

III. C ONTROLE GRANULOMETRIQUE DES POUDRES :

La granulométrie est la science de la mesure des dimensions et de la détermination de la forme des particules ou c'est l'ensemble des caractéristiques qui définissent l'état granulaire d'une poudre.

Dans le domaine pharmaceutique, l'analyse granulométrique revêt une importance d'autant qu'elle conditionne en partie l'activité des médicaments.

Parmi les conséquences technologiques de la granulométrie d'une poudre, nous pouvons citer son influence sur :

- La rhéologie : l'augmentation du degré de finesse entraîne généralement une diminution de la fluidité. La connaissance de degré de finesse permet l'addition d'une quantité convenable de lubrifiant.
- Le pouvoir adsorbant des poudres
- La stabilité des suspensions
- L'homogénéité et la stabilité des mélanges de poudres
- Sur la qualité des comprimés (régularité de dosage, dureté friabilité...)
- Sur la biodisponibilité des PA peu solubles administré sous forme solide et sur leur vitesse de dissolution
- La stabilité physicochimique : l'augmentation du degré de finesse entraîne une augmentation de la surface, donc de la réactivité de la substance avec tous ses risques de dégradation.
- Les caractères organoleptiques : augmentation du degré de finesse entraîne une augmentation de surface de contact avec les papilles gustatives et s'accompagne souvent de sensation d'amertume.

A) ECHANTILLONNAGE :

L'échantillonnage au sens le plus général peut être défini comme le « processus de prélèvement ou de constitution d'un échantillon ». Il comprend :

- Le plan d'échantillonnage (c'est-à-dire l'organisation des prélèvements)
- Les prélèvements eux-mêmes « l'acte de soustraire un sous-ensemble à un ensemble en vue de la constitution d'un échantillon »
- La constitution de l'échantillon à partir des prélèvements

L'échantillonnage occupe une place importante dans l'interprétation que fera l'analyse quant à la reproductibilité des résultats.

Il existe plusieurs types de prélèvement, le choix conditionne la qualité de l'échantillonnage et les résultats de l'analyse.

Il est important d'obtenir un prélèvement qui soit représentatif du lot. On distingue :

- ✓ **Le Prélèvement simple au hasard** : possible si le lot est supposé homogène
- ✓ **Le Prélèvement systématique** : souvent appliqué dans l'industrie, consiste à se fixer une loi à laquelle devra obéir le nombre des unités à prélever et le lieu de prélèvement.

Il faut vérifier l'absence d'hétérogénéité périodique susceptible de conduire à des résultats aberrants.

- ✓ **Le Prélèvement stratifié au hasard** : ce mode d'échantillonnage est particulièrement efficace si une certaine hétérogénéité est soupçonnée. Le lot est divisé en groupe de x sous-groupe, dans chaque groupe on prélève au hasard un sous-groupe.
- ✓ **L'Echantillonnage double au hasard** : Un premier échantillon est prélevé au hasard (simple ou stratifié) est inspecté : la décision peut être prise dès ce premier examen (acceptation ou refus

de lot); ou après prélèvement d'un deuxième échantillon et décision sur l'ensemble des deux prélèvements.

✓ **L'Echantillonnage progressif au hasard**

✚ **Matériel de prélèvement**

Les prélèvements sont effectués à l'aide des :

- ✓ *Sondes* (à logette indépendante, poignard...): pour les solides immobiles.
- ✓ Diviseurs d'échantillon à loquet mobile, cône tournant à fente réglable, table d'échantillonnage, cône distributeur et échantillonneur tournant, entonnoir à buselures multiples, diviseur à raffle : pour les solides mobiles.



