



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

00INPL075N

INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'INPL

Discipline : GENIE DES PROCEDES

présentée et soutenue publiquement

par

Sandra MASSOL-CHAUDEUR

Ingénieur ENSIC

Le 20 Janvier 2000 à l'ECOLE DES MINES D'ALBI-CARMAUX

CARACTERISATION DE L'ETAT DE MELANGE DE POUDRES

-CAS DE MELANGES FAIBLEMENT DOSES-

Directeur de thèse : J.A. DODDS

Co-directeur de thèse : H. BERTHIAUX

Service Commun de la Documentation
INPL
Nancy-Brabois

Président : D. TONDEUR

Rapporteurs : P. GUIGON

N. HARNBY

Examineurs : J.L. AVAN

H. BERTHIAUX

D. BIDEAU

J.A. DODDS

D. LECLERC



D 136 019484 6

1360194846

00INPL 09SN

INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

(M) 2000 MASSOL-CHAUDEUR, S.

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'INPL

Discipline : GENIE DES PROCEDES

présentée et soutenue publiquement

par

Sandra MASSOL-CHAUDEUR

Ingénieur ENSIC

Le 20 Janvier 2000 à l'ECOLE DES MINES D'ALBI-CARMAUX

CARACTERISATION DE L'ETAT DE MELANGE DE POUDRES

-CAS DE MELANGES FAIBLEMENT DOSES-

Directeur de thèse : J.A. DODDS

Co-directeur de thèse : H. BERTHIAUX

Président : D. TONDEUR

Rapporteurs : P. GUIGON

N. HARNBY

Examineurs : J.L. AVAN

H. BERTHIAUX

D. BIDEAU

J.A. DODDS

D. LECLERC

Service Commun de la Documentation
INPL
Nancy-Brabois

REMERCIEMENTS

Je tiens tout particulièrement à remercier chaleureusement mon directeur de thèse John Dodds et mon co-directeur de thèse Henri Berthiaux pour le vif intérêt qu'ils ont su porter à mon travail et la grande confiance qu'ils ont placée en moi, n'hésitant nullement à valoriser mes résultats dans le domaine industriel et scientifique.

Je remercie également, Monsieur Daniel Tondeur, Directeur de Recherche au CNRS, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse, et qui a gentiment accepté que la soutenance se déroule à Albi.

Mes vifs remerciements vont aussi à Monsieur Pierre Guigon, Professeur à l'Université de Technologie de Compiègne, ainsi qu'à Monsieur Norman Harnby, Professeur à l'Université de Bradford, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Je remercie Monsieur Jean-Louis Avan, Ingénieur à l'Institut de Recherche Pierre Fabre, qui a suivi l'évolution de mes travaux, de participer à ce jury. Je suis également reconnaissante envers Monsieur Daniel Bideau, Professeur à l'Université de Rennes, ainsi qu'envers Monsieur Dominique Leclerc, Professeur à l'Université Henri Poincaré de Nancy, d'avoir bien voulu participer à ce jury de thèse.

Enfin, mes pensées vont vers l'ensemble des personnes du Centre Poudres et Procédés, et tout particulièrement vers Servando, Betty et Mylène qui ont permis la réalisation et l'aboutissement de ce travail dans une ambiance conviviale. Je tiens à dire également merci à mon mari et ma famille pour leur soutien et leur confiance.

NOMENCLATURE

LETTRES LATINES

a	paramètre intervenant dans la relation empirique entre s_v et X	(-)
b	paramètre intervenant dans la relation empirique entre s_v et X	(-)
A	constante de vitesse de mélange définie par Rose	(s ⁻¹)
B	constante de vitesse de ségrégation définie par Rose	(s ⁻¹)
C	test de Cochran	(-)
C _{ress}	coefficient de resserement des distributions granulométriques	(-)
CV	coefficient de variation	(%)
d ₁₀	diamètre à 10% en volume des particules	(μm)
d ₅₀	diamètre à 50% en volume des particules	(μm)
d ₉₀	diamètre à 90% en volume des particules	(μm)
e	erreur d'échantillonnage	(-)
F	test de Fisher	(-)
f _A	proportion du constituant A	(-)
f _B	proportion du constituant B	(-)
f _c	facteur représentant le passage de la simulation 2D au mélange 3D	(-)
Fr	nombre de Froude	(-)
front	valeur de la colonne délimitant deux zones hétérogènes pour l'essai de simulation	(-)
F _c	fonction d'écoulement des poudres	(kPa)
G70	lactose Granulac 70 (lactose broyé)	
G140	lactose Granulac 140 (lactose broyé "fin")	
I	indice de ségrégation	(-)
I _s	indice de stabilité	(-)

k_1	constante de vitesse déduite de la courbe caractéristique des mélanges	(s ⁻¹)
k_2	constante déduite de la courbe caractéristique des mélanges	(s ⁻¹)
LFF	Lactose Fast Flo (lactose atomisé)	
M_e	indice de mélange limite définie dans le modèle de Rose	(-)
$m(e)$	moyenne de l'erreur d'échantillonnage	(-)
m_v	teneur moyenne en saccharinate calculée sur la totalité des échantillons	(-)
n	nombre de prélèvements constituant l'échantillonnage	(-)
N	nombre de particules dans l'échantillon	(-)
n_{seg}	taille des agglomérats pour l'essai de simulation	(-)
n_{max}	nombre maximal de prélèvements possibles de taille X	(-)
n_t	nombre de tirage de n prélèvements	(-)
P_{80}	critère montrant l'influence du nombre d'échantillons considéré	(-)
P'_{80}	paramètre défini pour montrer l'hétérogénéité des mélanges	(-)
pourc1	pourcentage d'une zone de l'essai de simulation	(%)
r	distance entre deux échantillons	(-)
R	rayon du mélangeur	(m)
$R(r)$	coefficient d'autocorrélation d'ordre r	(-)
r_0	distance entre deux échantillons telle que $R(r_0)=0$	(-)
s	écart-type du mélange estimé par échantillonnage	(-)
S	échelle de ségrégation	(-)
s_0	écart-type du mélange initial (temps de mélange = 0)	(-)
s^2	variance du mélange estimée par échantillonnage	(-)
$s_v(X)$	écart-type calculé sur la totalité des échantillons de taille X.	(-)
Sac	abréviation de saccharinate de sodium	

t	test de Student	(-)
t_m	temps de mélange	(s)
V_{tambour}	vitesse de rotation de la cuve d'agitation	(trs/min)
V_{moteur}	vitesse d'entraînement du moteur	(trs/min)
X	taille d'un prélèvement	(-)
x_i :	teneur (ou fraction massique) en sacharinate obtenue dans l'échantillon i.	(-)
x_L	teneur théorique en saccharinate dans le mélange	(-)
x_m	teneur moyenne du mélange estimée par l'échantillonnage	(-)

LETTRES GRECQUES

χ^2	test du χ^2	(-)
η	efficacité du mélangeur impliquée dans le modèle de Rose	(-)
ϕ	potentiel de ségrégation	(-)
μ	teneur moyenne vraie du mélange	(-)
ν	degré de liberté	(-)
ω	vitesse angulaire de rotation	(rad/s)
σ	écart-type vrai du mélange	(-)
σ^2	variance vraie du mélange	(-)
σ_{ana}^2	variance due à la technique d'analyse	(-)
$\sigma_{\text{éch}}^2$	variance due au protocole d'échantillonnage	(-)
$\sigma_{\text{mél}}^2$	variance vraie réellement due à l'étape de mélange	(-)
σ_{mes}^2	variance mesurée	(-)
$\sigma(e)$	écart-type de l'erreur d'échantillonnage	(-)
$\sigma^2(e)$	variance de l'erreur d'échantillonnage	(-)
σ_R	écart-type d'un mélange aléatoire	(-)

σ_0	écart-type d'un mélange totalement ségrégré	(-)
σ_I	écart-type d'un mélange idéal	(-)
σ_F	erreur fondamentale définie par Gy	(-)

SOMMAIRE

NOMENCLATURE

INTRODUCTION GENERALE p.1

I. UNE OPERATION UNITAIRE, LE MELANGE DES POUDRES p.4

I.A. LE MELANGE ET LES MELANGEURS p.5

1. INTRODUCTION p.5

2. MECANISMES DE MELANGE ET DE SEGREGATION p.7

2.1. PROPRIETES DES POUDRES INFLUENCANT LEUR p.7

ECOULEMENT

2.2. MECANISMES DE MELANGE p.13

2.3. MECANISMES DE SEGREGATION p.14

2.4. COMMENT EVITER LA SEGREGATION p.17

3. TECHNOLOGIE DES MELANGEURS p.19

3.1 CLASSIFICATION DES MELANGEURS p.19

3.2 SELECTION D'UN MELANGEUR p.25

I.B. L'ETAT DE MELANGE p.30

1. ECHELLE D'OBSERVATION/ ECHELLE DE p.30

SEGREGATION

2. QUANTIFICATION DE L'ETAT DE MELANGE p.35

2.1 INTRODUCTION p.35

2.2 POUDRES A ECOULEMENT LIBRE p.41

2.2.1. Indices des mélanges binaires monodispersés p.41

2.2.2. Indices des mélanges binaires polydispersés p.48

2.2.3. Indices des mélanges multiconstituants polydispersés	
2.2.4. Concept d'homogénéité	p.53
2.2.5. Indices des mélanges géométriques	p.55
2.3 POUDRES COHESIVES	p.58
2.3.1. Introduction	p.62
2.3.2. Modèle généralisé	p.62
2.3.3. Modèle d'un mélange enrobé ou ordonné	p.62
2.3.4. Mélange partiellement ordonné	p.63
2.3.5. Autres approches	p.64
3. L'ECHANTILLONNAGE	p.66
3.1. INTRODUCTION	p.67
3.2. THEORIE D'ECHANTILLONNAGE	p.67
3.2.1. Vocabulaire	p.68
3.2.2. Le prélèvement	p.68
3.2.3. Techniques de prélèvement et lois d'intégration	p.69
3.2.4. Erreurs d'échantillonnage	p.70
3.3. TECHNIQUES D'ECHANTILLONNAGE	p.72
3.3.1. Echantillonnage statique (lot à 3D ou 2D)	p.77
3.3.2. Echantillonnage dynamique (lot à 1D ou 0D)	p.77
3.4. INFLUENCE DU NOMBRE ET DE LA TAILLE DES ECHANTILLONS	p.82 p.85
3.4.1. Généralités	
3.4.2. Inférence statistique	p.85
3.5. TECHNIQUES D'ANALYSE	p.90
I.C. MODELISATION DU MELANGE	p.93
1. MODELISATION BASEE SUR DES CORRELATIONS	p.96
1.1. MELANGEURS ROTATIFS ET CONVECTIFS	p.96

1.1.1. Estimation de la puissance consommée	p.97
1.1.2. Relation avec la qualité du mélange	p.97
1.2. MELANGEURS A LIT FLUIDISE	p.99
2. MODELISATION BASEE SUR LES MECANISMES	p.100
2.1. MODELE DE MELANGE PAR DIFFUSION	p.102
2.2. MODELE DE MELANGE PAR CONVECTION	p.102
2.3. MODELE DE MELANGE PAR DIFFUSION ET CONVECTION	p.104 p.105
2.4. CINETIQUE DE MELANGE	
2.4.1. Courbe caractéristique des mélanges	p.106
2.4.2. Influence du phénomène de ségrégation	p.106
3. MODELISATION STOCHASTIQUE	p.107 p.109

II. DEFINITION DU SYSTEME EXPERIMENTAL

p.113

II.A. CHOIX DU SYSTEME PARTICULAIRE

1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	p.114
1.1. STRUCTURE	p.114
1.2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	p.115
1.3. DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES	p.116
1.4. MORPHOLOGIE	p.117
1.5. DENSITES ET SURFACE SPECIFIQUE	p.119
2. PROPRIETES D'ECOULEMENT	p.123
2.1. INDICES DE COULABILITE ET DE FLUIDISABILITE	p.124 p.124
2.2. FONCTIONS D'ECOULEMENT	

II.B. EQUIPEMENT DE MELANGE UTILISE	p.126
--	-------

1. CARACTERISTIQUES DE L'EQUIPEMENT	p.130
2. CONDITIONS OPERATOIRES	p.130
II.C. ETUDE DE LA STABILITE DES MELANGES APRES	p.131
MELANGE	p.137
1. RECHERCHE D'UN CRITERRE DE STABILITE DE	
MELANGE	p.137
2. DISPOSITIF EXPERIMENTAL	
	p.140
III. METHODOLOGIE DE DETERMINATION DE LA QUALITE DE	
MELANGE	p.141
III.A. METHODOLOGIE D'ANALYSE	
1. CHOIX DE LA METHODE	p.144
1.1. SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE	p.144
1.2. DETERMINATION TITRIMETRIQUE DU	p.144
SACCHARINATE PAR L'ACIDE PERCHLORIQUE	p.145
1.3. CALORIMETRIE DIFFERENTIELLE PAR	
BALAYAGE (DSC)	p.146
1.4. CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE SOUS HAUTE	
PRESSION (HPLC)	p.146
2. VALIDATION DE LA METHODE D'ANALYSE	
2.1. CONDITIONS DE PESEES	p.146
2.2. CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES	p.146
2.3. VALIDATION DE LA METHODE ANALYTIQUE	p.147
2.3.1. Vocabulaire	p.147
2.3.2. Spécificité	p.147
2.3.3. Linéarité/ Exactitude	p.149

2.3.4. Sensibilité	p.151
2.3.5. Reproductibilité intermédiaire (Fidélité)	p.154
2.4. TEST DE VALIDITE DE L'ESSAI	p.154
III.B. METHODOLOGIE D'ECHANTILLONNAGE	p.155
1. UTILISATION D'UN ECHANTILLONNAGE STATIQUE	p.156
1.1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	p.156
D'ECHANTILLONNAGE	p.156
1.2. PROTOCOLE EXPERIMENTAL DE MELANGE	
1.3. RESULTATS ET COMMENTAIRES	p.157
2. DEVELOPPEMENT D'UN ECHANTILLONNAGE	p.158
DYNAMIQUE	p. 161
2.1. DESCRIPTION DE LA METHODE	
D'ECHANTILLONNAGE	p.161
2.2. VALIDITE DE LA METHODE	
D'ECHANTILLONNAGE	p.163
2.2.1. Protocole expérimental	
2.2.2. Objectifs poursuivis	p.163
2.2.3. Résultats obtenus	p.164
2.2.4. Etude de la représentativité	p.166
2.3. INFLUENCE DU NOMBRE n DE PRELEVEMENTS	p.168
2.3.1. Etude de la distribution des moyennes	p.169
2.3.2. Etude de la distribution des écarts-type	p.169
2.4. INFLUENCE DE LA TAILLE X DES	p.172
ECHANTILLONS	p.177
2.4.1. Etude des distributions des moyennes	
2.4.2. Etude des distributions des écarts-type	p.177
III.C. ETUDE DE LA STRUCTURE DU MELANGE	p.179

1. RELATION ENTRE L'ECART-TYPE DU MELANGE ET LA TAILLE DES ECHANTILLONS	p.184
1.1. ECART AU MELANGE ALEATOIRE	
1.2. INFLUENCE DE LA FAIBLE TENEUR DU CONSTITUANT CLE	p.184 p.186
1.3. MODELISATION DU MELANGE ETUDIE	
1.3.1. Mélange aléatoire constitué par des agglomérats de particules	p.189 p.189
1.3.2. Mélange non aléatoire	
2. ETUDE DE L'ECHELLE DE SEGREGATION DU MELANGE	p.190
2.1. ETUDE DES ECHANTILLONS DE TAILLE UNITAIRE	p.198 p.199
2.2. INFLUENCE DE LA TAILLE DES ECHANTILLONS	
2.2.1. Estimation de la variance de l'ensemble des échantillons de taille X	p.201 p.201
2.2.2. Evolution des corrélogrammes en fonction de la taille X	p.202
2.2.3. Evolution de r_0 en fonction de la taille X	
2.2.4. Evolution de l'échelle de ségrégation S en fonction de la taille X	p.203 p.204

CONCLUSION GENERALE DU CHAPITRE III

p.206

IV. ETUDE DE LA CINETIQUE ET DE LA STABILITE DES MELANGES

p.207

IV.A. CINETIQUE DE MELANGE

1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	p.209
2. MELANGES LACTOSE LFF/SACCHARINATE DE SODIUM	p.209
2.1. RESULTATS DES ANALYSES DES MELANGES	p.211
2.2. ETUDE DES ESSAIS DE REPRODUCTIBILITE	p.211
2.3. ETUDE DES TENEURS MOYENNES	p.213
2.4. CINETIQUE DU MELANGE LFF/SACCHARINATE	p.215
2.5. IMPORTANCE DU PROTOCOLE D'ECHANTILLONNAGE	p.218 p.221
3. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'EXCIPIENTS	
3.1. RESULTATS DES ANALYSES DES MELANGES	p.226
G140/SAC. ET G70/SAC.	p.226
3.2. ETUDE DES RESULTATS DES MELANGES	
G140/SAC. ET G70/SAC.	p.227
3.2.1. Etude des teneurs moyennes	
3.2.2. Etude des écarts-type	p.227
3.3. INFLUENCE DE L'EXCIPIENT SUR LES	p.229
CINETIQUES DE MELANGES	p.230
3.3.1. Etude des résultats	
3.3.2. Mécanismes de mélange et de ségrégation	p.230
3.4. INFLUENCE DU PROTOCOLE D'ECHANTILLONNAGE	p.233 p.235

IV.B. STABILITE DES MELANGES

1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	p.239
2. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'EXCIPIENT	p.239
2.1. ETUDE QUALITATIVE DES TAS	p.241
2.2. ETUDE DE LA REPARTITION SPATIALE DES TENEURS DANS LE TAS	p.241 p.242

2.3. ETUDE QUANTITATIVE DES TAS	p.249
2.4. ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE DES ESSAIS DE VIDANGE EN TAS	p.252
3. INDICES DE STABILITE	p.254
3.1. COMPARAISON DES TENEURS MOYENNES ET DES ECARTS-TYPE AVANT ET APRES VIDANGE EN TAS	p.254
3.2. CALCUL DES INDICES DE STABILITE	p.256
CONCLUSION GENERALE	p.258
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p.263
ANNEXE I : DISTRIBUTIONS STATISTIQUES- LOIS ET TABLES	p.271
ANNEXE II : RESULTATS DES DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES	p.302
ANNEXE III.A. : METHODOLOGIE DE VALIDATION ANALYTIQUE	p.307
ANNEXE III.B. : RESULTATS COMPLEMENTAIRES DE LA METHODOLOGIE D'ECHANTILLONNAGE	p.323

INTRODUCTION GENERALE

Dans de nombreux secteurs d'activités industriels tels que la chimie, la pharmacie, l'agro-alimentaire, la cosmétique, les détergents, le bâtiment, la métallurgie, les poudres sont omniprésentes sous forme de mélanges afin d'obtenir des propriétés d'usage ou des compositions adéquates. Ainsi lors de la fabrication des médicaments, la poudre contient une petite quantité de principe actif incorporée dans un excipient avec éventuellement l'ajout d'autres adjuvants pour assurer la coulabilité dans les appareils, la lubrification des poinçons de la machine à comprimer,...

La notion de mélange homogène est directement liée à l'utilisation ultérieure du mélange, et à la différence des mélanges de liquides, il est encore difficile de caractériser l'état d'un mélange de poudres. En effet, la complexité des interactions entre les propriétés des particules (taille, densité, morphologie, cohésion, ...) et les caractéristiques des mélangeurs (configuration géométrique et conditions opératoires) ne permet pas encore une parfaite maîtrise des opérations de mélange. Certaines de ces interactions ont été le plus souvent étudiées par diverses approches empiriques. Par exemple, le phénomène de ségrégation, défavorable à l'homogénéisation des produits, a été souvent mis en relation avec la taille des particules et le rapport de taille entre les différents constituants. Au vu de ces interrogations, le Génie des Procédés a donc un rôle à jouer afin de comprendre et d'optimiser les relations entre les mélangeurs et les poudres.

De ce fait, bien que le mélange des poudres soit une opération très courante, l'approche de cette opération unitaire reste très empirique. Par le passé, sa "réussite" reposait sur l'uniformité du produit final, quantifiée par divers indices basés sur l'écart-type de la composition d'échantillons. Or, les techniques de prélèvements utilisées pour caractériser l'état de mélange peuvent perturber fortement la structure même du mélange, introduisant des erreurs et des résultats inexploitable. Actuellement, les problèmes rencontrés lors des mélanges de poudres sont de nouveau d'actualité, d'une part par le renforcement des restrictions et des normes sur les contenus et l'uniformité des produits (en pharmacie principalement), et d'autre part par la hausse des coûts de retraitements des lots déclarés non conformes à ces spécificités. Pour ce faire, une méthodologie rigoureuse d'analyse et d'échantillonnage doit être envisagée afin de suivre l'évolution de cinétiques de mélanges dans un mélangeur défini et de déterminer le temps d'opération à prendre en compte. Le développement d'une méthodologie correcte d'analyse et d'échantillonnage s'avère d'autant plus important que les mélanges sont faiblement dosés, ces mélanges étant de plus en plus fréquents dans le domaine pharmaceutique. Enfin, le comportement du mélange en sortie de mélangeur doit être relié aux propriétés des constituants afin de pouvoir caractériser son état tout au long d'un procédé de fabrication, et en particulier lors de ses manutentions.

Dans le chapitre I, nous résumerons les principales notions présentes dans la littérature concernant le mélange de poudre en tant qu'opération unitaire. Ainsi, les technologies utilisées pour la réalisation de mélanges de poudres y seront présentées, ainsi que les études concernant la caractérisation de la qualité d'un mélange et les outils de modélisation.

Ensuite, après avoir défini le système expérimental étudié dans le chapitre II, nous développerons, dans le chapitre III, une méthodologie d'analyse et d'échantillonnage originale en vue de la caractérisation des mélanges réalisés ultérieurement. De plus, nous aborderons, dans ce chapitre, l'étude de la structure d'un mélange, notion que nous relierons à celle d'échelle de ségrégation.

Enfin, le chapitre IV décrira le suivi de la cinétique de mélanges faiblement dosés dans un mélangeur à cerceaux. L'influence des propriétés des particules telle que la taille et la forme, sera abordée à l'aide de différents excipients. Ce chapitre décrira également l'étude de la stabilité des différents mélanges réalisés après un test de vidange en tas.

CHAPITRE I :

UNE OPERATION UNITAIRE, LE MELANGE DES POUDRES

I.A. LE MELANGE ET LES MELANGEURS

1. INTRODUCTION

Le mélange des poudres diffère du mélange des liquides par trois aspects [1] :

- Il n'y a pas de mouvement relatif des particules solides comme pour les liquides ou les gaz sans apport d'énergie au mélange. La vitesse d'homogénéisation des poudres ne dépend que des propriétés d'écoulement des particules et des conditions opératoires imposées extérieurement.
- Bien que les molécules d'un système liquide monophasé puissent être différentes et diffuser à des vitesses différentes, elles atteindront toujours un état de mélange parfaitement aléatoire dans un temps plus ou moins long. Par contre, les solides n'ont pas habituellement les propriétés constantes des molécules et les caractéristiques physiques des milieux granulaires peuvent varier très largement. Ainsi, l'homogénéisation de solides est toujours accompagnée d'un processus de démixtion appelé ségrégation qui ne permet pas l'obtention d'un mélange parfait. L'état final d'un mélange est donc un équilibre réversible entre un processus d'homogénéisation et un de démixtion (Figure I.1.). Ce phénomène de ségrégation est particulier dans le cas des solides car il peut être induit par une agitation.
- Enfin, la taille d'une particule solide est toujours largement plus élevée que n'importe quelle molécule de liquide ou de gaz. En conséquence, dans la pratique, un prélèvement de poudre d'un mélange aléatoire aura une texture moins fine et une qualité de mélange moindre qu'un prélèvement équivalent pris dans un mélange de gaz ou de liquides.

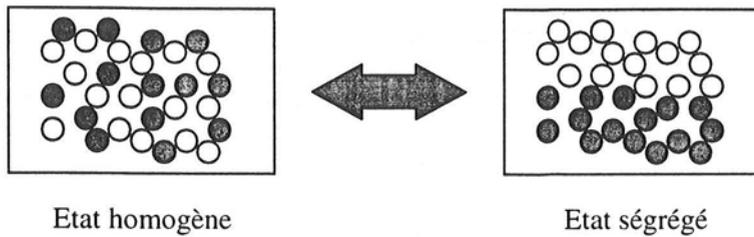


Figure I.1. : Equilibre entre mélange et démixtion.

Les conséquences de ces différents points ont un rôle essentiel dans l'industrie. Une fois les particules mises en mouvement, elles peuvent aussi bien se mélanger que ségréger selon le mouvement imposé au système et les caractéristiques des constituants. Par opposition aux mélanges de liquides ou de gaz, un mélange de poudre n'est jamais dans un état permanent et tout mouvement peut entraîner un déplacement de l'équilibre ségrégation/mélange. Ce dernier point est primordial dans toute manutention de mélanges de poudre. Ainsi, pour des solides, l'attention ne doit pas seulement porter sur le dimensionnement du mélangeur mais aussi sur la chaîne de production entière, les étapes de transports, de chargement, de vidange et de stockage comprises, afin de minimiser les risques de ségrégation.

Les phénomènes de mélange et de ségrégation des poudres étant intimement liés entre eux ainsi qu'aux propriétés physiques des constituants, une étude des mécanismes de ces processus dans le système étudié s'impose afin d'améliorer la qualité du mélange. Les propriétés d'écoulement des particules interviennent directement sur l'équilibre mélange/ségrégation. Deux grandes catégories de systèmes particuliers sont définies :

- Les poudres à écoulement libre : en général, leur diamètre moyen est supérieur à 100 μm . Ces poudres s'écoulent très facilement et ne posent aucun problème de mottage. Par contre, chaque particule d'une telle poudre a une forte mobilité individuelle. Ces poudres ont donc une forte tendance à ségréger.

- Les poudres cohésives : leur diamètre moyen est en général inférieur à 30 μm . Ces poudres possèdent de fortes liaisons interparticulaires telles que les forces de Van der Waals, les forces électrostatiques ..., qui peuvent entraîner la formation d'agglomérats. Si de telles poudres posent des problèmes d'écoulement ou de stockage, elles n'ont pas de fortes tendances à ségréger.

En conclusion, le phénomène de ségrégation est extrêmement lié aux propriétés d'écoulement des particules : une poudre qui ne s'écoule pas bien ne ségrège pas. Par contre, une poudre qui s'écoule très bien aura tendance à ségréger. Ces considérations sont essentielles dans le choix et le dimensionnement des mélangeurs.

2. MECANISMES DE MELANGE ET DE SEGREGATION

2.1. PROPRIETES DES POUDRES INFLUENCANT LEUR ECOULEMENT

Le mélange des poudres est fortement dépendant des propriétés d'écoulement des constituants, elles – mêmes liées directement aux caractéristiques des poudres, telles que :

- Distribution granulométrique : plus la taille des particules est petite (environ inférieure à 30 μm), plus les forces interparticulaires sont importantes et les poudres ont tendance à être cohésives. Des mélanges de bonne qualité peuvent donc être obtenus avec ce type de poudres mais le mélangeur doit amener les poudres à s'écouler. Pour des poudres de taille supérieure à 100 μm , les poudres sont dites à écoulement libre et ont une forte tendance à ségréger. Ainsi, la relation mélange/ségrégation reste réversible et si le mélange peut être réalisé avec une qualité satisfaisante, sa stabilité n'est pas assurée. Toute manutention du mélange doit être parfaitement contrôlée. Une autre notion importante est l'étalement de la

distribution granulométrique. Plus l'écart de taille entre les particules est grand, plus le phénomène de ségrégation est important.

- Densité vraie et apparente : comme dans le cas précédent, une différence de densité vraie entre les constituants est défavorable au mélange. Par contre, la densité apparente dépendra fortement de l'aération et de l'agitation mécanique imposées par le mélangeur.
- Forme et propriétés de surface des particules : elles influent directement sur les caractéristiques d'écoulement des produits. Le mélangeur a pour rôle de faciliter l'écoulement si celui-ci n'est pas satisfaisant.
- Friabilité : la formation de poussière est gênante dans plusieurs procédés, le choix du mélangeur doit donc tenir compte de la friabilité des poudres.

Les paramètres ambiants tels que l'humidité et la température jouent aussi un rôle important car ils peuvent modifier les caractéristiques des poudres au cours du mélange. Ces différents paramètres influent sur les liaisons interparticulaires en intervenant sur l'équilibre entre les forces dues aux poids de la particule et les forces dues aux liaisons interparticulaires. Ces dernières peuvent être classées en trois catégories selon qu'elles sont causées par :

- l'humidité :

Dans des conditions d'équilibre, la forme d'humidité retenue par une poudre est fonction de la nature des solides, de l'humidité ambiante de la température et de la pression. Si l'humidité est inférieure à une valeur critique, H_c , l'humidité est présente sous forme de vapeur adsorbée entre les particules. Dans le cas contraire, on est en présence de ponts liquides.

Dans le premier cas, la liaison interparticulaire est causée par l'enveloppement des particules voisines par une couche d'humidité adsorbée. L'intensité de cette liaison est proportionnelle à la tension superficielle du film adsorbé et à la surface de contact. Elle est influencée par la densité de l'arrangement des particules, la forme, la taille et la rugosité des particules.

Dans le cas de deux sphères de diamètres différents (Figure I.2.), l'aire de contact est donnée par [2] :

$$S = 4\pi(\delta - y/2)R_2 \left(\frac{m}{m+1} \right) \quad \text{Equation I.1.}$$

δ = épaisseur de la couche adsorbée (m).

y = distance entre les deux sphères (m).

R_2 = diamètre de la sphère la plus petite (m).

$m = R_1/R_2$, rapport des diamètres des deux sphères (-).

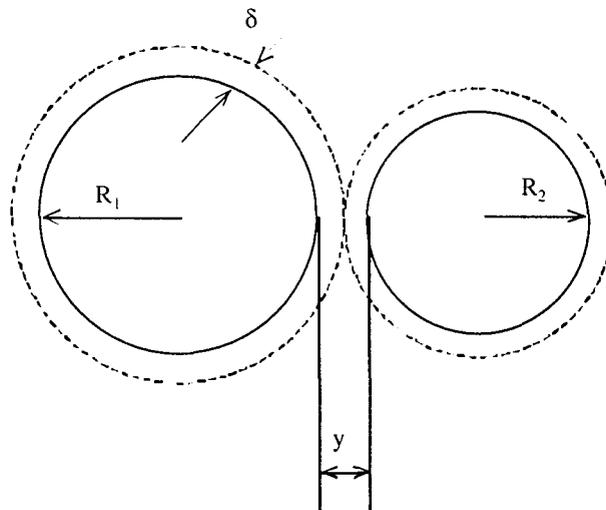


Figure I.2. : Couche d'humidité adsorbée entre deux particules de diamètres distincts (d'après [1]).

Dans le cas de l'eau comme liquide adsorbé et en considérant le poids de la plus petite particule comme unité de force, la force adimensionnelle de liaison f est donnée par [2]:

$$f = \frac{3 \times 10^5 (\delta - y/2)}{\gamma R_2^2} \left(\frac{m}{m+1} \right) \quad \text{Equation I.2.}$$

δ = épaisseur de la couche adsorbée (Å).

y = distance entre les deux sphères (Å).

R_2 = diamètre de la sphère la plus petite (μm).

$m = R_1/R_2$, rapport des diamètres des deux sphères (-).

γ = masse spécifique du liquide adsorbé (g/cm^3).

Si une des particules est très grande, la force de la liaison s'accroît. Ainsi, la force entre une particule et une surface plane est deux fois plus importante qu'entre deux sphères de même taille. La distribution de taille des particules favorisera donc une hétérogénéité des interactions conduisant à des phénomènes de ségrégation. La forme et la rugosité des particules seront également des facteurs essentiels. En effet, dans le cas de particules réelles, la surface n'est pas parfaitement lisse et la rugosité réduit d'une part l'aire de contact et en conséquence la force de la liaison.

L'humidité relative atmosphérique permet de déterminer la transition entre la liaison par couche adsorbée et la liaison par pont liquide. Quelques approches théoriques [3] ont essayé d'estimer l'humidité critique de transition, H_c , à partir de l'humidité de surface des particules. Quand l'humidité relative est supérieure à l'humidité critique, des ponts liquides se forment entre les particules et accroissent fortement les interactions particulières favorisant une nature cohésive. Ces ponts exercent une attraction telle qu'elle ne nécessite pas obligatoirement le contact physique entre les particules. Ce phénomène favorise la restructuration de l'arrangement de lit de poudre pouvant produire le mottage ou la formation de croûtes lors du stockage des poudres. Les paramètres déterminants pour ce type de liaison sont non seulement l'humidité relative mais aussi la taille des particules.

- les charges électrostatiques

Des charges électrostatiques peuvent se concentrer à la surfaces de particules frottées entre elles. Ainsi, selon le signe de la charge, les particules auront tendance, pendant le mélange, à se lier préférentiellement à la paroi du mélangeur ou aux autres particules, favorisant ainsi un mouvement non aléatoire pouvant impliquer une ségrégation. Les effets de ces phénomènes électrostatiques sont encore difficilement appréhendés. Cependant, il a été montré [1] que le contact entre les particules n'est pas indispensable pour développer ce type de liaisons, que la rugosité n'influe que sur la capacité de décharge, que le rayon d'attraction entre des particules chargées est de l'ordre de 80 μm [4]. Ce rayon implique donc une surface effective bien supérieure à celle due aux forces nécessitant un contact entre les particules.

- les forces de van der Waals

Les forces de van der Waals sont des forces attractives entre des molécules séparées par une distance grande devant leur taille. Ces forces décroissent avec la distance selon une loi puissance. Lifshitz [5] a étendu cette théorie dans le cas des solides divisés et a proposé la relation suivante dans le cas de l'attraction entre une sphère et une paroi plane :

$$F_{\text{vdW}} = \frac{\overline{hw}}{8\pi Z_0^2} R \quad \text{Equation I.3.}$$

R = rayon de la sphère (\AA).

Z_0 = distance entre la sphère et la paroi (\AA).

\overline{hw} = constante du système qui dépend de sa densité optique.

Cette relation peut s'étendre à l'interaction entre deux sphères :

$$F_{\text{vdW}} = \frac{\overline{hw}}{8\pi Z_0^2} \left(\frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right) \quad \text{Equation I.4.}$$

D'après ces relations, le champ d'action de cette force est bien inférieur à celui imposé par les forces électrostatiques. Par contre, les forces électrostatiques sont beaucoup plus dépendantes de la nature du matériau, de ses propriétés de surface et des impuretés. Les forces de Van der Waals sont, elles, dépendantes de la compacité du lit de poudre affectant directement les distances interparticulaires. A partir d'une certaine distance critique, Z_R , entre les particules, les forces d'attraction sont compensées par le poids des particules :

$$\frac{\overline{hw}}{8\pi Z_0^2} R = \frac{4}{3} \pi R^3 \rho g \quad \text{Equation I.5.}$$

Ainsi, pour les grosses particules, le champ d'attraction est du même ordre de grandeur que la rugosité de surface, si bien que les liaisons de Van der Waals peuvent être considérées comme négligeables.

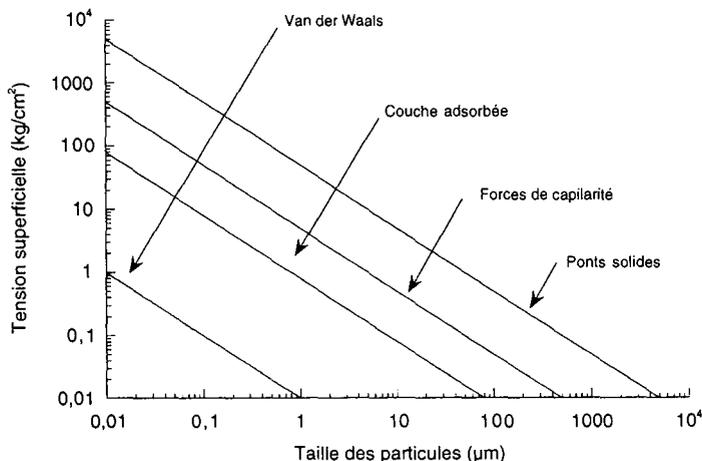


Figure I.3. : Relation entre la tension superficielle théorique des agglomérats en fonction de la taille des particules (d'après Rumpf [6]) .

En conclusion, dans le mélange des poudres, l'humidité ambiante joue un rôle primordial sur le comportement des poudres. Dans ce sens, les travaux de Rumpf [6] reliant la tension superficielle des agglomérats à la taille des particules (Figure I.3.) donnent une indication

correcte sur l'importance relative des forces contrôlant les caractéristiques d'écoulement d'un mélange. Ces valeurs critiques approximatives de la taille des particules confirment la relation générale entre la taille des particules et la nature de l'écoulement des poudres précédemment citée.

2.2. MECANISMES DE MELANGE

Les mécanismes de mélange peuvent se distinguer en trois catégories définies par Lacey [7] :

- Mélange par diffusion : il s'agit d'un déplacement individuel des particules initié par des chocs et aboutissant à une redistribution individuelle des particules. Ce mécanisme est donc assez lent. Le terme « diffusion », par analogie avec le terme de diffusion moléculaire, est un peu impropre car dans le cas des poudres un apport d'énergie est indispensable.
- Mélange par convection : dans ce cas, les particules sont mises en mouvement par blocs au sein du mélangeur. Ceci nécessite le plus souvent l'intervention d'une force extérieure telle qu'une pale d'agitation pour amener une forte énergie au solide divisé.
- Mélange par cisaillement : dans ce cas, apparaissent des plans de glissement de couches de particules dans le mélange sous une action mécanique. Le mouvement relatif de ces plans implique un brassage des particules avec une efficacité intermédiaire entre les deux mécanismes précédents.

La prépondérance de l'un ou l'autre de ces mécanismes est imposée par le type de mélangeur utilisé mais aussi par la nature des particules. Le mélangeur privilégie un mécanisme selon son action mécanique comme il est indiqué dans la section I.A.3. Seules des notions

qualitatives peuvent être émises pour évaluer l'action des caractéristiques des poudres sur le type de mécanisme. Ainsi, dans le cas d'une poudre à distribution granulométrique étalée, les particules plus fines ont tendance à se déplacer individuellement selon un mécanisme de diffusion. Les poudres cohésives, étant contraintes par les forces interparticulaires, ont plutôt tendance à glisser par couches suivant un mécanisme de cisaillement. Enfin, dans le cas du mélange des poudres à écoulement libre, un mécanisme convectif est plus fréquent.

La figure I.4. représente l'évolution d'un lot soumis à un mécanisme de diffusion et/ou de convection. La synergie des deux mécanismes accélère fortement le processus de mélange.

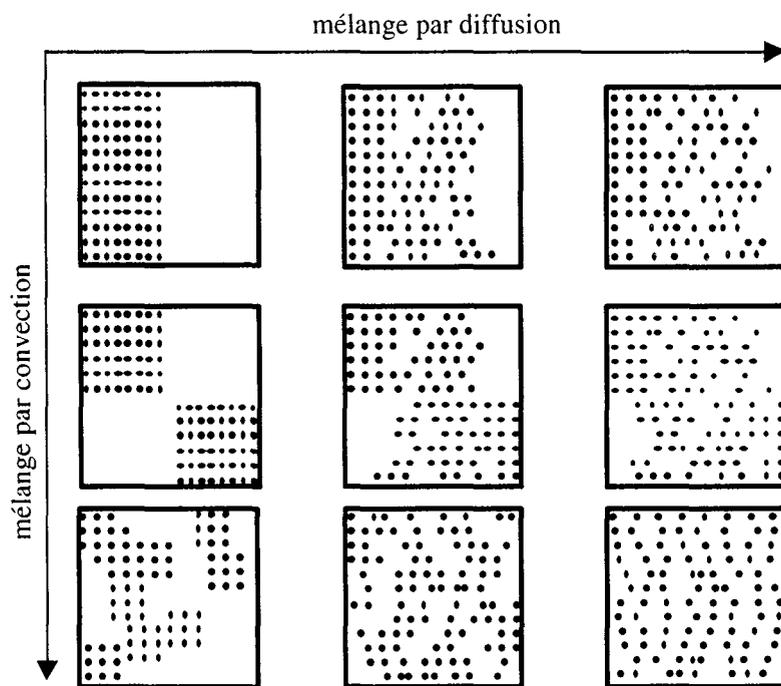


Figure I.4. : Simulation du mélange d'un lot de particules par convection et/ou diffusion (d'après Schofield [8]).

2.3. MECANISMES DE SEGREGATION

La ségrégation, aussi appelée démixage, est le processus inverse du mélange. Il met en évidence des affinités physico-chimiques entre certaines particules qui empêchent

l'homogénéisation du système. Les phénomènes de ségrégation apparaissent dans un mélangeur quand des différences de propriétés entre les particules imposent un mouvement préférentiel de certaines d'entre elles dans une certaine partie du mélangeur. Les propriétés suivantes sont données par ordre décroissant suivant leur sensibilité au phénomène de ségrégation :

- Différence de taille des particules,
- Différence de forme,
- Différence de densité.

Williams [9] a différencié trois mécanismes de ségrégation : ségrégation due aux trajectoires, ségrégation par percolation des fines, ségrégation par élutriation (Figure I.5.).

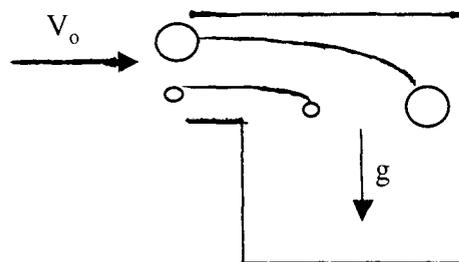
- Ségrégation due aux trajectoires

Lors d'une opération de mélange, les particules peuvent se déplacer librement, les vitesses de chute atteintes sont données par la loi de Stokes : une particule de diamètre d_p et de densité ρ_s , projetée horizontalement à une vitesse initiale u_0 , parcourt une distance $u_0 \rho_s d_p^2 / 18\mu$, où μ est la viscosité du fluide. Ainsi, les vitesses de chute sont fortement influencées par le diamètre des particules. Si des particules ont un rapport de diamètre égal à 2 (valeur couramment rencontrée), le rapport des vitesses est de 4.

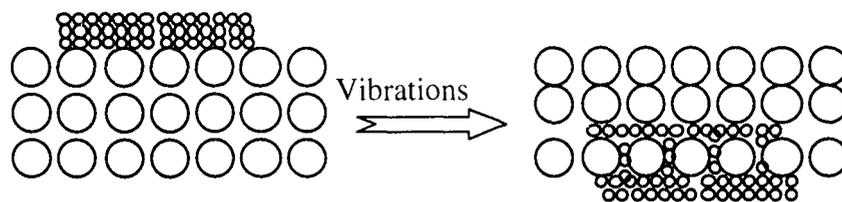
- Ségrégation par percolation des fines

Au cours du mélange ou de tout mouvement de particules, des lacunes interparticulaires peuvent apparaître et favoriser l'écoulement d'une certaine partie de la population,

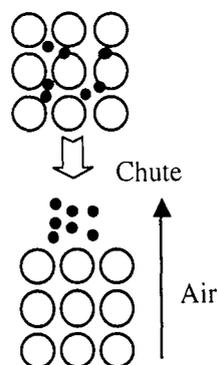
principalement les fines, ce qui entraîne une ségrégation par la taille. Ce phénomène est prépondérant lors du déversement en tas des mélanges, où les grosses particules se retrouvent préférentiellement sur les bords du tas. Ce phénomène s'accroît lorsque le mélange est soumis à des vibrations. En effet, dans ce cas précis, les grosses particules se retrouvent toujours à la surface même si elles sont les plus lourdes. La pression exercée par les grosses a pour conséquence de consolider l'arrangement des particules fines inférieures et donc de bloquer le système.



(a) Ségrégation due aux trajectoires.



(b) Ségrégation par percolation des fines.



(c) Ségrégation par élutriation.

Figure I.5. : Schémas des différents mécanismes de ségrégation.

- Ségrégation par élutriation

En présence de poudres très fines, la chute de ces fines peut se faire à une vitesse inférieure à celle de l'air chassé par les particules plus grosses. Ainsi, un entraînement de poussière peut s'effectuer par un déplacement d'air et entraîner une ségrégation par taille. Cet effet s'accroît dans une enceinte fermée sans circulation d'air.

2.4. COMMENT EVITER LA SEGREGATION

Les poudres à écoulement libre présentent de nombreux avantages non seulement au point de vue technique mais également au point de vue commercial. En effet, leur taille plus grossière facilite leur écoulement non seulement dans le mélangeur mais aussi tout au long de leur manutention telle que leur décharge dans les lots d'emballage, leur transport ... De plus, ces poudres forment peu de poussières et contaminent moins le milieu extérieur. Cependant, le fait que ces particules puissent se déplacer librement et indépendamment les unes des autres facilite leur ségrégation, c'est à dire une séparation systématique des particules selon une de leurs caractéristiques telles que la taille, la forme ou la densité. La conséquence est que le produit final ne correspond pas à l'objectif souhaité. Pour lutter contre la ségrégation, il faut donc limiter le libre écoulement des particules. Pour ce faire, deux solutions apparaissent :

- Changer les propriétés des constituants du mélange, soit revoir la formulation.
- Redessiner l'équipement de la chaîne de production.

En ce qui concerne la formulation, il faut réduire l'écart entre les caractéristiques des particules. Par exemple, les distributions granulométriques doivent être peu dispersées à l'aide d'un procédé contrôlé de granulation ou de cristallisation. De même, on peut envisager de réduire cette taille pour rendre les poudres moins mobiles et donc plus cohésives. Cette

dernière solution est risquée car on peut bloquer toute mobilité de la poudre. On peut envisager également de choisir une forme de particule moins mobile, telle que des aiguilles, pour stabiliser le mélange.

En ce qui concerne la nécessité de dimensionner correctement l'équipement, on peut distinguer le choix approprié du mélangeur mais aussi une maîtrise de l'ensemble du procédé. Ainsi, pour éviter la ségrégation, le mélangeur doit privilégier le déplacement de groupes de particules et limiter le mouvement individuel des particules. Dans l'ensemble du procédé, le mouvement libre des particules doit être aussi limité. On peut donc envisager de modifier la ligne de fabrication pour rapprocher le plus possible le traitement dans le mélangeur de son conditionnement final afin d'éviter le stockage ou le transport en vrac et limiter les risques de mises en mouvement de la poudre (Figure I.6.).

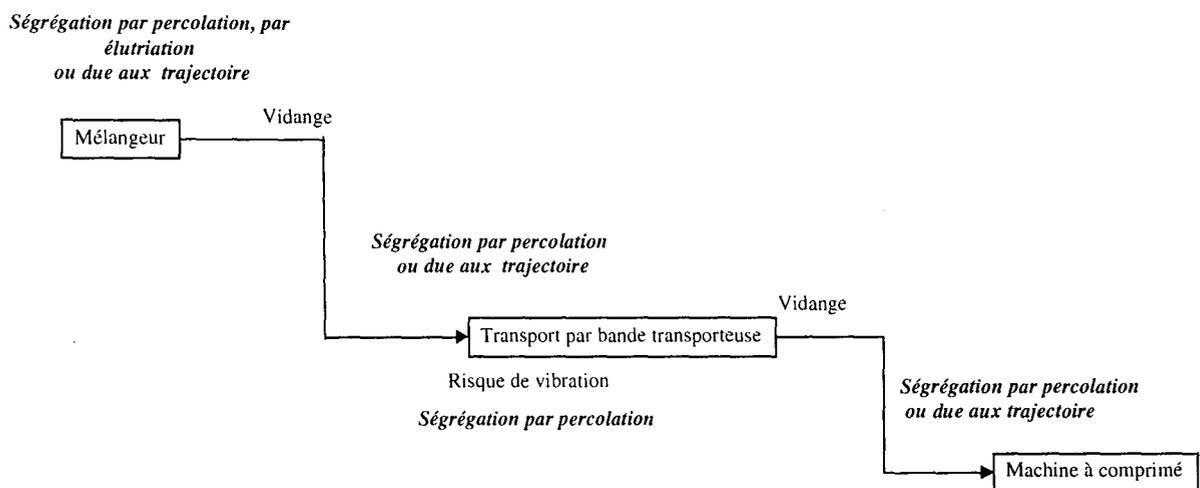


Figure I.6. : Exemple type de production de médicament et mises en évidence des étapes ségrégantes.

3. TECHNOLOGIE DES MELANGEURS

3.1. CLASSIFICATION DES MELANGEURS :

Les mélangeurs industriels utilisés pour le mélange de poudres sont des appareils de construction relativement simple et de faible coût. De ce fait, il en existe une importante variété, apparemment très hétérogène, que l'on peut toutefois classer [1] en quatre catégories selon le mécanisme impliqué (Tableau I.1.).

Tableau I.1. : Types de mélangeur.

Catégorie	Mécanismes	Exemples
Mélangeur à tambour	diffusion, cisaillement	Double-cône, cube ...
Mélangeur convectif	cisaillement, convection	Mélangeur à ruban, à turbine, Nautamix ...
Mélangeur fluidisé	convection, diffusion	Airmix ...
Mélangeur statique	Convection, diffusion	Sulzer, Silos

Mélangeurs à tambour (Figure I.7. à I.8.):

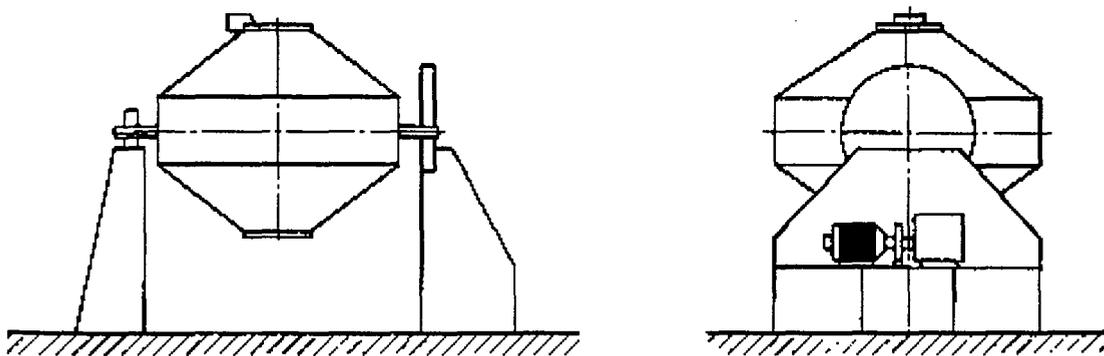
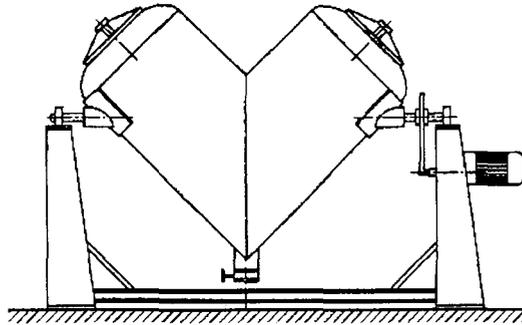


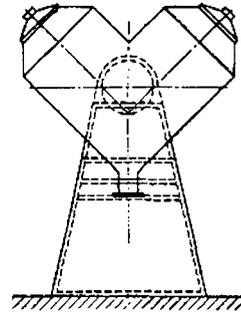
Figure I.7. : Mélangeur double- cône [12].

Les mélangeurs par retournement sont les plus simples et les plus couramment rencontrés surtout dans l'industrie pharmaceutique. Une enceinte fermée est mis en rotation autour d'un

axe forçant les particules à rouler les unes par rapport aux autres à la surface du mélange. Les mélangeurs par retournement les plus utilisés sont les mélangeurs cubiques, cylindriques en V ou en Y.



(a) axe de rotation dans le plan des cuves



(b) axe de rotation perpendiculaire au plan des cuves

Figure I.8. : Mélangeur à cuve tournante en V [12].

Mélangeurs convectifs (Figure I.9. à I.12.) :

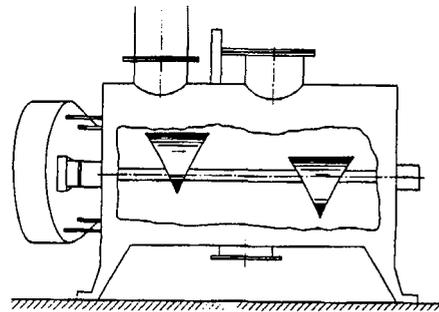
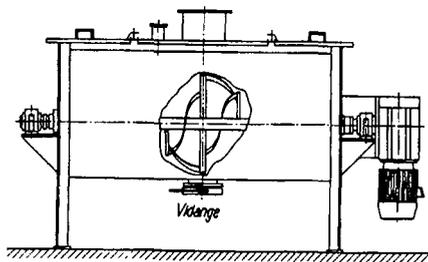


Figure I.9. : Mélangeurs à rubans hélicoïdaux[12]. Figure I.10. : Mélangeurs à socs [12].

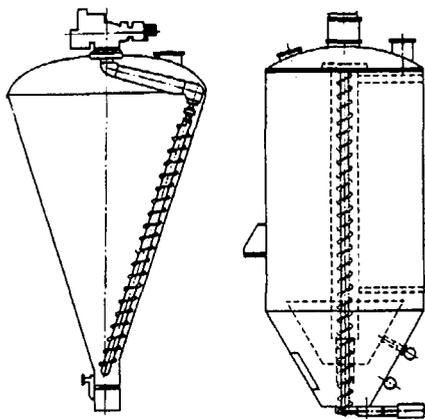


Figure I.11. : Mélangeurs à vis [12].

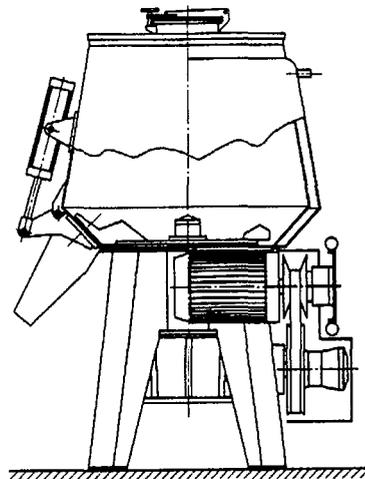


Figure I.12. : Mélangeurs à turbine à cuve biconique [12].

Dans la majorité des mélangeurs convectifs, un système d'agitation est installé dans un appareil statique et les particules se déplacent par groupes d'un endroit à un autre dans la cuve de mélange. Le mélangeur à ruban en est l'exemple le plus courant. Certains de ces mélangeurs utilisent des vitesses d'agitation beaucoup plus élevées, comme les mélangeurs à turbine. Ainsi, ce système tend à fluidiser le lit de particules. Il faut toutefois surveiller de rapides montées en température. Dans le cas du Nautamix, la vis d'agitation peut se déplacer en périphérie de la cuve conique pour augmenter la zone de mélange.

Mélangeurs à haut cisaillement (Figure I.13.) :

Pour ce type de mélangeur un peu particulier, le mécanisme peut s'apparenter à celui d'un mortier et d'un pilon. De forts cisaillements sont appliqués à la poudre entraînant le mélange. Ce type de mélangeur, comparable à certains broyeurs comme les broyeurs à broches ou à marteaux, permet de briser certains agglomérats de poudres très cohésives et d'améliorer leur qualité de mélange.

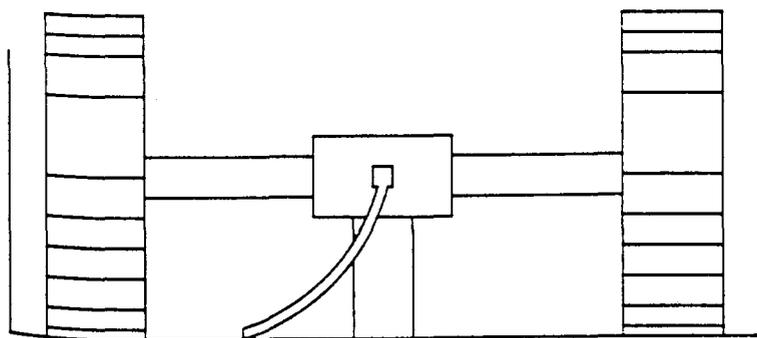


Figure I.13. : Broyeur à galets-meules [1].

Mélangeurs fluidisés (Figure I.14.) :

La fluidisation est réalisée par le passage d'un gaz à travers un lit de particules. Dans de tels systèmes, la densité aérée de la poudre est réduite et la mobilité des particules prises individuellement est accrue. Lorsque le débit de gaz est supérieur au débit minimal de fluidisation, il y a une forte turbulence qui vient s'ajouter à la mobilité des particules et implique un excellent mélange. Par contre, s'il y a de grandes différences de distributions granulométriques ou de densités, la fluidisation peut entraîner une classification des poudres. Un exemple typique industriel de ce type d'appareil est l'Airmix.

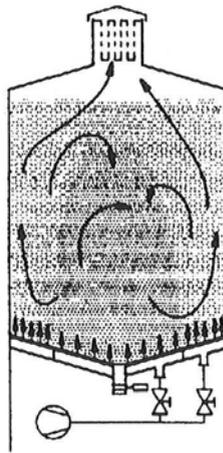


Figure I.14. : Mélangeur à lit fluidisé [11].

Mélangeurs statiques (Figure I.15. à I.16.) :

Par analogie avec le mélange des liquides, des mélangeurs statiques ont été développés pour le mélange de poudres. Ils permettent de mélanger de grandes quantités de poudres par la circulation de celles-ci à travers des éléments fixes placés à l'intérieur d'enceintes à configuration simple. Les exemples les plus connus sont les silos-mélangeurs, les mélangeurs à éléments Sülzer ou Waeschle : quand un silo est déchargé, il y a un important gradient de vitesse sur l'ensemble des sections horizontales. Si le débit sortant du silo est recyclé, le mélange axial est prépondérant, le recyclage pouvant s'effectuer par transport pneumatique ou mécanique. De plus, si on insère des distributeurs adaptés, le mélange radial peut être

amélioré. Ce type de mélangeur est très attrayant pour le mélange de très grands volumes. Toutefois, des phénomènes de ségrégation peuvent intervenir à la fois en surface et dans la masse même du mélange. De tels mélangeurs doivent être utilisés avec des poudres à écoulement très libre.

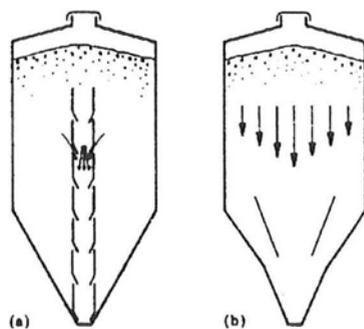


Figure I.15. : Silo-mélangeur : (a) plusieurs trémies internes, (b) une seule trémie interne [11].

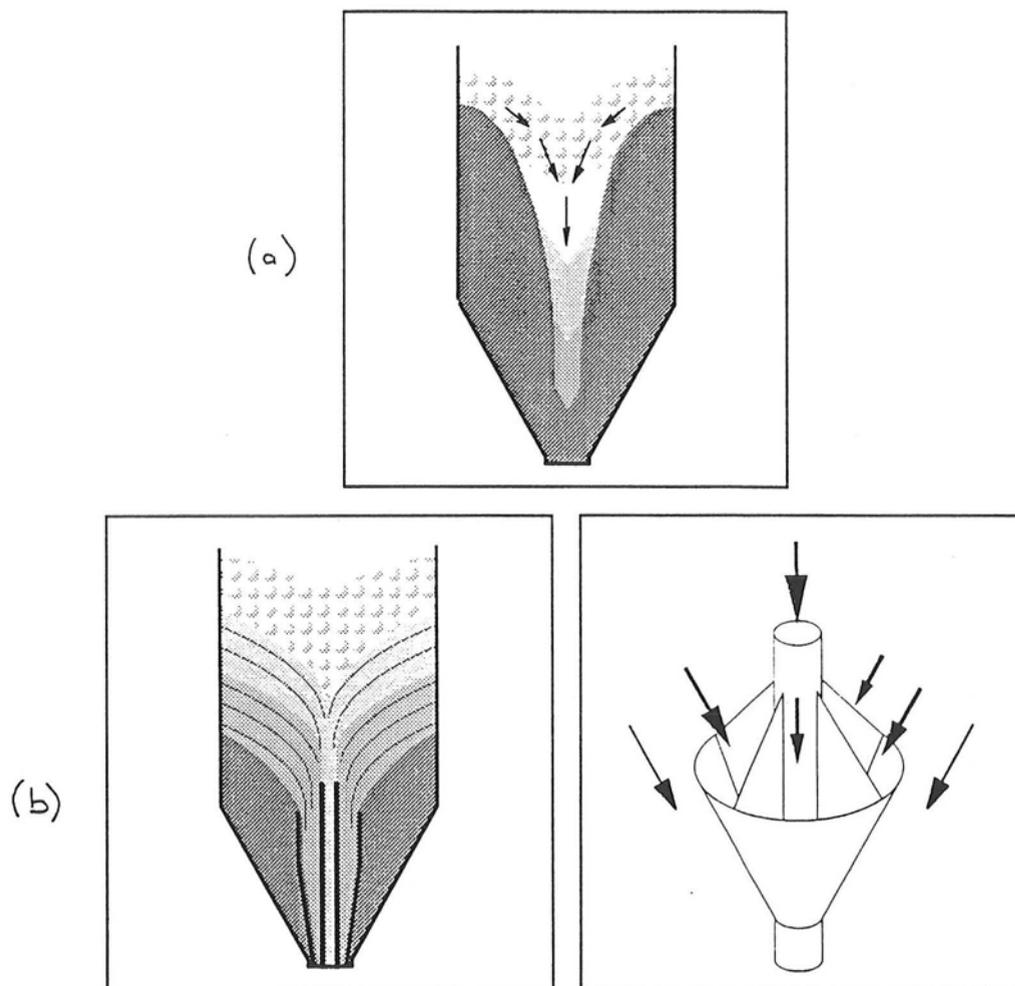


Figure I.16. : Mélangeur à élément Waeschle [10] (a) Zone d'écoulement central dans un silo de matières en vrac, (b) Zones d'écoulement dans un silo équipé d'un Combiflow (CFB®).

Les principales caractéristiques et applications des différents mélangeurs sont résumées dans les tableaux I.2 à I.4, d'après les travaux de Fan [11], Harnby [1], Le Lan [12] et Poux [13].

Tableau I-2 : Performances des mélangeurs (d'après [13]).

Mélan- geur	Application	Contrainte	Nettoyage et vidange	Puis- sance	Capa- cité	Temps de mé- lange
Tambour rotatif [14] [15][16]	Poudres sèches à écoulement libre de propriétés dynamiques et de densités semblables	Ne convient pas aux poudres qui ont tendance à granuler. Ségrégation à la décharge.	Facile à nettoyer et à vider, surtout pour la vidange des poudres à écoulement libre.	0,25 à 5 kW	100 à 2000 litres	2 à 10 min
Double cône	Poudres sèches	Ne convient pas aux poudres qui ont tendance à granuler. Ségrégation à la décharge.	Facile à nettoyer et à vider.	0,2 à 20 kW	10 à 1500 litres	1 à 10 min
En V [16] [17] [18]	Poudres sèches à écoulement libre	Ne convient pas aux poudres qui ont tendance à granuler. Ségrégation en décharge.	Facile à nettoyer et à vider.	0,2 à 11 kW	10 à 5000 litres	1 à 10 min
A ruban [19]	Poudres sèches ou produits pâteux Poudres qui ont tendance à s'aérer	Mélange axial moins bon que radial. Ségrégation possible en décharge.	Facile à vider mais difficultés possibles au nettoyage	0,5 à 4 kW	10 à 15000 litres	5 à 30 min
A vis [20]	Poudres sèches, crèmes et pâtes. Possibilité d'ajout de liquide.	Ne convient pas aux poudres très cohésives ou aux agglomérats friables.	Nettoyage et vidange difficiles avec les poudres collantes. Possibilité de limiter la ségrégation lors de la vidange en laissant la vis en action	0,2 à 7 kW	1 à 10000 litres	2 à 10 min
A turbine	Dispersion des agglomérats. Utilisable aussi à de très faibles échelles d'observation	Ne convient pas aux poudres thermosensibles	Facile à nettoyer et à vider	0,5 à 20 kW	10 à 1000 litres	2 à 10 min
Fluidisé [21]	Mélange de poudres sèches	Ne convient pas aux poudres ségrégantes	Facile à nettoyer et à vider pour les poudres à écoulement libre	1,5 à 30 kW	Débit : 100 kg/h à 100 t/h	30 s à 3 min
Statique [22] [23]	Poudres à écoulement libre	Nécessité d'avoir de grands volumes de poudres à mélanger	Ségrégation fortement possible en surface et dans la masse de poudre		silos	2 à 3 recy- clages

3.2. SELECTION D'UN MELANGEUR :

Le choix d'un mélangeur est, généralement, un compromis entre la qualité de mélange souhaité et la compatibilité du mélangeur avec les exigences d'un procédé. Une sélection initiale permet d'éliminer les mélangeurs qui sont inadaptés aux exigences requises.

Choix basé sur les exigences du procédé :

Mode batch ou continu :

L'utilisation d'appareils fonctionnant en discontinu ou en continu est souvent imposée par la nature et les capacités des mélanges à réaliser. Ainsi, dans le milieu pharmaceutique, les faibles tonnages et les fréquents changements de ligne de production ont conduit à préconiser un fonctionnement en discontinu. Par contre, dans l'industrie alimentaire, il n'est pas rare, voire courant, de travailler en mode continu. Les principaux avantages des mélangeurs continus sont leur grande capacité, leur grande adaptabilité à l'automatisation, leur faible coût dû à leur faible encombrement, et leur rapide capacité de charge et de décharge. En revanche, ils manquent de flexibilité et posent des problèmes de nettoyage et de contamination. Enfin, ils nécessitent un système d'alimentation élaboré surtout dans le cas de mélanges multicomposants. Les mélangeurs convectifs tels que les mélangeurs à ruban ou à lit fluidisé sont bien adaptés au fonctionnement en continu. Souvent, des systèmes de recyclage sont prévus dans ce cas pour améliorer le rendement de ces mélangeurs. On peut par ailleurs ranger les mélangeurs statiques dans la catégorie des mélangeurs continus.

Dégradation des produits :

Dans un procédé de mélange, il est souvent impératif de ne pas dégrader les produits et le choix du mélangeur doit en tenir compte. Ainsi, certains mélangeurs à haut cisaillement

comme les mélangeurs à galets-meules ont une action de broyage et peuvent modifier la taille des particules. D'autre part, une forte vitesse d'agitation peut entraîner un échauffement du produit et donc une dégradation de celui-ci. Ceci est le cas, par exemple, des mélangeurs convectifs à turbine ou à vis. Un critère important est la non contamination des produits dans le mélangeur. Ceci implique que celui-ci possède une bonne aptitude au nettoyage et à la vidange, comme c'est le cas des mélangeurs à double-cône. De plus, si les produits sont abrasifs le matériau de construction du mélangeur doit être adapté. Enfin, suivant le procédé choisi, le mélangeur peut nécessiter l'installation d'émetteur ou de systèmes externes de chauffage ou de refroidissement.

Tableau I.3. : Caractéristiques des mélangeurs (+ oui - non)

Type de mélangeur	Avantages								Inconvénients						
	Grande flexibilité	Mélange en continu	Rapidité du mélange	Vidange facile	Nettoyage facile	Travail sous vide ou sous pression	Chauffage ou refroidissement	Humidification possible	Démontage possible	Sensibilité aux écarts de densité	Sensibilité aux écarts de taille	Consommation importante d'énergie	Formation de poussière	Réduction de taille	Encombrement important
A tambour rotatif	±	+	-	±	±	+	+	±	-	+	+	-	-	±	+
A double- cône	+	-	±	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-	-	+
En V // à l'axe	+	-	±	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-	-	+
En V ⊥ à l'axe	+	-	±	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-	-	+
A rubans	+	+	±	±	-	+	+	+	+	-	-	-	+	±	-
A socs	+	±	+	±	±	+	+	+	+	-	-	±	+	+	-
A vis	+	-	±	+	±	+	+	+	+	±	±	-	+	±	-
Cylindrique à turbine	+	-	+	+	±	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-
Biconique à turbine	+	-	+	+	±	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-
Sphérique à turbine	+	±	+	+	±	+	+	+	+	-	-	±	+	±	-
A lit fluidisé	±	+	+	+	±	-	+	±	-	+	+	±	+	+	±
A galets-meules	±	±	-	-	-	-	±	±	-	±	±	+	+	+	±
Planétaire	±	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	±	±	±	-
Statique	-	+	±	-	-	+	+	-	-	±	±	-	-	-	-

Choix basé sur la qualité du mélange :

Les prédictions de la performance d'un mélangeur sont souvent basées sur l'interaction entre mélange et ségrégation. Les mélangeurs convectifs tels que les mélangeurs à ruban ou les mélangeurs à vis, sont moins ségrégants que les mélangeurs basés sur un mécanisme prédominant de diffusion ou de cisaillement tels que les mélangeurs à cuves tournantes. Les propriétés des poudres sont donc des critères essentiels influençant les performances des mélangeurs. Les poudres à écoulement libre tendent à ségréger surtout s'il y a de grandes différences de taille ou de densité des particules. Dans ce cas, un mélangeur moins ségrégant sera choisi pour améliorer le mélange. Quand les poudres ne sont pas à écoulement libre, le choix du mélangeur sera basé sur les exigences du procédé ou le coût de fonctionnement. Le mélangeur idéal sera donc celui pour lequel le mélange réalisé subira le moins de variations de qualité.

Tableau I.4. : Choix du mélangeur selon utilisation ((+ oui ± possible - non)

Type de mélangeur	Mélange en discontinu	Mélange en continu	Mélange faiblement dosé	Mélange avec grand écart de taille	Mélange avec grand écart de densité	Mélange de produits friables	Mélange de poudres pharmaceutiques	Mélange de poudres abrasives	Mélange de produits mottants	Humidification	Granulation	Plastification	Mélange avec broyage	Mélange sous vide ou sous pression
A tambour rotatif	+	+	-	-	-	±	±	±	-	±	+	-	-	+
A double- cône	+	-	+	±	±	+	+	+	+	±	-	-	-	+
En V // à l'axe	+	-	+	±	±	+	+	+	+	±	-	-	-	+
En V ⊥ à l'axe	+	-	+	±	±	+	+	+	+	±	-	-	-	+
A rubans	+	+	±	+	+	±	+	±	+	+	-	-	-	+
A socs	+	±	+	+	+	-	+	±	+	+	+	±	±	+
A vis	+	-	+	±	±	±	+	±	+	+	-	-	-	+
Cylindrique à turbine	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	±	+	±	+
Biconique à turbine	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	±	+	±	+
Sphérique à turbine	+	-	+	+	+	±	+	±	+	+	+	+	±	+
A lit fluidisé	+	+	±	-	-	-	+	±	-	+	+	-	-	-
A galets-meules	+	±	-	±	±	-	-	±	+	-	-	-	+	-
Planétaire	+	-	-	-	-	±	+	±	±	+	+	-	-	+
Statique	-	+	±	±	±	±	±	±	-	±	-	-	-	+

Un point à ne pas négliger est le choix de la technique utilisée pour sortir le mélange du mélangeur. Dans certains cas, ce procédé peut détruire la qualité du mélange, en particulier dans le cas des poudres ségrégantes.

Dans la grande majorité des cas, l'organigramme de la figure I.16. permet de bien choisir le mélangeur en fonction de la qualité requise. Cependant, des tests pratiques restent incontournables. Dans le cas des mélangeurs tambours, les performances de mélange sont certainement fonction des conditions opératoires et un programme d'optimisation est nécessaire pour la véritable validation d'un mélangeur.

Choix basé sur le coût de l'équipement :

Si plus d'un mélangeur satisfait les exigences du procédé et de qualité de mélange, la sélection finale sera donc basée sur les coûts d'unités de mélange. Dans le cas des poudres, ces coûts représentent un très faible pourcentage de la production totale. Le mélange ne devient cher que si le temps de production est long. Le coût de mélange peut être divisé en trois termes :

- dépréciation du capital,
- puissance exigée,
- coûts de la main d'œuvre.

Il semble qu'il y ait peu de différences de coût d'unité de mélangeurs conventionnels convectifs ou à tambour. Dans la majorité des cas, le coût de la main d'œuvre est le paramètre prépondérant dans l'évaluation du coût global. Une méthode de réduction de travail est de réduire la fréquence de réalisation des cycles de mélange en augmentant la capacité du mélangeur au-delà de la capacité minimale requise par le procédé. Une autre méthode est d'opérer en continu.

Néanmoins, les facteurs principaux pour choisir un mélangeur sont les exigences du procédé et l'efficacité du système. La figure I.17. reprend un schéma de sélection de mélangeurs proposés par Schofield et Miles [24]

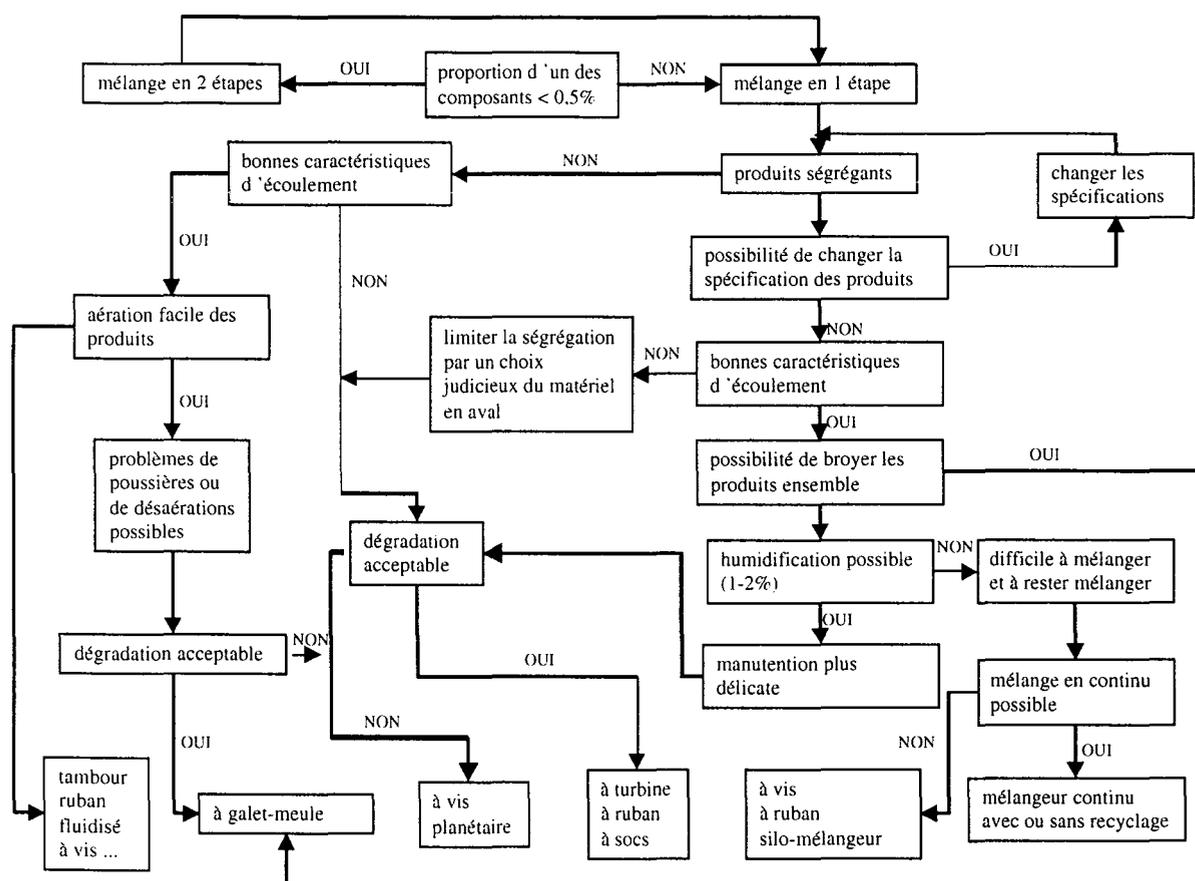


Figure I.17. : Organigramme de sélection d'un mélangeur (d'après [13]).

I.B. L'ETAT DE MELANGE

1. ECHELLE D'OBSERVATION/ ECHELLE DE SEGREGATION

Lors de l'étude du mélange d'un fluide dans un réacteur chimique, on peut distinguer deux types de mélange [25] :

- le macromélange, où les divers éléments du fluide entrent en contact à l'échelle macroscopique indépendamment de leur histoire ;
- le micromélange, où les divers éléments d'un fluide initialement non mélangés entrent en contact et se mélangent à une échelle moléculaire.

Danckwerts [26] a proposé de caractériser le macromélange de systèmes continus par l'utilisation des distributions de temps de séjour. L'étude de ces distributions et de leurs deux premiers moments est facilitée par l'utilisation de traceur. Cependant, si la structure d'un système ne peut être décrite que par une seule distribution, une même distribution peut décrire plusieurs structures. Par exemple, lors de l'association en série de réacteurs à écoulement piston et parfaitement agité, que le réacteur à écoulement piston soit placé avant ou après le mélangeur parfaitement agité, la courbe de la distribution des temps de séjour est la même dans les deux cas. Les distributions de temps de séjour ne peuvent donner que des indications sur l'aspect temporel du micromélange mais pas sur son aspect spatial, à savoir les phénomènes de ségrégation.

Dans le cas du micromélange, on étudie l'évolution spatiale dans le mélangeur de la distribution $p(C)$ de la concentration locale d'un composé donné. La concentration moyenne est donnée par :

$$\bar{C} = \int_0^{C_{\max}} C p(C) dC \quad \text{Equation I.6.}$$

La variance de la distribution est :

$$\sigma^2 = \int_0^{C_{\max}} (C - \bar{C})^2 p(C) dC \quad \text{Equation I.7.}$$

A l'aide de ces définitions, un indice nommé intensité de ségrégation caractérisant la qualité de mélange est calculé :

$$I_s = \frac{\sigma^2}{\sigma_i^2} \quad \text{Equation I.8.}$$

σ_i^2 = variance du système à l'état initial.

Plus cet indice est faible, plus le mélange est homogène. Pour caractériser la taille des régions ségréguées, on définit une échelle de ségrégation L_s :

$$L_s(x) = \int_0^{\infty} \frac{c(x)c(x+r)}{\sigma^2} dr \quad \text{Equation I.9.}$$

$c(x) = C - \bar{C}$ = écart à la moyenne au point x .

$c(x+r)$ = écart à la moyenne à une distance r de ce point x .

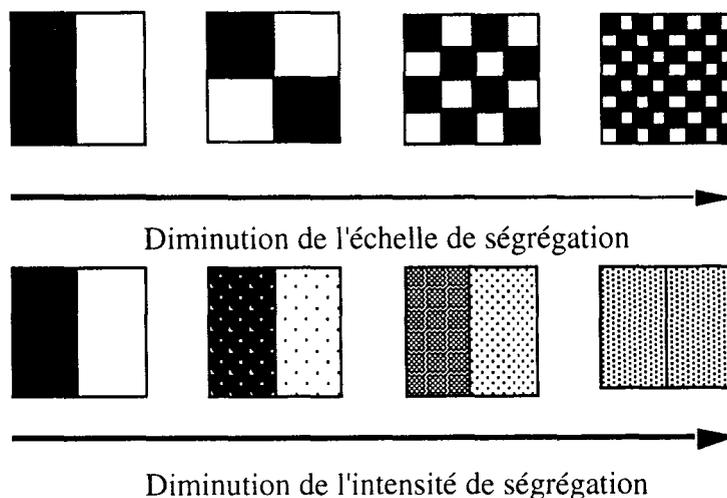


Figure I.18. : Echelle et intensité de ségrégation (d'après [8]).

Il est évident que le degré de mélange mesuré expérimentalement dépend de la résolution spatiale et temporelle de la “sonde“ utilisée pour estimer localement les concentrations dans le mélange. Le mélange apparaît comme homogène si l'échelle de fluctuation des concentrations est plus petite que la résolution de la sonde. Dans le cas des solides divisés, Danckwerts [27] a défini l'échelle d'observation comme étant ‘la taille maximale des régions de ségrégation dans le mélange qui pourraient être considérées comme imparfaitement mélangées.’ Cette échelle d'observation donne le lien indispensable entre la spécification du produit et l'état du mélange. Ainsi, pour un produit particulier, cette échelle fixe la taille d'échantillon que l'on doit utiliser pour étudier le mélange. Par exemple, si l'oeil est capable de distinguer des variations de couleur dans des zones plus grandes que 1 mm^2 alors cette dimension devient l'échelle d'observation pour la dispersion des pigments. Cette échelle d'observation est à relier directement à l'utilisation ultérieure du mélange. Dans l'industrie pharmaceutique, elle peut être assimilée à un comprimé si c'est la dose que doit prendre le patient, par contre pour un comprimé sécable, l'échelle d'observation peut se réduire à la moitié du comprimé.

Ainsi, par analogie avec l'étude des fluides, Danckwerts [27] a proposé que le degré de mélange de poudres soit défini par deux termes, l'échelle de ségrégation S qui décrit l'état de subdivision des groupes de particules et l'intensité I de ségrégation pour exprimer les différences de composition dans le mélange.

- L'intensité de ségrégation I est exprimée en termes de variance de composition, et est le terme le plus couramment utilisé pour quantifier l'homogénéité d'un mélange. Il est donc souvent assimilé à un indice de mélange. De nombreuses définitions existent pour décrire ce terme, elles seront détaillées dans les paragraphes B.2.2. et B.2.3. La définition donnée par Danckwerts est, pour un mélange binaire de particules A et B :

$$I = \frac{\sigma_a^2}{\bar{a}b} = \frac{\sigma_b^2}{\bar{a}b} \quad \text{Equation I.10.}$$

σ_a^2, σ_b^2 = variance respectivement de l'espèce A et B.

\bar{a}, \bar{b} = concentration moyenne respectivement de A et de B.

Cette définition de l'intensité de ségrégation implique l'utilisation d'un échantillonnage et est donc fortement dépendante de la taille choisie pour l'échantillon, c'est à dire de l'échelle d'observation préalablement imposée par les conditions d'un procédé.

- L'échelle de ségrégation S est un terme très important qui peut se mesurer par des techniques d'autocorrélations pour obtenir des informations sur la forme et la taille des groupes de particules. Le coefficient normalisé de corrélation entre deux groupes de particules séparés d'une distance r est donné par :

$$R(r) = \frac{\sum_{i=1}^{n-r} (a_i - \bar{a})(a_{i+r} - \bar{a})}{\sum_{i=1}^n (a_i - \bar{a})^2} \quad \text{Equation I.11.}$$

Par définition, $R(0) = 1$ et $\forall r, -1 < R(r) < 1$. Si $R(r)$ tend vers 1, il y a interdépendance des échantillons à la distance r. Si $R(r)$ oscille entre des valeurs positives et négatives, le procédé est qualifié de périodique. Si $R(r)$ tend vers 0, le procédé devient stationnaire et les échantillons sont indépendants à cette distance. La représentation graphique de $R(r)$ en fonction de r est appelée corrélogramme, il permet de visualiser la dépendance des échantillons en fonction de leur éloignement (Figure I.19.). Ainsi, si le point $r_0 > 0$, pour lequel le coefficient de corrélation s'annule, est strictement égal à 1, on peut conclure à une totale interdépendance entre tous les échantillons, le procédé est donc qualifié d'aléatoire. De même, si les coefficients de corrélation passent cycliquement de valeurs positives à des valeurs négatives, le procédé est qualifié de périodique.

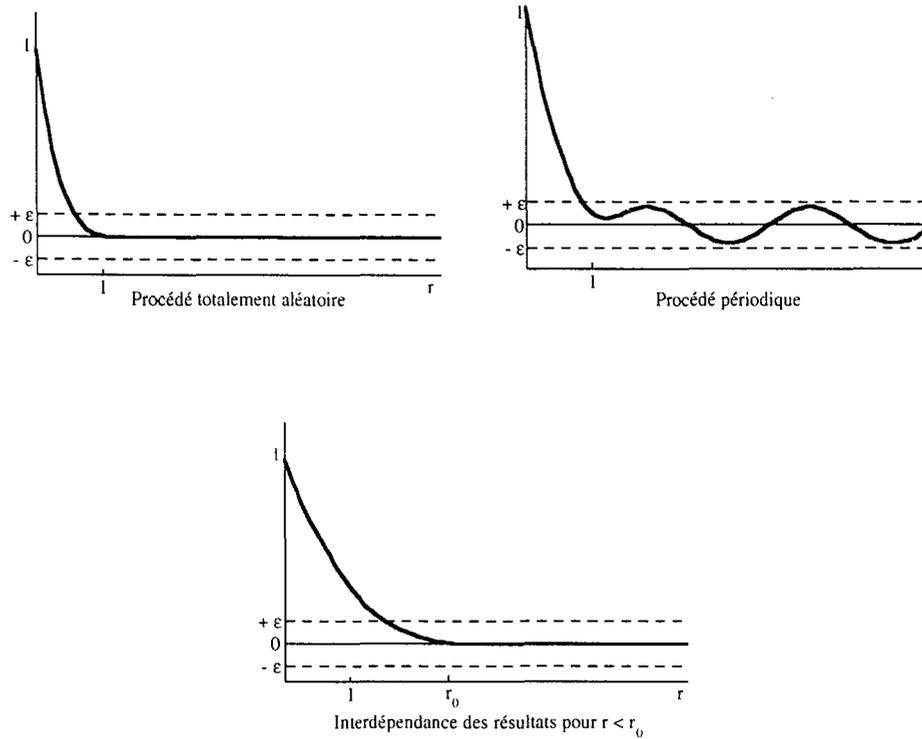


Figure I.19. : Interprétation des corrélogrammes.

L'échelle de ségrégation est définie comme l'aire sous la courbe du corrélogramme entre 0 et le point r_0 tel que $R(r_0)=0$:

$$S = \int_0^{r_0} R(r)dr \quad \text{Equation I.12.}$$

Cette définition donne l'échelle linéaire de ségrégation. L'échelle volumique de ségrégation est définie comme suit :

$$V = 2\pi \int_0^{r_0} r^2 R(r)dr \quad \text{Equation I.13.}$$

Le rapport $3V/4\pi S^3$ donne des informations sur l'allongement des groupes de particules. En effet, ce rapport est égal à 1 pour des sphères, il s'écarte de 1 quand le rapport longueur/largeur augmente.

La limite à partir de laquelle la valeur de $R(r)$ peut être considérée nulle est notée ε , elle découle d'un raisonnement statistique et dépend du niveau de confiance (k) souhaité :

$$\varepsilon = \frac{1}{n} \pm \frac{k}{\sqrt{n}} \approx \pm \frac{k}{\sqrt{n}} \quad \text{Equation I.14.}$$

n = nombre total d'échantillons.

La qualité du mélange dépend de ces deux termes : intensité et échelle de ségrégation ; plus ces quantités sont faibles, meilleur est le mélange. Ces deux notions sont donc à rapprocher de l'étude du micromélange des fluides. Elles permettent d'obtenir une distribution microscopique détaillée des particules, nécessaire dans de nombreux cas. Cependant, dans d'autres situations, une étude macroscopique du mélange par l'étude de distribution de temps de séjour peut être envisagée.

2. QUANTIFICATION DE L'ETAT DE MELANGE

2.1. INTRODUCTION

L'homogénéité d'un mélange de particules solides ou de la distribution de sa composition est communément quantifiée par un indice de mélange, issu de la notion d'intensité de ségrégation évoquée au paragraphe I.B.1. Environ une trentaine d'indices ont été répertoriés dans la littérature. La diversité des définitions est indicative de la difficulté à décrire la nature complexe du processus de mélange et la nature même du mélange résultant. La plupart de ces

définitions ont été établies à partir de la variance de la concentration d'un des constituants calculée à partir d'échantillons. Ces échantillons peuvent être réellement prélevés ou "visualisés" par diverses méthodes non destructrices selon la nature du composé à analyser. Ce point sera évoqué dans le paragraphe I.B.3.

Une fois définies une échelle d'observation ('scale of scrutiny') et une taille d'échantillon, on est en mesure de "prélever" n échantillons et donc de calculer une valeur moyenne x_m et un écart-type s d'échantillonnage :

$$x_m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_m)^2}{n - 1}}$$

Equation I.15.

x_i = composition du constituant choisi dans l'échantillon i.

A partir de l'écart-type, on calcule la variance s^2 . Ces valeurs x_m et s sont des valeurs calculées à partir des échantillons, elles ne sont donc qu'une estimation respectivement de la composition réelle μ et de l'écart-type σ de la composition :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2}{n}}$$

Equation I.16.

s est donc une valeur biaisée de σ mais pour un n très grand ($n > 30$), ces deux valeurs tendent à être égales. De plus, si on suppose que la distribution des compositions obéit à une loi normale (cf Annexe "Distributions statistiques"), on a la relation suivante :

$$\mu = x_m \pm \frac{ts}{n}$$

Equation I.17.

t étant le paramètre utilisé dans la loi de distribution du t-Student (cf. Annexe I).

Statistiquement, il est possible de définir trois valeurs limites de la variance d'un mélange de poudres non-structurées :

- (i) la variance d'un mélange complètement ségrégé (σ_0^2) : figure I.20.a ;
- (ii) la variance d'un mélange aléatoire (σ_R^2) : figure I.20.b ;
- (iii) la variance d'un mélange idéal (σ_I^2) : figure I.20.c.

Pour une poudre non-structurée, tout mélangeur tend à atteindre l'état d'un mélange aléatoire. Celui-ci représente un mélange pour lequel la composition est la même dans tout le mélangeur à une échelle d'observation fixée. Un mélange idéal ne peut pas être réalisable à cause des phénomènes de ségrégation (figure I.20.d), il impliquerait que pour un mélange binaire, une particule A ne soit entourée que de particules B et réciproquement. A l'inverse un mélange complètement ségrégé implique une séparation totale des différents composés dans le mélangeur.

Pour une poudre cohésive, il n'y a pas de phénomène de ségrégation du type de celui observé à la figure I.20.d mais un phénomène de ségrégation à une micro- échelle peut avoir lieu. Dans ce type de poudres, les interactions particulières jouent un rôle primordial sur la qualité du mélange. Ainsi, par exemple, si un constituant possède de fortes interactions sur lui-même (phénomène du 'self-loving'), on observe une bonne dispersion du mélange sur l'ensemble mais, à une échelle d'observation plus petite, on a une forte ségrégation (figure I.20.e). Ceci est un problème courant dans l'industrie chimique des fines particules telles que l'industrie des pigments ou l'industrie pharmaceutique. Si, par contre, les particules se lient préférentiellement avec les particules de l'autre constituant, alors on peut se rapprocher beaucoup plus de l'état de mélange idéal (figure I.20.f) ou ordonné (figure I.20.g). On a ainsi un très bon mélange. La création de poudres enrobées est un moyen pratique de réaliser un tel

mélange. Une particule porteuse produit des sites attractifs pour les fines et ceci forme un type de ségrégation positive.

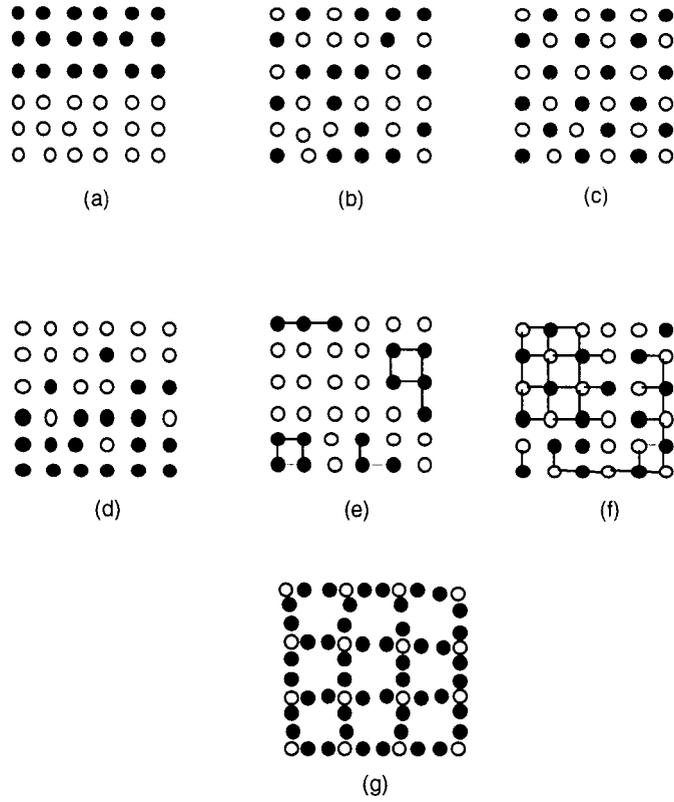


Figure I.20. : Différents états d'un mélange binaire [1] : (a) mélange complètement ségrégré ; (b) mélange aléatoire ; (c) mélange idéal ; (d) mélange partiellement ségrégré ; (e) mélange cohésif ségrégré ; (f) mélange partiellement ordonné ; (g) mélange parfaitement ordonné.

Dans la littérature, on rencontre un grand nombre de termes pour définir les différents mélanges possibles. A titre d'exemple, on a rappelé les différentes terminologies explicitées par Poux et al.[13]. Le tableau I.5. (d'après Thiel, [28]) recense les différentes terminologies et la figure I.21. donne une représentation graphique des différents états de mélange en fonction de l'aspect plus ou moins cohésif des poudres.

Dans un mélange idéalement (ou parfaitement) ordonné (ou aléatoire), chaque particule d'un des constituants est voisine d'une particule des autres constituants. Industriellement, aucun mélangeur ne peut réaliser un tel mélange. Les termes aléatoire et ordonné sont à relier aux

caractéristiques des particules. Le terme aléatoire s'applique aux particules à écoulement libre susceptibles de ségréger. Le terme ordonné implique des interactions interparticulaires comme l'adsorption, la chimisorption ou d'autres phénomènes responsables d'une adhésion. Ce concept s'applique aux particules cohésives ou aux particules fines interactives.

