

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 463 409

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 17267

(54) Appareil et procédé pour mesurer l'aptitude des poudres à l'écoulement.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). G 01 N 11/04.

(22) Date de dépôt..... 5 août 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA*, 6 août 1979, n° 064,150.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 8 du 20-2-1981.

(71) Déposant : GRUPPO LEPETIT SPA, résidant en Italie.

(72) Invention de : Alberto Gioia.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Lemoine,
13, bd des Batignolles, 75008 Paris.

L'invention est relative à un appareil pour mesurer l'aptitude intrinsèque de poudres à l'écoulement, cet appareil permettant d'aborder sous un angle nouveau et de façon simple la mesure de l'aptitude d'une poudre à l'écoulement, même à un stade préliminaire de laboratoire. Dans l'industrie pharmaceutique, "l'aptitude à l'écoulement" d'une poudre peut être définie comme étant la propriété que possède cette poudre de s'écouler régulièrement de haut en bas d'une trémie et, de là, à la chambre de dosage, de tassement et d'écrasement, sous l'influence de la pesanteur et d'autres forces.

Les poudres qui possèdent une médiocre aptitude à l'écoulement soulèvent de nombreuses difficultés dans l'industrie pharmaceutique, aussi bien lors des opérations de fabrication de comprimés que de celles de remplissage des capsules. Au contraire, une poudre possédant une bonne aptitude à l'écoulement présente de nombreux avantages qui, par exemple dans le cas de la fabrication de comprimés, peuvent être résumés de la façon suivante :

- a) La poudre s'écoule facilement dans la trémie sans former de poches d'air.
- b) La cavité de la matrice est remplie plus efficacement et ceci se traduit par une augmentation du poids moyen du comprimé et par une diminution du coefficient de variation, en raison de l'absence de doses anormalement faibles.
- c) En conséquence de l'uniformité des poids des comprimés et des doses de leurs ingrédients actifs, d'autres paramètres des comprimés finis (tels que dureté, friabilité, temps de désintégration, test de dissolution et niveaux de plasma) sont reproductibles.
- d) Une autre conséquence du remplissage plus efficace de la cavité de la matrice est que la puissance nécessaire à la compression est uniforme et que par conséquent la machine est moins sujette à usure.
- e) Comme une poudre qui s'écoule facilement a aussi une bonne perméabilité, il en résulte une évacuation facile de l'air

pendant la compression et par conséquent une diminution du nombre des comprimés défectueux, écornés ou fissurés.

f) Le débit élevé d'une poudre à écoulement libre permet d'augmenter fortement le taux de production.

5 De même, des problèmes différents mais apparentés qui s'attachent à l'écoulement des poudres et qui mettent en jeu le transport des matériaux se trouvent résolus dans tous les domaines de l'industrie, notamment dans la fabrication des produits chimiques, des produits alimentaires, des matières
10 plastiques et analogues.

En conséquence, on a consacré récemment de nombreux efforts à la résolution des problèmes créés par une aptitude médiocre des poudres à l'écoulement, en étudiant diverses formulations et en appliquant diverses techniques de fabrication.
15 En même temps, on a effectué de nombreuses tentatives en vue d'établir des procédures expérimentales qui aient une importance pratique dans l'industrie et qui permettent de mesurer ou d'évaluer réellement l'aptitude intrinsèque, à l'écoulement, de la poudre à utiliser.

20 Un certain nombre d'auteurs ont identifié l'aptitude d'une poudre à l'écoulement, au frottement entre particules dont "l'angle de repos" est une manifestation (E. Nelson - J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 44, n° 7, 435-437-1955 et, pour mesurer l'angle de repos, il a été développé au moins quatre
25 méthodes pratiques, qui sont décrites et comparées par David Train dans J. Pharm. Pharmacol. 10, 127T à 135T (1958).

En substance, selon la méthode à "angle de repos", on laisse tomber librement la matière pulvérulente par un orifice sur une surface plane de façon à former un tas conique avec la
30 matière ainsi déposée ; on désigne par "angle de repos" l'angle formé par la surface du cône avec le plan horizontal. Un angle important caractériserait une matière dont l'aptitude à l'écoulement est médiocre tandis qu'un petit angle indiquerait que son aptitude à l'écoulement est bonne.

