

Master Sciences et Techniques : CMBA

Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Titre

**Etude comparative entre l'analyse
granulométrique par Laser et l'analyse
granulométrique par tamisage**

Présenté par:

Nachit Mohammed

Encadré par:

- A.OULMEKKI
- M. EI GUEZZAR

Soutenu Le 19 Juin 2013 devant le jury composé de:

- **Mr. A. OULMEKKI**
- **Mr. N. IDRISSE KANDRI**
- **Mme. S. SABIR**
- **Mr. M. EI GUEZZAR**

Tables des matières

❖ Avant propos	
• Présentation du laboratoire pharmaceutique Cooper pharma	
❖ Introduction générale	1
I. Revue bibliographique	2
1. Pravastatine Sodique.....	2
2. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser.....	4
3. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique.....	14
II. Matériel et Méthodes	
A. Matériel :	18
1. Analyse granulométrique par tamisage.....	18
2. Analyse granulométrique par laser	18
3. Les analyses effectuées sur la MP (Pravastatine Sodique) :.....	18
a) Caractères :	18
✓ Aspect	
✓ Solubilité	
b) Identification :.....	18
✓ Pouvoir rotatoire spécifique (selon PH EUR 2.2.7)	
✓ IR (selon PH EUR 2.2.24)	
✓ Sodium (selon PH EUR 2.1.3)	
c) Essais :.....	18
✓ Aspect de la solution (selon PH EUR 2.2.1, 2.2.2 Procédé II)	
✓ PH (selon PH EUR 2.2.3)	
✓ Pouvoir rotatoire spécifique (selon PH EUR 2.2.7)	
✓ Substances apparentées par HPLC (selon PH EUR 2.2.29)	
✓ Métaux lourds (selon PH EUR 2.4.8)	
✓ Teneur en eau (selon PH EUR 2.5.12)	
d) Dosage par HPLC (selon PH EUR 2.2.29)	23
e) Essais Additionnels :	24
✓ Solvants résiduels (selon PH EUR 2.2.28)	
✓ Taille des particules (selon PH EUR 2.9.31)	
✓ Densité apparente (selon PH EUR 2.9.34)	
4. Les analyses du produit intermédiaire en cours de la fabrication (contrôle in process) :	

a) Tassement	26
b) Ecoulement	28
B. Méthodes :	30
a) Granulométrie par tamisage	30
b) Granulométrie par laser (Voie sèche)	31
c) Méthode statistique :	41
✓ Test Khi 2	41
III. Résultats et discussions :	44
A. Résultats	44
1. Résultats des analyses effectuées sur la matière première.....	44
2. Résultats d'analyse par tamisage.....	45
3. Résultats d'analyse par granulométrie laser.....	47
✓ Les moyennes des résultats	49
✓ Les ECARTYPES	50
✓ Résultats de test Khi 2	50
B. Discussion	51
1. Discussion des résultats effectués par 'Granulométrie par tamisage'	51
2. Discussion des résultats effectués par 'Granulométrie par laser'.....	51
❖ Conclusion générale	52
❖ Référence	53
❖ WEBOGRAPHIE	56
❖ Les Annexe	

Avant propos

Présentation du laboratoire Pharmaceutique de Cooper Pharma



La santé avant tout

1. Historique de Cooper Pharma :

Cooper Pharma, au départ filiale de Cooper Melun France, a été créée en 1933 sous le nom de Cooper Maroc avec pour vocation initiale la distribution au Maroc de médicaments importés de différents laboratoires internationaux. Par la suite, ces partenaires ont demandé à Cooper Pharma de fabriquer des spécialités pharmaceutiques pour leur compte.

Dès les années 1960, Cooper Pharma est devenu fabricant et distributeur de médicaments et a acquis une expertise dans la production pharmaceutique aux côtés des leaders mondiaux du secteur.

En 1980, il y a eu création d'une nouvelle unité de fabrication à Tit Mellil.

Dès le début des années 1990, le savoir faire et les capacités de production de Cooper Pharma lui ont permis de démarrer les exportations vers les pays voisins, à savoir l'Algérie et la Libye.

En 1999 ils ont obtenus la certification ISO 9002 du site de production et Une activité qui s'étendra, dès les années 2000, à l'Europe et à l'Afrique de l'ouest.

En 2003 : « Lancement de nouvelles spécialités, Production et Commercialisation des spécialités Pharmaceutiques selon les BPF Européennes ».Et en 2010 : Cooper Maroc devient Cooper Pharma.

2. Les activités de Cooper Pharma :

L'activité de Cooper Pharma est assez unique puisque l'entité a intégré, très tôt dans son histoire, plusieurs volets, à savoir l'industrie et la répartition et le service.

a) Activité Industrielle :

Aujourd'hui l'activité industrielle représente la plus part la plus importante du chiffre d'affaires de Cooper Pharma et se décline en 6 pôles :

- Produits sous-licence
- Gamme Génériques
- OTC : Over the Counter
- Produits hospitaliers
- Santé publique
- Export

b) Activité Répartition :

Cooper Pharma est le 1er groupe grossiste répartiteur au Maroc renforcé par ces sept filiales de répartition disséminées à travers le territoire du royaume. On trouve :

- La répartition grossiste.
- Filial répartition.

c) Le service :

Cooper pharma développe un pôle participations, industrie et services dans des secteurs tels que les biotechniques, l'informatique et les médias. Il s'agit de participations et non pas de filiales.

3. Présentation des services de l'usine :

Le site industriel à Tit Mellil s'étend sur une surface de 20000 m² dont 12500 m² couverts extensibles avec une maîtrise totale du traitement de l'air et de l'eau en conformité avec les BPF européennes, 1500 m² pour le département qualité 3000 m² pour la production et 5000 m² pour les magasins.

- Secteur I :
 - ✓ Forme solide : poudre, comprimés simples et pelliculés et gélules.Forme pâteux : pommades, crème et suppositoires.
- Secteur II :
 - ✓ Forme liquide : solution, sirops, suspensions et ampoules buvables.
 - ✓ Forme injectables : ampoule une pointe, solutions phases aqueuses et huileuses.
- Laboratoire de contrôle :
 - ✓ Laboratoire physico-chimique

✓ Laboratoire de microbiologie

« J'ai effectué mon présent projet au sien du laboratoire PC-MP »

4. La certification :

Pour Cooper Pharma, les certifications font partie intégrante de la vision stratégique de l'entreprise. Ainsi Cooper Pharma a obtenu :

- La certification BPF par le Ministère marocain de la Santé, certificat renouvelé régulièrement
- La certification ISO 9002 pour le Système d'Assurance Qualité de l'usine de Tit Mellil obtenue en 1999 ;
- Le prix de la Qualité décerné par le Ministère du Commerce et de l'Industrie en 2000 ;
- La certification ISO 9001 version 2000 pour le Système de Management de la Qualité, en 2003, renouvelée en 2006.
- Cooper Pharma a également été certifié par l'AFSSAPS, l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé en 2008.

Actuellement, Cooper Pharma se prépare à la certification américaine par la Food and Drug Administration - US FDA - ainsi qu'à l'obtention de la certification OMS, Organisation Mondiale de la Santé.

Toutes ces certifications sont pour Cooper Pharma, la reconnaissance de la conformité aux normes internationales les plus drastiques. De plus, elles représentent une opportunité pour servir les marchés les plus régulés du monde.

Introduction générale

Les comprimés sont une forme galénique très populaire parmi les préparations solides. La raison de cette domination s'explique par les avantages proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades. En effet leur production nécessite peu d'étapes de préparation et s'effectue à des cadences élevées d'où un prix de revient moindre.

Ils présentent aussi d'autres avantages qui sont les suivants :

- Un dosage précis par unité de prise.
- Un emploi facile en raison de leur volume réduit et de leur solidité suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport.
- La saveur souvent désagréable des principes actifs, moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être masquée par enrobage.
- C'est une forme très intéressante pour les principes actifs peu solubles.
- C'est un milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation. (J.T. Carstensen, 1998).

Si les avantages d'une telle forme sont multiples, sa mise au point est plus problématique et demande une connaissance approfondie des propriétés physiques et mécaniques des matières premières.

Le succès du développement et de la conception de la compression directe est principalement déterminé par le choix d'excipients appropriés.

D'ailleurs, la comprimabilité aussi bien que la fonctionnalité des excipients peuvent dériver de leurs propriétés moléculaires (masse moléculaire, propriétés thermodynamiques, structure cristallographique...) ou des propriétés des particules (taille des particules, forme des particules, surface spécifique...).

Le développement d'un médicament est un procédé long, Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testés sur son identité, les fabricants de médicament sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects physico-chimiques critiques de leurs opérations.

Pour cette raison, le contrôle in process est important, notamment le contrôle des caractères physiques par Granulométrie laser ou par tamisage, qui ont une influence sur la maîtrise du procédé de fabrication des formes solides et sur la cinétique de dissolution des comprimés.

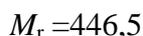
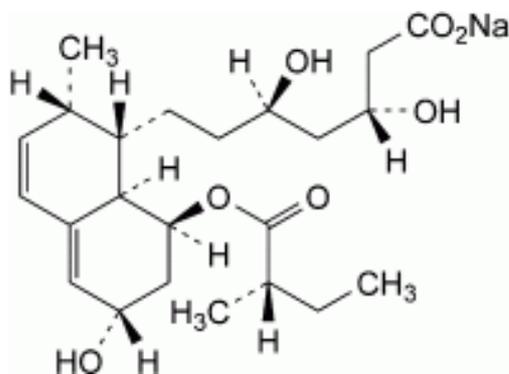
Dans cette optique, nous nous sommes intéressés par l'étude granulométrique par Tamisage et par Granulométrie laser d'un mélange d'un produit en cours de la fabrication. Une étude comparative entre ces 2 méthodes était effectuée sur le mélange de produit X en cours de fabrication.

Les résultats de cette comparaison ont été validés statistiquement en se basant sur le Test Khi-2, ce dernier a démontré qu'il y a une différence significative entre les 2 méthodes utilisées pour le contrôle in process du produit X.

En deuxième partie notre travail était élargie par la réalisation des analyses physico-chimiques sur le principe actif « Pravastatine Sodique » (Identification, Caractères, Dosage...).

I. Revue bibliographique :

❖ PRAVASTATINE SODIQUE



(3R, 5R) -3,5- Dihydroxy -7- [(1S,2S,6S,8S,8aR) -6- hydroxy -2- méthyl -8- [[(2S)-2-méthylbutanoyl]oxy] -1,2,6,7,8,8a- hexahydronaphtalén -1-yl] heptanoate de sodium.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre). (Ph Eur 7.7)

DÉFINITION :

La **Pravastatine** est un principe actif de la famille des statines ayant une action hypocholestérolémiant par inhibition de la HMG-Co A réductase. (Ph Eur 7.7)

Pravastatine: pharmacocinétique, mécanisme et mode d'action :

La **Pravastatine** produit son effet hypolipidémiant de deux façons. D'un côté, elle inhibe spécifiquement l'HMG-CoA réductase et bloque la synthèse du cholestérol dans une première étape précoce limitant de sa synthèse; dans ce cas, les effets hypocholestérolémiants de la Pravastatine sont dus à la diminution des réserves cellulaires de cholestérol, provoquant une augmentation compensatoire du nombre de récepteurs de surface pour les LDL et un plus grand catabolisme et la clairance de celles-ci dans la circulation, processus médié par des récepteurs. En outre, la Pravastatine inhibe la production des LDL en inhibant la synthèse hépatique de VLDL, le précurseur des LDL.

Dans les études de pharmacologie clinique chez l'homme, la Pravastatine est rapidement absorbée, ce qui donne des pics plasmatiques des composés dérivés en environ une à une heure et demie après l'administration. L'absorption orale moyenne de la Pravastatine est de 34% et sa biodisponibilité absolue est de 17%. Bien que la présence de nourriture diminue la biodisponibilité systémique du médicament, l'effet hypolipémiant est similaire lorsqu'il est pris avec les repas ou bien une heure avant eux.

La Pravastatine est soumise à une intense extraction de premier passage dans le foie, qui est le principal site d'action et le principal site de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-cholestérol. Environ 50% de la drogue circule liée aux protéines plasmatiques. Après une dose unique, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de la Pravastatine et de ses métabolites chez l'homme est de 77 heures.

✓ **Dosage.**

Une dose quotidienne unique de Pravastatine de 10 mg à 40mg, réduit le cholestérol total jusqu'à 25%, le LDL-cholestérol jusqu'à 34% et les triglycérides jusqu'à 24%, tandis que le niveau de HDL est porté à 12%. (Ph Eur 7.7)

✓ **Pravastatine: effets secondaires, indésirables et collatéraux.**

Les effets secondaires de la Pravastatine sont généralement légers et transitoires. Les effets indésirables observés sont des nausées et des vomissements (2,9%), flatulence (2,7%), constipation (2,4%), la diarrhée (2%), douleurs abdominales (2%), les brûlures d'estomac (2%), la fatigue (1,9%), céphalées (1,7%), douleurs musculo-squelettiques localisées (1,4%), éruption cutanée (1,3%) et des myalgies (0,6%). (Ph Eur 7.7)

✓ **Précautions et avertissements.**

Avant de débiter un traitement par la Pravastatine sodique il faudra confirmer l'existence de niveaux élevés de LDL-cholestérol, car il faut rejeter l'existence d'hypercholestérolémie secondaire à l'obésité, le diabète sucré mal contrôlé, l'hypothyroïdie, syndrome néphrotique et la maladie obstructive des voies biliaires. La Pravastatine, comme d'autres agents hypolipémiants, peut causer des anomalies dans la fonction, comme en témoigne l'augmentation des transaminases sériques. Si l'on prescrit de façon concomitante les résines séquestrant des acides biliaires, il faudra le prendre 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de celles-ci. (Ph Eur 7.7)

✓ **Les interactions.**

La Pravastatine sodique ne modifie pas la pharmacocinétique des autres médicaments hypolipémiants tels que l'acide nicotinique, le Probucol et le Gemfibrozil. La Pravastatine sodique ne modifie pas la clairance de l'antipyrine par le système du cytochrome P450, donc il ne devrait pas interférer avec le métabolisme d'autres médicaments qui utilisent les mêmes canaux (par exemple, la Phénytoïne, la Quinidine, Théophylline). La Pravastatine sodique n'interfère pas avec les effets anticoagulants de l'aspirine et de la Warfarine. Ni n'interagit avec la cyclosporine. (Ph Eur 7.7)

✓ **Les contre-indications.**

La Pravastatine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents connus de réactions indésirables à la substance active ou à d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ne doit pas être administré aux patients présentant une maladie hépatique active, qui souffrent d'alcoolisme chronique ou qui ont des valeurs élevées d'enzymes hépatiques sans cause connue. Ne doit pas être administré pendant la grossesse ou ni lorsque celle-ci est suspectée; il ne faut pas non plus l'administrer pendant l'allaitement, ni chez les patients de moins de 18 ans car on n'a pas encore testé la tolérance à la Pravastatine dans ces circonstances.

En administrant Pravastatine, il n'est pas recommandé d'ingérer les médicaments suivants, qui sont potentiellement nuisibles pour la santé: alcool, marijuana, caféine ou nicotine. (Ph Eur 7.7)

❖ ANALYSE DE LA TAILLE DES PARTICULES PAR DIFFRACTION DE LA LUMIERE LASER (Ph Eur 7.7)

➤ INTRODUCTION :

La technique de diffraction de la lumière laser utilisée pour la détermination de la distribution de la taille des particules repose sur l'analyse du profil de diffraction obtenu lorsque des particules sont exposées à un faisceau de lumière monochromatique. Les premiers instruments de diffractométrie laser utilisaient exclusivement la diffusion lumineuse sous des angles faibles. La technique a toutefois été étendue depuis. Elle couvre aujourd'hui la diffusion lumineuse sur une plage angulaire plus large et met en application la théorie de Mie, en plus de l'approximation de Fraunhofer et de la diffraction anormale.

La diffractométrie laser ne permet pas de distinguer la diffusion due à des particules élémentaires de la diffusion due à des amas de particules primaires (agglomérats ou agrégats). Comme la plupart des échantillons particuliers contiennent des agglomérats ou agrégats et que l'analyse vise généralement la distribution de taille des particules primaires, il est courant de procéder avant la mesure à la dispersion des amas pour obtenir des particules primaires.

Dans le cas des particules non sphériques, la distribution granulométrique obtenue est celle de sphères équivalentes, car le modèle optique associé à la technique suppose la sphéricité des particules. La distribution granulométrique résultante peut différer de celle obtenue par des méthodes reposant sur des principes physiques différents (sédimentation, tamisage, ...).

Le présent chapitre constitue un guide pour l'analyse de la distribution granulométrique des particules dans différents systèmes dispersés (poudres, pulvérisations, aérosols, suspensions, émulsions, bulles de gaz dans un liquide, par exemple), par analyse de leur diffusion lumineuse sous différents angles. Il n'a pas pour objet de définir des exigences spécifiques s'appliquant à la granulométrie de produits spécifiques.

➤ PRINCIPE :

Un échantillon représentatif, dispersé à concentration adéquate dans un liquide ou un gaz approprié, traverse un faisceau de lumière monochromatique, généralement produit par une source laser. La lumière diffusée sous différents angles par les particules est mesurée au moyen d'un multidétecteur et les données numériques représentant le profil de diffusion sont enregistrées pour analyse. Ces données de diffusion sont alors transformées, au moyen d'un modèle optique et d'un algorithme mathématique appropriés, pour obtenir une partition du volume total en un nombre discret de classes de taille, c'est-à-dire une distribution granulométrique en volume.

➤ INSTRUMENT :

L'instrument est installé dans un environnement où il n'est pas affecté par des bruits électriques, des vibrations mécaniques, des fluctuations de température, l'humidité ou une lumière vive directe.

La figure (1) représente un exemple de dispositif instrumental de diffractométrie laser. D'autres équipements peuvent être utilisés.

