



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 2041

To cite this version : Benali, Mohammed and Gerbaud, Vincent and Hemati, Mehdi (In Press: 2009) [Utilisation des approches thermodynamiques pour la prédiction du mode d'interaction liant/substrat dans le procédé de granulation](#). In: Science et Technologie des poudres , 2007, may, 23-27, Albi, France.

UTILISATION DES APPROCHES THERMODYNAMIQUES POUR LA PREDICTION DU MODE D'INTERACTION LIANT/SUBSTRAT DANS LE PROCEDE DE GRANULATION

M. BENALI, V. GERBAUD, M. HEMATI.

Laboratoire de Génie Chimique, UMR CNRS 5503, 5 rue Paulin Talabot, BP1301, 31106 Toulouse cedex 01 France
e-mail : Mohammed.Benali@ensiacet.fr

Résumé. Ce travail est consacré à la détermination des énergies de surface et des paramètres de solubilité ou de cohésion de la cellulose microcristalline, MCC, et des différents liants sous forme solide, hydroxypropylméthylcellulose HPMC, polyvinylpyrrolidone PVP et carboxyméthylcellulose de sodium CMC-Na. La caractérisation des énergies de surface a été effectuée par la détermination de l'angle de contact entre le substrat solide et les différents solvants, puis l'utilisation du modèle à deux paramètres ajustables de Wu [1]. La détermination des paramètres de solubilité des solides a été effectuée en utilisant la simulation par dynamique moléculaire [2]. L'ensemble de ces résultats a permis de déterminer plusieurs paramètres thermodynamiques caractérisant les interactions liant/substrat et d'effectuer une première classification des liants suivant les critères d'adhésion interfaciale.

La comparaison entre l'approche prédictive des paramètres de solubilité basée sur la simulation moléculaire et celle des énergies de surface a montré que les deux approches fournissent des informations qualitatives identiques concernant les intensités et les modes des interactions entre les solides. Parmi les liants étudiés, le HPMC est considéré comme le meilleur liant à employer pour la granulation des particules de cellulose microcristalline, en se basant sur les interactions adhésives substrat/liant.

Mots Clés. Energie de surface, paramètre de solubilité, simulation moléculaire, angle de contact, cohésion, adhésion

1. INTRODUCTION

Dans les industries pharmaceutiques, la formulation du comprimé fait souvent intervenir une étape de granulation dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudres qui est constitué principalement du principe actif, des liants et des excipients. Pour transformer ce mélange de poudre en comprimé, les liants doivent être choisis de telle sorte qu'ils permettent de renforcer et de favoriser les liaisons interparticulaires afin d'assurer la cohésion des particules après la mise en forme. Pour mieux choisir le liant le plus approprié, il est important de quantifier trois types d'interactions : la cohésion liant/liant, l'adhésion liant/substrat et la cohésion substrat/substrat. Selon Rowe [3, 4] le produit obtenu lors de la granulation est moins friable et plus compact lorsque l'interaction cohésive liant/liant est plus faible que celle d'adhésion liant/substrat et que cette dernière est plus faible que l'interaction cohésive substrat/substrat.

Dans le but de déterminer ces propriétés cohésives, deux approches sont couramment employées : la première repose sur l'estimation des énergies de surface γ , alors que la deuxième est basée sur la détermination des paramètres de solubilité δ . Notons que ces deux concepts sont complémentaires car les énergies de surface reflètent les propriétés de surface d'objets macroscopiques tandis que les paramètres de solubilité décrivent une entité chimique dans sa globalité.