35 Le "passage temporisé par un orifice" constitue une autre méthode qui est souvent utilisée pour évaluer l'aptitude

des matières à l'écoulement. On utilise généralement un chronomètre à déclic soit pour mesurer le temps mis par un poids déterminé de poudre pour passer par l'orifice ou pour fermer l'orifice après un temps déterminé de façon à pouvoir peser la poudre qui est passée par cet orifice pendant la période considérée. Même si les mesures de "l'angle de repos" et les techniques du "passage temporisé" donnent des résultats ayant certains rapports avec les propriétés d'écoulement de la matière, la reproductibilité est fort médiocre dans les meilleurs des cas.

On peut expliquer l'insuccès des méthodes rappelées brièvement ci-dessus en disant qu'elles passent à côté du point crucial du problème. En particulier, il est erroné d'identifier, au frottement entre particules, l'aptitude à l'écoulement, comme si les poudres étaient des billes de verre ou des grains de sable.

En fait, nombreux sont les paramètres qui déterminent l'aptitude des poudres à l'écoulement et qui sont d'ailleurs soumis à des influences contradictoires et interdépendantes : dimensions des particules, "fines", surface unitaire, forme des particules, densité réelle, densité apparente, porosité, perméabilité de la poudre à l'air, charge électrostatique, humidité, temps de repos, forces de cohésion (telles que London, hydrogène, etc...).

Ausburger et Shangraw (J. Pharm. Sci. 55, n° 4, 418-423, 1966) ont essayé d'évaluer et de comparer les propriétés d'écoulement libre des poudres en utilisant, comme paramètres de mesure, le poids des comprimés finis et leurs variations de poids. On avait en effet le sentiment que les variations de poids, tant des capsules que des comprimés, dépendent directement de la reproductibilité de l'écoulement d'une poudre qui pénètre dans un réceptacle de volume constant (qui peut être la cavité d'une matrice à comprimés ou l'enveloppe d'une capsule) et qu'on peut obtenir une bonne précision, qui se traduit par une augmentation de poids des comprimés et par une diminution du coefficient de variation, lorsque la poudre de

garnissage a une bonne aptitude à l'écoulement. Même si elle peut être commodément utilisée pour des tests de contrôle de qualité dans des opérations de routine, cette méthode est fastidieuse, longue et peu pratique au stade du développement préliminaire du produit, essentiellement parce qu'elle nécessite une grande quantité de substance médicamenteuse.

Pour déterminer les propriétés d'écoulement libre d'une poudre, il a été décrit, dans DEGUSSA Schriftenreihe, Anwendungstechnik Pigmente n° 31 (Wolfgang Hanau (Main)), pages 6 à 8, une autre méthode qui est fondée sur la façon dont la poudre traverse des entonnoirs analogues à des sables et munis d'orifices variables. L'appareil décrit dans ce document consiste en une série de cinq entonnoirs de verre dont les orifices ont pour diamètres respectifs : 2,5 ; 5 ; 8 ; 12 et 18 mm ; l'aptitude de la poudre à l'écoulement est considérée comme excellente, très bonne, bonne, acceptable ou médiocre selon le diamètre de l'orifice par lequel la poudre peut encore passer. Cet appareil ne donne toutefois qu'une grossière estimation de l'aptitude de la poudre à l'écoulement et ne fournit pas de résultats suffisamment reproductibles et précis pour qu'on puisse s'y fier dans les installations pilotes ou industrielles.

Au contraire, l'appareil conforme à l'invention est simple et capable d'être appliqué pour mesurer l'aptitude de poudres à l'écoulement, même à un stade préliminaire de laboratoire. On peut l'utiliser pour déterminer la valeur de l'aptitude à l'écoulement d'une matière ou formulation pulvérulente donnée, ce qui permet de classer cette matière ou formulation en ce qui concerne son aptitude à l'écoulement, en vue de pré-tester des formulations avant de passer à la production, d'évaluer les effets d'agents de glissement ou d'autres matières utilisées pour améliorer l'écoulement libre, de procéder à une analyse comparée des formulations établies avec des standards préétablis de celles-ci afin d'aider au contrôle de qualité de ces formulations, et de déterminer les conditions d'écoulement des poudres et leurs formulations qui sont optimales.