1. Détecteur d'obturation
2. Faisceau diffusé
3. Faisceau direct
4. Lentille de Fourier
5. Lumière diffusée non captée par la lentille (4)
6. Particules
7. Source laser
8. Optique de traitement du faisceau
9. Distance de travail de la lentille (4)
10. Multidécteur
11. Distance focale de la lentille (4)

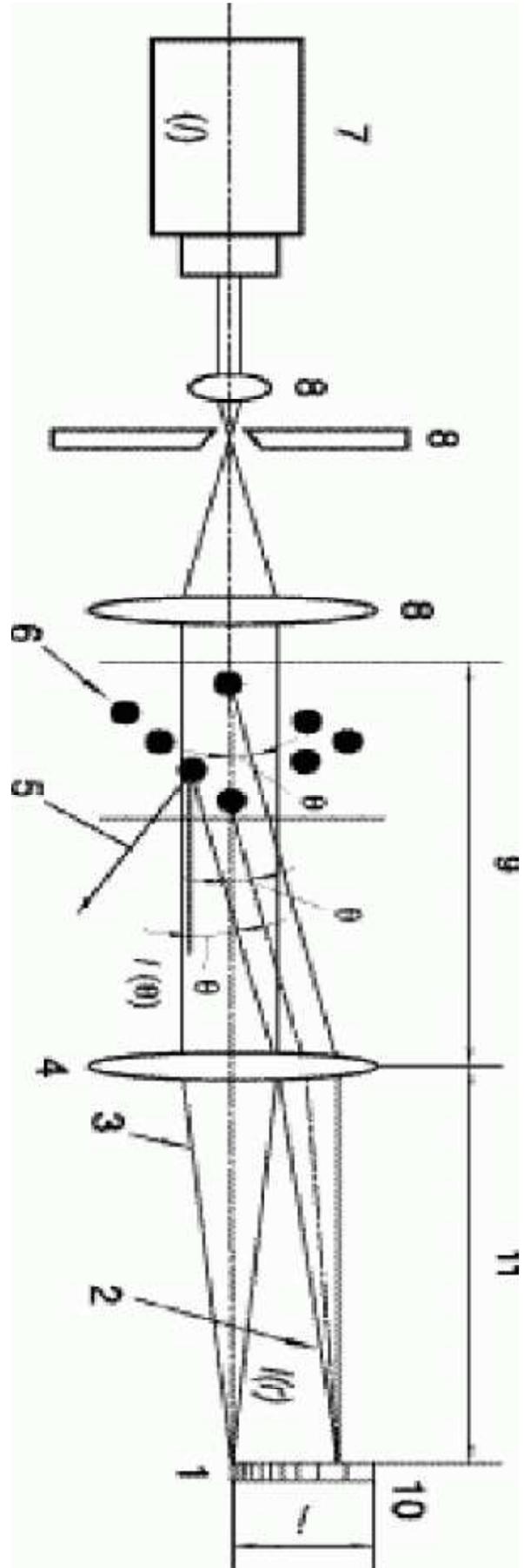


Figure (1). – *Exemple de dispositif Instrumental de diffractométrie laser* (Ph Eur 7.7)

L'instrument comprend une source lumineuse laser, des composants optiques de traitement du faisceau, une fenêtre (ou cellule) de mesure, une lentille de Fourier et un multidétecteur permettant la mesure du profil de diffraction. Un système de traitement des données est également nécessaire pour la conversion, par déconvolution, des données de diffusion en distribution granulométrique en volume, ainsi que pour les opérations associées d'analyse des données et de présentation des résultats.

Il existe 2 approches possibles pour le passage des particules dans le faisceau laser. Dans la géométrie classique, les particules rencontrent le faisceau parallèle avant la lentille collectrice, dans sa distance de travail. Dans la géométrie dite d'optique de Fourier inversée, l'exposition s'effectue après la lentille collectrice, donc dans un faisceau convergent.

L'avantage de la géométrie classique est de laisser à l'échantillon une longueur de chemin optique raisonnable dans la distance de travail de la lentille. Le second dispositif n'autorise qu'une longueur de chemin optique réduite, mais permet la mesure de la lumière diffusée sous de plus grands angles, ce qui est utile pour les particules de taille submicronique.

L'interaction du faisceau incident et de l'ensemble des particules dispersées produit un profil de diffusion où les intensités lumineuses varient selon l'angle considéré. La distribution angulaire totale d'intensité, à laquelle contribuent à la fois la lumière directe et la lumière diffusée, est ensuite focalisée sur un multidétecteur par une lentille ou une série de lentilles.

Ces lentilles produisent un profil de diffusion qui est, dans certaines limites, indépendant de la localisation des particules dans le faisceau lumineux. La distribution angulaire continue d'intensité peut donc être convertie sur une série d'éléments détecteurs en distribution spatiale discrète d'intensité.

L'une des hypothèses du calcul est que le profil de diffusion mesuré pour l'ensemble des particules est la somme des images générées individuellement par les particules dispersives présentes à des positions relatives aléatoires. Il est à noter que la lumière diffusée n'est collectée par la (les) lentille(s), et donc par le détecteur, que sur une plage angulaire limitée.

➤ DEVELOPPEMENT DE LA METHODE :

La mesure de la taille des particules par diffraction laser peut produire des données reproductibles, même à l'échelle submicronique, si l'instrument utilisé et l'échantillon examiné sont soigneusement contrôlés de façon à limiter la variabilité des conditions d'essai (milieu de dispersion, méthode de mise en dispersion de l'échantillon, par exemple).

La mesure de la taille des particules par diffraction laser a longtemps été réservée aux particules de taille comprise entre environ 0,1 μm et 3 mm. Aujourd'hui, grâce aux progrès réalisés dans la conception des lentilles et des équipements, certains instruments sont capables d'opérer en routine sur une plage plus étendue. Il incombe à l'utilisateur de démontrer, par le biais du rapport de validation, l'applicabilité de la méthode pour l'usage envisagé.

✓ **Echantillonnage :**

La technique d'échantillonnage mise en œuvre doit permettre d'obtenir un échantillon représentatif, de volume adapté aux mesures granulométriques. Des techniques de fractionnement de l'échantillon peuvent être appliquées (diviseur rotatif ou méthode du cône, par exemple).

✓ **Evaluation de la procédure de dispersion :**

Examinez l'échantillon à analyser, à l'œil nu ou au microscope, pour évaluer l'intervalle de distribution granulométrique et la forme des particules. La procédure de dispersion utilisée doit être adaptée à l'objectif de la mesure : selon le cas, il peut être préférable de fractionner autant que possible les amas en particules primaires ou, au contraire, de conserver autant que possible leur intégrité. En ce sens, les particules à considérer peuvent être des particules primaires ou bien des amas.

Lors du développement de la méthode, il est fortement recommandé de s'assurer qu'il ne se produit pas de comminution des particules et, inversement, que la dispersion des particules ou amas est satisfaisante. On peut généralement le vérifier en modifiant l'énergie de dispersion et en observant l'altération résultante de la distribution granulométrique. Celle-ci ne doit pas varier significativement si l'échantillon est convenablement dispersé et si les particules ne sont ni fragiles ni solubles. Il convient par ailleurs de confirmer l'applicabilité de la méthode (par exemple, par comparaison au microscope) après toute modification apportée au procédé de production (cristallisation, broyage, etc.).

Dans le cas des pulvérisations, aérosols et bulles de gaz dans un liquide, la mesure est à effectuer directement, à condition que la concentration soit adéquate, car l'échantillonnage et la dilution altèrent généralement la distribution granulométrique.

Dans d'autres cas (émulsions, pâtes, poudres, etc.), des échantillons représentatifs peuvent être dispersés dans des liquides appropriés. On a alors souvent recours à des agents de dispersion (mouillants, stabilisants) et/ou à des contraintes mécaniques (agitation, ultrasons) pour désagglomérer ou désagréger les amas et stabiliser la dispersion. Il est habituel, pour ces dispersions liquides, d'utiliser un système à recirculation comportant une cellule de mesure

optique, un bain de dispersion généralement équipé d'un agitateur et d'un générateur d'ultrasons, une pompe et des conduits. L'utilisation de cellules sous agitation, sans recirculation, est utile lorsque l'on ne dispose que de prises d'essai réduites ou que l'on a recours à des liquides de dispersion spéciaux.

Les poudres sèches peuvent également être converties en aérosols au moyen de disperseurs de poudres sèches appropriés, qui opèrent une désagglomération ou désagrégation sous l'effet de contraintes mécaniques. Ces disperseurs utilisent généralement l'énergie d'un gaz comprimé ou la pression différentielle par rapport au vide pour disperser les particules et les convertir en un aérosol qui est balayé à travers la fenêtre de mesure, généralement vers l'entrée d'une conduite à vide où sont collectées les particules. Toutefois, dans le cas des particules relativement grossières et fluides, l'effet de la pesanteur peut être suffisant pour assurer une dispersion adéquate des particules.

Si la taille maximale des particules de l'échantillon dépasse l'intervalle de mesure de l'instrument, il est possible d'éliminer par tamisage la fraction la plus grossière, en consignat la masse et le pourcentage représentés par cette fraction. Il faut néanmoins noter que l'échantillon ayant subi ce pré-tamisage n'est plus représentatif, sauf démonstration contraire.

✓ **Optimisation de la dispersion liquide :**

Les liquides et les agents tensioactifs ou dispersifs utilisés pour la dispersion des poudres doivent :

- être transparents à la longueur d'onde laser utilisée et pratiquement exempts de bulles d'air ou de particules ;
- posséder un indice de réfraction différent de celui du matériel examiné ;
- ne pas entraîner la dissolution du matériel examiné (liquide pur ou solution saturée pré-filtrée) ;
- ne pas modifier la taille du matériel examiné (par exemple, par effet de solubilisation, de facilitation de la solubilisation ou de recristallisation) ;
- favoriser la dispersion et sa stabilité ;
- être compatibles avec les matériaux constitutifs de l'instrument (joints toriques, joints d'étanchéité, conduits, etc.) ;
- posséder une viscosité appropriée facilitant la recirculation, l'agitation et la filtration.

Des agents tensioactifs et/ou dispersifs sont souvent utilisés pour mouiller les particules et stabiliser la dispersion. Pour les acides et les bases faibles, le tamponnage du milieu de dispersion à pH faible ou élevé, respectivement, peut aider à l'identification d'un agent dispersif approprié.

Une vérification préliminaire de la qualité de la dispersion peut être réalisée par examen visuel ou microscopique. Il est également possible d'effectuer des prélèvements fractionnés dans une dispersion mère bien homogénéisée, préparée en ajoutant un liquide à l'échantillon tout en mélangeant avec une baguette de verre, une spatule ou un mélangeur de type vortex, par exemple. Il faut veiller à assurer le transfert d'un échantillon représentatif et à éviter le dépôt des plus grandes particules. A cette fin, on peut procéder à une mise en pâte de l'échantillon ou réaliser l'échantillonnage rapidement à partir d'une suspension maintenue sous agitation.

✓ **Optimisation de la dispersion gazeuse :**

Pour les dispersions de poudres sèches et les pulvérisations, un gaz comprimé exempt d'huile, d'eau et de particules peut être utilisé. L'élimination de ces contaminants peut être effectuée au moyen d'un dessiccateur muni d'un filtre. Lorsqu'elle est utilisée, l'unité de vide doit être placée à l'écart de la zone de travail afin de ne pas perturber la mesure.

✓ **Détermination des concentrations de travail :**

La concentration particulaire de la dispersion doit être supérieure à une valeur minimale, pour que le rapport signal/bruit dans le détecteur soit acceptable. Elle ne doit pas non plus dépasser une valeur maximale, pour éviter les diffusions multiples. La plage de concentration est conditionnée par la largeur du faisceau laser, la longueur du chemin optique dans la fenêtre de mesure, les propriétés optiques des particules et la sensibilité des éléments du détecteur.

Il convient donc d'effectuer des mesures à différentes concentrations particulières pour déterminer la plage de concentration optimale pour tout échantillon type du matériel

(Note : les divers instruments existants utilisent, pour représenter les concentrations particulières, des échelles et grandeurs différentes telles que l'obscurisation, la concentration optique, la proportion en masse par rapport à la masse totale, etc.).

✓ **Détermination du temps de mesure :**

Le temps de mesure, le temps de lecture du détecteur et la fréquence d'acquisition sont déterminés expérimentalement, en fonction de la fidélité de mesure requise. En règle générale, le temps de mesure utilisé permet au détecteur d'effectuer un grand nombre d'acquisitions ou de balayages à intervalles de temps courts.

✓ **Choix du modèle optique :**

La plupart des instruments recourent soit à la théorie de Fraunhofer, soit à la théorie de Mie, bien que d'autres théories d'approximation soient parfois appliquées pour le calcul de la matrice de diffusion. Le choix du modèle théorique utilisé dépend de l'application envisagée et des hypothèses de départ posées quant aux caractéristiques du matériel à examiner (taille, absorbance, indice de réfraction, rugosité, orientation cristalline, mélange, etc.). Si les valeurs de l'indice de réfraction (parties réelle et imaginaire à la longueur d'onde utilisée) ne sont pas exactement connues, il est possible de recourir à l'approximation de Fraunhofer, ou à la théorie de Mie avec une estimation réaliste de l'indice de réfraction. La première approche présente l'avantage d'être simple et de ne pas faire intervenir les valeurs de l'indice de réfraction ; la seconde approche introduit, en général, un moindre biais sur les distributions granulométriques dans le cas des petites particules. Si, par exemple, le modèle de Fraunhofer est utilisé pour des échantillons contenant une quantité appréciable de petites particules transparentes, le nombre de petites particules calculé peut être significativement surestimé. Pour la traçabilité des résultats, il est indispensable de consigner les valeurs utilisées pour l'indice de réfraction, car de faibles différences dans les valeurs estimées choisies pour la partie réelle et imaginaire de l'indice de réfraction complexe peuvent se traduire par des écarts significatifs dans les résultats de distribution granulométrique.

On applique souvent de petites valeurs de la partie imaginaire de l'indice de réfraction (environ 0,01-0,1 i), pour permettre la correction de l'absorbance en fonction de la rugosité de surface des particules. Il est à noter, de façon générale, que les propriétés optiques de la substance à examiner ainsi que sa structure (forme, rugosité de surface, porosité) conditionnent le résultat final.

✓ **Validation :**

En règle générale, la validité d'une procédure peut être évaluée sur la base des paramètres de spécificité, linéarité, étendue de mesure, exactitude, fidélité et robustesse. En diffractométrie laser, la spécificité telle que définie dans le cadre ICH n'est pas applicable, car il n'est pas possible de discriminer les différents composants d'un échantillon, pas plus qu'il n'est possible de distinguer les agglomérats de particules dispersées, à moins de compléter la technique par un examen microscopique approprié. La recherche d'une relation linéaire entre concentration et réponse, ou d'un modèle mathématique d'interpolation, n'est pas applicable. Plutôt que d'évaluer la linéarité, il s'agit ici de définir l'intervalle de concentration à l'intérieur duquel le résultat de mesure ne présente pas de variation significative. Les concentrations plus faibles que la borne inférieure de l'intervalle donnent lieu à une erreur due à l'insuffisance du rapport signal/bruit, tandis que les concentrations plus élevées que la borne supérieure de l'intervalle donnent lieu à une erreur résultant du phénomène de diffusion multiple. Cet intervalle dépend principalement des caractéristiques instrumentales. Il convient de confirmer l'exactitude par une qualification appropriée de l'instrument et par comparaison avec un examen microscopique, tandis que la fidélité peut être évaluée à travers la répétabilité.

La répétabilité accessible avec la méthode considérée dépend principalement des caractéristiques du matériel (broyé ou non, robuste ou fragile, à distribution de taille plus ou moins étendue, etc.), tandis que la répétabilité requise est fonction de l'objectif de la mesure. Il est impossible de spécifier ici des limites d'application obligatoire, car la répétabilité (préparation différente de l'échantillon) peut sensiblement varier d'une substance à l'autre. Néanmoins, il est de bonne pratique de viser pour la répétabilité des critères d'acceptation tels que $s_{rel} \leq 10$ pour cent [$n = 6$] pour une valeur centrale de la distribution (par exemple x_{50}), tandis que les valeurs aux bornes de la distribution (par exemple x_{10} et x_{90}) seront soumises à des critères d'acceptation moins stricts tels que $s_{rel} \leq 15$ pour cent [$n = 6$]. Au-dessous de 10 μm , ces valeurs sont à multiplier par 2. On peut tester la robustesse lors de la sélection et de l'optimisation des milieux et forces de dispersion. L'effet de la modification de l'énergie de dispersion peut être étudié à travers la modification induite dans la distribution de taille des particules.

➤ **MESURE :**

✓ **Précautions :**

Il est important de respecter les consignes figurant dans le manuel d'utilisation de l'instrument :

- Ne jamais regarder en face le faisceau laser direct ou réfléchi
- Relier à la terre tous les composants de l'instrument, en raison des risques d'inflammation des solvants ou d'explosion de poussières
- Vérifier les réglages de l'instrument (montée en température, étendue de mesure et lentilles requises, distance de travail, position du détecteur, absence d'illumination directe par une lumière vive, etc.)
- Dans le cas de dispersions humides, éviter la formation de bulles d'air, l'évaporation de liquide, l'existence de discontinuités de densité ou toute autre source d'inhomogénéité de la dispersion. De même, dans le cas des dispersions sèches, éviter toute perturbation des conditions de flux à masse constante à la sortie du disperseurs ou les effets de turbulence. Ces effets peuvent entraîner l'obtention de distributions granulométriques erronées.

✓ **Mesure de la diffusion de l' (des) échantillon(s) dispersé(s) :**

Après alignement des composants optiques de l'instrument, il convient d'effectuer une mesure à blanc du milieu de dispersion exempt de particules, par la même méthode que celle utilisée pour l'analyse de l'échantillon. Le signal de fond obtenu doit être inférieur à un seuil approprié. Les données fournies par le détecteur sont sauvegardées pour être ultérieurement soustraites des valeurs obtenues pour l'échantillon. La dispersion de l'échantillon est mesurée selon la méthode développée.

Un signal moyen est calculé pour chaque élément du détecteur, parfois avec l'écart type associé. L'amplitude du signal fourni par chaque élément dépend de la surface de détection, de l'intensité lumineuse et de l'efficacité quantique. Les coordonnées (taille et position) des éléments du détecteur, avec la distance focale de la lentille, déterminent la gamme d'angles de diffusion correspondant à chaque élément. La plupart des instruments mesurent également l'intensité du faisceau laser central (non diffusé). Le rapport entre les intensités respectivement obtenues en présence de l'échantillon dispersé et en son absence (mesure à blanc) indique la proportion de lumière diffusée et donc la concentration particulaire.

✓ **Conversion du profil de diffusion en distribution granulométrique :**

Cette étape de déconvolution est la réciproque du calcul d'un profil de diffusion à partir d'une distribution granulométrique donnée. L'hypothèse de sphéricité des particules joue ici un rôle particulièrement important, car la plupart des algorithmes utilisent la solution mathématique qui correspond à la diffusion par des particules sphériques.

