

2M11.2644.10

Université de Montréal

Application de l'analyse fractale et de la caractérisation physique  
à l'étude de la réactivité aux interfaces  
des poudres pharmaceutiques

Par

Névine Rizkalla

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès Sciences (M. Sc.)  
en sciences pharmaceutiques

Août 1998

© Névine Rizkalla, 1998



QV

705

U58

1998

V.009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Application de l'analyse fractale et de la caractérisation physique  
à l'étude de la réactivité aux interfaces  
des poudres pharmaceutiques

présenté par

Névine Rizkalla

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Président-rapporteur : Dr. Fahima Nekka

Directeur de recherche : Dr. Roch Thibert

Co-directeur de recherche : Dr. Louis Cartilier

Membre du jury : Dr. Patrice Hildgen

Mémoire accepté le : 05. 11. 1998

## SOMMAIRE

La caractérisation physique des poudres pharmaceutiques est une étape importante dans les procédés de préformulation. Cette caractérisation porte souvent sur des paramètres tels que la taille, la surface spécifique, la porosité, la densité, etc. Néanmoins, peu d'intérêt a été accordé à l'irrégularité de surface ou la complexité de la structure. Depuis quelques années, l'analyse fractale s'est avérée être un outil efficace pour quantifier les aspects géométriques de la surface.

Dans ce travail, les antiacides ont été choisis comme substances modèles. L'objectif de l'étude était de déterminer l'influence du caractère fractal de ces poudres sur leur réactivité à l'interface solide-liquide. Chaque antiacide étudié provient de trois fournisseurs. La dimension fractale de chaque produit a été déterminée selon trois méthodes: la distribution de taille des pores ( $D_{DTP}$ ) qui reflète la complexité du réseau poreux, la méthode de Frenkel-Halsey-Hill ( $D_{FHH}$ ) et la méthode thermodynamique encore appelée méthode de Neimark ( $D_N$ ), qui décrivent la rugosité de surface due à la présence de pores superficiels. De même, une caractérisation physique a été menée. Les poudres ont été examinées par microscopie électronique à balayage. La taille et la distribution de taille des particules ont été mesurées par diffraction de laser. La surface spécifique et la porosité ont été déterminées par adsorption

d'azote. La structure cristalline a été caractérisée par diffraction des rayons X. L'activité de neutralisation a également été mesurée.

D'après les résultats obtenus, une corrélation existe entre la réactivité de neutralisation et le caractère fractal, plutôt que la surface ou la taille des particules. De plus, le rôle que joue la porosité en termes de volume total de pores a été modifié par la complexité de la structure poreuse. La complexité du réseau poreux a joué un rôle majeur dans la réactivité des différents produits. De plus, l'influence de la rugosité de surface a été démontrée lorsque l'adsorption à la surface constitue une étape limitante dans la réaction.

En conclusion, l'analyse fractale s'est avérée être un outil performant pour quantifier la complexité de surfaces des solides et la corréler à la réactivité aux interfaces solides-liquides, surtout, lorsque la connaissance des propriétés physiques n'est pas suffisante pour expliquer de tels phénomènes.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
LISTE DES FIGURES .....	vii
DÉDICACE .....	xi
REMERCIEMENTS .....	xii
INTRODUCTION.....	1
PARTIE THÉORIQUE.....	3
<b>1. CARACTÉRISATION PHYSIQUE DES SOLIDES PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>4</b>
1.1. ÉVALUATION DES CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES .....	6
<b>1.1.1. Granulométrie</b> .....	6
<b>1.1.2. Surface spécifique</b> .....	8
<b>1.1.3. Porosité et distribution de taille des pores</b> .....	11
1.1.3.1. Adsorption de gaz.....	11
1.1.3.2. Porosimétrie d'intrusion au mercure .....	17
<b>2. L'ANALYSE FRACTALE.....</b>	<b>18</b>
2.1. DÉFINITION.....	18
2.2. EXEMPLES D'OBJETS FRACTALS.....	19
2.3. NOTIONS DE SIMILITUDE ET D'AFFINITÉ.....	24
2.4. DÉTERMINATION DE LA DIMENSION FRACTALE.....	25
<b>2.4.1. Dimension fractale du contour</b> .....	25
2.4.1.1. Méthode du compas (méthode de Richardson).....	26
2.4.1.2. Méthode de comptage de boîtes .....	28
2.4.1.3. Méthode de Minkowski-Bouligand.....	28
<b>2.4.2. Dimension fractale de surface</b> .....	31
2.4.2.1. Adsorption de gaz.....	31
<b>2.4.2.1.1. Détermination de la surface spécifique en fonction de la taille moléculaire de l'adsorbat</b> .....	31

2.4.2.1.2. Détermination de la surface spécifique en fonction de la taille des particules de l'adsorbant.....	33
2.4.2.1.3. Analyse de la distribution de taille des pores.....	34
2.4.2.1.4. Méthode de Frenkel-Halsey-Hill.....	36
2.4.2.1.5. La méthode thermodynamique.....	39
2.4.2.1.6. Avantages de l'adsorption d'azote à 77°K pour l'analyse fractale.....	43
2.4.2.2. Porosimétrie au mercure.....	44
2.4.2.2.1. Distribution de pores.....	44
2.4.2.2.2. Méthode thermodynamique.....	45
2.4.2.3. Autres méthodes.....	45
2.5. DIMENSION FRACTALE DE RÉACTIVITÉ.....	46
2.6. APPLICATION DE L'ANALYSE FRACTALE DANS LE DOMAINE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES.....	50
3. LES ANTIACIDES COMME SUBSTANCES MODÈLES.....	55
4. HYPOTHÈSE.....	57
5. OBJECTIFS.....	58
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	59
6. MATÉRIEL.....	60
7. MÉTHODES.....	62
7.1. MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE.....	62
7.2. ANALYSE GRANULOMÉTRIQUE.....	62
7.2.1. Diffraction de laser.....	62
7.2.2. Analyse d'images.....	63
7.3. DÉTERMINATION DE LA SURFACE SPÉCIFIQUE ET DE LA POROSITÉ.....	63
7.4. DIFFRACTION DES RAYONS X.....	66
7.5. DÉTERMINATION DE LA VITESSE DE NEUTRALISATION.....	66
7.6. DÉTERMINATION DE LA DIMENSION FRACTALE <b>D</b> À PARTIR DES RÉSULTATS D'ADSORPTION DE GAZ.....	69
7.6.1. Analyse de la distribution de taille des pores.....	69
7.6.2. Méthode de Frenkel-Halsey-Hill.....	69

7.6.3. Méthode thermodynamique (méthode de Neimark) .....	70
<b>8. RÉSULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>75</b>
8.1. LE TRISILICATE DE MAGNÉSIUM .....	75
8.2. L'HYDROXYDE DE MAGNÉSIUM .....	88
8.3. L'OXYDE DE MAGNÉSIUM LOURD .....	95
8.4. L'OXYDE DE MAGNÉSIUM LÉGER .....	102
8.5. LE GEL DESSÉCHÉ D'HYDROXYDE D'ALUMINIUM .....	108
8.6. LE CARBONATE DE MAGNÉSIUM LOURD .....	116
8.7. LE CARBONATE DE MAGNÉSIUM LÉGER .....	125
8.8. LE CARBONATE DE CALCIUM LOURD .....	131
8.9. LE CARBONATE DE CALCIUM LÉGER .....	136
<b>9. DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>142</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>148</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>150</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>xiv</b>

## Liste des tableaux

TABLEAU 1. Caractéristiques physiques et fractales du trisilicate de magnésium I, II, III .....	79
TABLEAU 2. Caractéristiques physiques et fractales de l'hydroxyde de magnésium I, II,IV.....	90
TABLEAU 3. Caractéristiques physiques et fractales de l'oxyde de magnésium lourd I, II, III....	97
TABLEAU 4. Caractéristiques physiques et fractales de l'oxyde de magnésium léger I, II, III...	104
TABLEAU 5. Caractéristiques physiques et fractales du gel desséché de l'hydroxyde d'aluminium I, II,V.....	111
TABLEAU 6. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de magnésium lourd I, II, III.....	119
TABLEAU 7. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de magnésium léger I, II, III.....	127
TABLEAU 8. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de calcium lourd I, II, III.....	133
TABLEAU 9. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de calcium léger I, II, III.....	135

## Liste des Figures

Fig 1. Exemples de pores dont la forme génère une boucle d'hystérèse.....	15
Fig.2. Interprétation de la boucle d'hystérèse par l'hétérogénéité de la géométrie de surface ..	16
Fig.3. La courbe triadique de von Koch et les étapes de sa construction.....	20
Fig.4. Différentes formes du tapis de Sierpinski .....	22
Fig.5. Un réseau poreux tridimensionnel idéalisé (l'éponge de Menger) ayant une dimension fractale $D = 2.72$ .....	23
Fig.6. La méthode du compas pour calculer la dimension fractale d'un contour .....	27
Fig.7. La méthode de comptage de mailles pour calculer la dimension fractale d'un contour ..	29
Fig.8. La construction de la saucisse de Minkowski.....	30
Fig.9. Détermination de la dimension fractale de surface par l'adsorption de molécules de différentes tailles .....	32
Fig.10. Fractale de surface et fractale de pore.....	35
Fig.11. Le remplacement de la surface fractale par une série de pores de rayon variable $r_k$ .....	41
Fig.12. Étapes de l'analyse d'images en utilisant le logiciel ( <i>Optimas</i> ) .....	64
Fig.13. Schéma représentant l'adsorption d'azote en utilisant le <i>Coulter SA 3100</i> .....	65
Fig.14. La droite BET pour déterminer la surface spécifique par adsorption de gaz.....	67
Fig.15. Mesure de la réactivité de neutralisation selon la méthode de Rossett-Rice .....	68
Fig.16. Détermination de la dimension fractale à partir de la distribution de taille des pores ...	72
Fig.17. Détermination de la dimension fractale selon la méthode FHH .....	73
Fig.18. Détermination de la dimension fractale selon la méthode de Neimark .....	74
Fig.19.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) du trisilicate de magnésium .....	76
Fig.19.2. Distribution de taille des particules du trisilicate de magnésium.....	77
Fig.19.3. Distribution de taille des pores pour le trisilicate de magnésium .....	80
Fig.19.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le trisilicate de magnésium.....	80
Fig.19.5. Isotherme d'adsorption relative pour le trisilicate de magnésium .....	82

Fig.19.6. Illustration de la procédure où une surface plane est pliée pour donner une surface avec une dimension fractale ' $D$ ' .....	83
Fig.19.7. Changement du pH en fonction du temps pour le trisilicate de magnésium dans l'acide chlorhydrique (0.1N).....	86
Fig.19.8. pH versus temps (échelle logarithmique) pour le trisilicate de magnésium dans l'acide chlorhydrique (0.1N).....	86
Fig. 20.1. Microphotographies des trois produits (I, II, IV) de l'hydroxyde de magnésium.....	89
Fig.20.2. Distribution de taille des particules de l'hydroxyde de magnésium .....	90
Fig.20.3. Distribution de taille des pores pour l'hydroxyde de magnésium .....	91
Fig.20.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour l'hydroxyde de magnésium .....	91
Fig.20.5. Isotherme d'adsorption relative pour l'hydroxyde de magnésium .....	92
Fig.20.6. Changement du pH en fonction du temps pour l'hydroxyde de magnésium dans l'acide chlorhydrique (0.1N) .....	94
Fig.21.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) de l'oxyde de magnésium lourd .....	96
Fig.21.2. Distribution de taille des particules de l'oxyde de magnésium lourd .....	97
Fig.21.3. Distribution de taille des pores pour l'oxyde de magnésium lourd .....	98
Fig.21.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour l'oxyde de magnésium lourd.....	98
Fig.21.5. Isotherme d'adsorption relative pour l'oxyde de magnésium lourd .....	100
Fig.21.6. Changement du pH en fonction du temps pour l'oxyde de magnésium lourd dans l'acide chlorhydrique (0.1N) .....	101
Fig.22.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) de l'oxyde de magnésium léger .....	103
Fig.22.2. Distribution de taille des particules de l'oxyde de magnésium léger.....	104
Fig.22.3. Distribution de taille des pores pour l'oxyde de magnésium léger.....	105
Fig.22.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour l'oxyde de magnésium léger .....	105
Fig.22.5. Isotherme d'adsorption relative pour l'oxyde de magnésium léger.....	106

Fig.22.6. Changement du pH en fonction du temps pour l'oxyde de magnésium léger dans l'acide chlorhydrique (0.1N).....	107
Fig.23.1a. Microphotographies des trois produits (I, II, V) du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium.....	109
Fig.23.1b. Microphotographies des trois produits (I, II, V) du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium illustrant la texture des agrégats .....	110
Fig.23.2 Distribution de taille des particules du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium .....	111
Fig.23.3. Distribution de taille des pores pour le gel desséché d'hydroxyde d'aluminium .....	112
Fig.23.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le gel desséché d'hydroxyde d'aluminium.....	112
Fig.23.5. Changement du pH en fonction du temps pour le gel desséché d'hydroxyde d'aluminium dans l'acide chlorhydrique (0.1N).....	114
Fig.24.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) du carbonate de magnésium lourd .....	117
Fig.24.2a. Distribution de taille des particules du carbonate de magnésium lourd obtenue par diffraction de laser.....	118
Fig.24.2b. Distribution de taille des particules du carbonate de magnésium lourd obtenue par analyse d'images .....	120
Fig.24.3. Distribution de taille des pores pour le carbonate de magnésium lourd .....	122
Fig.24.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de magnésium lourd.....	122
Fig.24.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de magnésium lourd dans l'acide chlorhydrique (0.1N).....	123
Fig.25.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) du carbonate de magnésium léger.....	126
Fig.25.2. Distribution de taille des particules du carbonate de magnésium léger. ....	127
Fig.25.3. Distribution de taille des pores pour le carbonate de magnésium léger.....	128
Fig.25.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de magnésium léger .....	128
Fig.25.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de magnésium léger dans l'acide chlorhydrique (0.1N) .....	129

Fig.26.1. Microphotographie du carbonate de calcium lourd (I) montrant les agrégats de cristaux cubiques.....	132
Fig.26.2. Distribution de taille des particules du carbonate de calcium lourd .....	133
Fig.26.3. Distribution de taille des pores pour le carbonate de calcium lourd.....	134
Fig.26.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de calcium lourd .....	134
Fig.26.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de calcium lourd dans l'acide chlorhydrique(0.1N).....	135
Fig.27.1. Microphotographie des cristaux individuels en forme d'aiguilles du carbonate de calcium léger (I).....	137
Fig.27.2. Distribution de taille des particules du carbonate de calcium léger.....	138
Fig.27.3. Distribution de taille des pores pour le carbonate de calcium léger .....	139
Fig.27.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de calcium léger.....	139
Fig.27.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de calcium lourd dans l'acide chlorhydrique (0.1N).....	140
Fig.28. Particules lisses et non poreuses versus particules poreuses avec une surface rugueuse .....	143

*A mes parents,*

## Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Monsieur Roch Thibert, professeur associé à la Faculté de Pharmacie, pour sa confiance, ses conseils judicieux, ses encouragements, ainsi que son perfectionnisme tout au long de ce projet.

Je remercie également mon co-directeur, Monsieur Louis Cartilier, professeur agrégé à la Faculté de pharmacie, pour ses conseils et ses suggestions précieux.

J'aimerais aussi exprimer ma gratitude envers Monsieur Rashad Tawashi, professeur titulaire à la Faculté de Pharmacie, pour avoir été une source d'inspiration pour ce projet.

Je remercie particulièrement Monsieur Patrice Hildgen, professeur adjoint à la Faculté de Pharmacie pour ses conseils pertinents, ses encouragements, et pour m'avoir accueillie dans son laboratoire jusqu'à la fin de ma formation.

De même, je remercie Dr. Fahima Nekka, chercheure adjointe à la Faculté de Pharmacie, pour sa compétence et son esprit amical.

Mes remerciements s'adressent également au doyen, Monsieur Robert Goyer, et au vice-doyen, Monsieur Huy Ong, qui ont facilité mon inscription à la Faculté de Pharmacie.

Je remercie chaleureusement mes collègues du département pour leur sympathie qui a donné beaucoup d'ambiance à cette expérience.

Je remercie très sincèrement mes parents, Elaine et Georges, ainsi que ma sœur Géanne pour leur support moral et leurs encouragements.

Je remercie la compagnie Merck Frosst Canada pour la microscopie électronique à balayage ainsi que la diffraction de laser.

Finalement, je remercie l'Agence Canadienne de Développement International (ACDI), qui a assuré le financement de ce projet.

*Découvrir, ce n'est pas seulement trouver des choses nouvelles, mais regarder les choses anciennes d'un œil neuf.*

## Introduction

Les surfaces réactives ont souvent été considérées comme étant des entités moléculaires bidimensionnelles. À partir de là, les inhomogénéités de surface, les dislocations, etc. n'étaient considérées que comme des déviations de la surface plane idéale. Pourtant, dans plusieurs cas, les surfaces sont si irrégulières que les concepts géométriques élémentaires ne sont plus significatifs.

Tandis que la plupart des auteurs ont étudié la nature des interactions molécule-surface, peu d'intérêt a été accordé à la géométrie de surface, probablement à cause de la complexité qui y est associée. Cette situation a été reconnue par plusieurs auteurs qui ont exprimé explicitement le problème mais n'ont présenté aucune solution définitive. Ainsi, Rideal a écrit en 1930 qu'il était plus approprié de parler d'une surface accessible, indiquant la partie de surface que le réactif peut atteindre et que l'hypothèse des surfaces également accessibles par des adsorbats variés n'est pas confirmée par les résultats expérimentaux (1). En 1976, Adamson a exprimé la difficulté de définir une surface à cause de l'existence d'une irrégularité géométrique sur plusieurs échelles (2).

Dans ce travail, les antiacides ont été choisis comme substances modèles. La réaction entre l'antiacide et l'acide est une réaction à l'interface solide-liquide qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la surface spécifique, la

taille, la porosité, etc. Plusieurs travaux ont étudié l'influence de ces paramètres sur l'activité de neutralisation. Cependant, peu d'intérêt a été accordé à l'aspect géométrique de la surface qui peut influencer le taux de diffusion des ions et la vitesse de réaction. Par ailleurs, la complexité d'une surface ne peut pas être décrite d'une manière adéquate en utilisant les concepts euclidiens. La géométrie fractale se présente comme un nouvel outil pour quantifier les aspects de complexité des surfaces.

Chaque antiacide étudié provient de trois fournisseurs différents. Cela peut mener à des différences dans les propriétés physiques, dues probablement aux méthodes de préparation utilisées. Une étude comparative est menée pour les différents produits, concernant la taille, la distribution de taille, la structure cristalline, la surface spécifique et la porosité. Puis, la dimension fractale est calculée selon des méthodes établies. Enfin, la vitesse de neutralisation est mesurée. On tentera d'établir une corrélation entre les dimensions fractales obtenues et l'activité de neutralisation. Les propriétés physiques citées plus haut seront également prises en considération. Cela nous permettra d'identifier le(s) paramètre(s) prédominant dans un tel type d'interaction.

## PARTIE THÉORIQUE

## 1. Caractérisation physique des solides pharmaceutiques

La majorité des agents thérapeutiques sont administrés sous forme solide. Bien souvent, les procédés de caractérisation de la matière première se concentrent sur les aspects de pureté chimique, avec une moins grande attention sur les propriétés physiques. En conséquence, il n'est pas surprenant que des problèmes surviennent, dû à la variation des propriétés physiques des produits de base.

Une des raisons les plus fréquentes qui mènent à des variations dans le produit fini, est la différence qui existe entre les produits provenant de différents fournisseurs. Il est bien connu que selon le manufacturier et le procédé de synthèse utilisé, le principe actif peut avoir différentes propriétés physiques telles que la taille, la surface spécifique, la porosité et la morphologie des particules. Par conséquent, les propriétés physico-chimiques, la réactivité aux interfaces et la biodisponibilité, entre autre, peuvent être influencées (3). Il en va de même pour les excipients. Leurs propriétés physiques peuvent varier d'un manufacturier à l'autre, ou même d'un lot à l'autre, ce qui peut modifier leur rôle dans les formulations et entraîne des variations dans le produit fini (4,5).

Ainsi, il paraît indispensable, dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, de suivre un protocole destiné à obtenir toute l'information nécessaire sur les

propriétés physiques du solide et non pas seulement celles qui font partie de l'approche routinière.

Parmi les nouvelles stratégies qui ont été développées au cours des dernières années, on peut citer l'analyse fractale. Cet outil permet de quantifier la complexité des surfaces et des structures. L'application de cette méthode d'analyse dans le domaine de la préformulation pourrait permettre de mieux comprendre et prévoir le comportement du solide, notamment pour ce qui concerne les réactions qui se font aux interfaces.

## **1.1. Évaluation des caractéristiques physiques**

L'évaluation des caractéristiques physiques d'une poudre pharmaceutique passe d'abord par une évaluation granulométrique et morphologique. Une seconde façon d'évaluer ces caractéristiques est de faire appel à la détermination de la surface spécifique et de la porosité.

### **1.1.1. Granulométrie**

Dans le domaine pharmaceutique, l'analyse granulométrique revêt une importance d'autant plus grande qu'elle module en partie l'activité des médicaments. La présentation physique d'un solide pulvérulent est un argument commercial aussi important que la pureté chimique. Une variété de méthodes existe pour la détermination de la distribution de taille des particules (6). Les techniques de mesure reposent sur des principes physiques différents soient la diffraction de laser, la vitesse de sédimentation, la variation de conductance électrique, la microscopie optique avec analyse d'images, le tamisage, etc. Pour chaque méthode d'analyse granulométrique, les particules sont discriminées et classées selon un critère lié au phénomène physique mis en jeu. Cela peut être :

- une dimension géométrique : longueur, surface, volume ;
- une propriété quelconque reliée à la granulométrie : intensité de la lumière diffractée, conductance électrique, texture poreuse interparticulaire, masse des particules.

Ainsi le critère de classification est très nettement relié à la taille des particules, mais il intègre souvent une ou plusieurs autres propriétés physiques de ces particules (indice de réfraction, densité, tension interfaciale fluide/particule, etc.)

Dans plusieurs cas, ce critère est ensuite transformé en un diamètre équivalent (i.e., le diamètre de la particule sphérique qui conduit à la même valeur du critère considéré) (7). On peut citer comme exemples de diamètre équivalent :

$d_t$  : diamètre de la sphère passant par un tamis d'ouverture  $d$ ,

$d_p$  : diamètre de la sphère ayant la même surface de projection,

$d_s$  : diamètre de la sphère ayant la même surface géométrique.

Le choix d'une technologie de mesure doit se faire en fonction de la gamme de mesure de l'appareillage par rapport à l'étendue granulométrique des échantillons. Les méthodes instrumentales sont généralement rapides et précises puisqu'un grand nombre de particules peut être mesuré en une courte durée. Toutefois, ces méthodes ne fournissent pas une observation directe des particules ce qui est, par contre, le cas de la microscopie. Cette dernière est alors considérée comme la méthode de référence. Cependant, la détermination de la taille des particules par microscopie est un procédé assez long et sujet à des variations techniques. La méthode d'analyse d'images assistée par ordinateur se présente comme une méthode rapide, directe et

d'une meilleure précision pour un plus grand nombre de particules (8,9). Dans cette méthode les paramètres d'illumination sont ajustés de façon à optimiser le contraste entre le fond et les particules à mesurer. Une image vidéo de la poudre est transmise à un système informatique qui compte le nombre de pixels qui représentent une particule. Puis la taille correspondante en micromètres est obtenue. Cette taille peut être exprimée par plusieurs paramètres tels que l'aire de la particule, le diamètre maximal et le diamètre minimal, le diamètre de Waddel ou le diamètre équivalent (diamètre d'un cercle dont la surface est égale à la surface de la particule), le diamètre de Feret, etc. L'analyse d'images assistée par ordinateur constitue la méthode de choix lorsque les méthodes instrumentales ne sont pas appropriées. On peut l'utiliser dans le cas des larges distributions granulométriques qui dépassent les limites de l'instrument utilisé, ou quand les conditions expérimentales produisent un changement de la distribution réelle (e.g. en brisant les particules fragiles) (10).

### **1.1.2. Surface spécifique**

La surface spécifique d'un solide peut être définie comme étant sa partie extérieure. Toutefois, un solide étant toujours placé dans un environnement donné, on doit considérer sa surface comme étant une interface. Ainsi, l'estimation et la caractérisation de cette surface constituent une étape importante pour la compréhension des réactions ayant lieu aux interfaces. Une des techniques les plus utilisées pour mesurer la surface totale d'un solide est

celle de l'adsorption de gaz qui permet de décrire la texture des particules à l'échelle moléculaire et quantifier la surface spécifique (aire de l'interface gaz/solide).

Le phénomène d'adsorption se manifeste lorsqu'un gaz est mis en contact avec un corps solide : une partie des molécules d'adsorbat se fixe à la surface du solide. Suivant la nature des liaisons entre les atomes superficiels du solide et les atomes du gaz adsorbé, on distingue la physisorption, où les forces d'interaction sont de nature physique (1-3 Kcal/mole), et la chimisorption, où il y a formation de liaisons chimiques (5-200 Kcal/mole). Dans le cas de la chimisorption, la surface se garnit au plus d'une couche monomoléculaire. Au contraire, dans le cas de la physisorption, il peut se former une couche multimoléculaire. Le phénomène est décrit par une isotherme d'adsorption représentant la quantité de gaz adsorbé sur le solide en fonction de la pression. La surface spécifique du solide intervient nécessairement dans l'équation de cette isotherme. Brunauer, Emmett et Teller (11) ont établi une équation représentative de l'isotherme en prenant comme hypothèses de départ :

- le phénomène est de la physisorption pure (uniquement des forces d'interaction du type Van der Waals),
- la surface du solide est énergétiquement homogène,
- les interactions latérales entre molécules adsorbées sont négligeables,
- le nombre de couches adsorbées est illimité,

- les couches polymoléculaires sont constamment présentes.

Cette équation se présente sous la forme de :

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \left[ \frac{C - 1}{V_m C} \right] \frac{P}{P_0} \quad [1]$$

avec  $V$  = volume adsorbé à l'équilibre sous la pression  $P$ ,  $V_m$  = volume de gaz nécessaire pour la formation d'une couche monomoléculaire,  $P$  = pression à l'équilibre,  $P_0$  = pression de vapeur saturante de l'adsorbat à la température de l'expérience,  $P / P_0$  = pression relative,  $C$  = constante caractérisant l'énergie d'interaction adsorbat-adsorbant.

En portant sur un graphique les variations de  $P/V(P_0 - P)$  en fonction de  $P / P_0$ , on obtient une droite appelée "droite BET" dont l'ordonnée à l'origine est égale à  $\frac{1}{V_m C}$  et la pente est égale à  $\frac{C - 1}{V_m C}$ . À l'origine, il était

admis que le modèle BET s'appliquait dans le domaine de pression relative  $0.05 < P / P_0 < 0.35$ . En fait, il est maintenant reconnu que selon la nature de la substance étudiée, ce domaine peut être plus ou moins restreint.

La connaissance du volume de gaz nécessaire pour recouvrir le solide d'une couche monomoléculaire permet de calculer la surface spécifique de l'échantillon :

$$S_{BET} = \frac{V_m \cdot N_A \cdot A}{M} \quad [2]$$

où  $N_A$  = nombre d'Avogadro,  $A$  = aire occupée par une molécule d'adsorbat,  $M$  = volume molaire de l'adsorbat.

Dans les cas les plus fréquents, l'adsorbat utilisé est l'azote et l'expérience est réalisée à 77°K (i.e., température d'un bain d'azote liquide sous pression atmosphérique). Dans ces conditions, il est généralement admis que les paramètres précédents ont pour valeurs :  $A = 0.162 \text{ nm}^2$  et  $M = 22414 \text{ cm}^3/\text{mole}$ . Le gaz adsorbé (l'adsorbat) est mélangé à un gaz transporteur inerte et non-condensable qui est souvent l'hélium. Une proportion de 5 à 30% d'adsorbat dans le gaz transporteur est souvent utilisée.

### 1.1.3. Porosité et distribution de taille des pores

Dans certains cas, la connaissance de la surface spécifique n'est pas suffisante pour décrire le solide pulvérulent. On a alors besoin de mesurer la porosité ainsi que la distribution de taille des pores.

#### 1.1.3.1. Adsorption de gaz

Cette technique permet de calculer le volume des micropores (diamètre < 2 nm), la surface "externe" de la particule (qui représente la surface totale moins la surface des micropores), ainsi que la distribution en volume, en surface et

en diamètre des mésopores ( $2 \text{ nm} < \text{diamètre} < 50 \text{ nm}$ ). Cela est possible en exploitant l'isotherme d'adsorption gazeuse par la méthode de la droite  $t$  (12). Le principe de cette approche consiste à chercher quelle est la surface sur laquelle il est possible de former au moins deux couches d'adsorbat. Pour cela, les points expérimentaux sont représentés dans le système d'axes  $(V, t)$  où  $V$  est le volume adsorbé, exprimé en  $\text{cm}^3$  d'azote liquide par g de produit, et  $t$  est l'épaisseur de la couche adsorbée, exprimée en Å.

Le diamètre de la molécule d'azote étant de l'ordre de  $0.45 \text{ nm}$ , si on ne retient que les points expérimentaux compris dans le domaine  $0.45 < t < 0.6 \text{ nm}$ , on obtient une droite dont la pente est proportionnelle à la surface sur laquelle il se forme une seconde couche d'adsorbat. Une des équations utilisées pour mesurer l'épaisseur de la couche adsorbée est celle de Harkins et Jura (13)

$$t = 3.54 \cdot \left[ \frac{5}{2.303 \cdot \log P_0/P} \right]^{1/3} \quad [3]$$

L'ordonnée à l'origine de cette droite donne le volume des micropores (i.e. ceux où il n'est pas possible d'adsorber plus d'une couche de molécules d'azote). Ces micropores ont un diamètre approximativement compris entre  $0.45$  et  $2 \text{ nm}$ . Ainsi, le volume des micropores est calculé tel que

$$V(\text{micropores}) = 0.001547 (\text{ordonnée à l'origine}) \quad [4]$$

En théorie, la surface externe doit donc nécessairement être inférieure ou égale à la surface BET.

Quand les particules ont une mésoporosité (pores de diamètre compris entre 2 et 50 nm), un second phénomène vient se superposer à l'adsorption : c'est la condensation capillaire. En effet, si à une température donnée la pression de vapeur saturante d'un liquide est  $P_0$  lorsque ce liquide présente une interface plane avec la phase gazeuse, la pression de vapeur saturante devient différente de  $P_0$  lorsque l'interface est curviligne. La relation entre la baisse de pression de condensation et le rayon de courbure du ménisque est donnée par l'équation de Kelvin :

$$\ln \frac{P}{P_0} = - \frac{2\gamma \cos \theta V_M}{r_k RT} \quad [5]$$

où  $\gamma$  est la tension superficielle du liquide à la température  $T$ ,  $\theta$  est l'angle de contact ménisque/surface solide,  $V_M$  est le volume molaire du liquide,  $r_k$  est le rayon moyen de courbure du ménisque et  $R$  est la constante des gaz parfaits.

Concrètement, cela signifie que l'adsorbat va se liquéfier dans les pores à des pressions inférieures à la pression de vapeur saturante à la température de l'expérience. La conséquence expérimentale est l'existence d'une boucle d'hystérèse entre l'isotherme d'adsorption et l'isotherme de désorption. Cohan a attribué la boucle d'hystérèse à la modification de la forme du ménisque qui serait cylindrique durant l'adsorption et hémisphérique durant la désorption (14). L'hypothèse des pores ayant la forme de "bouteille d'encre" a été proposée par Kreamer (15) et ensuite développée par McBain (16) et autres

(17,18). Cette hypothèse propose l'existence de rétrécissements dans les pores tel qu'illustré par la figure 1. Récemment, il a été démontré à la suite d'une étude de simulation que l'hétérogénéité de la géométrie de surface créée par la présence de pores est suffisante pour induire la formation d'une boucle d'hystérèse (Figure 2) (19). Des méthodes de calcul ont été développées afin de trouver la distribution en diamètre, surface et volume des mésopores responsable de la condensation capillaire. Il s'agit d'un calcul basé sur la loi de Kelvin et exploitant l'isotherme d'adsorption. La méthode Barrett, Joyner, Halenda (BJH) est l'une des méthodes les plus utilisées (20). Elle dépend de deux suppositions fondamentales : (1) les pores sont cylindriques, et (2) la quantité d'adsorbat à l'équilibre avec la phase gazeuse est retenue par l'adsorbant. La rétention de l'adsorbat est due à deux mécanismes : (a) l'adsorption physique sur les parois des pores, et (b) la condensation capillaire à l'intérieur des pores. Ainsi, la méthode BJH relie la pression relative du gaz adsorbé à l'équilibre à la taille des pores où la condensation capillaire a lieu.

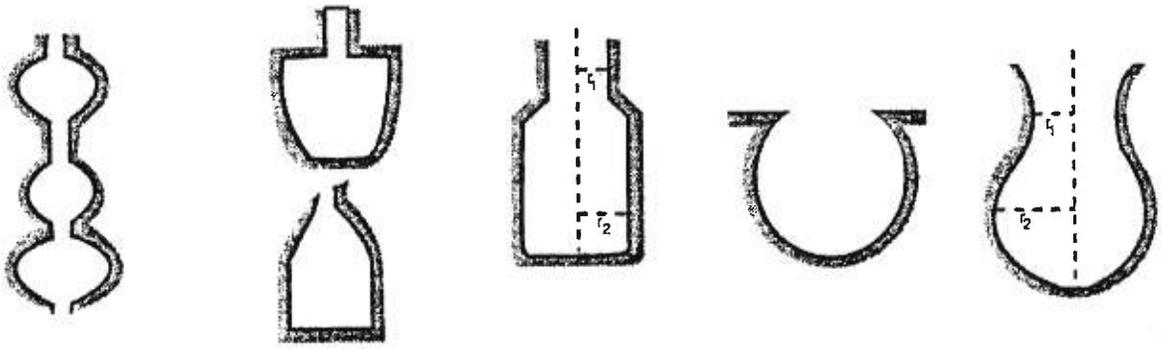


Figure1. Exemples de pores dont la forme génère des boucles d'hystérèse :

-   l'adsorption, c'est la plus grande dimension qui détermine la pression à laquelle va apparaître la condensation capillaire,
-   la désorption, c'est la plus petite dimension qui détermine la pression de vaporisation.

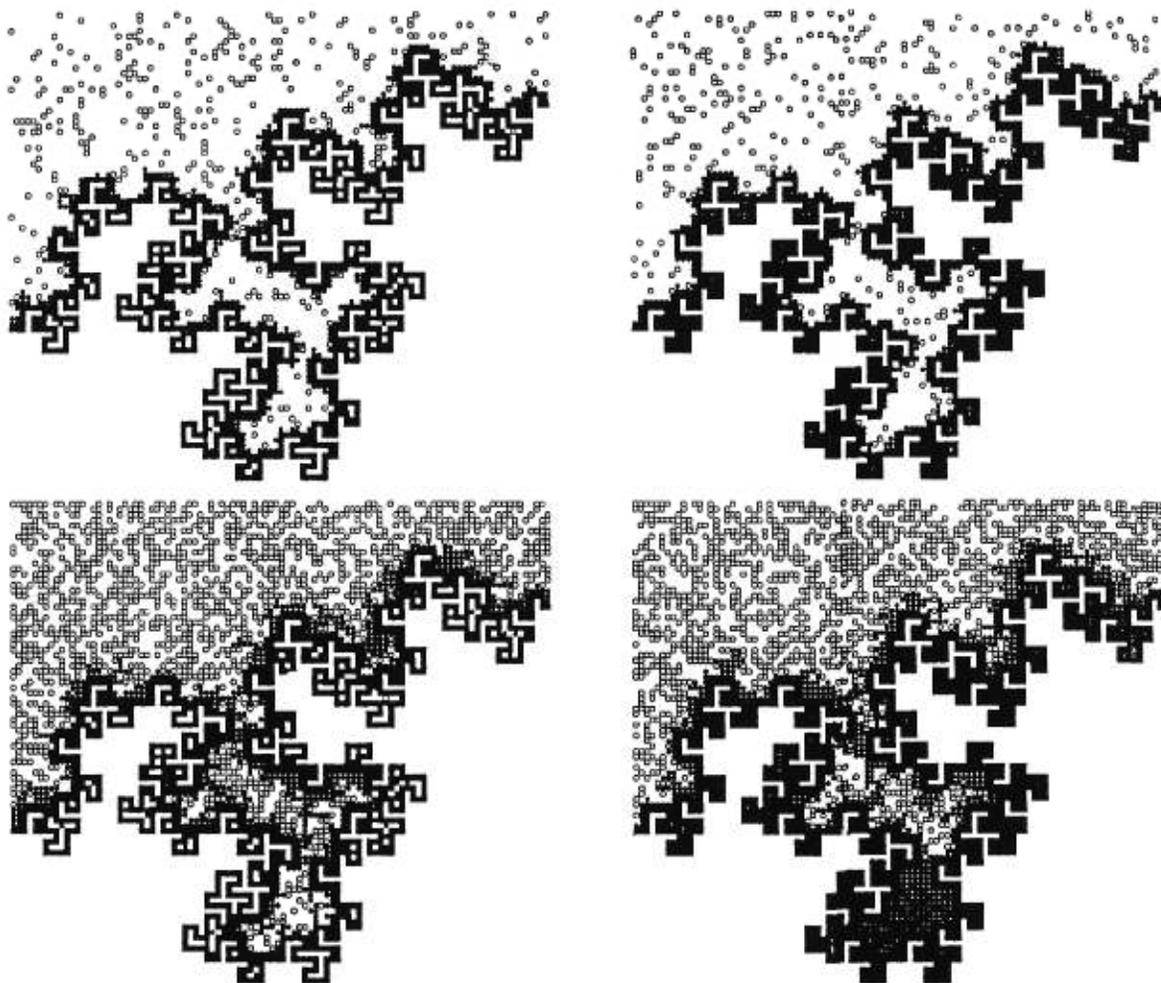


Figure 2. Interprétation de la boucle d'hystérèse par l'hétérogénéité de la géométrie de surface. À gauche : adsorption, à droite : désorption, pour deux valeurs de pression relative (0.13 ci-haut et 0.62 ci-bas ). La différence entre les molécules adsorbées dans les deux cas peut être facilement observée (*tiré de 19*).

### 1.1.3.2. Porosimétrie d'intrusion au mercure

Le mercure possède une tension superficielle élevée et, de ce fait, il mouille très mal la plupart des surfaces solides. Les forces de mouillage vont donc s'opposer à la pénétration du mercure dans les pores, et il est nécessaire d'appliquer une pression pour vaincre ces forces, une pression qui doit être d'autant plus élevée que les pores sont étroits. Pour un modèle de pores cylindriques, la relation entre le rayon des pores et la pression de pénétration du mercure est donnée par l'équation de Washburn (21) :

$$P = \frac{2\sigma \cos\theta}{r} \quad [6]$$

où  $P$  est la pression de pénétration du mercure,  $\sigma$  est la tension de surface du mercure (484 dynes/cm),  $\theta$  est l'angle de contact mercure-solide, sa valeur varie entre  $130^\circ$  et  $140^\circ$ , et  $r$  est le rayon du pore.

## 2. L'analyse fractale

### 2.1. Définition

Le terme «fractal» a été créé par le mathématicien Benoît Mandelbrot (22,23) en réponse au besoin d'une explication plus sophistiquée pour de nombreux phénomènes rencontrés dans les sciences et la nature. Il décrit un type de distribution de points dans le temps ou dans l'espace. Le mot est dérivé du latin *fractus* signifiant fragmenté ou brisé de manière irrégulière. Une fractale désigne un objet ayant un aspect très irrégulier, qui est rugueux, poreux, ou fragmenté et ne possédant aucune échelle d'observation caractéristique. À l'origine, la géométrie fractale était une géométrie de la nature qui faisait appel de façon constante au chaos statistique mais à l'usage, son rôle s'est énormément étendu. Il s'agit d'une *géométrie de la nature*, et d'une *géométrie du chaos* sous ses deux formes, soit statistique et déterministe. Afin de démontrer l'idée de la propriété fractale, Mandelbrot a utilisé les études de Richardson sur la longueur de la côte de la Grande Bretagne en utilisant différentes échelles de mesure. Plus l'unité de mesure diminue, plus on est capable de mesurer les plus petits détails et de ce fait, la longueur de la côte mesurée augmente en suivant une loi de puissance.

Une des propriétés cardinales des fractales est leur dimension. Contrairement aux dimensions habituelles qui sont entières, la dimension fractale peut être une fraction simple ainsi qu'un nombre irrationnel. Cette dimension est

comprise entre les dimensions topologiques 1 et 2 pour les objets bidimensionnels, et entre 2 et 3 pour les objets tridimensionnels.

Le terme «dimension», tel qu'il est relié à la géométrie fractale, peut être défini comme suit :

$$a = b^D \quad [7]$$

où  $a$  représente une propriété commune de l'objet,  $b$  est l'échelle, et  $D$  est la dimension fractale. La dimension fractale  $D$  est reliée à la dimension topologique,  $D_T$ , et la dimension Euclidienne  $D_E$  tel que :

$$D_T < D < D_E \quad [8]$$

L'équation [7] peut être transformée, pour fournir l'expression suivante pour  $D$  :

$$D = \log a / \log b \quad [9]$$

## 2.2. Exemples d'objets fractals

L'objet fractal est le résultat d'un processus itératif qui se répète indéfiniment. Un exemple classique d'une courbe fractale est la courbe de von Koch (Figure 3) (24). La construction de cette courbe commence par un *initiateur* qui est un segment de droite de longueur  $r = 1$ . Dans la première étape, l'initiateur est divisé en trois parties égales ( $b = 3$ ), chacune de longueur  $r = 1/b$ . Puis la partie centrale est remplacée par deux segments de droite de même longueur, formant ainsi un triangle équilatéral dépourvu de sa base. La structure

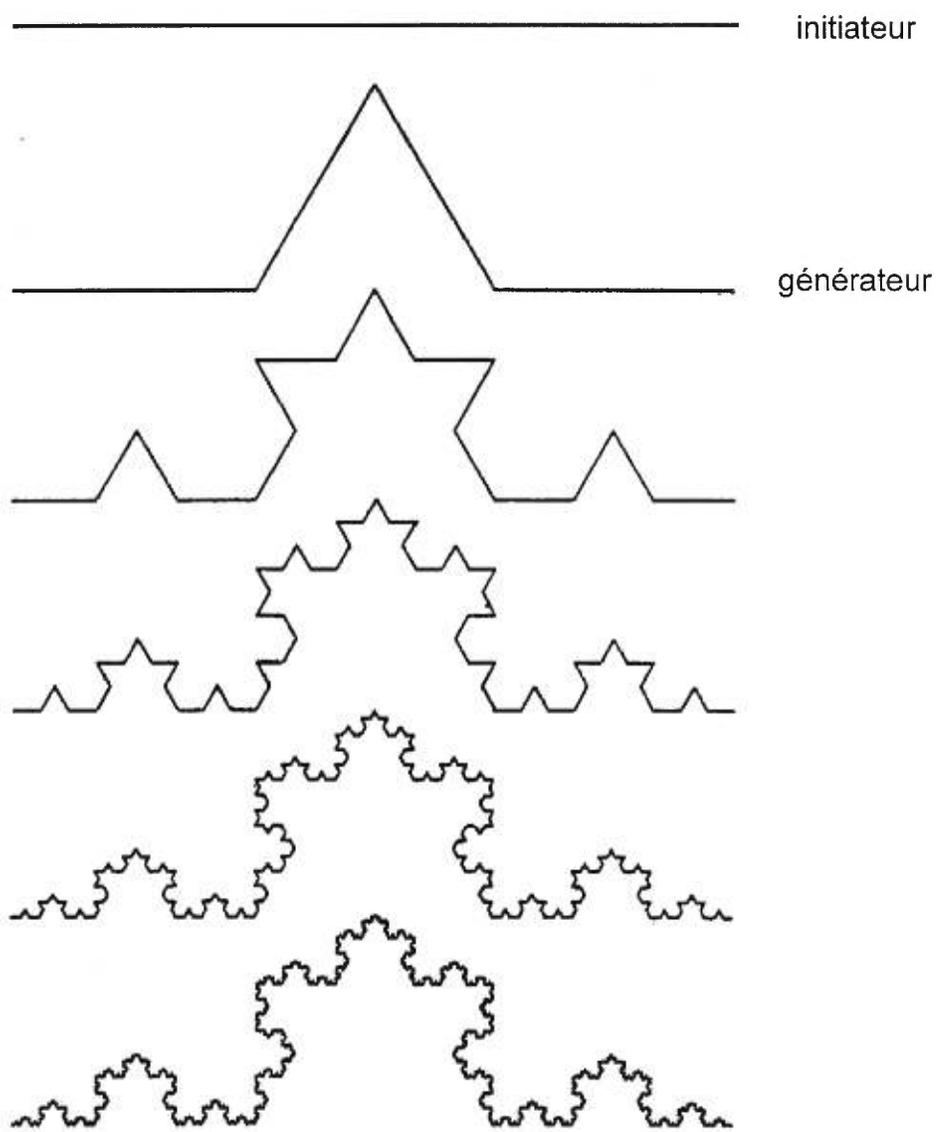
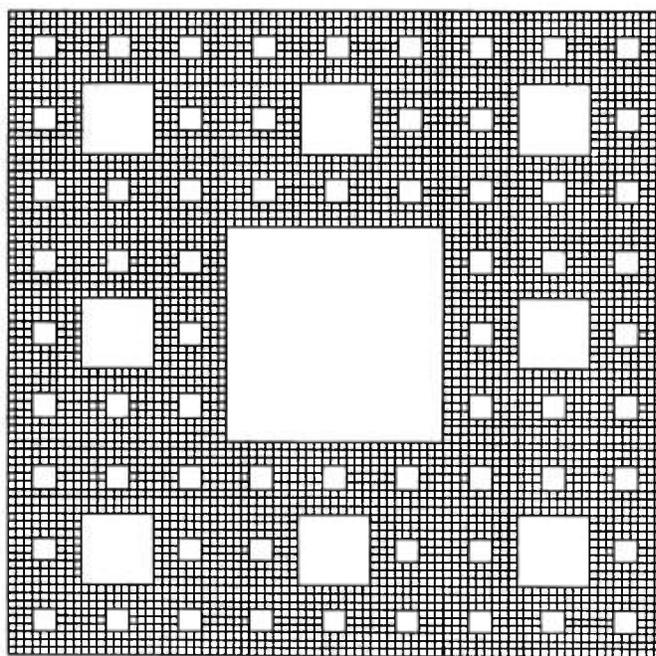


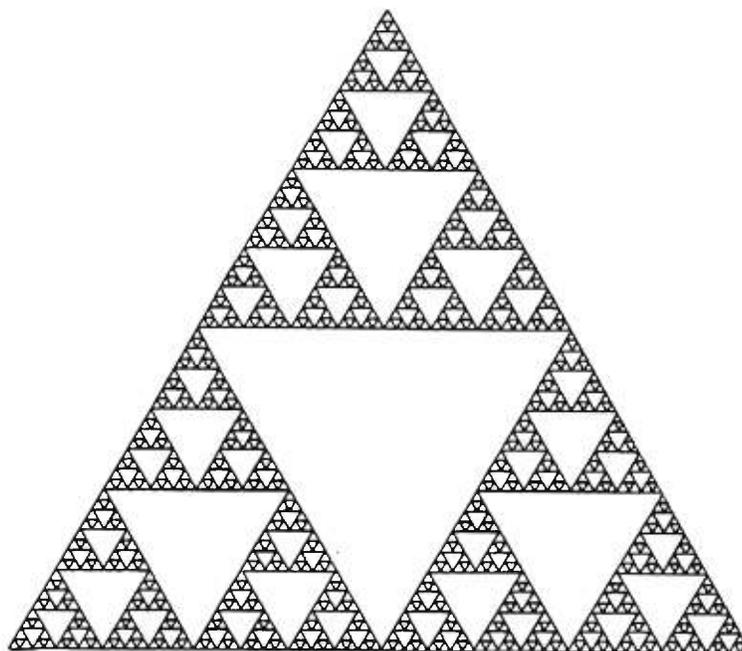
Figure 3. La courbe triadique de von Koch et les étapes de sa construction.

résultante est une courbe polygonale composée de quatre segments égaux chacun de longueur  $r = 1/b$ . Cette structure est le *générateur*. Celui-ci est appliqué sur chaque segment. La courbe obtenue à l'infini est appelée un *teragon* (dérivé du mot grecque *teras* qui signifie monstre). En grossissant une partie de la courbe, la même image apparaît. Cette propriété caractéristique d'un objet fractal est «l'auto-similarité». Donc, un objet auto-similaire est indépendant de l'échelle d'observation.