Tableau I.5 [28]: Différentes terminologies pour caractériser l'état d'un mélange.

référence à la figure I.21.	interaction	homogénéité	Egermann-Orr [29]	Hersey et col. [30]	Staniforth [31]
ligne AFI	aucune		mélange non-interactif	mélange aléatoire	mélange aléatoire
ligne BEH	partielle		mélange interactif	mélange aléatoire	mélange aléatoire
ligne CDJ	totale		mélange interactif	partiellement ordonné	partiellement ordonné
point A	aucune	$\sigma = \sigma_R$	aléatoire	aléatoire	aléatoire
point B	partielle	$\sigma = \sigma_R$	pseudo-aléatoire	partiellement ordonné	
point C	totale	$\sigma = \sigma_R$	pseudo-aléatoire	ordonné	pseudo-aléatoire
point D	totale		pseudo-aléatoire	ségrégation d'unités ordonnées	ségrégation d'unités ordonnées
point E	partielle	$\sigma > \sigma_R$	ségrégation incomplète	partiellement aléatoire	partiellement aléatoire ordonné
point F	aucune			partiellement aléatoire	non-aléatoire
point G	totale	$\sigma < \sigma_R$	ordonné		
point H	partielle	$\sigma < \sigma_R$	ordonné		
point I	aucune	$\sigma < \sigma_R$	ordonné		
point J	totale	$\sigma = 0$	idéalement ordonné	parfaitement ordonné	parfaitement ordonné
point K	aucune	$\sigma = 0$	idéalement ordonné	mélange ordonné	idéalement aléatoire

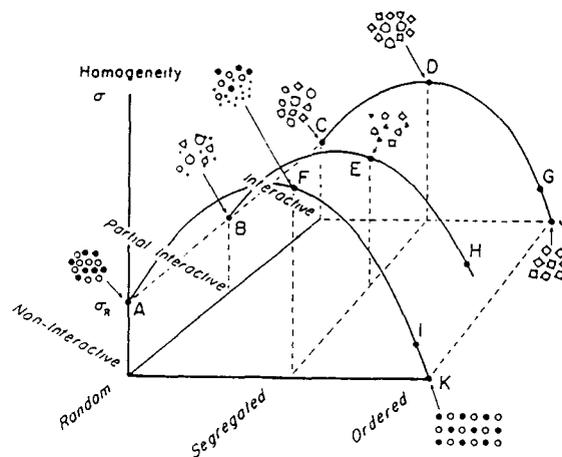


Figure I.21. : Surface d'homogénéité pour différents types de mélanges [28].

Le mélange ordonné est atteint quand une petite proportion de particules fines adhère sur des particules plus grosses d'un autre constituant. Si le mélange est complet, on a enrobage des grosses particules par les fines. On parlera d'un état parfaitement mélangé lorsqu'on aura atteint le meilleur arrangement possible.

La notion de mélange incomplet ou complet se rattache à une approche statistique du mélange. Ainsi, un mélange complet ou mélange parfaitement aléatoire est atteint lorsqu'on a la même probabilité de trouver, en tout point du mélange, un des constituants. Ce terme est ainsi fortement dépendant de l'échelle d'observation.

Un mélange aléatoire partiellement ordonné est atteint lorsqu'un constituant mineur est mélangé par l'ensemble des mécanismes. Dans ce cas, les sites d'adsorption des particules porteuses sont saturés par le composé cohésif tandis que le produit cohésif restant s'agglomère et est mélangé avec les unités ordonnées. L'équilibre entre l'attrition et la cohésion donne la taille des agglomérats de poudre cohésive non-adhérée.

Le nombre important de définitions montre la difficulté de qualifier un mélange et la nécessité de bien définir au départ la taille d'échantillon utilisée. En effet, l'homogénéité du mélange est évaluée à partir des premiers moments de la distribution des concentrations estimées par échantillonnage. Ainsi, pour un mélange ordonné, la taille limite de l'échantillon est égale à une seule unité ordonnée et l'écart-type est égal à zéro pour toute taille supérieure à cette taille limite. Par contre, pour un mélange aléatoire, l'écart-type diminue quand la taille d'échantillon augmente. On a donc deux types de systèmes, des systèmes absolument homogènes pour les cas de mélanges ordonnés et des systèmes relativement homogènes pour des mélanges aléatoires.

2.2. POUDRES A ECOULEMENT LIBRE

2.2.1. INDICE DES MELANGES BINAIRES MONODISPERSÉS

2.2.1.1. Définitions

La variance expérimentale obtenue par échantillonnage est souvent reliée à des valeurs limites pour pouvoir évaluer le niveau d'homogénéité atteint. Si on suppose que le mélange est composé de deux constituants qui diffèrent seulement par leur couleur, alors les valeurs limites peuvent être établies par le théorème binomial. Lacey [7] a explicité les deux cas limites. On suppose que tous les échantillons sont composés de N_p particules :

(i) Si le mélange est complètement ségrégé, la variance est égale à :

$$\sigma_0^2 = f_A f_B = f_A (1 - f_A) \quad \text{Equation I.19.}$$

f_A, f_B = teneurs moyennes des 2 constituants dans la totalité du mélange.

Pour un mélange totalement ségrégué, en effet, les échantillons prélevés ne contiennent qu'une seule espèce. Ainsi, si n est le nombre d'échantillons et n_A particules sont de type A alors $n_B = (n - n_A)$ particules sont de l'espèce B. Ainsi, on a les relations suivantes avec $n_A = nf_A$:

$$\begin{aligned}\sigma_0^2 &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - f_A)^2 = \frac{1}{n} \left[\sum_{i=1}^{n_A} (1 - f_A)^2 + \sum_{i=n_A+1}^n (0 - f_A)^2 \right] \\ &= \frac{1}{n} \left[n_A (1 - f_A)^2 + (n - n_A) (0 - f_A)^2 \right] \\ &= \frac{1}{n} \left[nf_A (1 - f_A)^2 + n(1 - f_A) f_A^2 \right] \\ &= \frac{1}{n} \left[nf_A (1 - f_A) \right] = f_A (1 - f_A)\end{aligned}\quad \text{Equation I.20.}$$

(ii) Si le mélange est totalement aléatoire, la variance devient :

$$\sigma_R^2 = \frac{f_A f_B}{N_p} \quad \text{Equation I.21.}$$

En effet, un mélange aléatoire binaire suit une loi de distribution binomiale :

$$F(n_A) = \frac{N_p!}{n_A! (N_p - n_A)!} f_A^{n_A} (1 - f_A)^{N_p - n_A} \quad \text{Equation I.22.}$$

D'après les propriétés d'une loi binomiale, la moyenne et la variance sont données par les relations :

$$\mu = \sum n_A F(n_A) = N_p f_A \quad \text{Equation I.23.}$$

$$\sigma^2 = \sum (n_A - N_p f_A)^2 F(n_A) = \sum n_A^2 F(n_A) - (N_p f_A)^2 = N_p f_A (1 - f_A) \quad \text{Equation I.24.}$$

Tableau I.6: Différents indices reliés aux écarts-type σ_R , σ , σ_0 pour un mélange binaire.

Auteurs	INDICE M	Valeur à mélange croissant
Lacey et al.[7]	$M = \frac{\sigma_R}{\sigma} = M_1$	$<1 \rightarrow 1$
Kramer [7]	$M = \frac{\sigma_0 - \sigma}{\sigma_0 - \sigma_R} = M_2$	$0 \rightarrow 1$
Lacey [7]	$M = \frac{\sigma_0^2 - \sigma^2}{\sigma_0^2 - \sigma_R^2} = M_3$	$0 \rightarrow 1$
Ashton [32]	$M^2 = \frac{\log\left(\frac{\sigma_0^2}{\sigma^2}\right)}{\log\left(\frac{\sigma_0^2}{\sigma_R^2}\right)} = M_4^2$	$0 \rightarrow 1$
Poole[33]	$M = \frac{\sigma}{\sigma_R} = M_5$	$>>1 \rightarrow 1$
Rumpf [33]	$M^2 = \frac{(\sigma^2 - \sigma_R^2)}{1 - 1/n} = M_6^2$	$>>0 \rightarrow 0$
Gayle [32]	$M = \frac{\chi_0^2 - \chi_R^2}{\chi^2 - \chi_R^2} = M_7$	$1 \rightarrow 0$
Beaudry [34]	$M = \frac{\frac{\sigma_0}{\sigma} - 1}{\frac{\sigma_0}{\sigma_R} - 1} = M_8$	$0 \rightarrow 1$
Valentin [35]	$M = \frac{\log \sigma_0 - \log \sigma}{\log \sigma_0 - \log \sigma_R} = M_9$	$0 \rightarrow 1$
Miles [36]	$M = 1 - \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2} = M_{10}$	$0 \rightarrow <1$
Rose [37]	$M = 1 - \frac{\sigma}{\sigma_0} = M_{11}$	$0 \rightarrow <1$
Smith [38]	$M = \frac{\sigma_0}{\sigma} = M_{12}$	$1 \rightarrow >1$
Yano [39]	$M = \frac{\sigma}{\sigma_0} = M_{13}$	$1 \rightarrow <1$
Wesmacott [40]	$M = \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2} = M_{14}$	$1 \rightarrow <1$
Miles [41]	$M = \frac{\sigma^2}{k\sigma_0^2} = M_{15}$	
Chudzikiewicz [42]	$M = \frac{\sigma}{x_m} = M_{16}$	
Charlier [43]	$M = \frac{\sigma^2 - \sigma_R^2}{x_m^2} = M_{17}$	$>0 \rightarrow 0$

Si on calcule la variance en fonction de la teneur en particule A et non en fonction du nombre de particule n_A , cette variance est donnée par :

$$\begin{aligned}\sigma_R^2 &= \sum \left(\frac{n_A}{N_p} - f_A \right)^2 F(n_A) = \sum \left[\left(\frac{n_A}{N_p} \right)^2 F(n_A) - 2 \frac{n_A}{N_p} f_A F(n_A) + f_A^2 F(n_A) \right] \quad \text{Equation I.25.} \\ &= \frac{1}{N_p^2} \sum n_A^2 F(n_A) - f_A^2\end{aligned}$$

En combinant cette équation avec le résultat de l'équation I.24., on vérifie l'équation I.21. :

$$\sigma_R^2 = \frac{1}{N_p^2} \sum n_A^2 F(n_A) - f_A^2 = \frac{1}{N_p^2} \left[N_p f_A (1 - f_A) + N_p^2 f_A^2 \right] - f_A^2 = \frac{f_A (1 - f_A)}{N_p}$$

Cette expression de la variance est la variance minimale que l'on peut obtenir dans un mélange non ordonné. Si un mélange est parfaitement régulier, le mélange est idéal et la variance se réduit à zéro. A l'aide de ces deux valeurs limites de variance et de la valeur de la variance expérimentale calculée à partir des échantillons, on peut définir un indice de mélange M (Tableau I.6.). Dans tous les cas, on a l'inégalité suivante :

$$\sigma_0^2 > \sigma^2 > \sigma_R^2 \quad \text{Equation I.26.}$$

2.2.1.2. Nomenclature

L'indice défini par Gayle fait intervenir la distribution du χ^2 (cf Annexe "Distributions statistiques"). Soit, pour n échantillons de N_p particules de k espèces différentes, on a les relations suivantes :

$$\chi_i^2 = \sum_{j=1}^k \frac{(N_{pj} - \overline{N}_{pj})^2}{\overline{N}_{pj}}$$

Equation I.27.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \chi_i^2 \quad \text{ou} \quad \chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

\overline{N}_{pj} = nombre de particules de l'espèce j "normalement attendu".

N_{pj} = nombre de particules de l'espèce j dans l'échantillon i.

O = nombre de particules d'une espèce observée dans les échantillons.

E = valeur théorique dépendant de la composition du mélange.

Au temps $t = 0$, on a, avant le mélange, une ségrégation totale :

$$\chi_0^2 = n(k - 1)N_p$$

Equation I.28.

Dans le cas du mélange idéal, on a:

$$\chi_R^2 = (k - 1)n$$

Equation I.29.

2.2.1.3. Conclusions relatives à l'utilisation de ces indices de mélange

L'existence de nombreux indices de mélange tend à prouver qu'aucun n'est entièrement satisfaisant et n'atteint l'universalité recherchée. En fait, une analyse plus fine de leur comportement révèle un certain nombre de limites et l'influence de plusieurs paramètres.

La plupart des indices dépendent de la composition du mélange, et évoluent de façon différente avec la proportion du composant minoritaire. Ils ne peuvent donc être utilisés pour comparer des mélanges de compositions différentes. Ainsi, M_1 , M_2 , M_4 augmentent quand la proportion du constituant minoritaire diminue. Pourtant, il n'est pas plus facile de réaliser un mélange dilué où les constituants sont en même proportion. Par contre, M_5 et M_6 diminuent quand le mélange est dilué.

Certains indices, à l'exception des indices M_5 et M_4 , sont peu sensibles à l'évolution de la qualité du mélange. En particulier, l'indice de Lacey M_1 n'évolue qu'entre 0,90 et 1. Ainsi, même un mauvais mélange peut avoir une variance beaucoup plus proche de σ_R^2 que de σ_0^2 . Ceci vient du fait que, d'après les définitions des deux variances limites, on a toujours l'inégalité suivante : $\sigma_0 \gg \sigma > \sigma_R$.

Hormis M_4 et M_6 (Schofield [44]), tous les indices dépendent de la taille de l'échantillon, et par conséquent ces valeurs doivent toujours être accompagnée de la notification de l'échelle d'observation. Les valeurs limites de la variance indiquent, aussi, comment la qualité du mélange est affectée par l'échelle d'observation ou la taille de l'échantillon. Ainsi, dans le cas d'un mélange complètement ségrégué, la variance et donc la qualité du mélange sont indépendantes de l'échelle d'observation. Dans le cas d'un mélange totalement aléatoire, la qualité du mélange est inversement proportionnelle au nombre de particules présentes dans l'échantillon. Dans ce cas, une réduction de la taille des particules augmente le nombre de particules dans chaque échantillon (fixé par leur masse) et produit une augmentation attendue pour la qualité du mélange (c'est pour cela que certains broyeurs sont utilisés comme mélangeurs). Entre ces deux cas extrêmes, il n'y a pas de règles infaillibles pour relier l'échelle d'observation à la qualité du mélange.

Dans le cas de mélanges multiconstituants, on peut considérer à chaque fois un élément face à l'ensemble des autres et utiliser les indices définis initialement pour des mélanges binaires. Toutefois, l'indice M_7 peut être utilisé directement malgré sa complexité.

2.2.1.4. Exemple de calcul d'indices (d'après Harnby [1])

Pour illustrer les remarques données sur la définition des indices de mélange, nous considérons un mélange binaire monodispersé. 20 échantillons de 100 particules sont choisis aléatoirement. Les résultats du calcul des variances et de quelques indices sont donnés dans le

tableau I.7. Les valeurs calculées de ces indices se trouvent dans tous les cas proches de la valeur limite de l'état aléatoire.

La figure I.22. illustre le cas d'un mélange de millet et de sel à 5% en sel. Ce graphe représente l'évolution de l'indice M_3 en fonction du temps de mélange dans un rotocube. On peut noter des variations de faible amplitudes pour cet indice avec une valeur maximale pour un temps court égal à 0,1 min. De plus, pour un temps de mélange égal à 30 min, le système montre visiblement de grandes zones de ségrégation alors que l'indice est égal à 0,85. Ces résultats montrent que M_3 permet difficilement de qualifier l'état d'un tel mélange, sensible aux phénomènes de ségrégation.

Tableau I.7. : Calcul de quelques indices de mélange.

	Valeur calculée	Variation pour un mélange croissant
Composition moyenne	45,65%	
Variance d'échantillonnage σ^2	0,004487	
Variance état ségrégé σ_0^2	0,2481	
Variance état aléatoire σ_R^2	0,002481	
Indice M_1	0,746	< 1 → 1
Indice M_2	0,962	0 → 1
Indice M_3	0,992	0 → 1
Indice M_4	0,933	0 → 1
Indice M_5	1,345	>> 1 → 1
Indice M_6	0,046	>> 0 → 0
Indice M_8	0,715	0 → 1
Indice M_9	0,871	0 → 1
Indice M_{10}	0,982	0 → <1
Indice M_{11}	0,865	0 → <1
Indice M_{13}	0,134	1 → <1
Indice M_{14}	0,0181	1 → <1
Indice M_{16}	0,147	
Indice M_{17}	0,0096	> 0 → 0

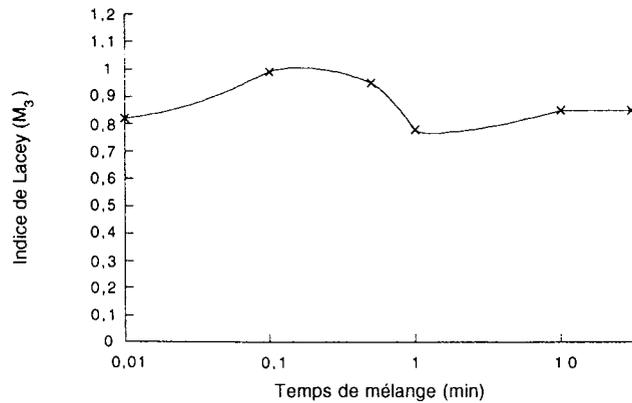


Figure I.22. : Variation de l'indice de mélange M_3 –mélange de millet et de sel dans un rotocube (d'après Harnby [1]).

Le choix entre ces critères semble difficile et il ne doit pas être dissocié de la dimension des échantillons prélevés; le volume de l'échantillon doit se rapprocher du volume caractéristique que l'on peut définir comme étant le volume de poudre dans lequel l'homogénéisation doit satisfaire la propriété d'usage (il s'agit par exemple du volume du comprimé pharmaceutique ou du volume de conditionnement de l'utilisation finale dans l'industrie alimentaire). Cependant, d'une façon générale, on peut conseiller l'utilisation de l'indice de Gayle (M_7) ou celui de Rumpf (M_6) qui semblent être les moins ambigus et les plus fondés statistiquement.

2.2.2. INDICES DES MELANGES BINAIRES POLYDISPERSES

Les définitions précédentes des variances limites ont été établies à partir d'un mélange binaire de particules monodispersées. Les systèmes réels ne sont évidemment pas aussi simples. La présence d'une distribution de taille des particules vient ainsi compliquer la notion du nombre de particules par échantillon utilisé dans la définition de la variance d'un mélange aléatoire. De plus, des différences de forme et de taille impliquent que les proportions des constituants utilisées dans les différentes définitions des variances vont être différentes selon qu'elles soient calculées en nombre ou en masse.

2.2.2.1. Modification de la valeur limite σ_R^2

Tableau I.8.: Différentes définitions de la variance limite d'un mélange aléatoire pour un mélange binaire polydispersé.

Auteurs	Expression	Commentaires
Poole et coll [33]	$\sigma_R^2 = \frac{f_A f_B}{W} \left(f_B \sum_i (x_i w_i)_A + f_A \sum_i (x_i w_i)_B \right)$	x_i , fraction d'un composant de masse moyenne w_i dans une distribution de taille des particules W masse totale de l'échan-tillon
Stange [45]	$\sigma_R^2 = \frac{f_A f_B}{W} \left[f_B \bar{w} \left(1 + \frac{\sigma^2}{\bar{w}^2} \right) \right]_A + \frac{f_A f_B}{W} \left[f_A \bar{w} \left(1 + \frac{\sigma^2}{\bar{w}^2} \right) \right]_B$	\bar{w} masse moyenne d'une particule d'un composant
Buslik [46]	$\sigma_R^2 = \frac{G(1-G)\bar{w}_g}{W} + \frac{G^2(\bar{w} - \bar{w}_g)}{W}$	G fraction massique des particules de taille g \bar{w}_g masse moyenne des particules de taille g \bar{w} masse moyenne de toutes les particules
Crooks [47]	$\sigma_R^2 = \frac{f_A f_B}{\frac{f_A W}{\bar{w}_{A_0}} + \frac{f_B W}{\bar{w}_{B_0}}}$	$\bar{w}_{A_0}, \bar{w}_{B_0}$ masse moyenne de particules A et B en nombre

Pour les systèmes de particules ayant une distribution de taille, la variance limite pour un état de mélange complètement ségrégué reste la même (même démonstration que précédemment) :

$$\sigma_0^2 = f_A f_B = f_A (1 - f_A) \quad \text{Equation I.30.}$$

Par contre, on ne peut plus utiliser "telle quelle" la définition précédente de la variance limite d'un mélange complètement aléatoire car elle s'appuie sur un nombre constant de particules

dans les échantillons. Dans le cas des mélanges plus complexes, on doit donc estimer ce nombre de particules. Certains auteurs ont donc donné de nouvelles définitions de la variance limite σ_R rassemblées dans le tableau I.8. On peut alors calculer les indices de mélange cités dans le tableau I.6. grâce à ces deux valeurs limites.

Par ailleurs, si on connaît la distribution granulométrique en masse des deux constituants F_A et F_B , on peut estimer le nombre de particules de A et B par unités de masse, n_A et n_B , en considérant les particules sphériques, par :

$$n_A = \int_0^1 \frac{1}{\left(\frac{\pi}{6}\right)d^3\rho_a} dF_A \quad \text{Equation I.31.}$$

ρ_a = masse volumique apparente des particules A (kg/m^3)

d = diamètre des classes granulométriques (m).

La même relation peut être établie pour B. Par suite, le nombre total de particules N_p dans l'échantillon de masse W devient :

$$N_p = W(n_A f_A + n_B f_B) \quad \text{Equation I.32.}$$

$$\sigma_R^2 = \frac{f_A f_B}{W(n_A f_A + n_B f_B)} \quad \text{Equation I.33.}$$

2.2.2.2. Utilisation d'autres variances ou d'autres indices

Beaucoup d'auteurs ont proposé de nouvelles relations (Tableau I.9.) soit pour l'écart-type, soit pour l'indice M. Ils ne font pas forcément intervenir les écarts-type classiques σ_R , σ , σ décrits précédemment. De nombreuses autres relations existent, plus ou moins complexes et plus ou moins utilisables en pratique.

Tableau I.9. : Autres expressions de l'indice de mélange.

Auteurs	Expressions	Commentaires
Sakaino [48]	$M = \frac{f_A f_B}{\sigma^2 W}$	
Dukes [49]	$M = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_R^2}$	σ_a^2 variance des échantillons contenant n_a agglomérats
Hersey [50]	$M = \frac{\sigma}{\sigma_q}$	σ_q écart-type d'une concentration associée à une spécification de mélange dans un domaine de confiance de 95% et une distribution normale.
Legatt [51]	$M = \frac{\sum (x_i - x_m)^2}{x_m}$	
Williams [52]	$M = \frac{n \left(1 - \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2} \right)}{n-1}$; $\sigma^2 = L + \frac{\sigma_0^2 - L}{n}$ $L = \int_0^1 (P - P_x) dx$	P fraction d'un composant du mélange P_x probabilité de trouver une particule d'un constituant à la distance x du plan de référence.

2.2.2.3. Indices basés sur des tests de ségrégation

Certains auteurs ont développés des tests pour qualifier l'aptitude à ségréger d'un mélange de poudres. A l'aide de ces tests, ils ont définis des indices de ségrégation qui peuvent qualifier l'état du mélange après le test (tableau I.10.).

Harris et Hildon [53] ont défini un degré de ségrégation I_s ; ils ont utilisé un appareil de test de ségrégation dans lequel une trémie à écoulement central est rempli avec un mélange jusqu'au point central. I_s varie de zéro (tous les échantillons ont la même composition) à 150 (seulement un échantillon contient tout le composé).

Williams et Khan [54] ont utilisé une technique spéciale pour déterminer la ségrégation d'un mélange binaire. Le mélange est placé dans un tambour et pendant la rotation, les grosses particules montent à la surface et les fines descendent. Le mélange est alors partagé par sa

moitié et les compositions des deux moitiés sont utilisées pour calculer le coefficient de ségrégation. Ils ont montré l'utilité de cet indice dans l'évaluation des effets de différences de taille et du temps sur l'intensité de ségrégation.

Tableau I.10. : Indices basés sur des tests de ségrégation

Auteurs	Expressions	Commentaires
Harris[53]	$I_S = \sum_{n=1}^4 \alpha_n - 25 $	α_n composition (%) d'un des composés dans les 4 échantillons prélevés
Williams[54]	$C_s = \left[\frac{W_{CT} - W_{CB}}{W_{CT} + W_{CB}} \right] \times 100\%$	W_{CT} proportion des grosses particules dans la moitié supérieure W_{CB} proportion des grosses particules dans la moitié inférieure
Popplewell [55]	$I_S = \frac{A - C_0}{1 - C_0}$	A constante du modèle empirique pour la concentration de fines au fond de la cellule C_0 concentration totale de fines dans la cellule
Too[56]	$S = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{f_i f_j (S_{ij} S_{ji})^{1/2}}{\sigma_{ii}^2(0) \sigma_{jj}^2(0)}$	f_i fraction du $i^{\text{ème}}$ composé σ_{ii} variance du $i^{\text{ème}}$ composé à l'état totalement ségrégué

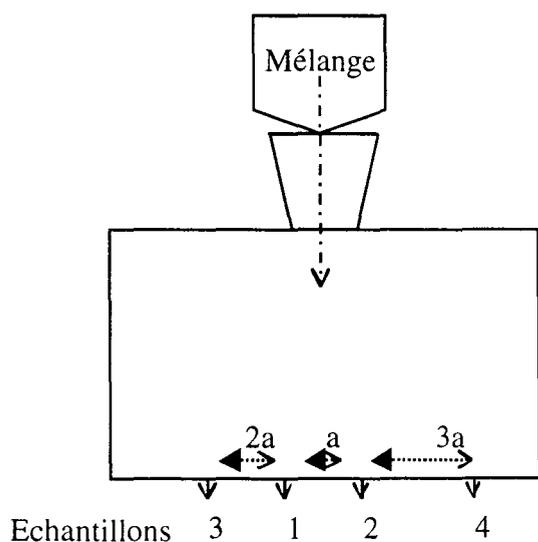


Figure I.23. : Schéma du test de ségrégation décrit par Harris et Hildon [53].

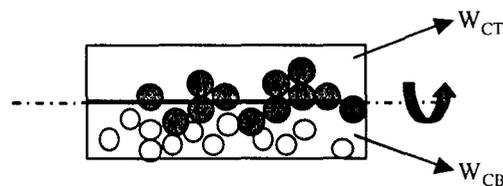


Figure I.24. : Schéma du test de ségrégation décrit par Williams et Khan [54].

Popplewell et coll.[55] ont proposé un indice de ségrégation I_s pour un mélange incompressible avec une densité constante. Le principe est le même que celui utilisé par Williams, cependant, le paramètre principal est la fraction massique des fines dans le fond du tambour et non dans la moitié inférieure de celui-ci. Les valeurs de I_s sont comprises entre 0 (aucune ségrégation) et 1 (ségrégation totale). Des simulations de différents profils de concentration ont montré que cet indice est plus sensible que celui de Williams, surtout pour les mélanges à faibles concentrations en fines.

Too et al.[56] ont proposé un indice, en utilisant la notion d'autocorrélation, pour mesurer le degré de mélange et pour décrire les caractéristiques du mélange. Ils ont défini l'échelle de ségrégation S pour un mélange multiconstituant et ont proposé un nouvel indice qui varie de 0 (ségrégation totale) à 1 (état complètement aléatoire) :

$$M = 1 - \frac{S}{S_0} \quad \text{Equation I.34.}$$

S_0 est l'échelle de ségrégation du mélange complètement ségrégué. Ils ont conclu que cet indice de mélange M pourrait identifier les mécanismes prédominants dans le procédé de mélange.

Ces différents indices permettent donc de donner une mesure relative de l'état de mélange, étape antérieure au test de ségrégation, si ce test n'a pas un effet trop "masquant".

2.2.3. INDICES DE MELANGES MULTICONSTITUANTS POLYDISPERSES :

Les indices de mélange pour les systèmes multiconstituants sont établis sur les analyses statistiques. Les définitions proposées sont des extensions des indices de mélanges binaires.

Ainsi, pour ce type de mélange, Stange [57] a établi l'équation limite suivante pour calculer la variance d'un mélange totalement aléatoire :

$$\sigma_R^2 = \frac{f_{A_1}^2}{W} \left\{ \left(\frac{1 - f_{A_1}}{f_{A_1}} \right)^2 f_{A_1} \sum_i (x_i w_i)_{A_1} + f_{A_2} \sum_i (x_i w_i)_{A_2} + \dots + f_{A_q} \sum_i (x_i w_i)_{A_q} \right\} \quad \text{Equation I.35.}$$

q = nombre de constituants.

Dans cette expression, le constituant A_1 est considéré comme un constituant- clé. La variance limite de ce système dans un état totalement ségrégué sera définie à partir de ce constituant- clé :

$$\sigma_0^2 = f_{A_1} (1 - f_{A_1}) \quad \text{Equation I.36.}$$

On peut ainsi appliquer les différentes définitions d'indices données dans le tableau I.7. Si la variance de plus d'un constituant est considérée comme critique pour un procédé, on devra surveiller l'état de mélange de ces constituants indépendamment.

Les équations donnant la variance limite d'un état totalement aléatoire sont très importantes car elles donnent une méthode pour estimer la meilleure limite théoriquement accessible de la qualité de tout type de mélange. L'effet d'un changement de distribution de taille sur la qualité du mélange parfaitement aléatoire peut être rapidement calculé. En pratique, ce mélange n'est pas réalisable mais ses limites peuvent être établies.

D'autres auteurs, comme Wang [58], ont basé leurs indices sur ceux du tableau I.8., mais en remplaçant les trois différents écarts- type par les déterminants des matrices variance-covariance du mélange $|\Sigma|$, des matrices d'un mélange à l'état complètement aléatoire $|\Sigma_R|$, et des matrices d'un mélange à l'état complètement ségrégué $|\Sigma_0|$. Ainsi, l'indice de Wang s'écrit :

$$M_n^2 = \frac{\ln|\Sigma_0| - \ln|\Sigma|}{\ln|\Sigma_0| - \ln|\Sigma_R|} \quad \text{Equation I.37.}$$

Avec les relations suivantes :

$$\Sigma_0 = \begin{pmatrix} c_1(1-c_1) - c_1c_2 & \dots & -c_1c_p \\ -c_1c_2 & c_2(1-c_2) & \dots & -c_2c_p \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ -c_1c_p & -c_2c_p & \dots & c_p(1-c_p) \end{pmatrix} \quad \Sigma = \begin{pmatrix} s_{11} & s_{12} & \dots & s_{p1} \\ s_{12} & s_{22} & \dots & s_{p2} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ s_{1p} & s_{2p} & \dots & s_{pp} \end{pmatrix}$$

$$\Sigma_R = \frac{1}{N_p} \Sigma_0$$

$$s_{ii} = \frac{SSx_i}{n-1} \quad i = 1, 2, \dots, p \quad s_{il} = \frac{SPx_i x_l}{n-1} \quad i, l = 1, 2, \dots, p \quad (i \neq l)$$

$$SSx_i = \sum_{j=1}^n x_{ij}^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{j=1}^n x_{ij} \right)^2 \quad SPx_i x_l = \sum_{j=1}^n x_{ij} x_{lj} - \frac{1}{n} \left(\sum_{j=1}^n x_{ij} \right) \left(\sum_{j=1}^n x_{lj} \right)$$

c_i = % massique du $i^{\text{ème}}$ composé ($i=1, 2, \dots, p$).

x_{ij} = composition du $i^{\text{ème}}$ composé dans le $j^{\text{ème}}$ échantillon.

Les résultats obtenus avec ces relations de statistiques multivariées ont permis d'optimiser le temps de mélanges multicomposants notamment dans le cas de mélanges de plusieurs composés cohésifs. Cependant, l'utilisation de ces relations nécessite une méthode d'analyse capables de doser chaque composé avec la même précision et l'échelle d'observation doit aussi tenir compte des différents constituants.

2.2.4. CONCEPT D'HOMOGENEITE [59]:

Comme la norme américaine concernant l'échantillonnage d'un mélange de poudres pharmaceutiques a été la première à être explicitée, cette norme a été utilisée comme une base

pour définir le degré d'homogénéité d'un mélange. Si on suppose que la distribution de la composition des comprimés étudiés suit une loi normale, alors on a la relation suivante entre l'écart-type σ_A et la moyenne χ :

$$3 \sigma_A = \pm 15\% \chi \quad \text{Equation I.38.}$$

Pour un mélange monodispersé totalement aléatoire, l'écart-type σ_A est égal à σ_R . Sinon, la différence ($\sigma_A - \sigma_R$) détermine l'écart du mélange ('mixing margin') :

- si $\sigma_A - \sigma_R > 0$, le mélange peut avoir lieu.
- si $\sigma_A - \sigma_R < 0$ ou $\sigma_A - \sigma_R = 0$, le mélange n'aura pas lieu.

Lors de la prise d'échantillons, le calcul de σ_A permet de définir un indice de mélange comme étant le rapport $\frac{\sigma_A}{\sigma_R}$. Celui-ci tend vers 1 quand l'homogénéité demandée est atteinte. Comme

σ_R dépend de la taille des particules des constituants du mélange, cet indice est peu utilisé.

Buslik [46] a introduit le concept d'homogénéité, basé sur la masse d'échantillon nécessaire pour obtenir un écart-type de 1% dans la composition des échantillons. L'homogénéité H est alors définie par la relation :

$$H = \frac{1}{W_1} \quad \text{Equation I.39.}$$

W_1 = masse d'échantillon nécessaire.

L'indice d'homogénéité (H_i) est alors défini par :

$$H_i = \log H = -\log W_1 \quad \text{Equation I.40.}$$

Dans le cas d'un mélange binaire monodispersé complètement aléatoire, on a :

$$\sigma_R^2 = G(100 - G) \frac{w}{W} \quad \text{Equation I.41.}$$

$G\%$ = teneur massique d'un constituant.

w = masse de la particule.

W = masse de l'échantillon.

D'après la définition de Buslik, quand $\sigma_R = 1\%$, alors $W = W_1$ et $W_1 = G(100-G)w$. Ainsi, l'indice d'homogénéité s'écrit :

$$H_i = -\log W_1 = -\log[G(100 - G)w] \quad \text{Equation I.42.}$$

De plus, comme le mélange est complètement aléatoire :

$$\sigma_A^2 = \sigma_R^2 = G(100 - G) \frac{w}{W} \quad \text{Equation I.43.}$$

Ainsi, σ_A étant calculé d'après les spécifications demandées du mélange, G étant connue, W aussi, on peut calculer la taille des particules nécessaires pour satisfaire les conditions d'homogénéité demandées. Réciproquement, si on connaît w , on peut calculer l'indice d'homogénéité, et le comparer avec celui obtenu par l'équation :

$$H_i^* = -\log(\sigma_A^2 W) \quad \text{Equation I.44.}$$

Ainsi, si $H_i > H_i^*$ le mélange peut avoir lieu;
si $H_i = H_i^*$ le mélange est peu probable;
si $H_i < H_i^*$ le mélange est impossible.

Si on utilise l'homogénéité comme "indice" de mélange, il faut établir la différence entre l'homogénéité issue de l'écart-type des compositions des échantillons σ et l'homogénéité explicitée ci-dessus :

$$H_i^* - H_i (\text{exp}) = -\log(\sigma_A^2 W) + \log(\sigma^2 W) = 2 \log\left(\frac{\sigma}{\sigma_A}\right) \quad \text{Equation I.45.}$$

Cette théorie n'est applicable en pratique que pour les mélanges de "grosses" particules idéales non-cohésives (diamètre > 100 μm) telles que les billes de verre ou les grains de sable.

2.2.5. INDICES DE MELANGE GEOMETRIQUES

2.2.5.1. Introduction

Les indices de mélange basés sur la variance obtenue par échantillonnage ont quelques lacunes. Par exemple, ces définitions sont difficilement applicables dans le cas d'arrangements réguliers de particules. De plus, elles ne permettent pas de caractériser précisément la nature microscopique et géométrique de l'état du mélange. D'un autre côté, la connaissance de la structure d'un mélange permet de comprendre les réarrangements de particules lors de l'opération de mélange. Ainsi, plusieurs études ont essayé de définir un indice géométrique basé sur le nombre de points de contact. Cet indice semble avoir une signification pratique. Quand on prend aléatoirement une particule d'un mélange, le nombre de toutes les particules en contact avec elle est appelé le nombre total de coordination, noté N^* , et la particule est nommée particule clé.

2.2.5.2. Mélanges complètement aléatoires

Mélanges binaires:

Considérons un mélange binaire dont les particules A_0 et A_1 ont la même taille. Soient A_0 les particules clés, le nombre de particules du constituants A_1 en contact avec une particule clé est défini comme le nombre de contacts attribué au constituant A_1 et est noté $C_{1(0)}$ (Figure I.24.). Akao et al.[60] ont estimé le nombre de contacts d'un mélange binaire dans un état parfaitement mélangé.

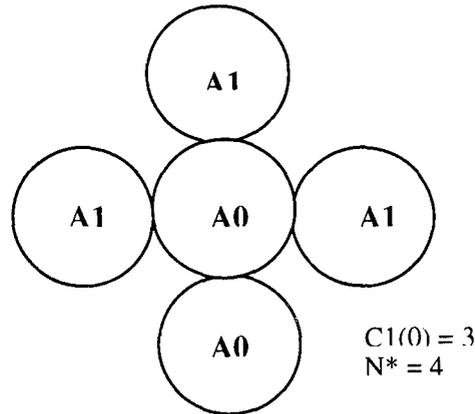


Figure I.25. : Exemple d'arrangement de particules [60].

Si on suppose que l'état complètement mélangé existe dans chaque prise d'échantillon, le nombre de contact peut être directement estimé à partir des concentrations dans les échantillons :

$$\hat{C}_{1(0)} = \frac{\text{nombre de contacts total dû à } A_1 \text{ dans } n \text{ échantillons}}{\text{nombre total de particules-clé dans } n \text{ échantillons}}$$

$$\hat{C}_{1(0)} = \frac{\sum_{i=1}^n N^* x_i N_p (1 - x_i)}{\sum_{i=1}^n N_p (1 - x_i)} = \frac{\sum_{i=1}^n N^* x_i (1 - x_i)}{n(1 - \bar{x}_1)} \quad \text{Equation I.46.}$$

x_i = concentration de A_1 dans l'échantillon i

\bar{x}_1 = concentration moyenne de A_1 calculée à partir de l'échantillonnage

n = nombre d'échantillons

N_p = nombre de particules dans un échantillon

N^* = nombre total de coordination

Le nombre de contact de la population estimé non-biaisé, $\hat{C}'_{1(0)}$, peut être défini à partir de $\hat{C}_{1(0)}$:

$$\hat{C}'_{1(0)} = \frac{N_p}{N_p - 1} \hat{C}_{1(0)} \quad \text{Equation I.47.}$$

A partir du nombre de contact, un indice de mélange M est défini :

$$M = \frac{\hat{C}_{1(0)}}{N^* \bar{X}} \quad \text{Equation I.48.}$$

\bar{X} = concentration moyenne de l'espèce A_1

Mélanges multiconstituants:

Fan et al.[61] ont établi dans le cas des mélanges multiconstituants toujours considérés comme parfaitement aléatoires que l'estimateur biaisé et l'indice de mélange M pouvaient s'écrire :

$$\hat{C}'_{j(0)} = \frac{N_p}{N_p - 1} \frac{\sum_{i=1}^n (N^* x_j)_i (x_0)_i}{n \bar{x}_0} \quad j = 1, 2, \dots, p \quad \text{Equation I.49.}$$

$$M = \sum_{j=1}^p \frac{\hat{C}'_{j(0)}}{N^* \bar{X}_j} \frac{\bar{X}_j}{1 - \bar{X}_0}$$

$(x_0)_i$ = concentration du constituant-clé dans l'échantillon i contenant N_p particules

$(x_j)_i$ = concentration du constituant A_j dans l'échantillon i

\bar{x}_0 = concentration moyenne du composant-clé calculée à partir des échantillons

n = nombre d'échantillons

\bar{X}_0 = concentration moyenne du composant-clé

\bar{X}_j = concentration moyenne du constituant A_j

p = nombre de constituants

La précision de $\hat{C}'_{j(0)}$ pour estimer le nombre de contact moyen est définie par l'évaluation de la variance de sa distribution. Des calculs numériques ont montré que l'écart-type de $\hat{C}'_{j(0)}$ était relativement plus faible que celui de l'estimateur variance des échantillons. Ce nouvel indice de mélange semble donc plus "performant".

Il a été utilisé par Wang [62] pour étudier le mélange dans un mélangeur statique Kenics. M augmente exponentiellement avec le nombre d'hélices du mélangeur. D'après cette étude sur la relation entre le nombre de coordination et la compacité du mélange dans le mélangeur, on a conclu que les arrangements des particules sont entre un arrangement cubique et un arrangement hexagonal.

2.2.5.3. Mélanges partiellement aléatoires

Dans le cas de mélanges binaires partiellement aléatoires, le nombre total de coordination varie à travers tout le mélange; ainsi, la concentration de la population est une variable. Pour tenir compte de la distribution de la concentration ou de la non-homogénéité parmi les échantillons, une distribution β -binomiale est introduite comme modèle pour évaluer la précision du nombre de contact de la population à partir de la distribution du nombre de particules (Shindo et al.[63]). Too et al.[64] ont développé un modèle multinomial-Drichlet qui constitue une généralisation à plusieurs variables du modèle β -binomial permettant de décrire un mélange multiconstituant dans un état partiellement aléatoire. Le modèle donne la distribution du nombre de particules du constituant A_j dans un échantillon de N_p particules.

2.3. POUDRES COHESIVES ([1],[11])

2.3.1. INTRODUCTION

Dans le paragraphe précédent, nous avons montré que la variance d'un mélange complètement aléatoire est la variance minimale possible, elle permet de qualifier la performance des mélangeurs de particules solides. Le calcul de cette variance repose sur l'hypothèse que les particules des constituants sont capables de se mouvoir librement et indépendamment les unes des autres. Dans une poudre à écoulement libre, il n'y a pas d'association entre les particules car les forces interparticulaires sont négligeables face au poids des particules. Dans une poudre cohésive, le mouvement individuel des particules est réduit par différentes liaisons interparticulaires et les valeurs limites de σ_0^2 et σ_R^2 définies précédemment ne sont plus applicables.

2.3.2. MODELE GENERALISE

Une solution généralisée pour le mélange de systèmes agglomérants est dérivée d'un mélange binaire de particules sphériques dans lequel il y a une différence de taille entre les deux constituants (mais il n'y a pas de distribution de taille pour un même constituant).

Dans ce cas, on est en présence d'un mélange de particules et d'agglomérats de particules.

Coelho [2] a établi les relations suivantes :

$$\sigma_0^2 = p \left\{ \frac{\sum_i \sum_j p_{ij} j \phi(i, j)}{\sum_i \sum_j j \phi(i, j)} - p \right\} \quad \text{Equation I.50.}$$
$$\sigma_R^2 = \frac{N_t}{W_B} \frac{w_f^2}{W} \sum_i \sum_j \{ip - jm^3(1-p)\}^2 \phi(i, j)$$

p = fraction massique des grosses particules.

m = rapport du rayon des grosses particules sur celui des fines ($m \geq 1$).

w_f = masse d'une fine.

W = masse de l'échantillon.

N_t = nombre total d'agglomérats dans l'enceinte.

W_B = masse totale du mélange.

i = nombre de fines dans l'agglomérat.

j = nombre de grosses particules dans l'agglomérat.

p_{ij} = fraction massique des grosses particules dans l'agglomérat (i, j).

$\phi(i, j)$ = probabilité qu'un agglomérat contienne ' i ' fines et ' j ' grosses particules.

Lorsqu'il n'y a pas d'agglomérat, on retrouve les équations limites d'une poudre à écoulement libre. De plus, comme $p_{ij} < 1$, on a l'inégalité suivante :

$$\sigma_0^2(\text{mélange cohésif}) < \sigma_0^2(\text{mélange non-cohésif})$$

Le problème inhérent à ces équations est d'établir la distribution de la composition d'aggrégats $\phi(i, j)$.

2.3.3. MODELE D'UN MELANGE ENROBE OU ORDONNE

Coelho [2] a établi un modèle pour le cas où les grosses particules sphériques sont assimilables à des noyaux enrobés par une monocouche de fines particules sphériques. Si on a un excès de fines, on suppose qu'elles s'agglomèrent de la même manière autour d'un noyau formé par une fine. Ainsi, on a des solutions particulières aux équations précédentes :

$$\sigma_0^2 = p \left\{ \sum_{i=0}^n \frac{m^3}{i + m^3} f_i - p \right\}$$

$$\sigma_R^2 = \frac{w_f(m^3 + nP)p \left\{ \frac{m^3}{(m^3 + nP)} - p \right\} + p^2 \{ \bar{m} - (m^3 + nP)w_f \}}{W}$$

Equation I.51.

f_i = fréquence relative de la présence d'aggrégats contenant 'i' fines.

\bar{m} = masse moyenne de l'aggrégat.

P = probabilité qu'un site de grosse particule soit occupé par une fine.

Cette équation prend en compte les intensités relatives des liaisons entre les particules fines/grosses et entre les particules fines/fines par l'intermédiaire du terme de probabilité.

Bien que ces équations décrivent un modèle idéalisé d'enrobage de particules, elles sont utiles car elles reflètent l'importance de :

- (i) l'intensité des liaisons interparticulaires;
- (ii) la taille absolue et l'intervalle de taille des particules agglomérées;
- (iii) la nécessité de contrôler la distribution des tailles des particules si un mélange de haute qualité est demandé.

Il n'existe pas de relation simple entre l'écart-type et la taille de l'échantillon. Le concept de mélanges ordonnés ne peut être donc vu que qualitativement.

2.3.4. MELANGE PARTIELLEMENT ORDONNE

HERSEY et al.[65] ont établi le modèle d'un mélange partiellement ordonné formé par le mélange d'agglomérats de fines particules et d'unités ordonnées. Ils ont établi l'équation

suivante de l'écart- type théorique des concentrations pour un mélange aléatoire partiellement ordonné :

$$\sigma_{\text{POR}}^2 = \frac{(x + Fy)(y - Fy)}{n} \quad \text{Equation I.52.}$$

x = fraction massique des particules porteuses de fines.

Y = fraction massique de fines.

F = fraction massique de fines qui adhèrent à des particules porteuses.

Si F tend vers 0, le mélange est alors aléatoire et l'équation I.74. devient :

$$\left(\sigma_{\text{POR}}^2\right)_{F=0} = \sigma_{\text{R}}^2 = \frac{xy}{n} \quad \text{Equation I.53.}$$

Si F tend vers 1, le mélange correspond à un mélange ordonné et l'équation I.74. devient :

$$\left(\sigma_{\text{POR}}^2\right)_{F=1} = 0 \quad \text{Equation I.54.}$$

D'autre part, Hersey et al.[65] ont aussi étudié le mélange d'unités ordonnées de différentes particules porteuses :

$$\sigma_{\text{Z}}^2 = \frac{xy}{n} \left(\frac{\rho_x \rho_y}{\rho} \right)^2 (P_x - P_y)^2 \quad \text{Equation I.55.}$$

x, y = fractions massiques des deux types de particules porteuses.

ρ_x, ρ_y = densités respectives des particules porteuses.

ρ = densité du mélange de tous les constituants.

P_x, P_y = proportions massiques de fines qui adhèrent sur les particules porteuses.

Ces deux équations peuvent convenir pour évaluer les effets de la taille des échantillons et le degré d'ordre sur l'homogénéité du mélange.

2.3.5. AUTRES APPROCHES

Beaucoup d'auteurs ont utilisé le coefficient de variation défini par le rapport $\frac{\sigma}{\bar{X}}$ pour caractériser l'homogénéité des poudres cohésives, \bar{X} étant la composition moyenne de fines calculée à partir des compositions des échantillons. On peut citer, par exemple, Johnstone [66] et Bryan [67].

Chowhan et al.[16] ont étudié le mélange de trois poudres cohésives pour différentes concentrations dans un excipient cohésif. Les effets relatifs de la concentration et du type de poudre sur le temps de mélange ont été évalués à l'aide de l'indice de spécification. Cet indice est défini comme le rapport de l'écart-type dû à l'échantillonnage σ à l'écart-type acceptable σ_A qui peut être calculé dans le cas où on se trouve à $\pm 10\%$ de la moyenne χ avec une confiance de 95%, soit :

$$\pm 1,96 \sigma_A = \pm 0,10\chi \quad \text{Equation I.56.}$$

Les indices de spécifications σ/σ_A et σ/σ_R (basé sur un mélange aléatoire) ont été appliqués pour évaluer le degré de mélange d'un principe actif cohésif et d'un excipient cohésif, non-cohésif et à écoulement libre. Les deux indices indiquent des résultats identiques dans l'évaluation du degré de ces mélanges. Toutefois, pour le mélange d'un principe actif cohésif et d'un excipient cohésif, l'indice σ/σ_R ne convient pas, et seul σ/σ_A peut être utilisé.

3. L'ECHANTILLONNAGE

3.1. INTRODUCTION :

L'homogénéité d'un mélange de poudres est indissociable de la notion d'échantillonnage. En effet, un mélange est défini comme homogène si tous les échantillons prélevés ont même composition et mêmes propriétés. La taille, le nombre et la localisation des échantillons apparaissent donc comme des critères fondamentaux pour caractériser la qualité d'un mélange.

La taille d'échantillon est intimement liée à l'utilisation ultérieure du mélange final. En effet, pour un mélange pharmaceutique, la taille de l'échantillon doit être celle du comprimé, voire du demi-comprimé dans certaines posologie (comprimés sécables). De plus, la taille de l'échantillon doit être adaptée à la distribution granulométrique de la poudre pour éviter une sélection par la taille des particules. Le nombre d'échantillon ne doit pas être trop grand pour éviter la perturbation du mélange mais suffisamment élevé pour permettre une certaine fiabilité statistique. L'emplacement des échantillons doit être déterminé de manière aléatoire pour permettre d'obtenir une vue globale du mélange étudié.

Par ces quelques remarques, le caractère aléatoire du processus d'échantillonnage apparaît comme évident. Il ne doit plus être assimilé à une simple opération technologique mais à un processus aléatoire à part entière susceptible d'introduire des erreurs. Ainsi, si la caractérisation de l'état de mélange est basée sur une étude de la variance mesurée expérimentalement σ_{mes}^2 , elle est en fait la somme de trois termes :

$$\sigma_{mes}^2 = \sigma_{mél}^2 + \sigma_{éch}^2 + \sigma_{ana}^2$$

Equation I.57.

$\sigma_{\text{mél}}^2$ = la variance réellement due à l'étape de mélange

$\sigma_{\text{éch}}^2$ = la variance (ou erreur) due au protocole d'échantillonnage

σ_{ana}^2 = la variance (ou erreur) due à la technique d'analyse

Si la variance due à la technique d'analyse est souvent minime, il est très important de pouvoir estimer et minimiser la variance due au protocole d'échantillonnage.

3.2. THEORIE DE L'ECHANTILLONNAGE :

3.2.1. VOCABULAIRE :

Gy [68] a introduit plusieurs concepts concernant l'échantillonnage.

- Sélection probabiliste : une sélection est dite probabiliste quand tous les éléments constitutifs du lot ont une probabilité non-nulle d'être sélectionnés au profit de l'échantillon.
- Correction : une sélection est dite correcte quand tous les éléments constitutifs du lot ont une probabilité égale d'être sélectionnés au profit de l'échantillon et quand l'échantillon n'est pas altéré.
- Exactitude : une sélection est exacte si l'erreur d'échantillonnage e est nulle. Cette erreur e est définie comme l'écart relatif entre la composition échantillonnée et la composition présente dans l'échantillon modèle.
- Justesse : l'échantillonnage est juste si la moyenne de l'erreur d'échantillonnage $m(e)$ est inférieure ou égale à un biais maximal toléré m_{max} .
- Biais : la sélection est dite biaisée quand la relation précédente n'est pas vérifiée.
- Reproductibilité : la sélection est dite reproductible quand la variance de l'erreur d'échantillonnage $\sigma^2(e)$ est inférieure ou égale à la variance maximale tolérée σ_{max}^2 .

- Représentativité : une sélection est dite représentative quand elle est à la fois juste et reproductible.

3.2.2. LE PRELEVEMENT

Celui-ci peut se décomposer en trois opérations (Figure I.26.):

- L'intégration : c'est le processus d'échantillonnage à proprement parler, puisqu'il consiste à sélectionner un certain nombre de points dans le mélange. La sélection des points de prélèvement est établie selon une loi bien définie.
- La prise : c'est la matérialisation "physique" des points de prélèvement. La prise définit le prélèvement réel.
- La découpe : c'est la matérialisation géométrique des points de prélèvement. La découpe délimite un prélèvement modèle.

Les prélèvements réel et modèle se différencient car la constitution discrète et non continue des milieux granulaires implique la *loi du rebond* : une particule tombant sur le tranchant de l'outil préleveur ne se partage pas en deux mais tombe selon son centre de gravité dans l'outil préleveur ou à l'extérieur de celui-ci.

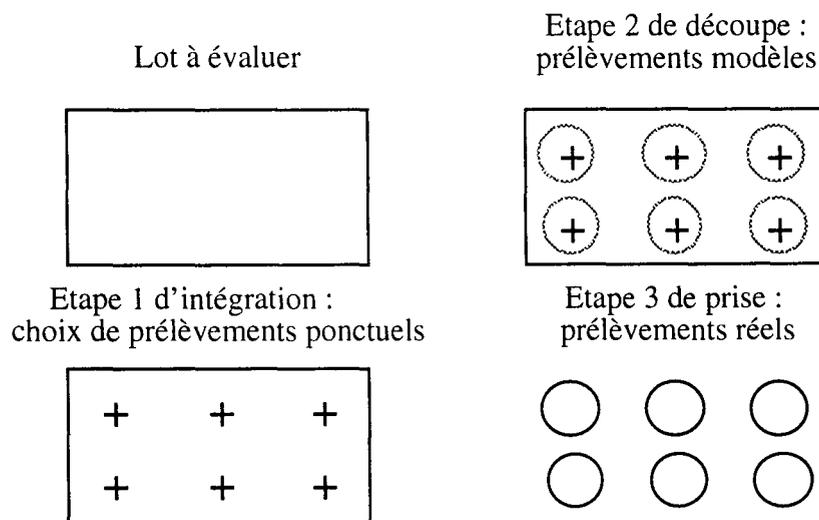


Figure I.26. : Processus de prélèvement des échantillons.

3.2.3. TECHNIQUES DE PRELEVEMENT ET LOIS D'INTEGRATION

- Lot à 3 dimensions :

C'est le cas du mélange dans le mélangeur. Pratiquement, c'est le cas le plus défavorable car il est pratiquement impossible d'accéder à un point inférieur du lot sans perturber fortement le mélange. L'échantillonnage n'est alors pas représentatif.

- Lot à 2 dimensions :

C'est le cas des mélanges où l'une des trois dimensions est peu variable (par exemple un mélangeur tambour tournant autour de son axe de rotation). L'échantillonnage peut se faire par prélèvement de colonne de section constante recoupant toute l'épaisseur du mélange. Cependant, les considérations explicitées pour les lots à 3 dimensions restent valables, et l'échantillonnage est non représentatif.

- Lot à 1 dimension :

La section du lot, perpendiculairement à une direction donnée, est peu variable. C'est le cas par exemple, des veines obtenues en sortie de mélangeur. Dans ce cas, la seule variable est la coordonnée d'allongement x , l'épaisseur et la largeur de la veine étant maintenues constantes. Ce type d'échantillonnage est de loin le plus facile à réaliser et celui dont on peut garantir la représentativité si l'on prend bien en compte une section entière de la veine.

- Lot à 0 dimension :

Par convention, ce sont les lots naturellement ou artificiellement divisés en un grand nombre d'unités de masse peu variable. Ce cas ne pose jamais de problème d'échantillonnage.

En conclusion, il est recommandé de mettre le mélange sous forme de lots à 1 ou 0 dimension. On peut alors utiliser les trois lois principales d'intégration ou de sélection suivantes (Figure I.27.) :

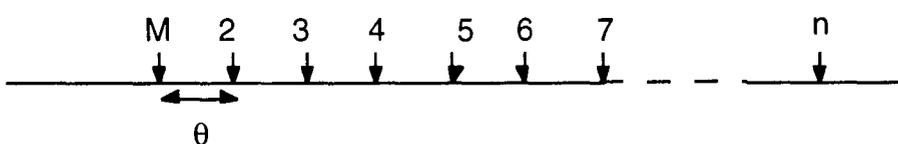
- l'intégration au hasard : n prélèvement sélectionnés au hasard le long de la veine;
- l'intégration systématique avec implantation au hasard : un point M est choisi au hasard comme origine, puis on segmente la veine par des prélèvements réguliers (distance θ , 2θ ...) à partir de ce point M.
- l'intégration stratifiée au hasard : on segmente la veine par un segment de distance θ et on prend un prélèvement au hasard dans chaque segment.

En résumé, une loi est totalement définie lorsqu'on en fixe à la fois le type et un paramètre qui est θ , un segment pris comme unité, pour les échantillonnages systématiques et stratifiés au hasard ou n, un nombre de prélèvement pour l'échantillon au hasard.

Intégration au hasard :



Intégration systématique avec implantation au hasard :



Intégration stratifiée au hasard :

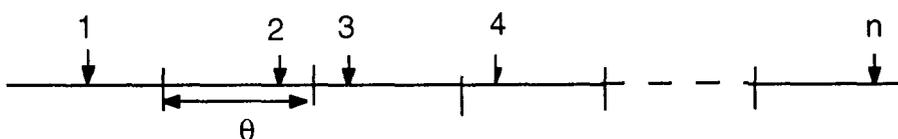


Figure I.27. : Représentation graphique des lois d'intégration.

3.2.4. ERREURS D'ECHANTILLONNAGE

Les opérations de préparation et de sélection préalables à l'extraction de l'échantillon sont indépendantes et assimilables à des processus aléatoires qui ne conservent pas rigoureusement les teneurs et donc induisent des erreurs (Figure I.28.).

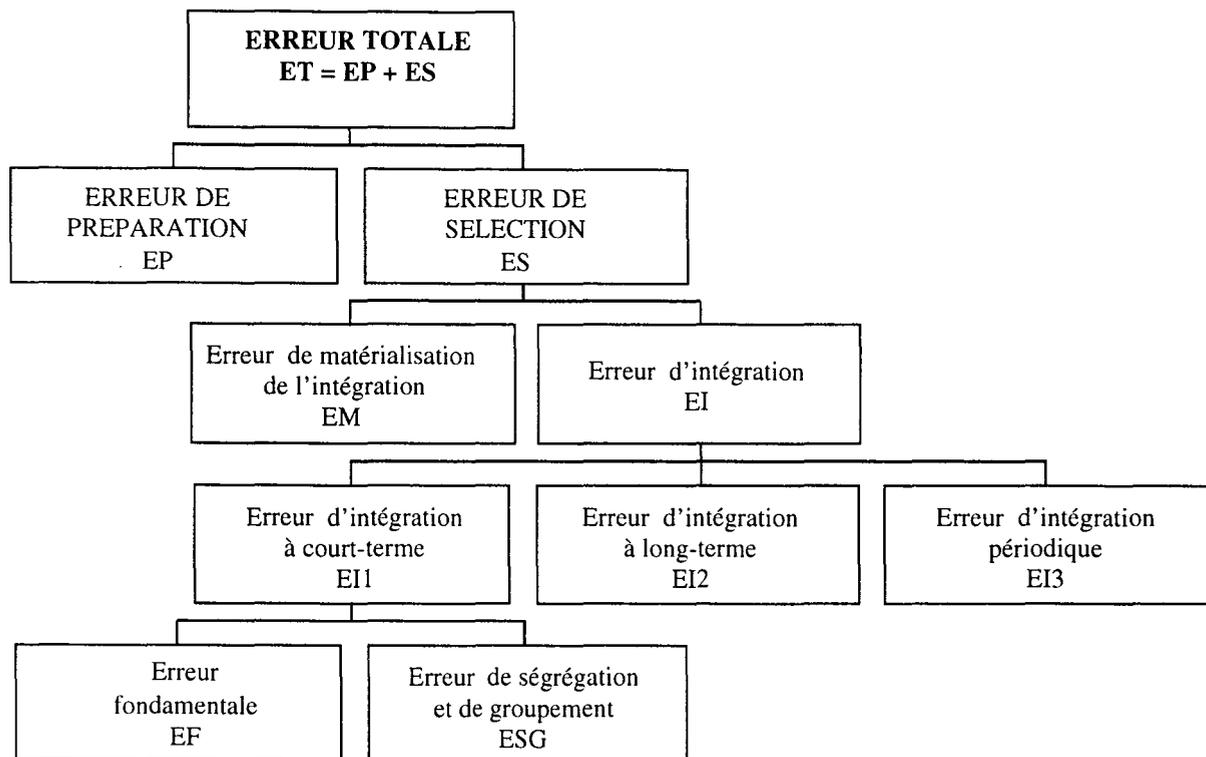


Figure I.28. : Ensemble des erreurs d'échantillonnage.

3.2.4.1. Erreurs de préparation

Ici, sont prises en compte toutes les erreurs commises lors des étapes préalables à l'échantillonnage telles que l'introduction de corps étrangers (poussières extérieures, matières provenant d'un mauvais nettoyage du mélangeur, fragments provenant de l'abrasion de l'appareil...), la perte de certains éléments (émissions de poussières lors de la décharge du lot...), l'altération du constituant critique, de mauvaises manipulations de l'opérateur.

3.2.4.2. Erreurs de sélection

Erreurs d'intégration EI

Elles dépendent du respect d'une des lois de sélection décrites préalablement. Elles peuvent être décomposées en trois termes, $EI = EI1 + EI2 + EI3$.

EI2 exprime l'erreur induite par une *hétérogénéité à long-terme* qui induit une tendance locale due à une fluctuation non aléatoire.

EI3 exprime l'erreur induite par une *hétérogénéité périodique* due à des fluctuations non aléatoires mais cycliques.

EI1 exprime l'erreur induite par une *hétérogénéité à court-terme*. Elle est souvent appelée erreur intrinsèque au matériau car c'est un écart irréductible dû à la nature discrète de la matière à échantillonner. Cette erreur est la somme de deux composantes reliées à diverses formes d'hétérogénéité des milieux granulaires :

- l'hétérogénéité de constitution, liée au fait que chaque constituant du mélange a sa propre distribution granulométrique. Cette hétérogénéité donne naissance à l'*erreur fondamentale*.
- l'hétérogénéité de distribution, liée aux éventuelles liaisons physico-chimiques entre les constituants (cohésion/ ségrégation). Elle dépend de l'hétérogénéité de constitution, de la distribution spatiale des constituants et de la forme du lot. Cette hétérogénéité donne naissance à l'*erreur de ségrégation ou de groupement*.

L'erreur fondamentale est indépendante de l'adresse de l'opérateur ou de l'ingéniosité du constructeur de l'échantillonneur. L'erreur intrinsèque se réduit à l'erreur fondamentale et tend vers 0 lorsque la distribution devient naturellement homogène (cas d'école), dans ce cas,

la taille du prélèvement est quelconque. L'erreur de ségrégation est due au fait qu'au voisinage du point de prélèvement l'arrangement des particules n'est pas forcément aléatoire. L'erreur fondamentale est une erreur intrinsèque au produit ne peut pas être réduite à 0, par contre, si des précautions sont prises, l'erreur d'échantillonnage peut se ramener à cette seule composante. Gy [69] a proposé une formule pour cette erreur :

$$\sigma_F^2 = \left(\frac{1}{M_E} - \frac{1}{M_m} \right) Gd^3 \quad \text{Equation I.58.}$$

M_E = masse totale de l'échantillonnage (= masse d'un échantillon x nombre d'échantillons)

M_m = masse totale du mélange

G = constante caractérisant l'hétérogénéité du mélange

d = taille des plus grosses particules (= d_{95})

En principe, $M_E \ll M_m$, l'équation I.58. s'écrit donc :

$$\sigma_F^2 = \left(\frac{1}{M_E} \right) Gd^3 \quad \text{Equation I.59.}$$

Lorsqu'on applique cette relation aux poudres, G se décompose de la manière suivante :

$$G = \alpha \rho \frac{1-p}{p} \quad \text{Equation I.60.}$$

ρ = densité vraie du solide

p = teneur recherchée (en % pondéral)

α = paramètre compris entre 0 (homogénéité) et 0,1 (ségrégation). Prendre $\alpha = 0,1$ correspond donc à la solution la plus "prudente".

Si on exprime ρ en g/cm^3 et d en μm , l'équation I.60. devient :

$$\sigma_F^2 = \left(\frac{1}{M_E} \right) 10^{-12} \alpha p \frac{1-p}{p} d^3 \quad \text{Equation I.61.}$$

Si on relie l'erreur fondamentale à l'erreur relative statistique $\theta = (k\sigma)/p$, k étant relié au niveau de confiance souhaité, on a :

$$\theta^2 = \left(\frac{1}{M_E} \right) 10^{-12} \alpha p k^2 \frac{1-p}{p^3} d^3 \quad \text{Equation I.62.}$$

A l'aide de ces relations, on peut distinguer 3 niveaux de difficultés en fonction du produit $R = \frac{1-p}{p^3} d^3$. En effet, si $R < 0,01$ (teneur élevée et faible taille), l'erreur relative est inférieure à 0,1 avec une masse d'échantillonnage égale à 1g. Si $R > 1000$ (faible teneur et grosses particules), les précautions maximales sont à prendre pour avoir une erreur relative correcte. Ceci montre que l'échantillonnage dépend bien du lot et de l'erreur admise et non du besoin analytique. Les poudres fines se rapprochent des lois en nombre et admettent M_E petit. Par contre, passé 100 μm , les problèmes de l'erreur fondamentale croissent en d^3 .

A titre d'exemple, la figure I.29. montre une simulation de la variation de la masse d'échantillonnage en fonction de la valeur de α pour diverses erreurs relatives (5%, 10% et 20%) et pour un niveau de probabilité k égal à 2 (95%) et 3 (98%). Sur cette courbe, on peut noter que si le mélange est mauvais (ségrégation donc $\theta = 0,1$), pour une erreur relative de 20% et une probabilité égale à 95%, il faut une masse d'échantillon égale à 100 g soit 1000 échantillons de 100 mg ! Par contre, si le mélange est bon ($\theta = 0,004$), dans les mêmes conditions, la masse d'échantillon doit être égale à 3 g soit 30 échantillons de 100 mg.

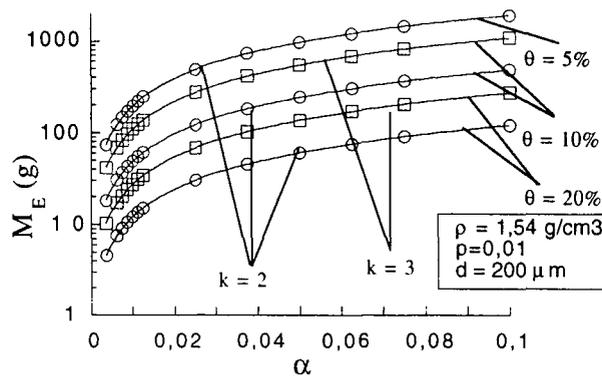


Figure I.29. : Influence de l'erreur d'échantillonnage sur la masse de l'échantillon primaire-
Exemple d'un mélange binaire à 1% ($d_{95} = 200\mu\text{m}$).

Les erreurs liées à la matérialisation de l'intégration EM

- *erreur de découpe* : celle-ci apparaît lorsque la découpe réelle faite par le préleveur diffère de la découpe modèle dépendant de la dimension du lot (par exemple, pour un lot à 1D, la découpe modèle est une tranche recoupant toute la section du lot). Cette erreur s'annule lorsque la découpe est correcte, c'est à dire que toutes les particules du courant de matière ont une égale probabilité d'être prélevées. Seul l'échantillonnage des lots à 1D ou 0D assure la réalisation d'une découpe correcte.
- *erreur de prise* : celle-ci est liée à la règle du rebond déjà explicitée. Cette erreur sera donc d'autant plus grande que les particules seront grossières. Il faudra être vigilant sur la façon d'éliminer ces particules avec ou sans remise. Toutefois, dans le cas de mélanges pharmaceutiques où la taille des particules est inférieure à $300\mu\text{m}$, il suffit d'utiliser un outil préleveur de largeur proche d'un cm pour diminuer considérablement cette erreur.

Cette étape de réalisation matérielle de l'intégration doit donc être abordée avec beaucoup de précautions car elle est assurément à l'origine des plus graves erreurs d'échantillonnage que l'on puisse commettre.

3.3. TECHNIQUES D'ECHANTILLONNAGE

Dans ce paragraphe seront explicitées les techniques d'échantillonnage les plus couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

3.3.1. ECHANTILLONNAGE STATIQUE (lot à 3D ou 2D)

La technique la plus couramment rencontrée, et en particulier dans l'industrie pharmaceutique, est l'utilisation de sondes voleuses (*thief probes*). Celles-ci permettent de retirer des échantillons à différents lieux du mélange directement dans le mélangeur. Leur utilisation est d'autant plus fréquente qu'elles sont faciles à manipuler et qu'elles permettent de retirer des échantillons de faibles masses, les volumes d'échantillonnages pouvant varier de 6 mm³ à 5 cm³. Mais, à cause de leur encombrement physique, elles ne permettent de retirer qu'un nombre faible d'échantillons (compris entre 10 et 30), ce qui rend difficile une caractérisation représentative du mélange dans toutes les régions du mélangeurs.

Il existe deux grands types de sondes voleuses :

- les sondes à échantillonnage latéral (*side-sampling thief probe*) : un cylindre interne possède une ou plusieurs cavités latérales.
- les sondes à échantillonnage par l'extrémité (*end-sampling thief probe*) : une cavité unique est située à l'extrémité de la canne.

Ces sondes induisent des erreurs de deux types :

- le mélange est fortement perturbé par l'insertion de la sonde dans le lit de poudre.
- les particules de propriétés différentes (taille, forme ou densité) s'écoulent différemment dans les cavités. De plus, dans le cas des sondes à échantillonnage

latéral, les poudres cohésives ne s'écoulent pas facilement dans les cavités et les échantillons sont souvent plus petits que ceux souhaités.

Quelques études ont essayé de quantifier les erreurs introduites par les sondes et surtout les sondes à échantillonnage latéral. Les auteurs confirment que l'introduction même de la sonde perturbe fortement l'état du mélange[70], que ces sondes sont inutilisables dans le cas de systèmes ségrégants [71] et préconisent l'utilisation de sondes à échantillonnage par l'extrémité [72].

Récemment, des expériences [73] ont été menées pour quantifier et qualifier les performances de trois sondes (Tableau I.11.). Les perturbations dues aux différentes sondes sont déterminées de deux manières :

- Qualitativement, en introduisant la sonde dans un système constitué de différentes couches de 2,5 cm d'épaisseurs alternées de billes de verre rouges et blanches de même taille et de même densité. Le milieu granulaire est alors solidifié avec de la gélatine sans retirer la sonde. L'ensemble est alors découpé le long de la sonde et photographié.
- Quantitativement, en échantillonnant un mélange constitué de 2 couches de billes de verre de taille respectivement égale à 60 μm et 200 μm . Les deux configurations (les fines au-dessus ou les fines au-dessous) sont étudiées. Les échantillons sont prélevés à différents points au-dessus et en-dessous de l'interface entre les deux couches. La composition de ces échantillons est comparée avec la composition "vraie" du mélange. Le nombre d'échantillons prélevés est limité par le diamètre de la sonde mais les prélèvements sont assez espacés pour que les insertions précédentes de la sonde n'affectent pas le dernier prélèvement.

Tableau I.11. : Comparaison de trois sondes de prélèvement [73].

Sonde	Globe Pharma	Slug	Rutgers
Type d'échantillonnage	latéral	extrémité	extrémité
Perturbations près de la cavité	significatives	significatives	minimales
Poudres pouvant traverser les cavités fermées	oui	non	Non
Erreur d'échantillonnage max.	≈100%	≈30%	≈20%
Ecoulement de la poudre pendant le remplissage des cavités	oui	non	non

Les figures I.30. à I.32. permettent d'observer l'ensemble des résultats obtenus avec les trois sondes. En résumé, il est prouvé que les échantillons obtenus avec des sondes contiennent des erreurs significatives. L'introduction d'une sonde dans un mélange provoque de fortes perturbations de la structure du mélange, entraînant des particules tout au long de son trajet. L'échantillon qui est finalement prélevé contient vraisemblablement des particules provenant de l'ensemble du trajet de la sonde. Les échantillons sont contaminés par des particules initialement situées aussi loin que 5 à 10 cm autour de la position de l'échantillon, ce qui induit des erreurs de 10% ou plus. Ces erreurs sont donc trop importantes pour permettre une caractérisation précise de la structure d'un mélange à partir de sondes voleuses. Celles-ci ne peuvent être utilisées qu'avec beaucoup de précautions dans le cas d'échantillonnage de mélanges pratiquement homogènes constitués de poudres à écoulement libre. En revanche, leur utilisation est fortement déconseillée pour des mélanges ségrégants très hétérogènes.

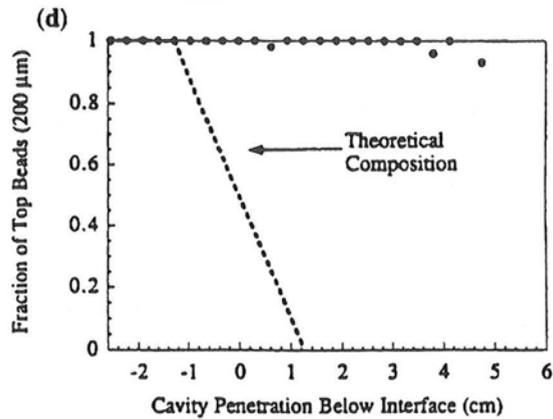
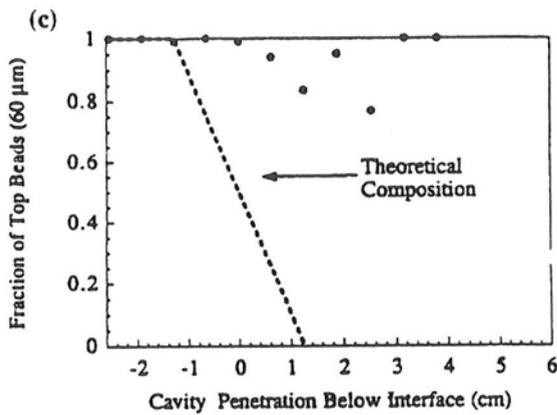
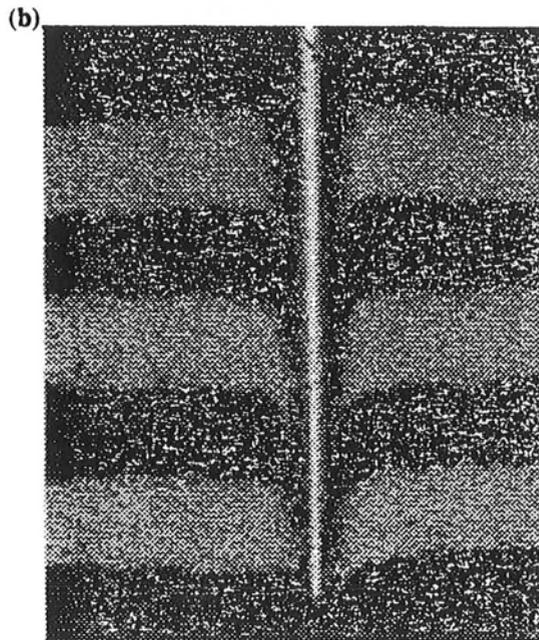
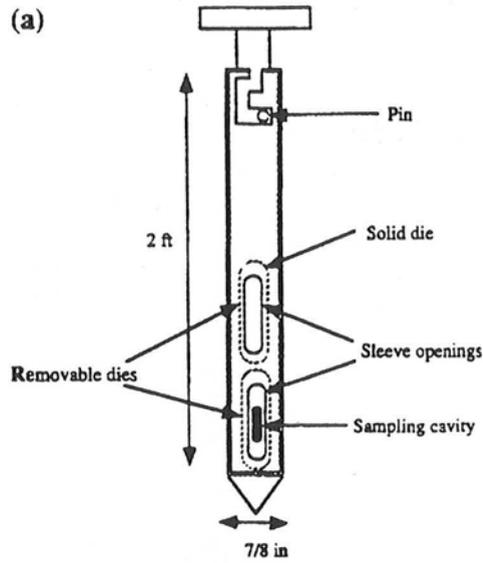


Figure I.30. : Sonde Globe Pharma [73] : (a) schéma de la sonde ; (b) introduction de la sonde dans un lit de particules ; (c) comparaison des résultats théoriques (---) et expérimentaux (●) dans le cas des fines (60 μm) au-dessus des grosses (200 μm) ; et (d) des grosses particules (200 μm) au-dessus des fines (60 μm).

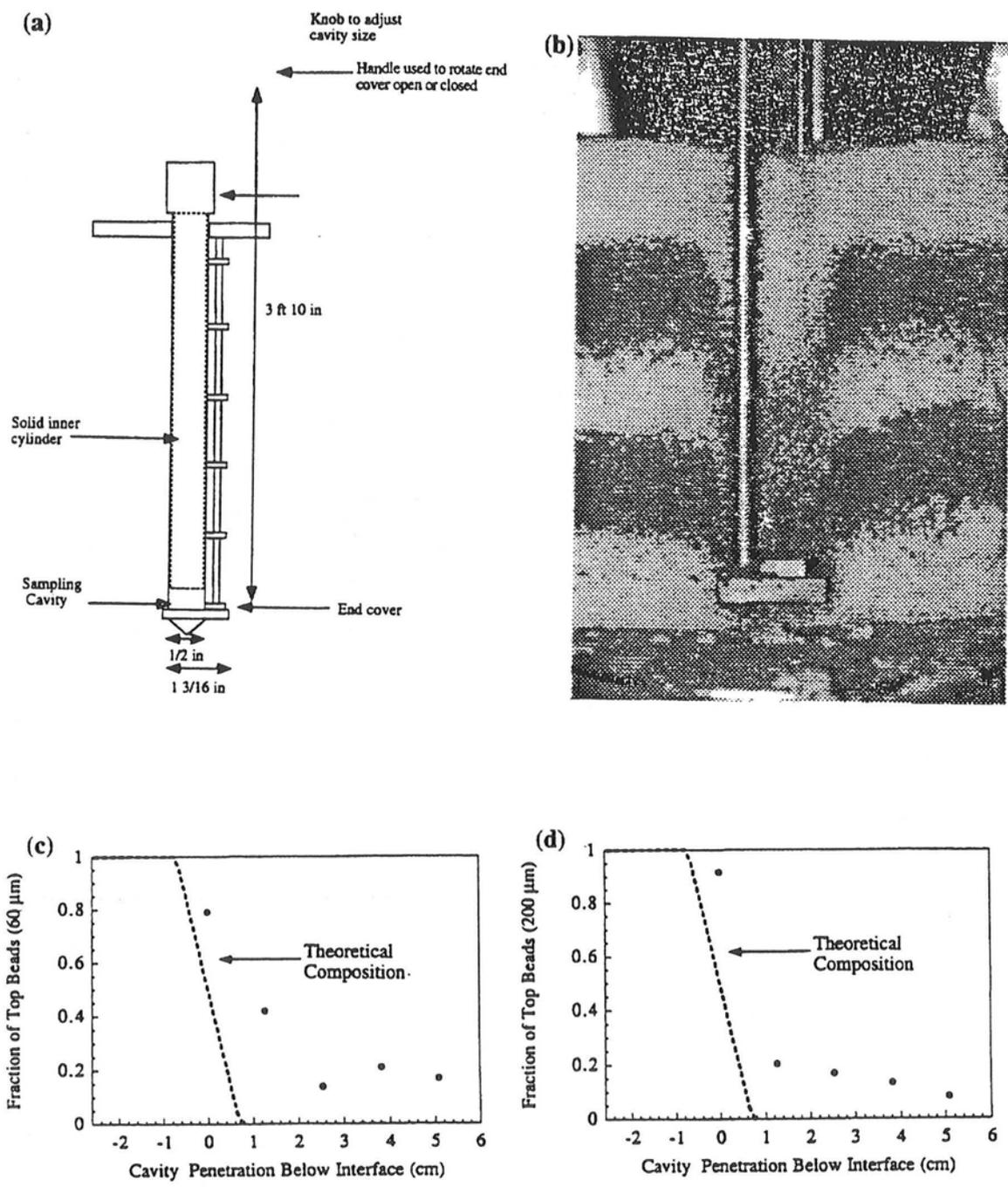


Figure I.31. : Sonde Slug [73] : (a) schéma de la sonde ; (b) introduction de la sonde dans un lit de particules ; (c) comparaison des résultats théoriques (---) et expérimentaux (•) dans le cas des fines (60 μm) au-dessus des grosses (200 μm) ; et (d) des grosses particules (200 μm) au-dessus des fines (60 μm).

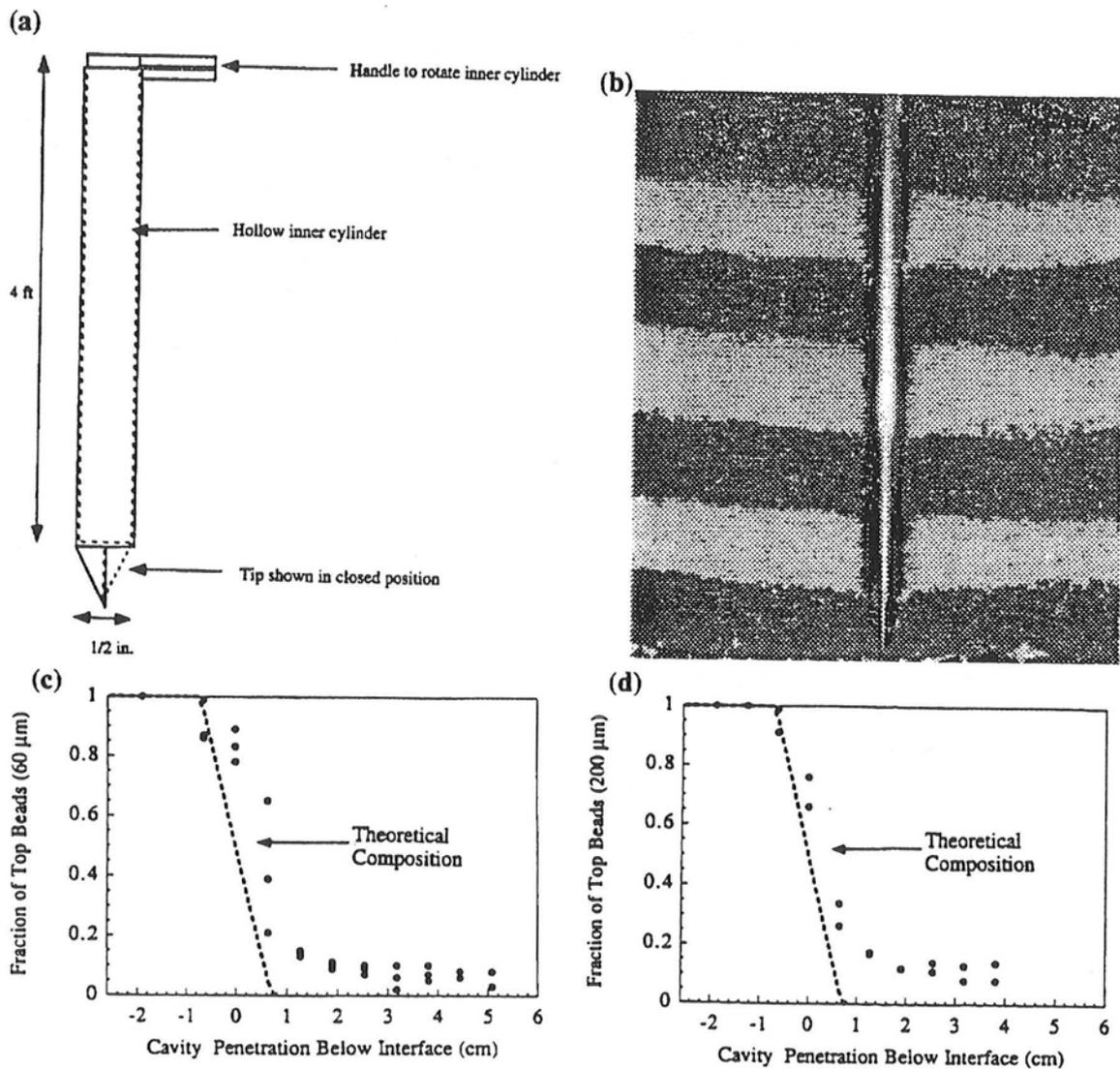


Figure I.32. : Sonde Rutgers [73] : (a) schéma de la sonde ; (b) introduction de la sonde dans un lit de particules ; (c) comparaison des résultats théoriques (---) et expérimentaux (•) dans le cas des fines (60 μm) au-dessus des grosses (200 μm) ; et (d) des grosses particules (200 μm) au-dessus des fines (60 μm).

3.3.2. ECHANTILLONNAGE DYNAMIQUE (lot à 1D ou 0D) :

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, il est nécessaire de se ramener à un lot à 1 dimension maximum pour limiter les erreurs de sélection et obtenir un échantillonnage correct

et juste. Il est également très important de réaliser un échantillonnage dynamique en respectant les deux “règles d’or” [74] :

- une poudre ne peut être échantillonnée qu’en mouvement.
- le flux d’écoulement doit être prélevé uniformément sur toute sa largeur.

Il existe divers méthodes de prélèvements en dynamique :

- l’échantillonnage sur une bande transporteuse (Figure I.33.),
- les échantillonneurs rotatifs (Figure I.34.).

Ces derniers sont de deux types, les “ spinning riffler ” pour lesquels les récipients tournent et le mélange s’écoule en périphérie à l’aide d’une trémie vibrante et les “ rotary divider ” pour lesquels une alimentation tournante amène le mélange dans des récipients stationnaires disposés en cercle. Ces échantillonneurs rotatifs sont le plus souvent des appareils industriels et il est difficile d’obtenir des échantillons de faibles masses. De plus, ils ne sont pas adaptés aux lots pulvérulents et cohésifs.

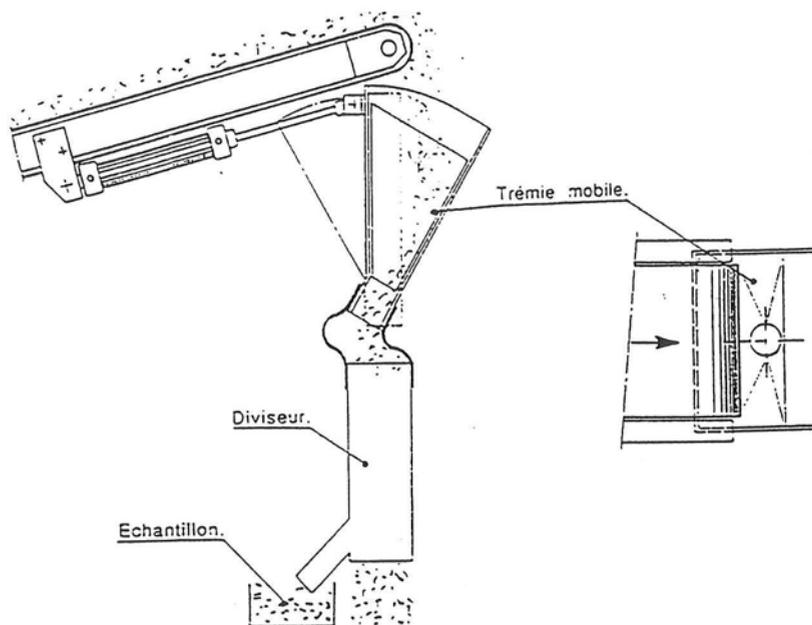


Figure I.33. : Schéma d’un système industriel de prélèvement par bande transporteuse [75].

A.E. Hawkins[76] a essayé de comparer différentes méthodes d'échantillonnage en dynamique de poudres ségrégantes, à écoulement- libre et hétérogènes. Sa conclusion est de dire qu'un échantillonnage réussi d'un mélange hétérogène ne peut être obtenu qu'en réduisant le mélange en petites quantités et en redistribuant ces mélanges dans un très grand nombre de collecteurs. Toutefois, l'utilisation d'un diviseur rotatif est préférable si une procédure test a bien été menée.

Prélever un échantillon représentatif qui correspond à une tranche de toute la section du flux de produit.

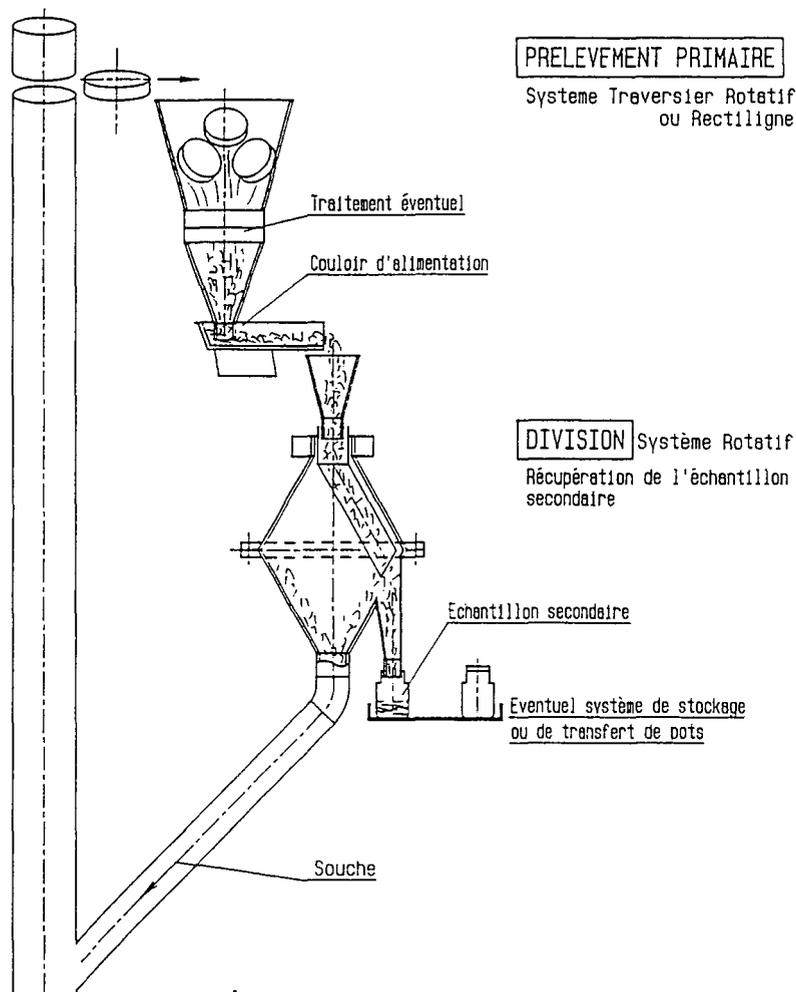


Figure I.34. : Schéma d'un système industriel de prélèvement par diviseur rotatif [75].

3.4. INFLUENCE DU NOMBRE ET DE LA TAILLE DES ECHANTILLONS

3.4.1. GENERALITES

Les paramètres nombre et taille d'échantillon sont d'une importance capitale car ils peuvent affecter largement les valeurs mesurées. Le plus souvent des indications sont données pour choisir ces paramètres dans le cas de mélanges théoriquement aléatoires. Mais, pour le cas des mélanges réels dont l'homogénéisation est incomplète, aucune règle n'est mentionnée.

Comme il a déjà été souligné, la taille de l'échantillon doit se rapprocher le plus possible de l'échelle d'observation définie par Danckwerts [27] pour ne pas sous-estimer ou surestimer la qualité du mélange. Cette échelle donne le lien indispensable entre la spécification du produit et l'état du mélange.

Par contre, le nombre d'échantillon doit être relié à la précision souhaitée sur la qualité du mélange et dépend lui-même de l'état de mélange. En effet, si le mélange est idéalement homogène, un seul échantillon suffira à quantifier l'homogénéité de ce mélange. A l'inverse, si ce mélange est totalement ségrégué, la totalité des échantillons prélevable sera nécessaire pour connaître la qualité du mélange.

Pour mettre en évidence l'importance des deux paramètres taille et nombre d'échantillons, nous développons un exemple à partir d'un mélange binaire à 1% totalement échantillonné par des prises de taille correspondant à l'échelle d'observation, qui sera notée taille $X=1$. La distribution de l'ensemble des teneurs est donnée sur la figure I.35. Sur cette distribution, on vérifie que le mélange n'est pas homogène car on n'obtient pas une distribution de type loi normale centrée sur la teneur moyenne égale à 1%.

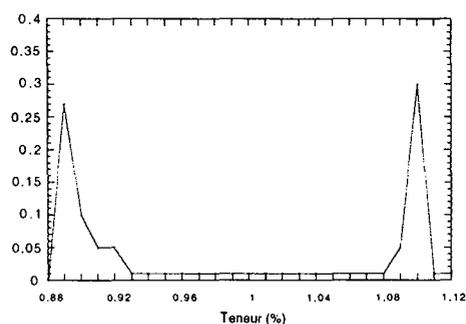


Figure I.35. Distribution des teneurs dans le mélange pour la totalité des échantillons de taille $X=1$ correspondante à l'échelle d'observation.

Tableau I.12. : Valeurs de l'ensemble des échantillons de taille $X=1$.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,91	0,94	1,09	1,09	1,09
2	0,89	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89	0,98	0,89	1,10	1,10
3	1,10	1,10	0,89	1,10	0,97	1,10	1,10	1,05	0,92	1,10
4	0,90	0,93	0,91	0,9	1,01	1,10	0,90	0,89	1,00	0,90
5	0,90	1,10	0,89	1,12	0,92	0,90	0,92	0,89	0,89	0,90
6	0,90	1,10	1,02	0,92	0,89	0,92	0,91	0,91	1,10	0,90
7	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,89	1,11	0,89	1,10	1,04
8	1,10	1,03	1,07	0,89	1,06	1,10	0,96	1,10	1,10	1,09
9	1,10	0,89	0,89	0,90	0,99	0,91	1,08	0,89	0,89	1,10
10	0,95	0,89	0,89	1,10	1,06	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89

A partir des valeurs individuelles des teneurs données dans le tableau I.12., on peut faire évoluer le nombre d'échantillons et la taille des échantillons.