Par ailleurs, les données mesurées contiennent toujours un certain nombre d'erreurs aléatoires et systématiques, qui peuvent fausser les résultats de distribution granulométrique. Plusieurs procédures mathématiques ont été développées pour l'utilisation des instruments existants.

Elles comportent des systèmes de pondération des écarts entre profils de diffusion mesurés et calculés (moindres carrés, par exemple), des contraintes (non négativité des quantités de

particules, par exemple) et/ou des méthodes de lissage de la courbe de distribution granulométrique.

Les algorithmes utilisés sont spécifiques de chaque type et modèle d'instrument, et sont déposés. L'utilisation de ces algorithmes avec des instruments différents peut entraîner des différences dans les calculs de distribution granulométrique.

✓ **Répétitions :**

Le nombre de répétitions (avec préparation individuelle de l'échantillon) à effectuer dépend de la fidélité de mesure requise. Il est recommandé de définir cette valeur au cas par cas, dans le cadre de chaque méthode spécifiquement applicable à une substance.

➤ PRESENTATION DES RESULTATS :

Les données de distribution granulométrique sont généralement exprimées sous forme de distribution granulométrique cumulée et/ou de distribution de densité par volume. Le symbole x représente la taille des particules, elle-même définie comme le diamètre de la sphère de volume équivalent. $Q_3(x)$ représente la fraction en volume des particules de taille inférieure à x . En représentation graphique, la variable x est portée en abscisse et la variable dépendante Q_3 est portée en ordonnée. Les valeurs caractéristiques usuelles sont généralement calculées par interpolation à partir de la courbe de distribution granulométrique. Parmi les valeurs fréquemment utilisées figurent les tailles particulières correspondant à des fractions cumulées de 10 pour cent, 50 pour cent et 90 pour cent, respectivement notées x_{10} , x_{50} et x_{90} . La valeur x_{50} est également appelée taille particulière médiane. Le symbole d étant également très utilisé pour désigner la taille des particules, il peut remplacer le symbole x .

Par ailleurs, il convient de réunir et de consigner toutes les informations utiles concernant l'échantillon, sa préparation, les conditions de dispersion et le type de cellule utilisé. Comme les résultats dépendent de l'instrument utilisé, du programme d'analyse des données associé et du modèle optique mis en œuvre, ces aspects doivent également être consignés dans la documentation.

➤ CONTROLE DES PERFORMANCES DE L'INSTRUMENT :

Utilisez l'instrument suivant les instructions du fabricant et effectuez les opérations de qualification prescrites avec une périodicité appropriée, selon l'utilisation faite de l'instrument et les substances à examiner.

✓ **Etalonnage :**

Les systèmes de diffraction laser, bien qu'utilisant des propriétés idéalisées des particules, sont fondés sur les principes premiers de la diffusion de la lumière laser. Ils ne requièrent donc pas d'étalonnage au sens strict. Il est néanmoins nécessaire de confirmer le bon fonctionnement de l'instrumentation. Cette confirmation peut être effectuée au moyen de tout matériau de référence certifié acceptable au regard de la pratique industrielle. L'examen porte sur la procédure de mesure dans son ensemble, depuis les opérations de prélèvement, de dispersion et de transport des échantillons à l'intérieur de la zone de mesure jusqu'aux procédures de mesure et de déconvolution. Il est essentiel que l'ensemble de la procédure opératoire soit décrit dans le détail.

Il est recommandé d'employer des matériaux de référence certifiés, constitués de particules sphériques de distribution granulométrique connue. Ils doivent être étalonnés en termes de distribution granulométrique en pourcentage de masse par une technique absolue, si possible, et utilisés selon une procédure opératoire détaillée approuvée. Si la théorie de Mie est mise en œuvre pour l'analyse des données, il est essentiel d'indiquer précisément les parties réelle et imaginaire de l'indice de réfraction complexe du matériel. La représentation de la distribution granulométrique en volume sera équivalente à celle de la distribution en masse à condition que la masse volumique des particules soit la même pour toutes les fractions granulométriques.

La réponse d'un instrument de diffractométrie laser est considérée comme conforme aux exigences si la valeur x_{50} moyennes obtenues à partir d'au moins 3 mesures indépendantes ne s'écarte pas de plus de 3 pour cent de l'intervalle de valeurs certifié pour le matériau de référence utilisé. Pour les valeurs moyennes de x_{10} et x_{90} , l'écart maximum admis par rapport à l'intervalle de valeurs certifié est de 5 pour cent. En dessous de 10 μm , ces valeurs doivent être multipliées par 2.

L'emploi de matériaux constitués de particules sphériques est préférable, mais il est également admis d'employer des particules non sphériques. Il est alors souhaitable que ces particules soient caractérisées par des valeurs types ou certifiées obtenues par diffractométrie laser selon une procédure opératoire détaillée et approuvée. L'emploi de valeurs de référence obtenues par des méthodes autres que la diffraction laser peut introduire un biais significatif, car les principes inhérents à ces méthodes peuvent conduire à l'obtention de diamètres différents, en équivalent-sphère, pour les mêmes particules non sphériques.

Bien que l'emploi de matériaux de référence certifiés soit préférable, celui d'autres matériaux de référence bien définis est également admis. Ce sont des substances représentatives d'une classe spécifiée de substances, dont la distribution granulométrique s'est avérée stable dans le temps. Les résultats obtenus doivent être conformes à des données prédéterminées, avec la même fidélité et le même biais que pour le matériau de référence certifié.

✓ **Qualification du système :**

Outre l'étalonnage, il convient de vérifier les performances de l'instrument à intervalles de temps réguliers ou aussi fréquemment que nécessaire. Cette qualification peut être effectuée à l'aide de tout matériau approprié tel que défini dans la section précédente.

La qualification du système repose sur l'idée que l'équipement, l'électronique, les logiciels et les opérations analytiques constituent un système intégré pouvant être évalué comme tel. L'examen porte donc sur la procédure de mesure dans son ensemble, depuis les opérations de prélèvement, de dispersion et de transport des échantillons à l'intérieur de la zone de mesure jusqu'aux procédures de mesure et de déconvolution. Il est essentiel que l'ensemble de la procédure opératoire soit décrit dans le détail.

En règle générale, sauf indication contraire dans la monographie spécifique, la réponse d'un instrument de diffractométrie laser est considérée comme conforme aux exigences si la valeur x_{50} ne s'écarte pas de plus de 10 pour cent de l'intervalle de valeurs certifié pour le matériau de référence utilisé.

Si les valeurs aux bornes de la distribution (par exemple x_{10} et x_{90}) sont également évaluées, l'écart maximum admis par rapport à l'intervalle de valeurs certifié est de 15 pour cent. Au-dessous de 10 μm , ces valeurs doivent être multipliées par 2.

NOTE : pour l'étalonnage de l'instrument, des exigences plus strictes sont spécifiées dans le paragraphe Etalonnage.

❖ ESTIMATION DE LA DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE PAR TAMISAGE ANALYTIQUE (Ph Eur 7.7)

Le tamisage est l'une des plus anciennes méthodes de classification des poudres et granulés en fonction de leur distribution granulométrique. Lorsque l'on utilise un tamis constitué d'une toile tissée, le tri des particules s'effectue essentiellement selon leur dimension intermédiaire (largeur ou épaisseur). Le tamisage mécanique est surtout adapté aux cas où la majorité des particules sont de taille supérieure à environ 75 µm. En dessous de cette taille, le poids trop faible des particules est insuffisant pour vaincre les forces superficielles de cohésion et d'adhésion qui poussent les particules à s'agglutiner et à adhérer au tamis, de sorte que des particules qui devraient normalement traverser le tamis se trouvent retenues. Dans ce cas, d'autres moyens d'agitation tels que le tamisage à jet d'air ou à ultrasons peuvent être plus appropriés. Néanmoins, le tamisage peut parfois, sous réserve de validation, être utilisé pour des poudres ou granulés ayant une granulométrie médiane inférieure à 75 µm.

Dans le domaine pharmaceutique, le tamisage est la méthode de loin la plus utilisée pour la classification des qualités relativement grossières de poudres et granulés de composition homogène. Elle a pour avantage, notamment, d'opérer la classification des poudres et granulés sur la base de leur seule distribution granulométrique et de permettre dans la plupart des cas l'analyse à l'état sec.

Au nombre des limitations de la méthode comptent la nécessité d'utiliser une prise d'essai relativement importante (normalement au moins 25 g, selon la densité de la poudre ou du granulé et le diamètre des tamis) et la difficulté que pose le tamisage des poudres et granulés gras ou plus généralement cohésifs, qui tendent à colmater les mailles du tamis. La méthode apporte une estimation essentiellement bidimensionnelle car le passage à travers les mailles du tamis est souvent conditionné davantage par la largeur et l'épaisseur maximales des particules que par leur longueur.

La méthode décrite est destinée à l'estimation de la distribution granulométrique totale d'un produit de composition homogène. Elle n'est pas destinée à la détermination de la proportion de particules retenues (le « refus ») ou non retenues (le « passant ») sur 1 ou 2 tamis.

Le tamisage doit être conduit dans des conditions n'entraînant ni absorption ni déperdition d'humidité par l'échantillon. L'humidité relative de l'environnement de mesure doit être contrôlée de façon à prévenir toute absorption ou déperdition d'humidité par l'échantillon. Sauf indication contraire, le tamisage analytique est normalement effectué à humidité ambiante. Toute condition spéciale applicable à un produit particulier doit être précisée dans la monographie correspondante.

✓ **Principe du tamisage analytique :**

Les tamis analytiques sont constitués d'une toile tissée à ouvertures (mailles) de forme sensiblement carrée. Cette toile est fixée à la base d'un cadre cylindrique ouvert. Le principe de la méthode est le suivant. Des tamis sont empilés les uns sur les autres par ordre

décroissant de finesse, puis la poudre à analyser est placée sur le tamis supérieur. Après agitation de la colonne de tamis pendant une durée normalisée, on pèse exactement la quantité de produit retenue sur chaque tamis. L'essai donne le pourcentage en masse de particules comprises dans chaque intervalle granulométrique.

Cette méthode d'estimation de la distribution granulométrique d'une poudre pharmaceutique de composition homogène est généralement bien adaptée aux produits comportant au moins 80 pour cent de particules de taille supérieure à 75 µm. Le paramètre dimensionnel intervenant dans la détermination de la distribution granulométrique est la longueur du côté de la plus petite des ouvertures carrées qui laisse passer la particule.

➤ TAMIS ANALYTIQUES :

Les tamis sont choisis de façon à couvrir l'ensemble de l'étendue granulométrique de l'échantillon analysé. Il est recommandé d'utiliser une série de tamis présentant une progression de $\sqrt{2}$ pour la surface de l'ouverture de maille. Ils sont assemblés par ordre de finesse croissante du haut vers le bas. La dimension des ouvertures (mailles) est exprimée en millimètres ou micromètres.

Les tamis sont en acier inoxydable, ou à défaut, en laiton ou tout autre matériau inerte approprié.

L'étalonnage et le réétalonnage des tamis analytiques sont effectués conformément aux spécifications de l'édition la plus récente de la norme ISO 3310-1. Avant utilisation, il convient de procéder à un examen visuel soigneux des tamis pour détecter d'éventuelles déformations ou ruptures, notamment au niveau de la jonction entre le cadre et la toile. Les tamis peuvent être étalonnés par des procédés optiques visant à estimer la taille moyenne et la variabilité des ouvertures. On peut également utiliser, pour évaluer la maille effective des tamis dans le domaine 212-850 µm des sphères étalons en verre. Sauf indication contraire dans la monographie, l'analyse par tamisage est effectuée à température ambiante contrôlée et dans les conditions ambiantes d'humidité relative.

Nettoyage des tamis : Il est recommandé, pour nettoyer les tamis, d'utiliser exclusivement un jet d'air à basse pression ou un courant liquide. Si après ce nettoyage, certaines des ouvertures sont encore obstruées par des particules, on peut en dernier ressort procéder avec précaution à un brossage doux.

✓ **Prise d'essai :**

Si la masse de la prise d'essai n'est pas indiquée dans la monographie de la substance considérée, utilisez, pour des tamis de 200 mm de diamètre, un échantillon de 25-100 g selon la masse volumique vrac du produit. Pour les tamis de 76 mm de diamètre, la masse de la prise d'essai sera de l'ordre de 1/7 de celle qui conviendrait sur un tamis de 200 mm.

Déterminez la masse optimale pour le produit considéré en procédant au tamisage sur agitateur mécanique de plusieurs prises d'essai exactement pesées (par exemple 25 g, 50 g et 100 g), pendant la même durée (notez que si les résultats obtenus sont voisins pour les prises d'essai de 25 g et de 50 g mais que pour celle de 100 g un moindre pourcentage de matière passe à travers le tamis le plus fin, alors cette prise d'essai de 100 g est trop importante). Lorsque l'on ne dispose que d'un échantillon de 10-25 g, on peut utiliser des tamis de diamètre inférieur mais de même maille ; il faudra alors toutefois redéterminer le point final.

L'emploi d'échantillons de masse inférieure (par exemple jusqu'à 5 g) peut être nécessaire. Pour les produits de faible densité particulière apparente ou principalement constitués de particules de forme nettement isodiamétrique, il peut être nécessaire d'utiliser des prises d'essai inférieures à 5 g pour un diamètre de tamis de 200 mm afin d'éviter un colmatage excessif du tamis. Le problème du colmatage des ouvertures du tamis est normalement l'un des aspects à considérer lors de la validation d'une procédure particulière d'analyse par tamisage.

Si le produit à analyser est sensible aux fluctuations d'humidité et tend à absorber ou perdre d'importantes quantités d'eau, l'essai doit être conduit sous un environnement convenablement contrôlé. De même, si le produit a tendance à produire de l'électricité statique, il faut suivre attentivement le déroulement de l'essai pour s'assurer que l'analyse n'en est pas affectée. Ce dernier effet peut être combattu par addition d'un agent antistatique (tel que le dioxyde de silicium colloïdal et/ou l'oxyde d'aluminium) à teneur de 0,5 pour cent *m/m*. S'il s'avère impossible d'éliminer ces effets indésirables, il conviendra de recourir à une autre méthode d'analyse granulométrique.

✓ **Méthodes d'agitation :**

Il existe dans le commerce différents systèmes d'agitation des tamis et de la poudre pouvant être utilisés pour le tamisage analytique. Néanmoins, les diverses méthodes d'agitation peuvent conduire à des résultats différents dans les analyses par tamisage et déterminations du point final car le type et l'amplitude des forces qui s'exercent sur les particules individuelles ne sont pas les mêmes. Il existe des méthodes utilisant une agitation mécanique ou électromagnétique qui peuvent induire un mouvement d'oscillation vertical ou un mouvement circulaire horizontal, ou l'application de chocs mécaniques qui peuvent être combinés à un mouvement circulaire horizontal. L'entraînement des particules dans un courant d'air est également possible. Il est nécessaire d'indiquer dans les résultats la méthode d'agitation employée ainsi que les paramètres appliqués (s'ils sont variables) car l'analyse granulométrique et la détermination du point final donneront des résultats différents selon les conditions d'agitation et ces différences peuvent être suffisamment importantes pour entraîner l'obtention d'un résultat inacceptable dans certaines circonstances.

✓ **Détermination du point final :**

Le point final de l'analyse par tamisage est atteint lorsque la masse retenue sur chacun des tamis (refus) devient constante à 5 pour cent ou 0,1 g près (10 pour cent pour les tamis de 76 mm) par rapport à la valeur précédemment mesurée sur ce tamis. Si sur un tamis donné le refus représente moins de 5 pour cent de la masse totale de la prise d'essai, le point final pour ce tamis correspondra à une variation de masse inférieure ou égale à 20 pour cent de la masse précédemment mesurée.

Si sur un tamis donné le refus représente plus de 50 pour cent de la masse totale de la prise d'essai, sans que cela soit indiqué dans la monographie, il convient de répéter l'essai en ajoutant à la colonne un tamis de maille intermédiaire comprise entre celles du tamis en cause et du tamis immédiatement supérieur de la série initiale, c'est-à-dire le tamis de la série ISO qui ne figurait pas initialement dans la colonne.

➤ **MODE OPERATOIRE :**

✓ **Agitation mécanique (tamisage à sec) :**

Pesez chacun des tamis à 0,1 g près. Déposez la prise d'essai exactement pesée dans le tamis du haut (le plus grossier) et remplacez le couvercle. Agitez la colonne de tamis pendant 5 min, puis séparez avec précaution chacun des tamis, sans perdre de matière. Pesez à nouveau et déterminez la masse du refus de chaque tamis. Déterminez de même la masse de produit collectée dans la base. Réassemblez la colonne de tamis et agitez pendant 5 min, puis séparez et pesez chaque tamis comme décrit précédemment. Répétez cette opération autant de fois que nécessaire pour atteindre le point final (voir la section Détermination du point final sous Tamis analytiques). L'analyse une fois terminée, additionnez les masses obtenues. La perte totale de matière ne doit pas être supérieure à 5 pour cent de la masse de la prise d'essai initiale.

S'il apparaît que les particules retenues sur un ou plusieurs des tamis sont des agrégats plutôt que des particules élémentaires, il est peu probable que le tamisage mécanique à sec permette d'obtenir une bonne reproductibilité. Il convient alors de recourir à une autre méthode d'analyse de la distribution granulométrique.

➤ **INTERPRETATION :**

Les données brutes consignées doivent comprendre la masse de la prise d'essai, le temps total de tamisage, une description précise de la méthodologie utilisée et les valeurs assignées à tous les paramètres variables, ainsi que la masse recueillie sur les différents tamis et dans la base.

Il peut être commode de convertir ces données brutes en distribution (en masse) cumulée et, si l'on souhaite les exprimer sous forme de distribution dite en passants cumulés (cumul en masse des particules de taille inférieure à la valeur considérée), il faut intégrer à la gamme un tamis laissant passer toutes les particules. S'il apparaît que le refus obtenu sur l'un des tamis se compose d'agrégats constitués au cours du processus de tamisage, l'analyse n'est pas valable.

II. Matériel et Méthodes :

A. Matériel :

1. Analyse granulométrique par tamisage :

Dans ce travail nous avons utilisés des tamis qui répondent aux normes ISO, de taille (800, 600, 500, 355, 150, 125, 90 μm + le fond) + un appareil vibrant.