Sondes à logette indépendante

B) **METHODES DE CARACTERISATION DE LA TAILLE DES PARTICULES**

On distingue deux grandes classes pour l'analyse granulométrique, en pharmacie on a recours soit à des méthodes **directes** qui reflètent directement la taille des particules, soit à des méthodes **indirectes** qui considèrent que la taille des particules comme un paramètre susceptible d'intervenir dans un phénomène physique en l'occurrence le mouvement des particules.

a) **Méthodes directes :**

a) **Tamisage :**

Cette technique présente l'avantage d'être peu coûteuse et simple d'utilisation mais son emploi est limité aux particules supérieures à 50 μm . Son principe consiste à faire passer une masse connue à travers une colonne de tamis soumis à des vibrations. Chaque fraction refusée est ensuite pesée.

Un tamis est formé par un tissage de fils qui laissent libres entre eux des intervalles carrés appelés ouverture ou maille. Pour un contrôle granulométrique, la maille doit être très régulière et aussi peu déformable que possible. Les tamis de contrôle sont en fils de métal fixés à un bord rigide cylindrique.

Chaque tamis est actuellement désigné (défini) par un numéro qui correspond au côté, exprimé en micromètre, du carré formé par le vide intérieur de chaque maille.

La pharmacopée donne une liste de tamis de contrôle avec les limites tolérées pour les ouvertures et pour le diamètre des fils pour chacun d'eux.

Les tamis sont désignés par la longueur du côté de ces carrés c'est à dire par la taille des mailles.

La taille des mailles des tamis est normalisée. Cette taille correspond aux termes d'une suite géométrique de raison 1,259. Chaque dimension de maille d'un tamis correspond donc à la dimension du précédent multipliée par 1,259.

Les tamis sont également repérés par un numéro d'ordre appelé module. Le premier tamis, 0,08 a comme module le numéro 20, le suivant le module 21 et ainsi de suite selon une progression arithmétique de raison 1.

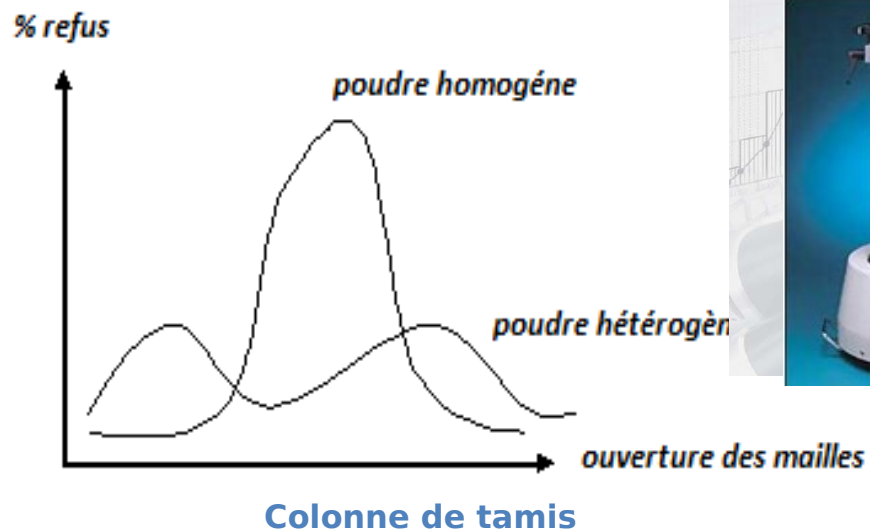
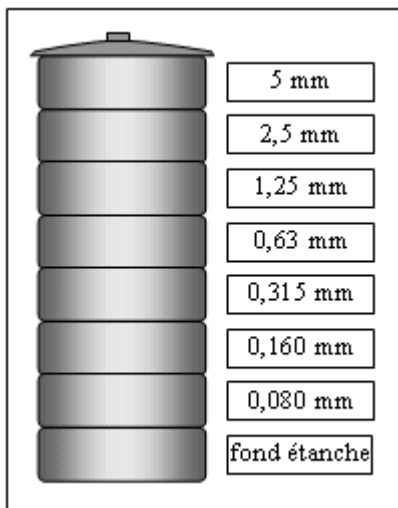
A chaque maille correspond un module et réciproquement.

