l'élaboration de matériaux, la fabrication du béton, etc. Il cause un « démélange » des mélanges ce qui entraîne des conséquences technologiques importantes. [86] Par exemple, si l'homogénéité des mélanges pharmaceutiques est compromise, il y aura variation du contenu en principe actif et/ou des changements des caractéristiques physiques ou biopharmaceutiques désirables de la forme pharmaceutique.

La ségrégation existe car les matériaux granulaires sont très rarement composés de particules totalement identiques. Ce fait implique que les particules ne présenteront pas le même comportement face aux différentes contraintes imposées au milieu. Les vibrations sont un type de contraintes fréquemment responsables de la ségrégation. Elles favorisent le mouvement des particules dans le milieu granulaire [87, 88]. Celles partageant des caractéristiques similaires auront tendance à se regrouper, à migrer ensemble, à se ségréger. La distribution de taille, la densité et la forme particulaire sont des facteurs très importants qui influencent le phénomène de ségrégation.

La percolation est un type particulier de ségrégation et est dû à la taille. Elle survient lorsque les petites particules s'infiltrant dans l'espace inter-particulaire situé entre les grosses particules et migrent ainsi jusqu'au fond de la masse, aidées par les vibrations de toutes sortes.

Dans le cas de particules de tailles identiques mais de densités différentes, les plus denses se retrouveront préférentiellement au fond. Il faut souligner que si les tailles sont hétérogènes et que ce sont les plus petites particules qui sont les plus denses, les effets de ségrégation dus à la taille et à la densité se cumulent. Par contre, si l'on considère le cas opposé où ce sont les grosses particules qui sont les plus denses, les effets de la taille et de la densité s'opposent et peuvent annuler la ségrégation. [71]

L'influence de la forme particulière dans le phénomène de la ségrégation est non négligeable. [89 , 90] Par exemple, la forme sphérique prodigue une très grande mobilité aux particules les unes par rapport aux autres et favorise ainsi la ségrégation. Dans le cas contraire, les formes irrégulières et la présence d'aspérités ralentiront le processus. [1 , 91]

Les phénomènes de ségrégation peuvent être divisés en trois catégories : la ségrégation verticale, de surface et de rotation.

2.3.3.3.1 Ségrégation verticale

La ségrégation verticale s'observe dans les contenants soumis à des vibrations même très faibles. [35] Un exemple notoire est la ségrégation « des noix du Brésil ». [76] Les grosses noix sont toujours sur le dessus et les petites et les morceaux se retrouvent au fond du plat avec le sel et les assaisonnements. [62] Un autre phénomène apparenté est bien connu des agriculteurs : avec le temps, les grosses pierres remontent à la surface des terrains. [39]

Dans une masse granulaire soumise à des vibrations, les particules se

déplacent les unes par rapport aux autres. Le vide laissé sous les grosses particules est rapidement rempli par de plus petites. Les grosses particules retombent ensuite dans une position effectivement déplacée vers le haut par rapport à la position de départ. [92] [Figure 8]

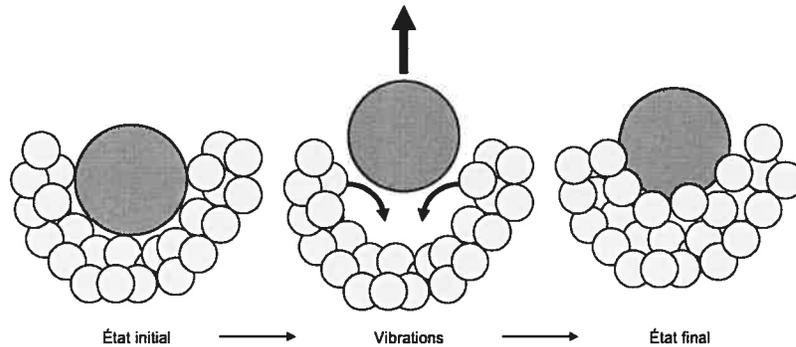


Figure 8. Illustration du phénomène de ségrégation des noix du Brésil.

La probabilité qu'une particule se déplace vers le bas du contenant, en tenant compte seulement du facteur de la différence de taille, n'est pas à l'avantage des grosses particules. Pour que ces dernières présentent un mouvement global dirigé nettement vers le bas, il faut créer un espace suffisamment large en-dessous d'elles. Cela implique que cet espace ne soit pas immédiatement réoccupé par d'autres particules de taille inférieure et plus mobiles. Il est très peu probable que cette situation se présente à une échelle telle que les grosses particules se déplacent vers le fond sans l'aide d'autres facteurs tels que la densité sur la base de la taille seulement. Le mouvement global des grosses particules est par le fait même, lors du processus de ségrégation, nettement dirigé vers le haut. [25 , 74 , 76 , 93 , 94] Il est à noter que cette explication peut s'enrichir d'un phénomène de fluidisation des petites particules qui seraient attirées dans la traînée de déplacement de la grosse particule par appel d'air. [95] En retombant, ces mêmes petites particules auront en partie comblé le vide laissé par la grosse particule, phénomène facilité par leurs dimensions et par le phénomène de fluidisation. [Figure 9]

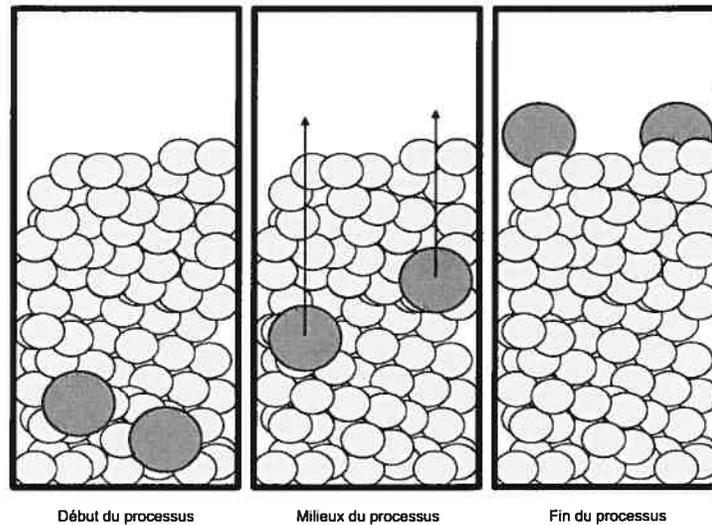


Figure 9. Schéma de ségrégation verticale [74].

2.3.3.3.2 Ségrégation de surface

La ségrégation n'a pas lieu seulement dans des contenants, lorsque le matériel granulaire est dans la phase pseudo-statique. Elle se manifeste aussi lors d'écoulements de surface. Cet écoulement de surface peut survenir lors d'avalanches ou bien lors d'écoulement volontaire comme à l'occasion d'étapes de remplissage [79, 96, 97]. C'est la cause la plus courante et aussi la plus grave de ségrégation. [98] En versant la poudre, même bien mélangée au départ, les grosses particules roulent plus facilement par rapport aux petites et se retrouvent ainsi à la base du tas. Les grosses particules possèdent une énergie cinétique plus grande leur conférant la possibilité de parcourir une plus grande distance en roulant. La distance parcourue par une particule de diamètre D , de densité ρ_s , avec une vitesse v_0 dans un fluide de viscosité η , est calculée par la formule suivante:

$$d = \frac{v_0 \rho_s D^2}{18\eta} \quad \text{Équation 3}$$

Ceci se traduit pratiquement par ceci: une particule de diamètre $2D$ aura parcouru quatre fois la distance de celle ayant le diamètre D . [98] Un plus grand diamètre permet aussi de surmonter les obstacles plus facilement. Les petites

particules ont d'ailleurs tendance à se stabiliser plus vite. Elles ont plus de propension à percoler que rouler si le rapport des tailles est suffisamment élevé. [99] Elles se retrouvent donc en grande concentration sur le sommet. [Figure 10] Elles atténuent aussi le relief et les irrégularités de surface du tas en comblant les petits espaces et facilitent de cette manière le roulement des grosses particules. Les particules qui roulent à la surface sont aussi appelées « Floaters » et celles qui percolent « Soakers » dans la littérature anglophone. [70]

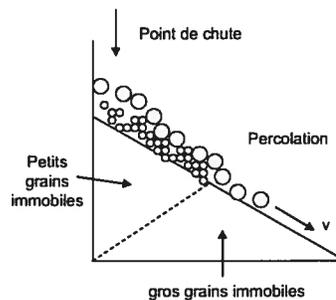


Figure 10. Schéma de percolation [75].

La cellule bidimensionnelle de Hele Shaw est un instrument utilisé pour observer la ségrégation d'écoulement. Pour des mélanges binaires de particules lisses et rugueuses, le comportement de ségrégation varie en fonction du rapport des tailles des deux matériaux. La figure 11 illustre la ségrégation survenant dans ce type de cellule. [62, 69, 75, 79, 83, 85, 100, 101]

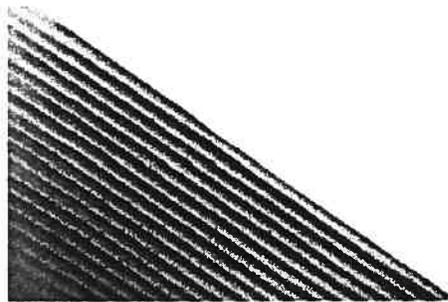


Figure 11. Représentation des couches alternées observées dans une cellule 2D de Hele Shaw (d'après [62]).

2.3.3.3.2.1 Ségrégation de rotation

Bridgwater [57], a étudié le déplacement à l'intérieur d'un mélangeur horizontal, d'un traceur radioactif avec des propriétés très différentes que le lit granulaire étudié. Il a soulevé l'existence de zones définies dans lesquelles le traceur se déplace. Ces zones seraient le résultat de la ségrégation de rotation. [102] Un phénomène où intervient simultanément celui de la ségrégation verticale et de surface. [103] Il se développe différemment selon le plan d'observation soit selon le plan axial ou le plan radial. [57]

2.3.3.3.2.2 Plan axial

Sur le plan axial, la ségrégation est trahie par l'apparition de bandes transversales. On observe aisément cette manifestation en introduisant un mélange de deux matériaux granulaires de tailles différentes, de couleurs différentes mais de densités identiques dans un mélangeur horizontal long. Suite à une période de rotation, à vitesse donnée, il y a apparition de bandes transversales. [77, 78] Il y a deux types de bandes qui s'alternent tout au long du cylindre. Chaque type peut être reconnu par le matériau qui le compose majoritairement. [80-82, 104]

Le phénomène dépend de la taille et de la densité des particules, de la vitesse de rotation et de façon moins claire, de la rugosité de surface des particules, leur angle de talus ainsi que leurs interactions avec la paroi du mélangeur. [77]

En faisant varier la vitesse de rotation et la taille des particules, il y a trois phénomènes observables soient la ségrégation réversible ou irréversible ou l'absence de ségrégation. La ségrégation réversible s'observe lorsque après l'apparition des bandes transversales, une diminution de la vitesse de rotation entraîne un retour à un mélange homogène. L'irréversibilité s'observe dans les cas contraires. Et il n'y a pas de ségrégation observable lorsque le mélange reste homogène. Dans ce cas, le rapport de la taille des particules et du diamètre du cylindre serait plus significatif que la taille des particules seules.

2.3.3.3.2.3 Plan radial

Cantelaube et al [105] ont quant à eux étudié le phénomène de la ségrégation axiale à l'aide de disques rotatifs remplis de mélanges binaires. Cette ségrégation axiale semble être indépendante de la concentration des petites particules ainsi que de la vitesse de rotation. Le processus impliqué est similaire à celui de la ségrégation de surface. [79, 106] Il tend à regrouper les petites particules vers le centre de rotation du lit de poudre étant donné qu'à chaque rotation, elles percolent et ne parcourent pas d'aussi grande distance que les grosses particules. [107]

2.4 Conclusion

Les phénomènes et les comportements particuliers des matériaux granulaires décrits précédemment ne s'observent évidemment pas uniquement dans un sablier. Ils se manifestent aussi dans tous les procédés industriels qui utilisent ce type de matériaux. L'industrie pharmaceutique n'y échappe pas et la qualité de ses produits en dépend fortement.

La fabrication d'un comprimé, entre autres, nécessite plusieurs étapes qu'il est possible de relier à un ou plusieurs phénomènes retrouvés dans un sablier. La formation d'arches à l'intérieur de la masse granulaire et l'apparition de pulsations dans l'écoulement sont de natures identiques que ce soit dans le cas d'une trémie d'alimentation d'une comprimeuse ou celui d'un sablier. La régularité de l'écoulement est critique car le calcul du remplissage de la matrice de la comprimeuse se base sur le temps. L'écoulement irrégulier occasionne alors une variation de poids des comprimés et par le fait même une différence en contenu de principe actif, ce qui n'est pas acceptable en dehors de certaines limites.

De plus, il est important que l'ensemble du procédé de fabrication préserve l'uniformité du mélange. La principale cause de démixage est la ségrégation, qui s'observe à toutes les étapes. Au besoin, les caractéristiques de la poudre sont modifiées afin de retarder l'apparition des différents phénomènes ségrégatifs.

La maîtrise du comportement rhéologique des poudres permettra un meilleur contrôle de la qualité du médicament pendant sa fabrication ainsi qu'un gain de temps et donc d'argent au niveau de la mise au point de la formulation. [108, 109] De plus, l'étude préalable du matériau pulvérulent dirigera le choix de l'équipement adéquat et évite ainsi des erreurs d'investissement (ex. : modèles de mélangeur, taille des trémies).

3 Caractérisation des poudres

Le comportement des milieux pulvérulent dépend des caractéristiques physico-chimiques des interfaces, des textures micro et macroscopiques, des conditions ambiantes. [110] On peut diviser les méthodes de caractérisation en deux catégories : la première mesure les caractéristiques reliées aux particules de la poudre et la deuxième s'attarde à quantifier une propriété instantanée d'un état modifiable du produit, son comportement. [111].

La première catégorie, aussi identifiée comme primaire, inclut par exemple, la taille et la morphologie des particules, leur distribution ainsi que leurs densités vraies et libres. La deuxième catégorie, aussi dite secondaire, comprend les densités libres avant et après tassement, les angles de repos et l'aptitude à l'écoulement pour ne nommer que ceux là. [112, 113] On peut diviser alors les méthodes en deux catégories : la première mesure les caractéristiques reliées aux particules de la poudre et la deuxième son comportement. [111].

La première catégorie, aussi identifiée comme primaire, inclut par exemple, la taille et la morphologie des particules, leur distribution ainsi que leurs densités vraies et libres. La deuxième catégorie, aussi dite secondaire, comprend les densités libres avant et après tassement, les angles de repos et l'aptitude à l'écoulement pour ne nommer que ceux là. [114, 115]

3.1 Paramètres primaires (ou fondamentaux)

La détermination des paramètres primaires fait appel à plusieurs techniques et méthodes qui présentent des avantages et des inconvénients. Le choix dépend en grande partie de la nature du matériau et de l'utilisation des résultats.

3.1.1 Tailles et distribution de taille

Dans l'industrie pharmaceutique, les tailles particulières sont généralement comprises entre 10 μ m et 1mm pour les poudres et de 10nm à 1 μ m pour les colloïdes.

La taille particulière a des conséquences technologiques comme par exemple sur la rhéologie, la stabilité des suspensions, la stabilité physico-chimique et les caractères organoleptiques (une poudre fine augmente la surface de contact avec les papilles gustatives et est perçue souvent plus amère). Du côté biogalénique, une augmentation du degré de division d'une poudre augmente la surface des particules et peut s'accompagner d'une augmentation de la résorption et de son activité. Cet accroissement de surface peut par ailleurs modifier considérablement les valeurs des études toxicologiques. [116]

3.1.1.1 Mesure des tailles particulières

La mesure particulière serait simple si les particules étudiées se définissaient par un seul paramètre. Elle se révèle souvent une tâche difficile en raison, entre autres, de l'irrégularité de la forme particulière. Il n'y a que les particules équidimensionnelles telles que la sphère et le cube que l'on peut définir complètement par la seule valeur du diamètre ou de la longueur du côté. Dès qu'il y a déformation, il est nécessaire d'ajouter de l'information paramétrique pour bien décrire la particule. [117]

La description d'une particule par des dimensions linéaires comprend les trois paramètres suivants : la longueur, la largeur et la hauteur. [118] Pour des particules irrégulières, il faut définir précisément les conditions de mesure. Selon Heywood [119], la particule analysée doit reposer sur son plan de stabilité maximale. L'épaisseur se mesurera perpendiculairement au plan. La distance minimale entre deux droites parallèles imaginaires qui contiennent la particule sera la largeur, la longueur étant définie comme la plus grande mesure perpendiculaire à cette largeur. Définir la particule dans cet ordre précis permet de déterminer la taille des mailles du

tamis à travers lesquelles la particule peut passer. Effectuées dans l'ordre inverse, les valeurs mesurées ne seront pas nécessairement les mêmes ce qui pose évidemment le problème de la reproductibilité. [Figure 12]

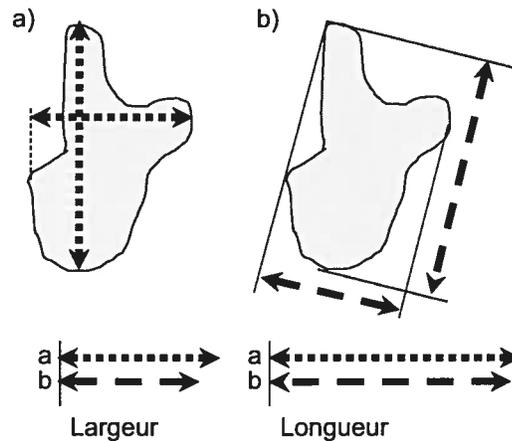


Figure 12. Schémas illustrant les différences entre les manières de mesurer la longueur et la largeur d'une particule : a) longueur déterminée en premier b) largeur déterminée en premier [111].

3.1.1.1.1 Concept du diamètre équivalent.

Une particule est donc un objet difficile à caractériser : sa surface, ses contours, ses dimensions sont souvent très irréguliers. [120] Déterminer sa taille à l'aide de techniques basées sur des mesures discrètes de longueur, largeur et hauteur est stochastique et varie selon la disposition et l'orientation de la particule. Pour contourner ce problème, il est possible de déterminer à l'aide de mesures indirectes, un paramètre unique qui caractérisera la taille particulière : le diamètre équivalent. Il représente la valeur du diamètre d'une sphère théorique se comportant de la même manière que la particule considérée pour la technique considérée.[121] On le détermine de plusieurs façons, par exemple, à l'aide de l'aire de la surface projetée (A), la surface (S) ou le volume (V) à partir desquels, on peut déterminer les diamètres du cercle équivalent pour l'aire de surface projetée (d_a) et des sphères équivalentes pour la surface (d_s) et le volume (d_v). [122]

Par exemple, un cube de côté égal à l'unité aura le même volume qu'une sphère de diamètre égal à 1,24. Le volume de la sphère équivalente équivaut ici à une sphère possédant le même volume que la particule et caractérisé par le diamètre équivalent volume. [123] [Tableau II]

Symbole	Nom	Définition
d_v	Diamètre de volume	Diamètre de la sphère ayant le même volume que la particule.
d_s	Diamètre de surface	Diamètre de la sphère ayant la même surface que la particule.
d_t	Diamètre de traînée	Diamètre de la sphère qui possède la même traînée que la particule dans un fluide à la même vitesse aussi connu sous le terme diamètre aérodynamique.
d_{st}	Diamètre de Stoke	Diamètre de la sphère ayant la même vitesse limite que la particule lorsque qu'elle tombe sous la gravité dans un milieu visqueux.
d_F	Diamètre de Ferret	Distance entre deux lignes parallèles imaginaires tangentes à la particule orientée aléatoirement et perpendiculaires au plan oculaire.
d_M	Diamètre de Martin	Dimension d'une ligne parallèle au plan oculaire qui divise une particule orientée aléatoirement en deux surfaces projetées égales.
d_a	Diamètre de surface projetée	Diamètre d'un cercle ayant la même aire que la surface projetée d'une particule.

Tableau II. Différents types de diamètres équivalents [123-125].

Évidemment, tous ces diamètres ne donneront pas des résultats identiques pour une particule donnée et ne sont pas directement comparables, à l'exception d'une particule sphérique. Selon Traisnel et al [126], il faut écarter les diamètres statistiques tel que celui de Ferret et de Martin, car l'orientation au hasard des particules lors de la préparation n'est pas garantie. [Figure 13] Les variations observées entre les valeurs de ces diamètres augmentent à mesure que la particule s'éloigne de la sphéricité. Il est donc important de bien choisir l'équivalent approprié en rapport avec la (les) propriété(s) des particules qui nous intéresse et de le préciser. Par exemple, le diamètre de Stoke est utilisé dans les études de sédimentation. [123]

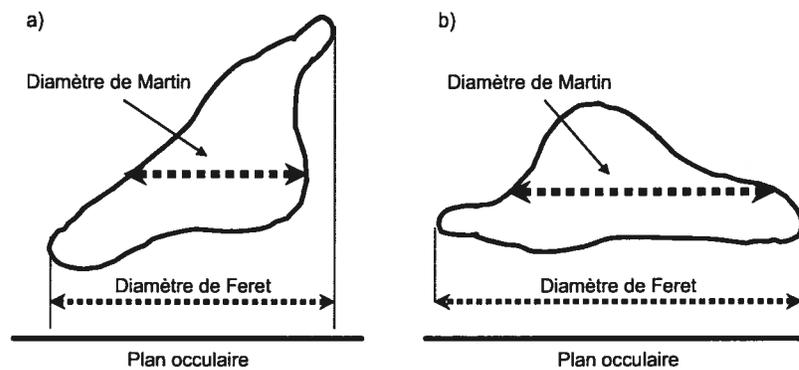


Figure 13. Schéma illustrant l'importance de l'orientation sur la mesure des diamètres de Feret et Martin pour une même particule.

3.1.1.1.2 Méthodes de mesure

Les techniques de mesure de tailles et de leurs distributions sont multiples. Elles se basent sur une variété de principes tels que la séparation mécanique ou par l'intermédiaire d'un fluide, d'un gaz ou d'un liquide, la variation de résistance électrique, l'imagerie, diffraction ou l'absorption de rayonnement. [Tableau III]

Propriétés mesurées	Méthode	Application
Dimension des orifices d'un tamis au travers duquel les particules passent	Tamisage	Poudre
Vitesse de chute libre	Sédimentation	Poudre
Conductivité électrique	Compteur Coulter	Particule
Surface projetée des particules dans une position stable	Analyse d'image	Particule
Surface projetée d'une orientation aléatoire	Diffraction laser	Poudre ou particule
Spectrophotométrie	Diffusion lumineuse	Poudre

Tableau III. Exemples de propriétés mesurées pour estimer la taille (d'après [127]).

La méthode choisie doit être basée sur des critères internes comme la précision, la justesse, l'automatisation, la standardisation, le temps requis ou la facilité d'échantillonnage, [127], sans oublier l'utilisation finale des résultats.

3.1.1.1.2.1 Méthodes directes

3.1.1.1.2.1.1 Microscopie optique

La microscopie est utilisée depuis fort longtemps pour effectuer une mesure directe de la taille des particules et une appréciation visuelle des formes et des surfaces. [117] Il s'agit d'une analyse individuelle : les particules sont généralement visualisées isolées les unes des autres et leur taille est évaluée individuellement. Une bonne dispersion des particules est donc nécessaire. [112] Il faut aussi effectuer l'analyse sur un nombre minimal de particules (1000 particules) pour une bonne représentation statistique. Ce nombre doit être ajusté selon l'étendue de la population de tailles particulières étudiées. [128 , 129]

La résolution verticale et la longueur d'onde de la lumière sont des limites à la précision des mesures. [114] La limite inférieure de mesure de la technique se situe autour de 15-20 μm [109] et celle-ci demande des opérateurs rigoureusement entraînés. [112, 130] Cette limite est une source de biais important : on ignore tout ce qui est de taille inférieure à celle-ci.

Il est possible de coupler la microscopie optique à une méthode d'analyse d'image. [128] Dans ces cas, l'image obtenue est numérisée et traitée afin d'obtenir une image binaire noire et blanche. Le comptage du nombre de pixels de l'objet et de son contour permet d'estimer la surface (S) et le périmètre (P) des particules de l'image ainsi que de calculer des paramètres de forme. On établit par exemple le diamètre du cercle équivalent (D_s) qui possède la même aire que l'image de la particule à l'aide de l'équation 4.

$$D_s = 2\sqrt{\frac{\text{surface de la particule}}{\pi}} \quad \text{Équation 4}$$

3.1.1.1.2.1.2 Microscopie électronique

La microscopie électronique par transmission nécessite un échantillon très

mince (<500nm) pour obtenir une image directe. Sa limite de résolution est d'environ de 0,3nm. Le microscope électronique à balayage (MEB) possède une résolution inférieure (10nm). Néanmoins, il accepte les échantillons massifs et permet d'obtenir de l'information sur la taille, la surface, la forme et s'il y a lieu les interconnexions particulières. [109, 112] Ces raisons ainsi que les limites de résolution expliquent la popularité de cette méthode.

3.1.1.1.2.1.3 Tamisage

Le tamisage est l'une des plus anciennes méthodes d'analyse granulométrique et aussi l'une des plus utilisées car elle est peu coûteuse. [131] Selon la pharmacopée américaine, lorsque cela est possible, les poudres devraient être analysées par tamisage analytique. Cette méthode est applicable lorsque la majorité des particules sont plus grandes que 75 μ m, mais peut aussi être appliquée sur des poudres de plus petite taille. L'utilisation de méthodes alternatives requiert une attention particulière afin de ne pas altérer la vraie distribution de taille des particules. [132] Le tamisage ne convient pas pour des produits de structure hétérogène (masses volumiques différentes au sein du même produit, présence d'aspérité) ou les particules de forme lamellaire ou fibreuse. Les dimensions réelles de telles particules n'ont qu'un rapport lointain avec les dimensions obtenues par tamisage, c'est-à-dire basées sur l'ouverture des mailles du tamis. [131]

Le tamisage est une opération de séparation par voie sèche ou humide [114] d'une quantité de poudre, généralement 50g à 100g, à l'aide de tamis aux caractéristiques connues. Ces derniers sont constitués de toiles tissées à mailles de forme carrée ou de tôles perforées à trous ronds. Leur nomenclature est complexe. Elle fait appel soit à un nombre de mailles par pouce (gradation en mesh), soit à un poids en tissus (gradation XX), soit en vide par maille exprimé en unités du système métrique. [131] Habituellement, une série de tamis avec des ouvertures de taille décroissante est utilisée pour séparer la poudre en plusieurs fractions lors d'une seule opération. [109] [Figure 14]

Les résultats sont exprimés en terme de finesse de poudre. Les pharmacopées européenne et britannique partagent la même classification. [133, 134] Elles divisent les poudres en quatre classes selon le pourcentage (p/p) de poudre qui passe à travers les tamis et ce, au moyen du $D_{40\%}$ et du $D_{95\%}$. [Tableau IV] La pharmacopée américaine quant à elle, propose un classement similaire mais composé de 5 classes. La principale différence est l'ajout d'une catégorie de poudres très grossières. Il faut noter aussi que la définition se base sur le $D_{50\%}$. [125] [Tableau IV]

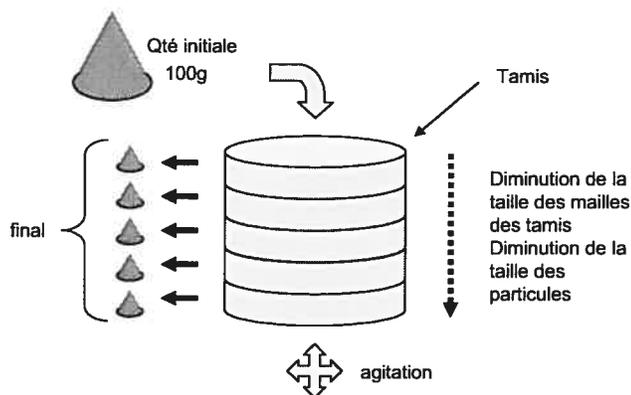


Figure 14. Schéma illustrant la méthode de mesure granulométrique par tamisage (d'après [122]).

Il est aussi possible de caractériser une poudre par un numéro de tamis. Ce numéro de tamis laisse alors passer au minimum 97% de la poudre. [134]

Plusieurs facteurs reliés au tamis, au produit, à l'atmosphère du laboratoire et au mouvement sont susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage.

Les principaux problèmes sont : la détermination de la fin du procédé [135, 136], la variation des ouvertures des tamis selon qu'ils soient neufs ou usagés [137] et les agglomérats. Dans les cas de poudres cohésives, il est possible d'augmenter la reproductibilité des mesures en ajoutant un agent d'écoulement en petite quantité comme par exemple la fumée de silice (Aerosil®). [138] Mais en règle générale, la précision et la résolution de cette méthode sont faibles. [109]

	% de poudre qui passe à travers des tamis de dimension déterminée:		
	Pharmacopée britannique et européenne		Pharmacopée américaine
Poudre	$d_{95\%}$	$d_{40\%}$	$d_{50\%}$
Très grossière	n/a	n/a	>1000
Grossière	1400	355	355-1000
Modérément fine	355	180	180-355
Fine	180	125	125-180
Très fine	125	90	90-125

Tableau IV. Classement des types de poudres par tamisage selon les pharmacopées britannique, européenne et américaine [125, 133, 134].

3.1.1.1.2.2 Méthodes indirectes

3.1.1.1.2.2.1 Sédimentation

La sédimentation mesure la grosseur des particules en relation avec leur vitesse de sédimentation dans un milieu dans lequel elles sont en suspension. En pratique, cette relation est empirique. La loi de Stokes ne s'applique exactement que dans les cas de sphères lisses. Dans les autres conditions, le diamètre de Stokes, d_{st} , représente le diamètre d'une sphère équivalente qui se comporte similairement à la particule irrégulière étudiée. [109, 124, 137] On le calcule à l'aide de la formule suivante :

$$d_{st} = \sqrt{\frac{18\eta t}{(\rho_p - \rho_l)gh}} \quad \text{Équation 5}$$

où ρ_p est la densité de la particule, ρ_l la densité du milieu, η la viscosité du milieu, g l'accélération gravitationnelle et h est la hauteur de chute durant l'intervalle de temps t .

Cette technique a été beaucoup utilisée dans les années 50 et 60 mais est maintenant en partie remplacée par des techniques utilisant la diffractométrie. [137] Elle reste cependant très utile dans le cas des émulsions et des suspensions. [124]

3.1.1.1.2.2.2 Diffraction

Les diffractomètres sont surtout utiles dans l'étude des aérosols. Ils sont fondés sur la diffraction créée par les particules lorsqu'elles croisent un faisceau laser. Cette technique n'est applicable que si la taille particulaire est nettement supérieure à la longueur d'onde utilisée (0,5 à 1 μ m) et dans les cas où le produit analysé possède des propriétés physiques homogènes ou du moins proches. [131] Les particules ne sont pas analysées individuellement mais dans leur ensemble. La grandeur mesurée est un « diamètre équivalent de diffraction » qui donne finalement un diamètre dérivé du volume. L'interprétation des résultats bruts est difficile et il est nécessaire de convertir les signaux en information granulométrique. Les compagnies faisant commerce dans le domaine gardent pour cette raison le secret en ce qui concerne l'algorithme d'interprétation. Ceci donne lieu à des distorsions entre les mesures provenant d'appareils de compagnies différentes. [137]

3.1.1.1.2.2.3 Conduction électrique

La technique permet une mesure directe à la fois en nombre et en volume. L'appareil le plus connu est le compteur Coulter. [139] Son fonctionnement nécessite que la poudre soit suspendue dans un liquide conducteur ce qui peut-être une limitation dans certains cas. La suspension circule alors à travers un orifice étroit et le passage de la particule provoque une variation de la résistance électrique mesurée dans la fenêtre de mesure. Cette technique évalue la taille particulaire de 0,4 μ m à 700 μ m. [109] Cependant, le passage simultané de deux petites particules sera perçu par le système comme le passage unique d'une grosse particule. Le système ne fera pas la discrimination dans ces cas. [137]

3.1.1.1.2.2.4 Temps de vol

Cette mesure a été rendue possible par l'apparition des lasers et l'informatique. Le faisceau laser explore une suspension. La taille des particules en suspension est mesurée en fonction du temps qu'elles obstruent le faisceau. Le modèle fabriqué par TSI[®], l'Aerosizer[®] [140], fonctionne un peu différemment. Les

particules sont confinées dans un flux d'air accéléré. Leurs passages devant les deux faisceaux laser provoquent une discontinuité de la lumière. Cette coupure du faisceau est enregistrée. Le premier faisceau sert à démarrer le chronomètre et le deuxième à l'arrêter. Le temps de vol est ainsi enregistré. Les particules les plus grosses se déplaceront moins rapidement que les petites. La conversion entre le temps de parcours et la taille de la particule est déterminée ensuite par calculs. [140]

3.1.1.2 Distribution des tailles particulières

Il est impensable d'établir l'hétérogénéité de tailles d'un lot de poudre à partir des données d'une seule particule. Afin de connaître la dispersion et avoir une idée de la variation des particules entre elles, les techniques de mesures traitent de grandes quantités d'unités particulières qui composent une population. [123] On est amené très tôt à paramétrer et à synthétiser l'information provenant des résultats bruts des mesures de taille.

3.1.1.2.1 Caractérisation des distributions

On utilise dans ce but quelques grandeurs numériques appelées paramètres de la distribution qui peuvent être répartis en deux catégories soit les paramètres de tendance centrale (moyenne, médiane, mode) et les paramètres de dispersion (variance, écart-type, coefficient de variation, centile).

3.1.1.2.1.1 Paramètres centraux

La tendance centrale se décrit généralement par le regroupement des résultats autour d'une valeur. L'évaluation de cette tendance se fait habituellement à l'aide de trois outils, soient la moyenne, la médiane et le mode. [141]

Le terme « moyenne » est imprécis et présente plusieurs interprétations mathématiques possibles. [111, 121] Trois sortes de « moyenne » sont reconnues. La moyenne arithmétique de la variable X d'un échantillon est la somme des valeurs de

la variable X (pondérée) divisée par le nombre d'observations (ou leur fréquence total des variables), F . La moyenne harmonique de ces variables est la réciproque de la moyenne arithmétique de leur réciproque des variables. La moyenne géométrique est la $F^{\text{ième}}$ racine du produit des variables ou encore le logarithme inverse de la moyenne arithmétique de leur logarithme. Ces trois types de moyenne peuvent s'exprimer à l'aide de l'équation générale suivante :

$$\text{moyenne} = \left(\frac{\sum X^p}{F} \right)^{\frac{1}{p}} \quad \text{Équation 6}$$

qui représente une infinité de séries de moyennes selon la valeur attribuée à p .

Dans l'analyse des tailles particulières, les observations sont souvent regroupées en classes. L'équation 6 se note alors :

$$\text{moyenne} = \left(\frac{\sum f d_e^p}{\sum f} \right)^{\frac{1}{p}} \quad \text{Équation 7}$$

où d_e représente n'importe quel diamètre équivalent et $\sum f d_e^p$ est la somme des distributions des fréquences qui nécessite la mesure de la taille particulière d_e et de la fréquence ou la quantité, f , de particules de chaque classe. La variable d^p est un paramètre de taille tels que la longueur, la surface ou le volume d'une particule qui correspond respectivement aux valeurs 1, 2 ou 3 de l'indice des paramètres de taille p .

On considère que chaque classe de particules présente les mêmes caractéristiques de nombre, longueur, surface ou volume. On peut alors exprimer la quantité ou la fréquence, f , d'une même classe par un nombre, n , ou de façon plus générale $n d_e^f$ où l'indice de fréquence f prend les valeurs 0, 1, 2 ou 3 selon que la distribution est en nombre, en longueur, en surface ou en volume des particules avec

une dimension de centre de classe égale à d . L'équation 8 ensuite prend alors la forme suivante :

$$d_{moyenne} = \left(\frac{\sum n d_e^{f+p}}{\sum n d_e^f} \right)^{\frac{1}{p}} \quad \text{Équation 8}$$

Une définition de la taille moyenne particulière requiert quatre informations : le type de diamètre équivalent (indice e), la puissance du diamètre utilisé (exposant p), la distribution des fréquences (exposant f) et la nature de la moyenne mathématique (arithmétique, harmonique ou géométrique) qui est déterminée par l'exposant p . Il prend une valeur positive lorsqu'elle est arithmétique, négative lorsqu'elle est harmonique et nulle lorsqu'elle est géométrique.

La moyenne arithmétique est le type de moyenne le plus couramment utilisé. La moyenne harmonique apporte de la confusion et peu d'information. [121] La moyenne géométrique quant à elle, a de la signification dans les cas spéciaux où la distribution des tailles particulières obéit à une loi log normale.

La médiane est l'abscisse du point qui laisse de part et d'autre un nombre égal d'observations. Pour déterminer la médiane d'une série de valeurs numériques, il est donc nécessaire d'ordonner cette série de mesures. Si le nombre de valeurs est pair ($n = 2k$), on appelle médiane toute valeur comprise entre x_k et x_{k+1} . Il faut remarquer que la médiane est moins influencée que la moyenne arithmétique par les valeurs extrêmes et est préférable comme unique mesure des tailles particulières. [142]

Le mode, aussi appelé valeur dominante, est la valeur de la variable dont la fréquence est maximum; quand les données ont été affectées à des classes, la classe modale est celle dont la fréquence est maximum. Bien que la moyenne arithmétique paraisse le paramètre de tendance centrale le plus naturel, son emploi trouve sa pleine justification lorsque la distribution des fréquences est symétrique. En effet, dans ce cas, moyenne arithmétique, médiane et mode sont confondus. Lorsque la distribution

est dissymétrique, il peut n'y avoir qu'un petit nombre de particules sur la moyenne ou dans son voisinage. [142]

Une distribution peut avoir plusieurs classes modales, elle est dite alors selon les cas: bimodale, trimodale ou plurimodale. [123]

3.1.1.2.1.2 Paramètres de dispersion

Les poudres ne sont pas formées de particules monodimensionnelles. [122] Au mieux, est-il possible de réduire l'étendue de la distribution. Une étendue étroite est le signe d'une très grande similitude des tailles particulières. Il est donc important d'inclure des données sur l'étendue de la distribution des tailles. Les mesures de dispersion proviennent de cette nécessité d'exprimer l'étendue des résultats autour de la valeur moyenne. L'écart-type (« déviation standard »), σ , la variance, σ^2 , le coefficient de variation, C.V.%, et le span $((D_{10}-D_{90})/\text{moyenne})$ sont des mesures de dispersion répandues. [123] Les centiles (par exemple D_{25} et D_{75}) sont les dimensions de particules correspondant à des pourcentages cumulatifs déterminés. Ce sont des critères souvent utilisés en pratique car ils se prêtent bien aux interprétations intuitives visuelles. [131] Le span en est un dérivé.

3.1.1.2.2 Présentations graphiques des distributions de taille

Les distributions des tailles particulières sont généralement exprimées à l'aide d'histogrammes appelé distributions granulométriques. [131] Elles décrivent comment une propriété liée à la taille particulière est distribuée dans la population. Ces distributions sont divisées en classes de dimensions (en abscisse) et leurs proportions relatives exprimées en fréquences (en ordonnées). Les classes sont généralement découpées en fonction des valeurs du diamètre équivalent. Elles peuvent être distribuées de manière arithmétique (linéaire) ou géométrique. Disposées selon la première façon, les classes possèdent un intervalle constant (on ajoute un

facteur constant à la classe précédente) et la résolution² de l'intervalle décroît au fur et à mesure que la taille particulaire augmente. Cette façon convient dans les cas de distributions étroites. Quant à l'autre façon, les limites de classe se déterminent en multipliant la précédente par un facteur constant. Contrairement à la précédente, les intervalles de classe augmentent avec la taille particulaire et leur résolution demeure constante. Cela permet de décrire de façon identique toutes les particules des différentes classes. Alors, on utilise en abscisse le logarithme du diamètre équivalent. Ce dernier mode de représentation est très utilisé car il exprime bien les distributions granulométriques très étalées et dissymétriques.

Nombre ou masse sont ensuite exprimés en fréquence (axe des ordonnées). Ce choix dépend de la technique utilisée. Les résultats du tamisage s'expriment en fraction massique tandis que le compteur Coulter permet de mesurer le nombre de particules d'une classe donnée.

Les techniques d'imagerie permettent quant à elles l'expression des résultats par fraction de surface ou de volume. Toujours en considérant le diamètre équivalent, l'aire d'une particule ($4\pi r^2$) de $2\mu\text{m}$ est 4 fois plus grande que celle d'une particule de $1\mu\text{m}$ et possède un volume ($4\pi r^3/3$) 8 fois plus important. Pour un diamètre de $10\mu\text{m}$, les valeurs de la surface et du volume représentent respectivement 100 fois et 1000 fois les valeurs de la particule de $1\mu\text{m}$. Il est donc important de spécifier le paramètre qui régit la distribution. [123]

La représentation la plus intuitive est l'histogramme de fréquence. [130] Chaque classe de taille est alors exprimée séparément. Un autre mode d'expression est la forme cumulée qui exprime quelle proportion de matériau se trouve au-dessus ou en dessous d'une certaine valeur de taille. Ces deux courbes, (« under-size », « over-size ») sont symétriques par rapport à l'axe des ordonnées et se croisent à la fréquence 50%. Le choix de l'une ou l'autre des deux types de fréquences

² Résolution de l'intervalle = largeur de l'intervalle divisée par la valeur du centre de l'intervalle

cumulées est indifférent. Les résultats de sédimentation s'expliquent plus aisément par la forme cumulée.

3.1.1.2.2.1 Formes de distribution

Les distributions de tailles particulières peuvent adopter plusieurs formes. L'ajustement des distributions observées à des modèles de référence est recherché pour une description plus précise de la forme globale de ces distributions. Nous nous attarderons sur trois modèles particulièrement intéressants du fait de leur utilisation fréquente en industrie pharmaceutique. Ce sont les lois dites normale, log-normale et de Rosin-Rammler.

La distribution normale, ou Gaussienne, tire son intérêt du fait qu'elle est associée à la présence du hasard dans les variations observées. Elle se prête bien dans la description des systèmes naturels. [109] Du côté pharmaceutique, on la retrouve dans la variation de poids des comprimés.

La distribution log-normale est une distribution qui prend la forme gaussienne lorsque l'axe des x est représentée par une échelle logarithmique. Cette loi est la plus utilisée.[131] Elle est particulièrement intéressante dans l'étude des tailles particulières parce qu'elle permet de décrire des distributions très étalées. Plusieurs systèmes montrent une distribution log-normale [143], et plus particulièrement les systèmes de particules obtenus par une méthode de cisaillement.

Le dernier type, la distribution Rosin-Rammler³, est utilisé lorsque les données de distribution de tailles ou des résultats de cinétiques présentent une « congestion » si elles sont graphiquement exprimées en log-log ou log-normal. [144] Elle est utilisée entre autre dans l'expression des résultats des forces impliquées dans le broyage des matériaux. [111]

³ Graphique $\log(\text{taille})$ en X et en Y, $\log \frac{100}{100-W}$ où W est le pourcentage en % cumulé

Il faut souligner qu'il existe d'autres types de distributions utilisées dans des situations précises, telles que les distributions log-log des tailles, utiles dans la quantification des contaminants des produits injectables et l'efficacité des processus de filtration. [145]

3.1.1.2.2.2 Aspects visuels des distributions

On caractérise aussi les distributions selon qu'elles sont symétriques ou asymétriques. Les premières sont caractérisées par le fait que la médiane, le mode et la moyenne partagent la même valeur. Cependant, les distributions sont généralement de types asymétriques.

La symétrie des distributions peut être déterminée visuellement ou à l'aide d'un indice calculé, le « skewness ». Cet indice varie de -1 à +1. Elles sont dites à tendance gauche si la « queue » se trouve en arrière du mode (indice négatif) et à tendance droite si elle se trouve en avant du mode (indice positif). [146, 147]

Un autre paramètre qu'il est possible d'indiquer est l'allure de la distribution. Elle peut être arrondie ou pointue. Ce paramètre est appelé le « kurtosis » de la distribution. Tout comme l'indice précédant, il varie lui aussi de -1 à +1. Une allure arrondie ou aplatie sera dite « platikurtique » (kurtosis négatif) et celle en pointe sera dite « leptokurtique » (kurtosis positif). [146, 147]

3.1.2 Morphologie

La forme particulière joue un rôle important à plus d'un égard. Son influence est connue dans la filtration des suspensions, la fluidité des poudres, la compression, le mélange des excipients et des principes actifs pour ne nommer que ceux-là. Elle influence aussi, comme décrit précédemment, les valeurs mesurées de la taille particulière. [117, 120, 148, 149]

Il est possible d'apprécier l'aspect physique d'une particule de trois différents

points de vue, la macromorphologie, la mésomorphologie et la micromorphologie. [110] Chacun d'entre eux décrit la particule selon des critères précis. Tandis que la macromorphologie s'attarde sur la silhouette de la particule, ses associations particule – particule, la mésomorphologie précise les aspects de la particule tel que la surface (lisse, poreux, ...) et les défauts de cristal (amorces de fractures, ...) et la micromorphologie touche la géométrie de contacts, l'hétérogénéité locale, la microcristallisation, etc.

De nombreuses méthodes expérimentales rendent possible la caractérisation de la forme particulière [117, 119, 120, 135, 149-156] et l'expression sous forme mathématique est toute aussi diversifiée.

Les techniques de bases utilisent une mesure linéaire établie à partir de l'image de la particule ou encore de sa projection. Ensuite, les rapports, les facteurs et les indices de forme dérivent généralement de cette mesure de base. L'arrivée de l'informatique et de l'imagerie numérique a permis l'application de concepts tels les séries de Fourier et l'analyse fractale accédant ainsi à d'autres aspects de l'analyse morphologique.

Néanmoins, malgré tous ces outils, en règle générale, l'étude de la morphologie particulière se limite à une description qualitative juxtaposée à une photographie des particules obtenue par microscopie électronique à balayage (MEB.). [122]

3.1.2.1 Formes particulières

Bien évidemment, les particules se présentent rarement sous une forme géométrique simple telle que la sphère et le cube. Habituellement, elles ne font que les rappeler très vaguement.

Une façon commune de classer les particules selon leur aspect physique se fait à l'aide de termes descriptifs standardisés. La terminologie utilisée par les diverses

pharmacopées est généralement appropriée. [125 , 133] Cette description des formes et aspects selon ces principes de classification est sujette à une appréciation qualitative de la présentation physique des particules. [117, 137, 157] De plus, cette classification qualitative est insuffisante lorsque les calculs des propriétés particulières nécessitent l'incorporation des effets de formes en tant que paramètres équationnels. [135]

Nom	Description
aciculaire	forme d'aiguilles
angulaire	forme à angles assez aigus
cristalline	forme cristalline usuelle
dentritique	forme cristalline avec des branches
fibreuse	forme filamenteuse, régulière ou irrégulière
granulaire	forme irrégulière à peu près équidimensionnelle
irrégulière	sans aucune symétrie
nodulaire	forme ronde et irrégulière
sphérique	forme ronde et régulière

Tableau V. Définition des différents termes utilisés pour la description de la morphologie particulaire. [2].

Différentes techniques et concepts permettent l'évaluation quantitative d'une particule irrégulière. Il y a entre autres les rapports et facteurs de formes, les séries de Fourier et l'analyse fractale.

3.1.2.1.1 Rapports de forme

Plusieurs méthodes ont été proposées afin de décrire les particules de formes irrégulières simples possédant une surface relativement lisse comme par exemple les rapports d'élongation (n) et de planéité (m) d'Heywood [Équations 9 et 10]. Ces facteurs de proportion sont déterminés à l'aide de valeurs relatives des dimensions orthogonales d'épaisseur (H), de largeur (l) et de longueur (L) de la particule. [135] Le rapport d'élongation (n) représente la déviation de la particule par rapport à la forme sphérique qui tend alors vers une forme allongée; le rapport de planéité augmente lorsque l'aspect de la particule s'éloigne de la sphère pour s'approcher de

celui d'une feuille.

$$n = \frac{L}{l} \quad \text{Équation 9}$$

$$m = \frac{l}{H} \quad \text{Équation 10}$$

Toutefois, lorsqu'une particule présente de nombreuses invaginations et un profil irrégulier et compliqué, la tâche devient plus ardue et ces types de rapport de paramètres dimensionnels se montrent alors insuffisants. [119]

Plusieurs autres modèles de rapport de paramètres dimensionnels existent pour caractériser la forme particulière. Par exemple, les rapports basés sur les diamètres de Feret et Martin. Ceux-ci présentent aussi des faiblesses similaires aux facteurs d'élongation et de planéité de Heywood.

3.1.2.1.2 Facteurs de forme

Les diamètres équivalents sont des mesures de tailles particulières. Exprimé selon plusieurs mesures de diamètre équivalent tel que celui de surface, de volume, de Stoke, etc., une particule présentera des résultats différents à moins que cette particule soit en réalité une sphère. [32, 153] Les facteurs de forme sont des rapports de deux mesures de diamètre équivalent obtenues par deux différentes méthodes. [123] Ils quantifient l'éloignement de la particule par rapport à la forme sphérique. Ils doivent être choisis en fonction de la pertinence de l'information qu'ils révèlent. Il est important de souligner que les facteurs de forme sont des nombres adimensionnels. Un des plus courants est le facteur de sphéricité de Wadell.

3.1.2.1.2.1 Facteur de sphéricité de Wadell

Le facteur de sphéricité de Wadell [Équation 11] [123], est défini comme le rapport de la superficie de la sphère équivalent – volume et de la superficie réelle de

la particule.

$$\psi = \frac{(\text{Aire d'une sphère de volume égal})}{(\text{aire réelle de la particule})} = \left(\frac{d_v}{d_s}\right)^2 \quad \text{Équation 11}$$

C'est un facteur de forme insensible à la dimension, à l'élongation et à l'aplatissement de la particule. [158] Il dépend de la précision de la mesure de l'aire et est sensible aux invaginations et à la rugosité de surface [119]. L'aire mesurée dépend évidemment de la méthode utilisée. La réciproque de ce rapport est appelée le coefficient de rugosité ou d'angularité. [123]

3.1.2.1.3 Indices et coefficients de forme (Méthode de Heywood)

La méthode de Heywood détermine deux indices – de surface (f) et de volume (k) – à partir d'une simple mesure de diamètre équivalent [152]. Ces indices se basent sur le fait qu'une surface particulaire est proportionnelle au carré du diamètre et que le volume particulaire l'est au cube. La constante de proportionnalité f et k varieront donc en fonction du diamètre équivalent (d) choisi pour mesurer la particule. [135] Pour les fins de l'exemple qui suit, le diamètre projeté (d_a) sera utilisé. [Équations 12 et 13]

$$\text{Surface de la particule } (S) = fd_a^2 \quad \text{Équation 12}$$

$$\text{Volume de la particule } (V) = kd_a^3 \quad \text{Équation 13}$$

Dans le cas d'une sphère, la valeur de f sera de π et k de $\pi/6$. À l'aide des facteurs de formes f et k il est possible de déterminer un coefficient de forme basé sur le rapport des facteurs de forme de surface (f) et de volume (k). [Équation 14] [152]

$$\text{Coefficient de forme} = \frac{f}{k} \quad \text{Équation 14}$$

Heywood [135] a aussi relié les facteurs de forme f et k aux rapports d'élongation (n) et de planéité (m) à l'aide des 2 équations suivantes :

$$k = \frac{k_e}{m\sqrt{n}} \quad \text{Équation 15}$$

$$f = 1,57 + C \left(\frac{k_e}{m} \right)^{\frac{4}{3}} \left(\frac{n+1}{n} \right) \quad \text{Équation 16}$$

où k_e est le facteur réduit de volume et C est un coefficient relié à la forme géométrique de la particule; dans les cas de particules isométriques, C varie entre 2.1 pour les particules arrondies et 3.3 pour les angulaires. [108, 111]

3.1.2.1.4 Séries de Fourier

Il est possible d'utiliser, pour caractériser la morphologie particulaire, les transformées de Fourier. [159] Les séries de Fourier permettent de décomposer une onde quelconque en une somme d'ondes simples sinusoïdales. Comme les séries de Fourier s'appliquent au traitement d'une onde, il faut générer un profil d'onde à partir d'un contour de particule. Deux techniques différentes sont employées soit la méthode polaire (R, θ) [137, 151, 157] ou la méthode des nombres complexes (x_n, iy_n). [117, 160-162, 163, 164] Toutes deux s'appliquent sur un contour fermé.

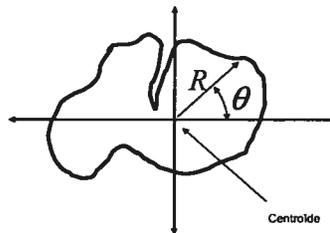


Figure 15. Utilisation de l'analyse de Fourier sur un contour fermé.

La figure 15 illustre la méthode polaire (R, θ) . Cette méthode est utilisée principalement dans le domaine de la géologie pour l'étude des sols. [159] Elle est fondée sur l'équation périodique suivante :

$$R(\theta) = a_0 + \sum_{n=1}^N (a_n \cos(n\theta) + b_n \sin(n\theta)) \quad \text{Équation 17}$$

où $R(\theta)$ est la distance entre le centre et le pourtour de la particule à l'angle θ , N est le total des harmoniques, n est le numéro d'harmonique et a et b sont les coefficients d'amplitude et de phase pour chacune des harmoniques. [159]

Cette méthode est inapplicable lorsque la particule présente des invaginations. [Figure 16] De plus, il s'avère difficile de bien déterminer le centroïde avec précision dans le cas de particules complexes, une étape essentielle pour l'obtention de bons résultats. [137, 157]

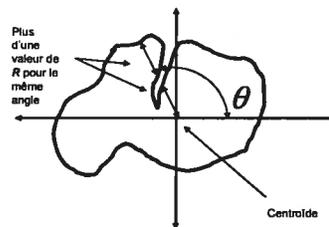


Figure 16. Illustration des difficultés rencontrées par la méthode (R, θ) en présence d'invagination.