2. Analyse granulométrique par laser :

L'analyse granulométrique de chaque échantillon de poudre a été déterminé à l'aide d'un appareil granulométrique laser de Mode Malvern Mastersizer 2000 -Scirocco 2000- (voie sèche).

3. Les analyses effectuées sur la MP (Pravastatine Sodique) : Ph Eur

a) Caractères :

- ✓ Aspect : Poudre cristalline blanche ou blanc jaune, hygroscopique.
- ✓ Solubilité : Facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol.
- ✓ Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

b) Identification :

Le pouvoir rotatoire est la propriété que présentent les substances chirales de dévier le plan de polarisation de la lumière polarisée.

Le pouvoir rotatoire est considéré comme positif (+) dans le cas de substances dextrogyres (c'est-à-dire, celles qui dévient le plan de polarisation dans le sens des aiguilles d'une montre) et négatif (-) dans le cas de substances lévogyres. Ph.Eur 7.7

✓ Spectroscopie Infrarouge :

La Spectroscopie Infrarouge est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchié ou transmise. Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} (2,5-25 μm) correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. Pour une géométrie donnée on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge grâce à la Théorie des Groupes.

La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse. Par conséquent à un matériau de composition chimique et de structure donnée va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier le matériau.

- ✓ Réaction du Sodium : La Solution donne la réaction du Na.

Dissolvez 0,1 g de la substance à examiner dans 2 mL d'eau. Ajoutez 2 mL d'une solution de carbonate de potassium à 150 g/L et chauffez à ébullition. Il ne se forme aucun précipité. Ajoutez 4 mL de solution de pyroantimoniate de potassium et chauffez à ébullition. Laissez refroidir dans l'eau glacée et frottez si nécessaire la paroi du tube avec une baguette de verre. Il se forme un précipité blanc et dense.

c) Essais :

- ✓ Aspect de la solution : Solution limpide et coloration < JB*₆.

***JB₆ = 5% du Solution étalon JB + 95% D'Acide chlorhydrique à 10 g/L de HCl 95**

- ✓ pH :

Le pH est un nombre qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse. Pour des raisons pratiques, sa définition est expérimentale. Le pH d'une solution à examiner s'exprime alors par rapport à celui d'une solution de référence (pH_s) suivant l'équation :

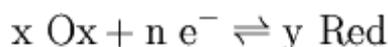
$$pH = pH_s - \frac{E - E_s}{k}$$

E est la tension, exprimée en volts, de la cellule renfermant la solution à examiner,

E_s la tension, exprimée en volts, de la cellule renfermant la solution de pH connu (pH_s)

k la variation de tension par variation d'une unité pH, exprimée en volts et calculée par l'équation de Nernst :

Soit la demi-réaction suivante



Pour celle-ci, l'équation de Nernst s'écrit :

$$E = E^0 + \left(\frac{RT}{nF} \right) \ln \frac{a_{\text{Ox}}^x}{a_{\text{Red}}^y}$$

Or, à température ambiante (25 °C = 298,15 K), on a la relation suivante :

$$\frac{RT}{F} \ln 10 \approx 0,059V$$

C'est pourquoi, pour peu qu'on assimile également les activités chimiques aux concentrations, on trouve souvent la relation suivante :

$$E = E^0 - \frac{0,059}{n} \log \frac{[\text{red}]^y}{[\text{ox}]^x} \text{ à } 25 \text{ °C}$$

$$\Leftrightarrow E = E^0 + \frac{0,059}{n} \log \frac{[ox]^x}{[red]^y} \text{ à } 25 \text{ } ^\circ\text{C}$$

- R est la constante des gaz parfaits, égale à $8,314570 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
- T la température en kelvin
- a l'activité chimique de l'oxydant et du réducteur
- F est la constante de Faraday, égale à $96\,485 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1} = 1 F$
- n est le nombre d'électrons transférés dans la demi-réaction
- $[ox]$ concentration de l'oxydant (ou plutôt de "tout ce qui se trouve du côté de l'oxydant")
- $[red]$ concentration du réducteur (ou plutôt de "tout ce qui se trouve du côté du réducteur").

✓ Substance apparentées :

Elles apparaissent pendant la synthèse du principe actif, et devraient être identifiées et qualifiées sur le plan toxicologique. Elles peuvent comprendre les produits de départ et leurs impuretés, des produits de réaction secondaires, d'isomérisation.

Les impuretés peuvent être classées dans les catégories suivantes :

- ✓ Impuretés organiques (liées au procédé et au médicament)
- ✓ Impuretés inorganiques
- ✓ Solvants résiduels.

Les impuretés organiques peuvent apparaître durant la fabrication et (ou) l'entreposage de la substance médicamenteuse. Elles peuvent être connues ou non, volatiles ou non et elles comprennent :

- Les produits de base
- Les sous-produits
- Les intermédiaires
- Les produits de dégradation
- Les réactifs, les ligands et les catalyseurs.

Les impuretés inorganiques peuvent provenir du procédé de fabrication. Généralement, elles sont connues et identifiées et comprennent :

- Les réactifs, les ligands et les catalyseurs
- Les métaux lourds et autres métaux résiduels
- Les sels inorganiques
- D'autres substances (p. ex. les adjuvants de filtration, le charbon de bois).

Les solvants sont des liquides organiques ou inorganiques utilisés comme véhicule dans la préparation de solutions ou de suspensions utilisés dans la synthèse d'une substance médicamenteuse.

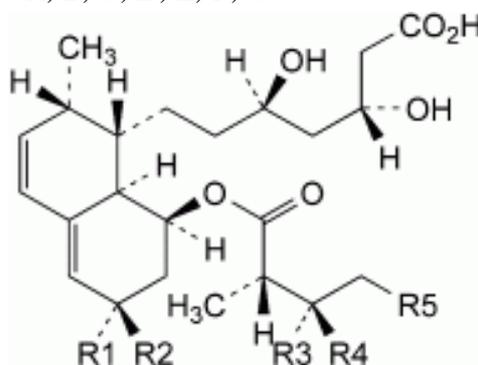
Comme leur toxicité est généralement connue, il est aisé de choisir les méthodes de contrôle appropriées.

- IMPURETÉS

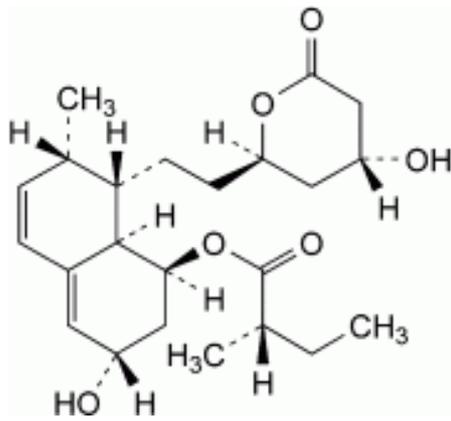
Tableau 1 : Tableau des résultats et des normes des impuretés détectés dans l'échantillon.

Impuretés	Résultats	Normes
Imp A :	0%	(≤ 0,3%)
Imp B :	Non détecté	(≤ 0,2%)
Imp C :	0%	(≤ 0,2%)
Imp D :	Non détecté	(≤ 0,2%)
Imp E :	Non détecté	(≤ 0,2%)
Imp F :	Non détecté	(≤ 0,15%)
Imp G :	0%	(≤ 0,15%)
Imp non spécifiées :	Non détecté	(≤ 0,1%)
Total :	0%	(≤ 0,6%)

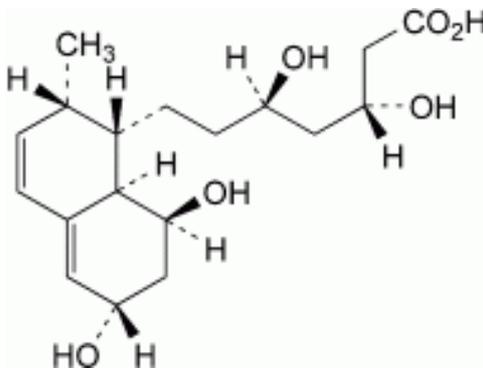
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



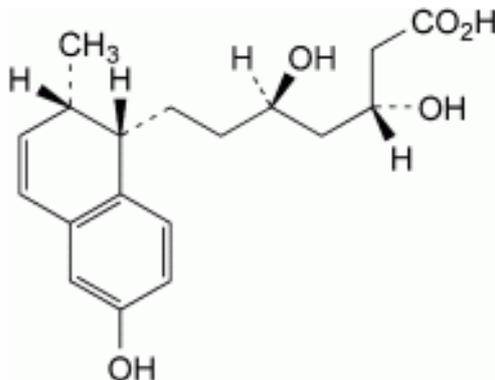
- A. R1 = R3 = R4 = R5 = H, R2 = OH : acide (3*R*,5*R*) - 3,5 – dihydroxy -7- [(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8*aR*) -6- hydroxy -2- méthyl -8- [[(2*S*) -2- méthylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8*a* – hexahydronaphtalén -1- yl] heptanoïque (6' - épipravastatine),
- B. R1 = R4 = OH, R2 = R3 = R5 = H : acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7- [(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-hydroxy-8-[[(2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-méthylbutanoyl] oxy]-2-méthyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphtalén-1-yl] heptanoïque (3''-(*R*)-hydroxypravastatine),
- C. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = H, R5 = CH₃ : acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7- [(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-hydroxy-2-méthyl-8-[[(2*S*)-2-méthylpentanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphtalén-1-yl]heptanoïque,
- E. R1 = R3 = OH, R2 = R4 = R5 = H : acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7- [(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-hydroxy-8-[[(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-méthylbutanoyl]oxy]-2-méthyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphtalén-1-yl]heptanoïque (3''-(*S*)-hydroxypravastatine),



- D. (2*S*)-2-méthylbutanoate de (1*S*,3*S*,7*S*,8*S*,8*aR*)-3-hydroxy-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-7-méthyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphtalén-1-yle (pravastatine lactone),



- F. acide (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6,8-dihydroxy-2-méthyl-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphtalén-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque,

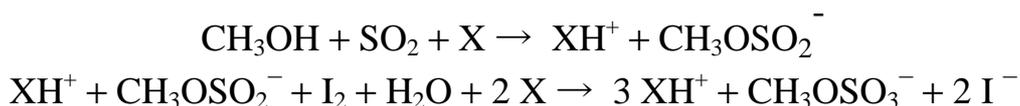


- G. acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*)-6-hydroxy-2-méthyl-1,2-dihydronaphtalén-1-yl] heptanoïque.

✓ Métaux lourds : Ils sont toxiques intrinsèquement et peuvent provoquer, même à doses très faibles, des réactions catalytiques de dégradation du produit fini à l'origine d'une éventuelle inactivation ou d'une toxicité.

✓ Teneur en Eau : **Titration Karl Fischer (KF)**

La méthode chimique la plus importante – et de loin – est la titration Karl Fischer. Elle est réalisée dans un milieu de titration (normalement du méthanol) en présence d'une base X (aujourd'hui, souvent de l'imidazole et non plus « la pyridine historique ») pour obtenir des réactions pratiquement quantitatives.



Le méthanol et le dioxyde de soufre forment l'ester CH₃OSO₂H (neutralisé par la base pour donner du sulfite de méthyle) qui est, par la suite, oxydé en CH₃OSO₃H (neutralisé par la base en sulfate de méthyle) par l'iode, l'agent titrant, dans une réaction stœchiométrique qui consomme de l'eau.

La consommation en iode est mesurée. La détermination du point final de titration est basée sur un effet électrochimique.

Comme l'eau doit réagir avec les réactifs, les échantillons sont, dans le cas idéal, solubles dans le méthanol. Or, la plupart des produits agroalimentaires ne remplissent pas cette condition.

D'autres mesures sont donc nécessaires pour mettre l'eau en contact direct avec les partenaires chimiques. Il existe plusieurs possibilités.

Comme la titration Karl Fischer est sélective pour l'eau, elle représente également une excellente méthode pour calibrer d'autres techniques plus rapides comme la spectroscopie dans le proche infrarouge ou le séchage infrarouge.

Des techniques de séchage peuvent être combinées avec la titration Karl Fischer. Les gaz évaporés peuvent être conduits dans la cellule de titration ou l'eau sera déterminée sélectivement. (H.ISENGARD)

d) Dosage par HPLC :

La chromatographie liquide à haute performance (HPCL) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire.

La CL est principalement fondé sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique.

APPAREILLAGE

L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur.

e) Essais additionnels :

✓ Solvants résiduels :

Ils ont servis à la recristallisation du produit et se répartissent en plusieurs classes :

- classe 1 dit toxique à éviter : benzène, dichloroéthane, trichloroéthane, tétrachlorure de carbone...
- classe 2, toxiques mais acceptables : acétonitrile, chloroforme, cyclohexane, toluène, pyridine, méthanol, dioxanne, diméthylformamide...
- classe 3, les autres : éthanol ou encore des solvants ayant peu de données toxicologiques (éther)

Pour chaque classe, il existe une norme européenne sur les méthodes de recherche et sur les limites. (Santé Canada, *Impuretés dans les substances et produits médicamenteux existants*, 2005)

✓ Taille des particules :

Les distributions en taille des poudres ont été déterminées par granulométrie laser. Cette technique est basée sur le principe de diffraction et de diffusion de la lumière : lorsqu'un faisceau rencontre une particule, il se produit un phénomène de diffraction (*Xu et al, 2000*).

L'angle et l'intensité du rayonnement diffracté sont fonction du diamètre des particules (*théorie de Fraunhofer*). Ainsi, l'analyse du motif de diffraction sur un échantillon représentatif du lot de particules permet de déterminer leur distribution en taille. Cependant, la théorie à la base de cette technique repose sur plusieurs hypothèses fortes dont notamment le fait que les particules sont sphériques. Pour des particules de forme irrégulière, le diamètre mesuré est un diamètre équivalent qui correspond au diamètre de la particule sphérique présentant un motif de diffraction comparable (*Xu et al, 2000*).

Nous avons utilisé un granulomètre laser *Malvern Mastersizer 2000* qui permet d'analyser une gamme de taille allant de 0,02 µm à 2000µm. L'appareil fournit une distribution volumique des tailles de particules. Plusieurs diamètres peuvent être déduits des mesures : le diamètre médian ($D_{(0,5)}$) qui sépare la population en 2 (50% des particules observées ont un diamètre inférieur au $D_{(0,5)}$), le diamètre moyen volumique $D_{(4,3)}$ et le diamètre moyen en surface $D_{(3,2)}$ (diamètre de Sauter). Pour des particules parfaitement sphériques et mono-dispersées, ces 3 diamètres sont égaux.

✓ Densité apparente :

La masse volumique apparente, souvent appelée improprement densité apparente, est une grandeur utilisée essentiellement avec les substances se présentant sous forme de granulés, dans l'agroalimentaire ou dans le BTP par exemple, afin de rendre compte de la masse de matériau contenue dans un volume donné, comprenant le volume d'air interstitiel. De ce point de vue, la masse volumique apparente d'un même matériau granulé ou pulvérulent peut varier en fonction du mode de manutention, selon qu'il est plus ou moins tassé ou, au contraire, aéré :

$$\rho = \frac{\text{Masse}}{\text{Volume}}$$

L'usage veut qu'on exprime généralement cette masse volumique en grammes par centimètre cube (g/cm^3).

La masse volumique apparente est inversement proportionnelle à la porosité d'un matériau.

Par extension, on désigne également par *masse volumique apparente* le rapport de la masse d'un ensemble hétérogène à composition définie de substances distinctes, éventuellement stockées séparément, par le volume total occupé par ces substances. (Ph Eur 7.7)

4. Les analyses du produit intermédiaire en cours de la fabrication (control in process) :

a) Tassement :

✓ Masse volumique vrac :

La masse volumique (improprement appelée densité) vrac d'une poudre est le rapport de la masse d'un échantillon de cette poudre non tassée au volume qu'il occupe en comprenant la contribution des espaces inter-particulaires. Par conséquent, la masse volumique vrac dépend à la fois de la masse volumique des particules de poudre et de l'arrangement spatial des particules dans le lit de poudre. Elle est exprimée en grammes par millilitre bien que l'Unité Internationale soit le kilogramme par mètre cube ($1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$), puisque les mesures sont effectuées au moyen d'éprouvettes. Elle peut également être exprimée en grammes par centimètre cube. (J.M. Missiaen, 1989)

La masse volumique vrac d'une poudre est déterminée soit par mesure du volume occupé par une masse connue de poudre versée dans une éprouvette graduée après tamisage éventuel (méthode 1), soit par mesure de la masse d'un volume connu de poudre versée dans un volumètre (méthode 2) ou dans un vase à peser (méthode 3).

Dans ce présent chapitre on va se contenter de parler de la méthode 1.

« Les méthodes 1 et 3 sont à privilégier »

MÉTHODE 1 : EPROUVETTE GRADUEE

Mode opératoire :

Prélevez une quantité de poudre suffisante pour effectuer l'essai et passez-la si nécessaire sur un tamis à ouverture de maille au moins égale à 1,0 mm pour désagréger les agglomérats pouvant s'être formés au repos ; cette opération doit être effectuée avec précaution afin de ne pas modifier la nature de la substance. Dans une éprouvette graduée sèche de 250 mL, permettant la lecture à 2 mL près, introduisez, avec précaution et sans tasser, une masse m d'environ 100 g de cet échantillon, pesée à 0,1 pour cent près. Si nécessaire, nivelez la poudre avec précaution, sans la tasser, puis lisez le volume apparent non tassé V_0 à la plus proche graduation. Calculez la masse volumique vrac m/V_0 exprimée en grammes par millilitre. En règle générale, il est souhaitable de procéder à plusieurs répétitions pour déterminer la masse volumique vrac.

Si la masse volumique de la poudre est trop faible ou trop élevée, de telle sorte que l'échantillon a un volume apparent non tassé supérieur à 250 mL ou inférieur à 150 mL, il n'est pas possible d'utiliser un échantillon de 100 g. Par conséquent, un échantillon de masse différente doit être prélevé de telle sorte que son volume apparent non tassé soit compris entre 150 mL et 250 mL (volume apparent supérieur ou égal à 60 pour cent du volume total de l'éprouvette). La masse de l'échantillon est alors spécifiée dans l'expression des résultats.

Pour les prises d'essai de volume apparent compris entre 50 mL et 100 mL, une éprouvette de 100 mL permettant la lecture à 1 mL près peut être utilisée ; le volume de l'éprouvette est alors spécifié dans l'expression des résultats.