Un autre exemple est le tapis de Sierpinski (Figure 4a): un carré (l'initiateur) est divisé en 9 carrés égaux et le carré central est ôté (le générateur). Chaque carré restant est subdivisé de la même façon en éliminant la partie centrale. A l'infini, on obtient une structure fractale dont l'aire est nulle mais de longueur infinie. Différents tapis de Sierpinski peuvent être construits selon différents modes comme, par exemple, le triangle de Sierpinski (Figure 4b). L'analogue tridimensionnel du tapis de Sierpinski est l'éponge de Menger (Figure 5). Un cube est divisé en 27 cubes. Le cube central et les autres occupant le centre de chaque face sont éliminés. Puis, la même opération est répétée pour les 8 cubes restants. Si on continue sans fin, on obtient un objet, (l'éponge de Menger), dont chaque face extérieure constitue un tapis de Sierpinski.



(a)



(b)

Figure 4. Différentes formes du tapis de Sierpinski.

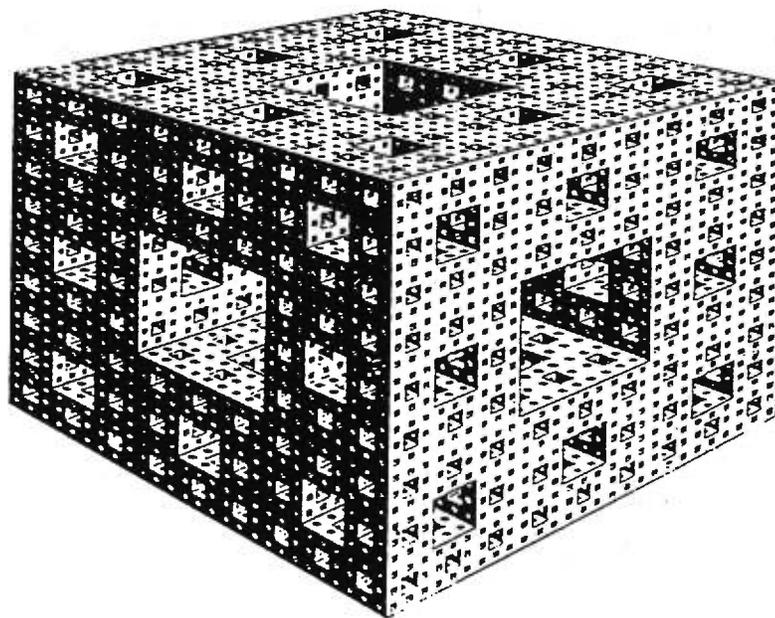


Figure 5. Un réseau poreux tridimensionnel idéalisé (l'éponge de Menger) avec une dimension fractale  $D = 2.72$  (tiré de 22).

### 2.3. Notions de similitude et d'affinité

Les objets fractals construits mathématiquement, telle que la courbe de von Koch, possèdent une similitude interne c'est-à-dire qu'on peut observer ces structures à n'importe quelle échelle et que les mêmes structures seront observées. Ce concept de similitude aussi appelé «auto-similarité» est une des pierres angulaires de la géométrie fractale (25). Les objets fractals naturels, comme les mouvements Browniens ou les montagnes, possèdent une similitude interne statistique c'est-à-dire que les structures observées ne seront identiques que sur un écart d'échelle donné. Également, les objets fractals naturels possèdent une auto-affinité. Ce concept est relié au fait qu'il existe des rapports différents entre les contractions des axes x et y lors de la construction de l'objet.

En bref, un objet fractal est celui qui combine les caractéristiques suivantes (23) :

- Ses parties ont la même forme ou structure que le tout, à ceci près qu'elles sont à une échelle différente et peuvent être légèrement déformées.
- Sa forme est, soit extrêmement irrégulière, soit extrêmement interrompue ou fragmentée, et le reste, quelle que soit l'échelle d'examen.
- Il contient des «éléments distinctifs» dont les échelles sont très variées et couvrent une très large gamme.

## 2.4. Détermination de la dimension fractale

Les méthodes utilisées consistent à paver la structure (longueur, surface ou volume) avec des unités de mesure (étalons), et à déterminer le nombre de ces unités contenant une partie de la structure. Puis, on évalue la valeur obtenue en variant l'échelle de mesure. On considère alors que le paramètre  $y$  (i.e. longueur ou surface ou volume) est relié à l'échelle  $x$  par une loi de puissance,  $y = x^D$  où  $D$  est la dimension fractale obtenue par la pente de la droite de régression appropriée à chaque méthode.

### 2.4.1. Dimension fractale du contour

La dimension fractale de contour varie entre 1 et 2. Plus le contour est complexe et irrégulier, plus il a tendance à remplir la surface et par suite, sa dimension sera plus proche de 2. Plusieurs méthodes ont été proposées pour caractériser la dimension fractale. Les techniques d'analyse d'images assistée par ordinateur offrent la possibilité d'une évaluation des objets fractals. Les étapes qui sont impliquées sont 1) l'acquisition de l'image, 2) la numérisation et l'emmagasinage de l'image dans la mémoire de l'ordinateur, 3) la binarisation de l'image grâce à une limite de contraste, 4) l'extraction de coordonnées du contour, et finalement 5) l'analyse et le traitement mathématique des coordonnées. Différentes méthodes ont été utilisées pour calculer la dimension fractale de contour.

### 2.4.1.1. Méthode du compas (méthode de Richardson)

Richardson a étudié les variations de longueur des côtes des cartes géographiques. Il a observé que la longueur augmente régulièrement lorsque l'ouverture du compas est de plus en plus petite car plus de détails sont pris en considération. La longueur mesurée  $L$  dépend donc de l'étalon de mesure choisi,  $\varepsilon$ . Richardson a découvert que  $L$  et  $\varepsilon$  sont reliés selon une loi de puissance qui se traduit par la formule empirique suivante:

$$L(\varepsilon) = N(\varepsilon) \cdot \varepsilon \approx \varepsilon^{-d} \quad [10]$$

où  $N(\varepsilon)$  est le nombre de pas de longueur  $\varepsilon$ .

Mandelbrot a proposé la relation suivante :

$$L(\varepsilon) \approx \varepsilon^{1-D} \quad [11]$$

$$\log L(\varepsilon) \approx D \log(1/\varepsilon) \quad [12]$$

où  $D$  est la dimension fractale.

Donc, on réalise une succession de mesures du périmètre du contour en variant l'étalon de mesure et on trace sur un graphique log-log le périmètre obtenu en fonction de la grandeur de l'étalon utilisé (Figure 6) (26,27).  $D$  est calculée à partir de la pente du graphique.

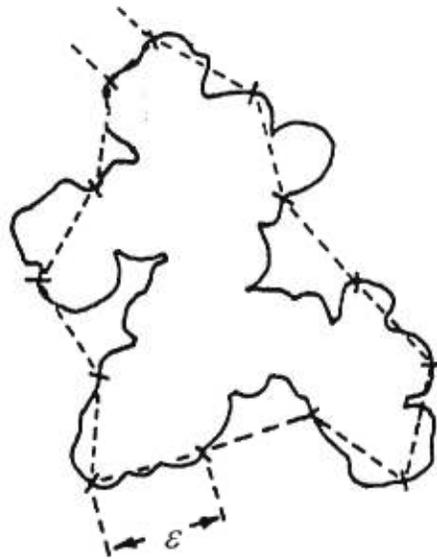


Figure 6. La méthode du compas pour calculer la dimension fractale d'un contour.

### 2.4.1.2. Méthode de comptage de boîtes

Dans cette méthode, la dimension fractale d'un ensemble  $E$  est définie comme suit (28) :

$$D(E) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log(N_\varepsilon)}{\log(1/\varepsilon)} \quad [13]$$

où  $N_\varepsilon$  est le nombre minimum de cubes de côté  $\varepsilon$  qui recouvrent  $E$  (25).

Une méthode alternative consiste à recouvrir l'ensemble  $E$  par une série de grilles de côté  $\varepsilon$ . Le nombre de boîtes qui intersectent  $E$  est compté. La dimension fractale est obtenue par la pente du graphique de  $\log(N_\varepsilon)$  en fonction du  $\log(1/\varepsilon)$  (Figure 7) (29).

### 2.4.1.3. Méthode de Minkowski-Bouligand

Cette méthode pour calculer la dimension fractale d'une ligne est illustrée par la figure 8. Dans cette méthode, la dimension fractale est obtenue en traçant les variations du logarithme de l'aire  $A(\eta)$  de l'ensemble épaissi en fonction du logarithme de la taille de l'élément structurant  $\eta$  (30). On définit  $\eta$  comme étant le rayon d'un disque qui recouvrira le segment. La saucisse de Minkowski est l'union de tous les disques de rayon  $\eta$  centrés sur le segment. Si  $N(\eta)$  est le nombre de disques minimum pour recouvrir complètement la ligne, et  $A(\eta)$  est l'aire occupée par l'ensemble des disques, donc:

$$A(\eta) \cong N(\eta) \cdot \eta^2 \quad [14]$$

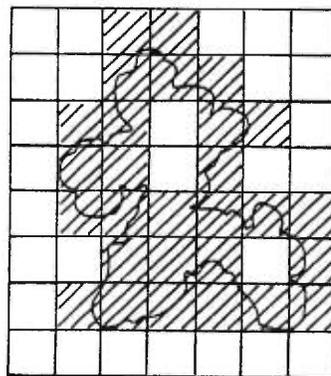
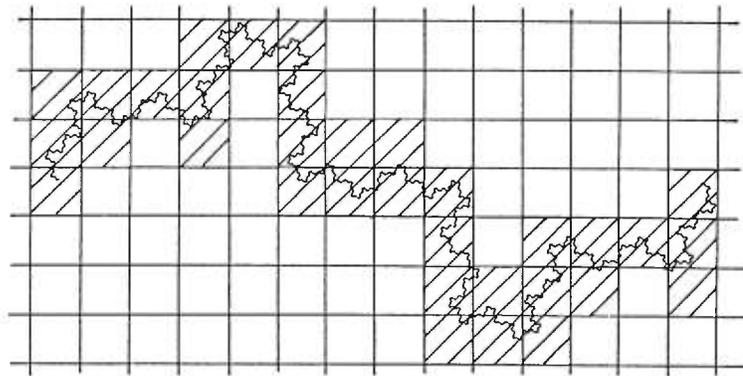


Figure 7. Méthode de comptage de mailles pour calculer la dimension fractale du contour. (Tiré de 35)

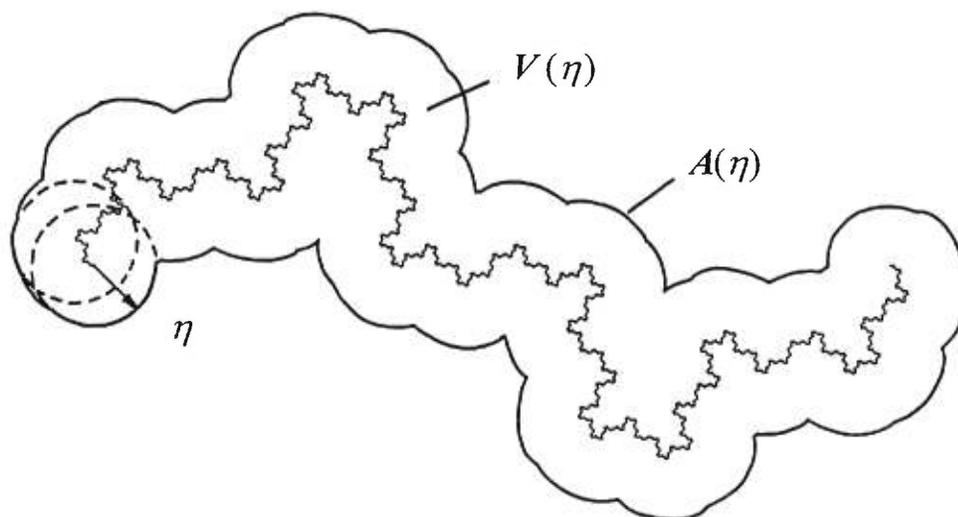


Figure 8. La construction de la saucisse de Minkowski. Lorsque  $\eta$  diminue, le contour donne une image de plus en plus détaillée. L'aire  $A(\eta)$  est reliée au volume  $V(\eta)$  tel que  $A(\eta) = dV(\eta)/d\eta$ .

Et d'après les définitions mathématiques :

$$N(\eta)\eta^D \cong 1 \quad [15]$$

$$A(\eta) \cong \eta^{2-D} \quad [16]$$

Ainsi, la pente du graphique  $\log A(\eta)$  en fonction de  $\log \eta$  donne la codimension fractale  $2 - D$ .

### **2.4.2. Dimension fractale de surface**

La dimension fractale de surface varie entre 2 et 3. Plus la surface est rugueuse et pleine de convolutions, plus sa dimension fractale s'approche de 3. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour calculer la dimension fractale de surface.

#### **2.4.2.1. Adsorption de gaz**

Cette méthode est destinée à l'investigation des surfaces en utilisant l'adsorption de molécules gazeuses sur des surfaces.

##### ***2.4.2.1.1. Détermination de la surface spécifique en fonction de la taille moléculaire de l'adsorbat***

Le nombre de molécules de gaz adsorbées pour former une monocouche  $N_m$  est mesurée en fonction de la surface  $\sigma$  ou du rayon  $r$  de la molécule gazeuse utilisée (Figure 9).

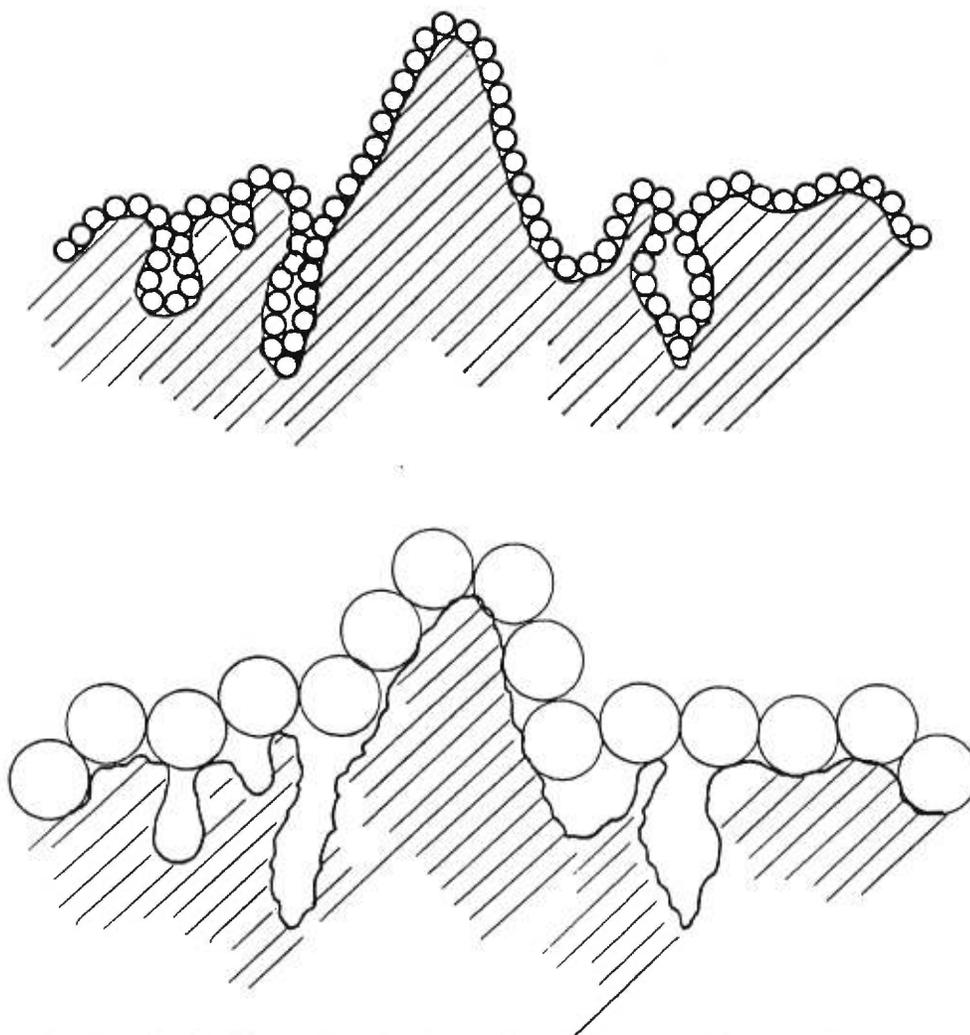


Figure 9. Détermination de la dimension fractale de surface par l'adsorption de molécules de différentes tailles.

La dimension fractale  $D$  est déterminée par la relation (31,32) :

$$N_m \propto \sigma^{-D/2} \propto r^{-D} \quad [17]$$

Bien que l'évaluation de  $D$  selon l'équation [17] soit simple, ce procédé a certains inconvénients liés au choix des adsorbats afin d'éviter les effets associés à l'orientation de molécules adsorbées sur la surface, et aux interactions adsorbat-adsorbat (33). De plus, cette méthode nécessite l'évaluation de la capacité de différents adsorbats à former une monocouche selon différentes tailles moléculaires. Puisque les molécules adsorbées représentent l'étalon de mesure, les échelles disponibles sont limitées par les tailles moléculaires (34).

#### **2.4.2.1.2. Détermination de la surface spécifique en fonction de la taille des particules de l'adsorbant**

Dans cette approche, la surface apparente  $A$  est reliée à la taille des particules  $R$  selon l'équation (31) :

$$A \propto R^{D-3} \quad [18]$$

qui peut être encore écrite sous la forme :

$$n \propto R^{D-3} \quad [19]$$

où  $n$  est le nombre de molécules de gaz adsorbées par gramme d'adsorbant pour former une monocouche sur la surface. Cette méthode présente de nombreux avantages. Tout d'abord, il est plus facile d'obtenir une gamme de

tailles pour les particules adsorbantes que pour les molécules adsorbées. De plus, un seul adsorbat est utilisé. Enfin, l'échelle de mesure est la taille des particules, donc, une connaissance exacte de la taille moléculaire du gaz adsorbé n'est pas nécessaire. Pourtant, les surfaces pavées doivent avoir essentiellement la même forme ce qui limite l'application de cette méthode.

#### **2.4.2.1.3. Analyse de la distribution de taille des pores**

Bien que les irrégularités géométriques et la rugosité de surface soient les raisons essentielles du caractère fractal d'un solide, il est reconnu que la présence d'une distribution de tailles des pores, contribue également à la nature fractale de la structure (Figure 10). Donc, la dimension fractale  $D$  peut être calculée à partir de la formule (35) :

$$-\frac{dV}{dr} \propto r^{2-D} \quad [20]$$

où  $V$  représente le volume cumulatif des pores, et  $r$  représente le rayon moyen des pores. Schématiquement, la valeur de  $D$  augmente lorsque le volume des plus petits pores est important, et elle diminue lorsque la contribution des petits pores est faible. Une distribution de taille de pores qui est étroite ne caractérise pas une surface fractale (36).

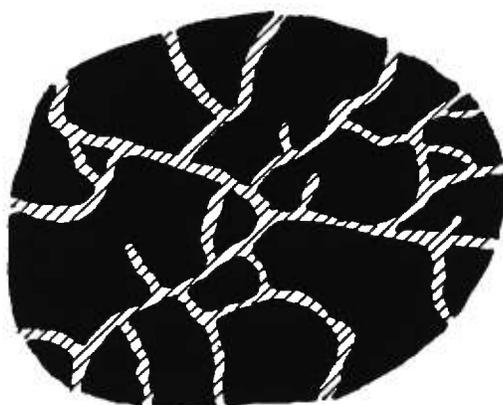
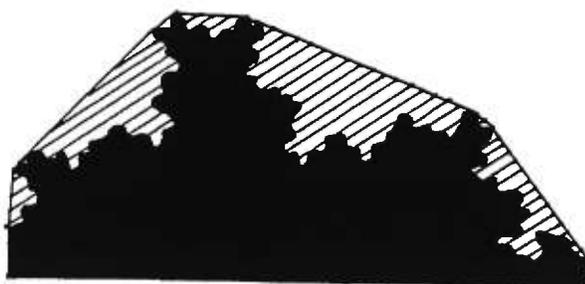


Figure 10. Fractale de surface (ci-haut) et fractale de pore (ci-bas). (*Tiré de 35*)

En plus de la relation représentée par l'équation [20], d'autres équations ont été dérivées pour évaluer la dimension fractale de surface  $D$  à partir d'une seule isotherme d'adsorption .

#### **2.4.2.1.4. Méthode de Frenkel-Halsey-Hill**

##### ***Théorie FHH classique***

La théorie classique de Frenkel-Halsey-Hill (13,37,38) décrit la croissance continue d'un film adsorbé ayant une épaisseur  $z_p$  selon les suppositions suivantes: (1) le potentiel surface-adsorbat contrôle toutes les couches adsorbées (i.e., les atomes du solide, considérés comme semi-infinis, constituent la source du potentiel); (2) la formation de la multicouche est contrôlée par l'énergie potentielle. Ainsi, la théorie est basée sur la minimisation de l'énergie résultant de la compétition entre les forces d'interaction solide-adsorbat et adsorbat-adsorbat. Cela conduit à la formation d'une interface lisse entre la couche adsorbée et la vapeur. Dans ce cas, l'équation FHH classique sur une surface plane est sous la forme :

$$-\ln X \propto \alpha/z_p^s \quad [21]$$

où  $\alpha$  dépend de l'interaction solide-adsorbat, et  $X = P/P_o$  est la pression relative avec  $P$  la pression à l'équilibre et  $P_o$  la pression de saturation du gaz adsorbé à la température utilisée. Si l'on introduit  $N$ , la quantité adsorbée à la pression relative  $P/P_o$ , l'équation [21] pourra être écrite sous la forme :

$$N \propto [-\ln X]^{-1/s} \quad [22]$$

$$N \propto [\ln(P_0/P)]^{-1/s} \quad [23]$$

L'équation [23] représente l'isotherme FHH classique où l'exposant  $s$ , selon Halsey (39), est considéré comme un paramètre caractérisant la force d'interaction solide-adsorbat; autrement dit, il décrit à quelle vitesse l'interaction solide-adsorbat diminue en augmentant la distance de la surface solide.

#### **Version fractale de la théorie FHH (37)**

Pfeifer et al. (40,41) ont généralisé l'équation FHH classique pour les surfaces fractales. Dans ce cas, le volume du film adsorbé est égal au nombre  $n(z)$  de sphères de rayon  $z$  requis pour couvrir la surface avec une monocouche, multiplié par le volume de la sphère ( $\approx z^3$ ). La dimension fractale peut être définie en présumant que  $n(z)$  est proportionnel à  $z^{-D}$ . Donc, la quantité adsorbée sur une surface fractale en fonction de l'épaisseur du film  $z$  est donnée par l'équation :

$$N \propto z^{3-D} \quad [24]$$

Selon Pfeifer et al (42), l'épaisseur du film  $z$  peut être considérée comme égale à l'épaisseur du film de référence  $z_p$  (équation [21]). Après minimisation de l'énergie libre de Helmholtz, l'équilibre à l'interface est représenté par l'équation :

$$\begin{aligned} \text{Potentiel du substrat } (\approx 1/z^s) + \text{ tension de surface } (\approx 1/z_0) = \\ \text{potentiel chimique } (\approx -\ln X) \end{aligned} \quad [25]$$

où  $z_0$  représente le rayon de courbure du gaz condensé.

Deux situations sont alors considérées : (1) l'adsorption polymoléculaire où la force prédominante est le potentiel du substrat (premier terme dans l'équation [25]), autrement dit, les forces d'attraction du type van der Waals à l'interface gaz-solide; et (2) la condensation capillaire où la force prédominante est la tension de surface (second terme dans l'équation [25]), et qui a lieu avec l'augmentation de l'épaisseur du film adsorbé. L'intersection des deux mécanismes est donnée par une épaisseur critique  $z_c$  qui dépend de la tension de surface,  $\sigma$ , les interactions solide-adsorbat,  $\alpha$ , et la dimension fractale  $D$  (41).

Dans le cas de l'adsorption polymoléculaire, l'épaisseur du film est telle que :

$$z \propto [-\ln X]^{-1/s} \quad [26]$$

À partir des deux équations [24] et [26] avec  $s$  égal à la valeur théorique 3 (i.e., forces van der Waals non retardées), on obtient l'équation FHH fractale :

$$N \propto [-\ln X]^{-1/m} \quad [27]$$

où  $m$  est égal à  $\frac{s=3}{3-D}$ . L'équation [27] s'applique uniquement aux premières

étapes de la formation de la multicouche.

Dans le cas de la condensation capillaire où l'interface est contrôlée par les forces de tension de surface liquide-gaz, le rayon de courbure moyen de l'interface peut être exprimé à partir de l'équation [25] tel que :

$$z_o \propto [-\ln X]^{-1} \quad [28]$$

À partir des équations [24] et [28], la condensation capillaire sur une surface fractale est exprimée en forme logarithmique par les équations :

$$\ln N = cst + (D - 3) \ln(-\ln X) \quad [29]$$

$$\ln N = cst + (D - 3) \ln(\ln P_o/P) \quad [30]$$

Cela correspond à une valeur de  $m = \frac{1}{3 - D}$  dans l'équation [27].

#### **2.4.2.1.5. La méthode thermodynamique**

Récemment, une méthode thermodynamique a été proposée par Neimark pour calculer la dimension fractale de surface à partir de l'isotherme d'adsorption expérimentale (43-46). Cette méthode, indépendante d'un modèle structural de réseau poreux, est basée sur une relation thermodynamique intégrale entre la surface du film adsorbé,  $S(P)$ , et l'isotherme d'adsorption,  $N(P)$ , selon (2)

$$S(P) = \left( \frac{RT}{\sigma V_m} \right) \int_{N_{P/P_o}}^{N_{\max}} \ln(P_o / P) dN \quad [31]$$

où  $N_{\max}$  représente l'adsorption lorsque  $P \rightarrow P_o$ ,  $\sigma$  et  $V_m$  représentent la tension de surface et le volume molaire de l'adsorbat liquide,  $R$  est la constante des gaz parfaits et  $T$  est la température. L'équation [31] reconnue

comme l'équation de Kiselev, est une équation d'équilibre entre le travail d'adsorption et le travail de formation de la surface interfaciale.

L'interface,  $S$ , est considérée comme la surface du solide mesurée par des sphères de taille  $r_k$  (Figure 11). En effet,  $r_k$  représente le rayon de courbure du ménisque du gaz condensé dans les pores à la pression relative  $P/P_0$  où la condensation capillaire a lieu.  $r_k$  est relié à la pression relative par l'équation de Kelvin :

$$r_k = -\frac{2\sigma V_m}{RT \ln P/P_0} \quad [32]$$

L'équation de Kelvin représente la même relation que l'équation [28] définie plus haut. Les deux équations relient le rayon de courbure du ménisque du gaz condensé, à la pression relative  $P/P_0$ .

Selon la définition de la dimension fractale de surface on a :

$$S(r) \propto r^{2-D} \quad [33]$$

Donc, la dimension fractale de surface est calculée à partir de l'équation :

$$\ln S = cst + (D - 2) \ln r_k \quad [34]$$

Évidemment, l'équation FHH pour la condensation capillaire et la méthode thermodynamique sont basées sur deux relations similaires. En effet, les deux

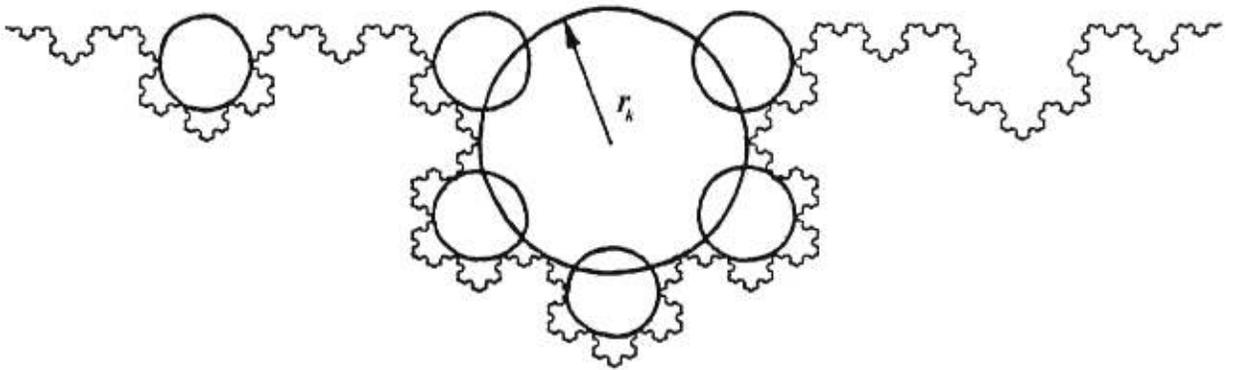


Figure 11. Le remplacement de la surface fractale par une série de pores sphériques de rayon variable  $r_k$  (adapté de 40).

méthodes sont dérivées en utilisant l'équation de Kelvin dans un contexte fractal : Neimark utilise la définition fractale de la surface du film adsorbé tandis que dans l'équation FHH, on introduit la définition fractale du volume du film adsorbé.

#### 2.4.2.1.6. Avantages de l'adsorption d'azote à 77°K pour l'analyse fractale

Il est possible d'utiliser l'isotherme d'adsorption d'un adsorbat quelconque, pourvu qu'il soit «physisorbé» à la surface du solide. Toutefois, il est préférable d'utiliser l'adsorption d'azote à basse température (77°K) pour plusieurs raisons.

Il est bien connu que l'adsorption d'azote n'est pas très sensible à la nature de la surface du solide (13): Les interactions adsorbat-adsorbant ainsi que l'hétérogénéité chimique et géométrique de surface au niveau moléculaire influencent l'adsorption d'azote uniquement durant les premières étapes et sont réduites durant la condensation capillaire. Par conséquent, le profil des isothermes d'adsorption d'azote est dû principalement aux caractéristiques géométriques de la structure poreuse. De plus, l'adsorption d'azote à basse température par de nombreuses surfaces d'origines différentes obéit à une formule empirique unique lorsque l'adsorption physique n'est pas accompagnée par la condensation capillaire. Lorsque ce phénomène a lieu, l'isotherme mesurée pour un solide poreux dans la région de l'adsorption polymoléculaire jusqu'au début de la condensation capillaire est proportionnelle à l'isotherme standard (la courbe  $t$ ) de de Boer, qui correspond à la surface lisse et non-poreuse de la substance de référence:

$$N(P/P_0) = N_{mic} + S_{mes} N_{st}(P / P_0) \quad [35]$$

où  $N(P/P_0)$ , en mmol/g, est l'adsorption sur une surface donnée,  $N_{st}(P/P_0)$  en mmol/m<sup>2</sup>, est l'adsorption par unité de surface sur une surface lisse à la même pression relative,  $P/P_0$ ;  $N_{mic}$  en mmol/g, est l'adsorption à l'intérieur des micropores; et  $S_{mes}$ , en m<sup>2</sup>/g, est la surface des mésopores. Pour les matériaux essentiellement mésoporeux avec une microporosité négligeable, la valeur de  $S_{mes}$  ne diffère pas de façon significative de la surface BET. Enfin, l'adsorption d'azote à 77°K est le procédé recommandé par l'IUPAC (13). Tous ces facteurs font que l'adsorption d'azote est l'une des méthodes les plus performantes de l'analyse fractale et spécialement pour la comparaison de différentes substances.

#### 2.4.2.2. Porosimétrie au mercure

##### 2.4.2.2.1. Distribution de pores (47)

Cette méthode est basée sur l'équation de Washburn. Bien que la valeur exacte de  $\theta$  ne soit pas bien précise, cette valeur n'est pas incluse dans le calcul de  $D$ . En effet, le seul aspect de l'équation de Washburn qui soit impliqué dans la détermination de  $D$  est la relation inverse entre  $r$  et  $P$ . En combinant les équations [6] et [20] on obtient :

$$\log(dV/dP) = (D - 4)\log P \quad [36]$$

#### 2.4.2.2.2. Méthode thermodynamique

Une méthode thermodynamique similaire à celle de l'adsorption de gaz a été également proposée par Neimark (43) pour calculer la dimension fractale de surface à partir des résultats de la porosimétrie au mercure. L'équation analogue à celle de Kiselev pour l'imprégnation d'un fluide non-mouillant est l'équation de Rootare-Prenzlow (48) :

$$S = (1/\sigma \cos\theta) \int_0^P PdV \quad [37]$$

où  $\sigma$  est la tension de surface, et  $\theta$  est l'angle de mouillage du liquide. À partir de l'équation [37], on peut calculer la surface  $S$  de l'interface solide-liquide en fonction de la pression  $P$ , puisque le volume  $V$  du liquide forcé à l'intérieur du solide dépend de  $P$ . La pression  $P$  détermine le rayon moyen de courbure du ménisque du liquide à l'équilibre. Ainsi on a :

$$r_l = 2\sigma \cos\theta / P \quad [38]$$

La surface du solide est mesurée par des sphères de rayon  $r_l$ , ainsi on a :

$$\ln S = cst + (D - 2)\ln r_l \quad [39]$$

#### 2.4.2.3. Autres méthodes

Notons qu'il existe d'autres méthodes pour estimer la dimension fractale d'une surface parmi lesquelles on peut citer la diffraction des rayons X à petit angle (*Small-Angle-X-Ray-Scattering*, ou SAXS) (49), la diffraction des neutrons à

petit angle, (*Small-Angle-Neutron-Scattering*, ou *SANS*) (50), l'analyse d'image (51) ainsi que le transfert d'énergie (52).

## 2.5. Dimension fractale de réactivité

Bien que le paramètre  $D$  soit relié à la morphologie de surface des particules, la surface géométrique ne doit pas nécessairement coïncider avec la surface réactive qui participe dans une réaction hétérogène. En effet, les paramètres qui dictent la réactivité d'une surface fractale sont à la fois nombreux et difficiles à séparer. Toutefois, ils peuvent être groupés en un exposant empirique : la dimension de réaction,  $D_R$ , qui reflète la rugosité de la surface impliquée dans la réaction (53,54). Dans ce contexte, une réaction peut être définie comme étant un clivage de liaison sur la surface par une réaction chimique ou une dissolution, ou une combinaison des deux.

*A priori*, on devait s'attendre à avoir  $D_R < D$  à cause de la participation sélective des sites de surface dans la réaction. Toutefois, on a trouvé que les réactions hétérogènes sont riches, du point de vue phénoménologique, créant ainsi des cas où  $D_R > D$ .

Si la surface des particules est fractale, alors la surface,  $A$ , est reliée au rayon,  $r$ , tel que

$$A \propto r^{D-3} \quad [40]$$

Plusieurs matériaux obéissent à cette relation (32,55-57). Considérons une situation où la surface est pavée par une molécule qui réagit avec la surface par le mécanisme de Eley-Rideal (2) ; il a été démontré théoriquement et expérimentalement que de telles réactions sont contrôlées par la dimension fractale de la surface réactive encore appelée surface effective. Si on remplace alors la surface totale,  $A$ , par la surface effective,  $S_E$ , on obtient :

$$S_E \propto r^{D_R-3} \quad [41]$$

où  $D_R$  est la dimension de réaction de la surface  $S_E$ . Puisque la vitesse initiale de réaction à la surface,  $\nu$  (moles/temps/g) est calculée selon la relation de Wenzel

$$\nu \propto S_E \quad [42]$$

donc,  $D_R$  peut être déterminée en traçant  $\log \nu$  versus  $\log r$ .

La relation entre  $D_R$  et  $D$  est régie par un ou plusieurs des facteurs suivants :

#### a. Dissimulation (58)

Les parties internes et stériquement encombrées de la surface sont inaccessibles à la diffusion des molécules réactives et par conséquent,  $D_R < D$ .

**b. Sélectivité chimique**

Dans plusieurs cas, les énergies d'activation pour une réaction sont distribuées de façon hétérogène sur la surface (59). Puisque les sites réactifs sont un sous-ensemble de tous les sites de la surface, on s'attend donc à avoir  $D_R < D$  lorsque ce facteur est impliqué.

**c. Altération de la rugosité de la surface**

La morphologie de la surface peut changer au cours d'une réaction. Si ce changement est rapide, ou s'il se produit au tout début de la réaction, la vitesse initiale expérimentale indiquera cette modification de morphologie. Par conséquent,  $D_R$  pourra être supérieure (si la rugosité augmente), ou inférieure (si la rugosité diminue) à  $D$ .

**d. Blocage par enchâssement (Trapping) (58)**

Les molécules réactives peuvent être prises dans des fissures ou des pores étroits, et ne peuvent plus s'échapper de ces cages à cause d'une diffusion limitée ou à de plus fortes interactions adsorbat-adsorbant. Contrairement au cas de la dissimulation, ces molécules auront assez de temps pour paver les irrégularités de surface de ces fissures. Et si cette dernière est plus rugueuse que le reste de la surface, donc une situation où  $D_R > D$  pourra être observée.

Devant cette multiplicité de facteurs, il semble difficile d'élucider l'origine de la déviation de  $D_R$  par rapport à  $D$ . Toutefois, on peut obtenir de l'information utile à partir des valeurs de  $D_R$  : tel est le cas pour la dissolution de médicaments (60). La biodisponibilité des médicaments est déterminée par les propriétés particulières et cristallines. La surface,  $A$ , est un paramètre utilisé pour la caractérisation des poudres pharmaceutiques. Néanmoins, les considérations de la biodisponibilité semblent offrir plus d'intérêt au regard de la surface réactive  $S_E$  que de la surface totale.

## **2.6. Application de l'analyse fractale dans le domaine des sciences pharmaceutiques**

Depuis quelques années, l'analyse fractale s'est avérée être un moyen très utile pour l'étude d'une variété de problèmes pharmaceutiques liés à la sélection de la matière première, la performance des procédés et le développement de produits (61-63). La taille, la forme et les caractéristiques de surface des poudres pharmaceutiques sont généralement influencées par certaines variables opérationnelles durant les procédés de fabrication. Par suite, un changement dans ces procédés (e.g. cristallisation, pulvérisation, granulation, tamisage, séchage) peut modifier les aspects morphologiques et la géométrie de surface des particules du principe actif et des excipients (64). Or, des changements dans la micromorphologie de ces particules peuvent affecter d'une façon significative la qualité du produit fini. De même, plusieurs propriétés physiques et chimiques tel que la catalyse, l'adsorption, la dissolution, et la réactivité chimique sont influencées par les caractéristiques morphologiques et la géométrie de surface (65).

### **2.6.1. Réduction de taille**

L'importance de la réduction de taille en biopharmacie peut être identifiée en terme d'amélioration de l'absorption. L'application de la géométrie fractale à l'étude de la propagation de fissures dans les différents procédés de fragmentation a été décrite (66). La dimension fractale constitue un paramètre très sensible qui reflète l'histoire de la surface et l'opération qu'elle a subie.

Des études de la réduction de taille du salbutamol (67) et de l'oxalate de calcium (68) ont confirmé cette hypothèse.

### **2.6.2. Granulation**

Les caractéristiques de surface des granules pharmaceutiques sont influencées par certaines variables opérationnelles durant les procédés de fabrication tel que la granulation ou le séchage. D'autre part, plusieurs propriétés physiques de ces granules dépendent de leur géométrie de surface. L'application de la géométrie fractale à l'étude de la granulation a démontré que la rugosité de surface dépend de la méthode de granulation utilisée et de la nature des excipients (67). Or les aspects de surface de ces granules ont une grande influence sur leurs propriétés à l'état granulaire tels que l'écoulement et le tassement.

### **2.6.3. Caractérisation des matières premières (principes actifs et excipients)**

Les matières premières peuvent se comporter différemment d'un lot à un autre ou d'un manufacturier à un autre et le stéarate de magnésium est un exemple typique. Il a été démontré que des variations significatives dans la forme et la surface spécifique existent entre les produits provenant de différents fournisseurs (69). L'approche fractale a apporté de nouvelles perspectives pour caractériser les irrégularités de surface et les relier au comportement physique des principes actifs et excipients (63,70-74).

#### **2.6.4. Les aérosols**

Les propriétés aérodynamiques des particules d'aérosol dépendent de leurs caractéristiques morphologiques (75). De plus, le mouvement dynamique des particules d'aérosol est contrôlé par la géométrie de surface qui influence leurs propriétés de mouillage et d'adhésion. La détermination de la dimension fractale permet d'étudier la déposition des particules d'aérosol dans les poumons. Les particules fractales montrent une sédimentation plus lente que les particules lisses. Des travaux dans le futur pourraient mener à la formulation d'aérosols ciblés vers une région spécifique des poumons. Il reste à mentionner dans ce contexte que la structure du réseau bronchique est de nature fractale.

#### **2.6.5. Les suspensions**

Le comportement des particules en suspension en terme d'écoulement et d'adhésion dépend de leur rugosité de surface. Des études ont montré que la viscosité des suspensions augmente de façon remarquable lorsque la dimension fractale des particules augmente. La rugosité de surface des particules en suspension ralentit l'écoulement. Une résistance additionnelle à l'écoulement résulte de la friction interne due à une plus grande surface de contact entre les particules et le milieu liquide (76). Une technique de caractérisation et de classification de microsphères basée sur l'analyse fractale du contour et les descripteurs de Fourier (77) aidera à comprendre et à prévoir le comportement des microparticules en milieu biologique.

### 2.6.6. La dissolution

La biodisponibilité d'un principe actif peut dépendre de son comportement de dissolution. Les procédés de dissolution, *in vitro* et *in vivo*, sont influencés par les propriétés du principe actif telles que la taille et la forme des particules, la distribution de taille, la surface spécifique, le degré de porosité, etc. Les équations qui régissent les cinétiques de dissolution sont l'équation de Noyes-Whitney, l'équation de Hixon-Crowell, et leurs variantes. Cependant, les particules ayant une surface rugueuse d'une dimension fractale caractéristique n'obéissent pas aux équations classiques de dissolution. Ainsi Farin et al. ont inclu la rugosité de surface des particules, qui est souvent fractale, dans les équations classiques de dissolution (78). Les auteurs ont présenté des équations explicites, incluant la dimension fractale  $D$  des particules du médicament dans l'équation originale de dissolution.

La forme générale de la loi de dissolution a la forme fractale suivante :

$$-\frac{dw}{dt} = K(w_e^{D/3} - w_o + w_t) \quad [43]$$

où  $w_e$ ,  $w_o$ ,  $w_t$  sont le poids du médicament nécessaire pour saturer la solution, le poids initial, et le poids du médicament dissous à un temps  $t$ , respectivement. Notons que pour  $D = 2$  (une surface lisse), l'équation est rendue à la forme classique.

La détermination de la dimension réactive de dissolution,  $D_R$ , permet d'identifier la surface qui participe activement à la dissolution ainsi que les facteurs qui prédominent dans le phénomène de dissolution (60,79-81).

### 3. Les antiacides comme substances modèles

Malgré le développement récent des antisécrétoires gastriques, les antiacides conservent une place importante dans le traitement des affections digestives liées à l'agression chlorhydropeptique. Le but des préparations antiacides est de neutraliser l'acidité du milieu gastrique et de diminuer ainsi l'action irritante sur la muqueuse gastrique. Cette action est principalement symptomatique. Les propriétés physico-chimiques des antiacides déterminent leur activité *in vivo*.