Dans la méthode des nombres complexes (x_m, iy_m) , le contour de la particule est parcouru dans le sens antihoraire avec une représentation $z(l) = [x(l), y(l)]$ où l est la longueur de l'arc le long de C . [160, 161] [Figure 17] Dans cette représentation, les coordonnées cartésiennes (x, y) de contour constituent les parties réelle et imaginaire de la fonction complexe suivante :

$$x_m + iy_m = \sum_{n=-N/2+1}^{+N/2} (a_n + ib_n) \left[\cos\left(\frac{2\pi nm}{M}\right) + i \sin\left(\frac{2\pi nm}{M}\right) \right] \text{Équation 18}$$

où x et y sont les coordonnées décrivant la particule, N le nombre total de descripteurs, n le numéro du descripteur, M le nombre total de points décrivant la particule, a et b les coefficients de chaque descripteur et i est un nombre imaginaire. [159]



Figure 17. Exemple d'analyse de contour.

Cette méthode ne souffre pas du problème des invaginations particulières et ne nécessite pas de détermination du centroïde comme la méthode polaire. De plus, elle peut être insensible à l'échelle de mesure. [161] Certains considèrent cependant que l'analyse des contours particulières à l'aide des transformées de Fourier procure plusieurs coefficients mais avec peu de sens physique. [117]

3.1.2.1.5 Analyse fractale

L'analyse fractale qui a été développée par Mandelbrot, [165] est une technique d'analyse des structures brisées. [137, 166] C'est une méthode qui semble plus appropriée dans l'analyse morphologique de particules avec une forme sinueuse et compliquée. [167]

Ce que l'on nous apprend dès les débuts de notre scolarité, c'est qu'un point possède une dimension topologique, D_t , égale à 0, une ligne (droite ou courbe), $D_t = 1$, une surface, $D_t = 2$, et un volume $D_t = 3$. Le concept de la géométrie fractale est différent. Il permet d'ajouter un nombre fractionnaire à la dimension topologique

pour décrire la capacité du système à remplir un espace. [148] Une fractale est donc un objet dont la géométrie peut être décrite par une dimension non entière, une dimension fractale. [165]

Si on prend pour exemple la ligne (Figure 18), peu importe la courbure qu'elle présente, la dimension topologique, D_t , sera toujours égale à 1. Pourtant, il y a une différence entre une ligne droite et une ligne courbe. La puissance de la dimension fractale vient du fait qu'elle différencie ces subtilités. [168, 169] Elle constitue une mesure qui permet de distinguer la ligne droite de la courbe et aussi d'apprécier quantitativement la complexité des courbes. [157, 166, 170]

Dimension Topologique		Dimension Fractale
1		1
1		1,2
1		1,43

Figure 18. Exemple de différences entre les dimensions topologique et fractale [166, 170].

Dans les années soixante, Richardson a étudié la longueur de diverses côtes. Il fut vite confronté au fait que la longueur mesurée, l , dépendait de l'unité de mesure choisie ε (méthode du compas). Pour estimer la dimension fractale, D_f , le nombre de mesures de dimension ε , $N(\varepsilon)$ est rapporté sur un graphique log-log en fonction de la dimension de la mesure ε . La pente de la droite ainsi obtenue représente la dimension fractale, D_f . [137, 157, 171]

Le même raisonnement a été appliqué au cas des particules. La méthode du compas développée par Richardson a été utilisée pour déterminer la dimension fractale du périmètre de la surface projetée d'une particule. [172, 173]

Comme l'origine des particules est naturelle, non déterministe, généralement,

l'analyse fractale révèle deux dimensions fractales suivant la résolution et l'échelle utilisées. [137] Les deux dimensions sont connues comme étant les dimensions de texture et de structure. [117] La dimension de structure est révélée par les résolutions faibles et moyennes tandis que la dimension de texture l'est par grande résolution. Kaye [137, 157] a associé la dimension de structure aux propriétés d'empilement et d'écoulement. La dimension de texture quant à elle, gouvernerait les propriétés de dissolution, d'adsorption et l'activité chimique, soient les propriétés reliées plus spécifiquement à l'interface.

Cet outil a permis entre autre d'étudier la morphologie [117, 162, 166, 170, 172-174], la surface [167, 175] ainsi que la macroporosité particulaire [176] De plus, il faut souligner que des travaux ont conduit à dégager un lien entre les résultats d'analyse morphologique par transformée de Fourier et ceux de l'analyse fractale. [162]

3.1.2.2 Surfaces

Dans le domaine pharmaceutique, on mesure la surface particulaire durant le développement, la formulation et la fabrication. L'écoulement, l'activité chimique, l'absorption, la dissolution et la biodisponibilité du principe actif dépendent de ce paramètre. Cette surface peut être mesurée de plusieurs manières soit de façons directes, (ex : adsorption gazeuse, perméabilité) ou soit de façons indirectes (ex : sédimentation, tamisage et comptage moyen (ex. microscopie, et compteur Coulter)).

Les méthodes directes se basent sur le phénomène d'adsorption de gaz inerte, généralement l'azote, sur les matériaux solides pour évaluer la surface particulaire. L'interprétation des résultats obtenus se fait à l'aide d'isothermes. Celles fréquemment utilisées en industrie pharmaceutique sont celles de Langmuir et de Brunauer, Emmett et Teller (B.E.T.). [177]

L'isotherme de Langmuir suppose qu'il y a N sites d'adsorption en monocouche sur la surface et que l'énergie d'adsorption est la même pour tous les

sites et est indépendante du degré de couverture. [178] En réalité, le rapprochement progressif des molécules gazeuses et les aspérités font varier l'énergie du site libre et l'adsorption se fait en multicouche.

L'isotherme de B.E.T. s'appuie sur les hypothèses suivantes [179]: l'adsorption se réalise en multicouche et chacune de ces couches obéit à la loi de Langmuir, la chaleur moyenne d'adsorption de la première couche fixée est différente de celle des couches supérieures et la chaleur moyenne d'adsorption de la seconde couche est égale à celle des couches supérieures et correspond à la chaleur de condensation du gaz.

Cette méthode, B.E.T., est fréquemment utilisée dans le domaine pharmaceutique. [177] Toutefois, elle sous-estime quelques fois la surface de certains matériaux comme par exemple la cellulose microcristalline. [180] Il arrive aussi que l'hypothèse que tous les sites sont énergiquement équivalents ne soit pas rencontrée, ce qui explique en partie des divergences. [179]

3.1.3 Phénomènes influencés par les caractéristiques intrinsèques

Les caractéristiques particulières telles la forme, la taille et leurs distributions ainsi que la nature chimique ont de l'influence sur des paramètres et des comportements macroscopiques de la poudre en modifiant les conditions de la surface. Par exemple, les comportements d'écoulements dépendent en partie des forces de friction, d'adhésion, de cohésion ainsi que les forces électrostatiques qui sont à leur tour dépendantes de la qualité ainsi que de la quantité de la surface. [181, 182]

3.1.3.1 Friction interparticulaire

La résistance au mouvement est en grande partie une histoire de friction. Ce paramètre a son importance dans la compression automatisée, le transport, le mélange, le transfert et l'emballage des poudres. [122] Les forces de friction régissent

partiellement deux aspects du comportement des poudres, soient l'écoulement et la capacité de réarrangement particulaire. Ces forces sont tangentielles [183] et leurs études portent l'attention directement sur l'interface solide – solide. [181] Les paramètres de surface particulaire tels que l'aire, la rugosité [182] ainsi que la nature chimique ont une grande influence. L'augmentation de la surface entraîne une élévation de la friction, une réduction de l'écoulement et subséquemment une diminution de la capacité de réarrangement particulaire. Dans le cas des matériaux granulaires, il est quasi impossible de déterminer la vraie surface de contact. L'évaluation quantitative de ce type d'interaction solide – solide est donc très difficile. [181]

Dans ces phénomènes de friction, il ne faut pas oublier la forme particulaire qui a un rôle indirect très important. Par exemple, des sphères de même taille offriront bien moins de points de contact entre elles que des cubes, ce qui donne une plus grande facilité à initier un mouvement. Une variété des formes particulières permettra l'emboîtement des particules entre elles et conséquemment, une poudre aux particules bien enchevêtrées résistera donc bien aux mouvements [Figure 19]. [184]

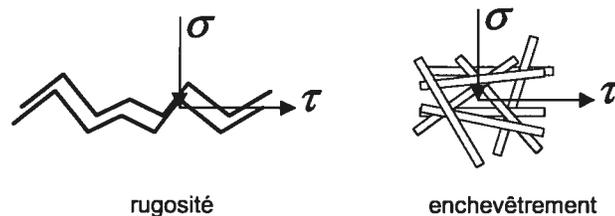


Figure 19. Schéma des enchevêtrements et les formes des particules.

3.1.3.2 La cohésion

La cohésion regroupe des phénomènes spontanés d'origines diverses (électrique, capillaire, ponts solides, etc.) qui collent les particules entre elles. Elle provient de la transformation d'une partie des contraintes en forces d'attraction inter-grains. Bien contrôlée, elle renforce l'aptitude de la poudre au mélange et la comprimabilité; mal, elle peut mener au mottage. [110]

Outre le tassement et le taux de fines particules, les paramètres qui influencent la force de cohésion sont la température, la surface, la rugosité, la friction interne, l'humidité relative, la viscosité gazeuse, et la déviation par rapport à la sphéricité. [185]

La température, la surface et la déviation par rapport à la sphéricité élèvent de façon exponentielle la cohésion de la poudre à mesure qu'elles augmentent en importance. La rugosité accroît la cohésion jusqu'à l'atteinte d'un plateau à partir duquel l'augmentation de rugosité ne se fera plus sentir. La viscosité gazeuse et l'humidité relative diminuent la cohésion à mesure qu'elles gagnent en importance. [Figure 20]

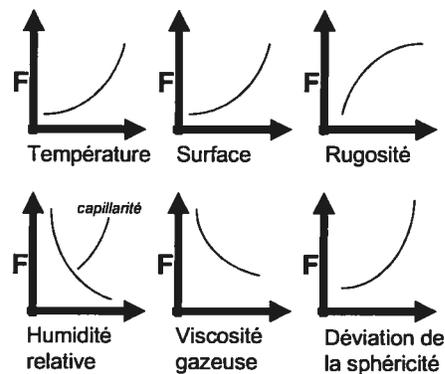


Figure 20. Graphiques représentant l'influence de certains paramètres sur la force de cohésion des poudres (d'après [185]).

L'effet de l'humidité dans une poudre est intéressant. [186] Si la poudre est trop sèche, il y a apparition de phénomènes électrostatiques qui augmentent la cohésion particulaire. L'ajout d'un peu d'humidité, diminue l'électricité statique en rendant la poudre plus conductrice ce qui permet l'écoulement des charges et de ce fait, diminue la cohésion. Cependant, trop d'humidité cause la formation d'une mince pellicule d'eau à la surface des particules. Cette pellicule crée des ponts d'eau qui stabilisent la disposition particulaire. [187] Pourvue de ces liens capillaires, la poudre est donc beaucoup plus cohésive [188, 189].

3.1.3.3 L'adhésion

L'adhésion est une force qui s'exerce entre deux interfaces de nature différente empêchant la séparation de ces deux phases. [113] Cela comprend les liaisons poudre - contenant ainsi que les liens entre les espèces particulières dans des poudres hétérogènes. Elles stabilisent la poudre par rapport au mouvement en créant une opposition au libre écoulement. Les forces de Van der Waals et les forces électrostatiques sont responsables du phénomène d'adhésions. [183] Elles interagissent entre les particules sur une grande distance par opposition aux forces agissant à petites distances au niveau atomique telles que les liaisons chimiques et les liaisons hydrogènes. Les facteurs qui influencent l'apparition de l'adhésion sont les mêmes que pour la cohésion.

3.1.3.4 Les forces électrostatiques

L'électricité statique est un facteur qui varie en intensité selon l'environnement et les qualités de la poudre. Elle est une force non négligeable provenant d'un déséquilibre des charges. Ces charges prennent origine soit lors de la séparation de contact de deux substances hétérogènes, soit lors de frictions dues aux mouvements particuliers. [183] Ces charges électriques sont reliées à la surface. Plus la surface augmente, plus la capacité d'accumuler des charges augmente. C'est la raison qui fait que ce problème s'amplifie à mesure que la taille particulière d'une poudre diminue.

Les forces électrostatiques créées lors des mouvements turbulents d'une poudre sont dites triboélectriques. Elles naissent lors de la collision des particules entre elle et/ou la paroi. Ces collisions favorisent les échanges inter-faciaux des charges électriques. Ces dernières ne sont pas prévisibles et diminuent la stabilité du procédé. [122]

Outre les aspects de sécurité, ces forces touchent à la plupart des opérations sur le solide : adhésion aux parois, cohésion au tamisage, résidus de vidange des sacs

et des trémies, mauvaise qualité d'écoulement pour le remplissage des gélules et des matrices de compression directe. [110] Elles peuvent tout aussi bien agir en répulsion ou en attraction au niveau particulaire.

3.1.3.5 Densités et masses volumiques

Les paramètres densitométriques d'une poudre peuvent affecter les procédés pharmaceutiques incluant l'écoulement, le mélange, et la compression. Il faut faire la distinction entre densité et masse volumique. Dans cette thèse, le terme « densité » est utilisé en remplacement de « masse volumique ». L'utilisation de cet anglicisme permet de faire un rapprochement direct avec la littérature scientifique. Donc, la densité vraie égale masse volumique vraie et les diverses mesures de masses volumiques seront identifiées par le terme « densité » accompagné d'une précision comme par exemple masse volumique du vrac sera densité libre avant tassement de l'expression anglaise « bulk density ».

Les mesures les plus employées sont : les densités libres avant et après tassement, particulaire et vraie. Ce qui les distingue, c'est le volume inclus dans la mesure [Figure 21]. Dans le cas de la densité libre avant tassement, le volume des pores, des particules et de l'espace inter - particulaire sont pris en compte. Le calcul de la densité libre après tassement est le même que la densité libre avant tassement. Cependant, l'espace inter-particulaire a diminué. La densité particulaire prend en compte le volume de la particule et de ses pores tandis que la densité vraie fait abstraction des pores. Dans les cas de matériaux non poreux, la densité particulaire est la même que la densité vraie. [177 , 190]

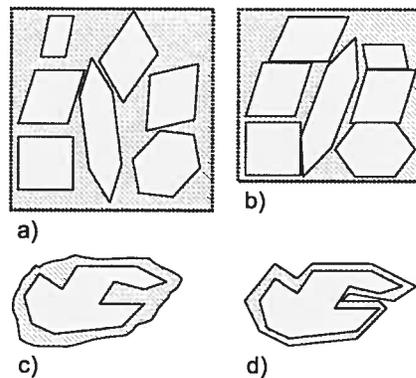


Figure 21. Schéma des différentes mesures de densité : a) densité libre avant tassement, b) densité libre après tassement, c) densité particulière et d) densité vraie [177].

3.2 Paramètres secondaires

L'écoulement d'une poudre n'est pas une fonction d'une propriété physique seule mais bien la conséquence d'une multitude de variables. On ne distingue pas de relation quantitative fiable entre les propriétés primaires telles que la taille particulière et sa distribution, la forme, etc. et les secondaires telles que les densités libres avant et après tassement. Ce qui rend difficile l'élaboration d'un système de résolution empirique des problèmes d'écoulement des poudres. Idéalement, il faut connaître tous les tenants et aboutissants de chacune de ces variables pour rendre la prédiction d'écoulement d'une poudre fiable.

Il existe des méthodes qui évaluent globalement et souvent indirectement la qualité d'écoulement d'une poudre. Dans cette catégorie, nous soulignerons les angles de repos, les cellules de cisaillement, les débitmètres et les mesures d'avalanches. Quelques unes demandent beaucoup de connaissance et de dextérité (ex. cellule de cisaillement) [158] tandis que d'autres plus traditionnelles (ex. angles de repos) sont non seulement peu fiables et peu reproductibles, mais en plus ne simulent pas les conditions dynamiques d'écoulement. Le tableau suivant résume différentes autres méthodes.

Cellules de cisaillement	- de Jenicke - en anneau - de torsion - multiaxiale
L'indicateur de Johanson	
Tests de consolidations	
Test de pénétration	
Le test d'Hosokawa	
Tests de lits de poudre	
Tests de cohésion	
Tests de tension	
Angle de repos	
Aeroflow®	

Tableau VI. Différentes techniques de caractérisation globale de l'écoulement de matériaux granulaires [188].

3.2.1 Densités libres avant et après tassement

Les valeurs des densités libres avant et après tassement sont souvent requises dans les processus de développement pharmaceutique et dans le contrôle de la qualité des poudres. Ces mesures sont le reflet du degré d'empilement des particules composant la poudre. Lorsque la poudre est introduite dans un contenant, elle finit par atteindre un niveau d'équilibre entre la gravité et les forces de cohésion et d'adhésion. Soumises à des vibrations, les particules sont remises en mouvement et lorsque les vibrations ont cessé, le lit de poudre atteint de nouveau l'équilibre tout en présentant un volume différent dû à une nouvelle conformation spatiale des particules. [148] Il n'y a pas de valeur unique pour une poudre donnée. [191]

La densité libre avant tassement est obtenue en divisant la masse par le volume occupé par la poudre. Elle est difficilement mesurable, car une petite perturbation du milieu produit une nouvelle densité libre provoquée par un réarrangement spatial des particules. [148] La densité libre de la poudre augmente lorsque les petites particules se déplacent vers les vides créés par les plus grosses et les occupent suite à des perturbations du milieu. Il a déjà été établi que la forme [152, 192, 193] et la granulométrie sont des facteurs qui influencent l'arrangement particulaire de la poudre en offrant une multitude de possibilités de conformations spatiales. [32, 33] Plus les déplacements particuliers sont faciles, plus leur

conformation sera dense donc la densité libre sera élevée. L'inverse est vrai aussi. [191]

L'industrie pharmaceutique s'inspire des méthodes reconnues par la pharmacopée américaine (USP) pour déterminer les valeurs des densités libres avant tassement (la méthode du cylindre ou la méthode du volumétre de Scott) et après tassement (méthode du volumétre de tassement)

La méthode du cylindre gradué, décrite dans l'USP, [125] consiste à mesurer le volume, V , pour une masse, m , d'environ 100g de poudre non tassée. La densité libre avant tassement est exprimée en g/mL et est calculée selon l'équation 19. Étant donné qu'obtenir 100g de principe actif ou même d'une formulation au tout début du développement pharmaceutique est pratiquement une utopie, la méthode peut être modifiée pour autant que ces modifications soient spécifiées avec les résultats.

$$\text{Densité libre} = \frac{m_{(g)}}{V_{(mL)}} \qquad \text{Équation 19}$$

Utiliser une quantité définie de poudre et ensuite mesurer le volume entraîne des résultats moins précis que le cas contraire, i.e. peser la poudre qui entre dans un volume connu tel que le volumétre de Scott. [191]

Le volumétre de Scott est un montage qui fait passer la poudre en premier lieu à travers un tamis, puis à travers une série de déviateurs en verre jusqu'à remplir un contenant de volume connu [Figure 22]. L'enlèvement du surplus de poudre doit être uniformisé pour amoindrir la variation inter opérateurs. [194]

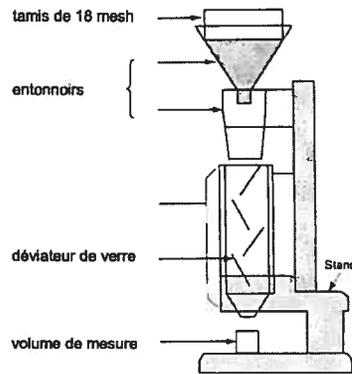


Figure 22. Schéma du volumétre de Scott [125].

La densité libre après tassement est une mesure obtenue après avoir soumis la poudre à des vibrations ou une série déterminée de chocs mécaniques qui permet le réarrangement particulaire [Figure 23] [125]. Généralement, la moyenne de trois résultats est la valeur rapportée. [195]

Il est important de contrôler les paramètres expérimentaux suivants : le diamètre du cylindre utilisé, le nombre de chocs administrés pour déterminer la densité libre après tassement, la masse de matériau analysé ainsi que la rotation de l'échantillon durant la procédure de « tapping ». [195] Ici aussi, peser la masse de poudre d'un volume défini permettrait d'augmenter la précision, technique utilisée pour l'« Hosokawa Powder Tester » [191]

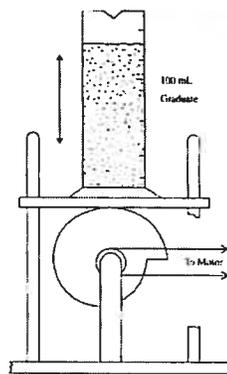


Figure 23. Schéma du volumétre de tassement.

3.2.2 Le rapport de Carr

On doit à Carr [196, 197] une définition d'un rapport de compressibilité des matériaux à l'aide des valeurs des densités libres avant et après tassement. [Équation 20]

$$\text{Rapport de Carr} = 100 \left(\frac{\rho_{\text{tassé}} - \rho_{\text{avant tassement}}}{\rho_{\text{tassée}}} \right) \quad \text{Équation 20}$$

où ρ représente la densité libre de la poudre. Le pourcentage de compressibilité est communément appelé le rapport de Carr. [198] Selon ce rapport, plus une poudre se compacte, moins l'écoulement sera de bonne qualité. Cela implique que les poudres avec un indice élevé ont généralement un profil d'écoulement médiocre. Le raisonnement inverse est aussi généralement vrai. Le tableau VII établit la correspondance entre le rapport de Carr et la qualité de l'écoulement. C'est une méthode qualitative simple, populaire et rapide pour prédire les caractéristiques d'écoulement d'une poudre. [199]

Rapport de Carr	Qualité de l'écoulement
5-10	Excellente
11-15	Bonne
16-20	Passable
21-25	Faible
26-31	Très faible
32-37	Très très faible
>38	Vraiment très très faible

Tableau VII Relation entre le rapport de Carr et la qualité de l'écoulement (d'après [197])

3.2.3 Le rapport d'Hausner et la technique de Neumann

Le rapport d'Hausner se définit de façon encore plus simple [195]. Il consiste en un rapport composé de la densité libre après tassement sur la densité libre avant tassement [Équation 21]. [200] L'interprétation des résultats se fait dans le même sens que l'indice de Carr. Un rapport élevé est synonyme de problèmes d'écoulement.

Ainsi, le rapport d'Hausner peut aller de 1,15 pour des lactoses s'écoulant librement à des valeurs avoisinant 1,50 pour des lactoses broyés de type cohésif. [201]

$$\text{Rapport d'Hausner} = \frac{\rho_{\text{tassée}}}{\rho_{\text{avant tassement}}} \quad \text{Équation 21}$$

Neumann, quant à lui, suggère que la vitesse à laquelle la densité libre après tassement atteint l'équilibre est importante. Plus cet équilibre est obtenu rapidement, meilleur sera le profil d'écoulement de la poudre. [190, 199] Les résultats du réarrangement particulaire sont ainsi souvent présentés sous forme graphique où R_h ($\log R_h$) est porté en fonction du temps de tassement du nombre de chocs appliqués. [201-203]

3.2.4 L'angle de repos

La notion d'angle de repos apparaît au début du 15^{ième} siècle suite à l'observation de la capacité des matériaux granulaires à former un tas au lieu de s'étendre sur toute la surface lors de leur versement. L'angle de repos, α , a été défini comme étant la valeur de l'angle formé entre la base et la surface libre du tas; cette valeur est déterminée en mesurant la hauteur du tas à son sommet (h) et le rayon de la base (r) selon l'équation 22 ci-dessous :

$$\alpha = \tan^{-1}\left(\frac{h}{r}\right) \quad \text{Équation 22}$$

La figure 24 illustre les variables de l'équation 22.

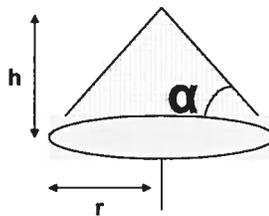


Figure 24. Schéma illustrant les paramètres de l'angle de repos.

La valeur de l'angle de repos est associée à la cohésion inter-particulaire. En règle générale, les angles supérieurs à 50° sont typiques d'un profil d'un écoulement granulaire déficient. Les excellents profils donnent des angles se rapprochant de 25° . [146] Il est à remarquer que dès 1966, Gold [204] et Sumner [205] ont constaté qu'il pouvait n'y avoir aucune relation entre l'angle de repos et l'écoulement mesuré à l'aide d'un débitmètre. Lors d'expériences le débit de la poudre a été augmenté à l'aide de lubrifiant sans toutefois constater des changements dans l'angle de repos mesuré. Dès lors, Gold considère l'angle de repos comme une mesure non fiable dans la prédiction et la caractérisation de l'écoulement d'une poudre en vue d'une application pharmaceutique. Les détails des mesures sont nombreux et ne sont utiles que du point de vue qualitatif. [148]

Cela n'a cependant pas empêché le développement de plusieurs méthodes de mesure de l'angle de repos. L'angle de repos n'étant pas le reflet d'une seule propriété, mais bien d'un certain nombre, les différentes méthodes ne donnent pas nécessairement les mêmes résultats lors de l'étude d'une même poudre. [199] Chapman et al. ont même cherché à caractériser la sphéricité individuelle des particules au moyen d'angles de repos obtenus à l'aide de plans inclinés. [150] De plus, une même méthode peut donner des résultats différents pour une même poudre, entre autres à cause de la manipulation de l'échantillon précédant l'expérience. [206]

Vu leur grande popularité dans le monde scientifique, les trois principales catégories de méthodes de mesure l'angle de repos versé, drainé et de friction sont décrites ci-dessous.

3.2.4.1 Angle de repos versé

Les méthodes d'angle de repos versé sont très faciles à réaliser dû au fait que le matériel impliqué est simple et qu'elles nécessitent un minimum de manipulations. Elles consistent tout simplement à verser la poudre sur une surface via une source ponctuelle. Elles se distinguent entre elles selon les parties mobiles de l'assemblage

expérimental.

3.2.4.1.1 Entonnoir fixe

Le montage consiste en un entonnoir de hauteur fixe par rapport à la surface horizontale. La poudre est versée via l'entonnoir jusqu'à l'instant où le sommet du cône touche la douille. Le diamètre de la base est le paramètre qui varie. [Figure 25] [190, 204, 206]

3.2.4.1.2 Entonnoir mobile

Contrairement à la méthode de l'entonnoir fixe, la hauteur de l'entonnoir est variable mais c'est la base circulaire qui est de diamètre défini. La poudre y est versée jusqu'au recouvrement complet de la surface [190, 206, 207]. [Figure 25]

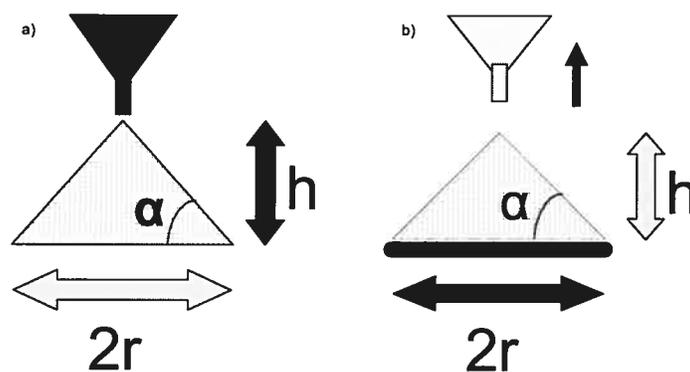


Figure 25. Schéma des méthodes à angle de repos versé : a) entonnoir fixe; b) entonnoir mobile.

3.2.4.2 Angle de repos drainé

Il s'agit de la mesure de l'angle formé à l'intérieur d'un récipient qui sert à l'écoulement de la poudre, lorsqu'elle s'écoule incomplètement par la base. Plusieurs montages basés sur ce principe mesurent différents types d'angles de repos tel que : angle de cratère [53, 190], angle de repos drainé conique [190], cylindre montant [190, 207-210]. [Figure 26]

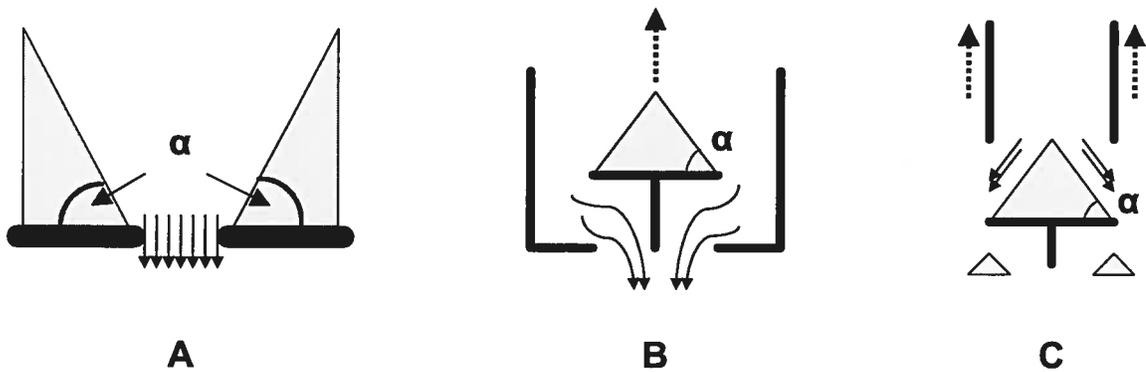


Figure 26. Schéma des montages de la méthode de l'angle de repos drainé: a) angle de cratère; b) angle de repos drainé conique; c) cylindre montant. [190].

3.2.4.3 Angle de friction

L'expérience est simple. La poudre est déposée dans un contenant. Ce contenant est redressé verticalement ou mis en rotation lente jusqu'à ce que l'écoulement débute. Afin d'éviter que l'angle mesuré soit le reflet du glissement de la poudre sur la paroi du contenant, la surface est recouverte généralement de papier de verre de façon à favoriser le glissement particules - particules. Deux méthodes, la boîte inclinable [10, 206] et le cylindre tournant [206, 207], sont illustrées ci-dessous. [Figure 27]

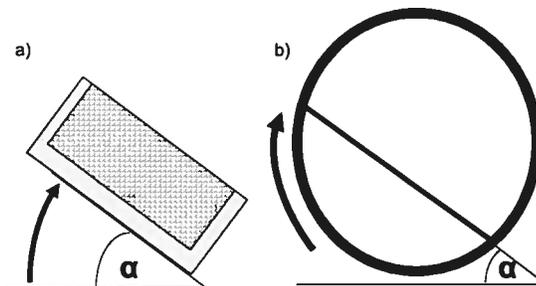


Figure 27. Schéma de montage de mesure de l'angle de friction: a) la boîte inclinable; b) le cylindre tournant.

Selon Train [206], la technique du cylindre montant semble mesurer adéquatement l'angle de repos.

L'angle de repos est influencé par le phénomène de ségrégation selon lequel

les grosses particules ont tendance à rouler jusqu'au bas du tas alors que les petites percolent. L'angle de talus est alors différent entre le bas et le haut du tas [Figure 28] car l'angle de friction peut dépendre de la taille des grains.

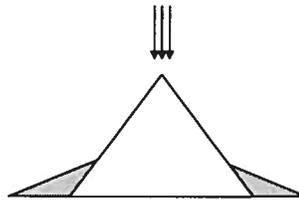


Figure 28. Double angles de talus causés en partie par des phénomènes de ségrégation.

Un milieu granulaire, même sans cohésion, peut aussi être stable au-delà de l'angle de repos. Cette propriété est étroitement liée à la notion de dilatation, introduite par Reynolds. [39 , 40 , 41] Comme l'illustre la figure 29, la dilatation du milieu granulaire est généralement nécessaire pour qu'il puisse se déformer. Ceci explique en partie pourquoi il faut généralement incliner la poudre d'un angle supplémentaire de quelques degrés pour permettre aux grains de s'échapper des cages que constituent leurs voisines.

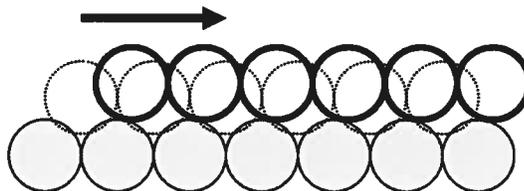


Figure 29. Dilatation créée par le mouvement du milieu granulaire.

3.2.5 Forces de cisaillement

Une évaluation plus fondamentale de la fluidité de l'écoulement des poudres peut-être obtenue en mesurant la friction inter-particulaire sous une charge. [148] Pour obtenir le lieu cinématique de rupture d'une poudre, l'instrument utilisé est la cellule de cisaillement. [146] Il existe plusieurs types de cellules de cisaillement telles que: la cellule de Jenike, la cellule de type plateau de Hiestand et la cellule de type anneau de Carr et Walker, pour n'en nommer que quelques-unes s'appliquant au

domaine pharmaceutique. [198]

3.2.5.1 Généralités

Le cisaillement est un mouvement entre deux surfaces planes, l'une immobile, l'autre animée d'un mouvement parallèle à la première. Pendant toute la durée de l'écoulement, les couches glissent les unes sur les autres dans un mouvement laminaire (non turbulent). De plus, le modèle s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle le matériau est composé de couches adjacentes d'épaisseur infiniment mince sans transfert de matière entre chacune des couches.

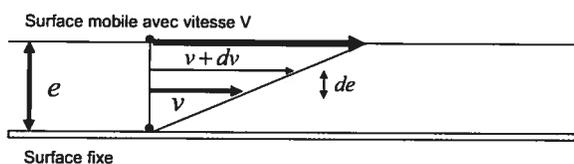


Figure 30. Schéma de mouvement de cisaillement théorique [211].

Le cisaillement est caractérisé par deux grandeurs, la vitesse de cisaillement, γ , et la contrainte de cisaillement, τ . Comme l'équation 23 le démontre, la valeur de la vitesse de cisaillement dépend, non seulement de la vitesse de déplacement de la plaque mobile mais aussi, de l'épaisseur e cisailée. Si e est faible, il est possible d'atteindre des vitesses de cisaillement élevées même avec des vitesses v relativement faibles. [Figure 30]

$$\gamma = \frac{dv}{de} \quad \text{Équation 23}$$

La déformation de cisaillement, qu'il ne faut pas confondre avec la vitesse de cisaillement, correspond au vecteur u de la particule fluide d'une couche sous l'effet du mouvement de cisaillement pendant une durée t . [Figure 31]

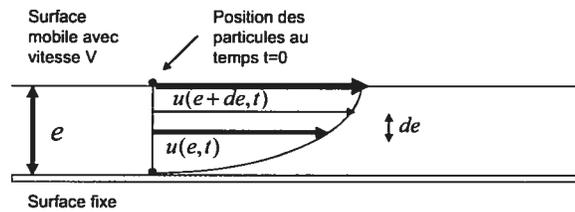


Figure 31. Schéma de l'effet de la déformation du mouvement de cisaillement [211].

Les forces de cisaillement sont des forces de frottement qui s'exercent tangentiellment à la surface des couches lorsqu'elles se déplacent relativement les unes par rapport aux autres. [188] [Figure 32]

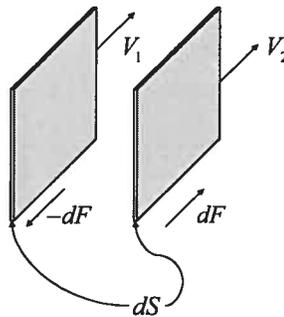


Figure 32. Forces de cisaillement [211].

La contrainte de cisaillement, τ , est l'expression de ces mêmes forces par unité d'aire du plan de cisaillement ($N/m^2 = pascal(Pa)$). [Équation 24]

$$\tau = \frac{S}{\text{Surface du plan de cisaillement}} \quad \text{Équation 24}$$

Afin de contrôler le phénomène de dilatation du lit de poudre, une force normale est appliquée perpendiculairement au plan de cisaillement. [188] La contrainte normale, σ , est le résultat de la force normale exprimée par unité d'aire (Pa) de la surface du plan de cisaillement. [Équation 25]

$$\sigma = \frac{N}{\text{Surface du plan de cisaillement}} \quad \text{Équation 25}$$

Pour les besoins des calculs, on présume que le plan de cisaillement est horizontal et situé dans le lit de poudre [212, 213]. Les résultats de cisaillement obtenus avec de tels appareils sont fonction de la charge normale et du temps de consolidation. La vitesse de cisaillement, γ , est fixée et contrôlée. À partir des résultats, plusieurs paramètres peuvent être établis tels que l'angle de friction interne, l'indice de cohésion spécifique, l'indice de force de tension et l'indice de cisaillement. [195, 214] L'angle de friction interne semble être le paramètre le plus informatif. [214] Les résultats peuvent être utiles dans la détermination du meilleur agent d'écoulement pour une poudre donnée et pour en sélectionner la meilleure concentration. [215]

3.2.5.2 Cellule de cisaillement Jenike

Afin de rendre le développement des trémies d'alimentation efficace et aussi pour étudier la fluidité de l'écoulement des poudres, Jenike a développé une méthode et un instrument appelé depuis lors « cellule de cisaillement de Jenike ». [195] C'est le dispositif de cisaillement le plus fréquemment évoqué dans la littérature et celui qui est utilisé dans l'industrie pharmaceutique. [185, 195]

La partie la plus importante d'une cellule de Jenike est la cellule elle-même [Figure 33]. Elle est constituée d'une base, d'un anneau central et d'un couvercle. Le fond de la cellule et le dessous du couvercle, dentelés afin d'améliorer l'adhésion avec le matériau à tester, contiennent l'échantillon de poudre.

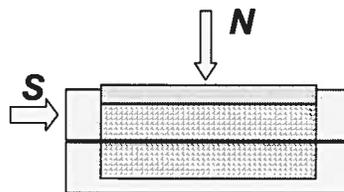


Figure 33. Illustration d'une cellule de cisaillement [188, 213].

Une force normale, N , est appliquée verticalement sur le couvercle. Ensuite, une autre force, la force de cisaillement, S , perpendiculaire à la force normale est

appliquée selon le plan horizontal du montage. Il faut répéter le test de cisaillement avec plusieurs grandeurs de forces normales, N , sur des échantillons préparés identiquement. Le remplissage et la préconsolidation de l'échantillon doivent être faits de façon reproductible. [181, 216] Pour chacune de ces contraintes normales, on détermine la contrainte de cisaillement à appliquer pour induire un cisaillement. Les résultats sont ensuite rapportés sur plusieurs types de graphiques selon le paramètre recherché. Par exemple, le grand cercle de Mohr sert à déterminer l'angle de friction interne.

La surface de contact entre les particules et par conséquent, les résultats, sont influencés par la forme particulière [152, 217], par le remplissage et la consolidation adéquate du matériau dans l'appareil. [181] Ce sont des étapes critiques qui demandent généralement la tenue d'expériences préliminaires afin de déterminer les paramètres optimaux. [216] La précision des résultats est intimement liée à ces conditions de préparation du lit de poudre à étudier. [199] La méthode est longue et fastidieuse, demande beaucoup de matière première et un certain niveau d'expertise afin d'obtenir des résultats reproductibles. [213] Ce n'est pas une méthode très pratique en préformulation et contrôle de qualité. [218]

Un autre inconvénient est la possibilité du déplacement de la position du plan de cisaillement. Il a été démontré que le plan de cisaillement peut tourner par rapport à l'horizontale durant le cisaillement et ainsi modifier les valeurs de force de rupture. [216] Les figures 34 A et B illustrent les deux cas idéaux de cisaillement d'une poudre [188]. La première figure illustre un cas de pure friction de Coulomb. Il se caractérise par un changement de volume nul. La deuxième figure représente un processus de cisaillement qui prend place de façon homogène à travers l'échantillon. Le plus souvent, le volume de l'échantillon varie. La figure 34C est ce qui s'observe expérimentalement dans une cellule de cisaillement. À l'intérieur de la région en forme de lentille biconvexe, les phénomènes en présence s'apparentent à la description de la figure 34. Alors qu'au pourtour de cette région en forme de lentille, on retrouve le cas décrits à la figure 34A. Le plan horizontal n'est donc pas celui du

plan de cisaillement uniforme que l'on supposait. Ce fait introduit un biais plus ou moins important lors des calculs des paramètres quantitatifs.

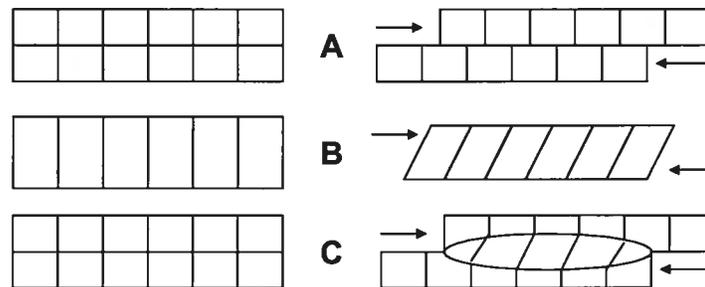


Figure 34. Représentation des différents plans de cisaillement possibles dans un échantillon au sein d'une cellule de cisaillement [188].

3.2.5.3 Cellule du type anneau et plateau

La cellule de cisaillement de type plateau est constituée d'une base stationnaire rugueuse sur laquelle la poudre est déposée, surmontée d'une plaque rugueuse et mobile. Le lit de poudre peut alors être cisailé et la force nécessaire être ainsi mesurée. [195] Les résultats obtenus dépendent de plusieurs variables expérimentales. La méthode a besoin d'être bien standardisée autant pour l'équipement que le mode opératoire. Pour ces raisons, les résultats obtenus ne sont utiles que sur une base de comparaison entre les poudres et pour des contrôles de qualité. [216]

Les cellules en anneau offrent quelques avantages par rapport au dispositif de Jenike comme par exemple, une quantité moindre de matériaux à tester. [219] Cependant, le principe de fonctionnement amène un certain désavantage. Le cisaillement est engendré par rotation ce qui implique que la grandeur du cisaillement appliqué sur la poudre varie dans le lit de poudre. En effet, la poudre située sur les extrémités extérieures de l'anneau est soumise à de plus grands cisaillements que sur les bords internes. [195, 216]

3.2.6 Le débitmètre

Le débitmètre est un appareillage relativement simple. Il consiste en un tube vertical à la base duquel se trouve un orifice de dimension connue que l'on peut changer. [190, 220, 221] La méthode se base sur la capacité de la poudre de tomber librement à travers cet orifice. Une première série de résultats sont exprimés selon la mesure en millimètre du diamètre du plus petit trou à travers duquel la poudre s'écoule librement trois fois consécutives.

Lorsque la poudre s'écoule, elle est recueillie sur un réceptacle placé à la base du montage. Il est possible alors de mesurer le débit. Les données d'écoulement sont exprimées en fonction de la masse de poudre recueillie et de l'intervalle de temps. Elles sont soit collectées à intervalles précis [220-222], soit en continu si le réceptacle est sur une balance à laquelle est relié un dispositif d'enregistrement. [218, 223] Il n'existe pas de relation entre le débit d'écoulement de la poudre mesuré et la variation de poids des comprimés observés. [218, 224] La prise de données de façon continue permet de percevoir des pulsations dans le débit. Ces pulsations sont en liens avec la variation de poids des comprimés. [218, 224]

En ce qui concerne les matériaux cohésifs, le diamètre de l'orifice qui induit l'écoulement libre de la poudre a été rapporté comme un meilleur indice de fluidité. [194] Cependant en présence de phénomènes de cohésion importants, le test n'est d'aucune utilité puisque aucun écoulement n'est observable. La méthode devrait être réservée aux poudres présentant un minimum d'écoulement libre. [199] De plus, il n'existe pas de relation entre le débit d'écoulement de la poudre mesuré et la variation de poids des comprimés observés. [209] Cette variation de poids est cependant reliée aux variations du débit d'écoulement. [218, 224]

La mesure du débitmètre est surtout utilisée dans la détermination du produit lubrifiant optimal et sa concentration minimum requise pour un système donné. [204] Elle est souvent associée à des mesures complémentaires telles que l'angle de repos ou l'indice de Carr. [152, 194, 205]

3.2.7 Avalanche

Une des propriétés des matériaux granulaires est la capacité de maintenir un état statique (solide) en dépit d'une certaine inclinaison. Coulomb avait déjà associé cette capacité à des forces de friction à l'intérieur du matériau. [225]

Cependant, sous certaines conditions, l'état statique peut être rompu et le matériau granulaire passer en phase de mouvement, comme par exemple, lors du dépassement d'une valeur critique de l'angle d'inclinaison du matériau. [9] La particularité de ce phénomène est que seules les particules en surface seront animées de mouvement. La majorité du tas conservera son état statique et seule une mince couche de grains dévalera vers le bas de la pente. [40] C'est l'avalanche.

La transition d'une phase statique à une phase dynamique est ambiguë, ce qui rend la description d'une avalanche d'autant plus difficile.

3.2.7.1 Méthodes

Daerr et al [226] ont reproduit des avalanches en plaçant des billes de verre sur un plan incliné et rugueux. Ce montage permet de contrôler l'angle d'inclinaison ainsi que l'épaisseur de la couche de grains disponibles au mouvement. L'avalanche est créée en inclinant le plan d'un angle supérieur à l'angle de repos et en déposant ensuite quelques grains supplémentaires. Lorsque l'écart avec l'angle de repos est petit, l'avalanche reste confinée à une portion du cône dont le sommet est l'endroit du dépôt. Ce cône présente une ouverture qui varie en importance avec le dit écart. Lorsque l'angle du plan est similaire à l'angle maximal de stabilité, le dépôt de grains provoque une avalanche en aval du point et entraîne aussi les grains en amont dans le mouvement de descente. Cependant, ce type d'opération ne quantifie pas l'importance de l'avalanche. [1] Les expériences d'Aguire et al. [9] tendent à démontrer que la surface du revêtement tapissant le fond du contenant a une influence. Plus la rugosité de la surface du plan est importante, plus il y aura de matériel retenu dans le système après une avalanche; de plus, une couche de matériau

de plus grande épaisseur sera retenue par rapport à une surface plus lisse.

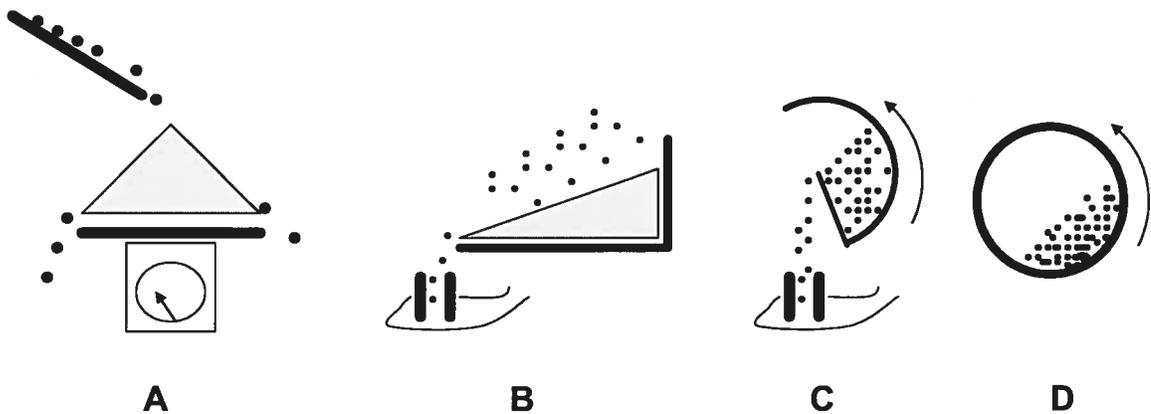


Figure 35. Schémas de quatre principes de montage utilisés pour étudier et quantifier la dynamique des avalanches. [34].

La figure 35 illustre les quatre principes de montage utilisés pour étudier et quantifier la dynamique des avalanches. Dans le montage A, les grains sont ajoutés un par un au sommet d'un tas formé sur un plateau circulaire déposé sur une balance interconnectée à un ordinateur. Les grains en surplus tombe à l'extérieur du plateau; le poids total est détecté à chaque instant par la balance et enregistré à l'aide de l'ordinateur. [56, 184, 227] Les inconvénients principaux sont que le matériel est ajouté continuellement et que les facteurs environnementaux sont quasi impossibles à maîtriser. [184]

Les changements de pentes pour les montages B et C sont obtenus soit en saupoudrant aléatoirement des grains sur la surface d'un tas confiné entre trois côtés et une ouverture (B), soit par rotation très lente d'un demi cylindre (C). [9, 228, 229] Dans les deux cas, les grains qui tombent sont identifiés par un détecteur. Sa réponse varie en fonction de la quantité de grains qui passent et sa résolution permet de détecter le passage d'une seule particule. La quantité détectée en fonction du temps est ensuite analysée. Tout comme avec le montage A, les facteurs environnementaux sont incontrôlables; en plus, la quantité de poudre diminue avec l'expérience.

Avec le montage D, les avalanches sont créées à l'intérieur d'un disque en

rotation lente. [170, 230-234] La poudre analysée est introduite dans un disque rotatif transparent. Une source lumineuse est placée sur le devant. La cellule photoélectrique placée derrière enregistre les variations lumineuses causées par les mouvements de la poudre durant la rotation. À partir d'un certain seuil de variation, l'événement est détecté comme étant une avalanche et est enregistré. Les avantages de cette méthode sont : sa disponibilité commerciale et la possibilité de contrôler les paramètres environnementaux [235], les caractéristiques et la quantité de poudre à étudier. [170] L'enregistrement des évènements peut se faire aussi de façon acoustique. [34]

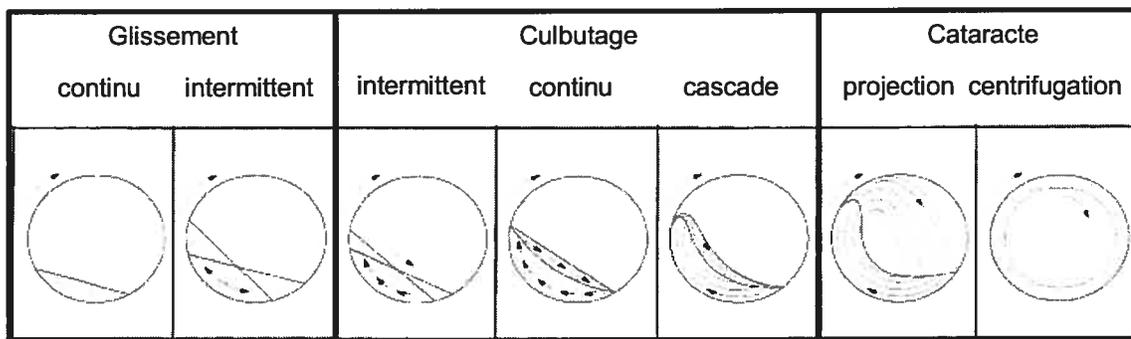


Figure 36. Types de mouvements du lit de poudre dans un mélangeur cylindrique selon un plan perpendiculaire à l'axe de rotation. (d'après [236]).

Les mouvements du lit de poudre dans un mélangeur cylindrique selon un plan perpendiculaire à l'axe de rotation peuvent être subdivisés en trois catégories de mouvements, soit le glissement, le culbutage, et la cataracte. [Figure 36] Les glissements s'observent lorsque les conditions de friction entre le cylindre et le lit de poudre sont faibles. Aucun processus de mélange ne s'effectue dans ces situations. [236]

Lorsque la friction entre le lit de poudre et le cylindre est suffisante, on observe alors le culbutage. Selon la vitesse de rotation du cylindre, il est intermittent, continu ou en cascade. Le culbutage intermittent s'observe lorsque les avalanches sont bien définies, lorsqu'on distingue le début et la fin de l'évènement. Lorsqu'ils sont indissociables l'un de l'autre, la période continue débute. Elle prend fin lorsque le lit de poudre prend la forme d'un rein. Le mouvement de culbutage favorise le

mélange et sa forme continue est l'idéal de beaucoup de procédés. [97, 236, 237] Lors de ce processus, les composantes dynamiques et géométriques des particules s'expriment. [86]

La troisième et dernière catégorie, le mouvement de cataracte, débute, lorsque la vitesse le permet, par la projection de particules et se termine lorsqu'elles sont collées à la paroi du cylindre par la force centrifuge. [236]

3.3 Facteurs influençant les écoulements

Les propriétés de contact et de surface dirigent l'écoulement des poudres à un point tel que la granulométrie est le facteur le plus important. Elle influence ces propriétés de contact et de surface via les caractéristiques intrinsèques telles que la forme, la taille et la distribution de taille. De la surface et des points de contact dépendent ensuite les forces de friction, d'adhésion et de cohésion. Ces dernières se manifestent différemment en fonction des facteurs extrinsèques tels que la manipulation, l'humidité, l'électricité statique et la présence de lubrifiant. [148]

3.3.1 Les facteurs intrinsèques

3.3.1.1 Le rôle de la forme

Dans le cas d'une poudre composée de particules parfaitement sphériques, il est facile d'assimiler son comportement d'écoulement à celui d'un liquide. Ces dernières offrent peu de surfaces de contact et peuvent rouler les unes sur les autres. [208]

Dans les autres situations, comme par exemple avec des particules anguleuses ou en forme d'aiguilles, l'écoulement s'éloigne de l'idéal de l'état liquide. Ces formes présentent en général plus de surface de contact et de possibilités d'emboîtement, entraînant ainsi une augmentation des forces de friction et de cohésion. [152, 217, 238] Ce comportement rend plus difficile le mélange d'une

poudre, mais qui par ailleurs rend ce même mélange granulaire plus stable vis-à-vis la ségrégation due à la vibration. [90, 91]

On a observé que la forme modifie de manière inégale plusieurs paramètres de mesure. Par exemple, le temps de tamisage est augmenté dans les cas où les particules présentent une forme floconneuse ou irrégulière. [136] La forme a plus d'influence sur le tamisage dans les cas de petites tailles particulières. D'autre part, plus la particule s'éloigne de la sphéricité, plus la surface spécifique augmente. Les conséquences sont nombreuses. Tous les facteurs dont la surface est un paramètre clef, s'exprimeront, entre autres, les phénomènes adhésifs, cohésifs, et de friction. Parmi leurs effets visibles sur le comportement des poudres, notons une augmentation de l'angle de repos [152, 162, 208], une diminution de la densité libre avant tassement [32, 162, 193, 208, 238] et une diminution de la vitesse [152, 162] et de la régularité d'écoulement [31, 238]. Ces phénomènes sont en partie responsables des problèmes de variation de poids et de contenu en principe actif rencontrés lors de la fabrication de comprimés (ou des gélules). [31]

La résistance à la tension de la poudre est aussi influencée par la forme et la taille particulaire. L'influence de la forme est beaucoup plus significative pour de petites tailles particulières. [239]

3.3.1.2 Le rôle de la taille

Il serait logique de penser que la vitesse d'écoulement des poudres augmente proportionnellement à la taille des particules, puisque l'attraction de la pesanteur varie avec le cube du diamètre particulaire. Cependant, ceci n'est valable que dans les cas de particules équidimensionnelles telles les sphères dont le comportement ne serait modifié par aucun paramètre dépendant de la surface.