✓ Masse volumique après tassement :

La masse volumique après tassement est la valeur de masse volumique vrac accrue lorsque l'on provoque, par voie mécanique, le tassement de l'échantillon de poudre contenu dans un récipient.

On obtient la masse volumique après tassement en provoquant, par voie mécanique, le tassement d'un échantillon de poudre placé dans une éprouvette graduée ou un vase à peser. Après relevé du volume initial ou de la masse initiale de la poudre, le récipient est soumis à des chocs mécaniques et des lectures de volume ou de masse sont effectuées jusqu'à obtention de résultats sensiblement constants. Les chocs mécaniques sont produits en élevant le récipient puis en le laissant retomber d'une hauteur spécifiée, sous l'effet de son propre poids, L'emploi de dispositifs assurant la rotation du récipient au cours de la chute peut être souhaitable pour réduire les risques de division de la masse de poudre.

Appareillage : L'appareil (voir figure 3) comporte :

- une éprouvette graduée de 250 mL (permettant la lecture à 2 mL près) ayant une masse de 220 ± 44 g,
- un appareil de tassement capable de produire, par minute, soit nominale 250 \pm 15 chutes d'une hauteur de $3 \pm 0,2$ mm, soit nominale 300 \pm 15 chutes d'une hauteur de 14 ± 2 mm. La masse du support de l'éprouvette, avec son dispositif de fixation, est de 450 ± 10 g.

Mode opératoire :

Procédez comme décrit ci-dessus pour la détermination du volume apparent V_0 .

- Fixez l'éprouvette sur son support.
- Effectuez, sur le même échantillon, 10 chutes, 500 chutes, puis 1250 chutes, et lisez à la plus proche graduation les volumes correspondants V_{10} , V_{500} et V_{1250} .
- Si la différence entre V_{500} et V_{1250} est inférieure ou égale à 2 mL, V_{1250} est le volume après tassement (ou volume tassé).
- Si la différence entre V_{500} et V_{1250} est supérieure à 2 mL, répétez le tassement par incréments de, par exemple, 1250 chutes jusqu'à obtention d'une différence inférieure ou égale à 2 mL entre 2 mesures successives.
- Un nombre moins élevé de chutes peut convenir pour certaines poudres, sous réserve de validation.
- Calculez la masse volumique après tassement m/V_f exprimée en grammes par millilitre, V_f étant le volume final après tassement.
- En règle générale, il est souhaitable de procéder à plusieurs répétitions pour déterminer la masse volumique après tassement.
- Spécifiez la hauteur de chute avec les résultats.
- S'il n'est pas possible d'utiliser un échantillon de 100 g, réduisez la prise d'essai et utilisez une éprouvette appropriée de 100 mL, permettant la lecture à 1 mL près, pesant 130 ± 16 g et montée sur un support pesant 240 ± 12 g. Spécifiez les conditions d'essai modifiées avec les résultats.

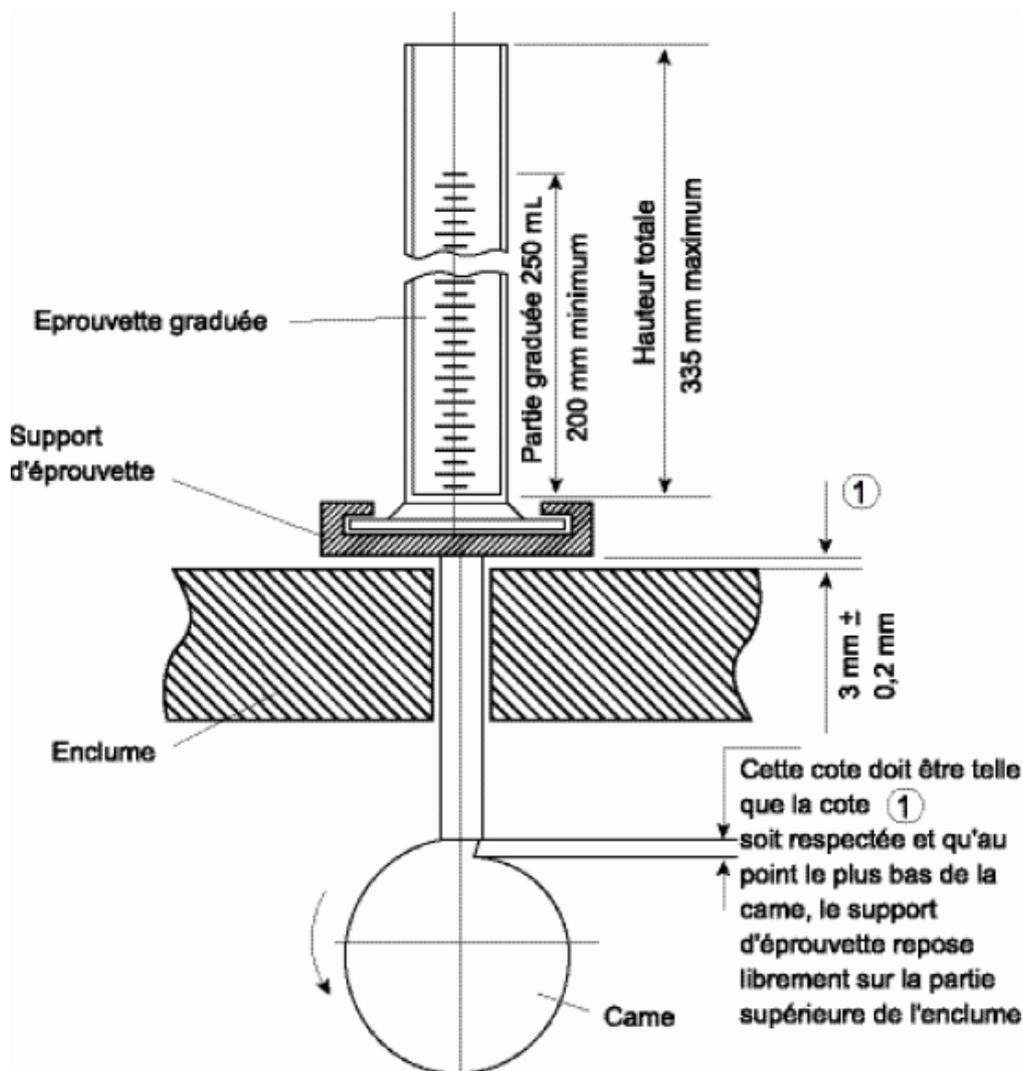


Figure 2. – Dispositif de tassement d'un échantillon de poudre
Dimensions en millimètres (Ph Eur 7.7)

b) Écoulement : « APTITUDE A L'ÉCOULEMENT DES POUDRES »

L'utilisation très répandue des poudres dans l'industrie pharmaceutique a conduit au développement d'une grande diversité de méthodes visant à caractériser leur aptitude à l'écoulement.

Il n'est donc pas étonnant qu'apparaissent dans la littérature pharmaceutique de multiples références à diverses mesures de l'aptitude à l'écoulement des poudres, associées à des tentatives de corrélation avec les propriétés affectant la fabrication.

Cette diversité méthodologique est le résultat inévitable de la complexité du comportement des poudres qui fait intervenir de multiples variables rendant compliqué le travail de caractérisation de l'aptitude à l'écoulement.

4 méthodes sont fréquemment citées pour les essais d'écoulement des poudres :

- l'angle de repos,
- l'indice de compressibilité ou l'indice de Hausner,
- le débit d'écoulement à travers un orifice,
- la cellule de cisaillement.

Chacune de ces méthodes de base se prête par ailleurs à de nombreuses variantes. Cette multiplicité des méthodes et des variantes rend d'autant plus souhaitable une standardisation méthodologique lorsqu'elle est possible.

C'est dans cette perspective que ce chapitre discute des méthodes les plus usuelles, identifie leurs principaux aspects expérimentaux et présente des recommandations en matière de standardisation. En règle générale, une méthode de mesure de l'aptitude à l'écoulement des poudres se doit d'être pratique, utile, reproductible, sensible et de fournir des résultats pertinents. Il convient de répéter qu'aucune méthode de mesure simple ne permet de caractériser convenablement ou complètement les multiples propriétés liées à l'écoulement qui intéressent l'industrie pharmaceutique. Une stratégie appropriée peut être d'utiliser un ensemble de méthodes standardisées pour caractériser les différents aspects des propriétés d'écoulement des poudres, selon les besoins de l'application pharmaceutique visée.

✓ Indice de compressibilité et indice de Hausner :

Au cours des dernières années, la détermination de l'indice de compressibilité ou de son homologue l'indice de Hausner est devenu une méthode simple et rapide très populaire pour la prédiction des propriétés d'écoulement des poudres. L'indice de compressibilité a été proposé comme outil de mesure indirecte d'un ensemble de propriétés : densité vrac (non tassée), taille et morphologie, surface spécifique, humidité, cohésivité. Toutes ces propriétés exercent en effet une influence sur la valeur observée de l'indice de compressibilité. Celui-ci, de même que l'indice de Hausner, est déterminé par mesure successive du volume vrac puis du volume tassé de la poudre.

- Méthodes fondamentales de détermination :

Même s'il en existe des variantes, la méthode de base utilisée pour déterminer l'indice de compressibilité et l'indice de Hausner consiste à mesurer le volume apparent non tassé V_0 puis le volume final V_f obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant. L'indice de compressibilité et l'indice de Hausner sont définis par les expressions suivantes :

$$\text{Indice de compressibilité} = 100 \cdot \frac{(V_0 - V_f)}{V_0}$$

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

Le calcul de l'indice de compressibilité et de l'indice de Hausner peut également être effectué à partir des valeurs mesurées de la masse volumique vrac (ρ_{vrac}) et de la masse volumique après tassement ($\rho_{\text{tassée}}$) :

$$\text{Indice de compressibilité} = 100 \cdot \frac{\rho_{\text{tassée}} - \rho_{\text{vrac}}}{\rho_{\text{tassée}}}$$

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{\rho_{\text{tassée}}}{\rho_{\text{vrac}}}$$

L'échelle d'aptitude à l'écoulement généralement acceptée pour l'indice de compressibilité et l'indice de Hausner est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2. – *Echelle d'aptitude à l'écoulement (Ph Eur 7.7)*

Indice de compressibilité %	Aptitude à l'écoulement	Indice de Hausner
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	> 1,60

B. Méthode :

a. Granulométrie par tamisage :

✓ Mode opératoire :

- Sélectionner les 7 tamis nécessaires à l'analyse + le fond .
- Peser individuellement chaque tamis ainsi que le fond récepteur à plus ou moins 0,1 g.
- Monter la colonne sur le fond récepteur en rangeant les tamis du haut vers le bas selon un ordre décroissant.
- Enclencher le commutateur principal.
- Régler le temps de tamisage sur 10 min.
- Enclencher l'intervalle.
- Placer l'échantillon de 100 g de pesé à plus ou moins 0,1% sur le dernier tamis de la colonne, placer le couvercle et fixer la colonne à l'aide des vis de serrage.
- Enclencher la séquence de tamisage en appuyant sur le bouton « Start ».
- Dès l'enclenchement du tamisage, régler la hauteur d'oscillation de manière à lire, sur le repère situé à l'avant du plateau de tamisage, que le point d'intersection des deux lignes est à 1,5.
- Une fois le tamisage terminé, peser, à plus ou moins 0,1g chaque tamis ainsi que le fond récepteur.
- Enregistrer les résultats en % et tracer la courbe de distribution de l'échantillon sur les tamis.
- Vider les tamis et les nettoyer.

b. Granulométrie par laser (voie sèche) :

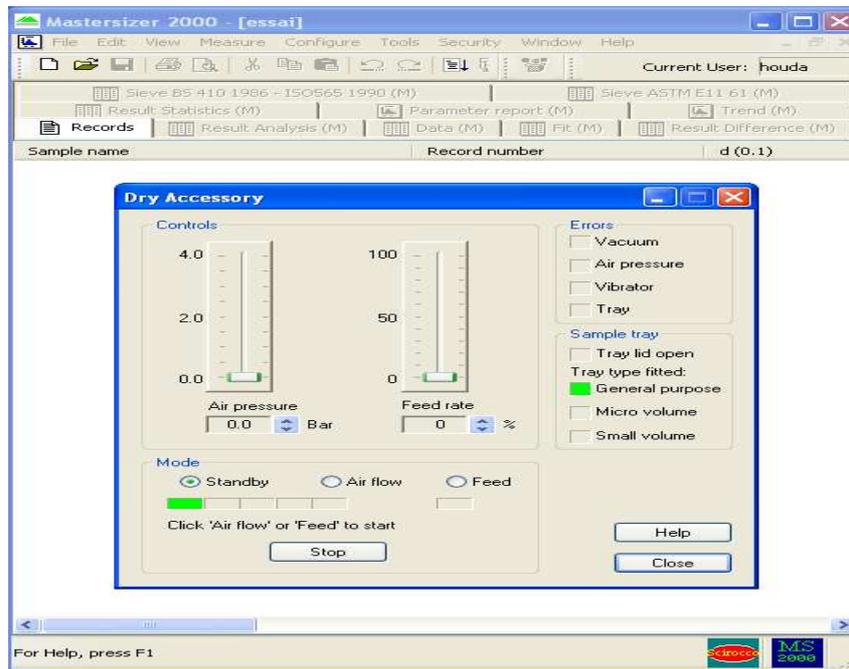
✓ Mode opératoire :

- Allumez l'ordinateur, l'appareil, la voie que vous voulez utiliser (sèche ou liquide), la pompe et l'aspirateur en cas d'utilisation de la voie sèche (Laissez l'appareil allumée au moins 30 min avant l'utilisation).
- Dans le bureau choisissez l'application "**Mastersizer 2000**"

a. Le nettoyage

Cliquez sur Configure puis accessoires.

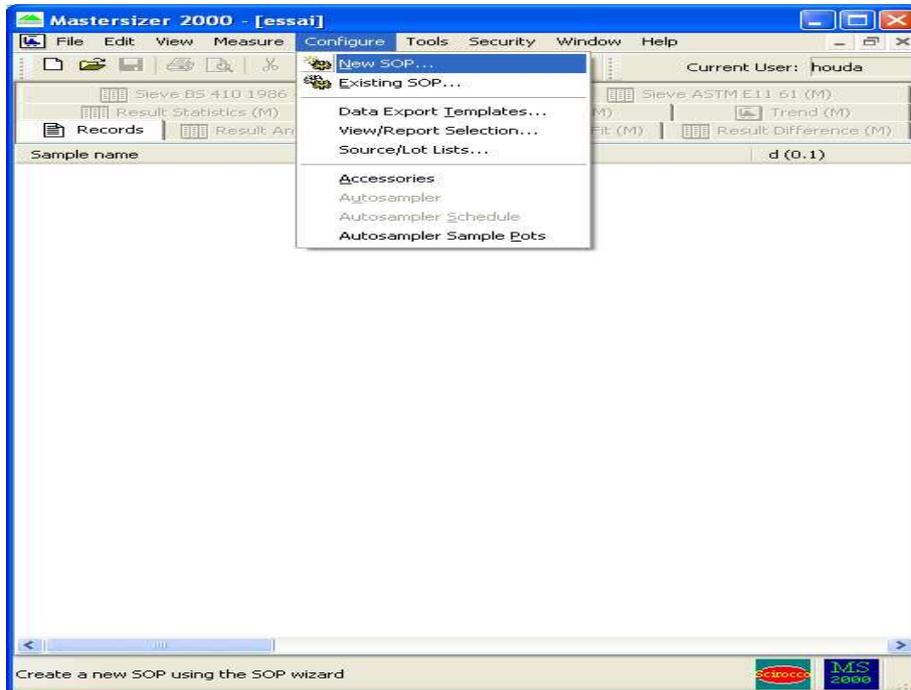
La fenêtre de nettoyage s'affiche.