La pharmacopée donne une liste de tamis de contrôle dont les numéros vont de 38 à 11200 soit 38 μm à 11,2 mm d'ouverture de maille.



■ Analyse granulométrique par tamisage :

- ✓ On superpose un certain nombre de tamis de contrôle (07) dont les dimensions des mailles vont en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur.
- ✓ On recouvre le tamis supérieur après y avoir placé l'échantillon de poudre à étudier (ex 100g).
- ✓ L'ensemble est agité pendant un certain temps (ex 10 mn) au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis : les plus grosses restent sur les tamis supérieurs les autres traversent d'autant plus de tamis qu'elles sont plus fines.
- ✓ A la fin de l'opération la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée.
- ✓ On trace un histogramme de fréquence : chaque fraction est représentée par un rectangle dont la base représente l'intervalle entre les dimensions de mailles et la hauteur la fraction par rapport à la totalité de la poudre (refus fractionné).
- ✓ On trace la courbe de fréquence en joignant le milieu du côté supérieur de chaque rectangle, cette courbe donne un renseignement précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur, pour une poudre homogène la courbe aura une forme de cloche très étroite.



■ Classification

La pharmacopée a classé les poudres selon le numéro de tamis employé : il existe donc les poudres grossières, modérément fines, fines et enfin très fines.

- ✦ **Poudre grossière** : dont le minimum 95% en masse passent à travers un tamis numéro 1400 et dont au maximum 40% en masse passent à travers un tamis numéro 355.
- ✦ **Poudre modérément fine** : dont le minimum 95% En masse passent à travers un tamis numéro 355 et dont au maximum 40% en masse passent à travers un tamis numéro 180.
- ✦ **Poudre fine** : dont le minimum 95% En masse passent à travers un tamis numéro 180 et dont au maximum 40% en masse passent à travers un tamis numéro 125.
- ✦ **Poudre très fine** : dont le minimum 95% En masse passent à travers un tamis numéro 125 et dont au maximum 40% en masse passent à travers un tamis numéro 90.

Dénomination des poudres	Le résidu sur le tamis N°... ne dépasse pas 5%	Il ne passe à travers le tamis N°...qu'un maximum de 40%
Grossière	1400	355
Modérément fine	355	180
Fine	180	125
Très fine	125	90

✦ Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage:

La granulométrie d'une poudre n'a de pertinence que si elle a été obtenue en tenant compte des caractéristiques des particules constituant la poudre mais aussi de son environnement et du principe de fonctionnement de l'appareil utilisé.

Le tamisage manuel est la technique de référence par laquelle les autres techniques de tamisage doivent être jugées.

Les facteurs sont liés :

✓ Aux tamis :

- **Nombre de tamis** : il dépend de
 - La forme de particule et les trous des tamis
 - La déformation possible de certains de ses ouvertures et l'intensité des vibrations auxquelles est soumis l'appareil de tamisage.
 - La **précision** désirée : **07, 08 à 10** tamis de modules convenablement choisis par exemple.

- **Caractéristiques et géométrie de la surface tamisante**

La surface utile tamisante et le pourcentage de vide par rapport à la surface totale sont à considérer, ce pourcentage avec le coefficient de rigidité du tissu ont été retenus pour établir une classification de ces tissus.

- **Inclinaison du tamis :**

Celle-ci a une grande influence sur le débit et la taille des fractions obtenues. Une particule, passant à travers une maille donnée sur un tamis horizontal, sera arrêtée lors d'une inclinaison suffisante du tamis, ceci par diminution de la projection horizontale de l'ouverture. En général, il faut adapter l'inclinaison du tamis au rythme et à l'amplitude des secousses, afin d'obtenir de meilleurs résultats.

Variation des ouvertures des mailles de différents tamis utilisés pour l'analyse

✓ Au produit :

- **La distribution des tailles de la poudre :**

La présence d'une grande proportion de particules ayant une taille proche des ouvertures du tamis réduit l'efficacité du tamisage. Un excès de particules fines diminue aussi l'efficacité du tamisage.

