



**HAL**  
open science

# Etude cinétique de la granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse en présence d'un tensioactif non ionique

Amandine Martin

► **To cite this version:**

Amandine Martin. Etude cinétique de la granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse en présence d'un tensioactif non ionique. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733719

**HAL Id: hal-01733719**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733719>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## 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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2012**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 Avril 2012, sur un sujet dédié à

**ETUDE CINETIQUE DE LA GRANULATION HUMIDE  
EN MELANGEUR –GRANULATEUR HAUTE VITESSE  
EN PRESENCE D’UN TENSIOACTIF NON IONIQUE**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Amandine MARTIN épouse PARUTA TUAREZ**

née le 19 juin 1984 à Audincourt (25)

**Membres du Jury**

Président : Mme Francine KEDZIEREWICZ, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie – Nancy

Juges : Mme Véronique FALK, Maître de Conférences, ENSIC – Nancy, Directeur de Thèse  
M. Youcef BOUDIAF, Pharmacien-Ingénieur de Production, Sanofi.  
M. Thibault ROQUES-CARMES, Maître de Conférences, ENSIC - Nancy

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2011-2012**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

María WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ✕	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN ✕	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	<i>Santé publique</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	<i>Chimie organique</i>

### **ENSEIGNANTS (suite)**

	<i>Discipline d'enseignement</i>
Frédéric JORAND	<i>Santé publique</i>
Olivier JOUBERT	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	<i>Pharmacie galénique</i>

Alexandrine LAMBERT  
Faten MERHI-SOUSSI  
Christophe MERLIN  
Blandine MOREAU  
Maxime MOURER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Caroline PERRIN-SARRADO  
Virginie PICHON  
Anne SAPIN-MINET  
Marie-Paule SAUDER  
Gabriel TROCKLE  
Mihayl VARBANOV ✕  
Marie-Noëlle VAULTIER  
Emilie VELOT ✕  
Mohamed ZAIYOU  
Colette ZINUTTI

*Informatique, Biostatistiques*  
*Hématologie*  
*Microbiologie*  
*Pharmacognosie*  
*Chimie organique*  
*Informatique*  
*Chimie organique*  
*Pharmacologie*  
*Biophysique*  
*Pharmacie galénique*  
*Mycologie, Botanique*  
*Pharmacologie*  
*Immuno-Virologie*  
*Mycologie, Botanique*  
*Physiologie-Physiopathologie humaines*  
*Biochimie et Biologie moléculaire*  
*Pharmacie galénique*

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER

*Sémiologie*

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD

*Anglais*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D'** e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



## REMERCIEMENTS

---

J'adresse mes plus sincères remerciements :

- A Mme Francine KEDZIEREWICZ du GEVSM (Groupe Vecteurs Supramoléculaires du Médicament) de m'avoir fait l'immense honneur d'accepter de présider ce jury;
- A Mme Véronique FALK du LRGP (Laboratoire Réactions et Génie des Procédés), d'avoir dirigé ce travail, mais aussi de son soutien, son écoute et sa présence rassurante au cours de ces deux dernières années à l'ENSIC,
- A M. Youcef BOUDIAF de la Société Sanofi, d'avoir accepté de faire le déplacement et avoir pris sur son temps pour siéger dans ce jury, mais aussi pour son travail de thèse qui m'a permis de compléter le mien et de tirer les conclusions de l'ensemble des travaux ;
- A M. Thibault ROQUES-CARMES du LRGP, d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse, pour sa patience et sa gentillesse lors des mesures de tension superficielle ;
- A M. Philippe MARCHAL de l'équipe GEMICO (Génie Chimique des Milieux Rhéologiquement Complexes) du LRGP, pour sa gentillesse, sa perpétuelle bonne humeur et ses conseils pour les mesures de viscosité ;
- A mon mari, Emilio PARUTA TUAREZ, pour son soutien, sa patience au quotidien et ses conseils avisés non seulement au cours de la rédaction de cette thèse mais au quotidien ;
- A mes parents et mon petit frère, qui m'ont toujours soutenu quels que soient mes choix et qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui ;
- A mes amis, en particulier Caroline et Aurore, avec qui nous nous sommes serrées les coudes et avec qui nous avons partagé de très bons moments de rigolade comme des moments plus difficiles ;
- A Nadia SMIRANI, pour son travail de qualité qui m'a permis de compléter le mien et de tirer les conclusions sur l'ensemble des travaux ;

Cette thèse est pour moi l'aboutissement d'un long parcours semés d'échecs et de réussite. Je souhaiterais dédier ce travail à mon père, qui bien qu'il ne soit plus avec nous aujourd'hui, aurait été fier de lire ce travail.

# TABLE DES MATIERES

---

---

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1. LA GRANULATION .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.1. DEFINITION.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.2. LES OBJECTIFS DE LA GRANULATION .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.3. LES METHODES DE GRANULATION.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. LA GRANULATION HUMIDE.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.1. MISE EN ŒUVRE DE LA GRANULATION PAR VOIE HUMIDE.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.2. EQUIPEMENTS POUR LA GRANULATION HUMIDE.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.3. MECANISMES ENTRANTS EN JEU AU COURS DE LA GRANULATION HUMIDE.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.3.1. Mécanismes d'interactions mis en jeu .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.3.1.1. Mécanismes de liaisons sans pont matériel.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.3.1.2. Les mécanismes de liaison avec pont matériel .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.3.1.3. Importance relative des différents mécanismes .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.3.2. Etat de saturation des grains.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.4. METHODES DE SUIVI DE LA GRANULATION .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.4.1. Suivi par mesure de la puissance consommée.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.4.2. Suivi du spectre proche Infrarouge (NIR).....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.4.3. Suivi en ligne de la granulométrie par une sonde FBRM® (Focused Beam Reflectance Measurement).....</b>	<b>16</b>
<b>1.3. DESCRIPTION QUALITATIVE DE LA GRANULATION HUMIDE .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.1. APPROCHE TRADITIONNELLE DE STRASY ET AL. (1973) .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.2. APPROCHE MODERNE D'ENNIS ET LITSTER (1997).....</b>	<b>21</b>
<b>1.4. EFFET DES VARIABLES OPERATOIRES SUR LA GRANULATION HUMIDE</b>	
<b>26</b>	
<b>1.4.1. EFFETS DES VARIABLES PROCEDE .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4.1.1. Pré-mélange de la poudre à granuler .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4.1.2. Hauteur du lit de poudre.....</b>	<b>27</b>
<b>1.4.1.3. Vitesse d'agitation.....</b>	<b>28</b>
<b>1.4.1.4. Débit du liquide de mouillage.....</b>	<b>30</b>
<b>1.4.1.5. Taille des gouttes du liquide de mouillage.....</b>	<b>30</b>
<b>1.4.2. EFFET DES VARIABLES PRODUIT.....</b>	<b>32</b>
<b>1.4.2.1. Distribution granulométrique de la poudre initiale.....</b>	<b>32</b>
<b>1.4.2.2. Mouillabilité de la poudre par le liquide de mouillage.....</b>	<b>33</b>

1.4.2.3.	<i>Teneur en liquide de mouillage</i> .....	35
1.4.2.4.	<i>Viscosité du liquide de mouillage</i> .....	36
1.4.2.5.	<i>Tension superficielle du liquide de mouillage</i> .....	37
<b>1.5.</b>	<b><i>DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE</i></b> .....	<b>39</b>
<b>1.6.</b>	<b><i>LES TENSIOACTIFS</i></b> .....	<b>40</b>
1.6.1.	<i>QU'EST-CE QU'UN TENSIOACTIF ?</i> .....	40
1.6.2.	<i>PROPRIETES PARTICULIERES DES TENSIOACTIFS</i> .....	41
1.6.2.1.	<i>Micellisation et auto-assemblage</i> .....	42
1.6.2.2.	<i>Activité de surface et d'interface</i> .....	42
1.6.2.3.	<i>HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance)</i> .....	43
1.6.2.4.	<i>Point de trouble des tensioactifs non ioniques</i> .....	43
<b>1.7.</b>	<b><i>CONCLUSION</i></b> .....	<b>44</b>
<b>CHAPITRE II :</b>	<b><i>ETUDE EXPERIMENTALE</i></b> .....	<b>45</b>
<b>2.1.</b>	<b><i>MATERIEL ET METHODES</i></b> .....	<b>45</b>
2.1.1.	<i>MATIERES PREMIERES</i> .....	45
2.1.1.1.	<i>Formulation</i> .....	45
2.1.1.2.	<i>Le liquide de mouillage</i> .....	47
2.1.2.	<i>MATERIEL</i> .....	49
2.1.2.1.	<i>Mélangeur de poudre</i> .....	49
2.1.2.2.	<i>Caractéristiques du granulateur</i> .....	49
2.1.3.	<i>CARACTERISATION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE</i> .....	51
2.1.3.1.	<i>Viscosité du liquide de mouillage</i> .....	51
2.1.3.2.	<i>Tension de surface du liquide de mouillage</i> .....	51
2.1.4.	<i>CARACTERISATION DES GRAINS</i> .....	51
2.1.4.1.	<i>Distribution granulométrique</i> .....	51
2.1.4.2.	<i>Distribution du liquide de mouillage</i> .....	52
2.1.4.2.1.	<i>Choix de la longueur d'onde</i> .....	53
2.1.4.2.2.	<i>Influence de la présence de poudre sur le dosage de la nigrosine</i> .....	53
2.1.4.2.3.	<i>Droite étalon à 575 nm</i> .....	54
2.1.4.2.4.	<i>Mode opératoire des dosages de la nigrosine</i> .....	54
2.1.5.	<i>ETUDE DE LA CINETIQUE DE LA GRANULATION</i> .....	55
2.1.5.1.	<i>Résumé du protocole de granulation</i> .....	55
<b>2.2.</b>	<b><i>CONTEXTE ET MISE EN PLACE DU PROTOCOLE</i></b> .....	<b>56</b>
<b>2.3.</b>	<b><i>RESULTATS</i></b> .....	<b>58</b>
2.3.1.	<i>ESSAIS PRELIMINAIRES</i> .....	58

2.3.1.1.	<i>Choix du revêtement hydrophobe du bol de granulation</i> .....	58
2.3.1.1.1.	<i>Observation du comportement de la poudre</i> .....	58
2.3.1.1.2.	<i>Distribution granulométrique</i> .....	59
2.3.1.1.3.	<i>Conclusion sur le choix du revêtement hydrophobe</i> .....	60
2.3.1.2.	<i>Méthode de détermination de la distribution granulométrique</i> .....	60
2.3.2.	<b><i>ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA VISCOSITE ET DE LA TENSION SUPERFICIELLE DU LIQUIDE DE MOUILLAGE SUR LE MECANISME DE GRANULATION HUMIDE.</i></b> .....	62
2.3.2.1.	<i>Rappel du plan d'expériences</i> .....	62
2.3.2.2.	<i>Mesures de viscosité et de tension superficielle</i> .....	63
2.3.2.3.	<i>Suivi par mesure de couple</i> .....	63
2.3.2.3.1.	<i>Essai D (Eau /Tween20)</i> .....	63
2.3.2.3.2.	<i>Comparaison des courbes d'évolution du couple des essais A, B, C et D</i> .....	66
2.3.2.4.	<i>Distribution granulométrique</i> .....	68
2.3.2.4.1.	<i>Essai D</i> .....	68
2.3.2.4.2.	<i>Comparaison des essais A, B, C et D</i> .....	70
2.3.2.5.	<i>Distribution du liquide de mouillage</i> .....	74
2.3.2.5.1.	<i>Essai D</i> .....	74
2.3.2.5.2.	<i>Comparaison des essais A, B, C et D</i> .....	76
2.4.	<b><i>DISCUSSION DES RESULTATS</i></b> .....	77
	<b>CONCLUSION</b> .....	80
	<b>ANNEXES</b> .....	82
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	85

# TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : GRANULATEUR A LIT FLUIDISE .....	5
FIGURE 2 : GRANULATEUR A TAMBOUR ROTATIF .....	5
FIGURE 3 : MELANGEURS-GRANULATEURS A HAUTE VITESSE DE CISAILLEMENT .....	6
FIGURE 4 : FORCES DE VAN DER WAALS ET FORCES ELECTROSTATIQUES .....	7
FIGURE 5 : IMBRICATION MECANIQUE .....	7
FIGURE 6 : PONT SOLIDE ENTRE DEUX PARTICULES .....	8
FIGURE 7 : PONTS LIQUIDES : A) NON MOBILE FORME PAR UN LIANT ENROBANT OU VISQUEUX, B) NON MOBILE OU MOBILE .....	8
FIGURE 8 : COMPARAISON DES INTENSITES DE DIFFERENTES FORCES INTERPARTICULAIRES POUR DES CONTACTS PONCTUELS, DANS L'AIR D'APRES SEVILLE ET AL. [2000]* .....	9
FIGURE 9 : ETATS DE SATURATION DES GRAINS : A) ETAT PENDULAIRE, B) ETAT FUNICULAIRE, C) ETAT CAPILLAIRE, D) GOUTTELETTE .....	11
FIGURE 10 : COURBE DE VARIATION DE LA PUISSANCE CONSOMMEE EN FONCTION DU TAUX DE LIQUIDE DE MOUILLAGE OU DU TEMPS DE GRANULATION (LEUENBERGER ET AL., 1979) .....	13
FIGURE 11 : COURBES DE MESURE DE COUPLE SUR L'ARBRE D'AGITATION ET MESURE D'ABSORBANCE CORRIGEE A 1450 NM ET 1930 NM POUR UN MELANGE A-LACTOSE MONOHYDRATE ET CELLULOSE MICROCRISTALLINE (1:1) ; LIQUIDE DE MOUILLAGE : EAU PURIFIEE, VITESSE D'AGITATION 1000 RPM ET VITESSE DE L'EMOTTEUR 2000 RPM. (JØRGENSEN ET AL., 2004) .....	15
FIGURE 12 : SCHEMA D'UNE SONDE FBRM <sup>®</sup> .....	17
FIGURE 13 : DETAIL DU DISPOSITIF DE DESENCRASSEMENT D'UNE SONDE FBRM <sup>®</sup> .....	19
FIGURE 14 : PHASES DE LA GRANULATION SELON STRASY ET AL. (1973) .....	20
FIGURE 15 : PHASES DE LA GRANULATION HUMIDE SELON L'APPROCHE MODERNE D'ENNIS ET LITSTER (1997) .....	22
FIGURE 16 : SCHEMA DU DEVENIR D'UN GRAIN SUITE A UNE COLLISION .....	23
FIGURE 17 : SCHEMA DE L'IMPACT ENTRE DEUX SPHERES NON DEFORMABLES ET RECOUVERTES D'UNE COUCHE DE LIQUIDE (ENNIS ET AL., (1991)) .....	24
FIGURE 18 : EFFET DE LA VITESSE DE CISAILLEMENT SUR LE D <sub>50</sub> DE GRAINS A) DEFORMABLES ET B) NON DEFORMABLES. (KNIGHT ET AL., 2000) .....	28
FIGURE 19 : SCHEMA TYPE D'UN HIGH SHEAR MIXER .....	29
FIGURE 20 : DEUX MECANISMES DE NUCLEATION EN FONCTION DU RAPPORT ENTRE LA TAILLE DES GOUTTES DE LIQUIDE ET LA TAILLE DES PARTICULES PRIMAIRES DE POUDRE A) NUCLEATION PAR DISTRIBUTION B) NUCLEATION PAR IMMERSION (SCHÆFER ET MATHIESEN (1996)) .....	31
FIGURE 21 : MECANISMES DE CROISSANCE SELON LA GRANULOMETRIE DE LA POUDRE INITIALE (IVESON ET LITSTER, 1998) .....	33
FIGURE 22 : REPRESENTATION DU MOUILLAGE D'UNE SURFACE SOLIDE PAR UN LIQUIDE .....	34
FIGURE 23 : INFLUENCE DE LA VISCOSITE DU LIANT SUR LE TAUX DE CROISSANCE DES GRAINS (MILLS ET AL. 2000) .....	36
FIGURE 24 : STRUCTURE SCHEMATISEE D'UNE MOLECULE DE TENSIOACTIF .....	41
FIGURE 25 : STRUCTURES MICELLAIRES : A) MICELLES DIRECTES EN SOLUTION AQUEUSE, B) MICELLES INVERSES EN SOLVANT ORGANIQUE .....	42
FIGURE 26 : CARACTERISATION MORPHOLOGIQUE DE LA POUDRE DE LACTOSE ALPHA MONOHYDRATE PAR MEB .....	46
FIGURE 27 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DE LA POUDRE DE LACTOSE .....	46
FIGURE 28 : CARACTERISATION MORPHOLOGIQUE DE LA POUDRE DE PVP .....	47
FIGURE 29 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE DE LA POUDRE DE PVP .....	47
FIGURE 30 : MELANGEUR DE TYPE TURBULA <sup>®</sup> .....	49
FIGURE 31 : CARACTERISTIQUES DU MELANGEUR-GRANULATEUR DE TYPE MI-PRO <sup>®</sup> 0,5 L. ....	50

FIGURE 32 : GRANULOMETRE LASER MASTERSIZER 2000, MALVERN INSTRUMENT EN CONFIGURATION VOIE SECHE .....	52
FIGURE 33 : SPECTROPHOTOMETRE D'ABSORPTION UV-VISIBLE, CARY 50, VARIAN.....	52
FIGURE 34 : SPECTRE D'ABSORPTION DE LA NIGROSINE SEULE ET PRESENCE DE POUVRE A 6% M/V.....	53
FIGURE 35 : INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN POUVRE SUR L'ABSORBANCE DE LA NIGROSINE A 575 NM .....	54
FIGURE 36 : DROITE ETALON POUR LE DOSAGE DE LA NIGROSINE .....	54
FIGURE 37 : ASPECT DE LA POUVRE GRANULEE A) SANS REVETEMENT ; B) AVEC RAINX .....	59
FIGURE 38 : COMPARAISON DES FONCTIONS DE DISTRIBUTION OBTENUES AVEC LES DIFFERENTS REVETEMENTS HYDROPHOBES. ....	59
FIGURE 39 : COMPARAISON DES DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUE PAR GRANULOMETRIE LASER VOIE SECHE ET PAR TAMISAGE.....	60
FIGURE 40 : DISTRIBUTIONS CUMULEES COMPAREES DETERMINEES PAR TAMISAGE ET PAR GRANULOMETRIE AVEC TAMISAGE A 1190 $\mu$ M AU PREALABLE ET EFFECTUEES SUCCESSIVEMENT SUR UN MEME ECHANTILLON .....	61
FIGURE 41 DISTRIBUTIONS CUMULEES COMPAREES, EFFECTUEES PAR TAMISAGE ET PAR GRANULOMETRIE LASER AVEC TAMISAGE AU PREALABLE A 1400 $\mu$ M ET SUCCESSIVEMENT SUR UN MEME ECHANTILLON .....	61
FIGURE 42 : EVOLUTION DE LA VALEUR DU COUPLE AU COURS DE LA GRANULATION, LIQUIDE DE MOUILLAGE EAU+ TWEEN 20 SERIE 1..	64
FIGURE 43 : EVOLUTION DE LA VALEUR DU COUPLE AU COURS DE LA GRANULATION, LIQUIDE DE MOUILLAGE EAU+TWEEN 20, SERIE 2.	64
FIGURE 44 : EVOLUTION DE LA VALEUR DU COUPLE AU COURS DE LA GRANULATION, LIQUIDE DE MOUILLAGE EAU+TWEEN 20, SERIE 3 .	65
FIGURE 45 : COMPARAISON DE L'EVOLUTION DE LA VALEUR DU COUPLE DES TROIS SERIES POUR UNE DUREE DE GRANULATION DE 360 s + 60 s DE MATURATION .....	66
FIGURE 46 : COMPARAISON DES COURBES D'EVOLUTION DU COUPLE AU COURS DE LA GRANULATION POUR LES ESSAIS A, B, C ET D SUR UNE DUREE DE 360 s+60 s DE MATURATION.....	67
FIGURE 47 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE CUMULEE DE LA SERIE 1 DETERMINEE PAR GRANULOMETRIE LASER. ....	68
FIGURE 48 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES EN FREQUENCE RELATIVE DE LA SERIE 1 MEASUREES PAR GRANULOMETRIE LASER VOIE SECHE.....	69
FIGURE 49 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE EN FREQUENCE RELATIVE POUR L'ESSAI D SERIE 2 .....	69
FIGURE 50 : DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE EN FREQUENCE RELATIVE DE L'ESSAI D SERIE 3 .....	70
FIGURE 51 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES EN FREQUENCE DES QUATRE ESSAIS DU PLAN D'EXPERIENCES .....	71
FIGURE 52 : EVOLUTION DU D[4 ; 3] EN FONCTION DU TEMPS DE GRANULATION DES ESSAIS A, B, C ET D .....	72
FIGURE 53 : EVOLUTION DE LA FRACTION MASSIQUE DE PARTICULES DONT LE DIAMETRE EST SUPERIEUR A 1400 $\mu$ M EN FONCTION DU TEMPS DE GRANULATION .....	72
FIGURE 54 : EVOLUTION DU D <sub>50</sub> DES ESSAIS A, B, C ET D EN FONCTION DU TEMPS DE GRANULATION.....	73
FIGURE 55 : DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE ESSAI D, SERIE 2 .....	74
FIGURE 56 : DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE ESSAI D, SERIE 3 .....	75
FIGURE 57 : DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE ESSAI A (EAU PURE).....	76
FIGURE 58 : DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE ESSAI B (EAU/ISOPROPANOL) .....	76
FIGURE 59 : DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE : ESSAI C (EAU/GLYCEROL) .....	77
FIGURE 60 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT D'UN GRANULOMETRE LASER .....	82
FIGURE 61 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT D'UN TENSIOMETRE A GOUTTE PENDANTE.....	83

# TABLE DES TABLEAUX

---

---

TABLEAU 1 : PROPRIETES DES TENSIOACTIFS EN FONCTION DE LA VALEUR DE LEUR HLB.....	43
TABLEAU 2 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU MELANGEUR-GRANULATEUR MI-PRO 0,5 L.....	50
TABLEAU 3 : PLAN D'EXPERIENCES POUR L'ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA VISCOSITE ET DE LA TENSION SUPERFICIELLE DU LIQUIDE DE MOUILLAGE SUR LA GRANULATION HUMIDE.....	57
TABLEAU 4 : D'EXPERIENCES A DEUX PARAMETRES ET A DEUX NIVEAUX POUR L'ETUDE DE L'INFLUENCE DES PARAMETRES PHYSICO- CHIMIQUES DU LIQUIDE DE MOUILLAGE.....	62
TABLEAU 5 : MESURES DE VISCOSITE ET DE TENSION SUPERFICIELLE DES DIFFERENTS LIQUIDES DE MOUILLAGE.....	63

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

## Acronymes

EMA: European Medicines Agency  
CLD: Chord Length Distribution  
CMC : Concentration Micellaire Critique  
FBRM<sup>®</sup>: Focused Beam Reflectance Measurement  
FDA: Food and Drug Administration  
HPC : HydroxyPropylCellulose  
HLB : Hydrophilic Lipophilic Balance  
HPMC : HydroxyPropylMéthylCellulose  
MEB: Microscope Electronique à Balayage  
NIR: Near InfraRed  
PAT: Process Analytical Technology  
PEG: PolyEthylèneGlycol  
POE : PolyOxyEthylène  
PVP: PolyVinylPyrrolidone  
QbD: Quality by Design  
Rpm: Rotations par minute

## Symboles

a: Constante  
A: Constante d'Hamaker (J)  
 $A_i$ : Absorbance de la classe granulométrique i  
B: Constante  
b: Constante  
C: Couple agissant sur l'arbre d'agitation (N.m)  
 $C_i$ : Concentration en nigrosine de la classe granulométrique i (mg/L)  
c: Constante  
 $Ca_{vis}$ : Nombre Capillaire de Viscosité  
 $Ca^*$ : Nombre Capillaire de Viscosité modifié  
 $d_{10}$ : Diamètre correspondant à 10% de la fréquence cumulée en nombre, masse ou volume ( $\mu\text{m}$ )  
 $d_{50}$ : Diamètre moyen ( $\mu\text{m}$ )  
 $d_{90}$ : Diamètre correspondant à 90% de la fréquence cumulée en nombre, masse ou volume ( $\mu\text{m}$ )



$d_{[4;3]}$  : Diamètre moyen en volume ( $\mu\text{m}$ )  
 D: Taille critique des grains (m)  
 $D^*$ : Diamètre critique des grains (m)  
 e: Coefficient de restitution des collisions ( $<0$ )  
 h: Epaisseur de la couche de liquide de mouillage (m)  
 $h_a$ : Hauteur caractéristique des aspérités de surface (m)  
 K: Constante de déformabilité équivalent au rapport de l'aire de contact et de la force de compaction  
 $m_i$ : Masse prélevée de l'échantillon de grains de la classe granulométrique i (g)  
 N: Vitesse du mobile d'agitation ( $\text{s}^{-1}$ )  
 $N_{\text{max}}$  : Vitesse maximale du mobile d'agitation ( $\text{s}^{-1}$ )  
 P: Puissance consommée (W)  
 r: Rayon des grains (m)  
 S: Taux de saturation  
 $S_{\text{LS}}$ : Coefficient d'étalement ( $\text{J.m}^{-2}$  ou  $\text{N.m}^{-1}$ )  
 $S_{\text{TV}}$ : Nombre de Stokes Visqueux  
 $S_{\text{TV}}^*$  : Nombre de Stokes Visqueux critique  
 u: Vitesse relative de collision des grains ( $\text{m.s}^{-1}$ )  
 U : Vitesse des particules ( $\text{m.s}^{-1}$ )  
 UV : rayonnement Ultra-Violet  
 $V_i$ : Volume total de mise en solution de l'échantillon de grains de la classe granulométrique i (L)  
 w: Rapport massique du liquide de mouillage et des particules solides (kg/kg)  
 $W_a$ : Energie d'adhésion du liquide de mouillage sur une surface solide ( $\text{J.m}^{-2}$ )  
 $W_{\text{Cl}}$ : Energie de cohésion du liquide de mouillage ( $\text{J.m}^{-2}$ )  
 $x_i$  : Masse de nigrosine par unité de masse de grains de la classe granulométrique i (mg/g)  
 % m/m : Pourcentage masse/masse  
 % m/v : Pourcentage masse/volume

## **Symboles grecs**

$\frac{\Delta l_c}{D}$ : Déformation critique normalisée

$\varepsilon$  : Porosité interparticulaire

$\lambda$ : Résistance de la liaison entre les grains au niveau de l'aire de contact

$\mu_L$ : Viscosité du liquide de mouillage (Pa.s)

$\rho_S$ : Masse volumique des particules solides ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

$\rho_l$  : Masse volumique du liquide de mouillage ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

$\sigma_{cf}$ : Contrainte critique normalisée

$\sigma_L$ : Tension interfaciale du liquide de mouillage ( $\text{N.m}^{-1}$ )

$\sigma_{LV}$ : Tension interfaciale liquide-air ( $\text{N.m}^{-1}$ )

$\sigma_{SL}$ : Tension interfaciale solide-liquide ( $\text{N.m}^{-1}$ )

$\sigma_{SV}$ : Tension interfaciale solide-air ( $\text{N.m}^{-1}$ )

$\theta$  : Angle de contact solide-liquide

w: Rapport massique du liquide de mouillage et des particules solides ( $\text{kg/kg}$ )

# INTRODUCTION

---

La granulation humide est une opération unitaire d'agglomération importante dans la fabrication des formes pharmaceutiques solides. Ce procédé est généralement utilisé pour augmenter la « processabilité » de la poudre. Pendant très longtemps, ce procédé est resté plus un art qu'une science du fait de la nature complexe des phénomènes qui sous-tendent sa mise en œuvre.

Les récentes initiatives de la FDA (*Food and Drug Administration*) ainsi que de l'EMA (*European Medicines Agency*) concernant le PAT (*Process Analytical Technology*) et la QbD (*Quality by Design*) énoncent qu'une opération unitaire faisant partie de la production d'une forme pharmaceutique doit être parfaitement comprise et maîtrisée. Suite à cela, les recherches sur la granulation humide ont fait l'objet d'études plus approfondies afin d'en affiner la compréhension. Les nombreuses avancées qui en découlent, et notamment la description de la granulation comme un procédé en trois étapes, ont permis d'identifier les paramètres la régissant. Ce modèle a surtout mis en lumière le fait que les propriétés physico-chimiques du liquide de mouillage ont une influence non négligeable dans la maîtrise du procédé bien qu'elles n'aient été en réalité que peu étudiées encore à ce jour. En effet, les caractéristiques du liquide de mouillage ont un effet sur la cinétique de granulation et par conséquent sur les caractéristiques des grains produits.

Nous avons mené un travail académique au cours duquel nous nous sommes particulièrement focalisés sur la cinétique de granulation humide en mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement en présence d'un tensioactif non ionique. Nous avons étudié à la fois, la cinétique de granulation et la qualité du produit obtenu. Ces résultats ont ensuite été intégrés à ceux de deux études précédentes menées dans le même laboratoire afin d'obtenir un plan d'expériences complet pour l'étude de l'influence de la viscosité et de la tension superficielle du liquide de mouillage.

Le premier chapitre regroupe des généralités sur la granulation humide et une synthèse bibliographique exposant l'état actuel des données dont nous disposons dans la littérature quant à l'influence de différents paramètres de procédé et de formulation.

Le second chapitre est consacré à l'étude expérimentale. Dans un premier temps y sont présentés le matériel et les méthodes utilisés, suivis de la remise en contexte du projet. Enfin, les résultats expérimentaux obtenus lors de l'étude de la granulation en présence d'un tensioactif non ionique ainsi que les conclusions tirées de l'ensemble du plan d'expériences quant à l'influence individuelle de la viscosité et de la tension superficielle du liquide de mouillage y sont énoncées.

# CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

---

## ***1.1. LA GRANULATION***

### ***1.1.1. DEFINITION***

La granulation, encore dénommée agglomération ou pelletisation selon les secteurs industriels concernés, est définie selon Ennis et Litster (1997) comme un procédé consistant en l'agglomération de petites particules primaires d'un matériau pulvérulent pour former des agrégats de taille supérieure appelés granulés ou grains, au sein desquels les particules initiales sont toujours distinguables. Le terme de granulation est principalement réservé aux procédés par agitation.

Ce procédé de granulation trouve de nombreuses applications dans divers domaines industriels parmi lesquels peuvent être cités la chimie, l'industrie des détergents, l'industrie agro-alimentaire ou encore la pharmacie où le but principal est la production de grains constitués d'un mélange homogène de principe actif et d'excipients. Dans l'industrie pharmaceutique, la granulation est une opération mise en œuvre sous forme de procédé discontinu, et qui fait le plus souvent partie intégrante de la chaîne de fabrication des comprimés. Cependant, elle peut aussi intervenir pour la production de granulés directement utilisés comme produit fini (poudre pour suspension buvable) ou pour le remplissage des gélules. Il est donc fondamental de veiller à ce que tous les lots produits à l'issue de la granulation présentent des caractéristiques physicochimiques, mécaniques, thérapeutiques ou encore toxicologiques identiques.

### ***1.1.2. LES OBJECTIFS DE LA GRANULATION***

De manière générale, la granulation est mise en œuvre dans le but d'augmenter la « processabilité » d'une poudre. Ainsi, la forte utilisation du procédé de granulation dans le monde industriel peut s'expliquer principalement par les nombreux avantages que présente une poudre granulée par rapport à la poudre de départ.

#### **❖ Amélioration des propriétés de coulabilité**

La poudre granulée s'écoule plus facilement que la poudre initiale dont les particules présentent une masse volumique apparente de lit plus faible et une plus grande sensibilité aux forces d'interaction de Van Der Waals ainsi qu'au tassement. Disposer d'une poudre granulée est essentiellement avantageux lors de la manipulation de la poudre ainsi que dans le cadre du contrôle des masses unitaires lors des opérations pharmaceutiques ultérieures de mise en forme ou de conditionnement. Ainsi on obtient par exemple une meilleure reproductibilité de

remplissage des matrices de compression lors de la fabrication des comprimés ou encore un remplissage plus aisé et plus homogène des gélules du fait de la plus grande constance des masses délivrées.

❖ **Augmentation de la masse volumique apparente de lit**

Ceci permet notamment la réduction du volume nécessaire au stockage de la poudre.

❖ **Accroissement de la cohésion sous pression et meilleure aptitude à la compression**

❖ **Minimisation des phénomènes de ségrégation**

❖ **Réduction de l'état pulvérulent**

L'augmentation de la granulométrie participe à la limitation de l'émission de poussières à l'origine de pollutions ainsi qu'à la limitation des risques dus à l'inhalation ou à l'explosion de ces poussières.

❖ **Contrôle des cinétiques de dissolution selon les propriétés des grains**

L'opération de granulation peut aussi permettre une modification des propriétés de surface des grains par rapport à la poudre initiale.

### ***1.1.3. LES METHODES DE GRANULATION***

Le procédé de granulation peut être mis en œuvre par deux techniques selon les caractéristiques de la poudre initiale et selon les propriétés d'usage recherchées pour le produit fini.

❖ **Granulation par voie sèche :**

Il s'agit d'une technique au cours de laquelle la poudre est tout d'abord compactée en presse à rouleaux puis broyée. Le plus souvent, ces opérations sont suivies d'un calibrage permettant d'exclure les grains ne correspondant pas à la taille attendue. Ainsi, l'agglomération repose principalement sur une action mécanique.