A cause de son importance clinique, un grand intérêt a été attribué au développement et à la compréhension de la vitesse de dissolution des antiacides dans le milieu acide. Plusieurs travaux ont été effectués pour étudier l'efficacité *in vitro* des antiacides (82), surtout en simulant les conditions physiologiques (83,84). D'autres études visaient à évaluer l'influence des différents paramètres techniques, tels que le pH de titration, la nature de la solution titrante, la température et le poids de la prise d'essai, sur l'appréciation de l'effet antiacide *in vitro* (85). Les cinétiques de neutralisation ont été également étudiées (86,87). De même, l'interaction ayant lieu dans les mélanges antiacides a été considérée, tels que les mélanges des sels de magnésium et d'aluminium (88). Enfin, l'activité *in vitro* a été comparée à celle *in vivo* (89,90) et une corrélation entre ces deux conditions a été établie (91).

Il est reconnu qu'une variation dans la préparation du produit de base entraîne des différences majeures dans ses propriétés chimiques et physiques (92-99). Cela influence l'efficacité du produit final et souligne l'importance d'effectuer des tests de caractérisation. La caractérisation de la structure interne et la composition chimique des antiacides, et leur influence sur l'activité de neutralisation a été étudiée (100-103). Par contre, la caractérisation physique a reçu peu d'attention. Notons néanmoins quelques études concernant l'influence de la structure morphologique et microphysique sur l'activité *in vitro* des antiacides (104) et sur la formulation et la production des formes solides (105). Cependant, la complexité de l'interface solide-liquide, autrement dit son caractère fractal, et son rôle dans la réactivité des antiacides n'ont reçu aucune attention.

#### 4. Hypothèse

Les réactions hétérogènes ayant lieu aux interfaces solides-liquides sont influencées à la fois par la nature chimique de la surface du solide ainsi que par des facteurs physiques. Ces facteurs incluent la surface exposée, la porosité, la taille des particules, etc. Par ailleurs, un autre facteur qui a reçu peu d'attention est celui de la complexité de l'interface, autrement dit, sa dimension fractale. Cela englobe à la fois la dimension fractale de surface qui reflète son irrégularité, et la dimension fractale de structure qui décrit la complexité de la structure poreuse.

Dans ce travail, le modèle choisi pour étudier la réactivité aux interfaces est celui des antiacides. Il est bien connu que les propriétés physiques d'un produit peuvent varier selon le manufacturier et les procédés de synthèse utilisés. Ainsi, il est possible de comparer des produits ayant la même entité chimique et provenant de différents fournisseurs, donc ayant éventuellement des caractéristiques physiques et fractales différentes. Par conséquent, l'hypothèse principale de ce travail est que des variations dans ces caractéristiques peuvent entraîner des différences dans la réactivité de ces produits.

## 5. Objectifs

En premier lieu, une estimation de la dimension fractale (surface et structure) sera réalisée selon des méthodes établies. Ensuite une étude des caractéristiques physiques sera également menée, ces caractéristiques incluent la taille et la distribution de taille, la surface spécifique, le volume total de pores, le volume et la surface des micropores, la distribution de taille des mésopores, ainsi que la structure cristalline. Puis la réactivité sera étudiée en termes de cinétique de neutralisation de l'acide. Enfin, nous tenterons d'élucider les facteurs qui contrôlent la réactivité de neutralisation de chacun des produits utilisés.

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

## 6. MATÉRIEL

Chacun des antiacides utilisés comme substance modèle provient de trois fournisseurs différents; soit Whittaker, Clark & Daniels (WCD) (I); A&C Produits Chimiques Américains Limitée (II); Produits Chimiques ACP (III); Anachemia (IV) ou J.T. Baker (V).

Les antiacides utilisés sont les suivants :

**Trisilicate de magnésium** (poudre blanche, légèrement hygroscopique, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool, le pouvoir d'adsorption d'acide est au minimum de 100 ml d'acide chlorhydrique 0.1M par gramme de trisilicate de magnésium).

WCD : lot 43047; A&C : lot 8622/64272/04D24; ACP : lot F0297

**Hydroxyde de magnésium** (poudre fine blanche, amorphe, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les acides dilués)

WCD : lot 7391R; A&C : lot 95143/85022/06D12;

Anachemia : lot 290707

**Oxyde de magnésium lourd** (poudre blanche, très fine, dense, inodore, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les acides dilués, 15 g occupent un volume de 30 cm<sup>3</sup> environ).

WCD : lot WR 881-221R; A&C : lot 6938/83022/04D25;

ACP : lot F2196

**Oxyde de magnésium léger** (poudre blanche, très fine, amorphe, inodore, très peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides dilués, 15 g occupent un volume de 150 cm<sup>3</sup> environ).

WCD : lot 2011; A&C : lot 305/047D28; ACP : lot E2196

**Hydroxyde d'aluminium gel desséché** (poudre blanche, amorphe, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués).

WCD : lot 44395P; A&C : lot 305/05D06; J.T.Baker: lot LK33469

**Carbonate de magnésium lourd (carbonate de magnésium basique hydraté)** (poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble avec vive effervescence dans les acides dilués, 15 g occupent un volume de 30 cm<sup>3</sup> environ).

WCD : lot 46020P; A&C : lot 2235/83022/05D01; ACP : lot F2197

**Carbonate de magnésium léger** (poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble avec vive effervescence dans les acides dilués, 15 g occupent un volume de 180 cm<sup>3</sup> environ).

WCD : lot 1259; A&C : lot 54726/305/04D30; ACP : lot E2197

**Carbonate de calcium lourd précipité** (poudre ou cristaux inodores, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble avec effervescence dans les acides dilués).

WCD : lot 9629R; A&C : lot A308826/68500/05D02; ACP : lot E1297

**Carbonate de calcium léger** (poudre ou cristaux inodores, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les acides dilués).

WCD : lot 8941R; A&C : lot A420624/68500/05D05; ACP : lot E1297

## **7. Méthodes**

### **7.1. Microscopie électronique à balayage**

Les différentes poudres ont été examinées à l'aide d'un microscope électronique à balayage (*JSM-820, Jeol*), afin d'observer qualitativement la taille, la distribution de taille et la morphologie des particules. Une fine couche d'or est appliquée à l'aide d'un évaporateur (*Edwards Auto 306*) sur chaque échantillon qui est ensuite examiné sous un grossissement maintenu constant. Des microphotographies sont prises afin de comparer les poudres provenant des différents fournisseurs.

### **7.2. Analyse granulométrique**

#### **7.2.1. Diffraction de laser**

La taille et la distribution de taille ont été analysées à l'aide d'un appareil mesurant la diffraction d'un rayon laser (*Malvern 2600*). Une suspension concentrée de l'antiacide est préparée dans de l'eau distillée et placée dans un bain ultrasonique pendant une minute pour briser les agglomérats, puis elle est ajoutée goutte à goutte dans une cellule munie d'un agitateur magnétique. Un rayon laser passe à travers la cellule et il est diffracté devant une lentille de 63 ou de 100 mm de distance focale (selon le produit utilisé). La relation entre la distribution angulaire de la diffraction et la taille des particules dépend de

l'angle d'incidence du rayon laser, la longueur d'onde utilisée, ainsi que le flux du rayon incident par unité de surface (106).

### **7.2.2. Analyse d'images**

Les microphotographies du carbonate de magnésium lourd correspondant aux trois produits I, II et III sont numérisées, traitées par un logiciel approprié (*Photo Shop*), puis analysées à l'aide d'un logiciel d'analyse d'images (*Optimas*) (Figure 12). L'analyse porte surtout sur la granulométrie des substances étudiées. Les paramètres mesurés sont le diamètre de Waddel (area equivalent diameter), la longueur de l'axe majeur, ainsi que le diamètre de Feret. Le nombre de particules mesurées variait entre 100 et 400 particules.

### **7.3. Détermination de la surface spécifique et de la porosité**

Les mesures ont été effectuées par adsorption de gaz en utilisant un appareil *Coulter SA3100* (Figure 13). L'échantillon de poudre (0.1-0.3g) est dégazé sous vide à 473°K pendant 60 minutes. Durant l'analyse, la pression de l'adsorbat utilisé (azote) est augmentée graduellement et la quantité de gaz adsorbé est mesurée en fonction de la pression relative. L'adsorption est réalisée à 77°K (température d'un bain d'azote liquide sous pression atmosphérique). La surface spécifique est calculée selon la méthode de Brunauer, Emmett et Teller (BET) à partir des valeurs de pression relative

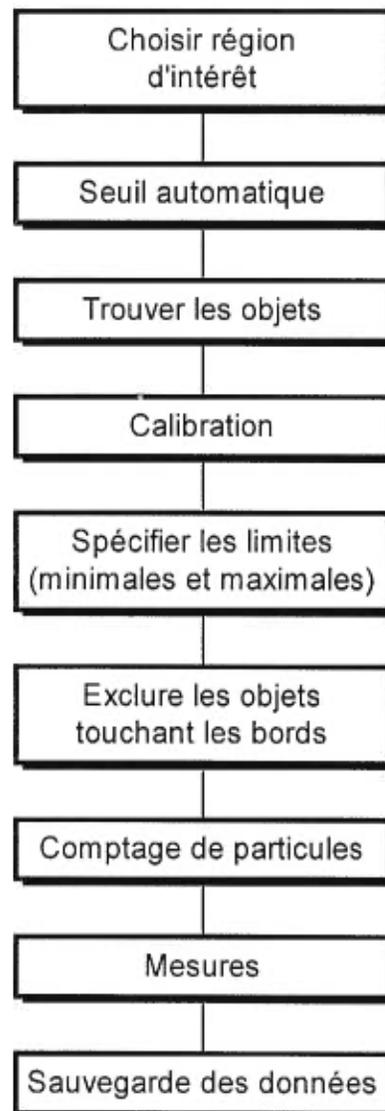


Figure 12. Étapes de l'analyse d'images en utilisant le logiciel (*Optimas*)

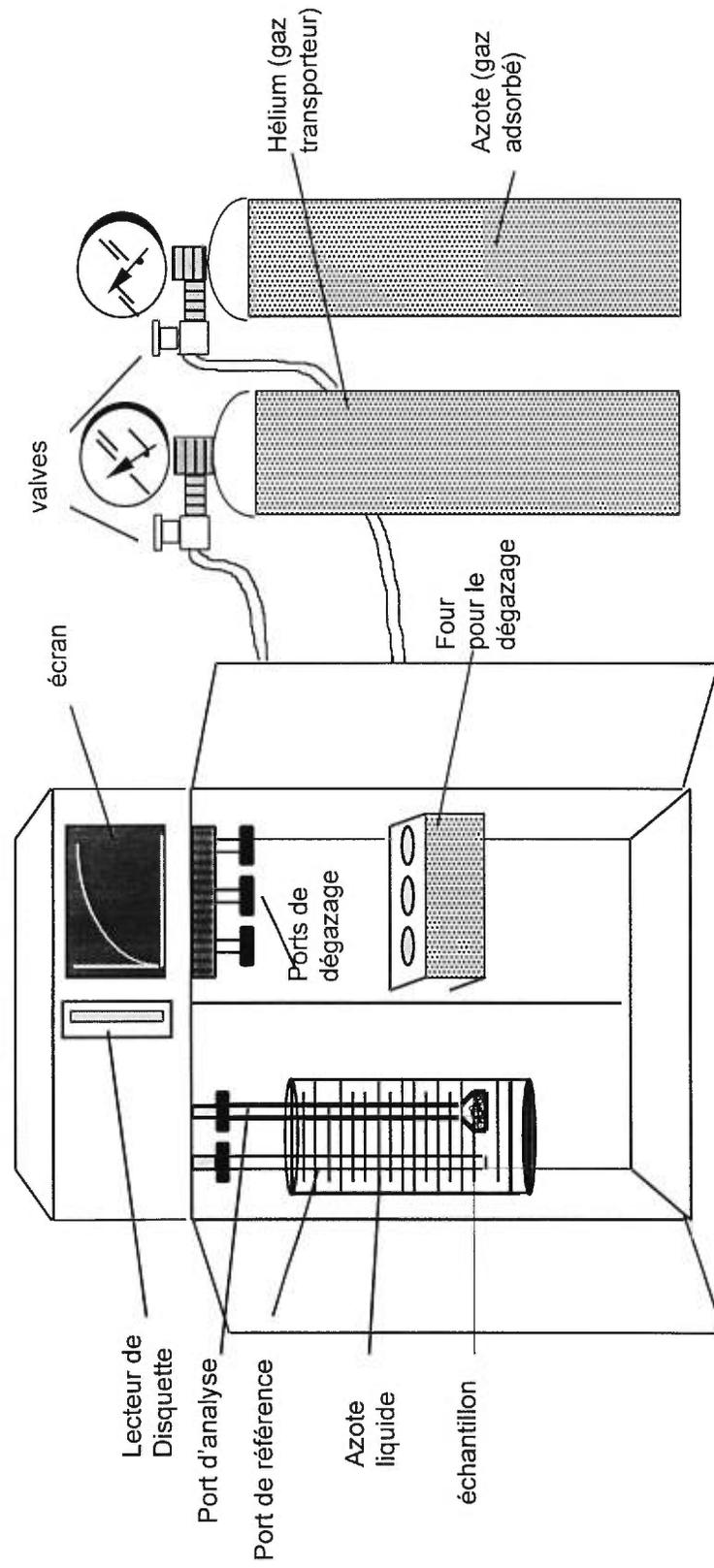


Figure 13. Schéma représentant l'adsorption d'azote en utilisant le Coulter SA 3100

comprises entre 0.05-0.2 (Figure 14). Les distributions de taille des pores en volume sont calculées selon la méthode de Barrett, Joyner et Hallenda (BJH). Le volume total de pores est obtenu en transformant la quantité de gaz adsorbé à la pression relative 0.99 au volume correspondant de l'adsorbat liquide.

#### **7.4. Diffraction des rayons X**

L'analyse a été effectuée à l'aide d'un diffractomètre *Philips PW 1840*. Les rayons X passent par une fente et rencontrent l'échantillon qui se trouve sur une plaquette au milieu du goniomètre. La plaquette tourne avec une certaine vitesse d'angle autour de l'axe du goniomètre. Sur la périphérie du goniomètre se déplace un compteur avec une vitesse d'angle double. L'analyse se fait à un ampérage de 30 mA, et un voltage de 40 kV. L'intensité des rayons que rencontre le compteur est enregistrée en fonction de l'angle de réfraction.

#### **7.5. Détermination de la vitesse de neutralisation**

Le test utilisé est une modification du "*Rossett-Rice test*" (107) (Figure 15) où 70 ml de HCl 0.1 N et 30 ml d'eau distillée sont placés dans un bécher à jaquette de 150 ml. Une unité de circulation thermostatée (*Haake, type F-423, no. 72079*) est utilisée pour contrôler la température à 37°C. Une agitation constante est maintenue par un agitateur magnétique (*Corning, modèle PC-320*). Une quantité d'antiacide correspondant à la dose thérapeutique est

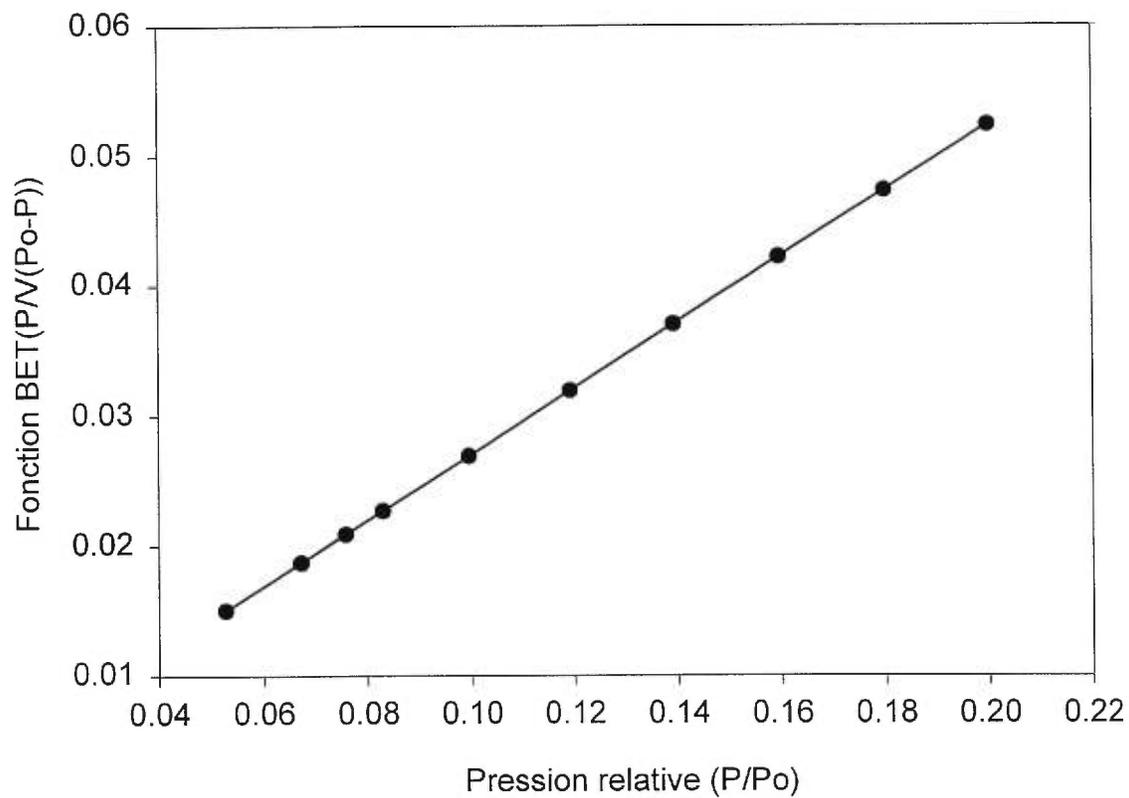


Figure 14. La droite BET pour déterminer la surface spécifique par adsorption de gaz

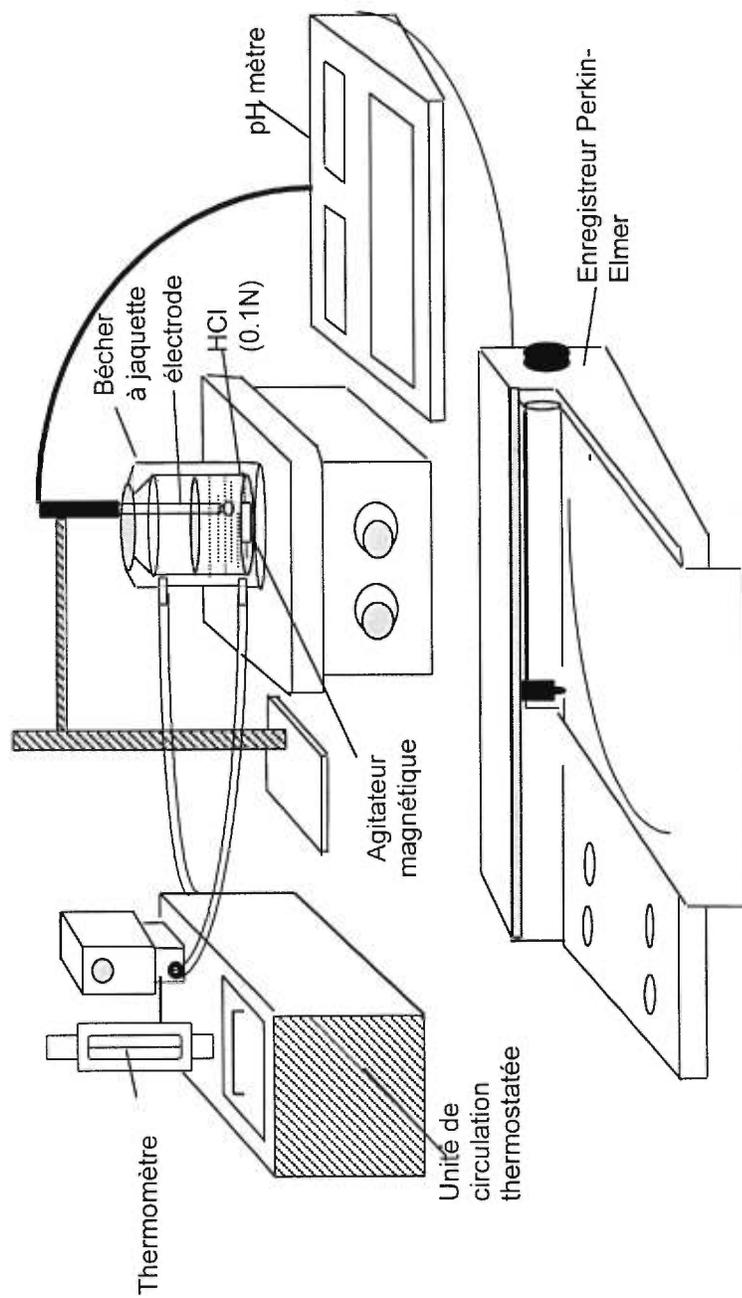


Figure 15. Mesure de la réactivité de neutralisation selon la méthode de Rossett-Rice.

placée dans le milieu. À l'aide d'un pH-mètre (*Hanna Instruments-8417*) relié à un enregistreur (*Perkin - Elmer*), le pH est enregistré en fonction du temps.

## 7.6. Détermination de la dimension fractale $D$ à partir des résultats d'adsorption de gaz

La détermination de la dimension fractale à partir de la distribution de taille des pores ( $D_{DTP}$ ), la méthode de Frenkel-Halsey-Hill ( $D_{FHH}$ ) et la méthode thermodynamique (méthode de Neimark) ( $D_N$ ) sont illustrées par les figures 16, 17 et 18 respectivement. Dans tous les cas, la dimension fractale  $D$  est calculée à partir de la pente de la partie linéaire du graphique en utilisant une échelle logarithmique. Les limites de la partie linéaire représentent les limites fractales. La dimension fractale  $D_{DTP}$  reflète la complexité du réseau poreux, tandis que les deux dimensions fractales  $D_{FHH}$  et  $D_N$  représentent la rugosité de la surface due à la présence des pores superficiels.

### 7.6.1. Analyse de la distribution de taille des pores

Selon cette méthode, la dimension fractale est calculée à partir de l'équation :

$$-\frac{dV}{dr} \propto r^{2-D} \quad [20]$$

### 7.6.2. Méthode de Frenkel-Halsey-Hill

La dimension fractale est calculée selon l'équation logarithmique :

$$\ln N = cst - (3 - D) \ln A \quad [44]$$

où  $N$  est le nombre de moles de gaz adsorbé à la pression relative  $P/P_0$  et à la température absolue  $T$ .  $A$ , le potentiel d'adsorption, est défini comme suit:

$$A = RT \ln\left(\frac{P_0}{P}\right) \quad [45]$$

### 7.6.3. Méthode thermodynamique (méthode de Neimark)

Dans ce modèle, l'aire de la surface fractale

$$S(r) \propto r^{2-D} \quad [33]$$

de l'interface gaz - adsorbant condensé est calculée à partir de l'équation

$$S(P) = \left(\frac{RT}{\sigma V_m}\right) \int_{N_{P_1, P_0}}^{N_{\max}} \ln(P_0 / P) dN \quad [31]$$

L'étalon de mesure  $r$  est calculé à partir de l'équation de Kelvin

$$r = -\frac{2\sigma V_m}{RT \ln P/P_0} \quad [32]$$

où  $V_m$  est le volume molaire de l'azote liquide,  $\sigma$  est la tension de surface.

L'équation [33] peut être représentée sous la forme

$$\ln S = cst + (D - 2) \ln(\ln P_0/P) \quad [46]$$

L'équation [31] peut être résolue en utilisant les équations [44] et [45] comme suit :

puisque 
$$\ln N = cst + (D - 3) \ln(-\ln P / P_0) \quad [30]$$

donc, on a 
$$\frac{\ln N - cst}{D - 3} = \ln(-\ln(P / P_0))$$

$$\begin{aligned}
\int_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} \ln(P_0/P) dN &= \int_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} e^{\frac{\ln N - cst}{D-3}} dN = \int_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} e^{\frac{\ln N}{D-3}} \cdot e^{-\frac{cst}{D-3}} dN \\
&= e^{\frac{-cst}{D-3}} \int_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} e^{\frac{\ln N}{D-3}} dN = e^{\frac{-cst}{D-3}} \int_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} e^{(\ln N)^{\frac{1}{D-3}}} dN \\
&= e^{\frac{-cst}{D-3}} \int_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} N^{\frac{1}{D-3}} dN \\
&= e^{\frac{-cst}{D-3}} \left[ (D-3+1) N^{\frac{1}{D-3}+1} \right]_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} \\
S &= \frac{RT}{\sigma} \cdot e^{\frac{-cst}{D-3}} \left[ (D-2) N^{\frac{D-2}{D-3}} \right]_{N_{P/P_0}}^{N_{\max}} \tag{47}
\end{aligned}$$

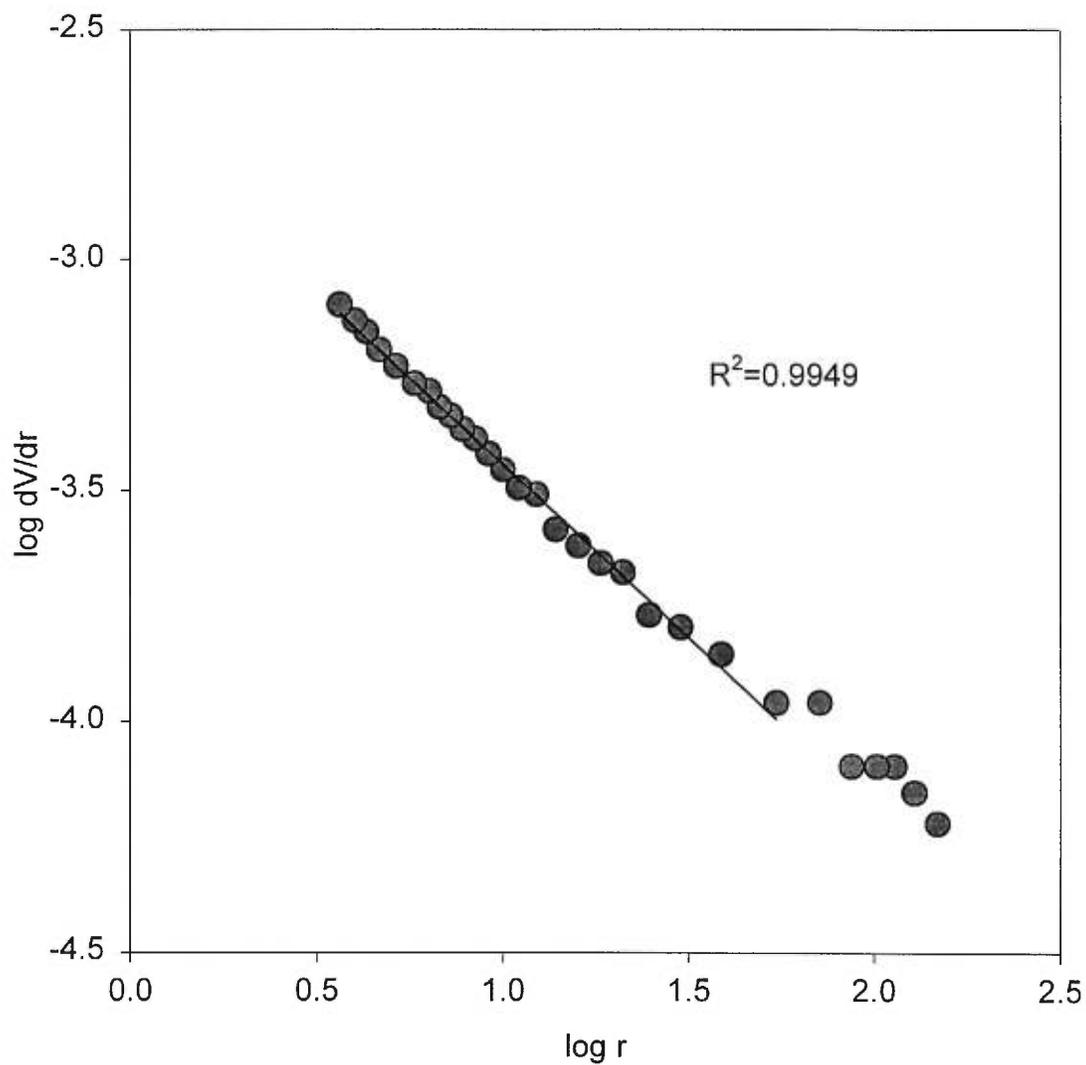


Figure 16. Détermination de la dimension fractale à partir de la distribution de taille des pores. La droite correspond à la régression linéaire pour les valeurs de diamètre comprises entre 3.65 et 54.55 nm.

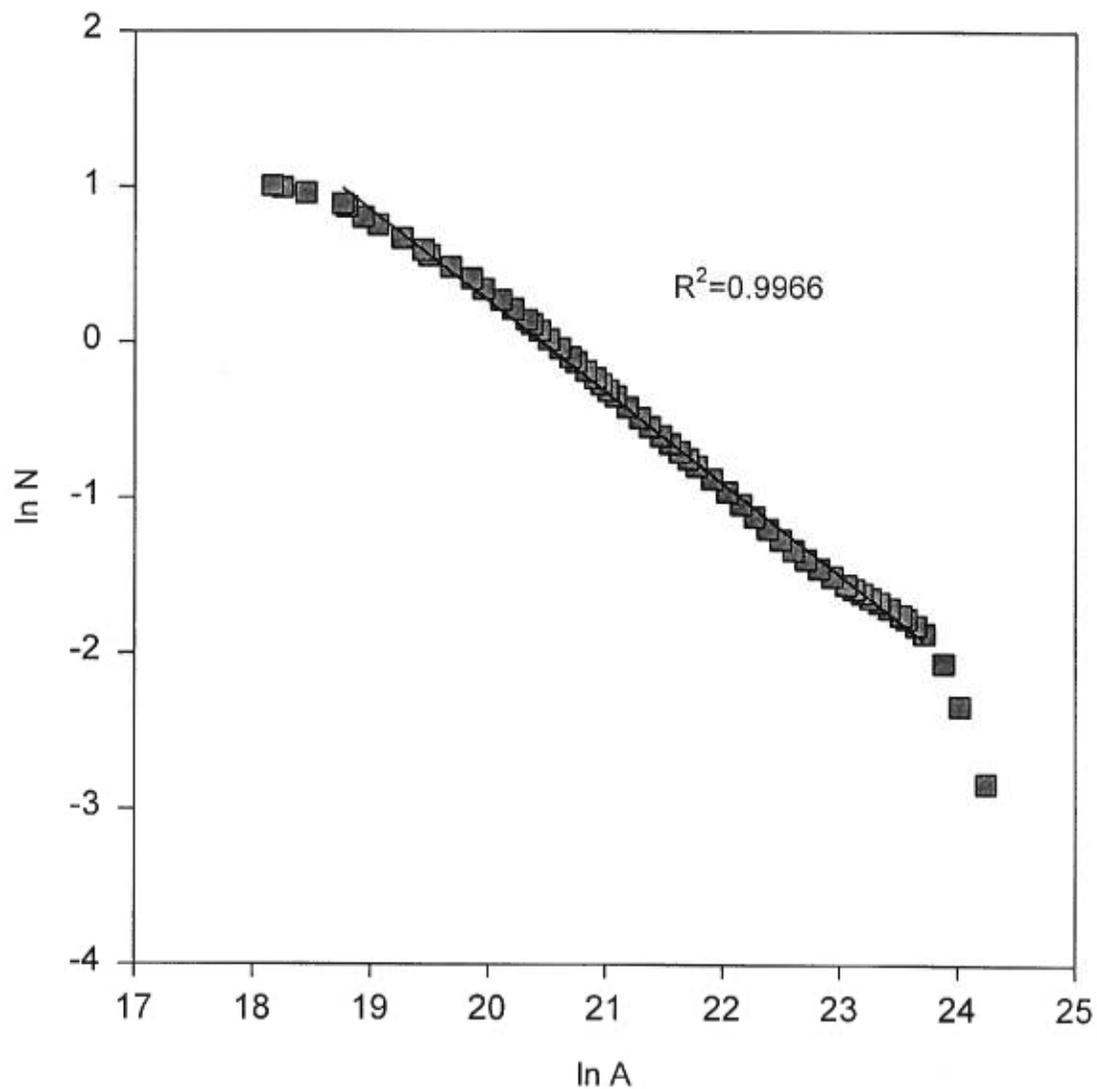


Figure17. Détermination de la dimension fractale selon la méthode FHH. La droite correspond à la régression linéaire pour les valeurs de pression relative 0.04-0.98.

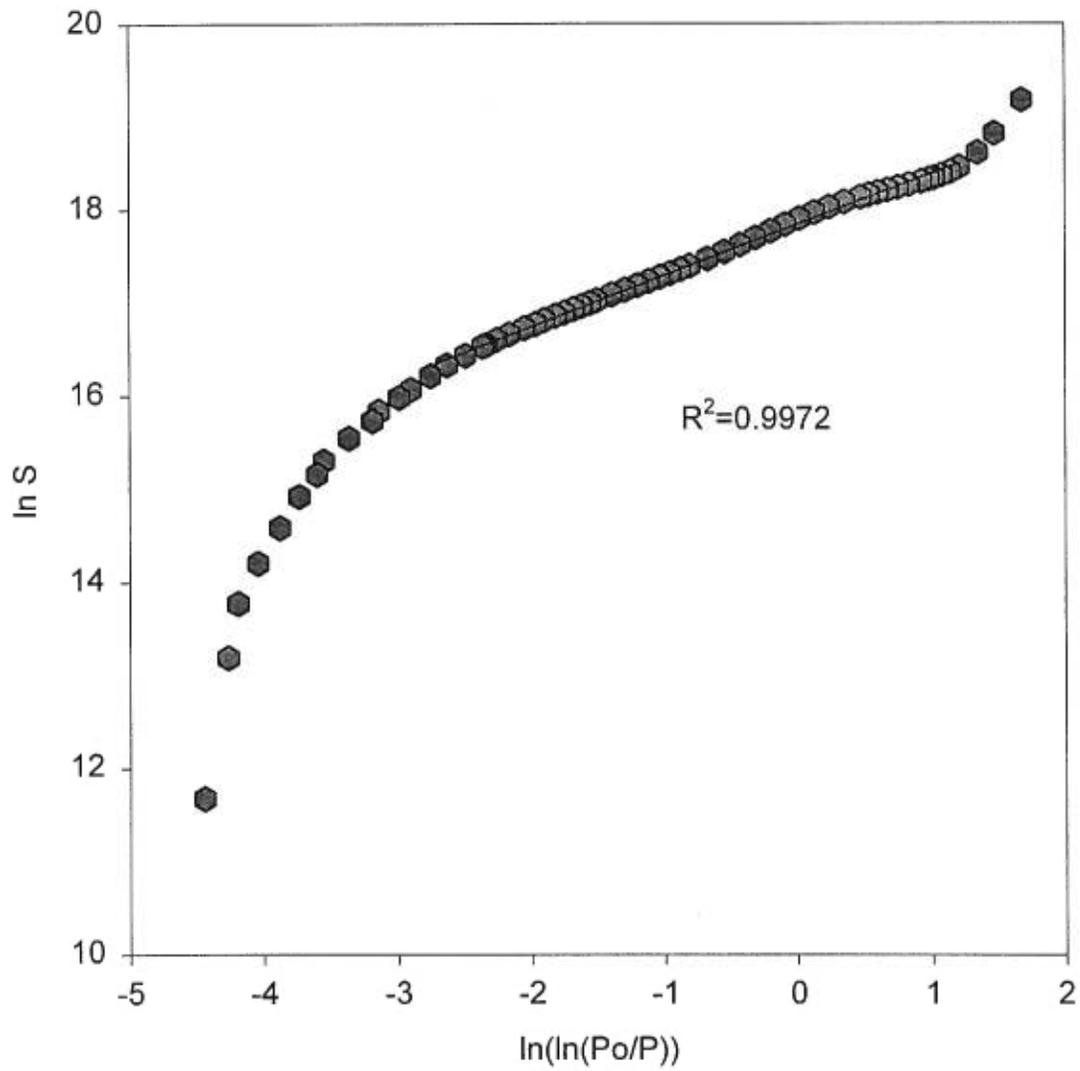


Figure 18. Détermination de la dimension fractale selon la méthode de Neimark. La droite correspond à la régression linéaire pour les valeurs de pression relative 0.0351-0.9382.

## 8. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les caractéristiques physiques et fractales des différents produits pour chaque antiacide sont décrites et représentées par les figures appropriées. Cela inclut les photographies prises au microscope électronique à balayage, les données granulométriques de diffraction de laser, les résultats de l'adsorption d'azote décrivant les paramètres de surface et de porosité, les dimensions fractales  $D_{DTP}$ ,  $D_{FHH}$  et  $D_N$ , ainsi que la réactivité de neutralisation. Les diffractogrammes des produits appartenant à chaque substance sont superposables, montrant ainsi une structure cristalline (ou amorphe) quasi identique (voir diffractogrammes en annexe).

### **8.1. Le trisilicate de magnésium**

La figure 19.1 montre les photographies prises au microscope électronique à balayage des trois différents trisilicate de magnésium, soit (I), (II) et (III). L'hétérogénéité de la distribution de taille pour les produits (I) et (III) en comparaison avec le produit (II) peut être facilement observée et elle est en concordance avec les données de la distribution de taille obtenues par la diffraction de laser tel qu'est illustré par la figure 19.2. Le trisilicate de magnésium (II) montre la plus petite taille de particule exprimée par le diamètre volumique médian, (8.3  $\mu\text{m}$ ), et montre également une distribution de taille unimodale étroite, tandis que les produits (I) et (III) montrent

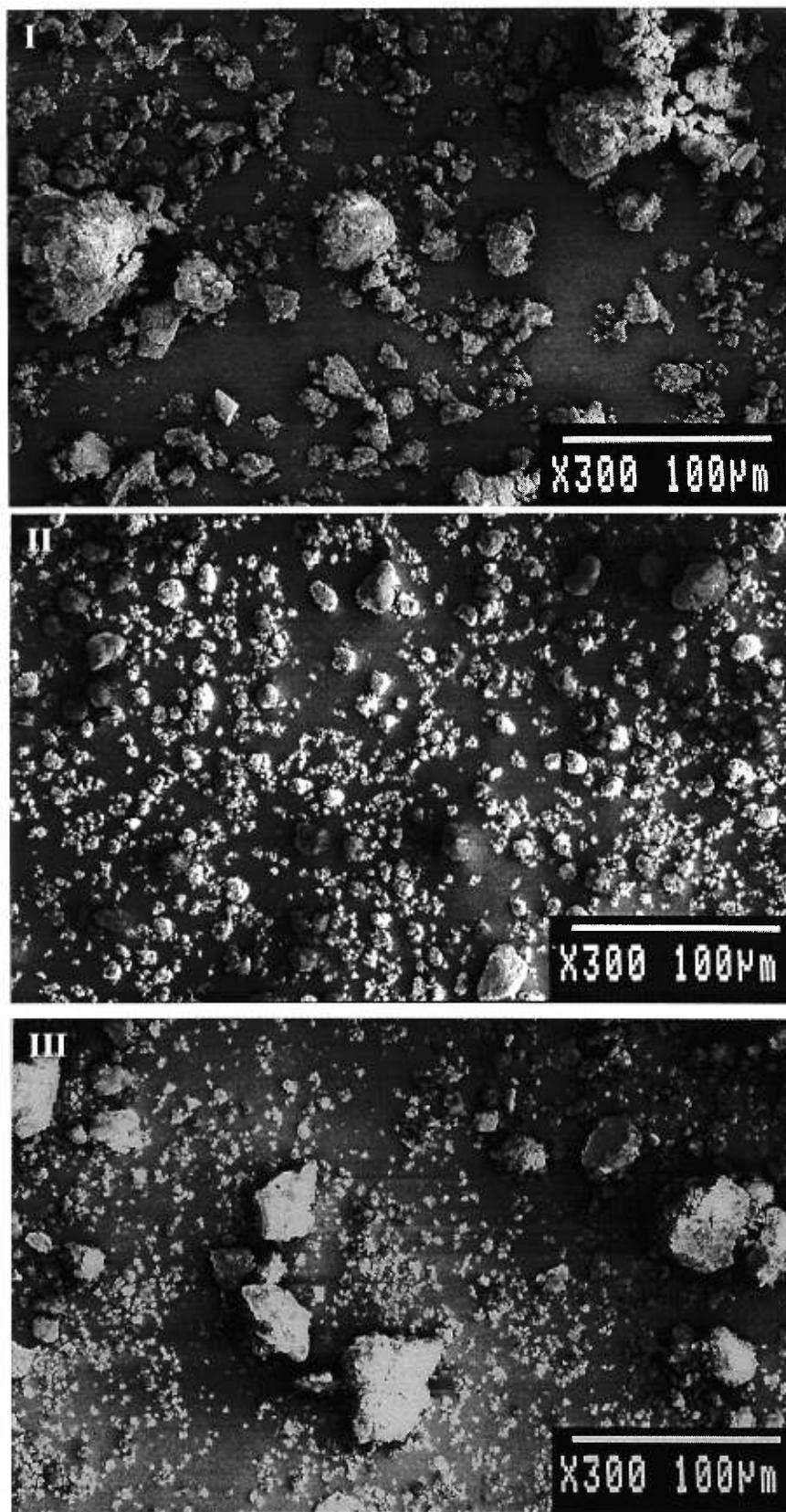


Figure 19.1 Microphotographies des trois produits (I, II, III) du trisilicate de magnésium

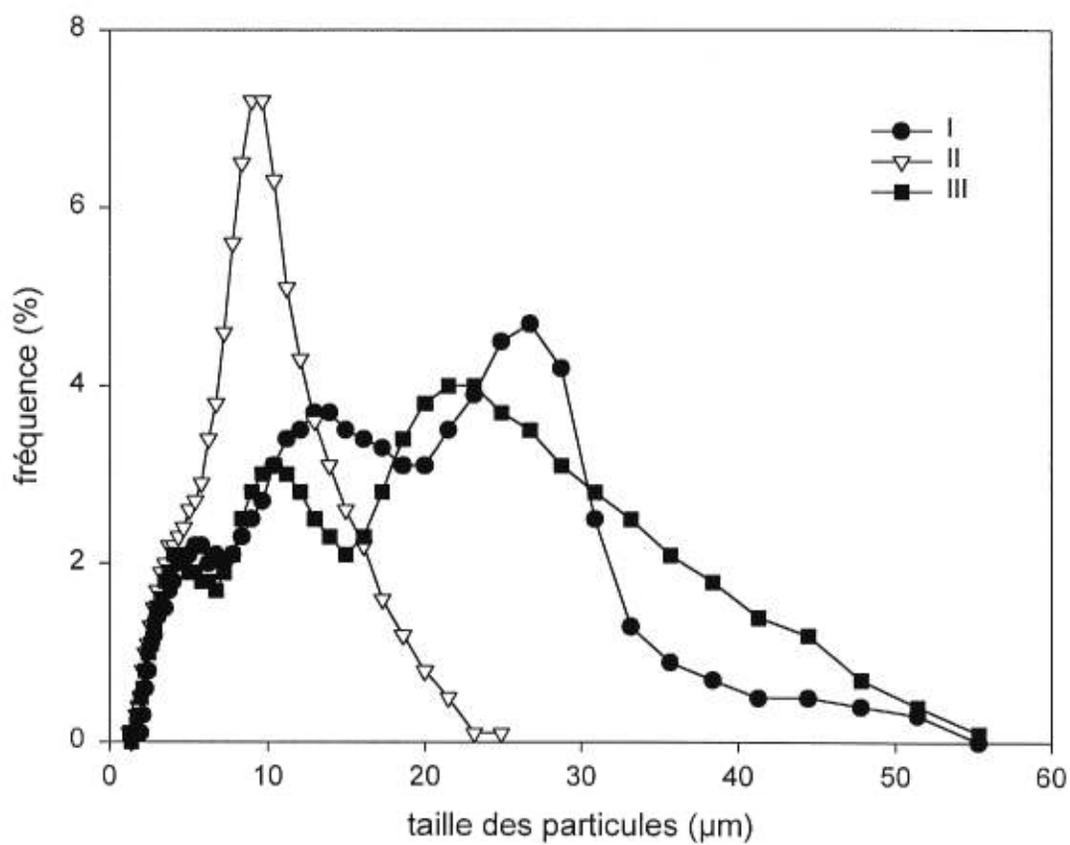


Figure 19.2. Distribution de taille des particules du trisilicate de magnésium

une plus grande taille similaire l'un à l'autre (12.9  $\mu\text{m}$  et 12.6  $\mu\text{m}$ , respectivement), et en même temps une grande distribution de taille trimodale. Pourtant, tel qu'illustré par le tableau 1, ils ne possèdent pas la même surface spécifique (522  $\text{m}^2/\text{g}$  et 334  $\text{m}^2/\text{g}$ , respectivement). Cela suggère donc une plus grande proportion de pores pour le produit (I); ce qui est, en effet, confirmé par le volume total de pores calculé à partir de l'adsorption d'azote (Tableau 1).

Les dimensions fractales calculées à partir des trois méthodes décrites dans la partie expérimentale sont indiquées dans le Tableau 1. En ce qui concerne la dimension fractale de la distribution de taille des pores ( $D_{DTP}$ ), qui reflète la complexité de la structure poreuse, des valeurs plus élevées sont observées pour les produits (I) (2.89) et (III) (2.77) que pour le produit (II) (2.65) indiquant ainsi une structure poreuse plus complexe pour (I) et (III). Les figures 19.3 et 19.4 illustrent la distribution en pourcentage du volume des pores, et le changement de ce volume avec le changement du diamètre des pores. Elles montrent une contribution majeure des petits pores pour (I) et (III) qui est responsable des valeurs de dimension fractale obtenues.