- Influence du nombre d'échantillons :

Pour la taille d'échantillons $X=1$, on a examiné l'influence de la prise de 5 échantillons (Tableau I.13a.) ou 50 échantillons (Tableau I.14b.), les échantillons considérés sont ceux en caractères gras. L'étude des différentes distributions obtenues (Figure I.36.) montre que, pour

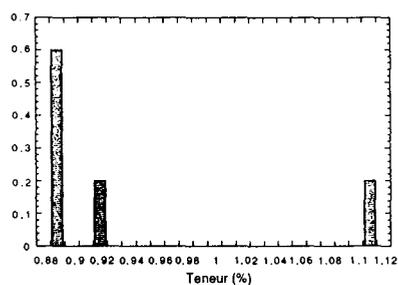
une taille d'échantillon égale à l'échelle d'observation, la distribution évaluée se rapproche d'autant plus de la distribution réelle que le nombre d'échantillons prélevés est grand. Ceci est d'autant plus vérifié que le mélange est loin d'être homogène.

Tableau I.13. : Choix des échantillons de taille X=1 pour :

(a) 5 échantillons de taille X=1.

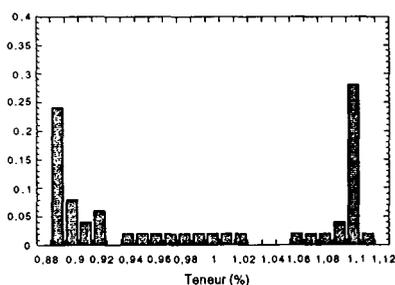
(b) 50 échantillons de taille X=1.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,91	0,94	1,09	1,09	1,09	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,91	0,94	1,09	1,09	1,09
2	0,89	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89	0,98	0,89	1,10	1,10	0,89	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89	0,98	0,89	1,10	1,10
3	1,10	1,10	0,89	1,10	0,97	1,10	1,10	1,05	0,92	1,10	1,10	1,10	0,89	1,10	0,97	1,10	1,10	1,05	0,92	1,10
4	0,90	0,93	0,91	0,9	1,01	1,10	0,90	0,89	1,00	0,90	0,90	0,93	0,91	0,9	1,01	1,10	0,90	0,89	1,00	0,90
5	0,90	1,10	0,89	1,12	0,92	0,90	0,92	0,89	0,89	0,90	0,90	1,10	0,89	1,12	0,92	0,90	0,92	0,89	0,89	0,90
6	0,90	1,10	1,02	0,92	0,89	0,92	0,91	0,91	1,10	0,90	0,90	1,10	1,02	0,92	0,89	0,92	0,91	0,91	1,10	0,90
7	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,89	1,11	0,89	1,10	1,04	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,89	1,11	0,89	1,10	1,04
8	1,10	1,03	1,07	0,89	1,06	1,10	0,96	1,10	1,10	1,09	1,10	1,03	1,07	0,89	1,06	1,10	0,96	1,10	1,10	1,09
9	1,10	0,89	0,89	0,90	0,99	0,91	1,08	0,89	0,89	1,10	1,10	0,89	0,89	0,90	0,99	0,91	1,08	0,89	0,89	1,10
10	0,95	0,89	0,89	1,10	1,06	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89	0,95	0,89	0,89	1,10	1,06	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89



(a) Nombre d'échantillons = 5

Taille d'échantillon X=1



(b) Nombre d'échantillons = 50

Taille d'échantillon X=1

Figure I.36. : Distributions des teneurs pour (a) 5 prélèvements de taille X=1 ; (b) 50 prélèvements de taille X=1.

- Influence de la taille des échantillons :

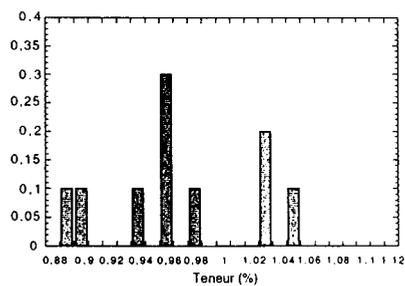
Pour montrer l'influence de la taille des échantillons, on a considéré la taille $X=3$, dont la teneur correspond à la teneur moyenne de trois échantillons successivement alignés dans le tableau I.12. Deux nombres d'échantillons ont été étudiés, 10 et 30. Le choix des échantillons est décrit en encadré gras dans le tableau I.14.

Tableau I.14. : Choix des échantillons de taille $X=3$ pour :

(a) 10 échantillons de taille $X=3$.

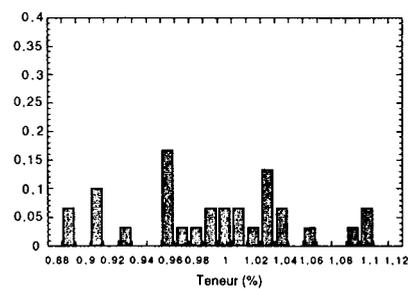
(b) 30 échantillons de taille $X=3$.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,91	0,94	1,09	1,09	1,09	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,91	0,94	1,09	1,09	1,09		
2	0,89	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89	0,98	0,89	1,10	1,10	0,89	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89	0,98	0,89	1,10	1,10		
3	1,10	1,10	0,89	1,10	0,97	1,10	1,10	1,05	0,92	1,10	1,10	1,10	1,10	0,89	1,10	0,97	1,10	1,10	1,05	0,92	1,10	
4	0,90	0,93	0,91	0,9	1,01	1,10	0,90	0,89	1,00	0,90	0,90	0,93	0,91	0,9	1,01	1,10	0,90	0,89	1,00	0,90		
5	0,90	1,10	0,89	1,12	0,92	0,90	0,92	0,89	0,89	0,90	0,90	1,10	0,89	1,12	0,92	0,90	0,92	0,89	0,89	0,90		
6	0,90	1,10	1,02	0,92	0,89	0,92	0,91	0,91	1,10	0,90	0,90	1,10	1,02	0,92	0,89	0,92	0,91	0,91	1,10	1,10	0,90	
7	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,89	1,11	0,89	1,10	1,04	0,89	0,89	0,89	1,10	1,10	0,89	1,11	0,89	1,10	1,04		
8	1,10	1,03	1,07	0,89	1,06	1,10	0,96	1,10	1,10	1,09	1,10	1,03	1,07	0,89	1,06	1,10	0,96	1,10	1,10	1,09		
9	1,10	0,89	0,89	0,90	0,99	0,91	1,08	0,89	0,89	1,10	1,10	0,89	0,89	0,90	0,99	0,91	1,08	0,89	0,89	1,10		
10	0,95	0,89	0,89	1,10	1,06	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89	0,95	0,89	0,89	1,10	1,06	1,10	1,10	0,89	1,10	0,89		



(a) Nombre d'échantillons = 10

Taille d'échantillon $X=3$



(b) Nombre d'échantillons = 30

Taille d'échantillon $X=3$

Figure I.37. : Distributions des teneurs pour (a) 10 prélèvements de taille $X=3$; (b) 30 prélèvements de taille $X=3$.

L'étude des différentes distributions obtenues (Figure I.37.) montre que, pour une taille d'échantillon supérieure à l'échelle d'observation, il est difficile d'évaluer correctement la distribution réelle des teneurs dans le mélange. Plus le nombre d'échantillons est grand, plus on aura tendance à obtenir une distribution "normale", très éloignée de la vraie distribution.

Dans le cas de ce type de mélange très hétérogène, on vérifie la nécessité d'un grand nombre d'échantillons de taille égale à l'échelle d'observation pour caractériser la vraie distribution des teneurs dans le mélange.

D'autre part, cet exemple permet de critiquer les quelques documents officiels concernant la pratique de l'échantillonnage tels que la décision de justice américaine, la Décision Barr [77]. Bien que celle-ci ait permis de sensibiliser l'industrie pharmaceutique sur la nécessité de comprendre, de prédire, de vérifier et de contrôler les performances des procédés de mélanges. Ainsi divers articles de cette décision concernent la validation et la caractérisation des protocoles d'échantillonnage : où et comment échantillonner, combien de prélèvements à effectuer et de quelle taille. Ce texte conserve toutefois de nombreuses lacunes, ainsi, il conclue sur :

- la nécessité de réaliser un échantillonnage représentatif mais n'explique pas comment,
- la nécessité d'échantillonnage ne générant pas de points " chauds " ou/et " faibles " dans le mélangeurs sans donner de définitions précises de ces deux termes,
- la nécessité d'une taille d'échantillon au plus égale à 3 fois la dose unitaire pour évaluer l'homogénéité d'un mélange, alors que l'exemple développé précédemment montre que ceci n'est pas vrai dans un mélange très ségrégant,
- la nécessité d'inclure une étude du temps de mélange dans le programme de validation.

De plus, ce document n'aborde quasiment pas le problème des erreurs induites par l'échantillonnage.

3.4.2. INFERENCE STATISTIQUE [1]

La prise d'échantillon a pour but d'estimer la qualité du mélange. Cette estimation est de faible valeur si la prise est imprécise. La précision de l'estimation est habituellement exprimée en terme de confiance avec laquelle on peut établir une estimation. Sans une connaissance de cette précision, aucune comparaison sensée de différents mélanges ne peut être faite et aucun contrôle de la qualité du procédé ne peut être établi. D'une façon générale, l'inférence statistique est l'étude des conclusions établies à partir d'un échantillon d'une population et du degré d'exactitude de ces conclusions.

La représentation graphique de la distribution de la composition des échantillons donne les caractéristiques du mélange, soient la moyenne et l'écart- type (Figure I.38.). Tous les traitements statistiques qui suivent reposent sur l'hypothèse que la distribution de la composition des échantillons suit une loi normale (la normalité de cette distribution pouvant être vérifiée par le test du χ^2). La validité statistique de l'estimation de l'échantillonnage dépend de la vérification de cette hypothèse.

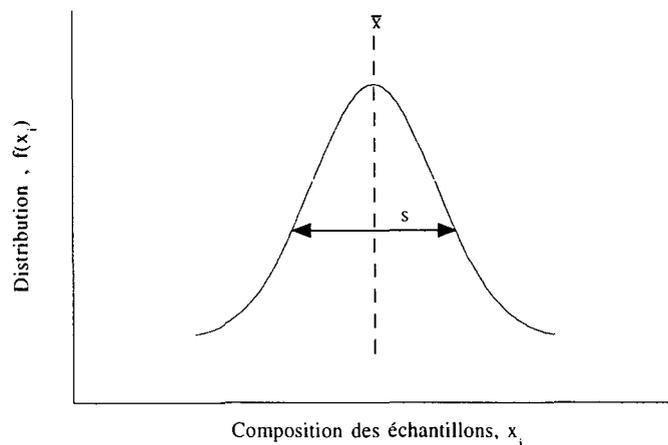


Figure I.38. : Courbe de la distribution de la composition des échantillons (d'après [1]).

Si ce procédé d'échantillonnage est répété un grand nombre de fois, on peut avoir une distribution de la moyenne et de la variance de la composition. La figure I.39. donne la courbe de la distribution de la variance pour une série d'estimation.

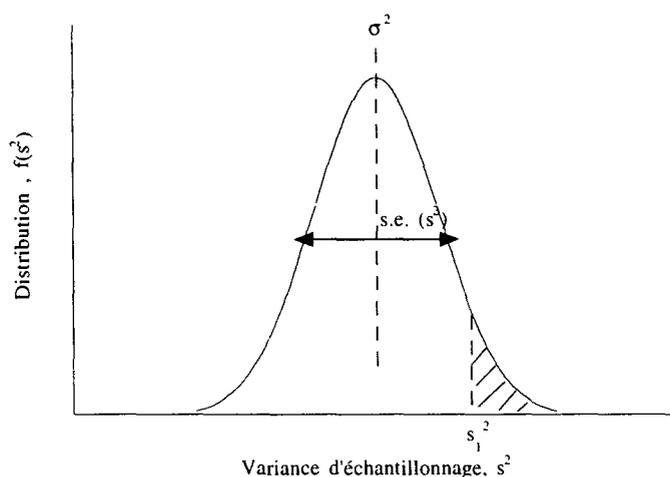


Figure I.39. : Courbe de distribution pour une série d'estimations de la variance d'échantillonnage.

S'il n'y a pas eu d'échantillonnage biaisé, la seconde courbe a pour pic la variance vraie du mélange σ^2 , et l'écart-type de la variance (ou erreur normale de la variance), noté $s.e.(s^2)$, peut être calculé. L'aire sous la courbe exprime la probabilité d'obtenir une certaine variance quand le mélange est échantillonné. Par exemple, la probabilité d'avoir une variance supérieure à une variance s_1^2 , définie dans le cas étudié comme la variance maximale autorisée, peut être calculée par le rapport de la surface hachurée sur la surface totale sous la courbe de distribution.

Une telle procédure nécessite un très grand effort analytique et l'hypothèse habituelle est de dire que la deuxième courbe de distribution peut être décrite par une loi normale ou une loi de χ^2 . Si l'hypothèse que la composition des échantillons prélevés est distribuée normalement, a été vérifiée, alors la précision de la variance du mélange peut être estimée selon deux méthodes :

(i) Si on effectue plus de 50 prises d'échantillons, la distribution de l'estimation de la variance peut être supposée normale. Cette distribution est alors assimilée à une distribution t de Student :

$$t = \frac{s^2 - \bar{\sigma}^2}{s.e.(s^2)} \quad \text{Equation I.63.}$$

$$\hat{\sigma}^2 = \sigma^2 \pm [t \times s.e.(s^2)]$$

$\hat{\sigma}^2$ = meilleure estimation de la variance vraie.

Pour un résultat précis, les valeurs de t et s.e.(s²) doivent être minimisées. La valeur de t est donnée par les tables de la distribution de t- Student (cf. Annexe I) et dépend fortement du niveau de confiance demandé pour l'estimation et du nombre d'échantillons considérés. Par exemple, si un niveau de confiance de 95% est requis pour 60 échantillons prélevés, cette table donne une valeur de t égale à 2. Un niveau de confiance égal à 95% exprime qu'en moyenne une estimation sur 20 de la variance du mélange est en dehors des limites de la précision souhaitée.

La valeur de l'écart- type de la variance d'échantillonnage, défini comme la précision de l'échantillonnage réalisée, est estimée, dans ce cas, par :

$$s.e.(s^2) = s^2 \sqrt{\frac{2}{n}} \quad \text{Equation I.64.}$$

n = nombre d'échantillons.

La précision croît ainsi proportionnellement avec la racine carrée du nombre d'échantillons prélevés.

(ii) Si on effectue moins de 50 prises d'échantillons, la deuxième courbe de distribution est mieux décrite par une distribution du χ^2 . Comme pour les distributions qui suivent une loi normale, la précision de l'estimation de la variance croît par le choix d'un niveau de confiance sur la variance estimée plus faible et par un nombre d'échantillons prélevés plus important. Par contre, à l'inverse d'une distribution normale, les limites de l'intervalle de précision ne sont plus symétriques. La précision de l'estimation décroît quand le nombre d'échantillons décroît. Pour une distribution du χ^2 , les estimations limites sont données par :

$$\sigma_{(\text{lower})}^2 = s^2 \frac{(n-1)}{\chi_{(\text{lower})}^2}$$

$$\hat{\sigma}_{(\text{upper})}^2 = s^2 \frac{(n-1)}{\chi_{(\text{upper})}^2}$$

Equation I.65.

Les valeurs de $\chi_{(\text{upper})}^2$ et $\chi_{(\text{lower})}^2$, pour un niveau de confiance donné, sont obtenues par la table de distribution du χ^2 (cf. Annexe I).

Si la composition des échantillons n'est pas normalement distribuée, la précision sur la variance ne peut pas être estimée. Cela peut se produire pour des mélanges fortement ségrégués. De ce fait, il est difficile de pouvoir établir des comparaisons entre de "mauvais" mélanges.

3.5. TECHNIQUES D'ANALYSE

La quantification d'un état de mélange fait intervenir en dernière étape des analyses physico-chimiques d'une petite partie du mélange. Ces mesures peuvent être effectuées in situ ou en externes par l'analyse d'échantillons préalablement prélevés. La figure I.40. résume différentes techniques rencontrées pour mesurer l'homogénéité d'un mélange de poudre.

- Le prélèvement d'échantillons discrets a été largement explicité précédemment. Les échantillons prélevés sont ensuite analysés pour déterminer leur composition. Les méthodes d'analyse utilisées dépendent de la nature physico-chimique des composés du mélange. On peut citer l'analyse par fluorescence, par absorption atomique, par chromatographie liquide ou gazeuse et analyse infra-rouge ou ultra-violet, par spectrométrie de masse... Des techniques par séparation physique (tamisage ou comptage de particules) peuvent être également envisagées. Une validation de ces méthodes d'analyse permet de calculer et de minimiser l'erreur σ_{ana}^2 due à l'analyse.

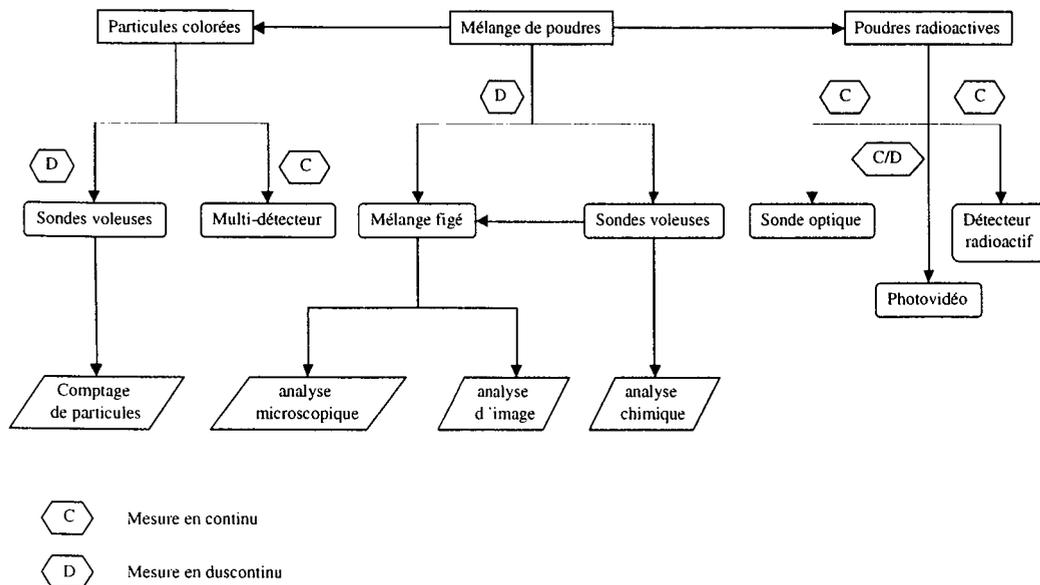


Figure I.40. : Exemples de techniques classiques de mesure de l'homogénéité de mélanges de poudres [13].

- Diverses méthodes in situ ont été développées pour déterminer l'homogénéité du mélange en perturbant le moins possible son état :
 - Méthodes optiques : ces méthodes utilisent le fait que la lumière réfléchiée par la surface d'une poudre dépend de sa composition. Oyama [78] fut le premier à reconnaître que l'amplitude et la fréquence du signal optique obtenu définissent le mélange, soit l'intensité et l'échelle de ségrégation. Actuellement, l'utilisation de fibres optiques permettent de suivre le mélange in situ [79]. Ces méthodes nécessitent le fait que les constituants du

mélange soient par exemple de couleurs très distinctes pour pouvoir réfléchir la lumière de manière distincte. De plus, ces techniques ne permettent le plus souvent qu'une approche en surface d'un lot 3D.

- Traceurs radioactifs : l'utilisation de radio isotopes comme traceurs peut permettre de suivre l'homogénéité d'un mélange soit par prélèvement d'échantillons, soit par l'utilisation de méthodes continues telle que la détection par scintillation. Récemment, Broadbent et al. [80] ont utilisé ce type de traceur associé à une analyse par tomographie à émission de positron pour déterminer non seulement les distributions spatiales axiales, radiales et angulaires dans le cas d'un mélangeur Lödige mais aussi pour déterminer les distributions des vitesses axiales, radiales et angulaires. Le principal désavantage de l'utilisation de ces traceurs est la nature radioactive du produit entraînant des mesures de sécurité draconiennes et un coût élevé.
- Analyse d'image : dans certains cas, le mélange est figé in situ par l'introduction d'un agent gélifiant. Puis, le mélange est « tronçonné » en tranches et l'analyse est effectuée par analyse d'image qui permet un comptage des particules. De récents travaux [81] utilisant cette technique ont pu mettre en évidence les mécanismes de mélange mis en jeu dans un mélangeur à tambour subissant des vibrations verticales. L'utilisation de cette méthode d'analyse nécessite que les constituants du mélange aient des différences de taille ou de forme assez sensibles pour être distingués. De plus, l'analyse de mélanges faiblement dosés par ce type de méthode est encore difficile à réaliser avec une précision correcte.

I.C. OUTILS DE MODELISATION

Les paragraphes précédents ont montré la complexité du comportement des poudres dans un mélangeur. Afin de prévoir ces différents comportements et de modéliser cette étape de mélange, de nombreuses études ont été menées. Le but de ces diverses modélisations est, d'une part, de prévoir la qualité du mélange en fonction des conditions opératoires et des caractéristiques des produits et du mélangeur ; d'autre part, la modélisation a pour objectif d'estimer la puissance nécessaire à l'opération de mélange. Ces diverses modélisations sont basées soit sur le développement de corrélations pour essayer de lier la qualité de l'état d'un mélange avec les paramètres d'utilisation d'un mélangeur, soit sur l'influence des différents mécanismes de mélange sur la qualité du mélange en fonction du temps, soit sur une approche plus stochastique du mélange.

1. MODELISATION BASEE SUR DES CORRELATIONS

Dans le cas de mélange de poudres, une certaine énergie doit être amenée au système. Cette énergie est liée à la maîtrise du procédé et à la qualité du produit. En effet, l'énergie considérée est celle transmise à la poudre, elle est une variable clé du degré de mélange et détermine le respect du produit (niveau d'échauffement, attrition ...).

On peut distinguer deux grands types de mélangeurs en fonction de l'énergie fournie :

- Les mélangeurs agissant sur une masse volumique apparente faible, pour lesquels la mobilité des particules est grande (état fluidisé, chute...). Par exemple, on peut citer les mélangeurs à lit fluidisé. Dans ce cas, l'énergie fournie se transforme en énergie potentielle.

- Les mélangeurs agissant sur une forte masse volumique apparente, pour lesquels l'énergie fournie lutte contre les frottements et contre l'inertie des particules devant l'accélération. Dans ce cas, on trouve les mélangeurs à cuves tournantes et les mélangeurs convectifs.

Dans le cas des mélanges des solides divisés, il est encore très difficile de définir correctement tous les paramètres influençant le comportement des poudres et surtout de déterminer précisément leurs interactions et leur importance selon le mélangeur utilisé. Ainsi, l'analyse dimensionnelle du mélange de solides étant infructueuse, plusieurs corrélations ont été définies à partir de divers paramètres adimensionnels pour essayer de les relier au nombre de puissance N_p .

1.1. MELANGEURS ROTATIFS ET CONVECTIFS

1.1.1. ESTIMATION DE LA PUISSANCE CONSOMMEE

Dans ce type de mélangeur, un élément est en rotation que ce soit la cuve elle-même ou une pale d'agitation. Le déplacement est donc caractérisé par une vitesse angulaire et une longueur caractéristique telle que le diamètre de la cuve ou la longueur de la pale. Ainsi, ces mélangeurs sont-ils souvent classés en fonction du nombre adimensionnel de Froude qui relie les forces d'inertie aux forces de gravité :

$$Fr = \frac{RN^2}{g} \quad \text{Equation I.66.}$$

R = rayon du dispositif tournant (m).

N = vitesse angulaire (m/s).

Le nombre de puissance est un nombre adimensionnel qui relie la puissance fournie par le mélangeur à la puissance, caractéristique d'une géométrie fixée, définie par le produit de la force d'inertie ($\rho N^2 D^3$) par la vitesse caractéristique en périphérie de l'élément tournant (ND):

$$N_p = \frac{P}{\rho_a N^3 D^5 (L/D)} \quad \text{Equation I.67.}$$

ρ_a = masse volumique apparente du produit (kg/m³).

L = longueur de l'élément tournant (m).

D = diamètre de l'élément tournant (m).

P = puissance consommée (W).

De nombreux calculs sont basés sur des corrélations entre ces deux nombres (Figure I.39.).

D'après cette figure, on peut distinguer deux régimes :

- $Fr < 1$: cas des mélangeurs tambours pour lesquels les forces de frottement sont indépendantes de la vitesse, P devient alors proportionnelle à N :

$$N_p \approx Fr^{-1} \quad \text{Equation I.68.}$$

- $Fr > 1$: cas des mélangeurs convectifs pour lesquels les forces d'inertie deviennent importantes et la forme des particules joue un rôle. La relation entre N_p et Fr est influencée par la nature du matériau :

$$N_p \approx Fr^{-n}, n < 1. \quad \text{Equation I.69.}$$

Dans ce cas, on vérifie que les forces de frottement varient proportionnellement à $N^{2(1-n)}$.

Dans le cas des mélangeurs verticaux à vis de type Nautamix, Entrop [82] a proposé la relation suivante :

$$\frac{P}{\rho_a g N_v D_v^4} = k \left(\frac{N_v}{N_r} \right)^m \left(\frac{L}{D_v} \right)^{1,7} \quad \text{Equation I.70.}$$

N_v = vitesse de la vis sur elle-même (m/s).

N_r = vitesse de la vis autour de la cuve (m/s).

L = longueur de la vis (m).

D_v = diamètre de la vis (m).

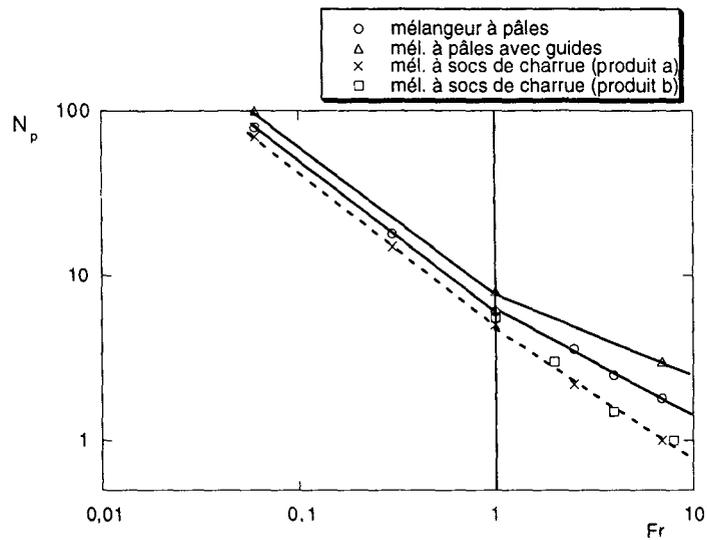


Figure I.39. : Courbes reliant le nombre de puissance et le nombre de Froude pour différents mélangeurs centrifuges (d'après [20]). (a) Cu, Taux de remplissage =0,35, D=0,2 m. (b) PE, Taux de remplissage =0,7, D=0,95-1,12m.

1.1.2. RELATION AVEC LA QUALITE DU MELANGE

Le temps de mélange nécessaire à l'obtention d'une certaine qualité de mélange est un paramètre essentiel qui n'est malheureusement pas simple à déterminer. Des corrélations ont été développées afin d'obtenir le temps de mélange optimal, t_m dans le cas des mélangeurs convectifs sous la forme du nombre adimensionnel Nt_m .

- Cas des mélangeurs à vis :

$$N_v t_m = 13 \left(\frac{L}{D_v} \right)^{1,93} \quad \text{Equation I.71.}$$

- Autres mélangeurs convectifs avec $Fr < 3$:

$$Nt_m \approx N \left(\frac{D}{u} \right) \left(\frac{L}{D} \right)^2 \quad \text{Equation I.72.}$$

- Autres mélangeurs convectifs avec $Fr > 3$:

$$Nt_m \approx N \left(\frac{D^3}{u^5} \right) \left(\frac{L}{D} \right)^2 \quad \text{Equation I.73.}$$

Ainsi, à faible vitesse, t_m croît, à géométrie et à vitesse périphérique données, proportionnellement avec le diamètre du mélangeur. A grande vitesse, t_m est proportionnelle au volume représenté par le diamètre du mélangeur D^3 .

1.2. MELANGEURS A LIT FLUIDISE :

Dans le cas des mélangeurs à lit fluidisé, la relation d'Ergun est utilisée pour relier la perte de pression par frottement dans le lit en fonction de la hauteur du lit H :

$$\frac{\Delta P_f}{H} = h_k a_p^2 \frac{(1 - \epsilon_{mf})^2}{\epsilon_{mf}^2} \mu_g u_m + h_B a_p \frac{(1 - \epsilon_{mf})}{\epsilon_{mf}^2} \rho_g u_m^2 \quad \text{Equation I.74.}$$

h_k = constante de Kozeny (=4,5).

h_B = constante de Burke-Plumer (=0,3).

a_p = aire spécifique des particules de diamètres d_p (m^{-1})

μ_g = viscosité du gaz (Pa.s).

ρ_g = masse volumique du gaz (kg/m^3).

ϵ_{mf} = porosité du lit de poudre.

Les poudres se mélangent quand le lit se soulève, et la perte de pression par frottement doit alors correspondre à celle exercée par le solide sur le support, ΔP_a :

$$\Delta P_a = H(\rho_s - \rho_g)(1 - \varepsilon_{mf}) \quad \text{Equation I.75.}$$

Dans ces conditions, la vitesse u_m est égale à la vitesse minimale de fluidisation u_{mf} et la montée à la vitesse u_B des bulles de gaz de diamètre d_B entraîne une fluidisation hétérogène.

La vitesse des bulles de gaz est donnée par la relation de Taylor :

$$u_B = k\sqrt{gd_B} \quad \text{Equation I.76.}$$

La constante k est fonction des diamètres des bulles :

- $k=0,71$ pour $100 \mu\text{m} < d_B < 600 \mu\text{m}$.
- $k=1,2$ pour $d_B = 40 \mu\text{m}$.

La taille des bulles conditionnent donc fortement l'état de mélange, ce qui s'exprime dans la relation suivante :

$$t_m = \frac{H}{0,6(u_m - u_{mf}) \left(1 - \frac{u_m - u_{mf}}{u_B} \right)} \quad \text{Equation I.77.}$$

L'énergie est proportionnelle au temps de mélange et à la vitesse de gaz u , de plus, il a été montré [83] que l'énergie est proportionnelle au produit $(d_p H)^2$. Ainsi, une consommation énergétique faible ne peut être obtenue qu'avec des poudres de granulométrie assez fine ($100 \mu\text{m}$) et pour une hauteur de lit modéré (40 cm). Le mélange en lit fluidisé devient donc critique pour de grosses particules ou de grandes quantités.

2. MODELISATION BASEE SUR LES MECANISMES

2.1. MODELE DE MELANGE PAR DIFFUSION

Lacey [7] a proposé un mécanisme analogue à la diffusion moléculaire décrit par la loi de Fick :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad \text{Equation I.78.}$$

C = concentration d'un des constituants du mélange.

D = coefficient de diffusion.

x = distance dans la direction de dispersion.

t = temps.

D'après Carstensen [84], les données expérimentales obtenues avec des mélanges binaires de particules non-sphériques et rugueuses vérifient le modèle par diffusion tant que le diamètre moyen des deux produits sont identiques. Ce modèle a été appliqué surtout au mélange radial dans un mélangeur tambour horizontal. Par exemple, Koga [85] a défini l'équation suivante avec des particules de densités différentes :

$$\frac{\partial p(x, n)}{\partial n} = D_a \frac{\partial^2 p(x, n)}{\partial x^2} \quad \text{Equation I.79.}$$

n = nombre de tours effectués par le mélangeur.

x = distance à partir de l'extrémité gauche du mélangeur.

$p(x, n)$ = concentration relative du traceur = $C(x, n) / \int_0^L C(x, n) dx$.

L = longueur du mélangeur.

Si on considère que pour des temps de mélange courts, le mélangeur est un cylindre infini, la solution de cette équation devient :

$$P(x, n|0, x_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D_a n}} \exp\left[-\frac{(x - x_0)^2}{4D_a n}\right] \quad \text{Equation I.80.}$$

x_0 = position initiale du traceur.

Les résultats expérimentaux ont montré que les coefficients de diffusion dans le cas de particules de densités différentes sont plus grands que pour les particules de même densité. Ce modèle de mélange par diffusion a été également appliqué au mélange radial dans un mélangeur tambour à deux dimensions [86]. Le coefficient de diffusion radiale a été évalué en prenant comme hypothèse que le mouvement aléatoire des particules suivent un procédé Markovien. Le modèle de diffusion tel qu'il est décrit n'est pas applicable aux mélanges de poudres réelles à cause de l'interaction entre mélange et ségrégation. Un modèle a été développé pour tenir compte du phénomène de ségrégation dans le cas d'un mélange binaire dans un mélangeur à tambour tournant horizontal [87]. La concentration du composé clé, $C(r,t)$, est supposée être la somme de deux concentrations indépendantes, respectivement nommées concentration d'homogénéisation et concentration de ségrégation :

$$C(r,t) = C_{\text{mél}}(r,t) + C_{\text{ség}}(r,t) \quad \text{Equation I.81.}$$

Si on applique le modèle de diffusion à chacune de ces concentrations, on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{\text{mél}}(r,t)}{\partial t} &= D_{\text{mél}} \left[\frac{\partial^2 C_{\text{mél}}(r,t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{\text{mél}}(r,t)}{\partial r} \right] \\ \frac{\partial C_{\text{ség}}(r,t)}{\partial t} &= -\frac{D_{\text{ség}}}{t^k} \left[\frac{\partial^2 C_{\text{ség}}(r,t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_{\text{ség}}(r,t)}{\partial r} \right] \end{aligned} \quad \text{Equation I.82.}$$

$D_{\text{mél}}$ = coefficient de diffusion de mélange

$D_{\text{ség}}$ = coefficient de diffusion de ségrégation

$k = \text{constante telle que } k > 1.$

Ces équations sont résolues sous l'hypothèse que le système est dans un état final complètement ségrégé. Même si cette hypothèse ne peut pas être réalisée en pratique, ce modèle fournit une description mathématique unique du mélange et de la ségrégation. De plus, une étude expérimentale [88] a permis de le vérifier.

2.2. MODELE DE MELANGE PAR CONVECTION

Un modèle de mélange par convection a été développé par Lai et al.[89]. Il consiste à représenter le mélange par des strates superposées qui peuvent se recombiner.

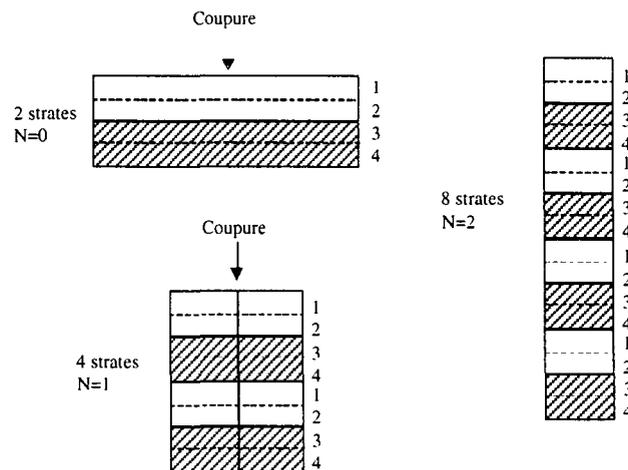


Figure I.40. : Représentation schématique de la formation d'un mélange stratifié (d'après[89])

Le modèle, dans lequel une quantité de produit est continuellement soumis à des opérations de mélange, inclut divisions et recombinaisons. L'effet de chaque étape de l'opération de mélange est superposé aux étapes antérieures. Ce procédé de mélange est une représentation idéalisée du mélange convectif. En pratique, pour obtenir un certain degré de mélange, le mécanisme de mélange convectif sera accompagné d'autres mécanismes comme la diffusion. Cependant, ce modèle a permis de comprendre les mécanismes de base du mélange.

2.3. MODELE DE MELANGE PAR DIFFUSION ET CONVECTION

Le mécanisme de mélange par diffusion couplé à la convection est décrit par l'équation de diffusion de Fick à laquelle est ajouté un terme exprimant le mouvement collectif des particules :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - V \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{Equation I.83.}$$

Des études ont essayées de déterminer expérimentalement le coefficient de dispersion pour le cas d'un mélange de poudres le long d'un plan incliné [90]. En régime permanent, l'équation I.83. s'écrit :

$$D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = V \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{Equation I.84.}$$

D'après divers résultats expérimentaux, le coefficient de dispersion est supposé varier linéairement avec le gradient de vitesse de l'écoulement des particules :

$$D = D^* \left(1 + L \frac{\partial V}{\partial y} \right) \quad \text{Equation I.85.}$$

Dans cette expression, D^* est le coefficient de dispersion « intrinsèque » dû aux oscillations aléatoires du mouvement des particules individuelles durant l'écoulement. L est un paramètre qui prend en compte la contribution de la diffusion causée par les collisions interparticulaires. Les valeurs de ces deux termes dépendent de la nature de l'écoulement et des caractéristiques des particules. La validité de ce modèle a été vérifiée pour différentes longueurs de chute et différentes conditions initiales.

2.4. CINETIQUE DE MELANGE

2.3.1. COURBE CARACTERISTIQUE DES MELANGES

Généralement [91], on représente la courbe caractéristique d'un mélange par la variation de l'écart-type ou d'un indice de mélange (selon une échelle logarithmique) en fonction du temps de mélange (selon une échelle linéaire). Cette configuration permet de visualiser les principaux mécanismes de mélange dans le mélangeur au cours du temps. La figure I.41. représente la courbe schématique couramment obtenue : le mélange convectif est prépondérant pour les premiers temps de mélange (Etape initiale I) ; dans l'étape intermédiaire II, le mélange est à la fois convectif et du à des mouvements de cisaillement ; enfin, dans l'étape finale III, le mélange par diffusion apparaît et l'équilibre dynamique entre mélange et ségrégation intervient. Le degré de mélange final atteint est largement influencé par les conditions opératoires et les propriétés des poudres. Idéalement, l'écart-type d'équilibre est égal à l'écart-type du mélange parfaitement aléatoire σ_R .

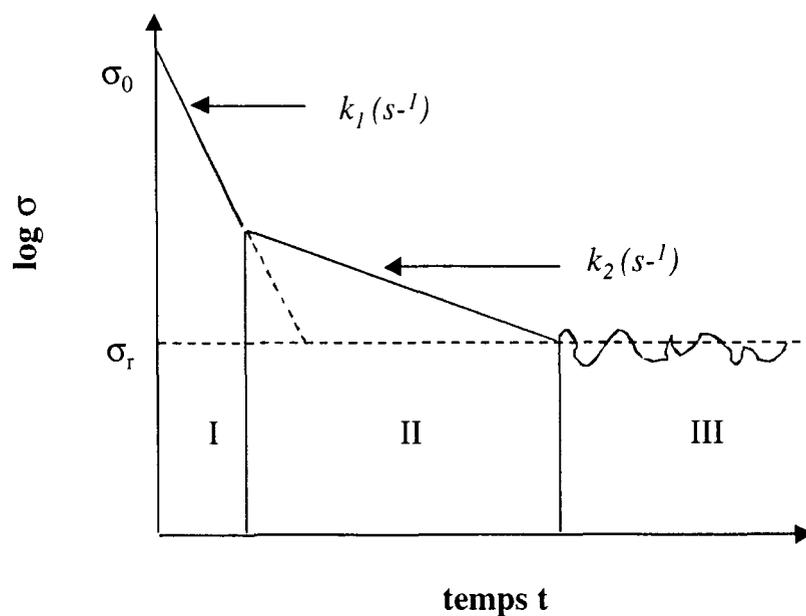


Figure I.41. : Courbe caractéristique d'un procédé de mélange (allure schématique) [91].

Pour tous les mélangeurs, le logarithme de l'écart-type décroît linéairement avec le temps lors de la période initiale de mélange. Ceci peut s'exprimer par l'équation de vitesse de premier ordre suivante :

$$\frac{d\sigma}{dt} = -k_1\sigma, \text{ avec } \sigma = \sigma_0 \text{ pour } t = 0 \quad \text{Equation I.86.}$$

La résolution de cette équation donne :

$$\sigma = \sigma_0 \exp(-k_1 t) \quad \text{Equation I.87.}$$

Ces expressions ne sont que des expressions phénoménologiques de la vitesse de mélange. Le coefficient k_1 , qui quantifie la pente de la droite obtenue à l'étape initiale, est appelé constante de vitesse du procédé. Cette constante de vitesse est fortement dépendante des conditions opératoires et des propriétés des poudres.

2.4.2. INFLUENCE DU PHENOMENE DE SEGREGATION

Rose [92] a modélisé la variation de l'indice de mélange M en fonction du temps en mettant en compétition deux potentiels, un potentiel de mélange $(1-M)$ et un potentiel de ségrégation ϕ :

$$\frac{dM}{dt} = A(1 - M) - B\phi$$

$$M = 1 - \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2} \quad \text{Equation I.88.}$$

Cette modélisation permet de mettre en évidence l'observation de temps optimal dans l'étude certains mélanges et le fait que le mélange parfaitement aléatoirement n'est jamais atteint. Au

mieux, on atteint un indice limite M_e qui implique une certaine efficacité η du mélangeur vis-à-vis des conditions opératoires et des propriétés des poudres (Figure I.44.).

Les conditions aux limites du modèle sont :

$$t = 0, M = 0 \text{ et } \phi = \pm 1$$

$$t = t_\infty, \text{ mélange aléatoire, } M = 1 \text{ et } \phi = 0$$

Equation I.89

$$t \rightarrow \infty, M \rightarrow M_e = \eta \left[1 - \left(\frac{B}{A} \right)^2 \right]$$

Les constantes A et B sont dépendantes des conditions opératoires et des poudres utilisées. Le potentiel de démixage ϕ peut être positif ou négatif selon la distribution spatiale des constituants. Par exemple, si les constituants sont de densités différentes, le potentiel est négatif si le composant le plus dense est placé en haut du mélangeur, réciproquement, le potentiel est positif si le composant le plus dense est initialement chargé en fond de cuve. Rose a relié le potentiel de mélange et de démixage par la relation :

$$\phi^2 = (1 - M)$$

Equation I.90.

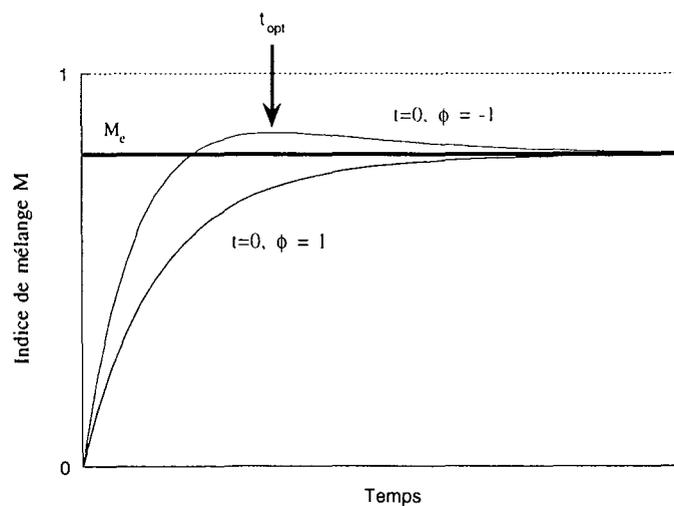


Figure I.44. : Schéma du modèle cinétique de Rose [92].

Les solutions à l'équation de Rose sont donc :

$$\begin{aligned}
 & \bullet \text{ si } \forall t, \phi > 0 \Rightarrow M = \eta \left\{ 1 - \left[\frac{B}{A} + \left(1 - \frac{B}{A} \right) \exp\left(-\frac{At}{2}\right) \right]^2 \right\} \\
 & \bullet \text{ si } \forall t, \phi < 0 \Rightarrow M = \eta \left\{ 1 - \left[\frac{B}{A} - \left(1 + \frac{B}{A} \right) \exp\left(-\frac{At}{2}\right) \right]^2 \right\}
 \end{aligned}$$

Equation I.91.

3. MODELISATION STOCHASTIQUE

D'autres approches ont été développées pour modéliser le mélange de poudres. Parmi elles, des procédés stochastiques ont été étudiés dans quelques cas particuliers. Ces modèles décrivent les systèmes qui varient aléatoirement au cours du temps. Ils reposent sur l'affirmation que, pour le procédé étudié, les changements futurs du système ne dépendent que de l'instant présent et non du passé du système.

Le modèle des Chaînes de Markov en est un exemple. La propriété de Markov peut être définie par la relation suivante :

$$P(X_{n+1} = x_{n+1} / X_0 = x_0, \dots, X_n = x_n) = P(X_{n+1} = x_{n+1} / X_n = x_n) \quad \text{Equation I.92.}$$

X_i = état du système au temps i .

Le volume du mélangeur est divisé en n cellules (Figure I.43.) qui définissent les différents états des particules. La probabilité de transition p_{ij} pour que les particules passent d'un état i à un état j après une étape correspondant à un intervalle de temps, est donnée par :

$$p_{ij} = \text{prob}(X_i = x_i / X_j = x_j) \quad \text{Equation I.93.}$$

Une étape peut être définie par exemple, pour un mélangeur à tambour, comme un nombre fixé de rotations du tambour.

L'ensemble des probabilités de transition est résumé dans une matrice de transition, P :

$$P = \begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & \dots & p_{1z} \\ p_{21} & p_{22} & \dots & p_{2z} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ p_{z1} & p_{z2} & \dots & p_{zz} \end{bmatrix}$$

Equation I.94.

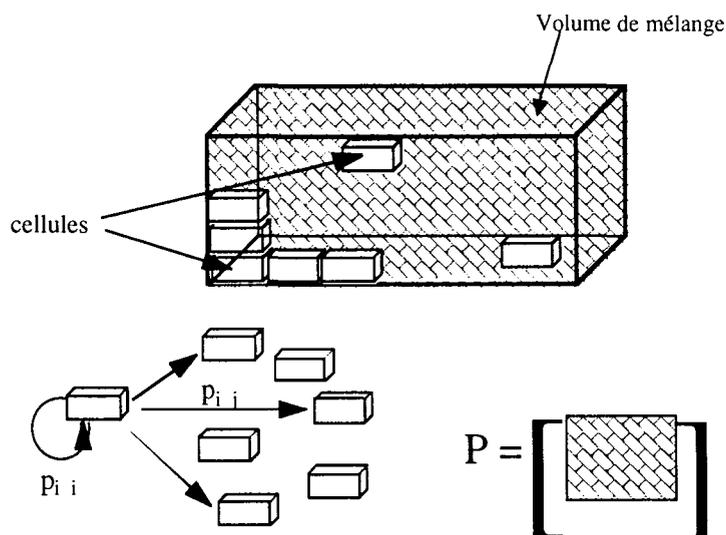


Figure I.43. : Représentation des probabilités de transition.

Pour chaque ligne de la matrice, on a la relation :

$$\sum_{k=1}^{k=z} p_{ik} = 1$$

Equation I.94.

Ces matrices de transition P peuvent être obtenues expérimentalement. En effet, chaque probabilité p_{ij} peut être définie comme la concentration ou la fraction massique du constituant

clé dans la cellule j après une étape, ce composé étant initialement contenu dans la cellule i. Ensuite, une description complète du mélange est donnée à tout instant grâce à la relation suivante :

$$X(n) = X(0)P^n \quad \text{Equation I.95.}$$

P = matrice de transition.

X(0) = état initial du mélange (matrice ligne).

X(n) = état du mélange après n étapes (matrice ligne).

Ce type de modèle a été utilisé spécialement dans le cas des mélangeurs statiques pour des systèmes binaires ([93],[94],[23], [95]) ou des systèmes multicomposants [96]. Wang et al. [93] ont ainsi étudié le mélange axial de trois systèmes binaires de particules de densités et/ou de tailles différentes dans un mélangeur statique constitué par un dispositif d'alimentation monté sur un mélangeur constitué de 12 éléments hélicoïdaux relié à un collecteur (Figure I.44.).

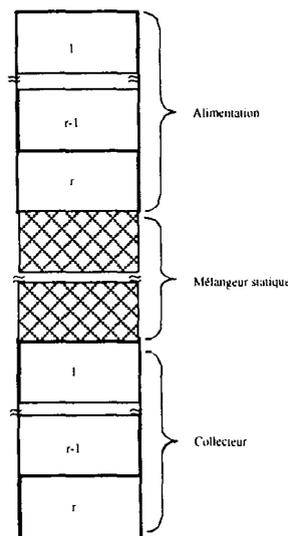


Figure I.44. : Dispositif expérimental (utilisé par Wang et al.[93])

Le dispositif d'alimentation et le collecteur sont identiques pour pouvoir être facilement intervertis. Chaque élément est divisé en 12 cellules identiques représentant les différents états du mélange. Chaque passage à travers le mélangeur statique constitue une étape du procédé. Les matrices de transitions sont établies expérimentalement pour trois systèmes en calculant la fraction des particules traceur initialement dans la cellule i , puis distribuées dans les 12 cellules du collecteur après un passage à travers le mélangeur statique. Douze expériences sont donc réalisées pour chaque système. Enfin, pour déterminer l'évolution de l'état de mélange en fonction du nombre de passage à travers le mélangeur statique, des expériences ont été menées pour les trois systèmes avec les particules de traceur dans la cellule 6. Les résultats ont montrés que le modèle pouvait prédire l'évolution des profils de concentrations et du degré de mélange en fonction du nombre de passage, de plus ce modèle peut prédire les états d'équilibre pour chaque système étudié (Figure I.45.). L'intérêt de ce modèle est donc de prédire l'évolution de la qualité de mélange avec un nombre d'expériences restreint.

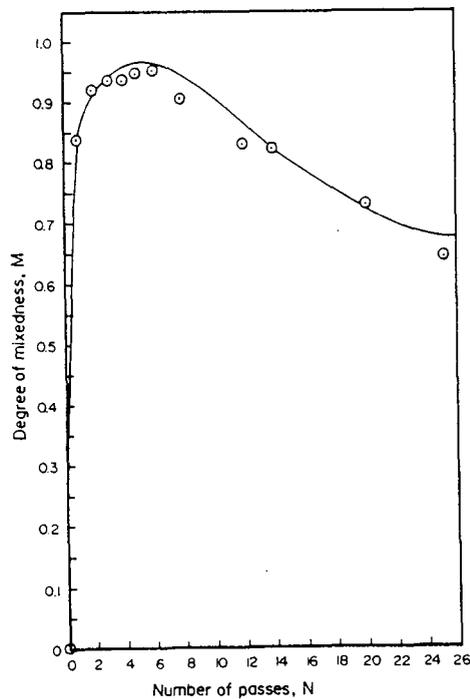


Figure I.45.: Indice de mélange en fonction du nombre de passes pour des particules de tailles différentes (Cas I, traceur dans le segment 6). (-) Modèle ; (⊙) Expérience.

CHAPITRE II :

DEFINITION DU SYSTEME EXPERIMENTAL

II.A. CHOIX DU SYSTEME PARTICULAIRE

Afin de réaliser un mélange binaire à haute dilution « modèle », susceptible de représenter un mélange pharmaceutique, nous avons décidé de choisir un excipient couramment utilisé en industrie pharmaceutique. De plus, le laboratoire n'étant pas équipé pour travailler avec des substances actives, nous avons du choisir un simulant possédant des caractéristiques physico-chimiques assimilables à un principe actif pharmaceutique. Enfin, étant donné que les mélanges réalisés sont faiblement dosés (teneur massique de l'ordre de 0,01), le « principe actif » doit pouvoir être analysé par une méthode permettant une précision fine autour de ces teneurs. Pour répondre à ces différents critères, l'excipient choisi est le α - lactose monohydraté et le saccharinate de sodium est le « principe actif ».

1. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le lactose est le principal constituant glucidique du lait et du lactosérum. Le lactose industriel est extrait du lactosérum concentré ou du perméat de lactosérum. On distingue, en fonction de leur pureté, les lactoses bruts, alimentaires et codex. Ce produit est utilisé dans l'industrie alimentaire pour ses propriétés énergétiques et fonctionnelles [97]. Il est aussi largement utilisé comme excipient ou diluant dans la fabrication des comprimés et des gélules pharmaceutiques. Le lactose atomisé a été le premier à être développé, il y a une trentaine d'année, pour la mise au point des formes solides en pharmacie. De nos jours, beaucoup d'autres formes de lactose sont commercialisées comme le lactose α anhydre, le lactose α -monohydraté, le lactose β anhydre. Le type de lactose choisi est fonction de son utilisation. Ainsi, dans le but d'une compression directe, le lactose α - monohydraté atomisé sera préféré au lactose cristallin broyé. Les différentes formes de lactose commercialisées ont des propriétés physiques (taille, écoulement, ...) très variées, ce qui permet une sélection précise du lactose en fonction de son application [98]. Dans notre cas, nous avons choisi trois types

de α - lactose monohydraté : deux lactoses broyés fins (GranuLac[®] 70 et GranuLac[®] 140) et un lactose atomisé (Lactose Fast Flo[®]).

Le saccharinate de sodium est un édulcorant intense utilisé dans l'industrie alimentaire (boissons,...) et l'industrie pharmaceutique. Il est utilisé pour sa grande solubilité dans l'eau et son fort pouvoir sucrant (300 fois supérieur à celui du saccharose) [99].

Ici, les caractéristiques des poudres influençant leur comportement vis à vis du mélange sont présentées : taille , forme et densités. Leurs caractéristiques d'écoulement seront explicitées plus en détail dans la section II.1.2.

1.1. STRUCTURE

La structure des deux composés est représentée sous leur forme développée dans la figure II.1.

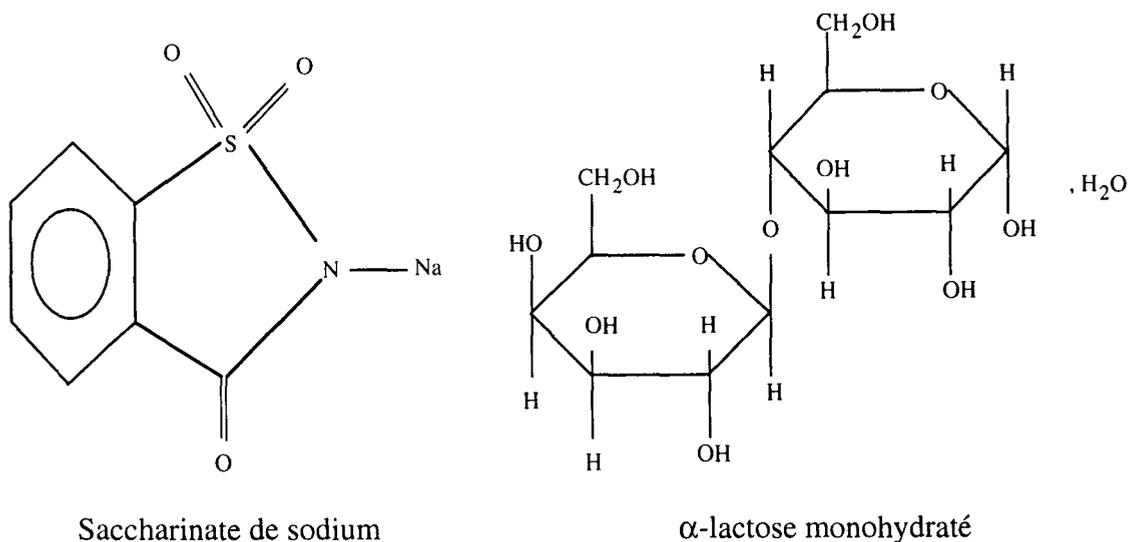


Figure II.1. : Formules développées des deux constituants.

1.2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Les propriétés physico-chimiques des différents produits (Tableau II.1.) sont issues des certificats d'analyses fournis par les laboratoires fournisseurs (Meggle [100] pour les lactoses broyés, Foremost [101] pour le lactose atomisé et JMC [102] pour le saccharinate de sodium).

Tableau II.1. : Propriétés physico-chimiques des produits étudiés.

	Lactose (α-lactose monohydraté)	Saccharinate de sodium
Formule brute	$C_{12}H_{22}O_{11}, H_2O$	$C_7H_4NNaO_3S$
Masse molaire	360,3 g/mol	205,2 g/mol
Aspect	poudre cristalline blanche	poudre cristalline blanche
Teneur		99,94%
Impuretés	Eau : 4,5 à 5,5%. Métaux lourds < 5 ppm Benzène < 100 ppm Chloroforme < 50 ppm 1,4 Dioxane < 100 ppm Chlorure de méthylène < 500 ppm Trichloroéthylène < 100 ppm	Arsenic < 2 ppm Métaux lourds(Pb) < 10 ppm Eau : 12,78 % Selenium < 0,003% o-Toluène sulphonamide : 5 ppm Acide benzoïque sulphamoyle < 1%
Point de fusion	201 – 202 °C	229 °C
Solubilité	- solubilité lente dans l'eau - pratiquement insoluble dans l'alcool - dans DMSO : 59 (g/100g) à 20°C	- soluble dans l'eau (660 g/l à 25°C) - assez soluble dans l'alcool - insoluble dans l'éther
Stabilité et stockage	- moisissures possibles sous des conditions d'humidité élevées (humidité relative >80%). - apparition d'une couleur brúnatre sous l'effet de la chaleur. - stockage dans un récipient fermé dans un endroit frais et sec.	- stable dans des conditions normales de travail. - décomposition possible à haute température (125°C) et pour un faible pH (pH=2). - stockage dans un récipient fermé dans un endroit frais et sec.

1.3. DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES

La distribution granulométrique des poudres a été obtenue par diffraction LASER à l'aide d'un Mastersizer® en voie sèche. Les résultats des différentes analyses sont donnés en Annexe II. Le saccharinate de sodium ayant une distribution très étalée (Figure II.2.), un tamisage à 200 µm a permis de réduire cet étalement. L'ensemble des distributions des différents produits est rassemblé dans la figure II.3. Les diamètres caractéristiques de ces distributions ainsi que leur coefficient de resserrement sont repris dans le tableau II.2.

Le coefficient de resserrement est donnée par la relation :

$$C_{\text{ress}} = \frac{d_{90} - d_{10}}{2 \times d_{50}} \quad \text{Equation II.1.}$$

Plus ce coefficient est proche de 0,5, plus la distribution granulométrique est dite resserrée autour de son diamètre moyen.

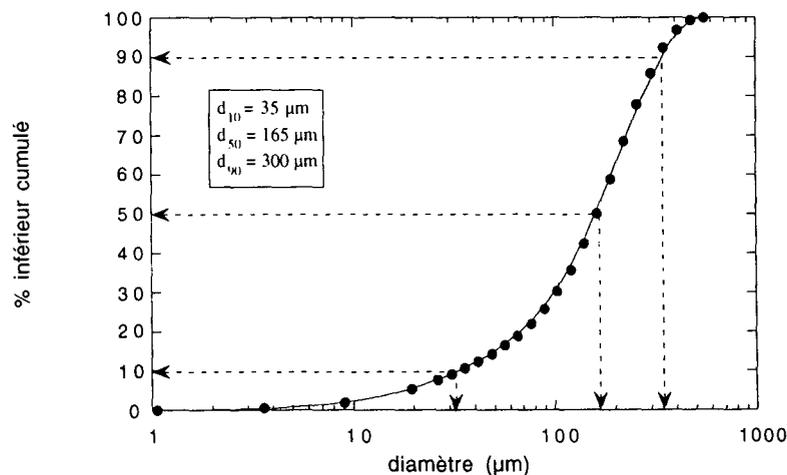


Figure II.2. : distribution granulométrique du saccharinate de sodium « brut ».

Tableau II.2. : Diamètres caractéristiques et coefficient de resserrement des distributions des produits (Résultats des distributions LASER).

	Saccharinate (tamisé à 200 μm)	Granulac 70	Granulac 140	LFF
d₁₀ (μm)	20	30	20	60
d₅₀ (μm)	100	115	70	115
d₉₀ (μm)	225	220	140	200
C_{ress}	1,02	0,85	0,86	0,61

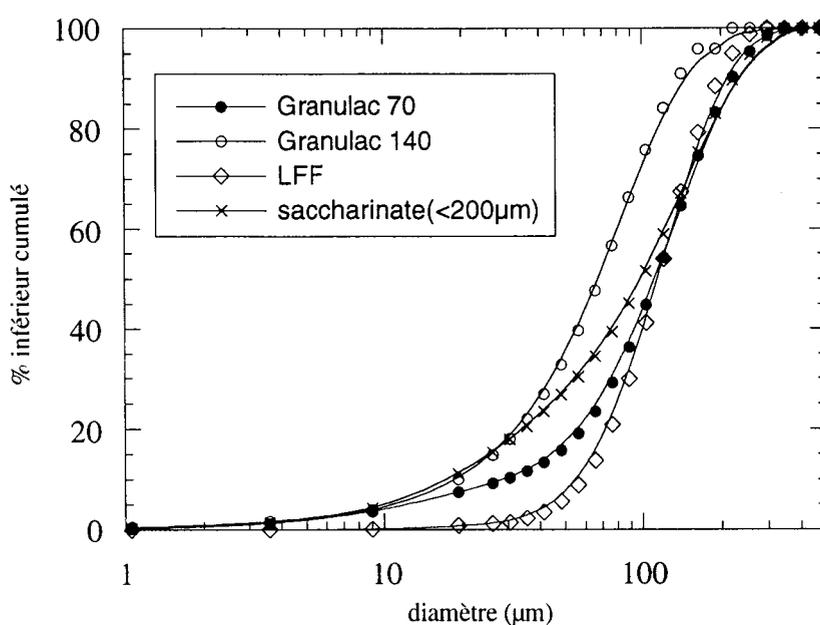
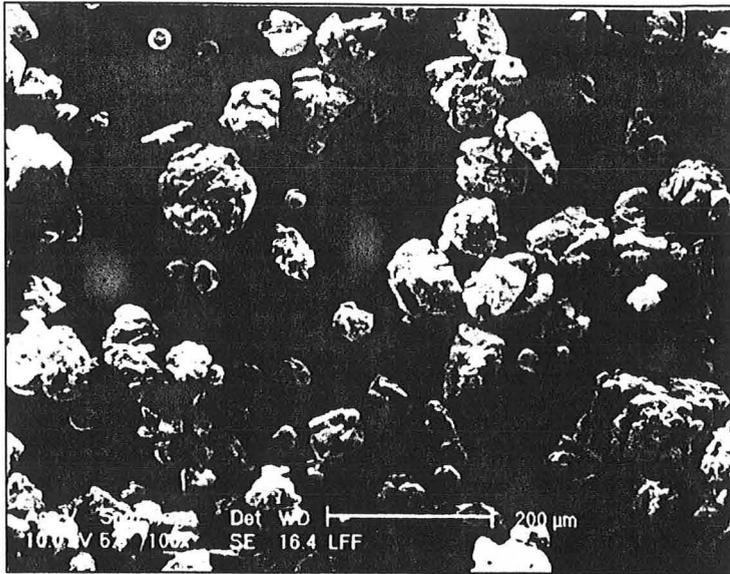


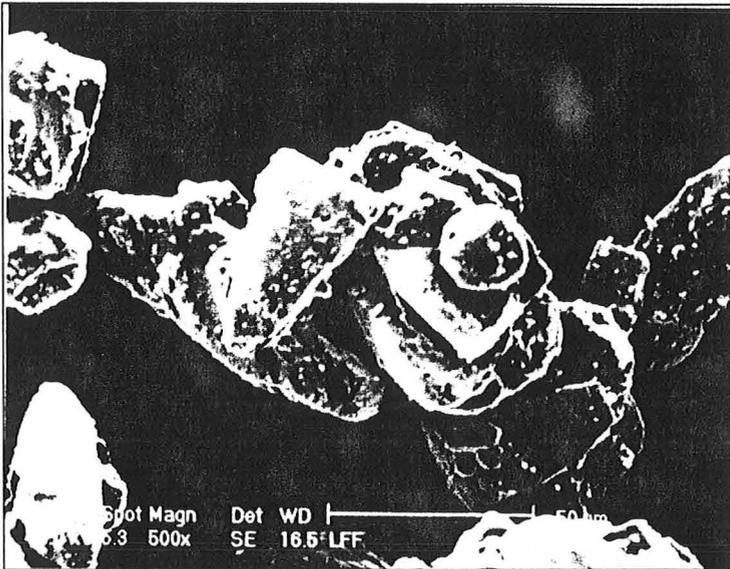
Figure II.3. : Distributions granulométriques des poudres utilisées.

Le lactose atomisé LFF[®], le GranuLac[®] 70 et le saccharinate de sodium ont des distributions assez proches, du moins situées dans le même domaine. Cependant, la distribution du lactose LFF est plus recentrée sur son diamètre moyen. Le GranuLac[®] 140 a une distribution située vers les diamètres les plus faibles.

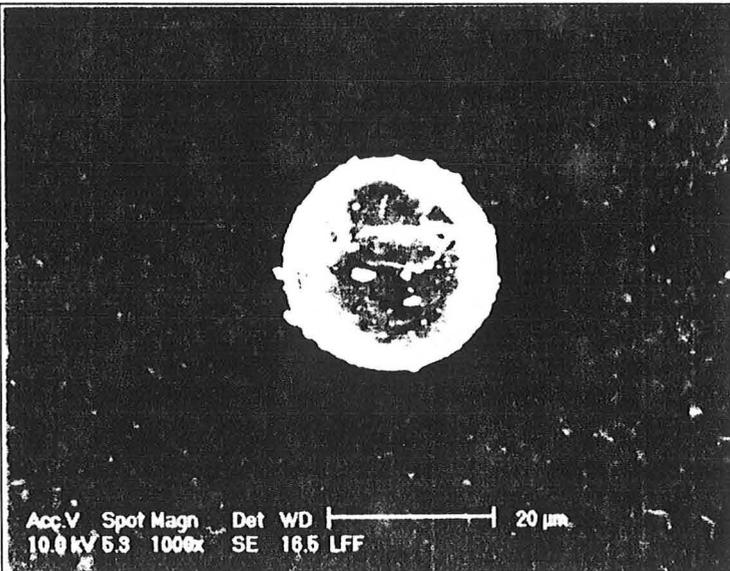
1.4. MORPHOLOGIE



(a) Grossissement x100

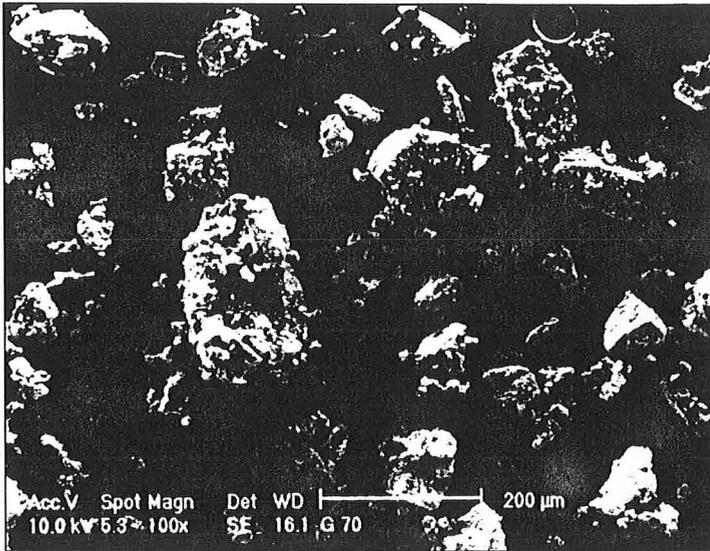


(b) Grossissement x500

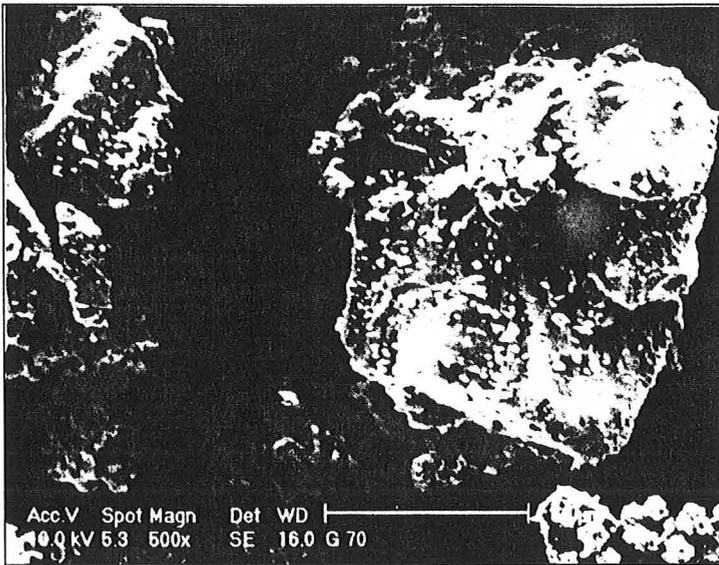


(c) Grossissement x1000

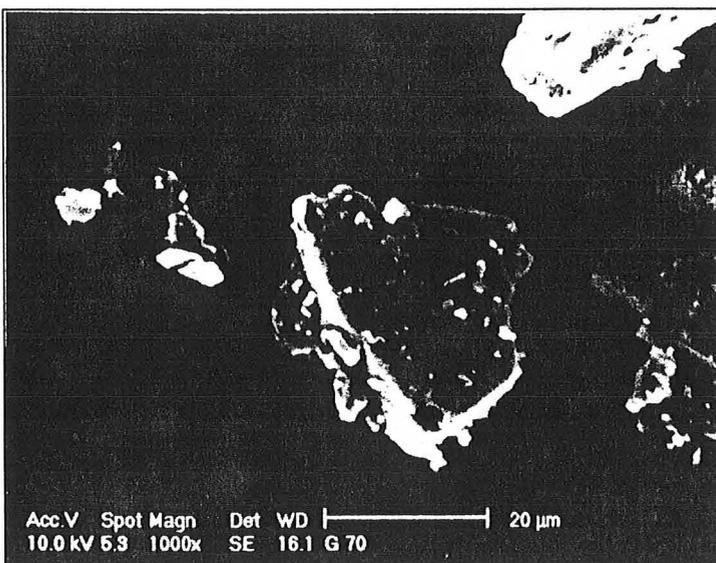
Figure II.4. : Morphologie des particules de lactoseLFF (MEB).



(a) Grossissement x100

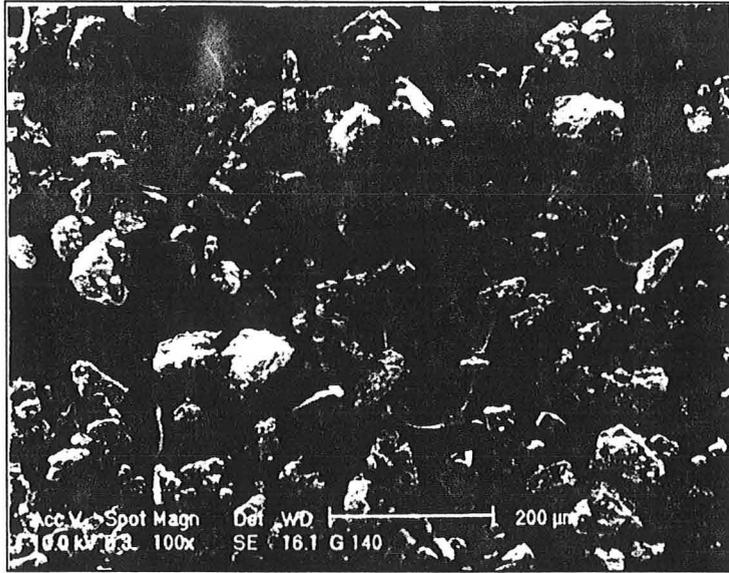


(b) Grossissement x500

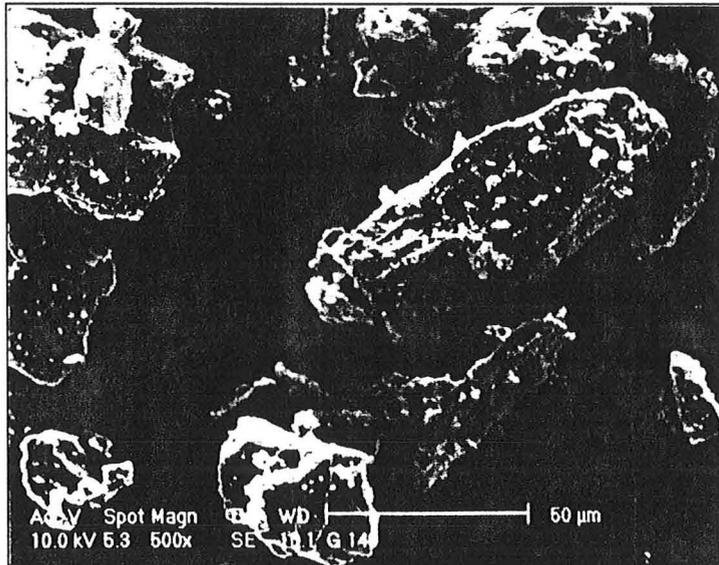


(c) Grossissement x1000

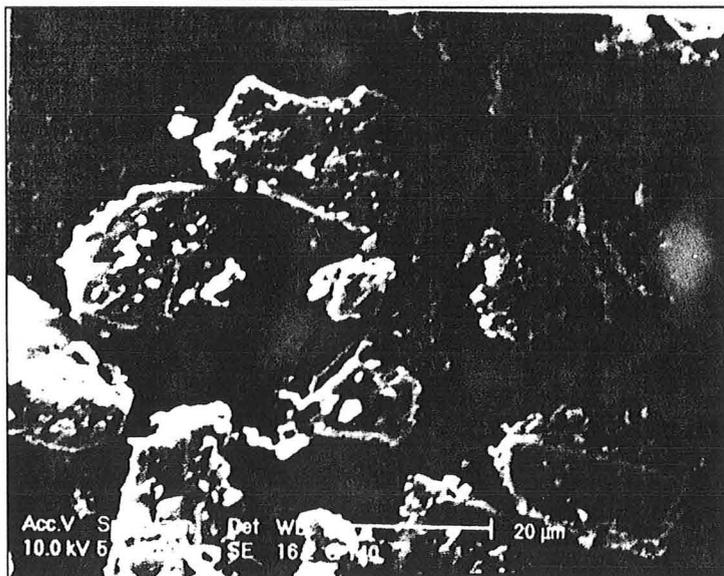
Figure II.5. : Morphologie des particules de lactose Granulac 70 (MEB).



(a) Grossissement x100

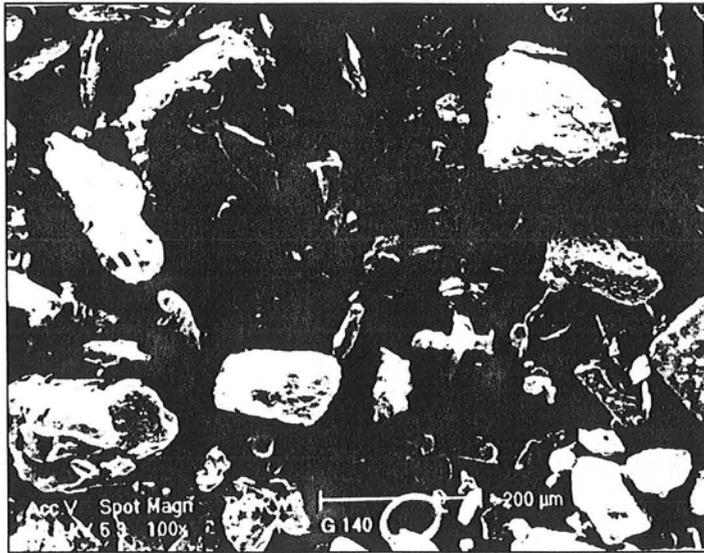


(b) Grossissement x500

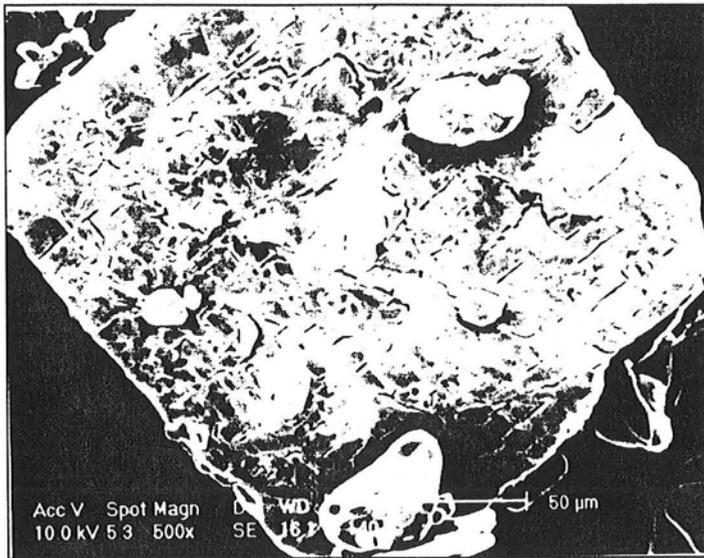


(c) Grossissement x1000

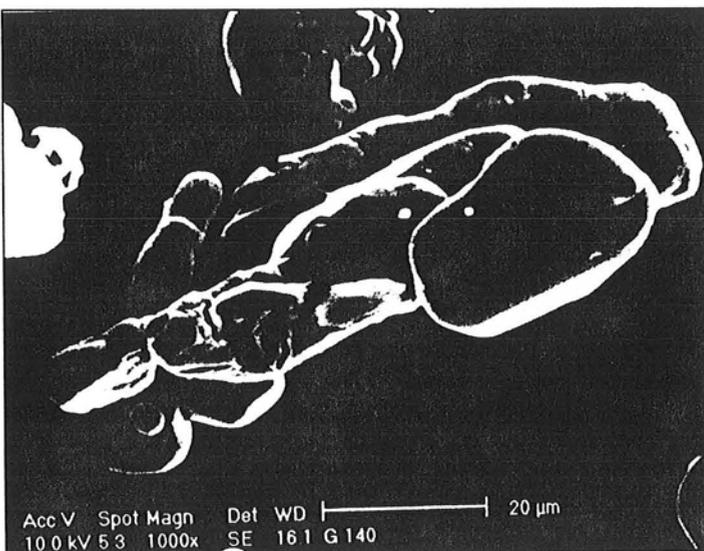
Figure II.6. : Morphologie des particules de lactose Granulac 140 (MEB).



(a) Grossissement x100



(b) Grossissement x500



(c) Grossissement x1000

Figure II.7. : Morphologie des particules de Saccharinate de sodium (MEB).

L'ensemble des poudres a été observée au Microscope Electronique à Balayage (Figure II.4. à II.7.) Sur ces clichés, on note qu'à l'exception du LFF, tous les constituants sont sous forme de grains parallélépipédiques plus ou moins réguliers. Par contre, le LFF se présente sous forme d'amas plus ou moins sphériques constitués par agglomération de grains parallélépipédiques. A échelle plus fine, des sphères régulières sont observées pour le LFF démontrant le procédé d'obtention de ce lactose par atomisation.

1.5. DENSITES ET SURFACE SPECIFIQUE

Les surfaces spécifiques sont établies au B.E.T. Les densités vraies sont mesurées à l'aide du pycnomètre à hélium. Les densités aérées et tassées sont déterminées par un protocole précis établi sur le testeur Hosokawa. Les poudres ont des densités voisines même si on note des valeurs légèrement inférieures dans le cas du lactose Fast Flo (Tableau II.3.). La densité aérée est obtenue en laissant tomber une certaine masse de poudre au travers d'un tamis vibrant (ouverture de 710 μm , amplitude= 1mm) dans un récipient de volume calibré (100 cm^3). La taille du tamis est suffisamment grande pour ne pas induire de ségrégation de taille. La densité tassée ou compactée est obtenue en suivant le protocole précédent et après tassement de la poudre par un système standardisé (180 coups).

Tableau II.3. : Densités et surface spécifiques des produits utilisés.

	Saccharinate de sodium	GranuLac 140 [®]	GranuLac 70 [®]	LFF [®]
Densité aérée	0,74	0,63	0,67	0,58
Densité tassée	0,99	0,90	0,93	0,66
Densité vraie	1,70	1,54	1,54	1,54
Surface spécifique (m ² /g)	0,25	0,5	0,3	

2. PROPRIETES D'ÉCOULEMENT

2.1. INDICES DE COULABILITE ET DE FLUIDISABILITE

A l'aide du testeur Hosokawa, plusieurs grandeurs d'écoulement sont déterminées et permettent de calculer un indice de coulabilité indiquant l'aptitude d'une poudre à l'écoulement sans voûtage ni mottage et un indice de fluidisabilité, indiquant la tendance d'une poudre à s'écouler comme un liquide sous l'effet d'une fluidisation naturelle dans un écoulement.

Les différents paramètres sont déterminés selon un protocole prédéfini :

- l'angle de repos ou d'éboulement est l'angle ($^{\circ}$) que forme la génératrice d'un tas conique de produit tombant lentement et régulièrement de faible hauteur. Plus l'angle est faible, plus la coulabilité est bonne. Pour homogénéiser nos mesures, nous avons fait passer 100 cm³ de poudre à travers un tamis de diamètre 710 μm et vibrant pendant 180 s avec une amplitude de 1 mm, conditions qui seront conservées pour la mesure de l'angle de chute.
- l'angle de chute est l'angle issu de l'angle de repos après avoir déformé le tas conique par la chute à trois reprises d'un poids. Plus l'angle est faible, plus la fluidité du matériau est bonne.
- l'angle de différence est la différence entre l'angle de repos et l'angle de chute. Plus cette différence est grande, plus la coulabilité est bonne.
- l'angle de spatule : une spatule est posée sur un plan horizontal sur lequel on forme un talus de 100 cm³ de poudre. La spatule enfouie sous la poudre est alors relevée. On mesure l'angle formé entre la surface de la poudre et l'horizontale avant (α_1) et après (α_2) la chute d'un poids. L'angle de spatule est égal à la moyenne arithmétique de ces deux angles.
- la densité apparente est la moyenne arithmétique des deux densités calculées (densité aérée et densité tassée).

- le facteur de compressibilité est calculé à partir des valeurs des densités aérée et tassée :

$$C = \frac{d_{\text{tassée}} - d_{\text{aérée}}}{d_{\text{aérée}}} \quad \text{Equation II.2.}$$

Ce facteur permet de qualifier l'écoulement de la poudre. S'il est supérieur à 20 %, la poudre peut avoir des difficultés à s'écouler. Au-delà de 40 %, la poudre est difficile à mettre en écoulement. Dans notre cas, ce facteur est inférieur à 20 % seulement dans le cas du LFF, ce qui laisse supposer que la forme plus ou moins sphériques de cette poudre favorise son écoulement par rapport à la forme plus fragmentaire.

- la dispersibilité mesure l'aptitude d'une poudre par rapport à sa fluidibilité. Sa mesure consiste à quantifier la fraction de 10 g de poudre se trouvant dans une région donnée lors de la chute de cette masse à travers un cylindre de hauteur standardisée.
- la cohésion évalue la tendance à l'agglomération de certaines poudres due à l'existence de forces d'attraction entre les particules. Elle est évaluée par le résidu de poudre se trouvant sur un tamis dans des conditions standardisées (2 g versés de poudre, temps de vibration de 70 s, amplitude d'1mm). Plus faible est la cohésion, plus grande est l'aptitude à l'écoulement de la poudre.

Les résultats (tableau II.4.) sont les moyennes arithmétiques de trois essais réalisés pour la mesure de chaque paramètre. On note des différences dans les grandeurs d'écoulement entre le lactose LFF et les autres lactoses. Il possède le facteur de compressibilité le plus faible, les angles de repos, de chute et de spatule également les plus faibles donc des indices de coulabilité et de fluidisabilité les plus élevés. Celui-ci semble plus à écoulement libre que les autres. Par contre, les résultats obtenus pour la cohésion semblent en désaccord avec ces commentaires. En effet, d'après les valeurs de cohésion, le produit le plus à écoulement libre

serait le lactose Granulac 140, c'est à dire le produit le plus fin. Cette valeur est donc à prendre avec beaucoup de précautions. La détermination des fonctions d'écoulement permettra de connaître plus précisément la cohésion des poudres.

Tableau II.4. : Caractéristiques d'écoulement des poudres déterminées au testeur Hosokawa.

	Saccharinate	Granulac 140	Granulac 70	LFF
Angle de repos (°)	47,9	42,5	43,4	36,5
Angle de chute (°)	40	22	22,1	16,1
Densité aérée	0,736	0,633	0,665	0,576
Densité tassée	0,989	0,901	0,928	0,662
Compressibilité	25,5%	29,7%	28,3%	12,9%
Cohésion	47%	11,7%	30,3%	22%
Angle de spatule (°)	75	69,8	71,6	45,7
Dispersibilité	23,5	10,2%	12%	28,7%
Indice de Coulabilité	43,5 <i>Peu satisfaisant</i>	52 <i>Peu satisfaisant</i>	50 <i>Peu satisfaisant</i>	68 <i>Normal</i>
Indice de Fluidisabilité	56,5 <i>Tendance à être pulvérulent</i>	70 <i>Assez élevé</i>	72 <i>Assez élevé</i>	85 <i>Très élevé</i>

2.2. FONCTIONS D'ÉCOULEMENT

Nous avons utilisé une cellule annulaire de cisaillement qui permet d'évaluer les fonctions d'écoulement des poudres et de connaître leur cohésion en vue, par exemple, de leur décharge d'un silo. Ces fonctions d'écoulement sont utilisées pour le dimensionnement de ces dispositifs de stockage.

Les fonctions d'écoulement sont obtenues à l'aide d'une cellule annulaire de cisaillement de 130 mm de diamètre à une vitesse de cisaillement égale à 0,15 mm/s. Pour chaque poudre, on

trace la contrainte tangentielle τ en fonction de la contrainte normale appliquée σ sous différentes charges de consolidation. Les charges de consolidation choisies sont 6 kg, 12 kg, 18 kg et 24 kg. A partir de ces courbes $\tau = f(\sigma)$ (Figure II.8. à II.11.), on peut déterminer la cohésion de la poudre sous une charge donnée. Cette valeur est l'ordonnée à l'origine de chaque courbe (Tableau II.5.). De même, on peut calculer la fonction d'écoulement F_c des poudres qui permet de les caractériser comme poudres cohésives ou poudres à libre-écoulement (Figure II.12.).

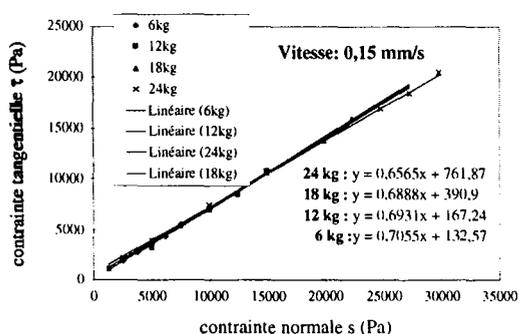


Figure II.8. : Lactose Fast Flo.

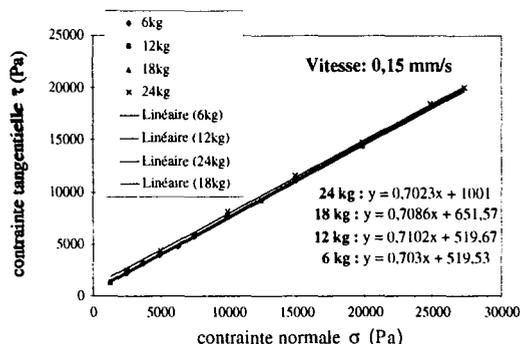


Figure II.9. : Lactose GranuLac 70.

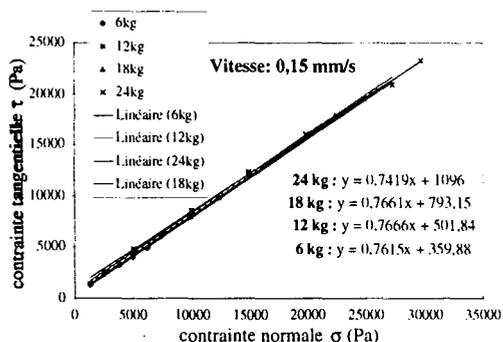


Figure II.10. : Lactose GranuLac 140.

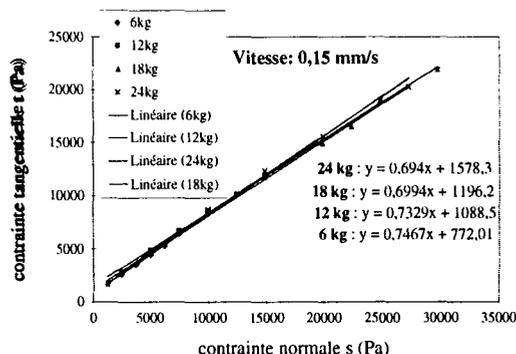


Figure II.11. : Saccharinate de sodium.

Ces résultats confirment que le lactose Fast Flo s'écoule mieux que les autres poudres. Le saccharinate apparaît comme le constituant au comportement le plus cohésif des quatre. De même à faible contrainte, le Granulac 140 semble avoir un comportement cohésif.

Tableau II.5. : Cohésion et fonctions d'écoulement des poudres étudiés.

	Saccharinate de sodium	GranuLac 140®	GranuLac 70®	LFF®
Fonction d'écoulement F_c (kPa)	3,25	2,81	2,50	1,94
Cohésion sous une charge de 6 kg (Pa)	772	360	520	133
Cohésion sous une charge de 12 kg (Pa)	1088	502	520	167
Cohésion sous une charge de 18 kg (Pa)	1196	793	652	391
Cohésion sous une charge de 24 kg (Pa)	1578	1096	1001	762

En résumé, nous disposons de trois lactoses et un « principe actif » de densités proches dont les principales caractéristiques pouvant influencer leur mélange sont rassemblées dans le tableau II.6.

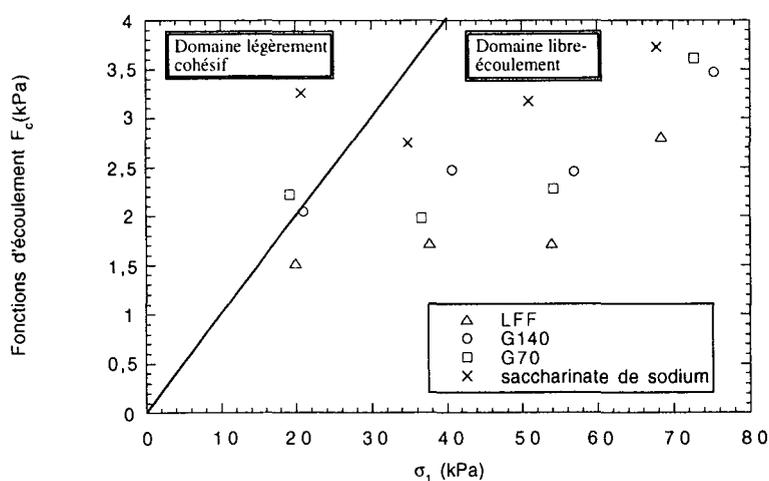


Figure II.12. : Fonctions d'écoulement des poudres.

Tableau II.6. : Caractéristiques principales des produits étudiés.

Poudre	Morphologie	Taille (d_{50} en μm)	Ecoulement-libre
Saccharinate		100	-
GranuLac 70		115	+
GranuLac 140		70	-
LFF		115	++

II.B. EQUIPEMENT DE MELANGE UTILISE

1. CARACTERISTIQUES DE L'EQUIPEMENT

L'équipement de mélange utilisé lors de ce travail est un mélangeur Erweka® à tambour cylindrique monté sur des cerceaux et relié à un bloc moteur Erweka® AR402 d'entraînement. Dans ce type de mélangeur, s'il est placé horizontalement, les différentes études (Chapitre I.A.) ont montré que initialement, le mélange par cisaillement était le mécanisme prédominant, puis le mélange radial par diffusion domine avec le mouvement des particules de la surface vers le bas de l'empilement. Cependant, ces mécanismes ne parviennent pas à éliminer efficacement les problèmes de ségrégation par taille ou densité. Pour pallier à ce problème et améliorer le mélange, le mélangeur étudié est incliné de 45° par rapport à l'horizontale, ce qui induit un mélange axial (figure II.13.).

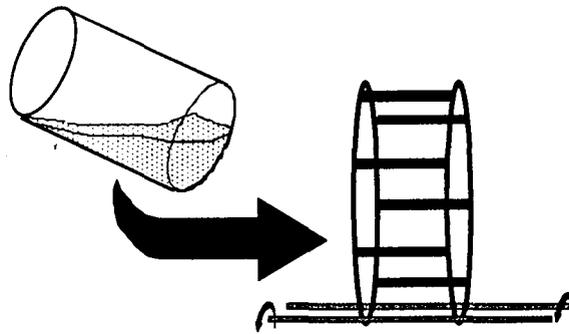


Figure II.13. : Schéma du mélangeur à cerceaux.

Le tambour a une capacité d'environ 5 litres (17,5 cm de diamètre et une hauteur de 23 cm). Initialement, ce tambour était en plexiglas et s'ouvrait dans la position verticale. Pour éviter des problèmes électrostatiques particules/paroi, le cylindre a été remplacé par un tambour identique en inox. De plus, pour permettre une manutention plus aisée lors du chargement et de la vidange, le tambour est en fait constitué de deux demi-cylindres identiques (Figure II.14.).

Le bloc moteur permet de programmer une vitesse d'entraînement du moteur comprise entre 20 tr/ min et 400 tr/ min. Une droite de calibration a permis de relier cette vitesse à la vitesse périphérique réelle du tambour (Figure II.15.). Celle-ci varie donc de 1,25 tr/min à 25 tr/min.



Figure II.14.: Schéma de l'ouverture du tambour (a) initialement et (b) après modification.