Le cas des particules anisométriques est différent. Il existerait une taille optimum pour l'écoulement. Elle est cependant fonction de nombreux paramètres tels la densité et la forme particulaire ainsi que les forces interparticulaires. Elle varie

donc en fonction de la nature des matériaux en présence. Dans le cas du lactose, 250 μm semble être cette taille. [208]

En général, on peut dire que des particules de taille supérieure à 200 μm s'écoulent facilement; les particules de tailles comprises entre 100 μm et 200 μm occupent une région de transition où, les forces de cohésion et friction devenant importantes, on assiste à une diminution importante de la capacité d'écoulement. En dessous de 100 μm , les forces de cohésion sont supérieures à la force de pesanteur et l'écoulement est erratique. [208]

Carstensen et al. [240] ont confirmé que plus la taille particulaire diminue, plus grand devrait être l'angle de repos mesuré.

3.3.1.3 Le rôle de la distribution de taille

L'adjonction de fines particules (<74 μm) en quantités croissantes à des fractions homogènes de particules de taille supérieure influence différemment l'écoulement, suivant le rapport des tailles des constituants, 1/7 semblant être le rapport idéal [205]; la vitesse d'écoulement maximum pour chaque système binaire est spécifique et varie avec la taille et la concentration de chacun des composants. Les fines particules ont tendance à être adsorbées à la surface des grosses particules en formant un enrobage qui peut être continu ou non. Elles se fixeraient dans les irrégularités de surface des grosses particules. [208, 241] Leur présence augmente le diamètre final des grosses particules et diminue les forces de friction et de cohésion, ce qui explique leur action sur l'écoulement. Cependant, l'excès de fines particules est toujours néfaste et peut même bloquer l'écoulement des mélanges. [240]

3.3.2 Les facteurs extrinsèques

3.3.2.1 Le rôle de la température

Selon Pilpel, [242] il est possible d'améliorer l'écoulement d'une poudre

simplement en diminuant sa température. On établit la température homologue de la poudre simplement en établissant le rapport des températures (Kelvin) ambiante et de fusion de la poudre. (Équation 26)

$$\text{Température homologue} = \frac{K_{\text{ambiante}}}{K_{\text{fusion}}} \quad \text{Équation 26}$$

Pour une température homologue de 0,9 et plus, la qualité d'écoulement de la poudre diminue drastiquement. Conclusion, une poudre froide s'écoule mieux. Ceci proviendrait du fait que les particules d'une poudre présentent quelques points de contact entre elles. Lorsqu'elles commencent à se déplacer, les points de contact doivent supporter une élévation de pression et de friction qui génère de la chaleur. Cette chaleur est minime mais très localisée. Elle contribue à la déformation plastique des surfaces et occasionne même une fusion partielle entraînant des problèmes de qualité d'écoulement de la poudre. Cette fusion partielle est d'autant plus facile à observer que la température ambiante est proche de celle de fusion. [242] Cependant une poudre froide tend à adsorber l'humidité ambiante ce qui n'est généralement pas souhaitable pour la stabilité et la fluidité de l'écoulement.

Il est intéressant de noter que les avalanches de neige surviennent souvent lorsque la température se situe autour de zéro degré Celsius (température homologue = 1). Une couche de neige fond alors et se transforme en liquide ce qui permet aux couches supérieures d'initier un mouvement de masse. On observe aussi des avalanches lorsque la température est de moins vingt degré Celsius. La température homologue de la neige à cette température est de 0,9 (253K/273K), soit exactement la valeur homologue qui selon la théorie, indique le début de l'écoulement libre des granules de neige. [242]

3.3.2.2 Le rôle de l'humidité

La teneur en eau des poudres varie d'un produit à un autre et selon différents paramètres : stockage, conditionnement, processus technologique, température,

mouvement de l'air, surface exposée et humidité relative.

L'humidité est un des facteurs extrinsèques majeurs responsable de l'irrégularité d'écoulement des poudres. L'eau agit sur les phénomènes d'écoulement par modification des forces interparticulaires. Ces propriétés ne dépendent pas de l'eau totale contenue dans le solide, mais de l'eau adsorbée à la surface des particules. L'adsorption d'eau sur les poudres est donc un problème de surface et de propriétés physico-chimiques de surface [243]; la fluidité de l'écoulement est d'autant plus faible que les poudres présentent une grande surface de contact, ce qui est le notamment le cas pour les poudres composées de fines particules; ce phénomène sera déterminant dans l'étude de l'influence de l'humidité sur le comportement rhéologique. Il est possible de distinguer deux cas :

- a) la substance est hydrosoluble, et l'adsorption de l'humidité à la surface des particules crée un ramollissement d'où une augmentation des forces d'adhésion.
- b) la substance n'est pas hydrosoluble et il n'y a pas de ramollissement de la surface des particules.

Dans le deuxième cas, l'humidité s'adsorbe en une couche d'épaisseur multimoléculaire. Suivant la quantité d'air qui reste entre les particules, on peut isoler trois états différents : pendulaire, funiculaire et capillaire.

À très faible humidité, les particules adhèrent à leur support par des forces électrostatiques; l'augmentation de l'humidité jusqu'à formation d'une couche mono moléculaire diminue l'adhésion par suppression des charges électrostatiques. Par contre, une humidité relative trop élevée augmente la surface et le nombre de points de contact entre particules par condensation capillaire et de ce fait il y aura augmentation des forces d'adhésion et de cohésion. [5, 189]

Il existe donc une valeur optimale de l'humidité relative pour laquelle il y a

diminution maximale de l'électricité statique sans augmentation des forces d'adhésion [244]; l'humidité à un degré déterminé agira donc comme un véritable agent de glissement par sa qualité antistatique.

3.3.2.3 Le rôle de l'électricité statique

Les forces d'interaction faible (on inclut ici les forces de van der Waals, de Debye et London, et les ponts hydrogène) sont des forces permanentes et prévisibles qui s'expriment près de la surface. Il est aussi possible d'observer des phénomènes d'attraction des particules chargées avec les particules non chargées ou les parois ce qui peut éventuellement occasionner des phénomènes d'adhésion et d'agglomération. Des charges de même signe auront évidemment un effet de répulsion.

Les interactions électrostatiques influencent sur de longues distances les particules voisines. Les forces électrostatiques créées lors des mouvements turbulents d'une poudre sont dites triboélectriques. Elles naissent lors de la collision et de la friction des particules entre elles et/ou la paroi. Ces phénomènes favorisent les échanges inter-faciaux des charges électriques. [122] L'électricité statique est considérée comme un phénomène capricieux et une source de difficultés. [245] Une charge créée sur un conducteur (ou une particule conductrice) peut se mouvoir alors des contacts répétés n'augmentent pas la quantité de charge obtenue initialement, à l'inverse les charges créées sur des particules isolantes restent localisées à la surface et la décharge se fera très lentement et de façon discontinue. [245] Dans ces conditions, des contacts répétés vont permettre à la particule isolante d'acquérir chaque fois une charge supplémentaire jusqu'à ce qu'elle atteigne la charge électrostatique maximale que lui permet sa surface. Il faut savoir que la plupart des poudres organiques manipulées en technologie pharmaceutique se comportent comme des isolants et que l'importance des charges accumulées est inversement proportionnelle à la taille des particules. [245]

La grandeur et le signe de la charge transférée dépendent de nombreux

facteurs :

- Facteurs liés aux produits en présence : structure chimique, nature des surfaces (et leur contamination), état cristallin, forme et dimension, état de tension, état de charge électrique initial, résistivité et constante diélectrique.
- Facteurs liés aux conditions ambiantes : température, humidité, pression atmosphérique, champs électromagnétiques, ionisation de l'atmosphère.
- Facteurs liés aux conditions mécaniques : type de contact (simple, pression ou friction), orientation des substances, vitesse relative de séparation.

On ne peut pas empêcher l'électricité statique de se former. Il est possible seulement d'écouler les charges à la terre ou dans le milieu ambiant à mesure qu'elles se forment et ainsi limiter la quantité d'électricité statique présente. [246] Lorsque la poudre est conductrice, une simple mise à la terre suffit pour équilibrer les charges. Par contre, dans la plupart des cas, elles sont non conductrices. L'écoulement dans le milieu ambiant (généralement l'air, dans le cas de matériaux granulaires), implique de rendre ce milieu conducteur. Deux techniques existent: l'humidification et l'ionisation. [183, 186, 245-247] L'humidification a une utilisation limitée pour des raisons de stabilité dans le cas des poudres à usage pharmaceutique. L'ionisation est un procédé qui fournit des charges au milieu soit par hauts voltages, soit par rayonnement α . Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant une source d'air préalablement ionisée par hauts voltages.

Lorsque la poudre utilisée se prête facilement à la formation des charges électrostatiques, les formulateurs préfèrent généralement tenter de les annuler, à tout le moins, de les contrôler en utilisant préférentiellement certains matériaux composant les appareils utilisés dans les procédés, en traitant la poudre à l'aide de surfactants, [186] en employant des antistatiques pulvérulents (ex. oxyde

d'aluminium) [247, 248] et/ou en effectuant le transport de la poudre à faible vitesse et en phase dense. [110]

3.3.2.4 Le rôle des lubrifiants

Les adjuvants des poudres désignés sous le nom de lubrifiants sont destinés à exercer essentiellement trois types d'action appelées à faciliter les opérations de compression et de remplissage [249]:

Une action antifriction qui a surtout pour effet de réduire les effets de friction lors de l'éjection des comprimés, entre ceux-ci et les parois des matrices des comprimeuses. On emploie surtout des dérivés hydrocarbures et des stéarates métalliques (savons), principalement le stéarate de magnésium. [241]

Une action antiadhérente qui a pour effet d'empêcher les produits comprimés d'adhérer aux poinçons des comprimeuses et obtenir de la sorte des comprimés exempts de défauts de surface. Beaucoup de matières grasses possèdent cette capacité tels que les huiles végétales, le beurre de cacao, les huiles de silicone, ...

Une action régulatrice de l'écoulement qui est surtout recherchée pour faciliter le remplissage régulier des matrices et assurer de la sorte une bonne constance de poids des gélules ou comprimés.

Ces adjuvants sont en général ajoutés à des teneurs assez faibles sous forme de poudre fine.

L'action régulatrice fait appel à deux types d'agents, les agents de glissement et les agents antistatiques. L'écoulement dépend fortement des irrégularités de surface qui provoquent une augmentation des forces de cohésion, ainsi qu'à l'apparition de charges électrostatiques sous l'effet de la friction. Les agents de glissement (ex : amidon, talc, fumée de silice) agissent en obstruant les cavités de surface et la régularisent. Alors que les agents électrostatiques (ex : PEG 4000, talc, stéarate de magnésium) créent un film protecteur à la surface des grains. Ils éliminent

l'électricité statique en augmentant la conductivité et empêchent la formation de charges en diminuant les forces de friction. Cependant, trop d'agent régulateur réduit les propriétés d'écoulement.

La taille de l'excipient et le diamètre du lubrifiant sont des facteurs qui influencent le succès des adjuvants régulateurs d'écoulement. Tawashi a proposé une formule qui permet d'estimer la quantité d'adjuvant la plus favorable. [Équation 27] [250]

$$Q = f_i \frac{\rho_2 d_2}{\rho_1 d_1} \quad \text{Équation 27}$$

Dans laquelle Q représente la quantité d'adjuvant à employer et $\rho_1 d_1$ et $\rho_2 d_2$ respectivement la densité et la dimension moyenne des particules de la poudre à traiter et de l'agent de glissement. Le facteur f_i varie selon la forme particulière de l'adjuvant. Par exemple, il prend la valeur de 3 pour les formes particulières voisines de la sphère et 4 pour celle d'allure cubique.

En conclusion, pour améliorer l'écoulement, il faut étudier les propriétés de contact et de surface qui dirigent l'écoulement des poudres par l'intermédiaire de la forme et de la taille particulière, de l'humidité, de l'électricité statique...

4 Aperçu des fractales

4.1 Introduction

Si la géométrie classique a pu rendre d'éminents services dans de nombreux domaines de la science, elle se révèle cependant incapable de rendre compte de la forme, très complexe, de bon nombre d'objets naturels, tels que les nuages, les arbres, les montagnes. Ces objets ne sont souvent bien décrits que par leur image.

De 1875 à 1925, les mathématiciens comme Cantor, Peano, Von Koch, Hausdorff ont créé des objets que la nature ne connaissait pas, remettant en question la géométrie euclidienne et les notions de fonction et de dimension. Ces types d'objets irréguliers construits mathématiquement et qui ne répondent pas aux concepts de géométrie classique, furent décrits et nommés de plusieurs façons : musée d'art mathématique, galerie des Monstres ou palais de la découverte [165]. Il fallut attendre Benoît Mandelbrot qui s'intéressa à ces énigmes et inventa le terme "fractal" pour les qualifier. Le mot "fractale" vient de l'adjectif latin « *fractus* » qui signifie "irrégulier" ou "brisé". Les objets fractals sont dits autosimilaires, à homothétie interne ou encore à invariance d'échelles c'est-à-dire que les motifs observés se répètent sur un éventail d'échelle. Leur géométrie peut être décrite par une dimension non entière.

4.2 Définitions

Un objet autosimilaire (ou à similitude interne) est un objet qui peut être divisé en N parties égales, chaque partie étant une réduction de l'objet initial dans un rapport $1/k$. Cette division peut, en principe, être répétée indéfiniment puisque les N parties de l'objet initial, semblables à cet objet, peuvent être divisées à leur tour en N parties égales, et ainsi de suite. Ce sont des objets mathématiques construits selon une fonction mathématique où le hasard n'intervient pas.

L'autosimilarité peut aussi être définie de façon plus générale par une invariance statistique. Les sous-ensembles peuvent être non identiques à la structure générale mais statistiquement similaires. [251] En d'autres termes, ce sont des objets fractals aléatoires. Le hasard y joue un rôle important. La notion de similitude interne n'est alors valable que sur une échelle finie. Ce type d'objet se retrouve dans la nature. Par exemple, qualitativement, l'image grossie du profil d'une côte ne sera pas identique à sa totalité mais aura une même apparence.

4.3 Dimension classique

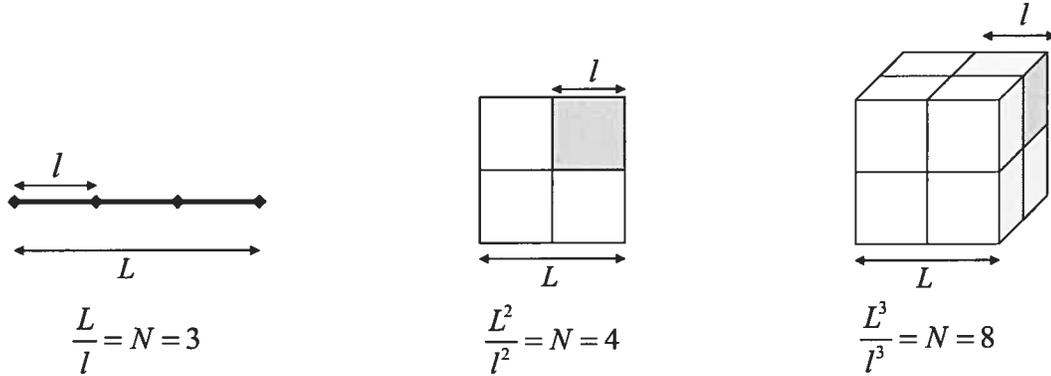
Dans la géométrie classique, un point est de dimension zéro, une ligne est un objet à une dimension, une surface un objet à deux dimensions et un volume aura trois dimensions. Donc, des nombres entiers 1, 2, 3, ou 4⁴ décrivent la dimension d'objet. [168] Cette description est insensible au degré de rugosité, de fragmentation ou d'irrégularité de l'objet. Par exemple, un fil est de dimension 1, qu'il soit tendu ou plus ou moins ondulé.

4.4 Dimension de similitude

Le calcul de cette dimension permet d'estimer simplement la dimension d'Hausdorff. Pour mesurer une droite de longueur L avec un étalon l , il faut reporter $\frac{L}{l}$ fois la longueur de l'étalon pour recouvrir notre objet. Pour une surface carrée, il faut compter le nombre de carrés de surface $s = l^2$ nécessaires pour couvrir notre carré. Le nombre de ces carrés est $\frac{L^2}{s}$ soit $\left(\frac{L}{l}\right)^2$. Dans la même optique, pour un cube de côté L et de volume L^3 , il faut compter le nombre de volumes $v = l^3$

⁴ Depuis Einstein, le temps fait partie de certaines descriptions d'espace physique pour comprendre certains phénomènes. 252. Einstein, A., *Conceptions scientifiques*. 1990 ed. 1952, France: Champ-Flamarion.

nécessaire pour remplir le cube. Le nombre de ces cubes est $\frac{L^3}{v}$ soit $\left(\frac{L}{l}\right)^3$. [168]



En considérant que :

$$N = \left(\frac{L}{l}\right)^{D_s} \quad \text{Équation 28}$$

D_s est la valeur de la dimension de similitude. En assumant que :

$$\frac{1}{r} = \left(\frac{L}{l}\right) \quad \text{Équation 29}$$

alors :

$$N = \left(\frac{1}{r}\right)^{D_s} \quad \text{Équation 30}$$

$$Nr^{D_s} = 1 \quad \text{Équation 31}$$

ou

$$D_s = -\frac{\ln N}{\ln r} \quad \text{Équation 32}$$

N désignant le nombre de sous-ensembles obtenus lors du processus de réduction de

facteur (rapport d'homothétie) $1/r$.

4.5 La méthode du compas de Richardson

Richardson a remarqué au début des années soixante une anomalie importante entre différentes sources de référence en ce qui a trait à la mesure de la longueur des frontières entre pays. L'origine du problème provient de l'unité de mesure choisie qui n'était pas la même. La mesure de lignes brisées et irrégulières telle une frontière dépendent de la taille de la règle avec laquelle on fait la mesure: plus elle est petite, plus la longueur trouvée sera grande. [168]

Dans le cas des courbes de la géométrie euclidienne, le fait de choisir des règles de plus en plus petites fait augmenter la longueur, mais en la faisant tendre vers une longueur limite. Cependant, les courbes fractales (on dit aussi "fractale" par abus de langage) possèdent une propriété remarquable : leur périmètre est infini tandis que leur aire est finie. Telle la côte de la Belgique (*sic*), le processus diverge et la longueur tend vers l'infini. [169] [Équation 33]

$$L(\lambda) = F\lambda^a \qquad \text{Équation 33}$$

où F est une constante de proportionnalité et λ est la longueur de la mesure. En ce qui concerne l'exposant a , les travaux de Mandelbrot ont entre autre servi à l'interpréter et à trouver une correspondance avec la dimension fractale, D_f . [Équation 34]

$$a = -D_f + 1 \qquad \text{Équation 34}$$

En unissant les travaux concernant le calcul des dimensions similaires avec ceux de Richardson, Mandelbrot obtint une équation qui permet d'estimer la dimension fractale, D_f , d'un ensemble E. [Équation 35]

$$D_f(E) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log(N_\varepsilon)}{\log\left(\frac{1}{\varepsilon}\right)} \quad \text{Équation 35}$$

où $\varepsilon = \frac{1}{r}$ et N_ε peuvent être chacune des quantités suivantes :

- le plus petit nombre de boules de rayon ε qui recouvrent E
- le plus petit nombre de cubes de côté ε qui recouvrent E
- le nombre de cubes d'un ε -réseau qui entre-coupe E
- le plus petit nombre d'ensembles, de diamètre $\leq \varepsilon$ qui recouvrent E
- le plus grand nombre de boules disjointes de rayon ε centré sur E

Les possibilités ne se résument pas à cette brève liste. Selon la structure étudiée, on choisit l'approche la plus appropriée. [251]

4.6 Les multifractales

Les objets naturels sont généralement multifractals⁵. Lorsqu'on observe un objet non déterministe, selon le niveau de résolution, on trouve différentes dimensions fractales, c'est-à-dire que selon l'échelle d'observation, on mesure soit une surface, une courbe ou un point. [166, 169] En imaginant une pelote de ficelle, vue de loin, elle s'apparente à un point; si on se rapproche, on aperçoit une sphère, une surface, ensuite la ficelle et si on continue de diminuer l'échelle d'observation, on constate que la ficelle est constituée de plusieurs brins eux même faits d'une multitude de fils, etc.

⁵ Cette définition sera traitée avec plus de profondeur dans l'article correspondant de la thèse.

4.7 Le chaos

Depuis toujours, la science a cherché à comprendre et à simplifier les phénomènes qui nous entourent et à les décrire par des lois qui les régissent. Isaac Newton avait comme message: “La nature obéit à des lois et nous pouvons les découvrir.” Ses découvertes, qui allait en modifier la philosophie scientifique, appuyaient par ailleurs très bien ses dires. Ces systèmes dynamiques décrivant les lois du mouvement ont donné en leur temps l'illusion de maîtrise de la nature. Par système dynamique, on entend que l'objet au temps t_{n+1} dépend de son état au temps t_n . [168] Autrement dit, dans des conditions identiques, le système accomplira des choses identiques telle une machine. Les effets sont proportionnels aux causes. [253]

Puis vers la fin du XIXième siècle, vinrent Maxwell et Poincaré, qui ouvrirent une brèche dans cette belle machine déterministe confortée par Laplace dans les années dix-sept cents. Lorentz, avec ses travaux sur la météo et le battement d'ailes du papillon, élaborera le concept du chaos dans les années soixante et qui élimina ainsi cette utopie déterministe. Tous les systèmes physiques ayant un comportement aperiodique sont imprévisibles, ils sont chaotiques. [254]

Il faut faire la distinction entre le chaos et le chaos déterministe. Le premier représente une désorganisation complète et le second traite d'une forme spécifique d'impossibilité de prédiction. [253]

Ce dernier, le chaos déterministe de la dynamique non linéaire, est très sensible aux conditions initiales. Dans des conditions chaotiques, des systèmes pourvus de conditions initiales similaires mais non identiques peuvent se comporter de façon instable et évoluer de manières complètement différentes et inattendues. [255]

Parmi ces systèmes, il y a un sous-type que l'on dit auto-organisé critique. Son évolution se fait naturellement vers un stade critique dans lequel tout changement mineur entraîne des réactions en chaîne qui affectent plusieurs éléments du système.

Il présente des variations dans le temps très irrégulières et par ailleurs, le comportement global du système ne peut pas être compris par une analyse par partie séparée. [168]

Un tas de sable est un exemple de système qui s'organise naturellement vers un stade critique. À partir de ce point, l'addition d'un grain supplémentaire peut alors conduire à une avalanche de n'importe quelle grandeur. [256] Les expériences de Held et al. [227] consistaient à empiler individuellement, des grains placés au sommet d'un tas de sable installé sur une balance et enregistrer les variations de poids mesurées suite aux avalanches survenues. Les diagrammes de phases ont été utilisés à cette occasion pour exprimer les résultats obtenus et faire ressortir le caractère chaotique du comportement des tas de sable. Ce type de graphiques prend dans les cas de comportements chaotiques, des allures d'attracteurs étranges, plus précisément, les données semblent évoluer autour d'un centre d'attraction. Ces attracteurs étranges sont aussi des objets fractals. [257]

Plusieurs autres types d'expériences effectuées par la suite, entre-autres à l'aide de cylindres tournant, arrivent à des conclusions similaires. [10, 56, 79, 86, 97, 100, 148, 170, 226, 235, 258, 259]

Dans les systèmes qui s'auto-organisent naturellement vers un stade critique (système autocritique), tels les tas de sable et les modèles de trafic automobile, le nombre d'éléments est presque toujours conservé. Par exemple, le nombre de grains de sable dans le tas égale toujours le nombre de grains ajoutés moins celui des grains tombés lors des avalanches. Il faut noter que cette théorie de système autocritique peut aussi s'observer à d'autres occasions sans démontrer toutefois une loi de conservation locale telles que démontrent certaines simulations mathématique comme par exemple le « jeu de la vie » John H. Conway. [256]

5 Présentation des manuscrits

Le but de ces travaux est de caractériser l'écoulement d'une poudre d'un point de vue dynamique global. C'est-à-dire caractériser l'écoulement lui-même et non par partie tel que les méthodes des dernières décennies le préconisent en général.

Le premier manuscrit évalue neuf produits granulaires dont sept excipients pharmaceutiques, à l'aide d'un appareil l'Aeroflow[®]. L'usage courant de cet appareil suggère l'utilisation d'une seule vitesse de rotation et d'analyser qualitativement les résultats selon le profil qu'ils génèrent lorsqu'ils sont exprimés sur un graphique de phases. En effectuant l'étude sur une plage de vitesses de rotation à la place d'une seule comme les précédentes études et en utilisant les temps de latence entre chaque avalanche, il a été possible de déterminer empiriquement deux indices quantitatifs, l'un concerne la fluidité de l'écoulement, FI, l'autre porte sur la cohésion du produit, CI.

Le deuxième manuscrit est une revue des travaux portant sur la méthode du box counting modifié, MCBM, un outil qui sera largement utilisé dans les manuscrits 3 et 4

Le manuscrit 3 applique la MCBM à l'image des graphiques des phases reproduits à l'aide des résultats de l'étude des avalanches du manuscrit 1. Ceci rend possible la description de ces résultats autrement que de manière qualitative. À la lumière du comportement multifractal des courbes observées, nous avons classé les produits granulaires en fonction de la valeur du point d'inflexion, PI. Ce PI représente la frontière qui sépare les dimensions texturale et structurale. Également, les résultats mettent en lumière, sur le graphique de la dimension fractale, certains points, les minima locaux, qui semblent très significatifs dans l'estimation de la valeur de la dimension fractale. La méthode, MCBM, présente cependant des limites qui font obstacle à la vérification de cette hypothèse.

Le manuscrit 4 reprend les problèmes rencontrés dans le travail précédent. Ainsi, il s'est avéré nécessaire de revoir la MCBM afin d'obtenir plus de précision dans les cas d'objets présentant des profils multifractals. Les modifications consistent principalement à rendre mobile la grille de tuiles étalons de grandeur ε ainsi que la détermination de points maxima et minima des courbes graphiques obtenues. La frontière entre les différentes dimensions est déterminée à l'aide des maxima d'une nouvelle expression graphique $\sqrt[4]{N}$ en fonction de $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ des résultats. Enfin, les points significatifs utiles dans l'estimation de la dimension fractale de chacune de ces régions sont déterminés à l'aide des minima de ce nouveau graphique.

5.1 Manuscript 1

Lavoie, F., L.H. Cartilier, and R. Thibert, New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. *Pharmaceutical Research*, 2002. 19(6): p. 887-893.

New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow

François Lavoie¹, Louis Cartilier¹ and Roch Thibert²

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada;

²Pharmaceutical R&D, Merck Frosst Canada & Co., Kirkland, Quebec, Canada

Suggested Running Head: *New methods characterizing avalanche behavior*

Address for Correspondence:

Roch Thibert, Ph.D.

Pharmaceutical R&D

Merck Frosst Canada & Co.,

16711 Transcanada Highway

Kirkland (QC), Canada H9H 3L1

Telephone: 514-428-3532

Fax: 514-428-4945



ABSTRACT

Purpose. To characterize the avalanche behavior of different powders and to compare the results of the strange-attractor and novel characterization approaches. **Methods.** The following nine different materials were tested: three lactoses, maltodextrin, two microcrystalline celluloses, sodium chloride, sucrose, and glass beads. Morphology, size, and size distribution, true density, bulk and tap density, angle of repose, flow index, and avalanching behavior were quantified for each excipient by scanning electron microscopy, laser time-of-flight analysis, helium pycnometer, graduated cylinder, fixed-height funnel, Flodex (Hanson Research Corp., Chatsworth, California) method, and AeroFlow (TSI, Inc., St. Paul, Minnesota), respectively. Environmental factors were controlled, and the avalanches were studied at various speeds. **Results.** The strange-attractor graph obtained at 1 rotation per 120 s showed that it was difficult to appreciate the flowability differences among 3-mm glass beads, lactose 100, and lactose 325. However, plotting the raw data as a relationship of the time between each avalanche and the inverse of speed revealed a characteristic linear slope for each sample. Furthermore, a new flowability index based on the SD calculated from the raw data gave results that were consistent with Carr's index. A cohesive index also can be determined by avalanche behavior, and it reflects the stability of the rapid particular rearrangements of powder. **Conclusion.** A novel method of evaluating avalanche measurements makes it possible to better characterize powder flowability and to predict powder behavior under working conditions.

KEY WORDS: powder flow; avalanche behavior; quantitative analysis; novel flow and cohesion indices; Carr's index.

INTRODUCTION

Powder characteristics such as, for example, particle size, morphology, surface area, absolute density, and distribution, modify the flow behavior of powders (1). Environmental factors, including moisture and static electricity, also influence the

flow (2). Several methods are currently used to characterize powder flow: bulk and tap density (3); angle of repose; flow through an orifice (4); and Jenike shear cell (5). They give measurable parameters that describe a powder's ability to flow. Using these results, it is possible to predict the flow behavior of the powder under working conditions. However, the prediction depends on the relationship between each partial answer given by the different analyses conducted on the powder, as the individual contributions of the powder's characteristics to movement are less clear. A way of circumventing this problem is to study the powder under dynamic conditions. One of these solutions is the study of avalanches. This dynamic measurement results from the contribution of each parameter and is closer to working conditions. Recently, Iacocca and German (6) proposed to use the AeroFlow because this apparatus allows the powder to flow unconstrained and the resolution of the method is capable of detecting subtle changes in flow behavior. Using a single rotation speed, they plotted histograms of relative frequency vs. time between consecutive cascades and constructed cumulative distributions presenting a log-normal relationship. The slope of the linear portion of the sigmoidal curve obtained is used to measure flowability, with higher values being characteristic of increased flowability.

The avalanche can be divided into three parts: the preavalanche period; the avalanche; and the postavalanche period. Using these divisions, the description of the phenomena is simplified.

The Preavalanche Period Cohesion forces maintain particulate arrangement inside granular material. These internal cohesion forces can be divided into two categories: extrinsic and intrinsic forces of cohesion (7). Extrinsic forces of cohesion are defined as those that hold particles together, but are not directly connected to the nature of the powder itself and depend on environmental factors. Among the various environmental factors, moisture and static electricity are the most important (8). Moisture influences the powder bed by the formation of a thin water film on the surface of the particles, creating water bridges and stabilizing particulate position (9).

Static electricity is a factor that varies in intensity according to the environmental medium and the qualities of the powder. Intrinsic cohesive forces are specific to the characteristics of the powder. Particle size, shape, surface area, and surface roughness influence these forces. Surface area is a key parameter. A smooth surface, in comparison with a rough surface, offers less resistance to movement. Indeed, the forces of friction and adhesion are influenced by the contact surface. Finally, electrostatic forces depend on surface area. Particle morphology and size influence the behavior of powders. Size is also a factor influencing the stability of particulate arrangement of the powder. With a narrow distribution of particle sizes, the powder loses possibilities of rearrangement and is consequently less dense. All these factors account for cohesion forces between particles and act against gravity when an avalanche is about to occur.

Gravity is a force that always acts vertically. It is, however, possible to chart a result of this force acting on the surface of a tilted plane. The vector of the internal force is opposed to this resultant. In a rotating disc containing powder, the angle of inclination of the powder when the two opposite forces are in perfect balance is called a dynamic angle of repose (10). Thus, the dynamic angle of repose represents the balance between internal forces and gravity. Although gravity is constant, cohesion is not because cohesion results from multiple factors. Several combinations of the latter have the possibility of giving the same result.

The Avalanche

An avalanche occurs when the balance between cohesion and gravity is broken. During this second phase, powder characteristics (i.e., size, morphology, particulate density, and distribution) will act again in different ways, this time providing the dynamics of the system. Two phenomena are present at the time of an avalanche: the distance covered by the particles and the segregation of the surface (11–14). Both tend to provoke different density regions that will influence avalanche behavior. The existing link between these two phenomena is less well-defined.

The Postavalanche (Resting) Period

Following the avalanche, the powder slope changes. The angle formed between the slope and a horizontal plane is known as the static angle of repose. It is smaller than the dynamic angle of repose and is correlated to the quantity of avalanched mass. The avalanche modifies the degree of aeration, which will tend toward an equilibrium after some cycles of avalanches that occur during rotation.

The main objective of the study was to evaluate the avalanche behavior of powders using the AeroFlow instrument. An important aspect of this work is that various drum speeds were tested to obtain a specific series of results for each powder. Considering that the environmental factors influencing avalanches are moisture and static electricity (15), and that the powder-related factors are morphology, size, and density, the experimental protocol accomplished the following: (1) determined the particle morphology, size, and distribution, and the true density for the excipients; (2) controlled the environmental factors; and (3) studied the phenomenon of avalanches at various speeds. The goals of the study were the following: (1) to draw up a standard protocol combining the factors to be controlled; (2) to investigate the avalanche behavior of different powders; (3) to propose new indices characterizing the fluidity and cohesion of the powders; and (4) to compare the new avalanche method with already existing methods known to evaluate the packing rearrangements of particles.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Nine different materials were tested: lactose 100 (Pharmatose 100M, lot 022821; DMV International Pharma, Veghel, The Netherlands); lactose 200 (Pharmatose 200M, lot 024801); lactose 325 (Pharmatose 325M, lot 043805); maltodextrin (Maltrin M150, lot M9617236; Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa); microcrystalline celluloses (MCCs) (Avicel PH103, lot 3756 and Avicel PH105, lot

5904; FMC Biopolymer, Philadelphia, Pennsylvania); sodium chloride (American Chemical Ltd., Montreal, Quebec, Canada, lot w-93-47/65670-940107); sucrose (Lantic, Montreal, Quebec, Canada, lot M9195); and glass beads (3-mm diameter; Potters Industries, lot 101097; Valley Forge, Pennsylvania).

Methods

Scanning Electron Microscopy (SEM)

This method served to visualize the morphology and surface aspects of particles at 100× magnification. Each sample was gold-coated with a sputter coater (Auto 306, Edwards, Crawley, West Sussex, England) and observed with a scanning electron microscope (JSM-820, JEOL, Tokyo, Japan).

Particle Size Determination

The Aerosizer (TSI Inc., St. Paul, Minnesota) is a system designed to measure the size of particles. Particle size resolution is 0.2–700 μm . To measure the particle sizes of the powder samples, the shear force, feed rate, and deagglomeration were set to “high” and the pin vibration was set to “on.” If the average particle size of the sample was higher than 20 μm , the photo multiplier tube was set to 850 V; otherwise, it was set to 1100 V. Each material was tested three times.

True Density

Results were obtained with a helium pycnometer (Ultrapycometer 1000, Quantachrome, Boynton Beach, Florida). The samples were stored for 24 h in a vacuum chamber, and measurements were made following standard operating procedures.

Angle of Repose

The angle of repose was determined by using the fixed height funnel method (i.e., by measuring the cone height vs. the base formed by the powder falling through a plastic funnel placed approximately 5 cm from the table surface until a stable cone was

produced). Each material was tested three times.

Powder Flowability Index

The Flodex (Hanson Research Corp., Chatsworth, California) was used to provide an index of powder flowability. The method is based on the ability of a powder to fall freely through a hole in a plate. The results are given as the millimeter diameter of the smallest hole through which the powder falls freely three consecutive times. It represents the size of the hole that overcomes the side friction of the powder core cylinder by its weight. The procedure followed is based on that given in the manufacturer's operation manual.

Bulk and Tapped Density Determination

The bulk and tapped densities were determined according to the method described in the United States Pharmacopeia U.S.P. XXIV, Method <616> Bulk density and tapped density (The United States Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, MD, pp. 1913–1914). A 100-ml glass cylinder was weighed, then was filled with 40 ml of powder and reweighed. The open extremity was secured with Parafilm (Pechiney Plastic Packaging, Neenah, Wisconsin). The cylinder was gently reversed and redressed once, and the powder was carefully leveled without compacting. The loose density was determined after one mechanical tap in a tapping machine (J. Engelsman, Ludwigshafen a. Rh., Germany). The bulk density was measured by dividing the mass by the volume. The same measurement was repeated after 2000 taps for tap density. Carr's index was established using Eq. 1:

$$\text{Carr's index} = \frac{100 (\rho_{bulk} - \rho_{tap})}{\rho_{bulk}} \quad (1)$$

Determination of Powder Avalanches

The AeroFlow uses a transparent disc. A photocell array located behind the disc collects information on the quantity of light passing through the disc. As the disc rotates, the photocell array records light variations during the cyclic formation of

avalanches. The results are expressed as the time between each avalanche, which represents the duration of a complete cycle (i.e., preavalanche, avalanche, and resting periods). An aluminum screen (≈ 40 squares/cm²) covered the inside perimeter. Powder was trapped in the small squares, and an avalanche was formed against the powders internal forces rather than against the disc wall. The volume of powder used was 40 ml. Prior to each experiment, the powder also was sieved with an 18-mesh sieve and was conditioned for at least 24 h in a humidity-controlled chamber at 30% relative humidity at room temperature. The chamber was made up of saturated MgBr₂ salt solutions in a desiccator (16). Each experimental time period was 600 s, and for the new analysis method each powder sample was tested at 25 different speeds that varied between 25 and 240 s per rotation (i.e., 25; 30; 35; 40; 45; 50; 60; 70; 80; 90; 100; 110; 120; 130; 140; 150; 160; 170; 180; 190; 200; 210; 220; 230; and 240 s per rotation).

RESULTS AND DISCUSSION

Using SEM, the goal was to visualize the aspect, shape, and size distribution of the powders. Lactose 200 particles (Fig. 1b) are rounded and less elongated when compared to lactose 100 and lactose 325 particles (Fig. 1, a and c), which show a crystalline and elongated shape. Sucrose crystals are irregularly shaped and present a smooth surface (Fig. 1d). Sodium chloride crystals are almost cubic with a smooth surface (Fig. 1e). Maltodextrin is composed of small rounded particles, the shape of which has the characteristics of a spraydried product (Fig. 1f). The MCC products, 103 and 105, have needle-like particles with a rough surface (Fig. 1, g and h).

Particle size measurements were made in triplicate. Table 1 summarizes the particle aerodynamic sizes (5%, 50%, and 95% under) of the tested materials. These results supported the observations from the SEM images. However, lactose 200 had the broadest particle size distribution. Lactose 325 is a sieved product, which explains its very narrow size distribution. The general shapes of the curves for maltodextrin and lactose 100 are similar, but lactose 100 is composed of larger particles. The sodium

chloride particle size distribution is broader than that of sucrose, which is almost as narrow as that of lactose 325.

Most of the products had similar true densities of approximately 1.5 g/cm³ (Table 2). However, maltodextrin, sucrose, and sodium chloride had slightly different true densities of 1.37, 1.58, and 2.16 g/cm³, respectively.

The results of flowability measurements, as assessed by angle of repose, are presented in Table 2. The method is frequently used because of its ease of determination, but the reproducibility of the measured angle, as well as its range of application, is quite poor. Some powders form more than one angle of repose, and difficulties arise as to which angle is correct (6). Such is case with lactose 200, MCC 105, MCC 103, and maltodextrin (i.e., cohesive powders). Hence, these are the powders that require a precise determination of flowability. On the other hand, glass spheres show some rebound effect that does not allow the formation of any packing assembly. It seems that this method allows two groups to be distinguished: lactose 325 and lactose 100 present a lower flowability than sucrose and sodium chloride. Thus, this method does not mimic the working conditions, and it presents a poor reproducibility, a rather gross power of discrimination, and a limited range of application.

The Flodex results are presented in Table 2. This technique was able to distinguish three groups of behaviors: (1) good flowability (sodium chloride and sucrose); (2) intermediate flowability (lactoses 100 and 325); and (3) low flowability (lactose 200 and MCC 105). However, this kind of information is of little use as we are just able to distinguish large categories of flowability profiles. Again, this type of measurement is far from working conditions and does not represent the powder behavior under dynamic conditions. Hence, a flowing powder could become nonflowing when forced through small openings, depending on factors like particle size and morphology or the presence of lubricants, for example (6).

The powder flow behavior was evaluated with the concept of the strange attractor (17). Kaye (18) has developed a visual technique to express the fluidity of a powder that applies to time series such as the results of experiments on avalanches. The time between each avalanche (i.e., T1, T2, T3, etc.) is used to create a series of coordinates of points (i.e., T1, T2; T2, T3; T3, T4, etc). These coordinates reveal a scatterplot, called the drawing of attraction. It is centered on a point known as the point of attraction, in the vocabulary of deterministic chaos. The width of the scatterplot expresses the fluidity of the powder. Powder presenting the most centered cloud on its point of attraction has the best fluidity.

A visual analysis of strange-attractor graphs (Fig. 2) that were obtained at one rotation per 120 s for all the tested materials resulted in the following ranking with respect to fluidity:

sucrose > sodium chloride > glass beads > lactose 325 > lactose 100 > MCC 103 > lactose 200 > maltodextrin > MCC 105

The AeroFlow manufacturer recommends this procedure for powder flowability analysis. It is a qualitative method that presents a good distinction between the flowability of sucrose and that of MCC 105. These represent extreme conditions: the best and the worst flowability profiles. Obviously, it is more difficult to distinguish differences among the other powders.

This led to a novel approach with which to evaluate the avalanche method, whereby the expression of the time series results (time (seconds)/avalanche) as a function of inverse speed (1/speed) revealed a linear relationship between these two parameters (Fig. 3). A different slope for each powder can be distinguished. Each slope represents the combined influence of size, size distribution, density, morphology, and chemical nature. Some lines cut across each other, and some of them share a similar value for the same speed. Using a range of speed to calculate a single index allows

each powder to be distinguished quantitatively, contrary to previous approaches using a single rotation speed (6). The MCC 105 value was rejected because the experimental setting was not efficient in preventing its solid-like behavior at all rotational speeds.

To quantify or measure the flow behavior, a new granular index of fluidity was proposed. At each rotation speed, there is an average avalanche time with an SD. This SD gives the dispersion of the results around the average. Significant deviations from the average result from poor fluidity or the unstable character of a powder; a low deviation is a sign of great fluidity. This SD, established for a given speed, runs up against the problems of sensitivity; the probability of obtaining the same result for two powders that behave differently is real (see, for example, the case of lactose 200 and MCC 103). For this reason, the index of fluidity is determined by the average of SDs obtained for various speeds to decrease the risk of false identical results. The SD is thus determined for various speeds, from the first to the n th speed tested. The formula of the flowability index is shown below:

$$\text{Flowability index} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_i \quad (2)$$

where n represents the total number of speeds tested in the experiment (in this case, $n = 25$), and S_i represents the SD of the tested speed. According to the flowability index (Table 2), the rank of the tested powders should be:

sucrose > sodium chloride > lactose 100 = glass beads > lactose 325 > MCC 103 > lactose 200 > maltodextrin

It is also interesting to link these values to a well-established method (i.e., Carr's index) (Table 2). Comparisons between Carr's index and the flowability index have shown a direct relationship for five of the tested materials (lactose 100, lactose 200, lactose 325, sucrose, and sodium chloride) (Fig. 4, lozenges). This can be explained

by the regular shape and cube-like morphology of their particles that influence the flowability by their packing formation. For the other samples, (MCC 103, maltodextrin, and glass beads), Carr's index may not represent the most appropriate parameter with which to characterize the flow behavior due to its inability to account for particle morphology (Fig. 4, squares). In the case of MCC 103, the needle-like morphology of the particles causes entanglements that absorb the stress caused by the tapping machine and interferes with the creation of a denser powder conformation. This results in a lower Carr's index value that does not reflect the real flow behavior of the powder. In the case of glass beads and maltodextrin, the situation is completely different. The low Carr's index value is caused by the efficiency of the natural packing formation of sphere-like morphology. The flowability index, established by powder movement measurement, has shown that it is possible to characterize and differentiate the kinetic behavior of a powder that has not been properly evaluated by Carr's index. Indeed, the slow particulate rearrangement obtained with Carr's index (i.e., the tapping cylinder method) does not properly evaluate the normal behavior of some peculiar powders under working conditions.

In addition to the new flowability index, a new granular index of cohesion also was proposed. The time elapsed between two avalanches is an expression of the capacity of the powder to absorb stress. It reflects the difference between the static and dynamic angles of repose. Typical raw data for MCC 103 at 240 s per rotation are shown in Fig. 5. For time t_i , which was defined as the time at which an avalanche occurs and is described as $(t_1; t_2; \dots; t_i; t_m)$, and m , which is the total number of avalanches of the series, the average time between two events can be calculated using Eq. 3:

$$\bar{x} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^{m-1} (t_{i+1} - t_i) \quad (3)$$

To make the procedure more robust and to avoid false identical values, the index of cohesion is based on the average of average times between two avalanches for the

different speeds selected. For $(x_1; x_2; \dots; x_j; x_n)$, the cohesion index is calculated using Eq. 4:

$$\text{Cohesion index} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_j \quad (4)$$

where n represents the total number of test speeds. When n is fixed, the integer j varies from 1 to n .

It should be noted that this cohesion index, as well as the flowability index, depends on the range and selection of the speeds tested, and that these experimental conditions should always be mentioned in the method description when comparing various data (Table 2). Thus, the cohesion index reflects the inertia of the powder vis-à-vis movement. The larger this value will be, the more the powder will tend to behave like an agglomerated mass of particles. Many factors influence the cohesion index, but the most important seems to be the morphology of the powder particles. For example, sucrose has a cohesion index lower than that of sodium chloride. Particle conformation could explain these results. Sodium chloride with its cube-like morphology should create much more stable packing compared to sucrose with its rhombohedrallike particles. For glass beads, the failure lines created by their spherical conformation are reflected by the cohesion index value. Cohesion and flowability indices are obtained with the same group of data. Figure 6 shows that these two indices are independent. The values of the fluidity and cohesion indices are reproducible under the same experimental conditions. Although a change in experimental conditions could lead to different results, it is unlikely that a difference will be noticed in the relative appreciation of powder fluidity, even under other working conditions.

CONCLUSION

By standardizing parameters such as moisture and static electricity, the study of powder avalanches was able to differentiate the flow behaviors of various

pharmaceutical excipients. Using the new avalanche behavior characterization method, it is possible to obtain, with one set of experiments, two new quantitative indices: fluidity and cohesion indices. Both indices have shown that it is possible to measure dynamic short-term particle rearrangement. The flowability index illustrates a “resistance” characteristic of a powder to initiate movement during an avalanche. It can properly evaluate the flow of different types of powders and granulates. It is important to note the existing relationship between the new flowability index and Carr’s index, which measures particle rearrangement phenomena. The cohesion index provides information on the capacity of the powder to be agglomerated. It reflects particle arrangement stability and expresses the vector of the internal forces. That could help in the selection of the mixer’s operating principle (e.g., tumbling and high shear). This new approach in powder behavior characterization is promising. Studying the results with the strange attractor method seems quite interesting. However, the result can be appreciated only in a qualitative manner. Further analysis with the fractal dimension method will be needed to quantitatively evaluate strange-attractor graph.

References

1. J. Schweder and D. Schulze. Measurement of flow properties of bulk solids. *Powder Technol.* **61**:59-68 (1990)
2. G.E. Amidon and M.E. Houghton. Powder flow testing in preformulation and formulation development. *Pharm. Manufacturing July*: 21-31 (1985)
3. A.C. Abdillah and D. Geldart. The use of bulk density measurement as flowability indicators. *Powder Technol.* **102**:151-165 (1999)
4. G.K. Bolhuis and Z.T. Chowhan. Materials for direct compaction. In: G. Alderborn and C. Nyström (eds.), *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 1996, pp. 419-500.
5. Y.S. Lee, R. Poynter, F. Podczec, and M. Newton. Development of a dual approach to assess powder flow from avalanching behavior. *AAPS PharmSciTech* **1**: Article 21, (2000).
6. R. G. Iacocca, R. M. German. The experimental evaluation of die compaction lubricants using deterministic chaos theory. *Powder Technol.* **102**:253-265 (1999)
7. S. Rastogi and G. E. Klinzing. Characterizing the rheology of powders by studying dynamic avalanching of the powder. *Part. Part. Syst. Charact.* **11**:453-456 (1994).
8. N. Standish, A. B. Yu, and Q. L. He. An experimental study of the packing of a coal heap. *Powder Technol.* **68**:187-193 (1991).
9. L. Bocquet, E. Charlaix, S. Ciliberto, and J. Crassous. Moisture-induced ageing in granular media and the kinetics of capillary condensation. *Nature* **396**:735-737 (1998).
10. J. J. McCarthy, T. Shinbrot, G. Metcalfe, J. E. Wolf, and J. M. Ottino. Mixing of granular materials in slowly rotated containers. *AIChE J.* **42**:3351-3363 (1996).
11. J. A. Drahn and J. Bridgwater. The mechanisms of free surface segregation. *Powder Technol.* **36**:39-53 (1983).
12. H. A. Makse, S. Havlin, P. R. King, and H. E. Stanley. Spontaneous stratification in granular mixtures. *Nature* **386**:379-382 (1997).

13. J. Baxter, U. Tüzün, D. Heyes, I. Hayati, and P. Fredlund. Stratification in poured granular heaps. *Nature* **391**:136 (1998).
14. J. P. Koeppe, M. Enz, and J. Kakalios. Phase diagram for avalanche stratification of granular media. *Phys. Rev. E* **58**:R4104-R4107 (1998).
15. B. H. Kaye, J. Gratton-Liimatainen, and J. Lloyd. The effect of flow agents on the rheology of a plastic powder. *Part. Part. Syst. Charact.* **12**:194-197 (1995).
16. H. Nyqvist. Saturated salt solutions for maintaining specified relative humidity. *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* **4**:47-48 (1983).
17. B. H. Kaye. Characterizing the flow of metal and ceramic powders using the concepts of fractal geometry and chaos theory to interpret the avalanching behavior of a powder. In : T.P. Battle and H. Henein (eds.), *Processing and Handling of Powders and Dusts*, Minerals Metals & Materials Society, Warrendale (PA), 1997, pp. 277-282
18. B. H. Kaye. Characterizing the flowability of a powder using the concepts of fractal geometry and chaos theory. *Part. Part. Syst. Charact.* **14**:53-66 (1997).

Table I: The aerodynamic particle size and size distribution of tested materials^a.

	5% under	50% under	95% under	Span
MCC 105	5.8	14.9	23.8	1.21
MCC 103	11.4	28.0	43.6	1.15
Lactose 200	8.9	28.2	45.6	1.30
Maltodextrin	15.9	44.0	68.9	1.21
Lactose 325	30.7	50.7	69.4	0.76
Lactose 100	37.7	93.6	139.2	1.08
Sodium chloride	115.8	209.7	364.3	1.19
Sucrose	185.9	320.3	524.2	1.06

^a Value given as μm

Table II: Selected physical properties and flow indices of tested materials^a.

	True density (g/ml)	Angle of repose (°)	Flodex index (mm)	Carr's index (%)	Cohesion index	Flowability index
Lactose 100	1.53	38 ± 2	17	20.35	2.87 ± 0.20	1.05 ± 0.07
Lactose 200	1.51	^b	29	40.51	6.43 ± 0.02	2.82 ± 0.36
Lactose 325	1.51	41 ± 1	19	22.89	3.93 ± 0.50	1.17 ± 0.10
MCC 103	1.51	^b	-	18.65	7.10 ± 0.04	1.82 ± 0.06
MCC 105	1.51	^b	>34	21.92	NA	NA
Maltodextrin	1.37	^b	-	24.49	9.83 ± 0.03	3.55 ± 0.01
Sodium chloride	2.16	34 ± 1	5	14.68	5.18 ± 0.02	0.83 ± 0.03
Sucrose	1.58	35 ± 1	<4	9.71	3.45 ± 0.15	0.18 ± 0.02
Glass beads	2.47	N/A	-	3.73	2.73 ± 0.13	1.09 ± 0.22

^aValue given as mean ± SD, unless otherwise indicated. NA, not applicable

^b Powder presents more than one angle of repose.