1.1. Les énergies de surface

La caractérisation des phénomènes interfaciaux fait intervenir les énergies de surface du solide γ_s . Le modèle d'énergie de surface prend en compte les contributions dispersives γ^d et polaire γ^p .

$$\gamma_s = \gamma_s^p + \gamma_s^d \quad (1)$$

La contribution dispersive provient essentiellement des interactions de London et la contribution polaires des interactions de Keesom, Debye ainsi que les interactions acide/base [5, 6]. Les énergies de surface d'un solide sont déterminées d'une manière indirecte par la mesure de la mouillabilité ou de l'angle de contact θ de la surface de solide vis-à-vis de solvants de nature différente (polaire et non polaire). Parmi les modèles de détermination des énergies de surface (Good et Van Oss ; Owens et Wendt [6]), la méthode de Wu [1] consiste à mesurer les angles de contact de deux solvants différents dont les tensions superficielles sont connues et en utilisant l'équation à deux inconnues suivante :

$$\gamma_L(1 + \cos \theta) = 4 \left(\frac{\gamma_s^p \gamma_L^p}{\gamma_s^p + \gamma_L^p} + \frac{\gamma_s^d \gamma_L^d}{\gamma_s^d + \gamma_L^d} \right) \quad (2)$$

Une fois les propriétés énergétiques de surface de solide déterminées, il est possible de calculer les paramètres décrivant les interactions entre les solides substrat (A) et liant (B) : le travail de cohésion W_{AA} (ou W_{BB}), le travail d'adhésion W_{AB} et le paramètre d'interaction ϕ^{AB} [4] :

$$\text{- Travail de cohésion : } W_{AA(\text{ou}BB)} = 2\gamma_{A(\text{ou}B)} \quad (3)$$

$$\text{- Travail d'adhésion : } W_{AB} = 4 \left(\frac{\gamma_A^p \gamma_B^p}{\gamma_A^p + \gamma_B^p} + \frac{\gamma_A^d \gamma_B^d}{\gamma_A^d + \gamma_B^d} \right) \quad (4)$$

$$\text{- Paramètre d'interaction : } \varphi^{AB} = 2 \left[\frac{x_A^d x_B^d}{x_A^d g_A + x_B^d g_B} + \frac{x_A^p x_B^p}{x_A^p g_A + x_B^p g_B} \right] \quad (5)$$

$$\text{avec } x_i^d = \frac{\gamma_i^d}{\gamma_i}, \quad x_i^p = 1 - \frac{\gamma_i^d}{\gamma_i} \quad (i=A \text{ ou } B), \quad g_A = \frac{\gamma_A}{\gamma_B} \quad \text{et} \quad g_B = \frac{\gamma_B}{\gamma_A}$$

Dans le cas où $W_{BB} < W_{AB} < W_{AA}$, le liant B forme un film fortement adhérent autour des particules du substrat A. Dans ce cas les granulés formés sont plus rigides. Si $W_{AA} < W_{AB} < W_{BB}$, il ne se forme pas de film continu du liant autour des particules solides mais seules les zones isolées sont recouvertes de liant. Dans ce cas on obtient des granulés très friables [4]. De plus, lorsque φ^{AB} est proche de 1, une rupture au sein du liant ou du substrat est plus probable que celle à l'interface liant/substrat. Pour des valeurs beaucoup plus faibles que 1, une rupture à l'interface liant/substrat est fort probable [4].

1.2. Les paramètres de solubilité

A l'origine, le concept de paramètre de solubilité δ a été développé pour des solvants. En réalisant certaines hypothèses, la théorie du paramètre de solubilité a été étendue aux solides organiques [7]. δ est défini à partir de la densité d'énergie cohésive (CED) comme suit [8] :

$$\delta = CED^{1/2} = \left(-\frac{U_{vap}}{V_m} \right)^{1/2} \quad (\text{en MPa}^{0.5}) \quad (6)$$