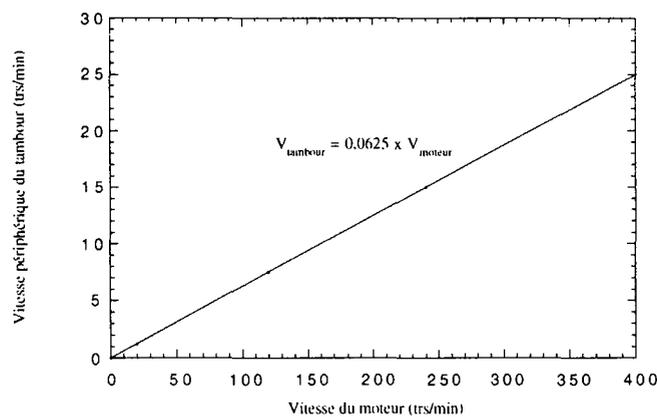


Figure II.15. : Relation entre la vitesse du moteur et la vitesse périphérique du tambour.

2. CONDITIONS OPERATOIRES

Les variables spécifiques à l'appareillage susceptibles d'influencer le procédé de mélange sont :

- La vitesse de rotation du tambour :

Des études précédentes [14] ont démontré que plusieurs régimes d'écoulement existent dans un mélangeur à tambour en fonction de sa vitesse de rotation (Figure II.16.). A faible vitesse de rotation, les particules se déplacent "solidairement" avec le tambour jusqu'à un angle limite lié à l'angle de repos de la poudre puis roule sur la surface, ce qui est désigné par le terme cascade. Ensuite, lorsqu'on augmente la vitesse la particule en surface peut être projetée puis retombe et roule en surface, ceci est désigné sous le terme de cataracte. Si les frottements à la paroi sont faibles, des phénomènes de glissement peuvent être observés. Enfin, si la vitesse est trop importante, on atteint le régime centrifuge, le mouvement est dominé par l'inertie des particules vis à vis du tambour. Dans ce dernier cas, le mélange ne se fait plus. Les conditions optimales de mélange se situent entre les états de cataracte et d'inertie.

Le classement de ces différents régime est dépendant de la géométrie de mélangeur à tambour et est souvent déterminé à l'aide du nombre de Froude :

$$Fr = \frac{R\omega^2}{g}$$

ω = vitesse angulaire de rotation (rad/s).

R = rayon du mélangeur (m).

Ainsi, Brone et al. [103] ont montré que, pour un mélangeur en V (76 mm de diamètre, 153 mm de long et un angle de 90°) utilisé dans l'étude du mélange de billes de 66 μ m, la prépondérance du phénomène d'inertie avait lieu pour un nombre de Froude compris entre 0,416 et 1,91. Pour leurs expériences ils ont choisi des vitesses telles que le nombre de Froude était compris entre 0,0058 et 0,057, donc loin de la limite entre le régime cataracte et d'inertie. Ces valeurs de Fr correspondent aux conditions communément rencontrées dans les applications industrielles pour lesquelles les mélangeurs à tambour sont utilisés avec un nombre de Froude inférieur à 2.

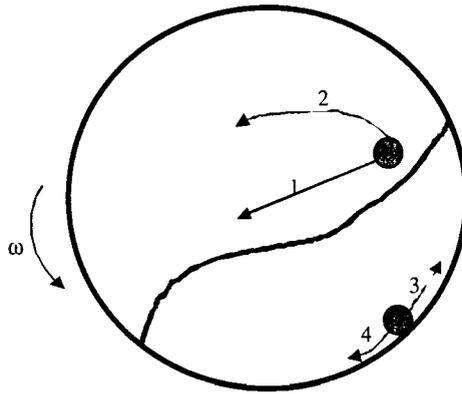


Figure II.16. : Différents régimes d'écoulement des particules dans un mélangeur à tambour : cascade ; (2) cataracte ; (3) glissement ; (4) centrifuge.

Dans notre cas, le nombre de Froude est toujours inférieur à 0,2 (Figure II.17.). Mais pour se rapprocher des conditions rencontrées en industrie, on utilisera une vitesse de rotation comprise entre 5 et 15 trs/min.

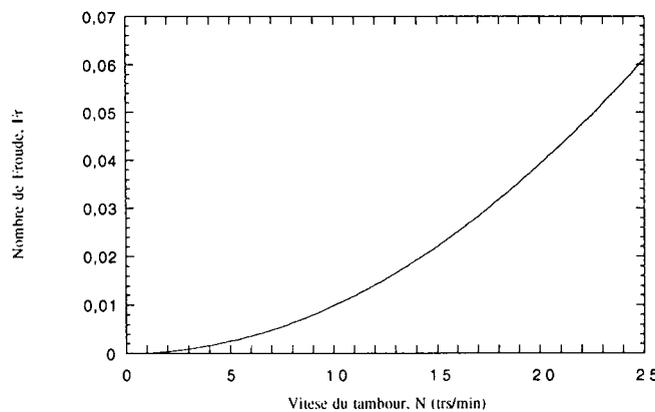


Figure II.17. : Calcul du nombre de Froude en fonction de la vitesse de rotation du mélangeur utilisé.

- Le taux de remplissage :

Dans les applications industrielles, les mélangeurs à tambour sont essentiellement utilisés avec un taux de remplissage compris entre 30 et 70% du volume total du mélangeur. Pour des

raisons pratiques (ouverture du cylindre), nous avons choisi un taux de remplissage égal à 40%.

- Le temps de mélange :

Le suivi de l'état du mélange en fonction du temps de mélange permet de déterminer la cinétique de mélange. Celle-ci peut mettre en évidence les différents mécanismes de mélange qui ont lieu pendant l'opération. De plus, cette cinétique permet de déterminer le temps de mélange optimal, à partir duquel celui-ci n'évolue plus ou au contraire à tendance à se démixer. Actuellement, peu de corrélations existent pour déterminer ce temps car il dépend fortement des caractéristiques des poudres à mélanger et de la géométrie du mélangeur utilisé (cf Chapitre I.C). L'étude cinétique est donc d'une grande importance. Dans notre cas, nous étudierons en détail la cinétique du mélange du saccharinate de sodium avec le lactose LFF, puis nous essaierons d'explicitier les différences rencontrées avec les deux autres lactoses.

- L'ordre d'introduction des produits :

Ce point est important surtout dans le cas de mélanges fortement dilués car il peut favoriser ou défavoriser le mélange. Pour mettre en évidence ceci, nous avons réalisé deux mélanges à 1% dans des conditions identiques, mais dans un cas le saccharinate est placé en fond de cuve sous le lactose (expérience 1) et dans l'expérience 2, le saccharinate est « saupoudré » en surface du lactose. Vingt échantillons sont prélevés aux mêmes emplacements à trois niveaux du mélangeur (Figure II.18.).

Les résultats sont représentés sur les figures II.19 (a) et (b). La seule différence entre les expériences 1 et 2 étant l'ordre d'introduction des constituants dans le mélangeur, on peut noter que ce paramètre opératoire a une influence primordiale sur l'obtention d'un mélange

homogène pour un temps de 30 minutes. En effet, pour l'expérience 1, on note de fortes disparités dans les pourcentages en saccharinate obtenus compris entre 0,2% et 1,4%, avec des pourcentages beaucoup plus élevés dans la partie inférieure du mélangeur. A l'inverse, l'expérience 2 montre des pourcentages calculés compris entre 0,6% et 1,3% avec une disparité moins nette entre les échantillons prélevés en haut et en bas du mélangeur.

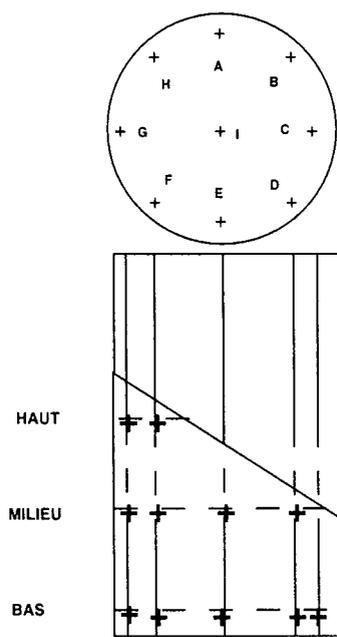
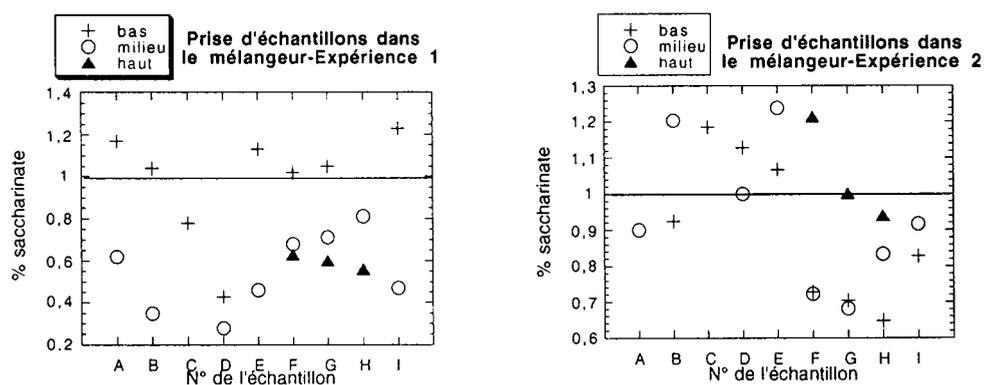


Figure II.18. : Localisation des prises d'échantillons dans le mélangeur.



(a) Expérience 1

(b) Expérience 2

Figure II.19. : Pourcentage en saccharinate obtenus dans les échantillons prélevés dans le mélangeur.

A l'aide de ces deux expériences, on note la difficulté des particules de saccharinate placées en fond de cuve à se mouvoir vers la surface. La vitesse utilisée et le faible pourcentage en saccharinate ne permet pas une homogénéisation efficace de l'ensemble de la poudre. A l'inverse, les particules de saccharinate de sodium placées en surface s'écoulent mieux vers le fond de la cuve. Ceci est à relier à la différence de densité, même faible entre les deux produits.

Comme pour la suite des essais, nous utiliserons le mélangeur par ouverture latérale, il a été choisi d'introduire le saccharinate entre deux couches de masses égales de lactose.

- La vidange du mélangeur :

Ce point fait intervenir la notion de stabilité des mélanges dans les étapes ultérieures à l'opération même de mélange. Cette partie sera développée dans la section II.C.

II.C. ETUDE DE LA STABILITE DES MELANGES APRES MELANGE

1. RECHERCHE D'UN CRITERE DE STABILITE DE MELANGE

L'étape de mélange, n'est qu'une des diverses opérations unitaires (granulation, séchage, conditionnement ...) impliquées dans une chaîne de fabrication (comme dans le cas des comprimés pharmaceutiques). Les divers transports ou manutentions qu'un mélange peut subir après sa formation, sont susceptibles de modifier profondément sa structure et, par conséquent, son état de mélange. La stabilité de l'état d'un mélange est donc une notion qu'il est capital d'intégrer.

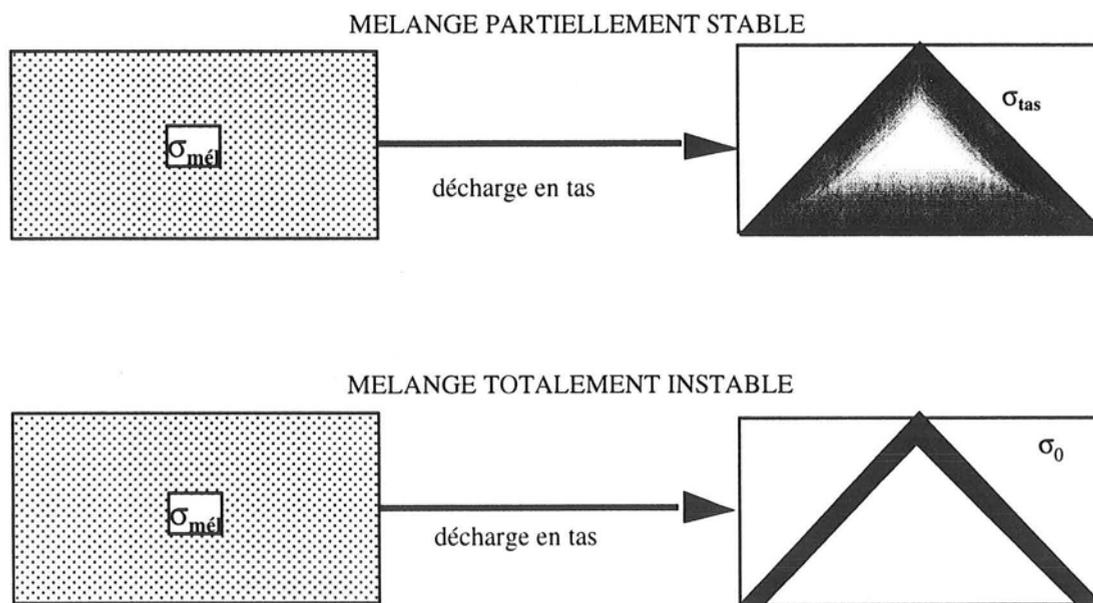


Figure II.20. : Définition de l'instabilité du mélange après la décharge en tas.

Pour illustrer cette notion de stabilité, considérons le cas du déchargement en tas d'un mélange en sortie de mélangeur. L'étude de l'état du mélange avant et après le déchargement en tas permet d'évaluer la stabilité du mélange réalisé. Dans le cas d'un mélange partiellement stable, avant la décharge, les échantillons effectués dans le mélangeur ont un écart-type égal à

$\sigma_{\text{mél}}$. Après la décharge en tas, l'échantillonnage dans le tas donne un écart-type égal à σ_{tas} . Dans le cas d'un mélange complètement instable (Figure II.20.), l'écart-type après l'étape de déchargement en tas est égal à celui d'un mélange complètement ségrégué ou au moins égal à l'écart-type avant mélange, c'est-à-dire σ_0 .

Ainsi, nous définissons le critère de stabilité :

$$I_s = \frac{CV_{\text{tas}} - CV_{\text{mél}}}{CV_{\text{mél}}} \quad \text{Equation II.3.}$$

Plusieurs cas peuvent se présenter :

- $I_s \gg 0$, le mélange est totalement instable : l'étape de décharge implique un fort démélange jusqu'à ségrégation totale.
- $I_s = 0$, le mélange est totalement stable : l'étape de décharge en tas n'influe pas l'état du mélange.
- si $I_s > 0$, alors $CV_{\text{mél}} < CV_{\text{tas}}$, l'état du mélange dans le mélangeur est plus homogène qu'après déchargement en tas.
- si $I_s < 0$, alors $CV_{\text{mél}} > CV_{\text{tas}}$, l'état du mélange dans le mélangeur est moins homogène qu'après déchargement en tas.

La manutention de déversement en tas peut être, elle-même, décomposée en plusieurs "étapes" ségrégantes telles que renversement du tambour, écoulement dans l'entonnoir, écoulement en tas ... L'intérêt de cet indice de stabilité est que celui-ci pourra être calculé aussi bien pour l'opération globale que pour chaque étapes successives. En effet, on peut

montrer que l'indice de stabilité apparent de l'opération globale est le produit des indices de chacune des étapes ségrégantes impliquées. Cette notion est illustrée par l'exemple suivant (figure II.21.).

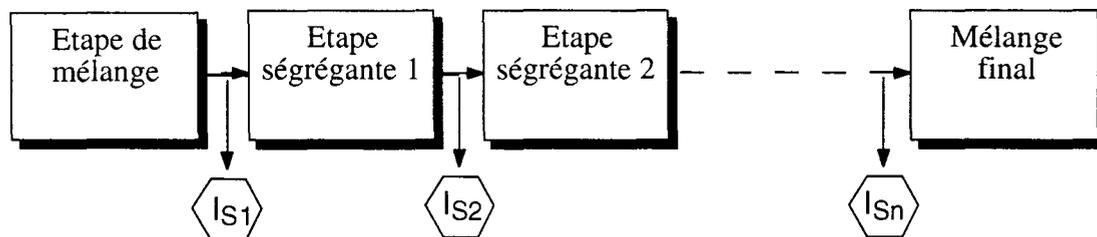


Figure II.21. : Exemple d'étapes ségrégantes successives.

Indice de stabilité entre l'étape de mélange et l'étape ségrégante 1, I_{S1} :

$$I_{S1} = \frac{CV_1 - CV_{mél}}{CV_{mél}} \quad \text{Equation II.4.}$$

Indice de stabilité entre l'étape ségrégante 1 et l'étape ségrégante 2, I_{S2} :

$$I_{S2} = \frac{CV_2 - CV_1}{CV_1} \quad \text{Equation II.5.}$$

Indice de stabilité entre l'étape ségrégante n-1 et l'étape ségrégante n (mélange final), I_{Sn} :

$$I_{Sn} = \frac{CV_n - CV_{n-1}}{CV_{n-1}} \quad \text{Equation II.6.}$$

Indice de stabilité global entre l'étape de mélange et le mélange final, I_S :

$$I_S = \frac{CV_n - CV_{mél}}{CV_{mél}} \quad \text{Equation II.7.}$$

Les indices sont reliés par la relation suivante :

$$I_S = \left[\prod_{i=1}^{n-1} (I_{S_i} + 1) \right] - 1 \quad \text{Equation II.8.}$$

2. DISPOSITIF EXPERIMENTAL

En sortie de mélangeur, on envisage de faire subir au mélange divers types de manutentions telles que, par exemple, un déchargement en tas, pour étudier la stabilité de ces états de mélanges. Pour ce faire, nous avons réalisé une boîte en plexiglass rectangulaire de hauteur 43 cm, de largeur 3 cm et de longueur 68 cm. La largeur étant très inférieure à la longueur, le versement en tas pourra être considéré comme réalisé en deux dimensions. Après mélange, la poudre est versée dans un entonnoir placé au-dessus d'une bande transporteuse de 2 m de long (cf. Chapitre III.B.), puis à la sortie de la bande transporteuse, la poudre s'écoule à travers un autre entonnoir situé au centre de la partie supérieure de la boîte de plexiglass (Figure II.22.).

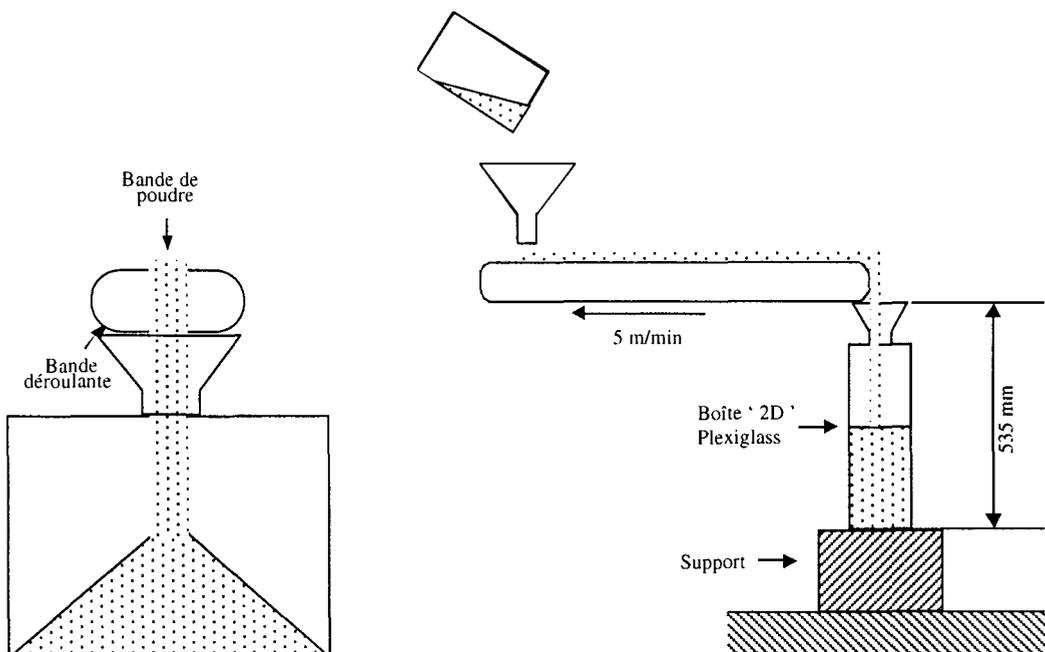


Figure II.22. : Dispositif de versement en tas.

CHAPITRE III :

DEVELOPPEMENT D'UNE METHODOLOGIE POUR

ESTIMER

LA QUALITE DE MELANGE

Puisque l'état de mélange est défini à partir de l'analyse statistique de l'hétérogénéité des échantillons, il est absolument capital de respecter des conditions de justesse statistique lors de l'échantillonnage et de l'analyse, c'est-à-dire aussi bien lors de l'opération « technologique » que lors de l'opération « méthodologique ». En effet, si la caractérisation de l'état de mélange est basée sur une étude de la variance mesurée expérimentalement σ_{mes}^2 , elle est en fait la somme de trois termes, $\sigma_{mes}^2 = \sigma_{mél}^2 + \sigma_{éch}^2 + \sigma_{ana}^2$.

$\sigma_{mél}^2$ = la variance réellement due à l'étape de mélange

$\sigma_{éch}^2$ = la variance (ou erreur) due au protocole d'échantillonnage

σ_{ana}^2 = la variance (ou erreur) due à la technique d'analyse

Il apparaît donc comme essentiel de développer des méthodologies permettant d'estimer et de réduire ces deux termes "masquants".

L'analyse des échantillons est une étape d'autant plus importante que pour les mélanges réalisés dans ce travail, la proportion du principe actif (saccharinate de sodium) ne dépasse pas 1% en masse, soit 1,5 mg pour un échantillon de 150 mg. Le choix du principe actif a été, de ce fait, principalement basé sur l'aptitude du produit à être dosé facilement par une méthode d'analyse rapide.

En ce qui concerne l'étape d'échantillonnage, il est apparu que les méthodes traditionnelles de prélèvement par sonde étaient inadaptées, tant du point de vue de la représentativité de l'échantillonnage que de sa justesse statistique. En effet, se posent principalement des problèmes de perturbation du milieu lors de la pénétration de la sonde, de prélèvements préférentiels de particules selon leurs tailles, de limitation du nombre de prélèvements, d'interactivité des échantillons. Dans un premier temps, des essais d'échantillonnage statique du lot ont confirmé ces résultats. Le point précédent nous a poussé à proposer et à développer une technique dynamique d'échantillonnage plus adaptée. Une étude approfondie de cette

technique nous a permis d'évaluer l'erreur induite par cette étape sur l'évaluation de l'homogénéité du mélange.

Enfin, une analyse statistique de la variance seule des mélanges semble insuffisante pour qualifier correctement un état de mélange. Dans ce sens, une étude de la structure des mélanges est abordée pour pouvoir qualifier l'aspect aléatoire des mélanges et leur échelle de ségrégation.

III.A. METHODOLOGIE D'ANALYSE

1. CHOIX DE LA METHODE

Afin de minimiser l'erreur d'analyse, nous avons testé plusieurs méthodes d'analyse de saccharinate de sodium à 1% dans du lactose. Pour choisir la technique d'analyse, nous avons testé la spécificité et la précision de chaque méthode.

1.1. SPECTROPHOTOMETRIE UV-VISIBLE

Dans un premier temps, l'analyse par spectrométrie ultraviolet -visible nous a semblé être la plus appropriée pour les mélanges étudiés. En effet, le lactose est un produit qui n'absorbe pas ou très peu pour une longueur d'onde supérieure à 220 nm, alors que le saccharinate de sodium présente un pic quantifiable pour une longueur d'onde égale à 267 nm. Les deux produits étant solubles dans l'eau, l'analyse est effectuée après dilution des échantillons dans de l'eau distillée. De plus, comme le saccharinate absorbe dans l'ultraviolet, on utilise des cuves en quartz de longueur 1 cm.

Une droite d'étalonnage est construite pour des concentrations variables en saccharinate de sodium mais pour une fraction massique (saccharinate)/(saccharinate+lactose) sensiblement voisine de 1. Cette droite d'étalonnage vérifie la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon lc \quad \text{Equation III.1.}$$

A = absorbance = $\log(I/I_0)$

ϵ = coefficient d'extinction moléculaire, caractéristique de la molécule pour une longueur d'onde donnée

c = concentration (g/l)

On obtient dans notre cas une valeur de (ϵl) égale à 8,5 l/g avec un coefficient de corrélation de 0,9997 et une incertitude de 2,38 % .

En fait, des essais ont montré que le rapport (saccharinate)/(saccharinate+lactose) avait une grande importance sur la valeur de l'absorbance du saccharinate. Ainsi, si on fait varier le rapport précédent, tout en gardant constante la concentration en saccharinate, les valeurs obtenues pour les absorbances varient notablement. Ceci pourrait être dû au fait que la majorité de l'échantillon est constitué par du lactose, ce qui jouerait fortement sur le pH des solutions obtenues.

Pour essayer de stabiliser le pH, dans un deuxième temps, les échantillons sont dilués dans une solution de NaOH à 0,1N. Les solutions sont donc à $\text{pH} \approx 12.7$, et sont analysées par spectrophotométrie UV- visible. Les résultats montrent une influence moins nette du rapport (saccharinate)/(saccharinate+lactose) mais il semble indispensable de valider les résultats par une autre technique d'analyse.

1.2. DETERMINATION TITRIMETRIQUE DU SACCHARINATE PAR L'ACIDE PERCHLORIQUE

Ces dosages se font dans un milieu non aqueux (acide acétique) et nécessitent l'utilisation d'indicateurs colorés spécifiques tels que la résazurine (virage rose/rouge) ou l'Oracet Blue B (virage bleu/rose).

Plusieurs problèmes se sont présentés lors des dosages. Premièrement, la masse de saccharinate dans les échantillons étant de l'ordre de quelques milligrammes, la concentration en acide perchlorique devait être très faible ($\approx 10^{-4}$ M), ce qui limitait la fiabilité des résultats. De plus, le lactose se solubilise difficilement dans l'acide acétique, ce qui rend la solution blanchâtre et la détermination du virage devient alors très difficile.

1.3. CALORIMETRIE DIFFERENTIELLE PAR BALAYAGE (DSC)

Cette méthode mesure les variations de masse et de flux de chaleur lors d'un gradient de température allant par exemple de la température ambiante à la température de fusion. Dans notre cas, comme le lactose est monohydraté, le mélange peut être dosé en mesurant la perte de masse entre 140 et 160°C correspondant à la perte en eau. Cette perte de masse correspond donc à un pourcentage précis de lactose. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle est assez longue (environ 3h) et ne peut donc être utilisée comme analyse de tous les échantillons. De plus, la taille de l'échantillon utilisé pour l'analyse de DSC est bien inférieure à la taille d'observation.

1.4. CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE SOUS HAUTE PRESSION (HPLC)

Cette méthode est d'abord une méthode de séparation des différents composés d'un mélange liquide suivant leurs affinités respectives avec une colonne spécifique et avant un dosage par spectrophotométrie UV. L'avantage de cette méthode par rapport à une simple spectrophotométrie UV réside dans la séparation préalable des composés. La masse de lactose, bien qu'importante dans l'échantillon par rapport à celle du saccharinate, n'influera donc plus sur l'absorbance du « principe actif ». Nous avons ainsi décidé d'utiliser cette méthode pour analyser les échantillons. Préalablement, cette méthode a dû être validée pour s'assurer des résultats analytiques et pour estimer l'erreur commise lors de ces analyses.

2. VALIDATION DE LA METHODE D'ANALYSE

2.1. CONDITIONS DE PESEES

Pour s'assurer de la validité des résultats de pesées données par la balance, une procédure de vérification annuelle a été réalisée. Elle a permis un contrôle de charges excentrées, un

contrôle de fidélité et un contrôle de justesse. De plus, avant chaque série de manipulations, la balance est contrôlée avec un poids étalon de 50 g.

2.2. CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES

La colonne utilisée est une colonne ULTRASEP ES 100 RP 18, de dimension 25 cm x 4 mm et de 6 µm de diamètre de pores. Une pré-colonne a été également installée. Les conditions d'analyse sont les suivantes :

Phase mobile : 80 % d'une solution tampon pH=8 (KH₂PO₄ tamponnée à 8 par NH₃)

20 % MeOH

Débit : 0,8 ml/min.

Température : ambiante.

Détection : UV 270 nm.

Prise d'essai : 20 µl (utilisation d'un injecteur automatique).

Temps d'analyse : 10 min.

Les échantillons de poudres sont dilués dans 50 ml de la solution tampon à pH =8. La charge de la colonne est ainsi diminuée pour optimiser la sélectivité.

2.3. VALIDATION DE LA METHODE ANALYTIQUE

2.3.1. VOCABULAIRE

La validation de la méthode prend en compte les cinq critères suivants :

- Spécificité : une procédure d'analyse est dite spécifique lorsqu'elle permet de mesurer quantitativement un paramètre physico-chimique ou un groupement fonctionnel d'un ou

de plusieurs substances dans l'échantillon. Pour un dosage, la procédure analytique est dite spécifique lorsqu'on a la garantie que le signal mesuré provient seulement de la substance à analyser.

- Linéarité : c'est la capacité à obtenir, à l'intérieur d'un certain domaine, des résultats directement proportionnels à la concentration (quantité) en substance à examiner dans l'échantillon. Dans notre cas, cette substance est le saccharinate de sodium, qualifié de principe actif (P.A.) tout au long de cette validation.
- Exactitude : elle exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée (soit comme une valeur interne vraie, soit comme une valeur de référence acceptée) et la valeur obtenue en appliquant la procédure un certain nombre de fois.
- Sensibilité : c'est la capacité de la méthode d'analyse à enregistrer de faibles variations de la concentration, variation minimale qu'il faut imposer à la grandeur à déterminer pour obtenir une variation significative du signal mesuré .
- Reproductibilité intermédiaire : elle exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites.

La méthodologie de validation utilisée est celle explicitée dans le rapport d'une commission SFSTP [104]. Les substances de référence utilisées pour la validation sont le saccharinate de sodium (UNIPEX, lot 603 122) et le lactose LFF (SEPPIC, lot 8596112761). La signification des différents tests statistiques utilisés est donnée en Annexe III.A. Tous les tests sont réalisés avec une valeur théorique du risque α de 5%. Ce risque ou niveau de signification est l'erreur de première espèce qui délimite la région d'acceptation, c'est à dire que l'on a 5% de risque de rejeter une hypothèse alors que celle-ci est vraie.

2.3.2. SPECIFICITE

Après une étude en mode balayage des longueurs d'ondes entre 200 et 400 nm, il s'est avéré qu'une analyse des échantillons à une longueur d'onde égale à 270 nm permettait d'éliminer le pic du lactose, celui-ci n'absorbant qu'à de faibles longueurs d'onde.

Les chromatogrammes des figures III.1. à III.3. représentent respectivement l'injection du lactose seul, du saccharinate seul et du mélange (saccharinate+lactose) à la même concentration en saccharinate. Le chromatogramme du lactose seul est obtenu pour une concentration en lactose égale à 8,6 g/l, ce qui est nettement supérieur aux concentrations que l'on pourra rencontrer dans les échantillons ultérieurs.

Dans la littérature [99], il est signalé que sous certaines conditions (pH=2 et T=125°C), la saccharine (forme acide du saccharinate de sodium) peut se dégrader sous forme d'acide ammonium o-sulfobenzoïque. L'analyse d'une solution à 5% d'acide 2-sulfobenzoïque hydraté dans le saccharinate en solution dans le tampon pH=8 a montré que le produit de dégradation cité ci-dessus sort dans le volume mort de la colonne. Ce produit de dégradation n'interfère donc pas dans les analyses ultérieures. De plus, une hydrolyse basique [99] peut dégrader le produit sous forme d'acide o-sulfanoyl benzoïque. Ce dernier n'étant pas disponible dans le commerce, son étude a ainsi été abandonnée.

La méthode d'analyse utilisée peut ainsi être considérée comme spécifique vis-à-vis du saccharinate de sodium.

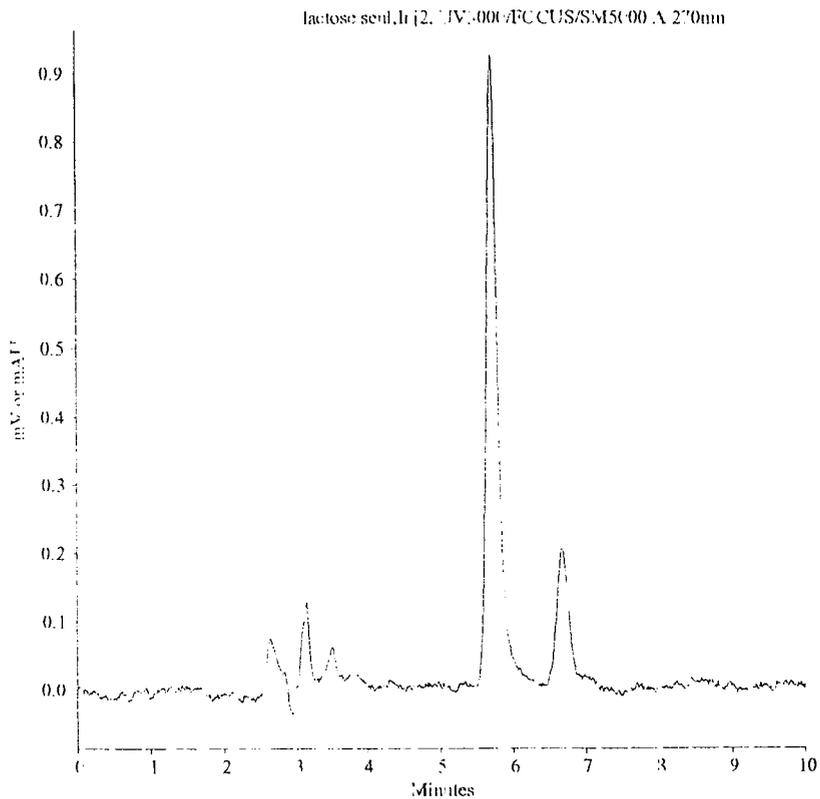


Figure III.1. : Injection du lactose seul.

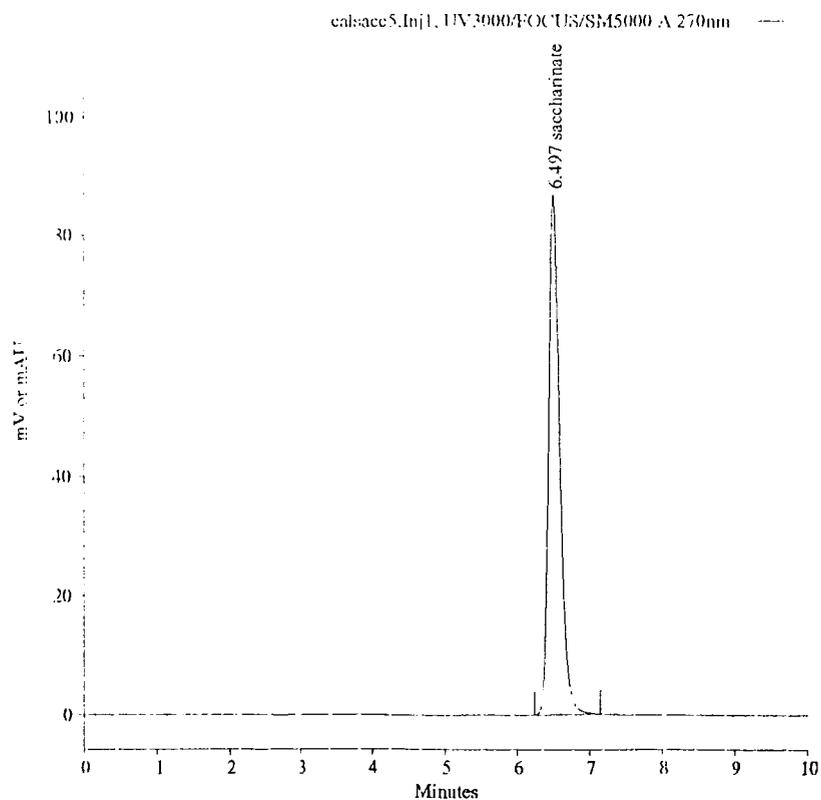


Figure III.2. : Injection du saccharinate de sodium seul.

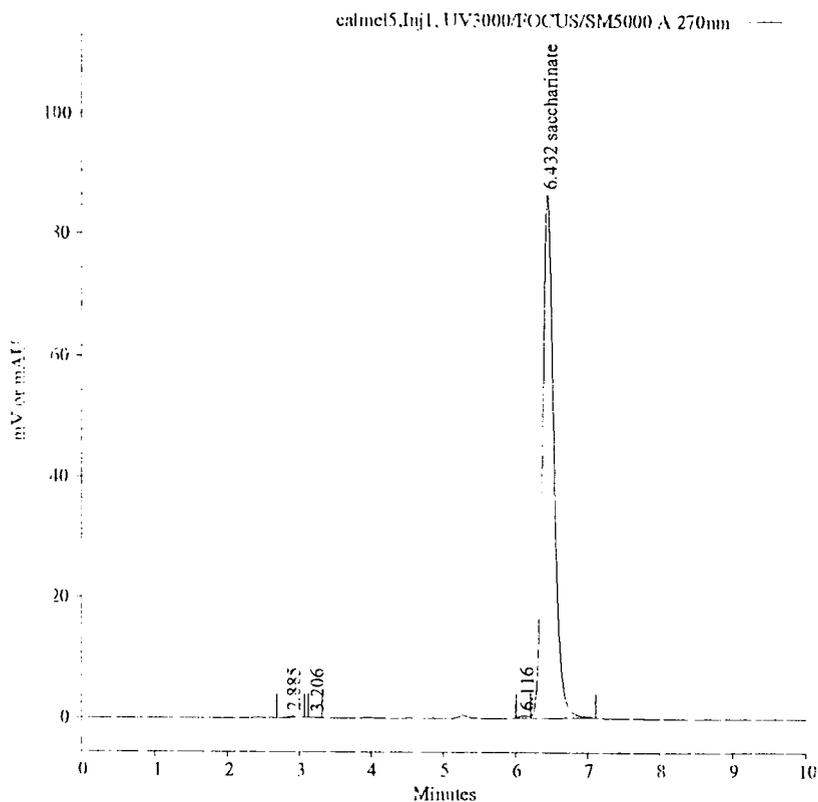


Figure III.3. : Injection d'un mélange lactose et saccharinate de sodium.

2.3.3. LINEARITE/ EXACTITUDE :

Pour la linéarité, nous avons réalisé une gamme de cinq concentrations de P.A. dans le solvant seul (tampon pH=8). Chaque essai est injecté trois fois. Soit D_2 d'équation $y = b_2x + a_2$ la droite de régression linéaire correspondante. Pour l'exactitude, nous avons réalisé la même gamme de concentration en P.A. en y ajoutant la masse de lactose nécessaire pour avoir une forme reconstituée à 1% en P.A.. Chaque essai est aussi analysé trois fois. Soit D_1 d'équation $y = b_1x + a_1$ la droite de régression linéaire correspondante (Figure III.4.).

Ce protocole est répété sur trois jours. Chaque point donné est la moyenne des trois injections réalisées. Ensuite, une étude statistique permet de comparer les deux droites obtenues pour

savoir s'il y a ou non un "effet de matrice" et de vérifier qu'il n'y a pas d'écart significatif à l'origine. Cette étude est réalisée avec comme référence la droite de régression D₂.

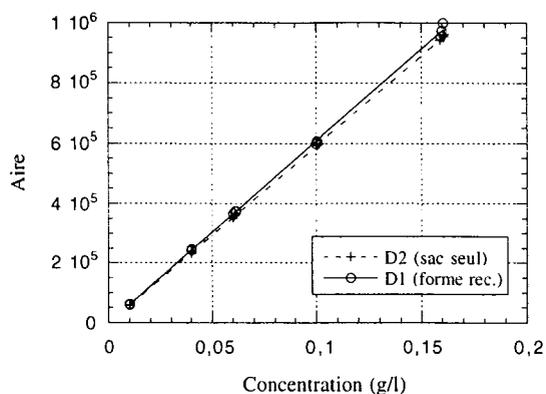


Figure III.4.: Droites de régression D₁ et D₂.

2.3.3.1. Linéarité

Les valeurs calculées pour les coefficients de corrélation sont tout à fait satisfaisantes ($r > 0,999$). Les ordonnées à l'origine des droites de régression D₁ et D₂ ne sont pas significativement différentes de 0 au risque de 5%. Pour la droite d'ajustement D₂, les variances des différents groupes sont homogènes au risque de 5%. Par contre pour D₁, la valeur calculée est supérieure à la valeur théorique au risque de 5%. Pour les deux gammes d'étalonnage, en utilisant le test de Fisher (cf. Annexe III), on peut conclure à l'existence d'une pente au risque de 5% et à la validité de l'ajustement au risque de 5%. Le test de comparaison des pentes des droites D₁ et D₂ donne une valeur supérieure à la valeur théorique au risque de 5% mais les deux droites seront considérées comme superposables. Ces résultats valident la linéarité de la méthode dans l'intervalle de concentration [0,01 g/l - 0,16 g/l]. De plus, l'erreur à l'origine est non significative dans les deux cas, et on pourra donc ne réaliser pour la suite des analyses qu'une seule injection par échantillon en intercalant quelques injections témoins.

Tableau III.1. : Résultats de l'analyse statistique pour la linéarité.

	PA seul	Forme reconstituée	Valeur théorique au risque 5%
Pente des droites d'ajustement	5953636	6082605	
Ordonnées à l'origine	-1377	-60	
Coeff. de corrélation r	0,99994	0,99972	
Tests de comparaison des ordonnées à l'origine avec 0	0,87 (NS)	0,02 (NS)	t(0,05;13)=2,16
Test d'homogénéité des variances	0,62 (NS)	0,92	C(0,05;1;13)=0,68
Test de l'existence des pentes	175989 (HS)	31404 (HS)	F1(0,05;1;13)=4,67
Validité des ajustements	-1,02 (NS)	-0,56 (NS)	F2(0,05;3;10)=3,71
Test de comparaison des ordonnées à l'origine	0,33 (NS)		t(0,05;26)=2,056
Test de comparaison des pentes des droites d'ajustement	2,96		t(0,05;26)=2,056

NS : non significatif ; HS : hors signification.

2.3.3.2. Exactitude

D'après le tableau III.2., les variances des différents groupes peuvent être considérées comme homogènes au risque de 5%. Le test de validité des moyennes étant non significatif, on peut calculer l'intervalle de confiance du recouvrement moyen. Celui-ci est légèrement supérieur à 100%, mais l'intervalle de confiance est bien "resserré".

Tableau III.2. : Résultats de l'analyse statistique pour l'exactitude (Référence : droite D₂).

	Forme reconstituée	Valeur tabulée ($\alpha=5\%$)
Tests d'homogénéité des variances liées	0,51 (NS)	C(0,05;5;2)=0,68
Test de validité des moyennes	2,17 (NS)	F(0,05;4;10)=3,48
Valeur du recouvrement moyen	103,008	
Intervalle de confiance	102,086 103,930	t(0,05;14)=2,145

2.3.4. SENSIBILITE

On réalise trois mélanges a, b, c de 10 g de poudres à respectivement 0,963%, 1,019% et 1,096% en saccharinate de sodium. Pour chaque mélange, on pèse neuf échantillons de 1 g qui sont dilués dans 100 ml de solution tampon pH=8.

Tableau III.3. : Analyse de variance pour l'étude de la sensibilité.

Source de variation	Degré de liberté	Somme des carrés	Moyenne au carré	F calculé
Traitements	2	$7,79193 \times 10^{-4}$	$3,89597 \times 10^{-4}$	8,90
Erreurs	24	$1,050796 \times 10^{-3}$	$4,37832 \times 10^{-5}$	
Total	26	$1,829989 \times 10^{-3}$		

D'après le tableau III.3., F calculé est supérieur à la valeur tabulée $F(0,05;2;24)$, l'hypothèse de l'égalité des moyennes entre les trois groupes est donc rejetée pour un risque de 5%. En conclusion, la méthode est sensible pour des écarts de pourcentages en saccharinate supérieurs ou égaux à 0,06%.

2.3.5. REPRODUCTIBILITE INTERMEDIAIRE (OU FIDELITE)

Chaque jour de calibration, l'échantillon 3 correspondant à la troisième concentration est à nouveau analysé neuf fois. Une analyse statistique est effectuée sur les rapports (aire/concentration) pour vérifier l'homogénéité des variances intra-groupes et pour calculer les coefficients de variation de répétabilité et de reproductibilité (Tableau III.4.). Ces deux coefficients sont les mesures extrêmes de la variabilité de l'analyse. En effet, la répétabilité se rapporte à des essais de la même grandeur effectués dans des conditions aussi stables que possible et à de courts intervalles de temps, tandis que la reproductibilité a trait à des essais

effectués dans des conditions variables, et à des jours différents. La répétabilité est donc la variabilité minimale et la reproductibilité est la variabilité maximale des résultats. Dans le cas présent, la fidélité de la procédure est jugée satisfaisante.

Tableau III.4. : Analyse des variances pour l'étude de la fidélité.

JOUR	1	2	3
Variance intergroupe	$(S_g)^2$		4051523992
Variance de reproductibilité intermédiaire	$(S_R)^2$	$(S_r)^2 + (S_g)^2$	5294206984
Moyenne générale	m	T_1/k	6070250,49
CV_r (%)		$100S_r/m$	0,58
CV_R (%)		$100S_R/m$	1,20

2.5. TEST DE VALIDITE DE L'ESSAI

Deux échantillons témoins sont réalisés pour chaque série d'analyses. Ils permettent de fournir les résultats de la calibration. Ces échantillons sont deux concentrations de saccharinate dans un mélange à 1% avec du lactose et diluées dans la solution tampon pH=8. Six injections minimum sont effectuées par témoin et le coefficient de variation du facteur de réponse doit être inférieur à 3%.

Les échantillons sont dilués dans la solution tampon à pH=8 (KH_2PO_4 tamponnée par de l'ammoniac). Une seule injection par échantillon est effectuée. Les conditions d'analyse sont celles explicitées dans le paragraphe 2.2. Le temps de rétention du saccharinate doit rester compris entre 4,5 min et 8 min. L'indice de symétrie des pics doit être inférieur à 2%. Le facteur de capacité doit être compris entre 1 et 15.

III.B. METHODOLOGIE D'ECHANTILLONNAGE

1. UTILISATION D'UN ECHANTILLONNAGE STATIQUE

1.1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL D'ECHANTILLONNAGE

Pour les premiers essais de mélange, nous avons utilisé un échantillonnage statique 3D réalisé à l'aide de sonde voleuse à prise d'échantillon unique à l'extrémité de la sonde. Ces sondes en inox sont spécialement conçues pour des mélanges pharmaceutiques et permettent de prélever une masse de poudre proche de la taille d'observation, à savoir la masse d'un comprimé (120 à 160 mg). L'utilisation des ces sondes est schématisée sur la figure III.5.

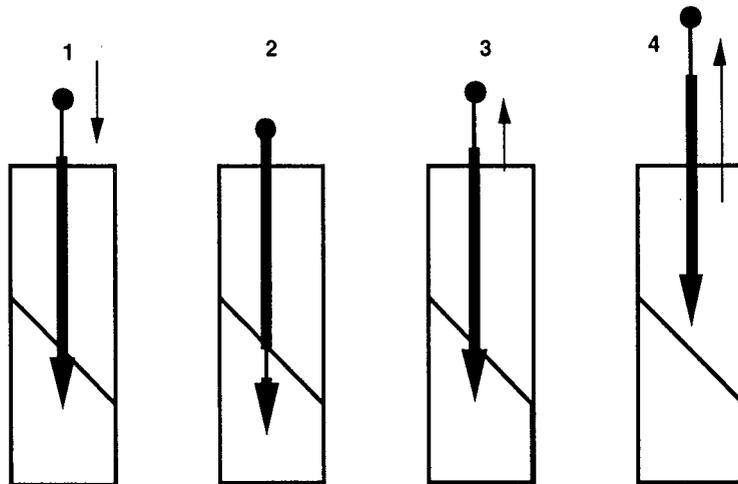


Figure III.5. : Schéma de l'utilisation de la sonde de prélèvement.

L'encombrement de ces sondes est assez important vis-à-vis du mélangeur de laboratoire utilisé, ce qui ajoute une contrainte au choix du nombre d'échantillons. En effet, ce nombre doit être suffisamment grand pour obtenir un échantillonnage correct mais l'introduction répétitive de la sonde perturbe fortement l'état du mélange. Finalement, 20 échantillons par mélange sont prélevés à trois hauteurs différentes et neuf positions radiales différentes du mélangeur (Figure III.6.).

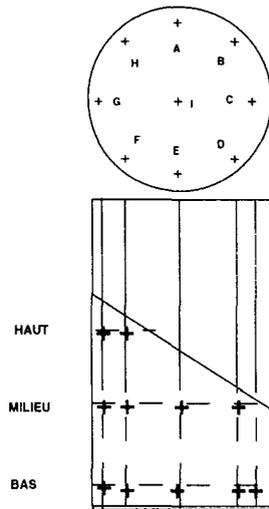


Figure III.6. : Localisation des prises d'échantillons dans le mélangeur.

1.2. PROTOCOLE EXPERIMENTAL DE MELANGE

Nous avons réalisé trois expériences de mélange dont les conditions opératoires sont rassemblées dans le tableau III.5. Les deux premiers mélanges sont réalisés dans les mêmes conditions opératoires pour examiner qualitativement la reproductibilité des expériences.

Tableau III.5. : Conditions opératoires des trois expériences réalisées.

Numéro de l'expérience	Mélange 1	Mélange 2	Mélange 3
Ordre d'introduction des produits	saccharinate en fond de cuve + lactose	saccharinate en fond de cuve + lactose	lactose en fond de cuve + saccharinate
Masse de lactose	1980 g	1980 g	1980 g
Masse de saccharinate	20 g	20 g	20 g
% massique de saccharinate	1 %	1 %	1 %
Taux de remplissage	50 %	50 %	50 %
Vitesse du tambour	7,5 trs/min	7,5 trs/min	7,5 trs/min
Temps de mélange	30 min	30 min	30 min

Le protocole expérimental est le suivant :

- introduire les produits lorsque le tambour est à la verticale,
- placer avec précaution le tambour sur le socle de rotation,
- programmer sur le bloc moteur la vitesse et le temps de mélange,
- une fois le temps de mélange écoulé, retirer le tambour en prenant soin de ne pas modifier l'état de mélange,
- replacer le tambour à la verticale,
- échantillonner dans le mélangeur avec les sondes "voleuses".

1.3. RESULTATS ET COMMENTAIRES

Tableau III.6. : Moyenne et variance des mélanges.

N° de l'expérience		Mélange 1	Mélange 2	Mélange 3
Teneur moyenne	$(x_m)_{mél}$	$7,38 \times 10^{-3}$	$8,82 \times 10^{-3}$	$9,2 \times 10^{-3}$
Variance	$s_{mél}^2$	$8,14 \times 10^{-6}$	$3,88 \times 10^{-6}$	$4,19 \times 10^{-6}$
Ecart- type	$s_{mél}$	$2,85 \times 10^{-3}$	$1,97 \times 10^{-3}$	$2,05 \times 10^{-3}$

Les résultats des mélanges 1 et 2 montrent les mêmes caractéristiques, à savoir un pourcentage moyen en saccharinate de sodium de 0,74 et 0,88 respectivement (Tableau III.6.), ce qui est bien inférieur à la valeur de 1 % introduite dans le mélangeur. De plus, les teneurs les plus élevées sont (Figures III.7. et III.8.), dans les deux cas, celles mesurées dans la partie basse du mélange et dans le demi-cylindre A-I-E-F-G-H. A ce stade, ces écarts sur la valeur des pourcentages peuvent avoir leurs origines dans les deux grandes étapes de la manipulation, à savoir l'étape de mélange proprement dite et l'étape d'échantillonnage.

Pour un temps de mélange de 30 minutes et un mode d'introduction des constituants assez sévère (20 g de saccharinate sous 1980 g de lactose), le mélange obtenu peut être plus proche d'un état ségrégué que d'un état aléatoire. De plus, les conditions d'échantillonnage dans le mélangeur favorisent un échantillonnage de la partie supérieure du mélange (seuls 9 échantillons sont pris dans la partie basse sur 20 échantillons au total). En outre, la géométrie du mélangeur est telle que le mélangeur est redressé en position verticale pour effectuer l'échantillonnage, et les mesures des positions B- milieu, B-bas, C-bas, D-milieu et D-bas prennent très certainement en compte l'écoulement des particules issues de la partie haute du mélangeur lors du redressement final de celui-ci.

D'autre part, il semble difficile de confirmer, à l'aide des mélanges 1 et 2, s'il y a une bonne reproductibilité des essais car on a visiblement un problème de représentativité du mélange par l'échantillonnage réalisé ici.

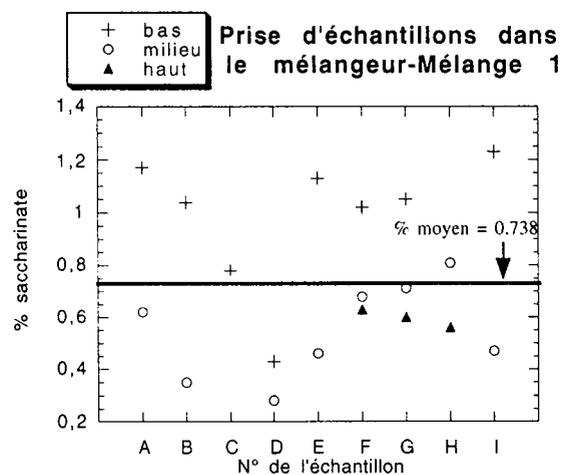


Figure III.7. : Mélange 1 - % de saccharinate obtenus pour les échantillons pris dans le mélangeur.

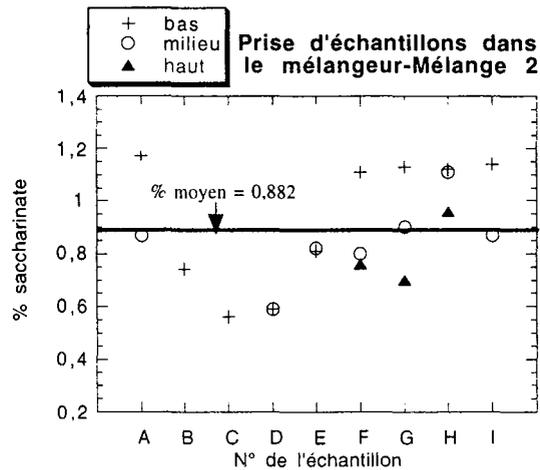


Figure III.8. : Mélange 2 - % de saccharinate obtenus pour les échantillons pris dans le mélangeur.

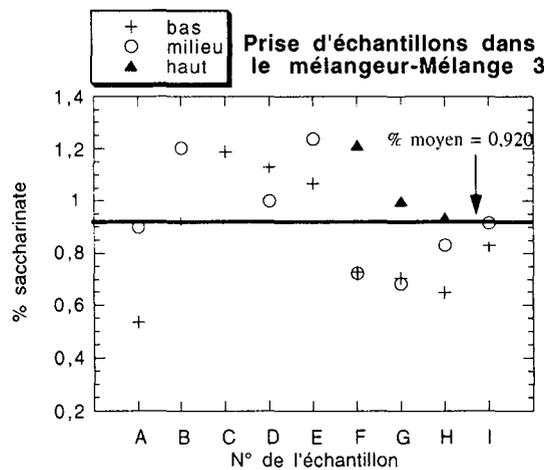


Figure III.9. : Mélange 3 - % de saccharinate obtenus pour les échantillons pris dans le mélangeur.

Si nous observons maintenant les résultats obtenus pour le Mélange 3, nous notons que le pourcentage moyen en saccharinate de sodium est égal à 0,92 (Tableau III.7.) et est donc encore éloigné du pourcentage attendu (1%). De plus, l'allure générale des résultats (Figure III.9.) semble s'être inversée par rapport aux résultats obtenus pour les mélanges 1 et 2. En effet, les pourcentages les plus faibles sont obtenus pour les échantillons F-bas, F-milieu, G-bas, G-milieu, H-bas et H-milieu.

En conclusion, l'échantillonnage statique décrit ici n'est pas correct car, étant donné la géométrie des sondes et leur encombrement, elles ne permettent pas de prélever toutes les particules avec la même probabilité. De plus, l'échantillonnage n'est pas juste car la moyenne de l'erreur d'échantillonnage est très élevée. En effet, sur les exemples précédents, on ne retrouve pas la teneur en saccharinate de sodium introduite. Enfin, l'échantillonnage n'est pas reproductible. Les mélanges 1 et 2 réalisés dans les mêmes conditions donnent des résultats assez distincts et l'écart obtenu entre ces deux essais montre le manque de précision de l'échantillonnage. Par conséquent, un tel procédé d'échantillonnage n'est ni juste, ni reproductible, ni représentatif et ne peut donc pas convenir à l'étude rigoureuse des mélanges faisant l'objet de cette étude, ce qui vient confirmer certains résultats de la littérature évoqués dans le Chapitre I.

Ainsi, les essais précédents montrent la difficulté d'utiliser un échantillonnage 3D car il n'est pas représentatif. Dans la suite de ce chapitre, une étude de la représentativité d'un échantillonnage 1D est donc envisagée.

2. DEVELOPPEMENT D'UN ECHANTILLONNAGE DYNAMIQUE

2.1. DESCRIPTION DE LA METHODE D'ECHANTILLONNAGE

Réalisation d'un lot à une dimension :

Le mélange est déversé sur une bande déroulante au travers d'un entonnoir placé à une très courte distance du tapis (Figure III.10.). Ceci permet d'obtenir une bande de mélange de largeur et d'épaisseur constantes et égales respectivement à 2 cm et 0,3 cm. Afin de perturber le moins possible le mélange à travers l'entonnoir, la hauteur de poudre dans celui-ci est contrôlée lors de la décharge.

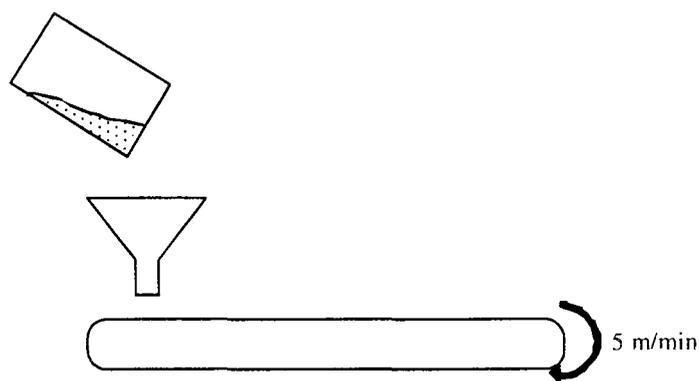


Figure III.10. : Schéma du protocole d'échantillonnage.

Le transporteur est constitué d'une bande à revêtement antistatique se déroulant à une vitesse de 5 m/min, de largeur 12 cm et de longueur 2 m.

Technique de prélèvement :

Le prélèvement est effectué à l'aide d'une pompe "à main" aspirante reliée à un pilulier de prélèvement préalablement taré (Figure III.11.). L'embout de prélèvement a un diamètre de 3 mm.

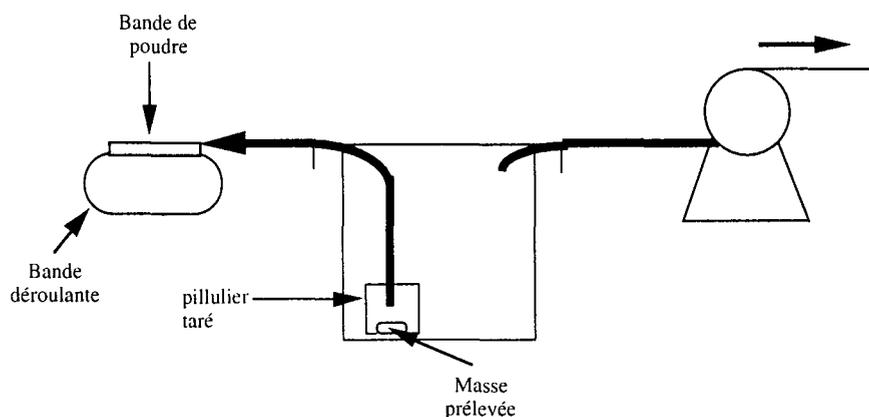


Figure III.11. : Schéma du préleveur d'échantillon.

Ainsi, un échantillon correspond à une prise sur la largeur et sur la hauteur totale de la bande de poudre. La masse échantillonnée est voisine de celle d'un comprimé pharmaceutique (environ 130 mg).

Loi de sélection des prélèvements :

La loi de sélection choisie est la loi d'intégration au hasard : n échantillons sont prélevés aléatoirement. Ainsi, la bande est divisée en 570 segments de 0,3 cm, largeur correspondant au diamètre de l'embout du préleveur. Un programme de tirage de nombres aléatoires permet de fixer n nombres entre 1 et 570.

2.2. VALIDITE DE LA METHODE D'ECHANTILLONNAGE

Pour valider le protocole d'échantillonnage et déterminer le nombre et la taille des échantillons à prélever, nous allons nous attacher à évaluer l'écart-type vrai entre tous les échantillons de taille unitaire (taille 1 =taille de l'échelle d'observation, soit la masse d'un comprimé, environ 130 mg) à l'aide de l'écart-type calculé sur un nombre n de prélèvements de taille X (X étant un nombre entier). Ceci nécessite donc le prélèvement de tous les échantillons d'un mélange.

2.2.1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Un mélange de 75 g à 1% de saccharinate dans du lactose est réalisé "manuellement" : les poudres sont introduites dans un flacon en intercalant le saccharinate entre deux couches de lactose. La poudre est mélangée à l'aide d'une spatule et le flacon est soigneusement agité.

Les caractéristiques du mélange sont :

- Masse de saccharinate ($d < 200 \mu\text{m}$) = 0,7570 g.
- Masse totale = 75,1334 g.
- Teneur en saccharinate théorique = 0,0100.

Le mélange est étalé en une fois sur la bande. On élimine les 10 premiers centimètres car il y a quelques fluctuations sur la largeur de la bande de poudre. On échantillonne toute la bande avec la pompe aspirante, soit 510 échantillons de taille élémentaire. Chaque échantillon est analysé selon le protocole analytique décrit précédemment.

2.2.2. OBJECTIFS POURSUIVIS

Afin de suivre ultérieurement les cinétiques de mélanges dans le mélangeur à cerceaux, nous devons évaluer le nombre d'échantillons de taille élémentaire nécessaire pour estimer la teneur et l'écart-type vrai du mélange dans un certain intervalle de confiance. Pour ce faire, on extrapolera le résultat obtenu avec le mélange utilisé dans cette présente partie en multipliant le nombre n d'échantillons choisi par le nombre de bandes total nécessaire à l'étalement complet du mélange (soit environ 80 bandes). D'autre part, le fait de tout échantillonner doit permettre d'avoir accès à la structure du mélange par le biais de l'étude des corrélogrammes.

Afin de permettre une lecture plus facile des calculs qui vont suivre, il nous est apparu important de bien définir chaque paramètre ou critère utilisé :

n : nombre de prélèvements constituant l'échantillonnage.

X : taille d'un prélèvement. Cette taille est définie par le nombre d'échantillons consécutifs de taille unitaire pris pour réaliser un prélèvement.

n_{\max} : nombre maximal de prélèvements possibles de taille X . On a donc la relation :

$$n_{\max} = \frac{510}{X}$$

x_i : teneur (ou fraction massique) en sacharinate obtenue dans l'échantillon i .

m_v : teneur moyenne en saccharinate calculée sur la totalité des échantillons.

$s_v(X)$: écart-type calculé sur la totalité des échantillons de taille X .

n_t : nombre de tirage de n prélèvements.

x_L : teneur théorique en saccharinate dans le mélange ($=0,0100$).

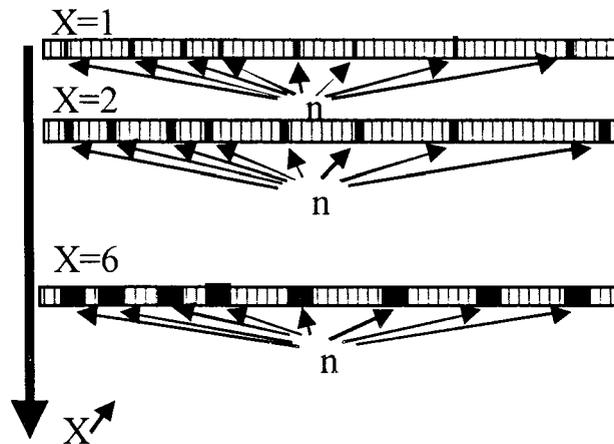


Figure III.12. : Définition de la taille X d'un échantillon pour le cas présenté.

A l'aide des 510 échantillons de taille unitaire, on peut définir le nombre de prélèvement nécessaire pour obtenir la teneur moyenne d'échantillonnage à 5% près, et l'erreur sur l'écart-type qui en découle. De plus, si on ajoute X échantillons de taille élémentaire consécutifs, on obtient un échantillon de taille X, et l'influence de la taille du prélèvement peut donc être abordée (Figure III.12.). Afin d'éviter de prendre n prélèvements préférentiels, on réalise n_t tirages aléatoires de n prélèvements de taille X. En effet, la variance de la distribution de la moyenne (respectivement de la variance) dans le cas d'une population finie n_{\max} , normalement distribuée, se définit [105] comme suit :

$$\text{var}(\text{moyenne}) = \frac{s_v^2}{n_t} \left(\frac{n_{\max} - n_t}{n_{\max} - 1} \right)$$

$$\text{var}(\text{variance}) = \frac{2n_{\max}(n_t - 1)}{n_t^2(n_{\max} - 1)} s_v^4$$

Equation III.2.

Ainsi, l'erreur sur les populations échantillonnées sera d'autant plus faible que n_i sera grand. On a choisi $n_i = 100$ et on a vérifié que, pour cette valeur de n_i , la distribution des moyennes suit une loi normale.

Pour chaque tirage de n prélèvements de taille X (Tableau III.7.), on calcule la moyenne et l'écart-type des n teneurs en saccharinate.

Tableau III.7. : Choix des valeurs étudiées de n pour chaque taille considérée.

Taille X	Valeurs de n
1	2,3,4,5,6,7,8,9,10,20,30,50
2	2,3,4,5,7,10,12,15
3	2,3,4,5,6,8,10
6	2,3,4,5

2.2.3. RESULTATS BRUTS OBTENUS

L'ensemble des 510 analyses des échantillons unitaires est représenté sur la figure III.13. Ces résultats sont bien "resserrés" autour de la moyenne. Toutefois, on peut noter une "tendance" de la teneur moyenne le long de la bande. En effet, les extrémités de la bande sont plus concentrées en saccharinate que la partie centrale. Sur l'ensemble de ces analyses, la moyenne et l'écart-type de la distribution des teneurs en saccharinate sont calculés en fonction de X :

$$m_v = \frac{\sum_{i=1}^{n_{\max}} x_i}{n_{\max}}$$

$$s_v = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m_v)^2}{n_{\max} - 1}}$$

Equation III.3.

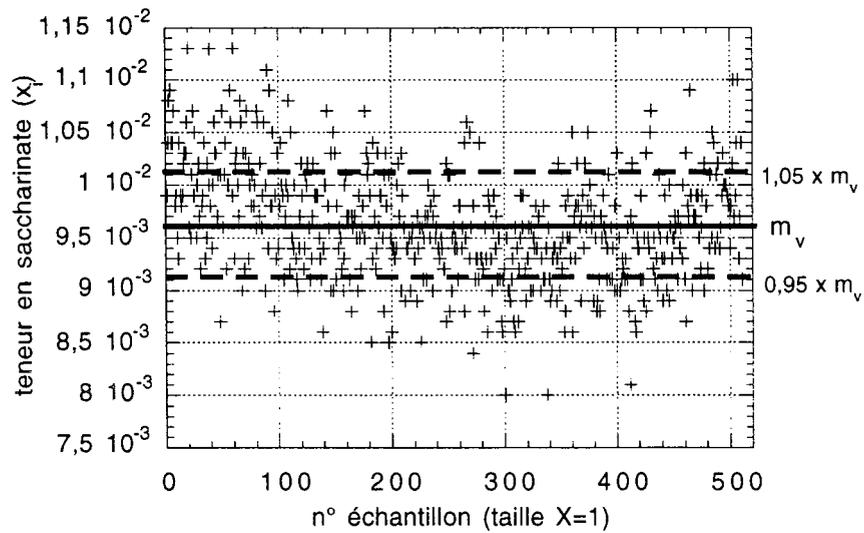


Figure III.13. : Ensemble des résultats des teneurs en saccharinate des 510 échantillons.

Afin de pouvoir éventuellement appliquer des résultats de statistique classique, nous examinons le lissage de la distribution par une loi normale (Figure III.14.). Pour ce faire, on trace la courbe cumulée de la distribution des teneurs en saccharinate en fonction des abscisses réduites z :

$$z = \frac{(x - m_v)}{s_v}$$

Equation III.4.

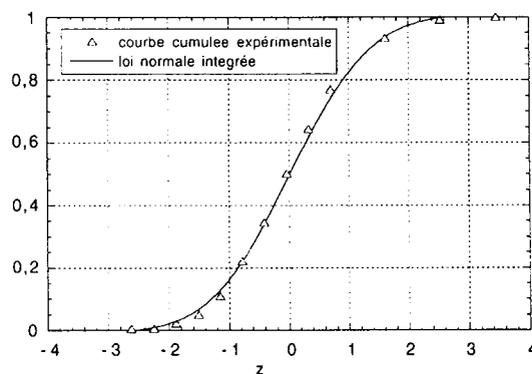


Figure III.14. : Lissage par une loi normale de la distribution des résultats de taille $X=1$ (pour les autres tailles, les résultats des lissages sont donnés en Annexe III.B.)

L'assimilation de la distribution des résultats à une loi normale est donc vérifiée par la figure III.14.

2.2.4. ETUDE DE LA REPRESENTATIVITE

A l'aide de la moyenne et de l'écart-type calculés sur la totalité des échantillons, on peut vérifier si l'échantillonnage est juste et reproductible. En effet, si l'on considère l'erreur relative d'échantillonnage e , il faut vérifier que la moyenne de cette erreur est inférieure à une valeur critique pour garantir la justesse du protocole d'échantillonnage et que la variance de cette erreur est aussi inférieure à une valeur critique pour garantir un échantillonnage reproductible. Ici :

$$e = \frac{x_L - x_i}{x_L}$$

$$m(e) = \left| \frac{\sum \left(\frac{x_L - x_i}{x_L} \right)}{n_{\max}} \right| = \left| \frac{x_L - m_v}{x_L} \right|$$

Equation III.4.

$$\sigma^2(e) = \frac{\sum (e - m(e))^2}{n_{\max} - 1} = \frac{s_v^2}{x_L^2}$$

$$\sigma(e) = \frac{s_v}{x_L}$$

$m(e)$: moyenne de l'erreur relative.

$\sigma(e)$: écart-type de l'erreur relative.

Les valeurs obtenues pour la moyenne et l'écart-type de l'erreur relative sont résumées dans le tableau III.8. en fonction de la taille X des prélèvements.

Tableau III.8. : Erreurs relatives d'échantillonnage selon la taille d'échantillon.

Taille	1	2	3	6
n_{\max}	510	255	170	85
m_v	$0,96 \times 10^{-2}$	$0,96 \times 10^{-2}$	$0,96 \times 10^{-2}$	$0,96 \times 10^{-2}$
s_v	$5,44 \times 10^{-4}$	$4,31 \times 10^{-4}$	$3,77 \times 10^{-4}$	$3,30 \times 10^{-4}$
$m(e)$	3,77%	3,77%	3,77%	3,77%
$\sigma(e)$	$5,44 \times 10^{-2}$	$4,31 \times 10^{-2}$	$3,77 \times 10^{-2}$	$3,30 \times 10^{-2}$

Puisque $m(e)$ est inférieur à 5%, l'échantillonnage effectué sur la totalité de la bande est juste, et ce, quelle que soit la taille des prélèvements. De plus, $\sigma(e)$ est de l'ordre de 5%, l'échantillonnage est aussi reproductible quelle que soit la taille des prélèvements. Comme l'échantillonnage est juste et reproductible, il est représentatif.

2.3. INFLUENCE DU NOMBRE n DE PRELEVEMENTS

L'étude préalable a permis de calculer respectivement la moyenne et l'écart-type de la distribution des teneurs en saccharinate pour la totalité du mélange échantillonné et analysé. Nous déterminons ici le nombre minimal de prélèvements de taille unitaire pour pouvoir estimer la moyenne et l'écart-type du mélange avec une certaine précision p .

2.3.1. ETUDE DE LA DISTRIBUTION DES MOYENNES EN FONCTION DE n

L'ensemble des résultats des cent tirages est donné sous la forme des distributions des moyennes en fonction de n (figure III.15.). De plus, pour les valeurs $n=2$, $n=5$, $n=10$ et $n=50$, on a représenté sur la figure III.16. les distributions cumulées des moyennes obtenues avec les $n_t=100$ tirages sous forme semi-logarithmique afin d'étudier leur normalité.

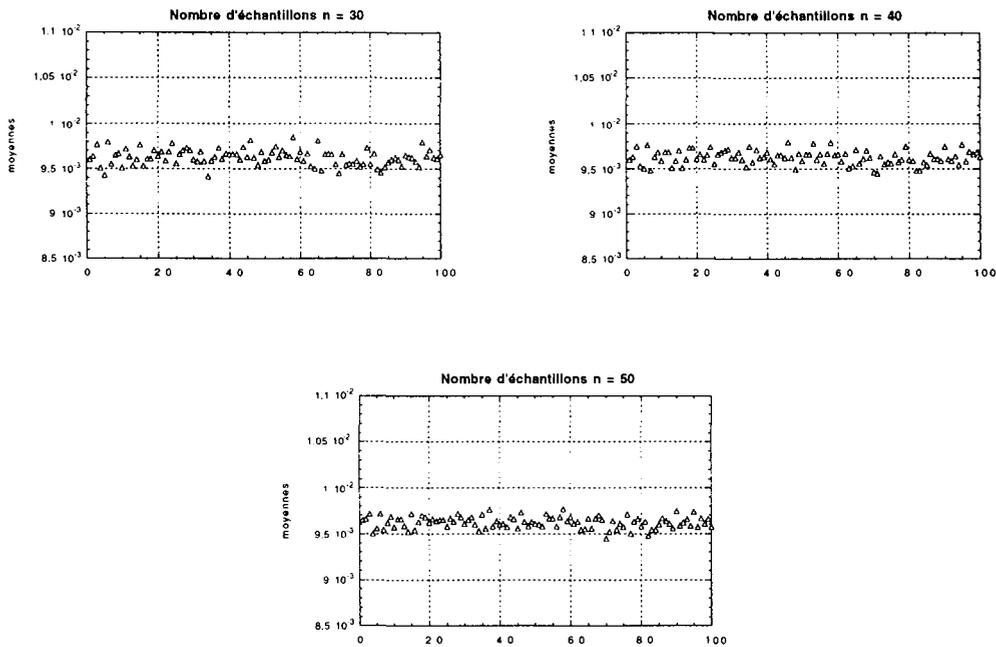


Figure III.15. : Distribution des moyennes des 100 tirages de n prélèvements de taille X=1.

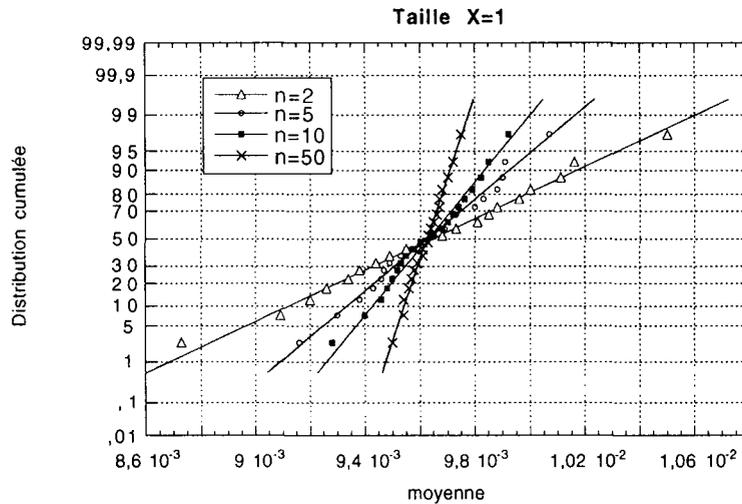


Figure III.16. : Comparaison des distributions cumulées des moyennes pour $n = 2, 5, 10$ et 50 pour la taille $X=1$.

Les distributions cumulées des teneurs moyennes des 100 tirages pouvant être lissées par des droites, avec une échelle semi-logarithmique (Figure III.16.), on peut les assimiler à des lois normales. De plus, sur ces courbes, on vérifie que plus n est élevé, plus la pente de la droite est grande, et plus l'écart-type des n_i tirages est faible.

Les distributions des teneurs des 100 tirages permettent, de plus, de déterminer pour chaque n , les valeurs extrêmes des moyennes à 95%. Dans la figure III.17., ces valeurs sont comparées à la moyenne vraie d'échantillonnage.

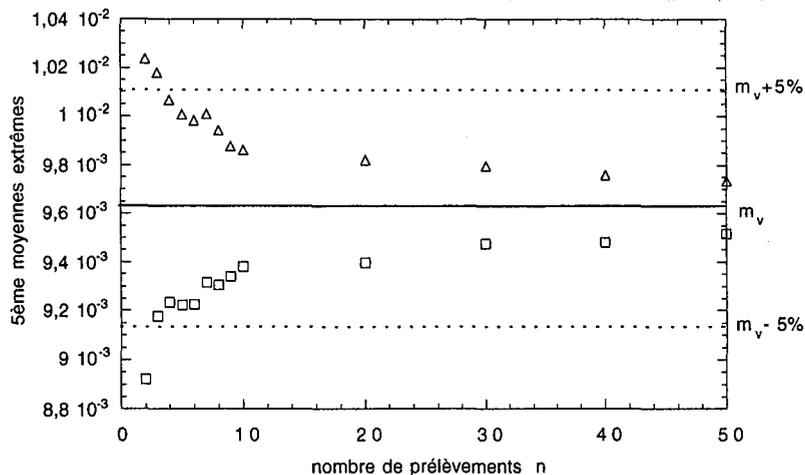
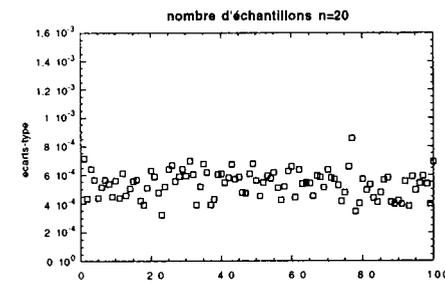
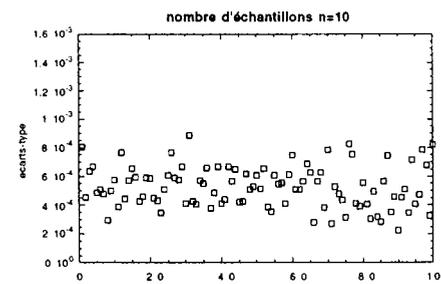
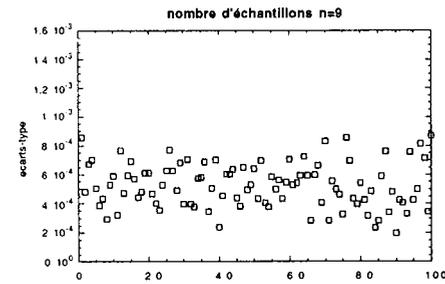
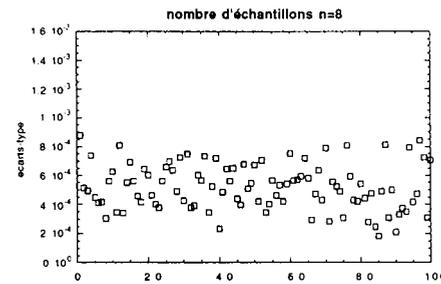
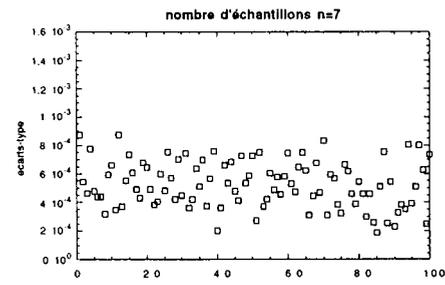
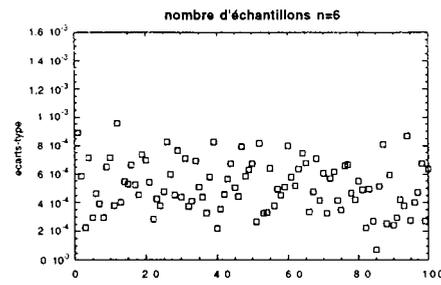
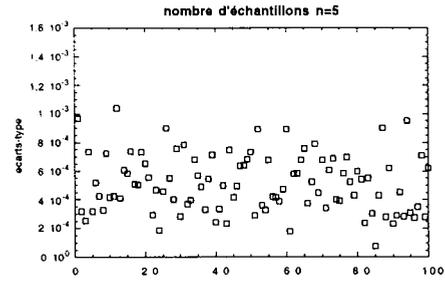
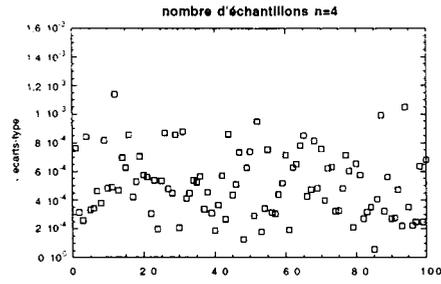
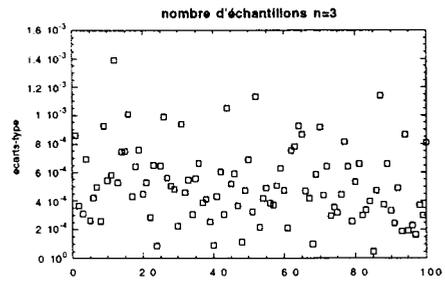
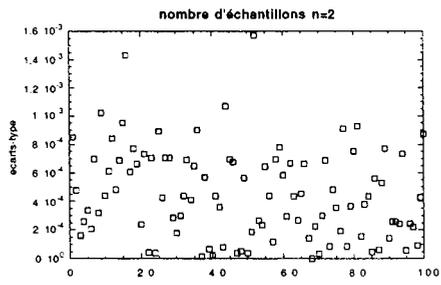


Figure III .17. : 5èmes valeurs extrêmes des moyennes sur n_i tirages pour $X=1$.

Il apparaît que pour $n \geq 4$, les valeurs extrêmes des moyennes sont comprises dans l'intervalle $m_v \pm 5\%$. Ainsi, 4 prélèvements au minimum pour le mélange réalisé sont nécessaires au risque de 5% pour une bande d'échantillonnage de 75g soit 80 prélèvements de taille unitaire pour un mélange de 1,3 kg (cas du mélangeur à tambour utilisé ultérieurement).

2.3.2. ETUDE DE LA DISTRIBUTION DES ECARTS-TYPE EN FONCTION DE n

L'ensemble des résultats des n_i tirages est donné sous la forme des distributions des écarts-type en fonction de n (figure III.18.). De plus, pour les valeurs $n = 2, n = 5, n = 10$ et $n = 50$, on a représenté, sous forme semi-logarithmique, sur la figure III.19. les distributions cumulées des écarts-type des 100 tirages afin d'étudier leur normalité. Le résultat obtenu (Figure III.19.) vérifie l'identification des différentes distributions des écarts-type à des lois normales.



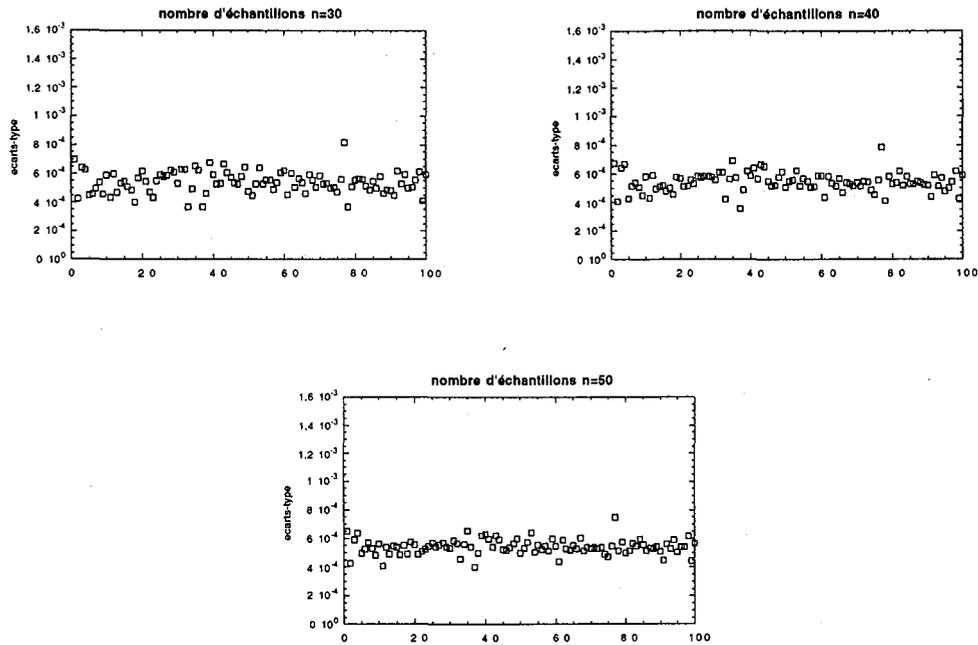


Figure III.18. : Distribution des écarts-type des 100 tirages de n prélèvements de taille X=1.

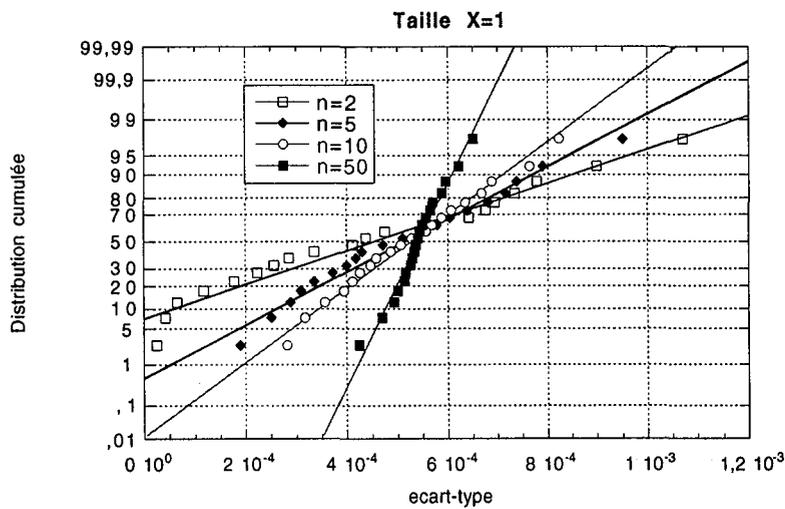


Figure III.19. : Comparaison des distributions cumulées des moyennes pour n = 2, 5, 10 et 50 pour la taille X=1.

Les distributions cumulées des 100 tirages d'écarts-type permettent de déterminer pour chaque n, les valeurs extrêmes des écarts-type à 95% (Figure III.20.). A partir de n = 20, la variation sur les valeurs extrêmes est négligeable et ces écarts-type sont compris dans l'intervalle $s_v \pm$

25%. Par contre pour $n = 4$, l'écart-type est compris dans le domaine $s_v \pm 65\%$. En conclusion, une précision de 5% sur la moyenne ne nécessite, dans notre cas, la prise de 4 échantillons seulement. Cependant, le choix de 4 échantillons donnent une précision médiocre sur l'estimation de l'écart-type vrai. Ce résultat est à tempérer par le fait que, par définition, l'écart-type dépend du nombre d'échantillons et que pour les mélanges ultérieurs réalisés pour l'étude des cinétiques, ce nombre de quatre échantillons sera multiplié par 20, la précision sur l'estimation de l'écart-type sera donc fortement améliorée.

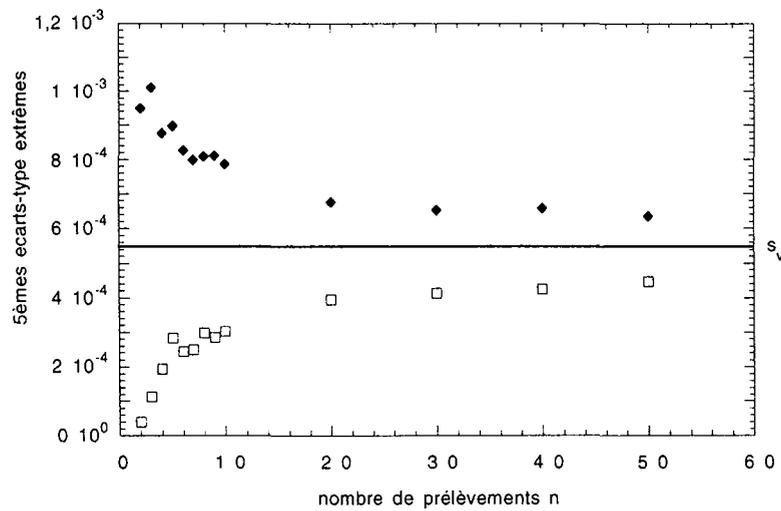


Figure III.20. : 5èmes valeurs extrêmes des écarts -type sur n_i tirages pour $X=1$.

Etant donné que les différentes distributions des 100 tirages des écarts-type peuvent être assimilées à des lois normales, on peut appliquer la théorie des petits échantillonnages (Annexe I) afin de calculer l'intervalle de confiance pour χ^2 à 95% :

$$\frac{s\sqrt{n}}{\chi_{0,975}} < s_v < \frac{s\sqrt{n}}{\chi_{0,025}} \quad \text{Equation III.6.}$$

s est l'écart-type obtenu avec n échantillons.

Pour les calculs, on a pris l'écart-type moyen s_m des 100 tirages pour chaque n (figure III.21.). Sur cette figure, on vérifie que l'estimation de l'écart-type vrai est d'autant plus précise que le nombre d'échantillons considéré est grand. D'autre part, on note une forte diminution de l'intervalle de confiance dès la prise de 4 échantillons, et on retrouve le résultat précédent à savoir que l'évolution de cet intervalle est beaucoup moins sensible pour un nombre d'échantillons supérieur à 20.

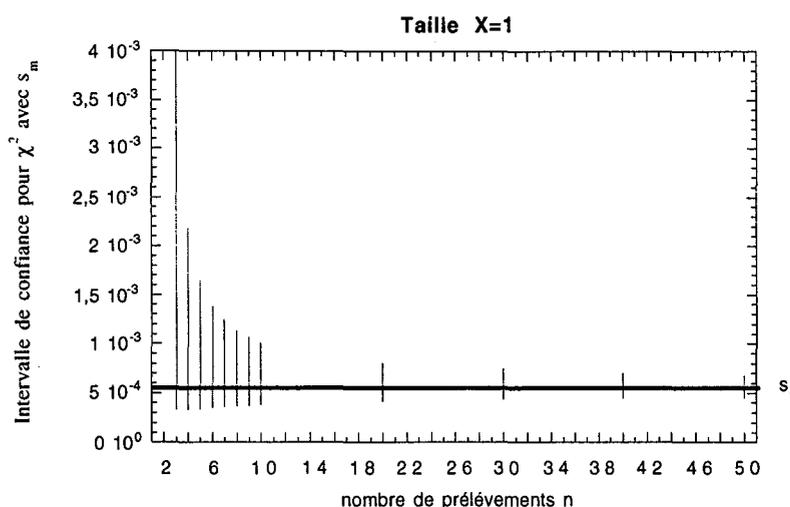


Figure III.21. : Intervalle de confiance à 95% pour X=1.

En conclusion, quatre échantillons de taille unitaire semblent être suffisants pour caractériser le mélange binaire à 1% de saccharinate dans du lactose LFF de 75 g étalé entièrement sur la bande d'échantillonnage, et ce avec une précision sur l'estimation de la teneur moyenne vraie de 5% et une précision sur l'estimation de l'écart-type vrai d'environ 65%.

Les teneurs des échantillons du mélange étudié permettent de considérer le mélange comme homogène et dans ce cas, quatre échantillons suffisent à caractériser l'état du mélange. Cependant, dans le cas d'un mélange plus ségrégué, on aurait pu obtenir un nombre d'échantillons minimal à prélever beaucoup plus important. Seule une étude de la cinétique des mélanges pourra confirmer la validité de ce choix.

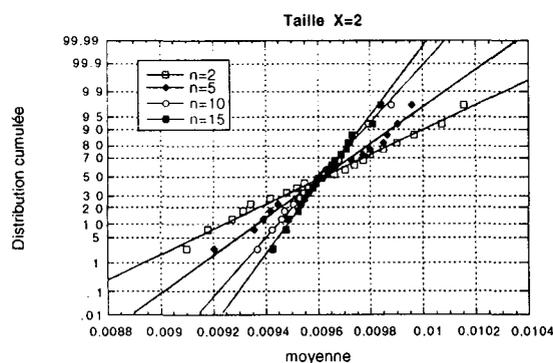
2.4. INFLUENCE DE LA TAILLE X DES ECHANTILLONS

Les résultats suivants sont obtenus en augmentant la taille des échantillons précédemment étudiés, un échantillon de taille X correspondant à X échantillons consécutifs de taille unitaire. L'ensemble des figures représentant les distributions des moyennes et des écarts-type des 100 tirages de n prélèvements de taille X est donné en Annexe III.B.

2.4.1. ETUDE DES DISTRIBUTIONS DES MOYENNES

2.4.1.1. Etude de la normalité des distributions

D'après la figure III.22., les différentes distributions des 100 tirages des moyennes restent assimilables à des lois normales pour une taille d'échantillon égale à 2 ou 3. En revanche, pour la taille X=6, seule la distribution des moyennes de 5 prélèvements suit une loi normale. Les résultats obtenus, pour la taille X=6, avec un nombre d'échantillons inférieur à 5 seront donc peu fiables statistiquement.