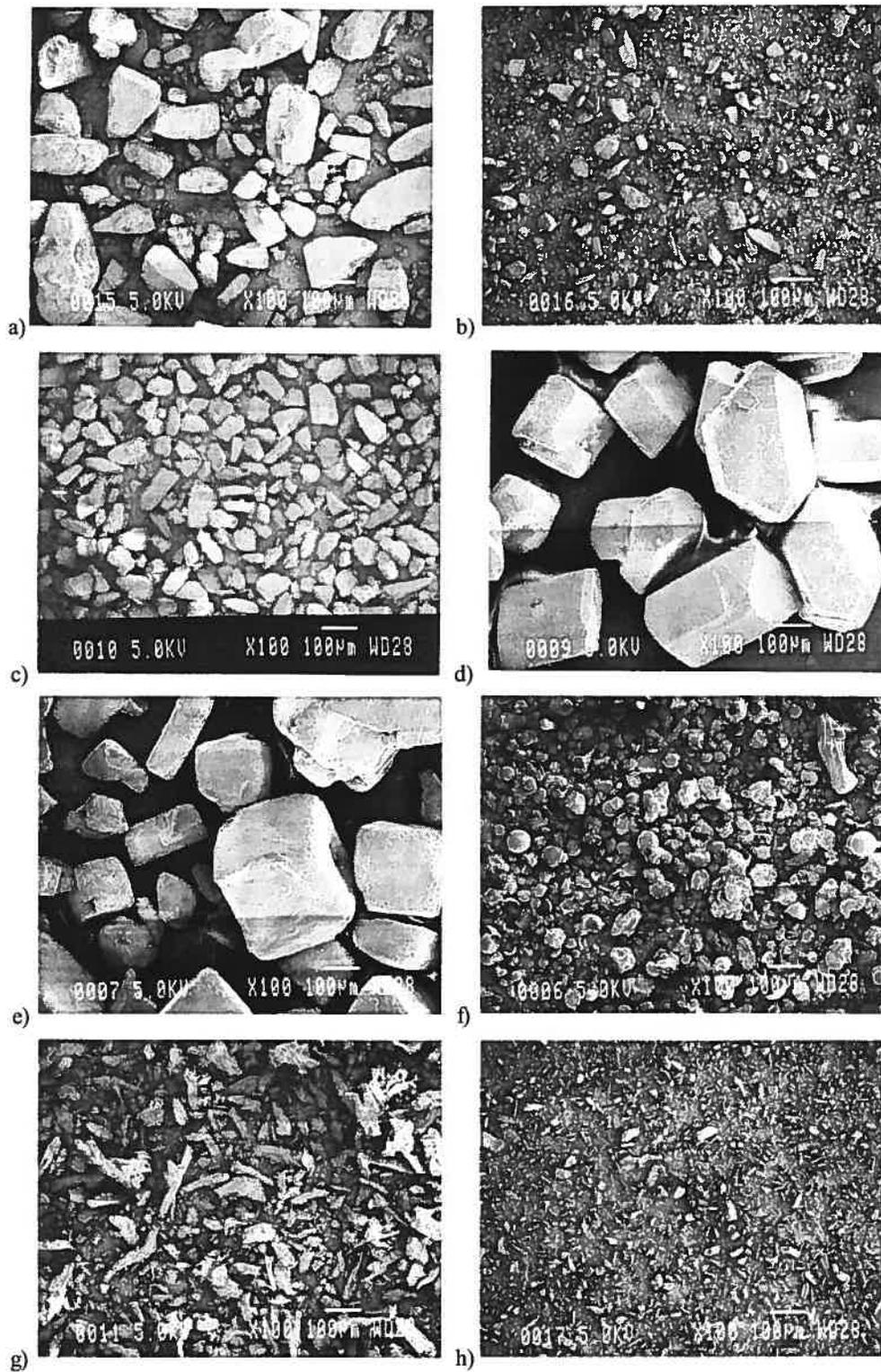


Fig. 1. SEM image (100x) of (a) lactose 100, (b) lactose 200, (c) lactose 325, (d) sucrose, (e) sodium chloride, (f) maltodextrin, (g) MCC 103, and (h) MCC 105

Fig. 2. The strange-attractor graphs for materials tested at 1 rotation/120 s.

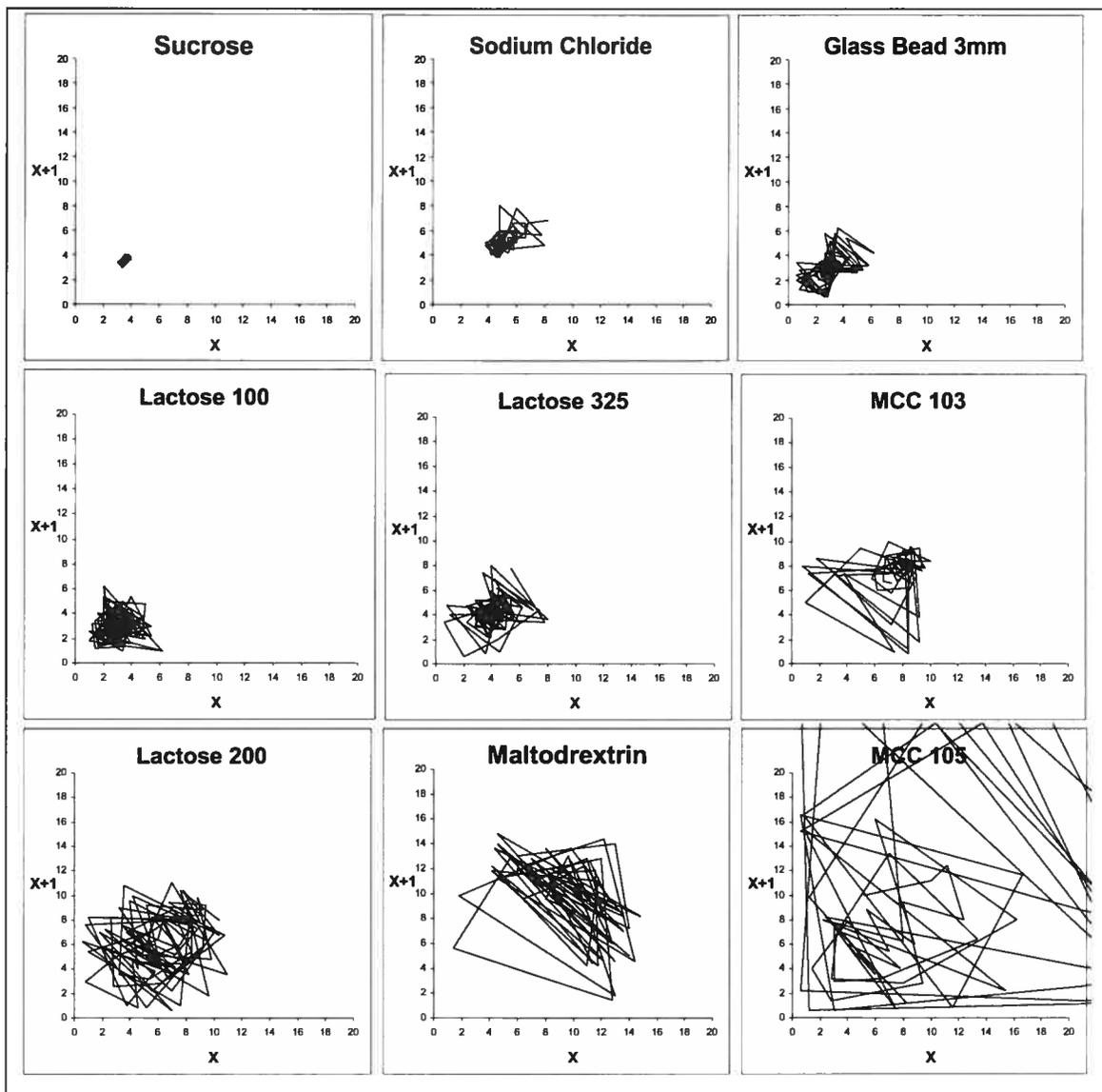


Fig. 3. Mean time to avalanche results as a function of inverse speed.

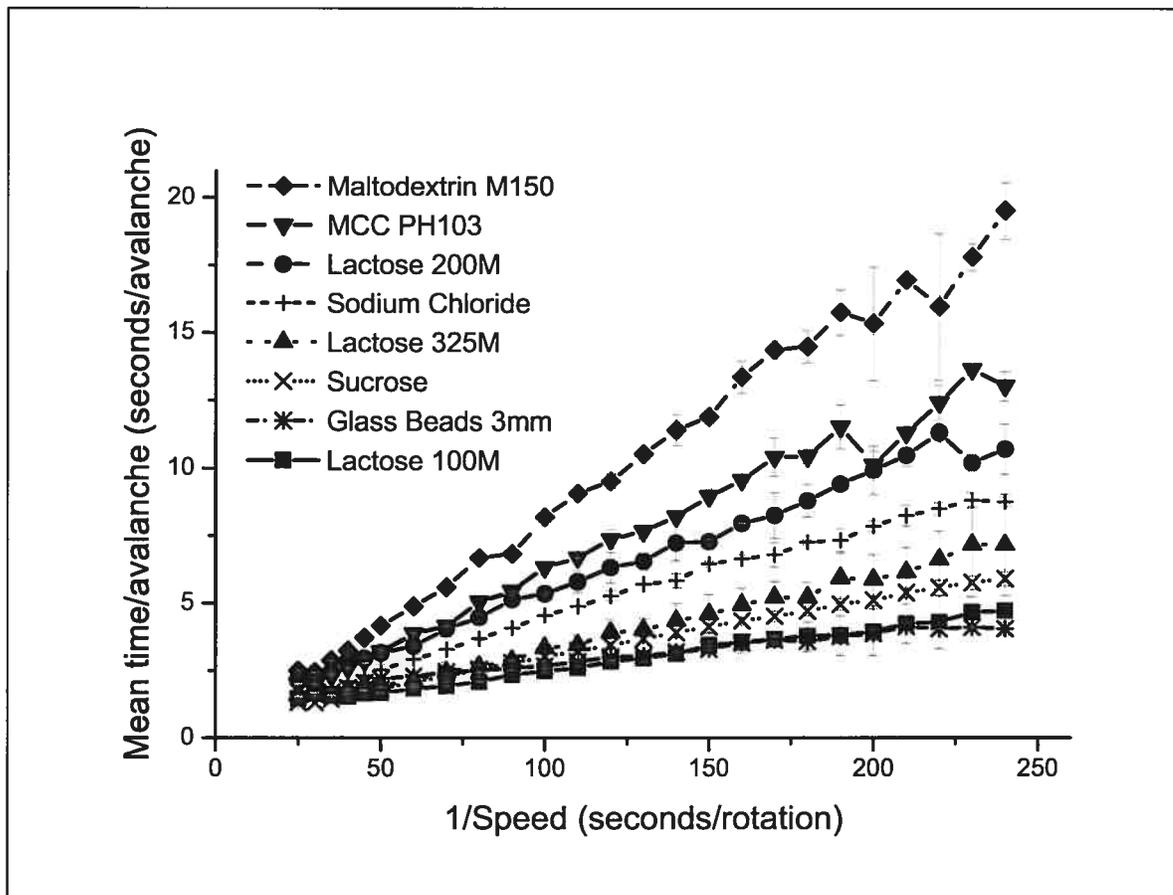


Fig. 4. Comparison between Carr's index and the new flowability index. A lactose 200; b, lactose 325; c, lactose 100; d, sodium chloride; e, sucrose; f, maltodextrin; g, MCC 103; and h, glass beads.

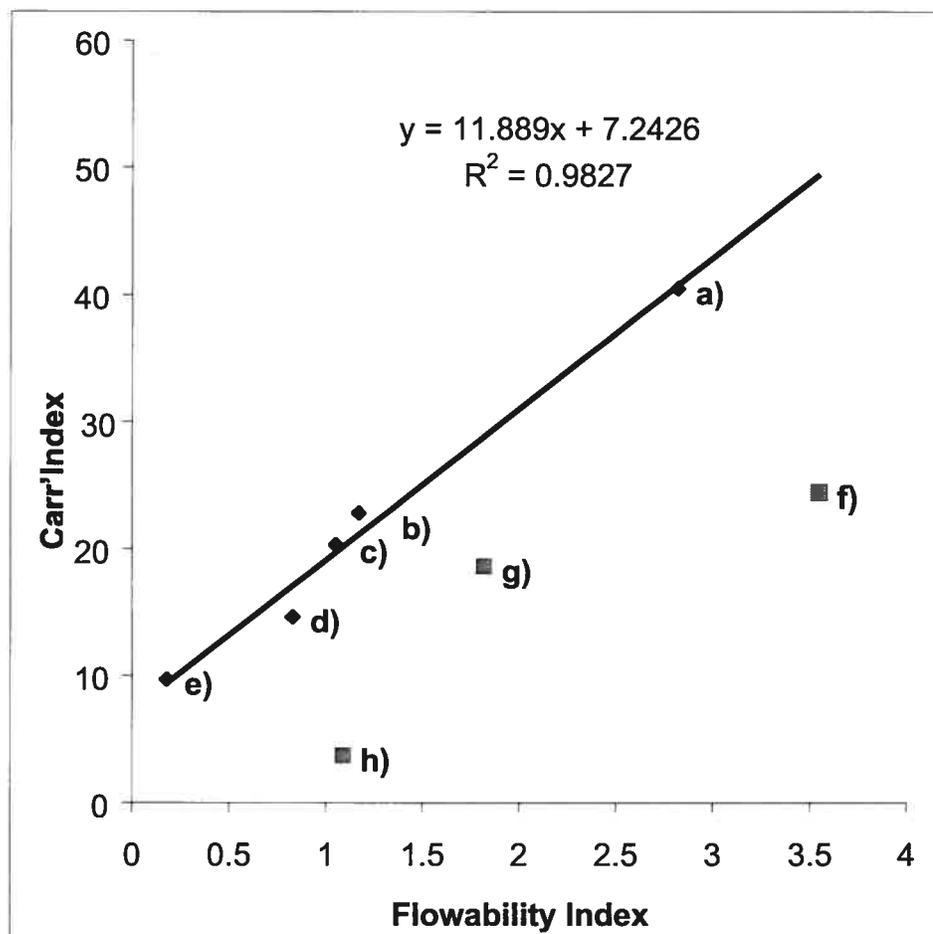


Fig. 5. Raw data of MCC 103 at 240 s per rotation after removing the first 100 s.

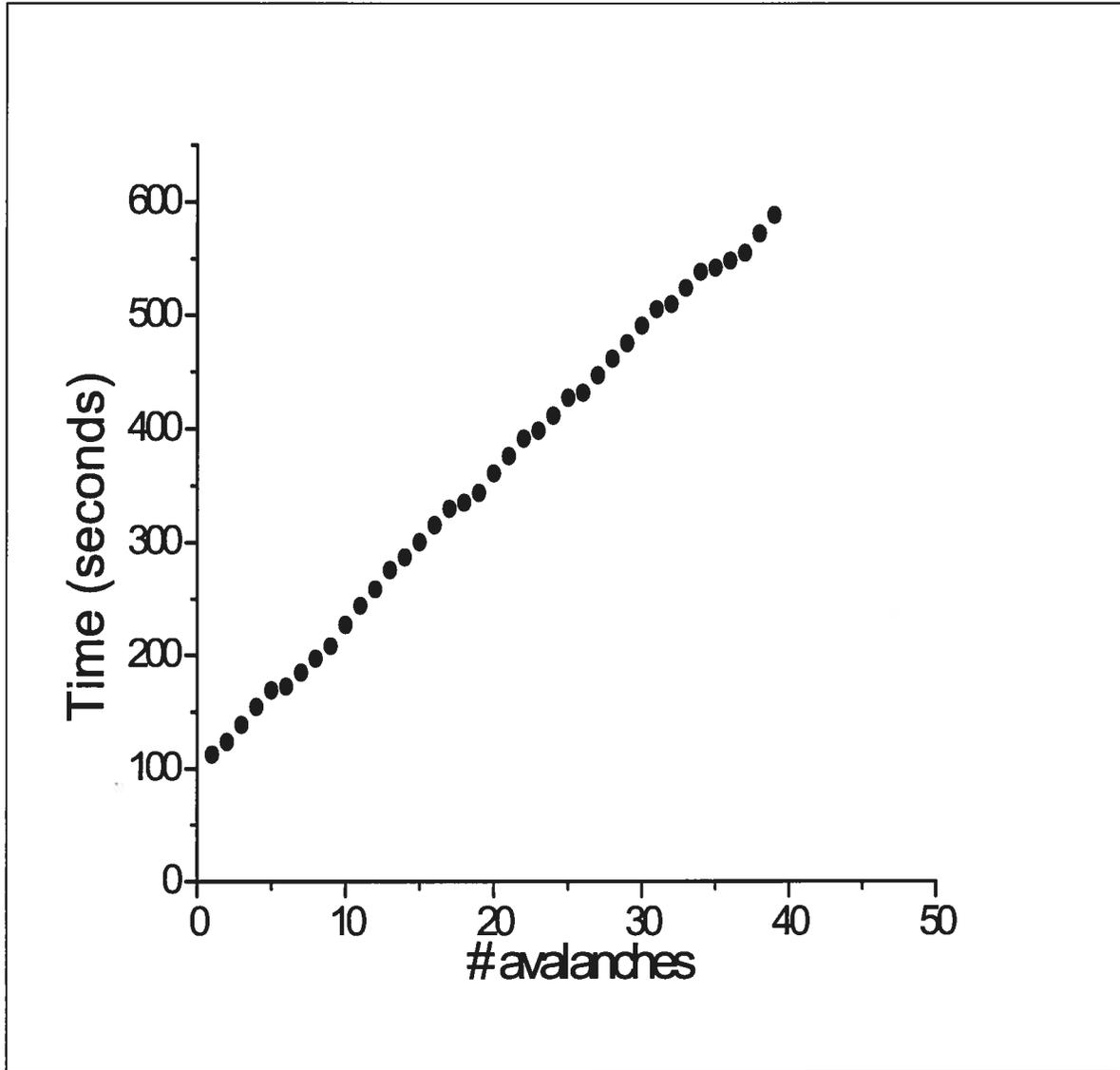
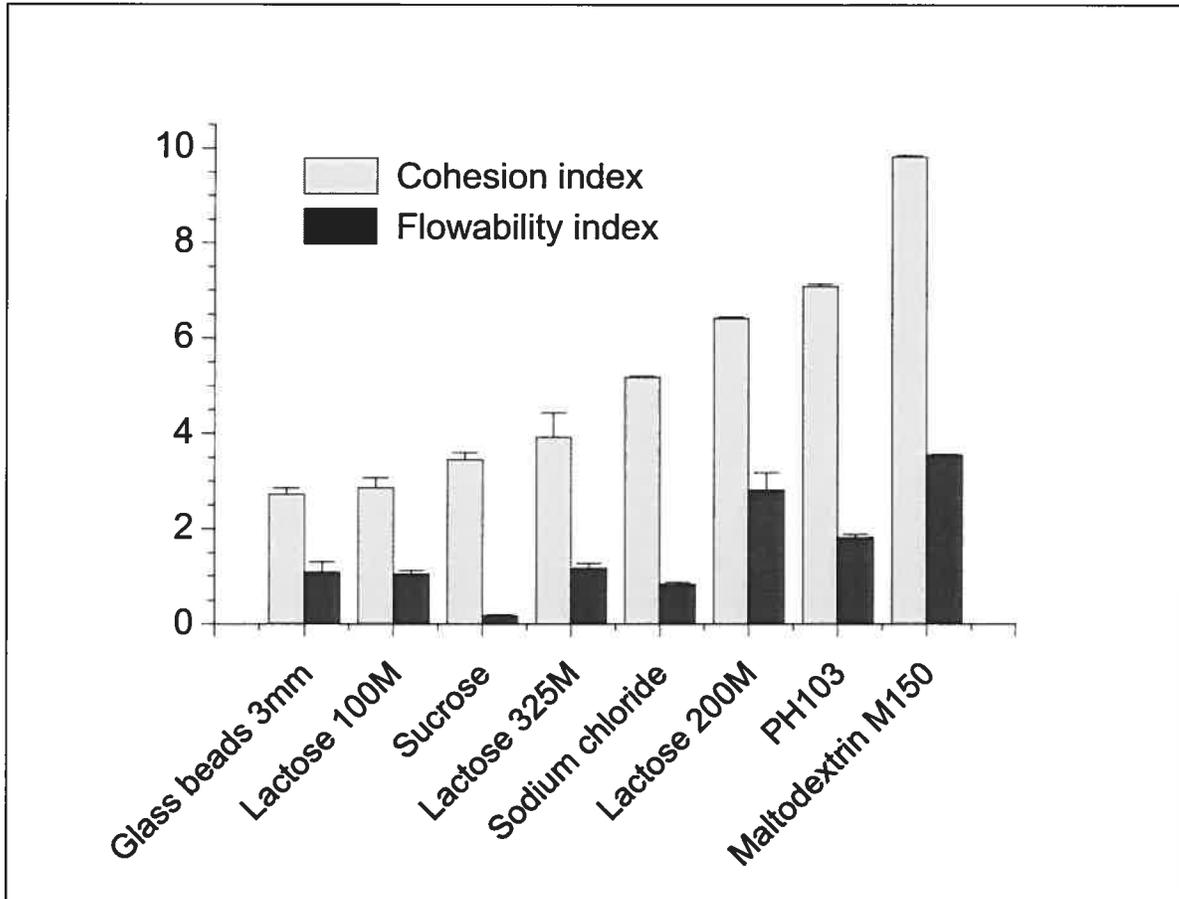


Fig. 6. New cohesion index as a function of the new flowability index.



5.2 Manuscrit 2

Lavoie, F. and L.H. Cartilier, Development of a modified box-counting method and its application to pharmaceutical and biomedical sciences, in Recent research and development in pattern recognition. 2000, Transwold Reasearch Network: Trivandrum. p. 311-329.

Development of a Modified Box-Counting Method and its Application to Pharmaceutical and Biomedical Sciences

François Lavoie and Louis Cartilier[#]

Faculty of Pharmacy, P. O. Box 6128, Downtown Station,
Université de Montréal,
Montreal (Quebec),
CANADA
H3C 3J7

[#] To whom correspondence should be addressed

ABSTRACT

The modified box-counting method (MBCM) was developed as a methodical procedure for computational purposes. This method eliminates two problems associated with the traditional computerized BCM, the border effect and noninteger values of ϵ , and generates much more data thereby increasing the precision of the log-log relationship. Standard rules were established for BCM application. The parameters, which are to be fixed before any computation is done, are: the ϵ progression (arithmetic), the selection of ϵ subset (non-plateaus, non-repetitions sequence), the range of ϵ and the position of grid origin. The present work shows how slight modifications in the BCM can improve the evaluation of Df and how it can be applied to various biomedical studies (evaluation of retinal vasculature, dynamic study of the extraembryonic vascular network of the chick embryo, modeling of growing vascular structures, evaluation of the porosity of tri-dimensional object, bioerosion of implants).

INTRODUCTION

Several articles in the applied sciences dealing with fractals have given inconsistent results, raising questions about the comparison of various works and their interpretation. In order to objectively set parameters involved in the estimation of fractal dimension, a significantly more accurate and efficient box-counting method based on a new algorithm was developed and applied to the study of various biomedical problems. Hence, this text originates from several papers published through the years by the laboratory of Prof. L. Cartilier [1-14]. The authors are particularly indebted to the various authors who contributed to the above mentioned papers which are the basis of this review paper.

For a few years now, fractals have become part of our life because of their graphic art potential (computer-generated landscapes in various movies for example, etc.). In fact, most computer graphics techniques actually employ a stochastic approximation of true fractal functions. Because they can look like nature, fractals have also been used to describe natural phenomena and structures when classical geometry failed [1, 6]. For those reasons, fractal geometry has been employed in image analysis and many other applications to characterize irregular structures by fractal dimension (D_f) [11]. Thus, this dimension also provides objective means of comparing fractals or fractal behavior of physical phenomena [15]. Generally, fractals are shapes made of parts similar to the whole in some way; often, they are irregular shapes or surfaces that are generated by a series of successive subdivisions (iterations) [11]. Hence, fractal geometry describes underlying processes supporting the generation of structures and measures irregular or fragmented structures quantitatively in terms of D_f . In opposition to the usual notions of dimension, D_f can take noninteger values [11].

In the absence of a unique definition for fractals, authors often use a working definition [16], i.e. a definition which fits their method and needs. However, there is a general description of fractals commonly accepted as a definition. A fractal is defined as a set for which the Hausdorff-Besikovich dimension is strictly larger than the

topological dimension. A general definition of Df is given by the following equation, if the limit exists:

$$Df = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log N_{\epsilon}}{\log(1/\epsilon)} \quad (1)$$

where N_{ϵ} is the smallest number of sets of ϵ diameter needed to cover the object [11]. We will consider a deterministic fractal [11] as a mathematical object constructed by an iterative process, from which we can calculate its theoretical fractal dimension, Df , from equation 2:

$$Df = \frac{\log N_{pieces}}{\log(1/size\ ratio)} \quad (2)$$

Hence, Df can only be calculated for a deterministic fractal. Therefore, for a physical object (natural or non-deterministic fractals), Df has to be estimated [11].

THE MODIFIED BOX-COUNTING METHOD

The Box-Counting Method

If one wants to use fractal geometry to characterize images for example, one must find a way to attribute a Df value to those images. There are several methods for estimating Df [15, 17-18], and one of the most popular is the box-counting method (BCM). The first covering-set method, the Hausdorff dimension, led to the development of simpler methods like the Minkowski-Bouligand dimension and the box dimension. Some authors proposed several equivalent definitions of box-counting dimension [19-21]. The BCM is one of the covering methods (algorithms) for estimating Df ; d_B is its estimation calculated by using the box-counting method [11].

The box-counting principle [7, 10, 11, 14] is based on the fact that, after dividing the embedding space into a sequence of boxes of decreasing size (ϵ), the

number of boxes having side length ϵ needed to cover the surface of a structure varies as ϵ^{-d_B} , where d_B is the Df that is to be estimated. Usually, this method consists of recovering a 2D image with grids of different mesh size. When taking into account the boxes intercepting the structure (that contain at least one point of the structure), the size of the structure is estimated for one mesh-size ϵ . Because it is estimated for different mesh-size ϵ , a set of estimations is obtained. Thus, the relation between size of the structure (N_ϵ) and the step ruler used (ϵ) can be considered as the Df estimation (d_B). In practice, d_B can be obtained from the slope of points ($\log 1/\epsilon$, $\log N_\epsilon$) that should normally lie on a straight line, because of the power-law relationship.

The Problems

However, conditions under which the various concepts of Df are equivalent and the exact connection between definitions of the Df and the Hausdorff-Besikovitch dimension are never clear in practice [11]. Despite the simplicity of equation 1, its application to the BCM is much more complicated than what the theory suggests [22].

Indeed, the BCM usually leads to wide variations in values of the calculated d_B . The BCM has inherent drawbacks. Data-scatter is due to the fact that N_ϵ can only be an integer value. Thus, the transition from ϵ_k to ϵ_{k+1} can introduce significant jumps [7].

Moreover, there is no standard method or objective way to set the computational parameters necessary to calculate d_B . For example, variation of ϵ range yields to different estimations of Df . In addition, depending on the algorithm, a given method does not always produce the same Df estimation. For example, the choice of the sequence of grid sizes is also of great importance as some algorithms give too few points for accurate fractal estimation. This explains why the results of various works in the applied sciences are difficult to compare. Inconsistent results are usually avoided by applying some modifications to the box-counting algorithm

necessary to evaluate Df [11].

The modified box-counting method (MBCM) was developed as a methodical procedure for computational purposes. This alternative modified method eliminates two problems associated with the traditional computerized BCM, the border effect and noninteger values of ϵ , and generates much more data thereby increasing the precision of the log-log relationship. The present work shows how slight modifications in the BCM can improve the evaluation of Df .

Basic Rules of Image Analysis by MBCM

When dealing with computerized BCM, one has to take into account some conventions, which are bound to happen [11]:

- (1) an image is a finite set of points; thus, we have an upper limit (image size) and a lower limit (pixel unit);
- (2) the number of boxes (N_ϵ) found can only be an integer;
- (3) in digitized images, mesh-size (ϵ) should also be an integer value of pixels.

Thus, we decided to establish standard rules for BCM application. The parameters, which should be fixed before any computation is done, are [7]:

- (1) the ϵ progression
- (2) the selection of ϵ subset
- (3) the range of ϵ
- (4) the position of grid origin

Choosing ϵ Progression

The choice of the sequence of grid sizes ϵ_k is of great importance.

Geometric (dyadic and logarithmic) and arithmetic sequences were compared theoretically and experimentally.

a) Dyadic sequence [7, 11]

The dyadic sequence $(\epsilon_k)_{k=1}^{\infty} = (2^{-k})_k$ is the most widely used because division of the unit square always yields to integer number boxes. The main drawback of this decreasing sequence is that it tends quite rapidly towards zero, giving too few points for accurate fractal estimation (Figure 1). Non-dyadic numbers lead to border problems when studying normalized objects. Some methods have been proposed to correct this default [23].

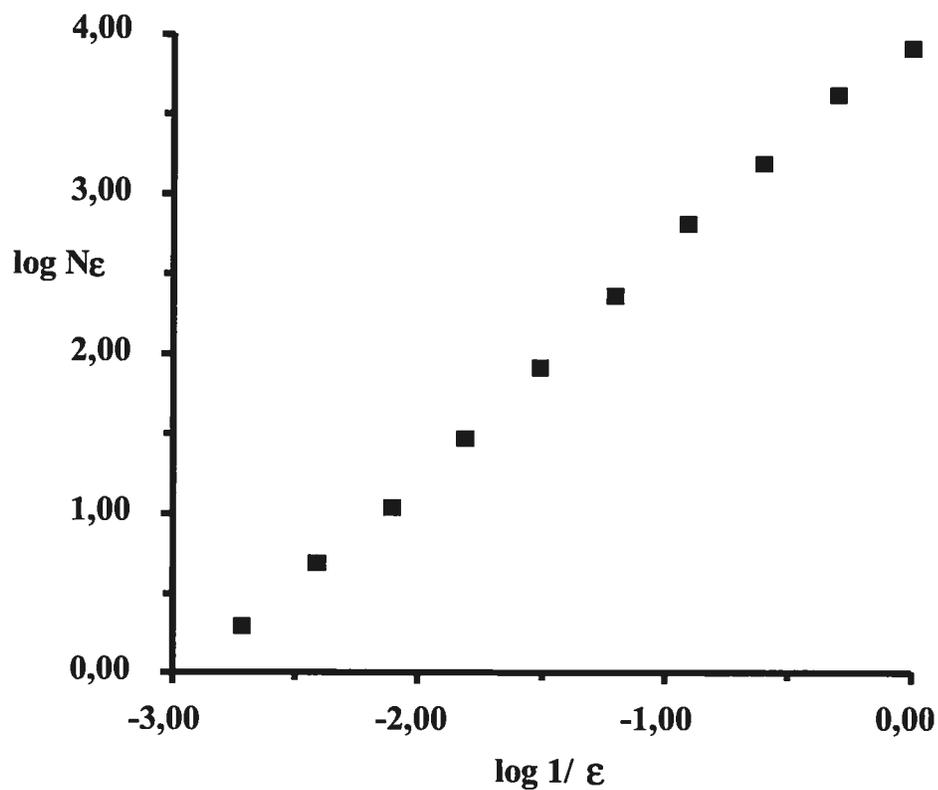


Figure 1. Estimation of fractal dimension of the quadratic von Koch curve with a dyadic sequence of ϵ ($d_B = 1.3718 \pm 8.55\%$) [11].

b) Logarithmic sequences [7]

More generally, for a logarithmic sequence, suppose that we want to evaluate D on a predefined range $[\epsilon_{\min}, \epsilon_{\max}]$ using q number of points, we define:

$$\Delta(\epsilon) = (\log \epsilon_{\max} - \log \epsilon_{\min})/q \quad (3)$$

and

$$\epsilon_n = \exp [\log (\epsilon_{\min}) + n \Delta(\epsilon)], \quad n = 0, 1, \dots, q \quad (4)$$

It can be verified that $\epsilon_0 = \epsilon_{\min}$, $\epsilon_q = \epsilon_{\max}$. However, depending on the resolution and range used, the number of points q can be very limited. In fact, if we approximate ϵ_n by its integer part: $p_n = \lfloor \epsilon_n \rfloor$, we must impose the following sufficient condition to avoid repetitions of the same value of ϵ :

$$\min_{0 \leq i \leq q-1} \{ \epsilon_{i+1} - \epsilon_i \} \geq 1 \quad (5)$$

which is equivalent to:

$$\min_{0 \leq i \leq q-1} \{ \epsilon_0 (\epsilon_q / \epsilon_0)^{i/q} [(\epsilon_q / \epsilon_0)^{1/q} - 1] \} \geq 1 \quad (6)$$

But, if Eq.(6) is true for $i=0$, it is true for all i . So, it suffices that:

$$\epsilon_0 [(\epsilon_q / \epsilon_0)^{1/q} - 1] \geq 1 \quad (7)$$

Hence, by fixing two of the three variables available in the Eq. (7), we can optimize the third one. For example, suppose that we first choose the range $[\epsilon_0, \epsilon_q]$, Eq. (7) gives the maximum number q , we can get:

$$q \leq \log (\epsilon_q / \epsilon_0) / \log ((1 + \epsilon_0)/\epsilon_0) \quad (8)$$

Generally, the problems encountered with a logarithmic sequence are the same as those encountered with the dyadic one (Figure 2).

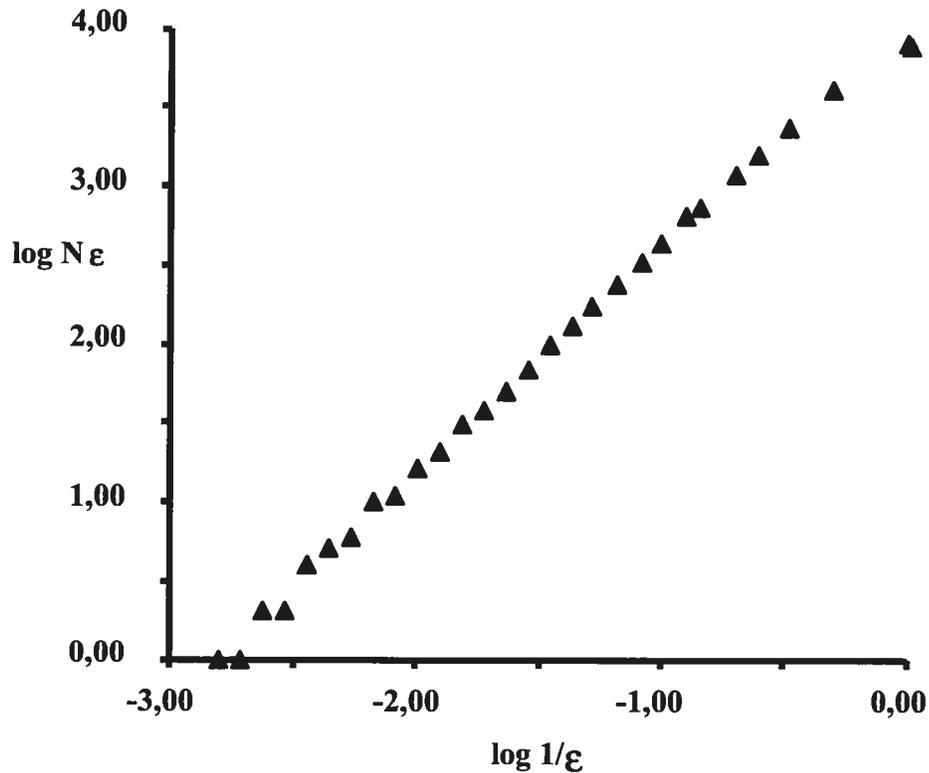


Figure 2. Estimation of fractal dimension of the quadratic von Koch curve with a logarithmic sequence of ε ($d_B = 1.4301 \pm 4.66\%$) [11].

c) Arithmetic sequence [7, 11]

The arithmetic sequence defined by $\varepsilon_k = k$ (when k is variable) has the advantage of allowing a gradual assessment of the structure behavior and giving a large number of points. However, the number of data points is “much too large” (Figure 3) and an alert selection of some subset is necessary. In fact, when the points are too close to each other, consecutive values of ε_k give exactly the same number of boxes encountered, especially for large values of ε_k . This produces many non-negligible plateaus, contributing to a dramatic drift of d_B . Corrections must be done

before any calculation.

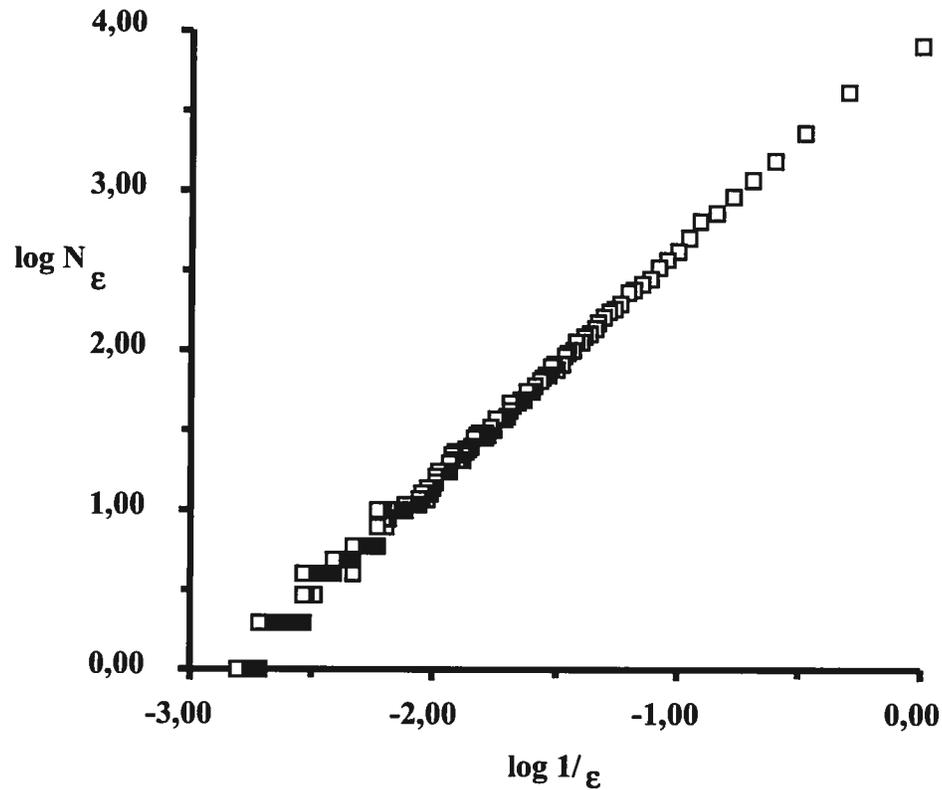


Figure 3. Estimation of fractal dimension of the quadratic von Koch curve with an arithmetic sequence of ϵ ($\text{dB} = 1.4570 \pm 2.87\%$) [11].

Selection of ϵ Subset

Thus, a subset of ϵ must be selected before any calculation is done (Figure 4) [7, 11]. The problem is resolved by eliminating plateaus. This elimination is explained by the fact that the difference in the number of boxes N_{ϵ_k} encountered becomes less important as the ratio $\epsilon_k / \epsilon_{k+1}$ increases [7].

For example [7], if we consider a segment of L pixel length, the counting method used gives:

$$N_{\varepsilon} = \begin{cases} [L/\varepsilon] & \text{if } L \text{ is a multiple of } \varepsilon \\ \text{Int } [L/\varepsilon] + 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (9)$$

For any k , we have $L = \text{Int } [L/\varepsilon_k]\varepsilon_k + r_k$, where $\text{Int } [x]$ is the integer part of x . So, as long as the equation:

$$\text{Int } [L/\varepsilon_i] = \text{Int } [L/\varepsilon_k], \text{ for } i = k+1, \dots, m \quad (10)$$

is verified for a certain m , the number N_{ε_i} remains equal to N_{ε_k} for all values $i = k+1, \dots, m$. In such a situation, we only retain the first value $(\varepsilon_k, N_{\varepsilon_k})$ as we have:

$$\min_{k \leq i \leq m} \{ N_{\varepsilon_i} \cdot \varepsilon_i - L \} = N_{\varepsilon_k} \cdot \varepsilon_k - L \quad (11)$$

Note that with the dyadic sequence, the first time we meet N_{ε_k} , it does not necessarily verify an analogous minimum condition as in equation (11).

The same argument can be used to avoid border effects which occur when R/ε_k is not an integer and some part of the structure lies in boxes of sides smaller than ε_k . In other terms, when $R = [R/\varepsilon_k]\varepsilon_i + \varepsilon'_i$, $\varepsilon'_i < \varepsilon_i$, $i = k, k+1, \dots, k+l$ where R is the image resolution and $\varepsilon'_k = 0$, we take $N_{\varepsilon_i} = w_{\varepsilon_i} + w'_{\varepsilon_i} = N_{\varepsilon_k}$, for $i = k, k+1, \dots, k+l$, where w_{ε_i} and w'_{ε_i} are respectively the number of boxes of side ε_i and ε'_i intersecting the structure. Besides plateaus, the same value of N_{ε_k} may come back for another value of $\varepsilon = \varepsilon_{k+l}$, $l \gg 1$. Thus, we evaluated two possible cases: a strictly decreasing sequence and the non-plateaus, non-repetition sequence (NPNR) [7].

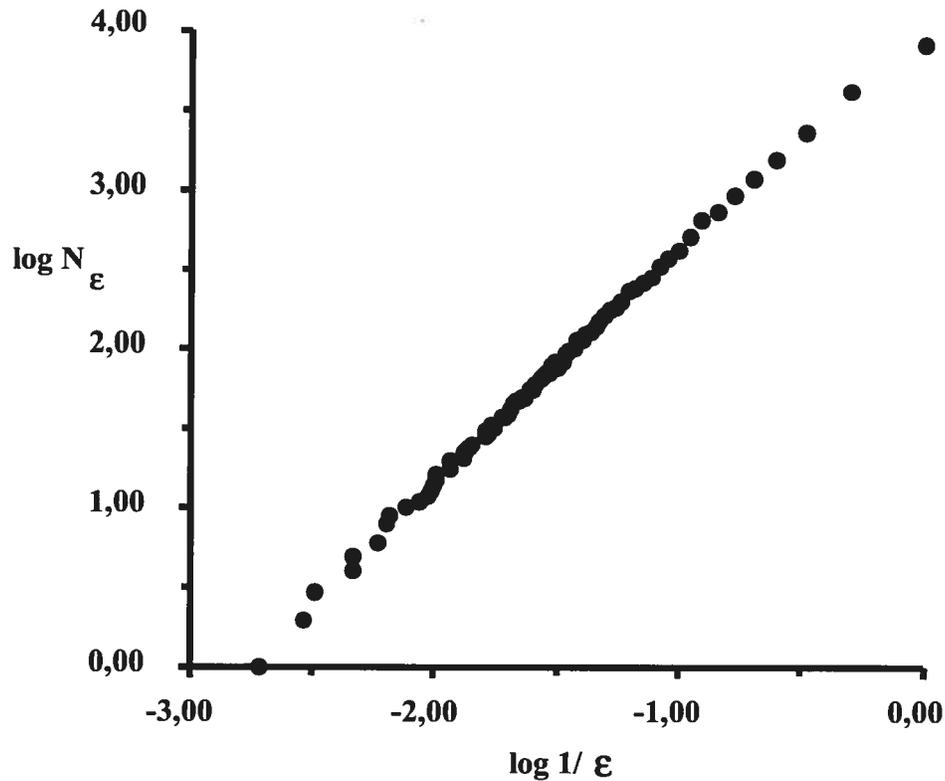


Figure 4. Estimation of fractal dimension of the quadratic von Koch curve with the MBCM sequence of ϵ ($d_B = 1.4643 \pm 2.38\%$) [11].

Range of ϵ [11]

We consider the range of ϵ as the interval of variation of ϵ . In the previous example, $\{2, 256\}$ would have been considered as the meaningful range. Since we are not systematically using that range, we have compared two ranges. The first one is the whole sequence of the MBCM, i.e. from $\epsilon = 1$ to $N\epsilon_k = 1$ without repetitions of $N\epsilon_k$ values for different ϵ sizes. The adjusted sequence is the same less the two values of ϵ : $\epsilon = 1$ and ϵ_k corresponding to $N\epsilon_k = 1$. Finally, due to the finite number of data points, the limit of resolution is reached when ϵ is small enough so that all points lie in distinct boxes [24].

Grid Disposition

One major change in tile recovery methods was the use of grids instead of "free" measuring units. This is described as the coverage of a plane structure with different mesh-sizes (ϵ) to compute the number of boxes (N_ϵ) that intersect the object. In fact, it is easier and faster to use the grid algorithm than the smallest number of boxes algorithm. Unfortunately, it does not give the smallest N_ϵ for a given ϵ as it should [24]. Automatization of this method by computer led to the actual BCM.

Over the years, the unit square method was introduced in the box-counting algorithm [25]. It consists of embedding the structure in a square where side length will be equal to one. Then, mesh-size is obtained by subsequently dividing by two the original square side and following square side formed by previous division. Mesh-sizes (ϵ) are obtained by subsequent divisions of the original square side. The size of ϵ will have values of the form r/n , where r is the size of the square in pixels and $n \in N^*$ [11].

Unfortunately, application of that method to the image of a defined resolution (R) usually gives few mesh-sizes to use. For example, if $R = 512$ pixels, the sequence of ϵ mesh-size following dyadic progression is $\{512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1\}$. Moreover, the extreme values 512 and 1 are not of great use ($\epsilon = 512 \Rightarrow N_\epsilon = 1$ and $\epsilon = 1 \Rightarrow N_\epsilon = P$, where P is the number of pixels used to illustrate the structure) [24], especially for nondeterministic fractal objects [11].

Hence, to avoid that restrictive disposition of grids, the following method was developed (Figure 5). Scanning of a structure can define the point (x_u, y_u) lying on its upper part, with $y_u = \min \{y \mid (x, y) \in \text{structure}\}$ and the point (x_l, y_l) lying on its left side with $x_l = \min \{x \mid (x, y) \in \text{structure}\}$. Horizontal and vertical tangents to the structure at points (x_u, y_u) and (x_l, y_l) are drawn respectively. Their intersection, $(x_l,$

y_u), defines precisely the origin of all grids [7, 11].

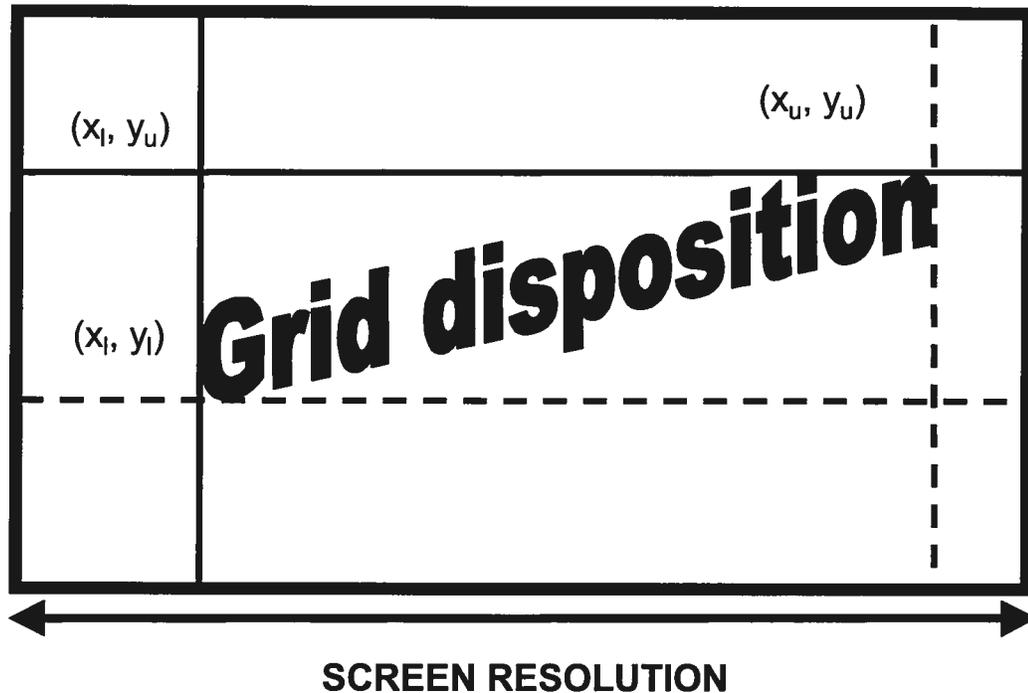


Figure 5. Principle of grid disposition.

The first grid size is the smallest ($\epsilon \geq 1$ pixel) and is augmented by a pre-defined algorithm till $N_\epsilon = 1$. In doing so, the selected ϵ can have any value in pixels, ranging from one to maximum resolution. Further advantages are the elimination of two problems of the computerized BCM: the border effect and non-integer values of ϵ [7, 11].

Validation

Computer-generated images

It is essential to check the validity of the method (algorithm) used. The MBCM has been tested with some computer-generated Euclidean and fractal structures of known dimensions. Line segments of different lengths, plain squares, the triadic Cantor set, the von Koch quadratic curve, the Sierpinski carpet and gasket, and a growth model structure have been used for this purpose. Figures used to test

our algorithm of box-counting were constructed on a Macintosh personal computer with Aldus® SuperPaint® version 3.5. They were drawn dot by dot with a zoom function to avoid approximation of fractal function made by commercialized fractal software. Details of these structures are published elsewhere [7, 11, 12].

Results

Fractal dimensions estimated with different sequences are reported in Table 1 [7]. The range of meaningful values goes from ϵ_{\min} to ϵ_{\max} . Here, ϵ_{\min} corresponds to the maximum between thickness and length of the base element. ϵ_{\max} is the one that gives a box number equal to 2 [7].

As expected (Figures 1-4), analysis with arithmetic subsequence defined by an optimal selection of points provides the best estimations [11]. The difference between theoretical and calculated values of D is minimal when ignoring plateaus as well as repetitions or when considering a strictly decreasing subsequence (table 1). In both cases, this difference was less than 1% [7].

When considering the two possible cases: a strictly decreasing sequence $N(\epsilon_k)$ and the non-plateaus, non-repetition (NPNR) sequence, one notices that the former gives good results but that its limited number of points raises doubts about its statistical meaning. The latter also gives good results but has an acceptable large number of points [7].

Table 1. Values of fractal dimension of Euclidian and fractal objects obtained by A) Theory B) Dyadic sequence C) Whole arithmetic sequence D) NPNR sequence E) Strictly decreasing sequence [7].

	Cantor	Line	von Koch	Sierpinski	Square
A	0.6309	1.0000	1.5000	1.8928	2.0000
B	0.6409	0.8930	1.3710	1.7880	1.7860
C	0.7718	0.7871	1.5829	1.6567	1.7828
D	0.6345	0.9998	1.4910	1.8936	1.9994
E	0.6294	N/A	1.5060	1.9068	N/A

An important property of D_f is that it must exhibit geometric invariance for transformations such as translation and scaling [26].

Because the origin of the grid is determined by the intersection of upper and left tangents of the structure, this will always yield to the same disposition of the covering grid wherever the structure is translated [11].

To verify if d_B is invariant over scale variations, the dimension of structures with different sizes was evaluated. Small variations in the results reported in Figure 6 and Table 2 support that d_B calculated with the MBCM is scale-independent. However, the same results also show that accuracy tends to increase with the size of the objects studied [11].

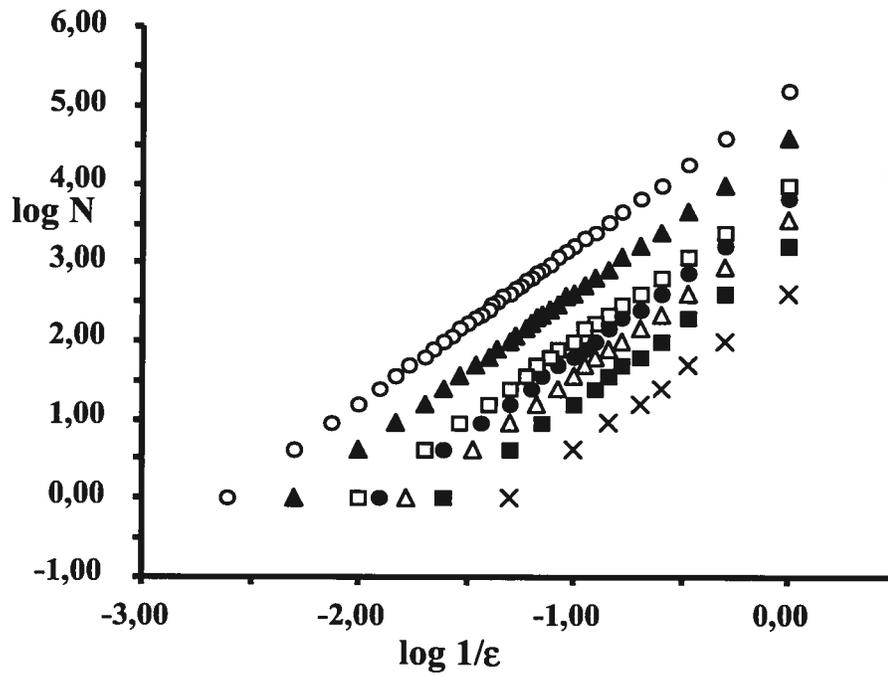


Figure 6. Scale invariance of d_B obtained with the MBCM shown with seven squares: 20 (X): $d_B = 1.9994$, $r^2 = 0.999$; 40 (■): $d_B = 1.9994$, $r^2 = 0.999$; 60 (Δ): $d_B = 1.9995$, $r^2 = 0.999$; 80 (●): $d_B = 1.9998$, $r^2 = 0.999$; 100 (□): $d_B = 1.9996$, $r^2 = 0.999$; 200 (▲): $d_B = 1.9998$, $r^2 = 0.999$; 400 (O): $d_B = 2.0000$, $r^2 = 0.999$ [11].

Table 2. Estimation of fractal dimension (d_B) and its relative error (%) for different Euclidean objects: A) whole MBCM sequence, from $\varepsilon = 1$ to $N_\varepsilon = 1$; B) adjusted MBCM sequence, from $\varepsilon = 2$ to $N_\varepsilon = 2$ [11].