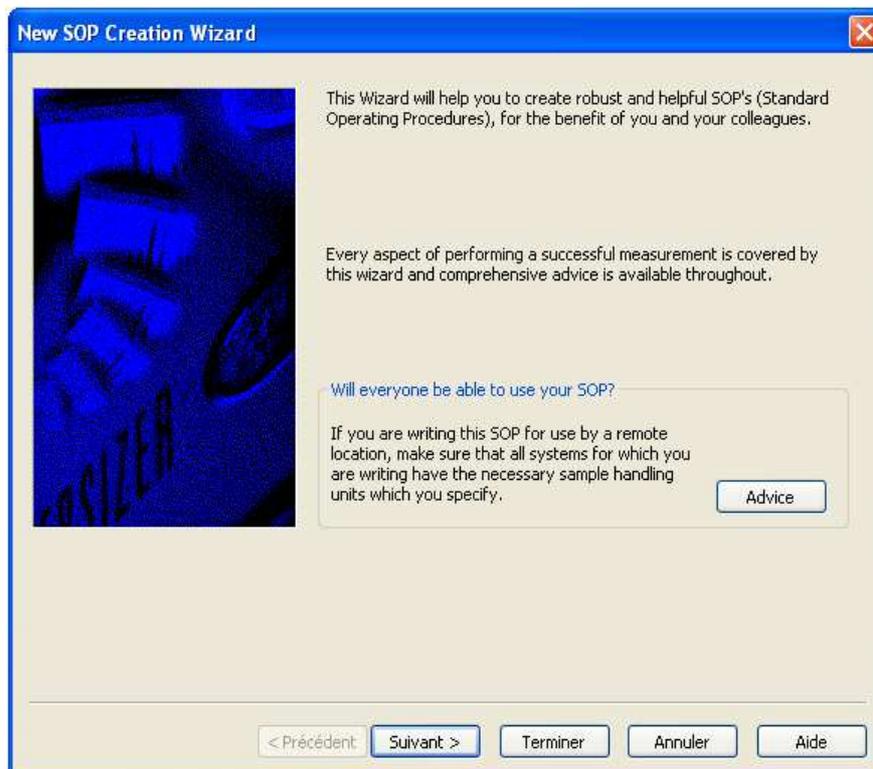
Augmentez la pression jusqu'à la valeur maximale (4bar) puis cliquez sur air flow, attendez jusqu'à ce que la couleur verte couvre le dernier carreau et cliquer sur "feed" et augmentez lentement le "feed rate" jusqu'à sa valeur maximale (100%) et le remettre à nouveau à 0% lentement, ensuite vous cliquez sur "stop et close.

b. Création d'une SOP

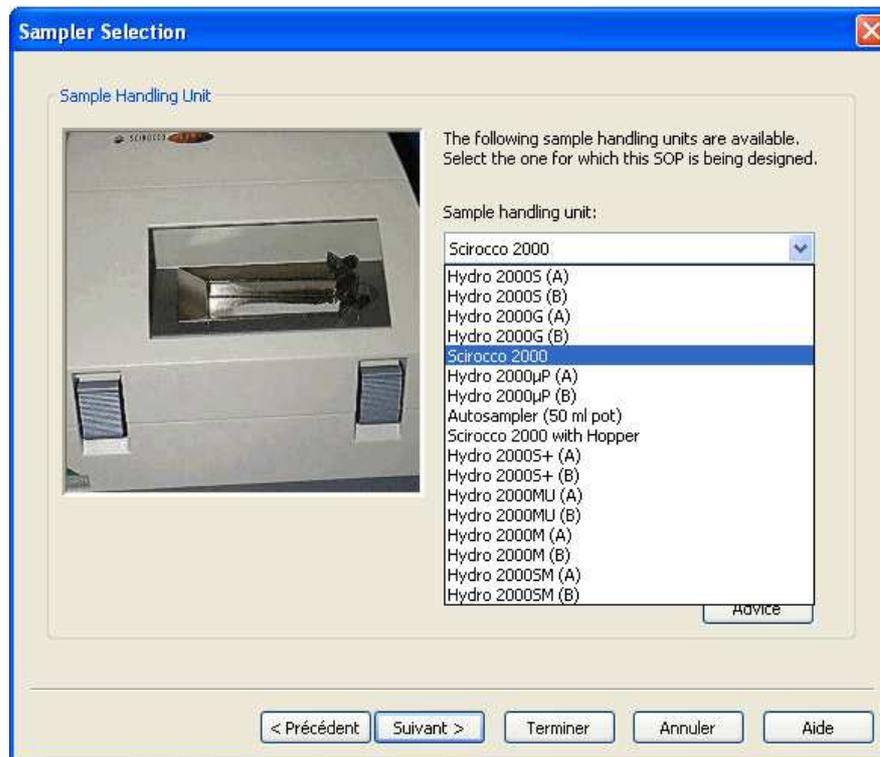
1- Cliquez sur "Configure" puis "Now SOP"



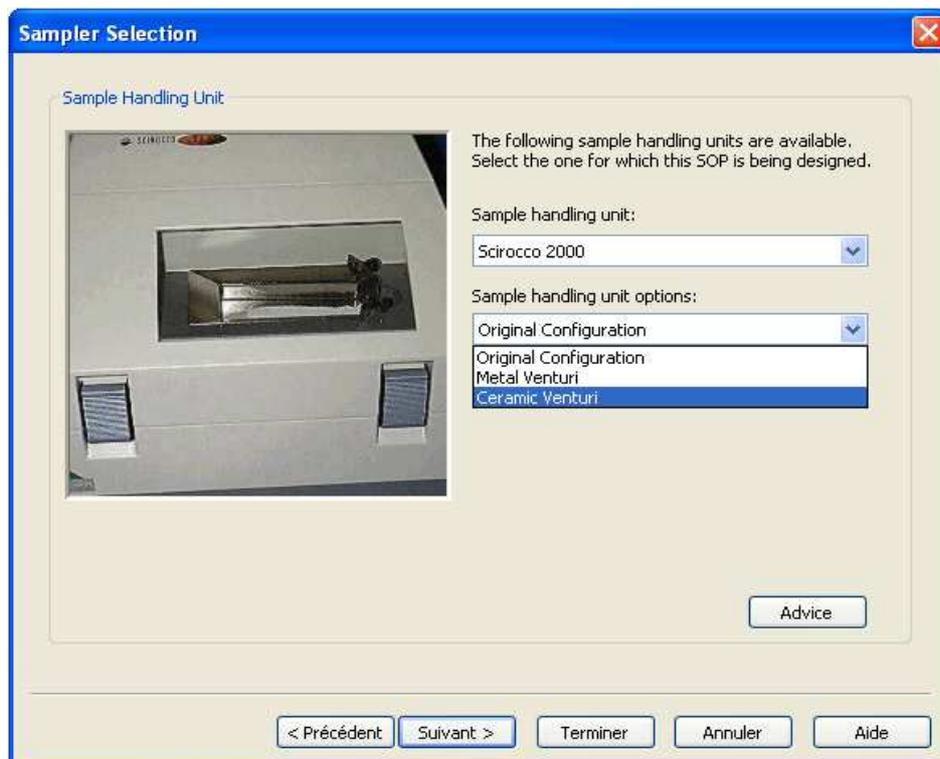
2- Cliquez sur "suivant"



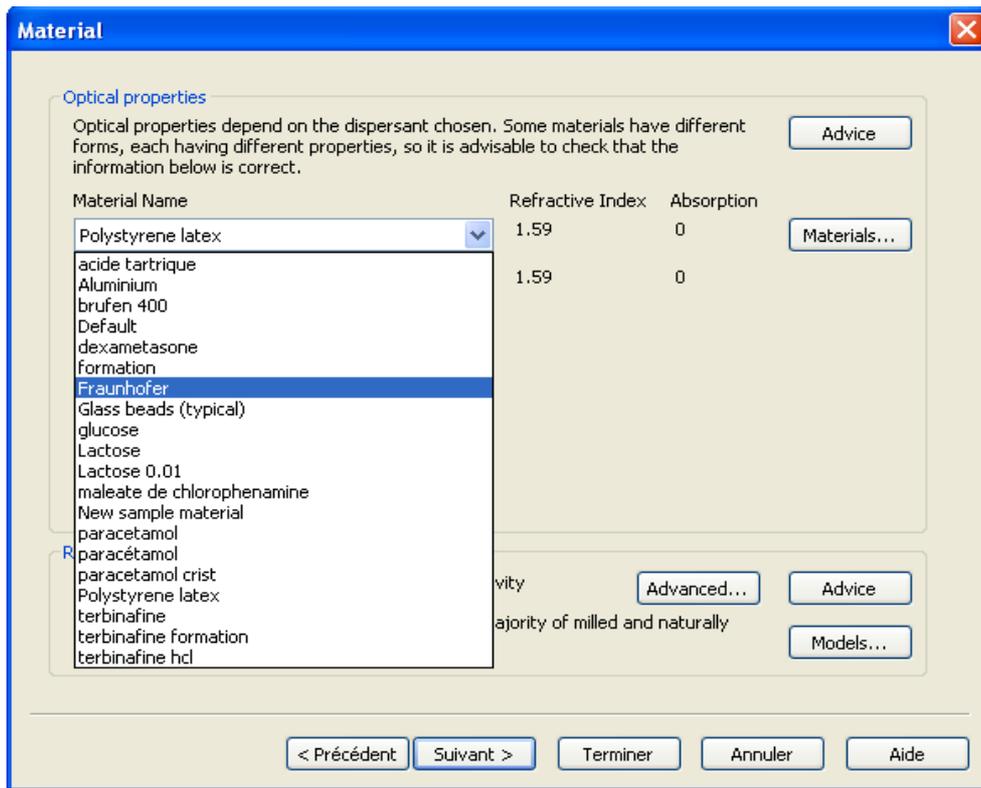
3- Dans la fenêtre "sampler selection" choisissez "scirocco 2000" et cliquer sur suivant



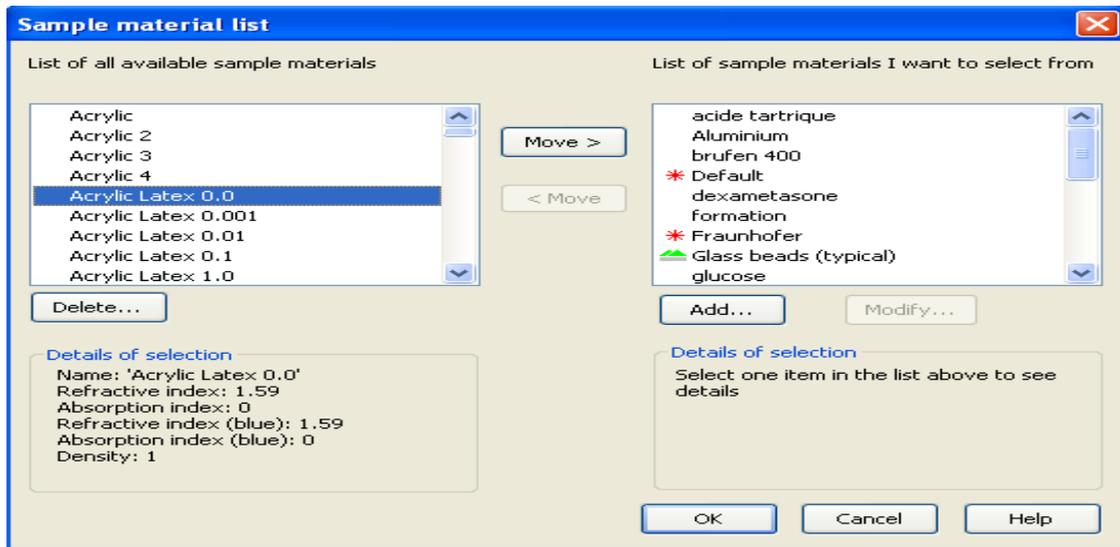
4- Choisissez "ceramic venturi" et cliquer sur suivant



5- Choisissez la matière que vous voulez analyser



Si le nom de la matière n'existe pas dans la liste cliquez sur "materials" et sélectionnez votre matière dans la liste à gauche puis cliquez sur move, le nom serra affiché dans la 1^{ère} liste ce qui va vous permettre de le choisir.



Si le nom de la matière n'existe ni dans la 1^{ère} liste ni dans la 2^{ème} liste cliquez "add..."

La fenêtre de “**new sample material**” s’affiche. Entrer le nom de votre matière, l’indice de réfraction et l’indice d’absorption s’ils sont connus, si non laisser ces deux indices par défaut.

New sample material

Name

Refractive Index

Absorption Index

Use different values for blue light

Refractive

Absorption Index

Density g / cm ³

Density is only required for the calculation of specific surface area (SSA). If you are not interested in SSA leave the value at 1.0

OK
Cancel
Help

Si le nom de la matière existe déjà dans la 1^{ère} liste, il suffit de le choisir et de cliquer sur suivant.

6- Dans la fenêtre “**labels**” écrire le nom de la matière et laisser les 4 cases (source type ;bulk lot type ;source nom ;bulk ref) vide et cliquer sur suivant.

Labels

The labelling defined below will be recorded with all measurements performed using this SOP.

Sample identifier

This comprises the actual sample name, the source of the sample and the lot number. Since the last two are often common to all samples they may be locked to save time.

Sample name

Source type Source name Lock source name

Bulk lot type Bulk lot ref. Lock bulk lot ref.
 Auto increment

Operator instructions and comments

Display instructions before measurement (e.g. sampling, sample preparation)

Pre-measurement instructions entered in SOP

Allow operator to enter comments before measurement

Post-measurement instructions entered in SOP

Display instructions after measurement (e.g. sample disposal, quality procedures)

< Précédent

42

7- Cliquer sur suivant.

Report/Saving

Report

Select the report page to be used for printed reports. All users of this SOP should have this report available on their computer. Reports may be created using the Report Designer (See Tools Menu).

Always print results Always Acrobat® PDF results

Reports page:

NOTE: Measurements will ALWAYS be saved on completion.

Creating an Acrobat® PDF file of a report is only available if the ER/ES option is installed on the system creating the measurement.

Export

Select the export template which specifies the parameters and format for export. Specify the target file name which will receive the exported information. This is useful for transferring information to third party software.

Export results

Export template:

Target file:

Use commas as separators
 Use tabs as separators

Overwrite target Append to target

< Précédent Suivant > Terminer Annuler Aide

8- Dans la fenêtre “**measurement**” entrer les valeurs de (measurement time ; measurement snaps ; background time ; background snaps) s’ils sont connus, si non laisser ces paramètres par défaut et cliquer sur suivant.

Measurement

Sample measurement time

Set the measurement and background times required to assure good statistical representation of data

Measurement time: seconds Measurement snaps:

Background time: seconds Background snaps:

Advanced options

To set up obscuration limits, auto measurement start and data filtering

To set up cleanliness and diameter alarms

Quality Control Calculation

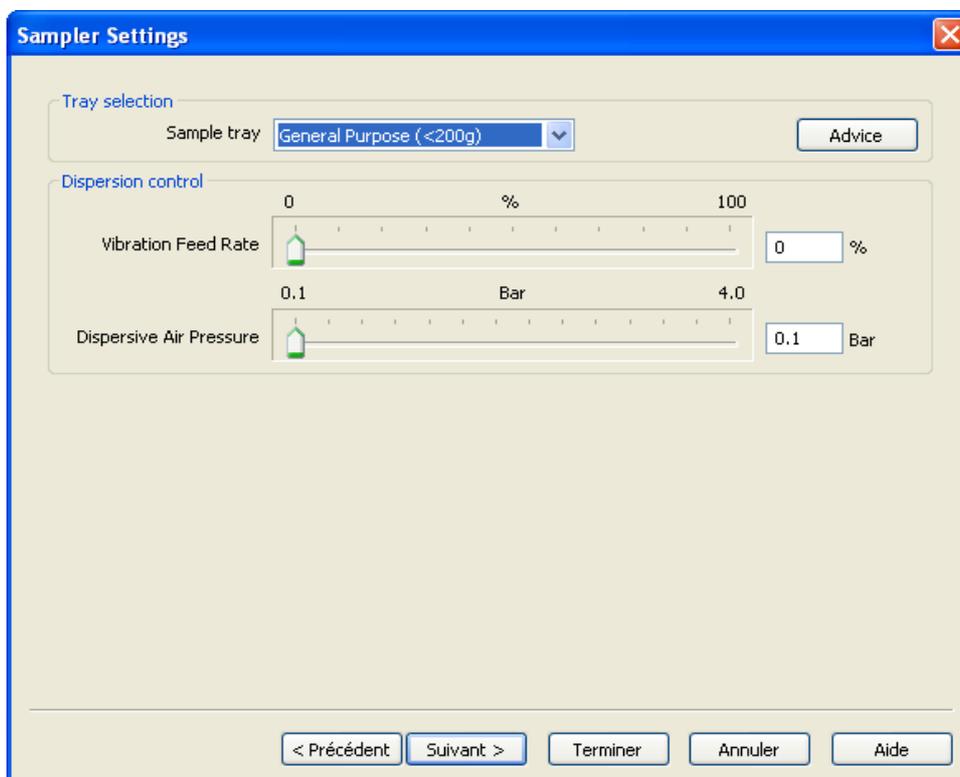
A calculation performed at the end of a measurement. This calculation allows a QC check on the measurement result.

There is no QC calculation set.

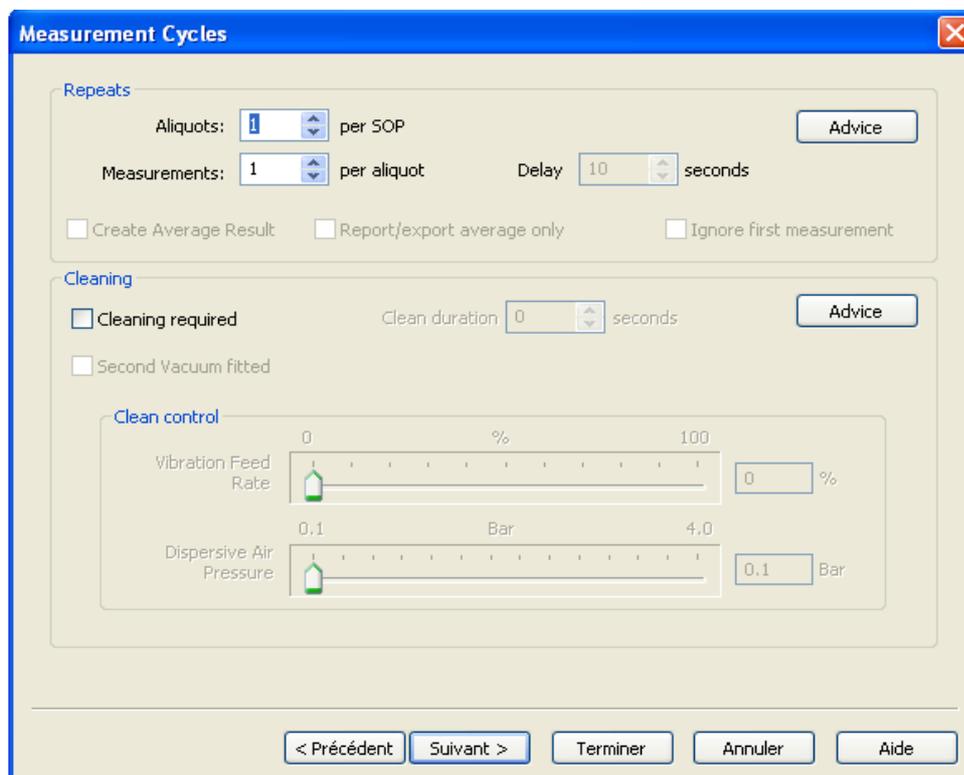
< Précédent Suivant > Terminer Annuler Aide

9- Fixer la vibration à une valeur (généralement 50%) et varier la pression 0.5 > 1 > 1.5 > 2 > 2.5 > 3 > 3.5 > 4.