❖ **Granulation par voie humide :**

Il s'agit cette fois d'une technique d'accroissement de taille au cours de laquelle un liquide dit de mouillage est pulvérisé sur un lit de poudre soumis à une agitation. Ce liquide permet de mettre les différentes particules en contact étroit par la création de ponts liquides, qui, après séchage donneront des ponts solides assurant la cohésion des grains formés. L'agglomération repose cette fois sur des actions d'agitation et de collision.

## **1.2. LA GRANULATION HUMIDE**

### **1.2.1. MISE EN ŒUVRE DE LA GRANULATION PAR VOIE HUMIDE**

Une opération de granulation humide peut généralement être décomposée en trois étapes successives.

- La première étape consiste à mélanger préalablement les différentes poudres de principes actifs et d'excipients entrant dans la composition de la formulation à granuler.
- La seconde étape est l'addition du liquide de mouillage au mélange de poudres soumis à une agitation. Cette étape est plus ou moins longue selon que le liquide est ajouté en une seule fois ou de manière progressive. La durée de l'étape de mouillage dépend aussi de la durée de mélange jugée nécessaire à une répartition homogène du liquide ajouté. Pour que l'agglomération ait lieu, la présence d'un excipient à rôle de liant est indispensable. Ce dernier peut être incorporé au mélange de poudres initial ou au liquide de mouillage dans lequel il est dissous. Ce composé particulier permet la création des ponts liquides entre particules primaires lors de leur collision sous l'effet de l'agitation. Ce phénomène permet la croissance des grains par combinaison de forces capillaires et visqueuses.
- Enfin, la dernière étape a lieu lorsque les granulés sont formés et consolidés. L'agitation est alors stoppée et la phase de séchage débute. Cette dernière peut être mise en œuvre au sein du même équipement ou la poudre peut être transvasée dans un lit fluidisé ou à l'étuve. Le liquide de mouillage est alors évaporé et les ponts liquides contenant du liant deviennent des ponts solides constitués exclusivement de liant. Ce sont ces ponts qui assurent la cohésion et la solidité des grains formés. Aussi, l'opération de séchage doit être choisie de manière à ne pas détériorer les grains.

### **1.2.2. EQUIPEMENTS POUR LA GRANULATION HUMIDE**

Selon les caractéristiques des poudres constituant le mélange à granuler, et selon les propriétés finales recherchées pour les grains ; différents équipements peuvent être utilisés pour la mise en œuvre de la granulation par voie humide. Ces systèmes peuvent être classés selon le taux de cisaillement imposé au sein de l'appareil pour provoquer les collisions nécessaires à la croissance des grains.

### ❖ Lits d'air fluidisé :

Cette technique est définie comme étant génératrice d'un faible taux de cisaillement. Le principe est simple. Il s'agit de mettre en suspension les particules de poudre à granuler dans le lit par un courant d'air chaud. Le liquide de mouillage est quant à lui injecté au sein de l'appareil. (Figure 1). Une fois l'addition de liquide effectuée, les grains obtenus peuvent être séchés au sein du même équipement du fait de la circulation d'air chaud y régnant. Il existe différents types d'appareillages selon les lieux d'injection du liquide et de l'air. Un des avantages de cette technologie est l'utilisation d'un équipement unique pour l'étape de granulation et l'étape de séchage ce qui fait qu'elle est souvent choisie dans l'industrie pharmaceutique malgré sa haute consommation énergétique.

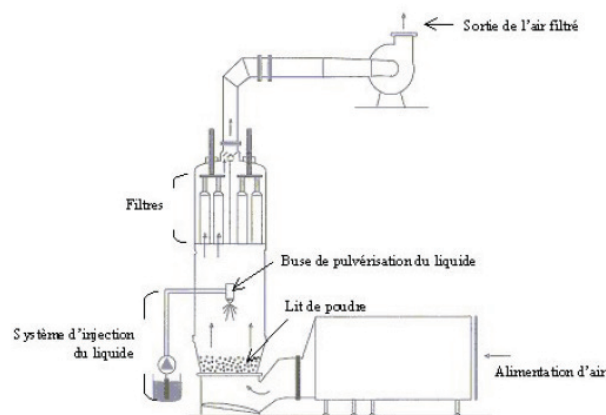


Figure 1 : Granulateur à lit fluidisé.

### ❖ Tambours tournants et assiettes rotatives :

Ces systèmes génèrent un taux de cisaillement qui peut être qualifié d'intermédiaire. La poudre à granuler est dans ce cas mise en mouvement par la rotation des parois de l'appareil (Figure 2). Il existe une grande diversité d'appareils qui diffèrent selon leur morphologie ou leur axe de rotation horizontal, vertical ou incliné. Ce type de technologie est plus rarement utilisé à l'échelle industrielle.

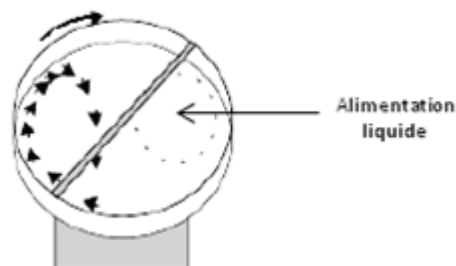


Figure 2 : Granulateur à tambour rotatif.

### ❖ Granulateurs à taux de cisaillement élevé :

Ces mélangeurs-granulateurs sont souvent regroupés sous le terme « *High Shear Mixer* ». La poudre à granuler est maintenue en mouvement dans un récipient clos grâce à un mobile d'agitation souvent accompagné d'un émotteur qui prévient la formation de gros agglomérats (Figure 3). Il existe différents appareillages selon la morphologie du récipient de granulation, le type d'agitateur ou encore la position de l'arbre d'agitation (horizontale ou verticale). Cette technologie est en plein développement dans l'industrie pharmaceutique malgré le fait qu'elle nécessite généralement le transvasement de la poudre dans un autre appareil pour l'opération ultérieure de séchage des grains. Néanmoins, dans certains cas, un séchage sous vide avec chauffage des parois du bol par une double enveloppe peut être réalisé.

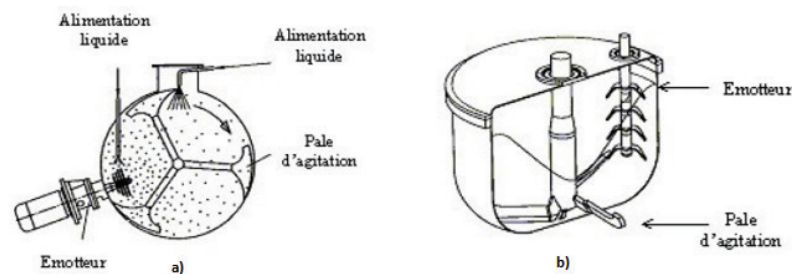


Figure 3 : Mélanges-granulateurs à haute vitesse de cisaillement.

### 1.2.3. MECANISMES ENTRANTS EN JEU AU COURS DE LA GRANULATION HUMIDE

#### 1.2.3.1. Mécanismes d'interactions mis en jeu

Les mécanismes de cohésion permettant la formation des granulés au cours de la granulation humide sont principalement des phénomènes locaux interparticulaires. La nature et la force des liaisons mises en jeu jouent un rôle déterminant sur les propriétés finales des grains obtenus. Les travaux de Rumpf (1962), repris ensuite par Schubert (1981) puis Pietsch (1991, 2002) ont permis d'identifier deux types de liaisons : les liaisons sans pont matériel et les liaisons avec présence d'un pont matériel.

##### 1.2.3.1.1. Mécanismes de liaisons sans pont matériel

### ❖ Les forces d'interaction

Les forces d'interaction strictement interparticulaires rencontrées sont principalement des forces moléculaires parmi lesquelles se trouvent les forces d'attraction de Van Der Waals qui agissent à courte distance. Les forces de Van Der Waals ; qui sont des liaisons non covalentes existent toujours quelle que soit la nature du matériau. Elles ne sont efficaces à elles-seules que pour des



particules à l'échelle colloïdale. En effet, au-delà d'une certaine taille, les forces de gravité prédominent et les forces d'interaction à courte distance ne suffisent plus pour assurer une cohésion.

Selon la nature du matériau composant les particules de poudre, des liaisons hydrogènes peuvent se former. De même à plus longue distance, les forces électrostatiques et magnétiques peuvent aussi intervenir. Elles ne sont présentes que dans le cas où les matériaux sont chargés ou présentent une densité de charges non nulle.



Figure 4 : Forces de Van der Waals et forces électrostatiques.

#### ❖ Les imbrications mécaniques

Les imbrications mécaniques sont le résultat d'enchevêtrements de particules dus aux reliefs macroscopiques présents à leur surface. Ce phénomène induit une cohésion dite apparente puisqu'une résistance au déplacement relatif des grains est observée sans qu'il n'y ait pour autant mise en jeu de phénomènes d'interactions physicochimiques.



Figure 5 : Imbrication mécanique.

#### 1.2.3.1.2. Les mécanismes de liaison avec pont matériel

##### ❖ Les ponts solides

Les ponts solides se forment suite à un transfert de matière qui peut survenir de différentes manières. D'une part, un pont solide peut s'établir par diffusion de molécules d'une particule à l'autre, soit suite à une dissolution partielle de la particule suivie d'une recristallisation lors de l'étape de séchage, soit par solidification d'un agent externe dissous (souvent le liant) contenu dans les ponts liquides reliant deux particules et qui recristallise lors du séchage. D'autre part, le

frottement peut également entraîner la fusion de rugosités de surface et engendrer des micro-ponts liquides qui se solidifient rapidement. La force d'adhésion dépend dans ce cas des aires de contact impliquées.



**Figure 6 : Pont solide entre deux particules.**

#### ❖ Les ponts liquides immobiles

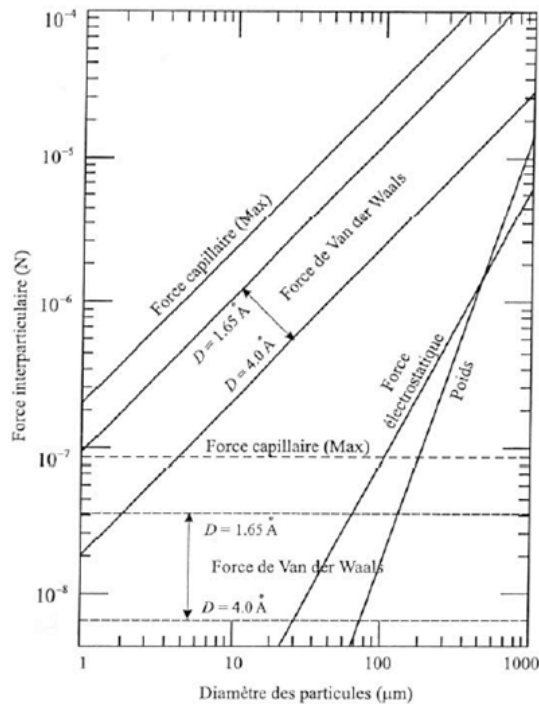
Les ponts liquides immobiles résultent des forces d'adhésion et de cohésion dans le cas où le liant est dit non mobile (enrobant, durcissant, adhésif, visqueux...). Ces forces sont dues à la présence de couches de liquide adsorbées et fortement liées par des forces de Van der Waals en surface de la particule ou d'un liquide de viscosité très élevée formant un pont entre les particules. Un pont immobile ou peu mobile peut aussi se former lorsque le liant est présent au sein d'un pont liquide qui subit ensuite un durcissement, une recristallisation ou un dépôt de microparticules en suspension.



**Figure 7 : Ponts liquides : a) non mobile formé par un liant enrobant ou visqueux, b) non mobile ou mobile.**

Une poudre humide contient en plus d'une couche de liquide adsorbée, du liquide libre. Ce liquide libre se place préférentiellement aux points de contact entre les particules lorsqu'il est en faible quantité où il forme alors des ponts liquides. Si le liquide est capable de s'étaler à la surface de la particule, ces ponts engendrent alors des forces d'attraction par l'intermédiaire des forces de tension interfaciale et par surpression capillaire. La nature de ces forces dépend principalement de la quantité, des propriétés physicochimiques du liquide présent dans le milieu intragranulaire ainsi que des propriétés de surface des particules de poudre.

## 1.2.3.1.3. Importance relative des différents mécanismes



**Figure 8 : Comparaison des intensités de différentes forces interparticulaires pour des contacts ponctuels, dans l'air d'après Seville et al. [2000]\*.**

\*En traits pleins, pour des grains de même taille, en pointillés, pour une aspérité de taille caractéristique  $0,1 \mu\text{m}$  en contact avec un plan. La force de Van der Waals est déterminée pour une constante de Hamaker  $A = 6,5 \cdot 10^{-20} \text{ J}$  (cas du quartz) et des distances entre particules variant entre  $1,65 \text{ \AA}$  et  $4,0 \text{ \AA}$ . La force de capillarité est estimée à sa valeur maximale, lorsque les grains sont en contact  $F_{\text{capillaire}} = 2\pi r\sigma$ , avec  $\sigma = 73 \cdot 10^{-3} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$  (cas de l'eau). La force électrostatique est considérée à son intensité maximale (charge de signe opposé), pour une charge surfacique de  $10 \mu\text{Cm}^{-2}$ . Le poids est évalué pour une masse volumique  $\rho = 3 \cdot 10^3 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ .

Les travaux de Schubert (1981) repris plus tard par Seville et al. (2000) ont montré l'évolution comparée des forces de Van der Waals, de la force capillaire, de la force électrostatique et de la force gravitaire en fonction de la taille des grains (Figure 8). Ils ont constaté que plus la taille des grains est faible, plus les forces de capillarité et de Van der Waals sont prédominantes par rapport à la force électrostatique et au poids. Cette étude comparative montre également que, quelle que soit la taille des particules, la force capillaire génère une action en terme d'intensité plus importante que la force de Van der Waals.

Aveyard et al. (1999) ont également étudié le phénomène de condensation capillaire entre deux surfaces solides en tenant compte de l'influence des forces de Van der Waals sur le phénomène de cohésion par capillarité. Leur étude met en lumière que la contribution des forces de Van der Waals à la cohésion par capillarité est faible lorsque la distance séparant les surfaces solides des particules est supérieure à  $2 \text{ nm}$ .

Ainsi, dans le cas de la granulation par voie humide, il apparaît donc que les ponts liquides facilement déformables sont les principaux responsables de l'agglomération des particules primaires et de la cohésion des grains humides formés. Après séchage, les ponts déformables laissent place à des ponts solides constitués de molécules de liant ou d'un mélange de molécules de liant et de molécules issues des particules. Ces ponts solides confèrent alors aux grains leur cohésion et leur résistance à la rupture sous l'effet des forces d'abrasion ou d'écrasement.

### 1.2.3.2. *Etat de saturation des grains*

Les études portant sur l'importance relative des différents mécanismes de liaison entrant en jeu au cours de la granulation ont montré que les ponts liquides sont les principaux responsables du processus d'agglomération. Ainsi, la quantité de liquide de mouillage présente au sein du volume poreux interparticulaire est un paramètre important qui conditionne par la suite les propriétés des grains formés.

Newitt et Conway-Jones (1958) ont introduit dans l'étude de la granulation un paramètre appelé taux de saturation, noté  $S$ . Ce dernier est défini comme étant le rapport du volume du liquide de mouillage ajouté et du volume total des pores interparticulaires (Equation 1).  $S$  dépend donc essentiellement des caractéristiques des matériaux à granuler ainsi que des propriétés de la solution mouillante.

$$S = w \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \times \frac{\rho_s}{\rho_l} \quad \text{Equation (1)}$$

$w$  : rapport massique du liquide de mouillage et des particules solides (kg/kg)

$\varepsilon$  : porosité interparticulaire

$\rho_s$  : masse volumique des particules solides ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

$\rho_l$  : masse volumique du liquide mouillage ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

Par ailleurs, à partir de ce taux de saturation, quatre états des grains ont été définis (Figure 9).

- **Etat pendulaire ( $S < 0,25$ )** : Lorsque le taux de saturation est très faible, le liquide est alors adsorbé sous forme de lentilles retenues au niveau des points de contact entre particules. Celles-ci sont alors maintenues ensemble par l'effet de la tension interfaciale solide-liquide-air et par la pression hydrostatique du pont liquide formé (Figure 9a).
- **Etat funiculaire ( $0,25 < S < 0,8$ )** : Lorsque le taux de saturation augmente, les lentilles précédemment formées coalescent pour former un réseau liquide quasi continu, entremêlé d'air (Figure 9b).

- **Etat capillaire ( $S > 0,8$ )** : Cet état est atteint lorsque le liquide occupe tout l'espace interparticulaire. Un ménisque concave se forme alors en surface de l'agglomérat (Figure 9c).
- **Etat gouttelette** : Si la valeur du taux de saturation tend vers 1, le liquide entoure totalement l'agglomérat et le système particule-liquide peut alors être qualifié de suspension (Figure 9d).

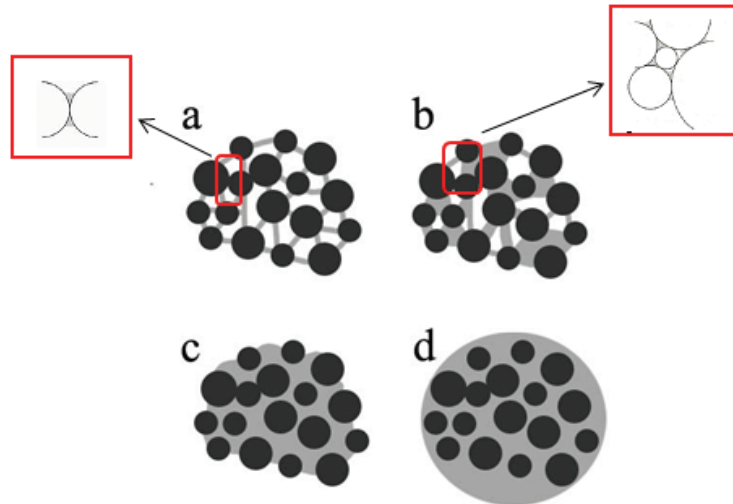


Figure 9 : Etats de saturation des grains : a) état pendulaire, b) état funiculaire, c) état capillaire, d) gouttelette.

#### 1.2.4. METHODES DE SUIVI DE LA GRANULATION

La transposition de la granulation humide à l'échelle industrielle a rapidement induit la nécessité du développement d'une technique de suivi de cette dernière au cours du temps, et plus particulièrement une technique permettant de suivre l'évolution des caractéristiques des grains au cours du procédé. En outre, les récentes initiatives de la FDA (*Food and Drug Administration*) ainsi que de l'EMA (*European Medicines Agency*) concernant le PAT (*Process Analytical Technology*) et la QbD (*Quality by Design*) énoncent qu'une unité d'opération unitaire faisant partie de la production d'une forme pharmaceutique doit être parfaitement comprise et maîtrisée. Ceci présuppose la mise en place de systèmes de suivi en ligne de chaque opération unitaire. Cependant, dans le cadre de la granulation humide, le caractère dispersé de la phase solide rend ce suivi en ligne délicat. Il a fallu attendre la fin des années 1970 avec les travaux publiés par Leuenberger et *al.* (1979) pour disposer d'une méthode de suivi en ligne de l'évolution des caractéristiques des grains. Celle-ci repose sur la variation de la valeur du couple sur l'arbre d'agitation, obtenue via la mesure continue de la puissance électrique consommée par le moteur d'agitation. Cette technique de suivi est actuellement la plus répandue car la mieux connue. Néanmoins, elle reste non spécifique, et depuis quelques années, les études pour le

développement d'une autre méthode de suivi en ligne se sont multipliées. De celles-ci émergent principalement deux techniques, d'une part le suivi par un spectre proche infrarouge et d'autre part, le suivi de la granulométrie grâce à une sonde FBRM<sup>®</sup> (*Focused Beam Reflectance Measurement*).

#### 1.2.4.1. Suivi par mesure de la puissance consommée

La principale méthode de suivi en ligne de la granulation est le suivi par mesure de couple. En effet, ce paramètre est censé traduire la variation de la consistance de la poudre. Mais en réalité, il dépend aussi de sa granulométrie, de la forme et de la déformabilité des grains en formation, ainsi que des forces d'adhésion et de frottements entrant en jeu. L'accès à la valeur du couple se fait par le calcul de la puissance consommée par le moteur du mobile d'agitation nécessaire pour le maintien de sa vitesse constante (Bier *et al.*, 1979 ; Leuenberger *et al.*, 1979 (Equation 2)).

$$P = 2\pi NC \quad \text{Equation (2)}$$

P : Puissance consommée (W)

N : Vitesse du mobile d'agitation (s<sup>-1</sup>)

C : Couple agissant sur l'arbre d'agitation (N.m)

La variation de la valeur du couple est généralement rapportée en fonction du taux de liquide de mouillage ajouté ou en fonction du temps de granulation. Leuenberger *et al.* ont établi l'allure de la courbe de variation de la puissance consommée en fonction du taux de liquide de mouillage. Cette étude a été réalisée sur un système composé de 86% de lactose, 10% d'amidon de maïs et de 4% de polyvinylpyrrolidone (PVP) dans deux types de mélangeurs-granulateurs (mélangeur GLEN et mélangeur MEILI). Ils en ont conclu que, quel que soit le système ou le type de mélangeur utilisé, la variation du couple au cours du procédé présente cinq phases distinctes délimitées par le tracé de tangentes à la courbe (Figure 10).

##### ❖ Phase I :

Au cours de cette phase, la valeur du couple est constante et équivalente à celle mesurée dans un mélange de poudres sec. Le liquide de mouillage est alors introduit en faible quantité. Il est adsorbé ponctuellement à la surface des particules et ne permet pas encore la formation de ponts liquides, moteurs du mécanisme d'agglomération. Cette étape correspond à la phase dite de « nucléation » dans la description d'Ennis et Litster (1997).

##### ❖ Phase II

Au cours de cette seconde phase, la puissance consommée croît fortement et rapidement du fait de la formation des grains par agglomération. Il s'agit de la phase de « croissance ».

### ❖ Phase III

Durant cette phase, la puissance consommée croît plus faiblement et tend à se stabiliser. Cette phase correspond à la phase de « consolidation-croissance de la description d'Ennis et Litster (1997). En outre, le plateau indique la quantité de liquide de mouillage optimale. En deçà de cette quantité, les grains sont trop secs et ont alors tendance à s'effriter, et au-delà de cette quantité, les grains sont trop humides et forment des amas de grande taille.

### ❖ Phase IV

La puissance consommée pendant cette phase croît de manière modérée. En outre, l'apparition d'oscillations de sa valeur marque l'emballlement du processus et la formation d'amas hétérogènes de grains par surmouillage.

### ❖ Phase V

La puissance consommée chute alors brutalement indiquant le passage vers un état de suspension par excès de liquide de mouillage.

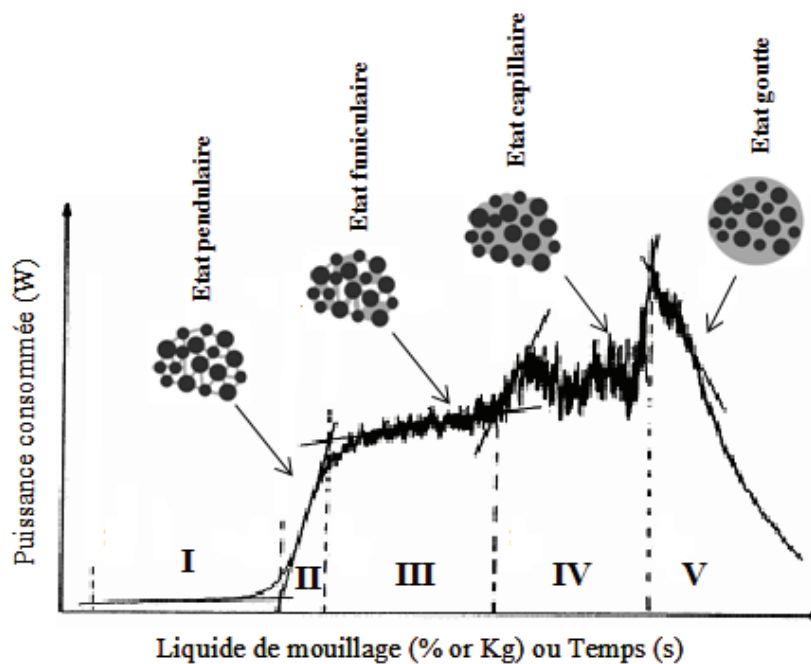


Figure 10 : Courbe de variation de la puissance consommée en fonction du taux de liquide de mouillage ou du temps de granulation (Leuenberger et *al.*, 1979).

Cette méthode de suivi en ligne est aujourd'hui la plus utilisée dans l'industrie et en R&D pharmaceutique. Cependant, elle est peu spécifique et ne peut être mise en place adéquatement que dans certaines conditions :

- Il faut que le ratio signal/bruit soit suffisamment élevé afin que la mesure effectuée soit significative et facilement interprétable, condition qui peut être délicate à obtenir à petite échelle.
- Lorsque la puissance consommée est mesurée et représentée en fonction du volume (ou de la quantité) de liquide de mouillage ajouté, il faut s'assurer au préalable que la pompe délivrant le liquide de mouillage est parfaitement calibrée et validée et qu'elle distribue le liquide avec un débit constant.
- Le liquide de mouillage doit être préférentiellement de l'eau déminéralisée qui permet la solubilisation immédiate du liant contenu dans le mélange de poudres initial.
- Le liquide de mouillage doit être de type newtonien, peu visqueux. Ainsi, les ponts liquides formés entre les particules primaires de poudre sont mobiles et peuvent facilement être déplacés au cours de la granulation sous l'effet du cisaillement.
- Les composants de la poudre, autres que le liant, doivent être de préférence insolubles dans l'eau ou très peu solubles. Il est à noter que l'ajout d'un tensioactif réduit la puissance consommée proportionnellement à la tension superficielle du liquide de mouillage.
- Il est aussi important que durant la phase de mouillage, il n'y ait pas formation d'hydrates du principe actif ou des excipients. En effet, ceci induit une adsorption plus importante de liquide de mouillage et retarde la formation des ponts liquides (Jørgensen et *al.*, 2004).

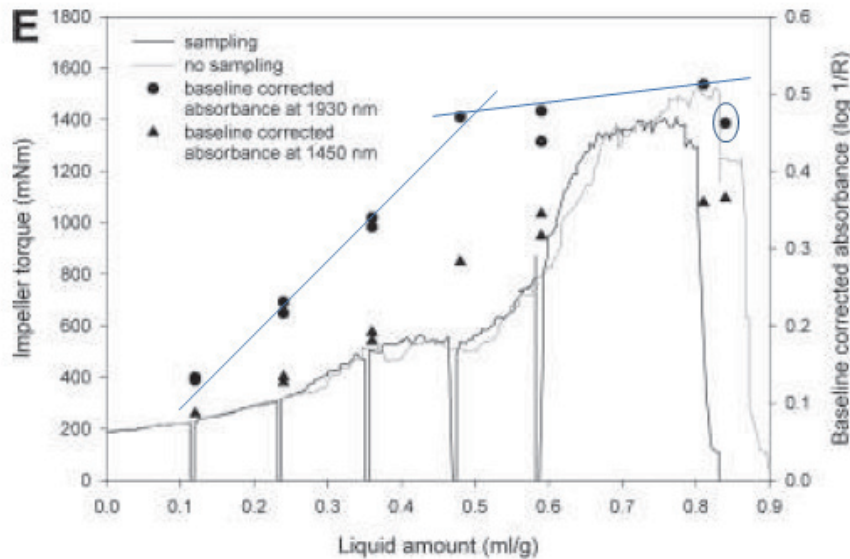
Si les conditions précédentes ne sont pas respectées, le profil de la puissance consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage obtenu sera différent de la courbe décrite précédemment puisqu'il existe un biais lors de la mesure en ligne.

#### ***1.2.4.2. Suivi du spectre proche Infrarouge (NIR)***

Le suivi par mesure du couple sur l'arbre d'agitation étant peu spécifique et non applicable dans certaines situations, d'autres techniques de suivi en ligne ont été recherchées et font aujourd'hui l'objet de nombreuses études. Parmi celles-ci, se trouve le suivi par spectroscopie infrarouge. Cette technique est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par les vibrations d'une molécule, résultant d'un changement de son moment dipolaire. La spectroscopie infrarouge est depuis longtemps utilisée pour la caractérisation de produits mais son utilisation pour le suivi en ligne de procédés et plus particulièrement pour le suivi de la granulation humide, est récente. La spectroscopie infrarouge est un outil intéressant dans ce cadre puisqu'elle fournit à la fois des informations chimiques et physiques sur l'échantillon analysé. Initialement, elle était utilisée pour la granulation en lit fluidisé où elle mesurait en ligne la quantité d'eau présente (Frake et *al.*, 1997 ; Rantanen et *al.*, 1998) ou encore la variation de la taille des particules solides (Frake



et *al.*, 1997). En outre, Watano et *al.* (1991) se sont servis du proche infrarouge pour déterminer le point marquant la fin de la granulation humide en lit fluidisé : « *End Point* ». Par la suite, Rantanen et *al.* (2001) démontrent que le suivi du taux d'humidité au cours de la granulation en lit fluidisé peut être effectué seulement en se concentrant sur quatre longueurs d'onde précises et que l'utilisation du spectre total n'est pas nécessaire.



**Figure 11 : Courbes de mesure de couple sur l'arbre d'agitation et mesure d'absorbance corrigée à 1450 nm et 1930 nm pour un mélange  $\alpha$ -lactose monohydrate et cellulose microcristalline (1:1) ; liquide de mouillage : eau purifiée, vitesse d'agitation 1000 rpm et vitesse de l'émetteur 2000 rpm. (Jørgensen et *al.*, 2004).**

Une avancée marquante dans le domaine est la publication des travaux de Jørgensen et *al.* (2004). Une étude comparative de la mesure de la puissance consommée et de la spectroscopie infrarouge en tant que méthodes de suivi en ligne de la granulation humide est menée. Le but de ce travail était de déterminer si la spectroscopie infrarouge était utilisable pour une future application à l'échelle industrielle au même titre que le suivi par mesure de la puissance consommée. Pour cela, plusieurs mélanges de poudres contenant de la théophylline anhydre, du lactose monohydrate et de la cellulose microcristalline ont été granulés via un granulateur à haut cisaillement de type Mipro Pro-C-epT. La mesure de la puissance consommée est effectuée en continu alors que la mesure de spectroscopie infrarouge est effectuée sur des échantillons prélevés toutes les 30 secondes. Durant la phase de prélèvement, l'appareil a été stoppé et les mesures ont été faites à deux longueurs d'onde différentes. Les auteurs ont constaté que l'allure des courbes obtenues par mesure de couple était identique à celle décrite par Leuenberger (1979) (Figure 11). En parallèle, ils ont aussi observé que l'absorbance infrarouge augmentait au fur et à mesure de l'ajout du liquide de mouillage. Cette augmentation présente un changement de pente dans la même région où apparaît le plateau de la puissance consommée (Phase III), c'est-à-dire

au moment où la quantité de liquide de mouillage est optimale. Ensuite, une chute de l'absorbance se produit au moment où le « *End Point* » est atteint par mesure de couple. Ces résultats indiquent que la mesure par spectroscopie proche infrarouge pourrait être utilisée au même titre que la mesure de la puissance consommée pour le suivi en ligne de la granulation humide. En outre, un des avantages de cette technique par rapport à la mesure de couple, est qu'elle reste indépendante de l'appareil de granulation utilisé et plus particulièrement du type d'agitateur.

L'utilisation de la spectroscopie proche infrarouge comme méthode de suivi de la granulation s'est par la suite développée. Luukkonen et *al.* (2008) se sont servis de cette technique afin de prédire les propriétés des granulés produits en granulateur haute vitesse de cisaillement ainsi que celles des comprimés qui en découlent en se focalisant sur la bande d'absorption de l'eau. En corrélant leurs données mesurées en ligne avec des données de caractérisation d'échantillons hors ligne, ils en ont déduit que les mesures proche infrarouge permettaient d'évaluer l'état de saturation des granulés qui est un reflet direct de leur taille, leur masse volumique ainsi que de la quantité de liquide qu'ils contiennent *in situ* et en temps réel.

Tok et *al.* (2008), quant à eux, ont comparé trois outils de suivi en ligne dont le suivi par spectroscopie infrarouge. Ils ont déduit de cette étude, tout comme Jørgensen et *al.*, que cette technique permet d'identifier les phases de la granulation. Toutefois, ils mettent aussi en lumière le principal problème de mise en œuvre de cette technique. En début de granulation, les particules fines ont tendance à venir se coller à la paroi transparente de la cellule de mesure. Ceci induit une opacité qui ne permet plus au rayonnement infrarouge d'atteindre les particules en mouvement dans le granulateur et un biais existe alors sur les mesures réalisées. Alcalá et *al.* (2010) ont contourné ce problème en faisant l'acquisition des données infrarouge à travers la vitre d'un lit fluidisé.

La spectroscopie infrarouge a fait l'objet de nombreuses études qui montrent le rôle clef que pourrait jouer cette technique dans l'avenir du suivi en ligne de la granulation humide à l'échelle du laboratoire et à l'échelle industrielle.