Où U_{vap} est l'énergie cohésive molaire ou énergie de vaporisation et V_m est le volume molaire. Le paramètre de solubilité d'un produit caractérise la force des interactions intramoléculaires et intermoléculaires de type électrostatique et de van der Waals, qui assurent sa cohésion. Hildebrand et Scott [8] décomposent le paramètre de solubilité, δ_t , en contributions polaires, δ_p et dispersives, δ_d :

$$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 \quad (7)$$

Dans un système binaire A et B, il existe deux types d'interaction : les interactions cohésives (A-A ou B-B) et les interactions adhésives (A-B). Rowe [3] a estimé les forces de cohésion σ_{AA} et σ_{BB} et les forces d'interaction cohésive σ_{AB} entre deux surfaces à partir de leurs paramètres de solubilité :

$$\text{- Force d'interaction cohésive : } \sigma_{AA} = 0,25\delta_A^2 \quad \text{et} \quad \sigma_{BB} = 0,25\delta_B^2 \quad (\text{en MPa}) \quad (8)$$

$$\text{- Force d'interaction adhésive : } \sigma_{AB} = 0,25\varphi^{AB} \delta_A \delta_B \quad (\text{en MPa}) \quad (9)$$

$$\text{où } \varphi^{AB} = 2 \left[\frac{x_d^A x_d^B}{x_d^A g_1 + x_d^B g_2} + \frac{x_p^A x_p^B}{x_p^A g_1 + x_p^B g_2} \right] \quad \text{est le paramètre d'interaction}$$

$$\text{avec } x_d = \left(\frac{\delta_d}{\delta_t} \right)^2, \quad x_p = \left(1 - \frac{\delta_d}{\delta_t} \right), \quad g_1 = \frac{\delta_A^2 V_{mA}}{\delta_B^2 V_{mB}} \quad \text{et} \quad g_2 = \frac{1}{g_1}$$

V_{mA} et V_{mB} représentent les volumes molaires de A et B.

Ainsi, à partir de forces d'interactions adhésives et cohésives, on peut prédire que :

- si $\sigma_{AB} < \sigma_{BB} < \sigma_{AA}$, les deux produits n'interagissent pas,
- si $\sigma_{BB} < \sigma_{AB} < \sigma_{AA}$, les particules de B entourent celles de A puisque A est le plus cohésif,
- si $\sigma_{AA} < \sigma_{AB} < \sigma_{BB}$, les particules de A entourent celles de B puisque B est le plus cohésif.

A partir des paramètres de solubilité des solides, nous pouvons prédire l'intensité des forces d'interaction cohésive et adhésive entre les solides. Ces forces conditionnent la morphologie de l'agglomérat et l'organisation des espèces solides au sein du produit final.

Habituellement la détermination des paramètres de solubilité ou de la densité d'énergie cohésive est réalisée soit par des méthodes expérimentales soit par des méthodes semi-empiriques de contribution de groupes [7]. Cependant, dans le cas du solide, l'obtention expérimentale des paramètres de solubilité nécessite un protocole expérimental lourd. De plus, les valeurs obtenues pour le même solide sont différentes selon les techniques utilisées. Par ailleurs, l'utilisation des méthodes de contribution de groupe est incertaine et limitée notamment par l'absence de certains groupements chimiques, tels que le sodium ou le potassium, rendant impossible le calcul des paramètres de solubilité de certains solides. De plus, pour les macromolécules, elles ne décrivent qu'un monomère sans traduire la cohésion de l'ensemble de ces composés [7].

La modélisation moléculaire est une nouvelle approche récemment employée dans le cas des systèmes modèles (liquides simples et oligomères) pour déterminer les paramètres de solubilité [9]. Nous l'avons utilisée comme un outil d'étude des interactions intra- et intermoléculaires déterminant les propriétés cohésives des solides à partir de simulations par dynamique moléculaire.

Ainsi notre objectif est l'étude de faisabilité de la simulation moléculaire pour la prédiction des propriétés cohésives des poudres, aussi proches que possibles des systèmes réels.

