

Proposition de Thèse

Modélisation numérique de l'endommagement et de la rupture des comprimés pharmaceutiques

Lieu : Laboratoire 3SR – Université Grenoble Alpes, Domaine universitaire, 38400 Saint Martin d'Hères

Rémunération : 2 300 € / mois brut (environ 1 800€ net)

Date de début : à partir de septembre 2024

Durée : 36 mois

Profil recherché : diplôme niveau M2 ou ingénieur, connaissance de la mécanique des milieux continus, et de la mécanique des matériaux, des méthodes numériques (méthode des éléments finis notamment). Intérêt pour la simulation numérique et pour les approches expérimentales. Connaissance basique en python ou équivalent.

Candidature : envoyer CV, lettre de motivation, relevé de notes et lettre de recommandation éventuelle à barthelemy.harthong@3sr-grenoble.fr

Sujet de thèse :

Le comprimé est la forme pharmaceutique la plus répandue du fait des nombreux avantages qu'elle présente tant sur le plan de sa fabrication que sur celui de sa prise par le patient. Il est réalisé à l'aide du procédé de compression à froid en matrice, à partir d'une poudre dont les grains ont une taille de l'ordre de 100 μm . La résistance mécanique finale du comprimé est une de ses caractéristiques fondamentales mais sa prédiction reste aujourd'hui encore très empirique. La capacité à prédire le développement de cette cohésion à partir des poudres de base et des paramètres du procédé de compression est un enjeu industriel majeur. Le développement d'un outil de type jumeau numérique du procédé de compression des comprimés pharmaceutiques serait un atout certain dans une problématique de réimplantation des capacités de production sur le territoire. Un tel outil nécessite une modélisation prédictive du comportement de la poudre pour une implémentation dans un code de calcul utilisant par exemple la méthode des éléments finis intégrant les paramètres d'une approche multi-échelle. Parmi les aspects les plus délicats de cette modélisation sont à considérer d'une part le développement de la cohésion par l'action de la compression, et d'autre part la prédiction du phénomène de clivage lié à l'apparition éventuelle de défauts entraînant la rupture du comprimé. En effet, les défauts génèrent par coalescence une fissure qui peut ensuite se propager dans tout le volume du comprimé. Ainsi il est nécessaire d'élaborer un modèle de comportement avec une précision très grande, permettant de prédire l'apparition d'un défaut dans une zone très localisée. Il faut ainsi acquérir une compréhension très profonde des phénomènes liés à l'apparition des défauts et au développement de l'adhésion inter-particulaire qui est à l'origine de la cohésion macroscopique du comprimé.

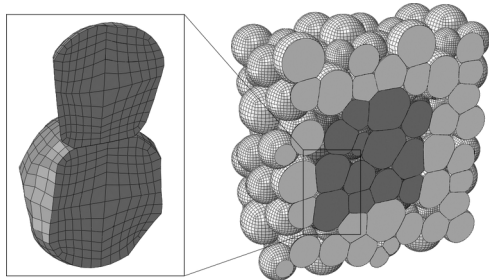
Cette compréhension est l'objectif du projet AMACOP, financé par l'ANR, qui réunit trois laboratoires de recherche français complémentaires dans leurs expertises (Laboratoires I2M de Bordeaux, ICB de Dijon et 3SR de Grenoble). Les objectifs du projet consistent à combiner des outils de caractérisation et de modélisation avancés afin de comprendre les liens entre les phénomènes à différentes échelles depuis l'échelle moléculaire jusqu'à l'échelle du comprimé. Le projet se concentre sur les poudres ductiles, dont les particules élémentaires ont la capacité de supporter de grandes amplitudes de déformation plastique sans fracture. Les poudres ductiles ont la particularité de pouvoir développer, au cours de la compression, des surfaces de contact intergranulaires très grandes. Ces surfaces de contact sont orientées par les directions privilégiées du chargement mécanique. La mésostructure très particulière ainsi formée constitue en quelque sorte la mémoire du matériau, dans laquelle est enregistrée l'histoire du chargement. Elle confère au comprimé des propriétés anisotropes qui ont une influence très significative sur ses propriétés mécaniques finales.