#### ***1.2.4.3. Suivi en ligne de la granulométrie par une sonde FBRM<sup>®</sup> (Focused Beam Reflectance Measurement)***

Un autre moyen de suivre les étapes de la granulation humide au cours du temps est de s'intéresser à l'évolution de la granulométrie de la poudre contenue dans le granulateur. Il existe à ce jour plusieurs techniques permettant ce type de mesure, mais la majorité ne peut être utilisée qu'en mode « *off-line* » et nécessite une préparation de l'échantillon avant mesure. Une

technique émergente de mesure de la distribution granulométrique repose sur l'utilisation d'une sonde FBRM<sup>®</sup> (*Focused Beam Reflectance Measurement*) (Figure 12). Celle-ci est proposée à ce jour par Mettler Toledo.

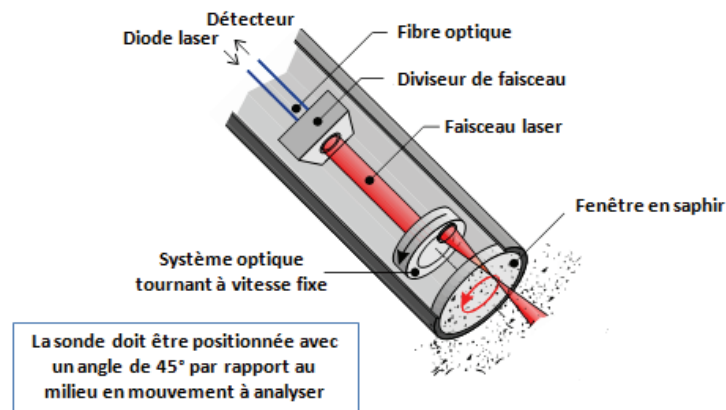


Figure 12 : Schéma d'une sonde FBRM<sup>®</sup>.

Remarque :

- *In-line* : L'échantillon à analyser n'est pas retiré de la ligne du procédé. Les appareils de mesure sont directement placés sur la ligne du procédé.
- *Off-line* : L'échantillon est prélevé sur la ligne du procédé et les mesures sont effectuées sur des appareils situés dans un lieu dédié aux analyses
- *At-line* : L'échantillon est prélevé sur la ligne du procédé et est analysé rapidement dans l'environnement direct du procédé.
- *On-line* : L'échantillon est dévié du procédé pour être analysé et est ensuite replacé sur la ligne du procédé.

#### ❖ Principe de la mesure

La sonde FBRM<sup>®</sup> émet un faisceau laser focalisé qui balaie à travers une fenêtre en saphir le milieu contenant les particules solides à analyser. Lorsque des particules passent devant la fenêtre de la sonde, celle-ci mesure alors une distribution de longueurs de cordes (CLD) (*Chord Length Distribution*). La sonde est généralement immergée dans un milieu contenant des particules en suspension. Lorsque le faisceau entre en contact avec une particule, il est réfléchi et propagé vers les détecteurs situés en haut de la sonde. Le temps de réflexion est ensuite traité par le système électronique associé et la longueur de la corde correspondante est calculée comme étant le produit du temps que met le faisceau à traverser la particule et la vitesse du faisceau. La vitesse de balayage de la sonde est ajustable ce qui permet de récolter un nombre important de données en un temps relativement court.

---

L'appareillage FBRM<sup>®</sup> est facile d'utilisation, nécessite peu de maintenance ou de calibration. Le principal avantage de cette technique est qu'elle peut être utilisée en ligne et *in situ* dans des systèmes fortement concentrés en particules.

#### ❖ Travaux bibliographiques

L'utilisation de la sonde FBRM<sup>®</sup> est déjà courante dans de nombreux domaines et bien qu'elle soit une technique relativement simple, très peu d'études ont été publiées à ce jour sur son application au suivi de la cinétique de la granulation humide. Le principal obstacle à l'utilisation de cette technique dans ce cadre est le fait que la fenêtre de la sonde est très facilement encrassée par des fines particules de poudre. Dans un premier temps, pour résoudre ce problème, un système de sonde FBRM<sup>®</sup> portatif a été développé pour permettre des mesures « *at-line* ». Cela signifie qu'un échantillon doit être prélevé dans le milieu de granulation pour être ensuite soumis à la mesure de CLD dans un autre récipient.

C'est ce type d'appareillage qui est utilisé dans la première étude publiée dans le cadre du suivi de la cinétique de la granulation humide en lit fluidisé par Hu et *al.* (2007). Afin d'évaluer la fiabilité de la mesure par la sonde FBRM<sup>®</sup>, les auteurs ont choisi de comparer les résultats obtenus avec cette technique avec ceux obtenus parallèlement avec des techniques de mesure de distribution en taille des particules par diffraction laser et tamisage. Les variations du  $d_{50}$  et de CLD en fonction du temps ont été tracées et il a été constaté que les tendances des variations étaient identiques. Ainsi, les auteurs ont montré que l'utilisation d'une sonde FBRM<sup>®</sup>, même en mesure « *at-line* » permet un suivi adéquat de la cinétique de la granulation humide. Il est tout de même à noter que ce que mesure réellement la sonde FBRM<sup>®</sup> est une distribution de longueurs de cordes qui est une fonction de la véritable distribution de taille des particules. En effet, lorsque les particules ont une forme régulière, leur distribution de taille est facilement accessible à partir du CLD. Cependant, dans le cas de la granulation humide, les grains formés présentent le plus souvent des formes très irrégulières. Il n'existe pas à ce jour de système permettant d'accéder à la distribution en taille à partir de la CLD dans ces conditions, mais ceci constitue un axe majeur de la recherche actuelle étant donné les résultats encourageants qu'a fourni le suivi en ligne par sonde FBRM<sup>®</sup>. A ce stade, elle constitue un très bon outil de suivi en ligne qualitatif de la granulométrie. Afin de compléter leurs travaux, Hu et *al.*, ont aussi testé le système FBRM<sup>®</sup> pour la détection de l'influence des paramètres de granulation et notamment sur la concentration en liant. Ils ont constaté que les tendances mesurées avec la sonde FBRM<sup>®</sup> sont identiques à celles qui avaient été constatées dans de nombreuses études antérieures avec d'autres moyens de suivi comme la mesure de la puissance consommée.

Par la suite Tok *et al.* (2008), ont repris le même type d'études en comparant cette fois la sonde FBRM<sup>®</sup> avec la spectroscopie infrarouge. Les deux techniques fournissent des informations identiques quant à l'identification des différentes phases de la granulation au cours du temps. Les mesures de la CLD ont été cette fois réalisées « *in-line* » et le même phénomène d'encrassement de la fenêtre identifié par Hu *et al.* a été observé.

Les deux études suivantes menées d'une part par Huang *et al.* (2010) et d'autre part par Arp *et al.* (2011) ont bénéficié d'une importante amélioration de la sonde FBRM<sup>®</sup> qui possède désormais un système de désencrassement de la fenêtre saphir par un dispositif de grattage. Ceci assure une mesure plus pertinente, surtout en début de granulation où les particules fines sont nombreuses.



Figure 13 : Détail du dispositif de désencrassement d'une sonde FBRM<sup>®</sup>.

Les deux études portent sur l'évaluation de la capacité de la sonde FBRM<sup>®</sup> à servir de méthode de suivi en ligne de la cinétique de la granulation humide et toutes deux concluent que celle-ci constitue une technique d'avenir au même titre que le suivi par spectroscopie infrarouge.

Plusieurs techniques sont à l'étude actuellement afin d'évaluer leur potentiel pour succéder ou compléter le suivi par mesure de la puissance consommée. Aujourd'hui deux techniques se détachent du lot, à savoir la spectroscopie infrarouge et la sonde FBRM<sup>®</sup>. Toutefois, d'autres techniques sont à l'étude comme la mesure d'émissions acoustiques (Tok *et al.*, 2008) ou encore la spectroscopie Raman.

### **1.3. DESCRIPTION QUALITATIVE DE LA GRANULATION HUMIDE**

La granulation est un procédé complexe dépendant de nombreux paramètres de procédé et de formulation. Ainsi, il paraît nécessaire de décrire tout d'abord la granulation humide d'un point de vue qualitatif afin d'en retirer les principaux phénomènes entrant en jeu et d'identifier les paramètres clefs influençant cette opération. Plusieurs travaux ont été publiés concernant le

mode de formation des granulés en se plaçant à l'échelle particulaire. Ces études ont permis d'identifier plusieurs phases qui peuvent avoir lieu successivement ou simultanément.

### 1.3.1. APPROCHE TRADITIONNELLE DE STRASY ET AL. (1973)

Strasy *et al.* (1973) sont les premiers à publier une étude décrivant qualitativement la granulation par voie humide. Celle-ci a conduit les auteurs à proposer une description en cinq phases (Figure 14).

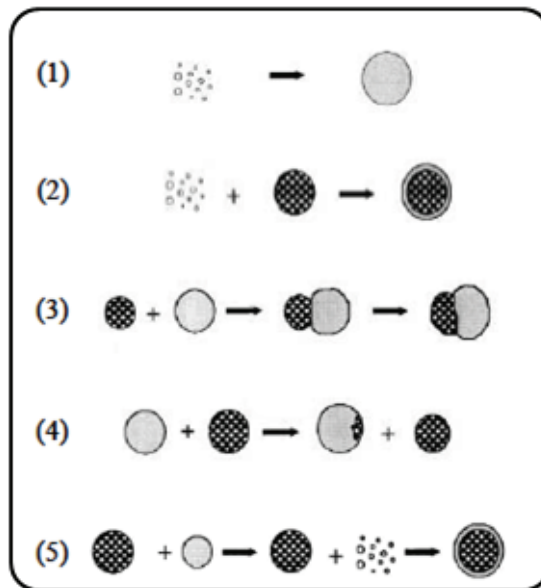


Figure 14 : Phases de la granulation selon Strasy *et al.* (1973).

#### ❖ (1) La nucléation

Les particules primaires s'humidifient du fait de l'ajout du liquide de mouillage et se rassemblent sous l'effet de l'attraction capillaire. Cette étape correspond à la formation d'agrégats de très petite taille appelés *nuclei*.

#### ❖ (2) L'effet boule de neige

Les agrégats humides existants (*nuclei*) collectent les particules primaires pour former des grains de plus grande taille. Ceci induit une augmentation de la taille et donc de la masse totale des grains tout en conservant leur nombre.

#### ❖ (3) La coalescence

Deux ou plusieurs grains fusionnent entre eux pour donner des grains de plus grande taille. Ainsi, le nombre des grains diminuent mais leur masse totale est conservée.

---

#### ❖ (4) Le transfert abrasif

Une quantité de matière est transférée d'un grain à un autre lors d'une collision ou d'un choc, sans pour autant qu'il y ait rupture du grain.

#### ❖ (5) Le broyage-enrobage

Les fragments provenant de la brisure d'agglomérats peuvent être redistribués sur des grains non broyés où ils se déposent en surface et forment alors un enrobage autour du grain.

D'autres études menées sur la granulation humide n'ont pas toujours mis en évidence les mêmes comportements que ceux observés par Strasy et *al.* Selon les conditions d'agitation et de distribution de taille des particules primaires, un phénomène peut être mis en exergue par rapport à un autre. En effet, si les conditions opératoires et de formulation favorisent les phénomènes d'adhésion, dans ce cas, les phases de nucléation, boule de neige et de fusion seront favorisées. De même, si les conditions favorisent plutôt l'abrasion des grains, les phases de transfert abrasif et de broyage-enrobage seront prédominantes.

### 1.3.2. APPROCHE MODERNE D'ENNIS ET LITSTER (1997)

Des études ultérieures, notamment celles d'Ennis et Litster (1997) ont montré la faiblesse de l'approche en cinq phases. Ils proposent alors une approche dite « moderne » composée de trois phases pouvant intervenir successivement ou simultanément (Figure 15). Cette description repose sur le fait que chaque phase est déterminée par un rapport entre différentes forces interparticulaires, à savoir les forces attractives tendant à assurer la cohésion des particules et les forces d'inertie tendant à déstructurer l'agglomérat formé.

#### ❖ (1) Mouillage et nucléation

Au cours de cette étape, le liquide est mis au contact de la poudre sèche. Il se forme alors par attraction capillaire des agrégats peu résistants appelés *nucléi*.

#### ❖ (2) Consolidation-croissance

Les *nucléi* s'associent entre eux ou avec des particules primaires pour former des grains qui croissent et se consolident sous l'effet de l'agitation. La consolidation par collision est à l'origine d'une réduction de taille et de porosité des grains. Ceci provoque une éjection du liquide contenu dans les grains vers leur surface où il forme un film permettant une croissance par coalescence.

#### ❖ (3) Fractionnement et attrition

Lors de cette phase, les grains humides ou secs se brisent sous l'effet du cisaillement élevé ou lors des opérations de caractérisation. Le fractionnement des grains a été mis en évidence par

Pearson et *al.* (2001), par l'incorporation de grains colorés de grande taille en début de granulation. En fin de granulation, des traces de colorants sont aussi retrouvées dans des grains de petite taille. En outre, durant la phase de fractionnement-attribution, les grains encore humides peuvent présenter une redistribution du liquide de mouillage qui peut jouer un rôle dans la croissance des grains.

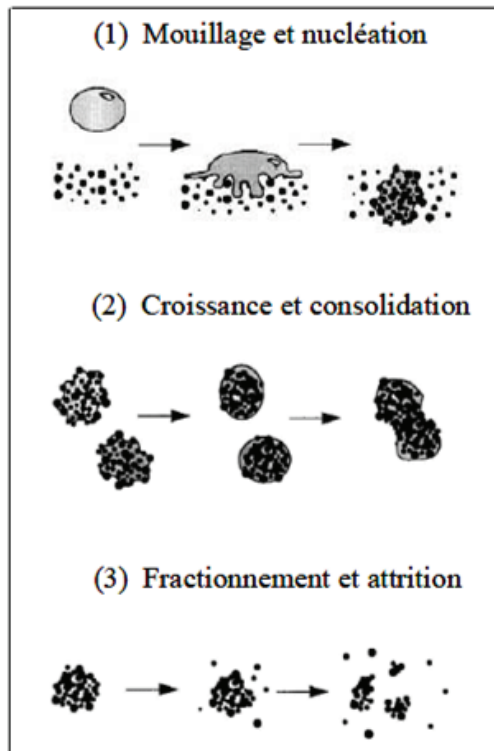


Figure 15 : Phases de la granulation humide selon l'approche moderne d'Ennis et Litster (1997).

L'étape de nucléation ne peut avoir lieu que s'il existe une très grande affinité entre les particules primaires de poudre et le liquide de mouillage. Ceci peut être quantifiable par un calcul thermodynamique des énergies d'adhésion. Si les conditions d'interaction sont favorables à la formation des *nuclei*, la distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre va quant à elle influencer sur leurs propriétés (taille, forme, taux de saturation ...).

Ensuite, la seconde étape de consolidation-croissance dépend fortement des propriétés physicochimiques du liquide de mouillage pour l'expulsion du liquide de mouillage et la formation d'un film en surface des grains.

Enfin, lors de la dernière étape, la capacité des grains à être fractionnés dépend de leur cohésion qui elle-même est liée à leur teneur en liquide de mouillage. Cette description moderne a mis en lumière la forte contribution du liquide de mouillage dans le processus de granulation.



En outre, selon cette approche moderne, la croissance des grains serait donc le résultat de la combinaison des phénomènes de coalescence et d'attrition-fractionnement, dépendants de l'énergie et des collisions apportées par l'agitation du système (Figure 16).

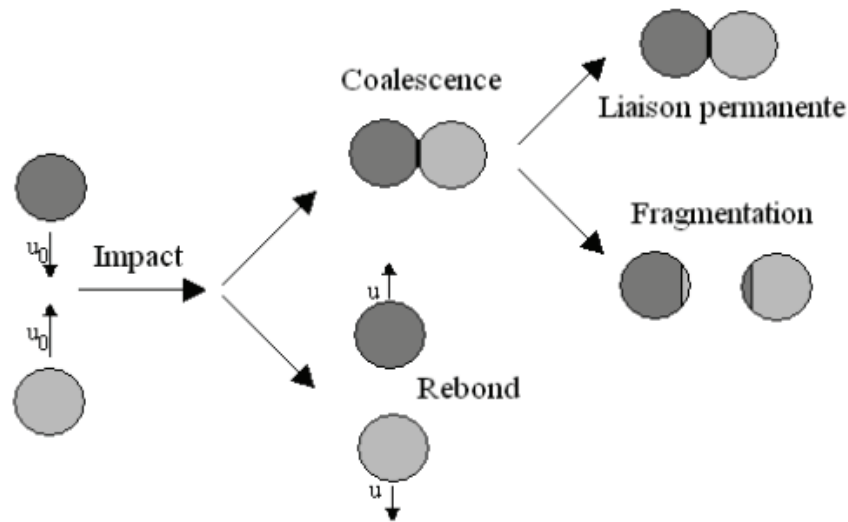


Figure 16 : Schéma du devenir d'un grain suite à une collision.

De manière générale, d'une part, la dissipation de l'énergie cinétique de deux *nuclei* par déformation plastique ou par dissipation visqueuse favorise leur agglomération. D'autre part, pour que l'agglomération soit permanente, les forces de liaisons interparticulaires doivent être supérieures à celles dues à l'agitation du système.

Afin de mieux comprendre ces phénomènes, deux modèles limites ont été identifiés en fonction de la capacité des grains à se déformer :

#### ❖ Grains non déformables

Par définition, il s'agit de grains rigides subissant très peu de déformations permanentes. Ils sont surtout présents en début de granulation lors de la phase de nucléation, et en fin de procédé lors de la phase de consolidation. Leur croissance par coalescence ne peut avoir lieu que si un film de liquide recouvre leur surface et qu'ils entrent en collision avec d'autres particules. De cette manière, l'énergie cinétique des particules est évacuée par dissipation visqueuse dans le liquide et par pertes élastiques dans la phase solide. Ce phénomène a été modélisé dans un premier temps par Ennis et *al.* (1991) qui ont considéré l'impact entre deux sphères solides non déformables et toutes deux recouvertes d'une fine couche de liquide visqueux (Figure 17). En outre, les forces capillaires sont négligées, car dans le cas d'un liquide visqueux en situation dynamique, les forces visqueuses sont prédominantes.

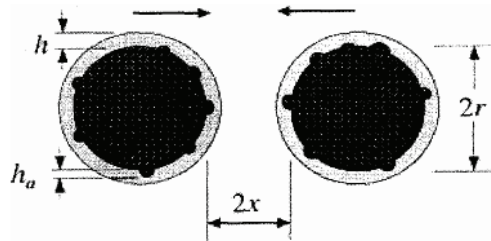


Figure 17 : Schéma de l'impact entre deux sphères non déformables et recouvertes d'une couche de liquide (Ennis et al., (1991)).

Afin d'exprimer le phénomène sous forme d'une équation mathématique, les auteurs se sont servis de la relation fondamentale de la dynamique qui relie alors la vitesse relative d'impact des grains et la distance qui les sépare. Ils en ont déduit un nombre adimensionnel, le nombre de Stokes visqueux ( $St_v$ ) qui équivaut au rapport entre l'énergie cinétique de collision et la dissipation visqueuse au sein du film liquide entourant les grains (Equation 3).

$$St_v = \frac{8\rho_s \cdot r \cdot u}{9\mu_L} \quad \text{Equation (3)}$$

$\rho_s$ : masse volumique des grains ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

$r$ : rayon des granules (m)

$u$ : vitesse relative de collision des granules ( $\text{m.s}^{-1}$ )

$\mu_L$ : viscosité du liquide de mouillage (Pa.s)

Ainsi, ce modèle prédit qu'une croissance par coalescence n'est possible que si  $St_v$  est inférieur à une valeur limite nommée nombre visqueux de Stokes critique ( $St_v^*$ ) qui est déterminée par l'annulation de la vitesse du grain au contact de la couche de liquide de l'autre grain (Equation 4).

$$St_v^* = \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln\left(\frac{h}{h_a}\right) \quad \text{Equation (4)}$$

$e$ : coefficient de restitution de la collision ( $<0$ )

$h$ : épaisseur de la couche du liquide de mouillage (m)

$h_a$ : hauteur caractéristique des aspérités de surface (m)

De cette manière, la croissance par agglomération est favorisée par les facteurs abaissant  $St_v$  et augmentant  $St_v^*$ . Au cours de la granulation  $St_v$  augmente avec la taille des grains ce qui définit trois régimes de croissance :

- **Régime non inertiel** :  $St_v < St_v^*$  : toutes les collisions sont efficaces et aboutissent à une coalescence.
- **Régime inertiel** :  $St_v \approx St_v^*$  : La probabilité de coalescence dépend de la taille des grains entrant en collision.
- **Régime de recouvrement** :  $St_v > St_v^*$ , aucune collision n'est efficace.

Ce modèle repose sur de nombreuses hypothèses de travail et n'est applicable que dans le cas où les grains sont non déformables. Toutefois, il présente un intérêt certain étant donné qu'il fut le premier à mettre en évidence l'importance des forces visqueuses ainsi que les effets dynamiques dans les mécanismes de croissance.

#### ❖ Grains déformables

Un grain est qualifié de déformable s'il présente des déformations plastiques permettant la création d'aires de contact lors des collisions. Dans ce cas, la coalescence est favorisée d'une part, par la dissipation de l'énergie cinétique par déformation plastique et d'autre part, par la création d'une grande surface de contact.

Plusieurs auteurs ont développé des modèles dans le but de prédire les conditions de coalescence de grains déformables. Les hypothèses de travail sont souvent les mêmes, à savoir des granulés déformables dont la surface est sèche et qui subissent une force de cohésion axiale entraînant leur déformation ainsi que la formation d'une surface de contact déterminant la force de cohésion. Ouchiya et Tanaka (1975) ont démontré qu'il était possible de déterminer une taille critique de grains ( $D$ ) au-delà de laquelle la croissance par coalescence ne peut avoir lieu (Equation 5).

$$D = c \left( K^{\frac{3}{2}} \cdot \lambda \right)^a \quad \text{Equation (5)}$$

$D$  : taille critique des grains (m)

$K$  : constante de déformabilité équivalant au rapport de l'aire de contact et de la force de compaction ( $m^2 \cdot kg$ )

$\lambda$  : résistance de la liaison entre les grains au niveau de l'aire de contact

$c, a$  : constantes.

Par la suite, Kristensen et *al.* (1985) ont proposé une simplification du modèle précédent en remplaçant la résistance de liaison intergranulaire par la résistance des grains eux-mêmes (Equation 6). Cette simplification est certes intéressante mais reste rarement vérifiée. En effet, dans la plupart des cas, la résistance de liaison entre les grains est une fonction complexe des

propriétés des grains et de celles du liquide ainsi que du réarrangement se produisant au moment des impacts.

$$(D^*)^{\frac{2}{a}} = B \frac{\left(\frac{\Delta l_c}{D}\right)^3}{\sigma_{Cr}} \quad \text{Equation (5)}$$

$D^*$  : diamètre critique des grains (m).

$\Delta l_c/D$  : déformation critique normalisée ( $N.m^{-2}$ )

$\sigma_{Cr}$ : contrainte critique normalisée ( $N.m^{-2}$ )

B et a : Constantes.

## **1.4. EFFET DES VARIABLES OPERATOIRES SUR LA GRANULATION HUMIDE**

Il est bien entendu que le choix de l'appareil de granulation a une influence sur le déroulement de l'opération. Sa taille, sa géométrie, le type de système d'agitation mis en place sont des éléments qui jouent un rôle non négligeable sur les propriétés des grains obtenus. Cependant, indépendamment du type de granulateur choisi, d'autres paramètres dits opératoires régissent la granulation humide. Ils peuvent être classés en deux familles : d'une part, les paramètres dits de formulation qui regroupent les caractéristiques de la poudre initiale, les propriétés physico-chimiques du liquide de mouillage ainsi que la nature du liant, d'autre part, les paramètres dits de procédé qui regroupent la vitesse d'agitation et le mode d'injection du liquide de mouillage (débit et taille des gouttes).

### **1.4.1. EFFETS DES VARIABLES PROCEDE**

#### **1.4.1.1. Pré-mélange de la poudre à granuler**

Le pré-mélange des poudres est un paramètre très peu étudié bien qu'il puisse avoir une importance non négligeable, notamment sur la composition finale des grains. Alkhatib et Briens (2011) ont mené une étude portant notamment sur l'influence du temps de pré-mélange de la poudre à granuler dans un mélangeur-granulateur à haute vitesse. Dans leur cas, la poudre à granuler est un mélange de lactose et de cellulose microcristalline. Au départ, le lactose est déposé en haut du bol de granulation alors que la cellulose est déposée dans le fond. Les grains formés sont analysés en composition pour des temps de pré-mélange de 10 et 120 secondes. Les auteurs ont constaté que les grains formulés avec le temps de pré-mélange le plus faible sont composés à la fois de lactose et de cellulose alors que les grains formés lorsque le temps de pré-

mélange est plus important ne contiennent que de la cellulose. Les particules de lactose plus petites semblent avoir été projetées en périphérie du bol et seule une partie de la masse de lactose initiale est granulée. Ils concluent alors que le temps de pré-mélange a un effet sur la granulation humide et qu'il serait intéressant de l'étudier plus en détail.

#### **1.4.1.2. Hauteur du lit de poudre**

Ce paramètre est plus spécifique de la granulation en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement pour laquelle la hauteur de poudre généralement rencontrée est de l'ordre du 2/3 de la hauteur de la cuve. Deux études récentes ont étudié l'influence de ce paramètre sur les propriétés des grains formés d'une part et sur la cinétique de granulation d'autre part.

Mangwandi et *al.* (2011) se sont penchés sur l'influence du taux de remplissage du bol d'un *high shear mixer* sur les propriétés mécaniques des grains. Ils ont observé que l'augmentation du volume occupé par la poudre dans le bol induisait une diminution de la porosité et par conséquent une augmentation de la résistance des grains. Ils postulent que ceci est dû à l'accroissement du nombre et de l'intensité des collisions efficaces.

Cheng et *al.* (2012) ont utilisé exclusivement du carbonate de calcium et du PEG 6000 (Polyéthylène Glycol) fondu comme liant. Ils ont constaté plusieurs tendances lors de la variation du taux de remplissage initial du bol de granulation du *high shear mixer* :

- La phase de croissance des grains est beaucoup plus rapide lorsque le taux de remplissage est élevé, effet certainement dû au nombre de collisions efficaces plus élevé.
- Lors de la phase de nucléation, la taille des granulés est plus élevée dans le cas où le volume occupé par la poudre initialement est faible ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les collisions sont moins fréquentes à faible taux de remplissage réduisant ainsi les phénomènes d'attrition-fractionnement.
- En fin de granulation, la distribution en taille des grains est plus large dans le cas où le taux de remplissage est élevé. Les auteurs expliquent ceci par le fait que les grains ne peuvent recevoir l'énergie fournie par l'agitation de manière uniforme du fait de leur très grand nombre.
- Enfin, la surface des grains produits dans les deux conditions de remplissage initial a été observée par microscopie électronique à balayage (MEB). La surface des grains formés dans le cas d'un taux de remplissage élevé est plus irrégulière, due au phénomène d'attrition beaucoup plus marqué en fin de granulation.

### 1.4.1.3. Vitesse d'agitation

Le cisaillement, directement relié à la rotation du mobile d'agitation, est responsable de plusieurs effets au cours de la granulation humide. D'une part, il assure la répartition du liquide de mouillage au sein du lit de poudre par homogénéisation de l'ensemble. D'autre part, l'agitation apporte l'énergie au système et agit sur la fréquence des collisions entre particules, entre particules et parois du bol de granulation, puis ultérieurement, entre les grains, étape nécessaire aux phases de consolidation-croissance et d'attrition-fractionnement.

Par ailleurs, une vitesse d'agitation élevée induit un échauffement de la matière dans le bol de granulation produisant ainsi une réduction de la viscosité du liant ce qui par conséquent conduit à la formation de grains plutôt « déformables ».

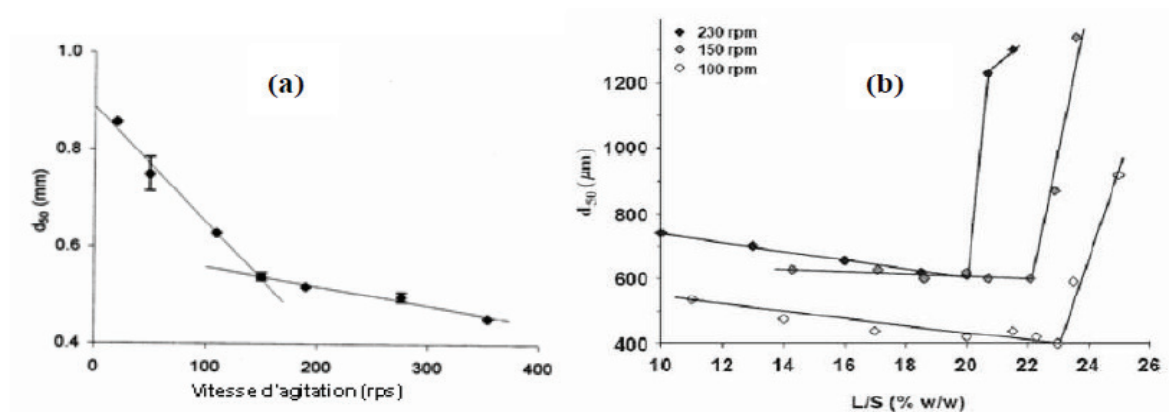


Figure 18 : Effet de la vitesse de cisaillement sur le  $d_{50}$  de grains a) non déformables et b) déformables. (Knight *et al.*, 2000).

Les travaux de Knight *et al.* (1993) tout comme ceux de Saleh *et al.* (2005) portent sur la granulation humide en mélangeurs-granulateurs haute vitesse et montrent qu'une augmentation de la vitesse de l'agitateur coïncide avec une augmentation du diamètre moyen des grains en fin de granulation.

Cependant, Iveson *et al.* (2001) ont noté que ce phénomène n'est valable que pour des grains déformables. En revanche, pour des grains non déformables, l'augmentation de la vitesse d'agitation entraîne une diminution du diamètre moyen des grains en fin de granulation (Ramaker *et al.*, (1998); Knight *et al.*, (2000)) (Figure 18).

Par la suite, les travaux d'Oulahna *et al.* (2003), qui portent également sur la granulation en mélangeur-granulateur à haut cisaillement (6 L), de 200 grammes d'une poudre cosmétique avec un liquide de mouillage composé d'éthanol, d'eau, et de polyéthylène glycol ont montré que la vitesse d'agitation avait une action sur d'autres propriétés des grains. Ils ont notamment mis en

évidence qu'une vitesse d'agitation élevée conduit à des grains de porosité réduite et peu friables. En outre, les auteurs ont constaté qu'une vitesse d'agitation faible conduisait à un milieu granulaire dont la distribution granulométrique est très large avec une forte proportion de fines particules, alors qu'une vitesse de cisaillement élevée conduit à l'obtention d'un milieu granulaire dont la dispersion en taille est beaucoup plus étroite et où la proportion en fines particules est considérablement réduite. Ce phénomène est confirmé par Chevalier *et al.* (2007).

Benali *et al.* (2009) se sont concentrés sur la granulation en *high shear mixer* (10 L) de la cellulose microcristalline. Ils ont constaté que dans ce cas précis, il existait un intervalle de vitesse d'agitation optimale pour la croissance des grains située entre 150 et 200 rpm : lorsque la vitesse est inférieure à ces valeurs, la taille des grains est mal contrôlée et il y a présence de gros agglomérats dans des zones de surmouillage. Dans ce cas, la vitesse d'agitation est insuffisante pour répartir correctement le liquide de mouillage au sein du lit de poudre. Par ailleurs, lorsque la vitesse de l'agitateur est supérieure à celles de l'intervalle, la phase de fractionnement-atriton est dominante et la taille moyenne des particules est fortement réduite. Les auteurs ont aussi constaté que la porosité des grains diminuait avec l'augmentation de la vitesse d'agitation.

Mangwandi *et al.* (2010), quant à eux, ont observé que les effets de la vitesse d'agitation varient selon la viscosité du liquide de mouillage. Lorsque celui-ci présente une faible viscosité, les tendances sont les mêmes que celles relatées par Benali *et al.*. En revanche, lorsque le liquide de mouillage est visqueux, les tendances sont inversées et identiques à celles proposées par Knight *et al.* (1993) soit qu'une augmentation de la vitesse d'agitation conduit à une augmentation du diamètre des grains en fin de granulation. Cette différence de tendance est explicable selon les auteurs par un mécanisme de croissance différent selon que le liquide de mouillage est visqueux ou non.



Figure 19 : Schéma type d'un *high shear mixer*.

Des études plus récentes sur la granulation en *high shear mixer* ont été menées à la fois sur l'influence de la vitesse de l'agitateur et sur l'importance de la présence d'un émotteur (Figure 19). Chitu *et al.* (2011) ainsi que Briens et Logan (2011) s'accordent sur le fait que le rôle de

l'émoteur et la nécessité de sa présence diffèrent selon la vitesse d'agitation. Lorsque celle-ci est faible, de l'ordre de la centaine de rpm, la présence d'un émoteur est fondamentale pour enclencher la phase de croissance. En effet, celui-ci facilite la distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre. Lorsque la vitesse d'agitation est modérée, le rôle de l'émoteur, bien que différent, est tout aussi important. Il participe au fractionnement des gros agglomérats. Par contre, à haute vitesse d'agitation, la nécessité d'un émoteur est selon les études, discutable. En effet, Chitu et *al.* n'ont pas constaté de différence notable sur la distribution en taille des grains avec et sans émoteur ce qui s'explique par le fait que le cisaillement provoqué par l'agitateur est suffisant pour assurer les phénomènes de fractionnement et d'attrition.