2. DETERMINATION DES ENERGIES DE SURFACE ET DES PARAMETRES DE SOLUBILITE

2.1. Matériels

La détermination des énergies de surface et celle des paramètres de solubilité ont été réalisées sur des produits souvent utilisés dans le domaine pharmaceutique : la cellulose microcristalline MCC (Avicel PH101) considérée comme substrat et divers liants ; hydroxypropylméthylcellulose HPMC, polyvinylpyrrolidone PVP et carboxyméthylcellulose de sodium CMC-Na. Les propriétés physiques de ces poudres sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Propriétés physiques de poudres employées

Produits	d_{50} (μm)	Masse volumique réelle (kg/m^3)	Masse molaire (g/mol)
MCC	60	1540	50000
PVP	93	1170	25000
HPMC	78	1260	65000
CMC-Na	80	1070	90000

2.2. Détermination des énergies de surface

A l'aide d'un goniomètre (Digidrop GBX-instrument), nous avons déterminé les énergies de surface de nos produits par la méthode indirecte de la goutte posée ou goutte à l'équilibre. Le principe de cette technique consiste à transformer initialement la poudre en pastilles par compression à l'aide d'une presse hydraulique. La compression est effectuée à $1,7 \times 10^8$ Pa pendant 2 minutes. Puis, une goutte de solution est déposée sur la surface de la pastille à l'aide d'une seringue et l'angle est déterminé géométriquement à l'équilibre.

La détermination des composantes dispersives des solides est faite en utilisant le diiodométhane comme solvant apolaire. Pour les composantes polaires, notre choix s'est porté sur l'eau distillée pour les liants (PVP, HPMC, CMC-Na) et sur le formamide pour la MCC. Ce dernier solvant a été préféré à cause du phénomène de gonflement de la MCC au contact de l'eau. Issues de la littérature, les composantes de l'énergie de surface des liquides tests sont regroupées dans Tableau 2.

Les valeurs de l'angle de contact mesuré pour les différents couples solide/solvant sont rassemblées dans le tableau 2. A partir de ces données, nous avons déterminé les composantes polaire et dispersive de l'énergie de différents solides par la méthode de Wu [1]. Les valeurs moyennes ainsi obtenues sont donnée également dans le Tableau 3. Ce tableau montre que le HPMC possède une valeur d'énergie de surface et une polarité plus proche de celles de substrat MCC.

Tableau 2 Composantes de l'énergie de surface des liquides tests sur la MCC d'après Zajic & Buckton [10]

γ (mN/m)	Diiodométhane	Eau	Formamide
γ_L^d	50,4	21,8	39
γ_L^p	0	50,8	19
γ_L	50,4	72,6	58

Tableau 3 Propriétés énergétiques de surface des poudres

Produits	θ (°)			γ (mN/m)		
	Diiodométhane	Eau	Formamide	γ_s^d	γ_s^p	γ_s
MCC	34,0 ± 1,1	-	29,0 ± 2,9	42,4	10,7	53,1
PVP	22,5 ± 2,3	33,5 ± 1,8	-	46,7	30,8	77,5
HPMC	43,2 ± 0,9	66,4 ± 2,5	-	38,4	13,5	51,9
CMC-Na	25,6 ± 1,4	36,9 ± 2,2	-	45,7	27,0	72,7

2.3. Méthode de détermination des paramètres de solubilité

Pour déterminer les paramètres de solubilité ou de cohésion de nos produits, nous avons utilisé la simulation par dynamique moléculaire. La démarche globale de la simulation moléculaire consiste à utiliser des techniques de minimisation et de dynamique moléculaire pour échantillonner les états d'un système, auquel on associe un modèle d'interaction énergétique de type champ de forces de mécanique moléculaire décrivant explicitement les forces intra et intermoléculaires. La procédure détaillée de la simulation moléculaire est présentée dans des travaux antérieurs [2, 6, 9].