Par contre, les deux dimensions fractales  $D_{FHH}$  et  $D_N$  sont dans l'ordre inverse, ayant une plus grande valeur pour le produit (II) et une plus petite

	I	II	III
Diamètre volumique médian ( $\mu\text{m}$ )	12.9 (3.8-28.3)	8.3 (3.3-14.0)	12.6 (3.5-32.2)
Surface spécifique BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	521.5 (10.5)	292.5 (6.8)	333.6 (1.5)
$C_{BET}$	-181.7 (6.7)	-101.2 (1.5)	-121.1 (1.2)
Surface externe ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) ( <i>t</i> -plot surface area)	163.4 (0.6)	46.7 (1.0)	71.5 (1.6)
Surface des micropores ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	359.9 (7.4)	245.8 (5.8)	262.1 (0.1)
Volume total de pores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.412 (0.001)	0.205 (0.004)	0.251 (0.002)
Volume des micropores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.162 (0.004)	0.113 (0.003)	0.119 (0.000)
$D_{DTP}$	2.8864(0.0126)	2.6542 (0.0371)	2.7681 (0.0046)
$D_{FHH}$	2.8692(0.0003)	2.9288 (0.0001)	2.9013 (0.0018)
$D_N$	2.8475(0.0091)	2.9955 (0.0035)	2.9646 (0.0014)
Indice d'irrégularité de surface ( $IIS$ )	0.68	0.84	0.79

Tableau 1. Caractéristiques physiques et fractales du trisilicate de magnésium I, II et III.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%)

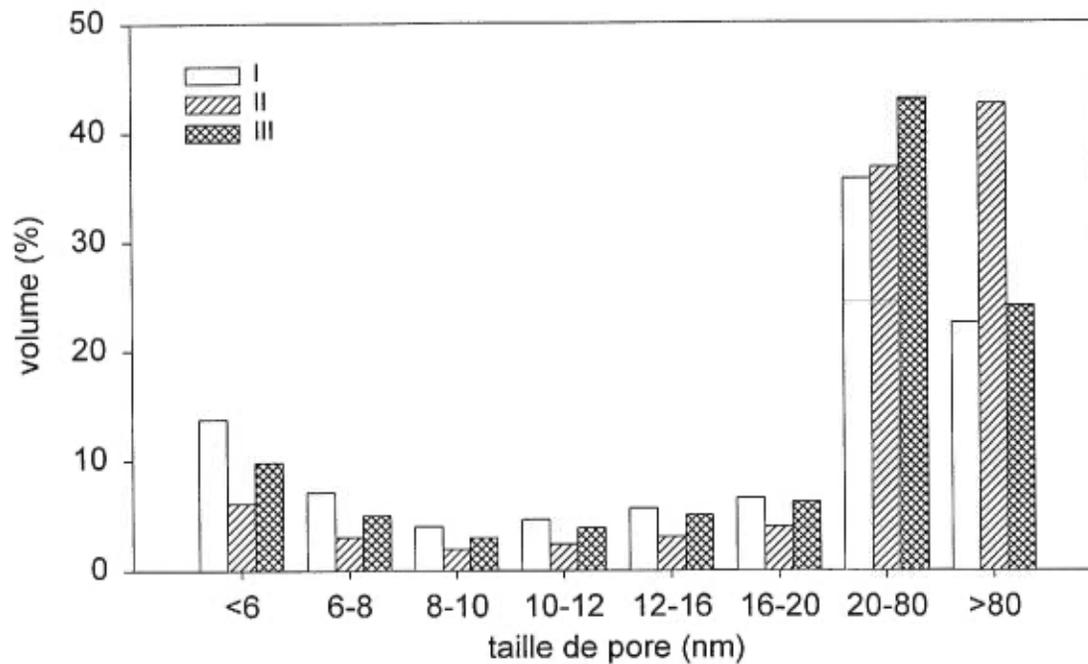


Figure 19.3. Distribution de taille des pores pour le trisilicate de magnésium

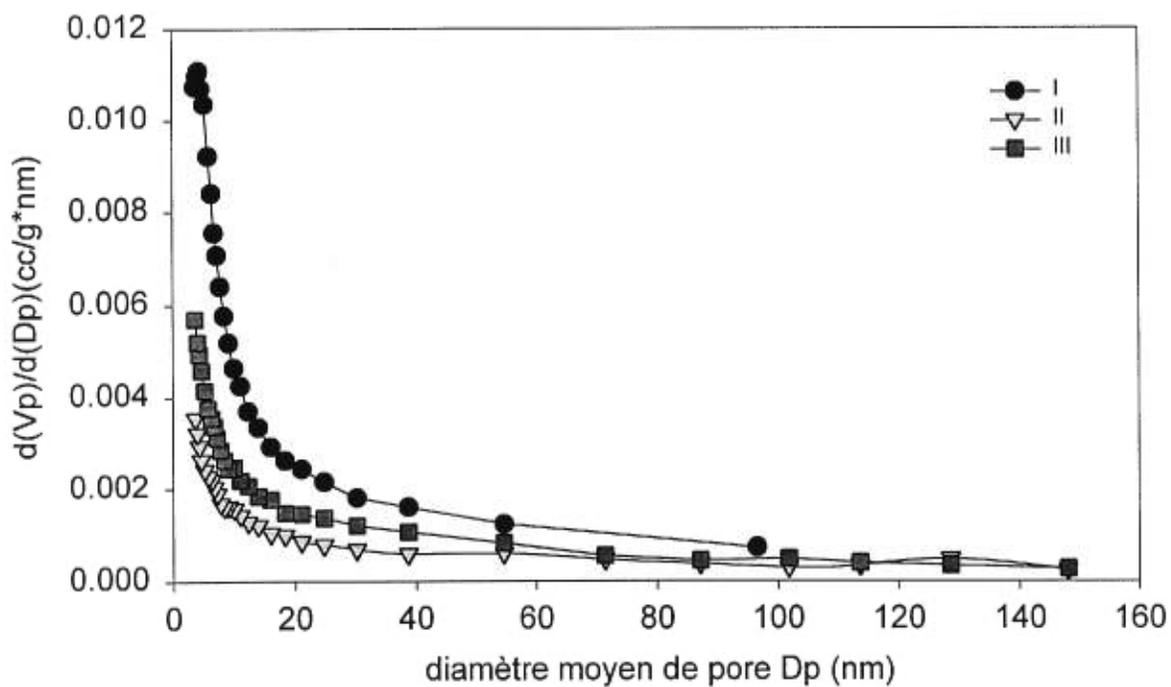


Figure 19.4. Changement du volume des pores avec le diamètre de pore pour le trisilicate de magnésium

valeur pour les produits (I) et (III). L'influence de ces deux valeurs de dimension fractale sur la forme de l'isotherme de l'adsorption relative peut être observée par la figure 19.5. La courbure vers le haut des isothermes, qui se passe à des valeurs élevées de pression relative, diminue lorsque la dimension fractale augmente. Cela signifie que la capacité d'adsorption relative,  $N_s/N_m$ , diminue avec l'augmentation du caractère tridimensionnel de la surface ce qui restreint la croissance de la multicouche. Autrement dit, un plus petit nombre de molécules gazeuses est requis lorsque la surface devient plus rugueuse (Figure 19.6). Toutefois, durant la formation de la couche monomoléculaire, la courbe de l'isotherme est indépendante de la nature fractale de la surface (108).

Le trisilicate de magnésium possède beaucoup de micropores tel que le démontre deux aspects concernant l'isotherme d'adsorption. Le premier est celui de l'augmentation abrupte de la courbe dans la région de faible pression relative (Figure 19.5). Il s'agit du remplissage des micropores. Le deuxième aspect est celui des valeurs élevées de la constante  $C_{BET}$  (Tableau 1) qui indiquent également la présence de micropores puisqu'ils représentent des sites de plus haute énergie (109).

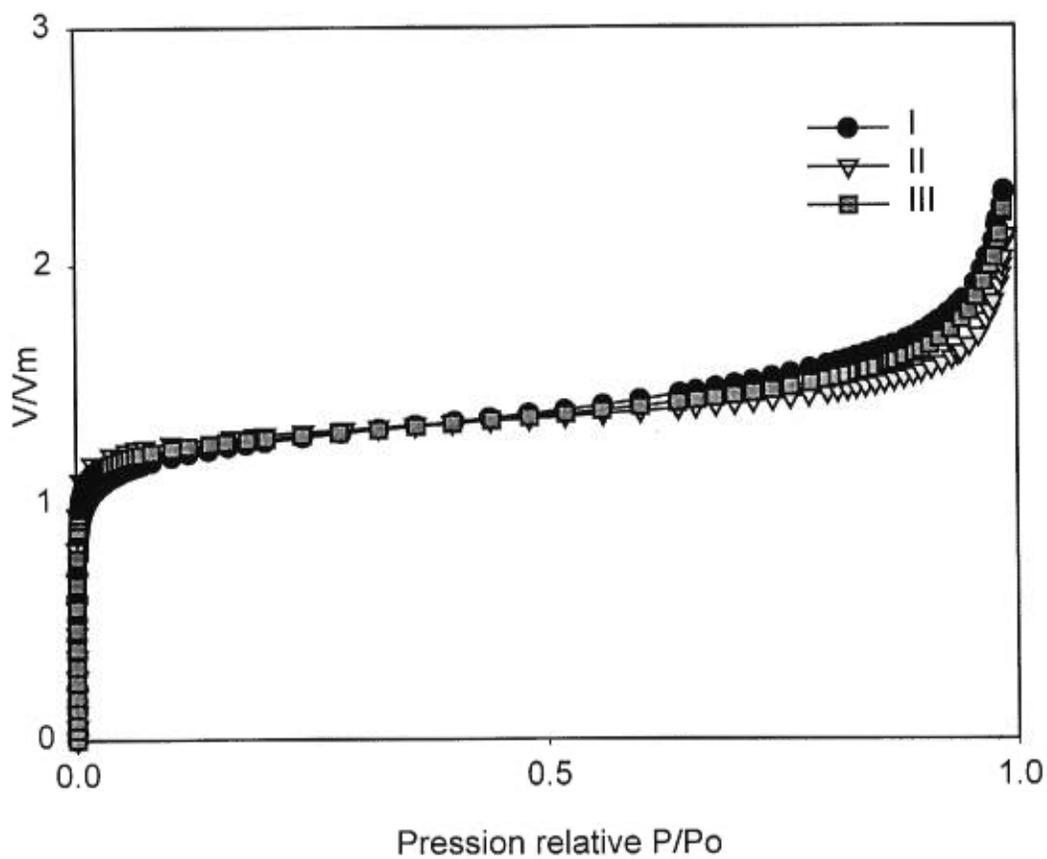


Figure 19.5. Isotherme d'adsorption relative pour le trisilicate de magnésium

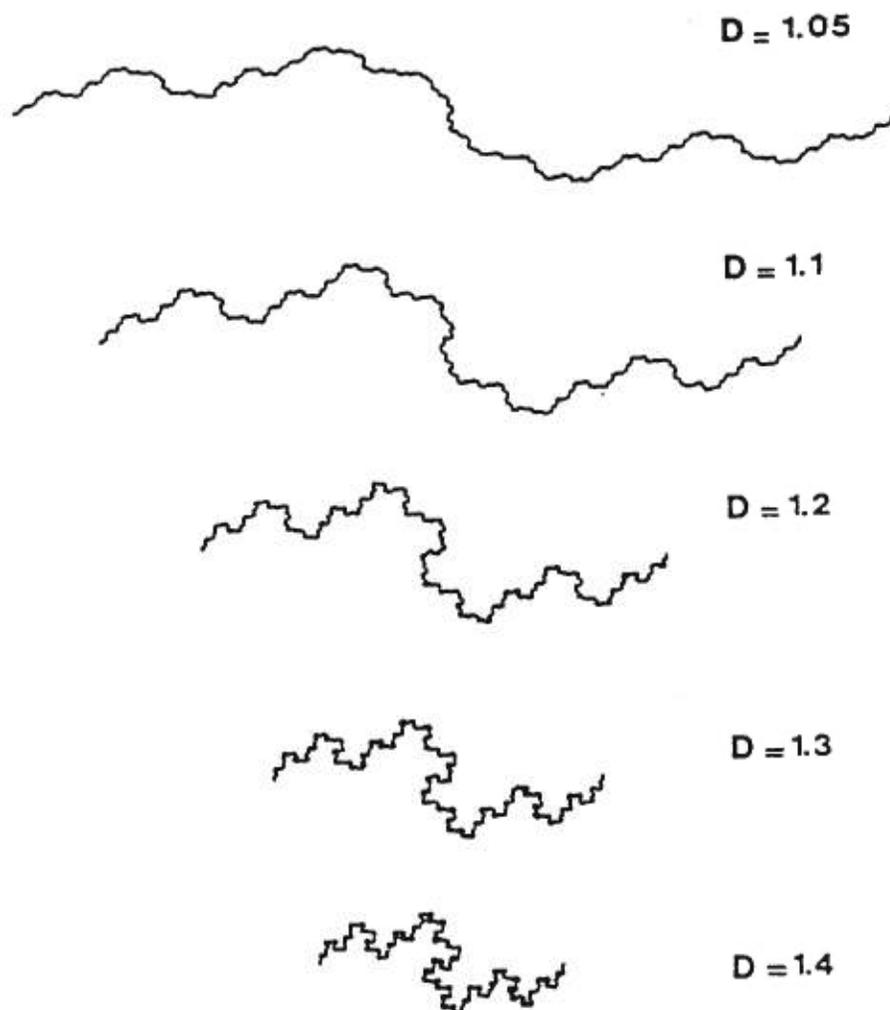


Figure 19.6 Illustration du procédé où une surface plane est pliée pour donner une surface avec une dimension fractale ' $D$ '. Il est bien clair que lorsque ' $D$ ' augmente, le nombre de molécules pouvant être adsorbées diminue. (Tiré de 108).

L'indice d'irrégularité de la surface (*IIS*) est un paramètre alternatif qui décrit la rugosité de surface due à la porosité (110). Il est calculé à partir des données d'adsorption de gaz comme suit :

$$IIS = 1 - S/S_{BET} \quad [48]$$

où *S* représente la surface calculée à partir de la distribution de taille des particules comme suit :

$$S = \frac{f \sum (v_i \lambda_i^2)}{\rho L \sum (v_i \lambda_i^3)} \quad [49]$$

où  $v_i$  est le ratio entre le nombre de particules dans la  $i^{eme}$  classe ayant une taille moyenne  $I_i$ , et le nombre total de particules,  $\rho$  est la densité réelle des particules,  $f$  et  $L$  représentent le facteur de forme et la taille correspondant au plus grand nombre de particules respectivement. Cette taille est liée à la moyenne  $I_i$  par une constante  $\lambda_i$  où  $I_i = \lambda_i L$ .

Puisque le trisilicate de magnésium est microporeux, on peut remplacer *S* par la surface externe  $S_{ext}$  qui est la surface spécifique totale moins la surface des micropores. Ainsi, *IIS* est calculé tel que :

$$IIS = 1 - S_{ext}/S_{BET} \quad [50]$$

Les valeurs de *IIS* des trois produits sont cités dans le Tableau 1 et suivent la même tendance que  $D_{FHH}$  et  $D_N$ . Ainsi la rugosité de la surface couvre à la fois l'échelle des micropores et des mésopores.

Les courbes de la vitesse de neutralisation sont illustrées par les figures 19.7 (pH en fonction du temps) et 19.8 (pH en fonction du temps en utilisant une échelle logarithmique). Dans la figure 19.7, une augmentation initiale rapide du pH est observée pour le produit (II) durant les 4 premières minutes. Les produits (I) et (III) donnent une courbe sigmoïde avec des valeurs de pH augmentant lentement durant les 10 premières minutes. La figure 19.8 montre également une courbe sigmoïde pour le produit (II). On en déduit que les trois produits agissent selon le même mécanisme. Cependant, la plus grande vitesse de réaction pour le produit (II) est due à une surface plus irrégulière (i.e. grande valeur de  $D_{FHH}$  et  $D_N$ ) et en même temps, à un réseau poreux plus simple, créant ainsi une surface interne plus accessible aux protons. Cependant selon les trois dimensions fractales calculées, la vitesse de neutralisation du produit (I) devrait être inférieure à celle du produit (III), pourtant les deux courbes sont superposables. Cela est dû à un grand volume total de pores pour le produit (I) (Tableau 1). Cette porosité favorise la réactivité et compense l'effet fractal. Bien que ces deux produits aient des valeurs similaires de taille moyenne et de distribution de taille des particules, cela ne peut pas être corrélé à la réactivité puisque le rôle que joue la taille des particules se traduit par la surface qu'elle présente. Par ailleurs, selon les données de l'adsorption de gaz, cette surface est modifiée par la présence de pores qui contribuent à la surface totale mesurée. Quant à la surface totale, elle n'est pas directement liée à la réactivité, puisque le produit (I) qui possède

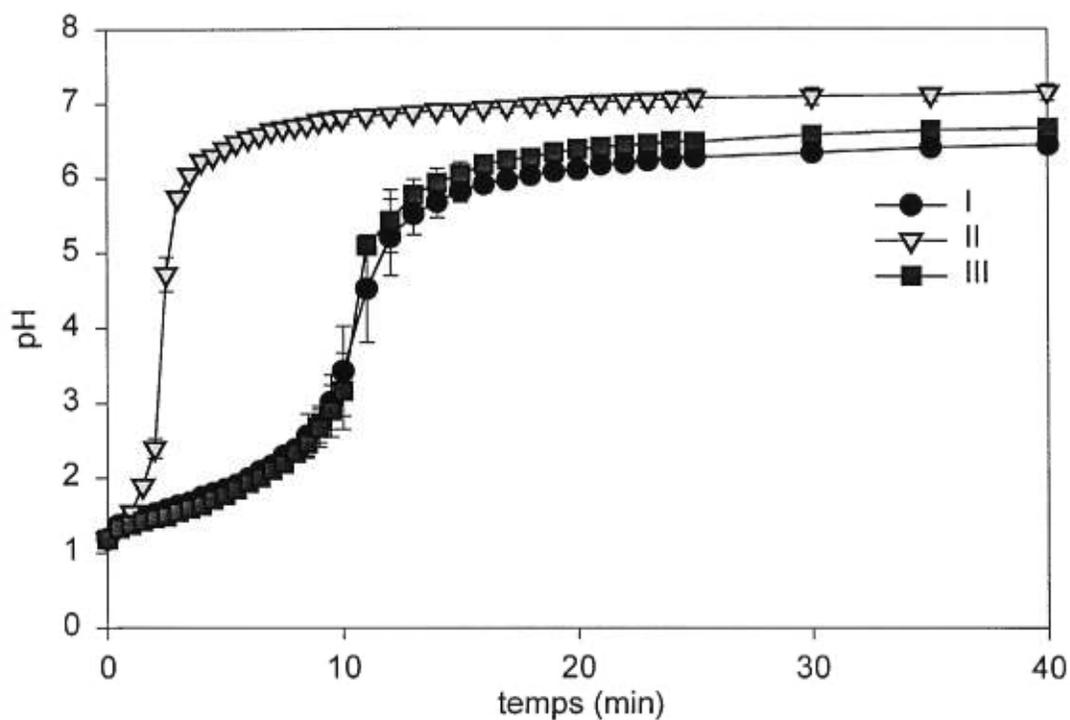


Figure 19.7. Changement du pH en fonction du temps pour le trisilicate de magnésium dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

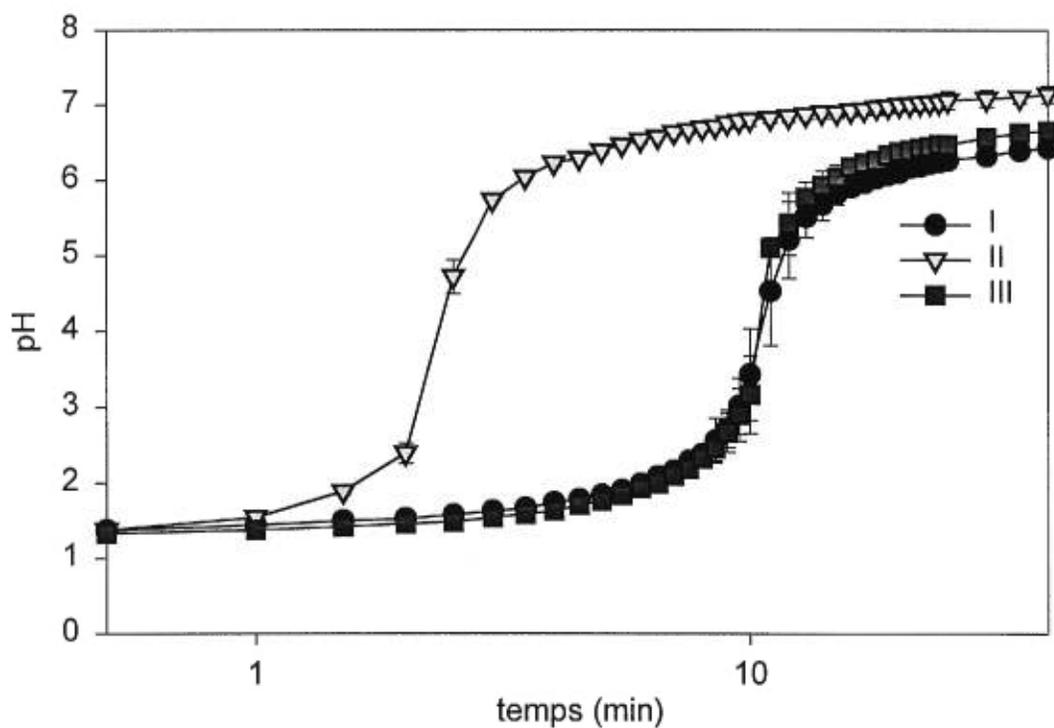


Figure 19.8. pH versus temps (échelle logarithmique) pour le trisilicate de magnésium dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

la plus grande surface spécifique, ne représente pas la plus grande vitesse de neutralisation. Cela, en effet, confirme la complexité de la structure du solide et que la réaction est retardée en raison de l'encombrement stérique qui en résulte.

## 8.2. L'hydroxyde de magnésium

La figure 20.1 montre les microphotographies et illustre les aspects granulométriques et morphologiques des trois produits (I), (II) et (IV). Les distributions de taille des particules des produits (I) et (II) sont proches l'une de l'autre, tandis que le produit (IV) montre une distribution différente avec des particules plus grosses (Figure 20.2). Le tableau 2 montre que les trois produits ont différentes valeurs de surface BET et de porosité. La figure 20.3 montre la distribution de taille des pores. Une plus grande population de pores ayant un diamètre égal ou supérieur à 20 nm est observée pour le produit (II). La figure 20.1 (IIb) montre des particules à la morphologie très découpée ce qui explique que les agrégats sont très poreux. Le calcul des dimensions fractales montrent que le produit (I) possède la plus grande valeur de  $D_{DTP}$ , 2.93, tandis que les produits (II) et (IV) possèdent des valeurs plus petites (2.44 et 2.52, respectivement). Cela est confirmé par les figures 20.3 et 20.4 qui montrent la distribution de taille des pores et la contribution importante des petits pores au changement du volume des pores pour le produit (I). Le produit (II) a une plus grande valeur de  $D_{FHH}$  et cela peut être observé par l'isotherme d'adsorption relative (Figure 20.5) (voir interprétation pour le trisilicate de magnésium). Pourtant, une plus grande valeur de  $D_N$  est observée pour (I) et (IV).

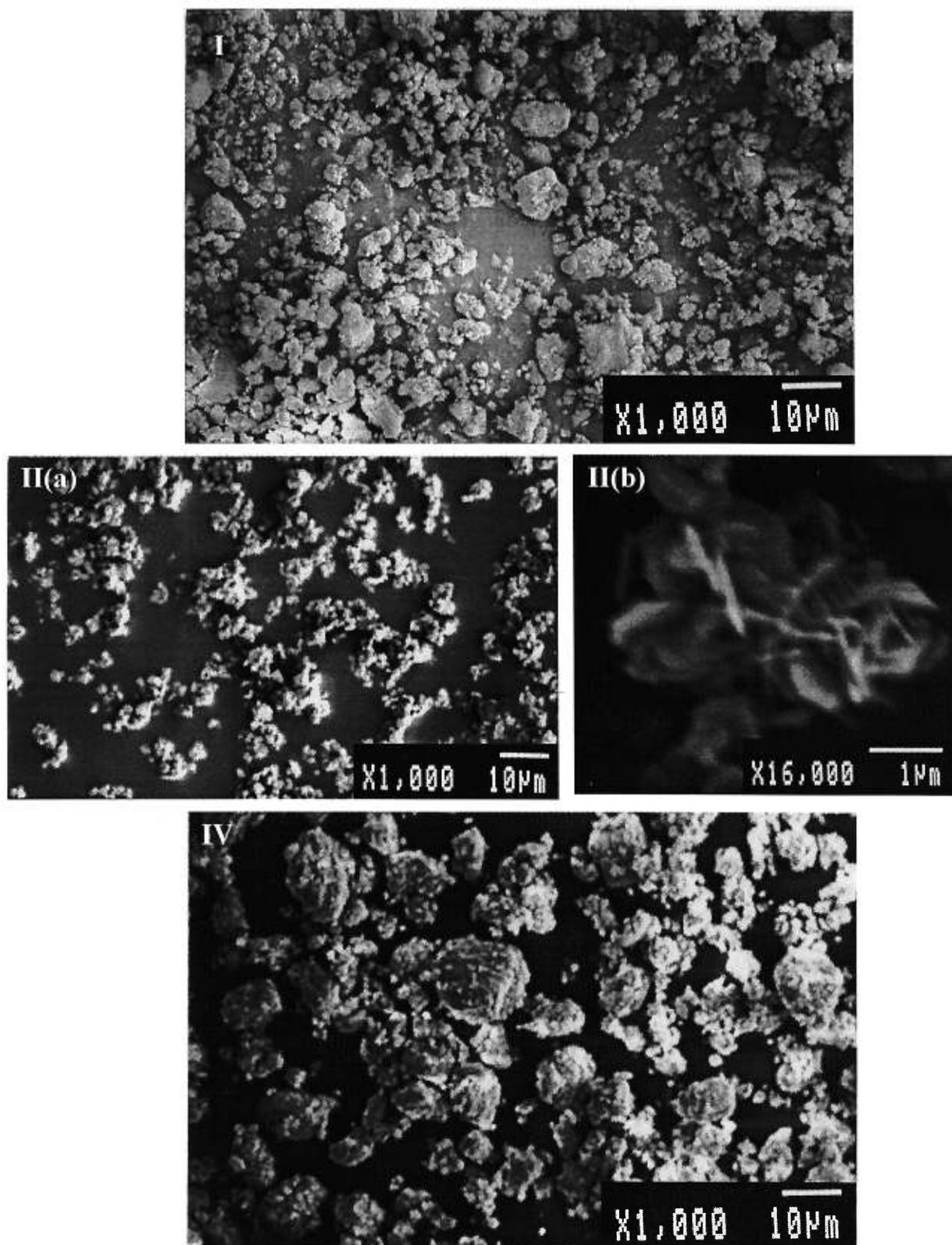


Figure 20.1 Microphotographies des trois produits (I, II et IV) de l'hydroxyde de magnésium

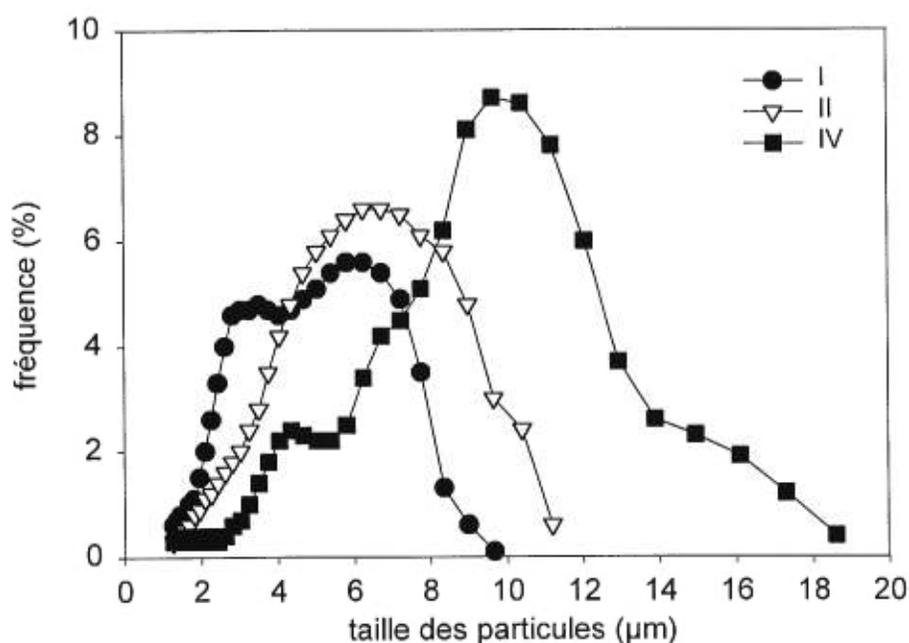


Figure 20.2. Distribution de taille des particules de l'hydroxyde de magnésium

	I	II	IV
Diamètre volumique médian ( $\mu\text{m}$ )	4.0 (1.7-7.0)	5.5 (2.4-8.8)	8.8 (3.7-12.9)
Surface spécifique BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	35.2 (1.2)	6.2 (0.1)	11.1 (0.4)
Volume total de pores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.140 (0.009)	0.033 (0.005)	0.063 (0.007)
Volume des micropores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.00128	0.00009	-
$D_{DTP}$	2.9270 (0.0074)	2.4447 (0.0025)	2.5204 (0.0264)
$D_{FHH}$	2.4238 (0.0118)	2.4744 (0.0057)	2.4359 (0.0061)
$D_N$	2.7077 (0.0023)	2.6426 (0.0845)	2.7323 (0.0359)

Tableau 2 Caractéristiques physiques et fractales de l'hydroxyde de magnésium I, II et IV.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type, sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%)

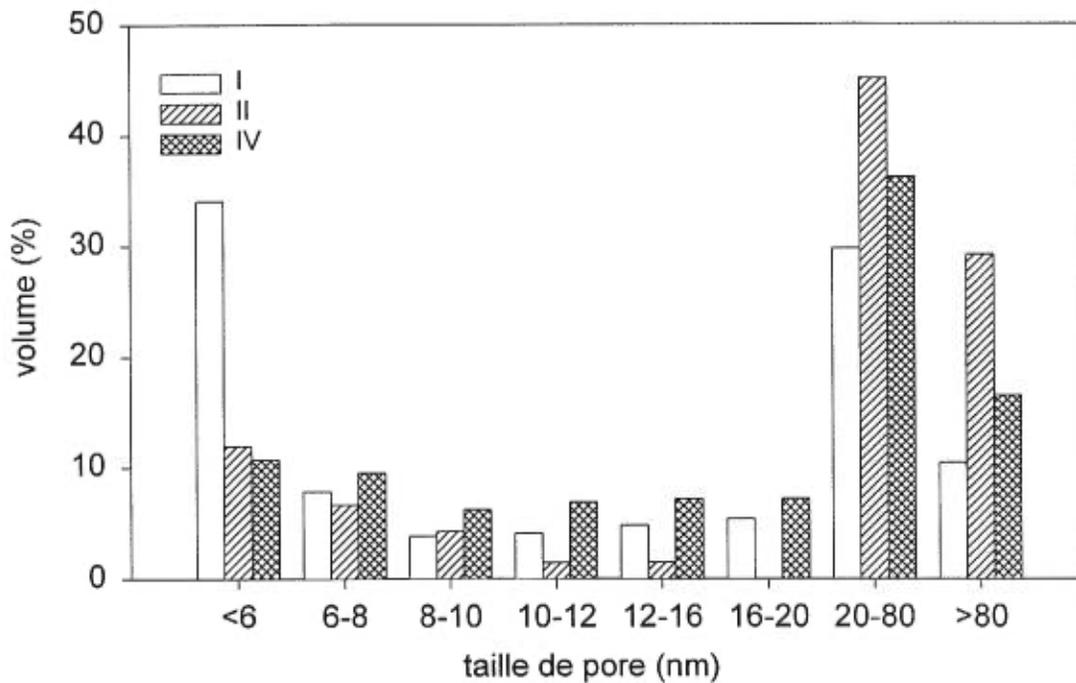


Figure 20.3. Distribution de taille des pores pour l'hydroxyde de magnésium

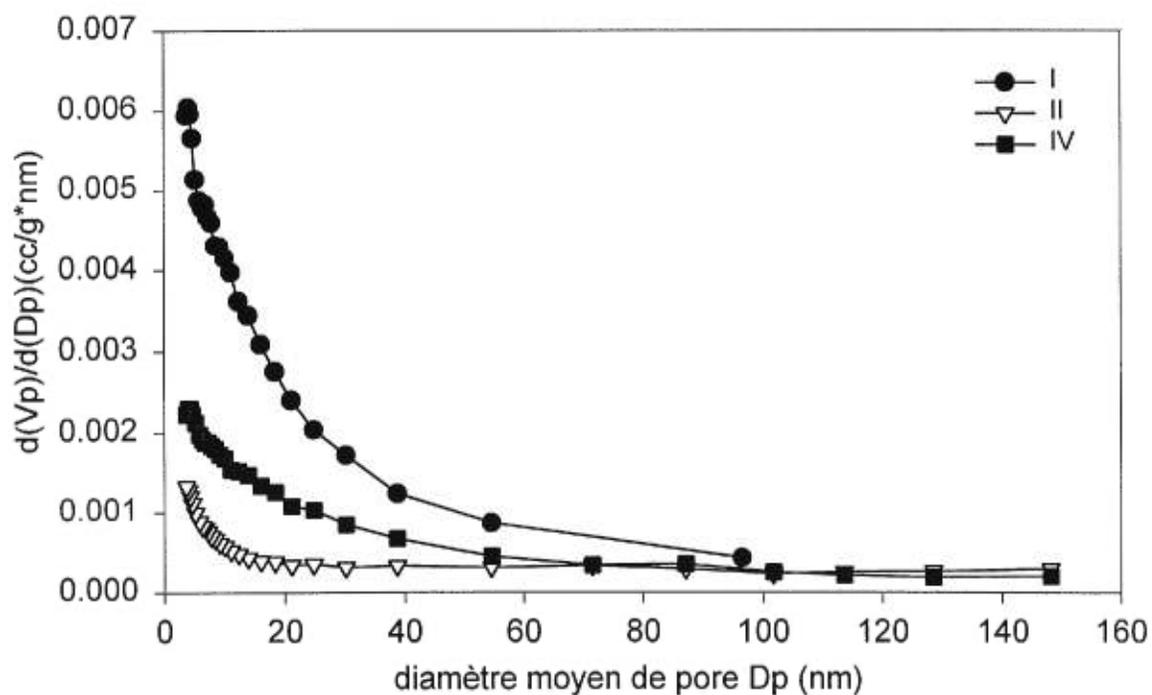


Figure 20.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour l'hydroxyde de magnésium

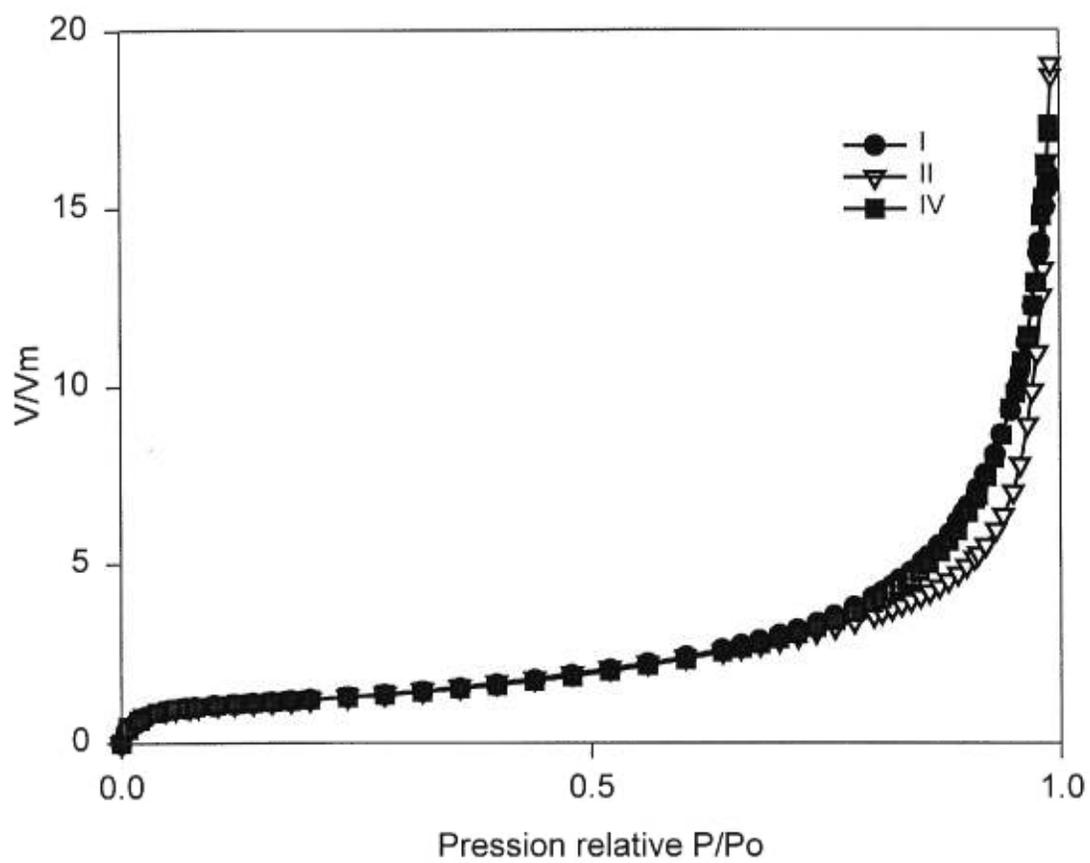


Figure 20.5. Isotherme d'adsorption relative pour l'hydroxyde de magnésium

La figure 20.6 montre les courbes de neutralisation. Les produits (II) et (IV) présentent une même réaction rapide, tandis qu'une réaction plus lente est observée pour le produit (I). Ce produit possède un plus grand volume total de pores ( $0.14 \text{ cm}^3/\text{g}$ ) en comparant avec  $0.03 \text{ cm}^3/\text{g}$  et  $0.06 \text{ cm}^3/\text{g}$  pour les produits (II) et (IV) respectivement. Cependant, la complexité de la structure poreuse tel que le montre la grande valeur de  $D_{DTP}$ , retarde la réaction avec l'acide. D'autre part, une proportion élevée des micropores pour le produit (I) confirme la situation, puisque le volume de micropores constitue 9% du volume total de pores pour ce produit, tandis que la contribution des micropores diminue à 0.2% pour le produit (II), et à 0% pour le produit (IV) (Tableau 2). Un ralentissement de la réaction est donc associé à un plus grand volume de micropores.

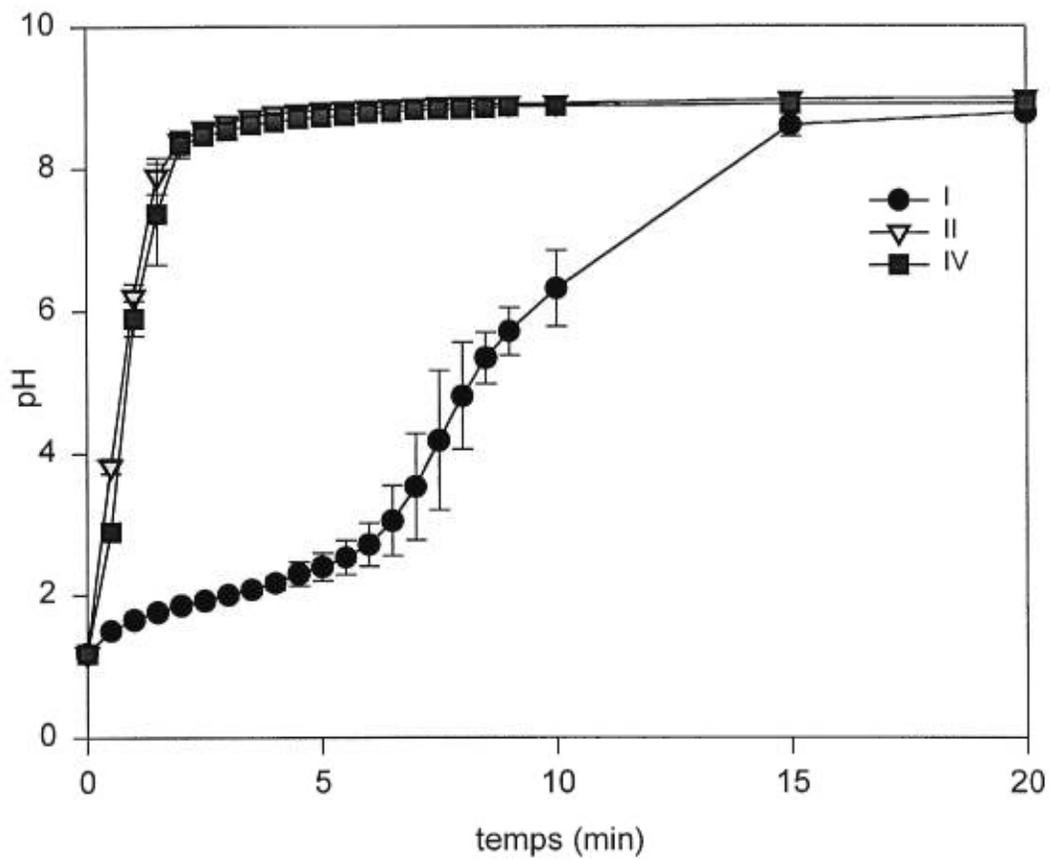


Figure 20.6. Changement du pH en fonction du temps pour l'hydroxyde de magnésium dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

### 8.3. L'oxyde de magnésium lourd

La figure 21.1 montre les photographies prises au microscope électronique à balayage des trois produits de l'oxyde de magnésium lourd (I), (II) et (III). La figure 21.1 illustre également la similarité entre les distributions de taille des particules des produits (II) et (III). Ces informations sont confirmées par les mesures de distributions de taille obtenues par diffraction de laser (Figure 21.2). De plus, ces deux produits montrent des valeurs similaires de surface BET et de volume total de pores (Tableau 3). La distribution de taille des pores est illustrée par la figure 21.3. Le plus grand nombre de pores avec un diamètre inférieur ou égal à 20 nm est observé pour le produit (I). On observe une plus grande proportion de pores comprise entre 20-80 nm pour les deux produits (II) et (III). Le tableau 3 montre également les dimensions fractales calculées. Malgré la distribution de taille de pores citée plus haut, le produit (I) possède une valeur de  $D_{DTP}$  inférieure à 2, à savoir 1.88, entre 3.65 et 11.05 nm de diamètre de pore. Cela est expliqué par la figure 21.4 où le changement du volume de pores augmente avec l'augmentation du diamètre du pore et cela semble être responsable de la réaction de neutralisation très rapide (Figure 21.6). Le produit (III) présente la plus grande valeur de  $D_{DTP}$ , étant égal à 2.94 entre 3.65 et 13 nm de diamètre de pore, mais il présente aussi la plus grande valeur de  $D_{FHH}$  et  $D_N$  (voir figure 21.5) et selon la figure (21.6), sa vitesse de neutralisation est la plus lente. Par conséquent, cette réactivité

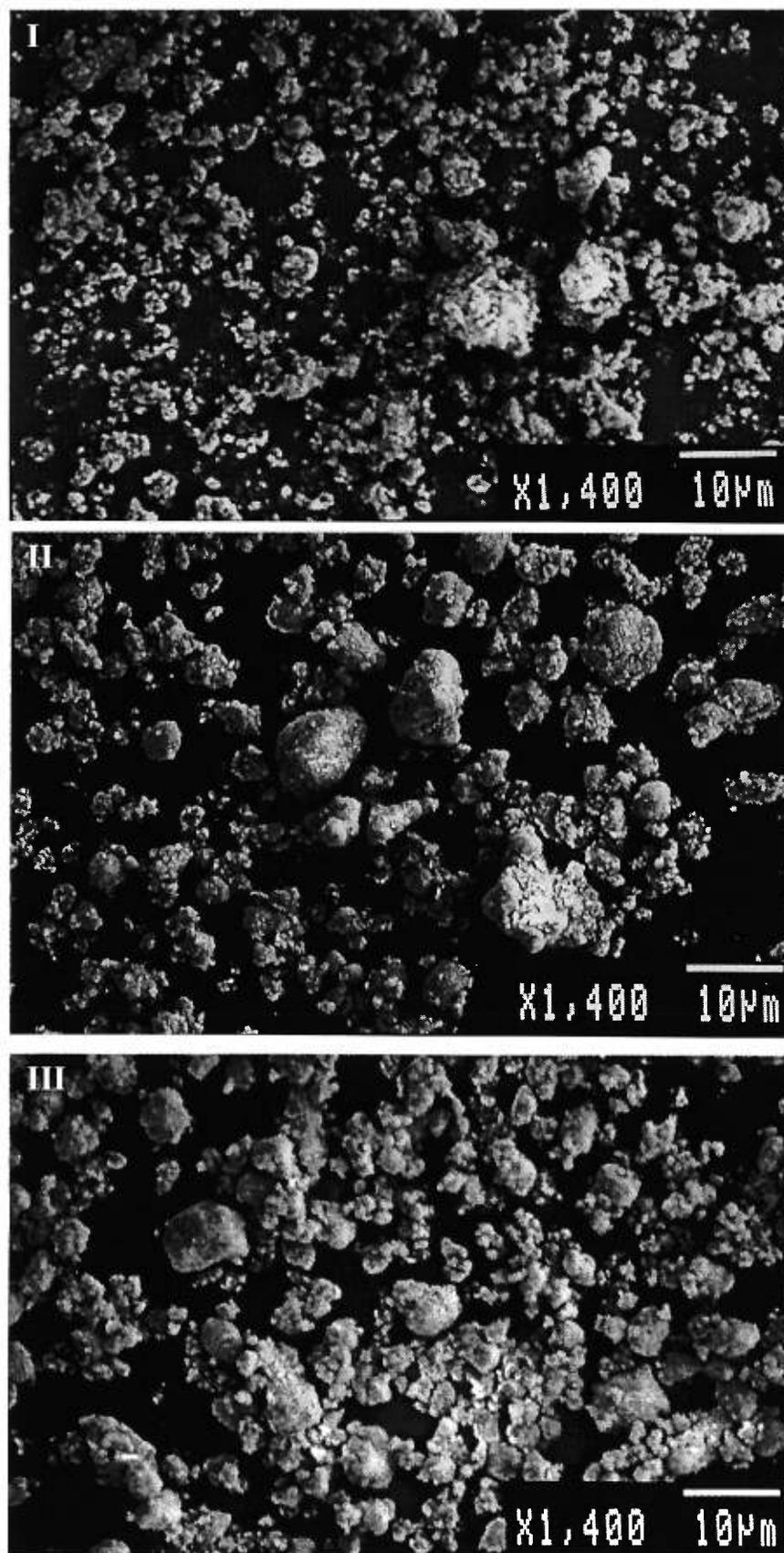


Figure 21.1 Microphotographies des trois produits (I, II, III) de l'oxyde de magnésium lourd

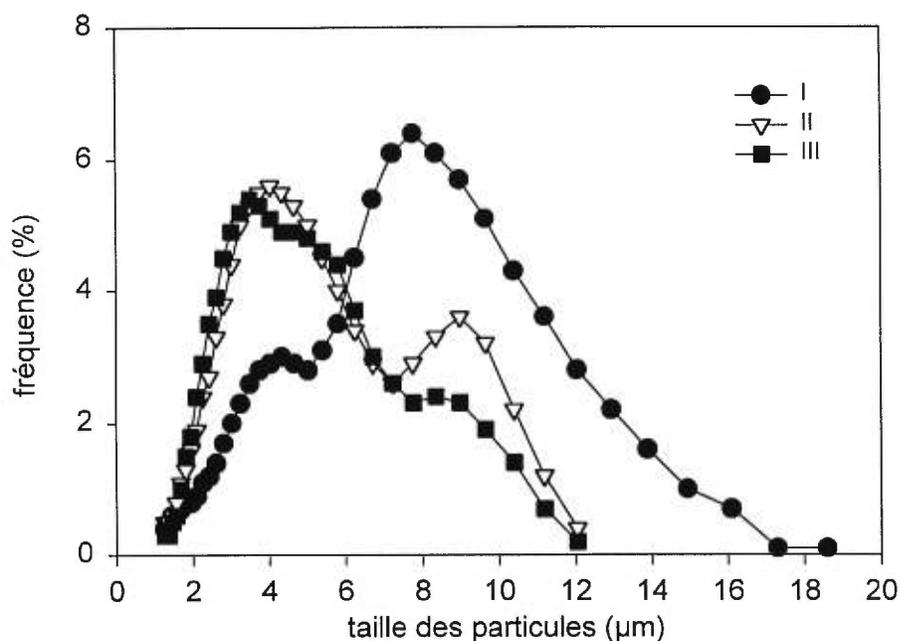


Figure 21.2. Distribution de taille des particules de l'oxyde de magnésium lourd

	I	II	III
Diamètre volumique médian ( $\mu\text{m}$ )	6.6 (2.0-11.2)	4.2 (2.0-8.8)	3.9 (1.8-7.8)
Surface spécifique BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	45.5 (0.1)	19.5 (1.0)	19.6 (0.1)
Volume total de pores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.197 (0.013)	0.136 (0.009)	0.134 (0.015)
$D_{DTP}$	1.8818(0.0127)	2.5287 (0.0154)	2.9449 (0.0511)
$D_{FHH}$	2.3617(0.0276)	2.4263 (0.0300)	2.5288 (0.0294)
$D_N$	2.5950(0.0759)	2.5025 (0.0626)	0.251 (0.0713)

Tableau 3. Caractéristiques physiques et fractales de l'oxyde de magnésium lourd I, II et III.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type, sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%).