Line segments; $D_f = 1.0000$

	Whole sequence		Adjusted sequ.	
	d_B	rel.err.	d_B	rel.err.
20	0.9997	0.03	0.9991	0.09
40	0.9997	0.03	0.9994	0.06
60	0.9998	0.02	0.9995	0.05
80	0.9998	0.02	0.9997	0.03
100	0.9997	0.03	0.9995	0.05
200	0.9999	0.01	0.9998	0.02
400	1.0000	0.00	0.9999	0.01

Squares; $D_f = 2.0000$

	Whole sequence		Adjusted sequ.	
	d_B	rel.err.	d_B	rel.err.
20	1.9994	0.06	1.9981	0.19
40	1.9994	0.06	1.9987	0.13
60	1.9995	0.05	1.9990	0.10
80	1.9998	0.02	1.9996	0.04
100	1.9996	0.04	1.9994	0.06
200	1.9998	0.02	1.9997	0.03
400	2.0000	0.00	2.0000	0.00

Because manipulation is easier with Euclidean than with fractal objects, increasing accuracy tends to be difficult to demonstrate for fractal objects. In fact, slight variations come from a considerable change in size (20 to 400 pixels); one has an order of 20 times for Euclidean objects (Table 2) when an order of three is barely obtained for fractal objects (Table 3) [11].

Table 3. Estimation of fractal dimension (d_B) and its relative error for different deterministic fractals. Whole sequence means from $\varepsilon = 1$ to $N_\varepsilon = 1$; adjusted sequence means from $\varepsilon = 2$ to $N_\varepsilon = 2$; SBE: small base element, 3x3 pixels; LBE: large base element, 6x6 pixels [11].

		Whole sequence		Adjusted sequence	
n_i	Size pixels	D_B	RE (%)	d_B	RE (%)
Triadic Cantor Set; $D_f = 0.6309$					
5	486	0.7004	11.02	0.6340	0.49
5	1458	0.7049	11.73	0.6525	3.42
6	1458	0.6840	8.42	0.6430	1.92
Vicsek Growth Model; $D_f = 1.4650$					
5	243	1.4892	1.65	1.5089	3.00
5	729	1.4988	2.31	1.4866	1.47
6	729	1.4772	0.83	1.4866	1.47
Quadratic von Koch; $D_f = 1.5000$					
Cv	513	1.4643	2.38	1.4731	1.79
Isl.	853	1.5137	0.91	1.5151	1.01
Sierpinski Gasket; $D_f = 1.5850$					
7	511	1.5427	2.67	1.5790	0.38
7	1023	1.5653	1.24	1.5830	0.13
8	1023	1.5551	1.89	1.5830	0.13
Sierpinski Carpet with SBE; $D_f = 1.8928$					
5	243	1.8920	0.05	1.8937	0.06
5	729	1.8931	0.02	1.8889	0.25
6	729	1.8887	0.26	1.8889	0.25
Sierpinski Carpet with LBE; $D_f = 1.8928$					
5	486	1.8864	0.34	1.8814	0.60
5	1458	1.8580	1.84	1.8494	2.29
6	1458	1.8443	2.56	1.8415	2.71

Moreover, with fractal structures, one might expect that the accuracy of d_B increases with iterations. To verify that hypothesis within our framework, we computed d_B for different iterations (1 to 5) of the Sierpinski carpet. Figure 7 supports our expectations that accuracy generally tends to increase with iterations. However, this is not obvious from Table 3. The tendency behaves asymptotically but does not necessarily imply that infinite iterations will yield continuous improvement in the accuracy of d_B . We believe that this is due to finite image resolution [11].

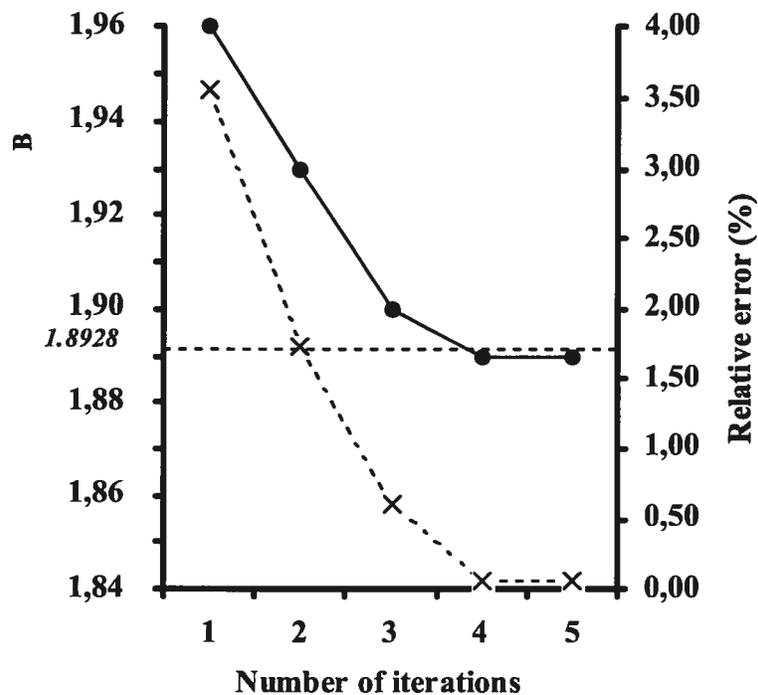


Figure 7. Behavior of d_B in relation to the number of iterations for the Sierpinski carpet: —●— = d_B and --X-- = relative error (%) [11].

Evaluation of d_B also depends on the range selected. It is the interval between the first and the last ϵ used to compute d_B , usually referred to as lower and upper cutoffs. Even if we considered that $\epsilon = 1$ and ϵ when $N_\epsilon = 1$ are not of great value, we still used that whole sequence to evaluate d_B . In Tables 2 and 3, we compared the

results with those obtained with a simple adjusted sequence (MBCM sequence without $\varepsilon = 1$ and ε when $N_\varepsilon = 1$). The results observed did not allow us to draw any conclusion on those two ranges [11]. However, when dealing with real objects, we feel that it is more appropriate to study the range of *meaningful* values going from ε_{\min} to ε_{\max} . Often, ε_{\min} corresponds to the maximum between thickness and length of the base element and ε_{\max} is the one that gives a box number equal to 2.

Refining the Method

Fractals of known dimension, the middle Cantor set and the Sierpinski carpet were studied (Table 4) [12].

Table 4. Deterministic fractals D_f and d_B estimated using the MBCM algorithm [12].

Deterministic fractal	Fractal dimension	R²
Middle third Cantor set		
Theoretical value	0.630929753	N/A
Whole data scatter	0.650273470	0.9511
Set of minima	0.630929753	1.0000
Sierpinski carpet		
Theoretical value	1.892789261	N/A
Whole data scatter	1.888726830	0.9982
Set of minima	1.892789261	1.0000

For these two fractals, when d_B is calculated taking into account all data in the scattering, the dimensions found tend towards their respective theoretical D_f (Table 4). Some local minimal values are also observed on each of the two sets of

data (Figure 8). When d_B is determined only with those local minima, the d_B values obtained are the same as the theoretical ones (Table 4) [12].

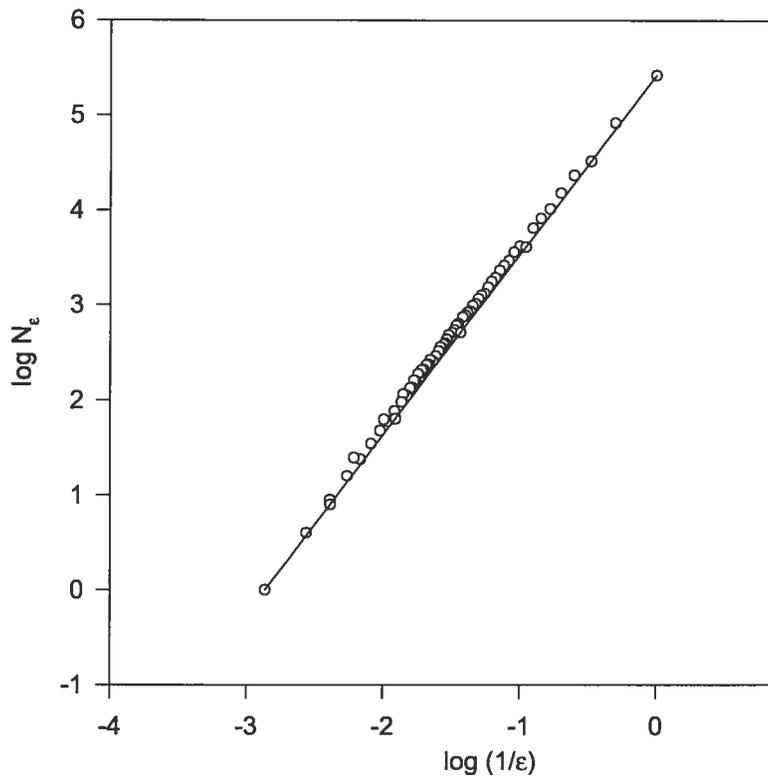


Figure 8. Box-counting analysis results of the Sierpinski carpet [12].

Each of the minima corresponds to a minimum pavement of the object. These minimum pavements (ϵ_μ) are obtained when ϵ are specific fractions of the width of the structure, i.e. for a fractal structure of linear size L and built with a base element G , $\epsilon_\mu = L/G^n$, where n is an integer. The generator G is considered as the linear size of the smallest set of pixels that exhibits the template of the fractal object [12]. For example, the Sierpinski carpet will need at least a 3×3 base element to obtain a

square with its center $(1/9)$ withdrawn [11]. In the case of the Sierpinski carpet, after 6 iterations, linear size equals 729 pixels and the sequence of local minima is obtained from $\varepsilon_{\mu} = \{729/3^n\} = \{1,3,9,27,81,243,729\}$.

The program

A computer program based on the theory previously described [7] was developed by our laboratory (F. Hildgen) in order to facilitate the determination of d_B .

This program can be freely downloaded from:

< <http://pages.infini.net/cartilie> >.

APPLICATIONS OF THE MBCM

Retinal Vasculature [10]

Fractal geometry has been proposed to characterize vascular structures [1-3, 6, 8]. A vascular network is a bidimensional structure, growing in a topologically two-dimensional tissue sheet. Therefore, its fractal dimension will lie between 1.0 and 2.0 and can be treated easily with standard image analysis. However, the utility of measuring the dimension of a projection for a structure embedded in a d space onto a $d-m$ space has been questioned.

For a set $F \subseteq \mathbb{R}^2$, we denote its orthogonal projection onto L_{θ} by $\text{proj}_{\theta}(F)$, where L_{θ} is the line through the origin of \mathbb{R}^2 that makes an angle θ with the horizontal axis.

We have the obvious relation:

$$\dim_{\mathbb{H}}(\text{proj}_{\theta}F) \leq \min(\dim_{\mathbb{H}}F, 1), \text{ where } \dim_{\mathbb{H}} \text{ is the Hausdorff dimension.}$$

The opposite inequality holds in the following manner:

Let $F \subseteq \mathbb{R}^2$ be a Borel set.

a) If $\dim_{\text{H}} F \leq 1$, then $\dim_{\text{H}}(\text{proj}_{\theta}(F)) = \dim_{\text{H}} F$ for almost all $\theta \in [0, \pi)$

b) If $\dim_{\text{H}} F > 1$, then $\dim_{\text{H}}(\text{proj}_{\theta}(F)) = 1$ for almost all $\theta \in [0, \pi)$

This projection theorem [10] generalizes to higher dimensions.

Hence, in general, projecting a $D \leq d-m$ dimensional fractal F embedded in d -dimensional space onto a $d-m$ dimensional surface results in a structure with the same fractal dimension, $D(\text{proj}(F)) = D$.

For $D > d-m$, the projection fills the surface and $D(\text{proj}(F)) = d-m$ [19].

Thus, MBCM image analysis applies perfectly to the study of vascular networks.

The network of blood vessels in the inner human retina has been demonstrated to be fractal [27]. The retinal network has been extensively investigated since then and an extensive survey of the literature has been published elsewhere [10]. Analysis of fundus images remaining a subjective process, several studies have been elaborated to develop an objective and noninvasive diagnostic technique in ophthalmology [28, 29]. However, fractal dimension seems more useful for a dynamic follow-up of pathological retinovasculature (RV) than for inter-comparison between patients because the estimated fractal dimension is not an absolute value.

Estimation of fractal dimension was one of the elements needed to draw conclusions on a possible growth mechanism of the retinal vasculature. It is obvious that the fractal dimension alone is not a sufficient parameter to characterize a structure. In particular, the following points should be kept in mind when considering the relevance of the fractal dimension: 1) different growth processes can give rise to patterns with the same D_f 2) patterns with different shapes may have the same D_f 3) different measurement techniques of D_f may lead to different values of D_f 4) there

are numerous sources of error in estimation of D_f .

The retinal vessels of five subjectively normal humans were evaluated. Vessel width was ignored as this study was concerned with the spatial distribution of vessels. Details of the experimental procedure are explained elsewhere [10]. As shown in Table 5, no significant difference was found between fractal dimension of arterial (A) and venous (V) networks ($p=0.78$, paired Student's t-test). However, this difference was significant ($p<0.001$, paired Student's t-test) when the arteriovenous (AV) network was compared separately to each arterial and venous network. One can cautiously explain the lack of statistical difference found between A and V networks based on the fact that both networks originate from the same polygonal network.

Table 5. Estimated mean fractal dimension of different networks ($n=10$) [10].

	Network type		
	Arterial	Venous	Arteriovenous
Mean	1.537	1.532	1.664
St.dev.	0.036	0.030	0.025

However, one has to keep in mind that estimated fractal dimension is not an absolute measure but depends greatly on the experimental and methodological parameters involved. To list a few of them, we can mention some sources of variability in the results: capture of the image (image resolution, field angle of the fundus camera...), type of image (angiography, fundus photography...), its processing (differences in contrast leading to a loss of detail...), the method used to determine D_f (box-counting, mass-radius, density-density correlation function method...), including the algorithm and range of ϵ used for the determination of D_f . At this point, it must be remembered that natural structures have a fractal behavior only on a limited range of length scale in contrast to mathematical objects [30]. Some authors have not specified the nature of the vascular network they explored, in other words,

the range of vessel diameter they included in their analyses [10]. The degree of detail included in the image is of great importance since the extent of fractal behavior is not known a priori. Depending on the type of image (fluorescein angiograms or fundus photographs...), the degree of detection of detail can vary. For example, in fluorescein angiograms, detection of single capillaries is possible only in a limited fashion, e.g. in areas of low capillary density or in regions of a single capillary layer [31]. Differences in field angles can also lead to similar problems [32]. Hence, all of these parameters must always be specified in order to reproduce the results as well as to compare absolute values of different studies and to interpret them. Studies performed on RV networks are reviewed elsewhere [10].

The above mentioned factors partly explain the wide variations in results encountered in the literature. These variations can also be attributed to problems inherent to the methods used in estimating D_f . The studies of Masters et al. [33] confirm the above-mentioned influence of methods used to estimate D_f . Indeed, values obtained by the mass-radius technique were much lower than those obtained by the density-density (two-point) correlation function method. The former relationship does not seem to be adequate for structures exhibiting inhomogeneity such as the RV [34]. Others [35, 36] have used a box-counting method in their studies. This method is versatile, easy to implement, but suffers from a lack of precision. The MBCM allowed application of the same process of calculation to the image using all the data, thus avoiding variations in d_B resulting from different processing (Table 5). It is not therefore necessary, for example, to perform an interactive best fit estimation. Hence, in addition to a precise analysis of the RV, a deeper investigation of the physiological laws ruling its development has revealed static and dynamic discrepancies with DLA and DBM, leading to the rejection of the DLA and DBM models [10].

Dynamic Study of the Extraembryonic Vascular Network of the Chick Embryo

[14]

The aim of this investigation was to demonstrate that fractal geometry is more appropriate than any other method to describe and analyze the evolution of a vascular network, i.e. the extraembryonic vascular network of the chick embryo. Several studies have been performed to understand the logic of vascular network growth. Experimental models have been developed: the newborn rat lung, the chorioallantoic membrane (CAM) of quail embryos, the CAM of chick embryos, and the cornea of rabbits and rats. However, the CAM has been used as a standard and experimental model for angiogenesis [37] and for tumor graft culture [38]. The CAM of chick embryo has been chosen for methodological and practical reasons. This model is easy to manipulate, inexpensive, well established and widely accepted. It is the largest extraembryonic organ, easily accessible because of its superficiality. It is a bidimensional, vascularized structure, growing in a topologically 2-dimensional tissue sheet, easily treated with standard image analysis.

We investigated the evolution of the extraembryonic vascular network of the chick embryo in the process of formation during the first stages of embryo development (day 3 until 6). Several parameters were evaluated: d_B , fractal dimension; total length of vessels, S_i ; total area of the *area vasculosa*, S_t ; and vascular density, D_v which is defined as the ratio between S_i and S_t (pixel/pixel). No distinction was made between arterial and venous trees. As this study was concerned with the spatial distribution of vessels, vessel width was ignored.

The first vessels appeared by about the 60th hour. d_B increased from about 1.30 by the 64th hour to 1.68 by the 112th hour. By the 112th hour, a plateau was reached for $d_B = 1.70$ asymptotically. The measures were widely distributed in the early stages of vasculo-genesis, but the distribution became narrower as vasculogenesis developed (Figure 9).

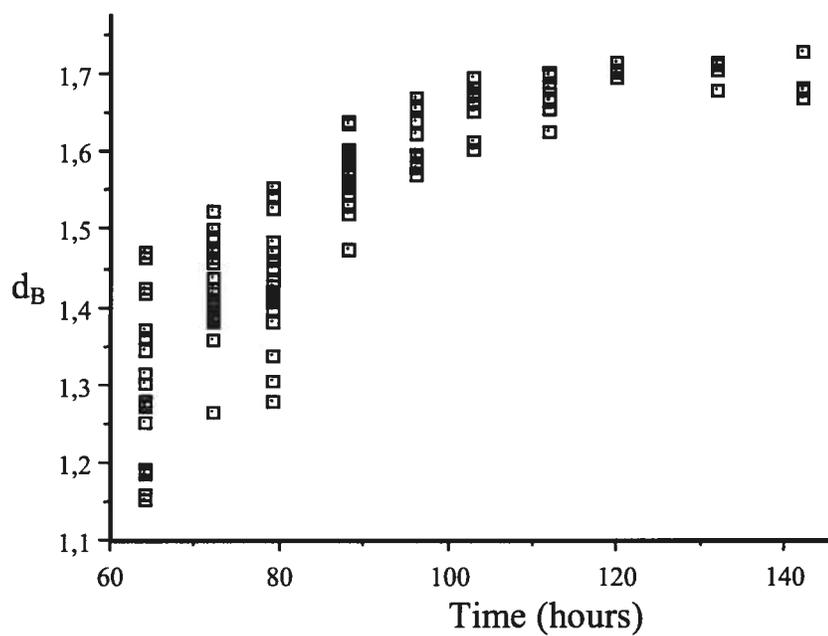


Figure 9. Evolution of fractal dimension in function of the time of incubation [14].

A typical measurement of d_B is shown in Figure 10, d_B being the slope of the log-log plot of $N(\epsilon)$ versus $1/\epsilon$, for the plateau phase. This figure shows the excellent linearity of the plot with $R^2 > 0.99$.

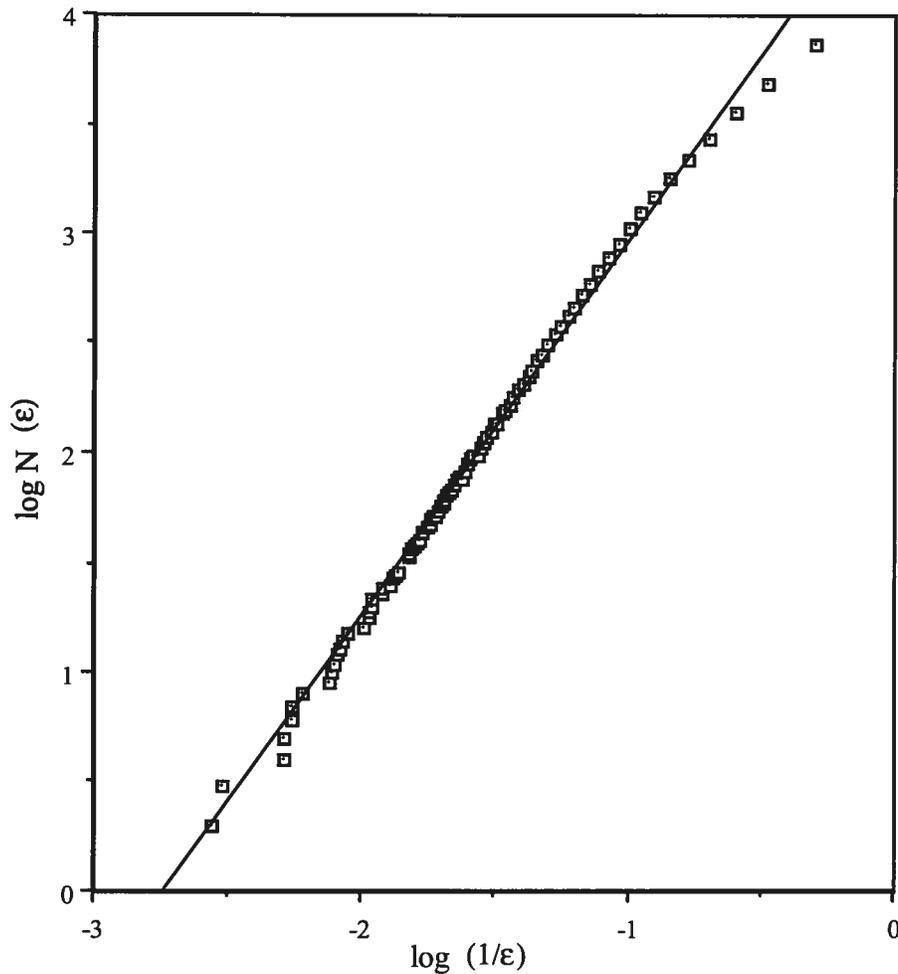


Figure 10. Estimation of fractal dimension on a CAM at 112 hours. $d_B = 1.70$; $R^2 = 0.995$ [14].

S_i as well as D_V increased linearly with time [14]. The distribution of S_i and D_V measures remained wide for any stage of development of the vascular tree. Finally, the coefficient of variation (CV) of each parameter revealed an obvious superiority for d_B , with a very low value of 2 to 3 %, practically constant after 90 hours of incubation, in contrast to 15 to 35% for S_i and D_V . Such a low CV is especially impressive when one considers that this is biological material.

During the growth of the embryo, the fractal dimension increased

asymptotically until a value of about 1.70 at day 4, indicating an increasing complexity of the vascular tree. Such an asymptotic value reveals a stable vascular architecture in terms of fractal organization: even if S_i and D_v increase, the structure remains the same in fractal language. One reason why S_i and D_v continued to increase linearly with time while d_B remained stable is that the entire vascular network grows proportionally within the growing embedding tissue (the total area of the *area vasculosa* increases with time). Another reason is that new iterations appear following the rule of division of vessels. More likely, we should have a combination of both reasons. Our results suggest progressive vascular network formation until a stable vascular architecture is reached after about 100 hours of incubation under our experimental conditions. A network of such a complexity should correspond to a more efficient vascular supply in terms of metabolism regarding spatial occupation. Efficient should then be understood as being the capacity for a vascular network to maximally cover (perfuse) the surface while minimally occupying the tissue itself. Variations of d_B are considerable at the beginning of vasculogenesis, but become narrower along the time course. This could signify that some embryos show faster and/or larger growth than others, but all will develop until that final stage characterized by $d_B = 1.70$. A stable vascular architecture is achieved whatever the S_i and D_v . This shows that S_i and D_v are parameters, which are not accurate enough to estimate the quality of a vascular tree, while d_B accurately estimates its complexity and perfusing capacity. d_B appears as a sensitive parameter to evaluate a vascular network and its evolution or modification. The disparity of the results decreases with time and becomes narrower at periods of incubation where the CAM is used to study angiogenic factors. One could take advantage of these minimal variations of d_B in further studies evaluating the effects of angiogenic factors on the geometry and branching patterns of vascular structures. The advantages of this parameter over other more usual methods are: it is an easy, precise and reproducible automated method for evaluation of the complexity of the vascular tree; the CV for the biological pattern is

very small and there is an asymptotical relationship with time.

A Model of Growing Vascular Structures and its Analysis by MBCM [9, 39]

The study of angiogenesis in normal and pathological states as well as in the embryo and adult has provided new insights into the mechanism of vessel growth and organization of the vasculature. Although possibly resulting from a different interplay of some factors, the sequence of events of angiogenesis in the adult, once initiated, is very similar to that in the embryo after primary vascular histogenesis. Angiogenesis consists of the elongation of vessels associated with the development of structural changes, sprouting of new blood vessels from pre-existing ones into the tissue environment and elongation towards an angiogenic source with possible anastomosis of these sprouts. The resulting networks may be further modified by interaction with the surrounding tissue. Some sprouts that are poorly perfused undergo regression as well as those exposed to a diminished source of stimulation [40].

To better understand the morphogenesis of microvascular networks, we have developed a model based on the most fundamental events of angiogenesis [9]. It presents the structure that a vascular network can develop in response to a growth-promoting source that will influence normal or abnormal development. Angiogenic growth factors as well as inhibitors have been studied for new pharmacological ways of inducing or controlling vessel growth [41]. The model is based on the following physiological considerations [42]: We consider vascular structures as evolving in surrounding tissue composed of a connected set of cells. Tissues are defined as groups of cells. Selected points or lines are assigned to seed vascular structures. Tissue cells grow at a certain rate and subdivide when they reach a maximum size. As part of the tissue, existing vascular structures grow at a rate proportional to the tissue cell growth rate. After a growth cycle, the distance between vessels and tissue cells can increase. This distance increment can produce ischemia. A cell becomes ischemic when its distance to the nearest vessel exceeds a certain threshold distance (τ). Ischemic cells generate angiogenic factors (AF) which diffuse radially in a

decreasing manner [41]. Vascular structure develops in response to an angiogenic source to meet the metabolic requirements of the embedding tissue. Thus, vessels which feel the highest AF concentration (hence the nearest) sprout new vessels towards the AF source. Endothelial cells (EC) are those located on the vessel wall. Apparently, EC sensitivity to AF varies greatly over small distances, explaining why only certain EC along a preexisting vessel respond to angiogenic stimulation by growing while a neighboring EC, only microns away, remains quiescent. Moreover, vessels responding to the same tissue cell can fuse tip to tip, creating anastomosis.

The detailed description of the model is out of the scope of this paper and can be found elsewhere [9]. In summary, the following parallel between physiological factors and the associated mathematical parameters is established:

- (1) Choice of initial vascular structure / N_1 segments of points defined as V_1, V_2, \dots, V_{N_1}
- (2) Choice of growth law: we denote growth transformation at generation k by f_k , the latter being a decreasing function in k , which tends towards the identity (to reach the stable case of a maximum space increase). Hence, f_k can be defined by:

$$f_k(x) = \frac{1}{\alpha^{(\beta N_k)}} x, \quad \alpha \geq 2, \beta \geq 1 \quad (12)$$

where $x \in V$, α is the maximum size that a tissue cell can reach before subdivision, β is the number of growth cycles before subdivision, and N_k is the number of existing vessels at generation k .

- (3) Ischemic test/control parameter of critical distance τ
- (4) Sprouting of new vessels towards a tissue cell c /generation of M_c new segments whose length is controlled by R .

The choice of seed vessels influences the gross appearance of the structure. However, this appearance is much more affected by the choice of construction

parameters: maximum cell size α , number of growth cycles before subdivision β , ischemic distance τ and vessel reach R .

It is well known that the pattern of fractal structures results from application of a self-dependent, recursive, non-linear process [43]. Our model uses a deterministic non-linear iterative process to describe and simulate the development of vascular networks. It reproduces the main events occurring in vascular formation, namely growth, branching and anastomosis induced by physiological laws. As network architecture is the most important characteristic, the resulting pictures of network structures can be compared qualitatively with normal structures, but also quantitatively through the MBCM fractal analysis.

For example, the early stages of development of a typical vascular network have been modeled (Figure 11) [39]. The MBCM was used to evaluate the estimated fractal dimension d_B as well as other usual parameters [14] in function of the number of iterations (Table 6) [39]. The total length of vessels, S_i , is obtained by determining the number of boxes N when $\epsilon = 1$. The total area of the tissue to be vascularized, S_t , is obtained by determining the box size, ϵ , when $N = 1$; the square of $\epsilon_{N=1}$ gives the surface S_t . The vascular density, D_v , is defined as the ratio between S_i and S_t (pixel/pixel).

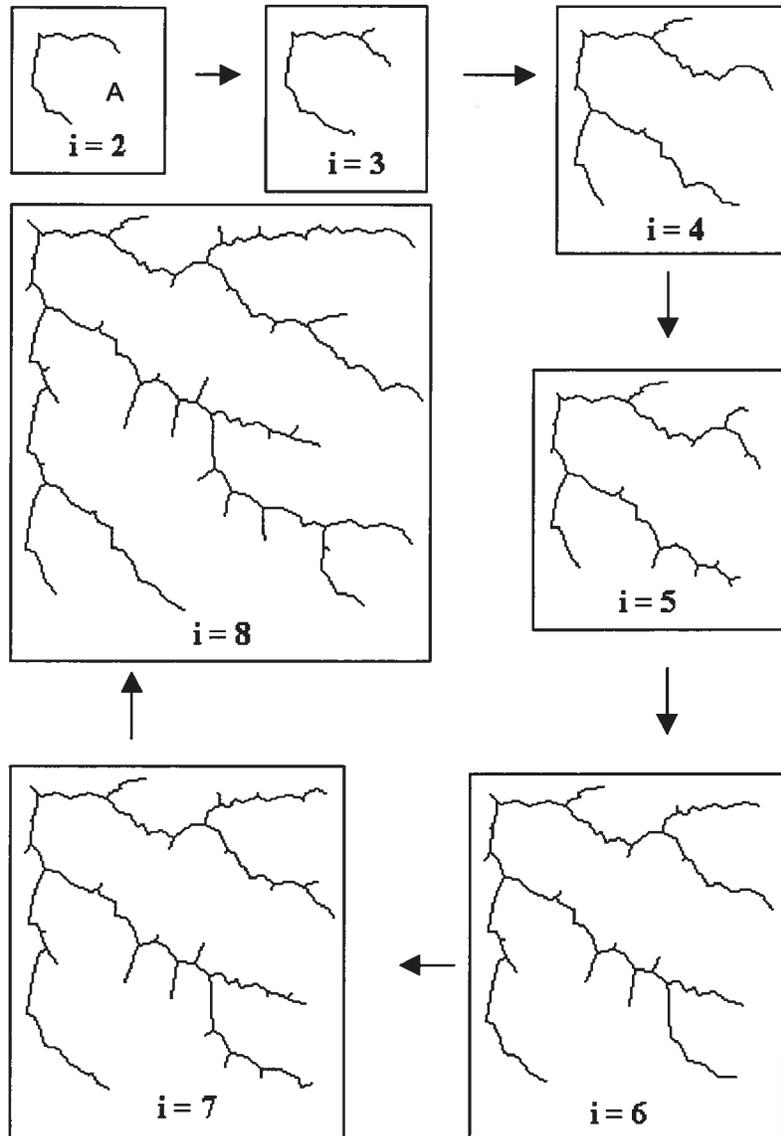


Figure 11. Different iterations of a vascular structure generated with the model ($R=0.2$, $\alpha = 2$, $\beta = 2$, $\tau = 0.4$). Seven successive iterations are displayed [39].

Table 6. The estimated fractal dimension d_B and other usual parameters in function of the number of iterations [39].

It	St	Si	D_v	d_B	r^2
2	2116	93	0.044	1.12	0.99
3	2916	128	0.044	1.16	0.99
4	10000	316	0.032	1.18	0.99
5	11236	381	0.034	1.21	0.99
6	22201	670	0.030	1.25	0.98
7	24649	780	0.032	1.26	0.98
8	39204	1153	0.029	1.27	0.98

Interestingly, the vascular density and the fractal dimension do not behave in the same way. It is believed that in a certain way, the fractal dimension answers more to the question “where are the vessels?” and that the vascular density answers more to the question “how many vessels do we have?”. One must consider that after the early stages of development, the fractal dimension looks quite stable. In fact, the model tries to maintain the same efficiency of vascularization for the tissue, which means that each cell should be close to a vessel segment whatever its location. This is even truer as some multifractal behavior is suspected. Hence, the coefficient of correlation is decreasing with the number of iterations. By evaluating the fractal dimension for the later stages of development, one obtains a stable fractal dimension close to 1.38-1.41 when a ϵ_{\min} of 15 is considered. These values are close to the values encountered in previous works for axial vascular networks [3, 8]. Furthermore, values of fractal dimension obtained for box sizes below 15 reflect more the topological value of the object, i.e. a line [12]. This explains the low values observed for fractal dimension as well as the weak increase of d_B in function of the number of iterations.

Our model has not been conceived for a particular physiopathological

purpose. It is based on general physiological principles, and its parameters can be adapted to specific cases. For example, the cell proliferation rate, which is controlled by β , can be increased to model the case of tumor development, where the tumor cell proliferation rate is known to be abnormally high [44]. This feature of adapting length, density, tortuosity, the presence of anastomosis, etc, is appreciable in modeling real biological situations. Indeed, the appearance of vascular structures (vessel length, network density, etc) varies from one organ to another. For example, vessels of the human eyelid are long and show loops, which are also seen, in other marginal structures, such as the bowel mesentery and terminal limb. In addition, vascular structures of mouse ears have a high density with small peripheral branches arising from fewer, larger central branches [45].

Other Applications

By measuring the fractal dimension of Levy's dust extracted from the object, the porosity of a tri-dimensional object was evaluated by Hildgen et al [46]. In fact, the equivalence between the fractal dimension of the object and the fractal dimension of a cartesian product of slices of the object was demonstrated by the authors in order to use a two-dimensional or a one-dimensional slice of the object. Then, a relation between the porosity and the fractal dimension was demonstrated. Hence, the validation of the method was done on deterministic and random objects using the MBCM [46].

The structure of polyurethane foam resembles Emmenthal cheese, with spherical to polygonal cavities showing different diameters. It has been examined extensively because of its use in many implantable devices. The influence of different environments on polymer structure has been investigated via a number of clinical studies, animal models, *in vitro* experiments and mathematical models to predict biomaterial behavior. However, this foam structure is very difficult to analyze. We

employed image analysis and fractal geometry (MBCM) in three models of polymer degradation [13].

A computer-simulated erosion model was generated by pixel withdrawal from images. A relative degree of erosion is attributed each time an erosion process is applied. Thus, these degrees of erosion can be associated with a general time-related operation. An unambiguous relationship was demonstrated between the estimation of fractal dimension and the relative degree of erosion [13]. Polyurethane foam implants inserted into rats were surgically removed after 3, 6, 9 and 12 months. The samples were examined by SEM (x75 and x250) [47] and analyzed by MBCM [13]. Fractal dimension exhibited a small reduction with time of erosion, regardless of the observation scale [13]. Samples of polyurethane foam sheets were placed in a solution of NaOH 1.0 N at 37°C (from 0.5 to 8 hours). After separation from the erosion environment the samples were washed with water, dried overnight in an oven, and finally, SEM pictures were taken (x75 and x250). We observed collapse of the structure and thinning of the polymer backbone. Aggressive chemical exposure resulted in drastic destruction of the matrix [13]. Compared to the *in vivo* experiment, this breakdown was attributed to the absence of invasive tissue within the foam. However, with image analysis, the threshold operation reduced field depth of the picture to one plane. Thus, pixels that belonged to the polymer backbone increased the density of the binary image. Its collapse contributed to an increase of apparent mass (pixel density) of the structure and not real mass of the polymer. Hence, two opposite phenomena influenced values of d_B : loss of mass from the backbone and collapse of the entire polymer matrix. The former contributed to a decrease of d_B while the later affected its increase [13].

The three models differ in their time scale: *in vivo* in months, *in vitro* in hours and computer simulation in arbitrary units. Direct comparison is therefore impossible and the time variable has to be replaced by loss of mass, with area being the best common parameter available in image analysis. The d_B results were plotted against

the surface and a linear relationship was observed, demonstrating the same general tendency (same slope) in all three cases. Indeed, the erosion process is well characterized by a decrease of fractal dimension, since it is a mass dimension. The self-similar behavior of the computer erosion process can thus be generalized to any surface erosion mechanism [13].

MBCM was also applied with excellent accuracy to the study of multifractal structures [12]. This technique is now being applied in our laboratory to the study of avalanches of pharmaceutical powders in order to characterize their flow behavior [48].

CONCLUSION

The modified box-counting method (MBCM) was developed as a methodical procedure for computational purposes. This method eliminates two problems associated with the traditional computerized BCM, the border effect and noninteger values of ϵ , and generates much more data thereby increasing the precision of the log-log relationship. Standard rules were established for BCM application. The parameters, which are to be fixed before any computation is done, are: the ϵ progression (arithmetic), the selection of ϵ subset (non-plateaus, non-repetitions sequence), the range of ϵ and the position of grid origin. The present work shows how slight modifications in the BCM can improve the evaluation of D_f and how it can be applied to various biomedical studies.

REFERENCES

1. Vico P., Cartilier L., 1991, *Annales de chirurgie*, 45, 848.
2. Vico P., Cartilier L., 1992, *Br. J. Surg.*, 79 S, 126.
3. Vico P., Boyer H., Cartilier L., 1992, *Br. J. Surg.*, 79 S, 127.
4. Cartilier L. and Tawashi R., 1993, *S.T.P. Pharma Sciences*, 3, 213.
5. Buczkowski S., Nekka F., Kerrigan C. and Cartilier L., 1993, *J. Pharm. Belg.*, 48, 126.
6. Vico P. and Cartilier L., 1993, *Plast. Reconstr. Surg.*, 92, 463.
7. Kyriacos S., Buczkowski S., Nekka F. and Cartilier L., 1994, *Fractals*, 2, 321.
8. Vico P., Boyer H. and Cartilier L., 1994, *Plast. Reconstr. Surg.*, 94, 174.
9. Nekka F., Kyriacos S., Kerrigan C. and Cartilier L., 1996, *Bull. Math. Biol.*, 58, 409.
10. Kyriacos S., Nekka F., Vico P., Cartilier L., 1997, *Fractals*, 5, 615.
11. Buczkowski S., Kyriacos S., Nekka F., Cartilier L., 1998, *Pattern Recognition*, 31, 411.
12. Buczkowski S., Hildgen P. and Cartilier L., 1998, *Physica A*, 252, 23.
13. Buczkowski S., Hildgen P. and Cartilier L., 1998, *Fractals*, 6, 171.
14. Vico P., Kyriacos S., Heymans O., Louryan S. and Cartilier L., 1998, *J. Theor. Biol.*, 195, 525.
15. Voss R., 1985, *Random fractals: characterization and measurement*, in Pynn R. and Skjeltorp A. (Eds.), *Scaling Phenomena in Disordered Systems*, Plenum Press, New York.
16. Dubuc B., Quiniou J.-F., Roques-Carmes C., Tricot C. and Zucker S.W., 1989, *Physical Review A*, 39, 1500.
17. Dubuc S. and Nekka F., 1993, *Construct. Approx.*, 9, 525.
18. Block A., von Bloh W. and Schellnhuber H. J., 1990, *Physical Review A*, 42, 1869.
19. Stoyan D., Stoyan H., 1994, *Fractals, Random Shapes and Point Fields*, John Wiley & Sons, New York.
20. Gouyet J.-F., 1992, *Physique et Structures Fractales*, Masson, Paris.
21. Barnsley M. F., Devaney R.L., Mandelbrot B.B., Peitgen H.-O., Saupe D. and Voss R.F., 1988, *The Science of Fractal Images*, Springer-Verlag, New York.
22. Huang Q., Lorch J. R. and Dubes R. C., 1994, *Pattern Recognition*, 27, 339.
23. Tricot C. et al., 1988, *Rev. Phys. Appl.*, 23, 111.
24. Liebovitch L. S. and Toth T., 1989, *Phys. Lett. A*, 141, 386.
25. Gagnepain J. J. and Roques-Carmes C., 1986, *Wear*, 109, 119.
26. Falconer K., 1990, *Fractal Geometry. Mathematical Foundations and Applications*, John Wiley & Sons, New York.
27. Masters B.R., Family F. and Platt D.E., 1989, *Biophys. J.*, 55 (Suppl), 575a.
- 28.

Mainster, M. A., 1990, *Eye*, 4, 235. **29.** Landini G., Misson G.P. and Murray P.I., 1992, *Lancet*, 339, 872. **30.** Caswell W.E. and Yorke J.A., 1985, *Dimensions and Entropies in Chaotic Systems*, Springer-Verlag, New York. **31.** Schroder S., Brab M., Schmid-Schonbein G.W. et al., 1990, *Fortschr. Ophthalmol.*, 87, 52. **32.** Masters B.R., 1990, Fractal analysis of human retinal blood vessels patterns: developmental and diagnostic aspects, *in* Masters B.R. (Ed), *Noninvasive Diagnostic Techniques in Ophthalmology*, Springer-Verlag, New York. **33.** Family F., Masters B.R. and Platt D.E., 1989, *Physica D*, 38, 98. **34.** Vicsek T., 1989, *Fractal Growth Phenomena*, World Scientific, Singapore. **35.** Landini G., Misson G.P. and Murray P.I., 1993, *Curr. Eye Res.*, 12, 23. **36.** Masters B.R., 1994, *Fractals*, 2, 103. **37.** Folkman, J., 1974, *Cancer Res.*, 34, 2109. **38.** Ausprunk, D.H., Knigthon, D.R., and Folkman, J., 1974, *Dev. Biol.*, 38, 237. **39.** Lavoie F. and Cartilier L., unpublished results. **40.** Barnhill, R. L., Wolf, J. E. Jr., 1987, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 16, 1226. **41.** Folkman, J., Klagsbrun, M., 1987, *Science*, 235, 442. **42.** Gottlieb, M. E., 1990, *Proc. 12th International Conf. of IEEE EMBS*, 12, 1386. **43.** Mandelbrot, B. B., 1982, *The Fractal Geometry of Nature*, Freeman, San Francisco. **44.** Folkman, J., 1985, *Perspect. Biol. Med.*, 29, 10. **45.** Gottlieb, M. E., 1991, *Annual International Conf. of IEEE Eng. in Medicine and Biology Soc.*, 13, 2196. **46.** Hildgen P., Nekka F., Hildgen F., McMullen J.N., 1997, *Physica A*, 234, 593. **47.** Sinclair T. M., Kerrigan C. L. and Buntic R., 1995, *Plast. Reconstr. Surg.*, 96, 1326. **48.** Lavoie F., Cartilier L., Thibert R., 2000, A.A.P.S. Annual Meeting, Indianapolis.

THANKS

L. Cartilier would like to thank the various persons who contributed through the years to these works: H. Boyer, N. Bruneau, S. Buczkowski, L. Giannangelo, O. Heymans, F. Hildgen, P. Hildgen, S. Kyriacos, A. Lamoureux, S. Louryan, F. Nekka, R. Thibert, P. Vico and last but not least, Prof. R. Tawashi who introduced the concept of fractals in pharmaceutical sciences.

RUNNING TITLE

Development of a Modified Box-Counting Method

5.3 Manuscrit 3

Lavoie, F., R. Thibert, and L.H. Cartilier, Avalanching behavior studies: The quantitative evaluation of drawing of attraction by fractal analysis. Journal Pharmaceutique Belge, 2001

AVALANCHING BEHAVIOR STUDIES: THE QUANTITATIVE EVALUATION OF DRAWINGS OF ATTRACTION BY FRACTAL ANALYSIS

F. Lavoie¹, R. Thibert² and L. Cartilier¹.

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal; ²Pharmaceutical R&D, Merck Frosst Canada & Co.

Introduction

The concept of avalanche has been used to predict the powder flow behaviour [I]. The AeroFlow® instrument gives several estimations of the flowability of powders such as mean time to avalanche [II], flowability and cohesion indices [III], and mainly the qualitative evaluation of the flow behaviour through the visual examination of a so-called “strange attractor graph”.

This paper examines the use of fractal analysis to quantify “strange attractor graphs”, better qualified as drawings of attraction, representing avalanching behaviours of pharmaceutical excipients. Fractal geometry has been used to describe irregular shapes as it can distinguish small differences between two similar structures. Many techniques exist to calculate the fractal dimension. A technique, successfully applied to 2D pictures and called the Modified Box- Counting Method [IV], has been used in this study.

Objectives

The aims of the project were to elaborate quantitative tools to evaluate drawings of attraction obtained from avalanche experiments and to compare these results with the flowability index (FI) previously presented [III].

Materials and methods

Nine different materials were tested: lactose 100M, 200M, and 325M (Pharmatose, DMV); maltodextrin; microcrystalline celluloses (MCC) (Avicel® PH103 and PH105, FMC); sodium chloride; sucrose; and glass beads [III]. The apparatus, AeroFlow© (Amherst/TSI), and the experimental procedures are the same as previously described [III].

The FI is calculated using equation 1 where n represents the total number of speeds tested in the experiment, and S_i is the standard deviation of the tested speed [III].

$$FI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_i \quad (\text{Eq. 1})$$

The drawings of attraction were plotted using points created by pairing (T1, T2) (T2, T3) (... Tn) of the data set containing the time between avalanches (T1, T2, T3, ..., Tn) (Figure 1). The speed used to generate this plot was 1 rotation per 120 seconds. Each point is usually connected to the next point by a line, except in this study where a quantitative image analysis of the scatter graph is needed. Then, the graph was converted to an image of 1300x1300 pixels and the data points size was 1 pixel. To overcome the qualitative appreciation, a Modified Box-Counting Analysis [IV] was conducted on the scatter graph version of the drawing of attraction. Results were plotted on a log-log graph with the size of boxes on the X-axis and the number of counted boxes on the Y-axis.

The box-counting method is based on the concept of variation of the box size used to cover/overlap the object. The number of boxes covering the object augments as the box size is reduced (Figure 2). Determining the slope of a line in a log-log plot with the box side size (ϵ) as X-axis, and the number of boxes needed to cover the object (N) as Y-axis gives the fractal dimension (D_f).

Results and discussion

The FI values were determined for all the materials, except for MCC PH105 [III]. This was caused by surging motion at some speeds, which made it impossible to determine its FI. The sugar and sodium chloride crystals present the best flowability profiles, and lactose 200M and MCC PH103, the worst.

Visual analysis of the drawings of attraction gives some qualitative information about the powder behaviour; a powder with good flowability provides a narrow dispersion and a poor flowability powder, a wider one (Figure 1). It is easy to observe differences in extreme conditions. For example, sucrose is the best powder in terms of flowability when compared to MCC PH105, which represents the worst case. Nevertheless, small differences are difficult to interpret in the case of similar results like lactose 325M and 100M.

When analysing the D_f of these drawings of attraction, a single value cannot be found in most cases (Figure 3). For the larger values of ϵ , a structural fractal

dimension is obtained, which can be related to an area covered by the number of primary data point forming the cloud in the scatter graph. For the small values of ε , a textural fractal dimension is obtained. A limit between the structural and textural dimensions regions was identified and called the point of inflexion (PI). The PI was described as the point where the boxes begin to count the data points individually. In the case of a poor flowability powder where the data points are far from each other, the phenomena will start with a larger box than with a free flowing powder, where the data point are separated by a smaller distance. Fitting the best linear regression on both ends of the curve allows calculating the intersection of two lines whose abscissa is defined as the PI (Figure 3).

Avalanching results were used to calculate the PI and FI. The FI results were plotted as a function of the PI value on a normalised scaled graph (Figure 4). All points fall on an exponential curve except for sucrose and lactose 325M. For sucrose the box counting may not be appropriate. Obviously, due to the lack of data points, it is difficult to find a well-defined PI. The fact that all the point the graph fall in the same region because of the free flowing ability of sucrose leads to an inconclusive PI graph. Thus, extreme conditions are not well evaluated by the box counting method. It is highly probable that the PI value of sucrose is in reality lower. For lactose 325M, the situation was completely different. The data points are adequate. The problem is that the transition region is not very well defined. The PI value is easier to be misevaluated.

Conclusion

Using a box-counting method, it was possible to quantify the drawing of attraction resulting from avalanche experiments. There is an exponential relationship between the FI and PI. For some extreme cases, the box-counting analysis method using a picture was not ideal. To overcome that problem, it will be necessary to develop a new box-counting method that will be applied directly on the data, bypassing the picture format limitations.

References

- I. Y. Lee, R. Poynter, F. Podczek, and M. Newton. Development of dual approach to assess powder flow from avalanching behavior. *AAPS PharmSciTech*, 2000; 1(3) article 21. (<http://www.pharmscitech.com/>)
- II. B.Kaye, Characterizing the Flow of Metal and Ceramic Powders Using the Concepts of Fractal Geometry and Chaos Theory to Interpret the Avalanching Behavior of a Powder. *Processing and Handling of Powders and Dusts* :277-282 (1997)
- III. F. Lavoie, L. Cartilier and R. Thibert. New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. *Pharm. Res.* (in press).
- IV. F. Lavoie and L. Cartilier, Development of a Modified Box-Counting Method and its Application to Pharmaceutical and Biomedical Sciences. Vol 1, pp311-329, in « Recent Research Developments in Pattern Recognition », Transworld Research Network, Trivandrum (India), 2001

Figure 1. Drawings of attraction (MCC PH105 and PH103 x-axis has been rescaled for publication convenience)

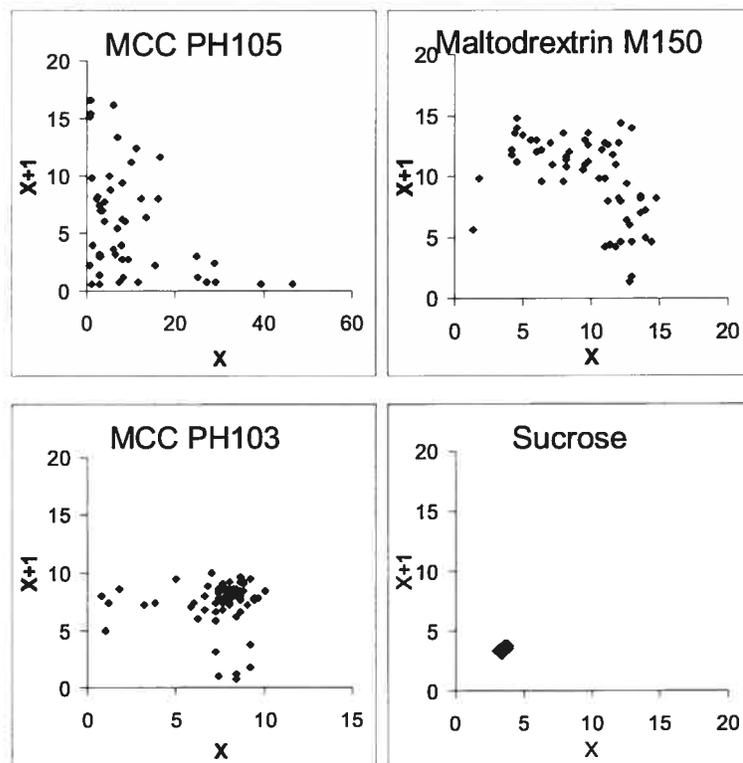
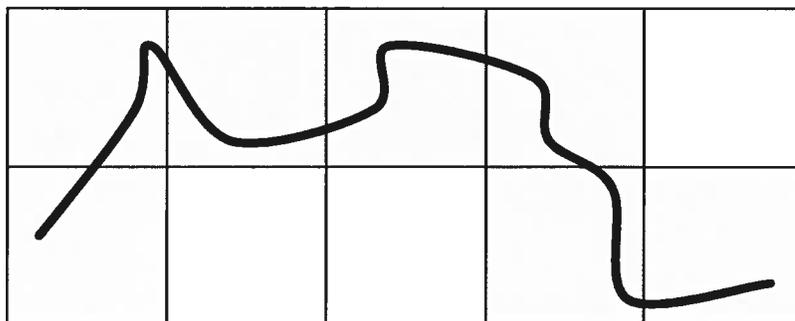


Figure 2. Box counting method principle

$$\epsilon = 10$$

$$N = 7$$



$$\epsilon = 5$$

$$N = 15$$

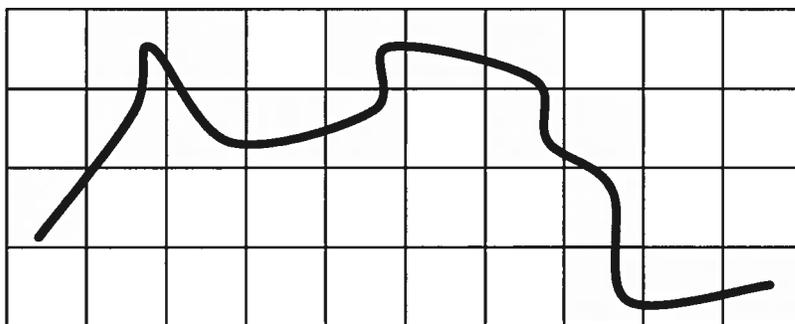


Figure 3. Box-counting results of Maltodextrin M150

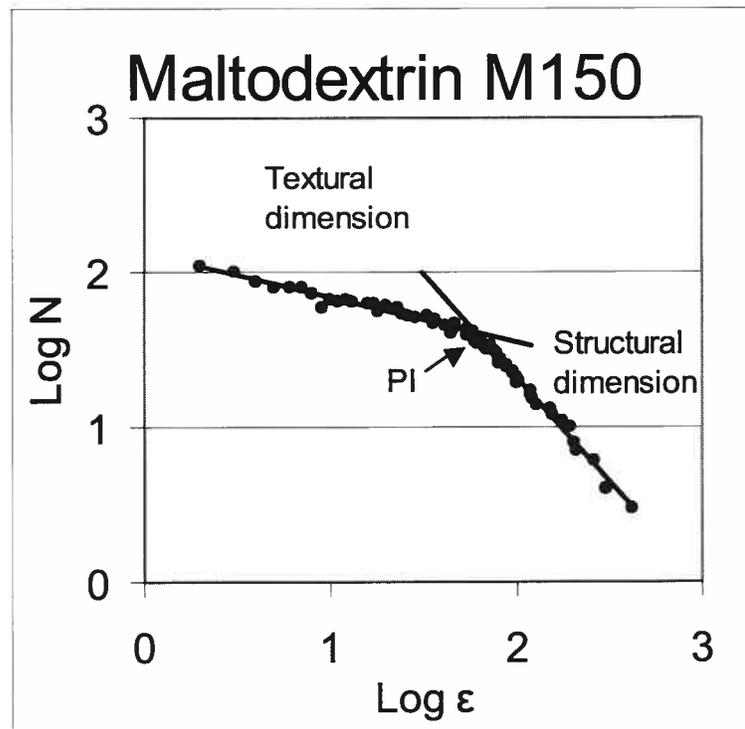
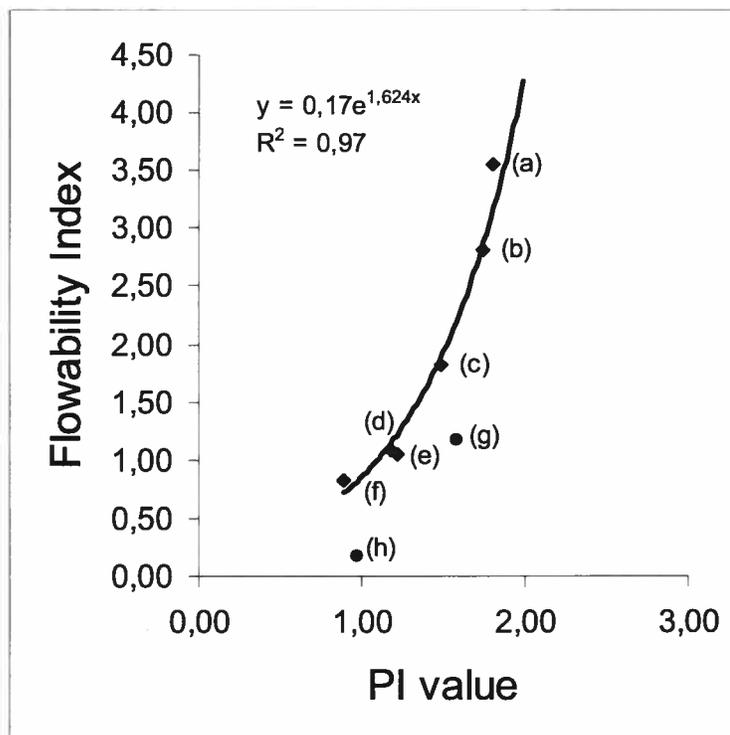


Figure 4. FI plotted as function of PI. a) Maltodextrin M150, b) lactose 200M, c) MCC PH103, d) glass bead, e) lactose 100M, f) sodium chloride, g) lactose 325M and, h) sucrose



5.4 Manuscrit 4

Lavoie, F., R. Thibert and L. Cartilier^{1, #} Multifractal evaluation of drawings of attraction in powder avalanching experiments. Physica A (soumis)

Multifractal evaluation of drawings of attraction in powder-avalanching experiments

François Lavoie¹, Roch Thibert² and Louis Cartilier^{1, #}

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada;

²Pharmaceutical R&D, Merck Frosst Canada & Co., Kirkland, Quebec, Canada

To whom correspondence should be addressed:

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

C.P. 6128 Succursale Centre-Ville

Montréal, Qc, Canada H3C 3J7

Phone : (514) 343-2470

Fax : (514) 343-2102



ABSTRACT

The modified box-counting method (MBCM) was previously developed as a methodical procedure for computational purposes. This method eliminates two problems associated with the traditional computerized BCM, the border effect and non-integer values of ϵ and generates much more data, thereby increasing the precision of the log-log relationship. The present work shows how further modifications in the MBCM, i.e. a mobile grid and the determination of minima and maxima, can improve evaluation of the fractal dimension and how it can be applied to powder-avalanching studies by analyzing multifractal curves resulting from drawings of attraction.