Afin de quantifier les interactions existant dans les structures chimiques de nos polymères, autrement dit le paramètre de solubilité, nous avons appliqué une correspondance aussi proche que possible entre l'expérience et la simulation en termes de structure et de masse molaire. Le nombre de monomère constituant la chaîne de polymère a été fixé à la valeur à partir de laquelle les résultats de la simulation ne varient plus. Nos simulations comprennent entre 1000 et 2500 atomes placés dans des boîtes soumises à des conditions périodiques et respectant la densité expérimentale. Les durées totales de simulation de l'ordre de 3 ns (de 3 à 7 jours de temps processeur sur un PIV 3,2 GHz) représentent 300 000 états du système. Toutes nos simulations ont été effectuées à volume et à température imposés (NVT) et nous avons utilisé le logiciel Matériels Studio où le code de dynamique employé pour toutes ces simulations est DISCOVER (version 3.0), fourni par Accelrys Inc.

Dans le Tableau 4 sont reportées les valeurs moyennes de paramètre de solubilité et ses composantes dispersives et polaires obtenues par nos simulations pour tous les solides en condition NVT à température ambiante (25°C) et aux masses volumiques expérimentales. Dans ce tableau, nous donnons aussi les valeurs des paramètres de solubilité déduites des quelques travaux bibliographiques déterminées soit par la méthode de contribution de groupes, soit par les méthodes expérimentales (méthode de Hansen (activité) et chromatographie gazeuse inverse CIG). Concernant le carboxyméthylcellulose de sodium (CMC-Na), à notre connaissance elle n'a pas fait l'objet d'étude expérimentale publiée. De plus, la méthode de contribution de groupes n'est pas applicable à ce composé à cause de l'absence des données concernant l'atome de sodium (Na).

Tableau 4 Les paramètres de solubilité et ses composantes pour différents solides étudiés (avec $\delta_t^2 = \delta_p^2 + \delta_d^2$)

Solides	Simulation			Contribution de groupes δ_t (MPa ^{0,5})	Expériences δ_t (MPa ^{0,5})
	δ_d (MPa ^{0,5})	δ_p (MPa ^{0,5})	δ_t (MPa ^{0,5})		
MCC	23,44	15,71	28,22	30,19 [12]	26,1 [7]-39,3 [13]
PVP	16,10	11,04	19,53	21,2 [11]	-
HPMC	14,91	7,87	16,86	16,6-22,6 [7]	21-26 [7]
CMC-Na	12,51	7,69	15,10	-	-

Le Tableau 4 indique l'existence des écarts entre les valeurs obtenues par la dynamique moléculaire et celles tirées de la bibliographie. Cependant les valeurs théoriques se trouvent bien dans la plage de variation des données empiriques ou semi empiriques publiées. Les écarts entre les résultats expérimentaux obtenus par deux techniques expérimentales (pour HPMC et MCC) peuvent dépasser ± 30%. Toutefois, nous sommes conscients que les résultats de simulation peuvent être influencés par certains paramètres liés à l'insuffisance de l'échantillonnage des états du système et au

choix du modèle d'interactions énergétiques. Cependant, notre approche reste plus représentative de l'état et de la structure réelle des composés que la méthode de contribution de groupes. Dans le cas de polymères, cette dernière ne considère que les contributions au sein d'un seul monomère et son champ d'application n'est pas universel pour tous les produits.

3. RESULTATS ET DISCUSSION

Les paramètres thermodynamiques d'interaction du couple liant/MCC obtenus par les deux approches, paramètre de solubilité et énergie de surface, sont regroupés dans le Tableau 5. En se basant sur les valeurs de force d'interaction cohésive et du travail de cohésion, on peut tirer de ce tableau que le PVP est le plus cohésif comparé aux autres liants. De plus, si on prend en considération les forces d'interactions adhésive et le travail d'adhésion entre la MCC et différents liants, on peut constater que :