#### **1.4.1.4. Débit du liquide de mouillage**

A ce jour, peu de travaux ont été publiés sur l'effet du débit d'ajout du liquide de mouillage. L'effet de ce paramètre a tout d'abord été étudié dans le cas de la granulation humide en lit fluidisé. Rankell et *al.* (1964) et Schæfer et *al.* (1978) ont conclu que l'augmentation du diamètre des grains avec l'augmentation du débit était principalement liée au fait que la taille des gouttes de liquide augmente elle aussi.

Récemment, des travaux ont été menés sur l'influence de ce paramètre dans le cas de la granulation en mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement. Devay et *al.* (2006) ont montré que l'augmentation du débit entraîne une réduction du diamètre moyen des grains et émettent l'hypothèse que ce phénomène serait lié à une réduction du temps de nucléation et donc à une granulation rapide. De leur côté, Tan et *al.* (2006), ont observé que dans le cas de la granulation humide en *high shear mixer*, la variation du débit du liquide de mouillage affecte peu la taille des gouttes et par conséquent la taille moyenne des grains formés.

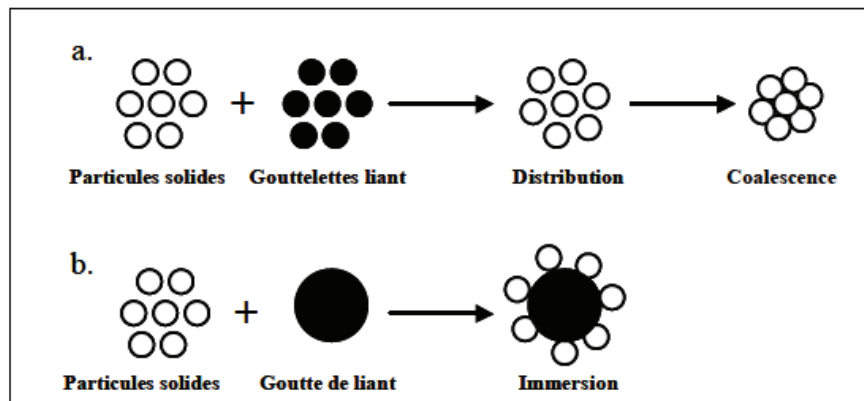
#### **1.4.1.5. Taille des gouttes du liquide de mouillage**

La taille des gouttes du liquide de mouillage est directement liée au mode d'ajout de ce liquide qui est généralement fait par pulvérisation progressive. La taille des gouttes de liquide a été dès le départ abordée comme un facteur influençant la nucléation et plus particulièrement la distribution en taille des *nuclei*.

Schæfer et Mathiesen (1996) ont proposé deux mécanismes de nucléation possibles dépendants de la taille relative des gouttes de liquide de mouillage rapportée à la taille des particules primaires de poudre. Lorsque la taille des gouttes de liquide est relativement plus grande que celle des particules de poudre, la nucléation se fait par un mécanisme d'immersion. Dans le cas



où la taille des gouttes est relativement inférieure à celle des particules solides, la nucléation se fait par un mécanisme de distribution (Figure 20).



**Figure 20 : Deux mécanismes de nucléation en fonction du rapport entre la taille des gouttes de liquide et la taille des particules primaires de poudre a) Nucléation par distribution b) Nucléation par immersion (Schæfer et Mathiesen (1996)).**

Par la suite, Abberger et *al.* (2002) ont étudié les propriétés des grains obtenus par chacun des deux mécanismes de nucléation pour des particules de lactose et des gouttes de polyéthylène glycol. Ils ont démontré que les grains formés par une nucléation par distribution croissent ensuite par coalescence et présentent une structure assez poreuse alors que les grains issus d'une nucléation par immersion croissent plutôt par un mécanisme de type effet boule de neige et possèdent une structure beaucoup plus dense.

Ces résultats semblent confirmés par les travaux de Scott et *al.* (2000) et Gluba et *al.* (2003) qui se sont intéressés à la cinétique de granulation en fonction de la taille des gouttes de liquide de mouillage dans des systèmes à taux de cisaillement faible et élevé. Les auteurs ont mis en lumière le fait que la cinétique de granulation était d'autant plus rapide que la taille des gouttes de liquide est importante. En effet, la formation de *nuclei* peu denses et donc peu résistants engendrerait un ralentissement de la cinétique de granulation. Ces résultats ont aussi été retrouvés par Zhai et *al.* (2010) avec des systèmes plus complexes contenant notamment un ou plusieurs tensioactifs.

En outre, Tan et *al.* (2006) ont corroboré ces résultats en travaillant sur la granulation de billes de verre en présence de PEG et dans ce cas, la tendance est aussi valable lors de la phase de croissance contrairement à ce qui a été observé dans les travaux d'Ax et *al.* (2008) où l'influence de la taille des gouttes est uniquement prédominante lors de la phase de nucléation.

---

## 1.4.2. EFFET DES VARIABLES PRODUIT

### 1.4.2.1. Distribution granulométrique de la poudre initiale

La distribution granulométrique de la poudre initiale a été identifiée depuis longtemps comme étant un facteur ayant une influence importante sur la granulation humide. En effet, Newitt et Conway-Jones (1958) ; puis Capes et Danckwerts (1965) ont étudié la granulation de particules de sable de tailles différentes en présence d'eau ou d'éthanol dans un tambour rotatif. Ils ont ainsi constaté qu'il existait une taille critique de particules primaires. Selon que la taille des particules est inférieure ou supérieure à celle-ci, les propriétés des grains obtenus en matière de granulométrie et de structure sont différentes. Cette valeur critique dépend de la tension superficielle (Capes et Danckwerts (1965)) et de la viscosité du liquide de mouillage (Keningley *et al.* (1997)).

Selon la nature de la dispersion en taille des particules primaires, les mécanismes de croissance semblent différents. Si la taille des particules primaires est élevée ou si elles présentent une distribution de type monodisperse, les grains obtenus sont fragiles et déformables. (Rumpf, (1962)). Ainsi, la croissance est consécutive à la déformation des grains sous l'effet des collisions et à la modification des surfaces de contact ce qui favorise la coalescence ainsi que la croissance par effet boule de neige. Par ailleurs, la croissance est alors qualifiée de rapide et continue (Kristensen *et al.* (1985) ; Mackaplow *et al.*, (2000)). En revanche, lorsque les particules primaires sont de petite taille ou si elles présentent une distribution polydisperse, les grains formés sont moins déformables. Ainsi, la croissance s'opère uniquement après une période d'induction correspondant au temps nécessaire pour drainer le liquide de l'intérieur des grains vers leur surface où il formera le film nécessaire à la coalescence (Linkson *et al.* (1973); Iveson et Litster, (1998<sup>a</sup>)) (Figure 21).

Ces résultats sont aussi retrouvés dans des études plus récentes : Tu *et al.* (2008) ainsi que Realpe et Velásquez (2008). Ces derniers ont travaillé sur une poudre de lactose et un liquide de mouillage composé d'un mélange povidone et eau. En effet, lorsque la dispersion en taille de la poudre initiale est polydisperse, ils ont observé dans un premier temps une phase de croissance rapide et immédiate, puis une seconde phase marquée par le ralentissement de la croissance. Les auteurs expliquent ceci par le fait que la probabilité de collision entre une particule de grande taille et une de taille plus faible est importante et que dans le cas d'une grosse particule souvent peu poreuse, le choc permet d'amener le liquide de mouillage en surface de la particule autorisant ainsi une coalescence immédiate. En revanche, lorsque la distribution en taille de la poudre initiale est unimodale, les phases de croissance sont inversées. La première phase est

lente et est appelée phase d'induction, puis la seconde phase est rapide. La transition entre les deux phases est marquée par le passage d'une distribution unimodale à une distribution plurimodale. En outre, il semblerait que les ponts liquides formés entre des particules de même taille soient plus faibles que ceux formés entre une petite et une grosse particule. Cette force ainsi que la faible énergie cinétique de la petite particule permet un temps de contact entre elles suffisamment long pour permettre à d'autres petites particules de s'agglomérer. Aussi, il a été constaté que le taux de croissance augmentait avec une diminution de la taille des particules primaires.

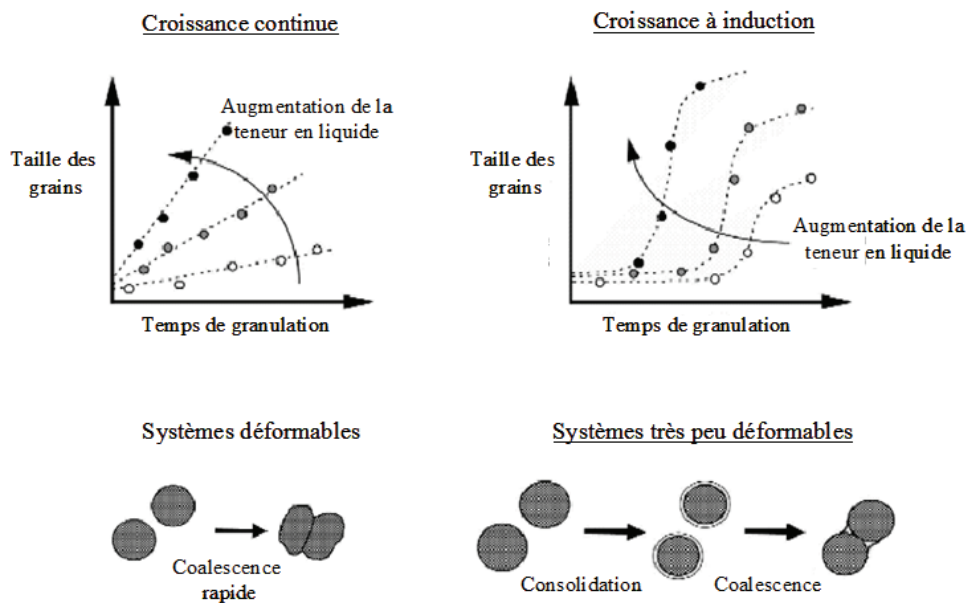


Figure 21 : Mécanismes de croissance selon la granulométrie de la poudre initiale (Iveson et Litster, 1998).

En outre, les travaux d'Iveson *et al.*, (1996) et d'Iveson et Litster (1998<sup>b</sup>) portant sur la granulation de billes de verre dans un tambour rotatif en présence d'eau et de glycérol ont montré que le taux de consolidation des grains, c'est-à-dire la réduction de leur porosité, est directement proportionnel à la taille des particules primaires.

#### 1.4.2.2. Mouillabilité de la poudre par le liquide de mouillage

La mouillabilité d'un solide par un liquide est caractérisée concrètement par la capacité qu'a ce liquide à s'étaler à la surface du solide. Ceci est explicité par le calcul d'un coefficient d'étalement  $S_{LS}$  qui s'exprime comme la différence entre l'énergie de cohésion du liquide de mouillage ( $W_{cl}$ ) et l'énergie d'adhésion de ce liquide sur la surface solide ( $W_a$ ) (Figure 22) (Equation 7).

$$S_{LS} = W_{cl} - W_a = \sigma_{SV} - (\sigma_{SL} + \sigma_{LV}) \quad \text{Equation (7)}$$

Compte-tenu de la relation de Young, il vient (Equation 8):

$$S_{LS} = \sigma_{LV} (\cos\theta - 1) \quad \text{Equation (8)}$$

$\sigma_{SV}$  : tension interfaciale du solide ( $\text{N.m}^{-1}$ )

$\sigma_{SL}$  : tension interfaciale du liquide ( $\text{N.m}^{-1}$ )

$\sigma_{LV}$  : tension interfaciale liquide-solide ( $\text{N.m}^{-1}$ )

$\theta$  : angle de contact solide-liquide

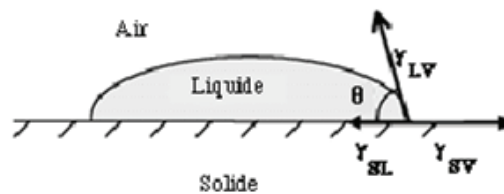


Figure 22 : Représentation du mouillage d'une surface solide par un liquide.

A partir du calcul de ce coefficient d'étalement, Rowe (1989) propose deux modes de formation des *nuclei* en fonction de son signe.

- $S_{LS} > 0$ , le liquide de mouillage s'étale spontanément en surface des particules primaires et y forme un film qui permet la formation de ponts liquides aux points de contact interparticulaires. Les grains ainsi produits sont denses et résistants.
- $S_{LS} < 0$ , le liquide de mouillage se dépose sous forme de gouttes. De cette manière, la formation de ponts liquides n'a lieu qu'au niveau des points de contact entre des gouttes déposées sur la surface de deux particules différentes. Cette fois, les grains sont poreux et friables.

Ceci a été vérifié par la suite dans d'autres travaux parmi lesquels figurent ceux de Planinšek et al. (2000). Les auteurs se sont basés sur un calcul d'énergie d'adhésion et de cohésion des poudres (lactose, pentoxyfilline et aciclovir) et du liant (polyvinylpyrrolidone (PVP) et hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)) afin de définir le couple poudre/liant permettant la production des grains les plus résistants. Ainsi, cette étude a corroboré le fait qu'un travail de cohésion du liant supérieur au travail d'adhésion poudre/liant, soit un  $S_{LS} > 0$ , favorise l'étalement du liquide en surface des particules sous forme d'un film. En outre, ils ont remarqué que les grains sont d'autant plus résistants que le liquide s'étale mieux sur les particules de poudre.

Thielman *et al.* (2008) se sont, quant à eux, intéressés à l'effet de la mouillabilité de la poudre initiale sur le taux d'agglomération en lit fluidisé et sur les propriétés des grains produits. Pour cela, ils ont utilisé deux types de billes de verre, l'un dont la surface est hydrophile et l'autre dont la surface est hydrophobe. Le liquide de mouillage était un mélange eau-hydroxypropylcellulose. Ils ont alors constaté que les particules hydrophiles conduisaient à la production de grains dont la distribution granulométrique est plus étroite et que celle obtenue avec les billes hydrophobes. En outre, la taille maximale des grains obtenus avec les billes hydrophobes était plus élevée avec toutefois un taux de particules non granulées plus important. La différence de taille moyenne serait due au fait que le liquide enrobe les particules hydrophiles (effet visualisé au microscope électronique), diminuant ainsi la quantité de liquide disponible pour former les ponts liquides aux points de contact interparticulaires. Les mêmes tendances ont été retrouvées par Nguyen *et al.* (2010). En outre, ces derniers constatent que la distribution du principe actif au sein des granulés est plus uniforme lorsque la mouillabilité de la poudre augmente. Enfin, ils émettent l'hypothèse que l'ajout d'un agent tensioactif à la formulation favorisant le mouillage de la poudre améliorerait le résultat de la granulation de poudres hydrophobes.

#### **1.4.2.3. Teneur en liquide de mouillage**

Tout d'abord, il est important de noter que l'étude de l'influence de la teneur en liquide de mouillage ne peut être mise en œuvre que dans le cas où le liant est présent initialement sous forme de poudre dans le mélange à granuler. En effet, lorsque le liant est dissous initialement dans le liquide de mouillage, l'ajout de ce dernier induirait un changement de la formulation en même temps qu'une variation de la teneur en liquide.

Comme cela a été expliqué auparavant, la teneur en liquide de mouillage définit l'état de saturation dans lequel se trouve la poudre. Newitt et Conway-Jones (1958) ainsi que Capes et Danckwerts (1962) ont défini une teneur en eau minimale nécessaire pour que la granulation de particules de silice ait lieu. Cette teneur a été convertie en un taux de saturation (S) qui doit alors être compris entre 0,9 et 1,1. Si le taux de saturation est inférieur à cette valeur, les grains produits sont trop fragiles. En revanche, s'il est supérieur à cette valeur; la croissance des grains est excessivement rapide et non contrôlée ce qui aboutit à la formation d'amas de grande taille. Ceci est confirmé par Hoornaert *et al.* (1998) qui ont observé que l'augmentation de la teneur en liquide de mouillage accroît le taux de croissance ainsi que le diamètre moyen des grains dans un *high shear mixer*. Il a aussi été montré qu'il existe une relation linéaire entre la teneur en liquide de mouillage et la durée de compaction, la sphéricité des grains (Chevalier *et al.*, (2007)) et la réduction de la porosité (Ohno *et al.*, (2007)).

#### 1.4.2.4. Viscosité du liquide de mouillage

L'approche moderne décrivant le processus de granulation humide a conduit à considérer l'importance du rôle des forces visqueuses. Il est apparu que celles-ci avaient une influence sur la distribution du liquide de mouillage au sein du lit de poudre.

De nombreux travaux (Mills *et al.* (2000) ; Johansen et Schæfer, (2001) ; Walker *et al.*, (2006)) ont montré, aussi bien dans le cas de la granulation en lit fluidisé que dans le cas de la granulation en mélangeur-granulateur haute vitesse, que l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage favorisait la croissance des grains. Toutefois, cette tendance n'est valable que dans le cas où la valeur de la viscosité est inférieure à une valeur critique. En effet, au-delà de celle-ci, la tendance s'inverse et une augmentation de la viscosité induit alors un ralentissement de la croissance des grains. (Figure 23).

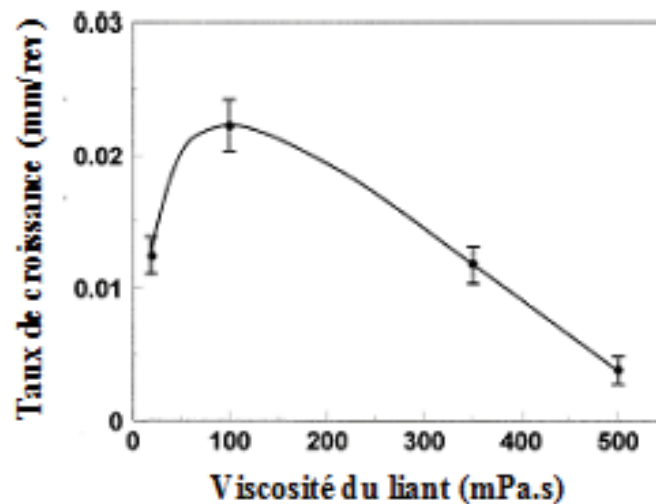


Figure 23 : Influence de la viscosité du liant sur le taux de croissance des grains (Mills *et al.* 2000).

Les explications de ce phénomène, proposées par les différents auteurs, reposent sur le fait qu'une viscosité élevée assurerait une meilleure dissipation de l'énergie cinétique des grains lors d'une collision, ce qui les maintiendrait alors en contact et faciliterait ainsi leur coalescence. Toutefois, une viscosité élevée contribuerait aussi à la formation de grains moins déformables et dont la croissance par coalescence est plus difficile. Ainsi, si la valeur de la viscosité est inférieure à une valeur de viscosité critique, son effet sur la croissance des grains résulterait de l'équilibre entre deux effets opposés.

L'existence d'une valeur de viscosité critique peut être mise en relation avec les différents mécanismes de croissance. En effet, lorsque le liquide de mouillage est peu visqueux, les grains produits sont peu résistants et facilement déformables. Ils croissent alors par enrobage et brisure

(Mills *et al.*, (2000) ; Johansen et Schæfer, (2001) ; Ramachandran *et al.*, (2008)). Lorsque la valeur critique de la viscosité est atteinte, il apparaît que la déformabilité des grains atteint une valeur optimale et leur croissance se fait alors majoritairement par coalescence ((Mills *et al.* (2000) ; Johansen et Schæfer, (2001) ; Walker *et al.*, (2006)). Lorsque la viscosité du liquide de mouillage est supérieure à la valeur critique, les grains produits sont moins déformables ce qui réduit le taux de drainage du liquide vers leur surface. Ainsi, la croissance par coalescence est toujours possible mais est beaucoup plus difficile surtout dans le cas où l'appareillage de granulation génère peu de cisaillement ((Mills *et al.* (2000); Waker *et al.*, (2006)).

Van der Dries et Vromans (2009), qui ont travaillé sur la granulation d'une poudre de lactose en *high shear mixer* avec un liquide de mouillage contenant des proportions différentes de PVP (polyvinylpyrrolidone) et HPC (Hydroxypropylcellulose), ont constaté les mêmes phénomènes quant à la déformabilité des grains. En outre, ils ont aussi observé qu'au-delà d'une viscosité de 30 Pa.s, aucun grain n'était formé du fait d'un temps de pénétration du liquide au sein du lit de poudre trop long. De cette manière, la nucléation ne peut avoir lieu et la granulation n'est pas initiée.

Toutefois, Chitu *et al.* (2011) ont constaté qu'une augmentation de la viscosité induisait une diminution de la quantité de liquide nécessaire au démarrage de la granulation. Ceci pourrait être valable uniquement dans le cas où la viscosité reste en-deçà de la valeur de viscosité critique.

Tous ces phénomènes expliquent aussi l'impact de la viscosité sur la phase de consolidation des grains. En effet, les travaux menés par Iveson *et al.* (1996) ; Hoornaert *et al.* (1998) ; Iveson et Litster (1998<sup>b</sup>) ont montré qu'une diminution de la viscosité semble accélérer légèrement et renforcer la consolidation des grains par facilitation du déplacement des particules.

Enfin, Cavinato *et al.* (2010) ont observé que la forme des particules variait avec la viscosité du liquide de mouillage. En effet, les particules obtenues avec un liquide de faible viscosité présentent des formes irrégulières. Leur sphéricité augmente avec la viscosité du liant. Ceci s'explique par le fait que les granulés formés à faible viscosité sont plus déformables et plus sujets à la rupture.

#### ***1.4.2.5. Tension superficielle du liquide de mouillage***

La tension superficielle du liquide de mouillage est un paramètre dont l'influence sur la cinétique de granulation est, tout comme sa viscosité, non négligeable. Toutefois, en comparaison, il n'existe que peu d'études de ce paramètre publiées à ce jour.

Les premiers à s'intéresser à la tension superficielle du liquide de mouillage sont Capes et Danckwerts (1965) qui ont rapporté l'existence d'une tension de surface minimale nécessaire à l'initialisation de la granulation humide. Plus tardivement, Ritala *et al.* (1986) ont montré que lorsque la tension de surface du liant est élevée, la puissance consommée par le moteur d'agitation croît.

En outre, Iveson *et al.* (2001) ont observé que la tension superficielle a deux effets opposés sur la croissance des grains. D'une part, une diminution de la tension de surface engendre la formation de grains déformables, ce qui devrait favoriser leur croissance par coalescence. D'autre part, les grains formés étant fragiles, leur faible résistance réduit leur probabilité de coalescence efficace. Ces observations démontrent donc à quel point il est difficile d'analyser l'effet réel de la tension de surface sur la croissance des grains. C'est pourquoi Ennis *et al.* (2001) ont étudié les effets couplés de la viscosité et de la tension de surface du liquide de mouillage. Ils ont rapporté que le mécanisme de la granulation dépend essentiellement de la compétition entre forces visqueuses et forces de capillarité. Ainsi, ils ont défini un nombre reliant ces deux types de forces.

$$Ca_{vis} = \frac{\mu_L U}{\sigma_L} \quad \text{Equation (8)}$$

U : vitesse des particules (m.s<sup>-1</sup>)

$\mu_L$  : la viscosité du liquide de mouillage (Pa.s)

$\sigma_L$  : la tension de surface du liquide de mouillage (N.m<sup>-1</sup>)

Si  $Ca_{vis} < 10^{-3}$ , l'énergie de dissipation due aux forces visqueuses est négligeable devant les forces capillaires et l'adhésion entre particules est le résultat uniquement des forces interfaciales.

Si  $Ca_{vis} > 10^{-3}$ , les forces visqueuses sont prédominantes.

Tout comme Ennis *et al.*, Benali *et al.* (2009) ont étudié la granulation humide de cellulose microcristalline en définissant un nombre capillaire modifié :

$$Ca^* = \frac{\mu_L N}{(1 + \cos \theta) \sigma_L}$$

Dans ce cas, la tension de surface du liquide a été remplacée par le travail d'adhésion et la vitesse des particules a été approximée par la vitesse de l'agitateur.

Ils ont trouvé que pour des valeurs du nombre capillaire modifié supérieures à 1,62, les forces visqueuses sont prédominantes et contrôlent alors la croissance des grains. En revanche, lorsque la valeur du nombre capillaire est de l'ordre de l'unité, les forces interfaciales sont dominantes puisque l'augmentation du travail d'adhésion favorise la cinétique de croissance des grains.



Chitu et *al.* (2011) ont repris ce nombre capillaire modifié pour leur étude de la granulation de cellulose microcristalline en présence de liquide de mouillage contenant différentes quantités de PVP (Polyvinylpyrrolidone) et HPC (Hydroxypropylcellulose). Ils ont défini pour leur système que les forces visqueuses étaient dominantes dans le cas où  $Ca^* \geq 0,8$ .

### **1.5. DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE**

Ce paramètre étant d'une importance capitale, un paragraphe à part lui est entièrement consacré. Paradoxalement, bien que l'importance de ce paramètre soit souvent mentionnée, il n'existe encore que peu d'études portant sur le sujet. Parmi les quelques travaux trouvés dans la littérature, une étude a été menée en tambour tournant, les autres ayant été réalisées en mélangeurs-granulateurs à haute vitesse de cisaillement de volume variable (0,25 à 30 L) (Knight *et al.*, (1998); Ramaker *et al.*, (1998); Bouwman *et al.*, (2006); Ax *et al.*, (2008) ; Tu et *al.* (2008) ; Smirani-Khayati et *al.* (2009); Osborne et *al.* (2011)).

En outre, toutes ces études ont été réalisées sur des poudres composées de mélanges d'excipients pharmaceutiques (lactose, cellulose microcristalline...), excepté celle d'Osborne et *al.* (2011) où la poudre à granuler contient en plus un principe actif et les travaux de Knight *et al.* (1998) ainsi que ceux de Tu et *al.* (2008) qui portent sur des particules de carbonate de calcium agglomérées par fusion à 55°C de polyéthylène glycol.

Enfin, la distribution du liquide de mouillage au sein des grains formés a été mise en évidence soit par l'utilisation de traceurs colorés (Ramaker *et al.* (1998) ; Bouwman *et al.* (2006) ; Smirani-Khayati et *al.* (2009) ; Osborne et *al.* (2011)), soit par mesure de la perte de masse des grains à la dessiccation (Knight *et al.* (1998) ; Ax *et al.* (2008) ; Tu et *al.* (2008)).

Bien que les conditions expérimentales soient relativement différentes, les tendances observées par les différents auteurs sont identiques. En effet, il apparaît que la distribution du liquide de mouillage est très hétérogène en fonction de la taille des grains en début de granulation et tend à s'homogénéiser au cours du temps (Knight *et al.* (1998) ; Wauters *et al.* (2002) ; Ax *et al.* (2008) ; Tu et *al.* (2008) ; Smirani-Khayati et *al.* (2009) ; Osborne et *al.* (2011)). Plus précisément, il semblerait selon Wauters *et al.* (2002) que la distribution devienne homogène à la fin de l'induction. Ceci a été confirmé par Tu et *al.* (2008). Cette hétérogénéité en début de granulation se caractérise par un taux de liquide très supérieur dans les grains de grande taille par rapport aux grains de petite taille.

En outre, le temps nécessaire pour atteindre une distribution homogène augmente avec la taille des gouttes de liquide lorsque celui-ci est ajouté sous forme atomisée (Ax *et al.*, (2008) ;

Osborne *et al.* (2011)) ou lorsque le liant est ajouté en masse à la poudre (Knight *et al.*, (1998); Ax *et al.*, (2008)). Cependant ce paramètre ne semble pas déterminant quant à la granulométrie finale des grains lorsque le liquide de mouillage est peu visqueux (Ax *et al.*, (2008)). En revanche, lorsque le liquide de mouillage est plus visqueux, la taille des grains formés augmente avec le temps nécessaire à l'obtention d'une distribution en liant homogène (Knight *et al.*, (1998)).

Smirani-Khayati *et al.* (2009) qui ont travaillé avec deux types de liquide de mouillage (Eau et mélange eau-propan-2-ol) ont constaté des variations de comportement en fonction de la nature du liquide. En effet, lorsque le liquide est composé essentiellement d'eau, le temps nécessaire à l'obtention d'une distribution en liant homogène diminue fortement avec l'augmentation de la vitesse d'agitation et le débit de liquide. Une vitesse d'agitation élevée, de même qu'un débit d'ajout de liquide important induit une réduction du temps d'homogénéisation et favorise l'apparition de grains de grande taille. En revanche, lorsque le liquide contient du propan-2-ol, la vitesse d'agitation ne semble avoir aucune influence. Les auteurs ont aussi constaté que le temps de disparition des fines particules primaires du lit de poudre correspondait au temps nécessaire pour obtenir une distribution homogène du liquide entre toutes les particules de toutes tailles.

Finalement, Knight *et al.* (1998) ont conclu que la période de non-croissance serait improprement dénommée « nucléation » dans la mesure où l'obstacle à la croissance n'est pas de nature énergétique mais de nature purement mécanique. Ces résultats, confirmés par la suite par les travaux de Ramaker *et al.* (1998) et Bouwman *et al.* (2006), suggèrent l'existence d'un processus de redistribution du liquide de mouillage à partir des grains de grande taille vers les grains de plus petite taille. En effet, ces auteurs ont mis en évidence le transfert de traceur coloré mais aussi de morceaux de grains, des grains de grande taille vers ceux de plus petite taille en ajoutant des grains préalablement colorés à la poudre en fin de granulation.

L'analyse de ces différentes études démontre qu'encore aujourd'hui l'effet de l'hétérogénéité de distribution du liquide de mouillage sur les caractéristiques finales des grains est relativement mal connu et qu'aucune relation n'a pu être établie entre les variables opératoires et la distribution du liquide de mouillage.

## **1.6. LES TENSIOACTIFS**

### **1.6.1. QU'EST-CE QU'UN TENSIOACTIF ?**

Les tensioactifs sont des molécules d'origine naturelle ou synthétique qui sont qualifiées d'amphiphiles du fait de leur structure particulière. En effet, elles comportent à la fois une tête

polaire souvent composée d'un groupement contenant un ou plusieurs hétéroatomes et une queue apolaire souvent constituée d'une ou plusieurs longues chaînes hydrocarbonées (Figure 24). Ces molécules ont donc une double affinité hydrophile-lipophile et pour les satisfaire toutes les deux, elles ont tendance à migrer vers les interfaces ou les surfaces au niveau desquelles la polarité change radicalement sur une très courte distance. De cette manière, les molécules de tensioactif se positionnent de façon à ce que leur tête hydrophile soit en contact avec une phase aqueuse ou une surface hydrophile, et leur queue hydrophobe en contact avec une phase organique ou l'air.

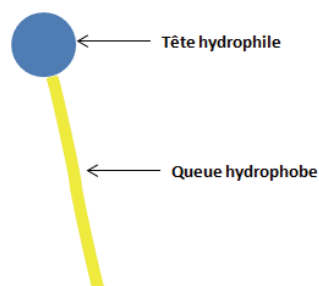


Figure 24 : Structure schématisée d'une molécule de tensioactif.

Les tensioactifs sont classés en fonction de la nature de leur tête hydrophile.

- **Les tensioactifs anioniques** qui comportent un groupement ionique chargé négativement en solution aqueuse (carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate).
- **Les tensioactifs cationiques** qui comportent un groupement ionique chargé positivement en solution aqueuse (sels d'ammonium quaternaire).
- **Les tensioactifs zwitterioniques** qui comportent deux groupements ioniques, l'un anionique et l'autre cationique, qui se neutralisent au pH isoélectrique.
- **Les tensioactifs non ioniques** pour lesquels le caractère hydrophile est apporté par des groupements polaires non chargés (alcool, ester, éther, amide).

L'étude expérimentale menée au cours de cette thèse porte sur la granulation humide en présence d'un tensioactif non ionique. Le tensioactif choisi est de type non ionique polyoxyéthylé et fait partie de la famille des Tween<sup>®</sup>. Ce sont plus précisément des esters de sorbitane polyoxyéthylène qui sont couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique du fait de leur non toxicité.

### 1.6.2. PROPRIETES PARTICULIERES DES TENSIOACTIFS

De part leur nature amphiphile, les tensioactifs possèdent des propriétés particulières qui définissent aussi leur usage.

### 1.6.2.1. Micellisation et auto-assemblage

La queue lipophile induit des interactions hydrophobes conséquentes entre molécules. Ainsi, lorsque la concentration d'un tensioactif en solution augmente, les interactions hydrophobes intermoléculaires deviennent plus fortes et aboutissent à leur auto-assemblage en structure de plus grande taille appelée micelles. La concentration à laquelle se produit la formation de la première micelle est notée Concentration Micellaire Critique (CMC).

Les deux affinités d'un monomère cherchant toujours à se satisfaire au mieux, en solution aqueuse, les têtes polaires se placent au contact de la solution, alors que les queues sont dirigées vers le centre de la structure micellaire afin de se protéger de l'environnement. De même, lorsque l'environnement est de nature apolaire, les queues des molécules de tensioactif rayonnent dans la solution, alors que les têtes forment une couronne vers le centre pour éviter le contact avec le solvant organique. On parle alors dans ce cas de micelles inverses (Figure 25).