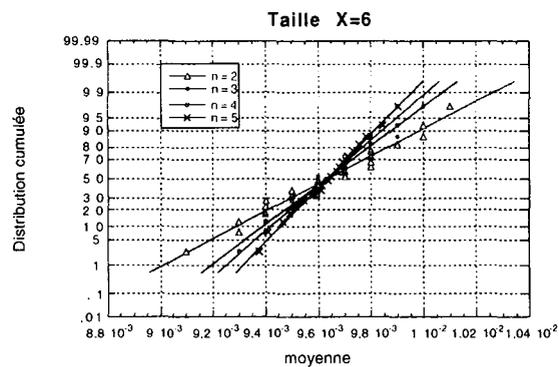
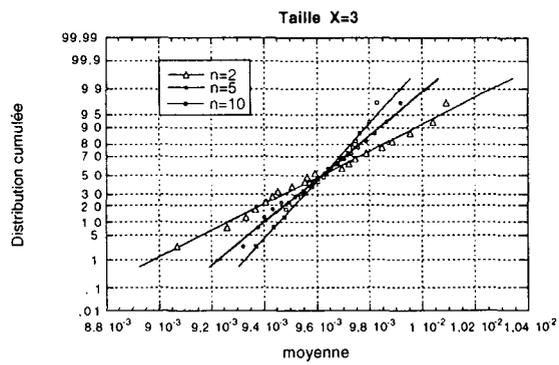


Figure III.22. : Comparaison des distributions cumulées des moyennes pour diverses tailles X.

2.4.1 2. Etude des valeurs extrêmes

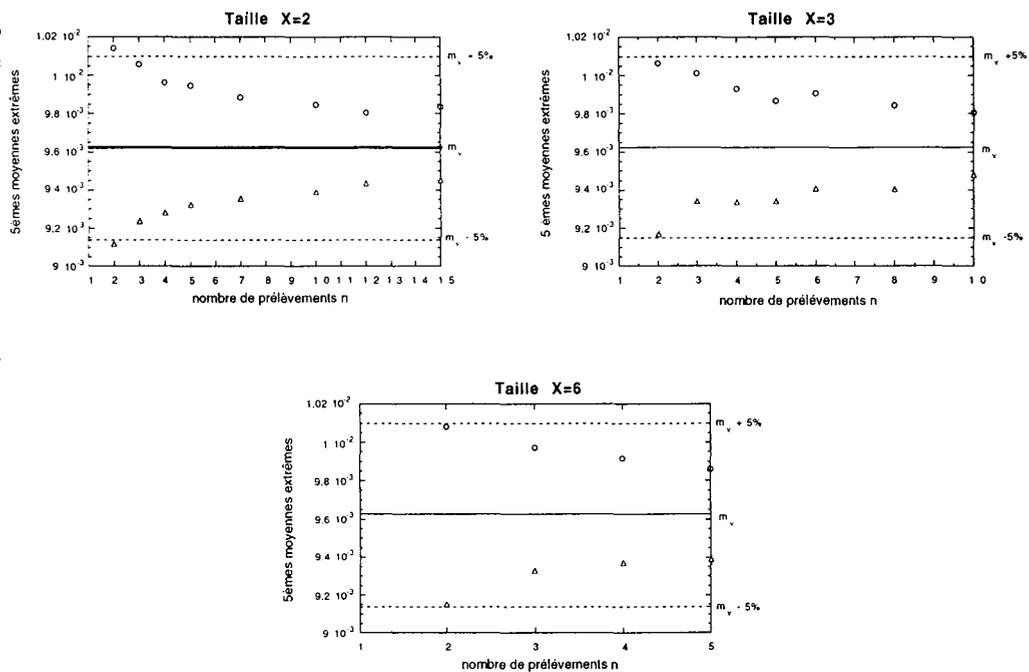


Figure III.23. : 5èmes valeurs extrêmes des moyennes sur n_i tirages.

La figure III.23. représente les valeurs extrêmes des distributions des 100 tirages des moyennes pour les différentes tailles étudiées en fonction du nombre de prélèvement considéré. L'ensemble des résultats est résumé en fonction de la taille d'échantillon considérée sur la figure III.24. Les résultats concernant la taille 6 sont à prendre avec beaucoup de précautions compte tenu de l'écart à la normalité des distributions. Sur ce graphe, on vérifie que plus la taille augmente, plus le nombre nécessaire d'échantillons pour estimer la teneur moyenne vraie du mélange diminue. Ainsi, il suffit de prendre 2 échantillons de taille 3 au lieu de 4 échantillons de taille unitaire pour déterminer la teneur du mélange. Ceci diminue donc le nombre d'analyse à effectuer et permet un gain de temps en suivi de procédé. Cependant, comme la taille de l'échantillon est plus grande, la quantité de produit à analyser et donc à détruire est plus importante, soit 520 mg pour 4 échantillons unitaires contre 720 mg pour 2 échantillons de taille 3.

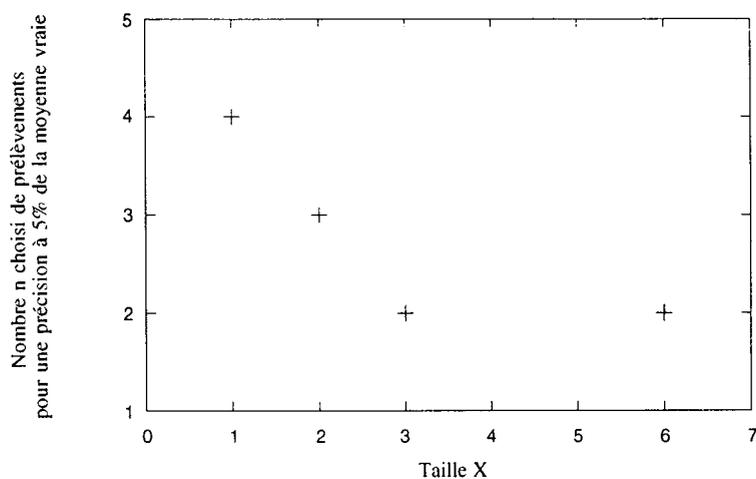


Figure III.24. : Valeur du nombre minimal d'échantillons de taille X pour une précision de 5% de la moyenne vraie.

2.4.2. ETUDE DES DISTRIBUTIONS DES ECARTS-TYPE

2.4.2.1. Etude de la normalité des distributions

D'après la figure III.25., les distributions des écarts-type pour 100 tirages s'écartent plus ou moins d'une loi normale pour une taille d'échantillon supérieur à la taille unitaire. Cet écart à la normalité est d'autant plus marqué que la taille des échantillons est importante (cf résultats obtenus pour $X=6$) ou que le nombre de prélèvements n considéré est faible. Ainsi, pour la taille $X=2$ et $X=3$, l'écart à la normalité est moins sensible pour un nombre de prélèvement n supérieur à 2. Ces écarts à la normalité des distributions des écarts-type ne permettent pas de donner des analyses statistiques fiables et correctes des résultats.

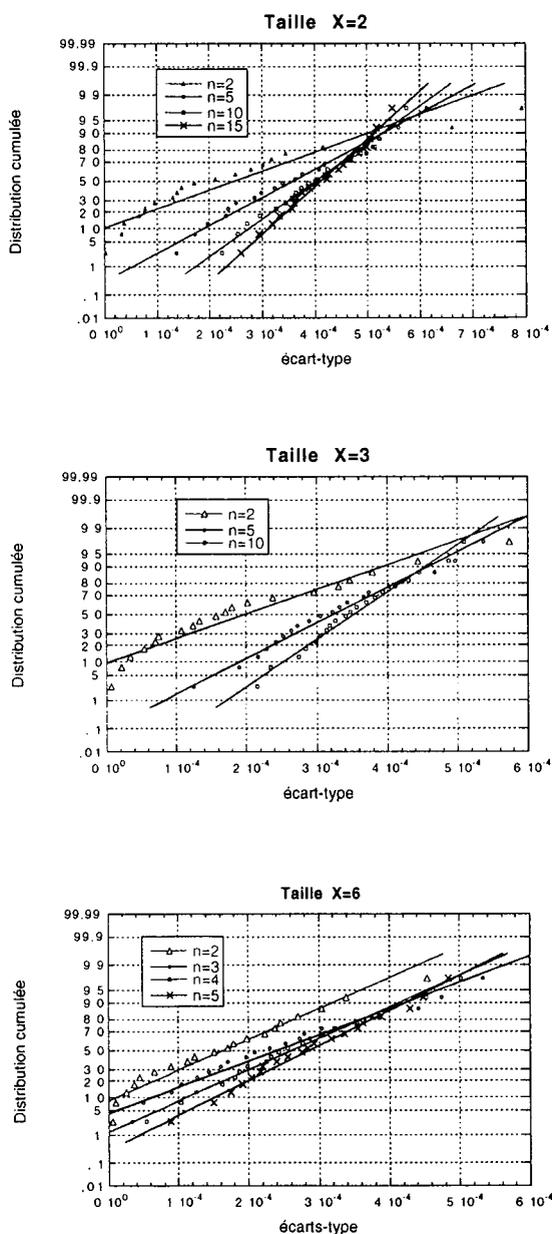


Figure III.25. : Comparaison des distributions cumulées des écarts-type pour $n = 2, 5, 10, 15$.

2.4.2.2. Etude des valeurs extrêmes

L'étude des valeurs extrêmes des distributions des écarts-type des 100 tirages (Figure III.26.) montre que, pour la taille $X=2$ et $X=3$, les écarts-type extrêmes varient faiblement à partir d'un certain nombre n de prélèvements, soit $n=10$ pour $X=2$ et $n=8$ pour $X=3$. L'écart relatif à la valeur vraie de l'écart-type du mélange reste dans les deux cas conséquent, puisqu'il est égal à $\pm 35\%$. Dans le cas de la taille $X=6$, on note une dépendance beaucoup moins sensible entre le nombre n de prélèvements et les valeurs extrêmes obtenues. L'écart relatif à la valeur vraie de l'écart-type du mélange reste très important, de l'ordre de $\pm 90\%$.

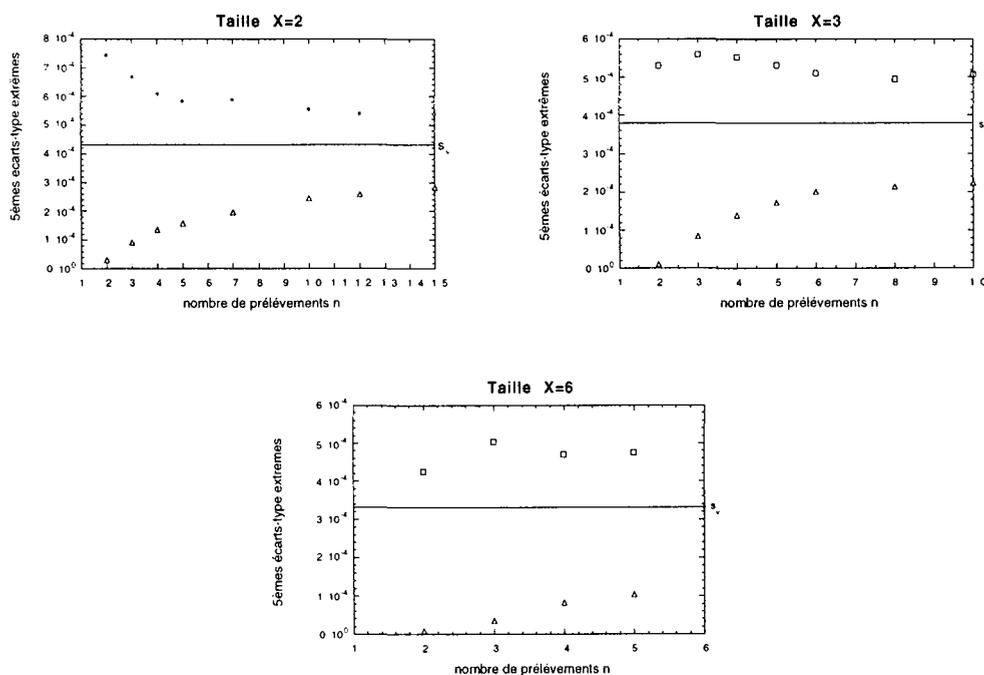


Figure III.26 : 5èmes valeurs extrêmes des écarts-type sur n_i tirages.

Le graphe III.27. représente les erreurs maximales sur l'estimation de l'écart-type vrai pour les différentes tailles étudiées et divers nombres n de prélèvements. Sur ce graphe, on note que la prise de 4 échantillons de taille unitaire donne une meilleure estimation de l'écart-type vrai du mélange que la prise de 2 échantillons de taille $X=6$ ou $X=3$, ou de 3 échantillons de taille 2.

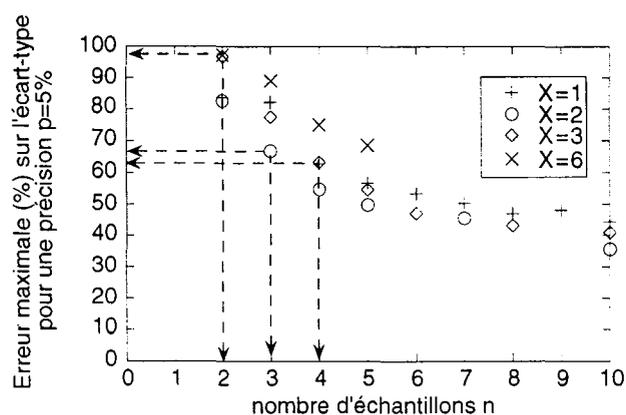


Figure III.27. : Erreur maximale par rapport à l'écart-type en fonction du nombre d'échantillons de taille X.

2.4.2.3. Intervalles de confiance des écarts-type vrais

Etant donné l'écart à la normalité des distributions des 100 tirages des écarts-type pour les tailles d'échantillons $X=3$ et $X=6$, on applique la théorie des petits échantillons avec s_m seulement dans le cas de la taille 2 pour un nombre de prélèvements n considéré supérieur à 2. On obtient, ainsi, les intervalles de confiance à 95% autour de s_v (Figure III.28.). On note que ces intervalles sont d'autant plus étendus que le nombre de prélèvement considéré est faible et sont, dans tous les cas, plus importants que ceux estimés dans le cas de la taille unitaire.

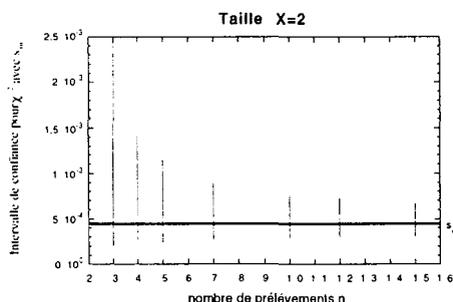


Figure III.28. : Intervalle de confiance à 95% de s_v .

En conclusion, pour la suite de notre étude, nous considérerons que le prélèvement de 4 échantillons de taille unitaire par bande permet de caractériser correctement et de manière reproductible l'ensemble des mélanges étudiés.

III.C. ETUDE DE LA STRUCTURE DU MELANGE

Les objectifs de ce Chapitre III étant le développement de méthodologies permettant la détermination de la qualité d'un mélange, nous avons précédemment décrit une méthode d'analyse et d'échantillonnage permettant d'estimer correctement la teneur moyenne et l'écart-type d'un mélange. Au cours de notre étude, nous avons été amené à réaliser un "mélange-test" de 75 g. Celui-ci, étant réalisé manuellement, s'est avéré non aléatoire le long de la bande d'échantillonnage. En effet, les deux extrémités de la bande se sont révélées plus concentrées en saccharinate de sodium que la partie centrale, et pourtant, quatre échantillons sont suffisants pour caractériser l'état de ce mélange. Il apparaît donc que l'écart-type d'un mélange est un critère insuffisant pour qualifier un mélange et surtout pour qualifier la structure d'un mélange. Dans cette partie, nous allons donc nous pencher sur la caractérisation de la structure du mélange étudié lors du développement de la méthode d'échantillonnage dynamique.

1. RELATION ENTRE L'ECART-TYPE DU MELANGE ET LA TAILLE DES ECHANTILLONS

1.1. ECART AU MELANGE ALEATOIRE

A l'aide de l'ensemble des 510 analyses des échantillons de taille unitaire, on peut étudier l'influence de la taille X des prélèvements sur l'écart-type de la totalité de la population, s_v . Bien évidemment, plus la taille des prélèvements sera grande, plus l'écart-type obtenu sur la totalité des prélèvements sera faible (Figure III.29.). L'écart-type de la distribution des teneurs en saccharinate peut être relié empiriquement à la taille des prélèvements par la relation :

$$s_v = (aX + b) \left(1 + \frac{1}{X} \right)$$

Ainsi, si $X \rightarrow 0$ alors $s_v \approx b \left(1 + \frac{1}{X} \right)$ et si $X \rightarrow \infty$, $s_v \approx aX + b$. De plus, pour $X=1$, $s_v = 2(a+b)$.

Aucune explication physique ne permet de décrire cette loi empirique, cependant, elle permet de mettre en évidence l'existence de deux domaines. En effet, pour des tailles d'échantillons relativement faibles ($X < 10$), l'écart-type vrai diminue fortement avec la taille. Par contre, pour des tailles supérieures à 10, l'écart-type vrai varie linéairement avec la taille des échantillons.

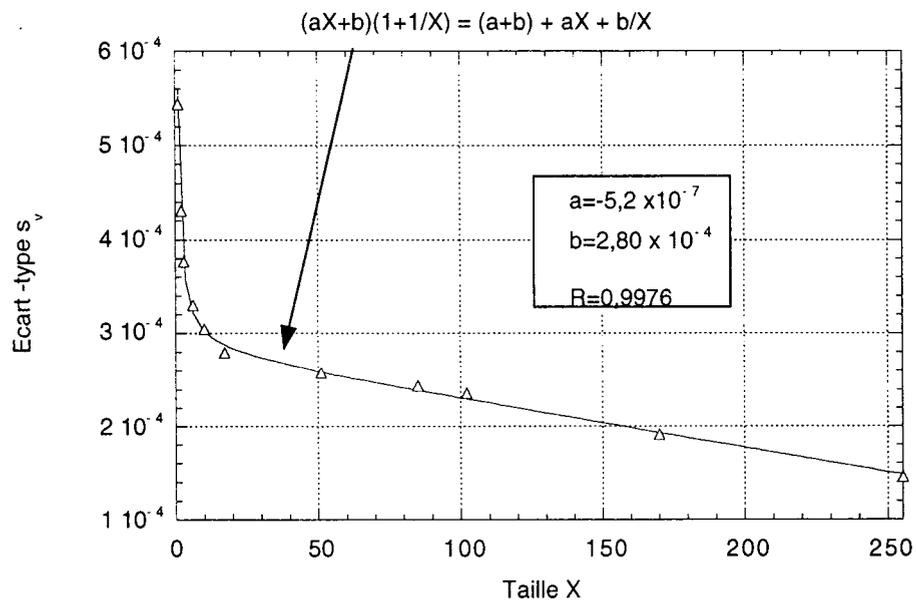


Figure III.29.: Influence de la taille des échantillons sur l'écart-type vrai de la distribution des teneurs en saccharinate.

Cette rupture de courbe nous a semblé fortement liée à la structure du mélange. En effet, si le mélange était assimilable à un mélange binaire monodispersé totalement aléatoire, l'écart-type serait défini par :

$$s = s_R = \sqrt{\frac{f_A(1-f_A)}{N}}, \quad N = \text{nombre de particules dans l'échantillon.}$$

N étant proportionnel à la taille X de l'échantillon, le logarithme de l'écart-type s d'un mélange totalement aléatoire varie donc linéairement avec la taille de l'échantillon selon une pente égale à $-0,5$.

Sur la figure III.30, nous avons représenté les résultats obtenus, sous la forme logarithmique en éliminant les derniers points car ceux-ci représentent un nombre trop faible d'échantillons et en superposant le cas du mélange aléatoire. Sur cette figure, on ne vérifie pas la linéarité entre le logarithme de s_v et celui de la taille X, par contre, on note l'existence de deux demi-droites de pentes distinctes et différentes de $-0,5$, selon que la taille des échantillons est inférieure ou supérieure à 8.

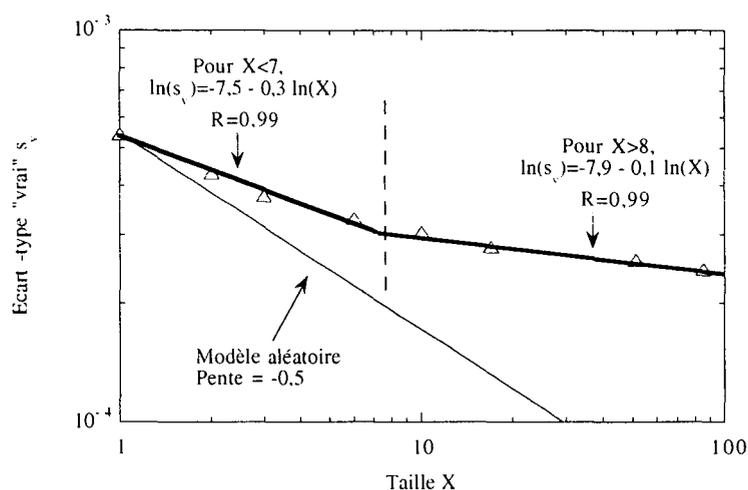


Figure III.30. : Relation entre l'écart-type vrai et la taille à l'échelle logarithmique.

1.2. INFLUENCE DE LA FAIBLE TENEUR DU CONSTITUANT CLE

Tout d'abord, nous avons voulu examiner l'influence de la faiblesse de la teneur du mélange. En effet, la première hypothèse est de supposer que la rupture de pente observée est due à la structure intime du mélange : si les particules de saccharinate possèdent une légère cohésion, celle-ci sera d'autant plus sensible que la taille de l'échantillon sera faible. A partir d'une certaine taille, cette micro-structure est totalement masquée. De plus, on peut supposer que

plus le constituant-clé sera faiblement dosé, plus cette micro-structure aura une importance et la rupture de pente sera marquée. A l'inverse, pour de grande teneur, on peut supposer que la taille de l'échantillon ne peut plus être influencée par cette micro-structure et la rupture de pente disparaît.

Pour étudier cette hypothèse, nous avons réalisé des mélanges avec un seul type de produit ("couscous" commercial) mais avec deux coupes granulométriques, soit respectivement le produit "fin" (1-1,25 mm) et le produit "gros" (1,6-2 mm). Nous avons étudié trois pourcentages massiques en produit "fin" : 5%-10% et 50%. Dans chaque cas, 400 g de produit sont mélangés dans un rotocube à 15 tr/ min pendant 120 s, le produit "fin" étant placé entre deux couches de produit "gros". Chaque mélange est ensuite divisé en huit portions égales par un diviseur rotatif, puis est totalement étalé sur la bande et échantillonné de manière identique au mélange lactose/saccharinate. L'outil de prélèvement des échantillons est constitué par deux lames fines en inox parallèles séparées de un centimètre permettant une masse d'échantillon proche de 140 mg. Les échantillons sont tamisés pour une ouverture de tamis égale à 1,25 mm. La rapidité et la simplicité des analyses des échantillons par tamisage expliquent le choix du "couscous" comme produit pour cette étude.

Tableau III.10.: Résultats des valeurs caractéristiques des trois mélanges de couscous étudiés.

Pourcentage de "fin"	5%	10%	50%
n_{\max}	160	160	130
m_v	$4,93 \times 10^{-2}$	$10,06 \times 10^{-2}$	$51,8 \times 10^{-2}$
s_v	$1,76 \times 10^{-2}$	$2,96 \times 10^{-2}$	$7,67 \times 10^{-2}$

n_{\max} est le nombre maximal d'échantillon de taille $X=1$.

A partir des résultats obtenus, la teneur moyenne et l'écart-type de l'ensemble des échantillons de taille unitaire (Tableau III.10.) et des tailles supérieures sont calculés de la

même manière que pour l'étude précédente (Figure III.31.). Sur cette figure, on vérifie que l'écart-type vrai décroît avec la taille d'échantillon dans les trois cas.

Pour les plus grandes teneurs (10% et 50%), on vérifie que $\log(CV)$, (soit $\log(s_v)$) varie linéairement avec $\log(X)$, résultat attendu dans le cas de mélange aléatoire. En revanche, les pentes des droites obtenues sont comprises entre $-0,1$ et $-0,2$, donc elles sont bien distinctes de $-0,5$, valeur attendue pour un mélange aléatoire. Dans le cas du mélange à 5%, on obtient, comme dans le cas du mélange de saccharinate à 1% dans du lactose, deux droites de pentes différentes selon la taille des échantillons. Pour $X > 7$, $\log(CV)$ varie linéairement avec $\log(X)$ avec une pente semblable à celle obtenue avec les précédentes teneurs ($-0,2$) donc distincte d'un mélange aléatoire. Par contre, pour $X < 7$, la pente de la droite est plus importante ($-0,44$) et de l'ordre de celle attendue pour un mélange aléatoire.

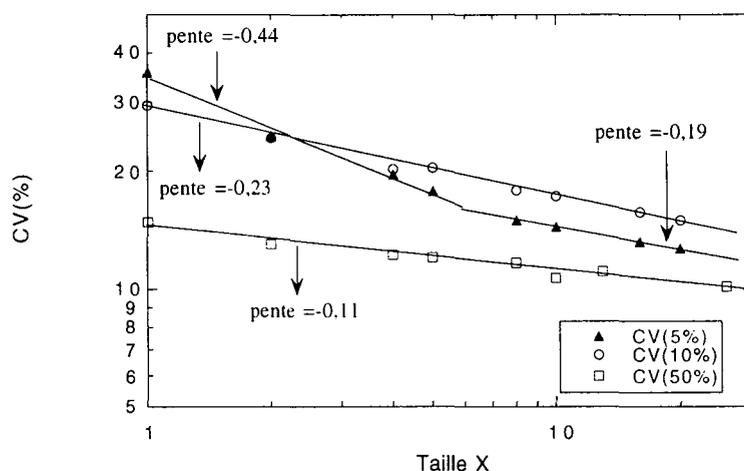


Figure III.31. :Relation entre le coefficient de variation et la taille X pour les trois teneurs en "couscous fin".

D'après ces résultats, la faible teneur en saccharinate peut être une cause de la non linéarité continue entre le logarithme de l'écart-type vrai et le logarithme de la taille, et la cause de l'existence des deux demi-droites. Par contre, cette étude expérimentale n'explique pas l'écart du mélange avec un mélange aléatoire.

1.3. MODELISATION DU MELANGE ETUDIE

1.3.1. MELANGE ALEATOIRE CONSTITUE PAR DES "AGGLOMERATS" DE PARTICULES

Pour essayer d'expliquer l'écart des résultats obtenus avec ceux attendus avec un mélange aléatoire, on peut supposer, tout d'abord qu'étant donné le léger aspect cohésif du saccharinate de sodium (cf. Chapitre II), on peut être en présence d'un mélange aléatoire d'agglomérats de particules de saccharinate. Pour tester cette hypothèse, un programme de simulation (cf. listing Annexe III.B.3.) a été réalisé. Dans ce programme, on simule l'ensemble des particules sur la bande d'échantillonnage par un étalement 2D régulier de 4×10^6 particules réparties en 20000 colonnes et 200 lignes. Ces valeurs ont été définies en assimilant les particules à des sphères de diamètre moyen $100 \mu\text{m}$, et en tenant compte des dimensions de la bande de poudre obtenue lors de l'expérience. Ensuite, on fixe la taille des agglomérats, notée n_{seg} . Afin d'obtenir un mélange à 1%, on commence par tirer aléatoirement un nombre de particules égal à $40000/n_{\text{seg}}$ parmi les quatre millions possibles. A chaque particule (i,j) tirée, on lui associe $(n_{\text{seg}} - 1)$ particules voisines de telle façon à former un carré de côté $\sqrt{n_{\text{seg}}}$ (Figure III.32.). La taille unitaire d'un échantillon est définie comme une colonne de longueur 200 particules et de largeur une particule. A l'aide de l'ensemble des échantillons de taille X , on calcule la teneur moyenne et l'écart-type vrai s_v .

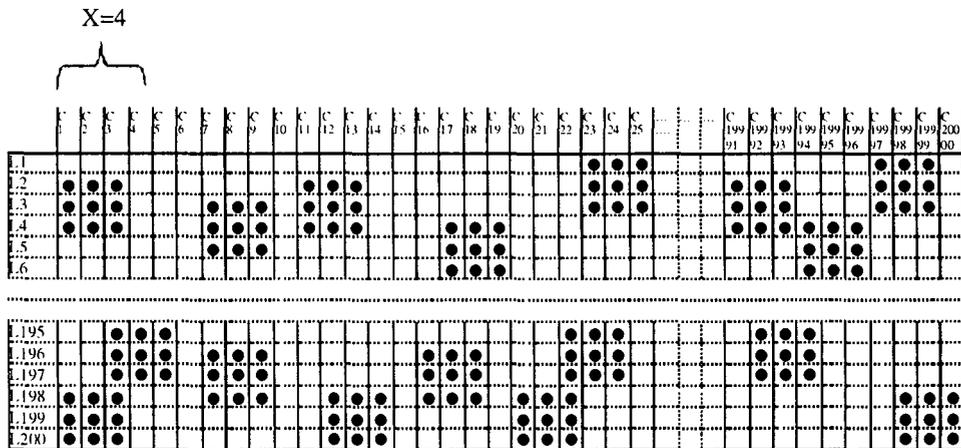


Figure III.32. : Représentation schématique de la simulation pour $X=4$ et $n_{\text{seg}}=9$.

Pour l'ensemble des tailles d'agglomérats étudiées, la relation linéaire entre $\log(s_v)$ et $\log(X)$ est vérifiée (Figure III.33.). Pour $n_{seg}=1$, on a le cas d'un mélange totalement aléatoire, les écarts-type obtenus sont bien inférieurs à ceux obtenus avec une taille d'agglomérat $n_{seg}>1$, et ce quel que soit X . De plus, les relations linéaires obtenues vérifient toutes une pente égale à $-0,5$, quelque soit la valeur de n_{seg} .

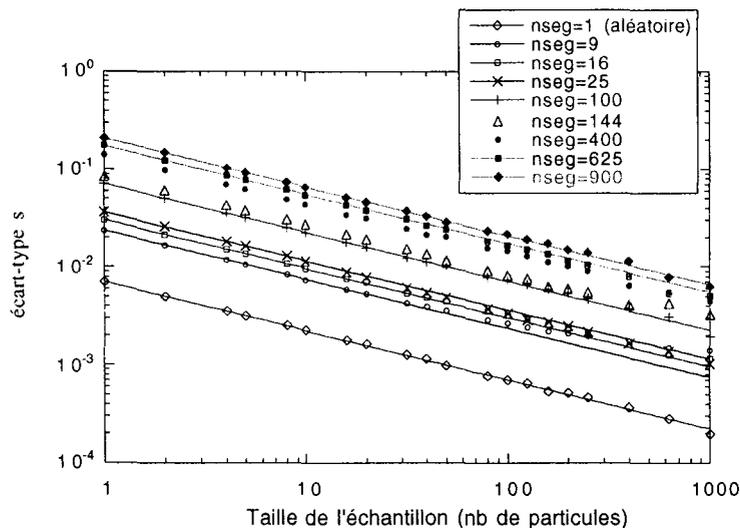


Figure III.33. : Influence de la taille des agglomérats sur la relation $s_v=f(X)$.

En conclusion, la présence seule d'agrégats de particules de saccharinate, même de grandes tailles, ne permet pas d'expliquer l'écart au mélange aléatoire observé lors de notre étude.

1.3.2. MELANGE NON ALEATOIRE

Comme dans le cas qui nous intéresse les résultats s'écartent clairement d'un mélange aléatoire, nous avons essayé de modéliser le mélange par une série de simulations, semblables à celles présentées dans la partie précédente mais cette fois on ne tire pas aléatoirement les particules : la première partie de la bande est imposée moins concentrée en saccharinate que la deuxième (Figure III.34.). Ainsi, cette modélisation essaye de tenir compte de la structure du mélange sur la bande. Par rapport au programme précédent, on ajoute deux variables : "front"

est la valeur de la colonne qui sépare la bande en deux parties inégalement concentrées en saccharinate, "pourc1" est le pourcentage moyen de la concentration en saccharinate la plus faible (cf. listing Annexe III.B.3.).

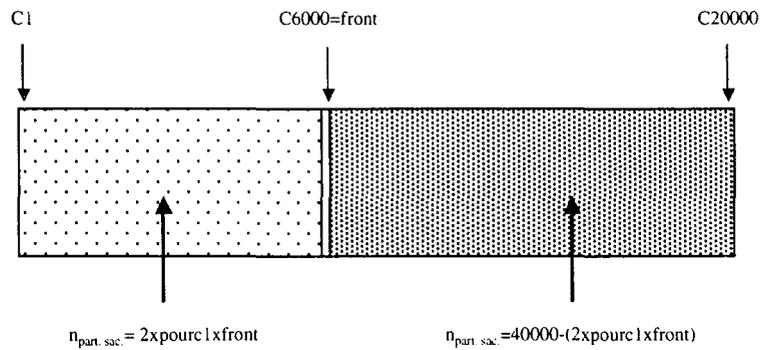


Figure III.34. : Simulation de mélange non aléatoire ("front" = 6000).

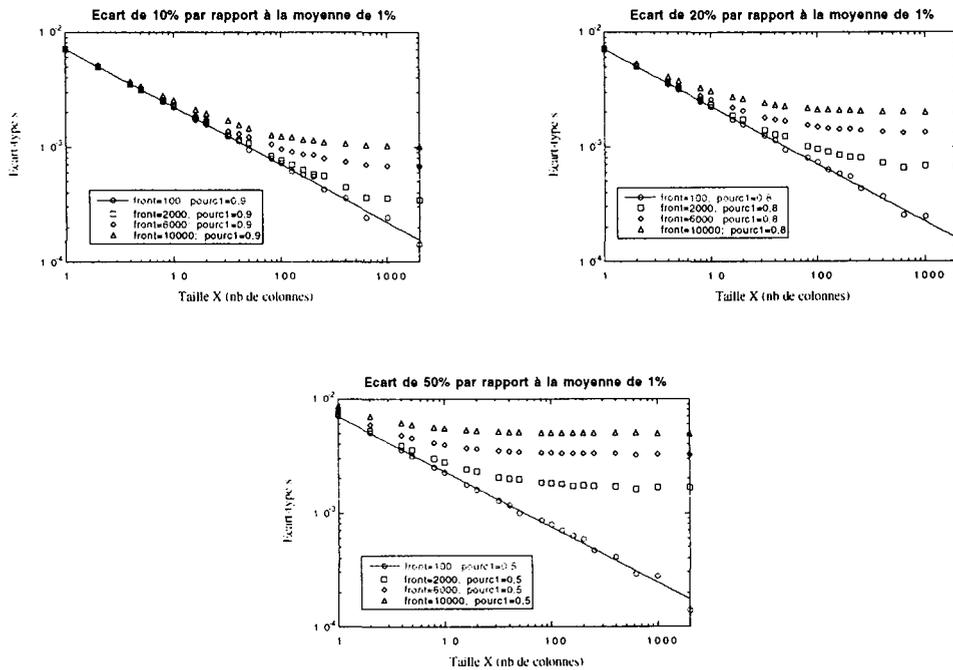


Figure III.35. : Influence de la position de la frontière sur la relation entre l'écart-type et la taille des échantillons, pour chaque écart au pourcentage théorique étudié.

Sur les figures III.35. et III.36. sont représentés tous les résultats de la simulation. Tout d'abord, on vérifie que pour une frontière de faible largeur ("front"=100), le mélange ne s'écarte pas ou peu d'un mélange aléatoire et ce, pour toutes les valeurs de l'écart au pourcentage théorique étudiées. Dans ce cas, le logarithme de l'écart-type varie linéairement avec le logarithme de la taille des échantillons, la pente de la droite étant bien égale à $-0,5$. De plus, pour toutes les autres valeurs de la frontière choisies, on ne vérifie plus le modèle du mélange aléatoire et ce, même pour un écart au pourcentage théorique relativement faible ("pourc1"=0,9). En effet, à partir d'une certaine taille, fonction de la valeur de "front" et de "pourc1", les courbes reliant l'écart-type et la taille s'écartent de la droite obtenue pour un modèle aléatoire. Ce phénomène est d'autant plus marqué que les valeurs de la frontière et de l'écart au pourcentage théorique sont élevées (Tableau III.11.).

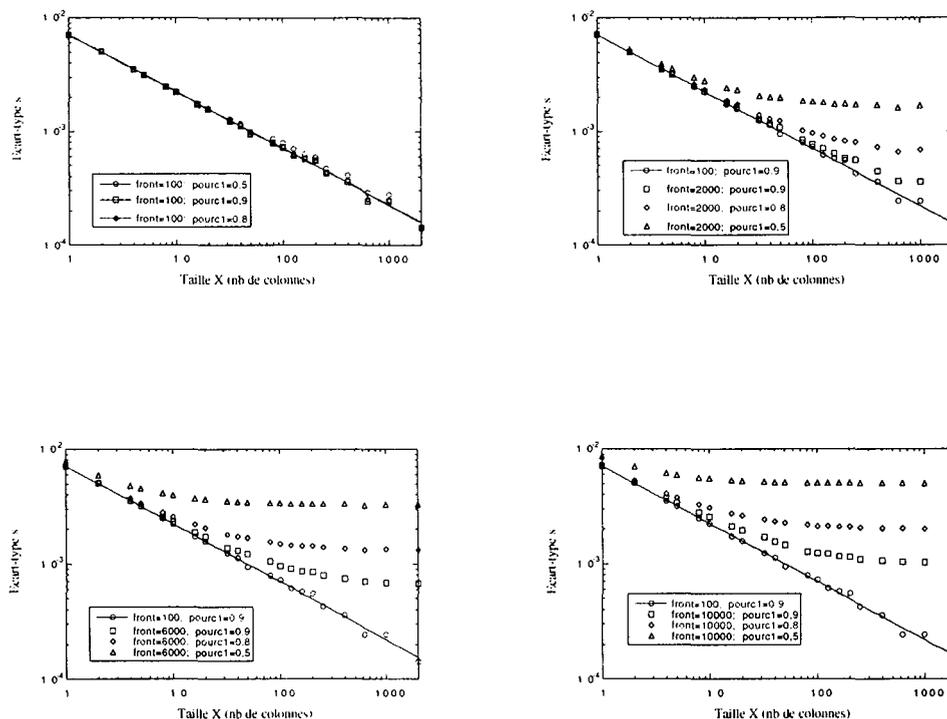


Figure III.36. : Influence de l'écart au pourcentage théorique sur la relation entre l'écart-type et la taille des échantillons en fonction de l'emplacement de la frontière.

Tableau III.11. : Estimation de la taille X_{lim} à partir de laquelle la courbe $s=f(X)$ ne suit plus le modèle aléatoire.

	“pourc1“=0,9	“pourc1“=0,8	“pourc1“=0,5
“front “=2000	$X_{lim} = 102$	$X_{lim} = 16$	$X_{lim} = 5$
“front “=6000	$X_{lim} = 32$	$X_{lim} = 8$	$X_{lim} = 2$
“front “=10000	$X_{lim} = 8$	$X_{lim} = 4$	$X_{lim} = 2$

Dans le cas du mélange réalisé pour l'étude du protocole d'échantillonnage, la taille de l'échantillon élémentaire est bien plus grande que la taille élémentaire de la simulation équivalente au diamètre d'une particule ($\approx 100 \mu\text{m}$). En conséquent, les écarts-type obtenus expérimentalement en fonction de la taille sont à situer sur la partie droite ($X \gg 1$) des figures III.35. et III.36. Pour visualiser les résultats de la simulation à l'échelle de l'expérience, nous avons estimé que la taille élémentaire $X=1$ d'un échantillon réellement prélevé correspond, en 2D, à un échantillon de 40 colonnes sur 200 lignes. La figure III.37. représente les modifications apportées aux figures III.35. et III.36. (l'abscisse de ces figures est divisée par 40, seuls les nombres entiers sont pris en compte). Sur cette figure, on a représenté également les écarts-type obtenus expérimentalement ainsi que l'écart-type d'un mélange aléatoire dont le nombre de particules comprises dans l'échantillon unitaire est estimé à partir d'un échantillon réel. Cet écart-type, noté s_R , est calculé en estimant que les échantillons unitaires de 130 mg sont essentiellement constitués de particules sphériques de lactose :

$$\left. \begin{aligned}
 s_R(X=1) &= \sqrt{\frac{p(1-p)}{N_{\text{particules}}}} \\
 N_{\text{particules}} &= \frac{m_{\text{échantillon}}}{m_{\text{particule}}} = \frac{m_{\text{échantillon}}}{\rho \left(\frac{4}{3} \pi r_{\text{particule}}^3 \right)} \\
 &= \frac{130 \times 10^{-6}}{1540 \left[\frac{4}{3} \pi (50 \times 10^{-6})^3 \right]} \approx 161\,222 \text{ particules}
 \end{aligned} \right\} \Rightarrow \begin{cases}
 s_R(X=1) = \sqrt{\frac{0,99 \times 0,01}{161222}} = 2,48 \times 10^{-4} \\
 s_R(X > 1) = \frac{s_R(X=1)}{\sqrt{X}}
 \end{cases}$$

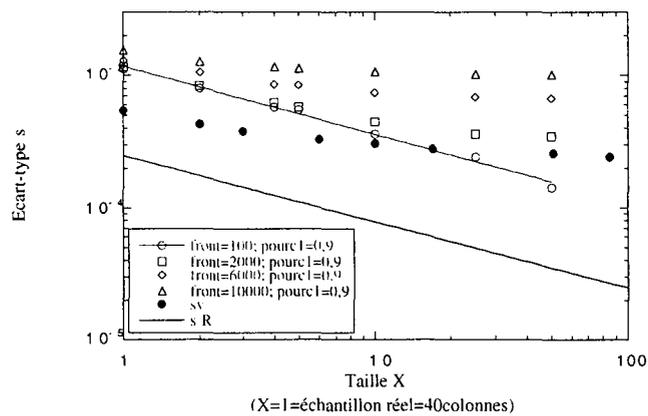
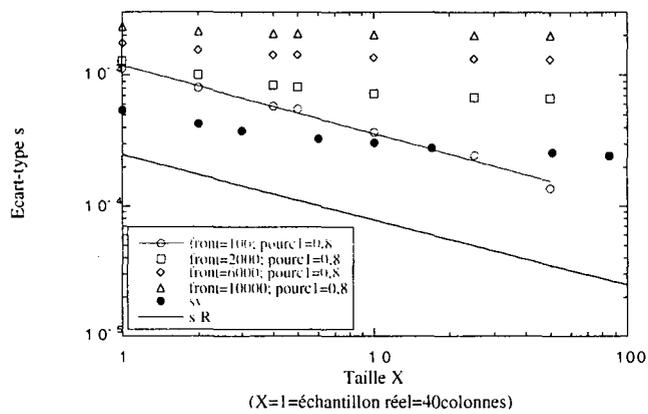
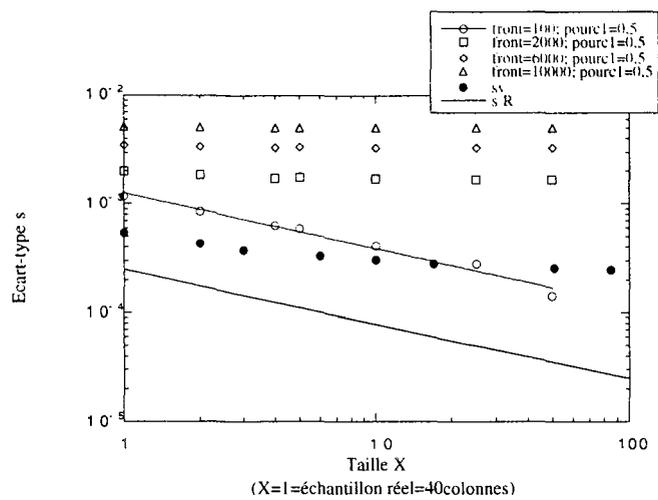


Figure III.37.: Comparaison de la simulation avec le mélange réalisé.

On note que, pour un écart au pourcentage théorique de 50%, la taille de l'échantillon n'a plus d'influence sur l'écart-type pour les différentes frontières étudiées supérieures à 100. De plus, pour les deux autres écarts au pourcentage théorique étudiés, les courbes ont la même allure que la courbe expérimentale. Ainsi, on peut conclure que notre mélange vérifie bien une ségrégation à grande échelle.

Par contre, on vérifie que dans tous les essais de modélisation, les résultats expérimentaux se situent bien en dessous des résultats de simulation. Ceci peut s'expliquer, d'une part, par le fait que notre simulation est réalisée en 2D et non en 3D, donc le nombre de particules dans les échantillons réels est plus important que dans l'échantillon de simulation, ainsi les écarts-type simulés seront toujours supérieurs aux écarts-type réels. Cette hypothèse est confirmée par la comparaison du mélange aléatoire (s_R) et des simulations réalisées avec une frontière très petite (front = 100) où ces simulations vérifient le modèle aléatoire : les courbes sont parallèles et l'écart entre elles peut être assimilé au nombre constant de particules représentant l'épaisseur de la bande. D'autre part, cette simulation ne tient compte que de deux zones distinctes de mélange, or l'expérience semble distinguer trois zones de mélanges : les deux extrémités et la zone centrale de la bande.

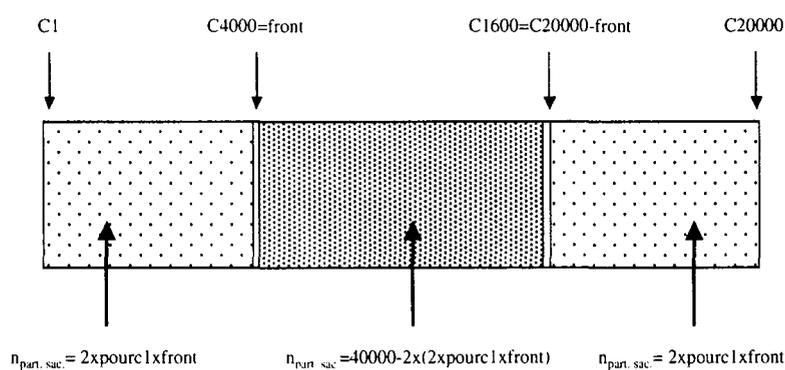


Figure III.38. : Simulation de mélange non aléatoire à trois zones ("front" = 4000).

Pour essayer d'approcher plus finement le mélange expérimental, nous avons effectué une simulation avec trois zones de concentrations distinctes (Figure III.38.), la zone centrale de la

bande étant la moins concentrée. Les résultats sont semblables à ceux obtenus avec seulement deux zones distinctes et les courbes montrent une tendance similaire au résultat expérimental, ce qui confirme un mélange homogène à faible échelle mais une évolution à grande échelle de la concentration moyenne (Figure III.39.).

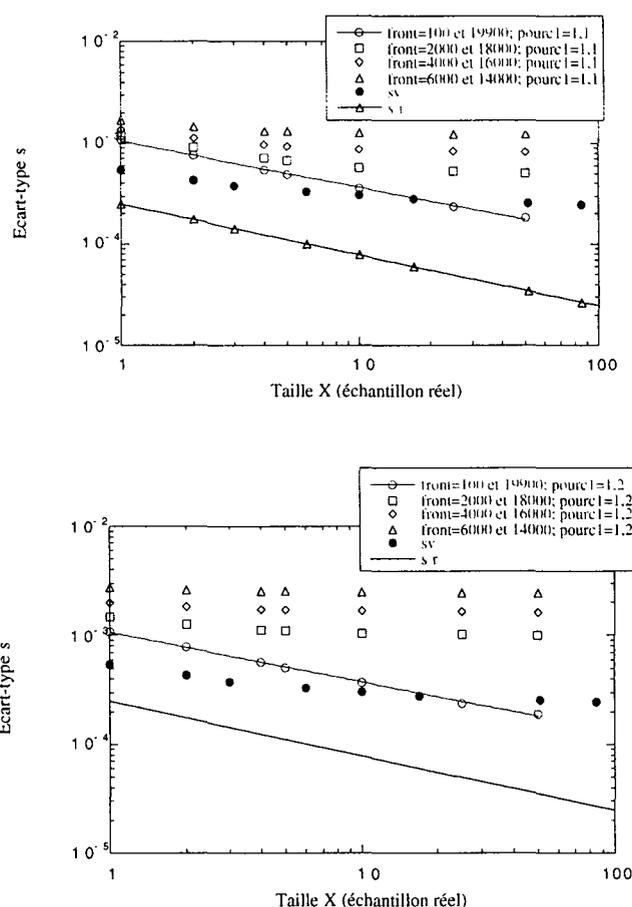


Figure III.39. : Evolution de l'écart-type en fonction de la taille X des échantillons (3 zones de concentrations distinctes).

Afin de mettre en évidence l'écart entre la simulation 2D et l'expérience réalisée en 3D, on suppose constant le nombre de particules dans l'épaisseur de la bande. De plus, cette épaisseur étant petite devant la longueur de la bande (de l'ordre de 3 mm \ll 2m), on négligera toute ségrégation dans l'épaisseur de la poudre. Ainsi, l'influence de cette épaisseur f_e est considérée constante et assimilable entre l'écart entre le mélange aléatoire observé pour une faible

frontière (front=100) et le mélange aléatoire attendu expérimentalement (s_R), soit le rapport des écarts-type des deux mélanges précités :

$$f_e = \frac{s_{X=1}(\text{front} = 100)}{s_R(X = 1)} = \frac{1,076 \times 10^{-3}}{2,48 \times 10^{-4}} = 4,34$$

En fait, $(f_e)^2$ représente le nombre de particules présentes dans une hauteur de bande. Le calcul donne 20 particules de diamètre 100 μm , ce qui représente une hauteur de 2 mm, sensiblement égale à la hauteur réelle.

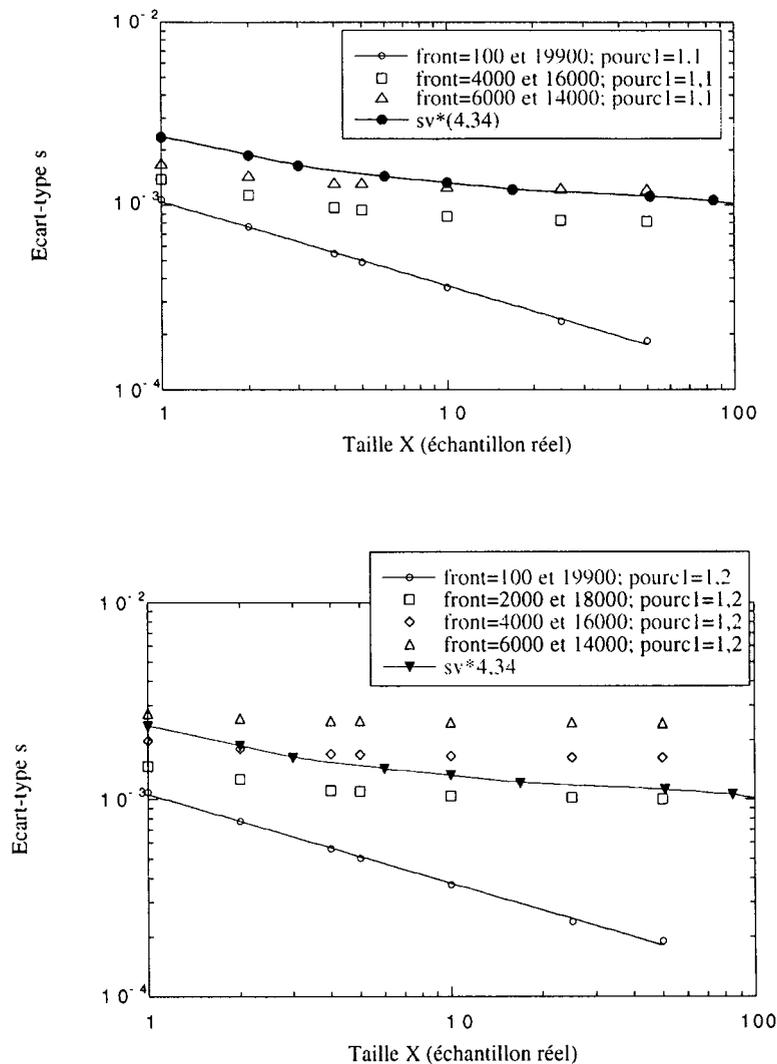


Figure III.40. : Comparaison de la simulation et des résultats expérimentaux en tenant compte de l'épaisseur de la bande.

La figure III.40. représente la comparaison des simulations et des résultats expérimentaux multipliés par le facteur f_e . On note que la simulation réalisée avec un pourcentage, "pourc1", en saccharinate dans les deux extrémités de la bande égal à 1,1% et une frontière située à 6000 particules de chaque extrémité se rapproche fortement des résultats expérimentaux. Cette valeur de 6000 particules représente, en fait, la largeur de 150 échantillons réels unitaires. Ainsi, on peut considérer que notre mélange est, en fait, la juxtaposition de trois sous-mélanges homogènes A-B-C de teneurs respectives en saccharinate de sodium de :

- mélange A (colonne 1 à 6000, soit jusqu'au 150^{ème} échantillon) : $1,1 \times 10^{-2}$;
- mélange B (colonne 6001 à 14000) : $8,5 \times 10^{-3}$;
- mélange C (colonne 14001 à 20000, soit à partir du 360^{ème} échantillon) : $1,1 \times 10^{-2}$.

En conclusion, le mélange étudié présente une faible inhomogénéité à grande échelle, que l'on peut estimer à 150 échantillons. Ce modèle développé semble être capable de représenter fidèlement l'expérience, bien qu'il reste simple. En effet, la modélisation actuelle ne permet qu'une représentation en échelon du mélange. Il serait intéressant de pouvoir ultérieurement affiner ce modèle pour approcher plus précisément l'évolution des teneurs le long de la bande d'échantillonnage.

2. ETUDE DE L'ECHELLE DE SEGREGATION DU MELANGE

Danckwerts a défini deux critères pour qualifier l'état de mélange (cf. Chapitre I), l'intensité de ségrégation reliée à l'écart-type du mélange et l'échelle de ségrégation reliée à la notion de coefficient d'autocorrélation, c'est-à-dire d'interdépendance des échantillons entre eux. Cette dernière définition peut être mise directement en relation avec la notion de structure du mélange.

2.1. ETUDE DES ECHANTILLONS DE TAILLE UNITAIRE

La figure III.41. représente le corrélogramme obtenu avec l'ensemble des échantillons de taille unitaire prélevés lors de l'étude précédente du développement de la méthodologie d'échantillonnage. La figure III.42. est en fait le corrélogramme tronqué à une distance entre les échantillons $r < 200$. Pour rappel (Chapitre I), pour un niveau de confiance souhaité égal à 95%, $k=2$ et les valeurs limites sont définies par $\varepsilon = \frac{1}{n} \pm \frac{2}{\sqrt{n}} \approx \pm \frac{2}{\sqrt{n}}$, n étant le nombre maximal d'échantillons.

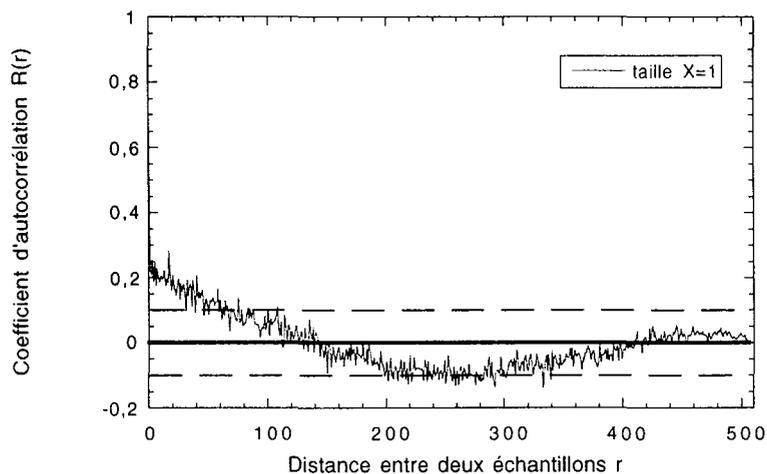


Figure III.41. : Corrélogramme de l'ensemble des échantillons de taille $X=1$.

Sur ces figures, les résultats tendent vers un procédé aléatoire puisque $R(r)$ tend vers 0 quand r augmente. On peut noter l'existence de deux échelles de ségrégation. En effet, entre $r=0$ et $r=1$, le coefficient d'autocorrélation $R(r)$ chute brutalement jusqu'à une valeur relativement faible mais il n'est pas encore inférieur à la valeur limite ε . Les échantillons semblent posséder une faible interdépendance, ce qui se vérifie par une valeur de l'écart-type faible sur l'ensemble des 510 échantillons de taille $X=1$. Compte- tenu de la faible valeur de $R(r=1)$, on conclura à l'interdépendance des échantillons de taille unitaire.

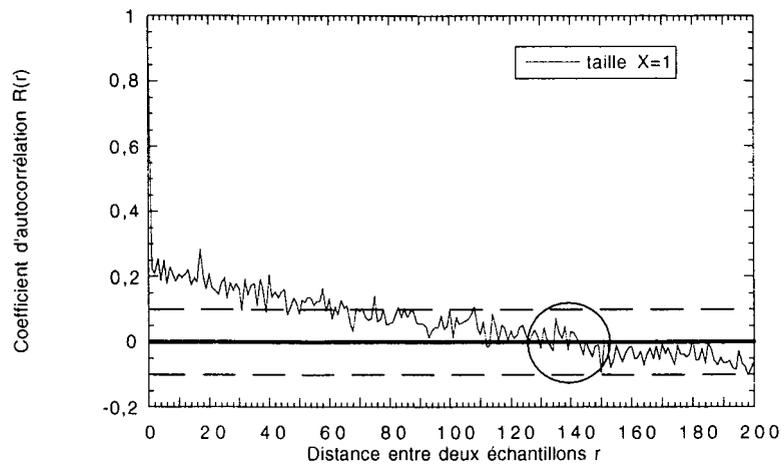


Figure III.42. : Corrélogramme de l'ensemble des échantillons de taille $X=1$ pour $r < 200$.

D'autre part, la valeur de r_0 telle que le coefficient d'autocorrélation s'annule est, quant à elle, importante puisqu'elle se situe aux alentours de 144 (Figure III.2.). C'est-à-dire que la composition d'un échantillon intervient sur la composition des 144 échantillons qui lui succèdent. Cette importante valeur de r_0 est à relier à l'allure de l'ensemble des résultats du mélange (Figure III.13.). En effet, on observe que le mélange réalisé "manuellement" est loin d'être homogène tout au long de la bande : les deux extrémités de la bande sont des régions plus riches en saccharinate que la partie centrale. L'importance de la définition de l'échelle de ségrégation est démontrée par cet exemple car le phénomène de ségrégation à grande échelle n'est pas mis en évidence par la seule valeur de la variance du mélange. Cette valeur de r_0 est, également à mettre en relation avec la modélisation décrite dans le paragraphe précédent, où le mélange pouvait être représenté par la juxtaposition de trois sous-mélanges de teneurs légèrement distinctes. En effet, pour cette modélisation, on estimait la longueur du premier sous-mélange à 150 échantillons, valeur sensiblement égale à la valeur de r_0 trouvée par l'étude des corrélogrammes et donnant l'échelle de ségrégation.

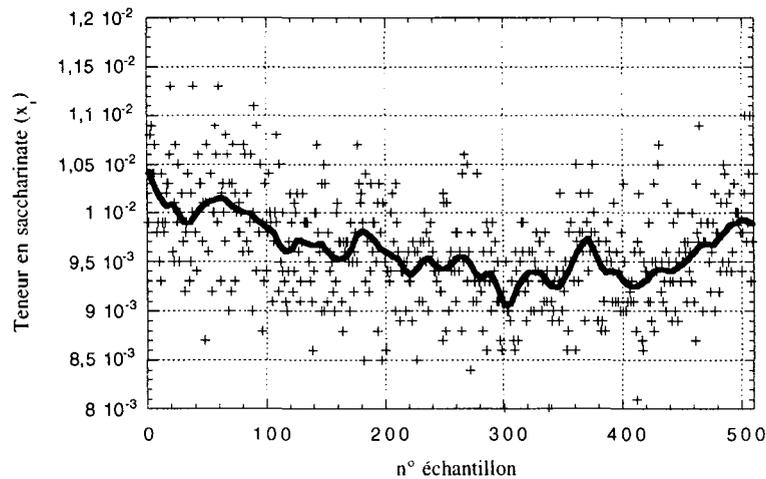


Figure III.13. : Ensemble des résultats des teneurs en saccharinate des 510 échantillons

2.2. INFLUENCE DE LA TAILLE DES ECHANTILLONS

2.2.1. ESTIMATION DE LA VARIANCE DE L'ENSEMBLE DES ECHANTILLONS DE TAILLE X

A l'aide de la variance et des coefficients de corrélation calculés sur l'ensemble des échantillons unitaires, Stange [106] a défini la relation suivante qui permet d'estimer la variance de l'ensemble des échantillons de taille X supérieure à un :

$$\sigma_X^2 = \frac{\sigma_1^2}{X} \left[1 + 2 \sum_{i=1}^X \left(1 - \frac{i}{X} \right) R_1(i) \right].$$

Sur la figure III.42., nous avons comparé les variances des échantillons de taille X calculées avec la formule précitée aux variances expérimentales obtenues avec l'ensemble des échantillons de taille X. Les résultats montrent une bonne concordance entre les deux valeurs. Toutefois, cette relation reste difficilement exploitable pour estimer l'évolution de l'écart-type

vrai en fonction de la taille car elle est obtenue expérimentalement et nécessite la connaissance des teneurs de l'ensemble des échantillons de taille unitaire.

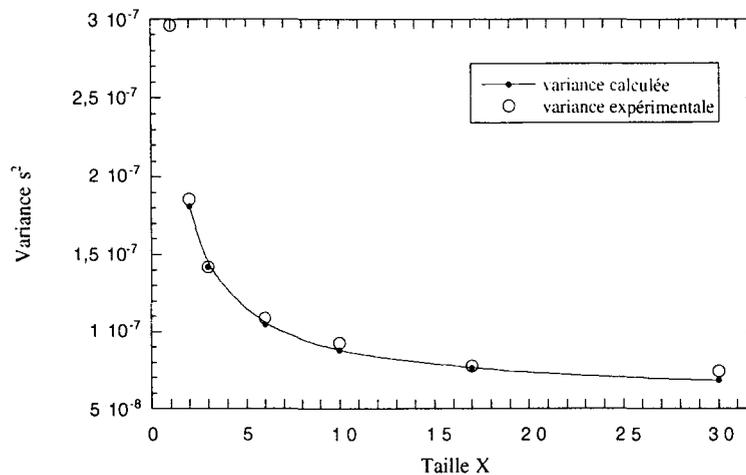


Figure III.42.: Comparaison des variances expérimentales et calculées des échantillons de taille X.

2.2.2. EVOLUTION DES CORRELOGRAMMES EN FONCTION DE LA TAILLE X

Nous avons étudié l'évolution des corrélogrammes pour une taille d'échantillon X pouvant être égale à 2,3,5,6,10,15, 17 et 30. Pour illustrer cette évolution, la figure III.43. représente les corrélogrammes pour les tailles X=2,5,10 et 30. Les autres corrélogrammes sont donnés en Annexe III.B.4.

Dans tous les cas, les corrélogrammes mettent en évidence l'existence d'un processus aléatoire avec deux échelles de ségrégation, une de moindre importance à faible distance et une autre à une distance beaucoup plus importante. Toutefois, compte-tenu de l'évolution de la première valeur du corrélogramme ($R(r=1)$) en fonction de la taille des échantillons (Figure III.44.), il est difficile de supposer l'interdépendance des échantillons pour une taille supérieure à 3, car à partir de cette taille la valeur de $R(r=1)$ devient importante vis-à-vis de zéro et de ϵ .

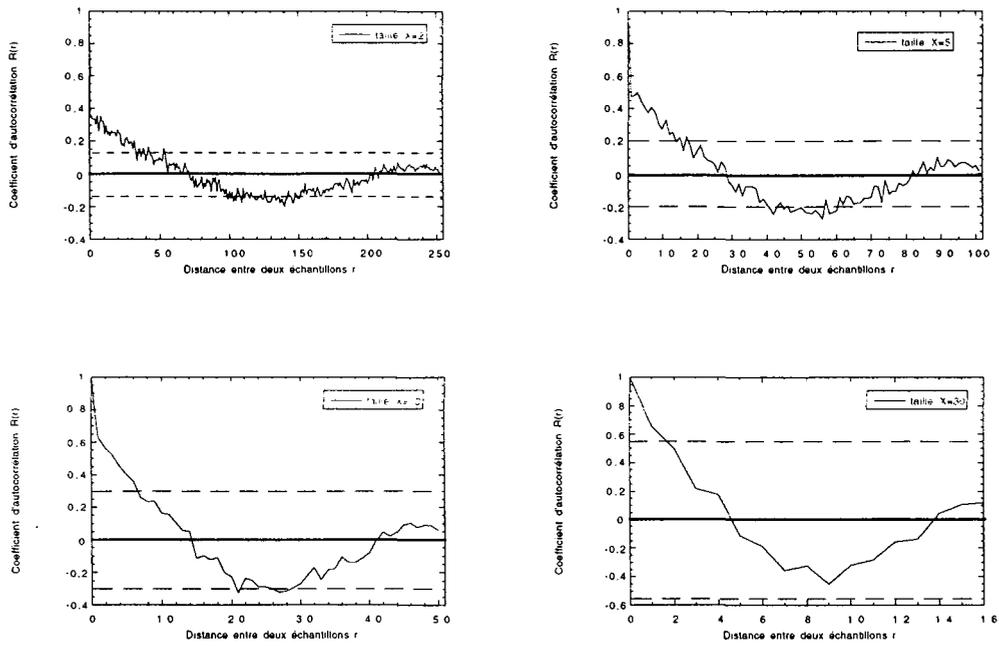


Figure III.43. : Evolution des corrélogrammes en fonction de la taille des échantillons.

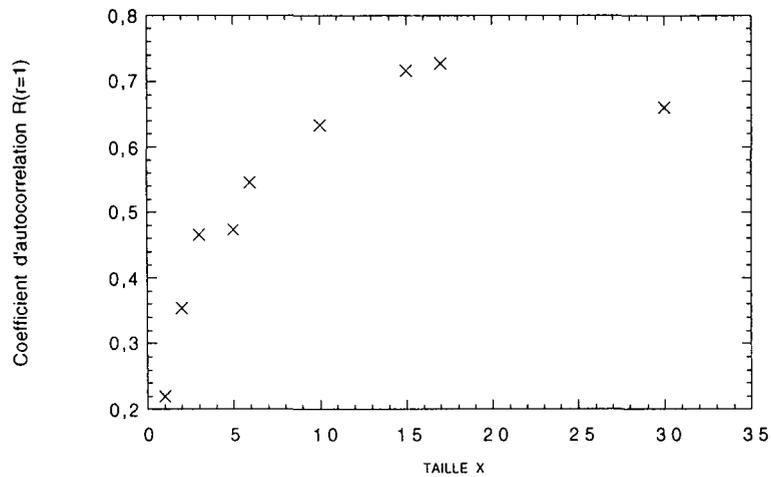


Figure III.44. : Evolution de $R(r=1)$ en fonction de la taille X des échantillons.

2.2.3. EVOLUTION DE r_0 EN FONCTION DE LA TAILLE X

Sur la figure III.45., on note que la valeur du pas r_0 , à partir de laquelle le coefficient d'autocorrélation s'annule, semble être inversement proportionnelle à la taille X des

échantillons. Sur cette figure, est également représentée l'évolution de la valeur de r_ϵ , à partir de laquelle $R(r_\epsilon) < \epsilon$ (limite prédéfinie en fonction du nombre total d'échantillons). On peut y observer une tendance similaire.

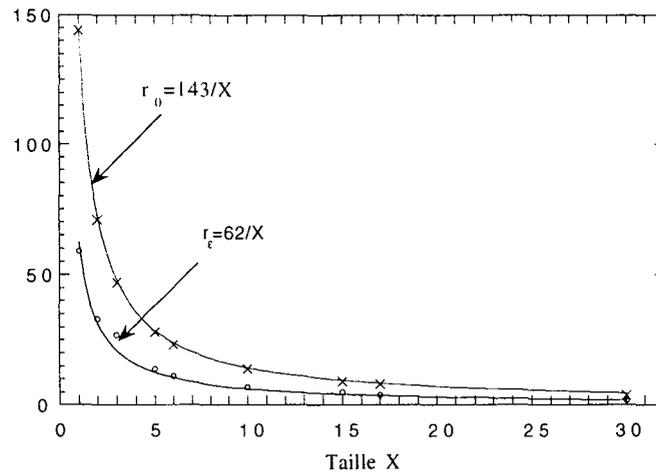


Figure III.45. : Représentation de r_0 et r_ϵ en fonction de la taille X.

2.2.4. EVOLUTION DE L'ECHELLE DE SEGREGATION S EN FONCTION DE LA TAILLE X

D'après les corrélogrammes obtenus et les valeurs de r_0 , on peut estimer l'évolution de l'échelle de ségrégation S en fonction de la taille X en calculant l'aire sous la courbe $R(r)$ entre $r=0$ et $r=r_0$ (Figure III.46.). Ainsi, on obtient une échelle de ségrégation S égale à 15 pour $X=1$, cette échelle représente la taille des "agglomérats" qui induisent une ségrégation à grande échelle. Cette échelle est difficile à relier expérimentalement à l'observation du mélange. Dans notre cas, on retiendra surtout la valeur de r_0 , qui représente l'étendue de l'interdépendance entre les échantillons.

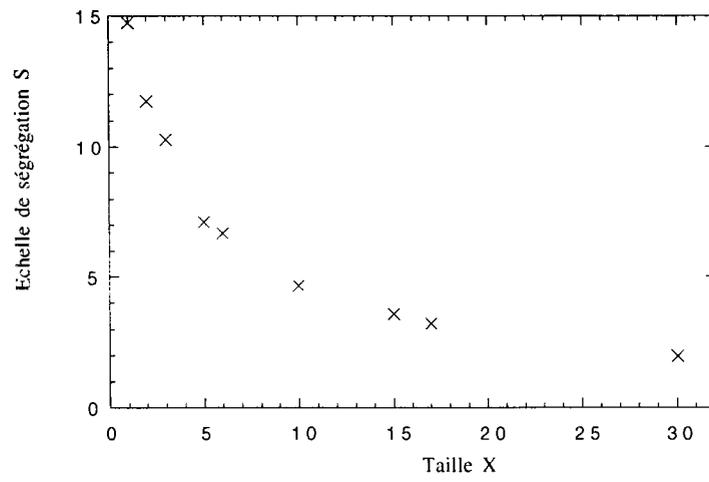


Figure III.46. : Evolution de l'échelle de ségrégation S en fonction de la taille X.

CONCLUSION DU CHAPITRE III

Dans ce chapitre, nous nous sommes attachés à développer des méthodologies afin de déterminer correctement la qualité d'un mélange binaire de poudres faiblement dosé.

Dans un premier temps, le choix d'une technique d'analyse précise nous a permis de valider les mesures des teneurs en saccharinate des mélanges. Ainsi, le coefficient de variation de reproductibilité (CV_R) des mesures égal à 1,20% nous assure du résultat des analyses et nous permet de minimiser σ_{ana}^2 .

Ensuite, le développement d'une technique d'échantillonnage dynamique, à l'aide du déversement du mélange sur une bande transporteuse, nous permet de réaliser un échantillonnage correct, l'échantillonnage par sondes "voleuses" s'étant avéré non-probabiliste et incorrect. La représentativité de l'échantillonnage dynamique a été ainsi étudiée et vérifiée. Puis, une étude plus fine de l'influence du nombre et de la taille des échantillons a été développée afin d'estimer la teneur et l'écart-type d'un mélange à partir d'un nombre restreint d'échantillons. A l'aide de cette étude, nous avons fixé le nombre d'échantillons à prélever par bande égal à 4, leur taille correspondant à celle de l'échelle d'observation des mélanges ultérieurs (soit 130 mg). Pour l'étude ultérieure des mélanges, on supposera que le nombre d'échantillons total à prélever est égal à quatre fois le nombre de bandes nécessaires à étaler tout le mélange. Ce nombre de prélèvements semble ainsi légèrement surestimé mais permet une caractérisation correcte de l'état des mélanges.

Enfin, la structure des mélanges a été étudiée afin d'expliquer l'écart au mélange aléatoire. Des essais de modélisation ont été réalisés afin d'expliquer l'hétérogénéité à grande échelle des mélanges. Ces simulations semblent en accord avec l'expérience réalisée et confirment les résultats trouvés par l'étude des corrélogrammes.

CHAPITRE IV :

ETUDE DE LA CINETIQUE ET

DE LA STABILITE DES MELANGES

Les objectifs généraux de ce chapitre sont multiples. Il s'agit tout d'abord de suivre la cinétique de mélanges faiblement dosés dans un mélangeur à cerceaux afin de déterminer le temps optimal de mélange, puis d'identifier les mécanismes de mélange mis en jeu, et enfin d'étudier la stabilité de ces mélanges.

Les mélanges étudiés sont composés majoritairement de lactose, produit couramment utilisé comme excipient pharmaceutique, et de saccharinate de sodium, choisi comme principe actif. Etant donné la teneur mineure en principe actif (1%), on peut se demander quelle est l'influence des caractéristiques physico-chimiques et morphologiques de l'excipient sur la cinétique des mélanges et sur leur stabilité. Dans ce but, les trois lactoses présentés dans le chapitre II sont utilisés pour étudier le rôle de la taille et de la forme des particules. La caractérisation des différents états de mélange est effectuée selon la méthodologie d'analyse et la méthodologie d'échantillonnage développées au chapitre III, soit quatre échantillons de taille élémentaire prélevés par bande et analysés par HPLC. Comme le développement de l'échantillonnage a été réalisé avec le Lactose Fast Flo comme excipient, l'étude de la cinétique du mélange LFF/saccharinate comprend l'étude d'un grand nombre de temps de mélange. Ensuite, les cinétiques des mélanges Granulac 140 /saccharinate et Granulac 70 /saccharinate sont abordées plus succinctement. D'autre part, le principe actif étant très minoritaire, la validité des résultats des cinétiques étudiées impose le développement d'études statistiques.

La stabilité des différents mélanges utilisés sera abordée qualitativement et quantitativement en tant que caractérisation de l'aptitude du mélange à figer son état lors de manutentions perturbantes, présentes dans le procédé de fabrication des comprimés et ultérieures à l'opération de mélange.

IV.A. CINÉTIQUE DE MÉLANGE

1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Le protocole expérimental et les conditions opératoires des essais de mélange sont résumés dans les tableaux IV.1. et IV.2.

Tableau IV.1. : Résumé des conditions expérimentales.

Type de mélangeur	Tambour inox incliné à 45° de son axe de symétrie. Ouverture axiale à 1/2 mélangeur.
Vitesse du mélangeur	15 trs / min
Taux de remplissage	40% en volume. Soit 1300 g pour les mélanges avec LFF et Granulac 70, et 1380 g pour le Granulac 140.
Pourcentage massique de saccharinate	1%
Ordre d'introduction des poudres	a) demi quantité de lactose b) Le saccharinate de sodium est entièrement déposé à travers un tamis "grossier" sur toute la surface de lactose. c) le complément de lactose.

Les essais réalisés pour un temps de mélange nul permettent d'évaluer le plus grand écart-type, noté s_0 , que l'on peut obtenir avec les mélanges et le protocole choisis. Pour ces essais, les produits sont introduits dans le mélangeur selon le protocole décrit dans le tableau IV.1. et sont directement échantillonnés et analysés (cf. Chapitre IV.A.1.2.), ces mélanges sont

appelés mélanges "initiaux" dans la suite du chapitre. Les essais LFFsac512s1, LFFsac512s2 et LFFsac512s3 correspondent à l'étude de la reproductibilité des expériences.

Tableau IV.2. : Description des essais réalisés.

Temps de mélange (s)	Nombre de tours du mélangeur à tambour	Référence des essais de cinétique selon l'excipient		
		Lactose Fast Flo	Granulac 70	Granulac 140
0	0	LFFsac0s	G70sac0s	G140sac0s
32	8	LFFsac32s		
64	16	LFFsac64s		
96	24	LFFsac96s		
128	32	LFFsac128s	G70sac128s	G140sac128s
192	48	LFFsac196s		
256	64	LFFsac256s		G140sac256s
512	128	LFFsac512s1 LFFsac512s2 LFFsac512s3	G70sac512s	G140sac512s

Pour chaque temps de mélange considéré, le mélange est déversé à travers un entonnoir au-dessus de la bande transporteuse de manière à ce que la hauteur de poudre dans l'entonnoir soit aussi constante que possible. Pour chaque bande de poudre réalisée, on prélève quatre échantillons. Le choix de ces échantillons est déterminé par le tirage aléatoire de quatre nombres compris entre 1 et 570 (cf. Chapitre III.B.). Ainsi, on obtient 80 échantillons par mélange. Les échantillons sont dilués dans 50 ml de solution tampon à pH=8 (KH_2PO_4 tamponné par de l'ammoniac). Les conditions d'analyse HPLC sont celles définies dans le Chapitre III.A.

2. MELANGES LACTOSE LFF/ SACCHARINATE DE SODIUM

2.1. RESULTATS DES ANALYSES DES MELANGES LFF/ SAC.

L'ensemble des teneurs en saccharinate obtenues pour les différents essais de mélange LFF/ saccharinate de sodium (Figure IV.1.) permet de visualiser l'évolution de leur homogénéité en fonction du temps de mélange. L'ensemble des valeurs caractéristiques des différents mélanges, à savoir la teneur moyenne, l'écart-type et le coefficient de variation, est donné dans le tableau IV.3.

Tableau IV.3. : Récapitulatifs des teneurs moyennes et des écarts-type des mélanges LFF/saccharinate.

ESSAI	Teneur moyenne en sac. (x_m)	Ecart-type d'éch. (s)	CV (%)
LFFsac0s	$9,87 \times 10^{-3}$	$6,12 \times 10^{-3}$	62,0
LFFsac32s	$9,83 \times 10^{-3}$	$2,97 \times 10^{-3}$	30,2
LFFsac64s	$9,60 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	20,8
LFFsac96s	$1,01 \times 10^{-2}$	$1,79 \times 10^{-3}$	17,9
LFFsac128s	$9,96 \times 10^{-3}$	$1,36 \times 10^{-3}$	13,7
LFFsac196s	$9,23 \times 10^{-3}$	$8,04 \times 10^{-4}$	9,08
LFFsac256s	$9,08 \times 10^{-3}$	$8,77 \times 10^{-4}$	9,66
LFFsac512s1	$9,97 \times 10^{-3}$	$6,09 \times 10^{-4}$	6,11
LFFsac512s2	$9,83 \times 10^{-3}$	$7,08 \times 10^{-4}$	7,20
LFFsac512s3	$1,00 \times 10^{-2}$	$5,82 \times 10^{-4}$	5,82

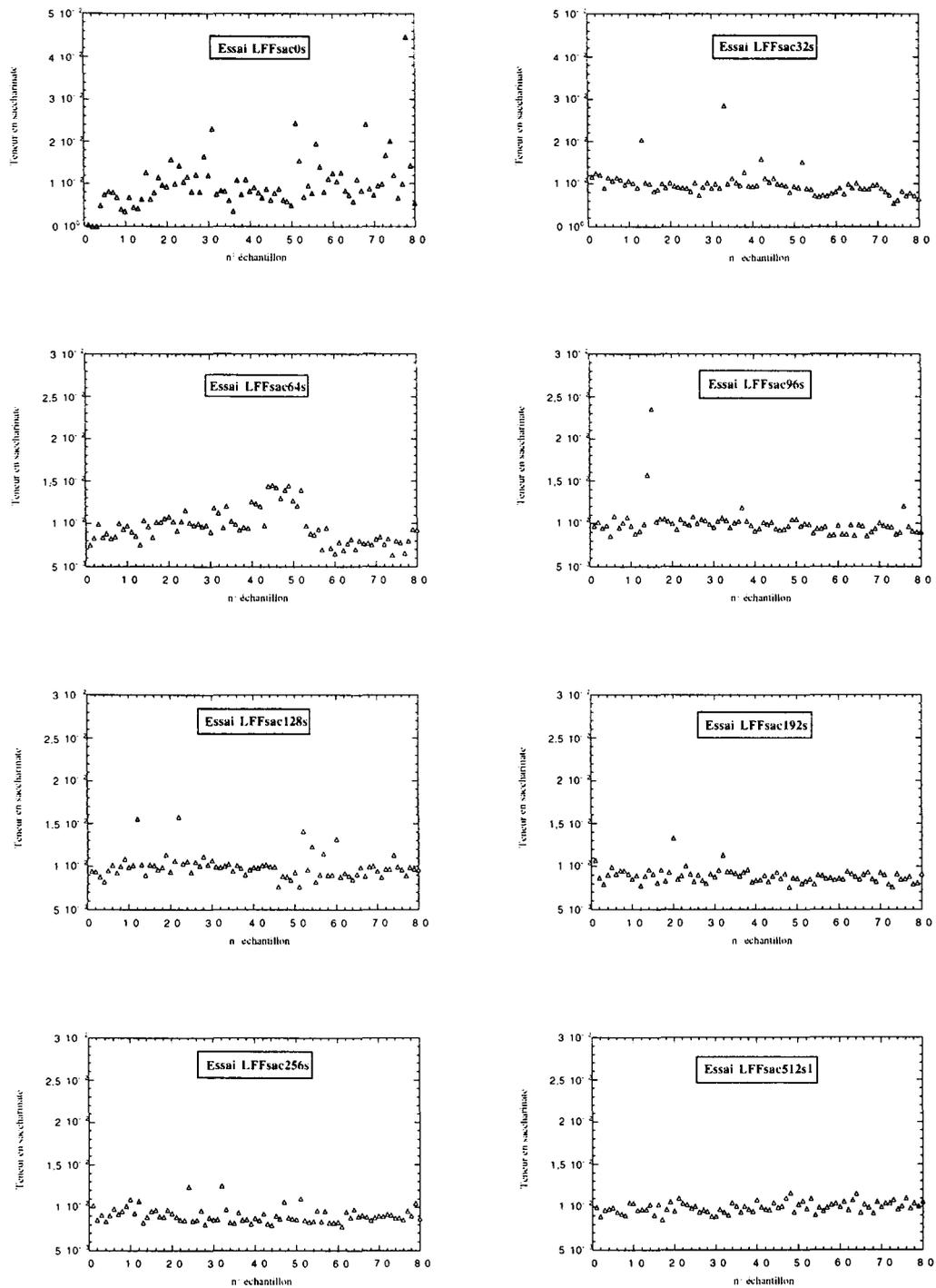


Figure IV.1. : Teneurs des échantillons des mélanges LFF/ saccharinate.

2.2. ETUDE DES ESSAIS DE REPRODUCTIBILITE

Avant d'aborder les résultats de la cinétique de mélange, il nous paraît primordial de nous assurer de leur validité. Pour ce faire, on s'assure tout d'abord que pour un temps de mélange donné, l'essai est reproductible. Cette vérification est effectuée à l'aide des résultats obtenus lors des essais LFFsac512s1 à LFFsac512s3.

Sur la figure IV.2., on ne voit pas d'écart significatif entre les trois essais. Pour évaluer la reproductibilité des essais, des tests d'hypothèse d'égalité de variances et de moyennes sont réalisés afin de valider l'égalité des variances des trois essais ainsi que l'égalité de leur teneur moyenne. L'élaboration et la signification de ces tests sont données en Annexe I.

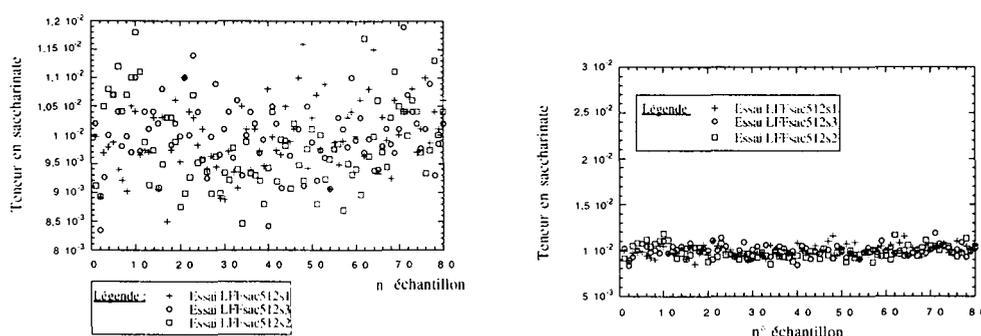


Figure IV.2. : Résultats des essais de reproductibilités.

Tout d'abord, nous allons vérifier que les variances des trois essais réalisés à 512 s sont bien égales avec un risque α égal à 5%, en utilisant comme fonction discriminante, la distribution F, définie par la loi de Fisher Snedecor. F est le rapport des variances des deux distributions à comparer. Dans la pratique, on effectue un test unilatéral en calculant le quotient de la variance la plus élevée sur la variance la plus faible, ce quotient est comparé à la valeur de F tabulée au risque α considéré et pour le même degré de liberté (Tableau IV.4.). Si $F_{\text{calculé}}$ est inférieur à F_{table} , les variances sont considérées égales.

Les résultats montrent que les valeurs de $F_{\text{test}1}$ et $F_{\text{test}3}$ sont inférieures à F_{table} donc la variance de l'essai LFFsac512s1 peut être considérée égale à celle des essais LFFsac512s2 et LFFsac512s3 au risque α égal à 5%. La valeur de $F_{\text{test}2}$ est légèrement supérieure à la valeur tabulée mais compte- tenu des deux autres valeurs de F_{test} , les variances des essais LFFsac512s2 et LFFsac512s3 peuvent être considérées égales au risque de 5%.

Tableau IV.4. : Résultats du test d'égalité des variances des essais LFFsac512s1, LFFsac512s2 et LFFsac512s3.

Essai	LFFsac512s1	LFFsac512s2	LFFsac512s3
Nb d'échantillons n	80	80	80
Degré de liberté _	79	79	79
Variance	$s_1^2 = 3,71 \times 10^{-7}$	$s_2^2 = 5,01 \times 10^{-7}$	$s_3^2 = 3,39 \times 10^{-7}$
F_{test}	$F_{\text{test}1} = \frac{s_2^2}{s_1^2} = 1,39$	$F_{\text{test}2} = \frac{s_2^2}{s_3^2} = 1,47$	$F_{\text{test}3} = \frac{s_1^2}{s_3^2} = 1,09$
$F_{\text{table}} = F_{(0,05 ; v1 ; v2)}$	$F_{(0,05 ; 79 ; 79)} = 1,45$	$F_{(0,05 ; 79 ; 79)} = 1,45$	$F_{(0,05 ; 79 ; 79)} = 1,45$

Les variances vraies des différents essais étant inconnues mais vérifiées égales par le test précédent, nous pouvons étudier l'égalité des moyennes, au risque α égal à 5%, des trois essais en utilisant la fonction discriminante t suivant la loi de Student (cf. Annexe I). Si les valeurs calculées de t sont comprises dans l'intervalle $]-t_{\text{table}}; t_{\text{table}}[$, les moyennes sont considérées égales au risque de 5%.

D'après les résultats obtenus dans le tableau IV.5., les teneurs des différents essais de reproductibilité sont égales. En conclusion, les trois essais réalisés à 512 s ont vérifié la reproductibilité du protocole complet de mélange, échantillonnage et analyse.

Tableau IV.5. : Résultats du test d'égalité des moyennes des essais LFFsac512s1, LFFsac512s2 et LFFsac512s3.

Essai	LFFsac512s1	LFFsac512s2	LFFsac512s3
Teneur moyenne	$9,97 \times 10^{-3}$	$9,83 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-3}$
Variance	$s_1^2 = 3,71 \times 10^{-7}$	$s_2^2 = 5,01 \times 10^{-7}$	$s_3^2 = 3,39 \times 10^{-7}$
Essais comparés	LFFsac512s1/ LFFsac512s2	LFFsac512s2/ LFFsac512s3	LFFsac512s3/ LFFsac512s1
t calculé	1,341	-1,803	0,474
$t_{table} = t_{\alpha/2, v}$	$t_{0,025;158}=1,978$	$t_{0,05;158}=1,978$	$t_{0,05;158}=1,978$
Conclusion	$-1,978 < 1,341 < 1,978$	$-1,978 < -1,803 < 1,978$	$-1,978 < 0,474 < 1,978$

2.3. ETUDE DES TENEURS MOYENNES

Les teneurs moyennes des différents essais sont comprises entre $9,08 \times 10^{-3}$ et $1,01 \times 10^{-2}$. Ainsi, avant d'aborder l'étude de la cinétique de mélange, il est important de s'assurer que ces teneurs peuvent être considérées, premièrement, égales entre elles et, deuxièmement, égales à la teneur théorique de 1%.

Pour étudier l'égalité des moyennes entre elles sur l'ensemble des mélanges, nous effectuons un test double d'égalité des moyennes dans le cas où les écarts-type sont inconnus et supposés différents au risque α de 5% (cf. Annexe I), en utilisant la fonction discriminante t' :

$$t' = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{s_x^2/n_x + s_y^2/n_y}}, \text{ degré de liberté } v = \frac{(s_x^2/n_x + s_y^2/n_y)^2}{\frac{(s_x^2/n_x)^2}{n_x + 1} + \frac{(s_y^2/n_y)^2}{n_y + 1}} - 2$$

Pour une spécification bilatérale, l'hypothèse de l'égalité des moyennes sera acceptée quand :

$$-t_{\alpha/2, v} < t' < t_{\alpha/2, v}$$

Tableau IV.6. : Test d'égalité des teneurs moyennes des mélanges LFF/saccharinate.

Essai	moyenne	Variance s ²	Essais comparés	v	t _(0,025,v)	t'	Conclusion
LFFsac0s	9,87 x 10 ⁻³	3,75 x 10 ⁻⁵	LFFsac0s/ LFFsac32s	115	1,982	0,053	Moyennes égales
LFFsac32s	9,83 x 10 ⁻³	8,82 x 10 ⁻⁶	LFFsac32s/ LFFsac64s	140	1,979	0,575	Moyennes égales
LFFsac64s	9,60 x 10 ⁻³	4,00 x 10 ⁻⁶	LFFsac64s/ LFFsac96s	158	1,977	-1,364	Moyennes égales
LFFsac96s	1,01 x 10 ⁻²	3,20 x 10 ⁻⁶	LFFsac96s/ LFFsac128s	149	1,978	0,196	Moyennes égales
LFFsac128s	9,96 x 10 ⁻³	1,85 x 10 ⁻⁶	LFFsac128s/ LFFsac192s	129	1,980	4,133	Moyennes distinctes
LFFsac192s	9,23 x 10 ⁻³	6,46 x 10 ⁻⁷	LFFsac192s/ LFFsac256s	159	1,977	1,128	Moyennes égales
LFFsac256s	9,08 x 10 ⁻³	7,69 x 10 ⁻⁷	LFFsac256s/ LFFsac512s1	142	1,979	-7,456	Moyennes distinctes
LFFsac512s1	9,97 x 10 ⁻³	3,71 x 10 ⁻⁷	LFFsac256s/ LFFsac512s2	156	1,977	-5,793	Moyennes distinctes
LFFsac512s2	9,83 x 10 ⁻³	5,01 x 10 ⁻⁷	LFFsac256s/ LFFsac512s3	154	1,978	-7,818	Moyennes distinctes
LFFsac512s3	1,00 x 10 ⁻³	3,39 x 10 ⁻⁷					
			LFFsac256s/ LFFsac512s1	110	1,983	-0,060	Moyennes égales
			LFFsac256s/ LFFsac512s2	120	1,982	0,875	Moyennes égales
			LFFsac256s/ LFFsac512s3	108	1,983	-0,242	Moyennes égales

Sur le Tableau IV.6, on constate que les teneurs moyennes des essais sont égales pour un risque de 5% sauf pour les essais LFFsac 192s et LFFsac256s. De même, le test de l'égalité des moyennes avec la teneur théorique égale à 0,01 pour un risque de 5%, utilisant la fonction t, montre que les teneurs des essais LFFsac 192s et LFFsac256s ne peuvent pas être considérées égales à 0,01 (Tableau IV.7.).

Tableau IV.7. : Test de l'égalité des teneurs moyennes des mélanges LFF/sac avec la teneur théorique 0,01, les écarts-type vrais étant inconnus.

Essai	moyenne	Ecart- type s	v	$t_{(0,025,v)}$	t	Conclusion
LFFsac0s	$9,87 \times 10^{-3}$	$6,12 \times 10^{-3}$	79	1,99	-0,19	Moyenne égale à 0,01
LFFsac32s	$9,83 \times 10^{-3}$	$2,97 \times 10^{-3}$	79	1,99	-0,51	Moyenne égale à 0,01
LFFsac64s	$9,60 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	79	1,99	-1,79	Moyenne égale à 0,01
LFFsac96s	$1,01 \times 10^{-2}$	$1,79 \times 10^{-3}$	79	1,99	0,05	Moyenne égale à 0,01
LFFsac128s	$9,96 \times 10^{-3}$	$1,36 \times 10^{-3}$	79	1,99	-0,26	Moyenne égale à 0,01
LFFsac192s	$9,23 \times 10^{-3}$	$8,04 \times 10^{-4}$	79	1,99	-8,57	Moyenne \neq 0,01
LFFsac256s	$9,08 \times 10^{-3}$	$8,77 \times 10^{-4}$	79	1,99	-9,38	Moyenne \neq 0,01
LFFsac512s1	$9,93 \times 10^{-3}$	$6,40 \times 10^{-4}$	79	1,99	-0,98	Moyenne égale à 0,01

Ce dernier test d'hypothèse permet toutefois d'estimer la teneur moyenne vraie dans chaque cas par son intervalle de confiance (Tableau IV.8.). La masse initiale de 13 g introduite dans le mélangeur est vérifiée dans l'ensemble des cas sauf pour les essais LFFsac192s et LFFsac256s. Cela semble provenir d'une erreur de pesée lors de l'introduction des produits car l'intervalle de confiance est lui bien réduit et les valeurs de l'ensemble des échantillons sont homogènes autour de leur teneur moyenne.