- pour les couples PVP/MCC et CMC-Na/MCC, la force d'interaction adhésive entre le liant et le substrat est plus faible que celle d'interaction cohésive du liant. De plus, le travail d'adhésion de ces liants est plus grand que celui de cohésion du substrat. Cela montre que le PVP et le CMC-Na n'interagissent pas avec le substrat à cause de leur grande cohésion. Dans ce cas, selon Rowe [3, 4], seules les zones isolées de substrat qui seront recouvertes de liant.
- concernant le couple HPMC/MCC, la faible cohésion des particules de HPMC par rapport à la force d'adhésion entre le HPMC et la MCC qui est largement inférieure à celle de cohésion du substrat, nous permettent de conclure que le HPMC entoure les particules de MCC. De plus les valeurs du travail d'adhésion et de cohésion confirment cette tendance.

Par ailleurs, la valeur du paramètre d'interaction montre la forte interaction du couple HPMC/MCC comparée aux interactions des autres couples, et ce quelques soient les modèles employés. L'ensemble de ces résultats montre que les deux approches fournissent des tendances identiques en ce qui concerne les intensités et les modes d'interactions liant/substrat.

Tableau 5 Paramètres thermodynamiques d'interaction entre la MCC et différents liants : modèle des paramètres de solubilité et modèle des énergies de surface

	Paramètres	MCC	PVP	HPMC	CMC-Na
Modèle des paramètres de solubilité	φ_{AB}	-	0,64	0,70	0,50
	$\sigma_{AA \text{ ou } BB} \text{ (MPa)}$	199,1	95,3	71,1	56,9
	$\sigma_{AB} \text{ (MPa)}$	-	88,8	83,0	54,4
Modèle des énergies de surface	φ_{AB}	-	0,83	0,99	0,77
	$W_{AA \text{ ou } BB} \text{ (mN/m)}$	106,2	155,0	103,8	145,4
	$W_{AB} \text{ (mN/m)}$	-	120,6	104,5	118,6

L'intensité et le mode d'interaction entre le liant et le substrat sont souvent caractérisés par des mesures des résistances des granulés secs. Nous avons déterminé expérimentalement les résistances à l'attrition des granules de MCC avec les différents liants (PVP, HPMC et CMC-Na). Notons que, ces granules ont été obtenus par granulation humide dans un granulateur à fort taux de cisaillement [6].

Il s'agit ici d'établir d'une manière qualitative le lien entre les propriétés des granulés formés et les tendances tirées à partir des approches thermodynamiques de prédiction des interactions des couples liant/substrat. Pour cela, nous avons comparé les propriétés mécaniques des agglomérats de MCC obtenus en utilisant les différents types de liants (HPMC, CMC-Na, PVP).

La friabilité des granulés a été caractérisée en plaçant 10 g de granules secs homogènes en taille entre 450 et 630 μm dans une chambre cylindrique de broyage (1,2 litres) remplie à 20 % de son volume par des boulets en céramique de 12 mm de taille moyenne. La jarre est ensuite fermée et placée horizontalement sur les rouleaux du broyeur qui sont mis en rotation à 72 tr/min pendant 40 minutes. A la fin de l'opération, les particules solides sont tamisées sur un tamis de maille de 450 μm .

La masse de solide passée à travers le tamis (tamisat) est pesée afin de déterminer l'indice de friabilité $[(\text{masse de tamisat}) / (\text{masse totale}) \times 100]$.

Les résultats obtenus par ce test ont montré que, pour la même quantité de liant employé, les granulés formés en utilisant le HPMC sont moins friables que le produit obtenu avec les autres liants [6]. L'augmentation du pourcentage de HPMC dans la formulation conduit à des granulés plus résistants. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'augmentation de HPMC conduit, d'une part, à la formation d'un film continu de polymère à la surface (à mettre en parallèle avec l'adhésion prédite forte de HPMC sur le substrat) et d'autre part, à l'accroissement de la quantité de polymère au joint grain. Ces résultats expérimentaux confirment les prédictions des approches thermodynamiques basées sur les paramètres de solubilités et les énergies de surface.

4. CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons présenté les méthodes de caractérisation employées pour déterminer les énergies de surface et les paramètres de solubilité. L'une des originalités de ce travail est l'utilisation de la simulation moléculaire par dynamique moléculaire pour déterminer les paramètres de solubilité. Notons que cette technique est universelle et applicable pour tous les produits quelques soient les groupements chimiques qui les constituent. Cette propriété particularise et montre la supériorité de cette technique par rapport aux autres méthodes classiques.

A partir des mesures des propriétés thermodynamiques, nous avons pu calculer différents paramètres caractérisant les interactions liant/substrat. L'ensemble de ces résultats a permis d'effectuer une première classification des liants suivant les critères d'adhésion interfaciale.

La comparaison entre l'approche prédictive de paramètre de solubilité basée sur la simulation moléculaire et celle des énergies de surface, a montré que les deux approches fournissent des informations qualitatives identiques concernant les intensités et les modes des interactions entre les solides. Parmi les liants étudiés, le HPMC est considéré comme le meilleur liant à employer pour la granulation des particules de cellulose microcristalline.

Les approches thermodynamiques de caractérisation des interactions substrat/liant, basés sur les paramètres de solubilité et les énergies de surface, se sont révélées en accord avec le choix du liant le plus approprié pour la granulation des particules de cellulose microcristalline.

5. REFERENCE

- [1] Wu, S., Polar and non-polar interaction in adhesion. *J. Adhesion*, 5, 39-55, (1973).
- [2] Benali, M., Hemati, M., Gerbaud, V. Modélisation thermodynamique de l'aptitude à s'agglomérer des produits pulvérulents. *Récent Progrès en Génie des Procédés*, Numéro 92-2005, M-5. ISBN 2-910239-66-7, Ed. Lavoisier, Paris, France, (2005).
- [3] Rowe, RC. Binder-substrate interactions in tablets: A theoretical approach based on solubility parameters. *Acta Pharm., Technol.* 3, 34, 144-146, (1988).
- [4] Rowe, RC. Binder-substrate interactions in tablets: A theoretical approach based on surface free energy. *Int. J. Pharm.*, 3, 34, 144-146, (1988).
- [5] Fowkes, F.M., Physical-chemical aspect of polymer surfaces, Vol.2. Mittal, K.L Ed., Plenum, New York, (1983).
- [6] Benali M., Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation: Etude expérimentale dans un mélangeur granulateur à fort taux de cisaillement- Approches thermodynamiques par simulation moléculaire, thèse de doctorat, INPT, Toulouse, France (2006).
- [7] Barton, Allan F.M., handbook of solubility parameters and other cohesion parameters, 2nd ed. Allan F.M. Barton, CRC Press, Florida, ISBN 0-8493-0176-9 (1991).
- [8] Hildebrand, D. J., Scott, R., Solubility of non-electrolytes. 3rd ed. Reinhold. New-York, (1949).
- [9] Goudeau Sylvain, Contribution à l'étude des propriétés cohésives et de surface des polymères amorphes : confrontation entre expérience et simulation atomistique, Ecole doctorale des Matériaux de Lyon, Lyon, France (2001).
- [10] Zajic L., Buckton G. The use of surface energy values to predict optimum binder selection for granulation. *Int. J. Phar.*, 59, 155-164, (1990).
- [11] Rowe R.C., Interaction of lubricants with microcrystalline cellulose and anhydrous lactose- a solubility approach, *Inter. J. Phar.*, 41, 223-226 (1988).
- [12] Roberts R.J., Rowe R.C., The solubility parameter and fractional polarity of microcrystalline cellulose as determined by mechanical measurement, *Inter. J. Phar.*, 99, 157-164, (1993).
- [13] Rowe, RC. Adhesion of film coating to tablet surfaces- a theoretical approach based on solubility parameters, *Inter. J. Phar.*, 41, 219-222, (1988).