Il est recommandé d'éliminer les particules les plus petites avant la mise en œuvre de l'analyse par tamisage, cela est effectué par un *pré-tamisage*, manuel, sur le tamis de mailles les plus petites à utiliser dans l'analyse subséquent.

Puisque les petites particules s'adhèrent le plus souvent aux grandes, il semble être nécessaire de mis en œuvre de l'analyse par un *tamisage humide*.

- **Nombre des particules au tamis et importance de la prise d'essai:**

Plus la passoire est faiblement chargé plus rapide est l'analyse ; cependant une charge trop basse mène aux erreurs en pesant et aux pertes inacceptable de pourcentage. 100 g par exemple est un ordre de grandeur convenable pour des tamis de 200 mm de diamètre.

- **Les propriétés physiques des particules :**

Celles – ci incluent l'adhérence, viscosité due à la présence de l'eau, par exemple humidité élevé, cohésion, c.-à-d. la tendance des particules de former des granules et d'autres phénomènes de surface.

Les particules fragiles mieux sont tamisées en utilisant une action de tamisage douce, comme celle retrouvé avec la passoire de *gicleur d'air* et le tamis *SONIC* (sonique).

- **Forme de particules :**

Les particules ovales tamisent plus lentement que les particules compactes. électrostatisme, friabilité et cohésion de la poudre.

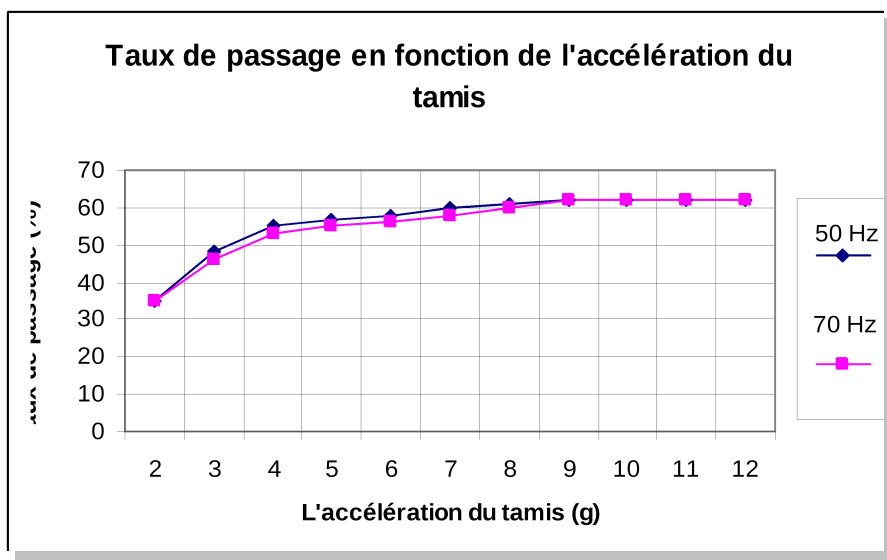
✓ **Aux conditions opératoires :**

- **Durée d'agitation et temps de tamisage :**

Le temps de tamisage est étroitement lié au chargement de passoire, une réduction du dernier ayant pour résultat une réduction de l'ancien.

- **Mode d'agitation :**

L'agitation mécanique est préférée car elle est plus régulière qu'une agitation manuelle. De toute façon il faut alterner mouvements circulaires et horizontaux et secousses verticales. La méthode de secouer la passoire doit imprimer à ce dernier un mouvement qui devrait réduire au minimum le risque de colmatage d'ouverture et de préférence inclure une action de secousse pour enlever les particules qui ont coincé dans la maille du tamis. En effet, l'accélération du tamis est le critère décisif pour le passage du matériau à travers la tamiseuse.