Tableau IV.8. : Calcul des intervalles de confiance des teneurs moyennes vraies.

Essai	Valeur minimale de la x_m vraie	Valeur maximale de la x_m vraie	Masse min. de saccharinate (g)	Masse max. de saccharinate (g)
LFFsac0s	$8,06 \times 10^{-3}$	$1,17 \times 10^{-2}$	10,48	15,18
LFFsac32s	$8,95 \times 10^{-3}$	$1,07 \times 10^{-2}$	11,64	13,92
LFFsac64s	$9,01 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^{-2}$	11,71	13,25
LFFsac96s	$9,48 \times 10^{-3}$	$1,05 \times 10^{-2}$	12,33	13,70
LFFsac128s	$9,56 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	12,43	13,47
LFFsac192s	$8,99 \times 10^{-3}$	$9,47 \times 10^{-2}$	11,69	12,31
LFFsac256s	$8,82 \times 10^{-3}$	$9,34 \times 10^{-2}$	11,47	12,14
LFFsac512s1	$9,79 \times 10^{-3}$	$1,01 \times 10^{-2}$	12,73	13,19
LFFsac512s2	$9,62 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-2}$	12,51	13,05
LFFsac512s3	$9,83 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^{-2}$	12,78	13,22

2.4. CINETIQUE DU MELANGE LFF/SACCHARINATE

La cinétique de mélange est représentée graphiquement sur la figure IV.3. par la variation de l'écart-type d'échantillonnage en fonction du temps de mélange. Sur cette figure, on vérifie que la valeur de l'écart-type du mélange initial (temps de mélange égal à 0) est nettement supérieur aux autres, ceci étant d'autant plus vrai que le temps de mélange augmente. Ainsi, plus le temps de mélange est grand, meilleur est le mélange. Cependant, à partir d'un temps de mélange égal à 192 secondes, l'augmentation de ce temps ne semble pas avoir beaucoup d'influence sur l'homogénéité du mélange, il semble que l'on ait atteint un état limite de mélange.

La figure IV.3. montre donc une décroissance régulière de l'écart-type en fonction du temps de mélange jusqu'à atteindre un "plateau". Cette cinétique semble se différencier des

cinétiques observées dans la littérature avec des poudres à écoulement libre, pour lesquelles on peut noter des variations oscillatoires plus prononcées de l'écart-type à partir d'un certain temps de mélange. Ces oscillations sont mises en relation avec des phases successives de mélange et de démélange. Le fait que nous n'observons pas ces oscillations bien que le lactose LFF soit à écoulement libre peut provenir de deux causes. La première hypothèse est que le nombre important d'échantillons prélevés, bien supérieur à celui couramment utilisé dans les études bibliographiques (compris entre 10 et 30), permet une meilleure estimation de l'écart-type vrai. Certaines oscillations observées dans la littérature pourraient provenir, dans ce cas, d'une estimation non-rigoureuse de l'écart-type. La deuxième hypothèse envisagée est que le mélange étudié étant faiblement dosé, il est essentiellement constitué de lactose. Ainsi, une fois une homogénéité correcte du mélange atteinte, le mélangeur à cerceaux mettant en jeu principalement un mécanisme de mélange par cisaillement, les plans de cisaillement de tailles largement supérieures à l'état de dilution du mélange n'influent plus sur son homogénéité.

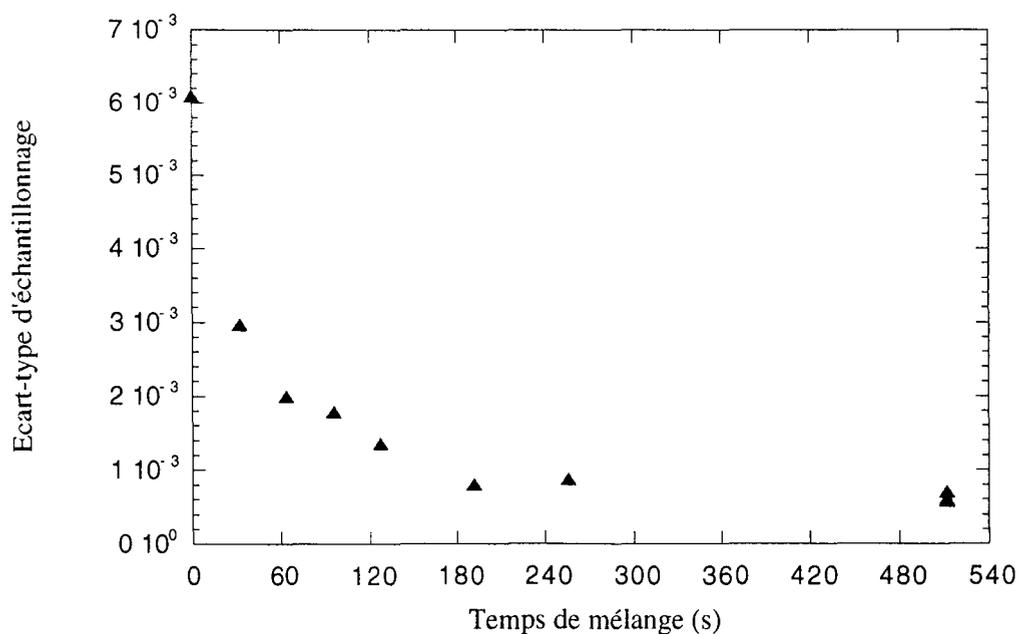


Figure IV.3. : Cinétique du mélange à 1% de saccharinate dans du lactose LFF.

Il est, ici, capital de vérifier que les écarts-type sont bien distincts et que les différences observées ne sont pas dues à un "effet d'échelle". Pour ce faire, nous avons effectué un test d'égalité des variances avec une spécification unilatérale de risque α égal à 5% grâce à la fonction discriminante F qui dépend du rapport des variances expérimentales (cf. Annexe I). Si $F_{\text{calculé}}$ est inférieur à F_{table} , les variances sont considérées égales au risque de 5%. Les résultats montrent que les variances sont bien distinctes à l'exception des essais LFFsac64s et LFFsac96s d'une part, et des essais LFF192s et LFF256s d'autre part. L'utilisation de la fonction discriminante du χ^2 permet d'évaluer l'intervalle de confiance des écarts-type vrais σ à l'aide des écarts-type calculés s lors de l'échantillonnage (Annexe I) : l'intervalle de confiance I_c est égal à $\left[s \sqrt{\frac{n-1}{\chi^2_{\alpha/2;n-1}}}; s \sqrt{\frac{n-1}{\chi^2_{1-\alpha/2;n-1}}} \right]$ (Figure IV.4.). Les valeurs limites sont données par les tables du χ^2 : $\chi^2_{0,025;79} = 57,2$ et $\chi^2_{0,975;79} = 106,6$. Plus le temps de mélange est important, plus l'écart-type est faible et l'intervalle de confiance de l'écart-type vrai est resserré. Les mélanges sont donc effectivement plus homogènes pour de grands temps de mélange. Cependant, au-delà de 192 s, une augmentation du temps de mélange n'améliore pas de façon sensible l'homogénéité.

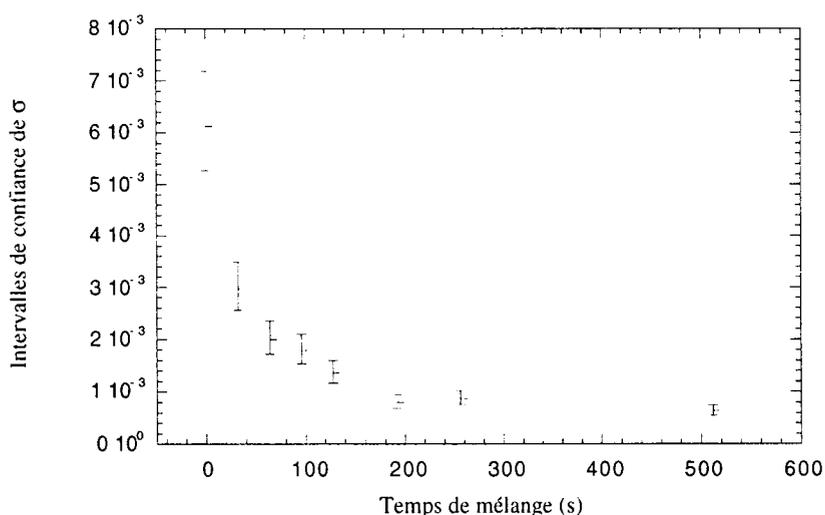


Figure IV.4. : Intervalles de confiance de s pour les différents mélanges LFF/saccharinate.

2.5. IMPORTANCE DU PROTOCOLE D'ÉCHANTILLONNAGE

Pour vérifier l'importance de la mise au point du protocole d'échantillonnage, nous avons calculé l'écart-type d'échantillonnage obtenu en prenant n échantillons parmi les 80 réalisés, et en choisissant n parmi 10, 20, 30, 40 et 60 (Figure IV.5.).

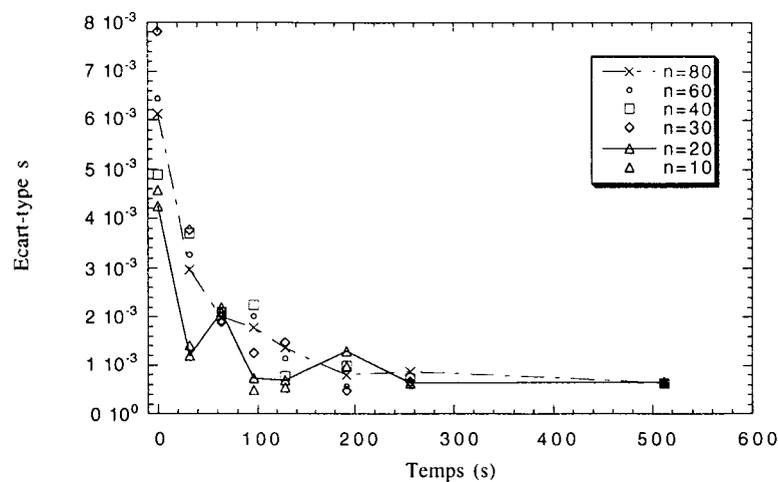


Figure IV.5. : Influence du nombre d'échantillons sur la cinétique de mélange.

Nous notons deux types d'allure suivant la valeur n du nombre d'échantillons considéré :

- Si $n < 30$, les écarts-type varient de façon “ désordonnée ” en fonction du temps de mélange et leurs valeurs sont peu différentes, ceci d'après le test de comparaison des variances au risque α égal à 5% dont la fonction discriminante est F .

Par exemple, pour $n=20$, les résultats du test de comparaison des variances donnés dans le tableau IV.9. montrent qu'à partir de 96 s les variances peuvent être considérées égales au risque α de 5% sauf pour l'essai à 192 s. En revanche, la variance de cet essai est égale à celle de l'essai à 32 s. Ainsi, si on avait considéré seulement 20 échantillons pour quantifier l'état de ce mélange à 1% de saccharinate dans du lactose LFF, le temps optimal de mélange aurait

pu être considéré égal à 96 s et non pas compris entre 3 et 4 min comme nous l'avons montré auparavant. De plus, les variations pour n=20 de la variance au cours du temps auraient pu conclure à qualifier le mélange de sensible à la ségrégation et d'instable.

Ainsi, la prise d'un nombre d'échantillons inférieur à 30 ne permet pas de suivre la cinétique du mélange, ni de conclure sur la valeur du temps de mélange optimal.

Tableau IV.9. : Test d'homogénéité des variances des différents essais pour n=20 échantillons prélevés parmi les 80 analysés.

Temps de mélange	variance	Temps comparés	$F_{\text{calculé}}$	$F_{\text{table}} = F_{0,05,19,19}$	Conclusion
0s	$1,80 \times 10^{-5}$	0s/32s	12,48	2,17	$F > 2,17$ variances distinctes
32s	$1,44 \times 10^{-6}$	64s/32s	3,06	2,17	$F > 2,17$ variances distinctes
64s	$4,41 \times 10^{-5}$	64s/96s	8,21	2,17	$F > 2,17$ variances distinctes
96s	$5,37 \times 10^{-7}$	96s/128s	1,10	2,17	$F < 2,17$ variances égales
128s	$4,89 \times 10^{-7}$	192s/128s	3,41	2,17	$F > 2,17$ variances distinctes
192s	$1,66 \times 10^{-5}$	192s/256s	4,01	2,17	$F > 2,17$ variances distinctes
256s	$4,15 \times 10^{-7}$	256s/512s	1,02	2,17	$F < 2,17$ variances égales
512s1	$4,23 \times 10^{-7}$	96s/512s	1,27	2,17	$F < 2,17$ variances égales
		128s/512s	1,16	2,17	$F < 2,17$ variances égales
		192s/32s	1,16	2,17	$F < 2,17$ variances égales

- Par contre, pour $n \geq 30$, l'allure vérifie celle trouvée pour $n = 80$. Le temps optimal de mélange est compris entre 3 et 4 minutes.

Pour mieux identifier l'écart aux résultats obtenus avec 80 échantillons, nous avons défini un paramètre P_{80} , qui est la moyenne des carrés des écarts relatifs aux résultats obtenus avec 80 échantillons. Ce paramètre est calculé à partir des coefficients de variation pour tenir compte des variations à la fois sur l'évolution de l'écart-type et de la teneur moyenne des n échantillons considérés :

$$P_{80} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k \left(\frac{CV_{i,n} - CV_{i,80}}{CV_{i,80}} \right)^2}{k}}, \text{ avec } k \text{ le nombre de temps de mélange pris en compte.}$$

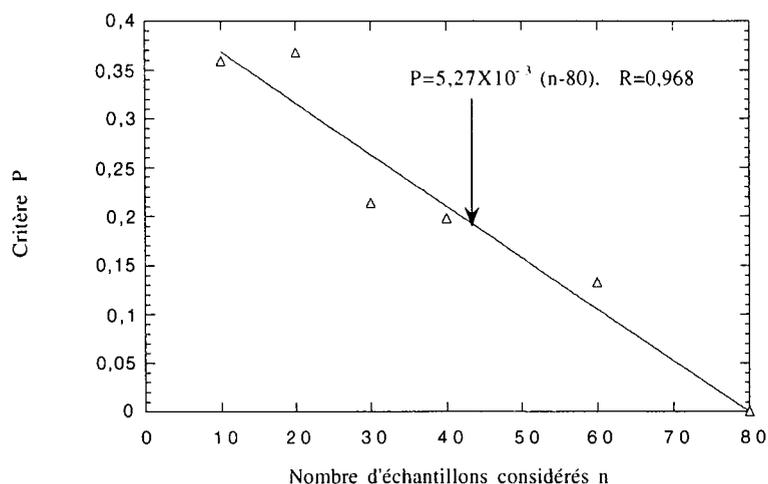


Figure IV.6. : Calcul de P_{80} en fonction de n .

Ce critère permet d'estimer l'erreur faite lorsqu'on considère un nombre d'échantillons inférieur à 80 pour effectuer les premières études d'une opération de mélange. La figure IV.6. donne les résultats du calcul du paramètre P_{80} pour les 10 essais (temps de mélange respectivement égaux à 0 s, 32 s, 64 s, 96 s, 128 s, 192 s, 256 s et 3 essais à 512 s). En première approche, la variation de ce critère avec le nombre d'échantillons considéré semble linéaire. La valeur de la pente calculée est égale à $5,27 \times 10^{-3}$, cette valeur est fonction du nombre d'essais considérés (k) mais aussi on peut supposer que le critère P est un indice de

l'aptitude des poudres utilisées à se mélanger ou se démixer. La comparaison avec les mélanges réalisés avec les deux autres excipients permettra d'affiner ce jugement.

Une autre information fournie par la figure IV.5. est la vérification que si le mélange n'est pas bien réalisé, un grand nombre d'échantillons est nécessaire pour qualifier le mélange. Ainsi, pour $t_m=32$ s, les écarts-type sont très différents selon n. Plus le mélange est homogène, plus la différence entre les écarts-type en fonction du nombre d'échantillon est réduite. Ceci peut se traduire par la variation du paramètre P' en fonction du temps, P' étant défini comme la moyenne pour un temps donné des écarts relatifs entre les écarts-type calculés pour les différents nombres d'échantillons considérés :

$$P'_{80} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (s_{i,t} - s_{80,t})^2}{m}}, \text{ avec } m \text{ le nombre de } n \text{ considéré.}$$

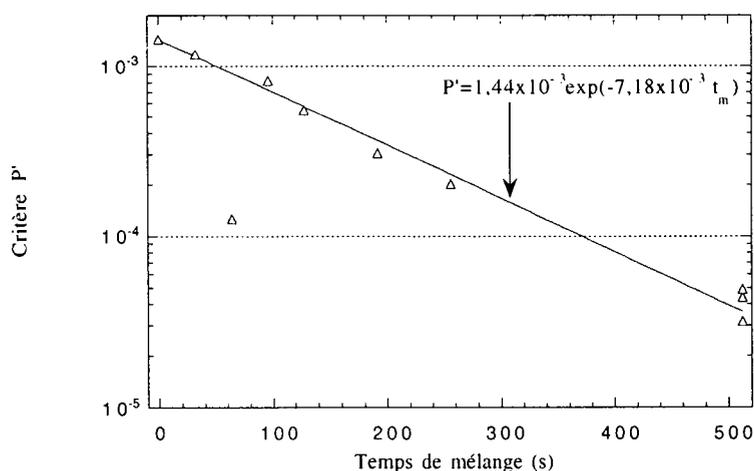


Figure IV.7. : Calcul de P' ₈₀ en fonction du temps de mélange.

La figure IV.7. donne les résultats du calcul du paramètre P' ₈₀ pour les m = 5 nombres d'échantillons considérés (n=10, 20, 30, 40 ou 60). Sur cette figure, on observe que plus le

temps de mélange augmente, plus la valeur de P' diminue et ce de manière exponentielle (à l'exception de l'essai LFFsac64s). Cette observation vérifie le fait que le mélange est d'autant plus homogène que le temps de mélange augmente.

En conclusion, si on ne connaît pas du tout le comportement du mélange à étudier, il est primordial de prélever un nombre important d'échantillons comme décrit dans le protocole d'échantillonnage. Ainsi, l'écart-type vrai est estimé avec un intervalle de confiance d'autant plus resserré que le nombre d'échantillons est important (Figure IV.8.). Par contre, une fois le temps de mélange optimal trouvé, le mélange étant considéré homogène, le nombre d'échantillons à prendre lors d'essais de routine peut être fortement réduit. En effet, d'après le test d'égalité des variances effectué à 192 s, les variances obtenues avec 10 échantillons et 80 échantillons sont égales.

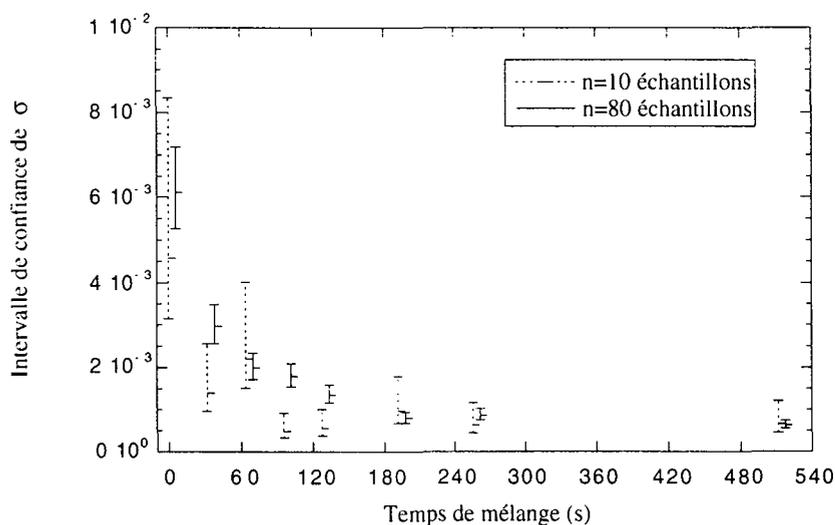


Figure IV.8. : Comparaison des intervalles de confiance de l'estimation de σ pour 10 et 80 échantillons.

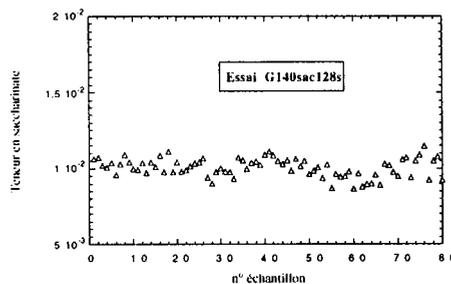
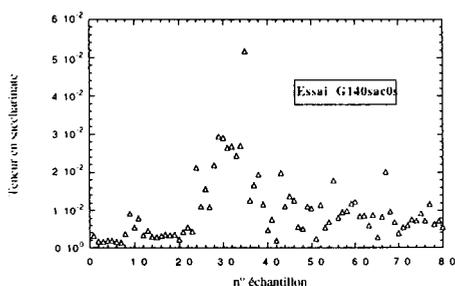
3. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'EXCIPIENT

3.1. RESULTATS DES ANALYSES DES MELANGES G140/SAC. ET G70/SAC.

Les figures IV.9. et IV.10. permettent d'observer les teneurs des différents mélanges G140/Sac. et G70/Sac étudiés (Tableau IV.10.).

Tableau IV.10.: Récapitulatifs des valeurs caractéristiques des mélanges G140/Sac. et G70/Sac.

ESSAI	Teneur moyenne en saccharinate X_m	Ecart -type d'échantillonnage s	Coefficient de variation CV (%)
G140sac0s	$9,96 \times 10^{-3}$	$8,46 \times 10^{-3}$	85,0
G140sac128s	$1,01 \times 10^{-2}$	$6,04 \times 10^{-4}$	6,0
G140sac256s	$9,86 \times 10^{-3}$	$5,83 \times 10^{-4}$	5,9
G140sac512s	$9,65 \times 10^{-3}$	$1,19 \times 10^{-3}$	12,3
G70sac0s	$9,96 \times 10^{-3}$	$1,49 \times 10^{-2}$	149,6
G70sac128s	$9,84 \times 10^{-3}$	$8,33 \times 10^{-4}$	8,47
G70sac512s	$1,01 \times 10^{-2}$	$9,75 \times 10^{-4}$	9,65



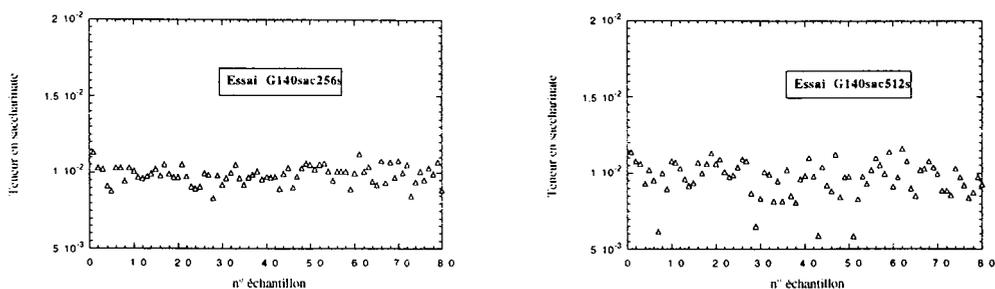


Figure IV.9. : Teneurs des échantillons des mélanges G140/ saccharinate.

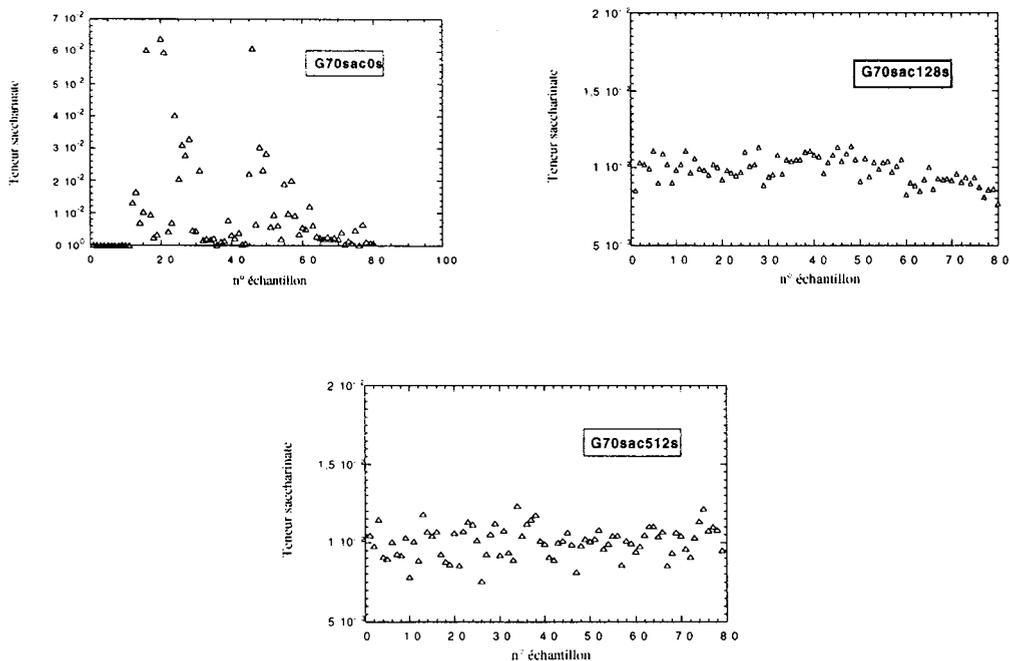


Figure IV.10. : Teneurs des échantillons des mélanges G70/ saccharinate.

3.2. ETUDE DES RESULTATS DES MELANGES G140/SAC. ET G70/SAC.

3.2.1. ETUDE DES TENEURS MOYENNES

Comme dans le cas du mélange LFF/saccharinate, nous réalisons un test de comparaison des teneurs moyennes avec la valeur théorique 0,01 (tableau IV.11.). Ce test, réalisé à l'aide de la fonction discriminante t (cf. Annexe I), permet d'estimer la teneur moyenne vraie dans chaque cas par son intervalle de confiance (Tableau IV.12.). La masse initiale de 13 g de saccharinate

pour les mélanges G70/sac et 13,80 g pour les mélanges G140/sac introduite dans le mélangeur est vérifiée dans l'ensemble des cas. Les valeurs de l'ensemble des échantillons sont homogènes autour de leur teneur moyenne.

Tableau IV.11. : Test de l'égalité des teneurs moyennes des mélanges G140/sac et G70/sac avec la teneur théorique 0,01, les écarts- type vrais étant inconnus.

Essai	moyenne	Ecart- type s	v	$t_{(0,05,v)}$	t	Conclusion
G140sac0s	$9,96 \times 10^{-3}$	$8,46 \times 10^{-3}$	79	2,639	-0,042	Moyenne égale à 0,01
G140sac128s	$1,01 \times 10^{-2}$	$6,04 \times 10^{-4}$	79	2,639	0,954	Moyenne égale à 0,01
G140sac256s	$9,86 \times 10^{-3}$	$5,83 \times 10^{-4}$	79	2,639	-2,079	Moyenne égale à 0,01
G140sac512s	$9,65 \times 10^{-3}$	$1,19 \times 10^{-3}$	79	2,639	-2,631	Moyenne égale à 0,01
G70sac0s	$9,96 \times 10^{-3}$	$1,49 \times 10^{-2}$	79	2,639	-0,02	Moyenne égale à 0,01
G70sac128s	$9,84 \times 10^{-3}$	$8,33 \times 10^{-4}$	79	2,639	-1,72	Moyenne égale à 0,01
G70sac512s	$1,01 \times 10^{-2}$	$9,75 \times 10^{-4}$	79	2,639	0,92	Moyenne égale à 0,01

Tableau IV.12. : Calcul des intervalles de confiance des teneurs moyennes vraies.

Essai	Valeur minimale de la x_m vraie	Valeur maximale de la x_m vraie	Masse min. de saccharinate (g)	Masse max. de saccharinate (g)
G140sac0s	$7,46 \times 10^{-3}$	$1,25 \times 10^{-2}$	10,30	17,19
G140sac128s	$9,89 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^{-2}$	13,64	14,13
G140sac256s	$9,6 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-2}$	13,38	13,85
G140sac512s	$9,30 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-2}$	12,83	13,80
G70sac0s	$5,56 \times 10^{-3}$	$1,44 \times 10^{-2}$	7,23	18,66
G70sac128s	$9,59 \times 10^{-3}$	$1,01 \times 10^{-2}$	12,47	13,11
G70sac512s	$9,81 \times 10^{-3}$	$1,04 \times 10^{-2}$	12,76	13,50

3.2.2. ETUDE DES ECARTS-TYPE

Pour chaque excipient étudié, une étude d'égalité des variances est réalisée avec une spécification unilatérale de risque α égal à 5% grâce à la fonction discriminante F (Tableau IV.13.). En ce qui concerne les mélanges réalisés avec le Granulac 140 (lactose broyé "fin"), on observe une rapide diminution de l'écart-type dès un temps de mélange égal à 128s, l'écart-type se stabilise pour l'essai G140sac256s puis une légère augmentation est notée pour G140sac512s. On peut conclure que le mélange G140/saccharinate de sodium est un mélange rapide à réaliser et qui semble stable même si le temps de mélange optimal est dépassé. Pour les mélanges réalisés avec le Granulac 70 (lactose broyé "gros"), on ne note pas de différence entre les essais G70sac128s et G70sac512s.

Tableau IV.13. : Test d'homogénéité des variances des essais de mélange avec G140 et G70.

	Temps de mélange	variance	Temps comparés	$F_{\text{calculé}}$	$F_{\text{table}} = F_{0,05,79,79}$	Conclusion
Granulac 140	0s	$7,16 \times 10^{-5}$	0s/128s	196,19	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	128s	$3,65 \times 10^{-7}$	128s/256s	1,07	1,45	$F < 1,45$ variances égales
	256s	$3,40 \times 10^{-7}$	512s/256s	4,17	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	512s	$1,42 \times 10^{-6}$				
Granulac 70	0s	$2,22 \times 10^{-4}$	0s/128s	320	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	128s	$6,94 \times 10^{-7}$	512s/128s	1,37	1,45	$F < 1,45$ variances égales
	512s	$9,51 \times 10^{-7}$				

3.3. INFLUENCE DE L'EXCIPIENT SUR LES CINÉTIQUES DE MÉLANGE

3.3.1. ETUDE DES RESULTATS

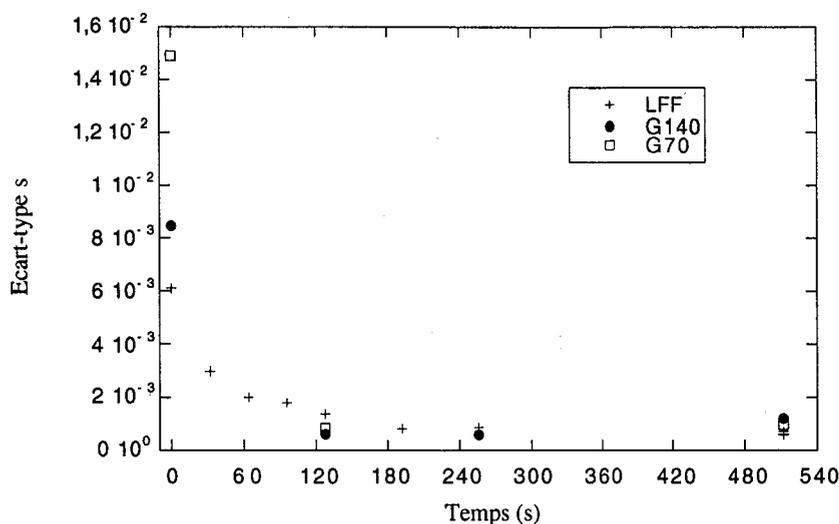


Figure IV.11. : Cinétiques de mélange obtenues avec les différents excipients.

D'après les cinétiques de mélange observées (Figure IV.11.), on constate que, pour les trois types d'excipients utilisés, les mélanges s'homogénéisent relativement vite puisque l'écart-type paraît se stabiliser pour un temps de mélange compris entre 2 et 4 min. A nouveau, nous n'observons pas de phénomènes de "démélange" au cours du temps. Les essais réalisés avec les lactoses broyés semblent, toutefois, se stabiliser plus rapidement qu'avec le lactose atomisé et les essais sont peu différents pour des temps de mélange supérieurs à 2 minutes.

L'étude de l'état des mélanges "initiaux" simplement déversés sur la bande (temps de mélange nul) permettent, d'une part, de mettre en relation les caractéristiques des excipients et leur écoulement (Figure IV.12.) et d'autre part, de mesurer la perturbation de l'état de mélange introduite par le déversement à travers l'entonnoir sur la bande. En effet, les teneurs des échantillons du mélange initial LFF/saccharinate sont plus recentrées sur la teneur moyenne et l'écart-type initial est bien inférieur à celui des deux autres mélanges. Ceci confirme que le

lactose LFF, ayant un comportement de poudre à écoulement libre, s'écoule mieux et le mélange initial ne peut garder son état à travers l'entonnoir. Une pré-homogénéisation s'opère donc avant l'échantillonnage. Cependant, l'écart-type du mélange initial LFF/saccharinate étant bien supérieur aux écarts-type de ce mélange pour les différents temps de mélange étudiés, la perturbation introduite par le déversement sur la bande n'influe pas sur la cinétique mesurée du mélange. Pour le lactose broyé "fin" (Granulac 140), la structure initiale en couche du mélange est retrouvée lors du déversement à travers l'entonnoir : les teneurs en saccharinate sont fortement élevées pour les échantillons compris entre les numéros 20 et 50. De grandes dispersions sur les teneurs sont également observées pour le lactose broyé "gros" (Granulac 70) avec des teneurs variant de 0 à 6×10^{-2} . Ces poudres légèrement plus cohésives que le lactose LFF semblent pouvoir figer l'état du mélange à travers le dispositif d'échantillonnage. En conclusion, malgré la perturbation à travers l'entonnoir, les écarts-type obtenus pour les trois excipients sont suffisamment grands et supérieurs à ceux obtenus pour les différents temps de mélange pour que le système d'échantillonnage ne masque pas l'homogénéité des différents mélanges et permette l'étude des cinétiques de mélange.

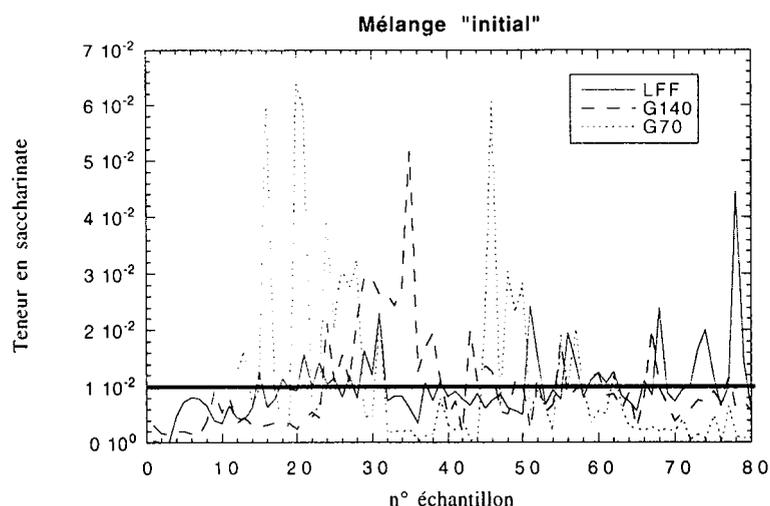


Figure IV.12. : Comparaison des teneurs des échantillons pour les mélanges "initiaux".

Etant données les faibles différences observées pour les deux lactoses broyés, la taille de l'excipient ne semble pas jouer un rôle essentiel lors de la cinétique de ces mélanges. En

revanche, les résultats semblent montrer que la morphologie de l'excipient est un paramètre influençant la cinétique du mélange faiblement dosé étudié.

Une étude de variances, utilisant la fonction discriminante F, nous permet de différencier les résultats (Tableau IV.14.) au risque de 5%. Seuls les essais G140sac512s et G70sac512s ont le même écart-type.

Tableau IV.14. : Etude des variances des mélanges selon la nature de l'excipient.

	Essais	variance	Excipients comparés	$F_{\text{calculé}}$	$F_{\text{table}} = F_{0,05,79,79}$	Conclusion
$t_m = 0s$	LFFsac0s	$3,75 \times 10^{-5}$	G140/LFF	1,91	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	G140sac0s	$7,16 \times 10^{-5}$	G70/G140	3,10	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	G70sac0s	$2,22 \times 10^{-4}$	G70/LFF	5,93	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
$t_m = 128s$	LFFsac128s	$1,85 \times 10^{-6}$	LFF/G140	5,07	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	G140sac128s	$3,65 \times 10^{-7}$	G70/G140	1,90	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	G70sac128s	$6,94 \times 10^{-7}$	LFF/G70	2,67	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
$t_m = 256s$	LFFsac256s	$7,69 \times 10^{-7}$	LFF/G140	2,26	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	G140sac256s	$3,40 \times 10^{-7}$				
$t_m = 512s$	LFFsac512s2	$3,39 \times 10^{-7}$	G140/LFF	2,83	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes
	G140sac512s	$1,42 \times 10^{-6}$	G140/G70	1,49	1,45	$F \approx 1,45$ variances égales
	G70sac512s	$9,51 \times 10^{-7}$	G70/LFF	1,80	1,45	$F > 1,45$ variances distinctes

3.3.2. MECANISMES DE MELANGE ET DE SEGREGATION

3.3.2.1. Courbe caractéristique des mélanges

L'étude des courbes caractéristiques (Chapitre I.C.) des trois types de mélanges étudiés sont données sur la figure IV.13. Seule la courbe obtenue avec le lactose LFF est exploitable car le début du mélange a été étudié plus précisément avec cet excipient. Dans ce cas, l'allure schématique des courbes caractéristiques des mélanges semblent se vérifier et montrer l'influence des trois étapes : le mélange convectif est prépondérant pour des temps de mélange inférieurs à 32 s (8 tours), puis le mélange par cisaillement apparaît pour des temps compris entre 32 s et 192 s (48 tours), enfin le mélange se fait majoritairement par diffusion pour des temps supérieurs à 192 s. Sur cette figure, on a fait apparaître la valeur théorique estimée σ_R . Cette valeur a été calculée en estimant que les échantillons de masse 130 mg étaient majoritairement composés de particules sphériques de lactose de 100 μm de diamètre. La constante de vitesse calculée k_1 est égale à $2,24 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$. Cette valeur est à prendre avec beaucoup de précautions car elle n'est estimée qu'à l'aide de deux points et la valeur de l'écart-type initial utilisé n'est pas l'écart-type de l'état le plus ségrégué mais une estimation de l'état de mélange initial après déversement du mélange sur la bande.

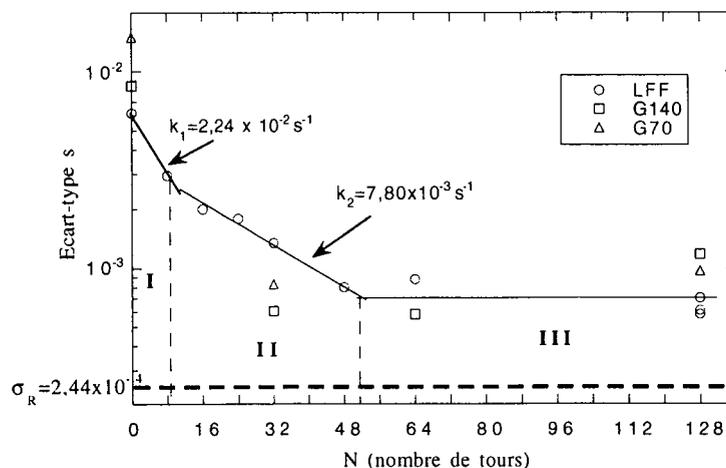


Figure IV.13. : Courbes caractéristiques des mélanges étudiés.

L'étendue importante du mélange par cisaillement semble toutefois logique puisqu'on a utilisé un mélangeur par retournement. Les poudres étant à écoulement "relativement" libre, on aurait une cinétique plus favorable dans un mélangeur convectif, surtout dans le cas du lactose atomisé. D'autre part, en poursuivant ce raisonnement, pour atteindre le temps de mélange optimal plus rapidement, il suffirait de rendre le mélangeur "plus convectif" en lui ajoutant, par exemple des inserts ou des mobiles d'agitation.

Dans le cas des lactoses broyés, on peut vérifier que l'étape finale semble atteinte plus rapidement que pour le lactose LFF. Cependant, étant donné que les écarts-type initiaux sont, dans le cas du mélange G140/sac et G70/sac, bien supérieurs à celui obtenu avec le mélange LFF/sac, on peut prévoir que les constantes de vitesse $k_1(\text{G140/sac})$ et $k_1(\text{G70/sac})$ pour ces mélanges seront supérieures à $k_1(\text{LFF})$.

2.3.2.2. Influence du phénomène de ségrégation :

Si on applique le modèle de Rose [92] pour lisser les résultats du mélange LFF/saccharinate (Figure IV.14.), on obtient la solution pour $\phi > 0$ et les valeurs des constantes caractéristiques suivantes :

$$A = 6,01 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ et } B = 1,40 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$$

$$\eta = 1,031 \text{ et } M_e = 0,975$$

Ces résultats sont critiquables sur deux points. Premièrement, on obtient une efficacité du mélangeur supérieure à 1 et deuxièmement, la valeur limite M_e est inférieure à celle observée réellement pour les mélanges réalisés à 512s. Pour essayer d'éliminer le premier point, on suppose que l'efficacité du mélangeur est égale à 1 et on obtient les résultats suivants :

$$A = 5,58 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}, B = 0,91 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1} \text{ et } \eta = 1 \text{ et } M_e = 0,975$$

On obtient toujours une valeur limite inférieure à celle réellement observée. Dans notre cas, cette modélisation de la cinétique de mélange ne semble pas utilisable.

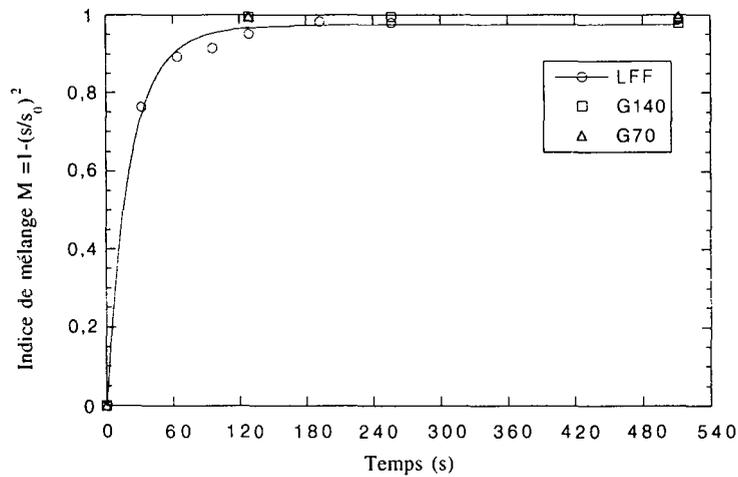


Figure IV.14. : Variation de l'indice de mélange de Rose en fonction du temps de mélange.

3.4. INFLUENCE DU PROTOCOLE D'ECHANTILLONNAGE

Dans le cas des lactoses broyés, on peut observer que les cinétiques de mélange varient peu avec le nombre d'échantillons considéré (Figure IV.15.). Cependant, peu d'essais ont été réalisés pour des temps de mélange courts (< 2 min) où des variations pourraient être envisagées comme pour le mélange initial. Afin d'évaluer l'égalité ou non des variances entre les différents nombres d'échantillons, un test de Fisher Snedecor est réalisé au risque de 5% (Tableau IV.15.).

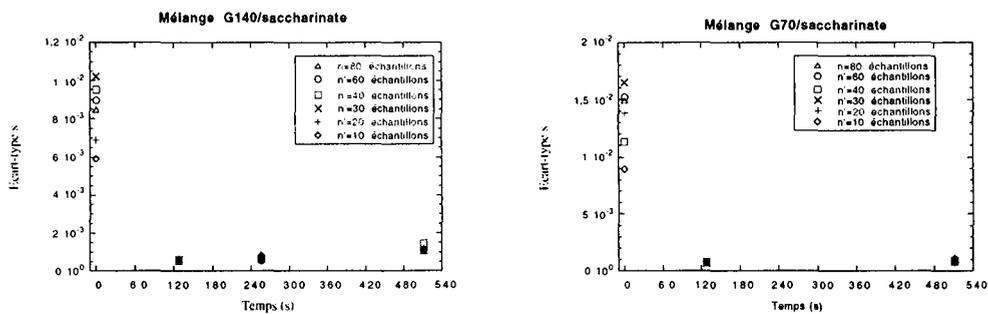


Figure IV.15. : Influence du nombre d'échantillons sur les cinétiques de mélange.

Tableau IV.15. : Test d'égalité des variances :G140sac0s,G140sac512s,G70sac0s,G70sac512s

		n	Variance	s_{n1}^2/s_{n2}^2	F _{calculé}	F _{0,05;n1;n2}	Conclusion
Granulac 140	t _m =0s	10	3,48x10 ⁻⁵	80/10	2,06	2,77	Variances égales
		20	4,75x10 ⁻⁵	80/20	1,51	1,96	Variances égales
		30	1,04x10 ⁻⁴	30/80	1,45	1,61	Variances égales
		40	9,04x10 ⁻⁵	40/80	1,26	1,54	Variances égales
		60	8,03x10 ⁻⁵	60/80	1,12	1,48	Variances égales
		80	7,16x10 ⁻⁵				
	t _m =512s	10	1,12x10 ⁻⁶	80/10	1,26	2,77	Variances égales
		20	1,32x10 ⁻⁶	80/20	1,07	1,96	Variances égales
		30	1,12x10 ⁻⁶	80/30	1,26	1,73	Variances égales
		40	2,07x10 ⁻⁶	40/80	1,46	1,54	Variances égales
		60	1,19x10 ⁻⁶	80/60	1,19	1,50	Variances égales
		80	1,42x10 ⁻⁶				
Granulac 70	t _m =0s	10	7,96x10 ⁻⁵	80/10	2,79	2,77	Variances égales
		20	1,91x10 ⁻⁴	80/20	1,17	1,96	Variances égales
		30	2,72x10 ⁻⁴	30/80	1,23	1,61	Variances égales
		40	1,28x10 ⁻⁴	80/40	1,74	1,62	Variances distinctes
		60	2,31x10 ⁻⁴	60/80	1,04	1,48	Variances égales
		80	2,22x10 ⁻⁴				
	t _m =512s	10	5,81x10 ⁻⁷	80/10	1,64	2,77	Variances égales
		20	1,32x10 ⁻⁶	20/80	1,39	1,72	Variances égales
		30	7,11x10 ⁻⁷	80/30	1,34	1,73	Variances égales
		40	9,55x10 ⁻⁷	40/80	1,00	1,54	Variances égales
		60	1,06x10 ⁻⁶	60/80	1,12	1,48	Variances égales
		80	9,51x10 ⁻⁷				

Les résultats du test montrent que les variances obtenues avec un nombre d'échantillons inférieur à 80 restent égales à celles obtenues avec les 80 échantillons et ce même pour les mélanges initiaux. Par contre, le calcul des intervalles de confiance de l'écart-type vrai démontrent qu'une meilleure précision des résultats est atteinte lorsqu'on considère 80 échantillons, surtout dans le cas de "mauvais" mélanges tels que les mélanges initiaux (Figure IV.16.).

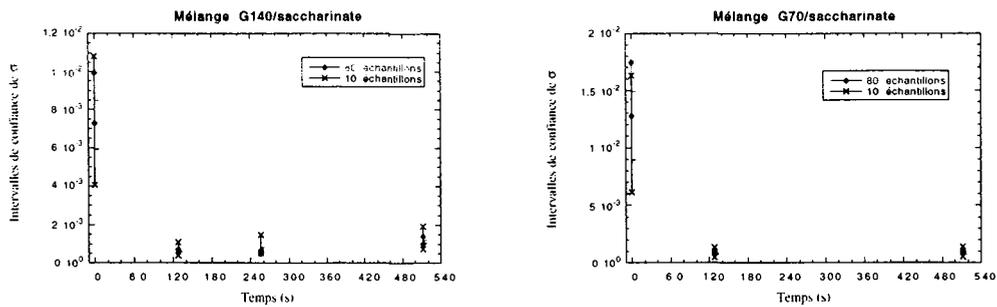


Figure IV.16. : Comparaison des intervalles de confiance de l'estimation de σ des mélanges G140/sac. et G70/sac. pour 10 et 80 échantillons.

Pour les trois types d'excipients, nous avons calculé le paramètre P défini précédemment :

$$P_{80} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k \left(\frac{CV_{i,n} - CV_{i,80}}{CV_{i,80}} \right)^2}{k}}, \text{ avec } k \text{ le nombre de temps de mélange pris en compte.}$$

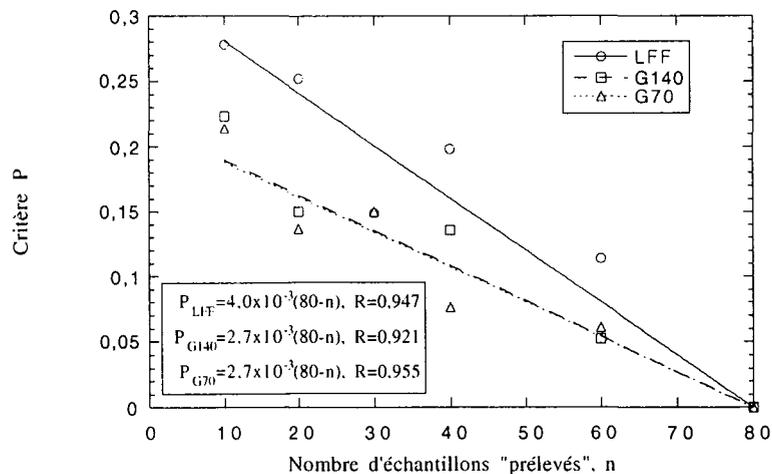


Figure IV.17. : Evolution du critère P pour les différents mélanges étudiés.

La figure IV.17. donne les résultats du calcul du paramètre P_{80} pour les trois excipients et pour les essais réalisés aux temps de mélange suivants : 0 s, 128 s, 256 s et 512 s (donc $k=4$). Pour le lactose LFF, les résultats pris pour 512 s sont la moyenne des trois essais réalisés. Nous ne notons pas de différence de pente pour les essais avec les lactoses broyés ("fin" et "gros"). De plus, le coefficient directeur de la droite obtenue, ($2,7 \times 10^{-3}$) est inférieur à celui obtenu avec le lactose atomisé LFF, (4×10^{-3}). Le lactose LFF ayant de bonnes propriétés d'écoulement et pas de caractère cohésif, il semble plus sensible au phénomène de démélange et une bonne caractérisation de l'état de mélange nécessite ici la prise d'un nombre d'échantillons supérieur à celui choisi pour les lactoses broyés, et ce, d'autant plus que les temps de mélange sont faibles. En revanche, les mélanges réalisés avec les lactoses broyés ne montrent pas de différences significatives. La taille de l'excipient ne semble donc pas être un critère jouant un rôle essentiel sur la cinétique du mélange étudié.

IV.B. STABILITE DES MELANGES

1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Afin d'étudier la stabilité des mélanges, nous avons décidé de qualifier une étape ségrégante, la vidange en tas du mélange en sortie de la bande transporteuse (cf. Chapitre II.C.). Lors de l'échantillonnage du mélange, chaque bande s'écoule à travers un autre entonnoir dans la boîte 2D en plexiglas définie au chapitre II (Figure IV.18.). Les essais de vidange en tas sont ainsi réalisés à la suite des essais de cinétique avec le même mélange initial (Tableau IV.16.). Les essais TasLFFsac512s1, TasLFFsac512s2 et TasLFFsac512s3 correspondent à l'étude de la reproductibilité des expériences.

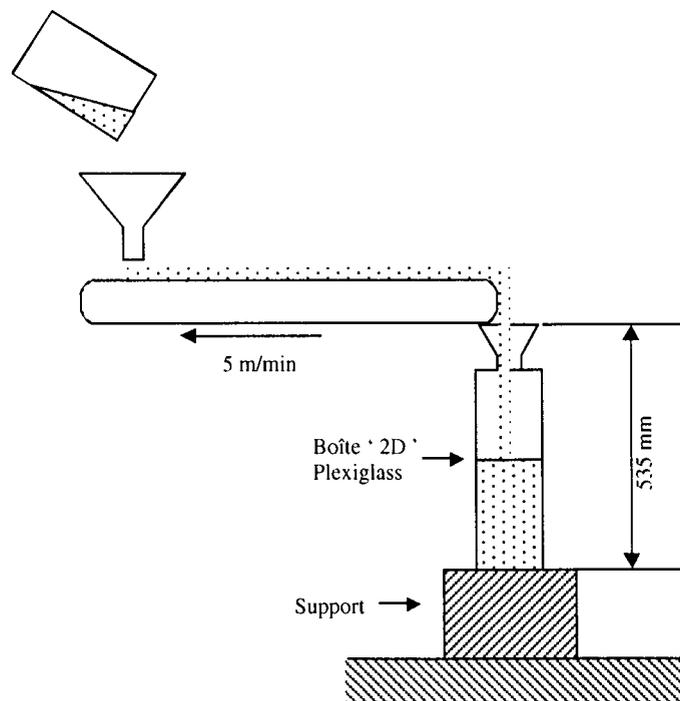


Figure IV.18. : Dispositif de déversement en tas.

Tableau IV.16. : Référence des essais de vidange en tas.

Temps de mélange (s)	Nombre de tours du mélangeur à tambour	Lactose Fast Flo	Granulac 70	Granulac 140
0	0	TasLFFsac0s	TasG70sac0s	TasG140sac0s
32	8	TasLFFsac32s		
128	32	TasLFFsac128s	TasG70sac128s	TasG140sac128s
192	48	TasLFFsac196s		
256	64	TasLFFsac256s		TasG140sac256s
512	128	TasLFFsac512s1	TasG70sac512s	TasG140sac512s
		TasLFFsac512s2		
		TasLFFsac512s3		

L'échantillonnage des tas s'effectue en introduisant une sonde "voleuse" dans des trous de diamètre adéquat percés sur les faces latérales à intervalle régulier (Figure IV.19.). La sonde prélève sur toute la largeur de la boîte. On peut obtenir ainsi au maximum 39 échantillons répartis sur toute la surface du tas dont la masse est comparable avec les échantillons obtenus dans le mélangeur. C'est donc la même échelle d'observation qui est utilisée aussi bien pour caractériser le mélange dans le mélangeur que dans le tas. Le nombre d'échantillons prélevés dépend de la forme du tas obtenu et donc des caractéristiques des produits initialement mélangés.

Toutefois, il faut noter que les échantillons ne sont plus prélevés de manière aléatoire, ce qui peut masquer des zones hétérogènes. De plus, techniquement, il est difficile de prélever un grand nombre d'échantillons, l'évaluation de l'état du mélange dans le tas est donc moins précise que celle dans le mélangeur. Pour des comparaisons ultérieures des deux états, on tiendra compte de cet effet en tirant au hasard parmi les 80 échantillons analysés dans le

mélangeur, le nombre d'échantillons prélevés dans le tas. L'analyse des échantillons est identique à celle utilisée pour les échantillons prélevés sur la bande.

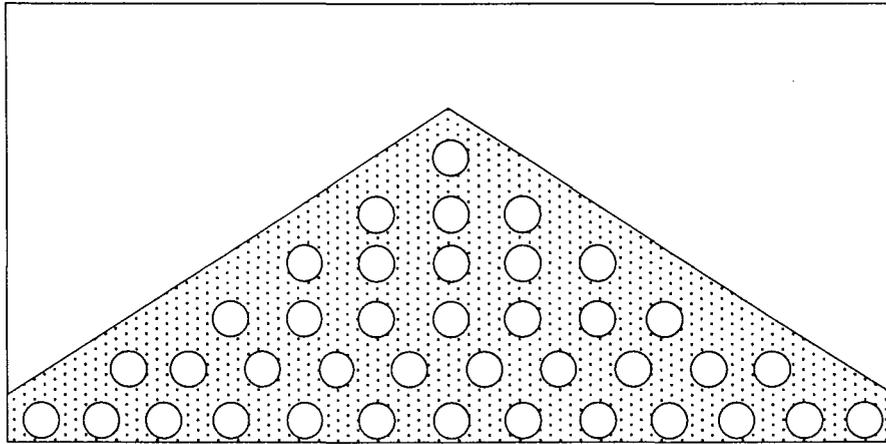


Figure IV.19. : Localisation des échantillons dans le tas 2D.

2. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'EXCIPIENT

2.1. ETUDE QUALITATIVE DES TAS

Lors des différents essais de vidange en tas en sortie de bande transporteuse, nous avons mesuré les différentes grandeurs géométriques des "tas 2D" obtenus (Tableau IV.17.). Ces grandeurs sont représentées sur la figure IV.20.

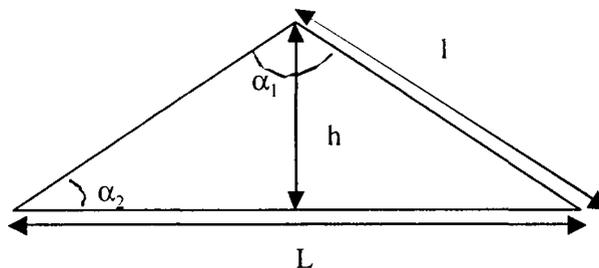


Figure IV.20. : Représentation des grandeurs géométriques des tas.

Tableau IV.17. : Grandeurs géométriques des tas en fonction de l'excipient utilisé.

Excipient	L (cm)	h (cm)	l (cm)	α_1 (°)	α_2 (°)	Angle de repos (°) (Testeur Hosokawa)
LFF	65	22	39	112	34	36
Granulac 70	55	23	36	100	40	43
Granulac 140	63,5	24,5	40	105	38	42

Les valeurs des angles sont obtenues à l'aide des relations trigonométriques suivantes :

$$\sin(\alpha_2) = \cos\left(\frac{\alpha_1}{2}\right) = \frac{h}{l}$$

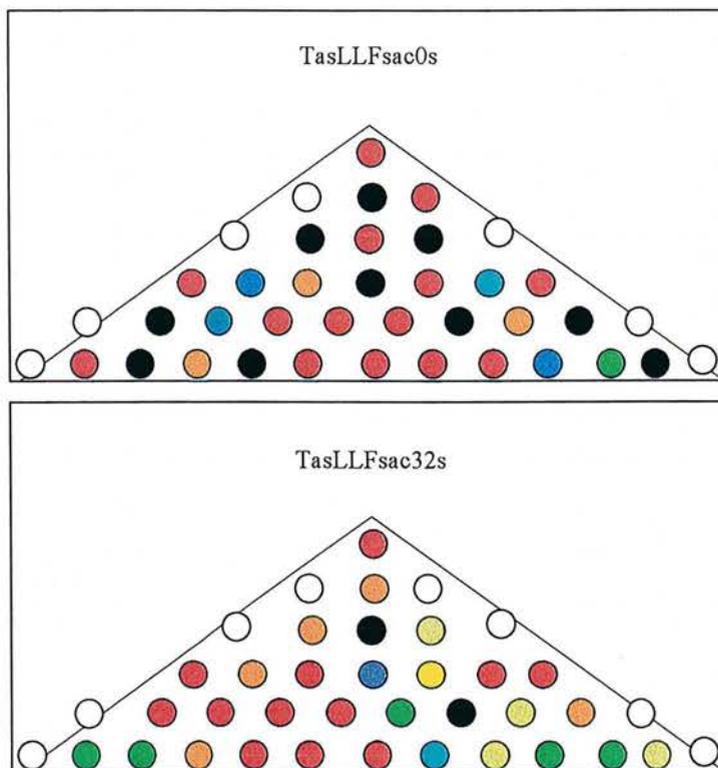
$$\cos(\alpha_2) = \sin\left(\frac{\alpha_1}{2}\right) = \frac{L}{2l}$$

A l'aide de ces grandeurs, on retrouve les propriétés d'écoulement des différents excipients (Chapitre II). En effet, l'angle α_2 peut être assimilé à l'angle de repos des poudres étudiées et les valeurs calculées sont du même ordre de grandeur que celles mesurées au testeur Hosokawa.

2.2. ETUDE DE LA REPARTITION SPATIALE DES TENEURS DANS LES TAS

Pour mieux visualiser les teneurs en saccharinate de sodium des différents essais de vidange en tas, nous avons représenté les résultats sous forme de zones d'iso-pourcentage pour mieux situer les régions de ségrégation dans les tas (Figure IV.21. à IV.23.). Les zones de couleurs chaudes (rouge-orangé) sont pauvres en saccharinate, les zones de couleurs froides (bleu-noire) sont fortement concentrées en saccharinate et les zones vertes ont une teneur en saccharinate égale à la teneur vraie à $\pm 10\%$.

Les essais avec le lactose LFF montrent des répartitions spatiales très disparates pour tous les temps de mélange étudiés. Les écarts de teneurs les plus sensibles sont observés pour une vidange en tas du mélange initial (essai TasLLF_{sac}0s). Toutefois, il est très difficile à partir de ces répartitions de noter une évolution de l'état des mélanges dans les tas en fonction du temps de mélange. Le mélange LFF/saccharinate semble donc montrer une forte tendance à l'instabilité et les essais de vidange en tas masquent totalement la cinétique de mélange obtenue préalablement. De plus, le fait de trouver une teneur moyenne nettement supérieure à 10^{-2} pour les trois essais effectués après un mélange de 512 s, montre que l'échantillonnage réalisé dans le tas n'est pas aléatoire. En effet, lors de l'échantillonnage dans les tas, les lieux de prélèvements sont prédéfinis pour des raisons techniques et ne permettent pas d'utiliser une loi de sélection au hasard comme dans le cas de l'échantillonnage des mélanges sur la bande. Ainsi, l'étude actuelle des tas réalisés ne peut elle être qu'essentiellement qualitative. Elle peut, cependant, permettre de donner des tendances de comportement des mélanges face à des étapes ségrégantes en sortie de mélangeur.



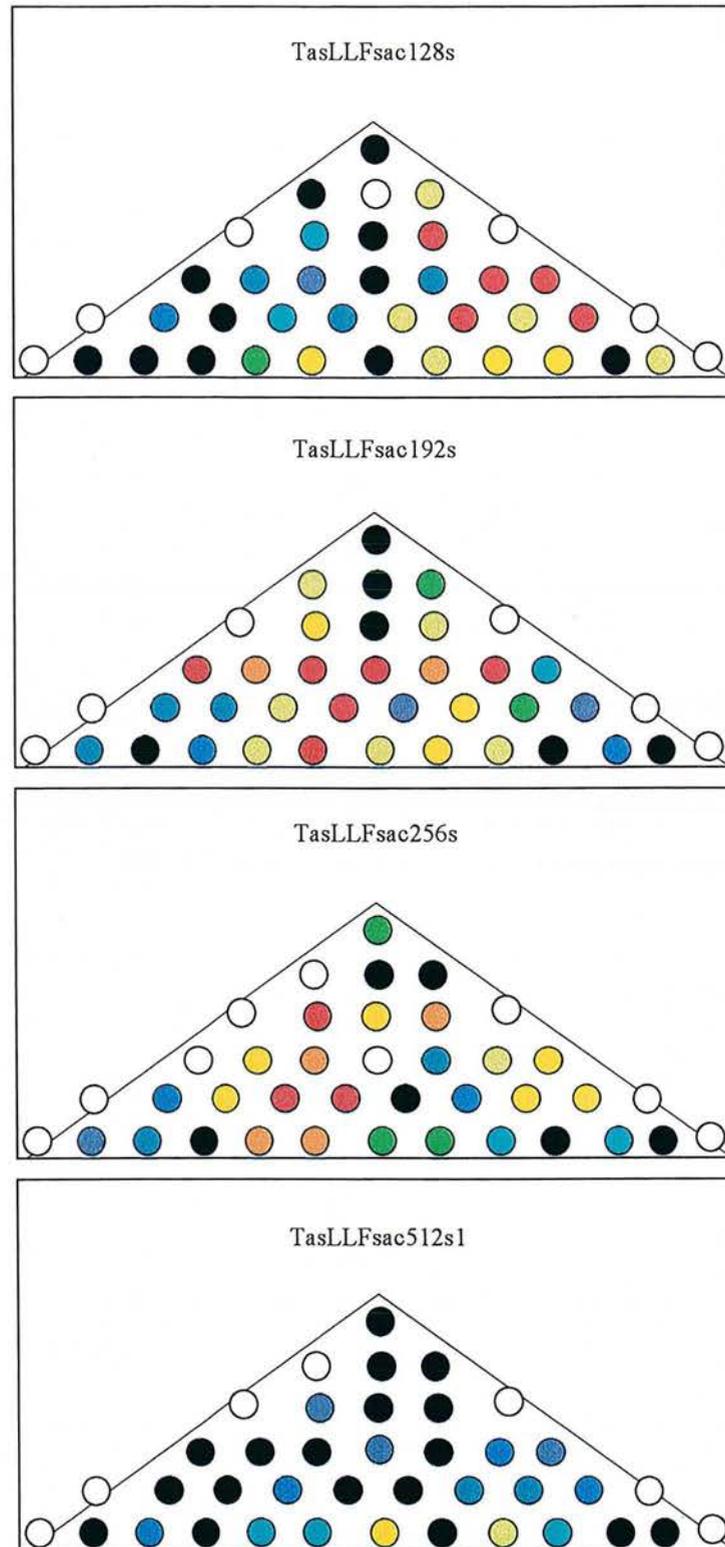


Figure IV.21. : Répartition spatiale des essais de vidange en tas des mélanges LFF/saccharinate.

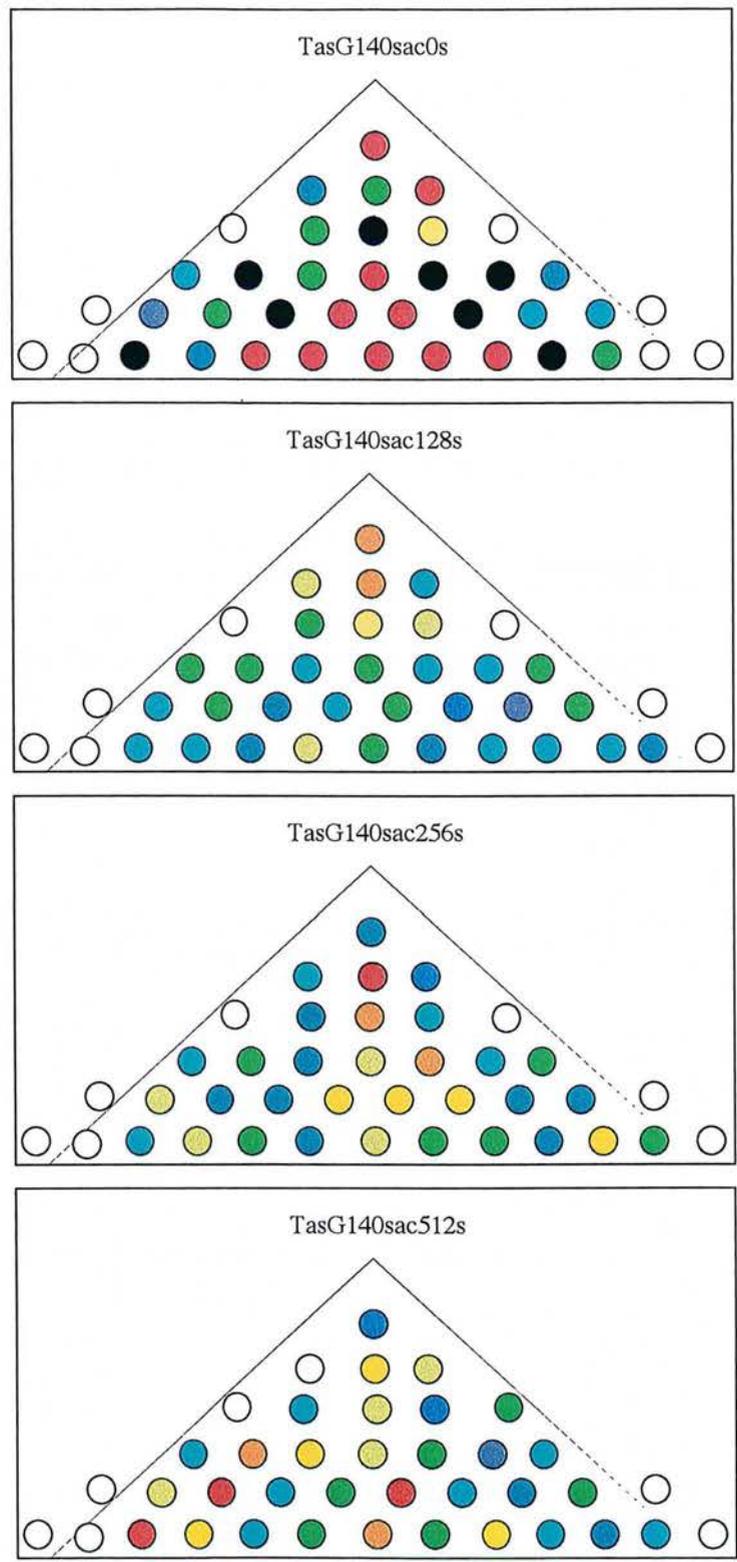


Figure IV.22. : Répartition spatiale des essais de vidange en tas des mélanges Granulac 140 /saccharinate.

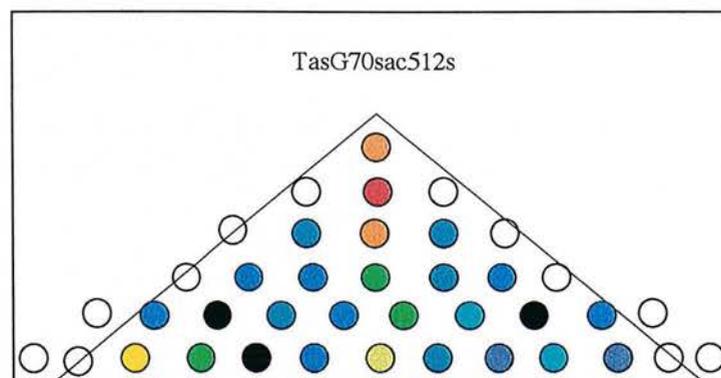
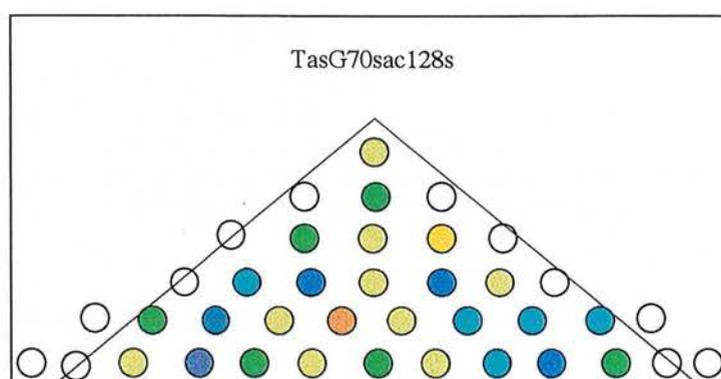
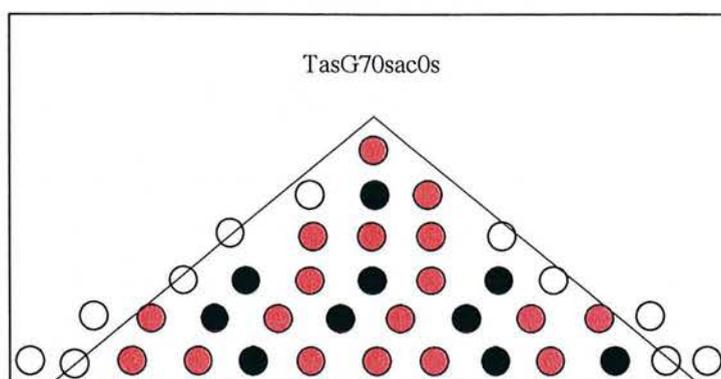


Figure IV.23. : Répartition spatiale des essais de vidange en tas des mélanges
Granulac 70 /saccharinate.

Légende des iso-zones des teneurs en saccharinate (Figures IV.23. à IV.25.):

- | | | |
|---|--|--|
| ○ non analysé | ● $9 \times 10^{-3} < C_{\text{sac}} \leq 9,5 \times 10^{-3}$ | ● $1,1 \times 10^{-2} < C_{\text{sac}} \leq 1,15 \times 10^{-2}$ |
| ● $C_{\text{sac}} \leq 8 \times 10^{-3}$ | ● $9,5 \times 10^{-3} < C_{\text{sac}} \leq 1 \times 10^{-2}$ | ● $1,15 \times 10^{-2} < C_{\text{sac}} \leq 1,2 \times 10^{-2}$ |
| ● $8 \times 10^{-3} < C_{\text{sac}} \leq 8,5 \times 10^{-3}$ | ● $1 \times 10^{-2} < C_{\text{sac}} \leq 1,05 \times 10^{-2}$ | ● $1,2 \times 10^{-2} < C_{\text{sac}}$ |
| ● $8,5 \times 10^{-3} < C_{\text{sac}} \leq 9 \times 10^{-3}$ | ● $1,05 \times 10^{-2} < C_{\text{sac}} \leq 1,1 \times 10^{-2}$ | |

En ce qui concerne l'étude des essais réalisés avec les mélanges Granulac 140/saccharinate, l'essai correspondant à la vidange en tas du mélange initial (TasLFFsac0s), montre de fortes zones de ségrégation qui semblent "garder en mémoire" la position initiale des poudres dans le mélangeur. En effet, la partie centrale du tas, correspondant à la partie inférieure du mélange dans le mélangeur, est très pauvre en saccharinate. Par contre, la partie médiane est plus concentrée en principe actif et la couche supérieure est à nouveau appauvrie en saccharinate. Pour les autres temps de mélange étudiés, on peut noter quelques zones de ségrégation mais d'étendue plus faible et d'écart à la teneur moins marqué, donnant un ensemble de résultats beaucoup plus homogène. Des écarts sur les teneurs légèrement plus marqués sont à noter pour l'essai TasLFFsac512s. Dans le cas de l'excipient Granulac 70, les conclusions des répartitions spatiales des teneurs dans le tas sont identiques à celles explicitées dans le cas du Granulac 140, le déversement en tas du mélange initial montrant des zones de ségrégation encore plus prononcées.

Les figures IV.24 à IV.27. représentent la comparaison des résultats obtenus après vidange en tas pour les différents excipients pour un même temps de mélange. Ces résultats permettent de confirmer les conclusions précédentes. Il semble que la structure de mélange obtenue avec les lactoses broyés est plus "robuste" qu'avec le lactose atomisé.

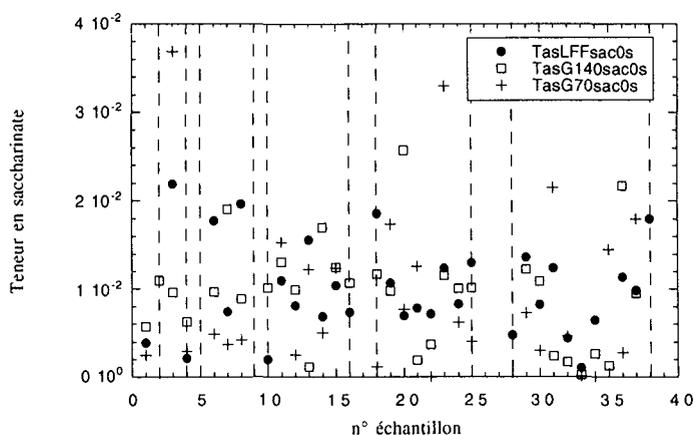


Figure IV.24. : Influence de l'excipient sur l'état du mélange initial après vidange en tas.

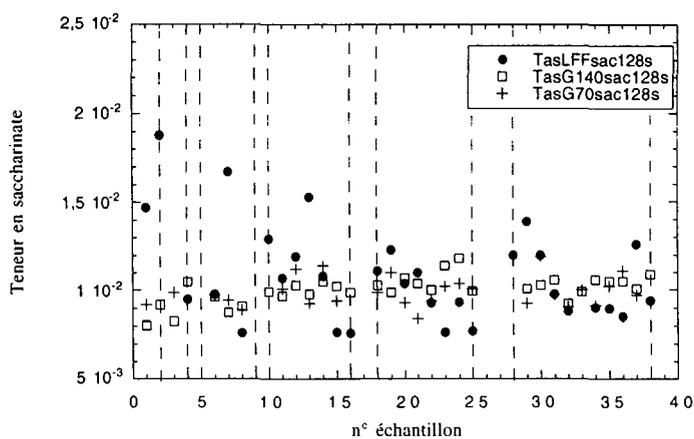


Figure IV.25. : Influence de l'excipient après vidange en tas (temps de mélange = 128 s).

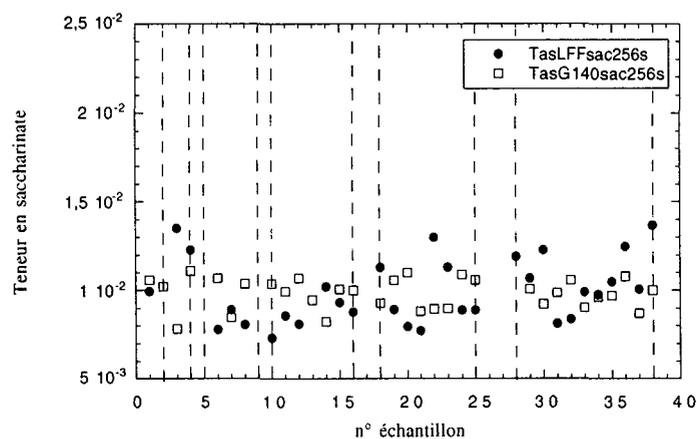


Figure IV.26. : Influence de l'excipient après vidange en tas (temps de mélange = 256 s).

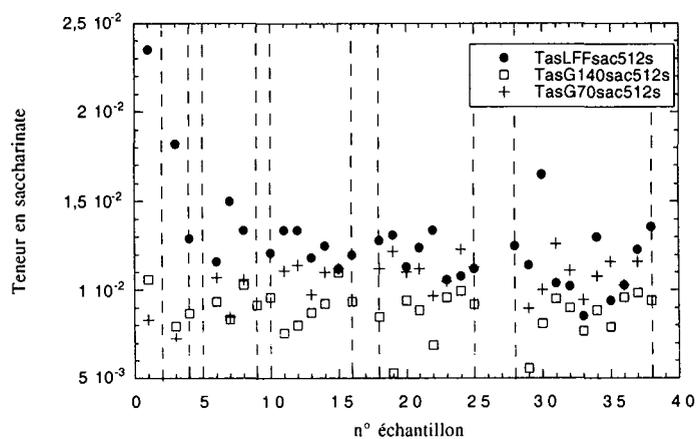


Figure IV.27. : Influence de l'excipient après vidange en tas (temps de mélange = 512 s).

2.3. ETUDE QUANTITATIVE DES TAS

Tableau IV.18. : Grandeurs caractéristiques des différents essais de vidange en tas.

	Essai	Teneur moyenne	Ecart-type s_{tas}	CV_{tas} (%)
LFF	TasLFFsac0s	$9,99 \times 10^{-3}$	$5,25 \times 10^{-3}$	53,0
	TasLFFsac32s	$8,46 \times 10^{-3}$	$2,61 \times 10^{-3}$	30,9
	TasLFFsac128s	$1,12 \times 10^{-2}$	$3,18 \times 10^{-3}$	28,4
	TasLFFsac192s	$1,06 \times 10^{-2}$	$3,33 \times 10^{-3}$	31,5
	TasLFFsac256s	$9,96 \times 10^{-3}$	$1,82 \times 10^{-3}$	18,3
	TasLFFsac512s1	$1,27 \times 10^{-2}$	$2,72 \times 10^{-3}$	21,5
	TasLFFsac512s2	$1,23 \times 10^{-2}$	$2,85 \times 10^{-3}$	23,6
	TasLFFsac512s3	$1,17 \times 10^{-2}$	$2,26 \times 10^{-3}$	19,3
Granulac 140	TasG140sac0s	$9,44 \times 10^{-3}$	$5,97 \times 10^{-3}$	63,2
	TasG140sac128s	$1,00 \times 10^{-2}$	$7,77 \times 10^{-4}$	7,8
	TasG140sac256s	$9,85 \times 10^{-3}$	$8,55 \times 10^{-4}$	8,7
	TasG140sac512s	$9,48 \times 10^{-3}$	$1,31 \times 10^{-3}$	13,8
Granulac 70	TasG70sac0s	$9,18 \times 10^{-3}$	$9,25 \times 10^{-3}$	100,8
	TasG70sac128s	$9,90 \times 10^{-3}$	$8,13 \times 10^{-4}$	8,2
	TasG70sac512s	$1,06 \times 10^{-2}$	$1,24 \times 10^{-3}$	11,2

L'ensemble des valeurs caractéristiques des différents tas, à savoir la teneur moyenne, l'écart-type et le coefficient de variation, est donné dans le tableau IV.18. Dans l'ensemble, les tas représentent plus de disparités et d'écarts sur les teneurs moyennes et les écarts-type que les mélanges correspondants. Ceci se vérifie par les fortes valeurs des coefficients de variation obtenus.

La figure IV.28. représente l'évolution des écarts-type de l'ensemble des essais de vidange en tas au cours du temps. Ce graphe permet de conforter les hypothèses émises lors de l'étude qualitative, à savoir qu'il est difficile pour le lactose LFF d'obtenir avec précision une influence du temps de mélange sur l'état du mélange après vidange en tas. Ceci semble être dû à un nombre d'échantillons insuffisant puisque l'état du mélange est moins bon que celui obtenu avec les lactoses broyés. Par contre, pour les autres excipients, il semble qu'on retrouve l'allure de la cinétique des mélanges. Le mélange semble garder l'empreinte de son état antérieur, même après une opération ségrégente telle que la vidange en tas. Dans ce cas particulier, le dispositif ségrégant peut, de manière paradoxale, servir de moyen de mesure de l'état de mélange.

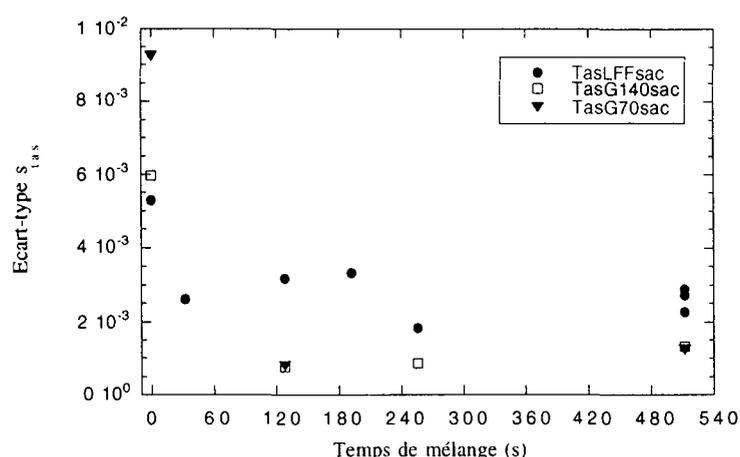


Figure IV.28. : Evolution des écarts-type des différents essais de vidange en tas pour les différents temps de mélange et les différents excipients.

Comme dans le cas des cinétiques de mélange, on peut estimer les intervalles de confiance des écarts-type vrais des mélanges après la vidange en tas à l'aide de la fonction discriminante χ^2 (Annexe I). Ces différents intervalles sont représentés sur la figure IV.29. On note que, dans le cas du lactose LFF, les intervalles de confiance sont étendus et ce, quelque soit le temps de mélange considéré.

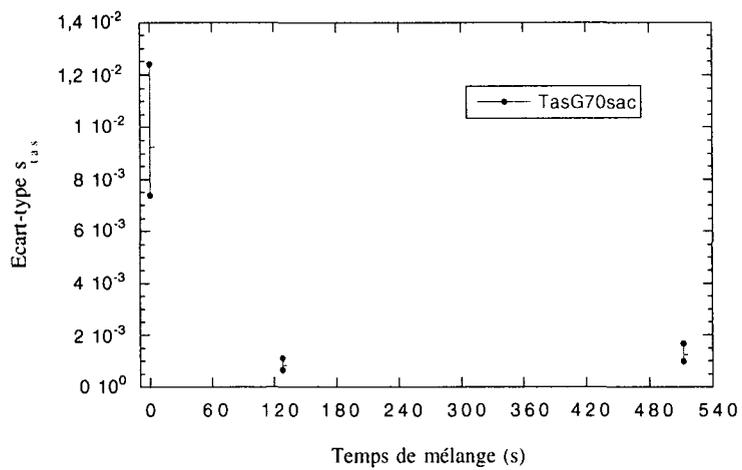
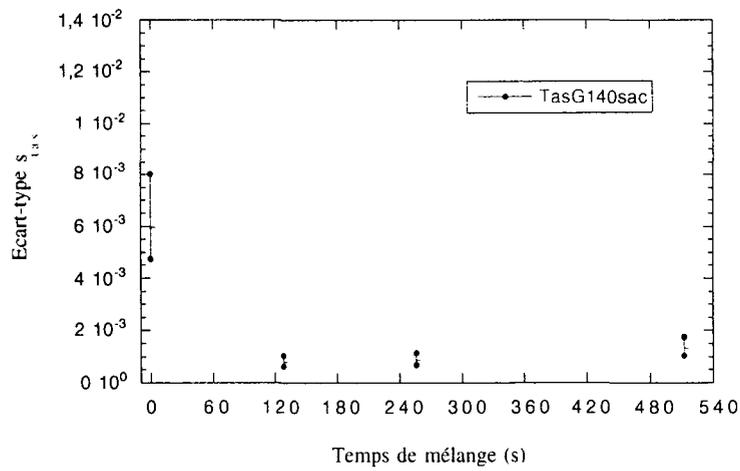
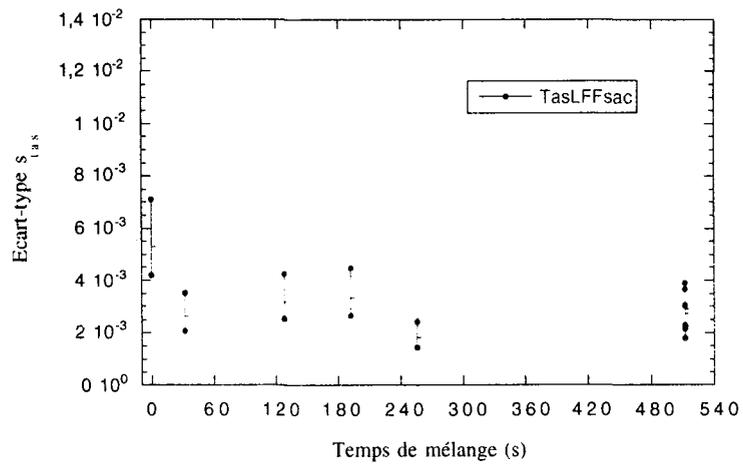


Figure IV.29. : Calcul des intervalles de confiance des écarts-type des différents essais de vidange en tas.

En revanche, pour les deux autres excipients, on note que, dès 128 secondes, les intervalles sont fortement réduits et semblent augmenter pour 512 s. Dans ces deux cas, les valeurs des écarts-type sont donc obtenues avec une plus grande précision.

2.4. ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE DES ESSAIS DE VIDANGE EN TAS

La reproductibilité des essais est déterminée à l'aide des essais TasLFFsac512s1 à TasLFFsac512s3. Sur la figure IV.30., on n'observe pas d'écarts significatifs entre les trois essais. En effet, pour les trois essais, la teneur moyenne de l'ordre de $1,2 \times 10^{-2}$ est bien supérieure à 10^{-2} . De plus, la répartition spatiale des teneurs dans le tas est similaire : des teneurs très élevées sont obtenues dans la partie supérieure du tas, en revanche la base du tas (éch. n°28 à 38) présente un déficit en saccharinate de sodium.

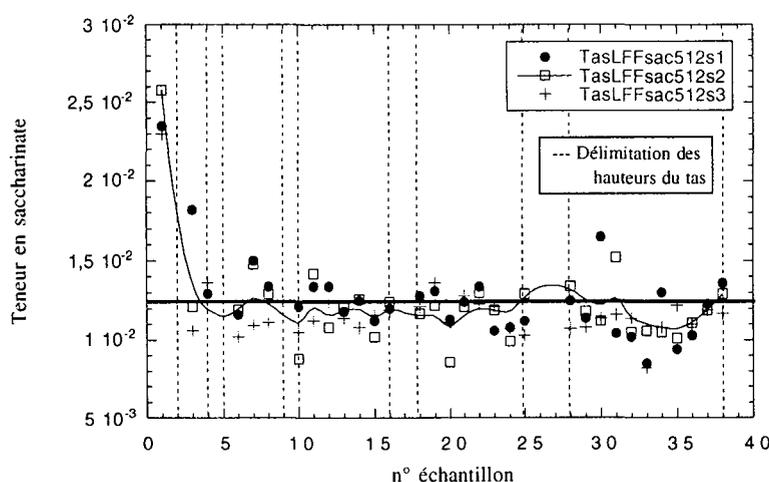


Figure IV.30. : Résultats des trois essais de vidange en tas après un temps de mélange de 512s (mélange LFF/saccharinate).

Pour évaluer la reproductibilité des essais, nous réalisons de nouveau des tests d'hypothèse d'égalité de variances et de moyennes. Tout d'abord, il faut vérifier que les variances des trois essais de vidange en tas des mélanges LFF/saccharinate réalisés à 512 s sont bien égales avec

un risque α égal à 5%. Pour ce faire, la fonction discriminante est la distribution F, définie par la loi de Fisher Snedecor (Tableau IV.19.). Les valeurs de F_{test1} , F_{test2} et F_{test3} sont inférieures à F_{table} donc les variances des trois essais TasLFFsac512s peuvent être considérées égales au risque de 5%.

Tableau IV.19. : Résultats du test d'égalité des variances des essais TasLFFsac512s1, TasLFFsac512s2 et TasLFFsac512s3.

Essai	TasLFFsac512s1	TasLFFsac512s2	TasLFFsac512s3
Nb d'échantillons n	30	30	30
Degré de liberté v	29	29	29
Variance	$s_1^2 = 7,40 \times 10^{-6}$	$s_2^2 = 8,12 \times 10^{-6}$	$s_3^2 = 5,11 \times 10^{-6}$
F_{test}	$F_{\text{test}1} = \frac{s_2^2}{s_1^2} = 1,10$	$F_{\text{test}2} = \frac{s_2^2}{s_3^2} = 1,59$	$F_{\text{test}3} = \frac{s_1^2}{s_3^2} = 1,45$
$F_{\text{table}} = F_{(0,05; v1; v2)}$	$F_{(0,05; 29; 29)} = 1,86$	$F_{(0,05; 29; 29)} = 1,86$	$F_{(0,05; 29; 29)} = 1,86$

Tableau IV.20. : Résultats du test d'égalité des moyennes des essais TasLFFsac512s1, TasLFFsac512s2 et TasLFFsac512s3.

Essai	TasLFFsac512s1	TasLFFsac512s2	TasLFFsac512s3
Teneur moyenne	$1,27 \times 10^{-2}$	$1,23 \times 10^{-2}$	$1,17 \times 10^{-3}$
Variance	$s_1^2 = 7,40 \times 10^{-6}$	$s_2^2 = 8,12 \times 10^{-6}$	$s_3^2 = 5,11 \times 10^{-6}$
Essais comparés	TasLFFsac512s1/ TasLFFsac512s2	TasLFFsac512s2/ TasLFFsac512s3	TasLFFsac512s3/ TasLFFsac512s1
t calculé	0,556	0,904	-1,549
$t_{\text{table}} = t_{\alpha/2; v}$	$t_{0,025; 58} = 2$	$t_{0,025; 58} = 2$	$t_{0,025; 58} = 2$
Conclusion	$-2 < 0,556 < 2$	$-2 < 0,904 < 2$	$-2 < -1,549 < 2$

Les variances vraies des différents essais étant inconnues mais vérifiées égales par le test précédent, nous pouvons étudier l'égalité des moyennes, au risque α égal à 5%, des trois essais en utilisant la fonction discriminante t suivant la loi de Student (cf. Annexe I). Les teneurs des différents essais de reproductibilité sont également vérifiées égales (Tableau IV.20.). Les trois essais réalisés à 512 s ont ainsi vérifié la reproductibilité du protocole complet de mélange suivi d'une vidange en tas, échantillonnage et analyse.

3. INDICES DE STABILITE

3.1. COMPARAISON DES TENEURS MOYENNES ET DES ECARTS-TYPE AVANT ET APRES VIDANGE EN TAS

Les figures IV.31. et IV.32 représentent l'évolution en fonction du temps de mélange, respectivement, des teneurs moyennes et des écarts-type des différents mélanges étudiés avant et après leur vidange en tas. Les valeurs représentées pour les mélanges sont obtenues à partir de 30 échantillons tirés aléatoirement parmi les 80 échantillons réellement analysés pour permettre une comparaison avec les valeurs calculées dans le cas de l'échantillonnage des tas.

Dans le cas de la vidange en tas des mélanges initiaux Granulac 140/saccharinate et Granulac 70/saccharinate, on remarque qu'il est difficile d'obtenir la bonne teneur moyenne dans le mélange avant et après la vidange compte- tenu de la forte ségrégation imposée par l'ordre d'introduction des constituants. Ceci est moins marqué dans le cas du lactose LFF étant donnée sa forte mobilité. Pour les autres temps de mélange, et dans tous les cas, on note peu de différences entre la teneur moyenne obtenue avant et après vidange en tas, excepté pour les mélanges LFF/saccharinate. Pour ceux-ci, les écarts des teneurs sont très importants et, après la vidange, on ne retrouve la teneur vraie que pour l'essai à 256 s. Ces résultats confirment le caractère de libre écoulement plus prononcé pour les particules de lactose atomisé.