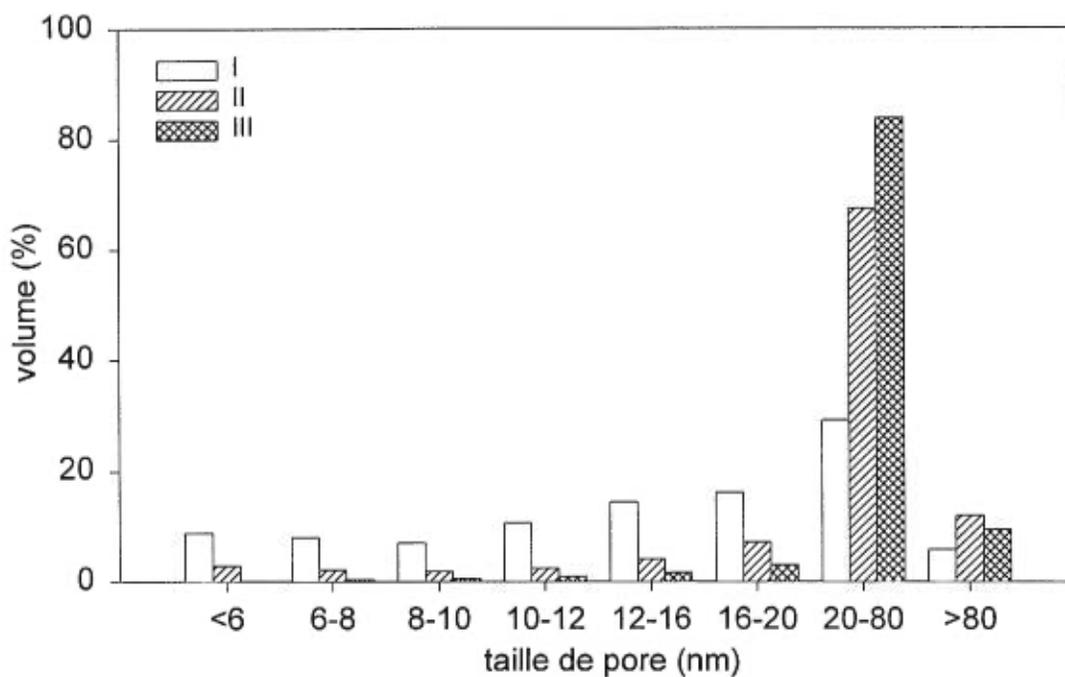


Figure 21.3. Distribution de taille des pores de l'oxyde de magnésium lourd

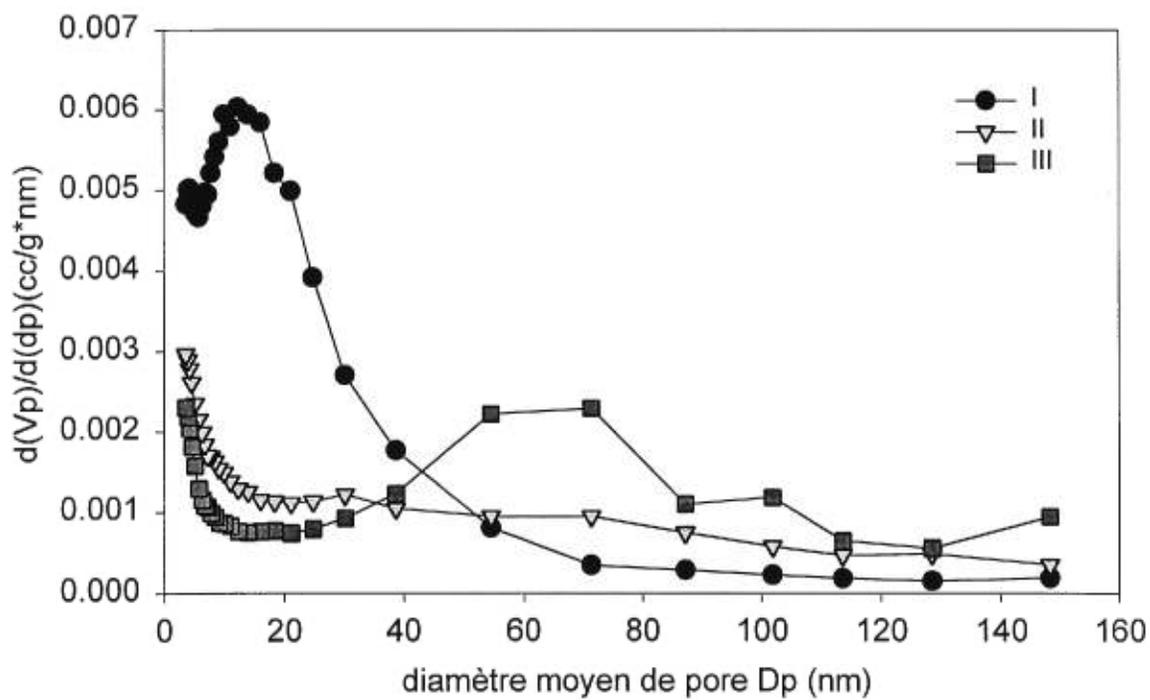


Figure 21.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour l'oxyde de magnésium lourd

est influencée uniquement par la structure du réseau poreux et elle est retardée lorsque cette structure devient plus complexe. La figure 21.5 montre les isothermes d'adsorption relative pour les trois produits. La forme des courbes est en accord avec les dimensions fractales, notamment  $D_{FHH}$ . La courbure vers le haut dans la région de haute pression relative est plus prominente pour le produit (I), suivie par (II), et puis (III), montrant que la croissance de la multicouche est retardée avec l'augmentation de la rugosité de surface.

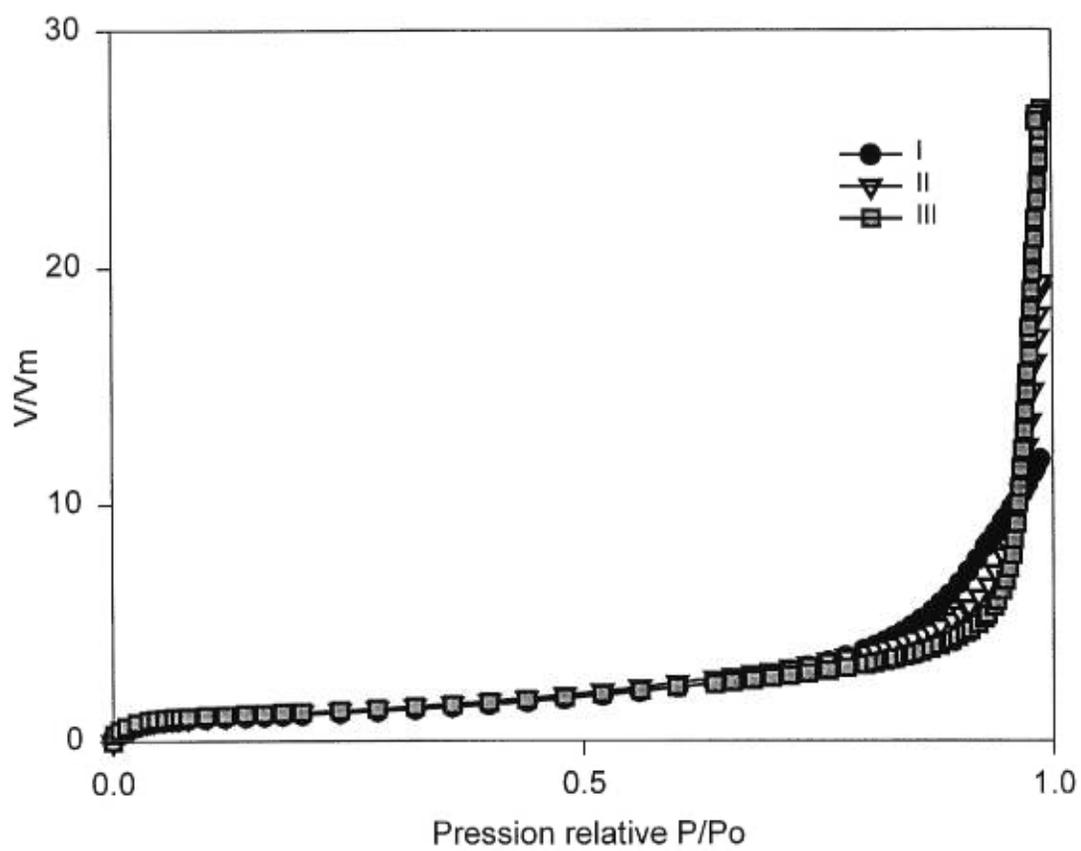


Figure 21.5. Isotherme d'adsorption relative pour l'oxyde de magnésium lourd

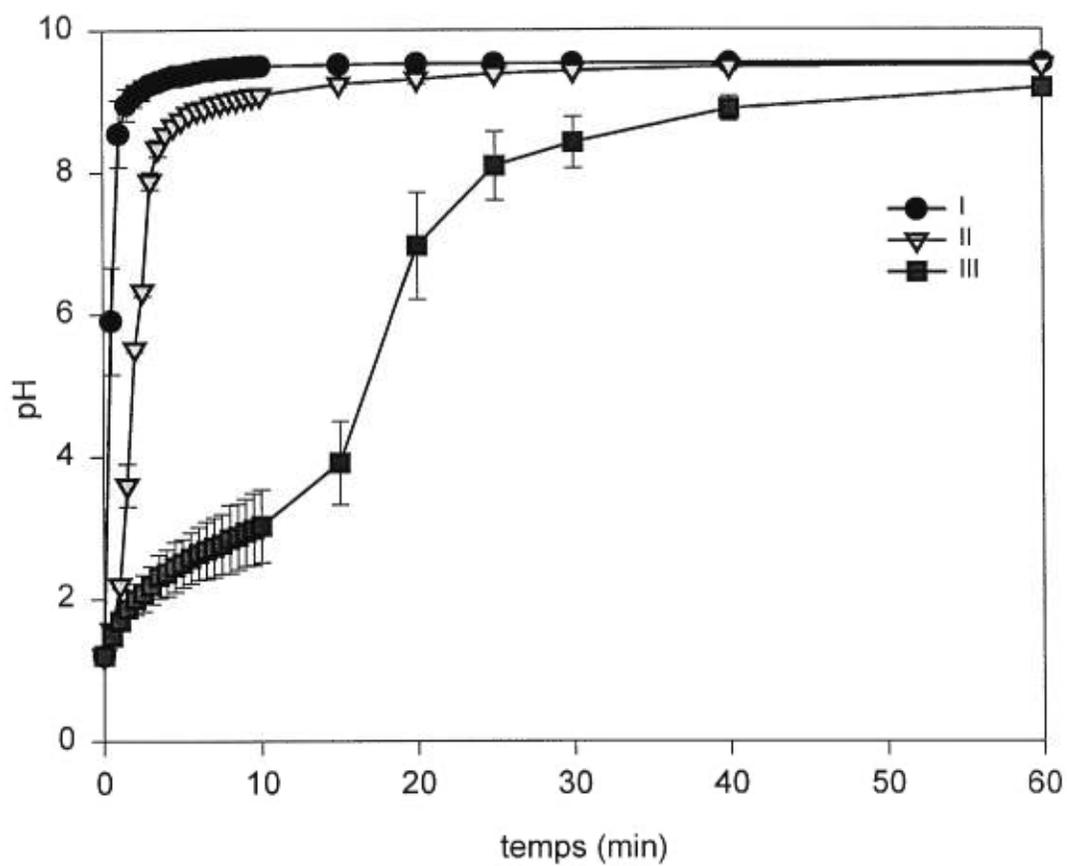


Figure 21.6. Changement du pH en fonction du temps pour l'oxyde de magnésium lourd dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

#### 8.4. L'oxyde de magnésium léger

Les trois échantillons de l'oxyde de magnésium léger ont presque la même surface spécifique BET ( $\approx 71-75 \text{ m}^2/\text{g}$ ). Les produits (II) et (III) ont des valeurs similaires de taille des particules, tel qu'illustré par les photos prises au microscope électronique à balayage (Figure 22.1). De même, les courbes de distribution de taille des particules (Figure 22.2) montrent une grande ressemblance pour les produits (II) et (III), tandis que leurs distributions de taille des pores sont identiques (Figure 22.3)

Une valeur plus élevée de  $D_{DTP}$  est observée pour le produit (I) (2.49), que pour les produits (II) et (III); 2.29 et 2.17 respectivement (Tableau 4), et cela est illustré par la distribution de taille des pores (Figure 22.4). Toutefois, il n'existe pas de différences significatives parmi les trois produits pour les valeurs de  $D_{FHH}$  et  $D_N$ . D'ailleurs, les isothermes d'adsorption relative sont presque superposables (Figure 22.5).

Les courbes de neutralisation des produits (II) et (III) montrent une similarité (Figure 22.6), tandis que le produit (I) montre une réaction plus lente ce qui indique l'implication de  $D_{DTP}$ , i.e., la réaction est retardée par la complexité du réseau poreux.

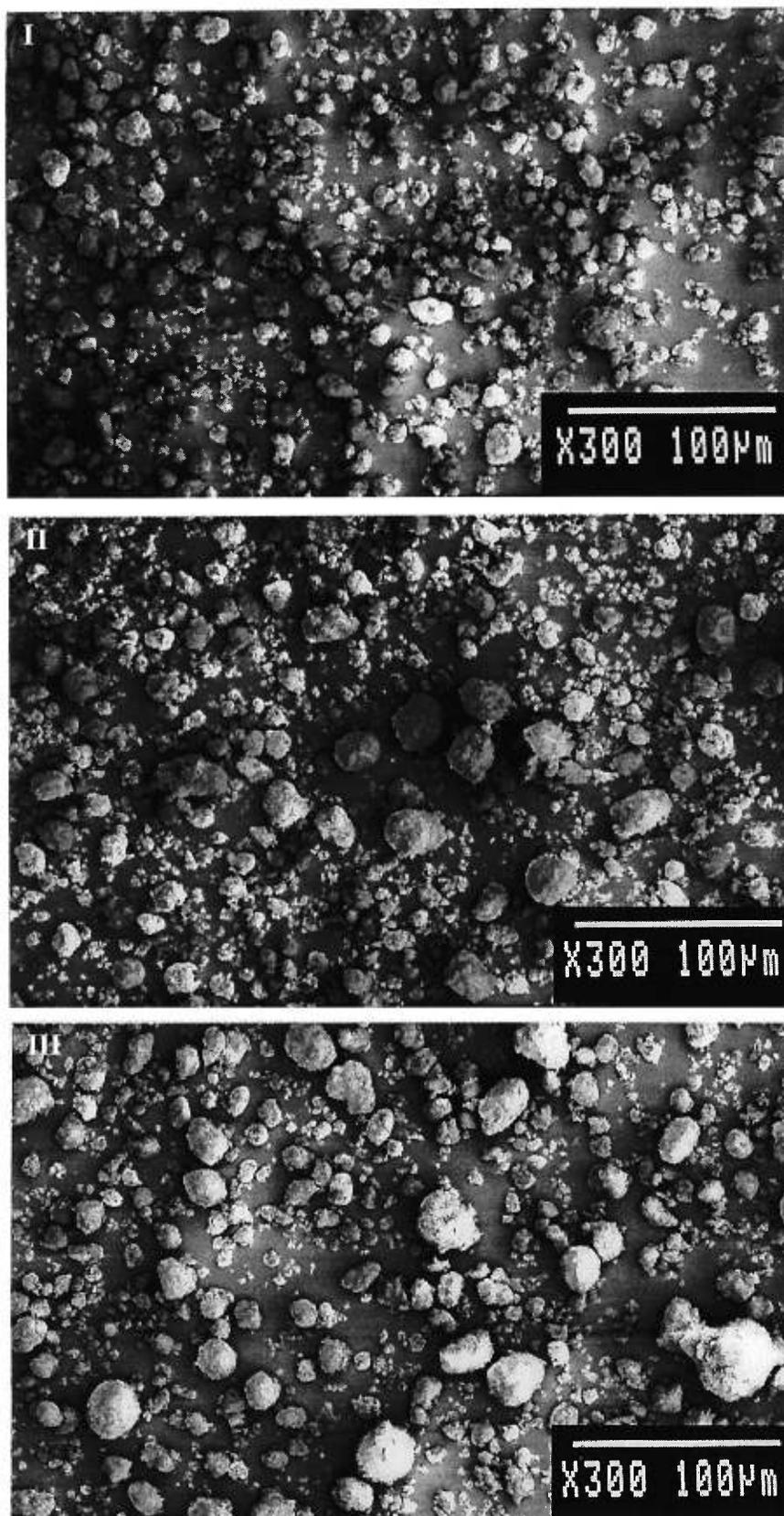


Figure 22.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) de l'oxyde de magnésium léger

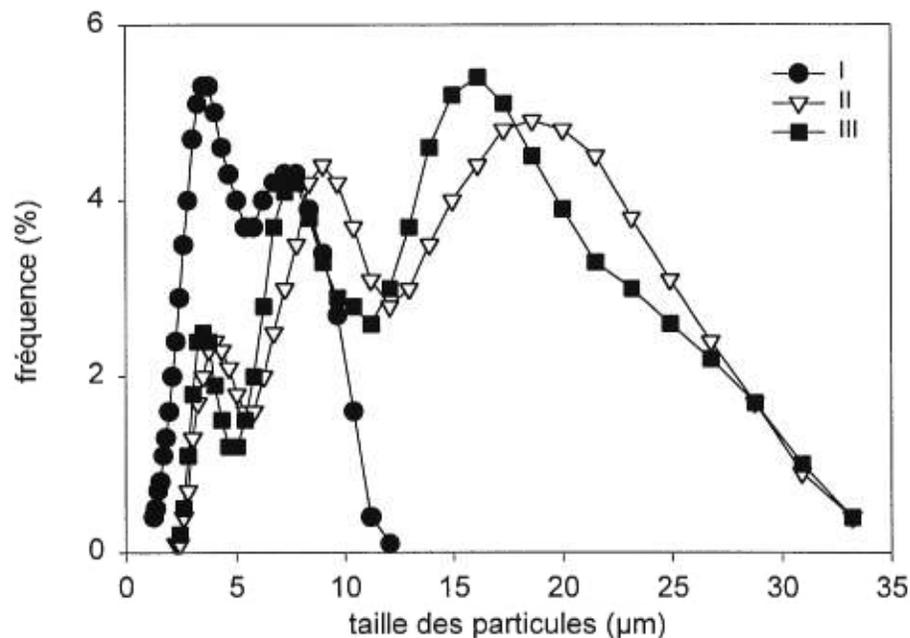


Figure 22.2. Distribution de taille des particules de l'oxyde de magnésium léger

	I	II	III
Diamètre volumique médian ( $\mu\text{m}$ )	4.1 (2.0-8.4)	11.3 (4.1-23.2)	11.5 (3.8-22.7)
Surface spécifique BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	74.8 (1.9)	74.7 (2.0)	70.5 (2.9)
Volume total de pores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.264 (0.009)	0.378 (0.062)	0.392 (0.093)
$D_{DTP}$	2.4888 (0.0171)	2.2886 (0.0296)	2.1670 (0.0289)
$D_{FHH}$	2.4475 (0.0068)	2.4607 (0.0194)	2.4684 (0.0030)
$D_N$	2.6805 (0.0002)	2.6794 (0.0050)	2.6788 (0.0120)

Tableau 4. Caractéristiques physiques et fractales de l'oxyde de magnésium léger I, II et III.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type, sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%).

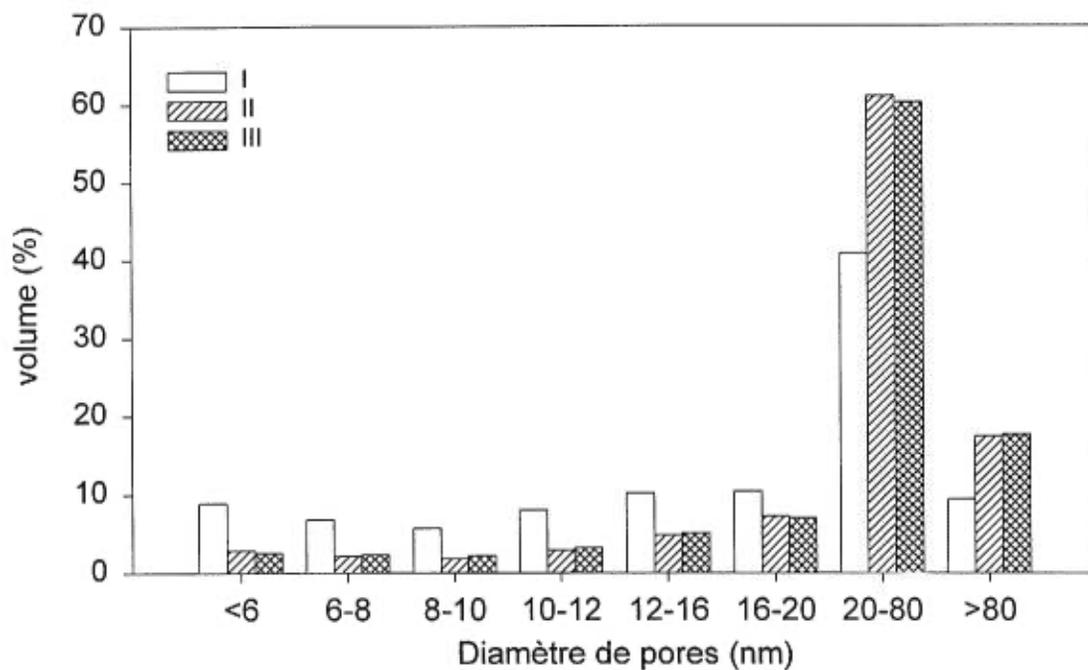


Figure 22.3. Distribution de taille des pores de l'oxyde de magnésium léger

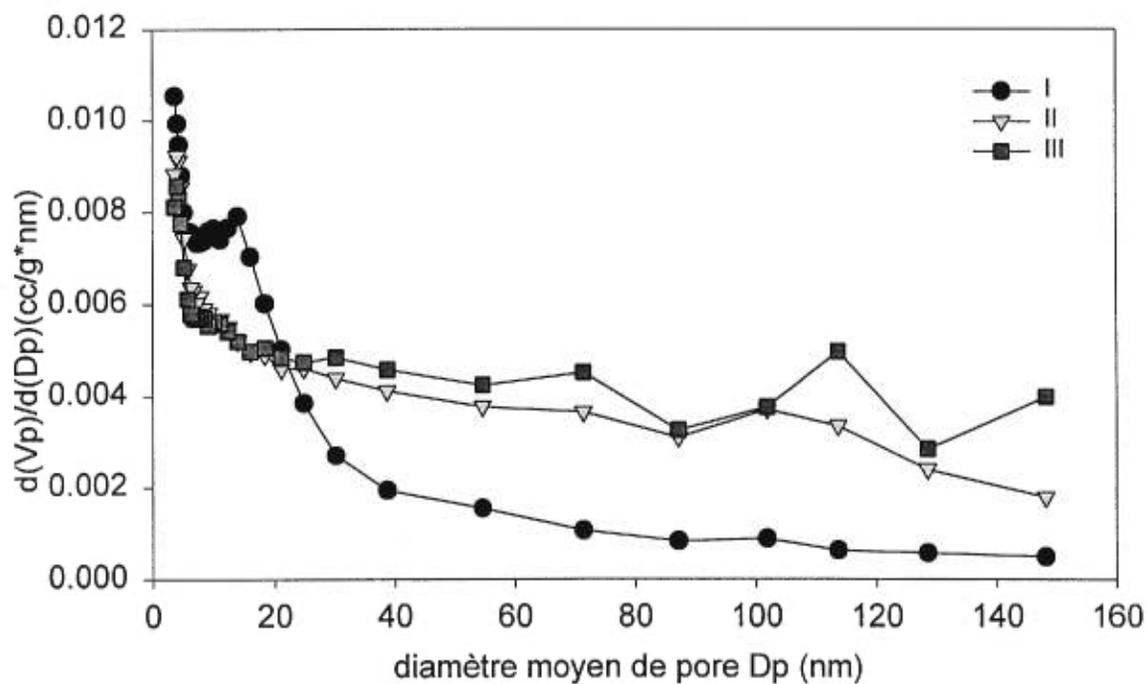


Figure 22.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour l'oxyde de magnésium léger

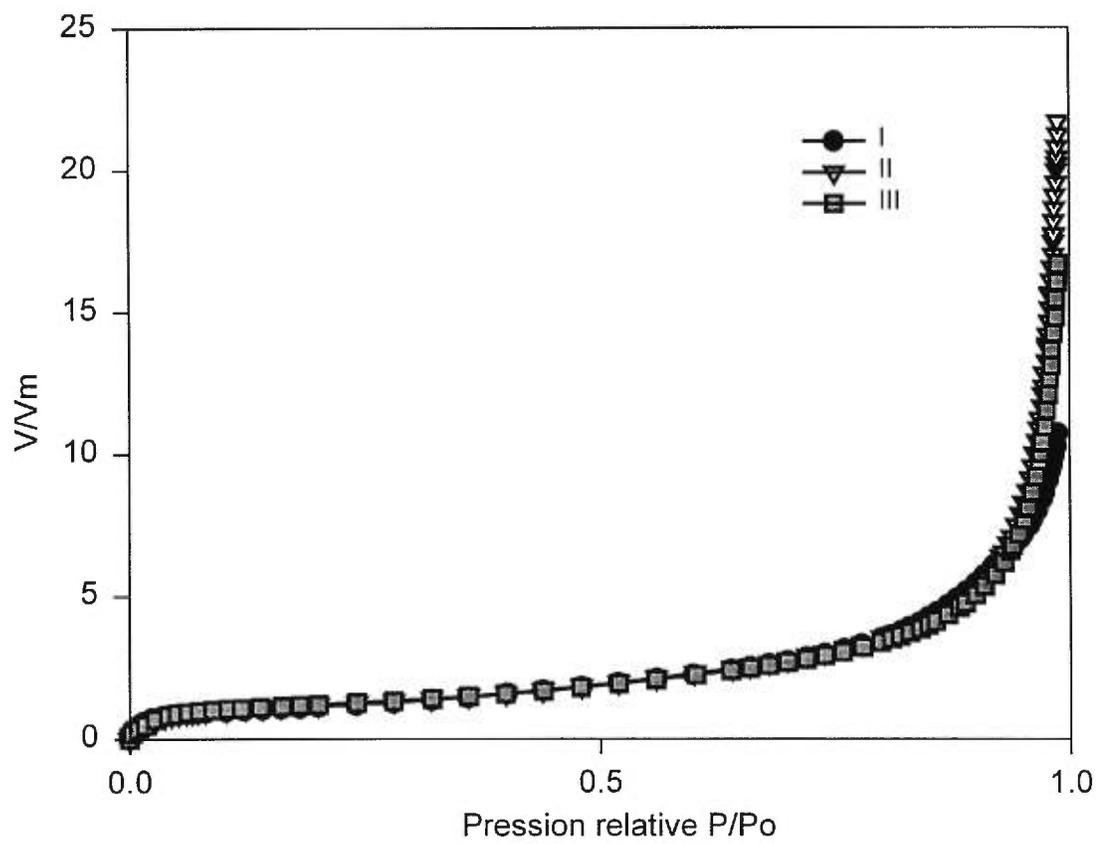


Figure 22.5. Isotherme d'adsorption relative pour l'oxyde de magnésium léger

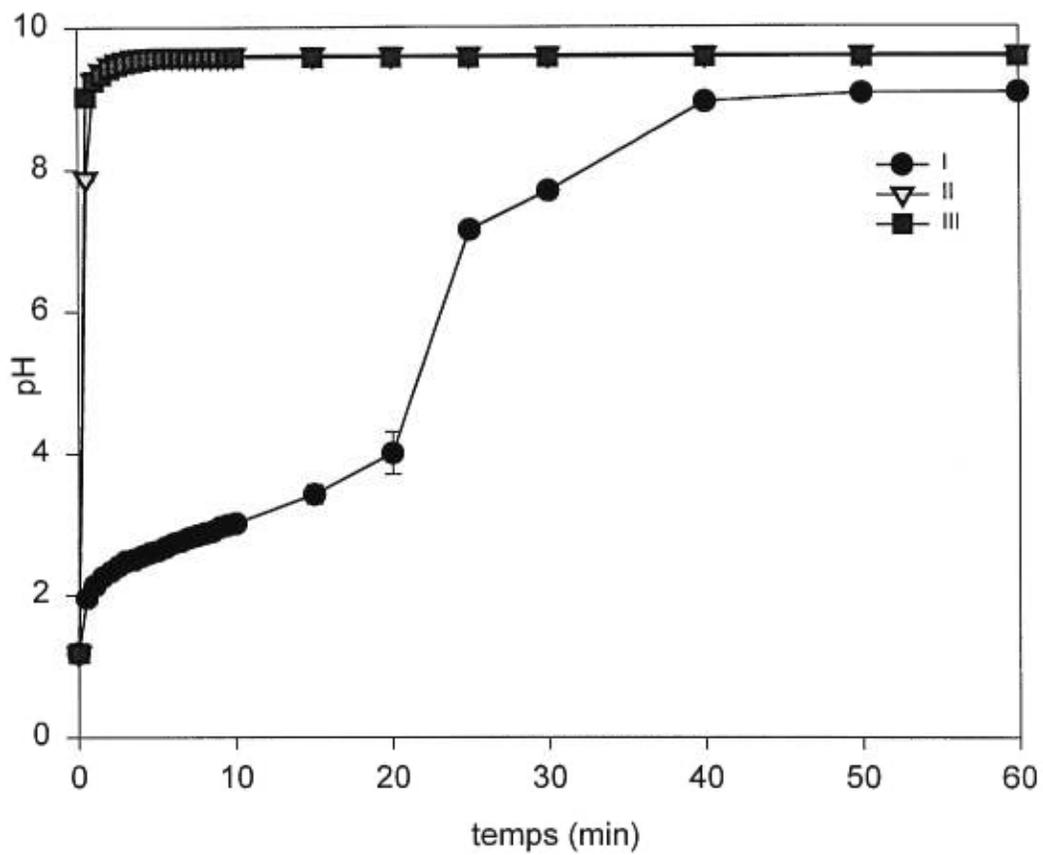


Figure 22.6. Changement du pH en fonction du temps pour l'oxyde de magnésium léger dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

### 8.5. Le gel desséché d'hydroxyde d'aluminium

La figure 23.1 montre les microphotographies illustrant les distributions de taille (Figure 23.1a), ainsi que la morphologie des particules (Figure 23.1b). La figure 23.2 illustre la distribution granulométrique obtenue par diffraction de laser. Bien que les valeurs de diamètres pour les trois produits soient assez proches l'une de l'autre (Tableau 5), leurs distributions de taille tel que montrées par les microphotographies sont assez différentes. Cela peut être attribué à la différence d'échantillonnage existant parmi les deux méthodes.

Le produit (I) montre la valeur la plus élevée de  $D_{DTP}$  (2.80), en comparant avec 2.68 et 2.64 pour les produits (II) et (V), respectivement. Les figures 23.3 et 23.4 confirment ces valeurs. La figure 23.4 illustre clairement la présence d'un plus grand nombre de pores de diamètre inférieur à 20 nm pour le produit (I) tandis que des distributions proches l'une de l'autre sont observées pour les produits (II) et (V). Le produit (I) montre également la valeur la plus élevée de  $D_N$  (2.62), en comparant avec 2.58 et 2.57 pour (II) et (V). Quant à  $D_{FHH}$ , la valeur la plus élevée correspond au produit (II), 2.52, suivi par le produit (I), 2.50, et enfin le produit (V), 2.46 (Tableau 5).

Le volume total des pores est plus grand pour le produit (II) (0.22 cm<sup>3</sup>/g) que pour (I) et (V) (0.17 cm<sup>3</sup>/g et 0.18 cm<sup>3</sup>/g, respectivement). D'ailleurs, cela apparaît dans les microphotographies prises avec le grossissement le plus

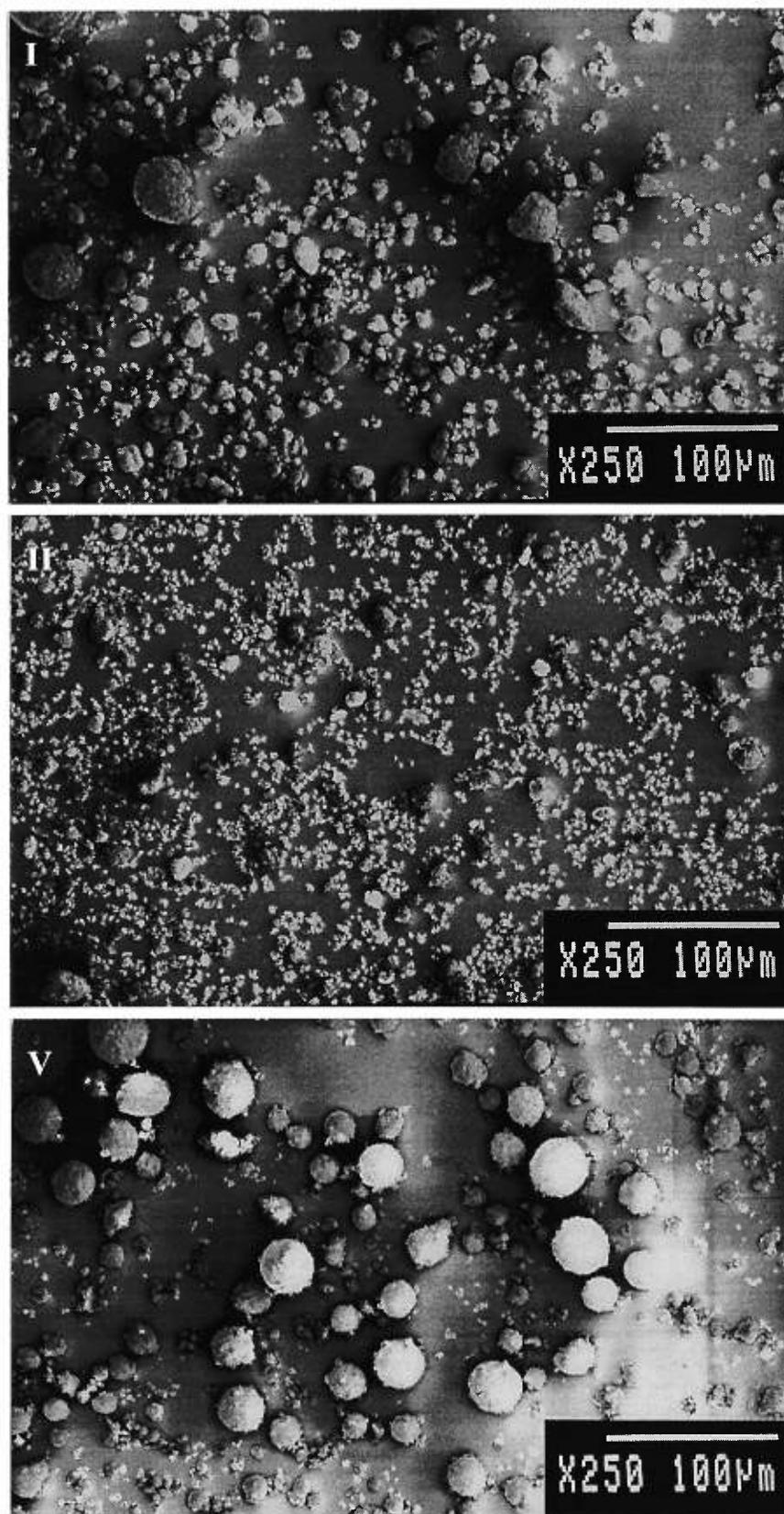


Figure 23.1a. Microphotographies des trois produits (I, II, V) du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium

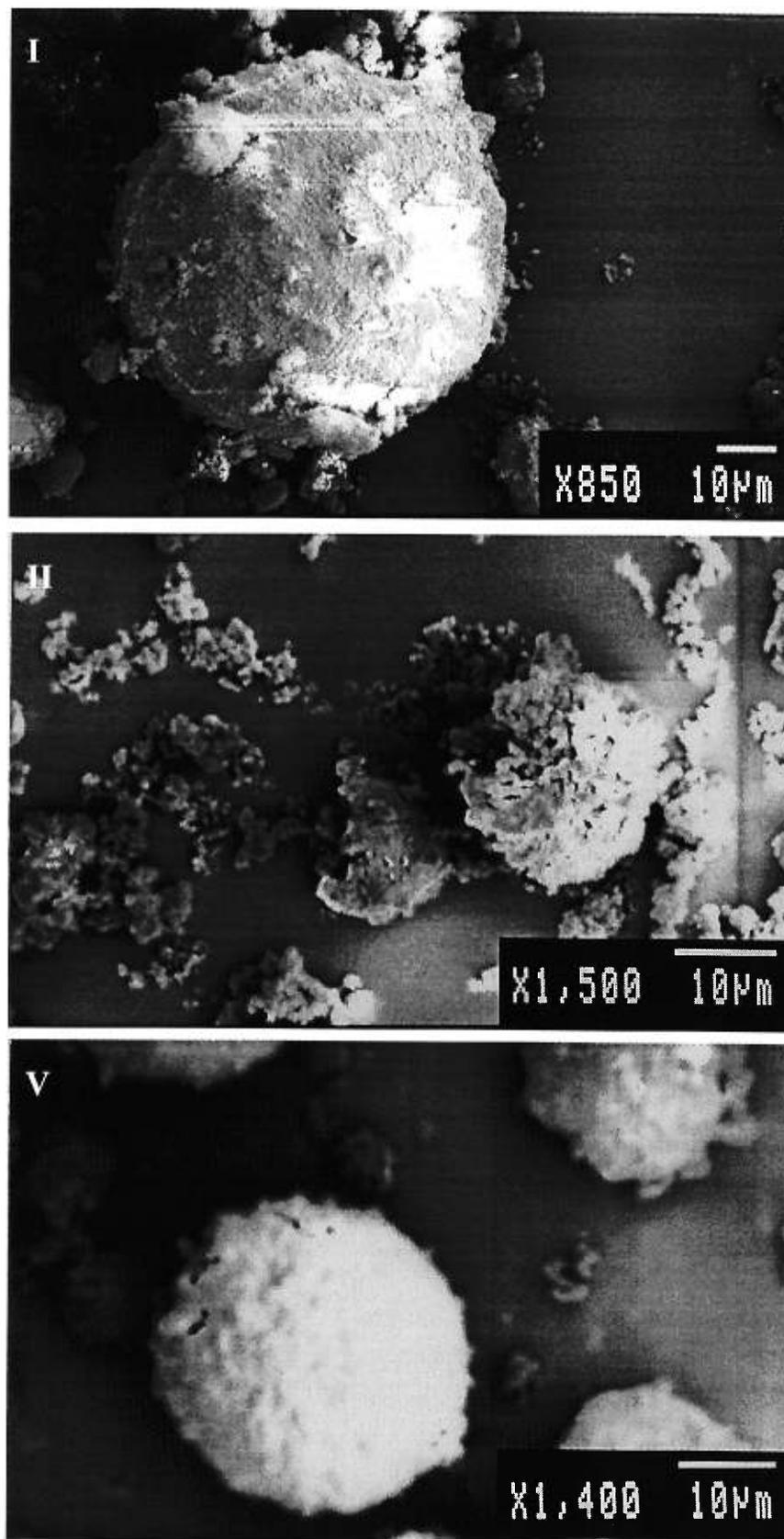


Figure 23.1b. Microphotographies des trois produits (I, II et V) de l'hydroxyde d'aluminium(gel desséché) illustrant la texture des agrégats

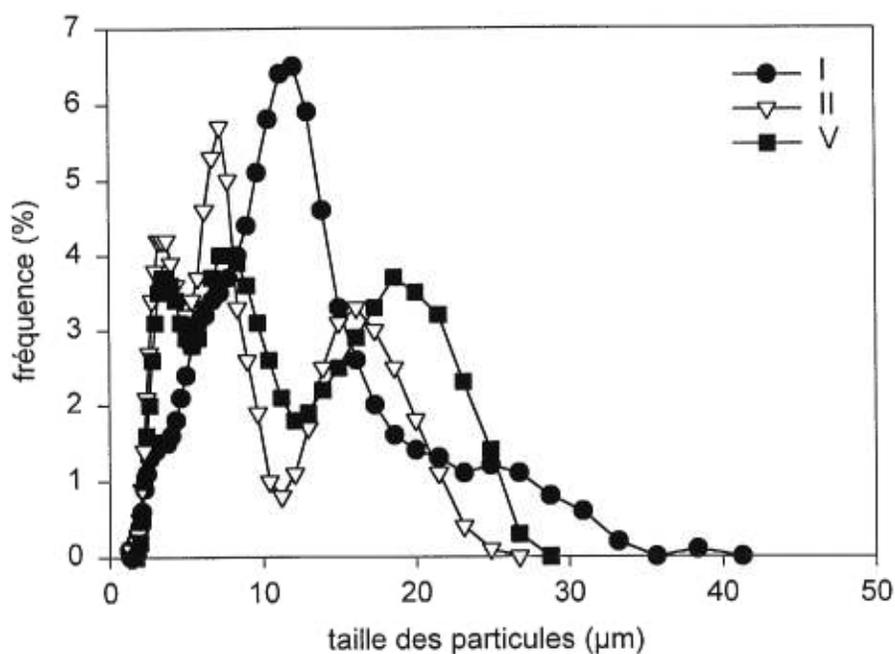


Figure 23.2. Distribution de taille des particules du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium

	I	II	V
Diamètre volumique médian ( $\mu\text{m}$ )	9.5 (3.5-17.5)	6.1 (2.8-16.3)	7.3 (3.1-19.6)
Surface spécifique BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	40.7 (1.8)	51.1 (0.6)	40.9 (1.0)
Volume total de pores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.166 (0.010)	0.218 (0.027)	0.175 (0.003)
$D_{DTP}$	2.7971 (0.0236)	2.6828 (0.0180)	2.6440 (0.0266)
$D_{FHH}$	2.4970 (0.0004)	2.5237 (0.0035)	2.4617 (0.0110)
$D_N$	2.6245 (0.0604)	2.5787 (0.0093)	2.5655 (0.0648)

Tableau 5. Caractéristiques physiques et fractales du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium I, II et V.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type, sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%).