- **Hygrométrie**
- **Température**
- **Les charges électriques exogènes**
- **Masse de l'échantillon**

✓ **Au mode d'échantillonnage**

b) **Le micro-tamissage :**

Le **micro tamissage** de particules inférieures à **20 μm** nécessite des tamis particuliers, un équipement spécial pour la dispersion de l'échantillon et pour décoincer les particules prises dans les mailles. Ces micro-tamis peuvent tamiser jusqu'à **5 μm** . Au moyen du vibreur électromagnétique EMS des vibrations horizontales sont transmises au tamis maintenu dans une pince. Une **sonde à ultrasons** UDS améliore encore le processus. On utilise ici une sonde, en forme cor, conçue spécialement pour cette application.

■ **Principaux avantages**

- ✓ Amélioration de la justesse et de la reproductibilité
- ✓ Meilleure **efficacité** de séparation
- ✓ Réduction du temps de tamissage (en particulier pour les très fines)
- ✓ Facile à utiliser et **très économique**

■ **Applications**

Assurance qualité, **optimisation** de broyage ou de procédé de séparation, R & D et fabrication de produit pharmaceutique.



c) **Le Microscope (Méthode optique)**

Le microscope est la méthode de référence permettant l'étalonnage de très nombreuses méthodes granulométriques. Cette analyse permet d'apprécier à la fois la taille et la forme des particules. Pour des particules de 0,5 à 200 μm , l'étude est réalisée à l'aide d'un microscope optique (M.O.) et pour des particules plus petites (< 0,2 μm) avec un microscope électronique à balayage (M.E.B.).

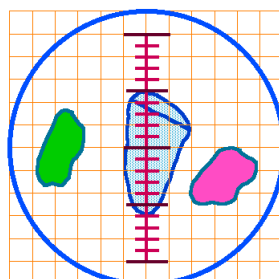
L'examen microscopique permet :

- ✓ De calculer le pourcentage des particules de chaque dimension, les particules sont mesurées à l'aide d'une échelle micrométrique et de faire une courbe de répartition.
- ✓ De compter les particules.
- ✓ D'étudier la forme des particules.

La morphologie est un complément important de la granulométrie évoquée précédemment car elle permet par exemple de vérifier l'hypothèse de sphéricité des particules. Enfin, l'observation microscopique rend compte de l'état de surface du produit.

La forme (sphérique, cubique, en aiguilles,..) et la taille des particules varient d'un produit à l'autre. Elles affectent les propriétés comportementales des poudres telles que l'aptitude à la dissolution (par la surface des particules) mais également l'écoulement, la masse volumique, la cohésion et par corrélation la comprimabilité.

MICROSCOPE



b) Méthodes indirect

a) La Diffraction à la lumière (le granulomètre laser)

La méthode consiste à déterminer la répartition granulométrique par la technique de diffraction de la lumière laser après mise en suspension de l'échantillon dans un dispersant.

Les particules passant devant un faisceau au laser, provoquent une déviation de la lumière. La quantité de la lumière déviée est proportionnelle au nombre et à la taille des particules. Ce type d'appareil permet de mesurer les particules sphériques à partir de 0,05µm.

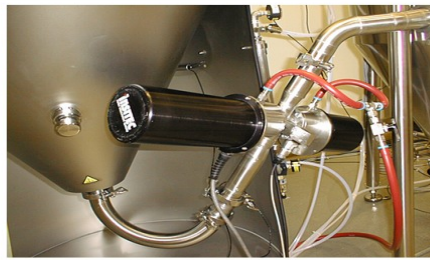
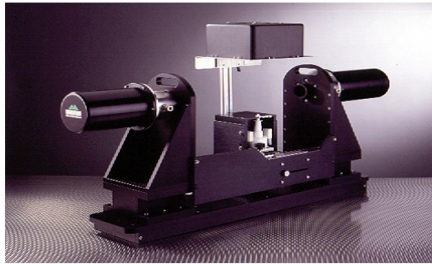
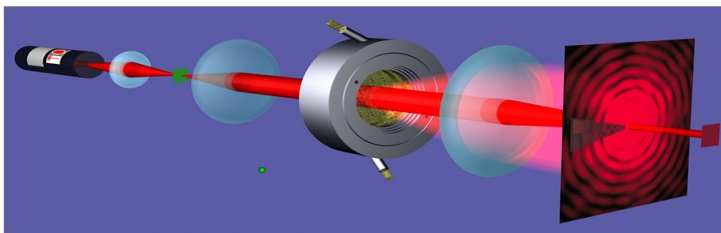
■ **Avantage :**