Ces applications de l'appareil conforme à l'invention ainsi d'ailleurs que d'autres applications de celui-ci vont ressortir clairement de ce qui suit.

Le procédé pour mesurer l'aptitude d'une poudre à l'écoulement, avec l'appareil conforme à l'invention, est fondé sur l'aptitude de la poudre à passer dans une série de trous de dimensions différentes, le diamètre du plus petit trou dans lequel peut encore passer la poudre étant l'inverse de la valeur de l'aptitude à l'écoulement.

Dans ses caractéristiques essentielles, l'appareil conforme à l'invention consiste en un récipient cylindrique ou cylindre au fond duquel est adapté un disque muni d'un trou central de diamètre variable. L'appareil comprend un obturateur ou plaque qui empêche normalement la poudre de passer par le trou et qui est mobile vers une position escamotée afin de permettre à la poudre de passer.

Le cylindre qui est utilisé dans l'appareil conforme à l'invention n'est destiné qu'à limiter la quantité de poudre nécessaire aux mesures.

Comme il apparaît clairement à tout technicien, on peut tout aussi bien utiliser des récipients parallélépipédiques bien qu'il soit plus commode d'utiliser un récipient de forme cylindrique.

Les dimensions du cylindre n'ont pas une importance critique. Toutefois, pour des raisons d'économie et d'encombrement, on utilise de préférence des cylindres de dimensions suffisamment réduites telles que par exemple un diamètre intérieur compris entre 40 mm environ et 100 mm environ et une longueur comprise entre 50 mm environ et 100 mm environ.

Les dimensions du cylindre dépendent de celles des trous de la série puisque le diamètre du cylindre doit être plus grand que celui du plus grand des trous.

La nature du matériau dont est fait l'appareil n'est pas critique à condition que le matériau utilisé ne communique pas de charge électrostatique à la poudre à tester car ceci influencerait sur les résultats. On utilise de préférence

du verre, du métal ou des alliages métalliques. Les diamètres des trous devraient convenablement être choisis dans une séquence de diamètres croissants et ils doivent être compatibles avec les objectifs de l'essai.

5 En fait, on utilise de préférence dans l'industrie pharmaceutique des poudres qui s'écoulent librement dans des trous dont le diamètre est compris entre 4 mm environ et 34 mm environ tandis que, aux fins d'analyses, on utilise aussi des trous dont le diamètre peut atteindre 40 mm, voire
10 davantage.

La séquence des trous doit être établie avec un grand nombre de trous de façon qu'on obtienne des résultats fiables et précis. Entre deux trous consécutifs, la différence de diamètre peut être comprise entre 0,5 mm environ et 3 mm environ,
15 de préférence entre 0,5 mm environ et 2 mm environ.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'appareil est muni de plusieurs disques dont chacun comporte un trou de diamètre différent et qui est à incorporer au cylindre fixe. Selon ce mode de réalisation, les composants essentiels de l'appareil sont :
20

- 1) un cylindre en acier inoxydable, 58 mm de diamètre intérieur, 70 mm de hauteur, 185 ml de capacité environ, pour recevoir une charge de poudre ;
- 2) une série de 22 disques percés en acier inoxydable, 60 mm
25 de diamètre extérieur, 0,5 mm d'épaisseur de plaque, diamètres des trous : 4-5-6-7-8-9-10-12-14-16-18-20-22-24-26-28-30-32-34-36-38-40 mm ;
- 3) un anneau moleté contenant un disque 2) à adapter par déformation élastique au-dessous du cylindre 1) ;
- 30 4) un dispositif à levier comportant un disque obturateur de 48 mm de diamètre, porté par un support 5) qui constitue un pivot pour la fermeture et le dégagement, instantanément et sans ébranler le trou ;
- 5) un support tenant le cylindre 1) et constituant un pivot
35 pour le dispositif à levier 4) ;
- 6) une embase de laboratoire pour supporter l'appareil par l'intermédiaire du support 5).