Keywords: fractal, modified box-counting method, multifractal,

INTRODUCTION

Several methods are used to characterize powder flow to predict its fluidity behaviour under working conditions: bulk and tap densities, angle of repose, flow through an orifice, Jenike shear cell, etc. All these methods suffer from several inherent drawbacks, the absence of dynamic conditions being the most critical among them.

[260]

A way of circumventing this problem is to characterize powders by their avalanche behaviour. The AeroFlow™ (TSI Incorporated, Shoreview, Minnesota) involves a transparent disc. A photocell array located behind the disc collects information on the quantity of light passing through the disc. As the disc rotates, the photocell array records light variations during the cyclic formation of avalanches. The results are expressed as the time between each avalanche, which represents the duration of a complete cycle (i.e., pre-avalanche, avalanche and resting period). [174, 232]

Iacocca and al. [233], employing a single rotation speed AeroFlow™, plotted histograms of relative frequency versus time between consecutive cascades, and constructed cumulative distributions presenting a log-normal relationship. The slope of the linear portion of the sigmoid curve obtained is used to measure flowability, higher values being characteristic of increased flowability.

Lavoie et al. [260] deployed various drum speeds to investigate the avalanche

behaviour of several pharmaceutical excipients to obtain a specific series of results for each powder. They proposed new indices characterizing flowability and cohesion of the powders, and compared the new avalanche method with already existing methods known to evaluate packing rearrangements of particles.

Kaye [170, 258], with the concept of strange attractor, developed a visual technique to express the fluidity of a powder that applies to time series, such as the results of experiments on avalanches. Time between each avalanche, $T_1, T_2, T_3, \dots, T_n$, serves to create a series of coordinates of points (T_1, T_2) (T_2, T_3) , etc. These coordinates reveal a scatter plot, defined more appropriately as the drawing of attraction. It is centred on a point known as the point of attraction in the vocabulary of deterministic chaos. The width of the scatter plot expresses the fluidity of the powder. Powder presenting the most centred cloud on its point of attraction has the best fluidity.

However, precise quantitative tools are needed to quantitatively evaluate those “strange attractor graphs”, better qualified here as drawings of attraction. Fractals have been adopted to describe natural phenomena and structures when classical geometry has failed [165, 168, 261]. Fractal geometry has been employed in image analysis and many other applications to characterize irregular structures by fractal dimension (D_f) [262]. This dimension provides objective means of comparing fractals or the fractal behaviour of physical phenomena [165]. Generally, fractals are shapes made of parts similar to the whole in some way; often, they are irregular shapes or surfaces that are generated by a series of successive subdivisions

(iterations) [168]. Hence, fractal geometry describes underlying processes supporting the generation of structures and measures irregular or fragmented structures quantitatively in terms of D_f . In opposition to the usual notion of dimension, D_f can take non-integer values [165]. Among the many techniques for calculating the D_f [262], the box-counting method is based on the concept of variation of the box size used to cover/overlap the object. The number of boxes covering the object increases as the box size is reduced. Determining the slope of a line in a log-log plot with the box side size (ϵ) as the axis and the number of boxes needed to cover the object (N) as the Y-axis gives the D_f .

Lavoie et al. [260] adopted a technique previously applied successfully to 2D pictures and called it the modified box-counting method (MBCM) [261], to quantify the drawings of attraction resulting from avalanche experiments. When analyzing the D_f of these drawings of attraction, a single value cannot be found in most cases. For the larger values of ϵ , a structural D_f is obtained, which can be related to an area covered by the number of primary data points forming the cloud in the scatter graph. For the small values of ϵ , a textural D_f is obtained. A limit between the structural and textural dimension regions was identified. In the case of a powder showing poor flowability, the data points of the drawing of attraction are far from each other, and thus the phenomenon will start with a larger box than in the case of a free-flowing powder, where the data points are separated by a smaller distance. Fitting the best linear regression on both ends of the curve allows calculation of the intersection of

two lines whose abscissa is defined as the the point of inflexion (PI). The PI was described as point where the boxes begin to count the data points individually. Interestingly, an exponential relationship exists between the flowability index (FI) [263] and the (PI) [260]. However, the application of the MBCM to a drawing of attraction in the form of a picture is not ideal. To overcome this problem, it seems necessary to adapt the MBCM by applying it directly to the data, thus bypassing the picture format limitations.

The aim of our study is, first to develop a mathematical version of the MBCM, second, to improve it by emphasizing local minima of the plot [$\log (1/\varepsilon) - \log (N)$] and, hence, understand their meaning, third, to produce a method of precisely distinguishing different fractal regions in a multifractal graph, and, fourth, to apply these techniques to the investigation of powder-avalanching phenomena.

MATERIALS AND METHODS

Materials. Lactose 100 mesh (Pharmatose® 100M, lot 022821) served as the testing material. Particle size and scanning electron microscopy (S.E.M.) morphology, true density, angle of repose, FI, bulk and tapped density are fully described elsewhere [263].

Determination of powder avalanches. The AeroFlow© followed the cyclic formation of avalanches. An aluminium screen (≈ 40 squares/cm²) covered the inside perimeter. Powder was trapped in the small squares, and an avalanche was formed against the powder's internal forces rather than against the disc wall. The volume of powder used was 40 mL. Prior to each experiment, the powder was thus through a 18-mesh sieve and conditioned for at least 24 h in a humidity-controlled chamber at 30% relative humidity and room temperature. The chamber was made up of saturated MgBr₂ salt solutions in desiccators [264]. Each experimental time period lasted 600 seconds and the powder sample was tested at two different speeds: 25 (Data 1) and 240 (Data 2) seconds per rotation. The results are expressed as time determined between each avalanche ($T_1, T_2, T_3, \dots, T_n$) (seconds).

Drawings of attraction. Drawings of attraction were plotted with points created by pairing (T_1, T_2) (T_2, T_3) ($\dots T_n$) of the data set containing the time between avalanches ($T_1, T_2, T_3, \dots, T_n$). These coordinates reveal a scatter plot, called the drawing of attraction (Figure 1). Each point is usually connected to the next point by a line, except in this study where quantitative analysis of the scatter graph is needed.

Fractal analysis. To overcome qualitative appreciation, MBCM analysis was conducted on scatter graph versions of drawings of attraction. Details of the MCBM can be found elsewhere [261, 262]. However, to surmount the problematic limitation of pixel dimension, the scatter graph was not converted to an image to be analyzed. A mathematical version of the MBCM was conducted on paired of data of scatter graph versions of drawings of attraction. Boxes are represented as a limit in the Y and X coordinates where the inferior limit is included and the superior one is excluded ($X_i \leq X_u < X_i + \epsilon$ and $Y_i \leq Y_u < Y_i + \epsilon$ for $i = 0, 1, 2, \dots, n$, where (X_u, Y_u) are the coordinates of the point to be checked and ϵ is the box size). The results were plotted on a log-log graph where the X-axis represents the box size (ϵ), and the Y-axis, the number of counted boxes (N). Take note that couple of points (N, ϵ) where $N = 1$ and $\epsilon \geq \epsilon_{\max}$ are rejected, since N will remain equal to 1 even for larger values of $\epsilon \rightarrow (\epsilon \geq \epsilon_{\max})$.

RESULTS AND DISCUSSION

Figure 1 presents drawings of attraction obtained for avalanching experiments at two different speeds (data sets 1 and 2). Both drawings have been analysed with the mathematical version of the original MBCM (=Method A). The log-log graphs in Figure 2 have been built with these results. No well-defined linear regression could be drawn. This is more obvious in the case of Data 2 which showed a well-marked multifractal profile possibly be caused by the dispersion of points that are less centred than in data set 1 (Figure 1).

Some local minimal values are also observed on each graph (Figure 2) and confirmed by calculation. It has been demonstrated previously for regular structures that each of the minima corresponds to a minimum pavement of the object. These minimum pavements (ϵ_μ) are obtained when ϵ are specific fractions of the width of the structure, i.e. for a fractal structure of linear size L and built with a base element G , $\epsilon_\mu = L/G^n$, where n is an integer. The generator G is considered as the linear size of the smallest set of pixels that exhibits the template of the fractal object [265]. In our case, local minima present periodic-like behaviour, but sometimes it seems that some minima points are missing, leading to a not so well-defined situation.

To overcome the afore-mentioned problem, some improvements were made to Method A (=Method B). Originally, the MBCM employed the following procedure

as the principle of grid disposition. Scanning of a structure defines point (x_u, y_u) lying on its upper part, with $y_u = \max \{ y \mid (x, y) \in \text{structure} \}$ and point (x_l, y_l) lying on its left side with $x_l = \min \{ x \mid (x, y) \in \text{structure} \}$. Horizontal and vertical tangents to the structure at points (x_u, y_u) and (x_l, y_l) are drawn respectively. Their intersection, (x_l, y_u) , precisely defines the origin of each grid generated for each ϵ [262, 266].

Method B takes that position rather as a reference point. For each box size (ϵ), the grid origin is translated anywhere provided the difference point belongs to the area of the new starting pavement (Figure 3). Measuring the number of boxes (N) from all possible starting positions belonging to the initial pavement of each box size (ϵ), we obtain the different values of N that are possible for each value of ϵ .

Both $\log(1/\epsilon) - \log(N)$ graphs (data sets 1 and 2) have been redrawn with the new set of data generated by Method B (Figure 4). On the one hand, no well-defined linear regression can be drawn. On the other hand, minima periodicity seems more apparent, and new minima are observed in the large pavement region. One has to take care to determine local minima with a scale of scrutiny that is able to encompass regions large enough to be insensitive to minor experimental fluctuations; only these significant points should be used to quantify the D_f . The major goal now is to establish which minima are useful and what they really represent.

Seven simple images were generated to understand the true meaning of these minima (Figure 5). Patterns are made of squares having a side-length equal to 1 unit except image c) where the squares have a side-length equal to 2 units. Each square is composed of points separated by a distance equal to 0.2 unit. Analysis was completed for the “\”-shaped image (Figure 5a). Hence, Method A was first compared to Method B (Figure 6). Minima were better defined in data generated by Method B than in those from Method A. The following hypothesis is proposed: all box-counting methods, even this newly-proposed one, i.e. Method B, are influenced by the hypotenuse of the pavement rather than by the side length of the tiling unit. Each pavement with ε_s side size detects parts of the analysed figure. The maximal distance detected inside the tiling unit is equivalent to the hypotenuse of the pavement (Figure 7).

$$\varepsilon_s \propto \text{hypotenuse} \quad \text{Equation 1}$$

$$\varepsilon_s \propto \sqrt{\varepsilon_s^2 + \varepsilon_s^2} \quad \text{Equation 2}$$

$$\varepsilon_s \propto \varepsilon_s \sqrt{2} \quad \text{Equation 3}$$

On the other hand, the number N is a number of pavements covering a surface. It is possible to represent that surface as a square composed of N pavements (Figure 8) and its side size is equivalent to \sqrt{N} .

$$N \propto \text{hypotenuse of the square surface} \quad \text{Equation 4}$$

$$N \propto \sqrt{\sqrt{N}^2 + \sqrt{N}^2} \quad \text{Equation 5}$$

$$N \propto \sqrt{2} \sqrt{N} \quad \text{Equation 6}$$

Furthermore, Equation 7 is based on the general theory of fractals and, more particularly, the box-counting theory.

$$N \propto \frac{1}{\varepsilon_s} \quad \text{Equation 7}$$

Equation 8 results from combining Equations 6 and 7.

$$\sqrt{2} \sqrt{N} \propto \frac{1}{\varepsilon_s} \quad \text{Equation 8}$$

If the surface covered by N pavements presents, in fact, a rectangular shape, the side lengths will be $\sqrt[3]{N}$ and $\sqrt[3]{N}/a$. The hypotenuse may be calculated, and the result expressed isolating $\sqrt[3]{N}$. (Equation 11)

$$N \propto \sqrt{\left(\sqrt[3]{N}\right)^2 + \left(\frac{\sqrt[3]{N}}{a}\right)^2} \quad \text{Equation 9}$$

$$\Leftrightarrow N \propto \sqrt[3]{N} \sqrt{\frac{(a^2 + 1)}{a^2}} \quad \text{Equation 10}$$

$$\text{Thus, } N \propto \sqrt{f} \sqrt[3]{N} \quad \text{where } f = x = \frac{(a^2 + 1)}{a^2} \quad \text{Equation 11}$$

where f is a factor which varies from 1 to 2 inclusively. Equation 12 is obtained by combining Equations 7 and 11 after some rearrangement.

$$\sqrt[3]{N} \propto \frac{1}{f} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon_s} \quad \text{Equation 12}$$

$$\text{Then, } \sqrt[3]{N} = k \cdot \frac{1}{f} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon_s} \pm c \quad \text{Equation 13}$$

$$\sqrt[3]{N} = P \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon_s} \pm c \quad \text{where } P = k \cdot \frac{1}{f} \quad \text{Equation 14}$$

where P is the slope, ε_s , the box size, and N, the number of boxes. Parameter f varies between 1 and 2 inclusively, and its value is fixed in a way to get the best coefficient of correlation R^2 for linear regression.

The data obtained with Method B for the analysis of Figure 5a were extracted and plotted again with $\sqrt[3]{N}$ in function of $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ following Equation 14. Linear regression was been performed on minima values which now presented an obvious straight line profile (Figure 9a). The slope value (P) represents, as will be shown later, the hypotenuse of the pavement which isolates the generator of the analysed structure. The pavement side length or generator size ε_g is calculated from Equation 15.

$$P = \sqrt[3]{2\varepsilon_g^2} \quad \text{Equation 15}$$

It is essential that only minima points of the curve be used to calculate the linear regression. Then these minima points are again identified in the standard $[\log(1/\varepsilon_s) - \log(N)]$ plot and served to reach a better estimation of the D_f (Figure 9b). If more than one P value is determined, then there should be the same number of D_f .

All the pictures from Figure 5 were analysed by Method B and Equations 14 and 15; the results are presented in Figures 9 to 15 and compiled in Table I. ε_g representation

can be observed in Figure 16 for each corresponding picture of Figure 5. The patterns from Figure 5 can be separated into two groups, the first group including pictures made with isolated squares, and the second group including pictures made from interconnected squares.

In the first group, Figures 5a and 5b were built with 1-unit x 1-unit squares disposed in a similar way but with different orientations. The calculated f value is 2, and pavement generator size (ϵ_g) is consistent with the figure, giving a value of 1.13. They also have similar D_f values. Figure 5c is built with 2-units x 2-units squares. The f and ϵ_g values are also consistent with the figure. Figure 5d is trickier because even if the squares are isolated, as in the previous figures, they are, in fact, disposed in a truly different pattern which is reflected in the analysis results. First, the f value is 1.86. Second, the ϵ_g value isolates a pavement larger than the ones obtained for Figures 5a and 5b, although the D_f value is almost similar to the D_f values obtained for these figures. Indeed, ϵ_g does not only reflect the presence of the object, but also the alternation of matter and void in the generator.

In the second group, Figures 5e and 5f showed similar f , ϵ_g and D_f values. The isolated pavement generators are consistent with Figures 5e and 5f. On the other hand, Figure 5g presents two regions when looking at the minima points, and each region has a linear profile. Thus, each region was isolated, and a unique f was fixed in ways to make the linear regression of each region present the best R^2 value. For a

given f value, the best linear regression is found for both regions. Looking at Figure 5g, the dual structure, i.e. the center and the branches of the X , could be the cause of that dual P value. It is noteworthy to notice that the method seems to be uninfluenced by the orientation of the pattern (see results obtained for Figures 5a, 5b, 5e and 5f).

Furthermore, the mathematical version of this new MBCM has been validated by testing it with a computer-generated euclidian structure of known dimensions (Figure 17). This reveals an obvious multidimensional structure. The global structure will appear as a surface, but a closer look will show that this surface is, in fact, composed of straight lines which, in turn, appear to be composed of discrete points. According to the topology theory, depending on the scale of scrutiny, one should observe a succession of D_f of 2 (surface), 1 (line) and 0 (points) in the case of a successful analysis. Figure 18 easily demonstrates the accuracy of the method. Indeed, one obtains a sequence of fractal dimensions presenting the following values: $d_1 = 2.004$, $d_2 = 1.006$, and $d_3 = 0.000$, respectively, corresponding to the D_f of a surface, a line and a point.

With this new method, results from data sets 1 and 2 have been reviewed, and new data compiled in Table II. Like Figure 5g, data set 1 presents two regions with different P and D_f values (Figure 19). Data set 2 analysis reveals several P regions, three to be precise (Figure 20). For a single f value, the best linear regression is found

with all of the three regions.

Considering the existence of three P-measured values, we can introduce the transition point theory. It represents the x value where, on the graph plotted with $\log(N)$ in function of $\log(1/\varepsilon)$, minima line projection from the first region crosses the cloud point to intercept the corresponding maxima regression [see Figure 20]. The third region's minima regression is also crossing the maxima at that particular breaking point. This particularity makes the second region a transition terrain, which means that in the second region, both structures from the first and third regions have a mixed influence. This statement is reinforced by the existence of two straight lines generated by the maxima points on the graph plotted $\sqrt[4]{N}$ in function of \sqrt{f}/ε which crossed also on an equivalent similar breaking point. (Figure 20a).

Avalanching phenomena, and more particularly the starting moment of an avalanche, are influenced by intrinsic factors (such as cohesion forces) and extrinsic factors (like the rotating speed of the cylinder). One may assume that a high rotating speed would have a more dramatic effect on avalanching than a low rotation speed. The rotation may be considered here as a deterministic phenomenon as opposed to the avalanche itself which cannot be predicted in a deterministic way. Considering that a powder is constituted of individual solid particles of various sizes and morphologies, creating bridges and arches, the last assumption is easily acceptable. As such, it is assumed

that a low rotation speed will allow the chaotic phenomena of avalanching to express themselves more obviously. Indeed, Figures 19c and 20c show that the data corresponding to a lower rotating speed are more scattered. This is reflected in the fractal analysis (Figure 19b and 20b) where the slope of the structural section is smoother for a lower rotating speed. The structural D_f obtained by calculation (Table II) confirms this approach by demonstrating a more scattered distribution of avalanching times. Hence, the multifractal approach allows us to evaluate the structural section apart from the textural section.

Finally, when looking at Table I values of f , there appears to be a link between the f value and the structure of the pavement generator; f could represent a parameter close to the D_f of the generator (plain square gives a f value equal to 2). Due to its present state, this method of calculation does not permit such a conclusion in the case of multifractal curves.

CONCLUSION

The present work shows how further modifications in the MBCM, i.e. a mobile grid and determination of the minima and maxima, can improve evaluation of the D_f .

Only the minima points of the curve of the graph $\sqrt[N]{N}$ in function of $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ are identified in the standard $[\log(1/\varepsilon_s) - \log(N)]$ plot and used to obtain a better estimation of the D_f . In monofractal and multifractal cases, there should be the same number of D_f and P values. Furthermore, the slope value (P) represents the hypotenuse of the pavement which isolates the generator of the analysed structures and the f value could represent a parameter close to the D_f for that generator on the monofractal cases.

Powder avalanches resulting from Method B showing low rotation speed would allow the chaotic phenomena of avalanching to express themselves more obviously, demonstrating a more scattered distribution of avalanching times and a D_f smaller for the structural section at lower rotating speed than at higher speed.

REFERENCES

- 1 F. Lavoie, et al., *Pharmaceutical Research* 19, 887 (2002).
- 2 B. H. Kaye, et al., *Prod. Conf. Seminar - Powder Bulk Solids Conf./Exhib.*, (1997), p. 123.
- 3 T. M. Crowder, *Particle and Particle System Characterization* 16, 191 (1999).
- 4 R. G. Iacocca, et al., *Powder Technology* 102, 253 (1999).
- 5 B. H. Kaye, *Particle and Particle System Characterization* 14, 53 (1997).
- 6 B. H. Kaye, in *Processing and Handling of Powders and Dusts*, edited by T. P. Battle and H. Henein (Minerals, Metals & Materials Society, Warrendale (PA), 1997), p. 277.
- 7 B. Mandelbrot, *Les Objets Fractals* (Flamarion, 1995).
- 8 B. Sapoval, *Universalité et Fractales* (Champ-Flamarion, France, 2001).
- 9 F. Lavoie, et al., in *Recent Research and Development in Pattern Recognition* (Transworld Research Network, Trivandrum, 2000), p. 311.
- 10 S. Buczkowski, et al., *Pattern Recognition* 31, 411 (1998).
- 11 F. Lavoie, et al., *Journal Pharmaceutique Belge* (2001).
- 12 H. Nyqvist, *International Journal of Pharmaceutical Technology and Product Manufacturing*. 4, 47 (1983).
- 13 S. Buczkowski, et al., *Physical A* 252, 23 (1998).
- 14 S. Kyriacos, et al., *Fractals* 2, 137 (1993).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank P. Hildgen for his helpful discussions.

TABLES

Picture	P	c	R ²	f	ϵ_g	D _r	R ²
5 a)	1.592	1.0481	0.9994	2.00	1.13	1.5115	0.995
5 b)	1.5967	1.0246	0.9993	2.00	1.13	1.5315	0.996
5 c)	2.84	0.58	0.9999	2.00	2.01	1.77	0.999
5 d)	2.8047	1.0931	0.993	1.86	1.84	1.5316	0.996
5 e)	4.0257	0.9538	0.9998	1.73	2.36	1.4811	0.997
5 f)	3.861	1.0498	0.9999	1.745	2.30	1.5239	0.999
5 g)	8.295	1.0291	0.9988	1.6	3.84	1.5453	0.998
	9.4643	-0.73	0.9998	1.6	4.27	1.7074	1

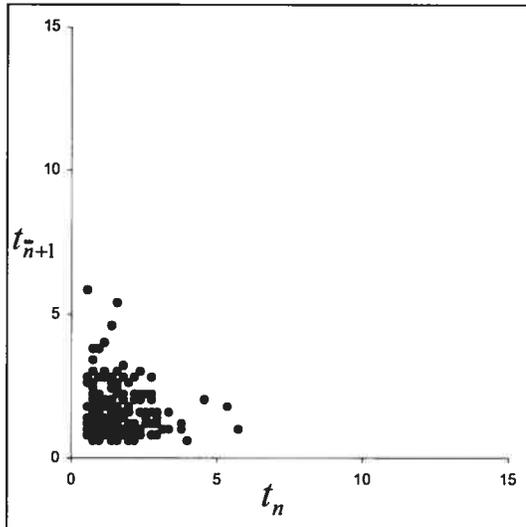
Table I. Method B results obtained for seven test images.

Picture	P	c	R²	f	ε_g	D_f	R²
Data set 1	3.6873	5.453	0.9997	1.5	1.88	1.4949	0.9996
	2.0086	0.0838	0.9998	1.5	1.19	0.967	1
Data set 2 a)	7.5318	0.6993	0.997	1.45	3.06	1.3027	0.9981
Data set 2 b)	1.4987	7.9801	0.967	1.45	0.95	0.4507	0.9898
Data set 2 c)	0.291	11.985	0.936	1.45	0.29	0.146	0.9165

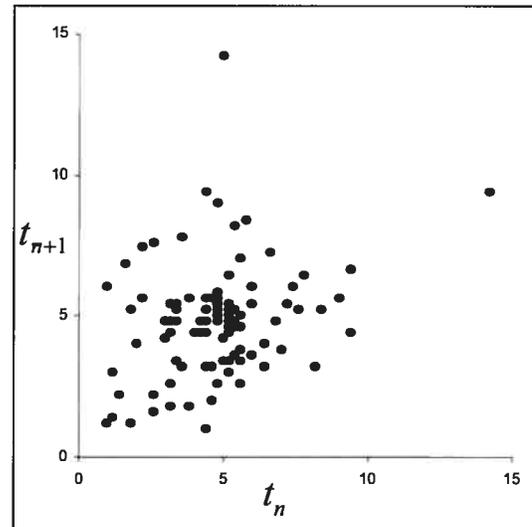
Table II. Calculated P, f, ε_g values and estimated fractal dimensions for the drawings of attraction generated from data set 1 and 2.

FIGURES

Figure 1. Drawings of attraction for data sets 1 and 2.

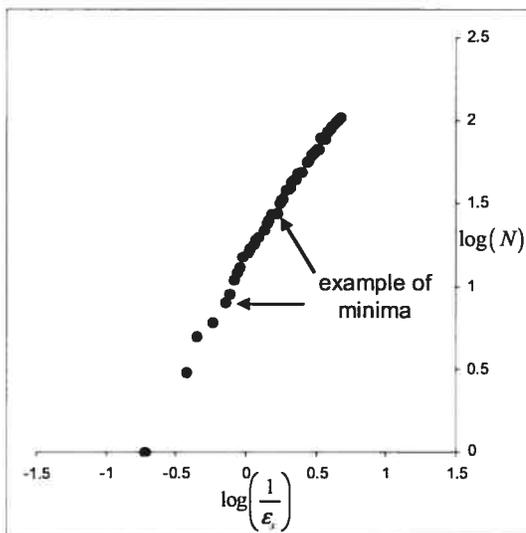


Data set 1

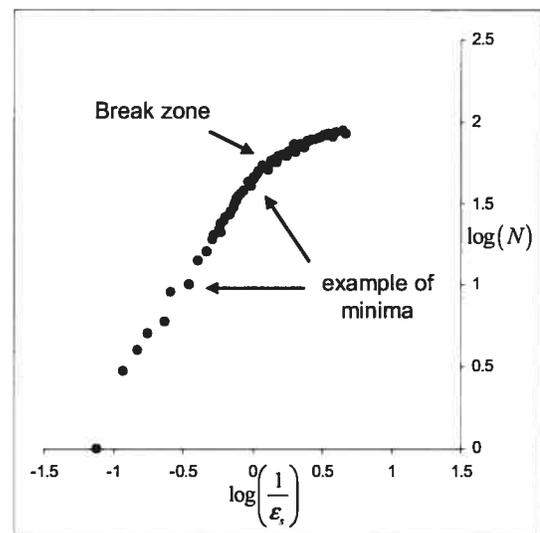


Data set 2

Figure 2. $\log(1/\varepsilon)$ - $\log(N)$ plots of data sets 1 and 2 obtained by Method A.



Data set 1 (Method A)



Data set 2 (Method A)

Figure 3. Demonstration that each minima corresponds to a minimum pavement of the object for a given ϵ value.

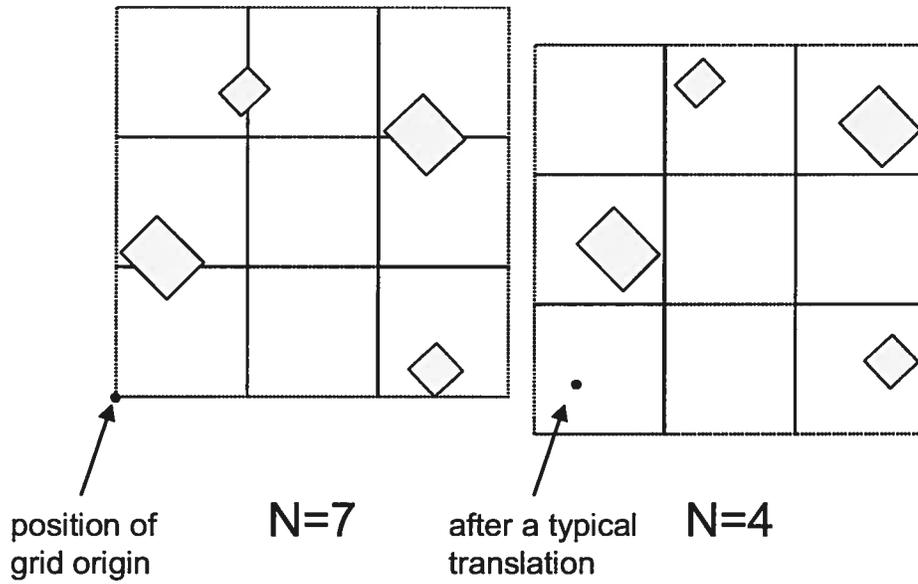
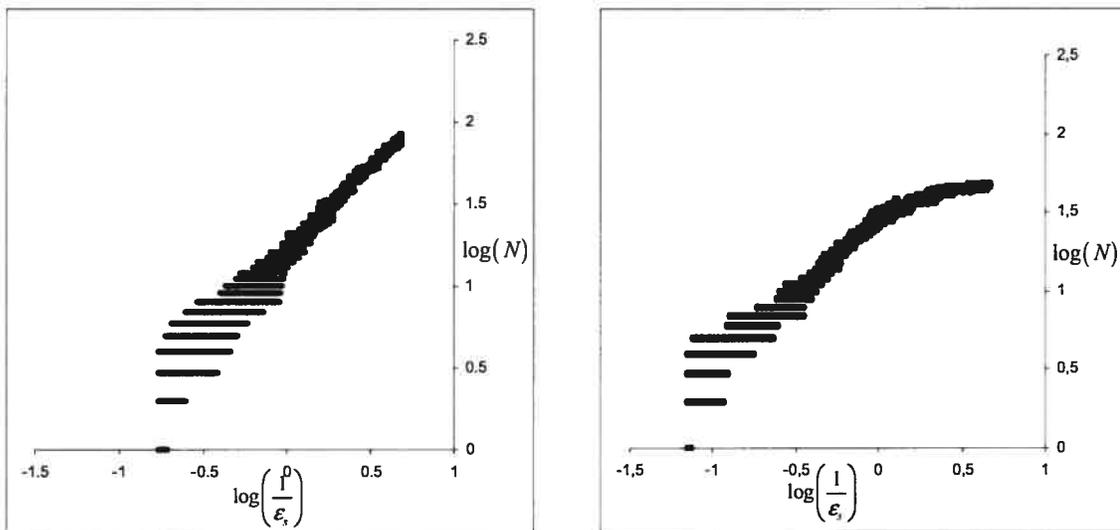


Figure 4. $\log(1/\epsilon)$ - $\log(N)$ plots of data sets 1 and 2 obtained by Method B.



Data 1 set (Method B)

Data 2 set (Method B)

Figure 5. Seven simple images generated to test various improvements to the MBCM.

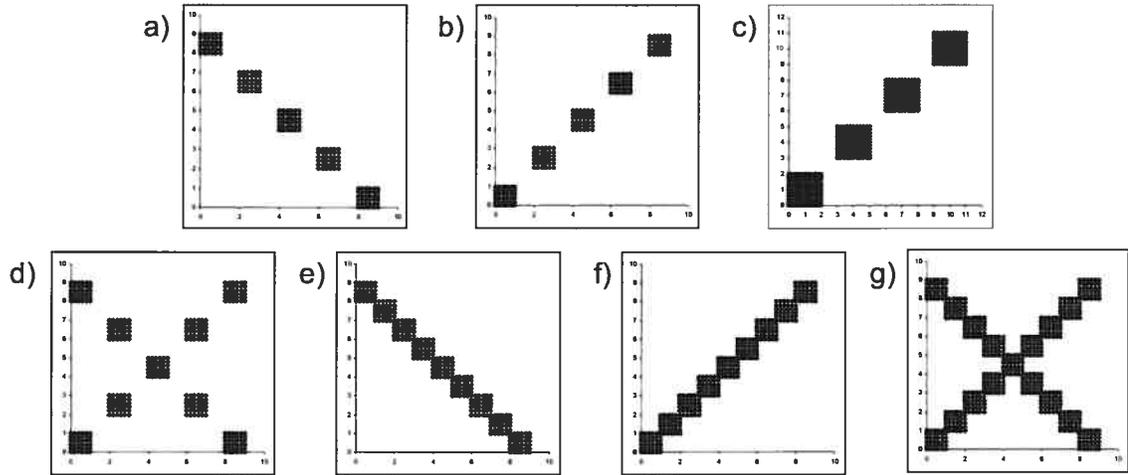


Figure 6. Comparison of $\log(1/\epsilon)$ - $\log(N)$ plots obtained from Figure 5a analysis by Methods A and B.

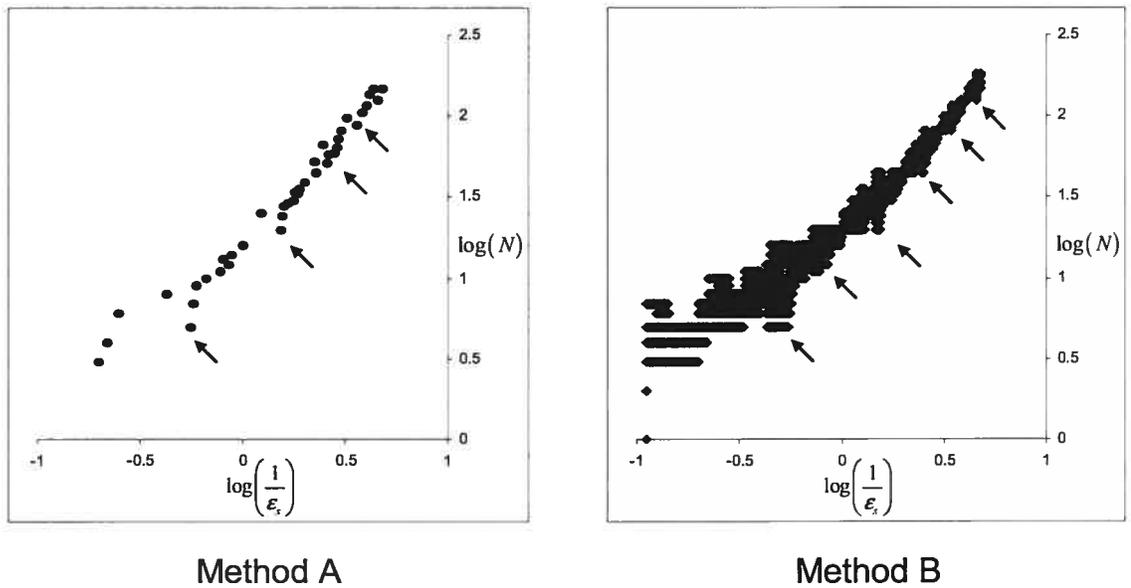


Figure 7. The maximal distance detected inside the tiling unit is equivalent to the hypotenuse of the pavement.

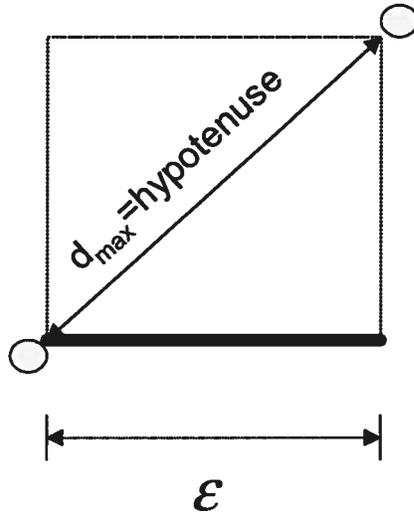


Figure 8. Pavement number N expressed as a squared surface composed of N squares and of side size equivalent to \sqrt{N} .

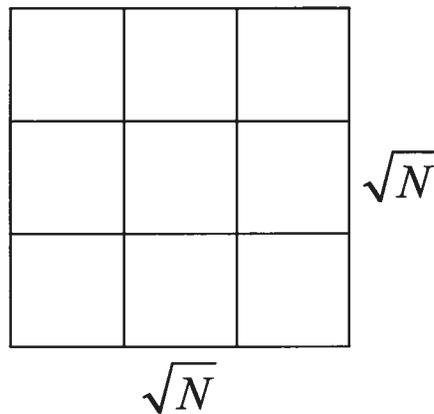


Figure 9. MBCM analysis of Figure 5a: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ε_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a. (■=minima; ●=other points).

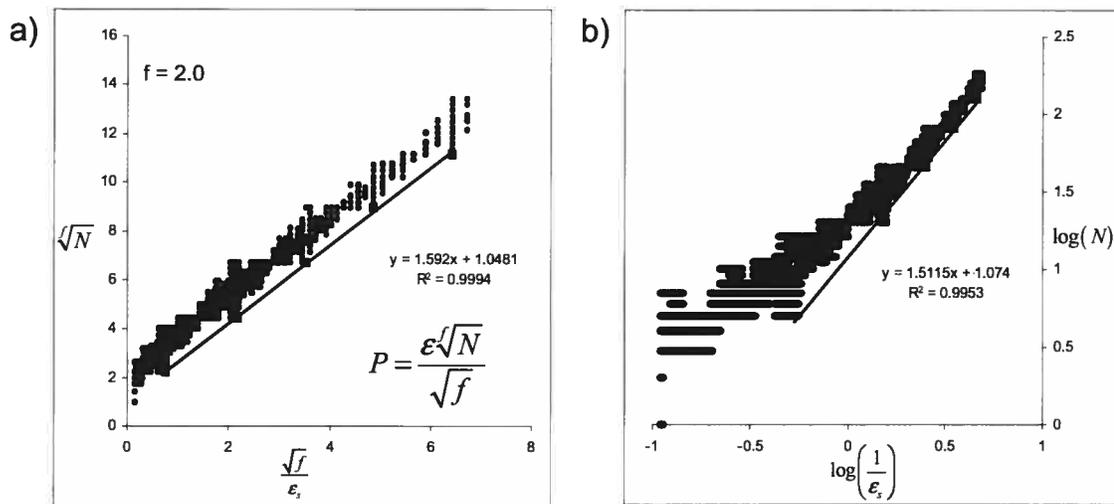


Figure 10. MBCM analysis of Figure 5b: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ε_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a. (■=minima; ●=other points).

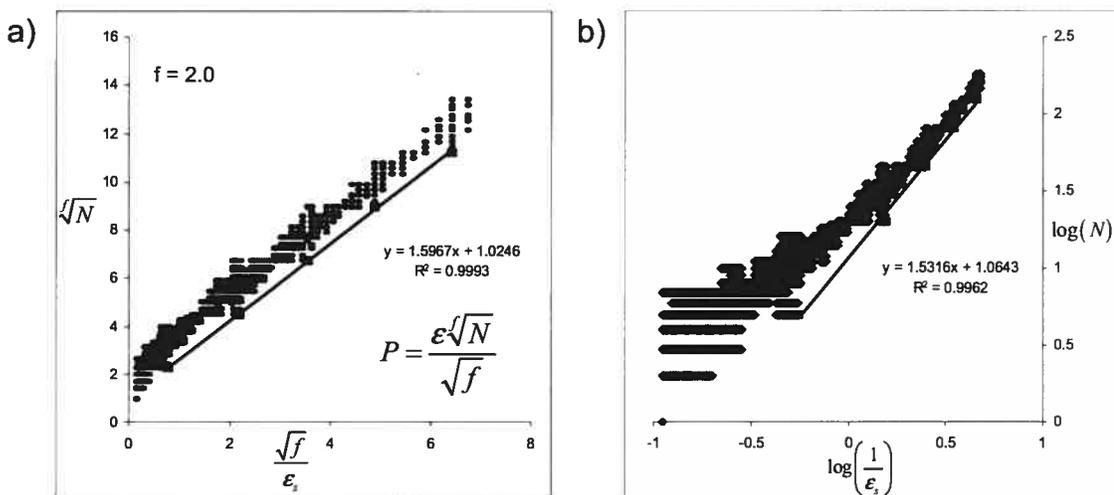


Figure 11. MBCM analysis of Figure 5c: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ε_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a. (■=minima; ●=other points).

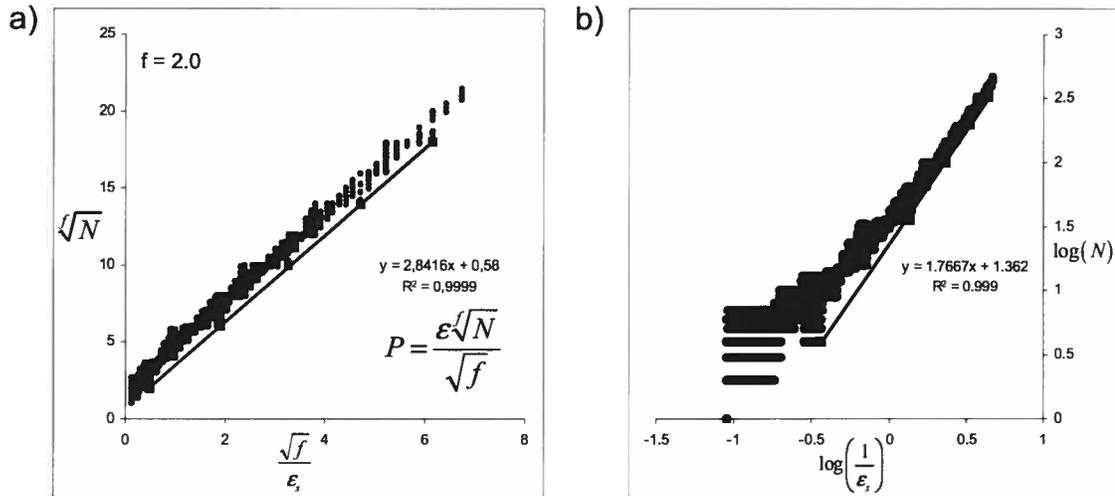


Figure 12. MBCM analysis of Figure 5d: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ε_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a. (■=minima; ●=other points).

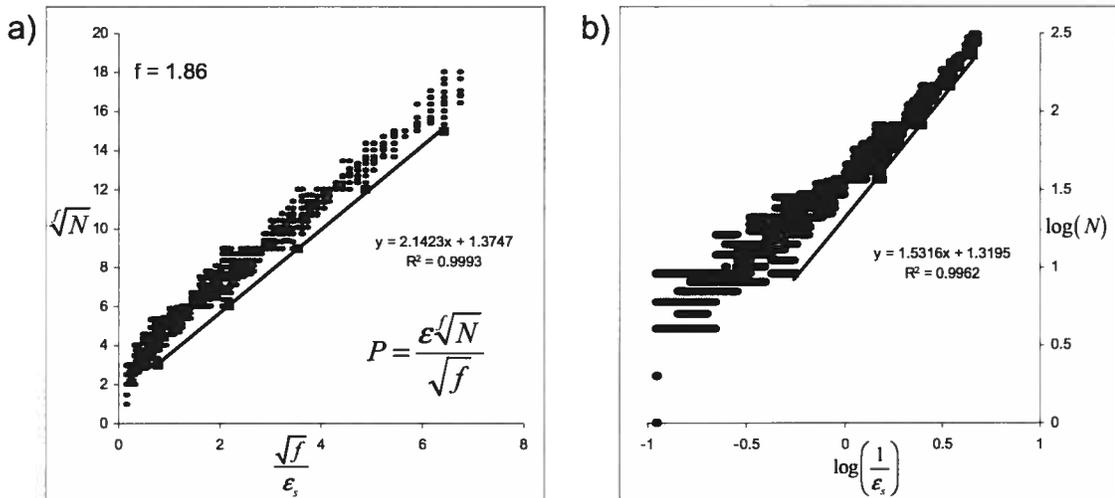


Figure 13. MBCM analysis of Figure 5e: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ε_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a. (■=minima; ●=other points).

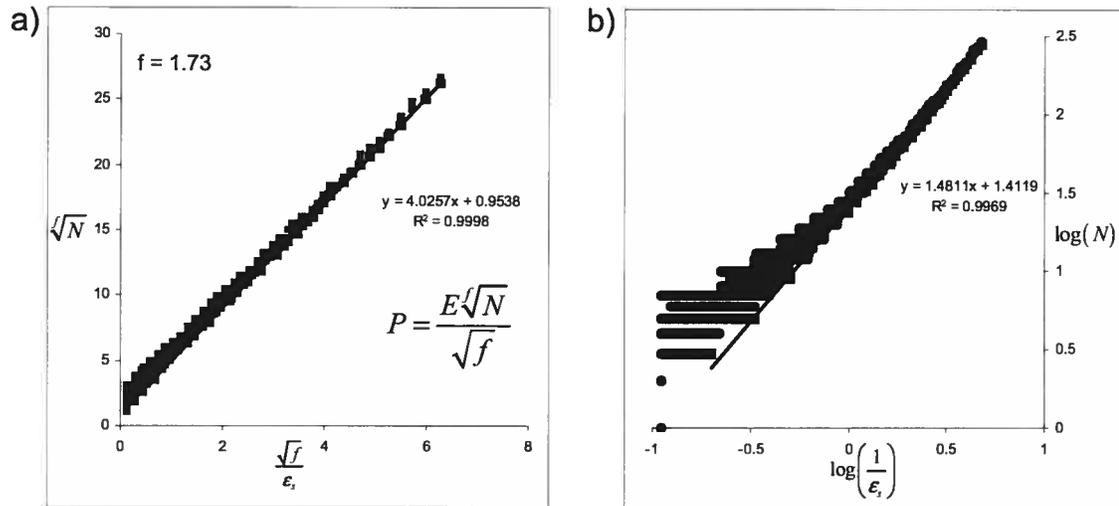


Figure 14. MBCM analysis of Figure 5f: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ε_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a. (■=minima; ●=other points).

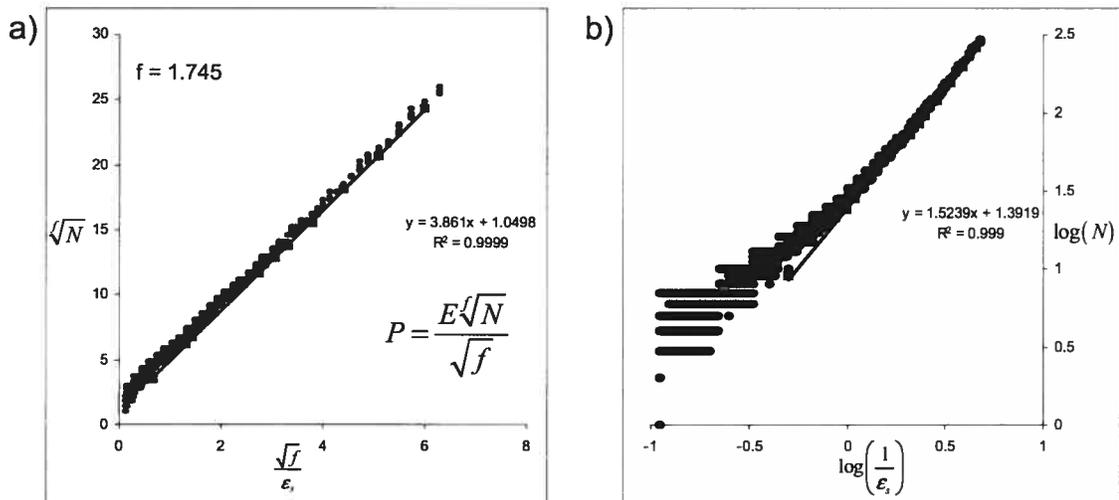


Figure 15. MBCM analysis of Figure 5g: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ϵ_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a. (■=minima; ●=other points).

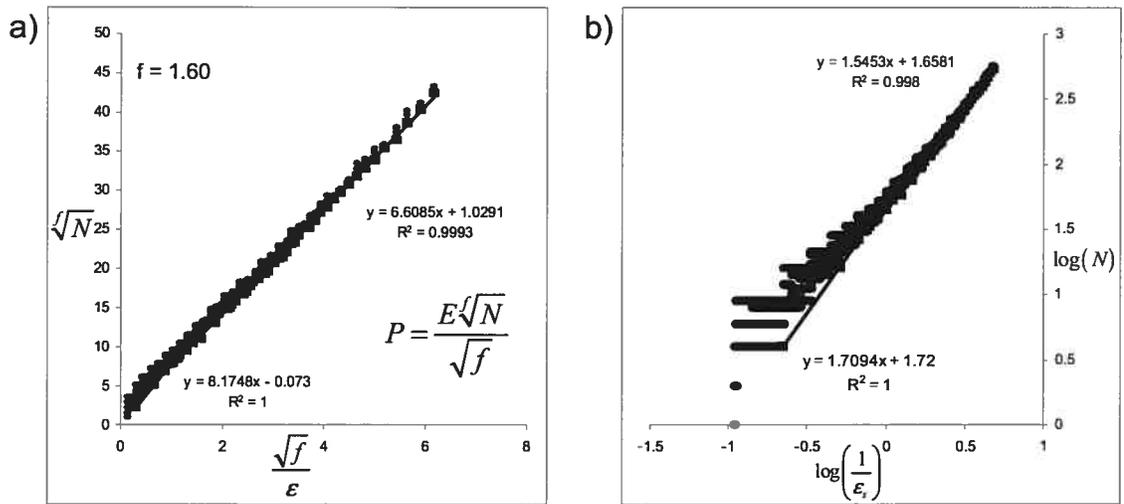


Figure 16. Illustration of ϵ_g meaning for figure patterns.

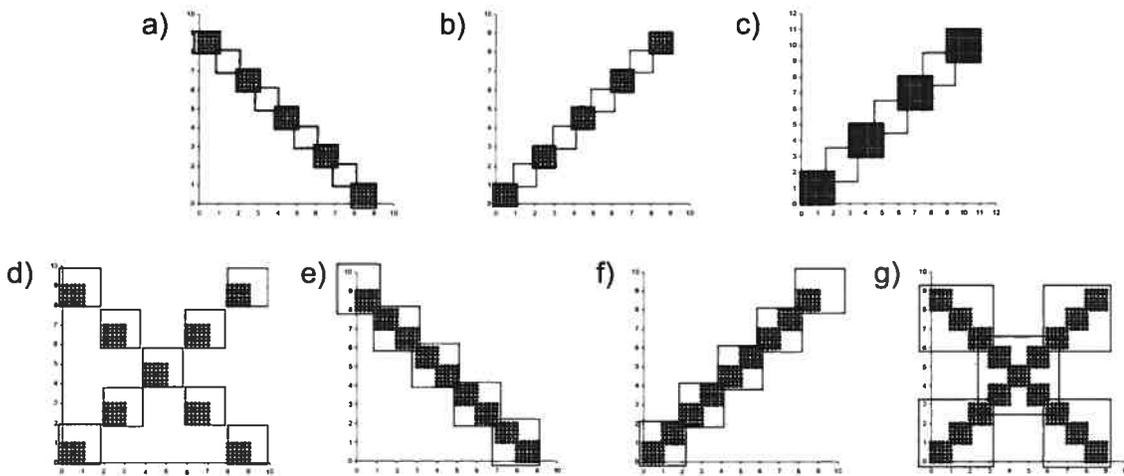


Figure 17. Horizontal straight line composed of points placed horizontally every 0.5 units.