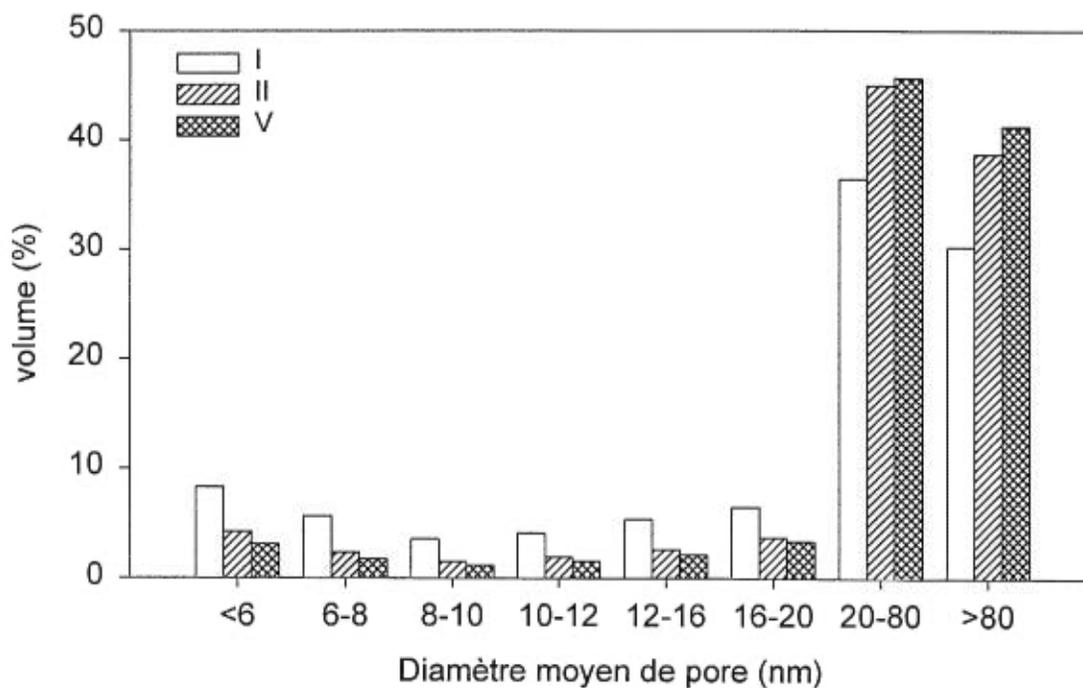


Figure 23.3. Distribution de taille de pores du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium

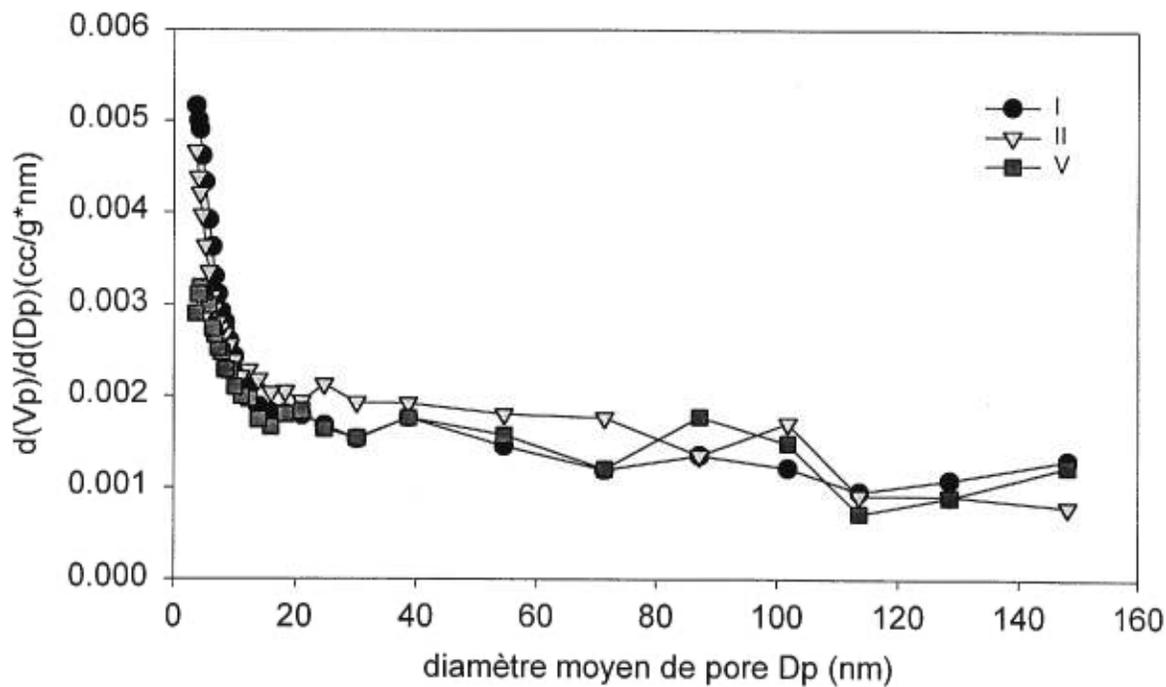


Figure 23.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le gel desséché d'hydroxyde d'aluminium

élevé (Fig 23.1b) qui montrent clairement une très grande porosité. De même, cette porosité est responsable de l'augmentation de la surface spécifique:  $\approx 51$   $\text{m}^2/\text{g}$  pour le produit (II), et  $\approx 41$   $\text{m}^2/\text{g}$  pour les produits (I) et (V). Les courbes de neutralisation sont illustrées par la figure 23.5. Ces courbes sont typiques pour le gel d'hydroxyde d'aluminium (111-113). La courbe est composée de trois phases:

1. Une phase initiale avec l'augmentation rapide du pH après que le produit est mis en contact avec le milieu acide, suivie immédiatement d'une augmentation lente du pH. Cette phase est due à l'adsorption de l'acide par le gel, et aussi à la dissolution rapide des ions d'aluminium qui se trouvent à la surface.
2. Une phase constituant l'étape principale de la réaction où la vitesse est de l'ordre zéro par rapport aux protons ainsi qu'aux ions d'aluminium. Durant cette phase, la constante apparente de la vitesse dépend de la surface spécifique du produit (112).
3. Une phase finale correspondant à la réaction dans la région du  $\text{pH} > 3.5$  où l'augmentation du pH s'arrête, grâce à un équilibre établi entre l'aluminium et le groupement hydroxyl. Ceci est expliqué comme suit (114):

Lorsque le pH est inférieur à 3.5-4, l'aluminium existe sous forme d'un cation trivalent formant un octaèdre avec six molécules d'eau :  $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{+3}$ . Pourtant, quand le pH augmente, cet ion s'hydrolyse pour donner des formes basiques.

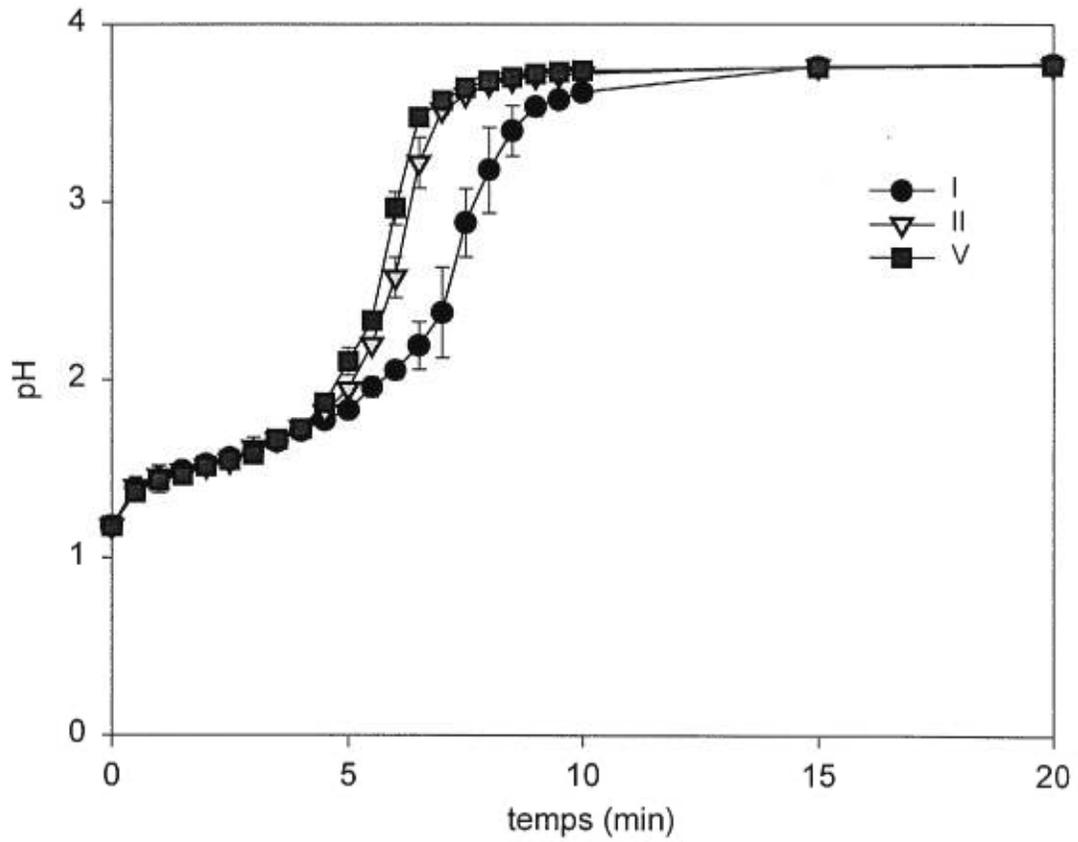
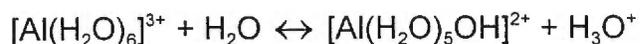


Figure 23.5. Changement du pH en fonction du temps pour le gel desséché d'hydroxyde d'aluminium dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

La première étape dans cette conversion est la déprotonation d'une des molécules d'eau selon l'équation :



La constante de cet équilibre est égale à 4.98. Par conséquent, la réaction de neutralisation s'arrête si le pH augmente suffisamment et cela est responsable du pouvoir tampon de cet antiacide.

L'impact de la dimension fractale se traduit par un ralentissement de la réaction durant la phase principale pour le produit (I), probablement dû à la complexité du réseau poreux ( $D_{DTP} = 2.80$ ), ce qui retarde l'accès à la surface de l'antiacide. D'autre part, la réaction dépend aussi de la porosité en tant que volume total de pores.

Bien que les produits (II) et (V) soient très différents lorsqu'on les observe par microscopie, ils possèdent des propriétés fractales et physiques presque identiques. Ainsi, leur activité de neutralisation est presque la même.

### **8.6. Le carbonate de magnésium lourd**

La figure 24.1 montre les microphotographies du carbonate de magnésium lourd provenant des trois fournisseurs. Pour le produit (I), les particules ont une forme allongée, tandis que les particules des deux produits (II) et (III) ont la forme plus sphérique. Quant à la taille, les particules du produit (II) montrent une taille plus grande. Cela est confirmé par les données de la granulométrie obtenues par diffraction de laser montrant également une distribution de taille étendue pour le produit (II)(Figure 24.2.a).

Les données d'analyse granulométrique obtenues à partir de la diffraction de laser ainsi que l'analyse d'images sont décrites dans le tableau 6. Quelques différences existent parmi les paramètres de l'analyse d'images et cela est attribué à la définition de chacun de ces paramètres. Le diamètre de Waddel représente le diamètre d'un cercle ayant une aire équivalente à celle de la particule mesurée. La longueur de l'axe majeur donne sa propre définition. Le diamètre de Feret est la distance entre deux tangentes à deux côtés opposés perpendiculaires à une direction donnée. Il existe plusieurs diamètres de Feret pour la même particule dépendamment de l'orientation de la particule par rapport au plan horizontal (9). Dans tous les cas, les résultats sont proches de ceux de la diffraction de laser (voir distribution granulométrique par diffraction de laser (Figure 24.2.a) et par analyse d'images (Figure 24.2.b)).

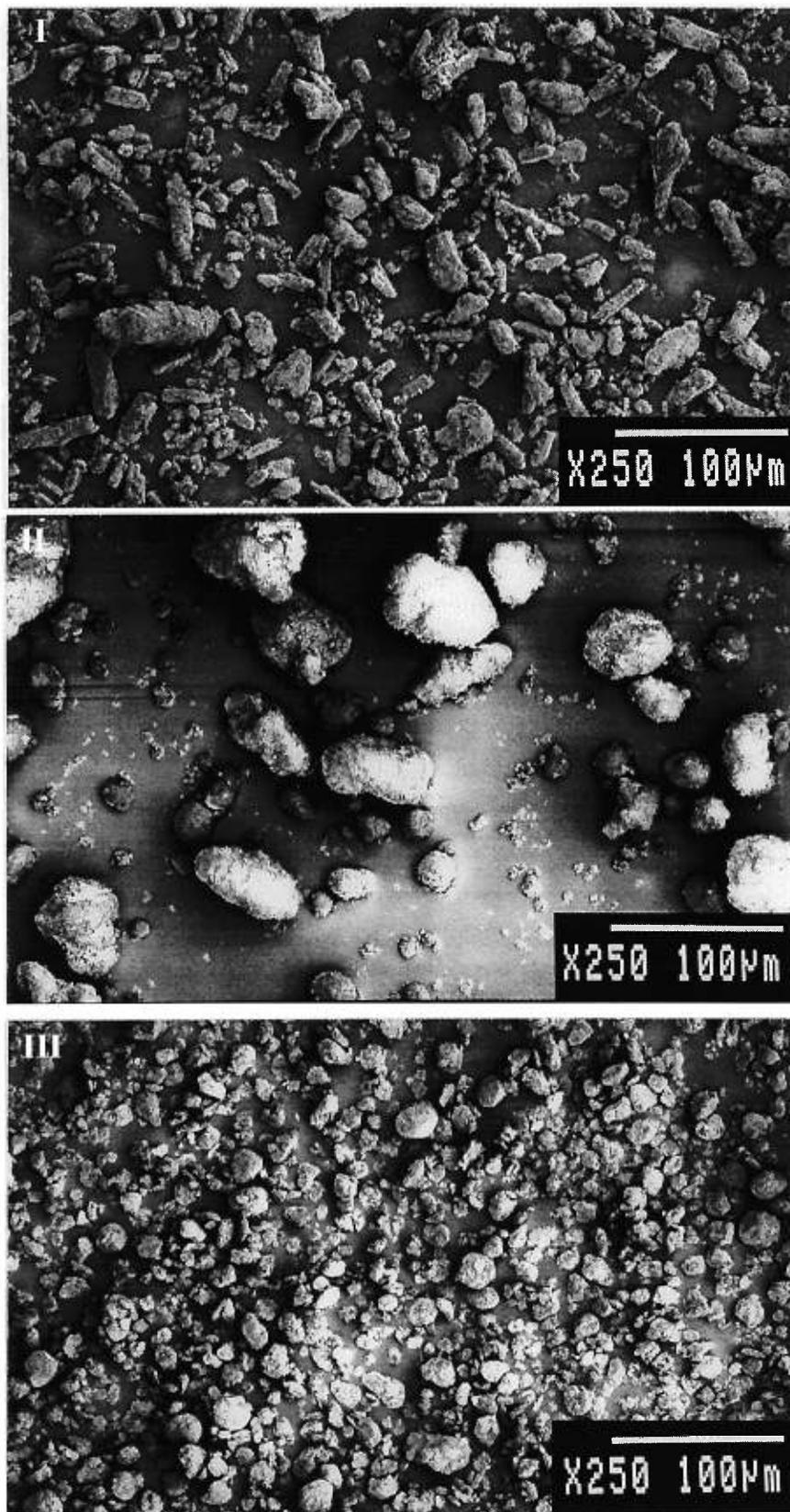


Figure 24.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) du carbonate de magnésium lourd.

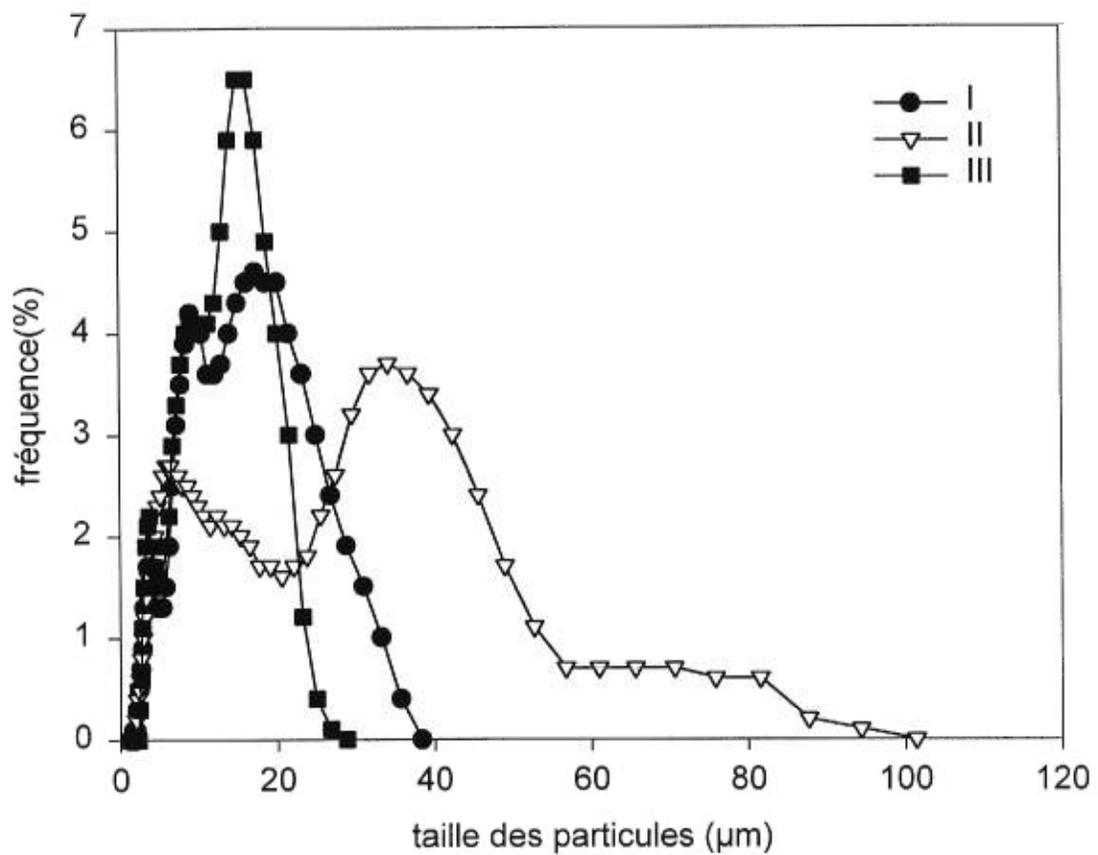


Figure 24.2a. Distribution de taille des particules du carbonate de magnésium lourd obtenue par diffraction de laser

	I	II	III
Diamètre volumique médian ( $\mu\text{m}$ )	11.9 (4.0-24.0)	13.4 (3.9-43.5)	11.1 (3.9-18.9)
Diamètre de Waddel	9.3 (6.1)	14.0 (13.1)	8.2 (4.9)
Longueur d'axe majeur	13.9 (9.8)	17.7 (16.6)	10.6 (6.1)
Diamètre de Feret	11.2 (8.1)	15.4 (14.4)	9.1 (5.5)
Surface spécifique BET( $\text{m}^2/\text{g}$ )	26.0 (0.9)	12.3 (0.0)	15.4 (2.3)
Volume total de pores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.107 (0.013)	0.060 (0.014)	0.068 (0.007)
$D_{DTP}$	2.4530 (0.0139)	2.7809 (0.0345)	2.4044 (0.0205)
$D_{FHH}$	2.4967 (0.0088)	2.4806 (0.0171)	2.5399 (0.0202)
$D_N$	2.6385 (0.0437)	2.6324 (0.0055)	2.7345 (0.0136)

Tableau 6. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de magnésium lourd I, II et III.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%)

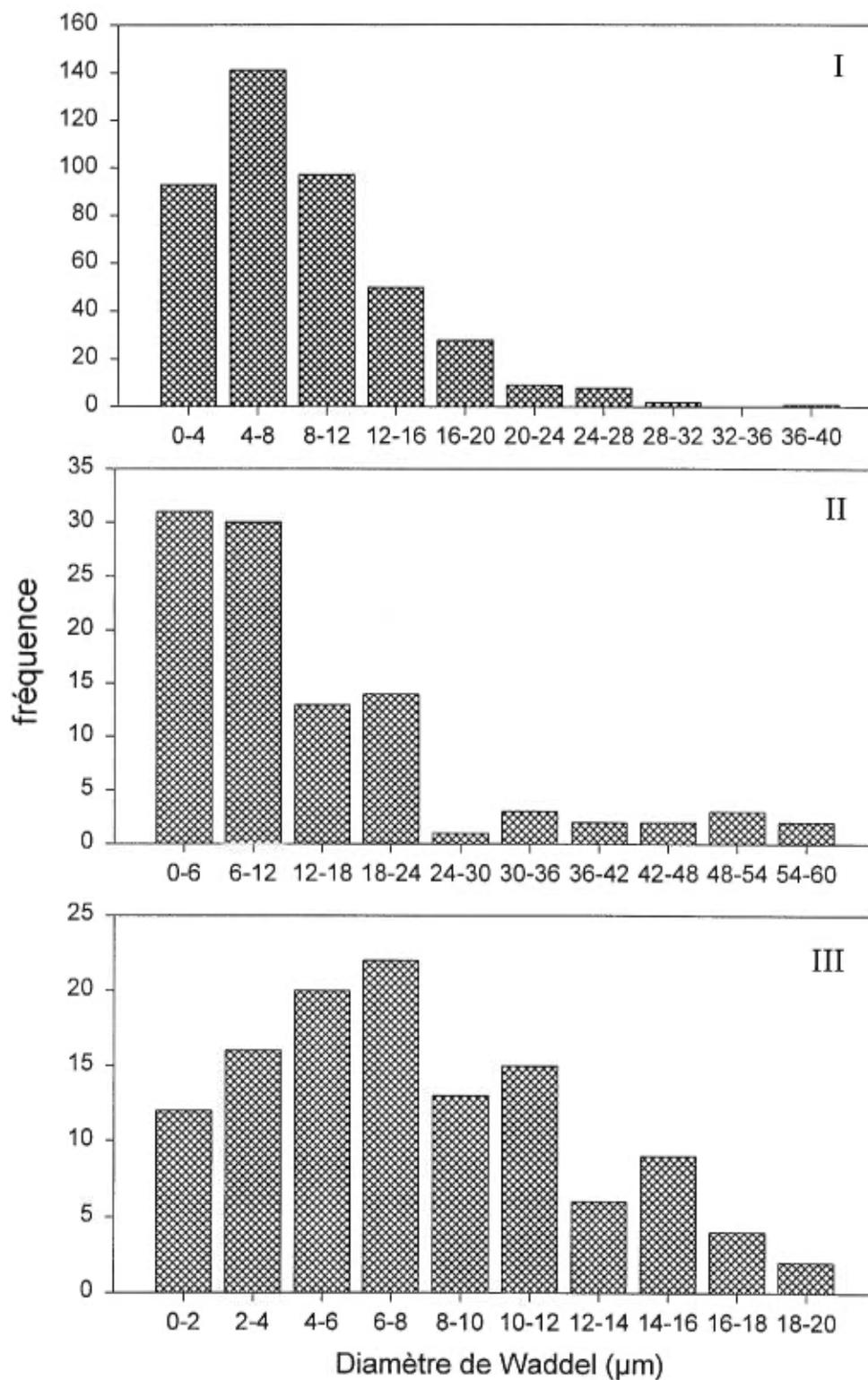


Figure 24.2b. Distribution de taille des particules du carbonate de magnésium lourd obtenue par analyse d'images

Tel que montré dans le tableau 6, un plus grand volume total de pores et une plus grande surface spécifique sont observés pour le produit (I). Tandis que des valeurs inférieures, proches l'une de l'autre, sont observées pour (II) et (III).

Quant aux dimensions fractales, la plus grande valeur de  $D_{DTP}$ , 2.78, correspond au produit (II), et des valeurs beaucoup plus petites, 2.45 et 2.40, correspondent aux produits (I) et (III) respectivement (voir figure 24.3 et 24.4). Pour les deux dimensions fractales  $D_{FHH}$  et  $D_N$ , une similarité existe entre les produits (I) et (II): 2.50 et 2.48 pour  $D_{FHH}$ , et 2.64 et 2.63 pour  $D_N$ . Le produit (III) montre une plus grande valeur : 2.54 pour  $D_{FHH}$  et 2.73 pour  $D_N$ .

Considérant les courbes de neutralisation (Figure 24.5), les produits (I) et (III) montrent des cinétiques similaires, tandis qu'une réaction plus lente est observée pour le produit (II). Aucun rôle ne peut être attribué à la surface spécifique: les produits (I) et (III) qui montrent la même vitesse de neutralisation possèdent des valeurs de surface spécifique différentes (Tableau 6).

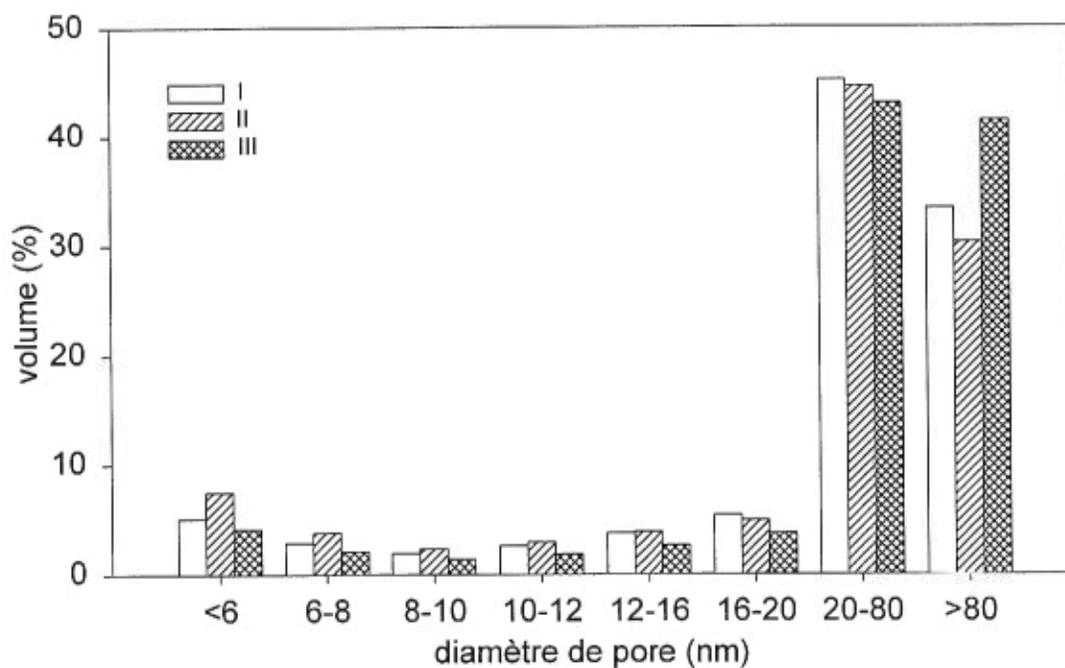


Figure 24.3. Distribution de taille des pores du carbonate de magnésium lourd

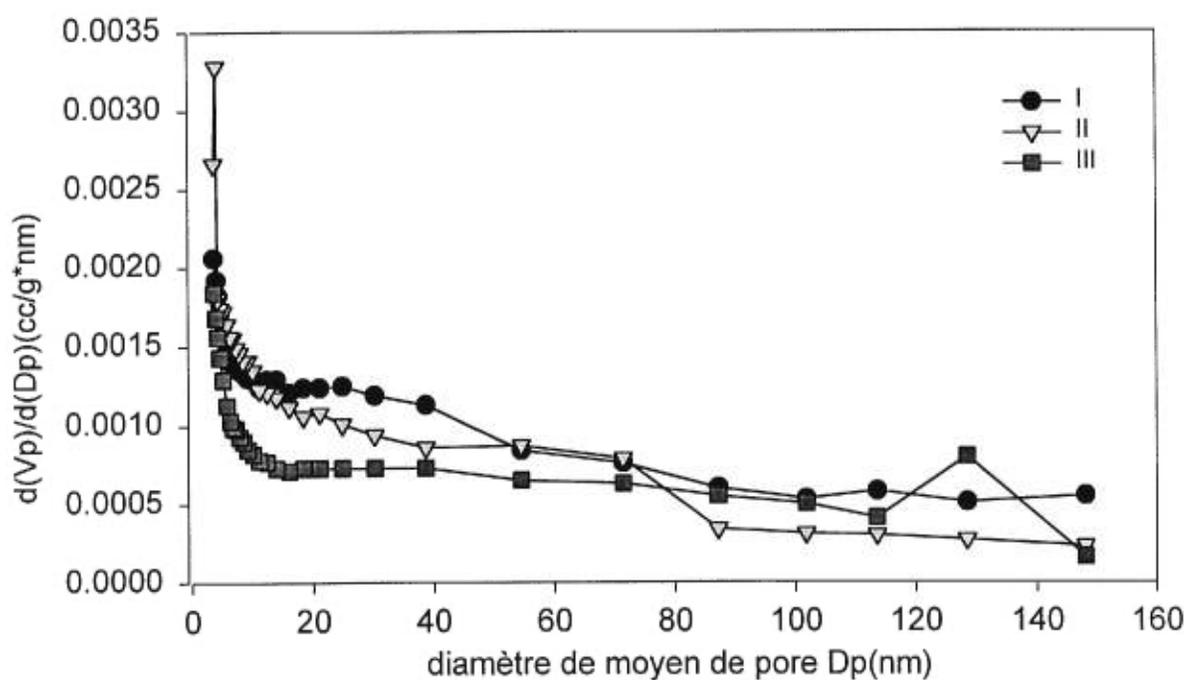


Figure 24.4. Changement du volume de pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de magnésium lourd

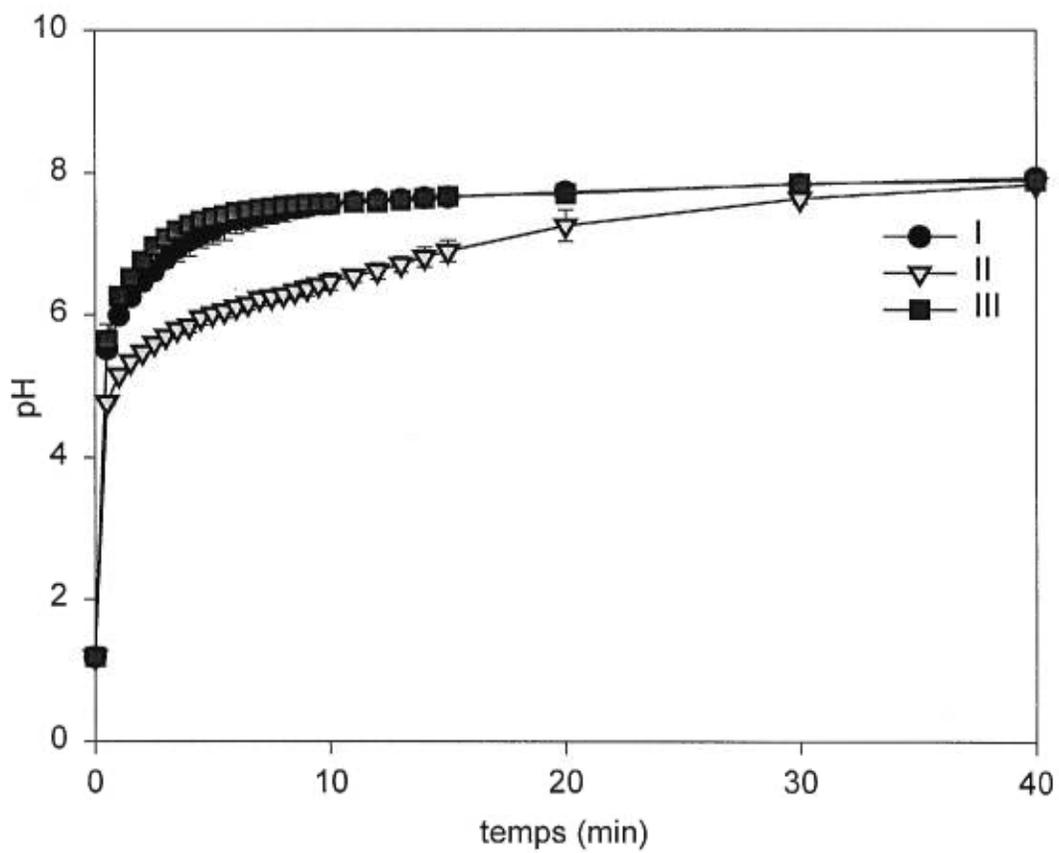


Figure 24.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de magnésium lourd dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

Bien que la forme des particules ait une influence sur les phénomènes de surface tels que la dissolution en diminuant l'épaisseur de la couche hydrodynamique autour des particules (115), aucune influence sur les cinétiques de neutralisation n'a été observée. Les particules allongées (I) et sphériques (III) ont présenté la même vitesse de neutralisation. Ces cinétiques sont donc principalement influencées par la complexité de la structure poreuse.

### 8.7. Le carbonate de magnésium léger

La figure 25.1 montre les microphotographies des trois produits du carbonate de magnésium léger, où la similarité de la distribution granulométrique peut être observée. Cette similarité apparaît également dans les données de diffraction de laser (Figure 25.2 et Tableau 7).

Le volume total de pores est plus grand pour le produit (I), 0.14 cm<sup>3</sup>/g, tandis que des valeurs proches l'une de l'autre sont observées pour les produits (II) et (III), 0.10 cm<sup>3</sup>/g et 0.11 cm<sup>3</sup>/g respectivement. Ce même ordre est retrouvé également dans les valeurs de la surface BET:  $\approx 37$  m<sup>2</sup>/g pour le produit (I), et  $\approx 24$  m<sup>2</sup>/g pour (II) et (III).

Pour les valeurs de  $D_{DTP}$ , de faibles différences existent parmi les trois produits : 2.65, 2.60 et 2.57 pour (I), (II) et (III) (voir aussi figures 25.3 et 25.4). Quant aux valeurs de  $D_{FHH}$  et  $D_N$ , il n'existe pas de différences significatives entre les trois produits: 2.52, 2.51 et 2.50 pour  $D_{FHH}$  et 2.62, 2.61 et 2.62 pour  $D_N$  pour I, II et III respectivement (Tableau 7).

Les courbes de neutralisation illustrées par la figure 25.5 montrent une ressemblance entre les trois produits. Cela est dû évidemment aux valeurs de  $D_{DTP}$  qui sont très proches l'une de l'autre. Bien que le produit (I) possède une

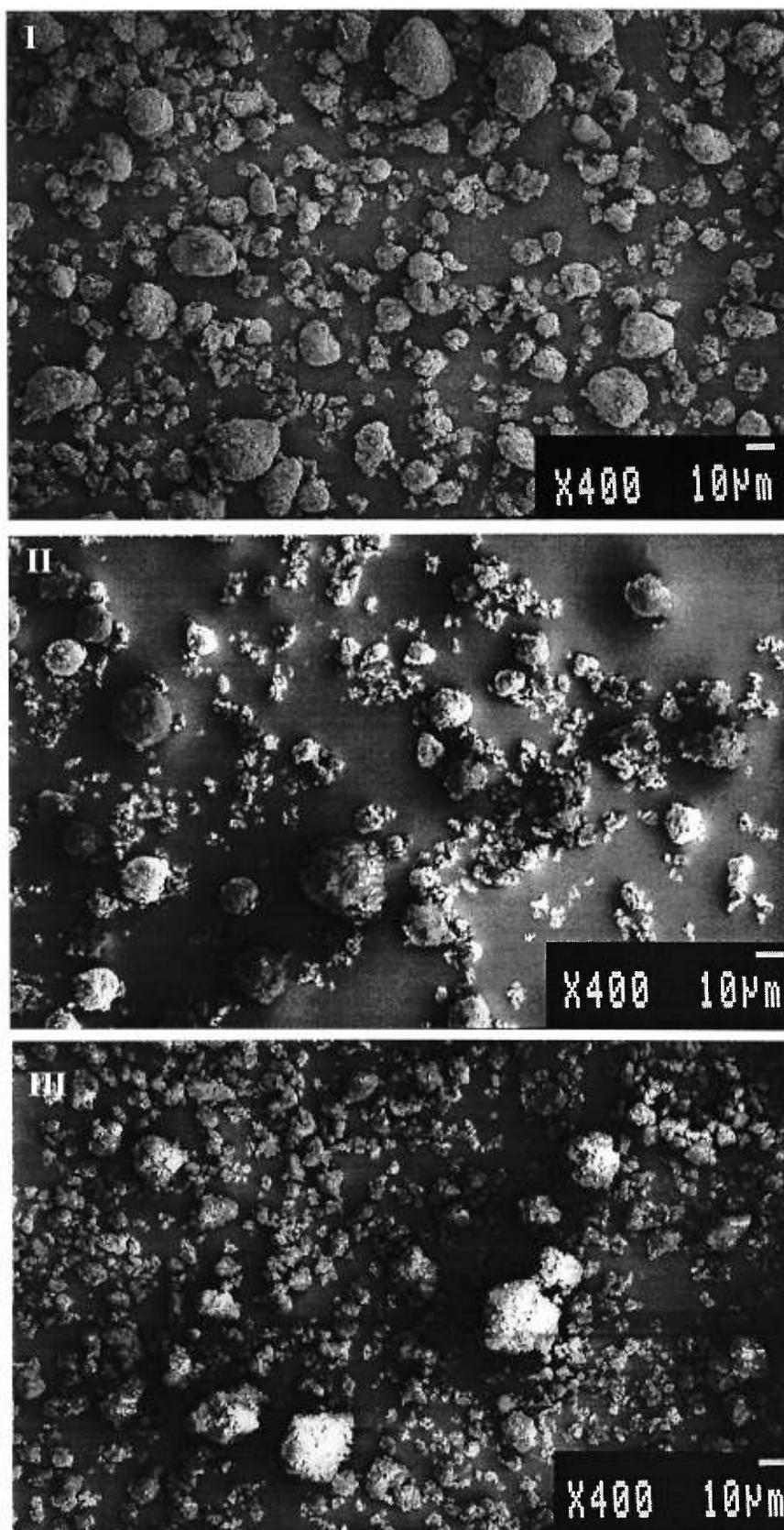


Figure 25.1. Microphotographies des trois produits (I, II, III) du carbonate de magnésium léger

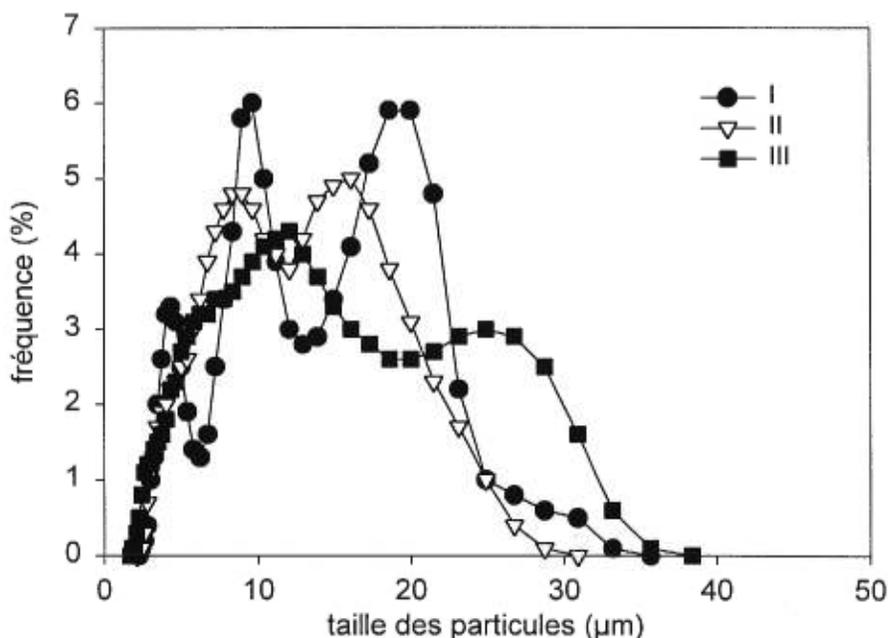


Figure 25.2. Distribution de taille des particules du carbonate de magnésium léger

	I	II	III
Diamètre volumique médian ( $\mu\text{m}$ )	10.3 (4.1-20.7)	9.7 (4.3-18.7)	10.2 (3.9-24.4)
Surface spécifique BET ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	37.2 (1.6)	23.9 (1.9)	24.4 (1.1)
Volume total de pores ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )	0.139 (0.007)	0.099 (0.006)	0.115 (0.003)
$D_{DTP}$	2.6565 (0.0007)	2.5990 (0.0184)	2.5659 (0.0034)
$D_{FHH}$	2.5199 (0.0018)	2.5112 (0.0003)	2.5042 (0.0043)
$D_N$	2.6202 (0.0066)	2.6060 (0.0113)	2.6238 (0.0159)

Tableau 7. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de magnésium léger I, II et III.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type, sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%).

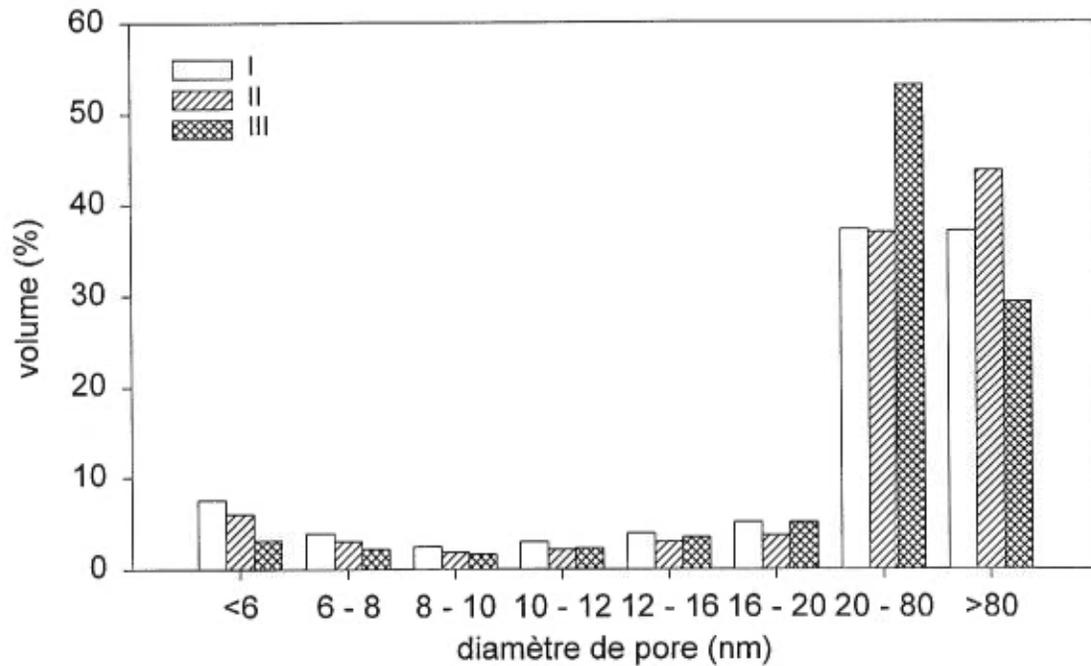


Figure 25.3. Distribution de taille des pores du carbonate de magnésium léger.

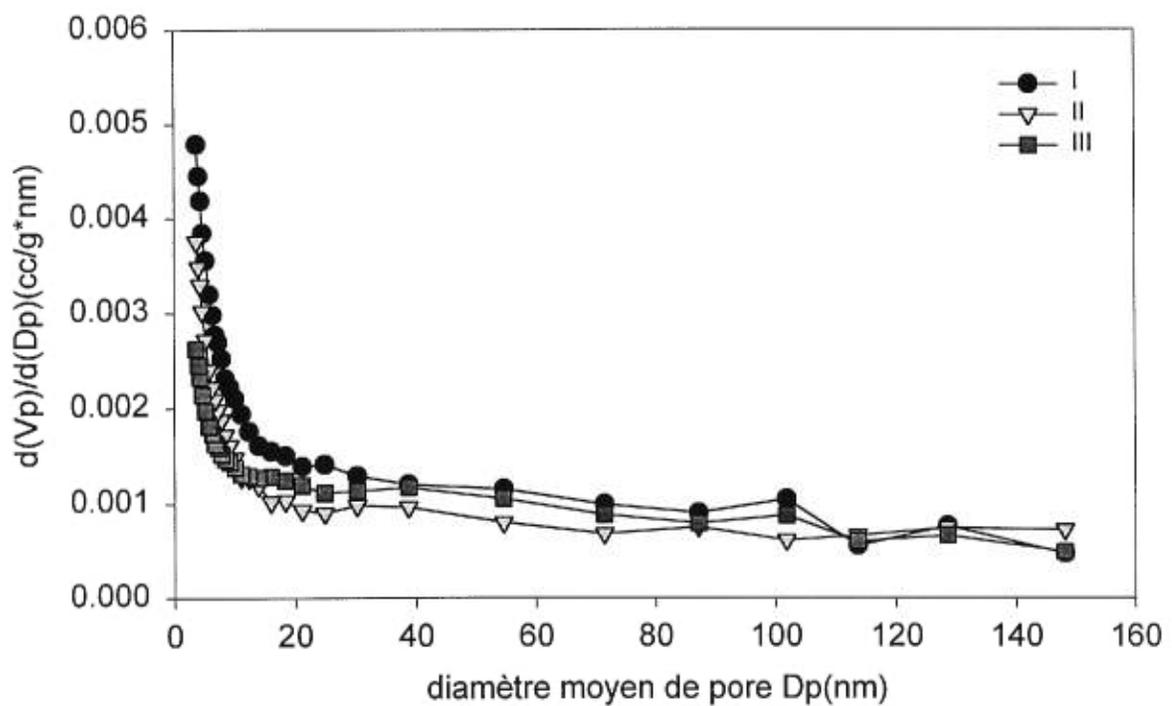


Figure 25.4. Changement du volume des pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de magnésium léger

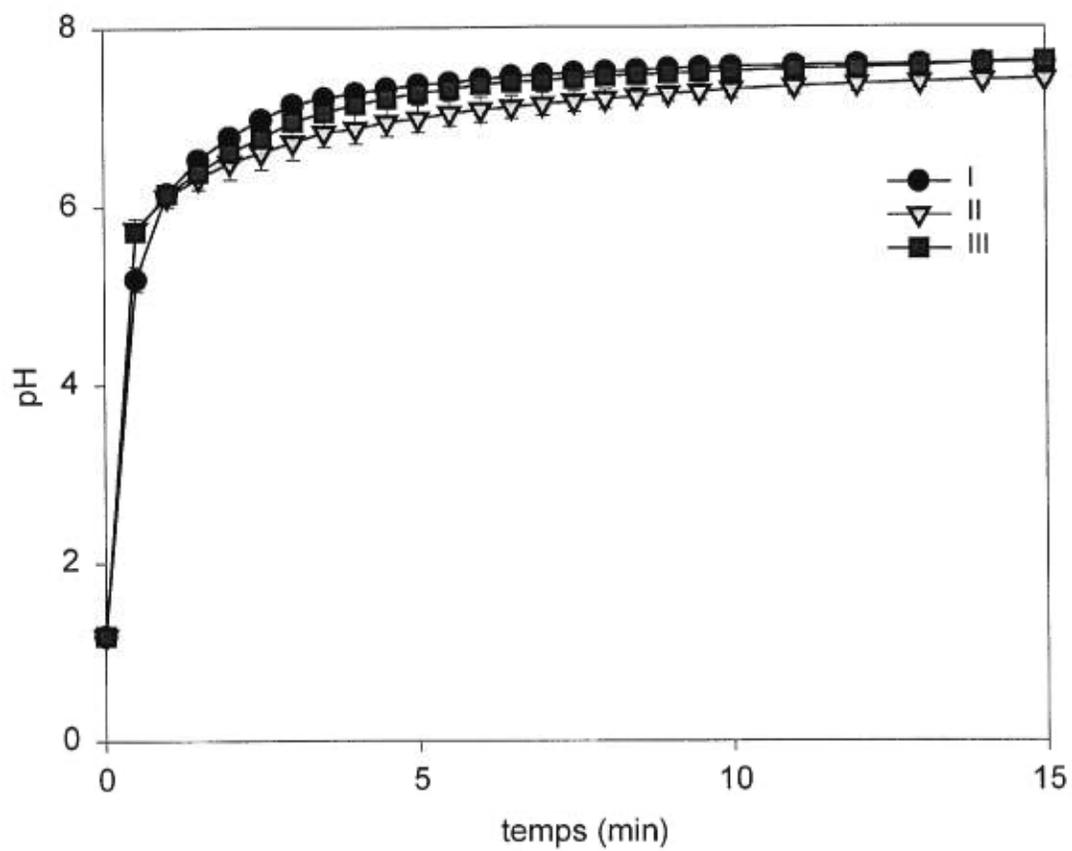


Figure 25.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de magnésium léger dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

surface spécifique plus grande, mais cela ne semble pas influencer la vitesse de la réaction.