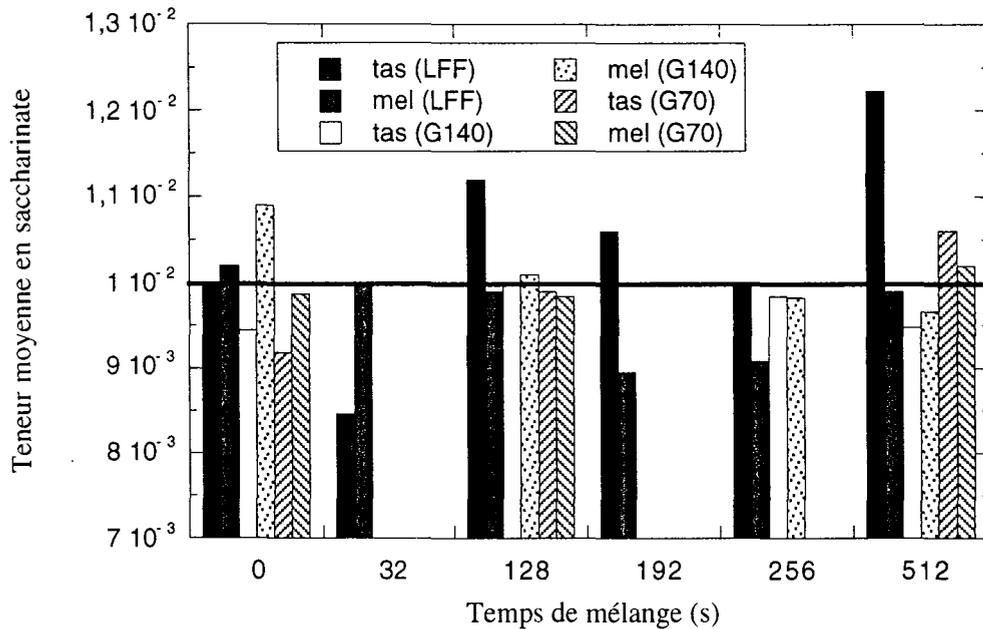


Figure IV.31. : Comparaison des teneurs moyennes avant et après la vidange en tas des mélanges.

En ce qui concerne la comparaison des écarts-type, on peut noter deux types de comportements selon les temps de mélange :

- Pour les essais effectués à des temps de mélanges très courts (mélanges initiaux et 32 s), l'écart-type obtenu après décharge en tas est inférieur à celui calculé avant l'étape de vidange.
- Pour des temps de mélange plus importants, le phénomène est inversé. De plus, comme pour le cas de la comparaison des teneurs, les écarts entre les différentes valeurs sont plus importants pour les mélanges réalisés avec le lactose LFF comme excipient.

On peut déduire de ce qui précède que, pour des temps de mélange courts, l'état des mélanges étant encore très ségrégué, la vidange en tas a peu d'effet "déstabilisant" sur ces états de

mélange. En revanche, pour des temps de mélange plus grands, la vidange en tas peut masquer l'effet de l'homogénéisation pour des poudres à écoulement libre telles que le lactose LFF ou, au contraire, garder une trace des cinétiques de mélange pour des poudres un peu plus cohésives telles que le Granulac 140 et le Granulac 70.

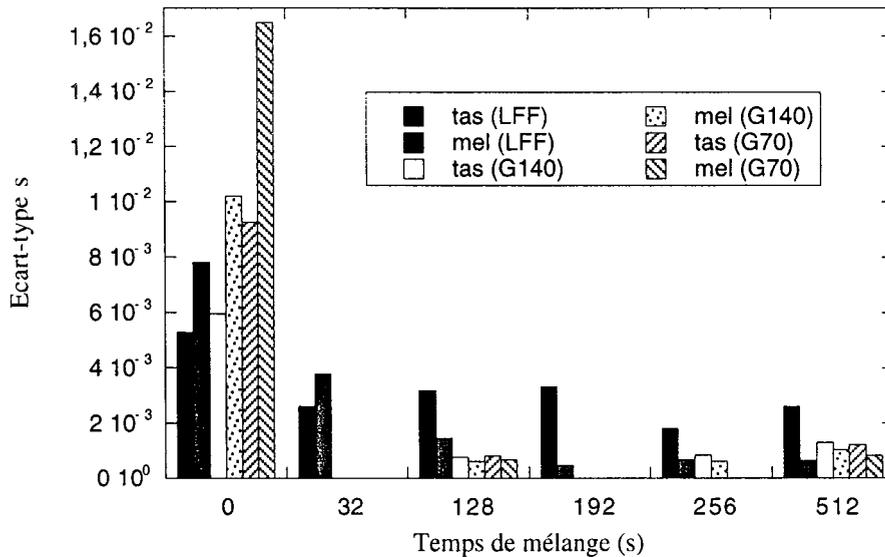


Figure IV.32. : Comparaison des écarts-type avant et après la vidange en tas des mélanges.

3.2. CALCUL DES INDICES DE STABILITE

Etant donnés les écarts observés à la fois sur les écarts-type et sur les teneurs moyennes pour les essais avant et après vidange en tas des mélanges, il nous est apparu plus adéquat de définir le critère de stabilité à partir des coefficients de variation (Figure IV.33.) :

$$I_s = \frac{CV_{\text{tas}}}{CV_{\text{mél}}} - 1$$

L'indice de stabilité confirme que, pour des mélanges initialement très ségrévés (mélanges initiaux et temps de mélange inférieurs à 60 s), la vidange en tas ne déstabilise pas plus l'état du mélange. Les valeurs de cet indice étant alors négatives, on peut même conclure que la

vidange en tas favorise légèrement l'homogénéisation de tels mélanges. Pour des temps de mélanges plus important, on retrouve les deux types de comportement des excipients. Pour les mélanges réalisés avec le Granulac 140 et Granulac 70, on vérifie que la vidange en tas déstabilise l'état de mélange puisque l'indice de stabilité est positif. Mais, cette déstabilisation est relativement faible et n'est pas fonction du temps de mélange. Ainsi, ces mélanges gardent "en mémoire" leur état de mélange avant la vidange en tas. Des essais simples de vidanges en tas peuvent permettre d'obtenir la tendance des cinétiques de tels mélanges. En revanche, pour les mélanges réalisés avec le lactose LFF, les indices de stabilité ont des valeurs positives beaucoup plus élevées, ce qui confirme que la vidange en tas de tels mélanges les déstabilise fortement et entraîne des phénomènes de ségrégation liés au libre écoulement de l'excipient. De plus, l'allure très disparate des indices en fonction des temps de mélange ne permet plus d'émettre des hypothèses sur la cinétique d'un tel mélange, ceci pouvant être causé par le nombre insuffisant d'échantillons. Dans ce cas, on ne peut plus parler "d'effet mémoire" de la poudre après l'étape de vidange.

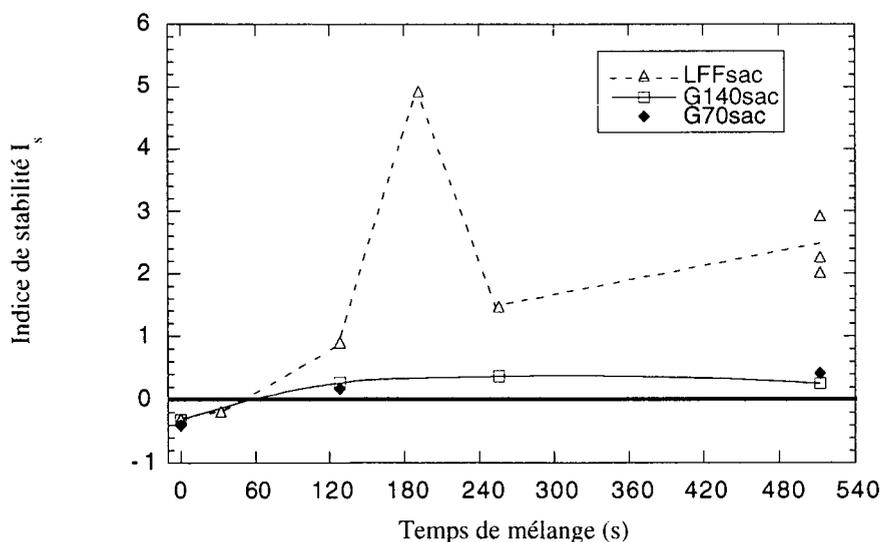


Figure IV.33. : Evolution de l'indice de stabilité pour les différents mélanges étudiés.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif principal de ce travail était de définir, puis de mettre au point une méthodologie générale visant à déterminer, d'une manière statistiquement correcte, la qualité d'un mélange, ceci dans le but de définir les bases de sa transposition dans le milieu industriel pharmaceutique. Pour mieux comprendre et appréhender l'évolution de ces mélanges, le choix d'un système "modèle" s'est imposé, il est représenté par un mélange binaire composé majoritairement d'un excipient, le lactose, et d'un produit de simulation d'un principe actif en proportion mineure, le saccharinate de sodium. Le mélangeur choisi est constitué d'un appareillage simple, un mélangeur à cerceaux, pour mieux comprendre les mécanismes de mélange en batch et leur évolution au cours du temps. Enfin, la vidange en tas en sortie de mélangeur des différents mélanges est abordée pour suivre l'évolution de ces états de mélange au cours du procédé de fabrication.

Une grande partie de ce travail a donc consisté à mettre au point une méthodologie d'échantillonnage dynamique en sortie de mélangeur, afin de caractériser correctement l'état des mélanges étudiés. Cet échantillonnage permet une prise aléatoire d'un nombre défini d'échantillons de taille élémentaire (échelle d'observation). Une étude systématique du nombre et de la taille des prélèvements à effectuer nous a permis de donner une estimation de la teneur moyenne vraie et de l'écart-type vrai du mélange étudié, et ce pour une certaine tolérance. Cette étude nous a également permis d'aborder la notion de structure d'un mélange. Cette notion a été abordée sous l'angle de la modélisation et sous l'approche de l'échelle de ségrégation par le biais des coefficients d'autocorrélation.

La méthodologie précédente a été utilisée et validée lors du suivi de l'évolution cinétique de différents mélanges. Cette étude cinétique a montré que les systèmes de poudres choisis se mélangent rapidement dans le mélangeur à cerceaux puisque les temps de mélanges à considérer sont de l'ordre de deux minutes pour les lactoses broyés et compris entre trois et quatre minutes pour le lactose atomisé. Pour ces temps de mélange, il a été vérifié que le nombre d'échantillons prélevés est surestimé et qu'il peut être fortement réduit. De plus, aucun

démélange au cours du temps n'a été observé pour les différents mélanges faiblement dosés étudiés, contrairement à ce qui est souvent noté dans la littérature. Les différences de comportement d'écoulement des différents excipients ont été mises en évidence par l'étude du mélange initial (temps de mélange nul). Le mélange réalisé avec le lactose atomisé (écoulement libre), possède un écart-type initial bien plus faible que ceux préparés avec les deux lactoses broyés (légèrement plus cohésifs). La structure initiale du mélange réalisé avec le lactose atomisé est modifiée par le passage dans l'entonnoir. En revanche, aucune différence significative n'a été notée entre les deux lactoses broyés alors qu'ils sont de tailles distinctes. Par ailleurs, même si le dispositif expérimental d'échantillonnage par déversement sur la bande transporteuse perturbe l'état dans le mélange (puisque les écarts-type des mélanges initiaux sont tous inférieurs à l'écart-type théorique du mélange complètement ségrégué), cette "perturbation" n'influe pas sur la mesure relative des cinétiques des mélanges. La courbe caractéristique de la cinétique du mélange LFF/saccharinate a permis de mettre en évidence les domaines de prépondérance des différents mécanismes de mélange, notamment le mélange par cisaillement, inhérent au mélangeur par retournement.

Le suivi de la stabilité (en regard de la cinétique) des mélanges après une manutention ségrégante comme la vidange en tas en sortie de mélangeur, semble mettre en évidence le fait que la morphologie de l'excipient est la caractéristique primordiale des particules dans le cas des mélanges étudiés. En effet, la cinétique de mélanges ne semble avoir aucun effet sur les mélanges LFF/saccharinate. On peut conclure à l'instabilité des mélanges réalisés avec le lactose atomisé, de fortes zones de ségrégation étant par ailleurs observées dans le tas. Par contre, la vidange en tas des mélanges effectués avec les lactoses broyés montre une répartition spatiale plus proche de la structure du mélange avant la décharge, avec un indice de stabilité apparemment constant dans le temps, pour des temps de mélanges suffisamment grands. Ces mélanges semblent donc être capables de "figer" l'état de mélange, les perturbations observées ne masquant pas l'évolution de la cinétique de mélange. Paradoxalement, un processus ségrégant comme la vidange en tas des mélanges, peut

permettre dans ce cas précis d'avoir accès à l'état de mélange. Les résultats obtenus pour les deux lactoses broyés étant très semblables, on peut émettre l'hypothèse que dans le cas des mélanges binaires faiblement dosés étudiés et pour le type de mélangeur utilisé, la caractéristique essentielle des particules qui influe sur la stabilité des mélanges est la morphologie, et non pas la taille.

Cette étude nous permet d'émettre de nombreuses perspectives, tant au niveau de l'amélioration de cette méthodologie qu'à celui de son développement et de son évolution en vue de son transfert à l'échelle industrielle.

En ce qui concerne le transfert technologique de la méthodologie développée ici, plusieurs points peuvent être envisagés :

- Utiliser la méthodologie d'un point de vue technique d'échantillonnage et faciliter le passage d'un lot statique à un lot dynamique en envisageant l'étude de prélèvements automatiques en vidange du mélangeur.
- Réaliser le passage entre les différentes échelles laboratoire, pilote, industrielle à partir de la détermination rigoureuse à l'échelle laboratoire et après avoir défini son extrapolation par une étape à l'échelle pilote.
- Etudier l'utilisation d'analyses non destructrices en ligne telles que l'analyse d'images pour la caractérisation de la structure des procédés de mélanges batch ou continus, mais aussi de l'évolution de leur structure lors de manutentions ultérieures telles que la décharge ou le transport.

En ce qui concerne l'étude des interactions entre les propriétés des poudres et les caractéristiques des mélangeurs, un approfondissement des résultats présents pourrait être abordé :

- Etudier d'autres caractéristiques d'écoulement des excipients et élargir les domaines de celles traitées dans ce rapport (poudres plus cohésives, sensibles à l'humidité ...).
- Augmenter la proportion en principe actif afin d'examiner l'influence de la dilution sur les résultats obtenus.
- Approfondir notre compréhension du lien entre les mécanismes de mélange et la cinétique de manière à diminuer les temps de mélange. Ceci peut mettre en jeu une amélioration technologique des mélangeurs étudiés.
- Développer des outils de modélisation tels que ceux abordés ici, afin de mieux représenter la structure des mélanges et leur évolution en fonction du temps de mélange et lors de manutentions ultérieures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] N. Harnby., *Mixing in the Process Industries*, Second Edition, N. Harnby., M.F. Edwards., A.W. Nienow, Butterworths, London, UK, 1985, 23-38.
- [2] M.C. Coelho, Ph. D. Thesis, University of Bradford, 1976.
- [3] M.C. Coelho, N. Harnby, *Powder Technology*, 20, 1978, 197.
- [4] R. Clift, Institution of Chemical Engineers, Symposium Series, 91, 1985, 27.
- [5] E.M. Lifshitz, *Soviet Physics*, J.E.T.P., 2, 1956, 73.
- [6] H. Rumpf, *Agglomeration*, Wiley, New York, 1962, 379.
- [7] P.M.C. Lacey, *Developments in the theory of particle mixing*, J. of Appl. Chem., 4, May, 1954, 257-268.
- [8] C. Schofield, *Assessing mixtures by autocorrelation*, Trans. Instn. Chem. Engrs., 48, 1970, T28-T34.
- [9] J.C. Williams, *Powder Technol.*, 15, 1976, 245-251.
- [10] *Documentation Technique Waeschle*, Ravensburg, RFA.
- [11] L.T. Fan, Yi-Ming Chen, F.S. Lai, *Recent Developments in Solids Mixing*, *Powder Technology*, 61, 1990, 255-287.
- [12] A. Le Lan, *Technique de l'Ingénieur*, A10, 1989, A5940.
- [13] M. Poux, P. Fayolle, J. Bertrand, D. Bridoux, J. Bousquet, *Powder Mixing : Some Practical Rules Applied to Agited Systems*, *Powder Technology*, 68, 1991, 213-214.
- [14] M.B. Donald, B. Roseman, *Mixing and Demixing of solid Particles, Part I*, *British Chemical Engineer*, 7, 1962, n°10, 749-753.
- [15] M.B. Donald, B. Roseman, *Mixing and Demixing of solid Particles, Part II*, *British Chemical Engineer*, 7, 1962, n°11, 823-827.
- [16] Z.T. Chowhan, E.E. Lin, *Mixing of pharmaceutical solids. I. Effect of particle size on mixing in cylindrical shear and V-shaped tumbling mixers*, *Powder Technol.*, 24, 1979, 237.
- [17] P.J. Davies, A.M. McDonnell, D.J. Pullen, *An investigation into the mixing action of a V-cone powder blender*, *Pharmaceutical Technology Europe*, March 1998, 36-42.

- [18] Rong- Kun Chang, Sherif Badawy, M.A. Hussain, J.D. Buehler, A comparison of free-flowing, segregating and non-free-flowing, cohesive mixing systems in assessing the performance of a modified V-shaped solid mixer, *Dug Dev. Ind. Pharm.*, 21, n°3, 1995, 361-368.
- [19] D. Presnell, What you should know about selecting and maintaining a single-shaft batch ribbon mixer, *Powder and Bulk Engineering International*, May 1998, 22-27.
- [20] W. Muller, *German Chemical Engineer*, 5, 1982, 263.
- [21] R.O. Fox, L.T. Fan, Stochastic analysis of axial solids mixing in a fluidized bed, *Particle Technology - 1st World Congress, Nuremberg*, 3, April, 1986, 581-595.
- [22] J. Boss, A.T. Knapik, M. Wegrzyn, Segregation of heterogeneous grain systems during mixing in static mixers, *Bulk Solids Handling*, 6, n° 1, february 1986, 145-149.
- [23] R. Herbig, I. Gottschalk, Mixing of segregating solid particles in a static mixer, *Journal of Powder & Bulk Solids Technology*, 10, n°2, 1986, 7-12.
- [24] C. Schofield, J.E.T. Miles, *Proc. Eng.*, Sept. 1968, 3.
- [25] J. Villermaux, Macro and Micromixing phenomena in chemical reactors, *Chemical Reactor design and Technology*, H.I. de Lasa, Dordrecht/ Boston/ Lancaster, 1986.
- [26] P.V. Danckwerts, Continuous flow systems. Distribution of residence time, *Chem. Eng. Sci.*, 2, 1953, 1.
- [27] P.V. Danckwerts, Theory of mixtures and mixing, *Research (London)*, 6, 1953, 355-361.
- [28] W.J. Thiel, Comments on ordered mixtures-Interactive mixtures., *Powder Technol.*, 39, 1984, 147.
- [29] H. Egermann, N. Orr, *Powder Technol.*, 30, 1981, 289.
- [30] W.J. Thiel, F. Lai, J.A. Hersey, *Powder Technol.*, 28, 1981, 117.
- [31] J.N. Staniforth, *Powder Technol.*, 33, 1982, 147.
- [32] J.B. Gayle, O.L. Lacey, J.H. Gary, *Ind. Eng. Chem.*, 50, 1958, 1279.
- [33] K.R. Poole, R.F. Taylor, G.P. Wall, *trans. Instn. Chem. Eng.*, 42, 1964, T166.
- [34] J.P. Beaudry, *Chem. Eng.*, 55, 1948, 112.

- [35] F.H. Valentin, Chem. Ing., London, 208, 1967, CE99.
- [36] S.R. Miles, Proc. Int. Seed Test. Assoc., 27, 1962, 407.
- [37] H.E. Rose, D.J. Robinson, Am. Inst. Chem. Eng., Inst. Chem. Eng. Symp. Ser., 10, 1965, 61.
- [38] J.C. Smith, Ind. Eng. Chem., 47, 1955, 2240.
- [39] T. Yano, I. Kanise, K. Tanaka, Kogaku Kogaku, 20, 1956, 14.
- [40] M.H. Wesmacott, P.A. Linehan, Proc. Int. Seed Test. Assoc., 25, 1960, 151.
- [41] S.R. Miles, A.S. Carter, L.C. Shenberger, Proc. Int. Seed Test. Assoc., 25, 1960, 122.
- [42] R. Chudikiewicz, Przem. Chem., 40, 1961, 48.
- [43] G. Herdan, Small particles statistics, 2nd Edition, Butterworths, London, 1960.
- [44] C. Schofield, The definition and assessment of mixture quality in mixtures of particulate solids, Powder Technol., 15, 1976, 169-180.
- [45] K. Stange, Chem. Ing. Tech., 26, 1954, 331.
- [46] D. Buslik, A proposed universal homogeneity and mixing index, Powder Technol., 7, 1973, 111-116.
- [47] M.J. Crooks, R. Ho, Aust. J. Pharm. Sci., NS4, 1975, 85.
- [48] T. Sakaino, J. Ceramic Assoc. Jpn., 65, 1956, 171.
- [49] J.A. Dukes, Int. Chem. Eng., 32, 1951, 521.
- [50] J.A. Hersey, J. Pharm. Pharmacol., 19, 1967, 168.
- [51] C.W. Legatt, Assoc. Off. Seed Anal. Newsletter, 25, 1951, 3.
- [52] J.C. Williams, Powder Technol., 3, 1969/1970, 189.
- [53] J.F.G. Harris, A.M. Hildon, Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Dev., 9, 1970, 363.
- [54] J.C. Williams, M.I. Khan, Chem. Eng., London, 269, 1973, 19.
- [55] L.M. Pöpplewell, O.H. Campanella, V. Sapru, M. Peleg, Powder Technol., 58, 1989, 55.
- [56] J.R. Too, R.M. Rubinson, L.T. Fan, Correlations methods in the assessment of multicomponent solids mixtures, Proc. Int. Symp. On Powder Technology'81, The Society of Powder Technology, Kyoto, Japan, 1982, 712-717.

- [57] K. Stange, Chem. Ing. Tech., 35, 1963, 580.
- [58] R.H. Wang, L.T. Fan, J.R. Too, Multivariate statistical analysis of solids mixing, Powder Technol., 1978, 171.
- [59] J.A. Hersey, Powder Technol., 15, 1976, 149-153.
- [60] Y. Akao, H. Shindo, N. Yagi, L.t. Fan, R.H. Wang, F.S. Lai, Estimation of mixing index and contact number by spot sampling, Powder Technol. 15, 1976, 207.
- [61] L.T. Fan, J.R. Too, F.S. Lai, Y. Akao, Studies on multicomponent solids mixing and mixtures. Part I : Estimation of a mixing index from contact number for homogeneous mixture, Powder Technol., 22, 1979, 205.
- [62] R.H. Wang, Particulate Sci. & Technol., 1, 1983, 269.
- [63] H. Shindo, T. Yoshizawa, Y. Akao, L.T. Fan, F.S. Lai, Estimation of mixing index and contact number by spot sampling of a mixture in an incompletely mixed state, Powder Technol., 21, 1978, 105.
- [64] J.R. Too, R.M. Rubinson, L.T. Fan, F.S. Lai, Studies on multicomponent solids mixing and mixtures. Part II : Estimation of mixing index and contact number by spot sampling of a multicomponent mixture in an incompletely mixed state, Powder Technol., 23, 1979, 99.
- [65] J.A. Hersey, W.J. Thiel, C.C. Yeung, Partially ordered randomised powder mixtures, Powder Technol., 29, 1979, 251.
- [66] M. Johnstone, J. Pharm. Pharmacol., 31, 1979, 273.
- [67] L. Bryan, Y. Rungvejhavuttivittaya, P.J. Stewart, Powder Technol., 22, 1979, 147.
- [68] F.F. Pitard, Pierre GY's Sampling Theory and Sampling Practice, CRC Press, USA, 2nd ed., 1993.
- [69] P. Gy, Sampling of Particulate Materials. Theory and Practice, Elsevier, Amsterdam, 2nd ed., 1982.
- [70] K.W. Carley- Macaulay, M.B. Donald, Chem. Eng. Sci., 17, 1962.
- [71] J.C. Williams, M.I. Chem. Eng., January, 1973.
- [72] N.A. Orr, E. Shotton, Chem. Eng., January, 1973.

- [73] F.J. Muzzio, P. Robinson, C. Wightman, D. Brone, Sampling practices in powder blending, *International Journal of Pharmaceutics*, 155, 1997.
- [74] R.J. Lantz, J.B. Schwartz, Mixing. In Lieberman and Lachman (Eds), *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets*, Marcel Dekker, New York, 1981.
- [75] Documentation Technique, Forratechnic, Le Bourget du Lac, France.
- [76] A.E. Hawkins, Demonstrating the sampling of heterogeneous, free-flowing, segregating powders, *Part. Part. Syst. Charact.*, 5, 1988.
- [77] *UsS v. Barr Laboratories Inc., et al.*, *Food and Drug Law Reports*, 4 : 4, 1993.
- [78] Y. Oyama, *Bull. Inst. Phys. Chem. Res.*, 14, 1935, 570.
- [79] M. Alonsø, M. Satoh, K. Miyanami, *Powder Technol.*, 56, 1988, 135.
- [80] C.J. Broadbent, J. Bridgwater, D.J. Parker, S.T. Keningley, P.Knight, A phenomenological study of a batch mixer using a positron camera, *Powder Technol.*, 76, 1993, 317-329.
- [81] C. Wightman, Dry powder mixing in a cylindrical vessel undergoing rotational and rocking motions, Ph. D. Thesis, New Brunswick Rutgers, The State University of New Jersey, May, 1997.
- [82] W. Entrop, *International Symposium on mixing*, D1, Mons, 1978, 1-14.
- [83] M. Deleuil, Les différents types de mélanges de poudres, *Session de formation Archimex*, Vannes, 1997.
- [84] J.T. Carstensen, M ;R. Patel, *Powder Technology*, 17, 1977, 273.
- [85] J. Koga, K. Yamaguchi, I. Inoue, *powder Technilogy*, 26, 1980, 127.
- [86] H.W. Piepers, K. Rietma, A.L. Stuits, *Proc. 1981 Powtech, Conference on mixing of particulate solids*, The Institute of Chemical Engineers, Rugby, U.K., 1981, S1/B/1-17.
- [87] F. Streck, A. Rochowiecki, J. Karcz, *Powder Technol.*, 20, 1978, 243.
- [88] A. Rochowiecki, *Proc. Int. Symp. On Powder Technology'81*, The Society of powder Technology, kyoto, Japan, 1982, 718-725.
- [89] F.S. Lai, L.T. Fan, Y. Akao, *J. Powder and bulk Solids Technol.*, 2, 1978, 38.

- [90] C.L. Hwang, R. Hogg, Powder Technol., 26, 1980, 93.
- [91] K. Miyanami, V.9. Mixing, Powder Technology Handbook, ed. by K. Iinoya, K. Gotoh, K. Higashitani, New York-basel-Hong Kong, 595-612.
- [92] H.E. Rose, A suggested equation relating to the mixing of powders and its application to the study of the performance of certain types of machine, Trans. Inst. Chem. Eng., 37, 1959, 47.
- [93] R.H. Wang, L.T. Fan, Stochastic modeling of segregation in a motionless mixer, Chem. Eng. Sci., 32, 1977, 695-701.
- [94] J. Boss, D. Dabrowska, Stochastic model of mixing during discharging of granular materials from a bin. I : two-component system, J. of Powder and Bulk Solids Technol., 9, 1985a, 1-11.
- [95] G. Bryll, Z. Garncarek, J. Boss, An assessment of the state of grain mixture with the use of the method of statistical reduction, Chem. Eng. Sci., 50, 7, 1995, 1173-1179.
- [96] J. Boss, D. Dabrowska, Stochastic model of mixing during discharging of granular materials from a bin. II : multicomponent system, J. of Powder and Bulk Solids Technol., 9, 1985b, 12-14.
- [97] M. Demaimay, Chap. 13. Le lactose et ses transformations, Le sucre, Les sucres, les édulcorants et les glucides de charges dans les I.A.A., Tec& Doc- Lavoisier, Paris, 1992, 339-351.
- [98] F.W. Goodhart, Lactose, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, 252-261.
- [99] F.R. Higton, D.M. Thurgood, Saccharin Sodium, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, 418- 419.
- [100] MEGGLE GMBH, Lactose monohydrate USP/EP/JP, Wasserburg, Deutschland.
- [101] Foremost Ingredients Group, Lactose Fast Flo, Rotshild, USA.
- [102] Jeil Moolsan Company LTD, Certificate of analysis : sodium saccharin, Seoul, Korea.

- [103] D. Brone, A. Alexander, F.J. Muzzio, Quantitative characterization of mixing of dry powders in V-blenders, *AIChE J.*, 44, n°2, February 1998, 271-278.
- [104] J. Caporal- Gautier, J.M. Nivet, P. Algranti, M. Histe, M. Lallier, J.J. N'Guyen-Huu, R. Rusotto, Guide de validation analytique- Rapport d'une commission SFSTP- I. Méthodologie, *STP Pharma Pratiques*, 2 (4), 1992, 205-239.
- [105] M.R. Spiegel, *STATISTIQUE –Chap.8, 2^{ème} édition*, edited by McGraw-Hill Inc., France, 1988.
- [106] K. Stange, Granular mix sampling accuracy, *Chemical Engineering Science*, 9/10, 1967, 582-592.
- [107] J.P. Corriou, *Méthodes statistiques, Cours ENSIC, Nancy*, 1993-1994.
- [108] J.E. Freund, *Modern Elementary Statistics, Seventh Edition*, Printice- Hall International Editions.
- [109] P. Souvay, *Statistique et Qualité- Etude de cas, coll. A SAVOIR, AFNOR*, 1994.
- [110] U.S.P. XXX-NF XI, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 1985.
- [111] *Méthodes de Pharmacotechnie, 2.9.6., Pharmacopée Européenne*, 1997, 134.
- [112] *Interpharm Pharmaceutical Manager's Compliance Guide, Second Edition*, Ed. by Laura Pence, Buffalo Grove, USA, 1995.

ANNEXE I

DISTRIBUTIONS STATISTIQUES ([105], [107],[108])

Lois et Tables

1. DISTRIBUTIONS DE PROBABILITES DE DONNEES DE MESURE

1.1. RAPPELS

1.1.1. VARIABLES ALEATOIRES

Lors des différentes mesures d'un événement, on observe une variabilité entre les résultats obtenus quelles que soient les précautions prises. Ces mesures sont donc des variables aléatoires, c'est à dire des observations soumises au hasard. Une variable aléatoire est donc définie comme une règle qui fait correspondre à tout point de l'espace des observations S un point de l'ensemble R formé par toutes les valeurs possibles que peut prendre la variable aléatoire.

1.1.2. NOTION DE PROBABILITE

Définition

Soit un ensemble de n épreuves et m le nombre de fois que l'événement E se produit, le rapport m/n qualifie le nombre d'apparition de l'événement E . Si n est grand, alors le rapport m/n est peu différent de la probabilité $P(E)$. Ainsi, la probabilité d'un événement est un nombre toujours compris entre 0 et 1. Si l'événement est impossible, sa probabilité est nulle. Si cet événement est certain, sa probabilité est égale à 1.

Distribution et densité de probabilité

Soient $P(x=a)$, la probabilité que la variable aléatoire x prenne la valeur a et $P(a<x\leq b)$ la probabilité que la variable aléatoire x soit comprise dans l'intervalle $]a, b]$, si $P(a<x\leq b)$ est

connue pour toutes les valeurs a et b de l'ensemble R, alors on connaît ainsi la distribution de probabilité de la variable aléatoire x.

La fonction de distribution de probabilité P(b) est définie par la quantité $P(b) = P(x \leq b)$. Lorsque la variable aléatoire est continue, la fonction de densité de probabilité est définie par :

$$p(b) = \frac{dP(b)}{db} \quad \text{Equation Annexe I.1.}$$

$p(b)db$ représente donc la probabilité que la variable aléatoire se trouve dans l'intervalle $[b, b+db]$. La fonction de densité de probabilité vérifie l'égalité :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(x) dx = 1 \quad \text{Equation Annexe I.2.}$$

L'aire sous-tendue par la fonction de densité de probabilité est toujours égale à l'unité.

1.2. DISTRIBUTION DE PROBABILITE NORMALE

1.2.1. DEFINITIONS

La loi normale est définie, pour la variable aléatoire x, par la fonction de densité de probabilité :

$$p(x) = \frac{1}{\sigma_x \sqrt{2\pi}} \exp \left\{ - \left[\frac{(x - \mu_x)^2}{2\sigma_x^2} \right] \right\}, \quad -\infty < x < +\infty \quad \text{Equation Annexe I.3.}$$

Ses deux premiers moments, respectivement la moyenne et la variance de x, sont :

$$\text{moyenne} = E(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} xp(x) dx = \mu_x \quad \text{Equation Annexe I.4.}$$

$$\text{variance} = E(x - \mu_x)^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} (x - \mu_x)^2 p(x) dx = \sigma_x^2 \quad \text{Equation Annexe I.5.}$$

La courbe de densité de probabilité de la loi normale ou courbe de Gauss est en forme de "cloche" (Figure Annexe I.1.). Elle est symétrique par rapport à la moyenne et son étalement est dépendant de son écart-type. Ainsi, on appelle une variable normale centrée réduite, notée z , une variable dont la moyenne est nulle et la variance est égale à l'unité. z est relié à x par :

$$z = \frac{x - \mu_x}{\sigma_x} \quad \text{Equation Annexe I.6.}$$

Cette variable aléatoire a pour densité de probabilité :

$$p(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{z^2}{2}\right) \quad \text{Equation Annexe I.7.}$$

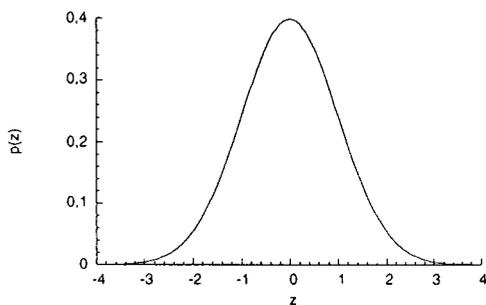


Figure Annexe I.1. : Densité de probabilité d'une variable normale réduite centrée

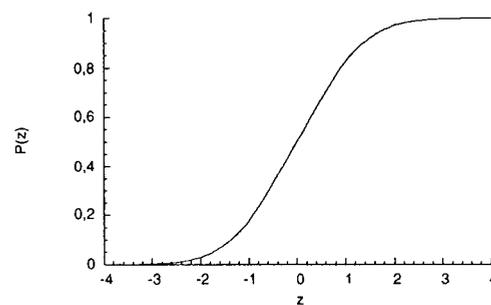


Figure Annexe I.2. : Distribution de probabilité d'une variable normale réduite centrée

La distribution de probabilité standard normale (Figure Annexe I.2.) est alors définie par :

$$P\{z > K_\alpha\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{K_\alpha}^{\infty} \exp\left(-\frac{z^2}{2}\right) dz = \alpha \quad \text{Equation Annexe I.8.}$$

$$P\{z \leq K_\alpha\} = 1 - P\{z > K_\alpha\} = 1 - \alpha$$

K_α est appelé quantile de rang α de la distribution, et est défini par :

$$K_\alpha = \frac{a - \mu}{\sigma}$$

Equation Annexe I.9.

1.2.2. LISSAGE D'UNE DISTRIBUTION PAR LA LOI NORMALE

Il est utile et indispensable de vérifier si les résultats des données expérimentales sont distribuées selon une loi normale. Pour ce faire, on peut utiliser le test graphique de la droite de Henry, soit le test du χ^2 .

Test graphique de la droite de Henry :

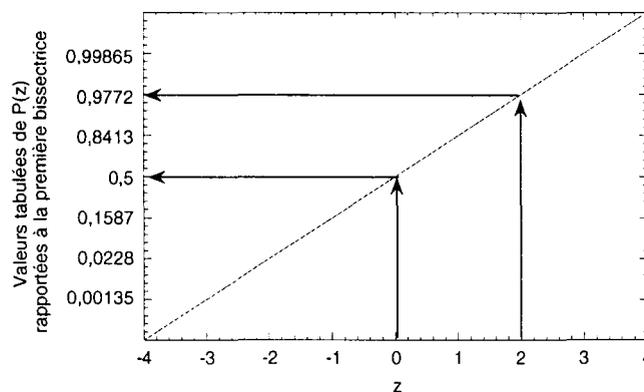


Figure I.3. : Construction du graphe de la droite de Henry.

Si on a une variable z normalement centrée réduite, on peut construire un graphe, le graphe de Henry, ayant pour abscisses les valeurs z et pour ordonnées, au point obtenu par rappel sur la première bissectrice, leurs valeurs correspondantes de la distribution de probabilité (Figure Annexe I.3.). Comme la distribution est normale, le graphe correspond à une droite (la première bissectrice).

Considérons maintenant une variable quelconque non centrée et non réduite x . Pour visualiser sa distribution par rapport à la loi normale, on classe par ordre croissant les n valeurs x_i que peut prendre la variable. On note n_i le nombre de résultats expérimentaux égaux à la valeurs x_i :

$$\sum_i n_i = n \quad \text{Equation Annexe I.10.}$$

On trace ensuite le graphe de Henry, en plaçant en abscisse les valeurs de x_i et en ordonnées les valeurs y correspondantes de la fréquence cumulée :

$$y = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^i n_j \quad \text{Equation Annexe I.11.}$$

L'axe des abscisses est simplement gradué linéairement. Si le graphe obtenu est une droite, la variable suit la loi normale : la droite coupe l'axe D, parallèle à l'axe des abscisses passant par l'ordonnée 0,5, au point d'abscisse m (la moyenne de la variable) et a pour pente σ (la variance de la variable).

Lorsque le nombre de résultat est grand, les résultats sont regroupés en classes, et x_i correspond à la valeur centrale des classes, n_i étant le nombre de résultats dans chaque classe.

Test du χ^2

Soit la suite de résultats x_1, \dots, x_n , on peut classer ces n résultats en c classes avec n_i le nombre de résultats dans la classe i et p_i la probabilité que la variable aléatoire x appartienne à la classe i . np_i représente donc l'effectif théorique de cette classe. Alors, la variable χ^2 suit la loi du χ^2 à v degrés de libertés :

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(n_i - np_i)^2}{np_i}$$

Equation Annexe I.12.

$$v = c - 1 - p$$

$p=1$ (loi normale avec moyenne μ théorique) ou $p=2$ (loi normale avec moyenne m empirique)

Cette valeur de χ^2 calculée est comparée à la valeur tabulée $\chi_{1-\alpha}^2$ pour un niveau de probabilité $1-\alpha$ choisi :

- Si $\chi^2 > \chi_{1-\alpha}^2$, l'hypothèse que les résultats suivent la loi normale est rejetée.
- Si $\chi^2 < \chi_{1-\alpha}^2$, l'hypothèse que les résultats suivent la loi normale est acceptée mais on doit confirmer ce résultat par un autre test tel que la droite de Henry.

1.3. DISTRIBUTION DU χ^2

Cette loi est utile pour tester la justesse de l'adéquation des mesures expérimentales à des distributions hypothétiques (loi normale...), pour obtenir les limites de confiance de la variance et de l'écart-type (cf Chapitre I.2.), pour tester l'indépendance des variances et pour obtenir la distribution d'échantillonnage pour l'écart-type, la covariance ...

A partir des variables normales centrées réduites x_1, \dots, x_v , on forme une nouvelle variable aléatoire χ^2 :

$$\chi^2 = x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_v^2$$

Equation Annexe I.13.

A partir de l'extension de la loi normale à v dimensions, on démontre que la densité de probabilité de cette variable est :

$$p(\chi^2) = \frac{1}{2^{v/2} \Gamma(v/2)} (\chi^2)^{(v/2)-1} \exp\left(-\frac{\chi^2}{2}\right) \quad \text{Equation Annexe I.14.}$$

La densité de probabilité est une fonction non symétrique (Figure Annexe I.4.) dont le moment d'ordre 1 est égal à v et le moment centré d'ordre 2 est égal à $2v$. La fonction tabulée (Chapitre I.4.) est la probabilité que χ^2 soit supérieur à une constante $\chi_{\alpha,v}^2$ qui s'exprime selon :

$$\begin{aligned} P\{\chi^2 \geq \chi_{\alpha,v}^2\} &= \int_{\chi_{\alpha,v}^2}^{\infty} p(\chi^2) d\chi^2 \\ &= \int_{\chi_{\alpha,v}^2}^{\infty} \frac{1}{2^{v/2} \Gamma(v/2)} (\chi^2)^{(v/2)-1} \exp\left(-\frac{\chi^2}{2}\right) d\chi^2 \\ &= \alpha \end{aligned} \quad \text{Equation Annexe I.15.}$$

La fonction gamma Γ est définie par :

$$\Gamma(v/2) = (v/2 - 1)\Gamma(v/2 - 1)$$

$$\Gamma(v/2) = (v/2 - 1)(v/2 - 2) \dots 3.2.1, \text{ pour } v \text{ pair et } v > 2.$$

$$\Gamma(v/2) = (v/2 - 1)(v/2 - 2) \dots \frac{3}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \sqrt{\pi}, \text{ pour } v \text{ impair et } v > 2.$$

$$\Gamma(1) = 1, \quad \Gamma\left(\frac{1}{2}\right) = \sqrt{\pi}.$$

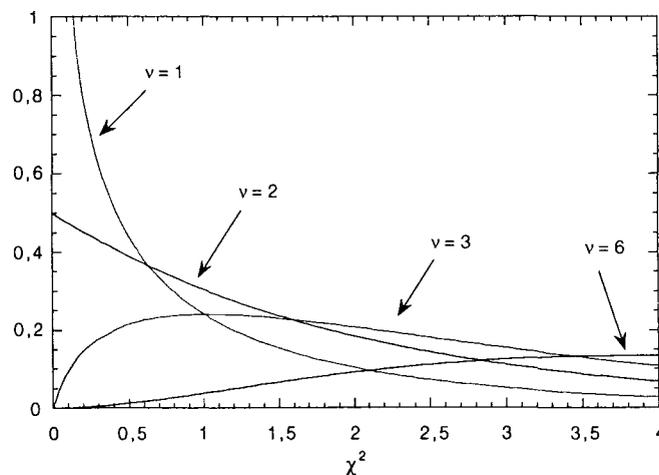


Figure Annexe I.4. : Distribution de probabilité de χ^2 .

Une propriété importante de cette variable χ^2 est la propriété d'additivité : si χ_1^2 et χ_2^2 sont des variables aléatoires qui suivent indépendamment la loi du χ^2 respectivement à v_1 et v_2 degrés de libertés, la somme de ces variables suit elle-même la loi du χ^2 à (v_1+v_2) degrés de liberté.

1.4. LOI DE STUDENT, DISTRIBUTION t

La distribution de Student est utilisée pour établir les limites de confiance sur la moyenne. En effet, la courbe de la loi normale repose sur une connaissance de l'écart-type σ_x ou de son estimation s_x pour un grand nombre d'observations. Mais, dans le cas de petits échantillonnages où l'écart-type est inconnu, on utilise la distribution t.

Si z est une variable normale centrée réduite et χ^2 une variable aléatoire, indépendante de z, distribuée selon la loi du χ^2 à v degrés de liberté, la variable t est définie par :

$$t = \frac{z}{\sqrt{\chi^2/v}} \quad \text{Equation Annexe I.16.}$$

t suit la loi de Student à v degrés de liberté. La densité de probabilité de t est :

$$p(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi v}} \frac{\Gamma\left(\frac{v+1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{v}{2}\right)} \left(1 + \frac{t^2}{v}\right)^{-\frac{v+1}{2}}, \quad t \in]-\infty, +\infty[\quad \text{Equation Annexe I.17.}$$

La densité de probabilité de t est une courbe symétrique centrée en 0 et présente des similitudes avec la loi normale (Figure Annexe I.5.). De plus, si v est très grand ($v > 60$), la distribution de t tend vers la loi normale centrée réduite. Le moment d'ordre 1 de la distribution de t est donc égal à 0 et le moment d'ordre 2 est :

$$\text{var}(t) = \sigma_t^2 = \frac{v}{v-2}, \text{ pour } v > 2.$$

Equation Annexe I.18.

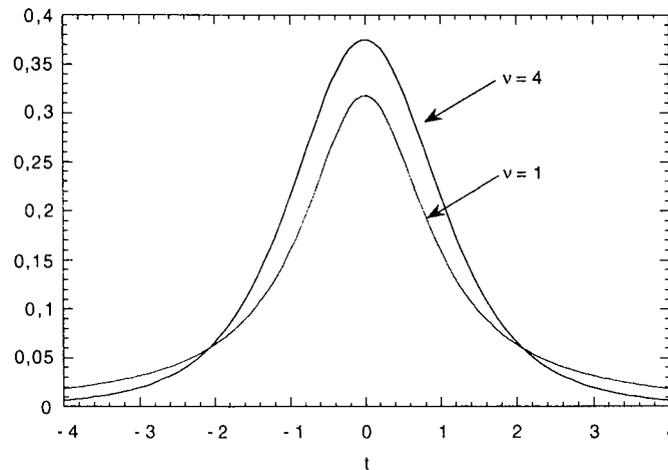


Figure Annexe I.5. : Densité de prprobabilité de t.

Les valeurs tabulées $t_{\alpha,v}$ de t (Chapitre I.4.) sont telles que :

$$P\{t \geq t_{\alpha,v}\} = \int_{t_{\alpha,v}}^{\infty} p(t)dt = \alpha$$

Equation Annexe I.19.

De plus, on peut facilement montrer que la variable aléatoire $\frac{(\bar{x} - \mu)\sqrt{n}}{s}$ suit la loi de t à (n-1) degrés de liberté. Cette relation est très utile car la seule inconnue est μ . Cette variable est très utilisée dans les tests d'hypothèses (Chapitre I.2.). La distribution de t est aussi utilisée et étendue au cas de la comparaison de deux moyennes d'échantillons :

- Cas de deux populations de moyennes différentes et de variances identiques σ^2 :

On définit dans ce cas t à (n_1+n_2-2) degrés de liberté comme :

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{s_x \sqrt{1/n_1 + 1/n_2}}$$

Equation Annexe I.20.

s_x est obtenue par l'estimation pondérée de la variance :

$$s_x^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \quad \text{Equation Annexe I.21.}$$

- Cas de deux populations de moyennes et de variances différentes :

On définit dans ce cas une variable t approchée :

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{a + b}} \quad \text{Equation Annexe I.22.}$$

$$a = \frac{s_1^2}{n_1} ; b = \frac{s_2^2}{n_2}$$

Le nombre de degré de liberté est égal à $dl = \frac{(a + b)^2}{a^2/(n_1 - 1) + b^2/(n_2 - 1)}$.

1.5. LOI DE FISHER-SNEDECOR, DISTRIBUTION F

Cette loi permet l'analyse des variances en caractérisant le rapport de deux variances estimées.

Soient deux échantillons, l'un comprenant n_1 mesures indépendantes d'une variables aléatoire normale x_1 de moyenne μ_1 et d'écart-type σ_1 , l'autre comprenant n_2 mesures indépendantes d'une variables aléatoire normale x_2 de moyenne μ_2 et d'écart-type σ_2 , la variable aléatoire F est définie à $v_1 = n_1 - 1$ et $v_2 = n_2 - 1$ degrés de liberté par :

$$F(v_1, v_2) = \frac{s_1^2/\sigma_1^2}{s_2^2/\sigma_2^2} \quad \text{Equation Annexe I.23.}$$

La densité de probabilité de F à v_1 et v_2 degrés de liberté est égale à (Figure Annexe I.6.) :

$$p(F) = \frac{\Gamma[(v_1 + v_2)/2] v_1^{v_1/2} v_2^{v_2/2}}{\Gamma(v_1/2)\Gamma(v_2/2)} \frac{F^{(v_1/2)-1}}{(v_1 + v_2 F)^{(v_1+v_2)/2}} \text{ pour } F > 0$$

Equation Annexe I.24.

$$= 0 \text{ pour } F \leq 0$$

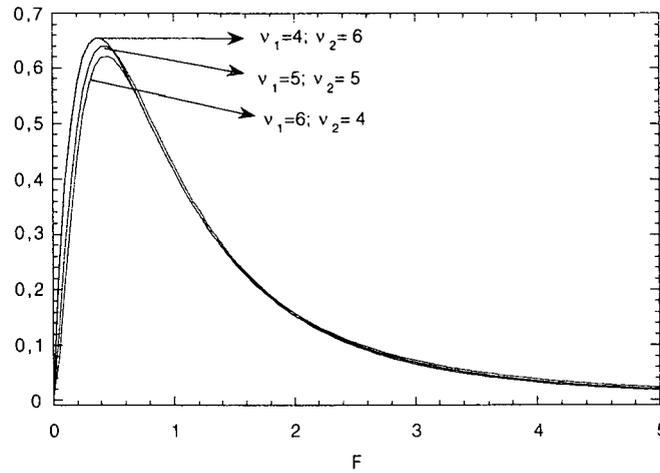


Figure Annexe I.6. : Densité de probabilité de F.

Propriétés de cette distribution :

$$\text{moyenne} = E(F) = \frac{v_2}{v_2 - 2}$$

Equation Annexe I.25.

$$\text{variance} = \sigma_F^2 = \frac{2v_2^2(v_1 + v_2 - 2)}{v_1(v_2 - 2)^2(v_2 - 4)}$$

La distribution F est tabulée (Chapitre I.4.) selon :

$$P\{F > F_{\alpha;v_1;v_2}\} = \int_{F_{\alpha;v_1;v_2}}^{\infty} p(F) dF = \alpha$$

Equation Annexe I.26.

Ces valeurs tabulées ont la propriété suivante :

$$F_{\alpha;v_1;v_2} = \frac{1}{F_{1-\alpha;v_2;v_1}}$$

Equation Annexe I.27.

2. TESTS D'HYPOTHESES

2.1. INTRODUCTION

2.1.1. OBJECTIFS

Lors de l'analyse des résultats d'un échantillonnage, les valeurs trouvées pour la moyenne et l'écart-type ne sont pas ceux rigoureusement attendus. Les différentes distributions définies précédemment permettent de conclure sur ces résultats. Pour cela, on définit deux hypothèses, l'hypothèse H_0 comme le fait que le résultat est en accord avec celui attendu, l'hypothèse H_1 pour laquelle le résultat ne convient pas.

2.1.2. ERREURS DE PREMIERE ET SECONDE ESPECE

Lorsqu'on fait l'analyse des résultats selon les deux hypothèses pré-citées, l'analyste peut faire deux erreurs :

- Rejeter le résultat alors que celui est réellement bon. Cette erreur, dont la probabilité est α , est appelée erreur de première espèce. Elle définit la région d'acceptation du résultat.
- Accepter le résultat alors qu'il est mauvais. Cette erreur, dont la probabilité est β , est appelée erreur de seconde espèce. Elle dépend fortement de la valeur vraie de la moyenne.

2.2. TESTS

2.2.1. TABLEAU DU CHOIX DE LA FONCTION DISCRIMINANTE

Afin de faciliter l'explication et le développement des différents tests de signification, les différentes hypothèses et les fonctions discriminantes associées sont résumées dans le tableau Annexe I.1.

Tableau Annexe I.1. : Résumé des différentes hypothèses et des fonctions discriminantes associées.

	Hypothèse testée	Fonction discriminante
Hypothèse simple	$\mu = \mu_0 ; \sigma \text{ connu}$	$u = \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{\sigma}$
	$\mu = \mu_0 ; \sigma \text{ inconnu}$	$t = \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{s}$
	$\sigma = \sigma_0$	$\chi^2 = \frac{(n-1)s^2}{\sigma_0^2}$
Hypothèse double	$\mu_x = \mu_y ; \sigma_x = \sigma_y \text{ connu}$	$u = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}}$
	$\mu_x = \mu_y ; \sigma_x = \sigma_y \text{ inconnu}$	$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}}}$
	$\mu_x = \mu_y ; \sigma_x \neq \sigma_y \text{ et inconnus}$	$t' = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{s_x^2/n_x + s_y^2/n_y}}$
	$\sigma_x = \sigma_y$	$F = \frac{s_x^2}{s_y^2}$

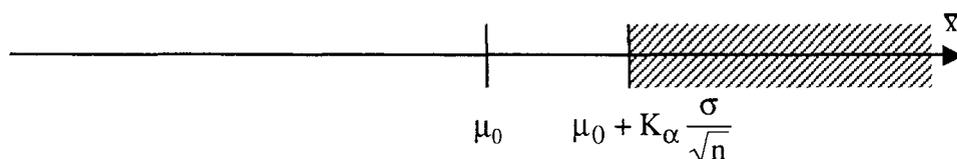
2.2.2. REPRESENTATION GRAPHIQUE

1^{er} cas : Comparaison de la moyenne à μ_0 , σ étant connu.

La fonction discriminante est : $u = \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{\sigma}$

- Cas unilatéral ; $H_0 : \mu \leq \mu_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $u \in]-\infty, K_\alpha]$

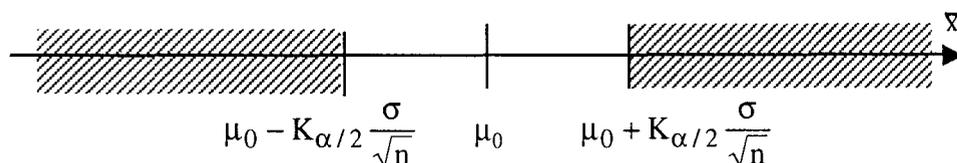
$$u \leq K_\alpha \Rightarrow \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{\sigma} \leq K_\alpha \Leftrightarrow \bar{x} \leq \mu_0 + K_\alpha \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$



- Cas bilatéral ; $H_0 : \mu = \mu_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $u \in [-K_{\alpha/2}, K_{\alpha/2}]$

$$-K_{\alpha/2} \leq u \leq K_{\alpha/2} \Rightarrow -K_{\alpha/2} \leq \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{\sigma} \leq K_{\alpha/2}$$

$$\Leftrightarrow \mu_0 - K_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \bar{x} \leq \mu_0 + K_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

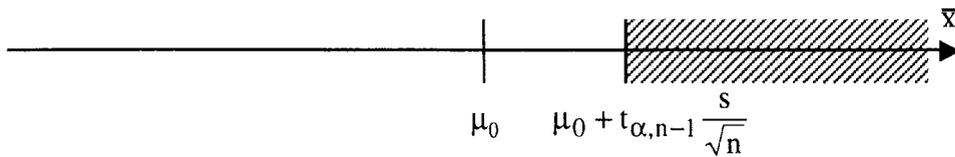


2^e cas : Comparaison de la moyenne à μ_0 , σ étant inconnu.

La fonction discriminante est : $t = \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{s}$

- Cas unilatéral ; $H_0 : \mu \leq \mu_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $t \in]-\infty, t_{\alpha, n-1}]$

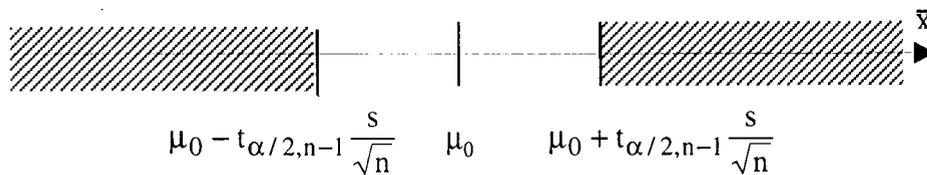
$$t \leq t_{\alpha, n-1} \Rightarrow \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{s} \leq t_{\alpha, n-1} \Leftrightarrow \bar{x} \leq \mu_0 + t_{\alpha, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$



- Cas bilatéral ; $H_0 : \mu = \mu_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $t \in [-t_{\alpha/2, n-1}, t_{\alpha/2, n-1}]$

$$-t_{\alpha/2, n-1} \leq t \leq t_{\alpha/2, n-1} \Rightarrow -t_{\alpha/2, n-1} \leq \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{s} \leq t_{\alpha/2, n-1}$$

$$\Leftrightarrow \mu_0 - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \bar{x} \leq \mu_0 + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

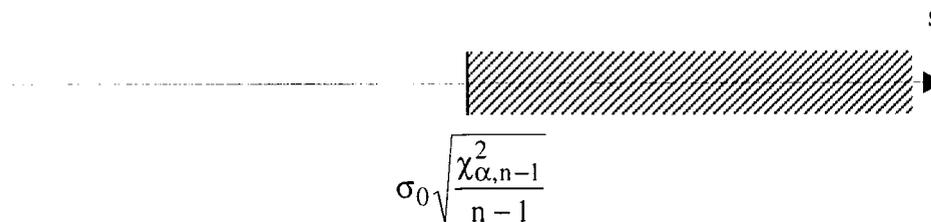


3^e cas : Comparaison de l'écart-type à σ_0

La fonction discriminante est : $\chi^2 = \frac{(n-1)s^2}{\sigma_0^2}$

- Cas unilatéral ; $H_0 : \sigma \leq \sigma_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $\chi^2 \in]-\infty, \chi_{\alpha, n-1}^2]$

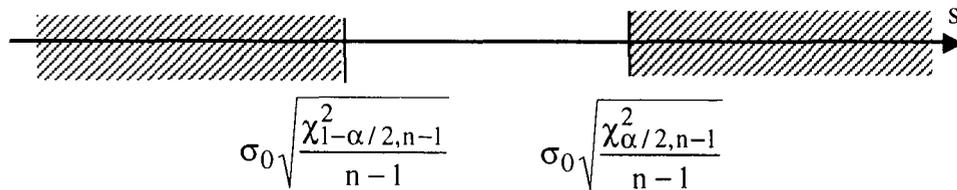
$$\chi^2 \leq \chi_{\alpha, n-1}^2 \Rightarrow \frac{(n-1)s^2}{\sigma_0^2} \leq \chi_{\alpha, n-1}^2 \Leftrightarrow s \leq \sigma_0 \sqrt{\frac{\chi_{\alpha, n-1}^2}{n-1}}$$



- Cas bilatéral ; $H_0 : \sigma = \sigma_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $\chi^2 \in [\chi_{1-\alpha/2, n-1}^2, \chi_{1-\alpha/2, n-1}^2]$

$$\chi_{1-\alpha/2, n-1}^2 \leq \chi^2 \leq \chi_{\alpha/2, n-1}^2 \Rightarrow \chi_{1-\alpha/2, n-1}^2 \leq \frac{(n-1)s^2}{\sigma_0^2} \leq \chi_{\alpha/2, n-1}^2$$

$$\Leftrightarrow \sigma_0 \sqrt{\frac{\chi_{1-\alpha/2, n-1}^2}{n-1}} \leq s \leq \sigma_0 \sqrt{\frac{\chi_{\alpha/2, n-1}^2}{n-1}}$$



4^e cas : Hypothèse double de l'égalité des moyennes, les écart-types étant connus.

La fonction discriminante est : $u = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}}$

- Cas unilatéral ; $H_0 : \mu_x \leq \mu_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $u \in]-\infty, K_\alpha]$

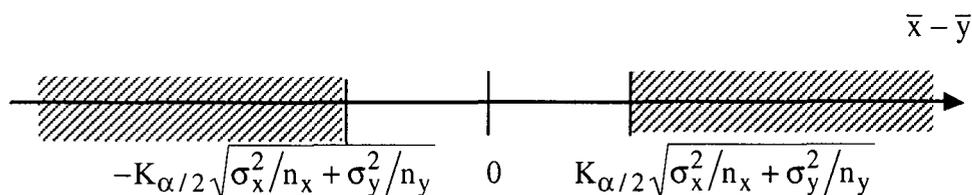
$$u \leq K_\alpha \Rightarrow \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}} \leq K_\alpha \Leftrightarrow \bar{x} - \bar{y} \leq K_\alpha \sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}$$



- Cas bilatéral ; $H_0 : \mu_x = \mu_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $u \in [-K_{\alpha/2}, K_{\alpha/2}]$

$$-K_{\alpha/2} \leq u \leq K_{\alpha/2} \Rightarrow -K_{\alpha/2} \leq \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}} \leq K_{\alpha/2}$$

$$\Leftrightarrow -K_{\alpha/2} \sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y} \leq \bar{x} - \bar{y} \leq K_{\alpha/2} \sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}$$



5^e cas : Hypothèse double de l'égalité des moyennes, les écart-types étant inconnus.

La fonction discriminante est : $t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}}}$

- Cas unilatéral ; $H_0 : \mu_x \leq \mu_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $t \in]-\infty, t_{\alpha, n_x + n_y - 2}]$

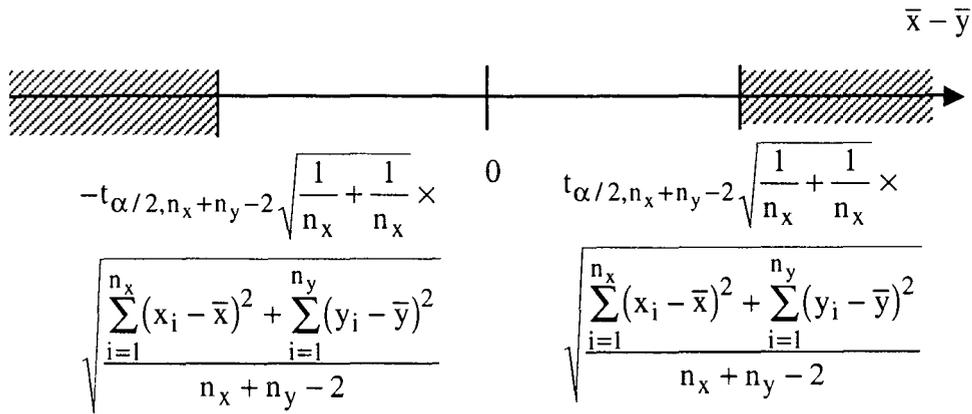
$$t \leq t_{\alpha, n_x + n_y - 2} \Rightarrow \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}}} \leq t_{\alpha, n_x + n_y - 2}$$

$$\Leftrightarrow \bar{x} - \bar{y} \leq t_{\alpha, n_x + n_y - 2} \sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}}$$

- Cas bilatéral ; $H_0 : \mu_x = \mu_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $t \in [-t_{\alpha/2, n_x + n_y - 2}, t_{\alpha/2, n_x + n_y - 2}]$

$$-t_{\alpha/2, n_x + n_y - 2} \leq t \leq t_{\alpha/2, n_x + n_y - 2}$$

$$\Rightarrow -t_{\alpha/2, n_x + n_y - 2} \leq \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}}} \leq t_{\alpha/2, n_x + n_y - 2}$$

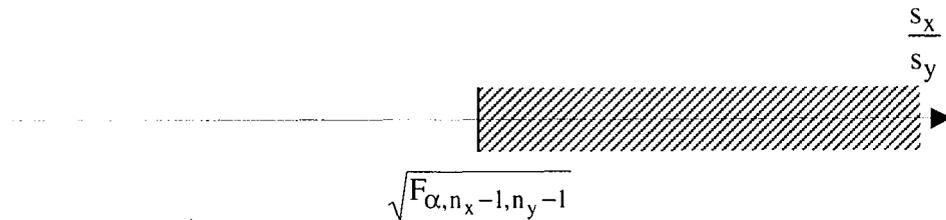


6^e cas : Hypothèse double de l'égalité des écart-types

La fonction discriminante est : $F = \frac{s_x^2}{s_y^2}$

• Cas unilatéral ; $H_0 : \sigma_x \leq \sigma_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $F \in]-\infty, F_{\alpha, n_x-1, n_y-1}]$

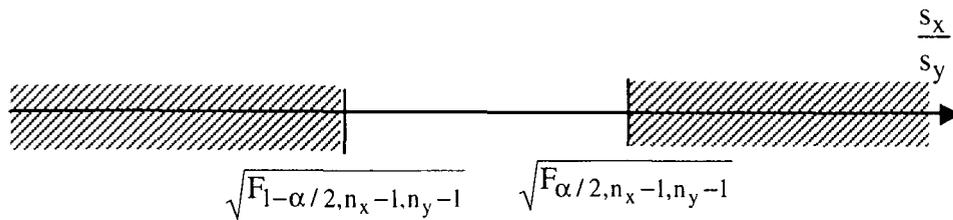
$$F \leq F_{\alpha, n_x-1, n_y-1} \Rightarrow \frac{s_x^2}{s_y^2} \leq F_{\alpha, n_x-1, n_y-1} \Leftrightarrow \frac{s_x}{s_y} \leq \sqrt{F_{\alpha, n_x-1, n_y-1}}$$



• Cas bilatéral ; $H_0 : \sigma_x = \sigma_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $F \in [F_{1-\alpha/2, n_x-1, n_y-1}, F_{\alpha/2, n_x-1, n_y-1}]$

$$F_{1-\alpha/2, n_x-1, n_y-1} \leq F \leq F_{\alpha/2, n_x-1, n_y-1} \Rightarrow F_{1-\alpha/2, n_x-1, n_y-1} \leq \frac{s_x^2}{s_y^2} \leq F_{\alpha/2, n_x-1, n_y-1}$$

$$\Leftrightarrow \sqrt{F_{1-\alpha/2, n_x-1, n_y-1}} \leq \frac{s_x}{s_y} \leq \sqrt{F_{\alpha/2, n_x-1, n_y-1}}$$



3. ESTIMATION

3.1. INTRODUCTION

Il est souvent nécessaire d'estimer les paramètres d'une distribution aléatoire. Cette estimation peut être une valeur unique, on dit qu'elle est ponctuelle. Par exemple, les différents estimateurs possibles de la moyenne μ d'une population sont la moyenne de l'échantillon, la médiane, la plus petite valeur, la plus grande valeur ... Parmi ces estimateurs de la moyenne m , la moyenne de l'échantillon est qualifiée d'estimateur efficace car l'erreur commise est inférieure à celle obtenue avec les autres estimateurs cités. De même, la variance d'échantillon s^2 est un estimateur sans biais de la variance de la population σ^2 pour la loi

normale mais il n'est pas efficace car, par définition, $s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$, et il suffit de remplacer $n-1$ par n pour avoir un estimateur plus efficace.

L'estimation ponctuelle peut différer de la valeur "vraie" du paramètre que l'on souhaite estimer, et à cette estimation, on préfère souvent la proposition d'un intervalle de confiance autour de l'estimation.

3.2. ESTIMATION PAR INTERVALLE DE CONFIANCE

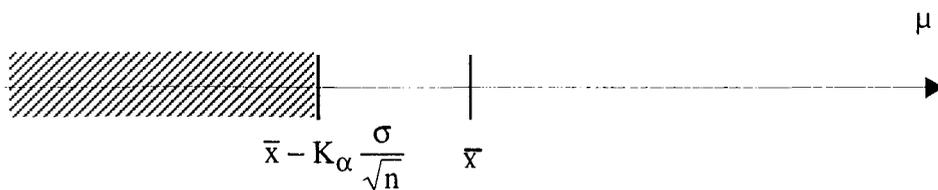
Selon les différents cas envisagés, l'estimation par intervalle de confiance est donné ici par représentation graphique.

1^{er} cas : Intervalle de confiance à 100(1-α)% de la moyenne μ, σ étant connu.

La fonction discriminante est : $u = \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{\sigma}$

Cas unilatéral ; H₀ : μ ≤ μ₀. L'hypothèse H₀ est acceptée si u ∈]- ∞, K_α]

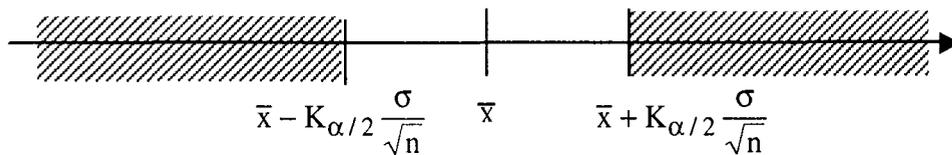
$$u \leq K_{\alpha} \Rightarrow \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{\sigma} \leq K_{\alpha} \Leftrightarrow \mu_0 \geq \bar{x} - K_{\alpha} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \Leftrightarrow \mu \geq \bar{x} - K_{\alpha} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$



Cas bilatéral ; H₀ : μ = μ₀. L'hypothèse H₀ est acceptée si u ∈ [-K_{α/2}, K_{α/2}]

$$-K_{\alpha/2} \leq u \leq K_{\alpha/2} \Rightarrow -K_{\alpha/2} \leq \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{\sigma} \leq K_{\alpha/2}$$

$$\Leftrightarrow \bar{x} - K_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + K_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

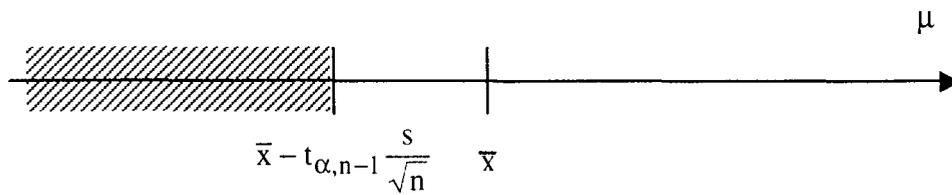


2^e cas : Intervalle de confiance à 100(1-α)% de la moyenne μ, σ étant inconnu.

La fonction discriminante est : $t = \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{s}$

Cas unilatéral ; H₀ : μ ≤ μ₀. L'hypothèse H₀ est acceptée si t ∈]- ∞, t_{α,n-1}]

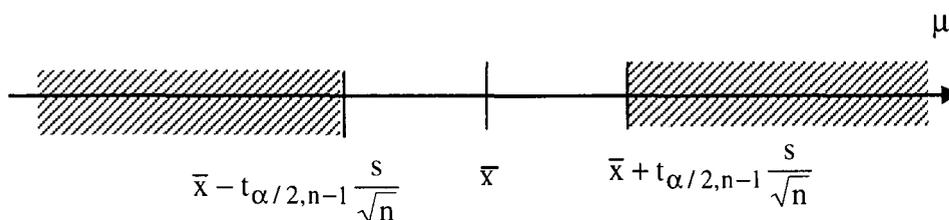
$$t \leq t_{\alpha, n-1} \Rightarrow \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{s} \leq t_{\alpha, n-1} \Leftrightarrow \mu \geq \bar{x} - t_{\alpha, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$



Cas bilatéral ; $H_0 : \mu = \mu_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $t \in [-t_{\alpha/2, n-1}, t_{\alpha/2, n-1}]$

$$-t_{\alpha/2, n-1} \leq t \leq t_{\alpha/2, n-1} \Rightarrow -t_{\alpha/2, n-1} \leq \frac{(\bar{x} - \mu_0)\sqrt{n}}{s} \leq t_{\alpha/2, n-1}$$

$$\Leftrightarrow \bar{x} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

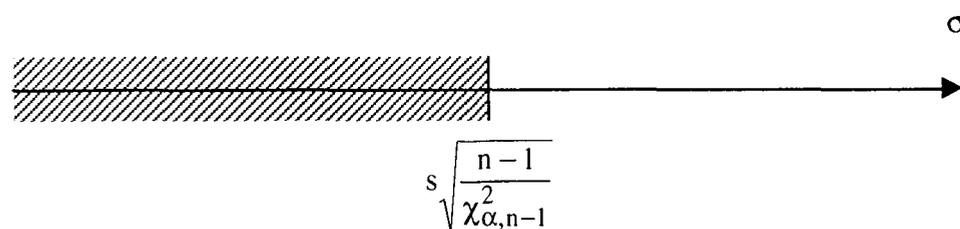


3^e cas : Intervalle de confiance à $100(1-\alpha)\%$ de l'écart-type à σ .

$$\text{La fonction discriminante est : } \chi^2 = \frac{(n-1)s^2}{\sigma_0^2}$$

Cas unilatéral ; $H_0 : \sigma \leq \sigma_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $\chi^2 \in]-\infty, \chi_{\alpha, n-1}^2]$

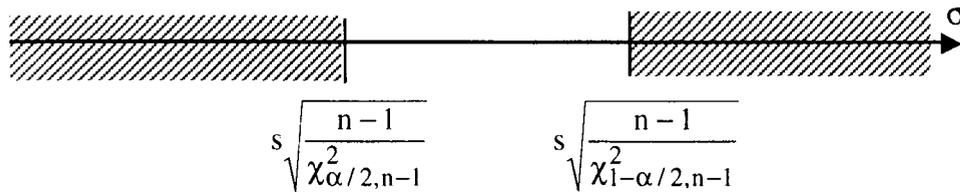
$$\chi^2 \leq \chi_{\alpha, n-1}^2 \Rightarrow \frac{(n-1)s^2}{\sigma_0^2} \leq \chi_{\alpha, n-1}^2 \Leftrightarrow \sigma_0 \geq s \sqrt{\frac{n-1}{\chi_{\alpha, n-1}^2}} \Leftrightarrow \sigma \geq s \sqrt{\frac{n-1}{\chi_{\alpha, n-1}^2}}$$



Cas bilatéral ; $H_0 : \sigma = \sigma_0$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $\chi^2 \in [\chi^2_{1-\alpha/2, n-1}, \chi^2_{\alpha/2, n-1}]$

$$\chi^2_{1-\alpha/2, n-1} \leq \chi^2 \leq \chi^2_{\alpha/2, n-1} \Rightarrow \chi^2_{1-\alpha/2, n-1} \leq \frac{(n-1)s^2}{\sigma_0^2} \leq \chi^2_{\alpha/2, n-1}$$

$$\Leftrightarrow s \sqrt{\frac{n-1}{\chi^2_{\alpha/2, n-1}}} \leq \sigma \leq s \sqrt{\frac{n-1}{\chi^2_{1-\alpha/2, n-1}}}$$



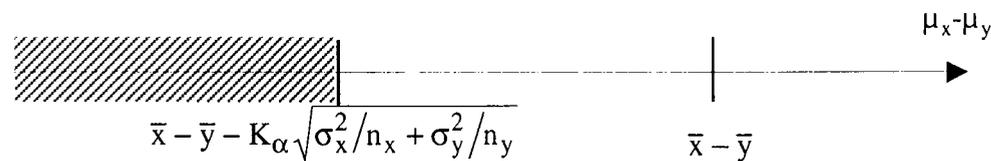
4^e cas : Intervalle de confiance à $100(1-\alpha)\%$ de la différence des moyennes $\mu_x - \mu_y$, les écart-types étant connus.

La fonction discriminante est : $u = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}}$

Cas unilatéral ; $H_0 : \mu_x \leq \mu_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $u \in]-\infty, K_\alpha]$

$$u \leq K_\alpha \Rightarrow \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}} \leq K_\alpha$$

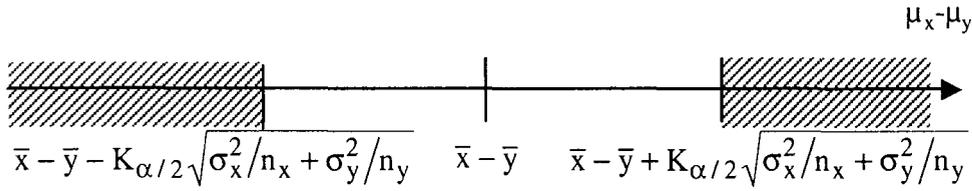
$$\Leftrightarrow \mu_x - \mu_y \geq \bar{x} - \bar{y} - K_\alpha \sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}$$



Cas bilatéral ; $H_0 : \mu_x = \mu_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $u \in [-K_{\alpha/2}, K_{\alpha/2}]$

$$-K_{\alpha/2} \leq u \leq K_{\alpha/2} \Rightarrow -K_{\alpha/2} \leq \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}} \leq K_{\alpha/2}$$

$$\Leftrightarrow \bar{x} - \bar{y} - K_{\alpha/2} \sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y} \leq \mu_x - \mu_y \leq \bar{x} - \bar{y} + K_{\alpha/2} \sqrt{\sigma_x^2/n_x + \sigma_y^2/n_y}$$



5^e cas : Intervalle de confiance à $100(1-\alpha)\%$ de la différence des moyennes $\mu_x - \mu_y$, les écarts-types étant inconnus.

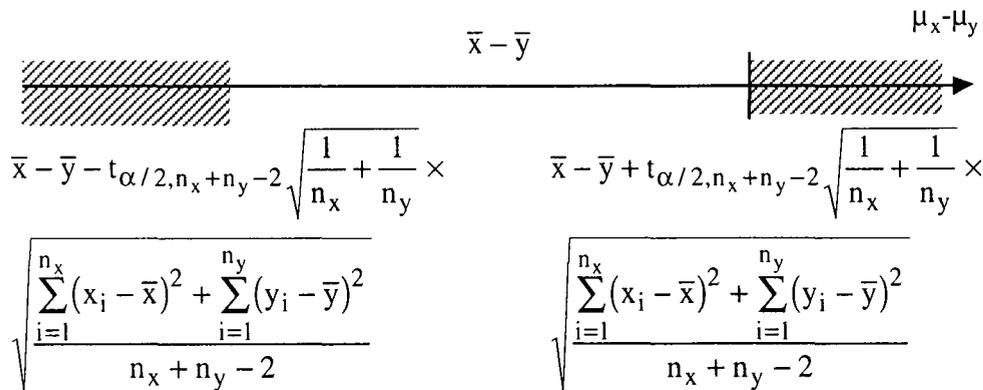
La fonction discriminante est :
$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}}}$$

Cas bilatéral ; $H_0 : \mu_x = \mu_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $t \in [-t_{\alpha/2, n_x+n_y-2}, t_{\alpha/2, n_x+n_y-2}]$

$$-t_{\alpha/2, n_x+n_y-2} \leq t \leq t_{\alpha/2, n_x+n_y-2}$$

$$\Rightarrow \bar{x} - \bar{y} - t_{\alpha/2, n_x+n_y-2} \sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}} \leq$$

$$\mu_x - \mu_y \leq \bar{x} - \bar{y} + t_{\alpha/2, n_x+n_y-2} \sqrt{\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_x} (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^{n_y} (y_i - \bar{y})^2}{n_x + n_y - 2}}$$

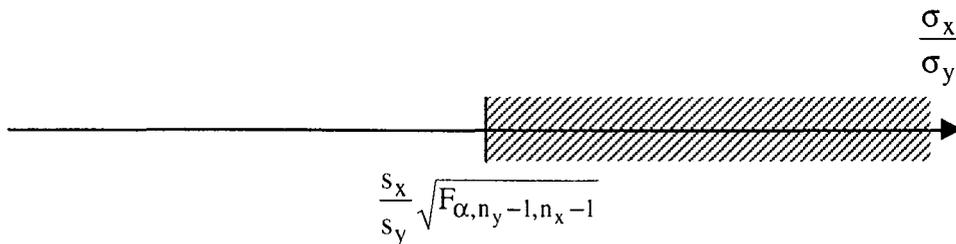


6^e cas : Intervalle de confiance à $100(1-\alpha)\%$ du rapport des variances

La fonction discriminante est : $F(n_y - 1, n_x - 1) = \frac{s_y^2 / \sigma_y^2}{s_x^2 / \sigma_x^2}$

Cas unilatéral ; $H_0 : \sigma_x \leq \sigma_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $F \in]-\infty, F_{\alpha, n_y-1, n_x-1}]$

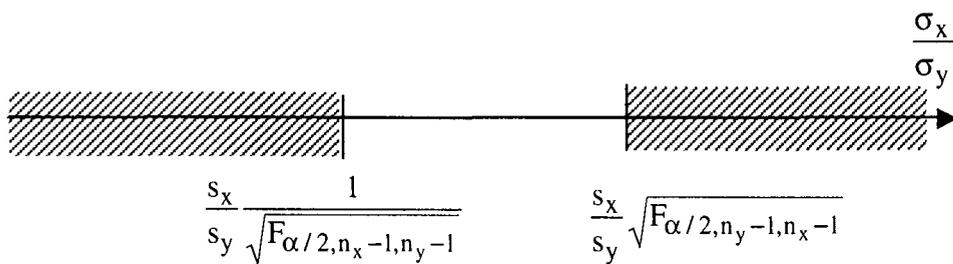
$$F \leq F_{\alpha, n_y-1, n_x-1} \Rightarrow \frac{\sigma_x}{\sigma_y} \leq \frac{s_x}{s_y} \sqrt{F_{\alpha, n_y-1, n_x-1}}$$



Cas bilatéral ; $H_0 : \sigma_x = \sigma_y$. L'hypothèse H_0 est acceptée si $F \in [F_{1-\alpha/2, n_y-1, n_x-1}, F_{\alpha/2, n_y-1, n_x-1}]$

$$F_{1-\alpha/2, n_y-1, n_x-1} \leq F \leq F_{\alpha/2, n_y-1, n_x-1}$$

$$\Leftrightarrow \frac{s_x}{s_y} \frac{1}{\sqrt{F_{\alpha/2, n_x-1, n_y-1}}} \leq \frac{\sigma_x}{\sigma_y} \leq \frac{s_x}{s_y} \sqrt{F_{\alpha/2, n_y-1, n_x-1}}$$



4. TABLES DES DIFFERENTES PROBABILITES

4.1. TABLE DE LA LOI NORMALE [107]: Valeurs de la probabilité α en fonction de

K_α telle que $\text{Prob}(u > K_\alpha) = \alpha$

K_α	0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,0	0,500	0,4960	0,4920	0,4880	0,4840	0,4801	0,4761	0,4721	0,4681	0,4641
0,1	0,4602	0,4562	0,4522	0,4483	0,4443	0,4404	0,4364	0,4325	0,4286	0,4247
0,2	0,4207	0,4168	0,4129	0,4090	0,4052	0,4013	0,3974	0,3936	0,3897	0,3859
0,3	0,3821	0,3783	0,3745	0,3707	0,3669	0,3632	0,3594	0,3557	0,3520	0,3483
0,4	0,3446	0,3409	0,3372	0,3336	0,3300	0,3264	0,3228	0,3192	0,3156	0,3121
0,5	0,3085	0,3050	0,3015	0,2981	0,2946	0,2912	0,2877	0,2843	0,2810	0,2776
0,6	0,2743	0,2709	0,2676	0,2643	0,2611	0,2578	0,2546	0,2514	0,2483	0,2451
0,7	0,2420	0,2389	0,2358	0,2327	0,2296	0,2266	0,2236	0,2206	0,2177	0,2148
0,8	0,2119	0,2090	0,2061	0,2033	0,2005	0,1977	0,1949	0,1922	0,1894	0,1867
0,9	0,1841	0,1814	0,1788	0,1762	0,1736	0,1711	0,1685	0,1660	0,1635	0,1611
1,0	0,1587	0,1562	0,1539	0,1515	0,1492	0,1469	0,1446	0,1423	0,1401	0,1379
1,1	0,1357	0,1335	0,1314	0,1292	0,1271	0,1251	0,1230	0,1210	0,1190	0,1170
1,2	0,1151	0,1131	0,1112	0,1093	0,1075	0,1056	0,1038	0,1020	0,1003	0,0985
1,3	0,0968	0,0951	0,0934	0,0918	0,0901	0,0885	0,0869	0,0853	0,0838	0,0823
1,4	0,0808	0,0793	0,0778	0,0764	0,0749	0,0735	0,0721	0,0708	0,0694	0,0681
1,5	0,0668	0,0655	0,0643	0,0630	0,0618	0,0606	0,0594	0,0582	0,0571	0,0559
1,6	0,0548	0,0537	0,0526	0,0516	0,0505	0,0495	0,0485	0,0475	0,0465	0,0455
1,7	0,0446	0,0436	0,0427	0,0418	0,0409	0,0401	0,0392	0,0384	0,0375	0,0367
1,8	0,0359	0,0351	0,0344	0,0336	0,0329	0,0322	0,0314	0,0307	0,0301	0,0294
1,9	0,0287	0,0281	0,0274	0,0268	0,0262	0,0256	0,0250	0,0244	0,0239	0,0233
2,0	0,0228	0,0222	0,0217	0,0212	0,0207	0,0202	0,0197	0,0192	0,0188	0,0183
2,1	0,0179	0,0174	0,0170	0,0166	0,0162	0,0158	0,0154	0,0150	0,0146	0,0143
2,2	0,0139	0,0136	0,0132	0,0129	0,0125	0,0122	0,0119	0,0116	0,0113	0,0110
2,3	0,0107	0,0104	0,0102	0,0099	0,00964	0,00939	0,00914	0,00889	0,00866	0,00842
2,4	0,00820	0,00798	0,00776	0,00755	0,00734	0,00714	0,00695	0,00676	0,00657	0,00639
2,5	0,00621	0,00604	0,00587	0,00570	0,00554	0,00539	0,00523	0,00508	0,00494	0,00480
2,6	0,00466	0,00453	0,00440	0,00427	0,00415	0,00402	0,00391	0,00379	0,00368	0,00357
2,7	0,00347	0,00336	0,00326	0,00317	0,00307	0,00298	0,00289	0,00280	0,00272	0,00264
2,8	0,00256	0,00248	0,00240	0,00233	0,00226	0,00219	0,00212	0,00205	0,00199	0,00193
2,9	0,00187	0,00181	0,00175	0,00169	0,00164	0,00159	0,00154	0,00149	0,001441	0,00139
3	0,00135	9,68e-4	6,87e-4	4,83e-4	3,37e-4	2,33e-4	1,59e-4	1,08e-4	7,23e-5	4,81e-5
4	3,17e-5	2,07e-5	1,33e-5	8,54e-6	5,41e-6	3,40e-6	2,11e-6	1,30e-6	7,93e-7	4,79e-7
5	2,87e-7	1,70e-7	9,96e-8	5,79e-8	3,33e-8	1,90e-8	1,07e-8	5,99e-9	3,32e-9	1,82e-9
6	9,87e-10	5,30e-10	2,82e-10	1,49e-10	7,77e-11	4,02e-11	2,06e-11	1,04e-11	5,23e-11	2,60e-11

4.2. TABLES DE LA DISTRIBUTION χ^2 [107]: Valeurs de $\chi^2_{\alpha, \nu}$ ayant la probabilité α

d'être dépassée, $\text{Prob}(\chi^2 > \chi^2_{\alpha, \nu}) = \alpha$ (ν : degrés de liberté)

ν	α	0,995	0,99	0,98	0,975	0,95	0,90	0,80	0,75	0,70	0,50
1		3,9e-6	1,57e-5	6,28e-5	9,82e-5	3,93e-3	1,58e-2	6,42e-2	0,102	0,148	0,455
2		0,0100	0,0201	0,0404	0,0506	0,103	0,211	0,446	0,575	0,713	1,386
3		0,0717	0,115	0,185	0,216	0,352	0,584	1,005	1,213	1,424	2,366
4		0,207	0,297	0,429	0,484	0,711	1,064	1,649	1,923	2,195	3,357
5		0,412	0,554	0,752	0,831	1,145	1,610	2,343	2,675	3,000	4,351
6		0,676	0,872	1,134	1,237	1,635	2,204	3,070	3,455	3,828	5,348
7		0,989	1,239	1,564	1,690	2,167	2,833	3,822	4,255	4,671	6,346
8		1,344	1,646	2,032	2,180	2,733	3,490	4,594	5,071	5,527	7,344
9		1,735	2,088	2,532	2,700	3,325	4,168	5,380	5,899	6,393	8,343
10		2,156	2,558	3,059	3,247	3,940	4,865	6,179	6,737	7,267	9,342
11		2,603	3,053	3,609	3,816	4,575	5,578	6,989	7,584	8,148	10,341
12		3,074	3,571	4,178	4,404	5,226	6,304	7,807	8,438	9,034	11,340
13		3,565	4,107	4,765	5,009	5,892	7,042	8,634	9,299	9,926	12,340
14		4,075	4,660	5,368	5,629	6,571	7,790	9,467	10,165	10,821	13,339
15		4,601	5,229	5,985	6,262	7,261	8,547	10,307	11,036	11,721	14,339
16		5,142	5,812	6,614	6,908	7,962	9,312	11,152	11,912	12,624	15,338
17		5,697	6,408	7,255	7,564	8,672	10,085	12,002	12,792	13,531	16,338
18		6,265	7,015	7,906	8,231	9,390	10,865	12,857	13,675	14,440	17,338
19		6,844	7,633	8,567	8,907	10,117	11,651	13,716	14,562	15,352	18,338
20		7,434	8,260	9,237	9,591	10,851	12,443	14,578	15,452	16,266	19,337
21		8,034	8,897	9,915	10,283	11,591	13,240	15,445	16,344	17,182	20,337
22		8,643	9,542	10,600	10,982	12,338	14,041	16,314	17,240	18,101	21,337
23		9,260	10,196	11,293	11,688	13,091	14,848	17,187	18,137	19,021	22,337
24		9,886	10,856	11,992	12,401	13,848	15,659	18,062	19,037	19,943	23,337
25		10,520	11,524	12,697	13,120	14,611	16,473	18,940	19,939	20,867	24,337
26		11,160	12,198	13,409	13,844	15,379	17,292	19,820	20,843	21,792	25,336
27		11,808	12,879	14,125	14,573	16,151	18,114	20,703	21,749	22,719	26,336
28		12,461	13,565	14,847	15,308	16,928	18,939	21,588	22,657	23,647	25,336
29		13,121	14,256	15,574	16,047	17,708	19,768	22,475	23,567	24,577	28,336
30		13,787	14,953	16,306	16,791	18,493	20,599	23,364	24,478	25,508	29,336

ν	α	0,30	0,25	0,20	0,10	0,05	0,025	0,02	0,01	0,005	0,001
1		1,074	1,323	1,642	2,706	3,841	5,024	5,412	6,635	7,879	10,827
2		2,408	2,773	3,219	4,605	5,991	7,378	7,824	9,210	10,597	13,815
3		3,665	4,108	4,642	6,251	7,815	9,348	9,837	11,345	12,838	16,268
4		4,878	5,385	5,989	7,779	9,488	11,143	11,668	13,277	14,860	18,465
5		6,064	6,626	7,289	9,236	11,070	12,832	13,388	15,086	16,750	20,517
6		7,231	7,841	8,558	10,645	12,592	14,449	15,033	16,812	18,548	22,457
7		8,383	9,037	9,803	12,017	14,067	16,013	16,622	18,475	20,278	24,322
8		9,524	10,219	11,030	13,362	15,507	17,535	18,168	20,090	21,955	26,125
9		10,656	11,389	12,242	14,684	16,919	19,023	19,679	21,666	23,589	27,877
10		11,781	12,549	13,442	15,987	18,307	20,483	21,161	23,209	25,188	29,588
11		12,899	13,701	14,631	17,275	19,675	21,920	22,618	24,725	26,757	31,264
12		14,011	14,845	15,812	18,549	21,026	23,337	24,054	26,217	28,300	32,909
13		15,119	15,984	16,985	19,812	22,362	24,736	25,472	27,688	29,819	34,528
14		16,222	17,117	18,151	21,064	23,685	26,119	26,873	29,141	31,319	36,123
15		17,322	18,245	19,311	22,307	24,996	27,488	28,259	30,578	32,801	37,697
16		18,418	19,369	20,465	23,542	26,296	28,845	29,633	32,000	34,267	39,252
17		19,511	20,489	21,615	24,769	27,587	30,191	30,995	33,409	35,718	40,790
18		20,601	21,605	22,760	25,989	28,869	31,526	32,346	34,805	37,156	42,312
19		21,689	22,718	23,900	27,204	30,144	32,852	33,687	36,191	38,582	43,820
20		22,775	23,828	25,038	28,412	31,410	34,170	35,020	37,566	39,997	45,315
21		23,858	24,935	26,171	29,615	32,671	35,479	36,343	38,932	41,401	46,797
22		24,939	26,039	27,301	30,813	33,924	36,781	37,659	40,289	42,796	48,268
23		26,018	27,141	28,429	32,007	35,172	38,076	38,968	41,638	44,181	49,728
24		27,096	28,241	29,553	33,196	36,415	39,364	40,270	42,980	45,558	51,179
25		28,172	29,339	30,675	34,382	37,652	40,646	41,566	44,314	46,928	52,620
26		29,246	30,434	31,795	35,563	38,885	41,923	42,856	45,462	48,290	54,052
27		30,319	31,528	32,912	36,741	40,113	43,194	44,140	46,963	49,645	55,476
28		31,391	32,620	34,027	37,916	41,337	44,461	45,419	48,278	50,993	56,893
29		32,461	33,711	35,139	39,087	42,557	45,722	46,693	49,588	52,336	58,302
30		33,530	34,800	36,250	40,256	43,773	46,979	47,962	50,892	53,672	59,703

4.3. TABLES DE LA DISTRIBUTION DE STUDENT, t [107]: Valeurs de $t_{\alpha, v}$ à v degrés de libertés ayant la probabilité α d'être dépassée, $\text{Prob}(t > t_{\alpha, v}) = \alpha$

v	α	0,40	0,30	0,20	0,10	0,050	0,025	0,010	0,005	0,001	0,0005
1		0,325	0,727	1,376	3,078	6,314	12,71	31,32	63,66	318,3	636,6
2		0,289	0,617	1,061	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	22,33	31,60
3		0,277	0,584	0,978	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	10,22	12,94
4		0,271	0,569	0,941	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	7,173	8,610
5		0,267	0,559	0,920	1,476	2,015	2,571	3,365	5,032	5,893	6,859
6		0,265	0,553	0,906	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,208	5,959
7		0,263	0,549	0,896	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	4,785	5,405
8		0,262	0,546	0,889	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	4,501	5,041
9		0,261	0,543	0,883	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,297	4,781
10		0,260	0,542	0,879	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,144	4,587
11		0,260	0,540	0,876	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,025	4,437
12		0,259	0,539	0,873	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	3,930	4,318
13		0,259	0,538	0,870	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	3,852	4,221
14		0,258	0,537	0,868	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	3,787	4,140
15		0,258	0,536	0,866	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	3,733	4,073
16		0,258	0,535	0,865	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	3,686	4,015
17		0,257	0,534	0,863	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,646	3,965
18		0,257	0,534	0,862	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,611	3,922
19		0,257	0,533	0,861	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,579	3,883
20		0,257	0,533	0,860	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,552	3,850
21		0,257	0,532	0,859	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,527	3,819
22		0,256	0,532	0,858	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,505	3,792
23		0,256	0,532	0,858	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,485	3,767
24		0,256	0,531	0,857	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,467	3,745
25		0,256	0,531	0,856	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,450	3,725
26		0,256	0,531	0,856	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,435	3,707
27		0,256	0,531	0,855	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,421	3,690
28		0,256	0,530	0,855	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,408	3,674
29		0,256	0,530	0,854	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,396	3,659
30		0,256	0,530	0,854	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,385	3,646
40		0,255	0,529	0,851	1,303	1,684	2,021	2,423	2,704	3,307	3,551
50		0,255	0,528	0,849	1,298	1,676	2,009	2,403	2,678	3,262	3,495
60		0,254	0,527	0,848	1,296	1,671	2,000	2,390	2,660	3,232	3,460
80		0,254	0,527	0,846	1,292	1,664	1,990	2,374	2,639	3,195	3,415
100		0,254	0,526	0,845	1,290	1,660	1,984	2,365	2,626	3,174	3,389
200		0,254	0,525	0,843	1,286	1,653	1,972	2,345	2,601	3,131	3,339
500		0,253	0,525	0,842	1,283	1,648	1,965	2,334	2,586	3,106	3,310
∞		0,253	0,524	0,842	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,090	3,291