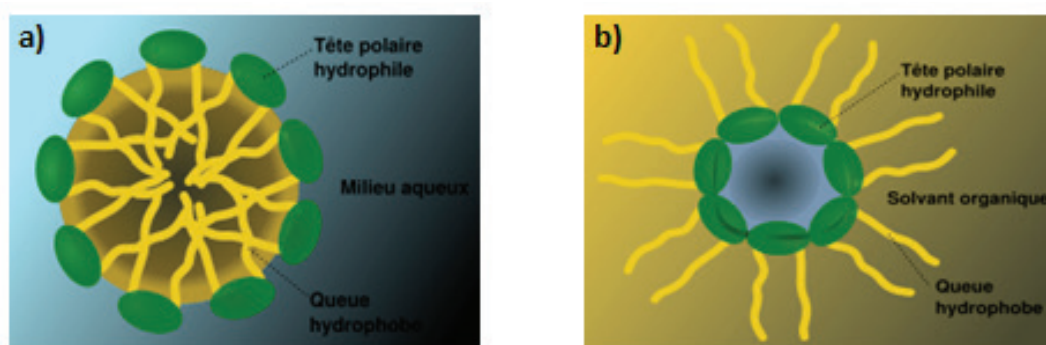


Figure 25 : Structures micellaires : a) micelles directes en solution aqueuse, b) micelles inverses en solvant organique .

### 1.6.2.2. Activité de surface et d'interface

Toujours afin de satisfaire leurs deux affinités, les molécules d'agents tensioactifs se positionnent préférentiellement en des régions où la polarité change brutalement sur une courte distance. Ceci est le cas des surfaces ou des interfaces au niveau desquelles, en l'absence de tensioactif, le bilan des forces superficielles ou interfaciales n'est pas nul. La force qui permettrait de l'annuler est appelée la tension superficielle ou tension interfaciale.

Les molécules de tensioactif, en s'adsorbant en surface ou aux interfaces, ont la capacité de réduire ce déséquilibre et d'abaisser la tension superficielle ou la tension interfaciale entre les deux phases considérées selon la loi de Gibbs. La diminution de la tension interfaciale est fonction de la concentration en tensioactif à l'interface (excès superficiel) et donc de l'aire

occupée par le tensioactif à l'interface. Lorsque l'interface est saturée, la tension interfaciale est minimale et constante.

### 1.6.2.3. HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*)

La solubilité d'un tensioactif en milieu aqueux ou organique dépend de l'importance relative de ses parties hydrophiles et hydrophobes. C'est ce qui est nommée couramment le HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*). Il croît avec le caractère hydrophile du tensioactif. En outre, le HLB constitue un critère important lors du choix d'un tensioactif puisque sa valeur, comprise entre 0 et 18, définit aussi les propriétés d'un tensioactif et donc l'usage qui peut en être fait.

HLB	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Usage			Emulsionnant Eau dans Huile																
								Emulsionnant Huile dans Eau											
							Mouillant												
			Moussant										Détergent						
																	Solubilisant		

Tableau 1 : Propriétés des tensioactifs en fonction de la valeur de leur HLB.

### 1.6.2.4. Point de trouble des tensioactifs non ioniques

Contrairement aux tensioactifs ioniques, la solubilité en milieu aqueux des tensioactifs non ioniques diminue lorsque la température augmente. La température à partir de laquelle une solution de concentration donnée en tensioactif présente une démixtion est appelée le point de trouble (*cloud point*). Cette valeur croît avec le nombre de groupements « ethoxy » présent dans une molécule de tensioactif. Ainsi, il est souvent nécessaire de connaître la valeur de cette température afin de s'assurer qu'elle soit suffisamment inférieure à la température à laquelle le tensioactif va être utilisé.

## **1.7. CONCLUSION**

Cette synthèse bibliographique démontre bien la complexité de l'opération de granulation humide et la difficulté de contrôler ce procédé au vu des nombreux paramètres qui l'influencent. En outre, l'approche moderne proposant un mécanisme de granulation en trois étapes (mouillage-nucléation, coalescence-croissance et attrition-fractionnement) a permis de mettre en lumière le rôle central du liquide de mouillage dans la formation des grains. Toutefois, cette variable reste encore à ce jour peu étudiée. En effet, il existe peu de travaux dans la littérature portant sur ce sujet, et parmi ceux-ci la majorité ne s'intéressent qu'à l'aspect influence de la viscosité du liquide de mouillage et négligent l'aspect de l'influence de sa tension superficielle. De plus, la difficulté de l'obtention de données au cours du procédé induit que la plupart des études ne fournissent que des données sur l'état final. Ainsi, les premières étapes de la granulation, bien qu'elles soient essentielles en matière de distribution du liquide de mouillage, ne sont que peu étudiées.

En conséquence de ces observations, la partie expérimentale de cette thèse va approfondir et vérifier les résultats de la littérature en se concentrant sur l'influence des propriétés physicochimiques du liquide de mouillage sur la granulation humide d'une poudre de lactose dans un mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement.

## CHAPITRE II : ETUDE EXPERIMENTALE

---

Dans ce chapitre, seront présentés successivement les matières premières utilisées ainsi que les méthodes mises en œuvre au cours de cette étude, le contexte du projet et enfin les résultats obtenus et les conclusions qui ont pu en être tirées.

### **2.1. MATERIEL ET METHODES**

#### **2.1.1. MATIERES PREMIERES**

Les matières premières utilisées pour l'étude ont été sélectionnées de manière à répondre à un certain nombre de critères préalablement définis :

- Matières premières pharmaceutiques d'utilisation courante
- Innocuité vis-à-vis de l'opérateur → excipients
- Aptitude à l'agglomération et sensibilité aux variables opératoires
- Absence d'interférences majeures lors des opérations de caractérisation
- Dureté des grains obtenus suffisante pour permettre les opérations de caractérisation sans modification de structure

##### **2.1.1.1. Formulation**

La formulation retenue pour l'étude est un mélange constitué de deux excipients, à savoir, du lactose alpha-monohydrate (Pharmatose 200M, Lavallee Chimie, Levallois, France) et de la polyvinylpyrrolidone (PVP) (Kollidon 30, BASF, Ludwigshafen, Allemagne). Cette dernière joue le rôle de liant. Les proportions de chacun des deux excipients dans la formulation sont respectivement 97,5% m/m pour le lactose et 2,5% m/m pour la PVP.

- **Le lactose alpha-monohydrate** se présente sous forme d'une poudre blanche et cristalline, inodore et au goût légèrement sucré. Sa formule brute est  $C_{12}H_{22}O_{11}$  et sa masse moléculaire est de 360 g/mol.

L'observation au MEB (Microscope Electronique à Balayage) de la poudre de lactose révèle que les particules la composant présentent une polydispersité, des formes irrégulières et des surfaces lisses sur lesquelles sont adsorbées des particules de plus petite taille (Figure 26).

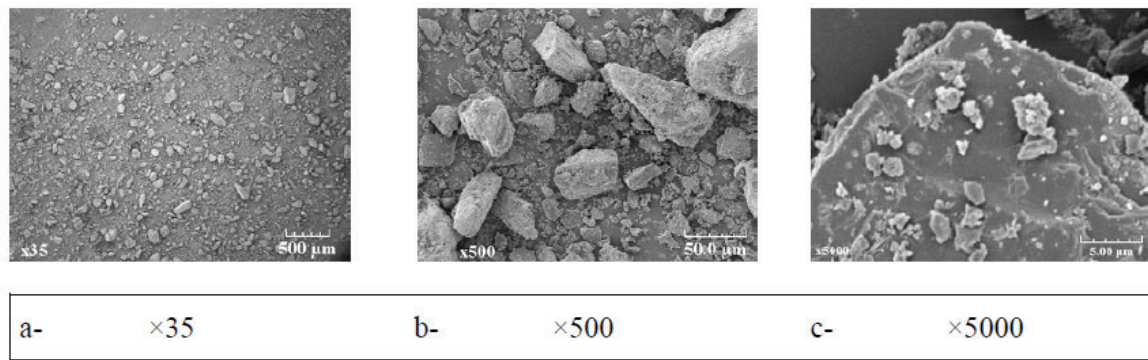


Figure 26 : Caractérisation morphologique de la poudre de lactose alpha monohydrate par MEB.

La distribution granulométrique de cette poudre a été déterminée par granulométrie laser en voie sèche (Annexes).

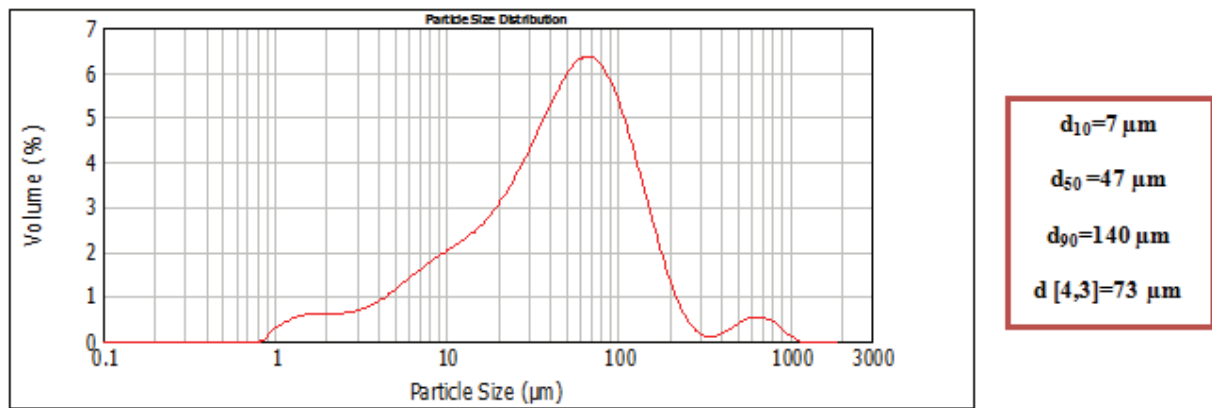


Figure 27 : Distribution granulométrique de la poudre de lactose.

Ainsi, le diamètre moyen des particules composant la poudre de lactose est de l'ordre de 47  $\mu\text{m}$  (Figure 27). En outre, la polydispersité constatée par observation au MEB est aussi visible par la distribution granulométrique où est observé un pic de petites particules probablement dû au décollement des fines particules adsorbées sur les plus grosses.

- **La polyvinylpyrrolidone (PVP)** se présente sous forme d'une poudre légèrement jaunâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans l'éther. Sa formule brute est  $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$  et sa masse molaire est généralement supérieure à 25000 g/mol.

Les observations au MEB de la poudre de PVP montrent que les particules la composant sont sphériques, fortement poreuses et à surface lisse.



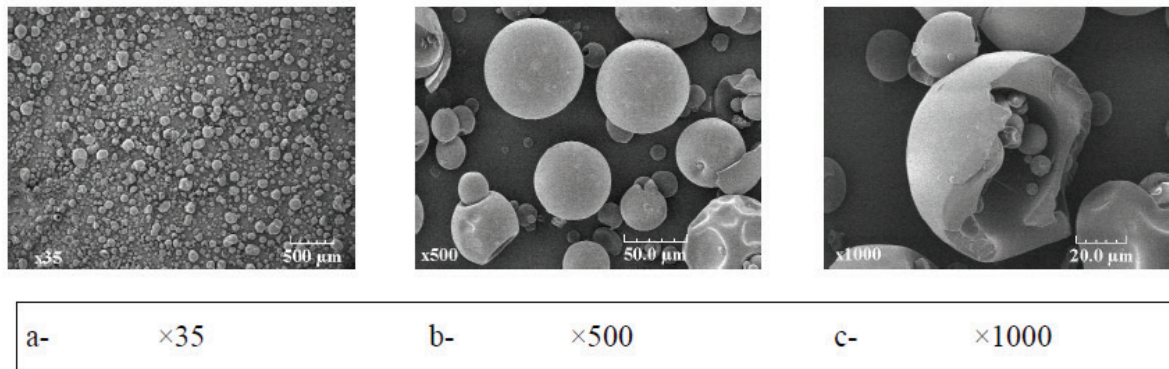


Figure 28 : Caractérisation morphologique de la poudre de PVP.

La distribution granulométrique de cette poudre a été déterminée par granulométrie laser en voie sèche (Annexes).

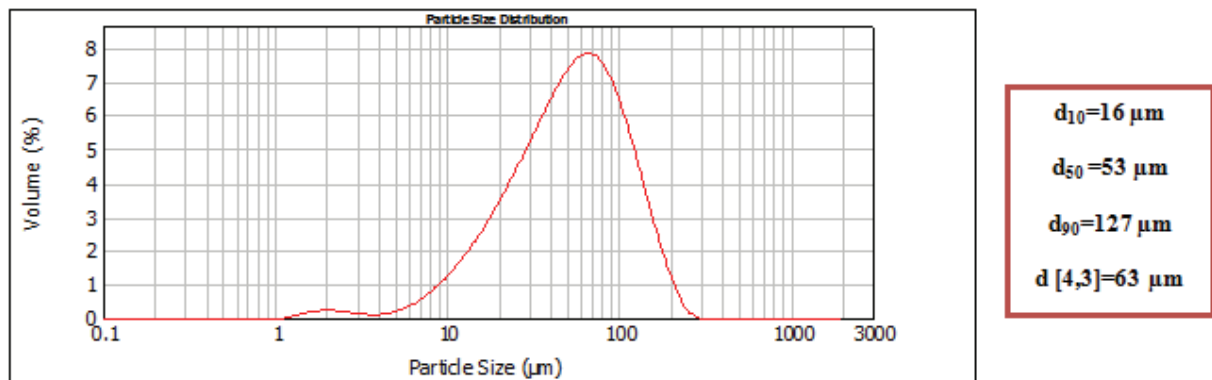


Figure 29 : Distribution granulométrique de la poudre de PVP.

Ainsi, le diamètre moyen des particules composant la poudre de PVP est de l'ordre de 53 μm. La poudre de PVP présente une distribution en taille beaucoup plus étroite que celle de la poudre de lactose pour un diamètre moyen quasi équivalent.

### 2.1.1.2. Le liquide de mouillage

Le liquide de mouillage est essentiellement composé d'eau déminéralisée à laquelle ont été ajoutés un tensioactif en vue d'abaisser la tension superficielle et un traceur coloré afin de pouvoir suivre la distribution du liquide de mouillage.

- **L'eau déminéralisée** a été choisie afin d'assurer une qualité constante au liquide de mouillage. En outre, l'absence de minéraux permet d'éviter les interférences lors du dosage spectrophotométrique du traceur utilisé pour le suivi de la distribution du liquide de mouillage.

- **La nigrosine** (PROLABO, Fontenay sous Bois, France) a été choisie comme traceur coloré pour le suivi de la distribution du liquide de mouillage. Elle se présente sous forme d'une poudre noire, inodore, et est utilisée pour la fabrication d'encres. Elle est incorporée au liquide de mouillage à hauteur de 1 g/L. Elle donne alors au produit une coloration violette dont l'intensité varie avec la concentration. En outre, elle ne présente aucune interaction avec les autres matériaux utilisés et son aspect coloré permet facilement sa détection et son dosage par spectrophotométrie UV-visible.
- **Le Tween<sup>®</sup> 20 ou monolaurate de sorbitane polyoxyéthylène** (Sigma Aldrich ; USA) : Il se présente sous forme d'un liquide très visqueux, jaune-brun. Sa formule brute est C<sub>58</sub>H<sub>114</sub>O<sub>26</sub> et sa masse molaire est de l'ordre de 1228 g/mol. Sa CMC (Concentration Micellaire Critique) est de 0,06 mmol/L. Il s'agit d'un tensioactif non ionique ce qui réduit le risque d'interactions avec les constituants des grains. En outre, les Tweens<sup>®</sup> sont des excipients entrant couramment dans la composition de formulations pharmaceutiques du fait de leur non toxicité. Le choix de ce tensioactif a aussi nécessité la prise en compte de deux paramètres physicochimiques :
  - Le niveau d'abaissement de la tension superficielle qui devait se situer autour de 30 mN/m pour répondre aux exigences de notre plan d'expériences et qui augmente avec le nombre de groupements polyoxyéthylène (POE) (Myers, (1999))
  - Le point de trouble correspondant à la température où une séparation de phases apparaît et où le tensioactif précipite. Cette température augmente avec le HLB. (Na et *al.*, (1999)).

Le Tween 20 remplit ces exigences avec un HLB de 16,7 et un point de trouble de 76°C. Il a été incorporé au liquide de mouillage à hauteur de 5 fois sa CMC soit 0,3 mmol/L afin de s'assurer que son aptitude à abaisser la tension superficielle soit maximale.

Remarque : Le choix de se placer à une concentration de Tween de 5 fois la CMC résulte de mesures de tension superficielle qui ont montré que jusqu'à 5 fois la CMC, la tension superficielle était abaissée de manière linéaire. Au-delà de cette valeur de concentration, la valeur obtenue était constante, de l'ordre de 40 mN/m.

## 2.1.2. MATERIEL

### 2.1.2.1. Mélangeur de poudre

Pour chaque granulation, 50 g de la formulation précédemment décrite sont préparés et mélangés pendant 15 minutes à 67 tours/minutes à l'aide d'un mélangeur de type Turbula® (T2F, Wab, Bâle Suisse) (Figure 30).

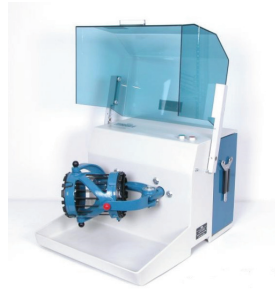


Figure 30 : Mélangeur de type Turbula®.

### 2.1.2.2. Caractéristiques du granulateur

Une fois pré-mélangée, la poudre est transvasée dans un mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement (Mi-Pro 0,5 L, Pro-C-ept, Zelzate, Belgique). Cet appareil, conçu selon les spécifications de la directive ATEX 94/9/EG groupe II, catégorie 3, permet de granuler des masses de produit variant de 40 g à 2000 g. Dans le cas de cette étude, les granulations sont effectuées dans un bol en verre de 0,5 L et sur une masse de poudre de 50 g, ce qui correspond à un taux de remplissage de l'ordre de 23%. Ce taux de remplissage est inférieur au taux de remplissage habituellement rencontré en industrie pour un mélangeur-granulateur à haut cisaillement qui est normalement de l'ordre de 2/3. Cette différence s'explique par la morphologie particulière du bol de granulation du mélangeur-granulateur choisi pour l'étude. En effet, celui-ci possède un diamètre dont la valeur est supérieure à sa hauteur alors que généralement le diamètre d'un bol « standard » a une valeur inférieure à sa hauteur. Cette géométrie non habituelle ne permet pas de travailler à des taux de remplissage trop élevés.

Ce mélangeur-granulateur possède deux éléments rotatifs verticaux ; un agitateur à trois pales ( $N_{\max}$  3000 tr/min) et un émotteur ( $N_{\max}$  7000 tr/min) (Figure 31). Le liquide de mouillage est ajouté via une pompe volumétrique à piston de type Dosimat 765 (Metrohm, Herisau, Suisse) et arrive au contact de la poudre par l'intermédiaire d'un tube capillaire de 400  $\mu\text{m}$  de diamètre. Ce dernier est orienté vers l'émotteur afin de réduire la taille des gouttes. Les caractéristiques principales du mélangeur-granulateur sont regroupées dans le tableau 2.

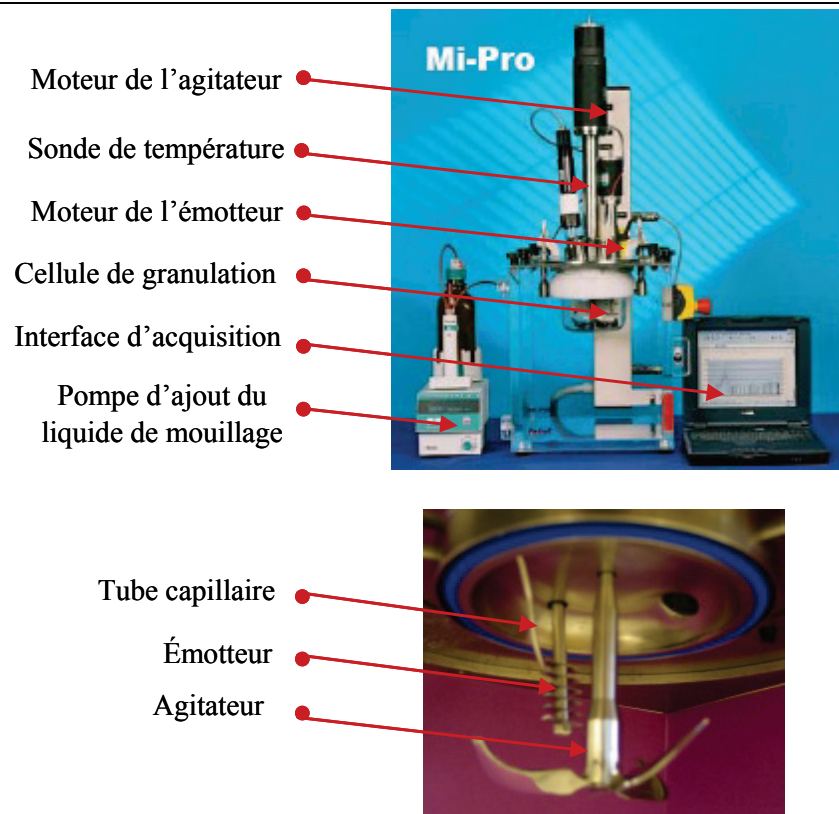


Figure 31 : Caractéristiques du mélangeur-granulateur de type Mi-Pro<sup>®</sup> 0,5 L

<b><u>Bol</u></b>	
Volume (L)	0,5
Hauteur (mm)	80
Diamètre (mm)	100
<b><u>Agitateur</u></b>	
Diamètre des pales (mm)	98
Nombre de pales	3
Hauteur par rapport au fond (mm)	5
<b><u>Émoteur</u></b>	
Diamètre des pales (mm)	20
Nombre de pales (mm)	6 parallèles

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques du mélangeur-granulateur Mi-Pro 0,5 L.

En outre, le mélangeur-granulateur est instrumenté de manière à ce que l'intensité du courant continu parcourant le moteur d'agitation puisse être mesurée de façon précise et convertie en puissance consommée puis en couple de rotation grâce à un programme de calibrage spécifique.

---

### **2.1.3. CARACTERISATION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE**

#### **2.1.3.1. Viscosité du liquide de mouillage**

La viscosité du liquide de mouillage a été mesurée grâce à un rhéomètre à vitesse imposée en configuration double couette (RFS II ; Rheometrics Scientific, USA) (Annexes). Le liquide de mouillage a été introduit dans la cellule de mesure située entre les deux cylindres coaxiaux. Un taux de cisaillement variant entre 0,1 et 100 s<sup>-1</sup> a été imposé au cylindre interne mobile. Un bain thermostaté relié au rhéomètre permet de réguler la température de mesure qui a été fixée à 25°C. En outre, les mesures de viscosité ont été réalisées à la fois sur du liquide de mouillage sans nigrosine et avec nigrosine afin d'identifier une éventuelle interférence due à la présence du colorant.

#### **2.1.3.2. Tension de surface du liquide de mouillage**

Les mesures de tension superficielle ont été réalisées par la méthode de la goutte pendante grâce à un tensiomètre (Dataphysics OCA 15 EC) (Annexes). Pour cela, une goutte de liquide a été formée au bout de l'aiguille d'une seringue contenant l'échantillon à analyser. Un temps de latence avant d'effectuer la mesure de l'ordre de 20 s a été défini lorsque le liquide contenait du tensioactif afin de permettre sa migration aux interfaces liquide-air ainsi que la stabilisation de la valeur de tension superficielle. Dans le cas où le liquide ne contenait pas de tensioactif, la mesure a été immédiate afin d'éviter tout phénomène d'évaporation. Enfin, les mesures ont été effectuées en triplicata pour chaque liquide en présence et en absence de nigrosine.

### **2.1.4. CARACTERISATION DES GRAINS**

#### **2.1.4.1. Distribution granulométrique**

L'analyse de la distribution granulométrique des grains obtenus par granulation a été réalisée au moyen d'une tamiseuse d'analyse (3D, RETSCH, Haan, Allemagne) à 12 tamis : 125, 180, 315, 400, 500, 630, 850, 1190, 1400, 2500, 3150, 4000 µm. La tamiseuse a été réglée sur une intensité de vibration égale à 2 durant 15 minutes. Ensuite, le pourcentage de refus en masse sur chaque tamis a été calculé. Puis les fractions massiques de chaque diamètre d'exclusion ont été déterminées en considérant que les particules non retenues sur le tamis de 125 µm avaient un diamètre moyen d<sub>50</sub> équivalent à celui des particules primaires de lactose, à savoir 50 µm.

En parallèle et afin d'alléger le protocole de détermination de la distribution granulométrique, nous avons cherché à développer la mesure de distribution granulométrique par granulométrie laser voie sèche via un granulomètre laser (Mastersizer 2000, Malvern Instrument) (Figure 32).



**Figure 32 : Granulomètre laser Mastersizer 2000, Malvern Instrument en configuration voie sèche.**

Ces distributions n'ont été réalisées que sur des granulations avec un liquide de mouillage contenant exclusivement de l'eau déminéralisée. Elles ont ensuite été comparées à celles obtenues par tamisage pour des granulations réalisées dans les mêmes conditions.

#### ***2.1.4.2. Distribution du liquide de mouillage***

La distribution du liquide de mouillage a été étudiée en incorporant au liquide de mouillage un traceur coloré soluble, la nigrosine. De cette manière, cette dernière se répartit au sein des granules de la même manière que le liquide de mouillage et sa quantité est alors le reflet de la quantité de liquide dans chaque classe granulométrique. La masse de nigrosine a été mesurée pour chacune des 13 classes de grains obtenues après tamisage. Dans la mesure où les rendements massiques sont différents d'une classe granulométrique à l'autre, la masse de nigrosine a été normalisée en rapportant la masse de nigrosine mesurée à la masse de grains de la classe.

Le dosage du traceur dans chaque classe granulométrique a été effectué par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible (Spectrophotomètre UV-Vis Cary 50, Varian, Melbourne, Australie) (Figure 33).



**Figure 33 : Spectrophotomètre d'absorption UV-Visible, Cary 50, Varian.**

### 2.1.4.2.1. Choix de la longueur d'onde

La longueur d'onde a été choisie après réalisation de spectre d'absorption de solutions aqueuses de nigrosine à 4, 20 et 40 mg/L en absence et en présence du mélange d'excipients à hauteur de 6 % m/v. La nigrosine présente deux maxima d'absorption à 298 nm et 575 nm. Cependant, le maximum à 305 nm est affecté par la présence de poudre, l'absorbance de la nigrosine diminue à cette longueur d'onde. La longueur d'onde choisie pour le dosage est donc de 575 nm (Figure 34).

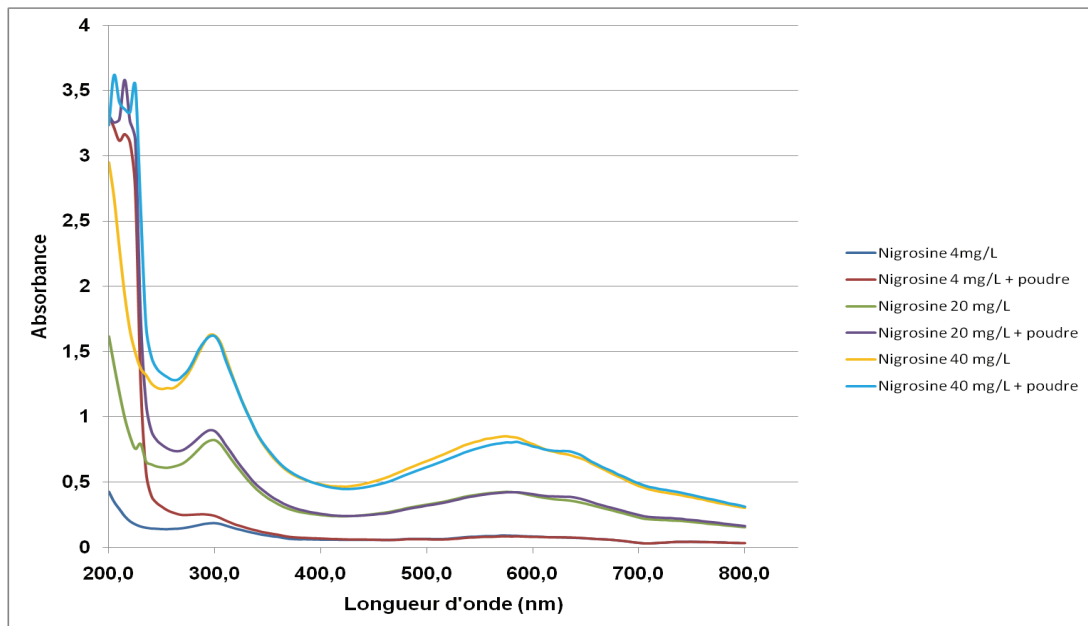


Figure 34 : Spectre d'absorption de la nigrosine seule et présence de poudre à 6% m/v.

### 2.1.4.2.2. Influence de la présence de poudre sur le dosage de la nigrosine

Sachant que lors du dosage de la nigrosine, de la poudre sera forcément présente, il est nécessaire de vérifier si celle-ci influence ou non le dosage et si oui dans quelle mesure.

Pour cela, trois solutions à 4, 20 et 40 mg/L de nigrosine ont été préparées et différentes quantités de poudre y ont été ajoutées à savoir 3, 6, 9 et 12 % m/v.

La figure 35 montre que l'absorbance diminue avec l'augmentation de la quantité de poudre en solution. Il sera donc nécessaire par la suite de limiter au maximum la quantité de poudre en solution lors du dosage. Ainsi, les dosages seront réalisés avec une teneur en poudre de l'ordre de 6% m/v. De même, la présence de Tween<sup>®</sup> n'influe pas sur l'absorbance de la nigrosine.

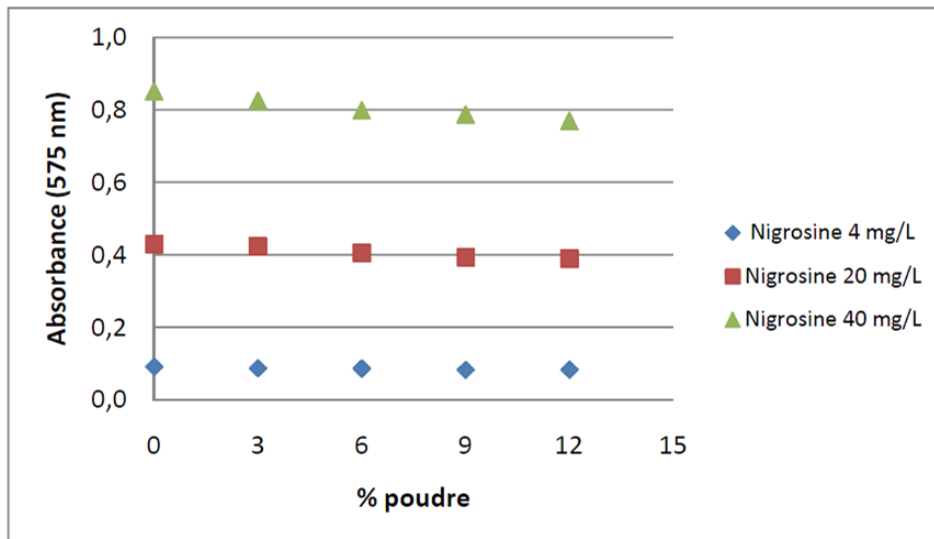


Figure 35 : Influence de la concentration en poudre sur l'absorbance de la nigrosine à 575 nm.

#### 2.1.4.2.3. Droite étalon à 575 nm

La droite étalon a été réalisée à 575 nm en absence et en présence de poudre à hauteur de 6% m/v, teneur moyenne en poudre lors des dosages (Figure 36).

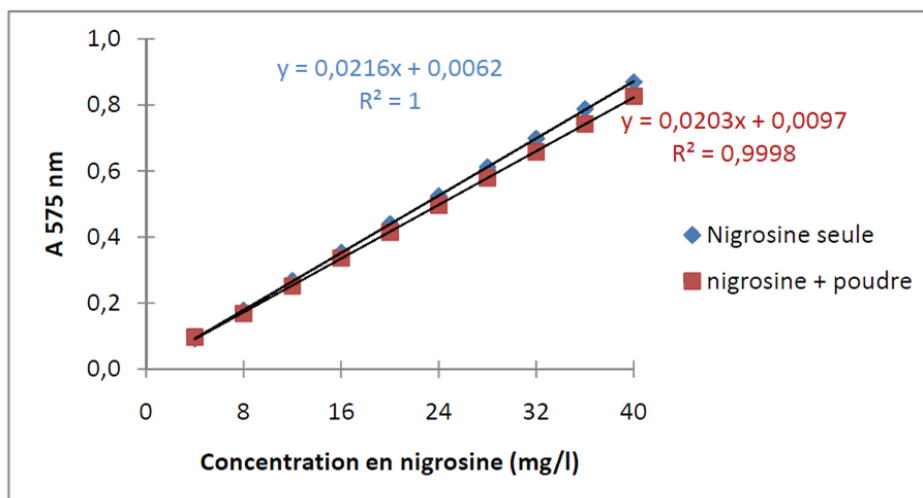


Figure 36 : Droite étalon pour le dosage de la nigrosine.

La présence de poudre ayant une influence sur l'absorption de la nigrosine, les dosages seront effectués avec la droite étalon en présence de poudre.