Le projet AMACOP prévoit de mettre en place des outils expérimentaux et numériques associés à quatre échelles d'étude : l'échelle du comprimé pharmaceutique, celle du point matériel au sens de la mécanique des milieux continus (c'est-à-dire du volume élémentaire de Cauchy), celle de la particule de poudre ou du

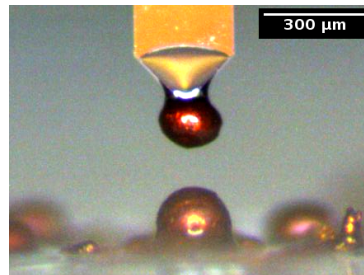
contact entre deux particules et finalement celle des structures moléculaires. L'objectif est de mettre à jour les liens déterministes entre les phénomènes en jeu à ces quatre échelles qui aboutissent à la réussite ou l'échec pour atteindre la qualité finale visée pour les comprimés.

Actuellement, la rupture dans les poudres ductiles est mal comprise, car liée à deux types de phénomènes : (i) le développement de l'adhésion interfaciale à l'échelle moléculaire, en lien avec des contraintes de compression très grandes, (ii) les processus de décohésion et de perte des chaînes de contact liés à la mésostructure, qui elle-même dépend très significativement du chargement antérieur (anisotropie). Il s'agit donc, dans le présent projet, de remonter à la cohésion finale du comprimé à l'échelle macroscopique à partir des propriétés des grains initiaux (énergie de surface, propriétés mécaniques). Ceci nécessite la compréhension du développement de la mésostructure au cours du procédé et notamment de la mise en place des contacts entre grains et de leur géométrie ?. C'est pourquoi seule une méthode fortement multi-échelles peut permettre d'améliorer la compréhension du phénomène de rupture.

La méthode choisie dans ce cadre est la méthode des éléments finis multi-particules (MPFEM, Gethin, 2001). Dans la MPFEM, un matériau granulaire est représenté par des particules explicitement maillées qui interagissent par contact. La déformation des particules est entièrement prise en compte. La MPFEM a l'avantage de ramener les paramètres du modèle numérique uniquement à des paramètres physiques liés au comportement mécanique du matériau constitutif des particules (module de Young, limite élastique, écrouissage plastique par exemple) et de l'interface (énergie de surface, rugosité Audry 2023). Ces paramètres sont mesurables. La richesse des informations que la MPFEM fournit (géométrie des surfaces de contact, contrainte et déformation à l'intérieur des particules) permet de pousser très loin l'interprétation et la compréhension des phénomènes observés (Harthong, 2012, Abdelmoula, 2017).



Modèle numérique MPFEM



Micro-compression de particules de poudres de cuivre

D'autre part, très peu de données sont disponibles sur les aspects viscoélastiques et viscoplastiques du comportement des poudres ; or cet aspect, qui résulte de la nature polymérique de beaucoup de matériaux d'intérêt pharmaceutique, est d'autant plus important que les cadences industrielles sont très élevées (le cycle compression-éjection est de l'ordre que quelques dizaines de millisecondes).

Un travail de caractérisation expérimentale est envisagé au début du projet afin de disposer de données expérimentales appropriées pour le développement du modèle numérique mené au laboratoire 3SR. Ce travail se poursuivra au besoin tout au long de la thèse. Néanmoins, le travail de thèse consistera principalement à exploiter la MPFEM afin de lancer des campagnes de simulations numériques visant à comprendre les mécanismes de rupture et d'endommagement qui ont lieu au sein de la poudre, et d'identifier au mieux leurs causes.

Au cours du projet, la caractérisation expérimentale sera très largement prise en charge par les partenaires du projet AMACOP dans les laboratoires de Bordeaux et de Dijon. Les travaux menés seront en collaboration constante avec deux autres doctorants travaillant dans les laboratoires partenaires, ainsi que les chercheurs impliqués.

Enfin, il sera envisagé d'étudier l'influence des aspects visqueux du comportement mécanique, ce qui pourrait nécessiter, si le temps le permet, l'implémentation d'un modèle de comportement simple dans le code de calcul existant.