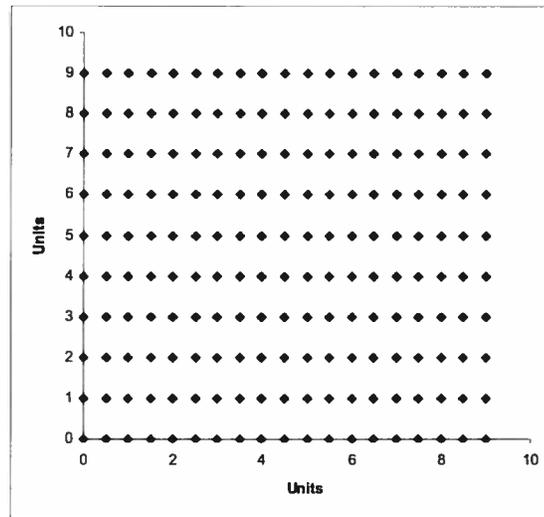


Figure 18. Fractal dimension graph results of Figure 17 with Method B.

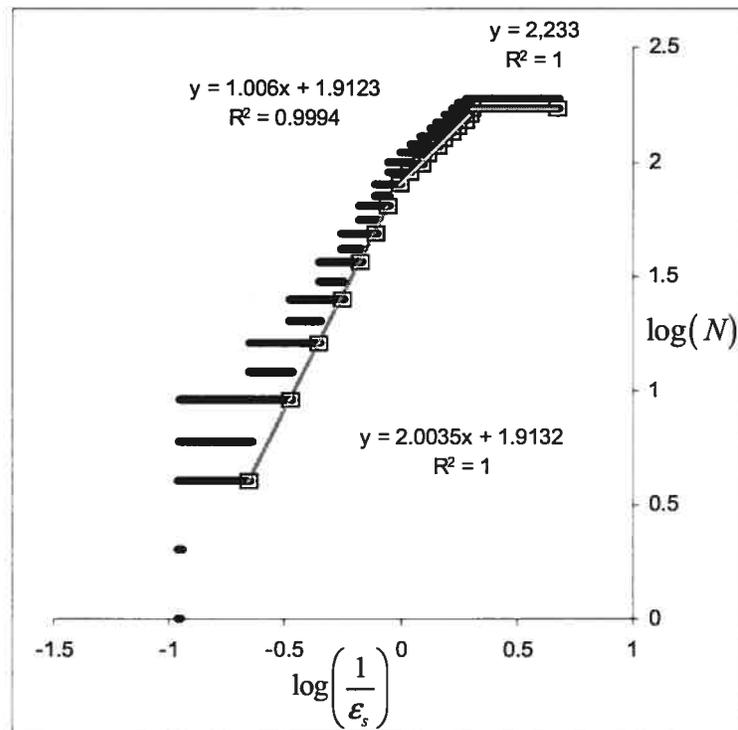


Figure 19. MBCM analysis of Data 1: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ϵ_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a (■=minima; ●=other points) c) Drawing of attraction generated for Data 1 and representation of two typical ϵ_g .

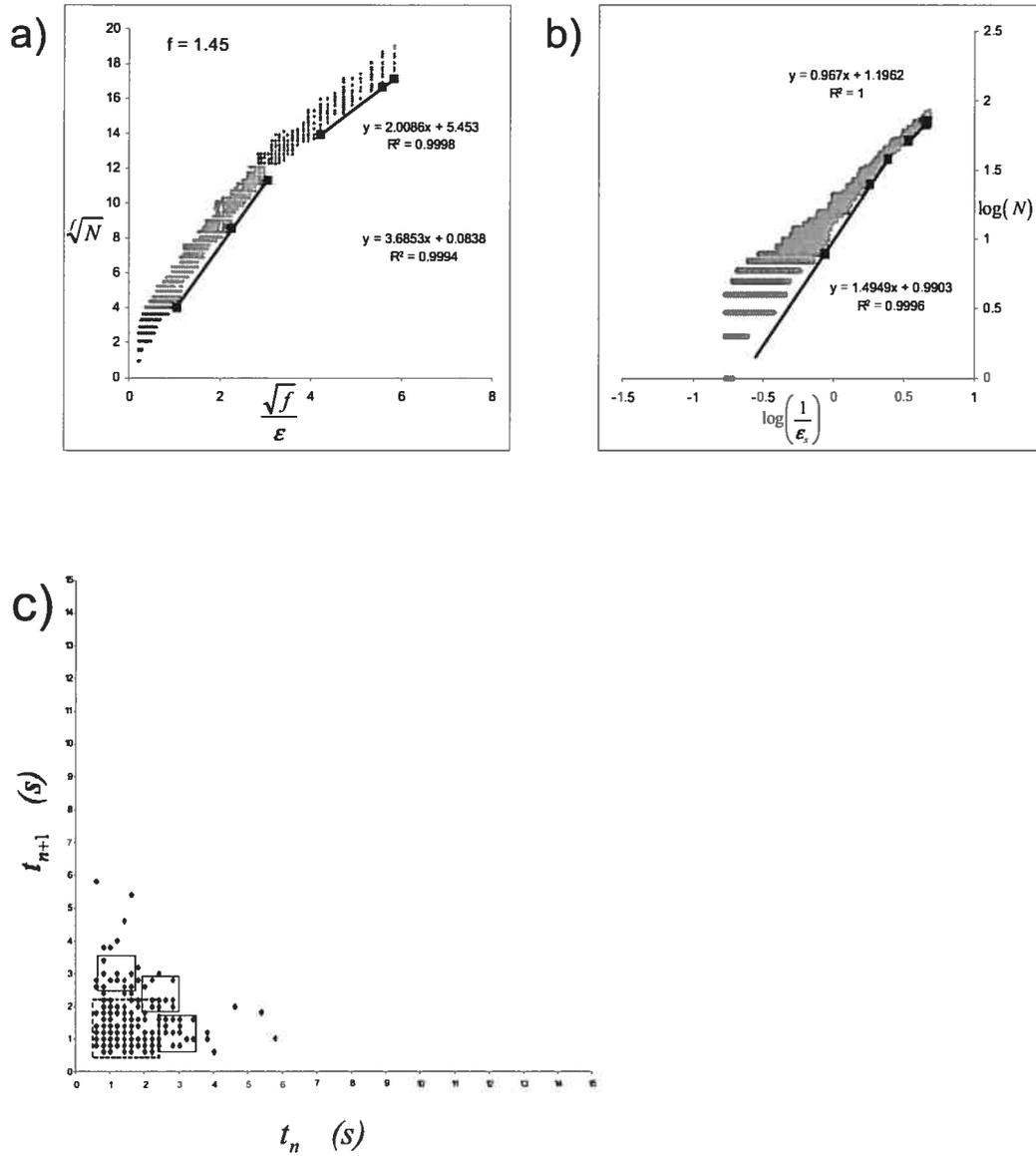
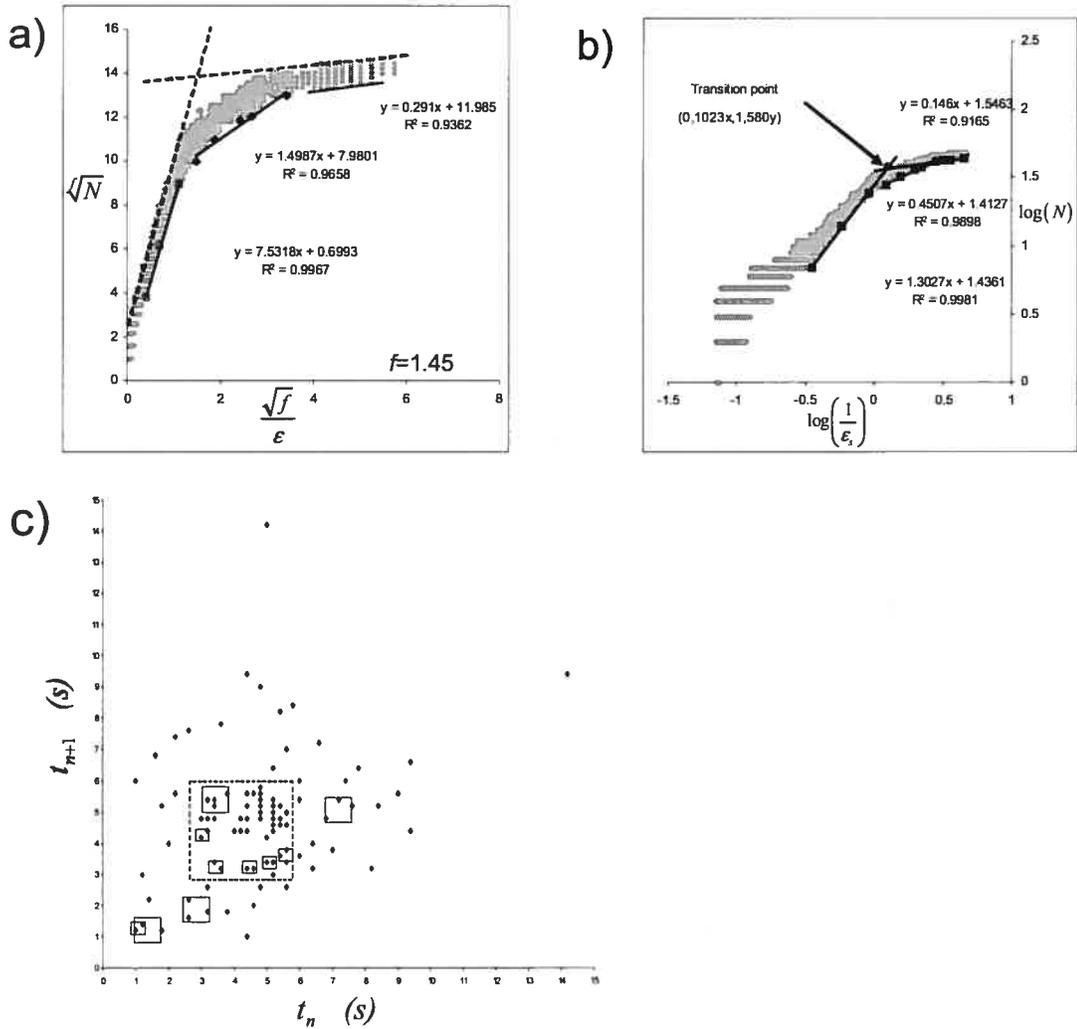


Figure 20. MBCM analysis of date set 2: a) selection of minima by plotting $f\sqrt{N}$ in function of \sqrt{f}/ϵ_s ; b) fractal dimension using the minima selected in step a (■=minima; ●=other points) c) Drawing of attraction generated for data set 2 and representation of three typical ϵ_g .



6 Discussion

En ce début de 21^{ème} siècle, quels sont les outils disponibles pour le formulateur pharmaceutique pour étudier, quantifier et prévoir les écoulements des matériaux pulvérulents? Cette question légitime est facile à poser mais trouve rarement une réponse satisfaisante.

Actuellement, les méthodes ont essentiellement progressées dans le domaine de la caractérisation des poudres. En effet, les progrès technologiques aidant, il est maintenant possible de mesurer la taille particulaire à l'aide de microscopes électroniques, de diffractomètres laser, d'appareil de mesure de temps de vol particulaire, etc. De même, l'étude de la morphologie a vu ses techniques s'affiner passant du facteur de sphéricité à des analyses par transformées de Fourier ou même fractales. En général, le résultat de ces améliorations est une augmentation de la précision d'anciennes méthodes.

Connaître précisément la valeur d'une caractéristique d'une particule d'une poudre, par exemple la dimension fractale du périmètre de son aire projetée, est peu utile pour la détermination de la qualité de l'écoulement de cette poudre. Il s'agit d'une donnée parmi tant d'autres faisant partie d'une problématique complexe qui découle de l'expression d'une multitude de facteurs tels que les surfaces particulières, les forces électrostatiques et de friction, de cohésion et d'adhésion pour ne nommer que ceux-là.

Parmi les techniques dédiées à la quantification et à la prévision du comportement d'écoulement granulaire, on retrouve principalement les méthodes de Carr, d'Hausner ainsi que la technique de Neumann (années soixante), la mesure de l'angle de repos (15^{ème} siècle) les cellules de cisaillement, le débitmètre (années soixante) et les mesures d'avalanches (années nonante).

Les rapports de Carr et d'Hausner sont en réalité deux façons différentes

d'exprimer un rapport des mêmes données de densités libres avant et après tassement des matériaux granulaires. [Équation 36] La technique de Neumann reprend ces mêmes valeurs de densités et les exprime en fonction du temps (nombre de coups)

$$\text{Rapport d'Hausner} = \frac{\rho_{\text{tassée}}}{\rho_{\text{avant tassement}}} = \frac{\frac{m}{V_{\text{tassé}}}}{\frac{m}{V_{\text{avant tassement}}}} = \frac{V_{\text{avant tassement}}}{V_{\text{tassé}}} = \frac{1}{1 - \frac{\text{Indice de Carr}}{100}} \quad \text{Équation 36}$$

Il est vrai qu'une poudre qui présente un rapport de Carr ou d'Hausner élevé est susceptible de présenter un profil d'écoulement difficile. Ces rapports se veulent être le reflet du réarrangement particulaire du lit granulaire. Cependant, dans le cas de poudres composées essentiellement de particules avec un réarrangement particulaire difficile telles que les particules en forme d'aiguille ou bien sphériques, de tels rapports sont faussement faibles ou élevés. [Manuscrit #1]. D'autre part, les résultats numériques de ces expériences doivent être par la suite interprétés qualitativement selon un tableau de correspondance. [voir Chapitre 3] [197]

La mesure de l'angle de repos quant à elle a été décrite dans les années soixante avec entre autres les travaux de Gold [204] et Sumner [205] qui ont démontré le lien fortement erratique sinon inexistant entre la valeur de l'angle de repos et l'écoulement mesuré par débitmètre d'une poudre.

La mesure de cet angle est toujours populaire aujourd'hui, elle est utilisée parfois pour établir un rang ou une comparaison entre différentes poudres. Elle est souvent une donnée qui n'a que très peu sinon pas de rapport avec le phénomène d'écoulement des poudres. [Chapitre 3] [204]

Les cellules de cisaillement, quant à elles, se présentent selon différents montages qui s'appuient tous sur le même principe, en apparence simple, de fonctionnement. [Chapitre 3] L'information quantitative obtenue à partir de ces

expériences est intéressante comme par exemple l'angle de friction interne de la poudre. Ces appareils se rencontrent plus fréquemment dans d'autres domaines tels la géologie des sols et le développement des trémies d'alimentation de masse et en milieu de recherche fondamentale. Les difficultés majeures rencontrées proviennent, entre autres, de la maîtrise de la technique, de la quantité de matière première nécessaire et du temps requis pour la calibration et la mesure qui n'en font pas une technique privilégiée pour le formulateur de l'industrie pharmaceutique.

Que ce soit les méthodes faisant appel aux rapports de densités libres avant et après tassement, les mesures de l'angle de repos ou aux cellules de cisaillement, elles effectuent des mesures statiques (ou quasi statiques) des lits granulaires. On tente alors d'associer un comportement d'écoulement aux valeurs obtenues selon une relation empirique.

D'autre part, le débitmètre et les mesures d'avalanches sont des méthodes qui quantifient directement un comportement d'écoulement. Les valeurs ainsi obtenues sont alors la conséquence de l'expression de la panoplie de facteurs qui régissent les écoulements granulaires. Certaines variables, telle que l'humidité, sont contrôlées pour simuler les conditions environnementales réelles d'utilisation de la poudre.

Le modèle de débitmètre que l'on retrouve généralement chez le formulateur, est le modèle le plus simple, avec les orifices d'écoulement interchangeables de diamètres variés. [267] La qualité de l'écoulement est ensuite associée à un numéro d'ouverture d'orifice. [221] Le principe de fonctionnement de cet appareil permet de le coupler à différents appareillages, telle qu'une balance reliée à un ordinateur, afin d'obtenir d'autres résultats plus exhaustifs sur le comportement dynamique d'écoulement. D'autres l'ont utilisé pour simuler les conditions d'alimentation d'une comprimeuse. [268]

De tels montages perdent vite de leur intérêt pour le formulateur, car ils demandent beaucoup de matière première et, dépendamment de l'étape de

développement du nouveau produit, cette quantité n'est peut-être pas disponible. De plus, le contrôle des paramètres environnementaux est difficile étant donné la nature du montage.

Déterminer l'écoulement d'une poudre à l'aide des avalanches est relativement nouveau. Un appareil est tout de même commercialement disponible, l'Aeroflow[®]. [Figure 37] L'analyse de l'échantillon à l'aide d'une cellule fermée, en plus de permettre le contrôle des paramètres environnementaux, empêche la dispersion dans l'environnement des produits biologiquement actifs. Ces avantages couplés à sa facilité d'utilisation et sa résolution en font un appareil intéressant. Cet appareil mesure le temps entre chacune des avalanches [Manuscrit #1] qui ont lieu à l'intérieur d'un disque rotatif. Ce temps entre chaque avalanche est le reflet de l'expression pondérée de chacun des facteurs paramétriques qui agissent sur l'écoulement des matériaux granulaires tels que le réarrangement particulaire, la transmission des contraintes, les réseaux de forces, les facteurs intrinsèques et extrinsèques sans oublier la ségrégation.

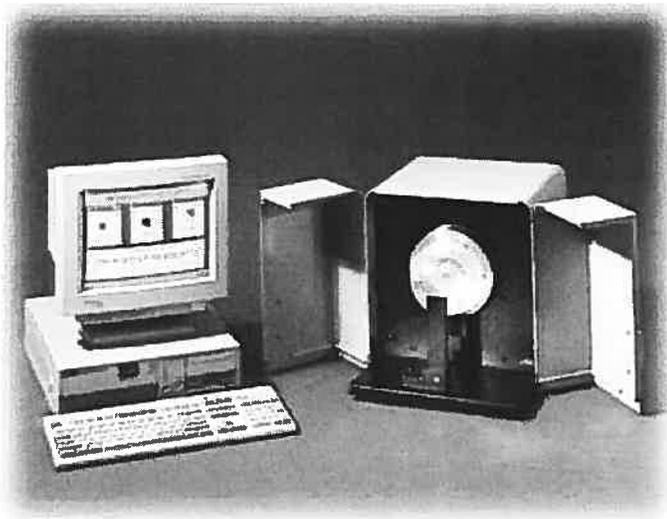


Figure 37. Illustration de l'appareil de mesure Aeroflow[®] (TSI Incorporated, Shoreview, Minnesota).

Le fabricant suggère expressément l'utilisation d'une seule vitesse de

rotation pour effectuer l'analyse et recueillir les données. Les résultats ainsi obtenus sont exprimés selon le temps moyen entre chaque avalanche et sa déviation standard. [232] Les résultats peuvent servir ensuite à construire un histogramme de fréquence relative en fonction du temps entre chaque avalanche. [233] D'autres ont proposé la construction d'un graphique dans l'espace des phases qu'ils ont nommé attracteur étrange. [157, 170, 174, 232] Ce graphique est construit en traçant et reliant les points du n ième temps entre chaque avalanche contre le $(n+1)$ ième temps entre chaque avalanche. L'allure sera plus ou moins dispersée selon les qualités d'écoulement de la poudre. [Figure 38] [157, 170, 174, 232] L'analyse proposée n'est cependant que visuelle et qualitative.

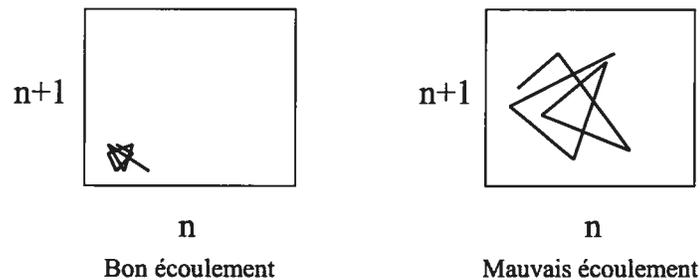


Figure 38. Diagramme de phase et « attracteurs étranges ».

L'originalité des expériences provient de l'approche du problème qui consiste à étudier le comportement d'une poudre à l'aide d'une plage étendue de vitesses de rotation. Ceci a pour effet de soumettre la poudre à une variété de contraintes. Les facteurs régissant le comportement expriment en effet, différemment la complexité de leurs interrelations selon la contrainte appliquée via la vitesse de rotation du disque. Certaines poudres distinctes présentent des résultats quasi identiques à des vitesses de rotation particulières. [Tableau VIII] Mais l'utilisation d'une plage étendue de vitesses permet de distinguer ces différentes poudres qui démontrent alors, sous d'autres contraintes, un comportement distinct.

D'autre part, cette approche a mis en évidence l'existence, en fonction de la plage de vitesses et des poudres étudiées, une relation directe entre l'inverse de la

vitesse de rotation et le temps entre chaque avalanche. Cette réalité nous a permis de définir un nouvel indice de fluidité de l'écoulement, FI , à partir de la déviation standard des temps moyens entre chaque avalanche pour une plage de vitesses données. Cet indice indique l'inertie que présente une poudre au mouvement. Plus il est élevé, plus la poudre nécessite un apport d'énergie pour s'écouler.

Vitesse (1 rotation par)	170s	80 s	70s	50s	40s	30s
Sucrose		2.53			1.57	
Chlorure de sodium						1.63
Lactose 100M	3.64				1.51	1.63
Lactose 200M				3.15		
Lactose 325M			2.43			1.60
Billes de verre 3mm	3.62	2.49	2.44			1.62
Cellulose microcristalline PH-103				3.19		

Tableau VIII. Exemples de temps entre chaque avalanche quasi identique à des vitesses données pour des produits différents. [Manuscrit 1].

Cet indice de fluidité de l'écoulement, FI , a été comparé avec les valeurs correspondantes de l'indice de Carr pour des poudres données. Une relation directe existe pour les poudres de lactose, le sucrose ainsi que le chlorure de sodium. Elles ont en commun une morphologie [Figure 39] régulière de type vaguement cuboïde. Ceci leur permet de se réarranger facilement.

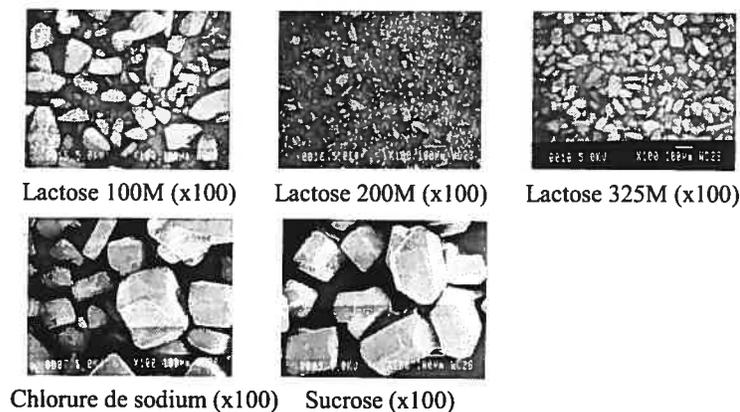


Figure 39. Image de microscopie électronique de différentes poudres étudiées.

Ce nouvel indice démontre son utilité en surmontant les faiblesses de l'indice de Carr dans les cas de poudres à réarrangement difficile ou inefficace comme par

exemple les particules sphériques, offrant une dispersion granulométrique étroite ou encore les particules de forme aciculaire. [Figure 40] Il faut rappeler que l'indice de Carr est le reflet des réarrangements particulaires et dans ces cas, l'indice de Carr calculé est évalué de façon erronée car le réarrangement particulaire n'est pas efficace ou n'a pas eu lieu. La relation entre l'indice de Carr et l'indice de fluidité de l'écoulement n'est donc pas présente pour les poudres possédant ces caractéristiques. Le cas des sphères de taille identique est différent, la conformation adoptée est naturellement efficace et se traduit par un indice de Carr faussement faible. L'indice de fluidité de l'écoulement est supérieur car il est une mesure dynamique de la globalité des phénomènes agissant sur le comportement de l'écoulement, et ne dépend pas d'un seul facteur tel l'indice de Carr.

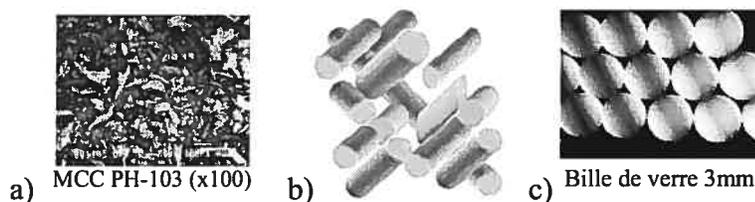


Figure 40. a) Image obtenue au microscope électronique pour la cellulose microcristalline. b) Représentation schématique de l'enchevêtrement des particules aciculaires. c) Conformation efficace des billes de verre.

L'utilisation de plusieurs vitesses, a permis de définir un autre indice, l'indice de cohésion, CI . Celui-ci se base les temps moyens entre chaque avalanche. Plus cet indice est élevé, plus le comportement de la poudre sera erratique avec des avalanches de masse imprévisibles. Pour un formulateur, il est le signe d'un problème potentiel de régularité d'écoulement qui pourrait occasionner une variation de poids (donc de principe actif) des comprimés. Il n'y a pas de lien direct entre cet indice et celui de la fluidité de l'écoulement, FI . [Manuscrit 1]

Il est entendu que ces indices, FI et CI , n'ont de signification comparative que si elles sont déterminées selon la même plage de vitesses de rotation. Néanmoins,

elles ne dépendent pas du manipulateur, car des expériences conduites ultérieurement sur les mêmes produits, ont donné les mêmes valeurs [résultats non publiés]. De plus, ces expériences ont démontré la précision de la méthode qui permet entre autres, de distinguer des mélanges binaires de différentes concentrations.

On le constate, en ce qui a trait aux méthodes d'analyse et de quantification de l'écoulement granulaire, le formulateur ne dispose que de très peu d'outils. L'ouverture créée par l'analyse du comportement des avalanches semble prometteuse. D'autres travaux semblent cependant nécessaires pour établir son usage généralisé.

L'expression des résultats selon le mode des « attracteurs étranges » a suscité un intérêt. Était-il possible d'extraire de l'information quantitative de ce type de graphiques? La question fut abordée en considérant l'aspect fractal du graphique. Ce type analyse est bien maîtrisé au sein de notre laboratoire [262, 265, 266, 269, 270] et particulièrement la technique du « box-counting modifié » qui se prête bien à l'analyse d'image.

La technique du box-counting modifié a en effet été développée dans le laboratoire du professeur Cartilier [262, 265, 266, 270]. L'avantage qu'elle présente par rapport à la méthode du box-counting traditionnel provient de la standardisation de certains paramètres. La méthode traditionnelle n'a en général pas trop de problèmes dans l'analyse et la quantification de la dimension fractale d'objets déterministes. Les difficultés et les imprécisions [251] surviennent lors d'analyse d'objets naturels ou trop irréguliers. Les principaux paramètres touchés par cette standardisation sont la détermination objective du point de départ de la grille [Figure 41] [Manuscrit 2], la progression arithmétique de la dimension ε du côté des « tuiles » utilisées ainsi que le retrait de la redondance de certaines données (phénomène d'escalier).

Cette standardisation a entre autres permis l'introduction et l'application de

cette méthode dans le domaine biomédical, plus exactement, dans l'étude de la vascularisation. Les vaisseaux sanguins tentent d'irriguer dans la mesure du possible chaque cellule de l'organisme. Ils présentent des caractéristiques fractales car ils occupent une surface infinie dans un volume fini. [251] Ceci répond d'ailleurs à l'une des définitions des fractales proposée par Mandelbrot. [165]

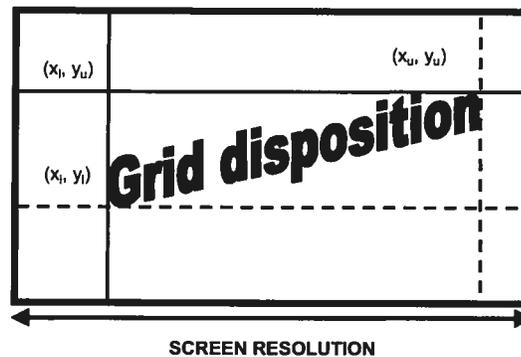


Figure 41. Détermination de la grille d'analyse [Manuscrit 2].

L'estimation de la dimension fractale de la vascularisation de la rétine humaine ainsi que de l'embryon de poulet a été effectuée avec succès par la méthode du box-counting modifié sur des images digitalisées de ces objets. Dans le cas des vaisseaux rétiniens humains, l'analyse s'est révélée plus efficace pour le suivi d'une progression pathologique que dans la comparaison inter individus. Cette faiblesse dans la comparaison inter-individu s'explique par le fait que la dimension fractale n'est pas une valeur absolue étant donné les problèmes rencontrés entre autres au niveau des conditions de capture et de traitement de l'image.

L'étude effectuée sur les embryons de poulet a démontré une augmentation de la complexité des réseaux vasculaires en fonction du temps d'incubation jusqu'à une dimension $D_f=1,70$ obtenue au quatrième jour d'incubation. [269]

Nous avons réalisé certaines expériences de simulation informatique concernant un modèle mathématique itératif non linéaire qui simule la croissance vasculaire. [Manuscrit 2] Le but de ces expériences est de répondre à de nouvelles

questions, à savoir si la dimension fractale D_f estimée a un lien avec la longueur des vaisseaux sanguins, la surface de vascularisation et le rapport vaisseaux sanguins/surface de la région de vascularisation. Ces travaux originaux permettent de mieux comprendre les relations qui existent entre les concepts de densité et de dimension fractale.

La longueur totale des vaisseaux sanguins S_i est égale à N lorsque $\varepsilon = 1$. En effet, à cette occasion, la tuile représente l'unité, soit un pixel de l'image. Les vaisseaux sanguins équivalent à un pixel de large par x pixels de long. Par conséquent, le nombre de tuiles, N , qui recouvre l'objet lorsque $\varepsilon = 1$ est l'équivalent de la longueur totale des vaisseaux sanguins. De la même manière pour déterminer la surface d'irrigation total, S_i , il suffit de déterminer la valeur ε de la tuile ($N = 1$) qui recouvre la totalité de l'objet. Il est simple ensuite de calculer l'aire de cette tuile. [Équation 37]

$$S_i = \varepsilon_{N=1}^2 \quad \text{Équation 37}$$

La densité vasculaire, D_v , est déterminée en calculant le rapport $\frac{S_i}{S_i}$. Ce rapport varie de 3 à 4% selon l'itération [Tableau IX]. Cette valeur se compare avec les valeurs biologiques du corps humain qui estime à 5% le volume occupé par les vaisseaux sanguin. [251]

Le rapport D_v , dans la simulation, a tendance à diminuer en deçà de la valeur biologique avec l'augmentation des itérations. En effet, afin d'assurer une pression adéquate dans chaque capillaire, ces derniers doivent être alimentés par des vaisseaux de plus gros calibre, par exemple les artérioles. Ces artérioles occupent un plus grand volume par unité de longueur. Ce besoin d'assurer une pression constante implique la croissance du calibre des vaisseaux en amont à mesure que le volume à irriguer augmente en aval. Le modèle mathématique de croissance vasculaire utilisé ne fait

que déterminer les trajets les plus efficaces qui rencontrent les exigences de proximité vaisseaux-cellules pour assurer l'irrigation sans tenir compte du maintien d'une pression constante. Il n'est donc pas surprenant de rencontrer cette décroissance du rapport D_v , dans nos résultats alors qu'il aurait dû présenter à notre avis une invariabilité avec la progression des itérations.

It	St	Si	D_v	d_B	r^2
2	2116	93	0.044	1.12	0.99
3	2916	128	0.044	1.16	0.99
4	10000	316	0.032	1.18	0.99
5	11236	381	0.034	1.21	0.99
6	22201	670	0.030	1.25	0.98
7	24649	780	0.032	1.26	0.98
8	39204	1153	0.029	1.27	0.98

Tableau IX. Résultats de divers paramètres en fonction du nombre d'itérations.
[Manuscrit 2].

Les résultats de l'évolution de la dimension fractale, D_f , estimée selon la méthode du box-counting modifié en fonction du nombre d'itérations démontrent une progression de la croissance fractale et sont représentés dans le graphique de la figure 42.

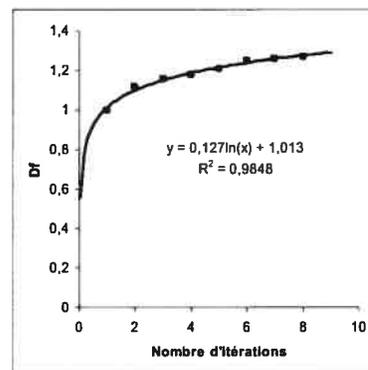


Figure 42. Évolution de la dimension fractale, D_f , en fonction du nombre d'itérations d'une structure générée selon la loi de croissance vasculaire théorique du modèle étudié.

À partir de l'équation de la régression obtenue du graphique de D_f en fonction du nombre d'itérations, il serait intéressant d'extrapoler le nombre d'itérations nécessaires pour mesurer une dimension fractale similaire aux observations biologiques. Par contre, le modèle étudié dans sa forme actuelle ne tient pas compte de la pression nécessaire pour maintenir une irrigation suffisante; ceci engendrerait vraisemblablement une augmentation du calibre de certains vaisseaux à mesure que la surface d'irrigation augmente. Cette grosseur de vaisseaux est un facteur qui influence les valeurs estimées de D_f , et par conséquent, les valeurs extrapolées ne sont qu'une approximation de la juste situation.

Toujours est-il que le comportement de la densité vasculaire, D_v , et de la dimension fractale, D_f , ne sont pas identiques. La première valeur semble plutôt indiquer la quantité des vaisseaux alors que la dimension fractale représente plus une mesure de la distribution des vaisseaux de la surface vascularisée. Ce concept peut être raisonnablement étendu à toute distribution structurelle au sein d'un espace de dimension n .

Fort de cet outil, le box-counting modifié, nous avons donc analysé les graphiques digitalisés des « attracteurs étranges » des résultats d'avalanches de poudres obtenus à une vitesse donnée pour chacun des produits étudiés [Manuscrit 3]. Les résultats de l'analyse se sont cependant révélés plus complexes à analyser que prévu. Étant donné que les nuages de points sont le résultat d'un phénomène non déterministe, les courbes de l'analyse fractale présentent une allure multifractale plus ou moins prononcée. En effet, au lieu de révéler une seule pente, donc une seule dimension fractale, les graphiques obtenus dévoilent plusieurs pentes, soit un comportement multifractal typique. Ce comportement multifractal de la courbe provient de la progression de l'échelle de résolution. La plage de tailles de boîtes de côté ε utilisée, enjambe le seuil de détection d'au moins deux structures différentes. Les grandes boîtes discernent les caractéristiques structurales de l'objet, la

macrostructure, alors que les boîtes de dimensions plus petites permettent de discriminer les subtilités, soit la microstructure. [Figure 43] [169] Estimer correctement la dimension fractale, D_f , des deux structures pose des problèmes. Il existe une zone de transition plus ou moins étendue qui occulte la frontière entre les dimensions des structures respectives.

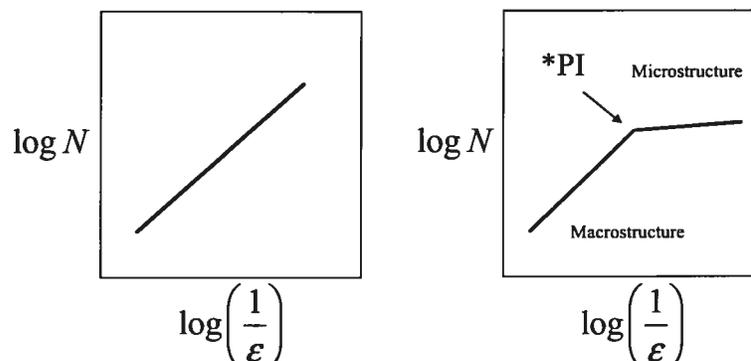


Figure 43. Le schéma de gauche représente le résultat typique d'une courbe fractale alors que celui de droite est un schéma représentant un profil multifractal.

L'hypothèse première est que le début et la fin de la courbe sont des régions où les pentes représentent le mieux la dimension fractale de la structure mesurée, l'endroit le moins influencé par les éléments de l'autre structure voisine. Donc, en partant de chaque extrémité de la courbe et en utilisant le nombre de points nécessaire pour obtenir la meilleure régression linéaire à partir de chacune des extrémités, il est possible d'estimer adéquatement la valeur de la D_f de chacune des régions. La deuxième hypothèse émise, stipule que les deux droites résultantes extrapolées se croisent en un point donné. De part et d'autre de cette intersection se trouvent les valeurs donnant respectivement les dimensions de la macrostructure et de la microstructure. La valeur correspondante de ce point sur l'axe des x ($\log \frac{1}{\epsilon}$) pour la courbe fractale est appelé le point d'inflexion, PI .

Ces propositions ont été vérifiées sur les résultats d'analyse fractale des graphiques d'« attracteurs étranges » provenant des neuf matériaux granulaires et

obtenus pour une vitesse de rotation donnée. Les valeurs des D_f mesurées pour chacune des régions des courbes des poudres étudiées n'ont révélées aucun lien concluant avec la qualité de leur écoulement. Par contre, la détermination des PI s'est révélée beaucoup plus intéressante en démontrant un lien avec la qualité d'écoulement de la poudre. D'ailleurs, la comparaison des valeurs du PI avec les valeurs respectives de l'indice de fluidité de l'écoulement FI a été convaincante. [Manuscrit 3] Deux produits ont cependant présenté des résultats non probants sans doute à cause de la difficulté d'établir précisément leur point d'inflexion, PI .

Dans le but d'augmenter la résolution de la technique du box-counting modifié pour affiner notre analyse, cette méthode a été transformée en partie de sorte qu'au lieu de détecter des pixels, elle utilise des coordonnées (x, y) faisant office de pixels et des intervalles conditionnels au lieu de tuiles. Cette façon de procéder permet de passer une étape, celle de la digitalisation de l'image [Manuscrit 4].

Ce qui suit est présenté à titre informatif afin que le lecteur comprenne le cheminement de pensées qui a mené aux travaux décrit dans le manuscrit 4.

Cette transformation a également rendu possible la détermination du nombre total de coordonnées (N_t) composant l'image mathématique. Il est ensuite aisé de déterminer le rapport du nombre de boîtes trouvées (N) de dimension (ε) sur ce nombre total N_t : $\frac{N}{N_t}$. Ce rapport aura naturellement la valeur unitaire si les points sont suffisamment dispersés les uns des autres pour être individualisés.

Les données des rapports $\frac{N}{N_t}$ en fonction de $\log\left(\frac{1}{\varepsilon}\right)$ ont été portées sur le même graphique que celui de la courbe fractale. Nous avons donc posé l'hypothèse suivante : lorsque le rapport $\frac{N}{N_t} = 0,5$ (identifié comme E_{50}), alors la valeur

correspondante du $\log\left(\frac{1}{\varepsilon}\right)$, rapportée sur la courbe fractale correspond au PI.

[Figure 44]

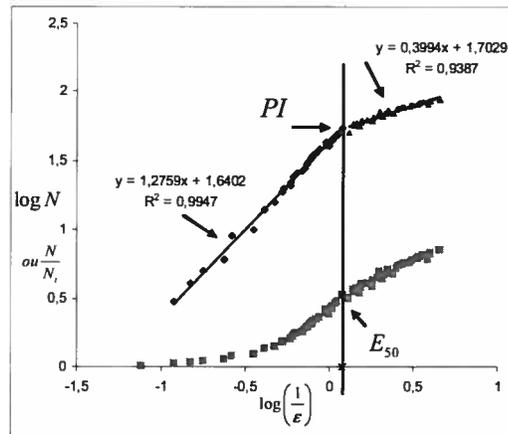


Figure 44. Exemple de détermination du PI à l'aide du E_{50} dans le cas du lactose 100 mesh avec une rotation par 240 secondes.

Les cas où la valeur du rapport $\frac{N}{N_t}$ n'atteint pas le E_{50} sont typiques d'une courbe monofractale. [Figure 45]

Une des faiblesses de la méthode est que plusieurs coordonnées peuvent partager les mêmes valeurs. Ceci a pour conséquence de faire glisser faussement la valeur du E_{50} vers la droite.

S'il y a deux dimensions fractales et que la distinction n'est pas claire sur le graphique, c'est qu'il doit y avoir une zone de transition (Z_t) sur le dit graphique. Si nous excluons du calcul des pentes les points de la zone de transition, nous devrions retrouver deux régions plus définies avec lesquelles il sera possible de déterminer plus précisément la valeur des dimensions structurale et texturale.

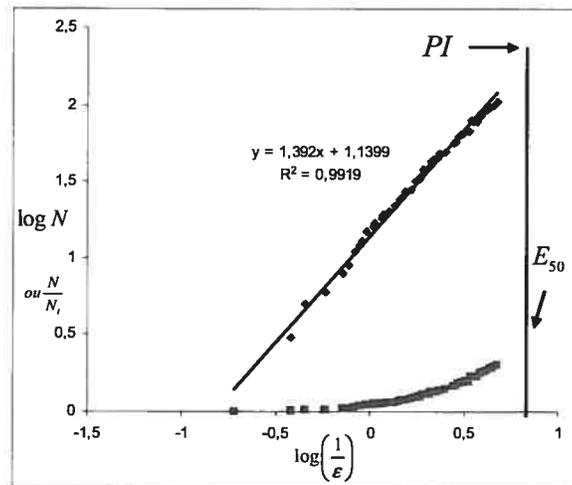


Figure 45. Exemple de courbe monofractale dans le cas du lactose 100 mesh avec une rotation par 25 secondes.

Lors de la détermination de la zone de transition, nous avons constaté qu'elle contenait des soubresauts dans la valeur du nombre de boîtes comptées N . Certaines boîtes présentent un nombre N plus petit que pour la taille de boîte précédente. C'est-à-dire que $N_{i+1} < N_i$ où $i = (1, 2, 3, \dots, n)$. Afin de les départager, nous avons appliqué la règle suivante : $N_{i+1}^2 - N_i^2 > 0$ en partant de la valeur N trouvée pour la plus grande boîte ε . [Figure 46]

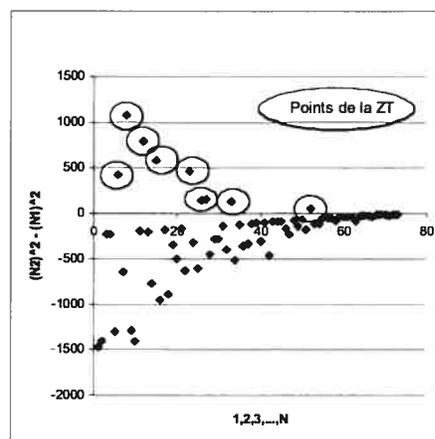


Figure 46. Identification des points constituant la zone de transition Z_t dans le cas du lactose 100 mesh avec 1 rotation par 200 secondes ($n=1$ à 73).

Les points qui correspondent à cette condition sont inclus dans la zone de transition, Zt . Cette zone est bornée par les valeurs minimum, Zt_{\min} , et maximum, Zt_{\max} . Il suffit alors de tracer sur le graphique de $\log N$ en fonction du $\log\left(\frac{1}{\varepsilon}\right)$, les régressions de telle sorte que la dimension structurale (Df_s) soit déterminé sur les points $<Zt_{\min}$ et que la dimension texturale le soit avec les points $>Zt_{\max}$. [Figure 47]

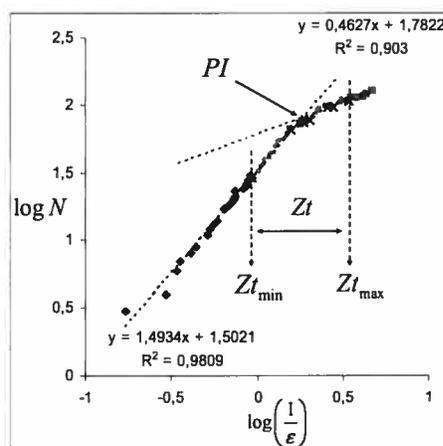


Figure 47. Exemple de la zone de transition Zt dans le cas du lactose 100 mesh avec 1 rotation par 200 secondes.

Le PI représente toujours l'intersection des 2 régressions linéaires. Si la valeur du PI se retrouve entre les bornes minimum et maximum de la zone de transition, nous sommes en présence de deux dimensions fractales; dans les cas contraires, il n'y en a qu'une seule. Si le PI dans ces cas particuliers est $<Zt_{\min}$, la valeur de la dimension texturale doit être utilisée pour estimer la valeur de la dimension fractale [Figure 48],

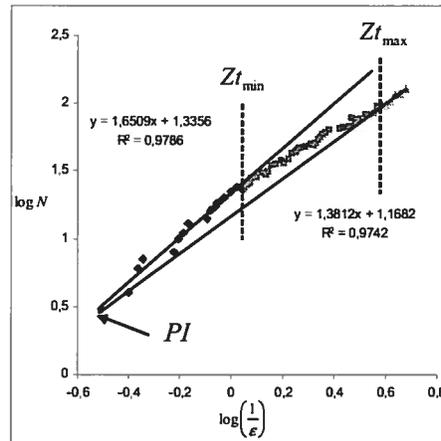


Figure 48. Exemple où $PI < Zt_{\min}$ (cas du lactose 100 mesh avec 70 secondes par rotation).

Lorsque le PI est $> Zt_{\max}$, la valeur de la dimension structurale représente la valeur la plus exacte de la dimension fractale.[Figure 49]

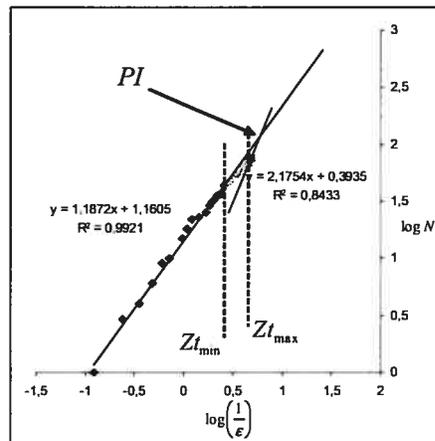


Figure 49. Exemple où $PI > Zt_{\max}$ (cas du chlorure de sodium avec 120 secondes par rotation).

Les courbes fractales et multifractales présentent souvent des points qui semblent se détacher de l'ensemble de la courbe. [Figure 50] Ces points sont identifiés comme des minima locaux. Ils représentent la taille des tuiles qui ont réussi à contenir le plus efficacement, en nombre de tuiles N , l'objet de l'analyse. Ces

minima locaux, ε_u , sont obtenus lorsque ε est une fraction spécifique de la taille de l'objet.

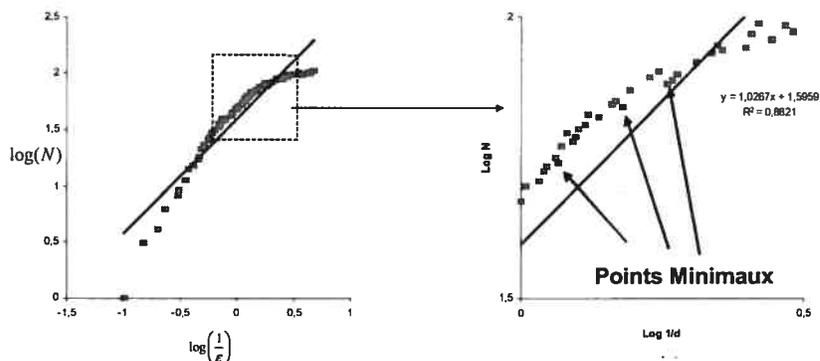


Figure 50. Courbe multifractale agrandie pour démontrer l'existence de minima locaux.

Si on se réfère à la méthode du box-counting modifié, la disposition de la grille s'appuie sur un point de départ fixé objectivement. Cette méthode est amplement décrite dans le manuscrit #2. [Figure 41] La figure 51 représente cette grille pour des tuiles de dimension ε avec comme point de départ, le point d'origine. Malgré le fait que les quatre objets sont tous individuellement de dimension inférieure à celle d'une tuile, nous comptons sept tuiles ($N=7$).

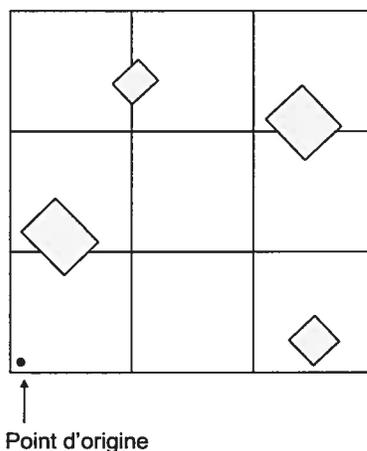


Figure 51. Disposition de la grille selon les critères de la méthode du box-counting modifié.

Dans la figure suivante [Figure 52], la disposition de la grille a été choisie de façon telle que sa position permet d'être efficace dans la discrimination des objets alors la valeur calculée de N est de quatre.

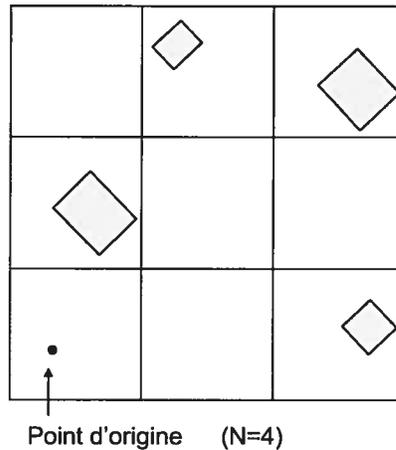


Figure 52. Disposition de la grille selon les critères de l'efficacité de discrimination des objets.

Dès lors, les concepts suivants ont été posés: le minimum de pavés de dimension nécessaires pour recouvrir la surface représente l'efficacité et le maximum de pavés trouvés pour cette même dimension de pavé, l'inefficacité de recouvrement.

Pour déterminer les nombres minimum et maximum de tuiles de dimension ε qui recouvrent un objet, la méthode mathématique du box-counting modifié (par opposition à l'analyse d'image) identifiée comme méthode A, doit être modifiée. La forme modifiée de la méthode A sera appelée méthode B.

Les modifications apportées à la méthode B permettent de déplacer la grille d'analyse de sorte que le minimum et maximum de tuiles de dimension donnée nécessaires pour recouvrir la surface soient déterminés. La technique de détermination du point d'origine de la grille telle que décrite dans le manuscrit 2 est maintenue. Alors que la méthode A stipule que le point d'origine doit toujours être le point de départ de toutes les grilles, il en est autrement dans le cas de la méthode B. Cette dernière ne considère pas le point d'origine comme le point de départ exclusif

de chaque grille. Ce point d'origine doit cependant être compris dans les limites du périmètre de la première tuile de la grille.

Dans ces conditions, pour une tuile de dimension ε , le nombre de différentes possibilités de positions de départ est égale à $\left(\frac{\varepsilon}{\text{incrément}}\right)^2$ où l'incrément représente la valeur ε de la plus petite tuile utilisée pour analyser l'objet. Finalement, pour toutes ces possibilités, le dénombrement des tuiles nécessaires pour recouvrir l'objet doit être effectué.

Dans le même élan, il est possible, à plus d'une occasion, que la distance de discrimination entre deux éléments de l'objet ne soit pas la valeur de la dimension ε du côté de la tuile. Elle serait en réalité plus grande que cette valeur et en fait contenue entre la valeur du côté de la tuile, ε , et la valeur de son hypoténuse, $\varepsilon\sqrt{2}$. [Figure 53] En d'autres termes, pour deux points isolés et éloignés l'un de l'autre d'une distance projetée selon l'axe des x (ou y), égale à ε , la dimension de la tuile peut en fait être éloignée jusqu'à une distance de $\varepsilon\sqrt{2}$ sans pour autant faire de différence lors de la mesure du côté de la tuile.

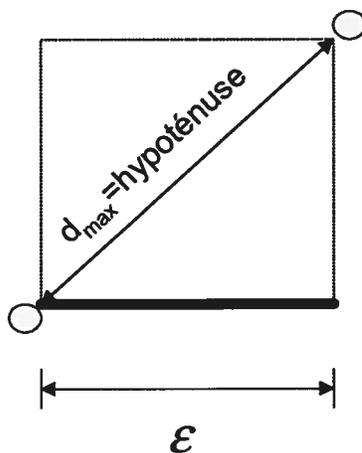


Figure 53. Illustration de la discrimination maximale d'un carré de dimension de côté ε .

Par ailleurs, la valeur N du nombre de tuiles trouvées est en fait une surface, dont son côté mesure \sqrt{N} . [Figure 54]

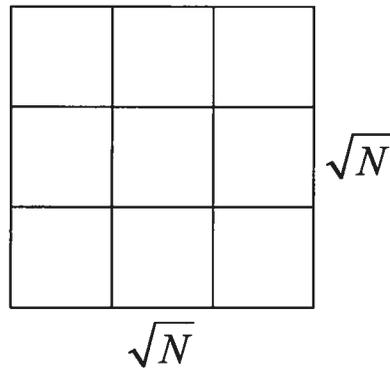


Figure 54. Schéma de la relation du nombre de tuiles avec une surface carrée de côté \sqrt{N} .