### 8.8. Le carbonate de calcium lourd

Les particules du carbonate de calcium lourd constituent des agrégats de cristaux avec une porosité minimale (Figure 26.1), c'est pourquoi les valeurs de surface spécifique obtenues sont relativement faibles :  $\approx 2 \text{ m}^2/\text{g}$  pour (I) et (II), et  $\approx 3 \text{ m}^2/\text{g}$  pour (III) (Tableau 8).

Les microphotographies ont montré une similarité entre les trois produits. Cette similarité apparaît également dans la distribution granulométrique obtenue par diffraction de laser (Figure 26.2).

Pour les dimensions fractales, les valeurs de  $D_{DTP}$  sont identiques pour (I) et (II) étant égal à 2.62. Une valeur plus élevée est obtenue pour le produit (III): 2.80. (Voir figures 26.3 et 26.4). Les valeurs de  $D_{FHH}$  et  $D_N$  sont bien proches l'une de l'autre pour l'ensemble des substances :  $\approx 2.57\text{-}2.58$  pour  $D_{FHH}$  et  $\approx 2.68\text{-}2.70$  pour  $D_N$  (Tableau 8).

Les cinétiques de neutralisation sont illustrées dans la figure 26.5, une interpénétration des courbes des trois produits est observée. Cela résulte vraisemblablement d'une contribution multifactorielle de la surface spécifique, la porosité, ainsi que la complexité de la structure poreuse entre les cristaux.

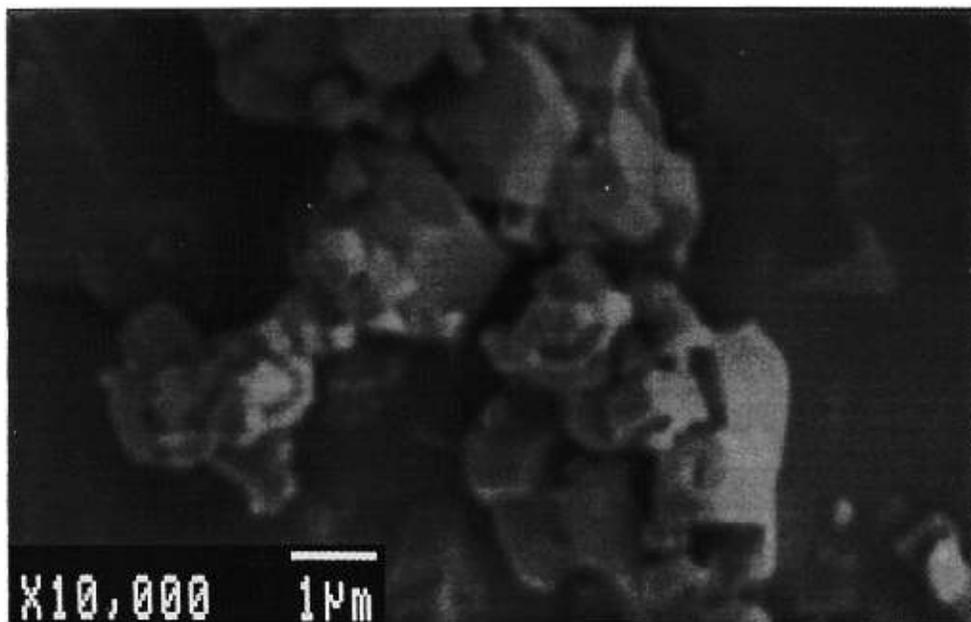


Figure 26.1. Microphotographie du carbonate de calcium lourd (I), montrant les agrégats de cristaux cubiques.

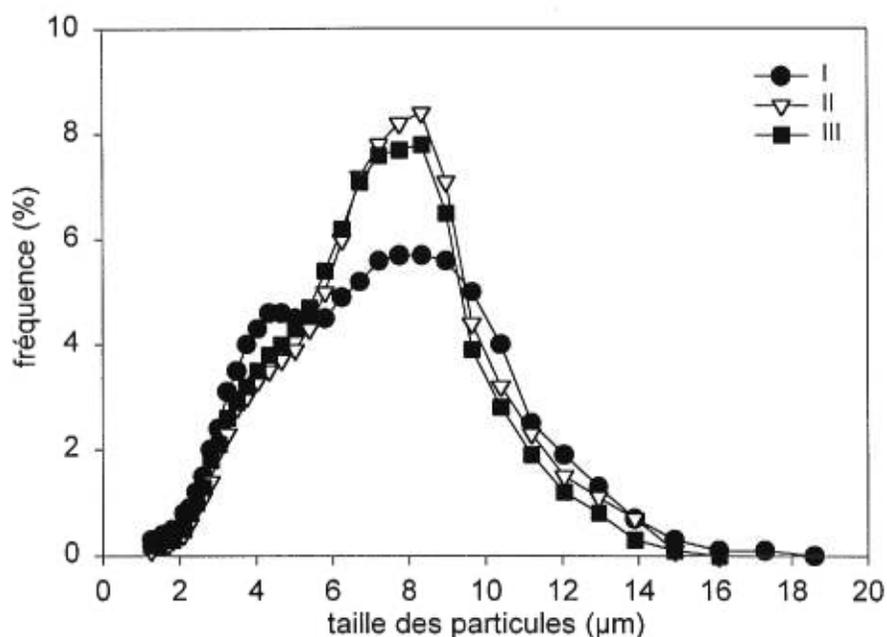


Figure 26.2. Distribution de taille des particules du carbonate de calcium lourd

	I	II	III
Diamètre volumique médian (µm)	5.9 (2.8-10.2)	6.6 (3.1-9.8)	6.3 (3.0-9.4)
Surface spécifique BET(m <sup>2</sup> /g)	2.2 (0.0)	2.4 (0.0)	2.9 (0.0)
Volume total de pores (cm <sup>3</sup> /g)	0.007 (0.001)	0.008 (0.000)	0.009 (0.001)
$D_{DTP}$	2.6237 (0.0277)	2.6240 (0.0063)	2.8001 (0.0044)
$D_{FHH}$	2.5774 (0.0158)	2.5694 (0.0128)	2.5802 (0.0168)
$D_N$	2.7026 (0.0156)	2.6847 (0.0065)	2.6978 (0.0305)

Tableau 8. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de calcium lourd I, II et III.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type, sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%).

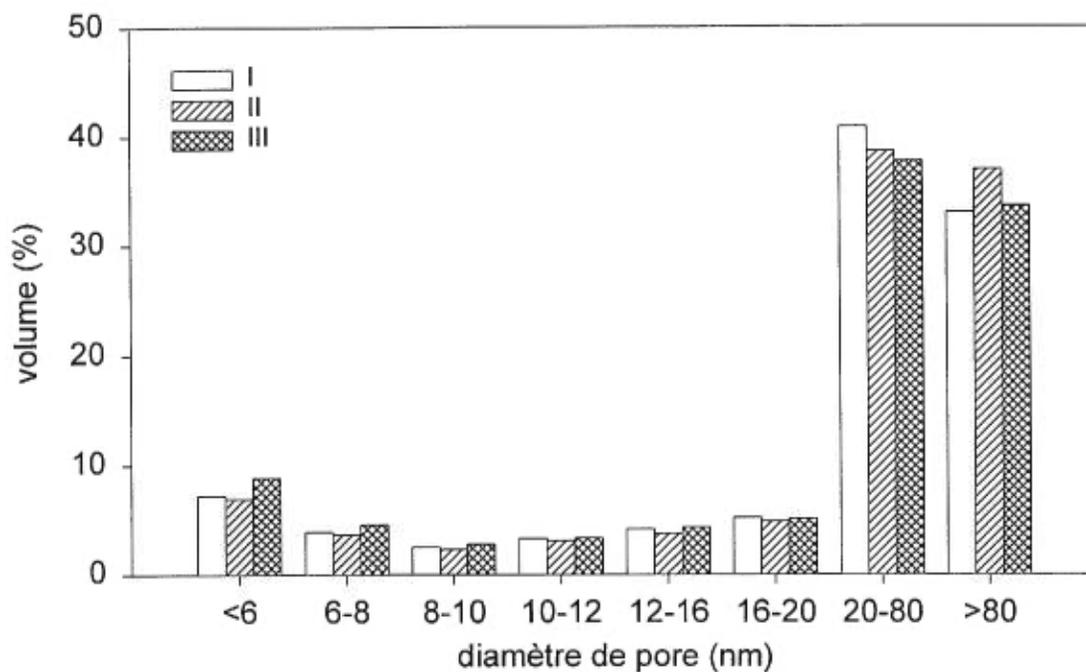


Figure 26.3. Distribution de taille des pores du carbonate de calcium lourd

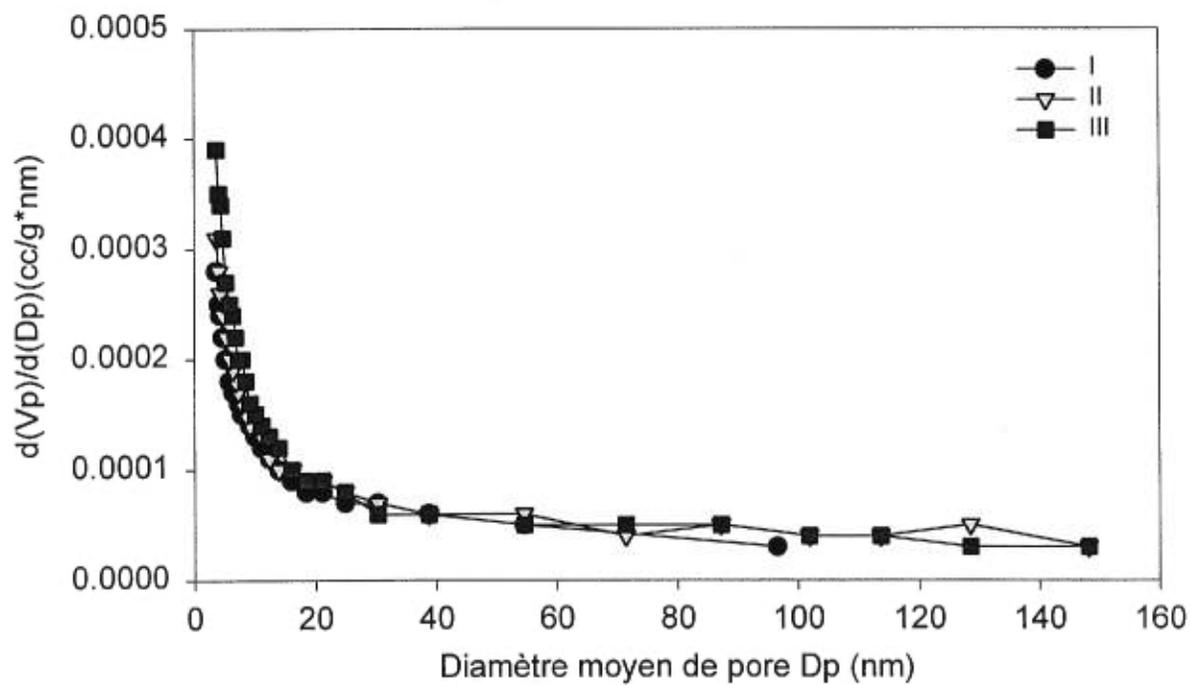


Figure 26.4. Changement du volume de pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de calcium lourd

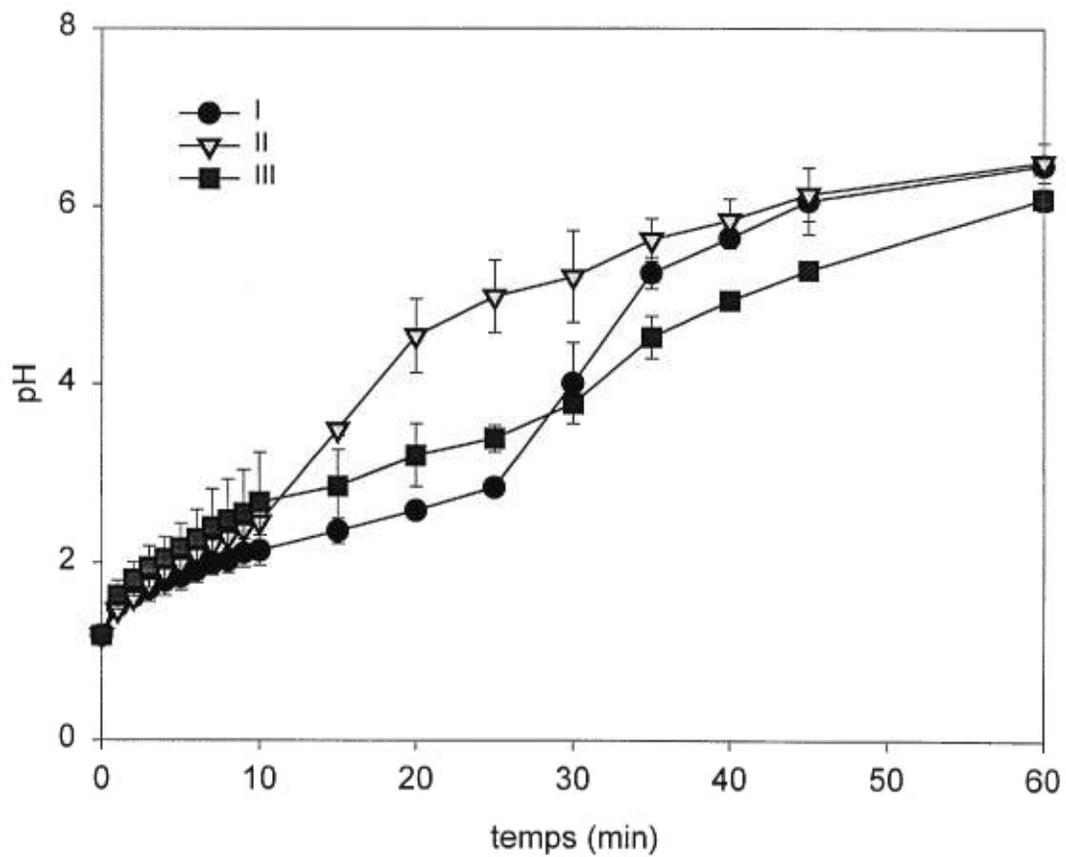


Figure 26.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de calcium lourd dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

### **8.9. Le carbonate de calcium léger**

De même que le carbonate de calcium lourd, les particules sont formées d'agrégats de cristaux, mais ces cristaux sont sous forme d'aiguilles (Figure 27.1) avec une plus grande porosité et surface spécifique. Une grande similarité est observée entre les distributions de taille des trois produits (Figure 27.2). Une plus grande valeur de surface spécifique est obtenue pour le produit (I), 7.32 m<sup>2</sup>/g, par rapport à 5.65 m<sup>2</sup>/g pour le produit (II), et 5.92 m<sup>2</sup>/g pour le produit (III). De même, le produit (I) montre un plus grand volume total de pores, 0.028 cm<sup>3</sup>/g, par rapport à 0.020 cm<sup>3</sup>/g pour le produit (II) et 0.016 cm<sup>3</sup>/g pour le produit (III) (Tableau 9).

Quant aux valeurs de dimension fractale, une plus grande valeur de  $D_{DTP}$  est obtenue pour le produit (III), 2.71, par rapport à 2.31 et 2.36 pour (I) et (II) respectivement (voir figures 27.3 et 27.4). Tandis que pour  $D_{FHH}$  et  $D_N$ , une similarité est observée entre (I) et (II), tandis qu'une valeur supérieure est obtenue pour le produit (III).

La figure 27.5 illustre les cinétiques de neutralisation, et montre une réaction beaucoup plus rapide pour (I), et puis (II) que pour le produit (III). C'est la complexité de la structure poreuse qui semble régir la réactivité et permettre à



Figure 27.1. Microphotographie des cristaux individuels en forme d'aiguilles du carbonate de calcium léger (I)

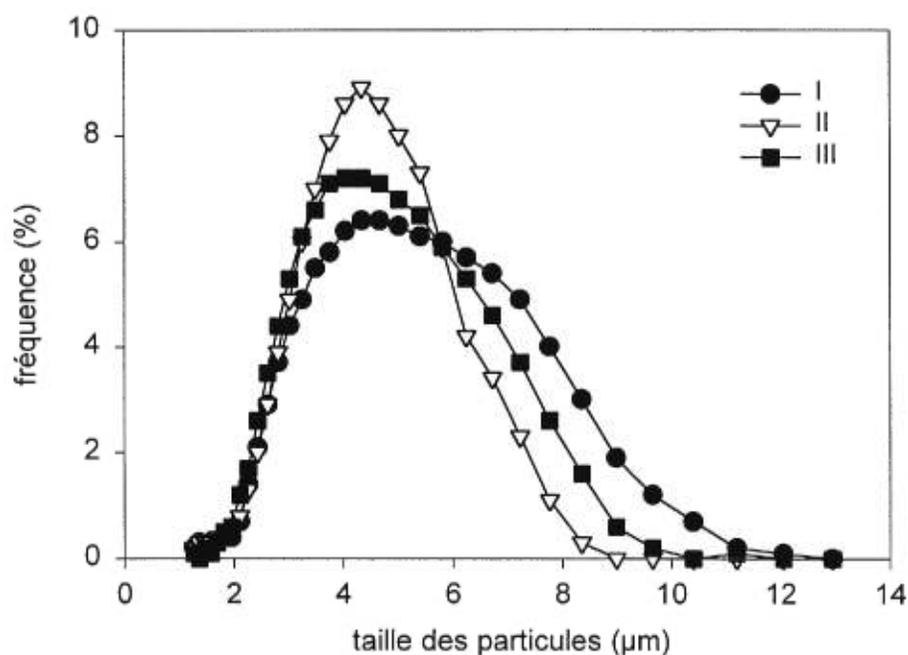


Figure 27.2. Distribution de taille des particules du carbonate de calcium léger

	I	II	III
Diamètre volumique médian (µm)	4.6 (2.6-7.6)	4.2 (2.6-6.2)	4.3 (2.7-6.8)
Surface spécifique BET(m <sup>2</sup> /g)	7.3 (0.2)	5.7 (0.0)	5.9 (0.3)
Volume total de pores (cm <sup>3</sup> /g)	0.029 (0.002)	0.020 (0.000)	0.016 (0.002)
$D_{DTP}$	2.3124 (0.0249)	2.3595 (0.0180)	2.7068 (0.0403)
$D_{FHH}$	2.5257 (0.0044)	2.5330 (0.0254)	2.5888 (0.0145)
$D_N$	2.5999 (0.0204)	2.5808 (0.0399)	2.7380 (0.0157)

Tableau 9. Caractéristiques physiques et fractales du carbonate de calcium léger I, II et III.

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart-type, sauf pour le diamètre volumique médian où elles représentent la dispersité de la population (10%-90%).

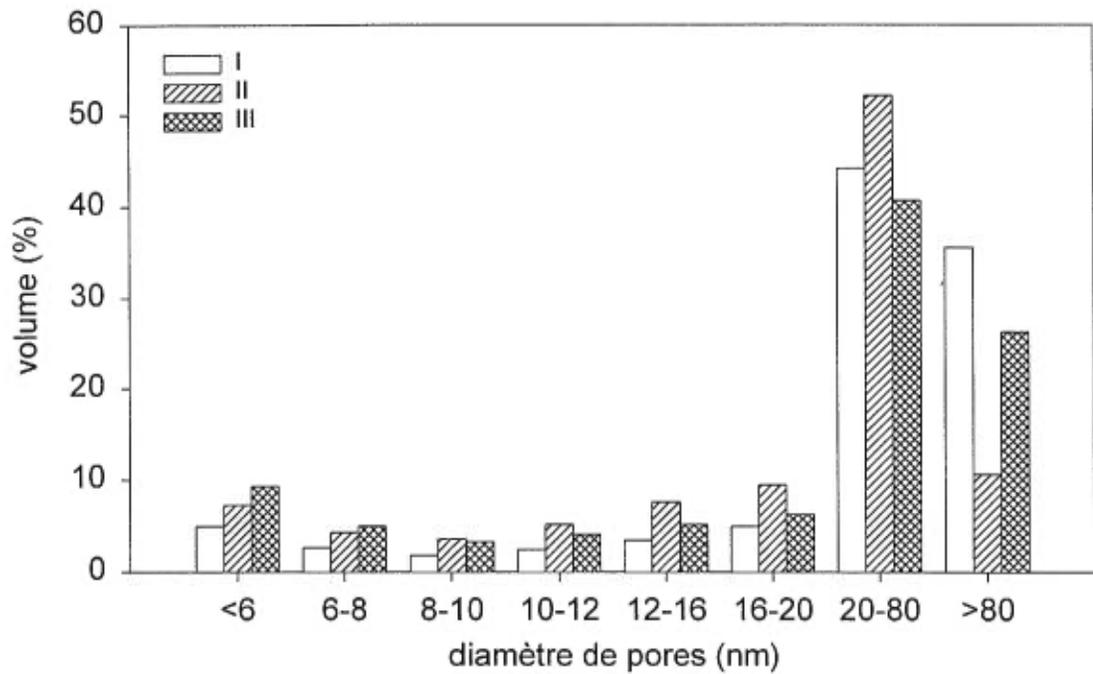


Figure 27.3. Distribution de taille des pores du carbonate de calcium léger

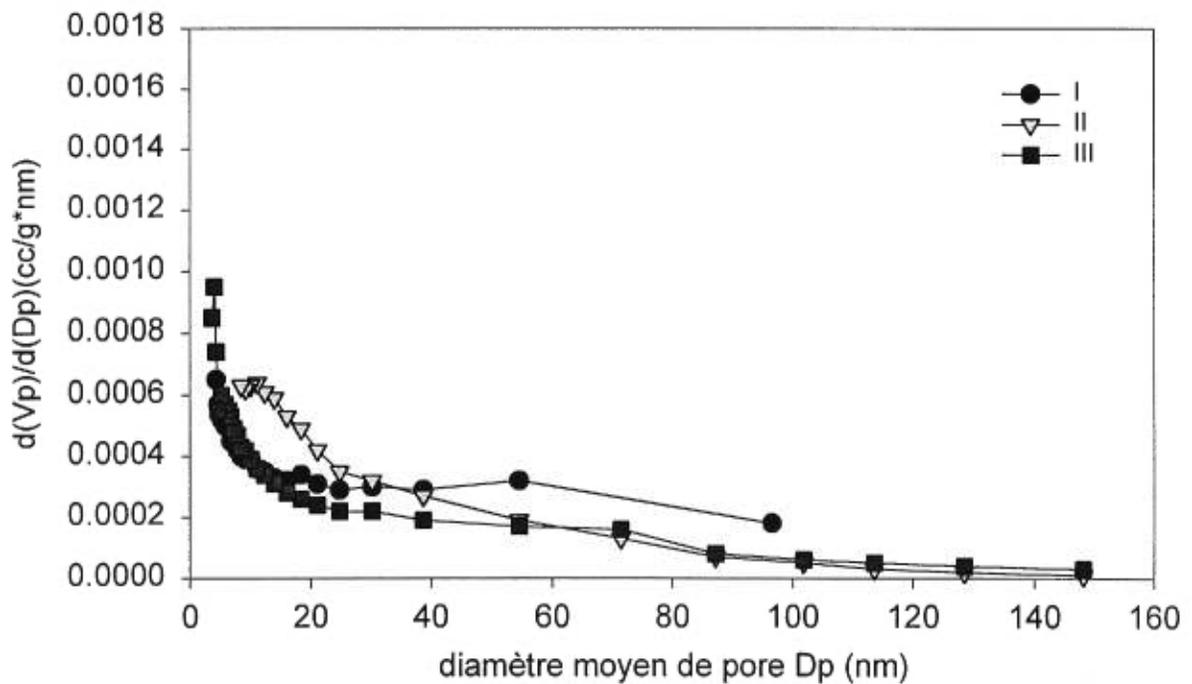


Figure 27.4. Changement du volume de pores avec le diamètre moyen de pore pour le carbonate de calcium léger

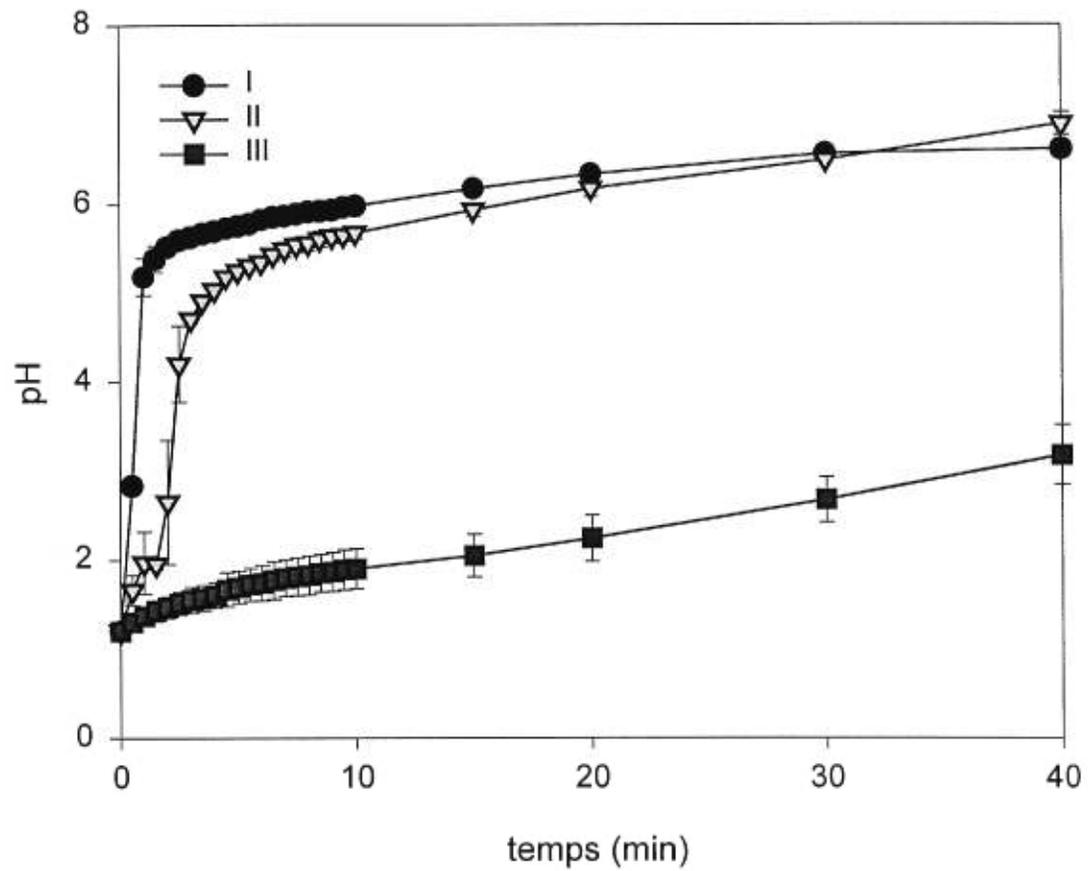


Figure 27.5. Changement du pH en fonction du temps pour le carbonate de calcium léger dans l'acide chlorhydrique (0.1N)

d'autres paramètres tels que la surface spécifique et la porosité d'y contribuer.

## 9. Discussion générale

Des différences dans les propriétés fractales et physiques ont été observées parmi les trois produits de chaque antiacide. Ceci est dû aux différentes méthodes de synthèse des produits provenant de différents fournisseurs, tel qu'il a été proposé dans l'hypothèse. De plus, la superposition de leurs diffractogrammes démontre une structure cristalline (ou amorphe) identique pour la plupart des échantillons. Certains échantillons démontrent des différences de structure considérées mineures et sans importance. Ainsi, les différences observées dans leurs réactivités de neutralisation respectives peuvent être associées à ces caractéristiques fractales et physiques différentes.

Plusieurs auteurs ont attribué l'activité antiacide à la surface (116) et à la taille des particules de l'antiacide (104). Selon eux, cela est dû non seulement à la surface exposée, mais aussi parce qu'une réduction de taille est accompagnée par une diminution de l'épaisseur de la couche de diffusion autour de chaque particule (92).

Selon les résultats obtenus dans cette étude (e.g. le trisilicate de magnésium), l'influence de la taille des particules sur la réaction était secondaire lorsque la présence de pores est prise en considération. Ainsi, la surface exposée ne dépend plus uniquement de la taille mais aussi de la porosité (Figure 28) (55).

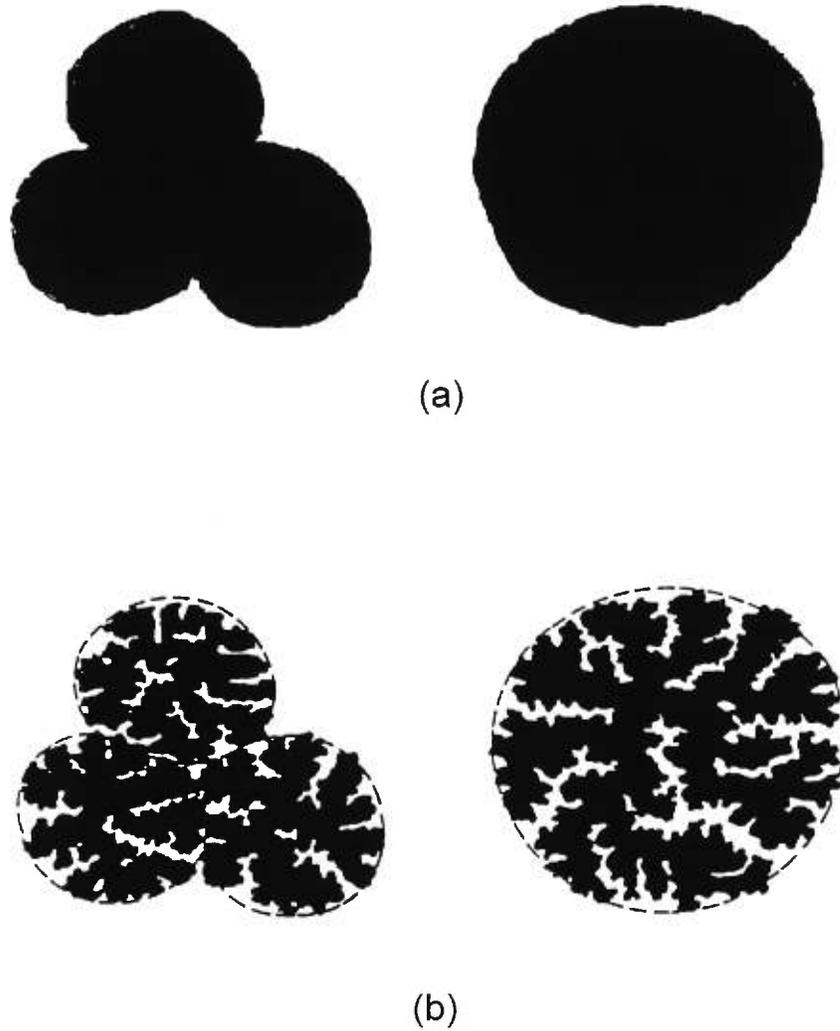


Figure 28 (a) Particules lisses et non poreuses : la surface spécifique est directement liée à la taille.  
(b) Particules poreuses avec une surface rugueuse : la surface spécifique est modifiée par la présence des pores, et l'influence de la taille est moins importante. (*adapté de 55*)

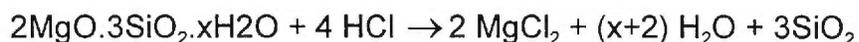
Les résultats obtenus démontrent clairement que les paramètres de taille et de distribution de taille ne sont pas suffisants pour comprendre la réactivité des différents produits. De plus, les valeurs de surface spécifique et de porosité n'étaient pas en corrélation directe avec la réactivité (voir le trisilicate de magnésium, l'hydroxyde de magnésium, l'oxyde de magnésium lourd). On en déduit que la surface qui participe activement à la réaction est différente de la surface totale mesurée par adsorption d'azote. De même, une variation d'accessibilité à l'intérieur des pores semble modifier également l'effet de la porosité sur la dissolution réactive des produits dans le milieu acide.

Cela souligne l'importance d'étudier les aspects de surface, à savoir sa complexité de même que celle de la structure poreuse, une caractérisation qui, selon la revue de la littérature, a reçu peu d'attention. L'analyse fractale s'avère être un outil efficace pour quantifier cette complexité.

Dans ce travail, l'analyse fractale a été appliquée en suivant deux axes. Le premier est celui de mesurer la rugosité de surface. Les dimensions fractales calculées,  $D_{FHH}$  et  $D_N$ , décrivent l'irrégularité de surface due à la présence de pores superficiels. Le deuxième est celui de déterminer la complexité de la structure poreuse à partir de la distribution de taille des pores. Selon ce concept, la dimension fractale  $D_{DTP}$  augmente quand la proportion des plus

petits pores augmente puisqu'une contribution majeure de ces pores signifie la présence de plus de parois et de partitions.

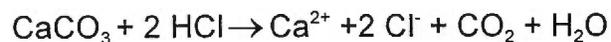
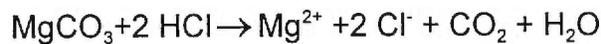
Selon les travaux publiés, il a été démontré que la vitesse de neutralisation de l'acide est contrôlée par la diffusion des protons, ou par leur adsorption à la surface de l'antiacide (111). Dans le cas du trisilicate de magnésium, ce produit contient  $\approx 20\%$  de MgO qui est responsable d'une réaction chimique avec l'acide pour donner le chlorure de magnésium, et  $\approx 45\%$  de SiO<sub>2</sub> qui est responsable de l'adsorption des protons. Ceci est représenté par l'équation suivante :



La réaction chimique est si lente que la neutralisation est due principalement à l'adsorption des protons à la surface de l'antiacide. Cette adsorption constitue l'étape limitante, ayant la plus grande influence sur la vitesse de la réaction, une vitesse qui sera proportionnelle au nombre de protons adsorbés à la surface de l'antiacide. Cela explique pourquoi la réactivité de ce produit dépend de l'irrégularité géométrique de la surface de même que de la complexité de la structure poreuse. D'une part, une surface plus rugueuse fournira plus de sites d'adsorption, ou, autrement dit, augmentera la surface disponible en contact avec le milieu réactionnel et cela favorisera la réaction. D'autre part, la complexité de la structure poreuse contrôlera l'accès à la surface du solide, cette complexité qui est due à la présence d'un plus grand nombre de barrières et de compartiments, associés à une proportion majeure

de petits pores, retarde la diffusion des protons ainsi que les produits de la neutralisation et par conséquent, la vitesse de la réaction en est influencée.

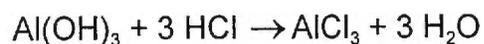
Toutefois, pour les antiacides agissant par dissolution réactive, la réaction chimique prédomine, tel est le cas des oxydes (qui sont transformés en hydroxydes dans le milieu aqueux), des hydroxydes, et des carbonates. Les équations chimiques correspondantes sont les suivantes :



Dans ce cas, l'étape limitante sera la diffusion des protons ainsi que des produits de la réaction. Par conséquent, la rugosité de surface jouera un rôle secondaire, et la réaction sera influencée principalement par l'accessibilité à l'intérieur des pores. Cela explique la corrélation qui existe entre les valeurs de  $D_{DTP}$ , plutôt que  $D_{FHH}$  et  $D_N$ , et la réactivité de neutralisation.

Pourtant, dans le cas du gel desséché d'hydroxyde d'aluminium, les deux mécanismes chimique et physique participent au processus de neutralisation.

La réaction chimique est la suivante :



Quant à la réaction physique, elle est représentée par l'adsorption des protons (phase initiale de la réaction). La réaction apparente sera le résultat final des deux facteurs: la rugosité de surface, et la complexité de la structure poreuse.

La dimension fractale de réactivité  $D_R$  offre un moyen de comprendre et prévoir les mécanismes impliqués dans les réactions ayant lieu aux interfaces. Cette méthode requiert la classification des particules selon leur taille, suivie par l'étude des cinétiques de neutralisation de chaque classe. Toutefois, les poudres utilisées étaient si fines que leur séparation en différentes classes granulométriques était techniquement difficile. Donc, nous pourrions envisager comme recherche future, la détermination de la dimension fractale de réactivité de granules qui pourraient être préparés selon différents procédés de granulation, donc qui auraient éventuellement des caractéristiques de surface différentes. Enfin, en comparant la dimension fractale de réactivité à celle de la surface, on pourrait alors élucider les mécanismes régissant différentes réactions ayant lieu aux interfaces solides-liquides.

## CONCLUSION

Les dimensions fractales de surface et de structure des différents antiacides provenant chacun de trois fournisseurs ont été évaluées en utilisant trois méthodes: la distribution de taille des pores, la méthode de Frenkel-Halsey-Hill et la méthode thermodynamique proposée par Neimark. De même, la surface spécifique, la distribution de taille des pores et le volume total de pores ont été évalués en utilisant l'adsorption de gaz. La taille et la distribution de taille des particules ont été mesurées par diffraction de laser. Finalement, la vitesse de neutralisation de l'acide a été mesurée afin de déterminer la réactivité de surface des produits utilisés.

Les produits provenant de différents fournisseurs montraient dans la plupart des cas des caractéristiques physiques différentes dues probablement aux différents procédés de synthèse utilisés. Les résultats obtenus montrent une corrélation entre l'activité de neutralisation et le caractère fractal plutôt que la surface totale ou la taille des particules. De même, l'influence de la porosité en termes de volume total de pores a été modifiée par la complexité de la structure poreuse. Cette dernière joue un rôle majeur dans la réaction puisqu'elle décrit l'accessibilité à l'intérieur des pores et contrôle la diffusion des ions.

Cette étude explique l'importance que représente l'analyse fractale comme outil de caractérisation physique des solides, notamment durant les tests de préformulation, afin d'assurer l'efficacité du produit obtenu.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Rideal, E. K. *An Introduction to Surface Chemistry*; Cambridge Univ. Press, London, 1930. p.179
2. Adamson, A. W. *Physical Chemistry of Surfaces*; John Wiley & Sons, New York, 1976. p. 523-524
3. Romero, A. J., Lukas, G. and Rhodes, C. T., *Influence of different sources on the processing and biopharmaceutical properties of high-dose ibuprofen formulations*. Pharm. Acta Helv. 1991, **66**, 34-43.
4. Phadke, D. S., Keeney, M. P. and Norris, D. A., *Evaluation of batch-to-batch and manufacturer-to-manufacturer variability in the physical properties of talc and stearic acid*. Drug Dev. Ind. Pharm. 1994, **20**, 859-871.
5. Dansereau, R. and Peck, G. *The effect of the variability in the physical and chemical properties of magnesium stearate on the properties of compressed tablets*. Drug Dev. Ind. Pharm. 1987, **13**, 975-999.
6. Barth, H. G. *Modern Methods of Particle Size Analysis*; John Wiley & Sons, New York, 1984.
7. Randall, C. S., *Particle Size Distribution In Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*, Ed. Brittain, H. G., 1995, Marcel Dekker Inc, New York. p. 158-159.
8. Kaye, B. H., *Direct Characterization of Fine Particles*; John Wiley & Sons, New York, 1981.
9. Paraira, F. M., Llovet, X. and Suné, N. J. M., *Granulometric characterization and study of ibuprofen lysinate by means of an image processor*. Drug Dev. Ind. Pharm. 1994, **20**, 259-278.
10. Brewer, E. and Ramsland, A., *Particle size determination by automated microscopical imaging analysis with comparison to laser diffraction*. J. Pharm. Sci. 1995, **84**, 499-501.
11. Brunauer, S., Emmet, P. H. and Teller, J. *Adsorption of gases in multimolecular layers*. J. Am. Chem. Soc. 1938, **60**, 309-319.

12. de Boer, J. H., Lippens, B. C., Linsen, B. G., Broekhoff, J. C. P., van den Heuvel, A. and Osinga, T. J. *The t-curve of multimolecular Nitrogen adsorption*. J. Colloid Interface Sci. 1966, **21**, 405-414.
13. Gregg, S. J. and Sing, K. S. *Adsorption, Surface Area and Porosity*; Academic Press: London, 1982.
14. Cohan, L. H. *Sorption hysteresis and the vapor pressure of concave surfaces*. J. Am. Chem. Soc. 1938, **60**, 433-435.
15. Kreamer, E. O. In *A Treatise on Physical Chemistry*; Taylor, H. S., Ed.; Macmillan, New York, 1931; p. 1661.
16. McBain, J. W. *An explanation of hysteresis in the hydration and dehydration of gels*. J. Am. Chem. Soc. 1935, **57**, 699-701.
17. Rao, K. S. *Hysteresis in sorption. II. Scanning of the hysteresis loop. Titania gel-water system*. J. Phys. Chem. 1941, **45**, 506-512.
18. Katz, S. M. *Permanent hysteresis in physical adsorption. A theoretical discussion*. J. Phys. Chem. 1949, **53**, 1166-1186.
19. Seri-Levy, A. and Avnir, D. *Effects of heterogeneous surface geometry on adsorption*. Langmuir 1993, **9**, 3067-3076.
20. Barrett, E. P., Joyner, L. G. and Halenda, P. P. *The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms*. J. Am. Chem. Soc. 1951, **73**, 373-380.
21. Washburn, E. W. *The dynamics of capillary flow*. Phys. Rev. 1921, **17**, 273-283.
22. Mandelbrot, B. B. *The Fractal Geometry of Nature*; Freeman: New York, 1982.
23. Mandelbrot, B. B. *Les Objets Fractals. Forme, Hasard et Dimension*; Flammarion: Paris, 1989.
24. Peitgen, H. O., Jurgens, H. and Saupe, D. *Chaos and Fractals. New Frontiers of Science*; Springer-Verlag: New York, 1992.
25. Falconer, K. *Fractal Geometry. Mathematic Foundations and Applications.*; John Wiley & Sons: New York, 1990.
26. Kaye, B. H. *Specification of the ruggedness and/or texture of a fine*

- particle profile by its fractal dimension*. Powder Technology 1978, **21**, 1-16.
27. Clark, N. N. *Three techniques for implementing digital fractal analysis of particle shape*. Powder Technology 1986, **46**, 45-52.
  28. Buczkowski, S., Hildgen, P. and Cartilier, L. *Measurements of fractal dimension by box-counting: a critical analysis of data scatter*. Physica A 1998, **252**, 23-34.
  29. Dubuc, B. *On evaluating fractal dimension*. Mémoire M.Sc., Université McGill, 1988.
  30. Gouyet, J.-F. *Physique et Structures Fractales*. Masson; Paris, 1992.
  31. Pfeifer, P. and Avnir, D. *Chemistry in non integer dimensions between two and three.I. Fractal theory of heterogeneous surfaces*. J. Chem. Phys. 1983, **79**, 3558-3565.
  32. Avnir, D., Farin, D. and Pfeifer, P. *Molecular fractal surfaces*. Nature 1984, **308**, 261-263.
  33. Jaroniec, M. *Evaluation of the fractal dimension from a single adsorption isotherm*. Langmuir 1995, **11**, 2316-2317.
  34. Wang, F. and Li, S. *Determination of the surface fractal dimension for porous media by capillary condensation*. Ind. Eng. Chem. Res. 1997, **36**, 1598-1602.
  35. Avnir, D. *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry. Surfaces, Colloids, Polymers*; John Wiley & Sons, New York, 1989.
  36. Lebon, S. and Hillel, R. *Fractal analysis of graphite matrices: Influence of impregnation of salts*. J. Colloid Interface Sci. 1995, **173**, 215-220.
  37. Sahouli, B., Blacher, S. and Brouers, F. *Fractal surface analysis by using nitrogen adsorption data: The case of the capillary condensation regime*. Langmuir 1996, **12**, 2872-2874.
  38. Steele, W. A. *The Interaction of Gases with Solid Surfaces*; Pergamon, Oxford, 1974.
  39. Halsey, G. D. *Physical adsorption on non-uniform surfaces*. J. Chem. Phys. 1948, **16**, 931-937.