L'appareil comporte en outre :

- 7) une série d'entonnoirs en verre ou acier inoxydable dont les tiges ont 70 mm de longueur et possèdent des trous de diamètre intérieur compris entre 3 et 15 mm. L'entonnoir d'alimentation est porté par un anneau fixé à l'embase 6) de façon que sa pointe soit dirigée vers le centre du cylindre, juste au-dessus de la surface de la charge de poudre. Ces entonnoirs peuvent être remplacés par un tamis vibré par un petit moteur électrique de très faible puissance nominale pour éviter la formation d'électricité statique ;
- 8) un récipient qui recueille la poudre ayant traversé le trou.

Ce mode de réalisation est illustré par les dessins annexés. La figure 1 de ces dessins représente, en perspective schématique, un appareil de mesure de l'aptitude à l'écoulement dans sa conception de base, construit selon les principes et les enseignements de l'invention, le disque obturateur 4) occupant sa position d'ouverture à cette figure. La figure 2 montre l'appareil en plan tandis que la figure 3 le représente en élévation, le disque obturateur 4) occupant sa position de fermeture à cette dernière figure. La figure 4 montre, en perspective éclatée, les composants 1,2,3 et 5 de l'ensemble qui vient d'être décrit.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la série des différents disques est remplacée par une plaque dans laquelle les trous sont répartis en une ou plusieurs rangées et par dessus laquelle le cylindre ouvert peut être déplacé.

Selon encore un autre mode de réalisation particulier de l'invention, le fond du cylindre est fermé par un disque fixe équipé d'un obturateur et d'un dispositif mécanique réglant le degré d'ouverture du trou. Le dispositif mécanique peut être actionné manuellement ou automatiquement. En ce deuxième cas, le diamètre de l'ouverture peut être visualisé à tout moment sur un cadran relié à cet obturateur. En outre,

cet appareil peut être muni d'un système détecteur, tel qu'une cellule photo-électrique, au-dessous du cylindre d'essai pour immobiliser l'obturateur lorsque la poudre commence à s'écouler, ce qui permet de lire directement sur le cadran la valeur de l'aptitude à l'écoulement.

Pour déterminer l'aptitude d'une poudre à l'écoulement, on commence par verser dans le cylindre de remplissage 1) 50 g de la poudre à tester, à l'aide d'un entonnoir 7) convenablement choisi. Pour choisir l'entonnoir convenable, le critère à utiliser est que son diamètre intérieur soit le plus petit qui permette encore à la poudre de s'écouler librement. Puis on escamote rapidement l'obturateur en agissant sur le levier 4). Une poudre à écoulement libre s'écoule lentement, même dans de petits trous, jusqu'à ce qu'un cône inversé se forme dans toute l'épaisseur de la charge tandis qu'une poudre qui se floccule en masse tombe en bloc en laissant une cavité cylindrique dans la charge. Chaque essai donne un résultat positif si l'écoulement de la poudre commence dans les 60 secondes et se poursuit jusqu'à ce qu'une cavité de forme conique s'établisse dans toute l'épaisseur de la charge. Si l'essai est positif, on en fait un autre en utilisant un disque dont le trou est plus petit. Inversement, si l'essai est négatif, on en fait un autre en utilisant un disque dont le trou est plus grand. De nombreuses mesures ont été effectuées de cette manière avec un certain nombre de poudres différentes. Sur la base de ces expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

- dans les machines à encapsuler classiques telles que les machines Parke Davis, Zanasi et MG2, les résultats optimaux peuvent être obtenus avec des poudres dont l'aptitude intrinsèque à l'écoulement est comprise entre 1/10 et 1/24, c'est-à-dire avec des poudres qui passent librement dans un trou dont le diamètre est compris entre 10 et 24 mm ;
- en ce qui concerne la fabrication de comprimés, la gamme optimale dépend aussi du diamètre des poinçons de matrice qui sont utilisés et elle est comprise entre 25 % environ et

100 % environ de ce diamètre, de préférence entre 50 % environ et 100 % environ de celui-ci.