#### 2.1.4.2.4. Mode opératoire des dosages de la nigrosine

La détermination de la teneur en nigrosine débute par la dissolution d'une quantité de grains précisément connue entre 0,5 et 1,5 g provenant d'une classe granulométrique donnée. Cette



masse de poudre est placée dans une fiole jaugée de 25 ml contenant déjà un volume d'eau déminéralisée. Le volume est ensuite ajusté au trait de jauge toujours avec de l'eau déminéralisée. La solution est laissée sous agitation magnétique à 300 rpm durant 3 heures à température du laboratoire afin de s'assurer que la totalité des grains est parfaitement dissoute. Initialement, le protocole prévoyait une durée d'agitation de 15h pour des raisons pratiques. La durée d'agitation a pu être réduite à 3h étant donné que les valeurs d'absorbance obtenues étaient identiques au bout de 3h et au bout de 15h.

Les mesures d'absorbance ( $A_i$ ) sont ensuite effectuées et la concentration en nigrosine ( $C_i$ ) exprimée en mg/L est calculée à partir de la droite étalon.

$$A_i = a \cdot C_i + b$$

Ensuite, la masse de nigrosine par unité de masse de grains de la classe  $i$  ( $x_i$ ) exprimée en mg/g est déterminée.

$$x_i = \frac{C_i \cdot V_i}{m_i}$$

$V_i$ : volume total de mise en solution de l'échantillon de grain (L)

$m_i$ : masse de l'échantillon de grains de classe  $i$  prélevée (g)

Connaissant la concentration initiale en nigrosine dans le liquide de mouillage,  $x_i$  donne directement accès à la teneur en liquide de mouillage exprimée en g/g.

### **2.1.5. ETUDE DE LA CINÉTIQUE DE LA GRANULATION**

Etant donné qu'il n'est pas possible d'effectuer des prélèvements du mélange de poudres en cours de granulation sans avoir à arrêter l'opération et donc sans en perturber le bon déroulement, la cinétique de granulation a été étudiée en effectuant des essais de granulation avec des temps d'arrêt préalablement définis. Ces temps d'arrêt ont été choisis de manière à couvrir les trois phases critiques de la granulation, à savoir la nucléation, la croissance et la maturation.

#### **2.1.5.1. Résumé du protocole de granulation**

##### **❖ Essais préliminaires**

Les conditions de granulation utilisées pour les essais préliminaires (reproductibilité du procédé et mise au point de la méthode de détermination de la distribution granulométrique par

granulométrie laser voie sèche) correspondent à un point de référence définis dans des travaux précédents (Thèse de Doctorat, N. Smirani).

Pour chaque granulation, 50 g de la formulation précédemment décrite sont préparés et mélangés pendant 15 minutes à 67 tours/minutes à l'aide d'un mélangeur de type Turbula<sup>®</sup> (Figure 30). Le mélange de poudres est ensuite placé dans le granulateur à haute vitesse de cisaillement de type Mi-Pro<sup>®</sup> 0,5L (Pro-Cept) (Figure 31).

Les paramètres de granulation sont les suivants :

- Vitesse de l'agitateur : 1200 tr/min
- Vitesse de l'émoteur : 3000 tr/min
- Teneur en liquide de mouillage : 12%
- Débit du liquide de mouillage : 2 ml/min
- Durée de l'opération : 180 s de mouillage + 60 s de maturation
- Séchage des grains sur plateau à l'air ambiant pendant 48 heures

*Remarque : la phase de granulation équivaut à un temps durant lequel la masse granulaire est maintenue sous agitation sans apport extérieur de liquide.*

#### ❖ **Essais pour l'étude de la cinétique de granulation**

Le mélange des poudres d'excipients est réalisé comme lors de l'étude préliminaire. Seules les conditions de granulations proprement dites changent. Elles sont identiques pour les quatre essais de plan d'expérience.

- Vitesse de l'agitateur : 1200 tr/min
- Vitesse de l'émoteur : 3000 tr/min
- Teneur en liquide de mouillage : 12%
- Débit du liquide de mouillage : 1 ml/min
- Durée de l'opération : 6 temps d'arrêt : 60 s ; 120 s ; 200 s ; 280 s ; 360 s ; 360 s + 60 s de maturation
- Séchage des grains sur plateau à l'air ambiant pendant 48 heures

Dans ces conditions, trois essais identiques (Série 1, Série 2 et Série 3) ont été effectués afin de tester la reproductibilité du procédé.

## **2.2. CONTEXTE ET MISE EN PLACE DU PROTOCOLE**

Ce projet a été effectué au sein du LRGP (Laboratoire Réactions et Génie des Procédés) et plus précisément de l'équipe EMMAD (Élaboration et Mise en forme de Matériaux Divisés). Il se situe dans la continuité du travail de thèse de doctorat effectué par Nadia Smirani, au sein du

même laboratoire et intitulée « Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement » (Smirani, (2008)) et d'une thèse d'exercice en pharmacie effectuée par Youcef Boudiaf au sein du même laboratoire et intitulée « Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide » (Boudiaf, (2009)).

Dans ces deux travaux de thèse, plusieurs aspects ont été étudiés y compris l'influence des propriétés physicochimiques du liquide de mouillage sur la cinétique de granulation et sur certaines propriétés des grains obtenus (distribution granulométrique et distribution du liquide de mouillage).

Au cours de ces deux travaux, trois types de liquides de mouillage ont été utilisés :

- Eau déminéralisée
- Mélange eau-isopropanol (60/40)
- Mélange eau-glycérol (65/35)

Afin de bien étudier l'influence de la viscosité et de la tension superficielle indépendamment l'une de l'autre, un plan d'expériences a été construit.

	A	B	C	D
Composition du liquide	Eau déminéralisée	Eau/Isopropanol (60/40)	Eau/Glycérol (65/35)	?
Viscosité	-	+	+	-
Tension superficielle	+	-	+	-

**Tableau 3 : Plan d'expériences pour l'étude de l'influence de la viscosité et de la tension superficielle du liquide de mouillage sur la granulation humide.**

Les essais A, B, et C ont été réalisés lors des travaux de thèse de Smirani et Boudiaf. Afin de compléter ce plan d'expériences et de pouvoir tirer des conclusions quant à l'influence respectives des deux propriétés du liquide de mouillage, l'essai D a été réalisé au cours de ce travail. Pour cet essai, le liquide de mouillage était composé d'eau et d'un tensioactif, le Tween<sup>®</sup> 20, afin d'obtenir une tension superficielle abaissée par rapport à l'eau déminéralisée tout en gardant une viscosité identique à cette dernière.

Pour cet essai D, trois séries de granulation ont été réalisées et pour chaque série, la distribution granulométrique des grains obtenus ainsi que la distribution du liquide de mouillage ont été évaluées. En outre, la cinétique de granulation a été suivie par la mesure du couple sur l'arbre d'agitation. Toutes ces données ont ensuite été comparées à celles obtenues pour les trois autres

points du plan d'expériences afin d'en déduire de quelle manière la viscosité et la tension superficielle influencent individuellement la granulation.

## **2.3. RESULTATS**

### **2.3.1. ESSAIS PRELIMINAIRES**

Avant de commencer l'étude du quatrième point du plan d'expériences, quelques essais de granulation ont été réalisés afin de vérifier le bon fonctionnement de l'appareil et la reproductibilité des résultats obtenus par rapport aux travaux de thèses précédents. Pour cela, plusieurs séries de granulation ont été réalisées dans les conditions de référence proposées dans la thèse de Nadia Smirani. Ces conditions sont décrites dans le paragraphe matériel et méthodes. Au cours de ces essais préliminaires, deux aspects ont été étudiés. D'une part, il a été constaté lors des premières granulations, que la poudre avait tendance à coller aux parois du bol ce qui induisait qu'une grande partie de celle-ci n'était en réalité pas granulée. Ainsi, il a été décidé d'appliquer un revêtement hydrophobe sur les parois du bol de granulation. Celui utilisé lors des travaux de thèses précédents étant coûteux, deux autres types de revêtements plus accessibles ont été testés. D'autre part, le protocole de détermination de la distribution granulométrique de la poudre par tamisage étant lourd et fastidieux, il a été décidé de tester une autre méthode plus rapide, la granulométrie laser voie sèche.

#### **2.3.1.1. Choix du revêtement hydrophobe du bol de granulation**

Durant les premiers essais de granulation, nous avons observé qu'avec l'ajout du liquide de mouillage, la poudre avait tendance à coller aux parois et au fond du bol aboutissant ainsi à la formation de gros grains très denses.

Pour remédier à ce problème, nous avons décidé d'enduire la face interne du bol avec un revêtement anti-pluie. Deux produits ont été testés : GS27 anti pluie et RAINX anti pluie. Le revêtement a été choisi selon deux critères :

- une observation à l'œil nu du comportement de la poudre durant la granulation
- la reproductibilité de la distribution granulométrique par rapport aux résultats de la thèse de Nadia Smirani sur le même point.

##### **2.3.1.1.1. Observation du comportement de la poudre**

Avec RAINX, la poudre ne colle plus aux parois ni au fond du bol alors qu'avec GS27, il subsiste encore un peu de poudre collant au fond du bol. Pour les deux revêtements, la poudre

finale présente beaucoup moins de gros agglomérats que la poudre produite sans revêtement hydrophobe, mais cette différence est plus marquée avec RAINX (Figure 37).

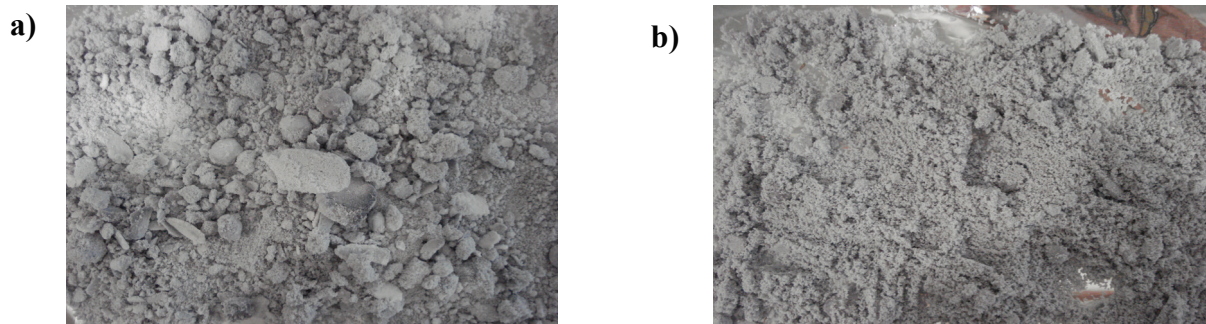


Figure 37 : Aspect de la poudre granulée a) sans revêtement ; b) avec RAINX.

### 2.3.1.1.2. Distribution granulométrique

La distribution granulométrique a été déterminée par tamisage. Les fonctions de distribution avec RAINX et celle effectuée par Nadia Smirani sont extrêmement proches (Figure 38). Celle avec GS27 est plus éloignée de la distribution attendue du fait de la présence d'une plus grande quantité d'agglomérats de grande taille.

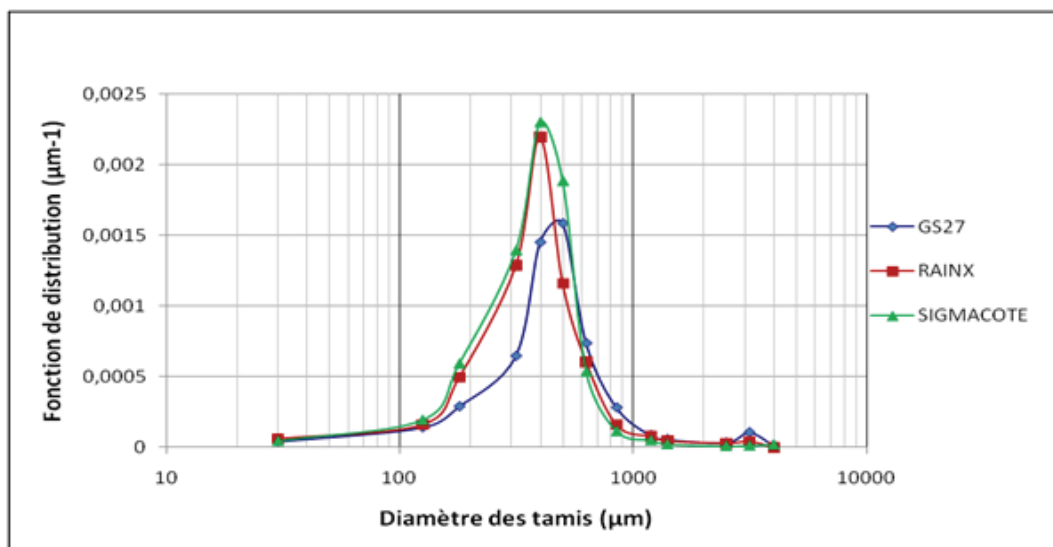


Figure 38 : Comparaison des fonctions de distribution obtenues avec les différents revêtements hydrophobes.

*Remarque :* Sigmacote<sup>®</sup> est le revêtement hydrophobe utilisé lors des travaux de thèse de Smirani et Boudiaf.

### 2.3.1.1.3. Conclusion sur le choix du revêtement hydrophobe

Après observation des données précédentes, nous avons choisi d'utiliser le produit RAINX comme revêtement hydrophobe. Ce dernier est appliqué avant chaque granulation sur les parois du bol et un séchage pendant 30 minutes sous hotte est effectué afin de s'assurer de la formation d'un film homogène et continu. En outre, ces manipulations préliminaires ont permis de vérifier la reproductibilité de la granulation d'une année à l'autre et d'un opérateur à l'autre.

### 2.3.1.2. Méthode de détermination de la distribution granulométrique

Afin d'alléger le protocole opératoire de détermination de la distribution granulométrique, les distributions obtenues par tamisage et par mesure granulométrique laser en voie sèche de deux granulations réalisées dans les mêmes conditions ont été comparées.

Pour des raisons de taille d'exclusion propre au granulomètre (2000  $\mu\text{m}$ ), l'échantillon analysé par granulométrie laser a été préalablement tamisé à 1190  $\mu\text{m}$ . En comparant les deux méthodes, il a été observé que les distributions présentent une différence au niveau de la valeur du  $d_{50}$ . Celui-ci est inférieur avec la mesure par granulométrie laser (310  $\mu\text{m}$  au lieu de 400  $\mu\text{m}$  par tamisage). En outre, il faut noter que la contrainte liée au granulomètre laser de tamiser les poudres au préalable à 1190  $\mu\text{m}$  induit une troncature dans la distribution granulométrique (Figure 39).

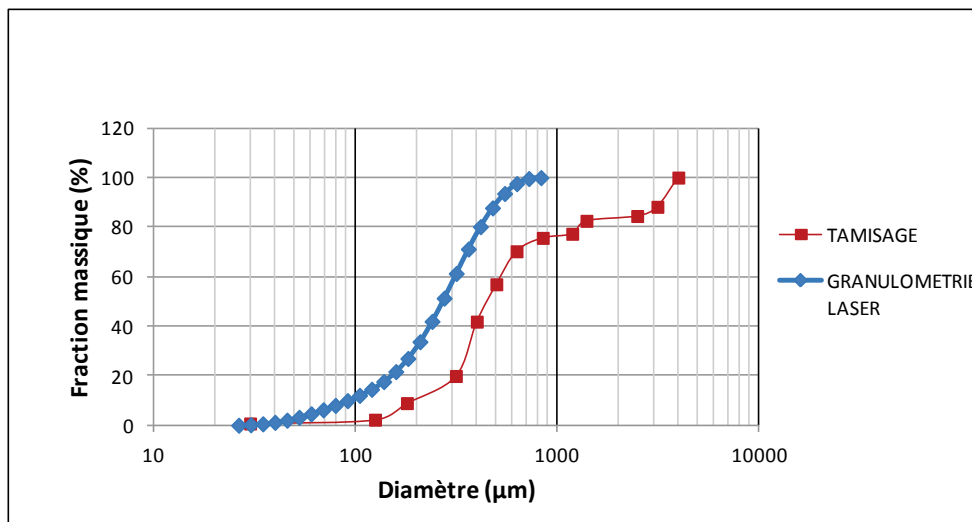


Figure 39 : Comparaison des distributions granulométrique par granulométrie laser voie sèche et par tamisage.

Le diamètre de coupure du granulomètre laser étant de 2000  $\mu\text{m}$ , d'autres essais de mesures de distributions ont été entrepris sur deux échantillons, l'un tamisé à 1190  $\mu\text{m}$  et l'autre à 1400  $\mu\text{m}$  au préalable.

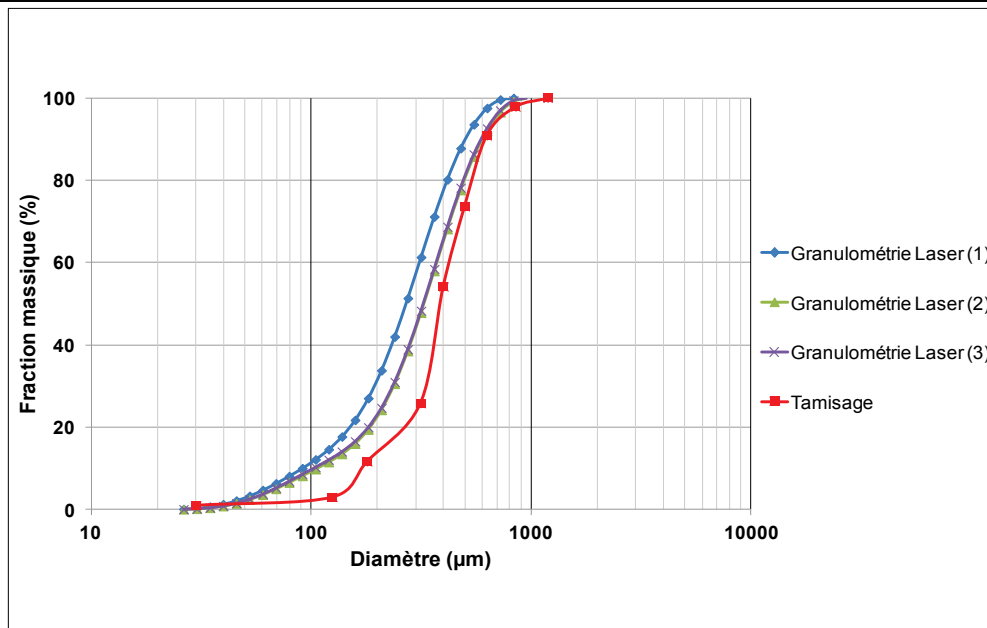


Figure 40 : Distributions cumulées comparées déterminées par tamisage et par granulométrie avec tamisage à 1190  $\mu\text{m}$  au préalable et effectuées successivement sur un même échantillon.

Visuellement et par la mise en œuvre de plusieurs mesures successives sur un même échantillon tamisé à 1190  $\mu\text{m}$  (Figure 40), il a été constaté qu'une ségrégation s'opérait dans la trémie du granulomètre. En effet, les particules de petite taille ont tendance à être admises en premier dans la cellule de mesure alors que les plus grosses sont retenues plus longtemps dans la trémie, ce qui se traduit par une augmentation du  $d_{50}$  entre les essais (1) et (2) réalisés successivement sur le même échantillon.

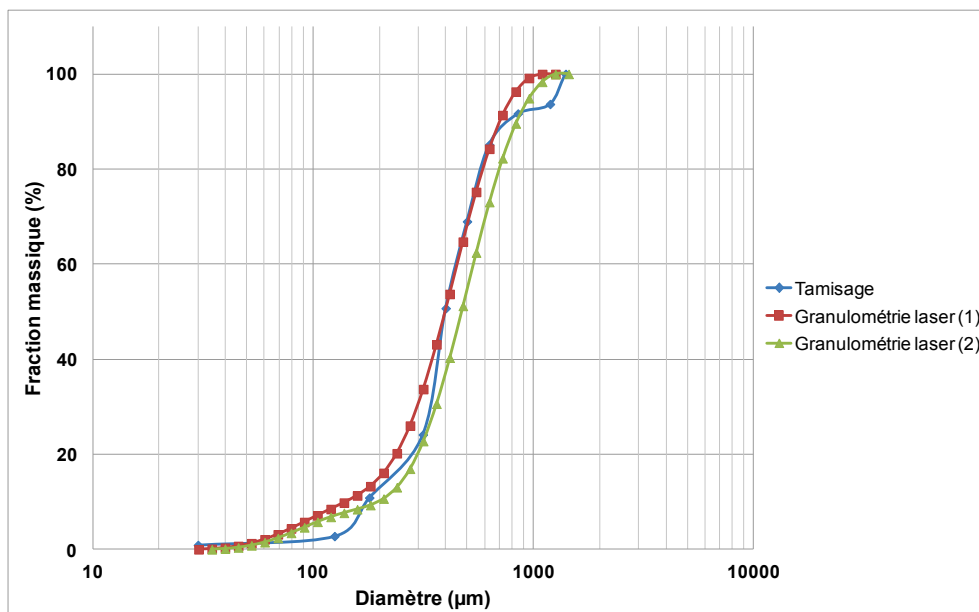


Figure 41 Distributions cumulées comparées, effectuées par tamisage et par granulométrie laser avec tamisage au préalable à 1400  $\mu\text{m}$  et successivement sur un même échantillon.

La même tendance d'augmentation du diamètre est visible lorsque l'échantillon est au préalable tamisé à 1400  $\mu\text{m}$  (Figure 41). En outre, malgré ce tamisage, il apparaît non seulement des particules de taille largement supérieure à la taille maximale normalement présente, mais aussi des particules de taille supérieure au diamètre de coupure de l'appareillage. Ceci pourrait s'expliquer par la pression trop faible fournie par le compresseur assurant la dispersion des particules au sein de la cellule de mesure.

En conclusion, bien que facilitant le protocole de détermination de la distribution granulométrique des grains, il apparaît que la mesure par granulométrie laser n'est pas adaptée. Un ajustement de la taille de la trémie ainsi qu'une augmentation de la pression de dispersion seraient probablement nécessaires lors du développement ultérieur de la méthode. Ceci n'a pu être réalisé dans le cadre du temps imparti à cette étude car la résolution du problème de pression insuffisante nécessitait un changement de compresseur ou une modification du raccordement granulomètre-compresseur.

### **2.3.2. ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA VISCOSITE ET DE LA TENSION SUPERFICIELLE DU LIQUIDE DE MOUILLAGE SUR LE MECANISME DE GRANULATION HUMIDE.**

#### **2.3.2.1. Rappel du plan d'expériences**

Le plan d'expériences porte sur les propriétés du liquide de mouillage. Il est de type deux paramètres (viscosité et tension superficielle) et deux niveaux (haut et bas) (Tableau 4).

Essai	Viscosité	Tension superficielle
A (Eau déminéralisée)	-	+
B (Eau/Isopropanol (60/40))	+	-
C (Eau/Glycérol (65/35))	+	+
D (Eau/Tween <sup>®</sup> 20 (5CMC))	-	-

**Tableau 4 : Plan d'expériences à deux paramètres et à deux niveaux pour l'étude de l'influence des paramètres physico-chimiques du liquide de mouillage.**

Les essais A et B correspondent aux points du travail de thèse de Nadia Smirani, à savoir de l'eau déminéralisée et un mélange eau/Isopropanol 60/40. L'essai C correspond au travail de thèse de Youcef Boudiaf, c'est-à-dire un mélange Eau/glycérol 65/35. Enfin, l'essai D correspond au travail mené au cours de cette étude avec un liquide de mouillage eau/Tween<sup>®</sup> 20 5CMC.



### 2.3.2.2. Mesures de viscosité et de tension superficielle

Ayant constaté, par simple observation, un changement de comportement apparent lors de l'ajout de la nigrosine à des solutions aqueuses et de surcroît que les mesures de viscosité et de tension superficielle effectuées lors des travaux précédents avaient été réalisées en l'absence de nigrosine, il a été décidé de refaire ces mesures en présence de nigrosine afin de confirmer les résultats déjà obtenus. Les conditions de mesure sont données dans le paragraphe matériel et méthodes.

Les valeurs obtenues diffèrent quelque peu de celles données dans les travaux précédents. Il est aussi à noter que la présence de nigrosine n'influe en rien sur la viscosité de la solution mais induit une augmentation de la tension superficielle surtout pour les solutions Eau/Isopropanol et Eau/glycérol. En outre, les valeurs trouvées pour le point Eau/Tween 20 correspondent bien à un abaissement de la tension superficielle sans modification significative de la viscosité (Tableau 5).

	Composition du liquide	Viscosité (Pa.s)	Tension superficielle (mN/m)
<b>A</b>	Eau déminéralisée	9,00E-04	73
<b>A + Nigrosine 1g/L</b>	Eau déminéralisée + Nigrosine	8,70E-04	71
<b>B</b>	Eau/Isopropanol (60/40)	2,50E-03	29
<b>B + Nigrosine 1g/L</b>	Eau/isopropanol (60/40) + Nigrosine	2,53E-03	36
<b>C</b>	Eau/Glycérol (65/35)	2,80E-03	73
<b>C + Nigrosine 1g/L</b>	Eau/Glycérol (65/35) + Nigrosine	2,77E-03	73
<b>D</b>	Eau/Tween20 5CMC	8,00E-04	41
<b>D + Nigrosine 1g/L</b>	Eau/Tween20 5CMC + Nigrosine	8,00E-04	42

Tableau 5 : Mesures de viscosité et de tension superficielle des différents liquides de mouillage.

### 2.3.2.3. Suivi par mesure de couple

#### 2.3.2.3.1. Essai D (Eau /Tween20)

Le suivi par mesure du couple a été réalisé pour les trois séries. Dans un premier temps, l'évolution de la valeur de couple a été étudiée pour chaque série individuellement pour tous les temps d'arrêt. Les résultats sont donnés par les graphiques suivants (Figures 42 à 44).

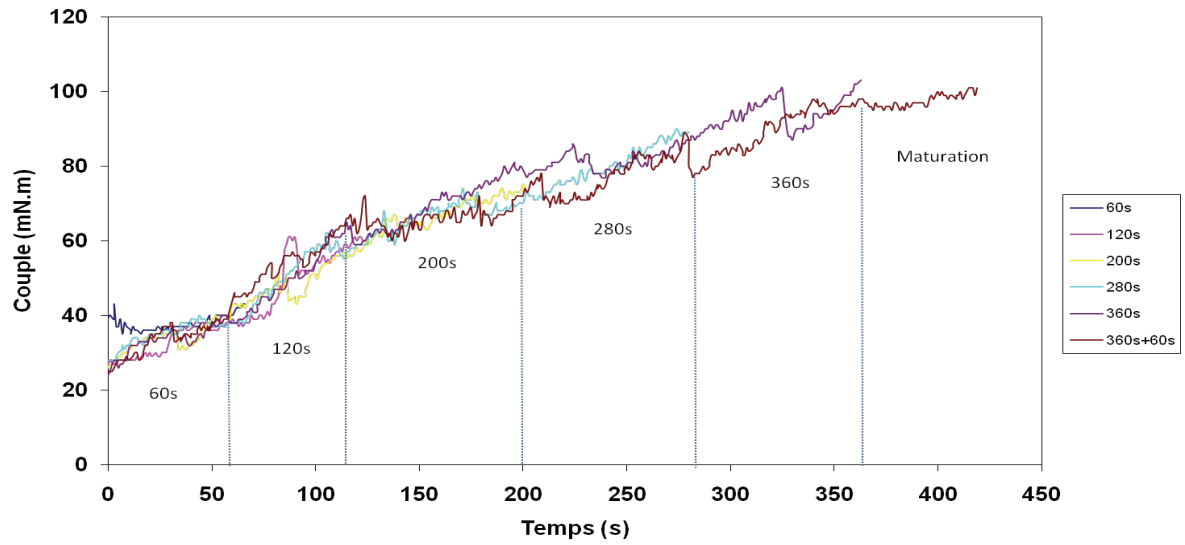


Figure 42 : Evolution de la valeur du couple au cours de la granulation, liquide de mouillage Eau+ Tween 20 Série 1.

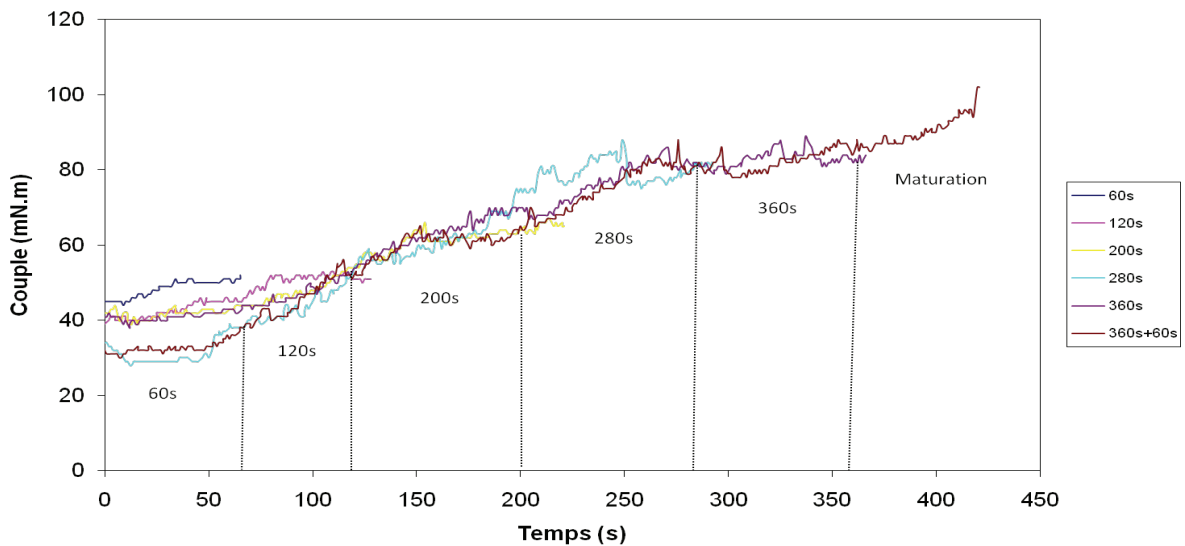
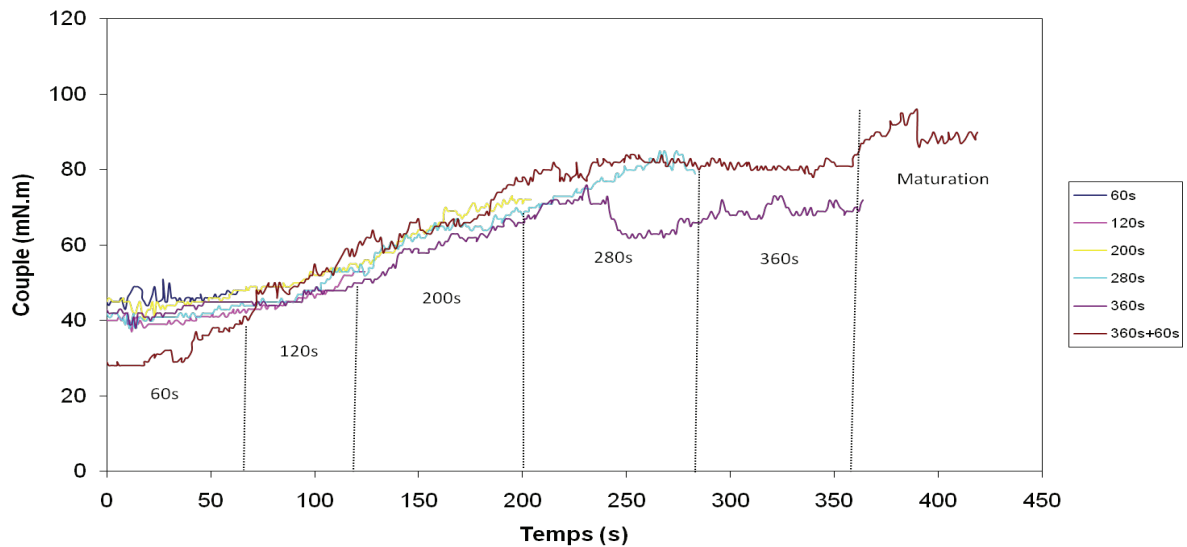


Figure 43 : Evolution de la valeur du couple au cours de la granulation, liquide de mouillage Eau+Tween 20, Série 2 .