Technique rapide et nécessite une faible quantité de produit.

■ **Inconvénient :**

Cette technique présente l'inconvénient de considérer les particules systématiquement sphériques. Elle doit donc être précédée d'une observation microscopique afin de connaître la forme des particules et d'évaluer la pertinence de la méthode

Diffraction laser: ISO 13320 + Pharmeuropa Vol 16, Octobre 2004



Diffraction laser

b) Le Compteur électronique des particules : (Compteur de Coulter)

Cet appareil permet de connaître le nombre et la taille des particules mises en suspension dans un liquide électrolyte adéquat. Un système spécial assure la circulation de la suspension par un orifice entre deux électrodes immergées. Chaque fois qu'une particule passe dans l'orifice, il se produit une modification de la résistance électrique du milieu qui entraîne une variation de l'intensité du courant électrique entre les deux électrodes. Chaque impulsion est comptée électriquement et son amplitude dépend de la taille de la particule.

Pour une ouverture précise de l'orifice et un électrolyte donné, il est possible d'étudier la granulométrie d'une poudre dont les particules vont de 0,5µm à 500µm ; la mesure est exacte, même si les particules ne sont pas sphériques.

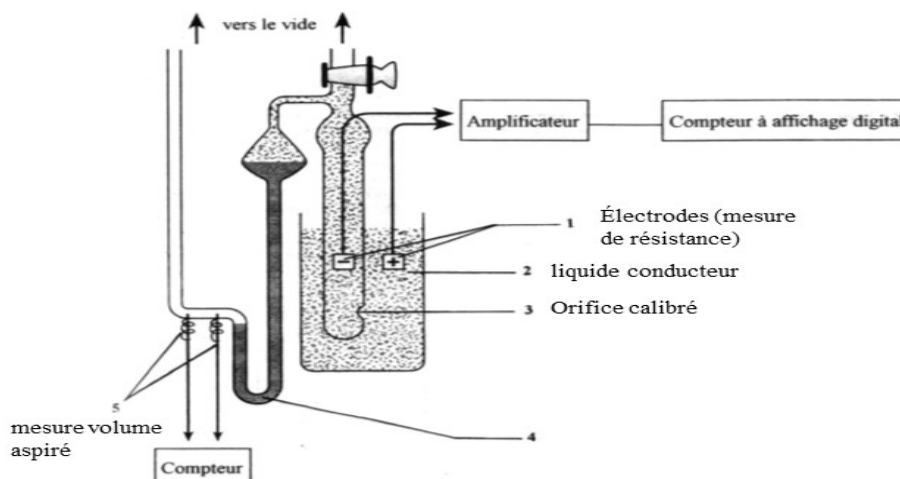
■ **Intérêt :**

Réaliser une mesure à la fois en nombre et en volume.



nci

C'est la suspension dissolution fines.



Inconvénient principal :

recherche du milieu de et le risque de des particules les plus

c) **La Sédimentation**

Cette technique repose sur l'arrangement des particules dans un liquide de densité relativement faible, sous l'influence d'une force gravitationnelle ou centrifuge.