40. Pfeifer, P., Wu, Y. J., Cole, M. W. and Krim, J. *Multilayer adsorption on a fractally rough surface*. Phys. Rev. Lett. 1989, **62**, 1997-2000.
41. Pfeifer, P. and Cole, M. W. *Fractals in surface science: Scattering and thermodynamics of adsorbed films. II*. New J. Chem. 1990, **14**, 221-232.
42. Pfeifer, P., Johnston, G. P., Deshpande, R., Smith, D. M. And Hurd, A. J. *Structure analysis of porous solids from preadsorbed films*. Langmuir 1991, **7**, 2833-2843.
43. Neimark, A. V. *Thermodynamic method for calculating surface fractal dimension*. JETP Lett. 1990, **51**, 607-610.
44. Neimark, A. V. *A new approach to the determination of the surface fractal dimension of porous solids*. Physica A 1992, **191**, 258-262.
45. Neimark, A. V., Hanson, M. and Unger, K. K. *Fractal analysis of the distribution of high-viscosity fluids in porous supports*. J. Phys. Chem. 1993, **97**, 6011-6015.
46. Neimark, A. V. and Unger, K. K. *Method of discrimination of surface fractality*. J. Colloid Interface Sci. 1993, **158**, 412-419.
47. Friesen, W. I. and Mikula, R. J. *Fractal dimensions of coal particles*. J. Colloid Interface Sci. 1987, **120**, 263-271.
48. Rootare, H. M. and Prenzlow, C. F. *Surface areas from mercury porosimeter measurements*. J. Phys. Chem. 1967, **71**, 2733-2736.
49. Bale, D. H. and Schmidt, P. W. *Small-angle X-Ray scattering investigation of submicroscopic porosity with fractal properties*. Phys. Rev. Lett. 1984, **53**, 596-599.
50. Helsen, J. A. and Teixeira, J. *Fractal behaviour of carbon black and smectite dispersions by small angle neutron scattering*. Colloid Polym. Sci. 1986, **264**, 619-622.
51. Farin, P., Peleg, S., Yavin, D. and Avnir, D. *Applications and limitations of boundary-line fractal analysis of irregular surfaces: Proteins aggregates and porous materials*. Langmuir 1985, **1**, 399-407.
52. Even, U., Rademann, K. and Jortner, J. *Electronic energy transfer on fractals*. Phys. Rev. Lett. 1984, **52**, 2164-2167.
53. Farin, D. and Avnir, D. *Reactive fractal surfaces*. J. Phys. Chem. 1987, **91**, 5517-5521.

54. Farin, D. and Avnir, D. *The fractal nature of molecule-surface chemical activities and physical interactions in porous materials*. In *Characterization of porous solids* ; Eds. Unger K. K. et al. ; Elsevier Science Publishers B. V. : Amsterdam, 1988, **39**, p. 421-432.
55. Avnir, D., Farin, D. and Pfeifer, P. *Surface geometric irregularity of particulate materials: The fractal approach*. J. Colloid Interface Sci. 1985, **103**, 112-123.
56. Ng, S. H., Fairbridge, C. and Kaye, B. H. *Fractal description of the surface structure of coke particles*. Langmuir 1987, **3**, 340-345.
57. Farin, D., Volpert, A. and Avnir, D. *Determination of adsorption conformation from surface resolution analysis*. J. Am. Chem. Soc. 1985, **107**, 3368-3370.
58. Coniglio, A. and Stanley, H. E. *Screening of deeply invaginated clusters and the critical behaviour of the random superconducting network*. Phys. Rev. Lett. 1984, **52**, 1068-1071.
59. Jaroniec, M. *Physical adsorption on heterogeneous solids*. Adv. Colloid Interface Sci. 1983, **18**, 149-225.
60. Tromelin, A., Gnanou, J.-C., Andres, C., Pourcelot, Y. and Chaillot, B. *Study of morphology of reactive dissolution interface using fractal geometry*. J. Pharm. Sci. 1996, **85**, 924-928.
61. Thibert, R. and Tawashi, R. *Application of fractal dimension to the study of surface ruggedness of granular solids and excipients*. J. Pharm. Sci. 1988, **77**, 724-726.
62. Bergeron, M., Laurin, P. and Tawashi, R. *Effect of particle morphology in selecting pharmaceutical excipients*. Drug Dev. Ind. Pharm. 1986, **12**, 915-926.
63. Cartilier, L. and Tawashi, R. *The effect of particle morphology on the flow and packing properties of lactose*. STP. Pharm. Sci. 1993, **3**, 213-220.
64. Akbarieh, M. and Tawashi, R. *Morphic features of solid particles after micronisation in fluid energy mill*. Int. J. Pharm. 1987, **35**, 81-89.
65. Laurin, P., Nguyen, N., L'Esperance, G. and Tawashi, R. *Effect of particle morphology on the hiding power of talc powder*. Int. J. Pharm. 1986, **28**, 177-182.
66. 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.* Thèse de doctorat, Université de Montréal, 1993.

67. Thibert, R., Akbarieh, M. And Tawashi, R. *Morphic features variation of solid particles after size reduction: sonification compared to jet mill grinding.* Int. J. Pharm. 1988, **47**, 171-177.
68. Akbarieh, M. and Tawashi, R. *Surface study of calcium oxalate dihydrate single crystal during dissolution in presence of stone formers.* Scanning Microsc. 1989, **3**, 139-146.
69. Miller, T. A. and York, P. *Physical and chemical characteristics of some high purity magnesium stearate and palmitate powders.* Int. J. Pharm. 1985, **23**, 55-67.
70. Brittain, H. G., Sachs, C. J. and Fiorelli, K. *Physical characterization of pharmaceutical excipients: Practical examples.* Pharm. Tech. 1991, **15**, 38-52.
71. Fernandez-Hervas, M. J., Holgado, M. A., Rabasco, A. M. and Fini, A. *Use of fractal geometry on the characterization of particle morphology. Application to the diclofenac - hydroxyethylpirrolidine.* Int. J. Pharm. 1994, **108**, 187-194.
72. Holgado, M. A., Fernandez-Hervas, M. J., Fernandez-Arévalo, M. and Rabasco, A. M. *Use of fractal dimensions in the study of excipients : application to the characterization of modified lactoses.* Int. J. Pharm. 1995, **121**, 187-193.
73. Holgado, M. A., Fernandez-Hervas, M. J., Rabasco, A. M. and Fini, A. *Characterization study of a diclofenac salt by means of SEM and fractal analysis.* Int. J. Pharm. 1995, **120**, 157-167.
74. Holgado, M. A., Fernandez-Hervas, M. J., Alvarez-Fuentes, J., Vela, M.T., Rabasco, A. M. and Fini, A. *Characterization of modified paracetamol by means of SEM and fractal analysis.* Int. J. Pharm. 1996, **142**, 143-151.
75. Naumann, K. H. and Bunz, H. *Aerodynamic properties of aerosol particles.* J. Aerosol Sci. 1991, **22**, 161-164.
76. Ramadan, M. A. and Tawashi, R. *Effect of surface geometry and morphic features on the flow characteristics of microsphere suspension.* J. Pharm. Sci. 1990, **79**, 929-933.
77. Ramadan, M. A. and Tawashi, R. *An automatic system for the classification and identification of microspheres using morphological and*

*surface geometry parameters*. STP Pharm. Sci. 1991, **1**, 242-247.

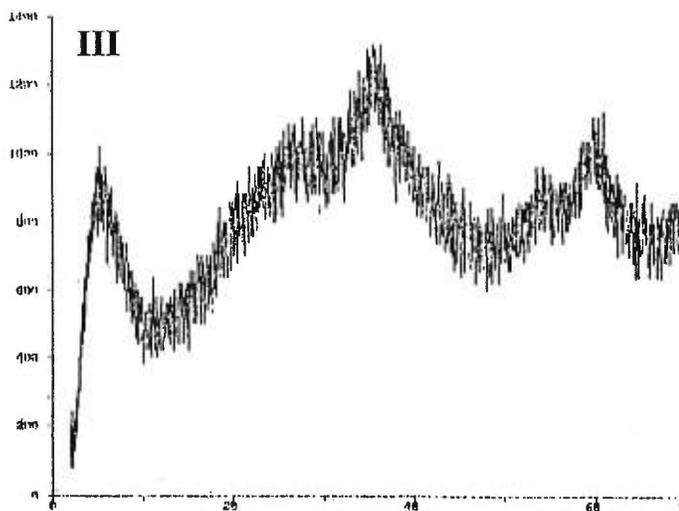
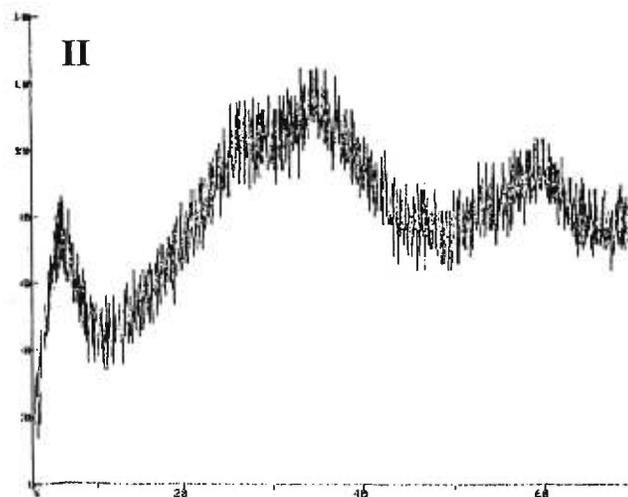
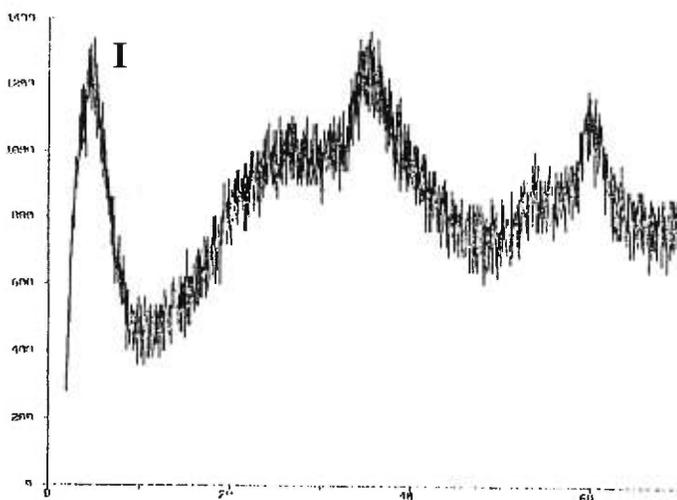
78. Farin, D. and Avnir, D. *Use of fractal geometry to determine effects of surface morphology on drug dissolution*. J. Pharm. Sci. 1992, **81**, 54-57.
79. Fernandez-Hervas, M. J., Holgado, M. A., Rabasco, A. M., Fazio, G. and Fini, A. *Fractal and reactive dimension of a diclofenac salt: effect of the experimental conditions*. Int. J. Pharm. 1996, **136**, 101-106.
80. Fini, A., Fazio, G., Fernandez-Hervas, M. J., Holgado, M. A. and Rabasco, A. M. *Fractal analysis of sodium cholate particles*. J. Pharm. Sci. 1996, **85**, 971-975.
81. Fini, A., Fernandez-Hervas, M. J., Holgado, M. A., Rodriguez, L., Cavallari, C., Passerini, N. and Caputo, O. *Fractal analysis of  $\beta$ -cyclodextrin-Indomethacin particles compacted by ultrasound*. J. Pharm. Sci. 1997, **86**, 1303-1309.
82. Herrero, A., Cloquell, G. and Amela, J. *Evaluation of the in vitro activity of several antacid preparations*. Drug Dev. Ind. Pharm. 1997, **23**, 369-374.
83. Vatieer, J., Malikova-Sekera, E., Vitré, M. T. and Mignon, M. *Évaluation in vitro de l'activité antiacide dans les conditions de la sécrétion acide gastrique en systèmes statiques et dynamiques*. Thérapie 1992, **47**, 99-104.
84. Vatieer, J., Cai, S., Célice-Pingaud, C., Castela-Papin, N., Mignon, M. and Farinotti, R. *In vitro assessment of antacid efficacy using a computer-controlled 'artificial stomach-duodenum' model reproducing gastroduodenal flux regulation*. Thérapie 1996, **51**, 147-154.
85. Vatieer, J., Vallot, T., Vitré, M. T., Mignon, M. and Bonfils, S. *Médicaments antiacides : Étude critique de l'appréciation in vitro de la fixation des ions H<sup>+</sup> et de leur classification*. Gastroenterol. Clin. Biol. 1983, **7**, 573-579.
86. Kokot, Z. *Studies of neutralizing properties of antacid preparations*. Pharmazie 1989, **44**, 274-275.
87. Racz, I., Antal, I. and Plachy, J. *Formulation of controlled release drug preparations with antacid effect*. Pharmazie 1996, **51**, 323-327.
88. Pawlaczyk, J., Lutka, A. and Kokot, Z. *Effect of composition on the neutralizing properties of antacid preparations*. Pharmazie 1984, **39**, 334-336.
89. Keyrilainem, O. *Methods for the assessment of antacids. In vitro and in*

- vivo investigations with gastric aspiration*. Scand. J. Gastroenterol.-suppl. 1982, **75**, 40-43.
90. Vatieer, J., Ramdani, A., Vitré, M. T. and Mignon, M. *Antacid activity of calcium carbonate and hydrotalcite tablets - Comparison between in vitro evaluation using the artificial stomach-duodenum model and in vivo pH-metry in healthy volunteers*. *Arzneim. Forsch.* 1994, **44**, 514-518.
  91. Smyth, R. D., Herczeg, T., Whetly, T. A., Hause, W. and Reavey-Cantwell, N. H. *Correlation of in vitro and in vivo methodology for evaluation of antacids*. *J. Pharm. Sci.* 1976, **65**, 1045-1047.
  92. Kawashima, Y. and Takenaka, H. *Reduced acid-neutralizing velocity of spray-dried agglomerated magnesium carbonate*. *J. Pharm. Sci.* 1974, **63**, 1546-1551.
  93. Soliman, R. *Effect of method of preparation on the acid neutralizing capacity of aluminium hydroxide gel*. *Pharmazie* 1974, **29**, 62-63.
  94. Serna, C. J., White, J. L. and Hem, S. L. *Factors affecting homogeneous precipitation of aluminium hydroxide gel*. *J. Pharm. Sci.* 1978, **67**, 1179-1181.
  95. Umbreit, M. H. *Physico-chemical investigation of Al PO<sub>4</sub> for the manufacture of antacids. I. Effect of precipitation and processing conditions on physico-chemical properties of Al PO<sub>4</sub>*. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1978, **30**, 119-123.
  96. Pawlaczyk, J. Kokot, Z. and Macialowicz, A. *Preparation of drugs used in hyperacidity . Part IV. Effect of sulphate, chloride and nitrate ions and Mannitol on neutralizing properties and change of alumina gels*. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1980, **32**, 793-799.
  97. Scholtz, E. C., Feldkamp, J. R., White, J. L. and Hem, S. L. *Properties of carbonate-containing aluminium hydroxide produced by precipitation at constant pH*. *J. Pharm. Sci.* 1984, **73**, 967-973.
  98. Choudhary, V. R., Pataskar, S. G., Gunjekar, V. G. and Zope, G. B. *Influence of preparation conditions of basic magnesium carbonate on its thermal analysis*. *Thermochim. Acta* 1994, **232**, 95-110.
  99. Choudhary, V. R., Pataskar, S. G., Zope, G. B. and Chaudhari, P. N. *Surface properties of magnesium oxide obtained from basic magnesium carbonate: Influence of preparation conditions of magnesium carbonate*. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1995, **64**, 407-413.

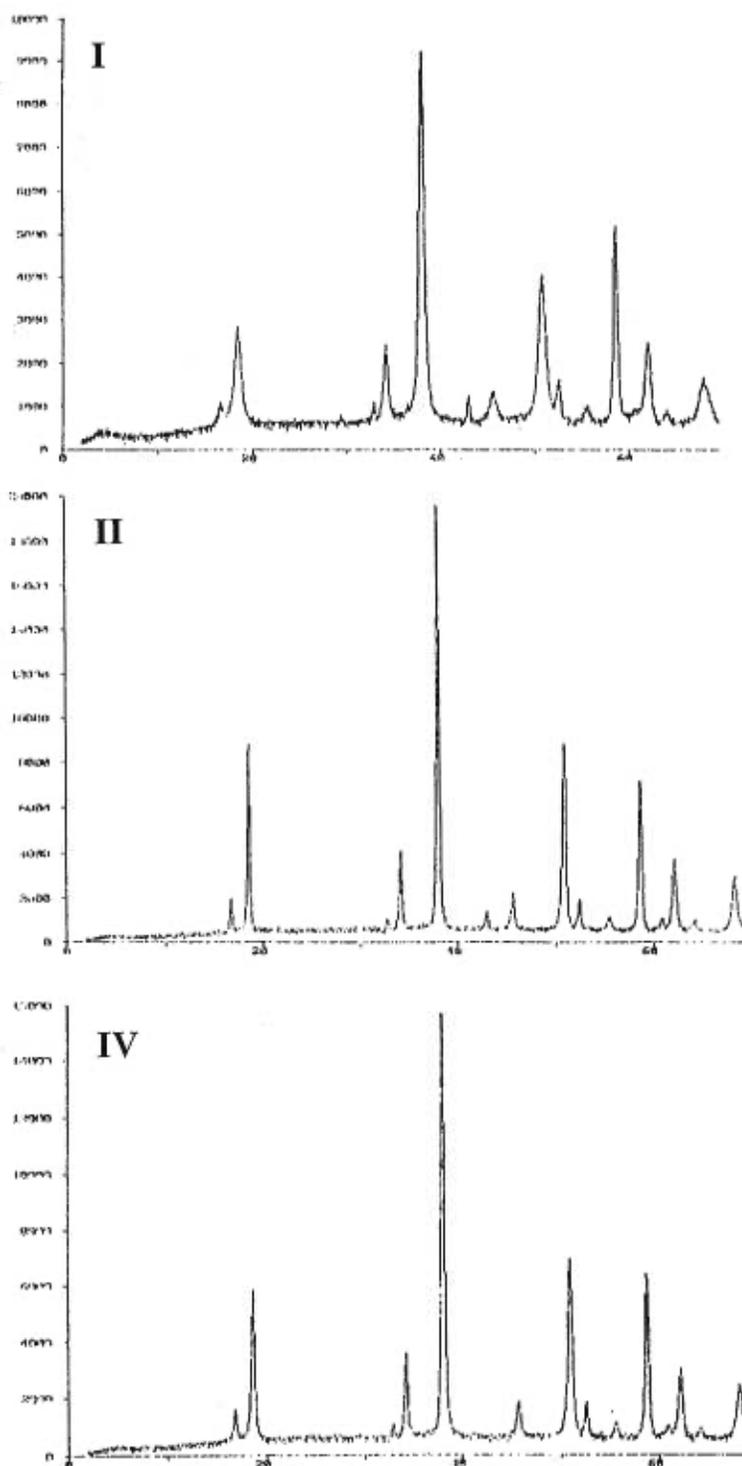
100. Serna, C. J., White, J. L. and Hem, S. L. *Structural survey of carbonate-containing antacids*. J. Pharm. Sci. 1978, **67**, 324-327.
101. Moragues, J., Beneyeto, J. E., Fabregas, J. L. and Spickett, R. G. W. *Characterization of a new crystalline synthetic gastric antacid, Almagate*. Drug Res. 1984, **34(II)**, 1346-1349.
102. Peterson, C. L., Perry, D. L., Masood, H., Lin, H., White, J. L., Hem, S. L., Fritsch, C. and Haeusler, F. *Characterization of antacid compounds containing both aluminium and magnesium. I. Crystalline powders*. Pharm. Res. 1993, **10**, 998-1004.
103. Peterson, C. L., Perry, D. L., Masood, H., Lin, H., White, J. L., Hem, S. L., Fritsch, C. and Haeusler, F. *Characterization of antacid compounds containing both aluminium and magnesium. II. Codried powders*. Pharm. Res. 1993, **10**, 1005-1007.
104. Fabregas, J. L. and Cucala, J. *Influence of microphysical structure on in vitro activity of new synthetic antacids*. Int. J. Pharm. 1989, **52**, 173-178.
105. Liu, J.-C., Feldkamp, J. R., White, J. L., Hem, S. L., Otsuka, N., Conroy, D. F., Pendharkar, C. M., Feld, K. M., Harwood, R. J. and Grim, W. M. *Particle morphology of amorphous aluminium hydroxycarbonate and its effect on tablet production*. Drug Dev. Ind. Pharm. 1987, **13**, 2087-2110.
106. Référence 6, p. 175-176.
107. Rossett, N. E. and Rice, M. L. *In vitro evaluation of efficacy of more frequently used antacids with particular attention to tablets*. J. Gastroenterol. 1954, **26**, 490-495.
108. Fripiat, J. J. *Porosity and Adsorption Isotherms*. In *The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry*; Ed. Avnir, D., John Wiley & Sons, New York, 1990; p. 331.
109. Parent, M. A. and Moffat, J. B. *A comparison of methods for the analysis of adsorption-desorption isotherms of microporous solids*. Langmuir 1995, **11**, 4474-4479.
110. Faroongsarng, D. and Peck, G. E. *Surface morphology study of solid powders evaluated by particle size distribution and nitrogen adsorption*. Drug Dev. Ind. Pharm. 1994, **20**, 2353-2367.
111. Nogami, H. and Nagai, T. *Studies on powdered preparations. VII. Acid neutralizing velocity of antacids*. Chem. Pharm. Bull. 1962, **10**, 728-740.

112. Nogami, H., Nagai, T. and Suzuki, A. *Studies on powdered preparations. XIII. Reaction between dried aluminum hydroxide gel and organic acid.* Chem. Pharm. Bull. 1965, **13**, 1387-1391.
113. Kerkhof, N. J., Vanderlaan, R. K., White, J. L. and Hem, S. L. *pH-Stat titration of aluminum hydroxide gel.* J. Pharm. Sci. 1977, **66**, 1528-1532.
114. Washington, N. *Antacids and Anti-Reflux Agents.* CRC Press, Inc. : Boca Raton, 1991.
115. Mosharraf, M. and Nystrom, C. *The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs.* Int. J. Pharm. 1995, **122**, 35-47.
116. La Manna, A. *Physical stability of solid dosage form and its biopharmaceutical relevance.* S.T.P. Pharma 1985, **1**, 425-433.

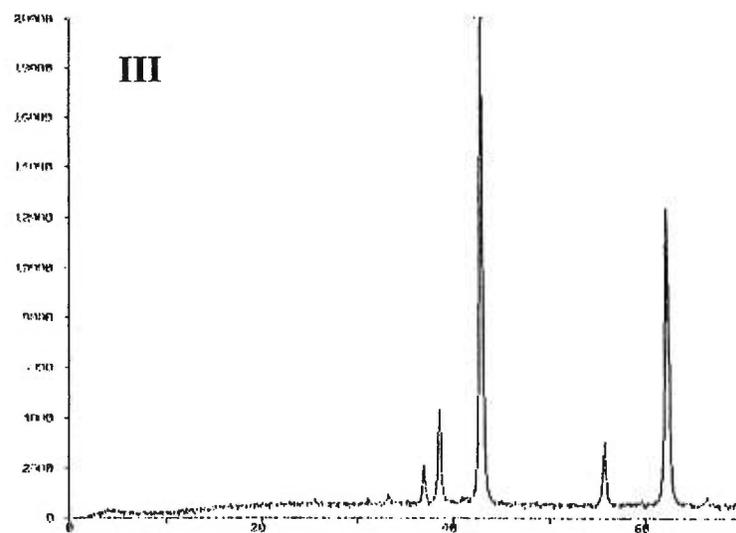
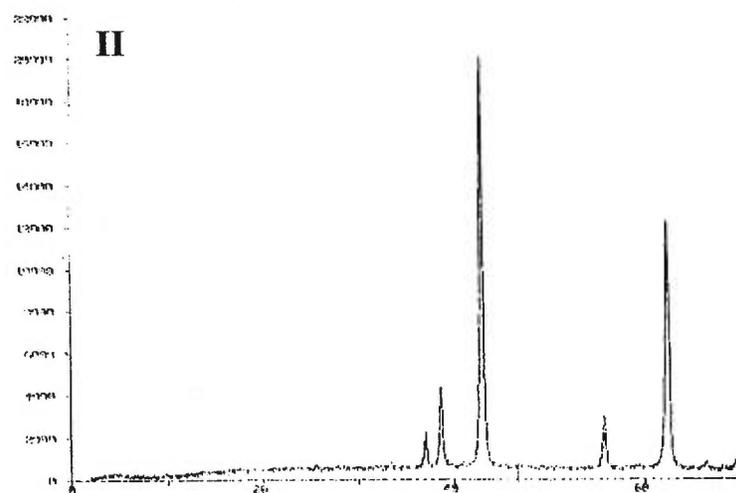
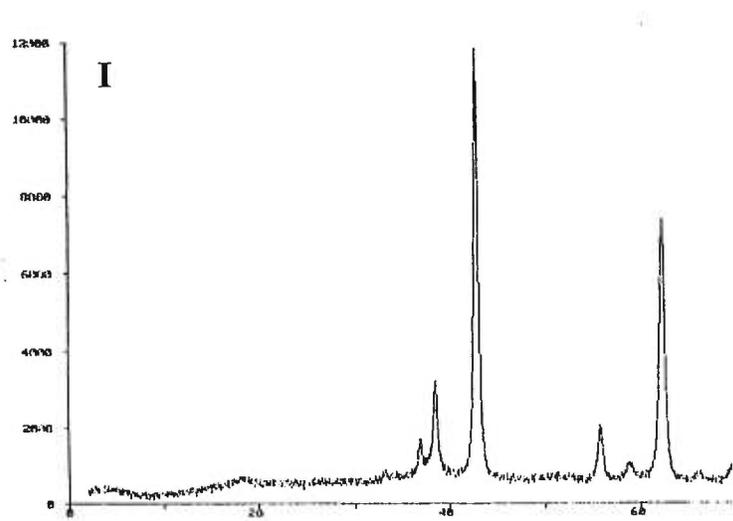
**ANNEXES**  
**DIFFRACTOGRAMMES**



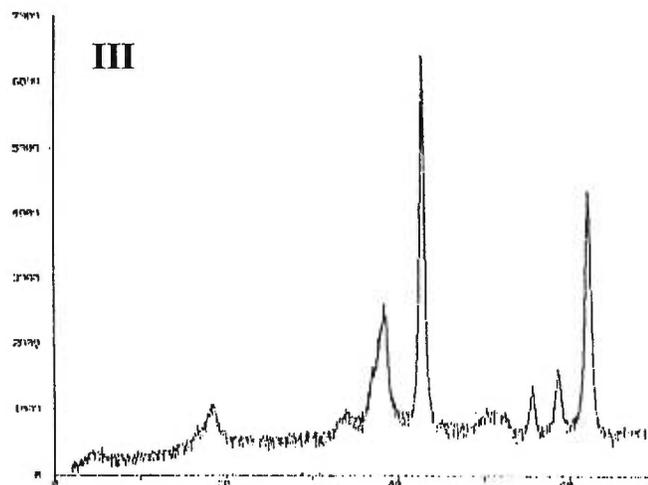
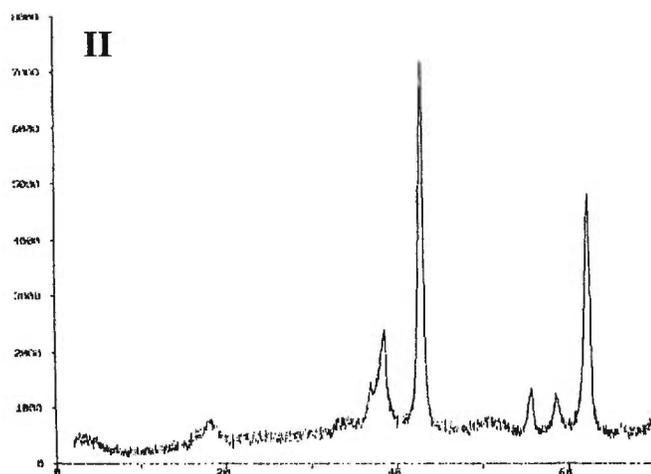
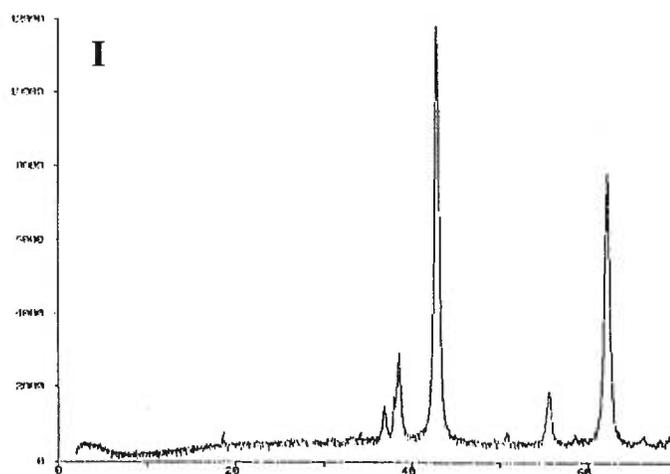
Le trisilicate de magnésium



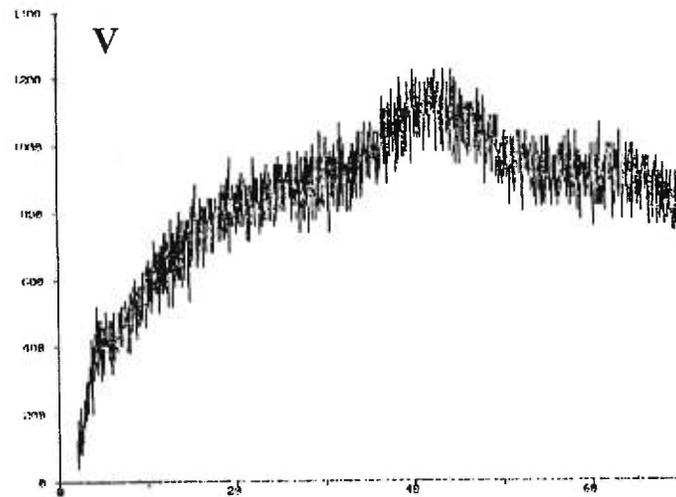
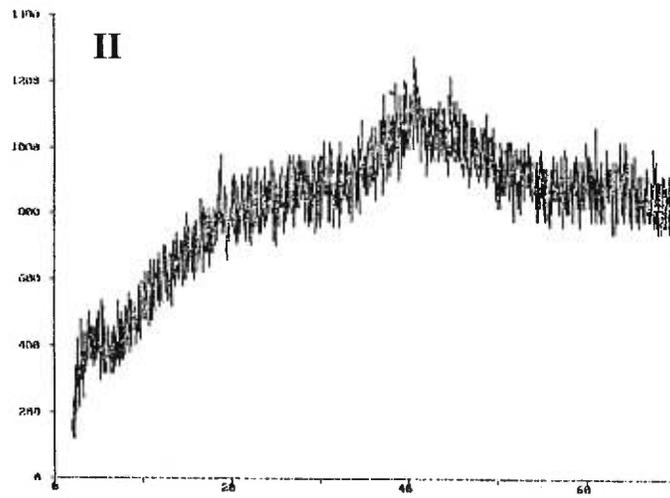
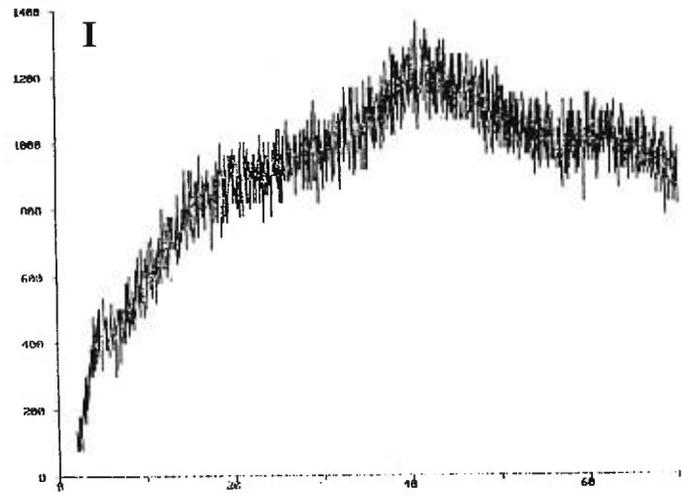
L'hydroxyde de magnésium



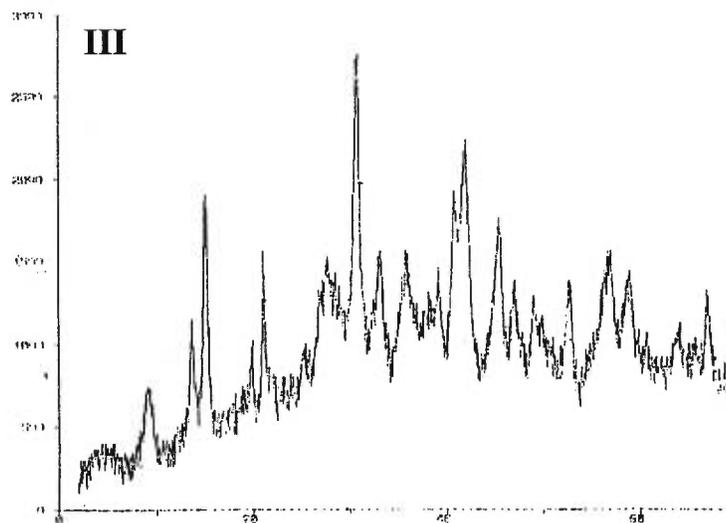
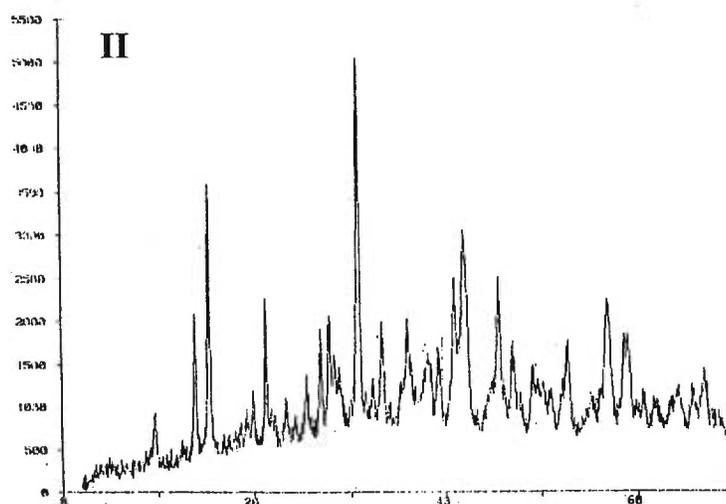
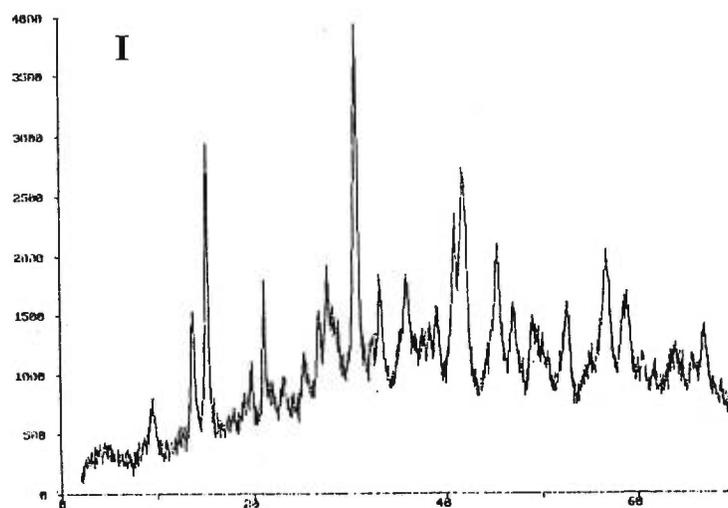
L'oxyde de magnésium lourd



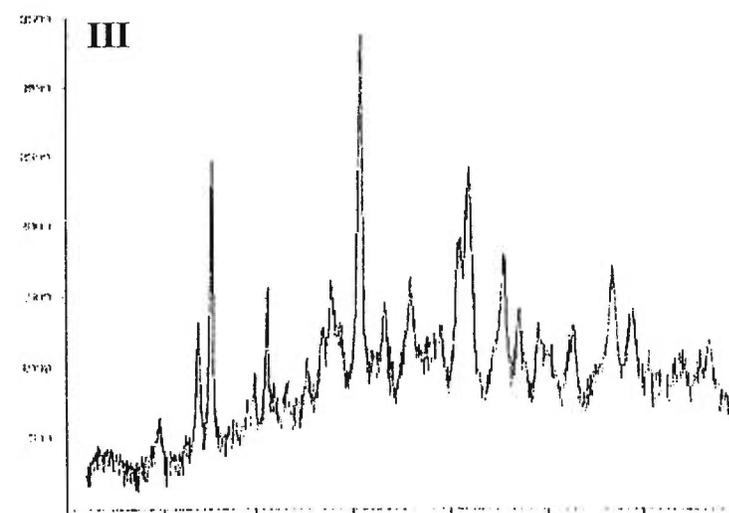
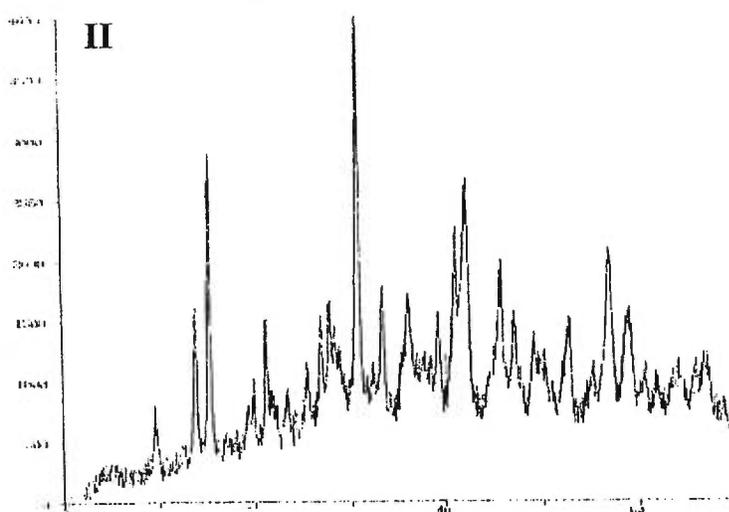
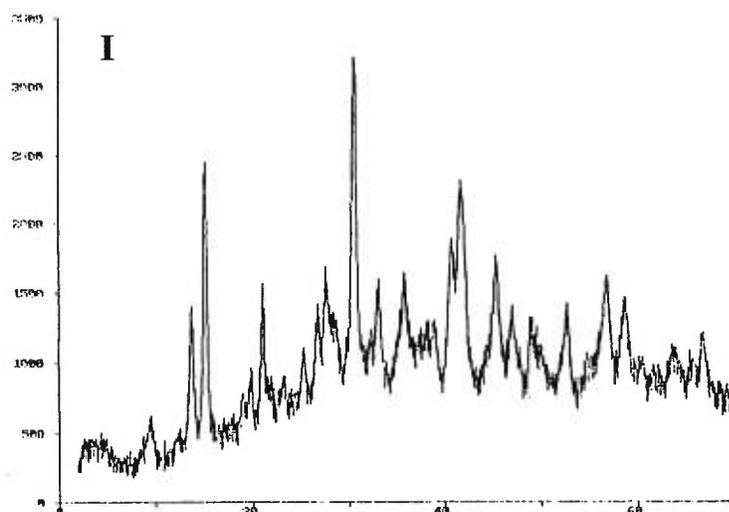
L'oxyde de magnésium léger



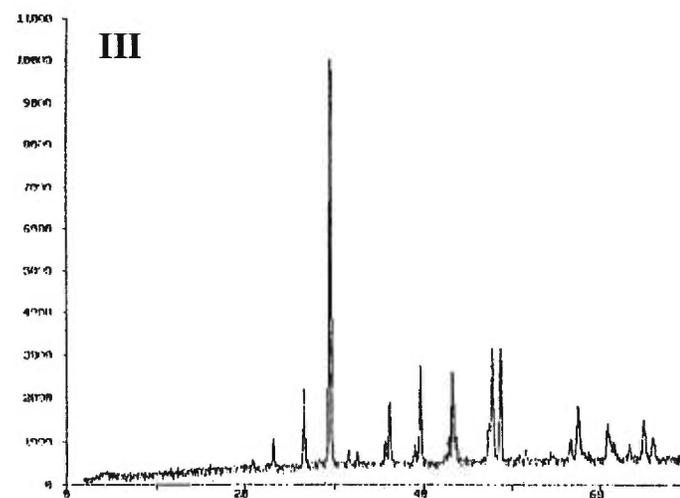
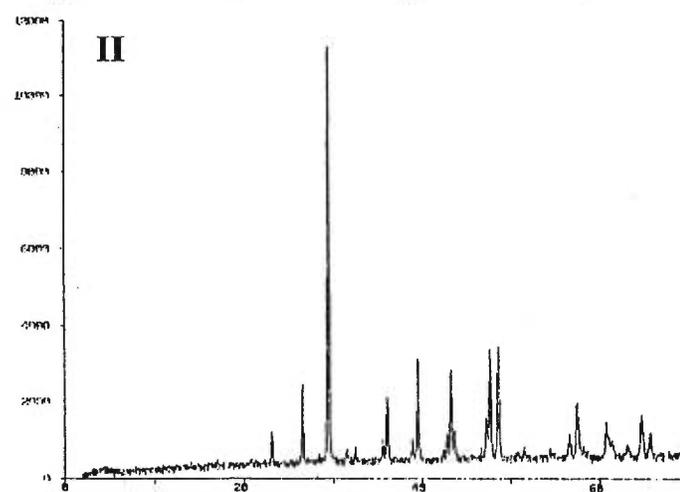
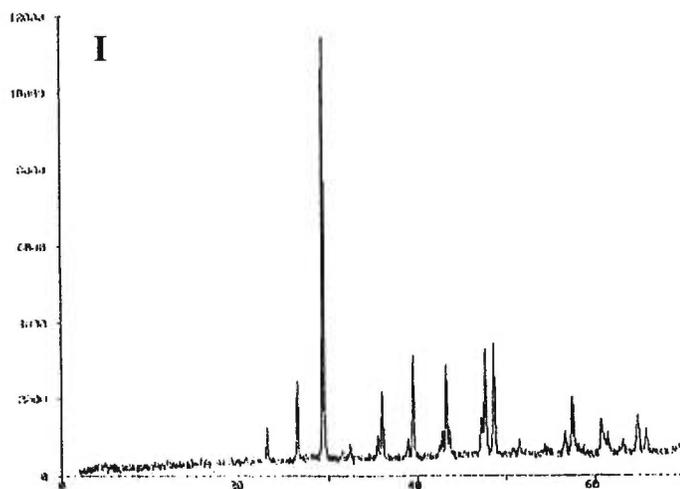
Le gel desséché d'hydroxyde d'aluminium



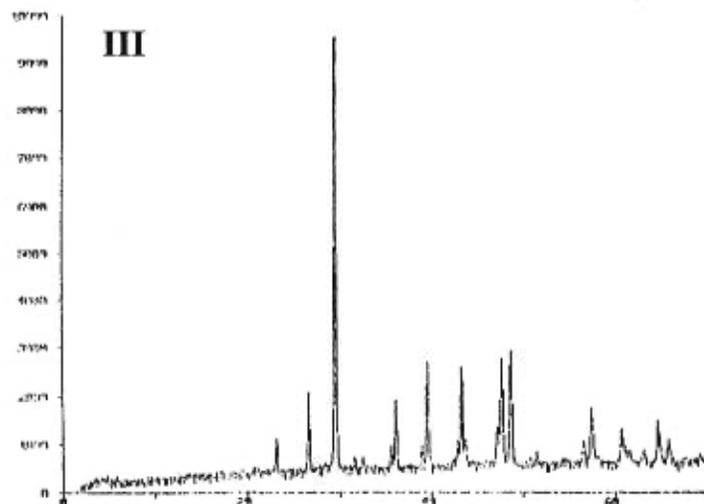
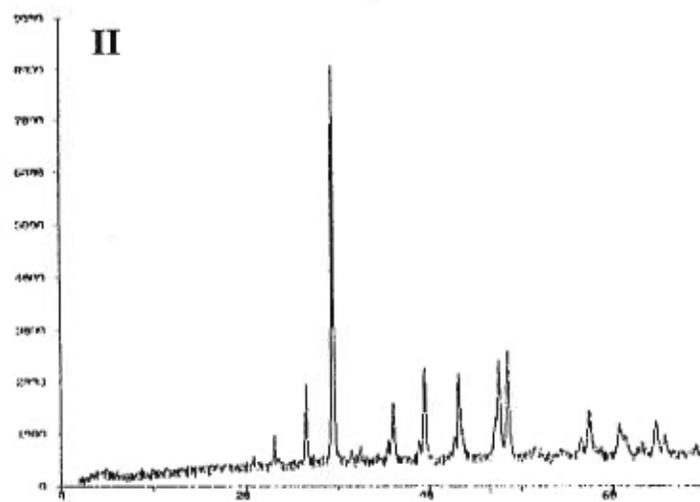
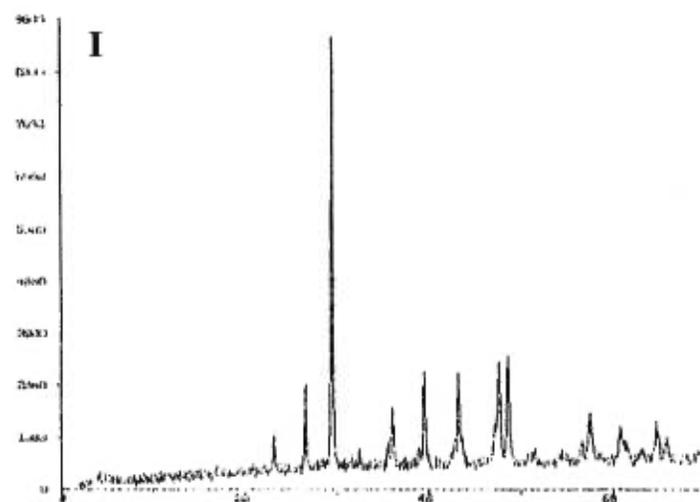
Le carbonate de magnésium lourd



Le carbonate de magnésium léger



Le carbonate de calcium lourd



Le carbonate de calcium léger