Il est donc logique de poser que

$$N \propto \sqrt{2}\sqrt{N} \quad \text{Équation 38}$$

et comme l'équation de proportionnalité entre N et ε est

$$N \propto \frac{1}{\varepsilon} \quad \text{Équation 39}$$

le fait de remplacer la valeur de N de l'équation 39 par celle de l'équation 38 donne la proportionnalité suivante :

$$\sqrt{2}\sqrt{N} \propto \frac{1}{\varepsilon} \quad \text{Équation 40}$$

ou encore

$$\sqrt{N} \propto \frac{1}{\varepsilon\sqrt{2}} \quad \text{Équation 41}$$

Donc, par extension de l'équation 41, le côté de la surface est proportionnel à l'hypoténuse d'une des tuiles équidimensionnelles qui la composent.

L'équation 41 s'applique dans le cas d'objets dont la disposition des éléments donne un carré comme surface. Il est fort probable que l'objet analysé soit ou même possède des sous-structures non disposées selon une surface carrée. Étant donné la méthode utilisée pour déterminer les frontières de l'objet, ces dernières délimiteront une forme qui est rectangulaire (le carré n'est qu'une forme particulière de rectangle).

Donc, le calcul de l'hypoténuse de la surface rectangulaire N de côté $\sqrt[3]{N}$ et $\frac{\sqrt[3]{N}}{a}$ donne

$$N \propto \sqrt{\left(\sqrt[3]{N}\right)^2 + \left(\frac{\sqrt[3]{N}}{a}\right)^2} \quad \text{Équation 42}$$

$$N \propto \sqrt{\frac{\left(a\sqrt[3]{N}\right)^2 + \left(\sqrt[3]{N}\right)^2}{a^2}} \quad \text{Équation 43}$$

$$N \propto \sqrt{\sqrt[3]{N}^2 \frac{(a^2 + 1)}{a^2}} \quad \text{Équation 44}$$

$$N \propto \sqrt[3]{N} \sqrt{\frac{(a^2 + 1)}{a^2}} \quad \text{Équation 45}$$

En posant que :

$$f = x = \frac{(a^2 + 1)}{a^2} \quad \text{Équation 46}$$

l'équation 45 prend la forme suivante :

$$N \propto \sqrt{f} \sqrt[3]{N} \quad \text{Équation 47}$$

En combinant l'équation de proportionnalité de l'équation 39 avec l'équation 47 nous obtenons l'équation suivante :

$$\sqrt{f} \sqrt[3]{N} \propto \frac{1}{\varepsilon} \quad \text{Équation 48}$$

$$\sqrt{f} \sqrt[3]{N} \propto \frac{1}{\varepsilon} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{f}} \quad \text{Équation 49}$$

$$\sqrt[3]{N} \propto \frac{1}{f} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon} \quad \text{Équation 50}$$

$$\sqrt[3]{N} = k \cdot \frac{1}{f} \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon} \pm c \quad \text{Équation 51}$$

$$\sqrt[3]{N} = P \cdot \frac{\sqrt{f}}{\varepsilon} \pm c \quad \text{Équation 52}$$

où $P = k \cdot \frac{1}{f}$.

Un graphique de $\sqrt[3]{N}$ en fonction de $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ est ensuite tracé selon l'équation 52, où P représente la pente, ε la dimension du côté de la tuile, N le nombre de tuiles et c une constante. La variable f varie entre 1 et 2 inclusivement et sa valeur est déterminée de façon à obtenir la meilleure valeur de R^2 pour la régression linéaire qui s'applique sur les minima de la courbe. L'application ainsi que l'analyse des résultats sont amplement décrites dans le manuscrit 4.

Il faut noter que les résultats sur des images caractéristiques et contrôlées ont permis d'illustrer la correspondance des diverses variables. D'ailleurs, P a pu être associée à la taille de la tuile ε_g du générateur de la structure. [Équation 53]

$$P = \sqrt[3]{2\varepsilon_g^2} \quad \text{Équation 53}$$

Il a été observé aussi que les points maxima de la courbe du graphique $\sqrt[3]{N}$ en fonction de $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ sont généralement parallèles à la régression linéaire déterminée à partir des points minima de cette même courbe. Dans le cas d'objet monofractal, ces deux droites sont parallèles. [Figure 55]

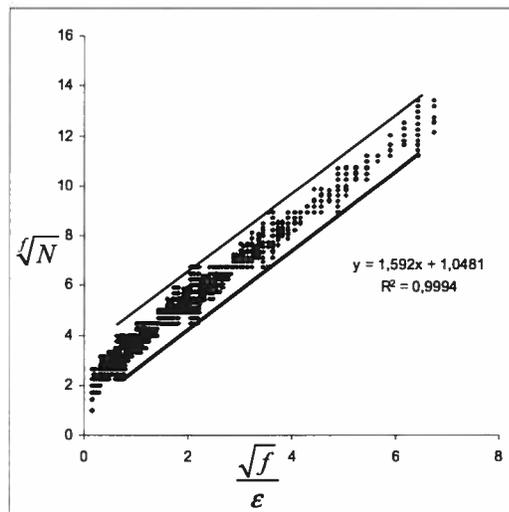


Figure 55. Graphique $\sqrt[3]{N}$ en fonction de $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ illustrant le parallélisme des droites des minima et maxima dans le cas d'un objet d'aspect monofractal.

Dans le cas d'objets multifractals, [Figure 56] ce parallélisme est toujours présent et les points maxima présentent un meilleur alignement que les points minima. En effet, le fait de représenter une couverture grossière de l'objet, soustrait en grande partie les maxima à l'influence des autres sous-structures. Une cassure

plus ou moins nette délimite chaque région structurelle.

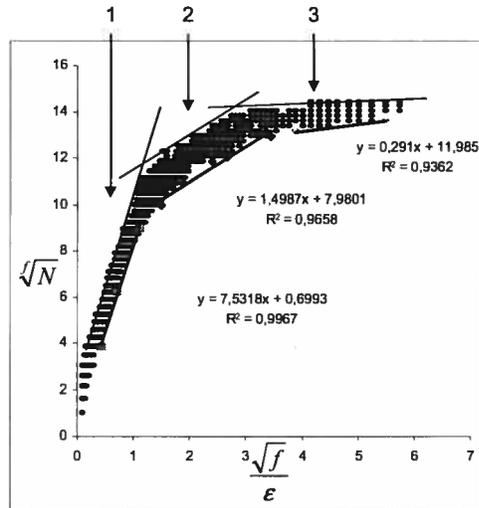


Figure 56. Graphique \sqrt{N} en fonction de $\frac{\sqrt{f}}{\varepsilon}$ illustrant le parallélisme des maxima et des minima dans le cas des multifractales.

Cette observation devient très utile lorsqu'il est nécessaire de délimiter les différentes régions structurelles de l'objet avec plus de certitude. L'identification précise de ces régions identifiées permet de regrouper les points minima qui serviront à la détermination de la dimension fractale, D_f , de chacune des sous-structures de l'objet.

La figure 56 présente un profil de courbe multifractale avec trois régions. Les régions 1 et 3 représenteraient des régions de structures réelles. La région 2 serait plutôt une région dite de transition dans laquelle la définition des structures des régions 1 et 3 influence les résultats des calculs du box-counting. Cette influence est plus ou moins prononcée selon les structures pures en présence.

Un dernier point à souligner est que les prolongements des droites des maxima des régions 1 et 3 se croisent au point de transition. [Manuscrit 4] On suppose qu'à ce croisement, la valeur de $\varepsilon_{intercept}$ élevée au carré donne l'aire de la

tuile dont la taille permet d'isoler la plus grande structure. De plus, cette structure de l'objet a une surface égale à $N * \epsilon_{intercept}$.

À l'aide de cette nouvelle méthode, il est maintenant possible de quantifier le comportement des avalanches de matériaux granulaires à l'aide de techniques d'analyse fractale se basant sur le box-counting directement sur les résultats bruts de l'Aeroflow® sans utiliser d'images. Comme qualité générale, cette nouvelle technique augmente la précision de la D_f estimée dans les cas de monofractal en permettant de distinguer les points significatifs. De plus, elle cerne avec plus de précision les différentes régions dans les cas de courbes multifractales ce qui permet de d'estimer leurs D_f respectives avec plus d'exactitude.

Les résultats des données de Data 1 et 2 montrent qu'une très bonne qualité d'écoulement génère un profil de courbes multifractales moins complexes et des valeurs de dimension fractale supérieures que dans les cas contraires. Un écoulement moins régulier est plus aléatoire. Ainsi, le graphique de phase de ces derniers occupera en conséquence une plus grande surface sans l'occuper de façon aussi efficace. Cette inefficacité diminuera la valeur estimée de la dimension fractale. De plus amples travaux seront nécessaires pour associer avec plus de précision cette dimension fractale à un comportement d'avalanche et une qualité d'écoulement des matériaux granulaires.

7 Conclusion

Les travaux de cette thèse peuvent se résumer ainsi :

1. établissement d'un protocole expérimental d'étude des matériaux granulaires pharmaceutiques sous avalanches,
2. comparaison des résultats obtenus ainsi aux résultats obtenus avec les méthodes traditionnelles et
3. amélioration de la méthode d'analyse fractale par box-counting pour évaluer le comportement fractal et multifractal des diagrammes de phase obtenus lors d'évaluation d'excipients pharmaceutiques pulvérulents avec l'Aéroflow[®].

L'élaboration d'un protocole expérimental d'analyse de l'écoulement de matériaux granulaires par étude d'avalanches qui tient compte de plusieurs variables, dont l'humidité, a permis d'établir deux nouveaux indices, l'indice de fluidité de l'écoulement, FI , et l'indice de cohésion, CI .

Leur utilisation dans la quantification du comportement sous avalanche d'excipients pharmaceutiques s'est révélée aisée et les résultats obtenus consistants avec les observations comportementales. D'ailleurs, ces indices se sont révélés supérieurs à des méthodes traditionnelles telles que la mesure de l'angle de repos ou des indices utilisant des densités libres avant et après tassement.

Le troisième objectif s'est montré complexe à atteindre tel que soupçonné au départ. L'outil traditionnel d'estimation des dimensions fractales, D_f , d'images numérisées, la méthode du box-counting modifié, a dû être adaptée de nouveau afin de révéler des informations supplémentaires utiles. Aussi précise soit-elle dans les cas d'image d'objet monofractale (du moins dans l'intervalle d'échelle de mesure

choisie), cette dernière a due être en effet modifiée afin d'analyser adéquatement les objets non-déterministes multifractales que constituent les graphiques d' « attracteurs étranges ».

Un des problèmes des courbes multifractales est l'identification des régions qui cernent les mesures des sous structures de l'objet, plus précisément les frontières entre chacune d'elles.

L'utilisation d'une grille mobile, ainsi que l'identification des N_{\min} et N_{\max} pour chaque dimension de tuile sont les principaux changements qui ont été apportés à la méthode du box-counting modifié, pour atteindre le troisième objectif. Cette approche innovatrice de la Méthode B (la version adaptée de la méthode du box-counting modifié) permet d'estimer avec objectivité et précision ces frontières.

Les résultats montrent qu'en plus d'établir les frontières entre les différentes sous-structures de l'objet multifractal, il est également possible de déterminer les dimensions de la tuile qui isole le « générateur » c'est-à-dire une tuile qui rappelle plus ou moins précisément l'aspect global de l'objet ou de la sous-structure qui sert de module de base pour la construction de la structure globale.

Ces expériences et résultats sont certes concluants, mais doivent plutôt être considérés comme les prémisses de nouveaux développements dans l'analyse des écoulements pulvérulents et des multifractales tant les possibilités de cette nouvelle méthode d'analyse paraissent immenses.

8 Bibliographie

1. Claudin, P. and C. Reyraud, *Les tas de sable*. La Recherche, 1999. **324**: p. 86-89.
2. Cartilier, L.H., *Rhéologie des poudres*. 1981, Université libre de Bruxelles: Bruxelles. p. 89.
3. Vanderwalle, N., S. Galam, and M. Kramer, *A new universality for random sequential deposition of needles*. European Physical Journal B, 2000. **14**: p. 407-410.
4. Oger, L., et al., *Comparison of two representations of a random cut of identical shere packing*. European Physical Journal B, 2000. **14**: p. 403-406.
5. Fraysse, N., H. Thomé, and L. Petit, *Humidity effects on the stability of a sandpile*. European Physical Journal B, 1999. **11**: p. 615-619.
6. Richard, P., et al., *A model of binary assemblies of spheres*. European Physical Journal E, 2001. **6**: p. 295-303.
7. Kenkre, V.M., *Spatial memories and correlation functions in the theory of stress distribution in granular materials*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 23-28.
8. Grasselli, Y. and H.J. Herrmann, *Crater formation on a three dimensional granular heap*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 201-204.
9. Aguirre, M.A., et al., *Granular packing: Influence of different parameters on its stability*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 75-77.
10. Boltenhagen, P., *Boundary effects on the maximal angle of stability of a granular packing*. European Physical Journal B, 1999. **12(1)**: p. 75-77.
11. Bouchaud, J.-P., et al., *Force chain splittin in granular materials: A mechanism for large pseudo-elastic behaviour*. European Physical Journal E, 2001. **4**: p. 451-457.
12. Goles, E., et al., *Simple lattice model with inertia for sand piles*. Granular Matter, 1998. **1**: p. 137-149.

13. Grasselli, Y., et al., *Effect of impact energy on the shape of granular heaps*. Granular Matter, 2000. **2**: p. 97-100.
14. Berezin, Y.A., K. Hutter, and L.A. Spodareva, *On stability of rapid granular shear flows*. Continuum Mechanics and Thermodynamics, 1997. **9**: p. 229-240.
15. Grasselli, Y. and H.J. Herrmann, *Shapes of heaps and in silos*. European Physical Journal B, 1999. **10**: p. 673-679.
16. Valnel, L., *Pressure screening and fluctuations at the bottom of a granular column*. European Physical Journal B, 1999. **11**: p. 525-533.
17. Kolb, E., et al., *Force fluctuations in a vertically pushed granular column*. European Physical Journal B, 1999. **8**: p. 483-491.
18. Radjai, F. and D.E. Wolf, *Features of static pressure in dense granular media*. Granular Matter, 1998. **1**: p. 3-8.
19. Claudin, P. and J.-P. Bouchaud, *Stick-slip transition in the scalar arching model*. Granular Matter, 1998. **1**: p. 71-74.
20. Nougier, C., J.J. Bohatier, and F. Radjai, *Force fluctuations in a pushed granular material*. Granular Matter, 2000. **2**.
21. Hadeler, K.P. and C. Kuttler, *Granular matter in a silo*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 193-197.
22. Tejchman, J. and M. Klisinski, *Fe-studies on rapid flow of bulk solids silos*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 215-229.
23. Rosen, M., et al., *Density difference driven instabilities in porous media*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 63-67.
24. Akiyama, T., et al., *Experimental study on vibration-induced convection and heaping in granular beds*. Granular Matter, 1998. **1**: p. 15-20.
25. Ippolito, I., et al., *Diffusion of a single particle in a 3d random packing of spheres*. European Physical Journal E, 2000. **3**: p. 227-236.

26. Mathiesen, V., T. Solberg, and B.H. Hjertager, *Prediction of gaz - particle flow with an eulerian model including a realistic particle size distribution*. Powder Technology, 2000. **112**: p. 34-45.
27. Shinbrot, T., *Competition between randomizing impacts and inelastic collisions in granular pattern formation*. Nature, 1997. **389**(9 October 1997): p. 574-576.
28. Behringer, B., *Taking the temperature*. Nature, 2002. **415**: p. 594-595.
29. Breuer, H., *État de la matière*, in *Atlas de la physique*. 1997, Librairie Générale Française. p. 403.
30. Bibeau, D., M. Ammi, and A. Hansen, *Le tic-tac du sablier*. La Recherche, 1994. **25**(261): p. 92-93.
31. Ridgway, K. and J.B. Scotton, *The effect of particle shape on the variation of fill of a tableting die*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1970. **22**(supplément): p. 24s-28s.
32. Pitkin, C. and J.T. Carstensen, *Effect of particle shape on some bulk solids properties*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1990. **16**(1): p. 1-12.
33. Ooteghem, V. *La division des poudres en sachets et gélules*. in *Pharmalova*. 1964. Louvain.
34. Jaeger, H.M. and S.R. Nagel, *Physics of the granular state*. Sciences, 1992. **255**: p. 1523-1531.
35. Richard, P., et al., *Application of the voronoï tessellation to study transport and segregation of grains inside 2d and 3d packings of spheres*. Granular Matter, 1999. **1**: p. 203-211.
36. Jodrey, W.S., *Computer simulation of close random packing equal spheres*. Physical Review A, 1985. **32**(4): p. 2347-2351.
37. Julien, R., P. Jund, and D. Caprion, *Computer investigation of long-range correlations and local order in random packing of spheres*. Physical Review E, 1996. **54**(6): p. 6035-6042.

38. Cooper, D.W., *Random-sequential-packing simulations in three dimension for spheres*. Physical Review A, 1988. **38**(1): p. 522-524.
39. Evesque, P. and J. Rajchenbach, *La dynamique des tas de sables*. La Recherche, 1988. **19**(205): p. 1528-1529.
40. Jaeger, H.M. and S.R. Nagel, *La physique de l'état granulaire*. La Recherche, 1992. **23**(249): p. 1380-1387.
41. Thompson, P.A. and G.S. Grest, *Granular flow: Friction and the dilatancy transition*. Physical Review Letters, 1991. **67**(13): p. 1751-1754.
42. Radjai, F., *La double vie du sable*. La Recherche, 1997. **304**: p. 44-46.
43. Da Silva, M. and J. Rajchenbach, *Stress transmission through a model system of cohesionless elastic grain*. Nature, 2000. **406**: p. 708-710.
44. Herrmann, H.J., *Structures in deformed granular packings*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 15-18.
45. Tsoungui, O., D. Vallet, and J.-C. Charmet, *Use of contact area trace to study the force distribution inside 2d granular systems*. Granular Matter, 1998. **1**: p. 65-69.
46. Takami, A., *A theory of the pressure distribution in powder in equilibrium in a cylindrical vessel*. Powder Technology, 1974(10): p. 295-301.
47. Reisner, W., *The behaviour of granular materials in flow out of hoppers*. Powder Technology, 1967. **1**: p. 257-264.
48. Novosad, J. and K. Surapati, *Flow of granular materials: Determination and interpretation of flow patterns*. Powder Technology, 1968. **2**: p. 82-86.
49. Johanson, J.R., *The placement of inserts to correct flow bins*. Powder Technology, 1967. **1**: p. 328-333.
50. Chatlynne, C.J. and W. Resnick, *Determination of flow patterns for unsteady-state flow of granular materials*. Powder Technology, 1973. **8**: p. 177-182.
51. Cutress, J.O. and R.F. Pulfer, *X-ray investigation of flowing powders*. Powder Technology, 1967. **1**: p. 213-220.

52. Bransby, P.L., P.M. Blair-Fish, and R.G. James, *An investigation of the flow of granular materials*. Powder Technology, 1973. **8**: p. 197-206.
53. Nase, S.T., et al., *Discrete characterization tools for cohesive granular material*. Powder Technology, 2001. **116**: p. 214-223.
54. Waters, A.J. and A. Drescher, *Modeling plug flow in bins/hoppers*. Powder Technology, 2000. **113**: p. 168-175.
55. Veje, C.T. and P. Dimon, *Two-dimensional granular flow in a small-angle funnel*. Physical Review E, 1996. **54**: p. 4329-4337.
56. Frette, V., et al., *Avalanche dynamics in a pile of rice*. Nature, 1996. **379**: p. 49-52.
57. Bridgewater, J., *Particle technology*. Chemical Engineering Science, 1995. **50**(24): p. 4081-4089.
58. Jenike, A.W., *Quantitative design of mass-flow bins I*. 1967, 1967. **1**: p. 237-244.
59. Le Pennec, T., et al., *Ticking hour glasses: Experimental analysis of intermittent flow*. Physical Review E, 1996. **53**(3): p. 2257-2264.
60. Veje, C.T. and P. Dimon, *The dynamics of granular flow in an hourglass*. Granular Matter, 2001. **3**: p. 151-164.
61. Wu, X.-., et al., *Why hour glasses tick*. Physical Review Letters, 1993. **71**(9): p. 1363-1366.
62. Herrmann, H.J. and S. Luding, *Modeling granular media on the computer*. Continuum Mechanics and Thermodynamics, 1998. **10**: p. 189-231.
63. Wittmer, J.P., et al., *An explanation for the central stress minimum in sand piles*. Nature, 1996. **382**: p. 336-338.
64. Serero, D., et al., *Stress response function of a granular layer: Quantitative comparison between experiments and isotropic elasticity*. European Physical Journal E, 2001. **6**: p. 169-179.
65. Huntley, J.M., *Force distribution in an inhomogeneous sandpile*. European Physical Journal B, 1999(8): p. 389-397.

66. Luding, S., *Stress distribution in static two dimensional granular model in the absence of friction*. Physical Review E, 1997. **55**(4): p. 6035-6042.
67. Matuttis, H.-G. and A. Schinner, *Influence of the geometry on the pressure distribution of granular heaps*. Granular Matter, 1999. **1**: p. 195-201.
68. Matuttis, H.-G., *Simulation of the pressure distribution under a two-dimensional heap of polygonal particles*. Granular Matter, 1998. **1**: p. 83-91.
69. Makse, H.A., et al., *Spontaneous stratification in granular mixtures*. Nature, 1997. **386**(27 March 1997): p. 379-382.
70. Drahn, J.A. and J. Bridgwater, *The mechanisms of free surface segregation*. Powder Technology, 1983. **36**: p. 39-53.
71. Williams, J.C., *The segregation of particulate materials. A review*. Powder Technology, 1976. **15**: p. 245-251.
72. Lawrence, L.R. and J.K. Beddow, *Powder segregation during die filling*. Powder Technology, 1968. **2**((1968/69)): p. 253-259.
73. Pouliquen, O., J. Delour, and S.B. Savage, *Fingering in granular flows*. Nature, 1997. **386**(24 April 1997): p. 816-817.
74. Julien, R., *La ségrégation chez les grains de sable*. La Recherche, 1992. **23**(247): p. 1198-1199.
75. Makse, H.A., *Kinematic segregation of granular mixtures in sandpiles*. European Physical Journal B, 1999. **7**: p. 271-276.
76. Rosato, A., et al., *Why the brazil nuts are on top: Size segregation of particulate matter by shaking*. Physical Review Letters, 1987. **58**(10): p. 1038-1040.
77. Hill, K.M. and J. Kakalios, *Reversible axial segregation of rotating granular media*. Physical Review E, 1995. **52**(4): p. 4393-4400.
78. Shen, a.Q., *Granular fingering patterns in horizontal rotating cylinders*. Physics of Fluids, 2002. **14**(2): p. 462-470.
79. Gray, J.M.N.T. and K. Hutter, *Pattern formation in granular avalanches*. Continuum Mechanics and Thermodynamics, 1997(9): p. 341-345.

80. Choo, K., et al., *Dynamics of granular segregation patterns in a long drum mixer*. Physical Review E, 1998. **58**(5): p. 6115-6123.
81. Hill, K.M. and J. Kakalios, *Reversible axial segregation of binary mixtures of granular materials*. Physical Review E, 1994. **49**(5): p. R3610-R3613.
82. Zik, O., et al., *Rotationnal induced segregation of granular materials*. Physical Review Letters, 1994. **73**(5): p. 644-647.
83. Boutreux, T., *Surface flows of granular mixtures ii segrégation with grains of différent size*. European Physical Journal B, 1998. **6**: p. 419-424.
84. Boutreux, T., H.A. Makse, and P.G. De Gennes, *Surface flows of granular mixtures iii the canonical model*. European Physical Journal B, 1999. **9**: p. 105-115.
85. Grasselli, Y. and H.J. Herrmann, *Experimental study of granular stratification*. Granular Matter, 1998. **1**: p. 43-47.
86. Metcalfe, G., et al., *Avalanche mixing of granular solids*. Nature, 1995. **374**(2 March 1995): p. 39-41.
87. Takahashi, H., A. Suzuki, and T. Tanaka, *Behaviour of a particle bed in the field of vibration: I analysis of particle motion in a vibrating vessel*. Powder Technology, 1968. **2**: p. 65-71.
88. Takahashi, H., A. Suzuki, and T. Tanaka, *Behaviour of a particle bed in the field of vibration: Ii. Flow particles through slits in the bottom of a vibrating vessel*. Powder Technology, 1968. **2**: p. 72-77.
89. Rippie, E.G., M.D. Faiman, and M.K. Pramoda, *Segregation kinetic of particulate solids system: Iv. Effect of particle shape on energy requirements*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1967. **56**(11): p. 1523-1525.
90. Ridgway, K. and R. Rupp, *The mixing of powder layers on a chute: The effect of particle size and shape*. Powder Technology, 1970. **4**: p. 195-202.
91. Wong, L.W. and N. Pilpel, *Effect of particle shape on the mixing of powders*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1990. **42**: p. 1-6.

92. Shinbrot, T., et al., *A simple model for granular convection*. Physical Review Letters, 1997. **79**(5): p. 829-832.
93. Jaeger, H.M. and S.R. Nagel, *Granular solids, liquids, and gases*. Reviews of Modern Physics, 1996. **68**(4): p. 1259-1273.
94. Mullin, T., *Mixing and de-mixing*. Sciences, 2002. **295**: p. 1851.
95. Möbius, M.E., et al., *Size separation of granular particle*. Nature, 2001. **414**: p. 270.
96. Baumann, G., I.M. Janosi, and D.E. Wolf, *Surface properties and flow of granular material in a two-dimensionnal rotating-drum model*. Physical Review E, 1995. **51**(3): p. 1879-1888.
97. Khakhar, D.V., et al., *Transverse flow and mixing of granular materials in a rotating cylinder*. Physics of Fluids, 1997. **9**(1): p. 31-43.
98. Williams, J.C., *Le mélange des particules solides*. R.Sci.Techn.Pharm., 1972. **1**(10): p. 531-537.
99. Baxter, J., et al., *Stratification in poured granular heaps*. Nature, 1998. **391**(8 January 1998): p. 136.
100. Koepe, J.P., M. Enz, and J. Kakalios, *Phase diagram for avalanche stratification of granular media*. Physical Review E, 1998. **58**(4): p. R4104-R4107.
101. Koepe, J. and M. Enz. *Avalanche segregation of granular media*. in *Proceeding of the Nationnal Conference on Udergraduate Research*. 1997.
102. Shinbrot, T., M. Zeggio, and F.J. Muzzio, *Computational approaches to granular segregation in tumbling blenders*. Powder Technology, 2001. **116**: p. 224-231.
103. Khakhar, D.V., A.V. Orpe, and J.M. Ottino, *Continuum model of mixing and size segregation in a rotating cylinder: Concentration-flow coupling and streak formation*. Powder Technology, 2001. **116**: p. 232-245.
104. Levine, D., *Des grains qui aiment l'ordre*. inconnu, inconnue: p. 88-92.

105. Cantelaube, F., D. Bibeau, and S. Roux, *Kinetics of segregation of granular media in a two-dimensionnal rotating drum*. Powder Technology, 1997. **93**: p. 1-11.
106. Beringer, R.P., *Mixed prediction*. Nature, 1995. **374**: p. 15.
107. Van Puyvelde, D.R., et al., *Experimental determination of transverse mixing kinetic in a rolling drum by image analysis*. Powder Technology, 1999. **106**: p. 183-191.
108. Fedá, J., *Some descriptive properties of particulate materials*, in *Mechanics of particulate materials*, A. Myslivec, Editor. 1982, Elsevier scientific publishing compagny: New York. p. 48-63.
109. Wang, F.F.Y., *Powder characterization*, in *Advances in powder technology*, G.Y. Chin, Editor. 1982, American society for metals: Murray Hill. p. 39-51.
110. Deleuil, M., *Approche du comportement des poudres*. S.T.P. Pharma, 1987. **3**(8): p. 668-675.
111. Heywood, H., *The scope of particule size analysis and standardization*. Transaction of the Institute of Chemical Engineers, 1947. **25**: p. 14-27.
112. Nathan, I.F., M.I. Barnett, and T.D. Turner, *Operator error in optical microscopie*. Powder Technology, 1971/1972. **5**: p. 105-109.
113. Thibert, R., *Application de la géométrie fractale et des descripteurs de fourier à l'étude de la surface de matériaux bioactifs suite à la fragmentation.*, in *Faculté de pharmacie*. 1993, Université de Montréal: Montréal. p. 132.
114. Heywood, H., *The evaluation of powders*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1963. **15**: p. 56T-73T.
115. Freeman, R. *The flowability of powders - an empirical approach*. in *International Conference on Powder Bulk Solids Handling 13-15 june*. 2000. London: IMechE.
116. Traisnel, M., *La technologie des poudres*. S.T.P. Pharma, 1978. **7**(3): p. 129-133.

117. Pons, M.N., et al., *Particle morphology: From visualisation to measurement*. Powder Technology, 1999. **103**(1 Special Issue SI): p. 44-57.
118. Heng, P.W.S. and L.W. Chan, *Drug substance and excipient characterization*, in *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, D.M. Parikh, Editor. 1997, Dekker: New York. p. x, 512.
119. Medalia, A.I., *Dynamic shape factors of particles*. Powder Technology, 1970/71. **4**: p. 117-138.
120. Kaye, B.H., et al., *The effect of shape on intermethod correlation of techniques for characterizing the size distribution of powder. Part 1: Correlating the size distribution measured by sieving, image analysis and diffractometer method*. Particle and Particle System Characterization, 1997. **14**: p. 219-224.
121. Edmundson, I.C., *Particle-size analysis*, in *Advances in pharmaceutical sciences*, H.S. Bean, A.H. Beckett, and J.E. Carless, Editors. 1967, Academic press Inc: London. p. 95-179.
122. German, R.M., *Powder metallurgy science*. 2 ed. 1994, Princeton: Metal powder industries federation. 472.
123. Washington, C., *Particle size analysis in pharmaceuticals and other industries: Theory and practice*. première ed. Pharmaceutical technology: Incorporating pharmacological sciences, ed. M.H. Rubinstein. 1992, Chichester: Ellis Horwood limited. 243.
124. Martin, A., *Micromeritics*, in *Physical pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*, Mundorff, Editor. 1993, Lea &Febiger: Philadelphia. p. 423-452 (662).
125. United States Pharmacopeial Convention., *The national formulary and the usp guide to select drugs*. Vol. 1976. 2001, Rockville, Md.,: United States Pharmacopeial Convention Inc. v.
126. Traisnel, M. and C. Merle, *Possibilités et limites de l'analyse granulométrique*. Journal Pharmaceutique Belge, 1977. **32**(6): p. 539-548.

127. *Particle and powder dynamics*, in *Powder technology and pharmaceutical process*, D.C. M.Deleuil, Y.Pourcelot, Editor. 1994, Elsevier: Amsterdam. p. 557.
128. Andrès, C., et al., *Particle-size distribution of a powder: Comparison of three analytical techniques*. International Journal of Pharmaceutics, 1996. **144**: p. 141-146.
129. Andrès, C., et al., *Assessing the particle size of a broadly dispersed powder by complementary techniques*. International Journal of Pharmaceutics, 1998. **167**: p. 129-138.
130. McCrone, W.C. and J.G. Delly, *Instrumentation and techniques*, in *The particle atlas*, J.H.D. Sons, Editor. 1973, Ann Harbor Science publishers inc.: Ann Harbor.
131. Melcion, J.-P., *La granulométrie de l'aliment: Principe, mesure et obtention*. INRA Productions Animales, 2000. **13**(2): p. 81-97.
132. United States Pharmacopeial Convention., *The national formulary and the usp guide to select drugs*. 2001, United States Pharmacopeial Convention Inc.: Rockville, Md.,. p. 786.
133. General Medical Council (Great Britain), Great Britain. Medicines Commission., and British Pharmacopoeia Commission., *British pharmacopoeia*. Vol. 1864-. 2000, London: Her Majesty's Stationery Office. 2488.
134. Direction de la qualité du médicament du Conseil de l'Europe, *La pharmacopée européenne 4*. 2001, Strasbourg: Conseil de l'Europe.
135. Heywood, H., *Techniques for the evaluation of powders i - fundamental properties of particles and methods of sizing analysis*. Powder Metallurgy, 1961(7): p. 1-29.
136. Riley, G.S., *An examination of the separation of differently shaped particules*. Powder Technology, 1968. **2**: p. 315-319.

137. Kaye, B.H., *Particle size characterization*, in *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, M. Dekker, Editor. 2002, Marcel Dekker: New York. p. 1997-2011.
138. Traisnel, M. and A.T. Gayoy, *Détermination de la surface spécifique des poudres par perméabilimétrie à l'air*. S.T.P. Pharma, 100-. **6**(1): p. 23-32.
139. Fils, F., *Étude comparative de quatre méthodes de mesure granulométrique*. Journal Pharmaceutique Belge, 1972. **27**(1): p. 3-39.
140. TSI, *Aerosizer*. Brochure Promotionnelle de TSI, 2002.
141. Randall, C.S., *Particle size distribution*, in *Physical characterization of pharmaceutical solids*, H.G. Brittain, Editor. 1995, Marcel Dekker: New York. p. 424.
142. Fieschi, M., J. Gouvernet, and M. Roux, *Initiations aux statistiques en médecine*. 2 ed. 1982: Medprint. 111.
143. Wakeman, R.J., *Packing densities of particles with log-normal size distribution*. Powder Technology, 1975. **11**: p. 297-299.
144. Harris, C.C., *A multi-purpose alyavdin-rosin-rammler-weibull chart*. Powder Technology, 1971/1972. **5**: p. 39-42.
145. Meltzer, T.H., *Filters*, in *Filtration in the pharmaceutical industry*, J. R.Robinson, Editor. 1987, Marcel Dekker: New York. p. 1091.
146. Staniforth, J.N., *Powder flow*, in *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, M.E. Aulton, Editor. 1988, Churchill Livingstone: New York. p. 734.
147. Cadle, R.D., *Particle size*. 1967, New York: Reinhold publishing corporation. 390.
148. Howard, S.A., *Flow properties of solids*, in *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, M. Dekker, Editor. 2002, Marcel Dekker: New York. p. 1264-1286.
149. Taylor, M.A., *Quantitative measures for shape and size of particles*. Powder Technology, 2002. **124**: p. 94-100.

150. Chapman, S.R., R.C. Rowe, and J.M. Newton, *Characterization of the sphericity of particles by one plane critical stability*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1988. **40**: p. 503-505.
151. Gotoh, J., *Shape characterization of two-dimensionnal forms*. Powder Technology, 1979. **23**: p. 131-134.
152. Ridgway, K. and R. Rupp, *The effect of particle shape on powder properties*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1969. **21**(suppl.): p. 30S-39S.
153. Staniforth, J.N. and J.E. Rees, *Shape classification of re-entrant particles i: The shape factor shah*. Powder Technology, 1981. **28**: p. 3-8.
154. Staniforth, J.N. and J.E. Rees, *Shape classification of re-entrant particles ii: Description of re-entrant and non-entrant particle shape*. Powder Technology, 1981. **28**: p. 9-16.
155. Tsubaki, J. and G. Jimbo, *A proposed new characterization of particle shape and its application*. Powder Technology, 1979. **22**: p. 161-169.
156. Tsubaki, J. and G. Jimbo, *The identification of particles using diagrams and distributions of shape indices*. Powder Technology, 1979. **22**: p. 171-178.
157. Kaye, B.H., *Book reprint: Characterization of powders and aerosols*. Particle and Particle System Characterization, 1998. **15**: p. 281-298.
158. Ramadan, M.A., *Study on the surface geometry of microspherical particles and its implications in the identification and characterization of pharmaceutical systems*, in *Faculté de pharmacie*. 1991, Université de Montréal: Montréal. p. 144.
159. Bowman, E.T., K. Soga, and T.W. Drummond, *Particle shape characterisation using fourier analysis*. Geotechnique, 2001. **51**(6): p. 545-554.
160. Cartilier, L.H., R. Tawashi, and A.J. Moës, *Caractérisation morphologique des grains d'amidon par séries de fourier: Application à l'étude de la désagrégation de comprimés à base d'amidon natif*. S.T.P. Pharma, 1987. **3**(5): p. 388-394.

161. Dubuc, B., et al., *Des descripteurs de contour de particules solides appliqués à l'étude de systèmes pharmaceutiques*. Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1987. **62**(3): p. 81-87.
162. Cartilier, L.H. and R. Tawashi, *Effect of particle morphology on the flow and packing properties of lactose*. S.T.P. Pharma, 1993. **3**(3): p. 213-220.
163. Shin, S.H. and L.T. Fan, *Characterization of solids mixtures by the discrete fourier transform*. Powder Technology, 1978. **19**: p. 137-146.
164. Bergeron, M., P. Laurin, and R. Tawashi, *Effects of particle morphology in selecting pharmaceutical excipients*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1986. **12**(6): p. 915-926.
165. Mandelbrot, B., *Les objets fractals*. quatrième ed, ed. Champs. Vol. 301. 1995: Flammarion. 212.
166. Kaye, B.H. *Characterization of the surface area of a fine particle profile by its fractal dimension*. in *Particle size analysis*. 1977. University of Salford: Heyden.
167. Thibert, R., M. Akbarieh, and R. Tawashi, *Application of fractal dimension to the study of the surface ruggedness of granular solids and excipients*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1988. **77**(8): p. 724-726.
168. Sapoval, B., *Universalité et fractales*. 2001, France: Champ-Flammarion.
169. Fan, L.T., D. Neogi, and M. Yashima, *Elementary introduction to spatial and temporal fractals*. 1991, New York: Springer-Verlag. 168.
170. Kaye, B.H., *Characterizing the flowability of a powder using the concepts of fractal geometry and chaos theory*. Particle and Particle System Characterization, 1997. **14**: p. 53-66.
171. Gouyet, J.-F., *Physique et structures fractales*. 1992, Paris: Masson. 234.
172. Clark, N.N., *Three techniques for implementing digital fractal analysis of particle shape*. Powder Technology, 1986. **46**: p. 45-52.

173. Holgado, M.A., et al., *Use of fractal dimension in the study of excipients: Application to the characterization of modified lactoses*. International Journal of Pharmaceutics, 1995. **121**: p. 187-193.
174. Kaye, B.H., N. Faddis, and J. Gratton-Liimatainen. *Characterizing the flowability of a powder using avalanching studies*. 1997. Prod. Conf. Seminar - Powder Bulk Solids Conf./Exhib.
175. Farin, D. and D. Avnir, *Use of fractal geometry to determine effects of surface morphology on drug dissolution*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1992. **81**(1): p. 54-57.
176. Hilgen, F., et al., *Macroporosity measurement by fractal analysis*. Physica A, 1997. **234**: p. 593-603.
177. Newman, A.W., *Micrometrics*, in *Physical characterization of pharmaceutical solids*, H.G. Brittain, Editor. 1995, Marcel Dekker: New York. p. 424.
178. Lowell, S. and J.E. Shields, *Powder surface area and porosity*. second ed. Powder technology series, ed. B. Scarlett. 1984, New York: Chapman and Hall. 234.
179. Gillard, J., *La mesure des surfaces par une méthode d'adsorption à courant gazeux continu*. Journal Pharmaceutique Belge, 1972. **27**(5): p. 577-599.
180. Carstensen, J.T., *Solid pharmaceuticals: Mechanical properties and rate phenomena*. 1980, New York: Academic Press Inc. 259.
181. Hiestand, E.N., *Powder: Particule-particule interactions*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1966. **55**(12): p. 1325-1344.
182. Ooms, M. and A.W. Roberts. *The effect of surface roughness on the design and performance of gravity flow system*. in *Proc. 10th anniversary powder and bulk-solids conference*. 1985. Chicago, USA.
183. Merle, C. and J.-C. Guyot, *L'électricité statique en technologie des poudres*. R.Sci.Techn.Pharm., 1975. **4**(10): p. 641-656.

184. Rastogi, S. and G.E. Klinzing, *Characterizing the reology of powders by studying dynamic avalanching of the powder*. Particle and Particle System Characterization, 1994. **11**: p. 453-456.
185. Deleuil, M., D. Chulia, and Y. Pourcelot *Particle and powder dynamics*, in *Powder technology and pharmaceutical processes*, D. Chulia, M. Deleuil, and Y. Pourcelot, Editors. 1994, Elsevier: Amsterdam ; New York. p. xxv, 557.
186. Guyot, J.-C., *L'électricité statique en technologie des poudres*, in *Produits et problèmes pharmaceutiques*. inconnue. p. 479-489.
187. Craik, D.J. and B.F. Miller, *The flow properties of powder under humid conditions*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1958. **10**: p. 136T-144T.
188. Shwedes, J., *Review on testers for measuring flow properties of bulk solids*. Granular Matter, 2003. **5**: p. 1-43.
189. Hornbaker, D.J., et al., *What keeps sandcastles standing*. Nature, 1997. **387**(19 June 1997): p. 765.
190. Devise, B., et al., *Rhéologie des poudres pharmaceutiques principes fondamentaux et mise en évidence*. R.Sci.Techn.Pharm., 1975. **4**(1): p. 37-60.
191. Abdullah, E.C. and D. Geldart, *The use of bulk density measurements as flowability indicators*. Powder Technology, 1999. **102**: p. 151-165.
192. Ridgway, K., C. Lazarou, and J.B. Scotton, *The effect of granule shape on bulk density, shear properties and tablet weight variation*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1971. **23**(Supplément): p. 213S.
193. Danjo, K., et al., *Effect of particle shape on the compaction and flow properties of powders*. Chemical Pharmaceutic Bulletin, 1989. **37**(11): p. 3070-3073.
194. Swarbrick, J. and J.C. Boylan, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 2ième ed. Vol. 2. 2002, New York: Marcel Dekker Inc. 3032.
195. Amidon, G.E. *Characterization of powder flow during formulation development*. in *Land O'Lakes conference*. 1998.

196. Carr, R.L., *Classifying flow properties of solids*. Chemical Engineering, 1965(february 1): p. 69-72.
197. Carr, R.L., *Evaluating flow properties of solids*. Chemical Engineering, 1965(18 janvier): p. 163-168.
198. Sinko, C.M., *Granulation characterization: Methods and signifiance*, in *Handbook of pharmaceutical granulation technology*, D.M. Parikh, Editor. 1997, Dekker: New York. p. x, 512.
199. Amidon, G.E. and M.E. Houghton, *Powder flow testing and formulation developement*. Pharmaceutical Manufacturing, 1985(July): p. 21-31.
200. Grey, R.O. and J.K. Beddow, *On the hausner ration and its relationship to some properties of metal powders*. Powder Technology, 1969. 2: p. 323-326.
201. Cartilier, L.H. and A.J. Moës, *Influence du type de lactose sur l'homogénéité de mélange de poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé*. S.T.P. Pharma, 1989. 5(3): p. 152-159.
202. Guerin, E., et al., *Rheological characterization of pharmaceutical powders using tap testing, shear cell and mercury porosimeter*. Powder Technology, 1999. 189: p. 91-103.
203. Cartilier, L.H. and A.J. Moës, *Effect of flowing adjuvants on the homogeneity and the kinetics of mixing of low dosage cohesive powder mixtures*. Drug Developement and Industrial Pharmacy, 1986. 12(8-9): p. 1203-1218.
204. Gold, G., et al., *Powder flow studies ii: Effect of glidants on flow rate and angle of repose*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1966. 55(11): p. 1291-1295.
205. Sumner, E.D., et al., *Particle size distribution and hopper flow rates*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1966. 55(12): p. 1441-1445.
206. Train, D., *Some aspects of the property of angle of repose of powder*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1958. 10: p. 127T-135T.

207. Jones, T.M. and N. Pilpel, *Some angular properties of magnesia and their relevance to material handling*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1966. **18**(supplément): p. 182s-189s.
208. Delattre, L., et al., *Relation entre la vitesse d'écoulement et les propriétés angulaires ou le comportement au tassement de diluant pour la compression directe*. Journal Pharmaceutique Belge, 1973: p. 575-590.
209. Ho, R., D.F. Bagster, and M.J. Crooks, *Flow studies on directly compressible tablet vehicules*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1977. **3**(5): p. 475-487.
210. Aoki, R. and M. Suzuki, *Effect of particle shape on the flow and packing properties of non-cohesive granular materials*. Powder Technology, 1971. **4**: p. 102-104.
211. Kohl, P., *Qu'est-ce qu'un mouvement de cisaillement*. 2004, perso.wanadoo.fr/patrick.kohl/rheologie/rheo_1.htm.
212. Chulia, D., *Méthode d'évaluation de la rhéologie des poudres*, in *Poudres et formes unitaires obtenues par division ou agglutination*, J.C.Guyot, Editor. 1984, Lavoisier: Paris. p. 371.
213. ASTM, *D 6128-00 standard test method for shear testing of bulk solids using the jenike shear cell*, in *Construction - soil and rock (ii):D 5780-latest; geosynthetic*. 2002, American society for testing material: West Conshohocken, PA.
214. Kocova, S. and N. Pilpel, *The failure properties od some "simple" and "complex" and the signifiance of their yield locus parameters*. Powder Technology, 1973(8): p. 33-55.
215. York, P., *Application of powder failure testing equipement in assessing effect if glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1975. **64**(7): p. 1216-1226.
216. York, P., *Powder failure testing - pharmaceutical applications*. Internationnal Journal of Pharmaceutics, 1980. **6**: p. 89-117.

217. Wong, L.W. and N. Pilpel, *The effect of particle shape on the mechanical properties of powder*. International Journal of Pharmaceutics, 1990. **59**: p. 145-154.
218. Jordan, R.P. and C.T. Rhodes, *Recording powder flow meters and their use in pharmaceutical technology*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1979. **5**(2): p. 151-167.
219. Kocova, S. and N. Pilpel, *The failure properties of lactose and calcium carbonate powders*. Powder Technology, 1971/1972(5): p. 329-343.
220. Jones, T.M. and N. Pilpel, *The flow properties of granular magnesia*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1966. **18**: p. 81-93.
221. Harwood, C.F. and N. Pilpel, *The flow of granular solids through circular orifices*. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1969. **21**: p. 721-730.
222. Danish, F.Q. and E.L. Parrott, *Flow rates of solids particulate pharmaceuticals*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971. **60**(4): p. 548-554.
223. Gold, G., R.N. Duvall, and B.T. Palermo, *Powder flow studies i: Instrumentation and applications*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1966. **55**(10): p. 1133-1135.
224. Gold, G., et al., *Powder flow studies iv: Uniformity of flow: Instrumentation and application*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1968. **57**(12): p. 2153-2157.
225. Douady, S., B. Andreotti, and A. Daerr, *On granular surface flow equations*. European Physical Journal B, 1999. **11**(1): p. 131-142.
226. Daerr, A. and S. Douady, *Two types of avalanche behaviour in granular media*. Nature, 1999. **399**: p. 241-243.
227. Held, G.A., et al., *Experimental study of critical-mass fluctuation in a evolving sandpile*. Physical Review Letters, 1990. **65**(9): p. 1120-1123.
228. Jaeger, H.M., C.-h. Liu, and S.R. Nagel, *Relaxation at the angle of repose*. Physical Review Letters, 1989. **62**(1): p. 40-43.

229. Evesque, P., et al., *Pile density is a control parameter of sand avalanches*. Physical Review E, 1993. **47**(4): p. 2326-2332.
230. Lee, Y.S.L., et al., *Development of a dual approach to assess powder flow from avalanching behavior*. AAPS PharmaSciTech, 2000. **1**(3): p. Article 21.
231. Taylor, M.A., et al., *Composite method to quantify powder flow as a screening method in early tablet or capsule formulation development*. AAPS PharmaSciTech, 2000. **1**(3): p. Article 18.
232. Crowder, T.M., *Signal processing and analysis applied to powder behavior in a rotating drum*. Particle and Particle System Characterization, 1999. **16**: p. 191-196.
233. Iacocca, R.G. and R.M. German, *The experimental evaluation of die compaction lubricants using deterministic chaos theory*. Powder Technology, 1999. **102**: p. 253-265.
234. Crowder, T.M. and A. Hickey, *The physics of powder flow applied to pharmaceutical solids*. Pharmaceutical Technology, 2000: p. 50-58.
235. Tegzes, P., T. Vicsek, and P. Shiffer, *Avalanche dynamics in wet granular materials*. Physical Review Letters, 2002. **89**(9): p. 3011-3014.
236. Mellmann, J., *The transverse motion of solids in rotating cylinders-forms of motion and transition behavior*. Powder Technology, 2001. **118**: p. 251-270.
237. Rajchenbach, J., *Flow in powder: From discrete avalanche to continuous regime*. Physical Review Letters, 1990. **65**(18): p. 2221-2224.
238. Guo, A., J.K. Beddow, and A.F. Vetter, *A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and hausner ratio*. Powder Technology, 1985. **43**: p. 279-284.
239. Nikolakakis, I. and N. Pilpel, *Effect of particle shape on the tensile strengths of powders*. Powder Technology, 1985. **42**: p. 279-283.
240. Carstensen, J.T. and P.-C. Chan, *Relation between particle size and repose angles of powders*. Powder Technology, 1976. **15**: p. 129-131.

241. Jones, T.M., *Mechanism of flow improvement by the addition of fine particles to bulk solids*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1968. **57**(11): p. 2015-2016.
242. Pilpel, N., *Cool powders run fast*. New Scientist, 1981. **29**: p. 313-315.
243. Pepin, X., et al., *Hardness of moist agglomerates in relation to interparticle friction, granule liquid content and nature*. Powder Technology, 2001. **117**: p. 123-138.
244. Forsyth, A.J., S. Hutton, and M.J. Rhodes, *Effect of cohesive interparticle force on the flow characteristics of granular material*. Powder Technology, 2002. **126**: p. 150-154.
245. Mpenza, E.B., *Électricité statique en technologie des poudres pharmaceutiques: Sa mesure, son élimination et son influence*, in *École de pharmacie*. 1981, Université catholique de Louvain: Louvain. p. 142.
246. Eynard, M. *L'électricité statique et l'industrie*. in *Assemblée générale de la section lyonnaise S.T.P.* 1969. Lyon.
247. Guyot, J.-C., C. Merle, and P. Leterme, *L'élimination de l'électricité statique dans le mélange de poudres et ses applications*. R.Sci.Techn.Pharm., 1997. **6**(3): p. 103-110.
248. Gold, G. and B.T. Palermo, *Hopper flow electrostatics of tableting material ii: Tablet lubricants*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1965. **54**(10): p. 1517-1519.
249. Peleg, M. and C.H. Mannheim, *Effect of conditioners on the flow properties of powdered sucrose*. Powder Technology, 1973. **7**: p. 45-50.
250. Jaminet, F. and A. Denoël, *Les capsules*, in *Pharmacie galénique*. 1968, Les presses universitaires de Liège: Liège. p. 213-256.
251. Kyriacos, S., *Réseaux vasculaires: Analyse fractale et modélisation de la croissance*, in *Faculté de pharmacie*. 1997, Université de Montréal: Montréal. p. 260.

252. Einstein, A., *Conceptions scientifiques*. 1990 ed. 1952, France: Champ-Flamarion.
253. Goldberger, A., D. Rigney, and B. West, *Chaos et fractales en physiologie humaine*. Pour la Science, 1990. **150**(avril): p. 51-57.
254. Gleick, J., *La théorie du chaos*. 1989: Champ-Flamarion. 431.
255. Haken, H. and A. Wunderlin, *Le chaos déterministe*. La Recherche, 1990. **21**(octobre): p. 1048-1055.
256. Bak, P. and k. Chen, *Self-organized criticality*. Scientific American, 1991. **264**: p. 46-53.
257. Sprott, J.C., *Strange attractor*, in *Chaos and time series analysis*. 2003, Oxford University Press: New York. p. 507.
258. Kaye, B.H., *Characterizing the flow of metal and ceramic powders using the concepts of fractal geometry and chaos theory to interpret the avalanching behavior of a powder*, in *Processing and handling of powders and dusts*, T.P. Battle and H. Henein, Editors. 1997, Minerals, Metals & Materials Society: Warrendale (PA). p. 277-282.
259. Hickey, A. and N.M. Concessio, *Descriptors of irregular particle morphology and powder properties*. Advanced Drug Delivery Reviews, 1997. **26**: p. 29-40.
260. Lavoie, F., L.H. Cartilier, and R. Thibert, *New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow*. Pharmaceutical Research, 2002. **19**(6): p. 887-893.
261. Lavoie, F. and L.H. Cartilier, *Development of a modified box-counting method and its application to pharmaceutical and biomedical sciences*, in *Recent research and development in pattern recognition*. 2000, Transworld Research Network: Trivandrum. p. 311-329.
262. Buczkowski, S., et al., *The modified box counting method: Analysis of some characteristic parameters*. Pattern Recognition, 1998. **31**(4): p. 411-418.

263. Lavoie, F., R. Thibert, and L.H. Cartilier, *Avalanching behavior studies: The quantitative evaluation of drawing of attraction by fractal analysis*. Journal Pharmaceutique Belge, 2001.
264. Nyqvist, H., *Saturated salt solutions for maintaining specified relative humidities*. International Journal of Pharmaceutical Technology and Product Manufacturing., 1983. 4(2): p. 47-48.
265. Buczkowski, S., P. Hilgen, and L.H. Cartilier, *Measurement of fractal dimension by box counting: A critical analysis of data scatter*. Physica A, 1998. **252**: p. 23-34.
266. Kyriacos, S., et al., *A modified box-counting method*. Fractals, 1993. 2(2): p. 137-140.
267. Gioia, A., *Intrinsic flowability: A new technology for powder-flowability classification*. 1980, Hanson Research: Flowdex technical bulletin. p. 4.
268. Carstensen, J.T. and S.M. Laughlin, *Dynamic flow rates of granular particles*. Powder Technology, 1979. **23**: p. 79-84.
269. Vico, P.G., et al., *Dynamic study of the extraembryonic vascular network of the chick embryo by fractal analysis*. Journal of Theoretical Biology, 1998. **195**: p. 525.
270. Kyriacos, S., et al., *A modified box-counting method*, in *Fractals in engineering*, S. Baldo, F. Normant, and C. Tricot, Editors. 1994, World Scientific Publishing: Singapore. p. 137-140.