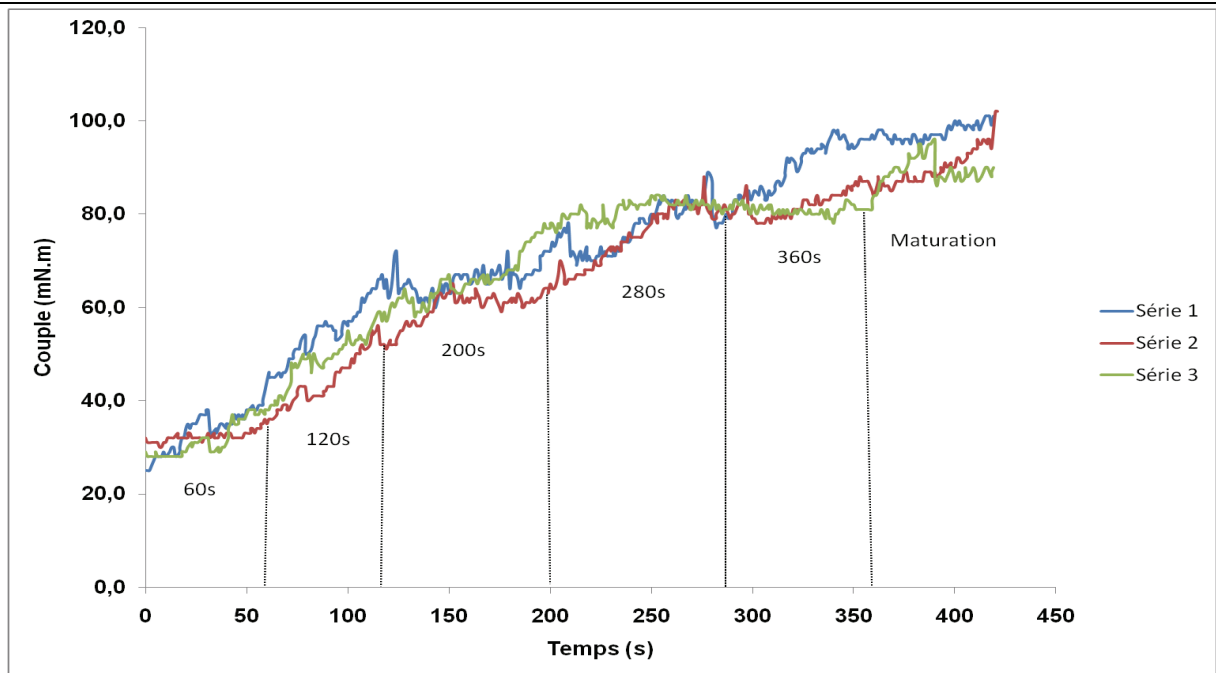
**Figure 44 : Evolution de la valeur du couple au cours de la granulation, liquide de mouillage Eau+Tween 20, Série 3.**

Pour les trois séries, l'évolution de la valeur du couple semble reproductible au sein d'une série à l'exception de la granulation durant 360 s de la série 3 où une chute brutale du couple est observée (Figure 44). Chaque série a été effectuée au cours d'une journée évitant ainsi les trop grandes variations de température d'un temps d'arrêt à un autre. Pour les trois séries, la présence des différentes phases du mécanisme de granulation décrites dans la littérature par Leuenberger *et al.*, ne sont pas nettement distinguables.

Mais trois phases peuvent tout de même être devinées :

- les 60 premières secondes représentent la phase de nucléation au cours de laquelle le couple augmente plutôt lentement,
- entre 60 s et 360 s, le couple croît rapidement ce qui correspond à la phase de croissance
- Au-delà de 360 s, l'arrêt de la croissance et démarrage de la maturation.

La reproductibilité inter-séries est vérifiée (Figure 45). En effet, les courbes de couple des trois séries de l'essai D sont extrêmement proches. Les pentes de croissance sont identiques et les valeurs de couple atteintes en fin de maturation sont proches.



**Figure 45 : Comparaison de l'évolution de la valeur du couple des trois séries pour une durée de granulation de 360 s + 60 s de maturation.**

Les seules différences remarquables sont un temps de latence apparent pour la série 2 avant le démarrage de la croissance (Figures 42 et 45) et une étape de stabilisation avant maturation plus marquée pour la série 3 (Figures 44 et 45). Il est tout de même à noter que la série 1 a été réalisée alors que la température du laboratoire avoisinait les 30°C tandis que les séries 2 et 3 ont été effectuées à une température de laboratoire autour de 20°C. Malgré cette différence, il ne semble pas y avoir de répercussion sur l'évolution de la valeur du couple bien qu'un comportement différent de la poudre ait été noté. En effet, lorsque la température de l'environnement et donc du bol de granulation était plus élevée, le mélange de poudre présentait un caractère électrostatique plus important induisant la formation d'agglomérats de lactose visibles. En outre, celle-ci avait aussi plus tendance à adhérer aux parois du bol de granulation.

#### 2.3.2.3.2. Comparaison des courbes d'évolution du couple des essais A, B, C et D

Afin de pouvoir déterminer l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur la cinétique de granulation, il est nécessaire de comparer les courbes d'évolution de la valeur du couple au cours de la granulation des quatre essais du plan d'expériences défini précédemment (Figure 46).

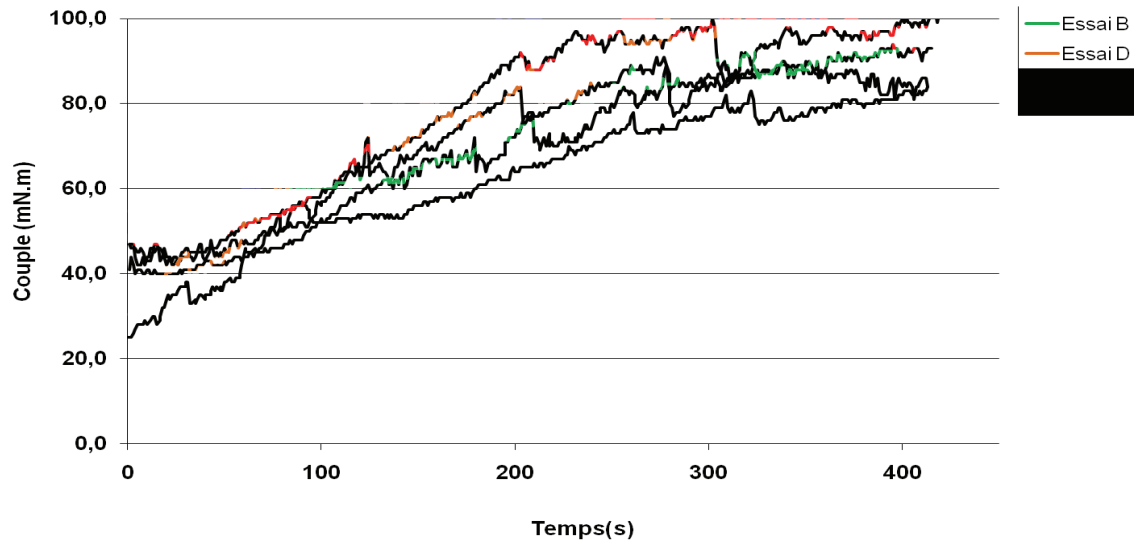


Figure 46 : Comparaison des courbes d'évolution du couple au cours de la granulation pour les essais A, B, C et D sur une durée de 360 s+60 s de maturation.

L'allure globale des courbes est identique. Cependant, les différentes phases de la courbe décrites par Leuenberger et *al.* sont plus visibles sur la courbe de l'essai C. En effet, un temps de latence est observé avant le démarrage de la phase de croissance. De même, toujours pour l'essai C, la phase de stabilisation avant maturation est aussi bien visible contrairement aux autres essais. En outre, on remarque aussi que l'essai B présente une pente de croissance beaucoup plus faible que les trois autres essais. Enfin, la valeur du couple au démarrage de la granulation de l'essai D (30 mN.m) est inférieure à celles des trois autres essais (de l'ordre de 40 mN.m). Cette différence pourrait s'expliquer par la présence d'un effet de la température. En effet, les trois séries de l'essai D ont été réalisées au cours d'une période lors de laquelle la température du laboratoire avoisinait les 30°C. Toutefois, ne connaissant pas à quelle température les essais précédents ont été faits, un effet de la température reste une hypothèse.

Ainsi, par observation de ces courbes d'évolution du couple au cours de la granulation, il en est déduit qu'une viscosité élevée induit un temps de latence avant démarrage de la croissance plus important que lorsque la viscosité est abaissée. De même, une faible tension superficielle se traduit par un bruit de fond plus marqué et un couple plus instable. Cette instabilité reflète le caractère inhomogène de la poudre présente dans le bol de granulation.

Finalement, le suivi de la granulation par mesure de couple donne une indication globale des différentes phases de la granulation mais manque de précision quant à la délimitation exacte des différentes phases et l'état (homogénéité et taille) des grains présents dans le bol. C'est pourquoi cette méthode de suivi n'est actuellement utilisée qu'à titre indicatif et que de nouvelles méthodes de suivi plus précises sont recherchées.

### 2.3.2.4. Distribution granulométrique

#### 2.3.2.4.1. Essai D

La distribution granulométrique a été déterminée pour chacun des temps d'arrêt des trois séries. Afin d'étudier à la fois la reproductibilité des granulations et la comparaison des méthodes par tamisage et granulométrie laser voie sèche, la série 1 a été analysée entièrement par granulométrie laser voie sèche après tamisage à 1190  $\mu\text{m}$  (Figures 47 et 48) et les séries 2 et 3 par tamisage (Figures 49 et 50).

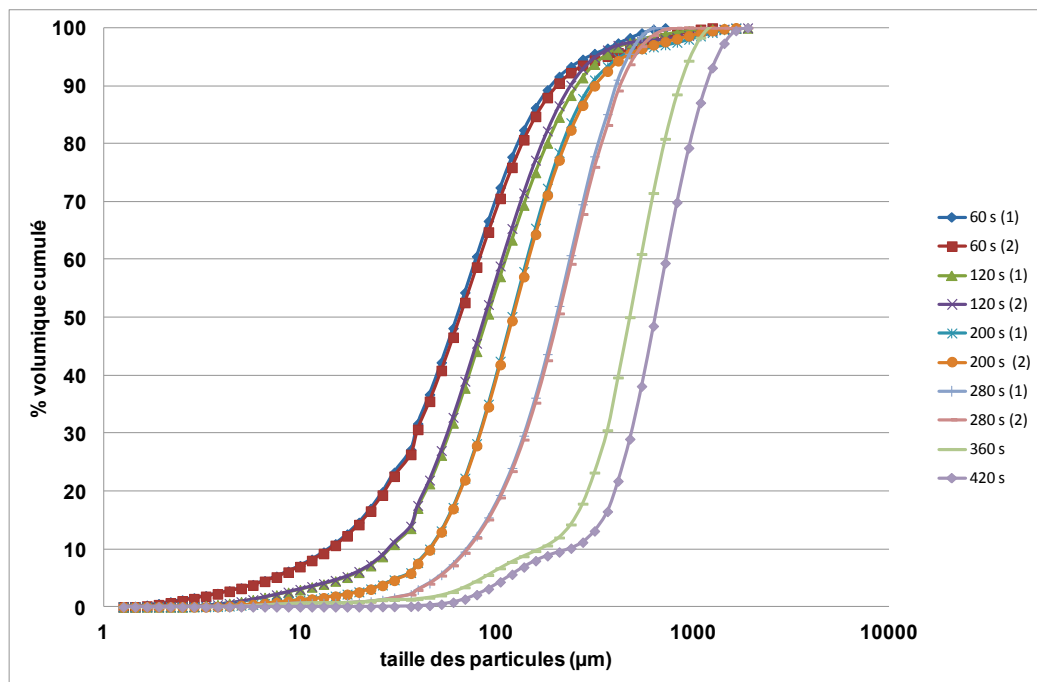


Figure 47 : Distribution granulométrique cumulée de la Série 1 déterminée par granulométrie laser.

Dans le cas de l'analyse par granulométrie laser, il a été possible de réaliser deux séries de trois mesures successives pour chaque temps d'arrêt. Ceci avait pour but de mettre en lumière une éventuelle ségrégation des plus grosses particules dans la trémie identique à celle observée lors des essais préliminaires. Les échantillons à 360 s et 420 s présentant beaucoup plus de grosses particules ; ils ont été plus rapidement consommés que les autres et une seule série de mesures a pu être effectuée. Les figures 47 et 48 montrent que la progression de la formation des grains est parfaitement visible avec l'augmentation progressive du  $d_{50}$  qui passe d'environ 60  $\mu\text{m}$  à 630  $\mu\text{m}$  entre le début et la fin de la granulation. Cependant, malgré le tamisage préalable, des grains de taille supérieure au diamètre du tamis et même supérieure au diamètre de coupure de l'appareil ont encore été observés. Ceci est encore une fois dû à la trop faible valeur de la pression de dispersion de l'appareil.

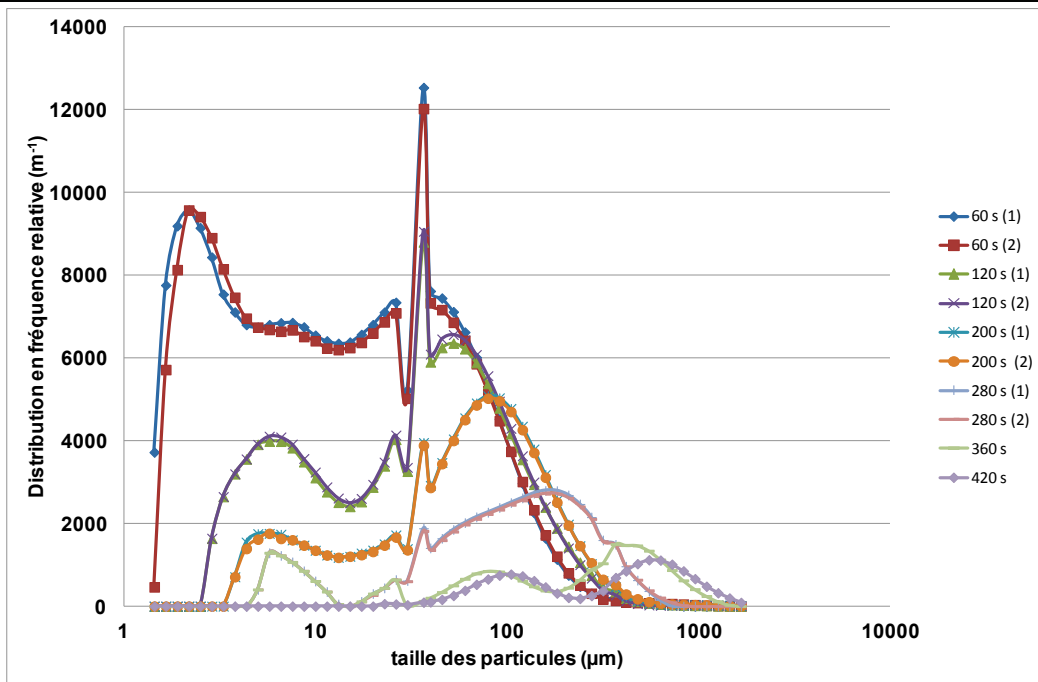


Figure 48 : Distributions granulométriques en fréquence relative de la Série 1 mesurées par granulométrie laser voie sèche.

La méthode de détermination de la distribution granulométrique par granulométrie laser voie sèche ayant été déclarée non adaptée dans les conditions où elle était réalisée, les Séries 2 et 3 ont été analysées par tamisage (Figures 49 et 50). En outre, le tamisage permet d'obtenir des classes de particules de taille définie utilisables ultérieurement pour des analyses de composition de chacune d'entre elles.

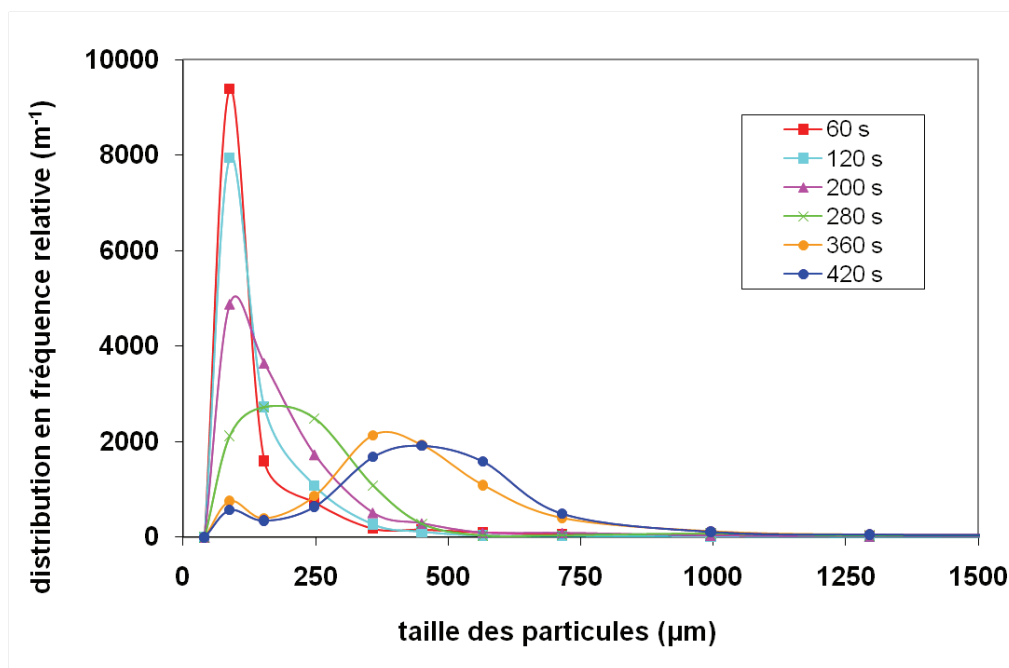


Figure 49 : Distribution granulométrique en fréquence relative pour l'essai D Série 2.

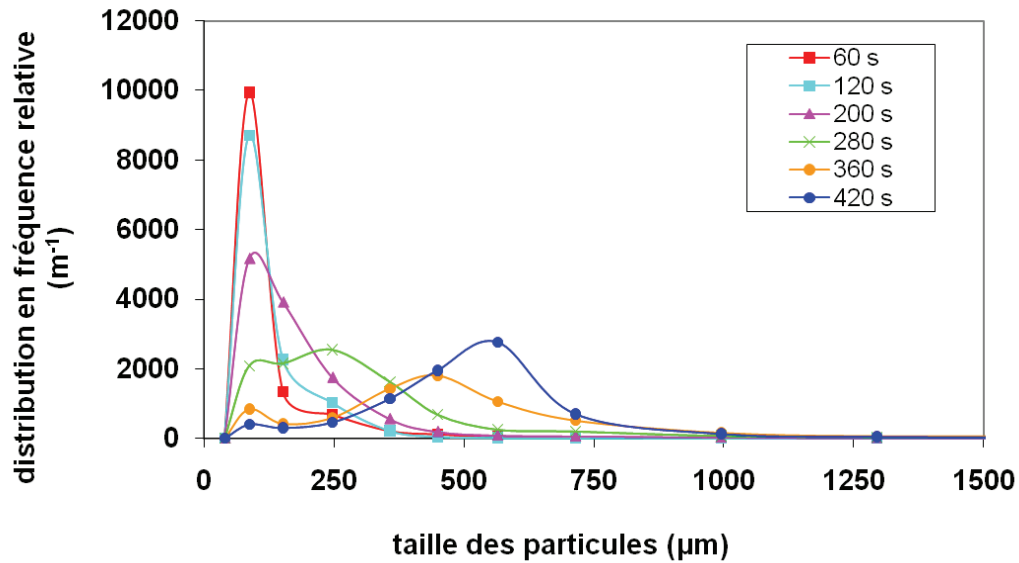


Figure 50 : Distribution granulométrique en fréquence relative de l'essai D Série 3.

Les distributions granulométriques sont quasi identiques pour les deux séries, exceptées pour la granulation suivie d'une maturation. En effet, la distribution est de type bimodal pour les deux séries mais la série 3 présente un deuxième pic plus étroit que celui de la série 2. Ceci montre bien que la granulation proprement dite est reproductible alors que la maturation semble un phénomène plus variable. Il serait donc intéressant à l'avenir de se concentrer sur l'influence de la maturation sur les caractéristiques du produit fini et notamment celle du temps de maturation sur la distribution granulométrique.

#### 2.3.2.4.2. Comparaison des essais A, B, C et D

Afin de déterminer les influences respectives de la viscosité et de la tension superficielle du liquide de mouillage, il est nécessaire de comparer les distributions granulométriques des différents points du plan d'expériences.

La figure 51 montre qu'il existe une différence notable dans l'allure de la distribution granulométrique selon le niveau (+ ou -) de viscosité du liquide de mouillage. En effet, à viscosité élevée mais toutefois inférieure à la viscosité critique, les distributions en taille finales des grains formés sont de type bimodal. En revanche, lorsque le liquide de mouillage présente une viscosité faible c'est-à-dire équivalente à celle de l'eau, les distributions granulométriques finales sont de type monomodal, critère recherché dans l'industrie pharmaceutique. En outre, pour l'essai Glycérol/Eau (35/65), l'évolution du diamètre moyen des grains  $d_{50}$  est régulière au cours de la granulation. En effet, celui-ci croît de manière constante au cours de temps jusqu'à



atteindre une valeur de l'ordre de 400  $\mu\text{m}$  qui correspond à la valeur habituellement souhaitée dans l'industrie pharmaceutique.

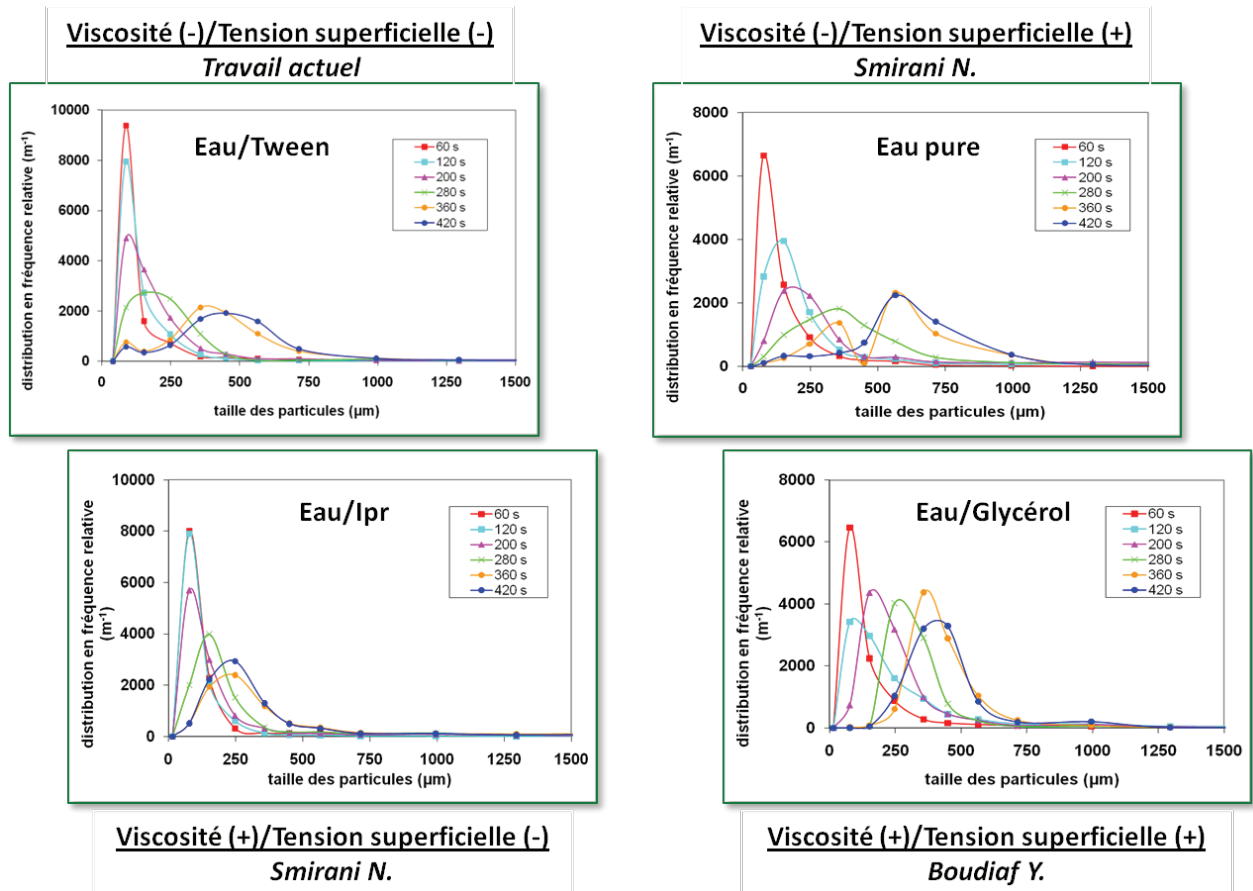


Figure 51 : Distributions granulométriques en fréquence des quatre essais du plan d'expériences.

Cette tendance d'évolution progressive de la distribution granulométrique pour l'essai C se retrouve dans l'évolution de la valeur du  $d[4;3]$  (Figure 52). En effet, pour les essais Eau/Glycérol et Eau/Tween<sup>®</sup> 20, la valeur du  $d[4;3]$  augmente progressivement alors que les essais Eau pure et Eau/Isopropanol présentent une hausse rapide du  $d[4;3]$  suivie d'une stabilisation. A noter que ce phénomène est légèrement plus tardif pour l'essai Eau/Isopropanol par rapport à l'essai Eau. De même, pour l'essai Eau/Tween<sup>®</sup> 20, une hausse brutale du diamètre moyen en volume est observée avant la phase de maturation et la valeur finale est quelque peu supérieure à celle obtenue avec le mélange Eau/Glycérol.

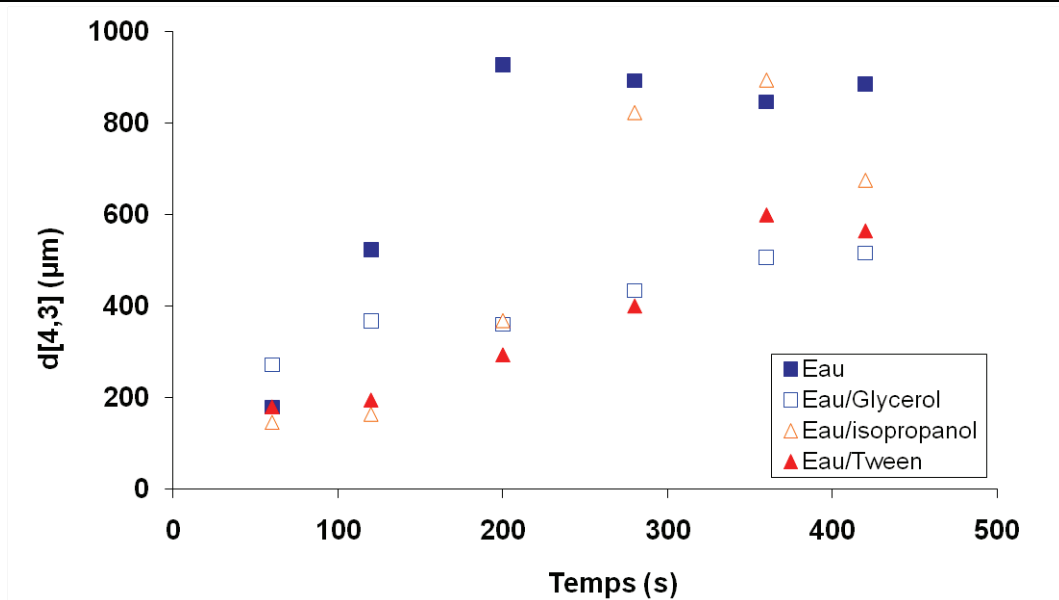


Figure 52 : Evolution du  $d[4,3]$  en fonction du temps de granulation des essais A, B, C et D.

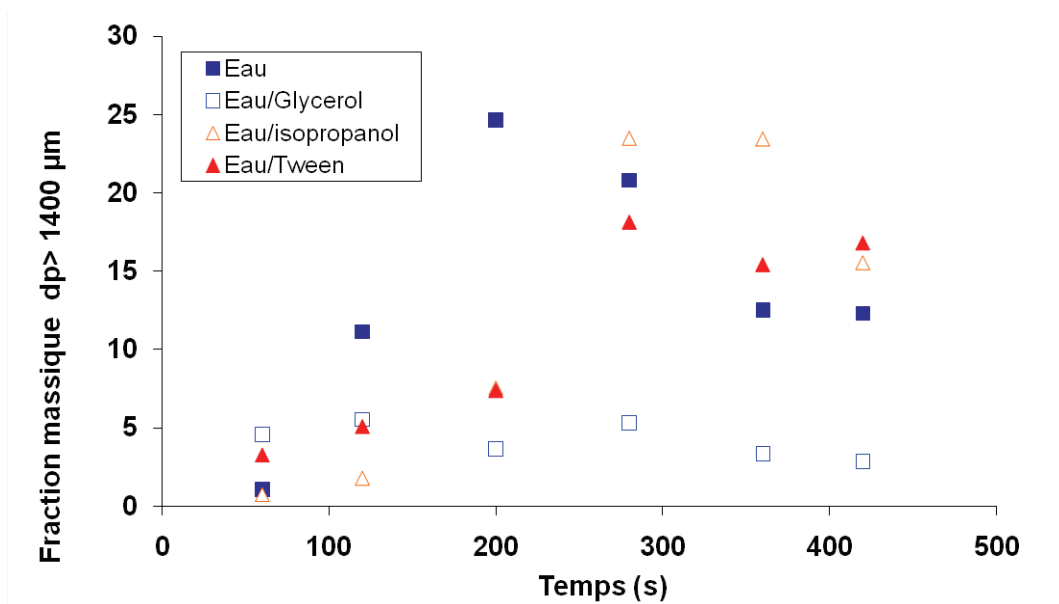


Figure 53 : Evolution de la fraction massique de particules dont le diamètre est supérieur à  $1400 \mu\text{m}$  en fonction du temps de granulation.

Un autre paramètre caractéristique de la distribution granulométrique est, dans notre cas, la fraction massique des particules dont le diamètre est supérieur à  $1400 \mu\text{m}$  (Figure 53). Pour les essais Eau pure, Eau/Isopropanol et Eau/Tween 20, la fraction de grosses particules ( $d_{50} > 1400 \mu\text{m}$ ) est dans un premier temps de plus en plus importante et peut atteindre 25% pour l'essai où le liquide est de l'eau pure, puis a tendance à décroître légèrement et à se stabiliser autour de 15% en masse. En outre, la maturation semble n'avoir aucune influence sur le fractionnement des plus grosses particules excepté dans le cas du mélange Eau/Isopropanol. En revanche, la

fraction massique de grosses particules est constante pour l'essai Eau/glycérol et reste même inférieure à 5%. Ceci traduit une distribution granulométrique plus homogène que celles des autres essais.

Enfin, il est intéressant de regarder aussi l'évolution en fonction du temps de la valeur du  $d_{50}$ , diamètre moyen (Figure 54). Ce dernier croît quel que soit l'essai, mais ceci, de manière différente. En effet, dans le cas de l'eau pure, le diamètre moyen augmente rapidement et de manière continue. Ceci est en accord avec le fait que la fraction de grosses particules reste élevée au cours du temps. Les essais avec mélange eau/Isopropanol et Eau/Tween<sup>®</sup> 20 présentent le même profil d'évolution du  $d_{50}$  avec une croissance moins marquée que pour l'eau. Enfin, pour le mélange Eau/Isopropanol, l'influence de la maturation sur la taille des particules est encore une fois visible. En effet, le  $d_{50}$  chute avec l'étape de maturation.

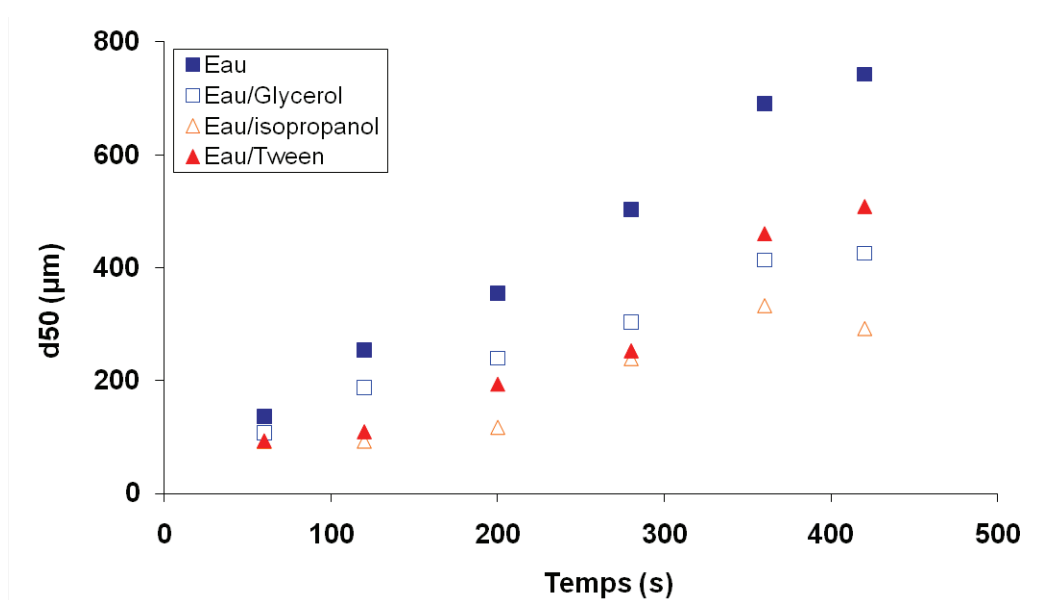


Figure 54 : Evolution du  $d_{50}$  des essais A, B, C et D en fonction du temps de granulation.

De l'étude de la distribution granulométrique et de certains de ses paramètres plus particulièrement, il en est déduit qu'un liquide de mouillage de type mélange Glycérol/Eau (35/65) est celui qui permet le mieux de contrôler la distribution finale. En effet, avec ce liquide, le  $d_{50}$  et le  $d[4 ; 3]$  évoluent de manière régulière avec la quantité de liquide ajoutée (Figures 52 et 54). Cette évolution régulière du diamètre moyen pourrait permettre de contrôler la quantité de liquide de mouillage à ajouter en fonction du diamètre moyen final choisi. En outre, la fraction de grosses particules ( $d_{50} > 1400 \mu\text{m}$ ) indésirables dans l'industrie pharmaceutique reste faible et inférieure à 5% tout au long de la granulation (Figure 53). Ainsi, la distribution granulométrique de cet essai C est la plus homogène des quatre essais (Figure 51). Ceci peut s'expliquer par la combinaison d'une viscosité et d'une tension superficielle élevée. En effet, une tension

superficielle élevée se traduit par un étalement du liquide en surface des particules plus important facilitant la croissance par coalescence et donc la formation des ponts liquides interparticulaires. De même, une viscosité élevée semble favoriser des ponts dont la résistance à l'attrition est conséquente ce qui pourrait expliquer l'homogénéité plus importante de la distribution.