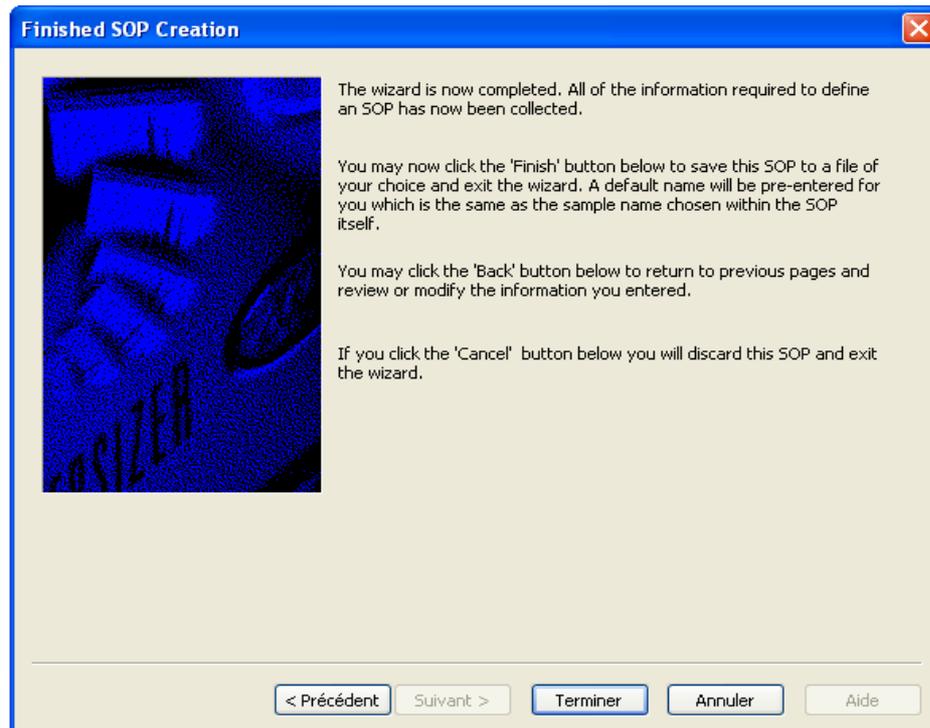
Prenez la valeur de la pression où les résultats commencent à se stabiliser et dont le résiduel et le résiduel weighted sont inférieur à 2



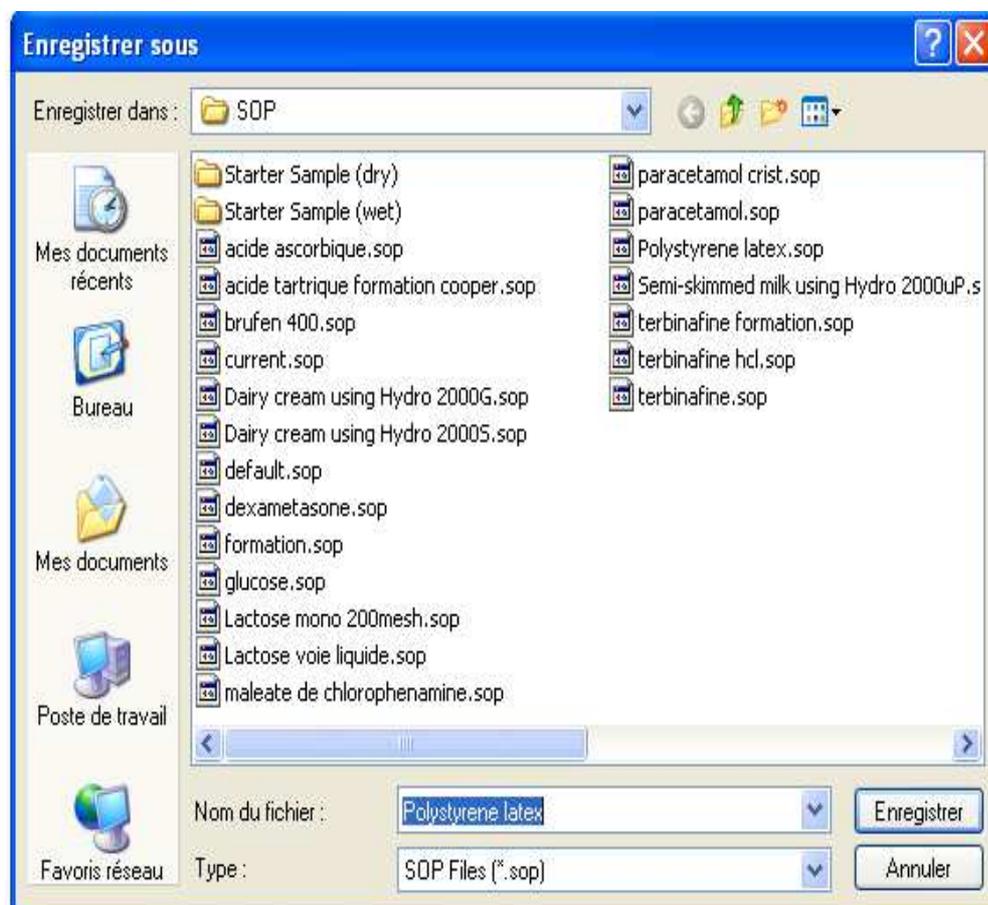
10- Laisser les paramètres par défaut et cliquer sur suivant



11- Cliquer sur terminer

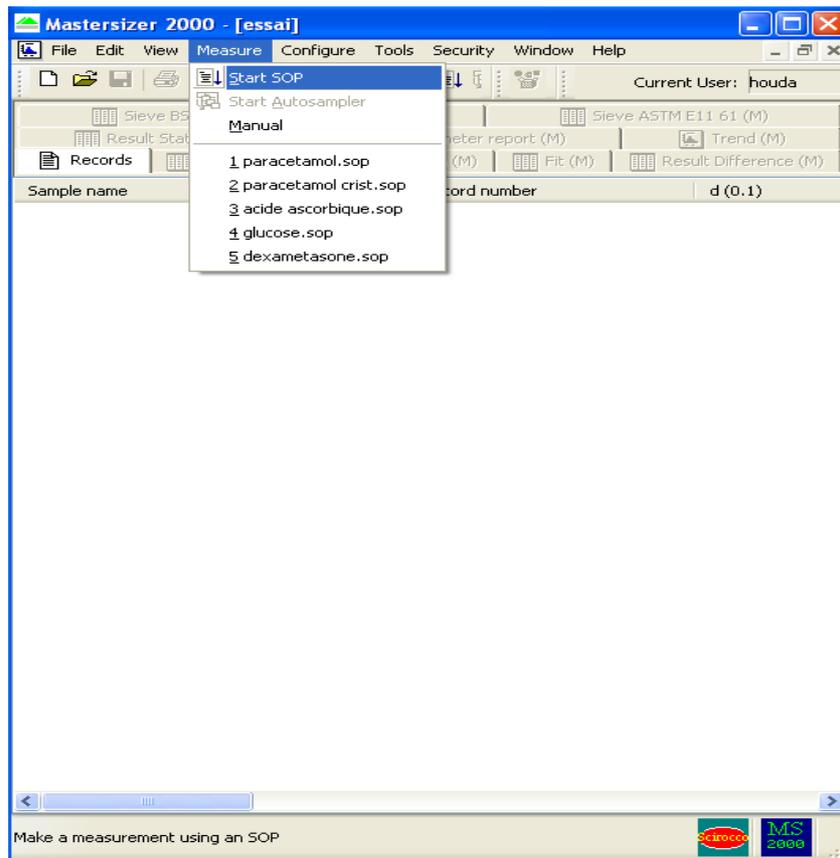


12- Entrer le nom de la matière et enregistrer

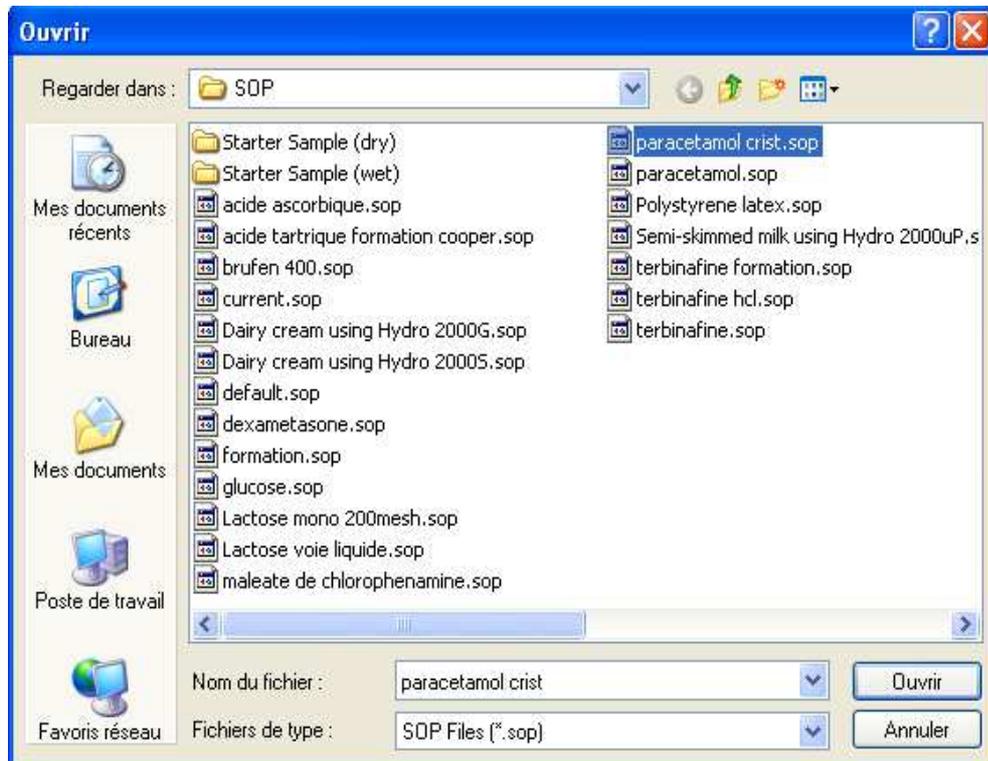


c. **Lancer la mesure**

1- Cliquer sur "Measure" puis "Start SOP"



2- Choisir la SOP déjà créer de la matière à analyser et cliquer sur "ouvrir"



3- Cliquer sur "OK" pour commencer l'analyse

Documentation

Labels Quantities

Sample name Paracetamol cristé

Source type Source name

Bulk lot / Run Lot ref / Run no.

Auto increment

Pre-measurement instructions entered in SOP

Notes

OK Annuler Aide

c. Méthode statistique :

✓ Test Khi 2 :

Principe :

À la base d'un test statistique il y a la formulation d'une hypothèse appelée *hypothèse nulle* (ou *hypothèse zéro*), notée H_0 . Dans le cas présent, elle suppose que toutes les données considérées dérivent de la même loi de probabilité (ou, dit différemment, la distribution observée n'est pas différente de la distribution supposée d'après la loi que l'on souhaite tester).

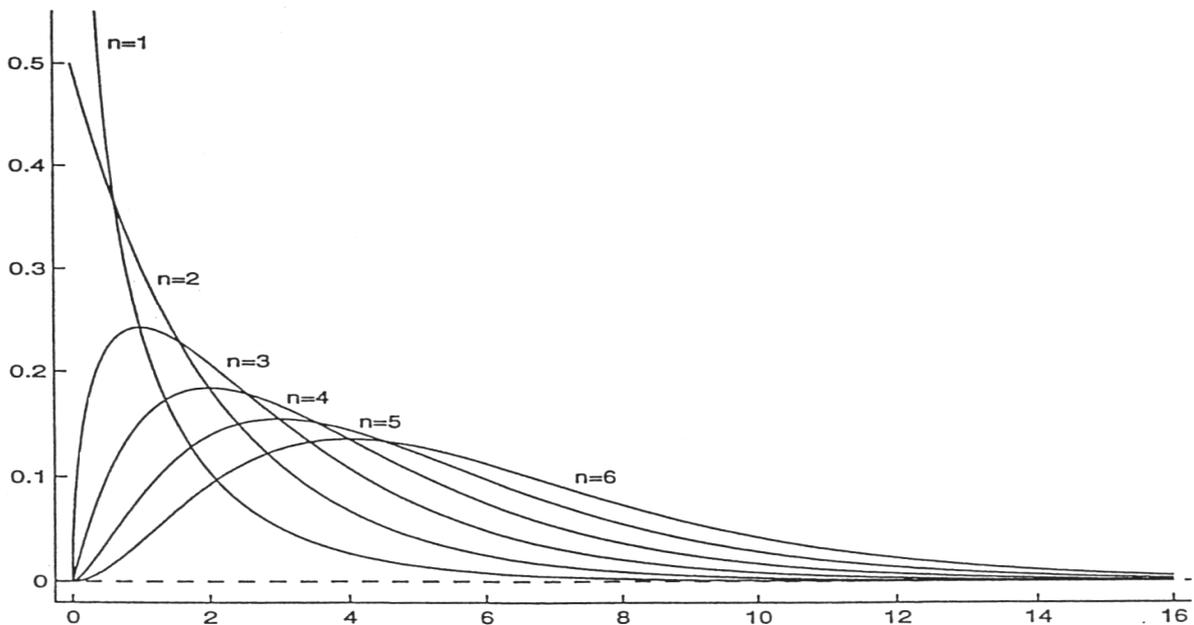
Définition : i

Soit $(X_i)_{i=1,2,\dots,n}$ une suite de variables aléatoires indépendantes normales centrées réduites (c'est à dire telles que $L(X_i) = N(0,1)$) La somme des carrés des X_i , $S = \sum_{i=1}^n X_i^2$, est une variable aléatoire qui suit une loi du chi-deux à n degrés de liberté.

On note : $L(S) = X_n^2$

Propriétés : Si $L(S) = X_n^2$ alors $E(S) = n$ et $\text{Var}(S) = 2n$

Si $L(K_1) = X_{n_1}^2$ et $L(K_2) = X_{n_2}^2$ et si $K_1 \perp K_2$ alors $L(K_1 + K_2) = X_{n_1+n_2}^2$



Fonctions densité de probabilité de la loi du X_n^2 pour quelques valeurs de n .

Une situation ou intervient la loi du chi-deux :

Soit $(X_i)_{i=1,2,\dots,n}$ un n-échantillon tel que $L(X_i) = N(\mu, \sigma)$ avec μ et σ inconnus.

Dans ce cas μ est estimé par : $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$ et σ par $S_c^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$

On a alors : $L\left(\frac{(n-1)S_c^2}{\sigma^2}\right) = \chi_{n-1}^2$ ou encore $L\left(\frac{nS^2}{\sigma^2}\right) = \chi_{n-1}^2$

Avec $S^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$

TEST D'ADEQUATION A UNE LOI :

On considère une variable X à r modalités pour laquelle on a une série statistique d'effectifs (n_1, n_2, \dots, n_r) . On note $n = n_1 + n_2 + \dots + n_r$ l'effectif total.

On se demande si ces observations correspondent à la loi de probabilité définie sur les mêmes r modalités par les probabilités (p_1, p_2, \dots, p_r) .

On veut tester $H_0 : L(X) = (p_1, p_2, \dots, p_r)$ contre $H_1 : L(X) \neq (p_1, p_2, \dots, p_r)$

On définit la statistique du χ^2 d'adéquation par :

$$kh = \sum_{i=1}^r \frac{(n_i - np_i)^2}{np_i}$$

Les n_i sont les effectifs observés, $n = n_1 + n_2 + \dots + n_r$ est l'effectif total et les np_i sont les effectifs « théoriques » de chaque modalité.

Propriété : Si l'hypothèse H_0 est vraie alors la statistique KH est la réalisation lorsque $n \rightarrow +\infty$ et $np_i \rightarrow +\infty$ pour $i = 1, \dots, r$ d'une variable aléatoire KH telle que $L(KH) = \chi_{r-1}^2$.

En pratique, nous utilisons cette loi asymptotique dès que $n \geq 50$ et $np_i \geq 5$ pour $i = 1, \dots, r$.

Si la condition $np_i \geq 5$ n'est pas remplie on regroupera les modalités voisines pour qu'elle soit remplie.

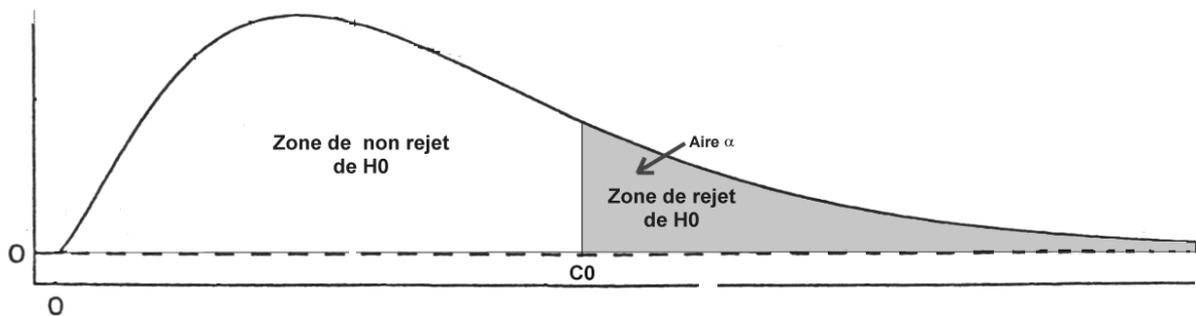
Règle de décision :

Pour un seuil α donné, les tables du X^2 nous donnent une constante c_0 telle que :

$$P(X_{r-1}^2 > c_0) = \alpha$$

Si $kh < c_0$ j'accepte l'hypothèse H_0 au niveau $1 - \alpha$

Si $kh \geq c_0$ je rejette l'hypothèse H_0 au seuil α .



D. Mouchiroud, 'Mathématiques : Outils pour la Biologie' Chapitre 8 Tests du χ^2 – Deug SV – UCBL 25/02/2003.

III. Résultats et discussions :

A. Résultats :

1. Résultats des analyses effectuées sur la matière première :

- ✓ Aspect : Poudre cristalline blanche ou blanc jaune, hygroscopique.
- ✓ Solubilité : Facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol.
- ✓ Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).
- ✓ Pouvoir rotatoire spécifique : + 156° (+ 153° à 159°).
- ✓ Infrarouge : Conforme au spectre de référence.
- ✓ Réaction du Sodium : Solution donne la réaction du Na.
- ✓ Aspect de la solution : Solution limpide et coloration < JB*₆.
- ✓ Métaux lourds : < 20 ppm (≤ 20 ppm)
- ✓ Teneur en Eau : 2,2% (≤ 4,0%)
- ✓ Dosage par HPLC : 98,8% (97% à 102%)
- ✓ Solvants résiduels :
 - Ethanol : 0,05 % (≤ 3,0%)
 - Acétonirile : Non détecté (≤ 410 ppm)
 - Acétate d'éthyle : 271 ppm (≤ 271 ppm)
 - Cyclohexane : 28 ppm (≤ 388 ppm)
- ✓ Taille des particules :
 - d₁₀ = 1,297 nm
 - d₅₀ = 3,510 nm
 - d₉₀ = 43,571 nm
- ✓ Densité apparente :
 - Avant tassement : 0,2 g/ml
 - Après tassement : 0,3 g/ml
- ✓ pH : 7,2 (7,2 à 9)
- ✓ Réaction du Sodium : Solution donne la réaction du Na.
- ✓ Infrarouge : Conforme au spectre de référence.
- ✓ Aspect de la solution : Solution limpide et coloration < JB*₆.