4.4. TABLES DE LA DISTRIBUTION DE FISHER, F [107]: Valeurs de F à ν_1 et

ν_2 degrés de libertés ayant la probabilité $\alpha=0,005$ d'être dépassée, $\text{Prob}(F > F_{\alpha, \nu_1, \nu_2}) =$

α

$\nu_2 \backslash \nu_1$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	24	26	28	30	35	40	45	50	60	80	100	
1	761	200	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	245	246	246	247	247	248	248	249	249	249	249	250	250	251	251	251	252	252	252	253
2	18.5	19.0	19.2	19.2	19.3	19.3	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.4	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5
3	10.1	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74	8.73	8.71	8.70	8.69	8.68	8.67	8.67	8.66	8.65	8.64	8.63	8.62	8.62	8.60	8.59	8.59	8.58	8.57	8.56	8.55	
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91	5.89	5.87	5.86	5.84	5.83	5.82	5.81	5.80	5.79	5.77	5.76	5.75	5.75	5.73	5.72	5.71	5.70	5.69	5.67	5.66	
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68	4.66	4.64	4.62	4.60	4.59	4.58	4.57	4.56	4.54	4.53	4.52	4.50	4.50	4.48	4.46	4.45	4.44	4.43	4.41	4.41	
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00	3.98	3.96	3.94	3.92	3.91	3.90	3.88	3.87	3.86	3.84	3.83	3.82	3.81	3.79	3.77	3.76	3.75	3.74	3.72	3.71	
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57	3.55	3.53	3.51	3.49	3.48	3.47	3.46	3.44	3.43	3.41	3.40	3.39	3.38	3.36	3.34	3.33	3.32	3.30	3.29	3.27	
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28	3.26	3.24	3.22	3.20	3.19	3.17	3.16	3.15	3.13	3.12	3.10	3.09	3.08	3.06	3.04	3.03	3.02	3.01	2.99	2.97	
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07	3.05	3.03	3.01	2.99	2.97	2.96	2.95	2.94	2.92	2.90	2.89	2.87	2.86	2.84	2.83	2.81	2.80	2.79	2.77	2.76	
10	4.96	3.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91	2.89	2.86	2.85	2.83	2.81	2.80	2.78	2.77	2.75	2.74	2.72	2.71	2.70	2.68	2.66	2.65	2.64	2.62	2.60	2.59	
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79	2.76	2.74	2.72	2.70	2.69	2.67	2.66	2.65	2.63	2.61	2.59	2.58	2.57	2.55	2.53	2.52	2.51	2.49	2.47	2.46	
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69	2.66	2.64	2.62	2.60	2.58	2.57	2.56	2.54	2.52	2.51	2.49	2.48	2.47	2.44	2.43	2.41	2.40	2.38	2.36	2.35	
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60	2.58	2.55	2.53	2.51	2.50	2.48	2.47	2.46	2.44	2.42	2.41	2.39	2.38	2.36	2.34	2.33	2.31	2.30	2.27	2.26	
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53	2.51	2.48	2.46	2.44	2.43	2.41	2.40	2.39	2.37	2.35	2.33	2.32	2.31	2.28	2.27	2.25	2.24	2.22	2.20	2.19	
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48	2.45	2.42	2.40	2.38	2.37	2.35	2.34	2.33	2.31	2.29	2.27	2.26	2.25	2.22	2.20	2.19	2.18	2.16	2.14	2.12	
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42	2.40	2.37	2.35	2.33	2.32	2.30	2.29	2.28	2.25	2.24	2.22	2.21	2.19	2.17	2.15	2.14	2.12	2.11	2.08	2.07	
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38	2.35	2.33	2.31	2.29	2.27	2.26	2.24	2.23	2.21	2.19	2.17	2.16	2.15	2.12	2.10	2.09	2.08	2.06	2.03	2.02	
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.31	2.29	2.27	2.25	2.23	2.22	2.20	2.19	2.17	2.15	2.13	2.12	2.11	2.08	2.06	2.05	2.04	2.02	1.99	1.98	
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31	2.28	2.26	2.23	2.21	2.20	2.18	2.17	2.16	2.13	2.11	2.10	2.08	2.07	2.05	2.03	2.01	2.00	1.98	1.96	1.94	
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.17	2.15	2.14	2.12	2.10	2.08	2.07	2.05	2.04	2.01	1.99	1.98	1.97	1.95	1.92	1.91	
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.16	2.14	2.12	2.11	2.10	2.07	2.05	2.04	2.02	2.01	1.98	1.96	1.95	1.94	1.92	1.89	1.88	
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.26	2.23	2.20	2.17	2.15	2.13	2.11	2.10	2.08	2.07	2.05	2.03	2.01	2.00	1.98	1.96	1.94	1.92	1.91	1.89	1.86	1.85	
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.23	2.20	2.18	2.15	2.13	2.11	2.09	2.07	2.06	2.05	2.02	2.00	1.99	1.97	1.96	1.93	1.91	1.90	1.88	1.86	1.84	1.82	
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.21	2.18	2.15	2.13	2.11	2.09	2.07	2.05	2.04	2.03	2.00	1.98	1.97	1.95	1.94	1.91	1.89	1.88	1.86	1.84	1.82	1.80	
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.20	2.16	2.14	2.11	2.09	2.07	2.05	2.04	2.02	2.01	1.98	1.96	1.95	1.93	1.92	1.89	1.87	1.86	1.84	1.82	1.80	1.78	

ν_2	ν_1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	24	26	28	30	35	40	45	50	60	80	100
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22	2.18	2.15	2.12	2.09	2.07	2.05	2.03	2.02	2.00	1.99	1.97	1.95	1.93	1.91	1.90	1.87	1.85	1.84	1.82	1.80	1.78	1.76	
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20	2.17	2.13	2.10	2.08	2.06	2.04	2.02	2.00	1.99	1.97	1.95	1.93	1.91	1.90	1.88	1.86	1.84	1.82	1.81	1.79	1.76	1.74	
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.15	2.12	2.09	2.06	2.04	2.02	2.00	1.99	1.97	1.96	1.93	1.91	1.90	1.88	1.87	1.84	1.82	1.80	1.79	1.77	1.74	1.73	
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18	2.14	2.10	2.08	2.05	2.03	2.01	1.99	1.97	1.96	1.94	1.92	1.90	1.88	1.87	1.85	1.83	1.81	1.79	1.77	1.75	1.73	1.71	
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.13	2.09	2.06	2.04	2.01	1.99	1.98	1.96	1.95	1.93	1.91	1.89	1.87	1.85	1.84	1.81	1.79	1.77	1.76	1.74	1.71	1.70	
32	4.15	3.29	2.90	2.67	2.51	2.40	2.31	2.24	2.19	2.14	2.10	2.07	2.04	2.01	1.99	1.97	1.95	1.94	1.92	1.91	1.88	1.86	1.85	1.83	1.82	1.79	1.77	1.75	1.74	1.71	1.69	1.67	
34	4.13	3.28	2.88	2.65	2.49	2.38	2.29	2.23	2.17	2.12	2.08	2.05	2.02	1.99	1.97	1.95	1.93	1.92	1.90	1.89	1.86	1.84	1.82	1.80	1.80	1.77	1.75	1.73	1.71	1.69	1.66	1.65	
36	4.11	3.26	2.87	2.63	2.48	2.36	2.28	2.21	2.15	2.11	2.07	2.03	2.00	1.98	1.95	1.93	1.92	1.90	1.88	1.87	1.85	1.82	1.81	1.79	1.78	1.75	1.73	1.71	1.69	1.67	1.64	1.62	
38	4.10	3.24	2.85	2.62	2.46	2.35	2.26	2.19	2.14	2.09	2.05	2.02	1.99	1.96	1.94	1.92	1.90	1.88	1.87	1.85	1.83	1.81	1.79	1.77	1.76	1.73	1.71	1.69	1.68	1.65	1.62	1.61	
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.04	2.00	1.97	1.95	1.92	1.90	1.89	1.87	1.85	1.84	1.81	1.79	1.77	1.76	1.74	1.72	1.69	1.67	1.66	1.64	1.61	1.59	
42	4.07	3.22	2.83	2.59	2.44	2.32	2.24	2.17	2.11	2.06	2.03	1.99	1.96	1.93	1.91	1.89	1.87	1.86	1.84	1.83	1.80	1.78	1.76	1.74	1.73	1.70	1.68	1.66	1.65	1.62	1.59	1.57	
44	4.06	3.21	2.82	2.58	2.43	2.31	2.23	2.16	2.10	2.05	2.01	1.98	1.95	1.92	1.90	1.88	1.86	1.84	1.83	1.81	1.79	1.77	1.75	1.73	1.72	1.69	1.67	1.65	1.63	1.61	1.58	1.56	
46	4.05	3.20	2.81	2.57	2.42	2.30	2.22	2.15	2.09	2.04	2.00	1.97	1.94	1.91	1.89	1.87	1.85	1.83	1.82	1.80	1.78	1.76	1.74	1.72	1.71	1.68	1.65	1.64	1.62	1.60	1.57	1.55	
48	4.04	3.19	2.80	2.57	2.41	2.29	2.21	2.14	2.08	2.03	1.99	1.96	1.93	1.90	1.88	1.86	1.84	1.82	1.81	1.79	1.77	1.75	1.73	1.71	1.70	1.67	1.64	1.62	1.61	1.59	1.56	1.54	
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.03	1.99	1.95	1.92	1.89	1.87	1.85	1.83	1.81	1.80	1.78	1.76	1.74	1.72	1.70	1.69	1.66	1.63	1.61	1.60	1.58	1.54	1.52	
55	4.02	3.16	2.77	2.54	2.38	2.27	2.18	2.11	2.06	2.01	1.97	1.93	1.90	1.88	1.85	1.83	1.81	1.79	1.78	1.76	1.74	1.72	1.70	1.68	1.67	1.64	1.61	1.59	1.58	1.55	1.52	1.50	
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.95	1.92	1.89	1.86	1.84	1.82	1.80	1.78	1.76	1.75	1.72	1.70	1.68	1.66	1.65	1.62	1.59	1.57	1.56	1.53	1.50	1.48	
65	3.99	3.14	2.75	2.51	2.36	2.24	2.15	2.08	2.03	1.98	1.94	1.90	1.87	1.85	1.82	1.80	1.78	1.76	1.75	1.73	1.71	1.69	1.67	1.65	1.63	1.60	1.58	1.56	1.54	1.52	1.49	1.46	
70	3.98	3.13	2.74	2.50	2.35	2.23	2.14	2.07	2.02	1.97	1.93	1.89	1.86	1.84	1.81	1.79	1.77	1.75	1.74	1.72	1.70	1.67	1.65	1.64	1.62	1.59	1.57	1.55	1.53	1.50	1.47	1.45	
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	2.21	2.13	2.06	2.00	1.95	1.91	1.88	1.84	1.82	1.79	1.77	1.75	1.73	1.72	1.70	1.68	1.65	1.63	1.62	1.60	1.57	1.54	1.52	1.51	1.48	1.45	1.43	
90	3.95	3.10	2.71	2.47	2.32	2.20	2.11	2.04	1.99	1.94	1.90	1.86	1.83	1.80	1.78	1.76	1.74	1.72	1.70	1.69	1.66	1.64	1.62	1.60	1.59	1.55	1.53	1.51	1.49	1.46	1.43	1.41	
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	2.19	2.10	2.03	1.97	1.93	1.89	1.85	1.82	1.79	1.77	1.75	1.73	1.71	1.69	1.68	1.65	1.63	1.61	1.59	1.57	1.54	1.52	1.49	1.48	1.45	1.41	1.39	
125	3.92	3.07	2.68	2.44	2.29	2.17	2.08	2.01	1.96	1.91	1.87	1.83	1.80	1.77	1.75	1.72	1.70	1.69	1.67	1.65	1.63	1.60	1.58	1.57	1.55	1.52	1.49	1.47	1.45	1.42	1.39	1.36	
150	3.90	3.06	2.66	2.43	2.27	2.16	2.07	2.00	1.94	1.89	1.85	1.82	1.79	1.76	1.73	1.71	1.69	1.67	1.66	1.64	1.61	1.59	1.57	1.55	1.53	1.50	1.48	1.45	1.44	1.41	1.37	1.34	
200	3.89	3.04	2.65	2.42	2.26	2.14	2.06	1.98	1.93	1.88	1.84	1.80	1.77	1.74	1.72	1.69	1.67	1.66	1.64	1.62	1.60	1.57	1.55	1.53	1.52	1.48	1.46	1.43	1.41	1.39	1.25	1.22	
300	3.87	3.03	2.63	2.40	2.24	2.13	2.04	1.97	1.91	1.86	1.82	1.78	1.75	1.72	1.70	1.68	1.66	1.64	1.62	1.61	1.58	1.55	1.53	1.51	1.50	1.46	1.43	1.41	1.39	1.36	1.32	1.30	
500	3.86	3.01	2.62	2.39	2.23	2.12	2.03	1.96	1.90	1.85	1.81	1.77	1.74	1.71	1.69	1.66	1.64	1.62	1.61	1.59	1.56	1.54	1.52	1.50	1.48	1.45	1.42	1.40	1.38	1.34	1.30	1.28	
1000	3.85	3.00	2.61	2.38	2.22	2.11	2.02	1.95	1.89	1.84	1.80	1.76	1.73	1.70	1.68	1.65	1.63	1.61	1.60	1.58	1.55	1.53	1.51	1.49	1.47	1.44	1.41	1.38	1.36	1.33	1.29	1.26	
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.79	1.75	1.72	1.69	1.67	1.64	1.62	1.60	1.59	1.57	1.54	1.52	1.50	1.48	1.46	1.42	1.39	1.37	1.35	1.32	1.27	1.24	

ANNEXE II

**RESULTATS DE L'ANALYSE GRANULOMETRIQUE
EFFECTUEE AU MALVERN**

1. DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DU SACCHARINATE DE SODIUM (poudre tamisée sous 200 µm)



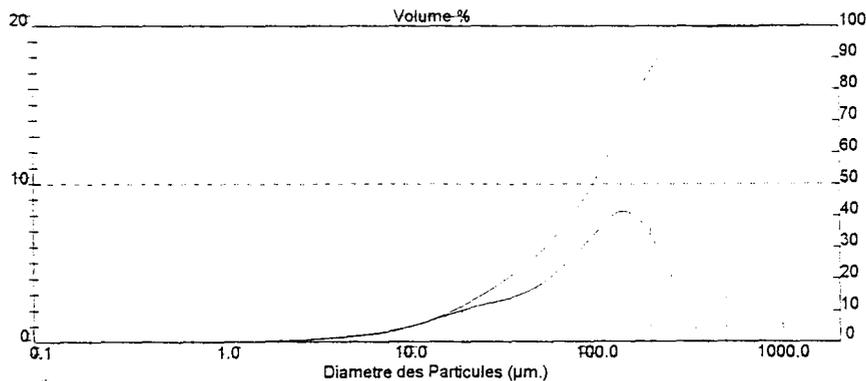
Result: Analysis Report

Sample-Details		
Sample ID: saccharinate	Run Number: 2	Measured: Jeu 12 Nov 1998 11:51
Sample File: SAC	Record Number: 2	Analysed: Jeu 12 Nov 1998 11:51
Sample Path: C:\SIZERS\DATA\SANDRAL		Result Source: Analysed
Sample Notes: voie sèche 2,5 bars standard dry		

System-Details			
Range Lens: 300mm	Beam Length: 10,00 mm	Sampler: MS65	Obscuration: 11.4 %
Presentation: 3RHA	[Particle R.I. = 1.4500; 0.1000]	Dispersant R.I. = 1.0000	Residual: 0.633 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.0117 %Vol	Density = 1.000 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.1830 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 17.90 µm	D (v, 0.5) = 99.83 µm	D (v, 0.9) = 224.48 µm
D {4, 3} = 111.55 µm	D {3, 2} = 32.79 µm	Span = 2.070E+00	Uniformity = 6.459E-01

Size-Low (µm)	In-%	Size-High (µm)	Under%	Size-Low (µm)	In-%	Size-High (µm)	Under%
0.49	0.03	0.58	0.03	22.49	2.30	26.20	15.39
0.58	0.05	0.67	0.09	26.20	2.49	30.53	17.88
0.67	0.07	0.78	0.16	30.53	2.68	35.56	20.56
0.78	0.08	0.91	0.23	35.56	2.90	41.43	23.46
0.91	0.08	1.06	0.31	41.43	3.21	48.27	26.67
1.06	0.08	1.24	0.39	48.27	3.64	56.23	30.31
1.24	0.08	1.44	0.48	56.23	4.21	65.51	34.51
1.44	0.09	1.68	0.57	65.51	4.91	76.32	39.43
1.68	0.10	1.95	0.67	76.32	5.70	88.91	45.12
1.95	0.12	2.28	0.80	88.91	6.52	103.58	51.64
2.28	0.15	2.65	0.95	103.58	7.34	120.67	58.98
2.65	0.19	3.09	1.13	120.67	8.13	140.58	67.11
3.09	0.23	3.60	1.38	140.58	8.23	163.77	75.34
3.60	0.28	4.19	1.64	163.77	7.70	190.80	83.04
4.19	0.34	4.88	1.98	190.80	6.59	222.28	89.63
4.88	0.41	5.69	2.38	222.28	5.06	258.95	94.69
5.69	0.49	6.63	2.98	258.95	3.42	301.68	98.11
6.63	0.60	7.72	3.48	301.68	1.77	351.46	99.89
7.72	0.74	9.00	4.22	351.46	0.12	409.45	100.00
9.00	0.91	10.48	5.13	409.45	0.00	477.01	100.00
10.48	1.11	12.21	6.23	477.01	0.00	555.71	100.00
12.21	1.34	14.22	7.57	555.71	0.00	647.41	100.00
14.22	1.59	16.57	9.16	647.41	0.00	754.23	100.00
16.57	1.84	19.31	11.01	754.23	0.00	878.67	100.00
19.31	2.08	22.49	13.09				



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel: 01684-892456 Fax: 01684-892789

Mastersizer S-Ver. 2.14
Serial Number: 32913-59

p. 1
12 Nov 98 11:57

2. DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DU LACTOSE FAST FLOW



MASTERSIZER

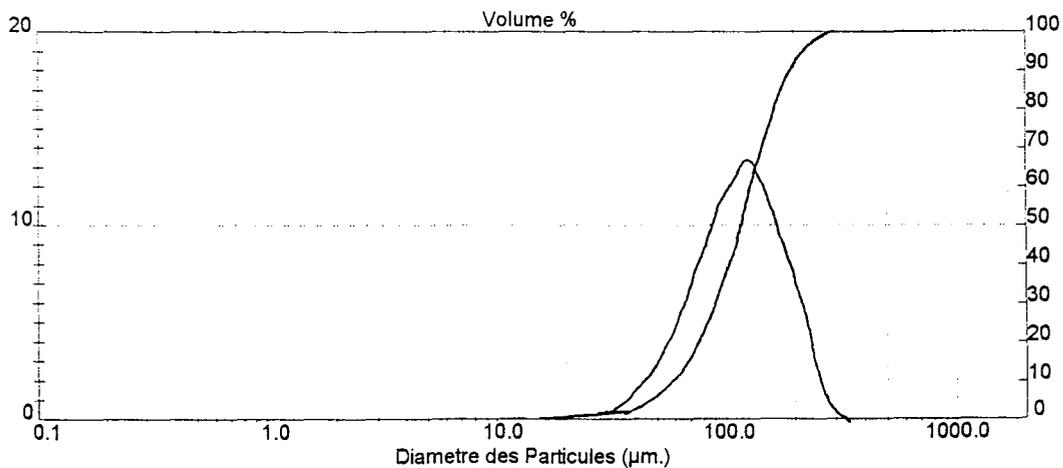
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: LFF	Run Number: 5	Measured: Lun 15 Dec 1997 11:48
Sample File: ESSAI	Record Number: 92	Analysed: Lun 15 Dec 1997 11:48
Sample Path: C:\SIZERS\DATA\PHIPHI		Result Source: Analysed
Sample Notes: voie seche -avec bille-1.5 bars		

System Details			
Range Lens: 300 mm	Beam Length: 10.00 mm	Sampler: MS65	Obscuration: 17.2 %
Presentation: 3RHA	[Particle R.I. = (1.4500, 0.1000);	Dispersant R.I. = 1.0000]	
Analysis Model: Polydisperse			Residual: 0.654 %
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.0583 %Vol	Density = 1.000 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.0642 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 58.63 um	D (v, 0.5) = 115.20 um	D (v, 0.9) = 196.95 um
D [4, 3] = 121.90 um	D [3, 2] = 93.53 um	Span = 1.201E+00	Uniformity = 3.700E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
0.49	0.00	0.58	0.00	22.49	0.21	26.20	1.14
0.58	0.00	0.67	0.00	26.20	0.38	30.53	1.52
0.67	0.00	0.78	0.00	30.53	0.71	35.56	2.23
0.78	0.00	0.91	0.00	35.56	1.25	41.43	3.48
0.91	0.00	1.06	0.00	41.43	2.08	48.27	5.56
1.06	0.00	1.24	0.00	48.27	3.27	56.23	8.83
1.24	0.00	1.44	0.00	56.23	4.90	65.51	13.74
1.44	0.00	1.68	0.00	65.51	6.98	76.32	20.71
1.68	0.00	1.95	0.00	76.32	9.26	88.91	29.97
1.95	0.00	2.28	0.00	88.91	11.30	103.58	41.28
2.28	0.00	2.65	0.00	103.58	12.72	120.67	54.00
2.65	0.00	3.09	0.00	120.67	13.47	140.58	67.47
3.09	0.00	3.60	0.00	140.58	11.81	163.77	79.28
3.60	0.00	4.19	0.00	163.77	9.16	190.80	88.44
4.19	0.01	4.88	0.01	190.80	6.51	222.28	94.95
4.88	0.01	5.69	0.02	222.28	3.85	258.95	98.80
5.69	0.02	6.63	0.04	258.95	1.20	301.68	100.00
6.63	0.04	7.72	0.08	301.68	0.00	351.46	100.00
7.72	0.07	9.00	0.15	351.46	0.00	409.45	100.00
9.00	0.09	10.48	0.24	409.45	0.00	477.01	100.00
10.48	0.11	12.21	0.35	477.01	0.00	555.71	100.00
12.21	0.13	14.22	0.48	555.71	0.00	647.41	100.00
14.22	0.14	16.57	0.63	647.41	0.00	754.23	100.00
16.57	0.14	19.31	0.77	754.23	0.00	878.67	100.00
19.31	0.15	22.49	0.93				



3. DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DU GRANULAC 70



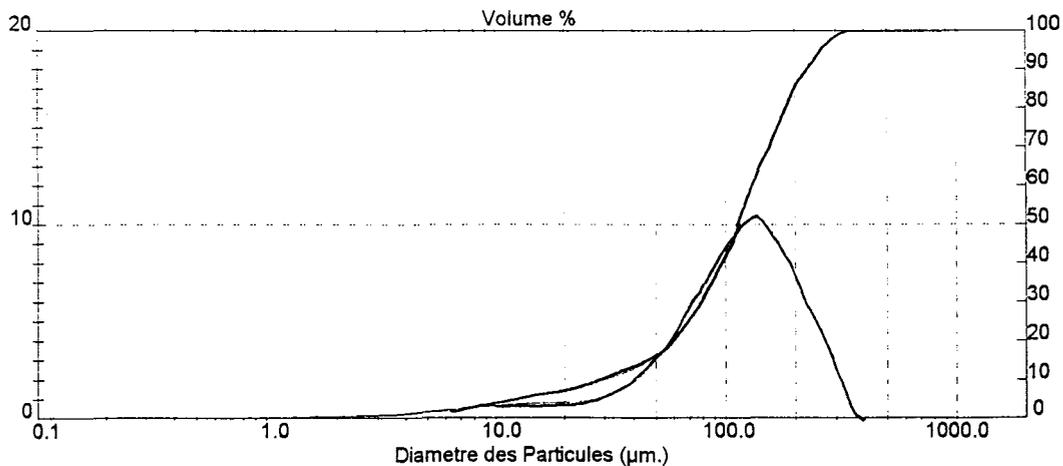
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: granulac 70	Run Number: 3	Measured: Lun 15 Dec 1997 11:36
Sample File: ESSAI	Record Number: 90	Analysed: Lun 15 Dec 1997 11:36
Sample Path: C:\SIZERS\DATA\PHIPHI		Result Source: Analysed
Sample Notes: voie seche -avec bille-1.5 bars		

System Details			
Range Lens: 300 mm	Beam Length: 10.00 mm	Sampler: MS65	Obscuration: 11.9 %
Presentation: 3RHA	[Particle R.I. = (1.4500, 0.1000);	Dispersant R.I. = 1.0000]	Residual: 0.573 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.0142 %Vol	Density = 1.000 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.1549 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 29.58 um	D (v, 0.5) = 112.90 um	D (v, 0.9) = 220.86 um
D [4, 3] = 120.89 um	D [3, 2] = 38.74 um	Span = 1.694E+00	Uniformity = 5.071E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
0.49	0.03	0.58	0.03	22.49	0.91	26.20	9.18
0.58	0.06	0.67	0.09	26.20	1.05	30.53	10.23
0.67	0.08	0.78	0.17	30.53	1.31	35.56	11.55
0.78	0.08	0.91	0.25	35.56	1.75	41.43	13.30
0.91	0.08	1.06	0.34	41.43	2.40	48.27	15.70
1.06	0.08	1.24	0.42	48.27	3.30	56.23	19.00
1.24	0.08	1.44	0.50	56.23	4.44	65.51	23.44
1.44	0.08	1.68	0.58	65.51	5.77	76.32	29.21
1.68	0.09	1.95	0.67	76.32	7.15	88.91	36.36
1.95	0.10	2.28	0.77	88.91	8.42	103.58	44.78
2.28	0.12	2.65	0.89	103.58	9.48	120.67	54.26
2.65	0.15	3.09	1.04	120.67	10.35	140.58	64.62
3.09	0.19	3.60	1.23	140.58	9.93	163.77	74.54
3.60	0.24	4.19	1.47	163.77	8.73	190.80	83.27
4.19	0.29	4.88	1.76	190.80	6.99	222.28	90.26
4.88	0.36	5.69	2.12	222.28	5.05	258.95	95.31
5.69	0.43	6.63	2.56	258.95	3.25	301.68	98.56
6.63	0.51	7.72	3.07	301.68	1.44	351.46	100.00
7.72	0.59	9.00	3.66	351.46	0.00	409.45	100.00
9.00	0.66	10.48	4.32	409.45	0.00	477.01	100.00
10.48	0.72	12.21	5.04	477.01	0.00	555.71	100.00
12.21	0.77	14.22	5.81	555.71	0.00	647.41	100.00
14.22	0.80	16.57	6.61	647.41	0.00	754.23	100.00
16.57	0.82	19.31	7.42	754.23	0.00	878.67	100.00
19.31	0.85	22.49	8.27				



Malvern Instruments Ltd.
 Malvern, UK
 Tel:01684 892456 Fax:01684 892789

Mastersizer S Ver. 2.14
 Serial Number: 32913-59

p. 3
 15 Dec 97 11:52

4. DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DU GRANULAC 140



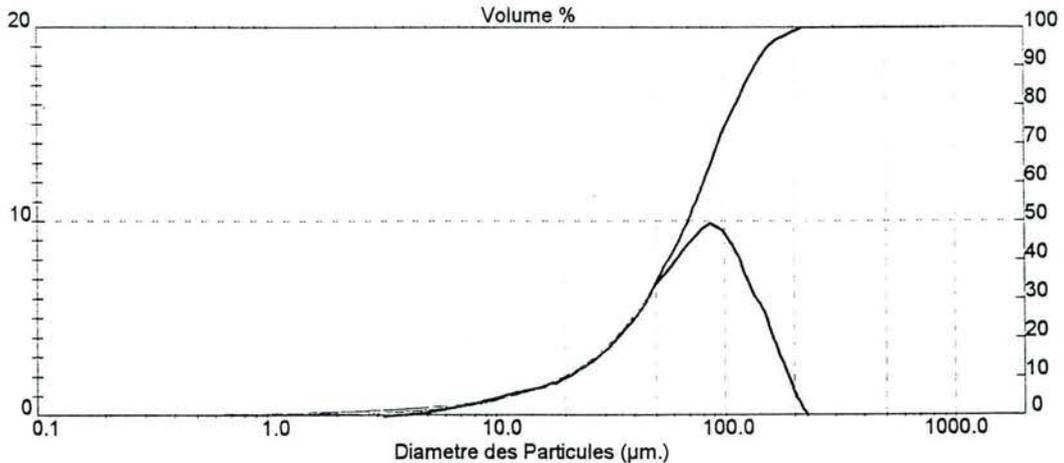
Result: Analysis Report

Sample Details		
Sample ID: granulac 140	Run Number: 4	Measured: Lun 15 Dec 1997 11:40
Sample File: ESSAI	Record Number: 91	Analysed: Lun 15 Dec 1997 11:40
Sample Path: C:\SIZERS\DATA\PHIPH\I		Result Source: Analysed
Sample Notes: voie seche - avec bille-1.5 bars		

System Details			
Range Lens: 300 mm	Beam Length: 10.00 mm	Sampler: MS65	Obscuration: 12.5 %
Presentation: 3RHA	[Particle R.I. = (1.4500, 0.1000);	Dispersant R.I. = 1.0000]	Residual: 0.505 %
Analysis Model: Polydisperse			
Modifications: None			

Result Statistics			
Distribution Type: Volume	Concentration = 0.0105 %Vol	Density = 1.000 g / cub. cm	Specific S.A. = 0.2163 sq. m / g
Mean Diameters:	D (v, 0.1) = 19.36 um	D (v, 0.5) = 68.26 um	D (v, 0.9) = 137.31 um
D [4, 3] = 74.06 um	D [3, 2] = 27.74 um	Span = 1.728E+00	Uniformity = 5.304E-01

Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%	Size Low (um)	In %	Size High (um)	Under%
0.49	0.05	0.58	0.05	22.49	2.62	26.20	14.72
0.58	0.09	0.67	0.15	26.20	3.23	30.53	17.95
0.67	0.13	0.78	0.27	30.53	3.98	35.56	21.93
0.78	0.13	0.91	0.40	35.56	4.89	41.43	26.82
0.91	0.14	1.06	0.54	41.43	5.90	48.27	32.72
1.06	0.13	1.24	0.67	48.27	6.96	56.23	39.69
1.24	0.13	1.44	0.80	56.23	7.99	65.51	47.68
1.44	0.12	1.68	0.92	65.51	8.92	76.32	56.61
1.68	0.12	1.95	1.05	76.32	9.74	88.91	66.34
1.95	0.12	2.28	1.17	88.91	9.43	103.58	75.77
2.28	0.13	2.65	1.30	103.58	8.38	120.67	84.16
2.65	0.15	3.09	1.45	120.67	6.77	140.58	90.93
3.09	0.17	3.60	1.63	140.58	4.90	163.77	95.83
3.60	0.21	4.19	1.83	163.77	3.02	190.80	98.85
4.19	0.25	4.88	2.08	190.80	1.15	222.28	100.00
4.88	0.31	5.69	2.40	222.28	0.00	258.95	100.00
5.69	0.39	6.63	2.78	258.95	0.00	301.68	100.00
6.63	0.49	7.72	3.27	301.68	0.00	351.46	100.00
7.72	0.61	9.00	3.89	351.46	0.00	409.45	100.00
9.00	0.77	10.48	4.66	409.45	0.00	477.01	100.00
10.48	0.95	12.21	5.61	477.01	0.00	555.71	100.00
12.21	1.17	14.22	6.78	555.71	0.00	647.41	100.00
14.22	1.43	16.57	8.21	647.41	0.00	754.23	100.00
16.57	1.75	19.31	9.96	754.23	0.00	878.67	100.00
19.31	2.14	22.49	12.10				



Malvern Instruments Ltd.
 Malvern, UK
 Tel:01684 892456 Fax:01684 892789

Mastersizer S Ver. 2.14
 Serial Number: 32913-59

p. 2
 15 Dec 97 11:51

ANNEXE III.A.

METHODOLOGIE DE VALIDATION ANALYTIQUE

III.A.1. INTRODUCTION

D'après le guide de validation analytique rapportée par la commission SFSTP [104], une procédure analytique de dosage est validée par l'intermédiaire de divers critères de validation tels que la spécificité, la linéarité, l'exactitude, la fidélité et la sensibilité. Afin d'explicitier le traitement statistique réalisé dans le Chapitre III.A., certains de ces critères sont ici développés. De plus, les principales réglementations pharmaceutiques concernant le contrôle de l'uniformité des lots sont rappelées dans le dernier paragraphe de cette annexe.

Nomenclature :

r : coefficient de corrélation.

x_{ii} : valeur brute indépendante.

y_{ii} : valeur brute indépendante.

S : écart-type estimé de n valeurs.

n_j : nombre d'observation du groupe j .

m_j : moyenne des n_j valeurs du groupe j .

α : erreur de première espèce.

R_m : taux de recouvrement moyen.

I_{R_m} : intervalle de confiance du taux de recouvrement moyen R_m .

k : nombre de groupes.

NDL : nombre de degrés de liberté.

NDL_j : nombre de degrés de liberté du groupe j .

\bar{m} : moyenne des moyennes de groupes.

n : nombre moyen de valeurs par groupe.

CV : coefficient de variation.

j : indice de groupe.

i : indice des valeurs individuelles dans le groupe j .

S^2 : variance.

S^2_{\max} : plus grande des variances.

N : nombre total d'observation y_{ij} dans l'ensemble des k groupes.

\bar{Y}_{ij} : transformée de y_{ij} .

\bar{X}_j : moyenne des valeurs x_{ij} du groupe j .

\bar{Y}_j : moyenne des observations Y_{ij} dans chaque groupe j .

\bar{x} : moyenne générale des valeurs x_{ij} des k groupes.

\bar{y} : moyenne générale des observations y_{ij} des k groupes.

$\bar{\bar{X}}$: moyenne générale des \bar{X}_j des k groupes.

$\bar{\bar{Y}}$: moyenne générale des \bar{Y}_j des k groupes.

t : t de Student.

F : test de Fisher.

C : test de Cochran.

a : ordonnée à l'origine de la droite de régression.

b : pente de la droite de régression.

A.2. LINEARITE/ EXACTITUDE

A.2.1. PROTOCOLE OPERATOIRE POUR LE DOSAGE D'UNE MATIERE PREMIERE DANS UNE FORME GALENIQUE

Les études de la linéarité, de l'exactitude et de la fidélité sont réalisées simultanément à partir du principe actif seul (saccharinate de sodium dans notre cas) et de la forme galénique reconstituée au laboratoire (mélange saccharinate + lactose). L'intervalle de concentration à

valider est couvert par une série de cinq concentrations minimum, régulièrement espacées et positionnées autour de la concentration théorique. Effectuer au minimum trois séries indépendantes de ces cinq concentrations à raison d'une série par jour. Les mesures individuelles y_{ij} sont supposées être indépendantes, de caractère aléatoire, de distribution normale. A l'aide des N pesées x_{ij} réparties en k groupes de n , il correspond y_{ij} observations.

Réaliser selon ce protocole deux gammes :

- une gamme avec la forme reconstituée, soit D_1 d'équation $y=b_1x+a_1$, la droite de régression linéaire correspondante ;
- une gamme avec le principe actif seul, soit D_2 d'équation $y=b_2x+a_2$, la droite de régression linéaire correspondante.

A.2.2. LINEARITE/ ESTIMATION D'UNE REGRESSION LINEAIRE

A.2.2.1. CALCUL DE LA PENTE (b)

L'obtention de b s'obtient en appliquant la méthode des moindres carrés ; le but est de rendre minimale la somme des écarts entre les valeurs expérimentales et les valeurs estimées :

$$b = \frac{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})(y_{ij} - \bar{y})}{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2}$$

A.2.2.2. CALCUL DE L'ORDONNEE A L'ORIGINE (a)

Selon la méthode des moindres carrés, la droite de régression linéaire passe par le point de coordonnées (\bar{x}, \bar{y}) , donc l'équation suivante est vérifiée : $a = \bar{y} - b\bar{x}$.

A.2.2.3. CALCUL DU COEFFICIENT DE CORRELATION (r)

Soient $S_{x_{ij}}$ et $S_{y_{ij}}$ les écarts types respectifs des variables x_{ij} et y_{ij} et $S_{x_{ij}y_{ij}}$ la covariance de ces variables, la covariance se calcule selon :

$$S_{x_{ij}y_{ij}} = \frac{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})(y_{ij} - \bar{y})}{N - 1}$$

Le coefficient de corrélation est donc égal à : $r = \frac{S_{x_{ij}y_{ij}}}{S_{x_{ij}}S_{y_{ij}}}$

A.2.2.4. TEST DE COMPARAISON DE L'ORDONNEE A L'ORIGINE AVEC 0

Soit S_a l'écart type de l'ordonnée à l'origine, on vérifie l'inégalité :

$$\frac{|a|}{S_a} < t_{\alpha, N-2}$$

$t_{\alpha, N-2}$ est la valeur de t lue dans la table de Student (cf Annexe I). Si l'inégalité est vérifiée, on peut affirmer que l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au seuil de probabilité $p = 1 - \alpha$.

Calcul de S_a :

$$S_a^2 = S_R^2 \left(\frac{1}{N} + \frac{\bar{x}^2}{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2} \right)$$

$$S_R^2 = \frac{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2 - b^2 \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2}{N - 2}$$

A.2.2.5. COMPARAISON DES PENTES DES DROITES D_1 ET D_2

Soient $S^2 b_1$ et $S^2 b_2$ les variances respectives des pentes b_1 et b_2 des droites D_1 et D_2 :

$$S_b^2 = \frac{S_R^2}{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2}$$

$$S_R^2 = \frac{\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y})^2 - b^2 \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x})^2}{N - 2}$$

La comparaison des pentes s'effectue avec un test t (cf Annexe I) :

$$t = \frac{|b_1 - b_2|}{\sqrt{S_{b_1}^2 + S_{b_2}^2}}$$

Si $t < t_{\alpha, N_1 + N_2 - 4}$ lu dans la table de Student, on peut conclure que les ordonnées à l'origine des droites D_1 et D_2 ne sont pas significativement différentes au risque α .

A.2.2.6. COMPARAISON DES ORDONNEES A L'ORIGINE DES DROITES D_1 ET D_2

La comparaison des ordonnées à l'origine a_1 et a_2 s'effectue avec un test t (cf Annexe I) :

$$t = \frac{|a_1 - a_2|}{\sqrt{S_{a_1}^2 + S_{a_2}^2}}$$

Si $t < t_{\alpha, N_1 + N_2 - 4}$ lu dans la table de Student, on peut conclure que les ordonnées à l'origine des droites D_1 et D_2 ne sont pas significativement différentes au risque α .

A.2.2.7. CHANGEMENT DE VARIABLE

L'étude statistique suivante nécessite le changement de variable suivant :

$$\bar{X}_j = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}}{n_j}$$

$$Y_{ij} = b(\bar{X}_j - x_{ij}) + y_{ij}$$

A.2.2.8. TEST D'HOMOGENEITE DES VARIANCES

Tableau Annexe III.A.1. : Valeurs $C_{\alpha, k, n-1}$ pour le test de Cochran (risque $\alpha = 0,05$) [109].

k	n-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2		0,999	0,975	0,939	0,906	0,877	0,863	0,833	0,816	0,801
3		0,967	0,871	0,798	0,746	0,707	0,677	0,653	0,633	0,617
4		0,907	0,768	0,684	0,629	0,590	0,560	0,537	0,518	0,502
5		0,841	0,684	0,598	0,544	0,507	0,478	0,456	0,438	0,424
6		0,781	0,616	0,532	0,480	0,445	0,418	0,398	0,382	0,368
7		0,727	0,561	0,480	0,431	0,397	0,373	0,354	0,338	0,326
8		0,680	0,516	0,438	0,391	0,360	0,336	0,319	0,304	0,293

k	n-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9		0,639	0,478	0,403	0,358	0,329	0,307	0,290	0,277	0,266
10		0,602	0,445	0,373	0,331	0,303	0,282	0,267	0,254	0,244
12		0,541	0,392	0,326	0,288	0,262	0,244	0,230	0,219	0,210
15		0,471	0,335	0,276	0,242	0,220	0,203	0,191	0,182	0,174
20		0,389	0,271	0,221	0,192	0,174	0,160	0,150	0,142	0,136
24		0,343	0,235	0,191	0,166	0,149	0,137	0,129	0,122	0,116
30		0,293	0,198	0,159	0,138	0,124	0,114	0,106	0,100	0,096
40		0,237	0,158	0,126	0,108	0,097	0,089	0,083	0,078	0,075

Le test de Cochran est appliqué aux variances des Y_{ij} pour vérifier l'homogénéité des variances constitutives de l'erreur expérimentale. Le critère à utiliser est :

$$C = \frac{S^2_{\max}}{\sum_{j=1}^k S_j^2}$$

Si $C < C_{\alpha,k,n-1}$, l'ensemble des variances des différents groupes j peut être considéré comme homogène au risque α .

A.2.2.9. TEST D'UNE PENTE SIGNIFICATIVE

Ce test consiste à comparer les variations dues à la régression linéaire et aux erreurs. Si F_1 ,

$$F_1 = \frac{S_1^2}{S_R^2} > F_{\alpha,1,N-2}$$

est significatif, on conclut à l'existence d'une pente, donc à une

dépendance linéaire au seuil de probabilité considéré.

Tableau Annexe III.A.2. : Test de l'existence d'une pente significative.

	DDI	Somme des carrés	Variances	F calculé
Variation totale	N-1	$\sum T^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (Y_{ij} - \bar{Y})^2$		
Variation due à la régression	1	$\sum I^2 = b^2 \sum_{j=1}^k n_j (\bar{X}_j - \bar{X})^2$	$S_I^2 = \sum I^2$	$F_1 = \frac{S_I^2}{S_R^2}$
Variation résiduelle	N-2	$\sum R^2 = \sum T^2 - \sum I^2$	$S_R^2 = \frac{\sum R^2}{N-2}$	

A.2.2.10. TEST DE VALIDITE DE LA DROITE DE REGRESSION

Ce test permet de comparer les erreurs d'ajustement (S_L^2) et expérimentale (S_E^2), si

$F_2 = \frac{S_L^2}{S_E^2} < F_{\alpha, k-2, N-k}$, alors F_2 n'est pas significatif, l'ajustement est considéré comme

valide au seuil de probabilité considéré.

Tableau Annexe III.A.3. : test de validité de la droite de régression.

	DDI	Somme des carrés	Variances	F calculé
Erreur expérimentale	N-k	$\sum E^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (Y_{ij} - \bar{Y})^2$	$S_E^2 = \frac{\sum E^2}{N-k}$	$F_1 = \frac{S_L^2}{S_E^2}$
Erreur de la régression	k-2	$\sum L^2 = \sum R^2 - \sum E^2$	$S_L^2 = \frac{\sum L^2}{k-2}$	

A.2.3. EXACTITUDE

Le but de cette étude statistique est de considérer le recouvrement entre les pesées retrouvées grâce au système de référence et les pesées introduites. Le système de référence considéré

étant la droite D_2 , nous effectuons le changement de variable suivant : $Y_{ij} = \frac{(y_{ij} - a_2)}{b_2 x_{ij}} \times 100$

A.2.3.1. VERIFICATION DE L'HOMOGENEITE DES VARIANCES LIEES

On effectue le test de Cochran en considérant les valeurs Y_{ij} pour vérifier l'homogénéité des variances des différents groupes j . Le critère utilisé est : $C = \frac{S^2_{\max}}{\sum_{j=1}^k S_j^2}$

Si $C < C_{\alpha, k, n-1}$, l'ensemble des variances des différents groupes j peut être considéré comme homogène au risque α .

A.2.3.2. TEST DE VALIDITE DES MOYENNES

Ce test consiste à comparer les erreurs inter-groupes et intra-groupes :

$$F_3 = \frac{S_C^2}{S_E^2} < F_{\alpha, k-1, N-k}$$

Si F_3 n'est pas significatif, on peut dire que les variations des observations entre les différents groupes sont dues aux erreurs expérimentales au risque α considéré.

Tableau Annexe III.A.4. : Test de validité des moyennes.

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé
--	-----	------------------	-----------	-----------

Variation totale	N-1	$\sum T^2 = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (Y_{ij} - \bar{Y})^2$	$S_r^2 = \frac{\sum T^2}{N-1}$	$F_3 = \frac{S_C^2}{S_E^2}$
Variation intra-groupe	N-k	$\sum E^2 = b^2 \sum_{j=1}^k n_j (Y_{ij} - \bar{Y}_j)^2$	$S_E^2 = \frac{\sum E^2}{N-k}$	
Variation inter-groupe	k-1	$\sum C^2 = \sum T^2 - \sum E^2$	$S_C^2 = \frac{\sum C^2}{k-1}$	

A.2.3.4. ESTIMATION DU RECOUVREMENT MOYEN

Après avoir vérifié le test précédent, il est possible de calculer la valeur du recouvrement moyen et de son intervalle de confiance :

$$\bar{Y} = \sum_{j=1}^k \frac{1}{kn_j} \sum_{i=1}^{n_j} Y_{ij}$$

, $t_{\alpha, N-1}$ lue dans la table de Student.

$$I_{R_m} = \bar{Y} \pm \frac{t_{\alpha, N-1} S_T}{\sqrt{N}}$$

A.3. FIDELITE

A.3.1. PROTOCOLE OPERATOIRE POUR LE DOSAGE D'UNE MATIERE PREMIERE DANS UNE FORME GALENIQUE

Les études de la linéarité, de l'exactitude et de la fidélité sont réalisées simultanément à partir du principe actif seul (saccharinate de sodium dans notre cas) et de la forme galénique reconstituée au laboratoire (mélange saccharinate + lactose). Effectuer au minimum k=3 séries indépendantes de n=6 essais à 100% de la concentration théorique sur la forme pharmaceutique à raison d'une série par jour.

A l'intérieur de chaque groupe ou série, les n essais répondent aux conditions de répétabilité dans lesquelles les résultats d'essais indépendants les uns des autres sont obtenus avec la même méthode, sur un échantillon initial homogène soumis à l'essai dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même équipement dans un court intervalle de temps.

Les k groupes d'essais répondent aux conditions de reproductibilité, dans lesquelles les résultats d'essais sont obtenus avec la même méthode sur un échantillon initial homogène soumis à l'essai dans différents laboratoires, et/ou par différents opérateurs, et/ou utilisant un équipement différent, à des jours différents.

A.3.2. ALGORITHMES

A.3.2.1. TRANSFORMATION DES DONNEES BRUTES EN POURCENTAGES DE RECOUVREMENT

Le système de référence considéré est la droite D_1 définie dans le paragraphe II.A.1. Les

données brutes sont transformées en quantités retrouvées : $X_{ij} = \frac{y_{ij} - a_1}{b_1}$. Les pourcentages

de recouvrement sont déterminés par : $Y_{ij} = \frac{X_{ij} - 100}{x_{ij}}$

A.3.2.2. MOYENNES DES GROUPES

La moyenne m_j des n_j répétitions du groupe j est donnée par : $m_j = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} Y_{ij}}{n_j}$

A.3.2.3. DISPERSIONS A L'INTERIEUR DES GROUPES DE MESURES

La variance des répétitions à l'intérieur du groupe j est donnée par :

$$S_j^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} (Y_{ij} - m_j)^2}{n_j - 1}, \text{NDL}_j = n_j - 1$$

A.3.2.4. VARIANCE DE REPETABILITE

Tout d'abord, il faut vérifier l'homogénéité des variances à l'intérieur de chaque groupe par

un test de Cochran : $C = \frac{S_{\max}^2}{\sum_{j=1}^k S_j^2}$, S_{\max}^2 la plus grande variance des k groupes de mesures.

Si les variances des k groupes de mesures forment un ensemble homogène, la variance de répétibilité, lorsque tous les groupes ont le même nombre de mesures n, est donnée par :

$$S_r^2 = \frac{\sum_{j=1}^k S_j^2}{k}, \text{NDL} = k(n-1)$$

A.3.2.5. VARIANCE INTER-GROUPES

Dans le cas où tous les groupes ont le même nombre de mesures n, la variance inter-groupe est donnée par :

$$S_g^2 = \frac{\sum_{j=1}^k (m_j - \bar{m})^2}{k-1} - \frac{S_r^2}{n}$$

$$\bar{m} = \frac{\sum_{j=1}^k m_j}{k}$$

A.3.2.6. VARIANCE DE REPRODUCTIBILITE

Elle est donnée par : $S_R^2 = S_g^2 + S_r^2$.

Les résultats peuvent être exprimés en termes de coefficients de variation :

- répétabilité : $CV_r = 100 \frac{S_r}{m}$
- reproductibilité : $CV_R = 100 \frac{S_R}{m}$

A.4. VALIDATION DE L'UNIFORMITE DES TENEURS DE COMPRIMES PHARMACEUTIQUES

Les essais de validation de la conformité d'un lot pharmaceutique sont basés sur la détermination de la teneur individuelle en principe actif des unités composant un échantillon.

Le protocole de validation est établi selon les tests d'uniformités cités dans les normes USP ([110], [111]). Ainsi, 10 unités de taille identique à la taille du produit final sont prélevées aléatoirement et analysées individuellement. La conformité du lot est assurée si les dix teneurs des unités, à une exception maximale près, sont égales à la teneur moyenne à $\pm 15\%$ et si aucune des unités ne possède une teneur qui s'écarte de $\pm 25\%$ de la teneur moyenne. Si une

de ces deux conditions n'est pas respectée, 20 unités supplémentaires sont prélevées. La conformité du lot est alors assurée dans le cas où, au plus, une unité possède une teneur qui s'écarte de $\pm 15\%$ de la teneur moyenne et qu'aucune unité ne possède une teneur qui s'écarte de $\pm 25\%$ de la teneur moyenne.

Ces normes USP ont été validées par la FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), cette équipe de professionnels qualifiés a pour but de protéger et de promouvoir la santé publique. De ce fait, cette administration a rédigé un guide ([112]) afin de rassembler les principes généraux pour établir la validation de procédés de fabrication des médicaments. En effet, la validation est une exigence des Current Good Manufacturing Practices Regulations (CGMP). Bien que les besoins d'une validation de procédé sont très dépendants de la nature du produit pharmaceutique et de la complexité du procédé, les concepts cités dans ce guide permettent une application générale et fournissent une trame acceptable pour réaliser une approche réaliste d'une validation correcte.

L'article 211.110 des CGMP concernant l'échantillonnage et le test des produits dans le procédé confirme la nécessité de s'assurer de l'uniformité des lots par un échantillonnage correct du lot à chaque étape du procédé. Cependant, les textes restent flous en ce qui concerne la réalisation pratique de ces procédures de contrôle. Ainsi, dans le rapport de la décision de justice contre la société Barr [77], il a été fortement question de la bonne réalisation des tests concernant l'étape de mélange. Deux points cruciaux ont été soulignés, à savoir la définition de la taille des échantillons et le lieu des prélèvements. En effet, les CGMP soulignent la nécessité d'un échantillon le plus "approprié" possible mais reste vague sur la définition de ce terme et sa mise en pratique.

Lors de cette affaire, il a été souligné que pour vérifier la teneur du mélange, la taille de l'échantillon doit se rapprocher le plus possible de la taille finale du comprimé. Cependant, la

court, reconnaissant la difficulté de prélever de très faibles volumes dans un mélangeur industriel de grande capacité et notant que les sondes de prélèvements existantes ont un volume minimal de 250 mg, a conclu que la taille de l'échantillon pour tester l'uniformité des teneurs, dans le cas d'une validation ou en production, serait égale à trois fois la taille finale du comprimé !

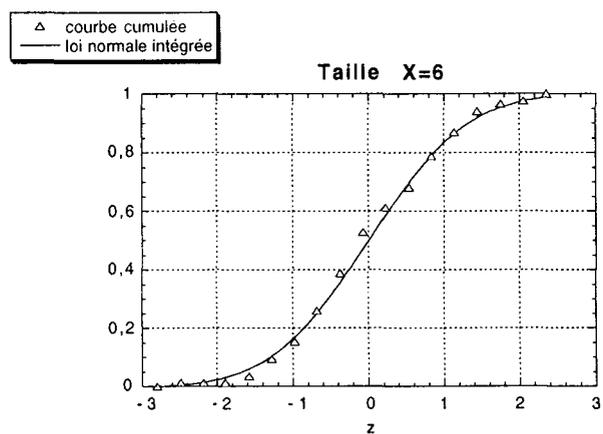
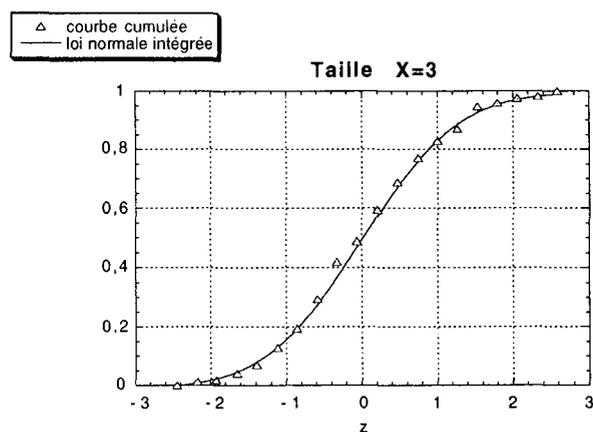
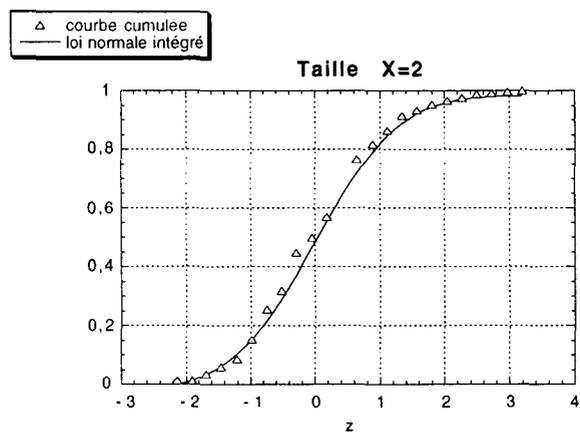
Lors de ce procès, un long débat s'est tenu sur la nécessité de prélever les échantillons préférentiellement directement dans le mélangeur ou dans le tambour de stockage. Aucune réponse n'a été donnée. En ce qui concerne la représentativité de l'échantillonnage, le choix des lieux de prélèvements est primordial. La commission a conclu qu'il était nécessaire de prélever dans tout le volume du lot et de ne pas exclure les points "chauds et faibles" sans donner de définitions précises à ces termes.

L'exemple de cette décision montre la difficulté pour la FDA de développer une méthode rigoureuse de validation des procédés de fabrication des médicaments et que les méthodes explicitées peuvent être remises en cause dès qu'un doute est levé sur son effet sur la santé publique.

ANNEXE III.B.

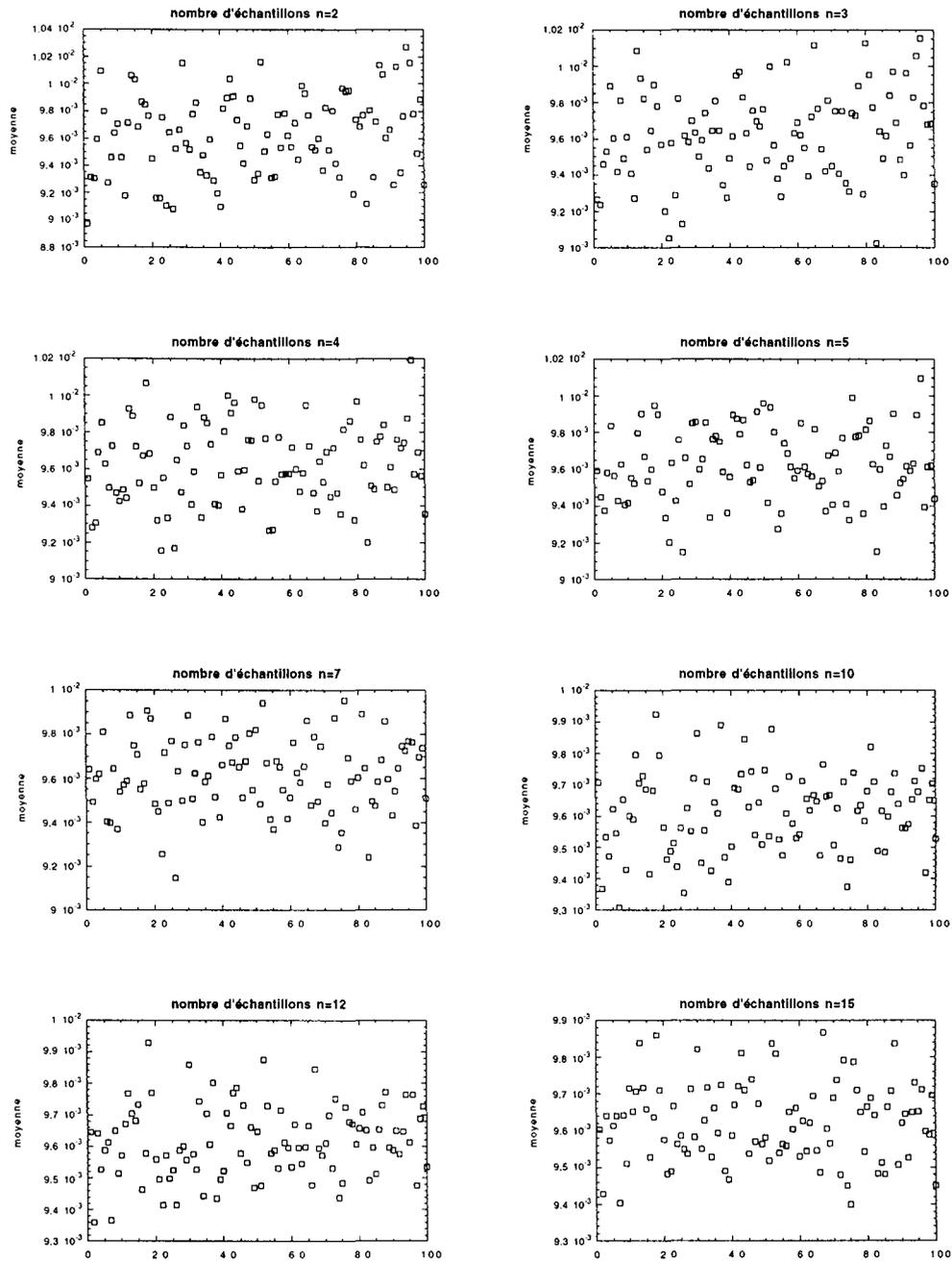
**RESULTATS DE L'ETUDE DE LA
METHODE D'ECHANTILLONNAGE**

B.1. LISSAGE DES RESULTATS PAR UNE LOI NORMALE POUR LES TAILLES X=2, X=3 ET X=6.

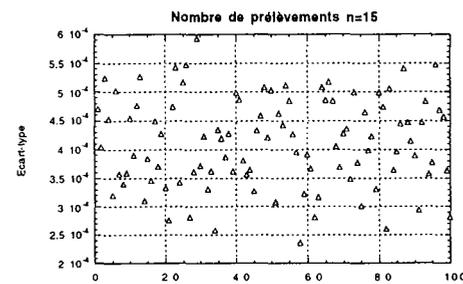
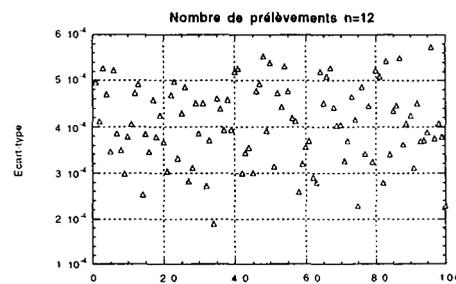
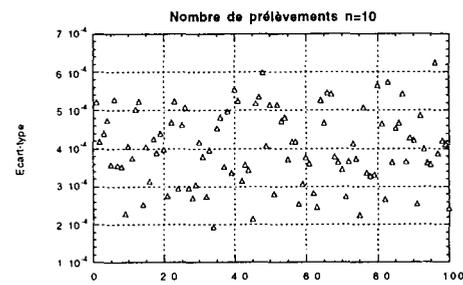
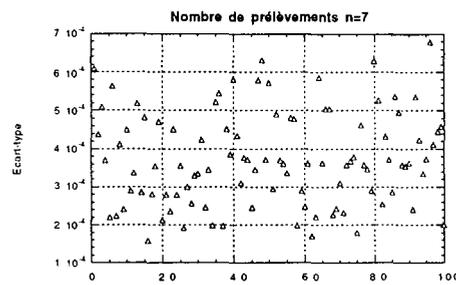
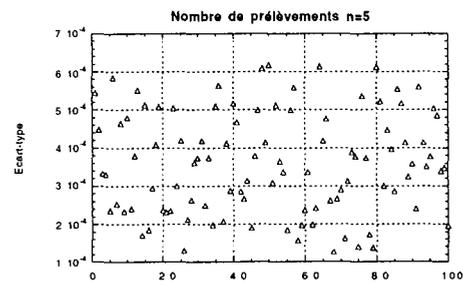
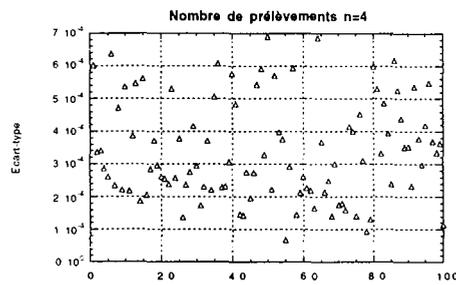
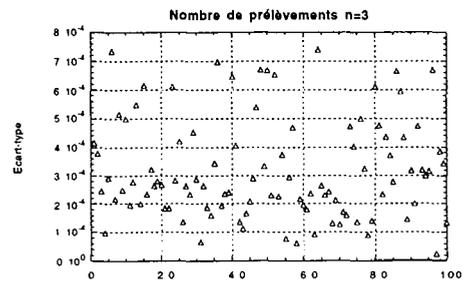
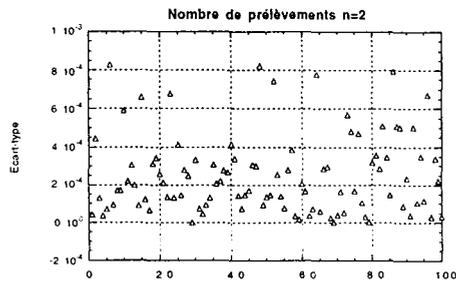


B.2. DISTRIBUTIONS DES MOYENNES ET DES ECARTS-TYPE DES 100 TIRAGES POUR X=2, X=3 ET X=6

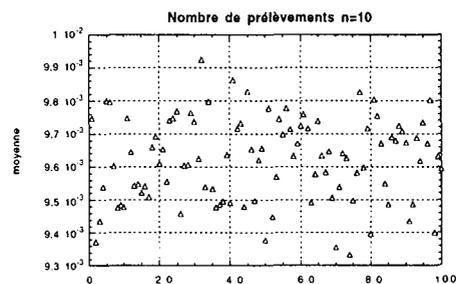
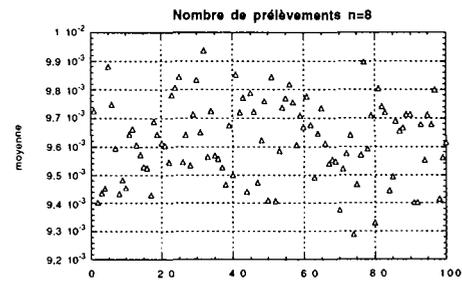
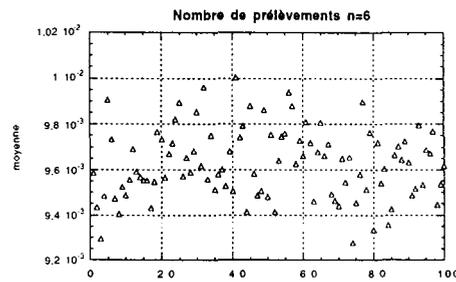
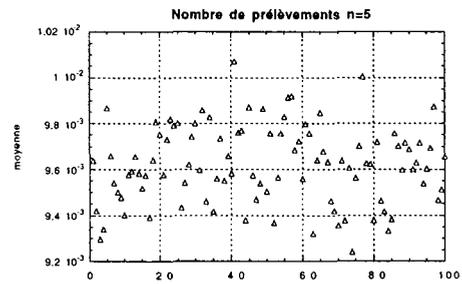
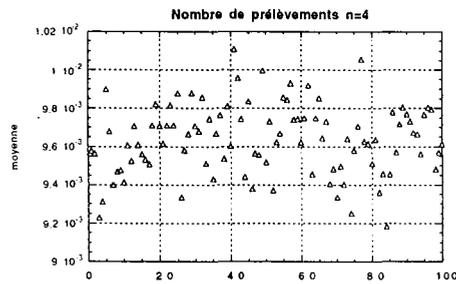
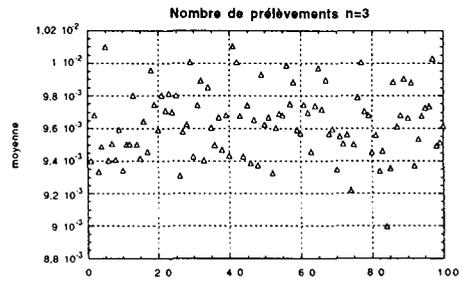
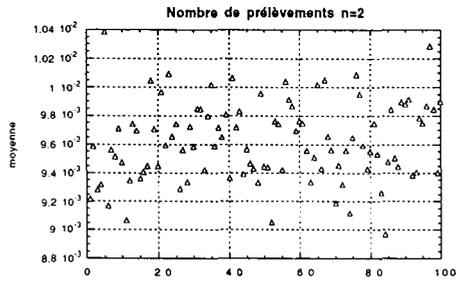
B.2.1. DISTRIBUTION DES MOYENNES POUR X=2 EN FONCTION DE n



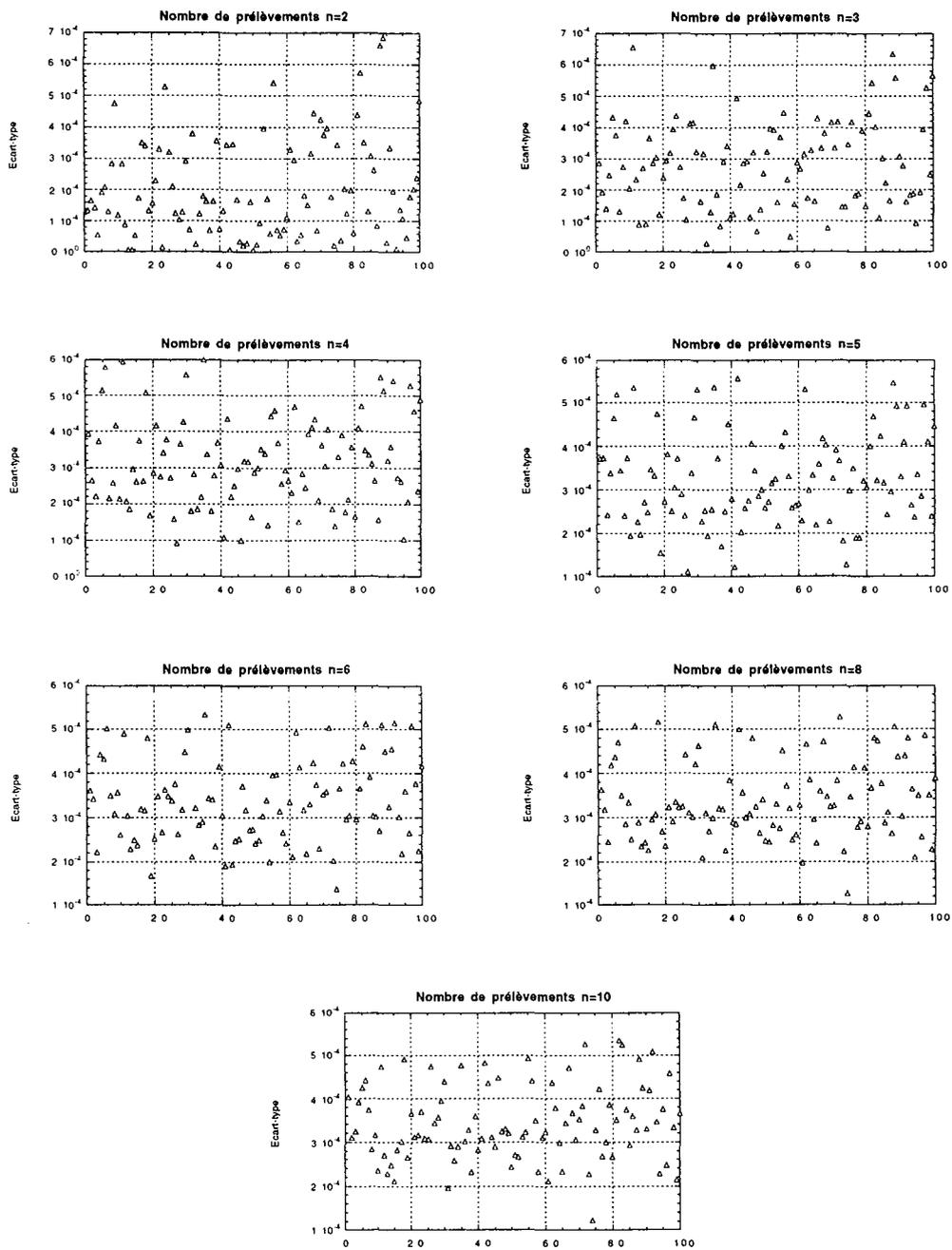
B.2.2. DISTRIBUTION DES ECARTS-TYPE POUR X=2 EN FONCTION DE n



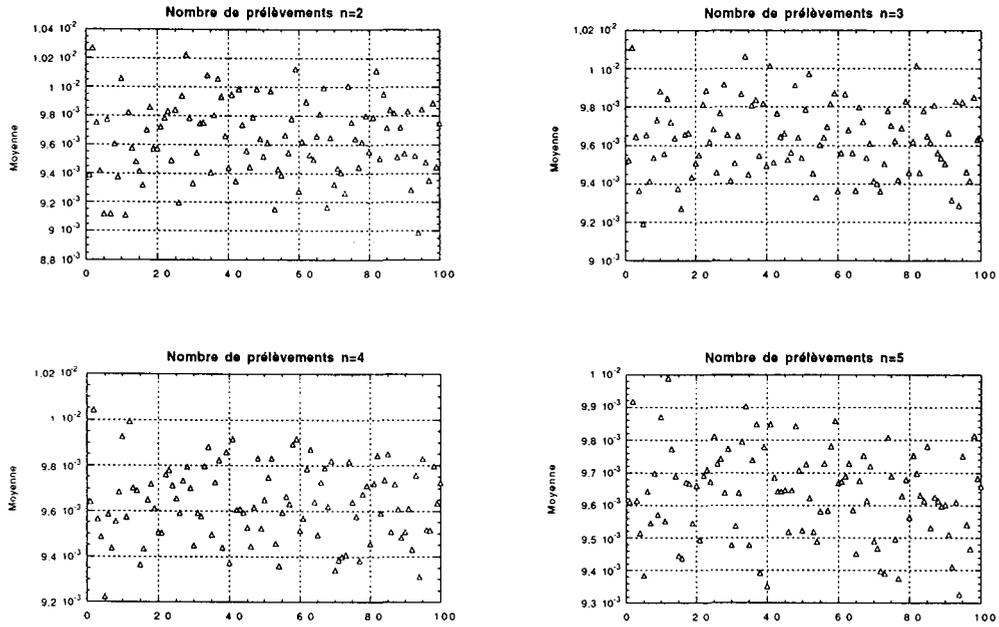
B.2.3. DISTRIBUTION DES MOYENNES POUR X=3 EN FONCTION DE n



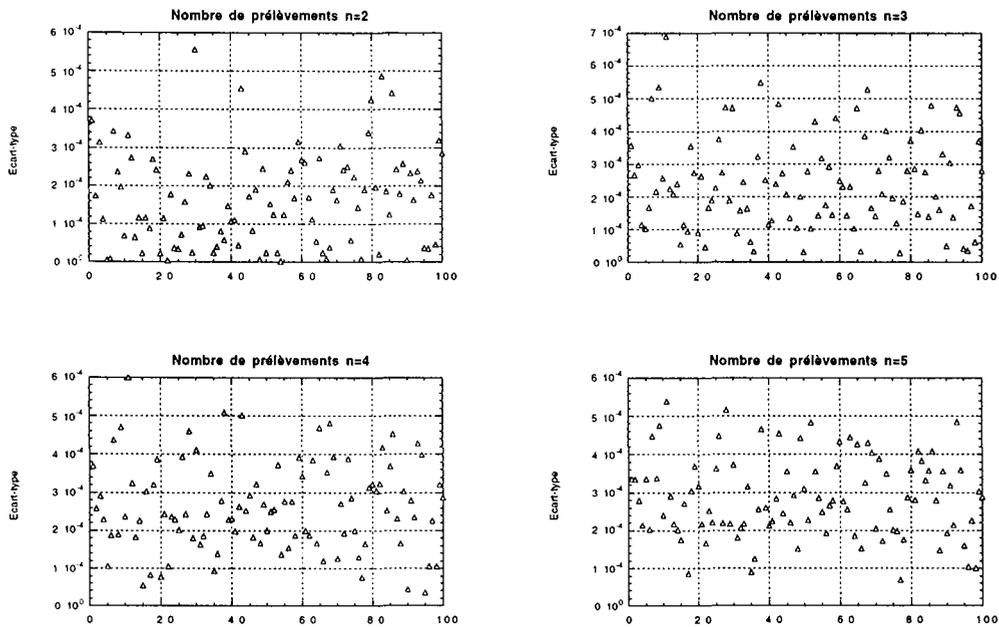
B.2.4. DISTRIBUTION DES ECARTS-TYPE POUR X=3 EN FONCTION DE n



B.2.5. DISTRIBUTION DES MOYENNES POUR X=6 EN FONCTION DE n



B.2.6. DISTRIBUTION DES ECARTS-TYPE POUR X=6 EN FONCTION DE n



B.3. LISTING DES DIFFRENTS PROGRAMMES DE SIMULATION DES MELANGES

B.3.1. SIMULATION D'AGREGATS ALEATOIRES

```
#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <string.h>
#include <time.h>
#include <math.h>
#define TOL 0.0001
#define RAY 7

char * alloc_char_star (int size)
{
    char * ptr = (char*) malloc(size * sizeof(char));
    if (ptr == NULL)
    {
        printf ("Il n'y a pas suffisamment memoire _n ");
        exit(1);
    }
    return ptr;
}

/*****
/* Génération d'“agrégats“ aléatoires de particules-Exemple pour nseg=25*/
*****/

void main (void)
{
    FILE *fp,*mp;
    int **position,*taille,cont;
    int x,y,aux1,aux2,taillemap,xx,yy,nseg,i,j,l,jj,t ,d1,d2;
    int ax,ay,ax1,ay1,ax2,ay2,e,nechantillons;
    float sum,ecart,*compteur,*compteur2,aux ,pourec,npart,d;
    char *noma,*nomb,*abc,*aa;
```

```

pourc =0.01; /* pourc= poucentage du principe actif */
npart= pourc * 4000000 ; /* npart= nombre total de particules de principe actif */
nseg= 25; /* nseg=nombre de particules de principe actif dans un agrégatf*/
l=sqrt(nseg);
strcpy(aa,"00");
noma = alloc_char_star(40);
nomb = alloc_char_star(40);
abc= alloc_char_star(40);
aa= alloc_char_star(2);

strcpy (noma,"compteur.txt");
strcpy (abc,"0123456789abcdefghijklm");
strcpy(aa,"00");

if ((compteur= (float*) malloc (20000* sizeof(float))) == NULL)
  { printf ("il n'y a pas suffisamment memoire radio ");
    exit (1); }
if ((compteur2= (float*) malloc (20000* sizeof(float))) == NULL)
  { printf ("il n'y a pas suffisamment memoire radio ");
    exit (1); }
if ((taille = (int*) malloc (20000* sizeof(int))) == NULL)
  { printf ("il n'y a pas suffisamment memoire radio ");
    exit (1); }

/* Définition des tailles des échantillons */
taille[0]=1 ;
taille[1]=2;
taille[2]=4;
taille[3]=5;
taille[4]=8;
taille[5]=10;
taille[6]=16;
taille[7]=20;
taille[8]=32;
taille[9]=40;
taille[10]=50;
taille[11]=80;
taille[12]=100;
taille[13]=125;
taille[14]=160;
taille[15]=200;

```

```

taille[16]=250;
taille[17]=400;
taille[18]=625;
taille[19]=1000;
taille[20]=2000;
taille[21]=2500;
taille[22]=4000;
taille[23]=5000;
taille[24]=10000;

npart = (int) ( npart / nseg);

for (x=0;x<20000;x++)
  { compteur[x]=0; }
for (x=0;x<npart;x++)
  {
    ax1 = random () % (20000-1);
    ay1 = random () % (200-1);
    position[x][0] = ax1;
    position[x][1] = ay1;
    for(jj=1;jj<x;jj++)          /* Calcul des distances */
      {
        d1= position[x][0] - ax1;
        d2= position[x][1] - ay1;
        d= sqrt( (d1*d1) + (d2*d2) );
        if ( d < 1)
          {
            ax1 = random () % (20000-1);
            ay1 = random () % (200-1);
            position[x][0] = ax1;
            position[x][1] = ay1;
          }
        jj=0;
      }

    fprintf(fp,"%d %d \n",ax1,ay1);
    compteur[ax1]= compteur[ax1] +1;

for(i=0;i<l;i++)
  {
    for(j=1;j<=l;j++)

```

```

        {
            ax1=ax+i;
            ay1= ay1+j;
            fprintf(fp,"%d %d \n",ax1,ay1);
            compteur[ax1]= compteur[ax1] +1;
        }
    }
}

fclose (fp);

for (x=0;x<20000;x++)
    { fprintf(fp,"%lf \n",compteur[x]);
    }
fclose(fp);

/*****
/* Calcul des écarts-type pour les differentes tailles */
*****/

for (y=0;y<=20;y++)
{
    e= taille[y];
    nechantillons= 20000 / e;
    printf ("\ntaille %d    nombre d'echantillons %d \n",taille[y],nechantillons);
    cont=0;
    for ( xx=0;xx<20000;xx=xx+e)
        {
            aux=0;
            for(yy=0;yy<e;yy++)
                {
                    aux = aux + compteur[xx + yy ] ;
                }
            compteur2[cont]= aux ;
            cont++;
        }

aa[0]='t';
aa[1]= abc[y];
strcpy (nomb,aa);
streat (nomb,noma);

```

```

for (x=0;x<20000;x++)
    {
        fprintf(fp,"%lf\n",compteur2[x]);
    }
fclose(fp);

sum=0;
for (x=0;x<nechantillons;x++)
    {
        sum = sum + (((compteur2[x] / (200*e)) - pourc) * ((compteur2[x] / (200*e)) - pourc
));
    }
ecart= sqrt (sum / nechantillons);
printf ("ecart type = %lf\n",ecart);
fprintf (mp,"%d %lf\n",taille[y],ecart);
    }
close(mp);
}

/* ----- */
/* random initialization */
/* ----- */
void randomize (void) {
    struct timeval nowtime;
    gettimeofday(&nowtime, NULL);
    srand(nowtime.tv_sec^nowtime.tv_usec);
}

```

B.3.2. SIMULATION DE DEUX ZONES DE CONCENTRATIONS DISTINCTES

```

#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <string.h>
#include <time.h>
#include <math.h>
char * alloc_char_star (int size)
{
    char * ptr = (char*) malloc(size * sizeof(char));
    if (ptr == NULL) {
        printf ("Il n'y a pas suffisamment memoire _n ");
    }
}

```

```

    exit(1);
}
return ptr;
}

/*****
/* Génération aléatoires de particules */
*****/

void main (void)
{
    FILE *fp,*mp;
    int *taille,cont,front;
    int x,y,aux1,aux2,taillemap,xx,yy,nseg;
    int ax,ay,e,nechantillons;
    float sum,ecart,*compteur,*compteur2,aux ,pourec,npart,npart1,npart2,pourc1;
    char *noma,*nomb,*abc,*aa;

    pourc1=0.9; /* pourc1 = pourcentage dans la zone 1*/
    front=100; /* front = n° de la colonne séparant les deux zones*/
    pourec =0.01; /* pourec= poucentage du principe actif */
    npart= pourc * 4000000 ; /* npart= nombre total de particules de principe actif */
    npart1=(int) 2*pourc1*front; /*npart1= nombre de particules de principe actif dans la zone
1*/
    npart2= (int) (npart-npart1);/*npart2= nombre de particules de principe actif dans la zone 2*/

    noma = alloc_char_star(40);
    nomb = alloc_char_star(40);
    abc= alloc_char_star(40);
    aa= alloc_char_star(2);
    strepy (noma,"compteur.txt");
    strepy (abc,"0123456789abcdefghijklm");
    strepy(aa,"00");

    taille[0]=1 ;
    taille[1]=2;
    taille[2]=4;
    taille[3]=5;
    taille[4]=8;
    taille[5]=10;
    taille[6]=16;

```

```

taille[7]=20;
taille[8]=32;
taille[9]=40;
taille[10]=50;
taille[11]=80;
taille[12]=100;
taille[13]=125;
taille[14]=160;
taille[15]=200;
taille[16]=250;
taille[17]=400;
taille[18]=625;
taille[19]=1000;
taille[20]=2000;

for (x=0;x<20000;x++)
{ compteur[x]=0; }

for (x=0;x<npart1;x++) /* tirage des particules dans la zone 1*/
{
    ax = random () % (front );
    ay = random () % (200 );
    fprintf(fp,"%d %d \n",ax,ay);
    /* nous comptons le nombre de particules de principe actif dans chaque colonne */
    compteur[ax]= compteur[ax] +1;
}
fclose (fp);

for (x=0;x<npart2;x++) /* tirage des particules dans la zone 2*/
{
    ax = random () % (20000-front ) + front;
    ay = random () % (200 );
    fprintf(fp,"%d %d \n",ax,ay);
    compteur[ax]= compteur[ax] +1;
}
fclose (fp);

for (x=0;x<20000;x++)
{
    fprintf(fp,"%lf \n",compteur[x]);
}

```

```

fclose(fp);

/*****/
/* Calcul des écarts-type pour les différentes tailles */
/*****/

for (y=0;y<=20;y++)
{
    e= taille[y];
    nechantillons= 20000 / e;
    printf ("\ntaille %d  nombre d'echantillons %d \n",taille[y],nechantillons);
    cont=0;
    for ( xx=0;xx<20000;xx=xx+e)
    {
        aux=0;
        for(yy=0;yy<e;yy++)
        {
            aux = aux + compteur[xx + yy ] ;
        }
        compteur2[cont]= aux ;
        cont++;
    }
    aa[0]='t';
    aa[1]= abc[y];
    strcpy (nomb,aa);
    strcat (nomb,noma);

    for (x=0;x<20000;x++)
    {

        fprintf(fp,"%lf \n",compteur2[x]);

    }
    fclose(fp);
    sum=0;
    for (x=0;x<nechantillons;x++)
    {
        sum = sum + ( ( compteur2[x] / (200*e) ) - pourc) * ( ( compteur2[x] / (200*e) ) -
pourc ) );
    }
    ecart= sqrt (sum / nechantillons);

```

```

    printf ("ecart type = %lf\n",ecart);
    fprintf (mp,"%d %lf\n",taille[y],ecart);
}
close(mp);
}
/* ----- */
/* random initialization */
/* ----- */
void randomize (void) {
    struct timeval nowtime;
    gettimeofday(&nowtime, NULL);
    srand(nowtime.tv_sec^nowtime.tv_usec);
}

```

B.3.3. SIMULATION DE TROIS ZONES DE CONCENTRATIONS DISTINCTES

```

#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <string.h>
#include <time.h>
#include <math.h>

char * alloc_char_star (int size)
{
    char * ptr = (char*) malloc(size * sizeof(char));
    if (ptr == NULL) {
        printf ("Il n'y a pas suffisamment memoire _n ");
        exit(1);
    }
    return ptr;
}

/*****
/* Generation aléatoires de particules */
*****/

void main (void)
{
    FILE *fp,*mp;
    int *taille,cont,front;

```

```

int x,y,aux1,aux2,taillemap,xx,yy,nseg;
int ax,ay,e,nechantillons;
float sum,ecart,*compteur,*compteur2,aux ,pourec,npart,npart1,npart2,pourec1;
char *noma,*nomb,*abc,*aa;
pourec1=0.8; /* pourec1 = pourcentage dans la zone 1 et 3*/
front=6000; /* front = n° de la colonne séparant la zone 1 et 2*/
pourec =0.01; /* pourec= poucentage du principe actif */
npart= pourec * 4000000 ; /* npart= nombre total de particules de principe actif */
npart1=(int) 2*pourec1*front; /* npart1= nombre de particules de principe actif dans la zone
1 et 3*/
npart2= (int) (npart-npart1-npart1); /* npart1= nombre de particules de principe actif dans la
zone 2*/

noma = alloc_char_star(40);
nomb = alloc_char_star(40);
abc= alloc_char_star(40);
aa= alloc_char_star(2);
strcpy (noma,"compteur.txt");
strcpy (abc,"0123456789abcdefghijklm");
strcpy(aa,"00");

taille[0]=1 ;
taille[1]=2;
taille[2]=4;
taille[3]=5;
taille[4]=8;
taille[5]=10;
taille[6]=16;
taille[7]=20;
taille[8]=32;
taille[9]=40;
taille[10]=50;
taille[11]=80;
taille[12]=100;
taille[13]=125;
taille[14]=160;
taille[15]=200;
taille[16]=250;
taille[17]=400;
taille[18]=625;
taille[19]=1000;

```

```

taille[20]=2000;

for (x=0;x<20000;x++)
{ compteur[x]=0; }

for (x=0;x<npart1;x++) /* tirage des particules dans la zone 1*/
{
ax = random () % (front );
ay = random () % (200 );
fprintf(fp,"%d %d \n",ax,ay);
compteur[ax]= compteur[ax] +1;
}
for (x=0;x<npart1;x++) /* tirage des particules dans la zone 3*/
{
ax = random () % (front )+20000-front;
ay = random () % (200 );
fprintf(fp,"%d %d \n",ax,ay);
compteur[ax]= compteur[ax] +1;
}

for (x=0;x<npart2;x++) /* tirage des particules dans la zone 2*/
{
ax = random () % (20000-(2*front) ) +front;
ay = random () % (200 );
fprintf(fp,"%d %d \n",ax,ay);
compteur[ax]= compteur[ax] +1;
}
fclose (fp);

for (x=0;x<20000;x++)
{
fprintf(fp,"%lf \n",compteur[x]);
}
fclose(fp);

/*****/
/* Calcul des écarts-type pour les differentes tailles */
/*****/

for (y=0;y<=20;y++)

```

```

{e= taille[y];
nechantillons= 20000 / e;
printf ("\ntaille %d  nombre d'echantillons %d \n",taille[y],nechantillons);
cont=0;
for ( xx=0;xx<20000;xx=xx+e)
{
    aux=0;
    for(yy=0;yy<e;yy++)
    {
        aux = aux + compteur[xx + yy ] ;
    }
    compteur2[cont]= aux ;
    cont++;
}
aa[0]='t';
aa[1]= abc[y];
strepv (nomb,aa);
streat (nomb,noma);

for (x=0;x<20000;x++)
{
    fprintf(fp,"%lf \n",compteur2[x]);
}
fclose(fp);
sum=0;
for (x=0;x<nechantillons;x++)
{
    sum = sum + ( ( (compteur2[x] / (200*e) ) - pourc) * ( (compteur2[x] / (200*e) ) -
pourc ) );
}

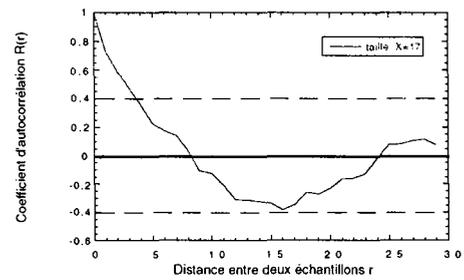
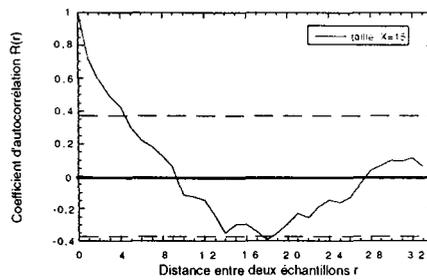
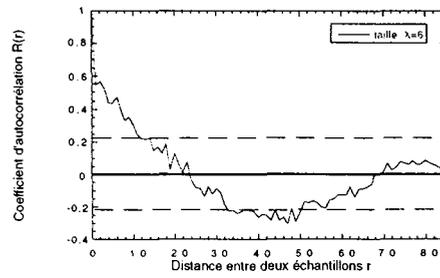
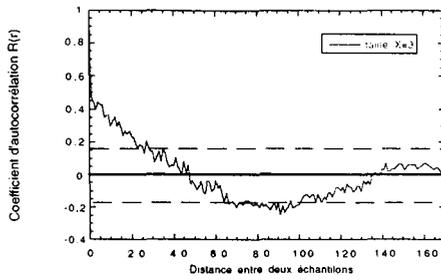
ecart= sqrt (sum / nechantillons);
printf ("ecart type = %lf \n",ecart);
fprintf (mp,"%d %lf \n",taille[y],ecart);
}
close(mp);
}
/* ----- */
/* random initialization */
/* ----- */
void randomize (void) {

```

```
struct timeval nowtime;  
gettimeofday(&nowtime, NULL);  
srandom(nowtime.tv_sec^nowtime.tv_usec);  
}
```

B.4. CORRELOGRAMMES OBTENUS POUR DIFFERENTES TAILLES

$X > 1$.



**AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE**

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

Monsieur GUIGON Pierre, Professeur, UTC, Compiègne

Monsieur HARNBY Norman, Professeur, University of Bradford, Grande Bretagne

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Mademoiselle MASSOL Sandra épouse CHAUDEUR

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,
une thèse intitulée :

"CARACTERISATION DE L'ETAT DE MELANGE DE POUDRES"

- Cas des mélanges faiblement dosés -

en vue de l'obtention du titre de :

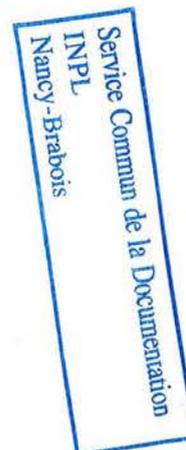
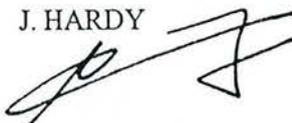
DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : **"GENIE DES PROCEDES"**

Fait à Vandoeuvre le, 5 Janvier 2000

Le Président de l'I.N.P.L.,

J. HARDY



RESUME

Afin de caractériser de manière correcte l'état d'un mélange de poudres relativement à son échelle d'observation, nous avons développé une méthodologie d'échantillonnage dynamique, basée sur l'étalement des mélanges sur une bande déroulante. Parallèlement, l'identification de la structure des mélanges a été rendue possible, à la fois par des essais de modélisation et par l'emploi des coefficients d'autocorrélation. La mise en oeuvre et la validation de la méthodologie d'échantillonnage a permis de suivre l'évolution cinétique de mélanges binaires de poudres faiblement dosés dans un mélangeur à cerceaux. L'influence du composant majoritaire a pu être quantifiée en utilisant des excipients sous deux formes et deux tailles distinctes (lactose atomisé et lactoses broyés). Cette étude a permis de définir l'importance relative des différents mécanismes de mélange au cours du temps et de vérifier les limites du mélangeur utilisé face aux poudres étudiées. Le suivi de la stabilité des mélanges a été réalisé à partir d'un test de déversement en tas effectué en regard de l'étude cinétique. Ces essais ont démontré le rôle prépondérant joué par la morphologie de l'excipient lors des manutentions des mélanges.

CHARACTERISATION OF POWDER MIXTURES

-STUDY OF HIGH DILUTION MIXTURES-

SUMMARY

We have developed a methodology of dynamic sampling for obtaining a correct characterisation of the state of mixing of a powder with respect to the scale of scrutiny. This is based on spreading the mixture along a conveyor belt thus giving a one dimensional selection procedure. In parallel, the determination of the auto-correlation coefficients together with a numerical modelling leads to an identification of the mixture structure. The application and validation of the technique has allowed following the kinetics of mixing of high dilution powder mixtures in a hoop mixer. The influence of the major component has been quantified by using products in two different forms : spray dried lactose and ground lactose, with two different particle sizes. This study allows identification of the different mixing mechanisms at play and also the practical limits of the type of mixer used with respect to the powder used. A heap test for segregation has been developed in a further study of the stability of the mixtures and shows the important role of the morphology of the major component in handling processes subsequent to mixing.

DISCIPLINE : GENIE DES PROCEDES

MOTS-CLES : mélange de poudres, ségrégation, échantillonnage, cinétique de mélange, indice de stabilité.

Powder mixing, segregation, sampling method, mixing kinetics, index of stability.

INPL-LSGC-1, Rue Grandville-BP 451-54001 Nancy Cedex

Laboratoire : **Centre Poudres et Procédés-EMAC**-Route de Teillet-81013 Albi Cedex