La corrélation élevée qui existe entre l'aptitude intrinsèque d'un mélange à l'écoulement, telle que mesurée
 5 par le procédé conforme à l'invention, et le coefficient de variation du poids moyen des capsules remplies du même mélange dans une installation pilote est illustrée dans le tableau suivant qui regroupe quelques données expérimentales représentatives :

10	Valeur de l'aptitude intrinsèque à l'écoulement	Coefficient de variation du poids moyen de capsules de type 1 remplies dans une machine à encapsuler Zanasi LZ - 6
15	1/20	0,52
	1/22	1,20
	1/24	1,76
	1/26	2,24
	1/28	-
20	1/30	3,33

Il ressort de ce qui précède que les présents appareil et procédures d'essai peuvent être utilisés au contrôle de qualité de matières de production ainsi qu'à la mesure ou à l'essai de matières granuleuses inconnues en ce qui concerne leur aptitude à l'écoulement ; ils peuvent également être
 25 utilisés pour pré-tester des formulations à employer en production.

L'aptitude d'une poudre à l'écoulement a été précédemment définie comme la propriété qu'a cette poudre de s'écouler
 30 sous l'influence de la gravité et d'autres forces. Il sera démontré ci-après qu'il existe une corrélation entre le diamètre du plus petit trou dans lequel la poudre peut encore passer et ces forces, ce qui montre que la corrélation supposée entre ce diamètre et l'aptitude à l'écoulement (l'un étant l'inverse de
 35 l'autre) est correcte. En effet, si l'on désigne par :

k le coefficient de frottement interne de la poudre, c'est-à-dire le "coefficient de viscosité" de la poudre, exprimé en dynes/cm² ;

d le diamètre du trou en cm ;

5 δ la densité apparente non compacte de la poudre, exprimée en g/cm³ ;

h la hauteur de la charge ; et

g l'accélération de la pesanteur (980 cm/sec²) ;

on peut facilement écrire l'équation suivante :

10
$$\pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot h \cdot \delta \cdot g \geq 2\pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right) \cdot h \cdot k \quad (1).$$

Cette équation, dans laquelle $\pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot h$ est le volume du cylindre et $2\pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right) \cdot h$ est la surface latérale du cylindre de poudre, indique simplement que le poids du cylindre de la poudre qui tombe doit être plus grand que le frottement sur la surface latérale du cylindre lui-même.

En simplifiant, on obtient l'équation :

20
$$d \geq \frac{4 k}{\delta \cdot g} \quad (2)$$

et, en considérant le plus petit trou qui permette encore à la poudre de s'écouler librement, on en déduit la valeur de seuil qui est donnée par l'égalité suivante :

25
$$d_{\text{plus petit trou}} = \frac{4 k}{\delta \cdot g} \quad (3)$$

Comme il est bien évident que plus le trou est grand, plus l'aptitude de la poudre à l'écoulement est faible et vice versa, l'aptitude à l'écoulement peut être exprimée par l'inverse du diamètre du plus petit trou, c'est-à-dire par :

30
$$\frac{1}{d_{\text{plus petit trou}}} = \frac{\delta \cdot g}{4 k} \quad (4).$$

Selon l'expression (4), l'aptitude à l'écoulement dépend directement de la densité apparente et du "coefficient de viscosité" qui sont à leur tout influencés par d'autres facteurs (tels que charge électrostatique et humidité), lesquels n'apparaissent pas eux-mêmes dans la formule.