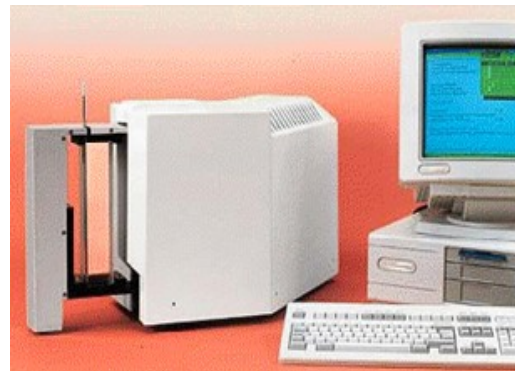
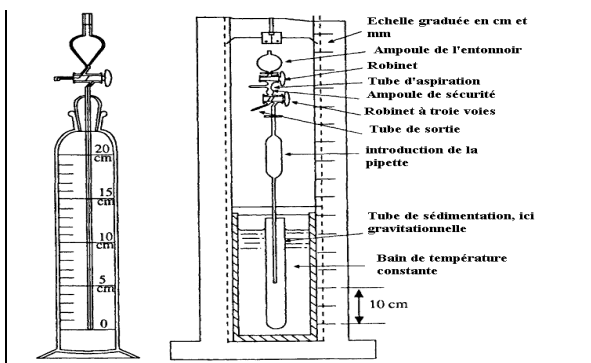
Le mode gravitationnel est souvent employé pour les particules d'environ 100 μm .

Le mode centrifuge est utilisé pour la séparation des particules plus petites (5 à 10 μm). La vitesse des particules, déterminée par la loi de Stokes, permet de déterminer le rayon des particules. Cette méthode présente les inconvénients liés à la mise en suspension des particules et d'ajouter les incertitudes de détermination des paramètres de la loi de Stokes.

✦ **Méthode à la pipette d'ANDREASEN :**

C'est une méthode de sédimentation gravitationnelle utilisant des suspensions homogènes pour un calcul incrémental. Dans cette méthode, les changements de concentration se produisent dans une suspension sont suivis d'apparition de volumes définis. Dans cette technique la concentration en solides (ou densité de la suspension) est surveillée à une profondeur donnée au-dessous de la surface libre de la suspension homogène laissée sédimenter sous l'effet de la gravité. La concentration demeurera constante jusqu'à ce que la plus grande particule présente dans la suspension soit tombée de la surface à la zone de mesure. A la zone de mesure le système reste en équilibre dynamique, comme les particules partent de la zone les autres semblables viennent se loger de ci – dessus pour remplacer les particules qui se trouvent désormais au fond. Mais le départ de la plus grande particule ne sera plus remplacé par une autre (car supposé pas de particules semblables) ainsi la concentration chute, et cette diminution sera d'autant plus grande que le diamètre des particules (les plus grossières) est grand.

La zone de mesure est équipée d'un système de détection qui dans la plupart des cas repose sur l'interaction de la matière avec un faisceau lumineux. Cependant l'inconvénient majeur de cette technique est le temps qu'il faut pour récolter les données qui sont de loin très reproductibles si on procède avec grande précaution.



d) **L'Elutriation**

Séparation des particules en différentes classes de taille par un courant gazeux.

Opération mécanique, employée en Chimie, qui consiste à agiter dans un grand volume d'eau, un amas de petits corps solides non solubles dans l'eau, afin de séparer par ce moyen les parties les plus lourdes, qui gagnent les

premières le fond de l'eau, des plus légères qui restent suspendues pendant quelque temps dans ce fluide. Cette opération est surtout utilisée en Métallurgie, & elle est plus connue sous le nom de *lavage*.

✦ **Elutriation centrifugation :**

Séparation des particules lourdes d'un mélange solide selon la densité

e) **Le Fluoromètre :**

Est destiné à la détermination rapide des teneurs d'une poudre fine.

f) **Le perméabilimètre à air :**

Il permet de calculer la surface externe d'une poudre par mesure du temps d'écoulement d'une certaine quantité d'air à travers une cellule de dimensions déterminées contenant cette poudre. Cet essai est décrit à la pharmacopée.