2. Résultats d'analyse granulométrique par tamisage :

- Les résultats d'analyse granulométrique par tamisage de la poudre A sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Résultats de la poudre A, Tamis

Poudre « A » 20 mg (Lot : 122 273)						
	Haut		Milieu		Bas	
Essais	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Taille						
Fond	13,9	13,7	13,76	13,59	13,3	13,52
90 µm	3,05	3,5	3	3,23	4,16	3,27
125µm	2,6	3,24	2,55	2,72	2,85	3,07
150µm	35,7	35,95	37,55	37,29	35,77	36,43
355µm	19,6	20,9	19,83	19,88	18,6	19,3
500µm	8,09	7,66	8,08	8,3	8,55	8,08
600µm	10,27	9,7	9,72	9,42	10,08	9,9
800µm	6,9	7,15	5,49	5,53	6,72	5,74

- Les résultats d'analyse granulométrique par tamisage de la poudre B sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Résultats de la poudre B, Tamis

Poudre « B » 20 mg (Lot : 122 274)						
	Haut		Milieu		Bas	
Essais	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Taille						
Fond	13,58	13,66	13,74	13,77	12,85	12,89
90 µm	3,31	3,31	3,34	3,45	2,98	3
125µm	2,48	2,36	2,68	2,42	2,38	2,4
150µm	35,89	35,9	36,08	36,04	36,05	36,03
355µm	21,16	21,14	20,83	20,78	20,91	20,88
500µm	8,11	8,12	8,16	8,19	8,42	8,39
600µm	9,72	9,76	9,55	9,71	10,18	10,16
800µm	5,75	5,75	5,62	5,64	6,23	6,25

- Les résultats d'analyse granulométrique par tamisage de la poudre C sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Résultats de la poudre C, Tamis

Poudre « C » 40 mg (Lot : 122 275)						
	Haut		Milieu		Bas	
Essais	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Taille						
Fond	12,79	13,64	11,66	11,95	11,02	11,05
90 µm	2,79	2,97	2,81	2,78	2,6	2,5
125µm	2,07	1,83	1,97	1,99	2,11	2,03
150µm	29,68	29,48	30,57	30,84	30,81	30,66
355µm	25,06	24,03	27,28	27,16	27,59	27,61
500µm	11,16	11,49	11,27	11,3	11,31	11,1
600µm	11,99	12,21	10,79	10,92	11,13	11,01
800µm	4,22	4,05	3,74	3,67	3,85	3,76

- Les résultats d'analyse granulométrique par tamisage de la poudre D sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Résultats de la poudre D, Tamis

Poudre « D » 40 mg (Lot : 122 276)						
	Haut		Milieu		Bas	
Essais	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Taille						
Fond	13,58	13,66	13,74	13,77	12,85	12,89
90 µm	3,31	3,31	3,34	3,45	2,98	3
125µm	2,48	2,36	2,68	2,42	2,38	2,4
150µm	35,89	35,9	36,08	36,04	36,05	36,03
355µm	21,16	21,14	20,83	20,78	20,91	20,88
500µm	8,11	8,12	8,16	8,19	8,42	8,39
600µm	9,72	9,76	9,55	9,71	10,18	10,16
800µm	5,75	5,75	5,62	5,64	6,23	6,25

3. Les résultats d'analyse granulométrique par Laser :

- Les résultats d'analyse granulométrique par Laser de la poudre A sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Résultats de la poudre A, Laser

Poudre « A » 20 mg (Lot : 122 273)						
Essais Taille	Haut		Milieu		Bas	
	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Fond	4,13	3,19	5,99	5,63	6,51	3,23
90 µm	0,94	0,6	1,15	1,17	1,63	0,8
125µm	1,54	1,03	1,86	1,87	2,4	1,48
150µm	25,81	21,51	28,7	28,23	31,39	26,16
355µm	21,55	20,31	21,6	21,77	21,66	22,35
500µm	14,77	15	13,82	14,14	13,18	15,43
600µm	18,09	14,02	11,46	11,77	10,48	13,37
800µm	13,11	24,33	15,4	15,38	12,77	17,17

- Les résultats d'analyse granulométrique par Laser de la poudre B sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Résultats de la poudre B, Laser

Poudre « B » 40 mg (Lot : 122 274)						
Essais Taille	Haut		Milieu		Bas	
	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Fond	7,55	5,7	7,07	8,2	4,49	5,58
90 µm	2,29	1,41	1,77	2,16	0,67	1,26
125µm	2,44	1,85	2,3	2,62	1,45	1,58
150µm	31,58	29,16	31,07	31,91	31,24	28,82
355µm	23,31	22,72	22,14	21,92	24,6	24,12
500µm	13,85	14,34	13,44	13	14,75	15,34
600µm	10,21	11,48	10,49	9,91	11,19	12,04
800µm	8,79	13,36	8,74	10,28	11,75	11,75

- Les résultats d'analyse granulométrique par Laser de la poudre C sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : Résultats de la poudre C, Laser

Poudre « C » 40 mg (Lot : 122 275)						
	Haut		Milieu		Bas	
Essais	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Taille						
Fond	3,3	3,31	3,88	3,81	10,61	10,48
90 µm	0,42	1,49	0,43	0,34	1,71	1,65
125µm	0,35	0,39	0,2	0,05	1,09	1,02
150µm	20,72	21,96	20,47	21,13	23,7	23
355µm	24,28	23,46	24,82	25,76	23,31	23,94
500µm	17,81	17,44	17,98	18,37	15,39	15,69
600µm	15,4	14,32	15,26	15,25	12,14	12,54
800µm	17,71	17,68	16,93	15,31	12,04	12,12

- Les résultats d'analyse granulométrique par Laser de la poudre D sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Résultats de la poudre D, Laser

Poudre « D » 40 mg (Lot : 122 276)						
	Haut		Milieu		Bas	
Essais	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2	Essai 1	Essai 2
Taille						
Fond	2,11	1,83	2,13	1,4	0,92	1,29
90 µm	2,02	1,71	1,6	1,29	0,9	0,95
125µm	30,9	29,52	24,92	26,21	24,35	23,01
150µm	24,81	25,31	23,36	23,8	24,28	23,65
355µm	14,67	15,42	15,35	15,51	16,59	16,21
500µm	10,16	10,96	11,89	12,14	13,53	13,23
600µm	5,78	6,74	10,07	10,82	13,27	13,95
800µm	2,11	1,83	2,13	1,4	0,92	1,29

Pour chaque poudre de produit X nous avons effectué 2 essais pour chaque point (Haut, Milieu, Bas), ces point constitues une étape en cours de fabrication.

- Les moyennes des résultats des analyses effectuées sur les poudres par granulométrie par tamisage :

Tableau 11 : Moyennes des résultats d'analyse effectués par Tamis

Dosages Et méthode Tailles	Tamis "20 mg"	Tamis "40 mg"
Fond	13,52	11,86
90 µm	3,3	2,67
125 µm	2,65	1,89
150 µm	36,22	28,66
355 µm	20,32	27,31
500 µm	8,18	12,12
600 µm	9,85	11,67
800 µm	6,06	3,99

- Les moyennes des résultats des analyses effectuées sur les poudres par granulométrie laser :

Tableau 12 : Moyennes des résultats d'analyse effectués par Granulométrie Laser

Méthodes et Dosages Tailles	Laser 20 mg	Laser 40 mg
Fond	5,61	7,21
90 µm	1,32	1,24
125 µm	1,79	0,99
150 µm	29,72	24,25
355 µm	22,59	24,43
500 µm	14,26	16,17
600 µm	11,71	12,83
800 µm	13,07	12,92

- Les ECARTYPE des résultats calculés sont présentées ci-dessous :

Tableau 13 : Les ECARTYPES des résultats

Les Ecartypes				
Tailles	Tamis 20 mg	Tamis 40 mg	Laser 20 mg	Laser 40 mg
Fond	0,34	0,70	1,37	1,82
90 µm	0,32	0,15	0,42	0,67
125 µm	0,28	0,16	0,46	0,61
150 µm	0,59	1,82	1,71	1,58
355 µm	0,84	1,24	0,96	0,72
500 µm	0,23	0,90	0,82	1,11
600 µm	0,27	0,82	1,22	1,43
800 µm	0,58	0,54	1,88	1,66

- Les valeurs p du test khi-deux pour les analyses effectuées par les 2 méthodes granulométriques sur les poudres des 2 dosages sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 14 : Les valeurs p calculées par le test khi-deux pour les 2 méthodes Granulométriques par "Tamis" et par "Laser"

Test Khi 2		
Comparaison entre les Tamis et le Granulolaser		
Tailles	Dosage : 20 mg	Dosage: 40 mg
Fond	0,0001*	0,0004*
90 µm	0,0001*	0,0001*
125 µm	0,54	0,0001*
150 µm	0,06	0,2
355 µm	0,99	0,94
500 µm	0,06	0,25
600 µm	0,95	1
800 µm	0,003*	0,0016*

(*) Valeur $p < 0,05$; Existence d'une différence significative

Les valeurs p pour les tailles $< 125 \mu\text{m}$ ($p_{20}=0,0001$ et $p_{40}=0,0004$) et les tailles $> 800 \mu\text{m}$ ($p_{20}=0,003$ et $p_{40}=0,0016$), ces valeurs sont inférieurs à $0,05$ ($p < 0,05$) ce qui prouve qu'il y a une différence significative entre la distribution des tailles des particules détectées par la granulométrie laser et les tamis, et cette différence est confirmée pour les 2 dosages (20mg et 40mg).

B. Discussion :

Discussion des résultats des analyses effectuées par 'Granulométrie par tamisage'

D'après les résultats obtenus par l'analyse Granulométrique par Tamisage, on remarque que les tamis sont plus précis en analysant les poudres qui ont des particules de grande taille.

Ces résultats ont été confirmés par une analyse statistique robuste qui est le test Khi-deux basé sur la comparaison des pourcentages %.

Nous avons obtenus des valeurs de p qui sont inférieurs à 0,05 pour les pourcentages des tailles situées entre 0 μm et 125 μm et ça montre que la différence est significative entre l'analyse granulométrique par tamisage et l'analyse granulométrique par Laser

L'analyse granulométrique par tamisage n'est pas sensible vis à vis à la détection des poudres fines d'ordre de 75 μm (Ph Eur 7.7)

L'analyse granulométrique par tamisage est plus adéquate pour les mélanges des poudres et à éviter dans le cas des matières premières qui ont une poudre fine et qui ont une distribution bien définie selon les normes de la fabrication.

La répartition granulométrique pour les poudres des 2 dosages est dans un intervalle situé entre 150 et 355 μm (plus de 50% de la poudre).

D'après les résultats obtenus on rejette l'hypothèse H_0 (nulle) = la distribution observée n'est pas différente de la distribution supposée, pour les tailles inférieures à 125 μm , et les tailles supérieures à 800 μm . ($p < 0,05$)

On accepte l'hypothèse H_0 = la distribution observée n'est pas différente de la distribution supposée, pour les tailles entre 150 μm et 600 μm . ($p > 0,05$)

Discussion des résultats des analyses effectuées par 'Granulométrie Laser'

D'après les résultats obtenus par l'analyse Granulométrique par Laser, on remarque que la Granulométrie Laser est plus précise dans l'analyse des poudres qui ont des particules de petite taille d'ordre de 2 μm .

Il est prouvé expérimentalement et statistiquement que l'analyse granulométrique par Laser nous donne une surestimation des résultats pour des poudres qui ont des particules de tailles d'ordre $> 800 \mu\text{m}$, Exemple : le % des tailles supérieures à 800 μm détectées par granulométrie Laser = $3 \times$ % des tailles supérieures à 800 μm détectées par tamis.

La valeur p dans le cas de la granulométrie Laser est inférieure à 0,05 pour l'analyse des poudres qui ont des tailles supérieures à 800 μm et ça montre qu'il y a une différence significative entre l'analyse granulométrique par Laser et l'analyse granulométrique par tamisage de ces tailles.

L'analyse granulométrique par Laser reste une méthode rapide, qui n'est pas lourde, et fiable dans le cas des matières premières qui ont des poudres fines. (M. Mortha, 1996)

La répartition granulométrique pour toutes les poudres des 2 dosages est centrée entre 150 et 355 μm (plus de 50% de la poudre). (Voir tableaux 7, 8, 9 et 10).

Conclusion générale

Les contrôles in process des mélanges des poudres nous donnent une idée sur les comportements des ces derniers au cours de la production (Comprimabilité, écoulement...) et aussi sur notre produit fini (Friabilité, Dureté, test de dissolution ...)

A fin d'effectuer les testes rhéologique décrits dans la pharmacopée européenne pendant cette période de stage, et en mettant le point sur l'analyse granulométrique par Tamisage et par Granulométrie Laser et après la validation des résultats obtenus statistiquement en se basant sur le test Khi-deux, ce dernier a démontré qu'il y a une différence significative entre les 2 méthodes utilisées pour le contrôle in process de notre produit, nous avons remarqués le suivant :

- Le tamisage est surtout adapté aux cas où la majorité des particules sont de taille supérieure à environ 75 μm . (E.SERRIS, 2002).
- En dessous de la taille de 75 μm , le poids trop faible des particules est insuffisant pour vaincre les forces superficielles de cohésion et d'adhésion qui poussent les particules à s'agglutiner et à adhérer au tamis, de sorte que des particules qui devraient normalement traverser le tamis se trouvent retenues.
- L'analyse par Granulométrie Laser donne des résultats précis pour des particules de taille d'ordre de 2 μm , et ca montre vraiment la précision de cet appareil en analysant les poudres fines.
- L'analyse Granulométrique par Laser est une méthode simple, facile et efficace pour les poudres fines.
- L'analyse granulométrique par laser est destinée pour les matières premières qui ont une poudre plus ou moins homogène.
- L'analyse granulométrique par Laser perte sa précision lors de l'analyse des poudres qui ont des granules sous forme des cristaux.

Références

- M. Mortha 'Désagrégation et dissolution des comprimés' Ecole de printemps du comité de développement du génie des procédés "solides divisés : de la physico-chimie au génie des procédés" volume II, p18-1-p18-10, 1996
- J.T. Carstensen, Pharmaceutical preformulation Technomic publishing company, Inc, Lancaster Pennsylvania, 1998, 185-198
- P. Humbert-Droz, 'Analyse des caractéristiques de compression des substances médicamenteuses en relation avec le phénomène de dissolution' Thèse, Université de Genève, 1982
- Watanabe, Y. Yamaoka and K. Takada, 'Crystal habits and dissolution behaviour of aspirin Chem. Pharm. Bull., 30(8), 2958-2963, 1982
- A.W. Hixson and J.H. Crowell, 'Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, Theoretical consideration Ind'. Eng. Chem., 23(8), 923-931, 1931
- M.Soustelle, Handbook of powder technology, Elsevier, 9, 54-58, 1994
- H.ISENGARD. Méthodes de détermination de la teneur en eau dans les produits riches en sucre Université de Hohenheim, Institut de technologie alimentaire D-70593 Stuttgart, Allemagne
- H.O Ammar, S.A. El-Nahhas, L.H. Emara, M.M. Ghorab and H.A. Salama, 'Discrepancy among dissolution rates of commercial tablets as a function of the dissolution method' part 7 : aspirin Phamazie, 52(2), 145-149, 1997
- Mahmud, and A. Li Wan Po, 'Investigation of the effect of additives on the dissolution rates of aspirin and paracetamol using a factorial design' Drug Dev. and Ind. Pharm., 17(5), 709-724, 1991
- D. Mouchiroud, 'Mathématiques : Outils pour la Biologie' Chapitre 8 Tests du χ^2 – Deug SV – UCBL 25/02/2003.
- J.M. Missiaen, 'Etude par analyse d'image des milieux granulaires : caractérisations des contacts et de l'homogénéité' Thèse, Institut national polytechnique de Grenoble, 1989
- E.SERRIS, 'INFLUENCE DES CONDITIONS DE COMPRESSION SUR LES PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DES COMPRIMES ISSUS DE POUDRES ORGANIQUES' Thèse, DE L' ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES MINES DE SAINT-ETIENNE ET DE L'UNIVERSITE JEAN MONNET, spécialité : Génie des procédés, 2002

WEBOGRAPHIE

<http://www.universalis.fr/encyclopedie/granulometrie/>

<http://www.fritsch-sizing.fr/index.php?id=990793&L=2>

<http://laser.agmat.asso.fr/technologie/granulometrie.htm>

<http://www.cilas.com/principe-de-granulometrie.html>

http://gilbert.gastebois.pagesperso-orange.fr/java/diffraction/eau/theorie_diffraction.htm

<http://alain.pichereau.pagesperso-orange.fr/chi2test.html>

<http://bookboon.com/fr/chimie-ebooks>

http://www.jle.com/fr/revues/medecine/stv/sommaire.phtml?cle_parution=3454

Stage effectué à : Cooper Pharma

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom: Nachit Mohammed

Titre: « Etude comparative entre l'analyse granulométrique par Laser et l'analyse granulométrique par tamisage »

Résumé

Les comprimés sont une forme galénique très populaire parmi les préparations solides. La raison de cette domination s'explique par les avantages proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades. En effet leur production nécessite peu d'étapes de préparation et s'effectue à des cadences élevées d'où un prix de revient moindre.

Le développement d'un médicament est un procédé long, Afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché, les agences réglementaires exigent que le médicament soit testés sur son identité, les fabricants de médicament sont donc dans l'obligation de démontrer qu'ils contrôlent les aspects physico-chimiques critiques de leurs opérations.

Pour cette raison, le contrôle in process est important, notamment le contrôle des caractères physiques par Granulométrie laser ou par tamisage, qui ont une influence sur la maîtrise du procédé de fabrication des formes solides et sur la cinétique de dissolution des comprimés.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés par l'étude granulométrique par Tamisage et par Granulométrie laser d'un mélange d'un produit en cours de la fabrication. Une étude comparative entre ces 2 méthodes était effectuée sur le mélange de produit X en cours de fabrication.

Les résultats de cette comparaison ont été validés statistiquement en se basant sur le Test Khi-2, ce dernier a démontré qu'il y a une différence significative entre les 2 méthodes utilisées pour le contrôle in process du produit X.

En deuxième partie notre travail était élargie par la réalisation des analyses physico-chimiques sur le principe actif « Pravastatine Sodique » (Identification, Caractères, Dosage...).

" Savoir s'étonner à propos est le premier mouvement de l'esprit vers la découverte"

L. Pasteur (1822-1895)