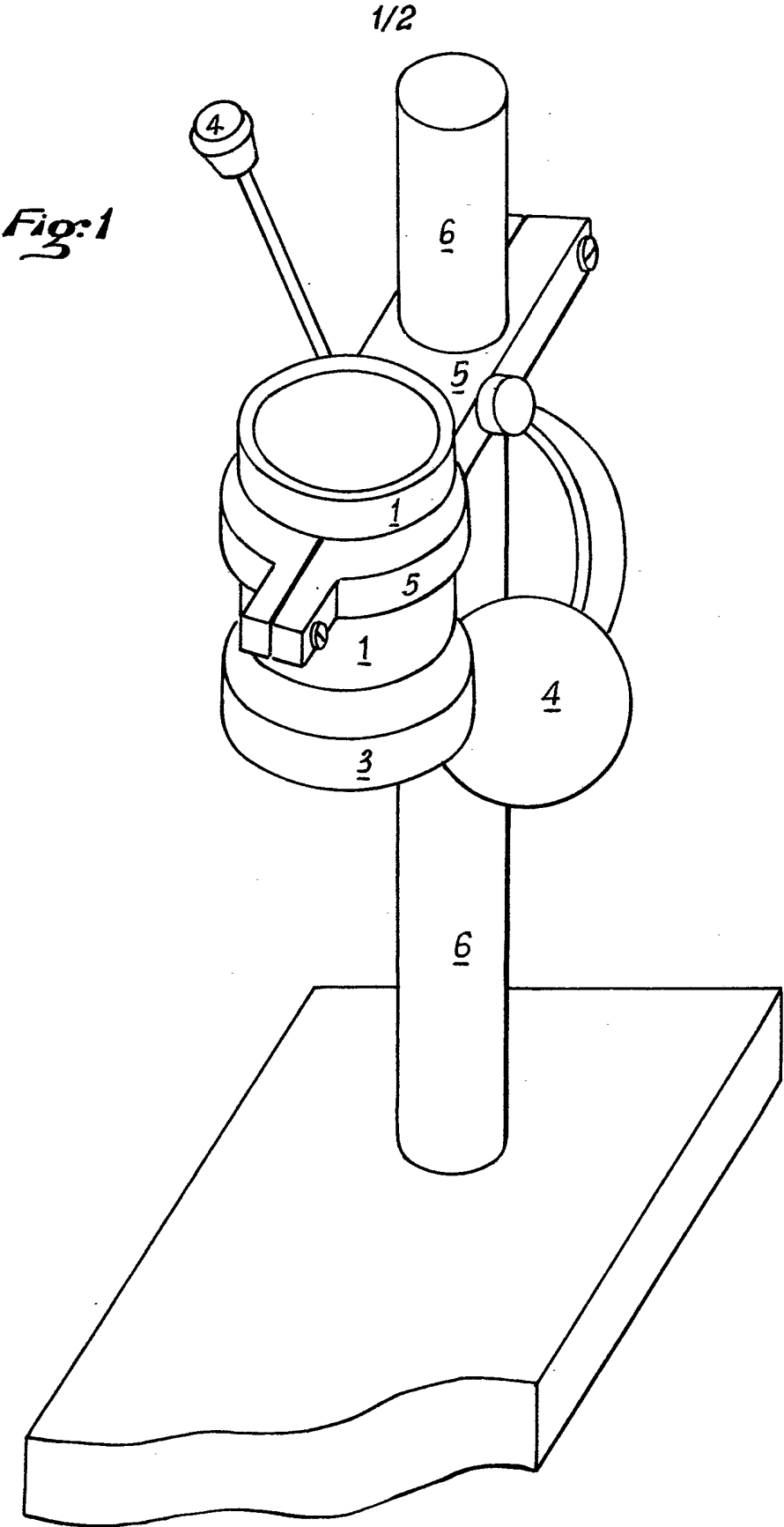
L'invention englobe toutes les modifications et variantes qui sont apportées à ce qui est décrit ici, pour autant qu'elles soient évidentes pour les spécialistes en la matière.

REVENDEICATIONS

- 1 - Appareil d'essai pour l'aptitude d'une poudre à l'écoulement, caractérisé en ce qu'il consiste en un récipient cylindrique ou parallélépipédique au fond duquel est adapté un disque comportant un trou central de diamètre variable, fermé par une plaque mobile.
- 2 - Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend plusieurs disques dont chacun comporte un trou de diamètre différent et qui est à incorporer au récipient fixe.
- 3 - Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une plaque dans laquelle des trous de différents diamètres sont répartis en une ou plusieurs rangées et par dessus laquelle le récipient ouvert peut être déplacé.
- 4 - Appareil selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en que les diamètres des trous sont choisis dans une suite de dimensions croissantes comprises entre 4 mm environ et 40 mm environ, la différence de diamètre entre deux trous consécutifs pouvant être comprise entre 0,5 mm environ et 3 mm environ.
- 5 - Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce que le fond du récipient est fermé par un disque fixe équipé d'un obturateur et d'un dispositif mécanique réglant le degré d'ouverture du trou.
- 6 - Appareil selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'obturateur est à commande automatique.
- 7 - Appareil selon la revendication 6, caractérisé en ce que le diamètre d'ouverture est visualisé à l'aide d'un cadran relié au mécanisme d'obturateur.
- 8 - Appareil selon l'une des revendications 6 et 7, caractérisé en ce qu'il comprend un système détecteur qui immobilise l'obturateur lorsque la poudre commence à s'écouler.
- 9 - Appareil selon la revendication 8, caractérisé en ce que le système détecteur est constitué par une cellule photo-électrique.

10 - Application de l'appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 à la mesure de l'aptitude des poudres à l'écoulement.

11 - Procédé pour mesurer l'aptitude d'une poudre à l'écoulement, caractérisé en ce qu'il consiste à verser la poudre à tester dans un récipient de forme cylindrique ou parallélépipédique au fond duquel est adaptée une plaque comportant un trou central de diamètre variable, fermé par une plaque escamotable ; à escamoter cette plaque ; et à mesurer le diamètre du plus petit trou par lequel passe encore la poudre, en laissant une cavité de forme conique ou cylindrique dans toute l'épaisseur de la charge de poudre.



2/2

Fig:2

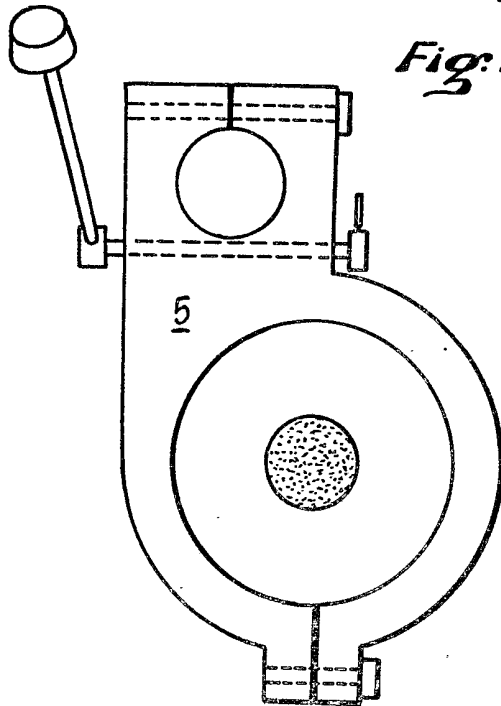


Fig:4

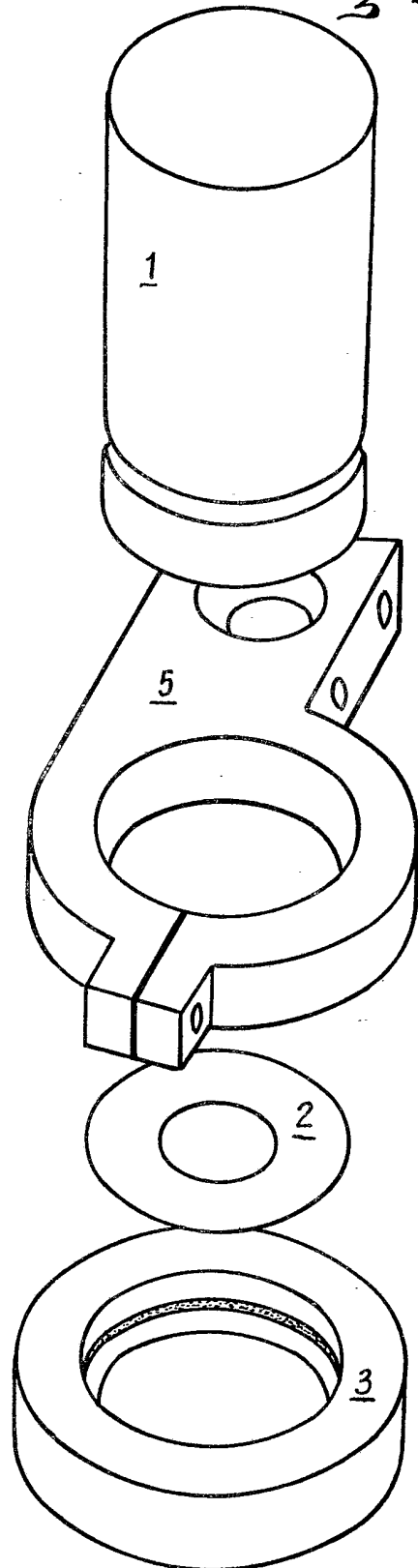


Fig:3