### 2.3.2.5. Distribution du liquide de mouillage

La distribution du liquide de mouillage est le dernier paramètre étudié permettant de quantifier l'homogénéité des grains formés et d'expliquer la distribution granulométrique obtenue.

#### 2.3.2.5.1. Essai D

Les distributions du liquide de mouillage ont été réalisées sur les deux séries tamisées, la série analysée par granulométrie laser ayant été consommée pour la détermination de la distribution granulométrique.

Les deux séries ont été analysées par dosage spectrophotométrique UV-Visible de la nigrosine, traceur coloré, à partir de la gamme préparée lors des essais préliminaires. La méthode est décrite plus précisément dans le paragraphe matériel et méthodes.

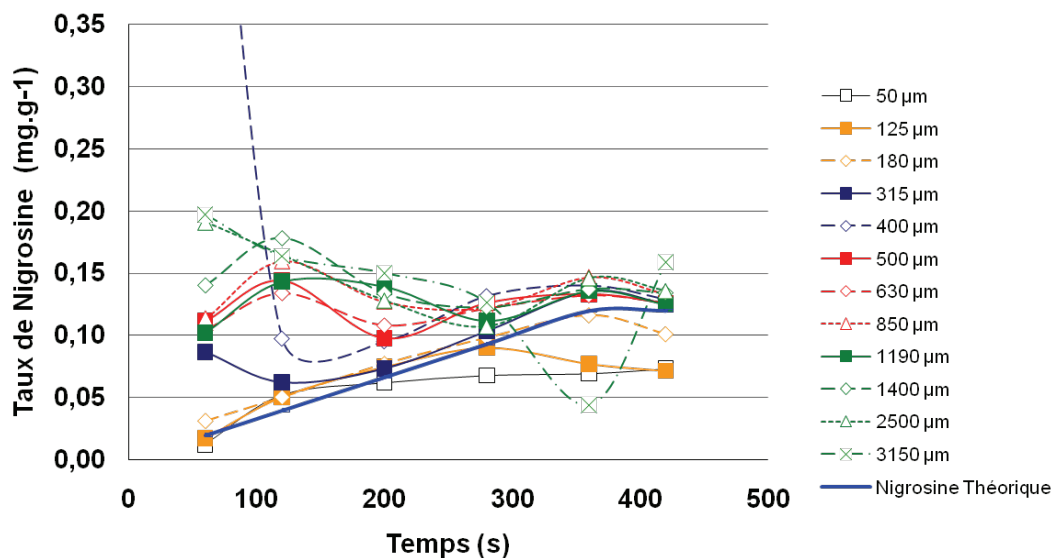


Figure 55 : Distribution du liquide de mouillage Essai D, Série 2.

Les deux séries ont des distributions du liquide de mouillage relativement proches (Figures 55 et 56), excepté pour le point de la Série 2 correspondant aux particules de 400 µm. Ce point est particulièrement élevé par rapport aux autres. Ceci était déjà visible lors de la préparation des solutions où la fiole contenant cet échantillon était beaucoup plus colorée que toutes les autres. La mesure de ce point n'a pu être réitérée pour confirmation dans le temps imparti à l'étude.

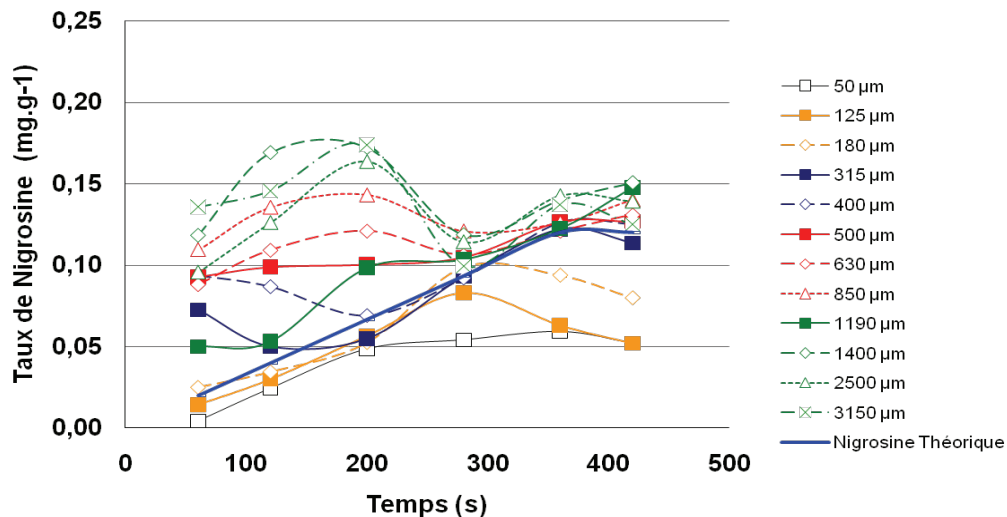


Figure 56 : Distribution du liquide de mouillage Essai D, Série 3.

La variation de la quantité de liquide présente dans les grains au cours du temps évolue de manière différente en fonction de la classe granulométrique des grains.

Les grains des plus petites classes (50, 125 et 180  $\mu\text{m}$ ) contiennent peu de liquide de mouillage par rapport à la quantité théorique calculée en supposant que la distribution est homogène dans tous les grains. Ceci s'explique par le fait que les plus petites particules sont en majorité des particules de lactose pur qui n'ont pas été granulées.

Pour les particules de taille supérieure à 1400  $\mu\text{m}$ , la quantité de liquide de mouillage augmente jusqu'à atteindre un maximum à 200 secondes, puis diminue de nouveau. La première partie de la courbe peut être expliquée par l'ajout d'une quantité croissante de liquide permettant l'agglomération des grains. La seconde partie de la courbe peut, quant à elle s'expliquer par la brisure par attrition des grains de grande taille formés précédemment et par la redistribution du liquide dans les grains de plus petite taille résultant de ce phénomène d'attrition. L'allure de la courbe de distribution du liquide de mouillage est identique à la précédente pour les classes allant de 500  $\mu\text{m}$  à 1190  $\mu\text{m}$ , mais les variations sont moins marquées.

Pour les grains ayant un diamètre entre 315 et 400  $\mu\text{m}$ , le comportement est encore différent. Cette fois, la quantité de liquide diminue pour atteindre un minimum à 200 secondes puis augmente. Ceci peut s'expliquer par le même phénomène d'attrition que pour les grosses particules. En effet, les particules de diamètre entre 315 et 400  $\mu\text{m}$  peuvent représenter les morceaux se détachant des plus grosses lors de l'attrition et au sein desquelles la quantité de liquide de mouillage est élevée.

Il est à noter que la gamme a été préparée pour une absorbance comprise entre 0,1 et 1 ce qui correspond au domaine habituel de validité de la loi de Beer-Lambert. Cet intervalle d'absorbance indique aussi que les absorbances mesurées devraient être de l'ordre de 0,5, puisque celles-ci sont usuellement mesurées en milieu de gamme. Or, la plupart des échantillons avaient une absorbance de l'ordre de 0,1 à 0,2 pour les plus grands temps de granulation et sont inférieures à la limite basse de la gamme pour les temps les plus faibles. Ainsi, le protocole de dosage utilisé ici n'est pas forcément le plus adapté. Il aurait fallu augmenter le facteur de dilution des poudres en travaillant non pas dans des fioles de 25 ml dont nous disposons mais plutôt dans des fioles de 10 ml. La limite basse de la gamme pourrait aussi être abaissée autour de 0,06 de la même manière que ceci est parfois fait en R&D.

2.3.2.5.2. Comparaison des essais A, B, C et D

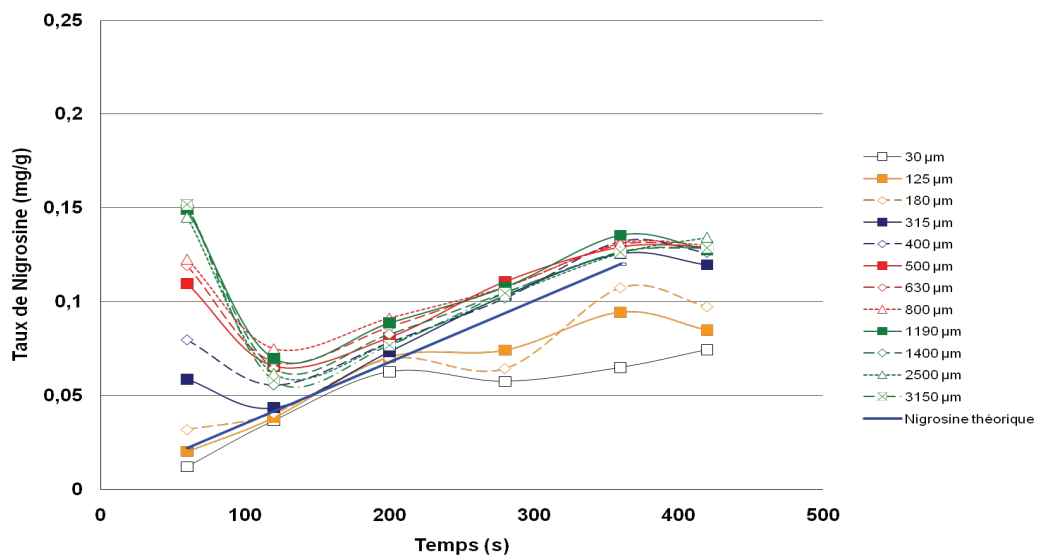


Figure 57 : Distribution du liquide de mouillage Essai A (Eau pure).

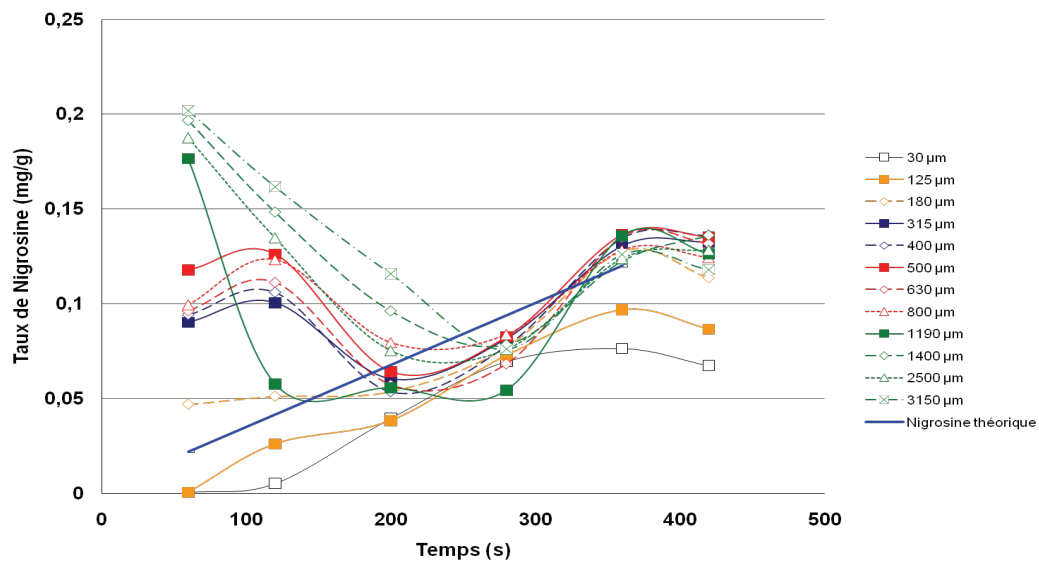


Figure 58 : Distribution du liquide de mouillage Essai B (Eau/Isopropanol).

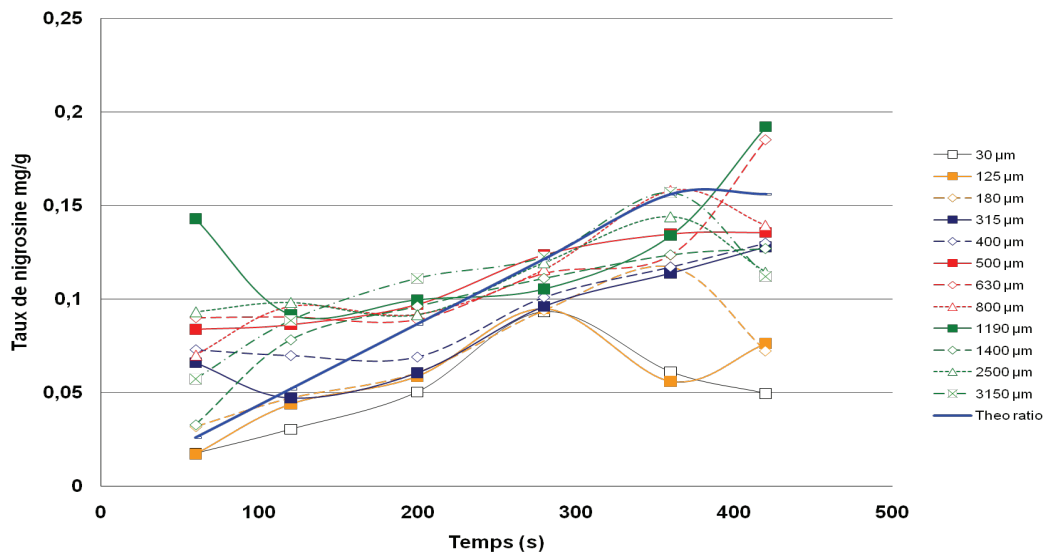


Figure 59 : Distribution du liquide de mouillage : Essai C (Eau/Glycérol).

Pour les quatre essais A à D, les profils de distribution du liquide de mouillage présentent des similitudes. En effet, dans une première phase, le liquide est surtout réparti au sein des grains de grande taille. Cette hétérogénéité tend à diminuer avec l'avancement du procédé par un phénomène de redistribution du liquide de mouillage vers les particules de diamètre proche du  $d_{50}$ . De la même manière, l'absence ou la quasi-absence de nigrosine dans les grains des plus petites classes s'explique par le fait que les particules représentant ces classes sont en majorité des particules primaires de lactose non granulées.

Cependant, les profils présentent aussi de nombreuses différences. L'hétérogénéité de la répartition du liquide de mouillage au départ de la granulation est beaucoup plus marquée pour les essais Eau/Isopropanol et Eau/Tween 20. En effet, pour ces deux essais, l'hétérogénéité a tendance à persister jusqu'à 300 s de granulation alors que pour les essais Eau pure et Eau/Glycérol, elle disparaît rapidement au bout de 100 s.

## 2.4. DISCUSSION DES RESULTATS

Les études préliminaires ont permis d'étudier la reproductibilité du procédé de granulation après avoir choisi un nouveau revêtement hydrophobe. Les résultats de cette phase de l'étude ont montré que le procédé était reproductible d'un travail de thèse à l'autre et qu'ainsi les données obtenues étaient comparables entre les différents essais.

Par la suite, la superposition des courbes de mesure en continu de la valeur de couple sur l'arbre d'agitation a montré que, quel que soit l'essai, l'hydrodynamique de la granulation est conservée et que les phases de granulation décrites par Leuenberger et *al.* (1979) sont plus ou moins nettement identifiables. En effet, sont observées une phase de latence correspondant à la phase de nucléation suivie par une phase d'augmentation considérable du couple dont la pente est le

reflet de la cinétique de croissance des grains par formation des ponts liquides lors des collisions interparticulaires. Enfin, la courbe se termine par une phase de stagnation qui traduit la marche vers un état d'équilibre correspondant à la phase de consolidation-croissance d'Ennis et Litster (1997). Contrairement à ce qui est énoncé dans la littérature, l'atteinte de cet équilibre sur la courbe de couple ne semble pas coïncider avec une distribution homogène du liquide de mouillage. Celle-ci serait atteinte avant la phase de stagnation du couple. Ces phases sont les plus visibles dans le cas où le liquide de mouillage est un mélange eau/Glycérol (viscosité + ; tension superficielle +).

En outre, l'observation des courbes de couple a permis d'identifier une tendance quant à l'influence des propriétés physicochimiques du liquide de mouillage. En effet, une viscosité élevée induit un temps de latence plus long. Ce phénomène pourrait être lié au temps de pénétration du liquide dans le lit de poudre qui augmente avec la viscosité. Il a aussi été constaté qu'une faible tension superficielle induisait un signal de couple perturbé avec un fort bruit de fond. Il semblerait aussi que la distribution du liquide de mouillage soit aussi favorisée dans le cas où la viscosité du liquide de mouillage est élevée. En revanche, une tension superficielle faible freinerait cette distribution. En effet, dans ce cas, l'hétérogénéité de distribution du liquide est observée jusqu'à 300 s de granulation, alors que pour les essais à haute viscosité, elle paraît s'estomper à partir de 100 s.

L'analyse de la distribution granulométrique montre que le diamètre moyen des grains diminue avec le temps de granulation. En effet, la fraction de grains de grande taille augmente fortement dans les premiers temps de la granulation et diminue ensuite jusqu'à l'obtention d'une distribution plus homogène. La présence de cette grande quantité de grains de grande taille sursaturés en liquide et indésirables à l'échelle industrielle en début de granulation nous oriente vers un mécanisme de formation initiale des grains par un mécanisme par immersion. Par la suite, le resserrement de la distribution serait permis par deux mécanismes concomitants : la coalescence des nombreuses particules primaires restantes avec les grains sursaturés, et le phénomène de fractionnement-attribution qui assure la rupture des grains de grande taille et la redistribution du liquide qu'ils contiennent vers des grains de plus petite taille. Il est à noter que dans le cas du mélange Eau/Glycérol, il n'existe que très peu de particules de grande taille contrairement aux autres essais, avec un maximum pour l'essai à l'eau pure. Il est cependant difficile de déduire une relation entre le taux de grains de grande taille et les paramètres physicochimiques du liquide de mouillage.

Toutefois, il a été observé qu'une viscosité élevée semblait aboutir à une distribution granulométrique des grains formés monomodale, alors qu'une viscosité faible induit une



distribution de type bimodal. L'essai avec le mélange Eau/Glycérol présente une distribution étroite et monomodale suggérant alors un rôle conjoint de la viscosité et de la tension superficielle sur l'étroitesse de la distribution.

Si l'on se focalise sur la phase de maturation qui correspond à une phase où le mélange granulaire est maintenu en agitation sans apport extérieur de liquide de mouillage, il apparaît que celle-ci n'a une influence que dans le cas de l'essai B (mélange Eau/Isopropanol). Son influence semble donc variable et indépendante de la nature du liquide de mouillage.

## CONCLUSION

---

A travers ce travail, nous souhaitons apporter de nouveaux éclairages sur le procédé de granulation voie humide en granulateur à haute vitesse de cisaillement. En effet, la compréhension de la manière dont la viscosité et la tension superficielle du liquide de mouillage influencent la cinétique de granulation et la qualité du produit fini permettrait de faciliter la maîtrise de ce procédé. Ces paramètres n'ayant été que peu étudiés dans la littérature, leur effet au cours de la granulation est encore mal compris.

Il a déjà été mis en évidence dans la littérature et par les travaux de thèses précédents que ces propriétés avaient un impact non négligeables dans la mise en œuvre du procédé. De plus, ces résultats sont en accord avec l'approche moderne décrivant la granulation, et ont mis en évidence l'existence de plusieurs mécanismes concomitants dans la formation des grains. Cependant, ces deux paramètres ont toujours été étudiés conjointement. Dans ce travail, nous nous sommes proposé de les étudier séparément afin de préciser l'effet de chacun par le regroupement de nos travaux et de travaux menés précédemment dans un plan d'expériences à deux paramètres (tension superficielle et viscosité) et à deux niveaux (+ et -).

Il ressort de cette étude qu'un liquide de mouillage dont la tension superficielle est faible ne semble pas l'idéal. En effet, un abaissement de celle-ci conduit à un signal de couple beaucoup plus « bruité » que lorsque la tension superficielle est proche de celle de l'eau. Ce phénomène de bruit traduit une hétérogénéité de taille et de consistance des grains présents dans le bol. Ceci est confirmé par l'étude de la distribution granulométrique qui montre que lorsque la tension superficielle est faible, les distributions ont tendance à être bimodales et plus larges que lorsque la tension superficielle est plus élevée. Concernant le paramètre viscosité, son influence directe est moins nette. Cependant, l'association d'une viscosité élevée et d'une tension superficielle élevée semble être le meilleur compromis pour le contrôle des caractéristiques du produit fini granulé. En effet, la courbe de couple correspondant à ce type de liquide de mouillage (essai C) est peu « bruitée » et présente nettement les différentes phases décrites dans la littérature. En outre, la distribution granulométrique du produit obtenu est celle qui présente la progression la plus régulière en fonction du temps de granulation et la dispersion la moins importante. Aussi, la fraction de grosses particules reste constante au cours du temps et inférieure à 5%.

Cette étude a permis de démontrer l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse. Elle a

aussi permis de déterminer les conditions de travail qui semblent les plus favorables au contrôle des propriétés du produit fini en matière de distribution de taille.

Afin de compléter cette étude et de confirmer les résultats présentés ici, il serait intéressant, dans un premier temps, de reconsidérer la méthode de dosage de la nigrosine et de l'adapter aux conditions d'études ainsi que de développer la méthode de détermination de la granulométrie par granulométrie laser voie sèche en vue de simplifier le protocole. Dans un deuxième temps, il serait intéressant de se concentrer sur d'autres spécificités du produit comme l'évolution de la porosité du produit fini en fonction des conditions de granulation. Cette caractéristique est en effet un paramètre important lors de l'utilisation de la poudre pour d'autres opérations pharmaceutiques comme la compression ou encore pour la propriété de désintégration. Enfin, la mise en évidence de l'influence variable de la phase de maturation nécessite un approfondissement en considérant notamment l'effet de la nature de la poudre initiale ou les conditions d'agitation. Ce sujet montre donc le grand nombre de paramètres gouvernant le comportement du procédé de granulation humide. Ces paramètres étant fortement couplés, ce travail ouvre de nombreuses perspectives d'études expérimentales.

## ANNEXES

### Granulométrie laser

La granulométrie laser est une technique permettant d'accéder à la distribution granulométrique d'un échantillon en se basant sur l'interaction entre les particules de l'échantillon et un rayonnement laser. Ce dernier est émis sous forme de faisceau dont la longueur d'onde est comprise entre 630 et 930 nm issu d'un tube Néon-Hélium. Ce faisceau est dirigé vers un échantillon dont les particules sont préalablement dispersées via un liquide ou un gaz. Lorsque le faisceau lumineux entre en contact avec une des particules, il est diffracté et l'intensité de rayonnement est mesurée par un ensemble de détecteurs (Figure 59).

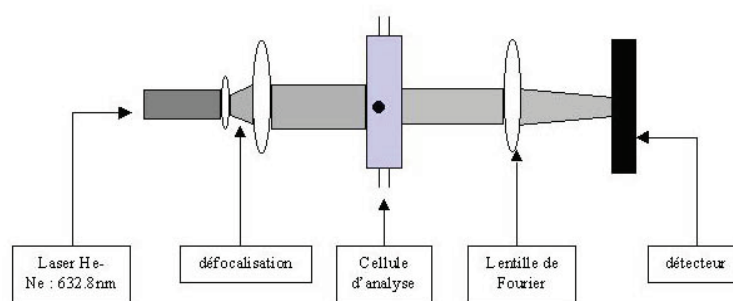


Figure 60 : Schéma de fonctionnement d'un granulomètre laser

Le signal est ensuite traduit sous forme de franges dont l'intensité est fonction de la taille de la particule. L'interprétation de ce signal est réalisée grâce à la théorie de Mie ou de Fraunhofer dans laquelle la particule est assimilée à une sphère de surface équivalente à la surface projetée de la particule mesurée. Le traitement mathématique complexe lié à ces théories donne différents diamètres moyens ainsi que la distribution en taille des particules de l'échantillon selon une distribution en volume.

Il existe deux modes de dispersion des particules : une dispersion par voie liquide et une dispersion par voie sèche. Dans le cadre de ce travail, seule la voie sèche a été utilisée. Dans ce cas, l'échantillon est transporté par une veine d'air sous pression. L'échantillon ne passe alors qu'une seule fois dans la cellule de mesure. Il doit donc y régner un débit en air constant afin d'éviter toute ségrégation des particules durant leur passage.

### Mesure de tension superficielle : Méthode de la goutte pendante

La tension superficielle des différents liquides de mouillage a été mesurée par la méthode de la goutte pendante. Cette dernière est formée au bout d'un capillaire, dans notre cas une aiguille fixée à une seringue dont le piston est commandé par un moteur. Une source lumineuse assure un éclairage uniforme de la goutte permettant un contraste suffisamment net entre la goutte et son contour. Cette dernière est alors filmée par une caméra reliée à un système informatique pour l'acquisition et le traitement des données.

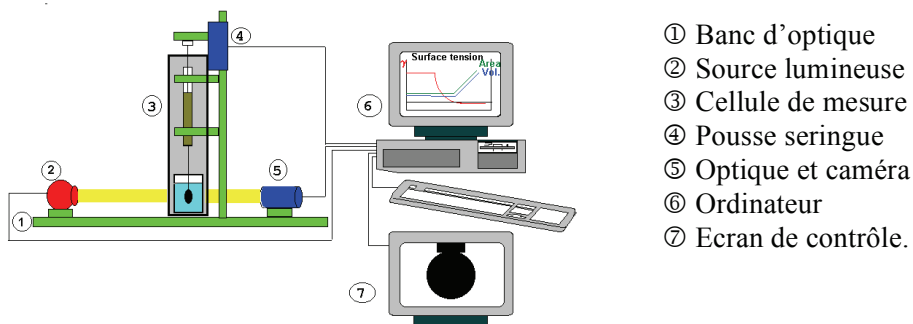


Figure 61 : Schéma de fonctionnement d'un tensiomètre à goutte pendante

La forme de la goutte obtenue dépend de la combinaison de la tension superficielle et des effets de la gravité qui doivent être du même ordre pour autoriser la détermination du contour apparent de la goutte ainsi que les angles de contact de celle-ci avec son support sur la base de deux équations. D'une part, l'équation de Laplace-Young traduisant la différence de pression induite par la courbure de la surface de la goutte :

$$\Delta P = \gamma \left( \frac{1}{R} + \frac{1}{R'} \right)$$

D'autre part l'équation traduisant l'équilibre des forces sur un plan horizontal :

$$2\pi x \gamma \sin \theta = V(\rho_h - \rho_l)g + \pi x^2 p$$

Avec  $p$  la pression due à la courbure ( $\text{N.m}^{-2}$ ) ;  $\gamma$  la tension de surface ( $\text{N.m}^{-1}$ ) ;  $R$  et  $R'$  les rayons de courbure principaux de la surface (m) ;  $x$  l'abscisse du point de la méridienne d'ordonnée  $z$  (m) ;  $\theta$  l'angle entre la normale et l'axe de révolution ;  $V$  le volume du fluide sous le plan ( $\text{m}^3$ ) ;  $\rho_h$  et  $\rho_l$  les masses volumiques respectives des deux fluides ( $\text{kg.m}^{-3}$ ) ;  $g$  l'accélération de la pesanteur ( $9,81 \text{ ms}^{-2}$ ).

A partir de ces deux équations, le contour de la goutte peut être défini point par point et la tension superficielle est estimée par la méthode des moindres carrés.

---

**Viscosité du liquide de mouillage**

La viscosité des différents liquides de mouillage a été déterminée via un rhéomètre à vitesse imposée à géométrie double couette.

Ce système repose sur la rotation du cylindre interne à une vitesse de cisaillement  $\dot{\gamma}$  imposée alors que le cylindre externe reste immobile. La vitesse du cylindre est augmentée puis diminuée de manière progressive au cours de la mesure afin de visualiser le plateau de viscosité du produit. La viscosité est en réalité déterminée indirectement par mesure de la contrainte de cisaillement  $\sigma$ . Les résultats sont donnés sous forme d'un rhéogramme sur lequel la contrainte est représentée en fonction de la vitesse de cisaillement. Lorsqu'il s'agit d'un fluide newtonien comme ceci est le cas dans cette étude, le rhéogramme est une droite dont la pente permet d'accéder à la valeur de la viscosité conformément à la loi de Newton.

$$\sigma = \eta \dot{\gamma}$$

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Abberger T., Seo A., Schaefer T., The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration, *International Journal of Pharmaceutics*, 249; 185-197, **2002**.

Alkhatib A.K., Briens L., Influence of initial mixing on granule properties; 5<sup>th</sup> International Granulation Workshop, Lausanne, 20 -22 Juin **2011**.

Alcala M., Blanco M., Bautista M., González J.M., On-Line Monitoring of A Granulation Process By NIR Spectroscopy; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(1); 336-345; **2010**.

Arp Z., Smith B., Dycus E., O'Grady D.; Optimization of a High Shear Wet Granulation Process Using Focused Beam Reflectance Measurement and Particle Vision Microscope Technologies; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 100(8); 3431-3440; **2011**.

Aveyard R., Clint J.H., Paunov V.N., Nees D.; Capillary condensation of vapours between two solid surfaces: effects of line tension and surface forces. *Physical chemistry chemical physics*, 1 (1); 155-163, 1999.

Ax K., Feise H., Sochon R., Hounslow M., Salman A., Influence of liquid binder dispersion on agglomeration in an intensive mixer, *Powder Technology*, 179(3); 190-194, **2008**.

Benali M., Gerbaud V., Hemati M.; Effect of operating conditions and physic-chemical properties of the wet granulation kinetics in high shear mixer; *Powder Technology*; 190; 160-169; **2009**.

Bier H.P., Leuenberger H., Sucker H.B., Determination of uncritical quantity of granulating liquid by power measurements on planetary mixers, *Pharmaceutical Industry*, 41 375-380, **1979**.

Briens L., Logan R.; The Effect of Chopper on Granules from Wet High-Shear Granulation Using a PMA-1 Granulator; *AAPS PharmSciTech*; 12(4); 1358-1365; **2011**.

Boudiaf Youcef; Etude de l'influence des paramètres physico-chimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation humide ; Thèse d'Exercice ; Faculté de Pharmacie de Nancy ; **2009**.

Bouwman A.M., Visser M.R., Meesters G.M.H., Frijlink H.W., The use of Stokes deformation number as a predictive tool for material exchange behaviour of granules in the "equilibrium phase" in high shear granulation, *International Journal of Pharmaceutics*, 318; 78-85, **2006**.

Capes C.E., Danckwerts G.C., Granule formation by the agglomeration of damp powders Part I: the mechanism of granule growth, *Transactions of the Institution of Chemical Engineers*, 43; 116-124, **1965**.

Cavinato M., Franceschinis E., Cavallari S., Realdon N., Santomaso A.; Relationship between particles shape and some process variables in high shear wet granulation using binders of different viscosity; *Chemical Engineering Journal*; 164; 292-298; **2010**.

Cheng H.J., Hsiao S.S., Liao C.C.; Influence of the initial volume fill ration of the granulator on melt agglomeration behavior in a high shear mixer; *Advanced Powder Technology*; 23; 46-54; **2012**.

Chevalier E., Viana M., Pouget C., Chulia D., Influence of Process Parameters on Pellets Elaborated in a Mi-Pro High-Shear Granulator, *Pharmaceutical Development and Technology, Pharmaceutical Development and Technology*, 12; 133-144, **2007**.

Chitu T.M., Oulahna D., Hemati M.; Wet granulation in laboratory-scale high shear mixers: Effect of chopper presence, design and impeller speed; *Powder Technology*; 206; 34-43; **2011**.

Dévay A., Mayer K., Pál S., Antal I., Investigation on drug dissolution and particle characteristics of pellets related to manufacturing process variables of high-shear granulation, *Journal of Biochemical and biophysical methods*, 69 197-205, **2006**.

Ennis B.J., Tardos G., Pfeffer R., A microlevel-based characterization of granulation phenomena; *Powder Technology*; 65; 257-272; **1991**.

Ennis B.J., Litster J.D., Particule Size enlargement: Perry's chemical Engineers' handbook, ed. R. Perry And D. Green, MacGraw-Hill: New York 20\_56 – 20-89, **1997**.

Frake P, Greenhalgh D, Grierson S.M., Hempenstall J.M., Rudd D.R., Process control and end point determination in a fluid bed granulation by application of near-infrared spectroscopy, *International Journal of Pharmaceutics*, 151, 75-80, **1997**.

Gluba T., The effect of wetting liquid droplet size on the growth of agglomerates during wet drum granulation, *Powder Technology*, 130; 219-224, **2003**.

Hoornaert F., Meesters G.M.H., Pratsinis S.E., Scarlett B., Powder agglomeration in a Lödige, *International Forum Particle Technology*, Denver, **1994**.

Hu X., Cunningham J.C., Winstead D., Study growth kinetics in fluidized bed with at-line FBRM; *International Journal of Pharmaceutics*, 347; 54-61; **2008**.

Huang J., Kaul G., Utz J., Hernandez P., Wong V., Bradley D., Nagi A., O'Grady D., A PAT Approach to Improve Process Understanding of High Shear Wet Granulation Through In-Line Particule Measurement Using FBRM C35; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 99(7); 3205-3212; **2010**.

ICH Q8 Pharmaceutical Development,

[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804\\_en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804_en.pdf)



Iveson M.I., Litster J.D, Ennis B.J., Fundamental studies of granule consolidation Part 1: Effects of binder content and binder viscosity, *Powder Technology*, 88; 15-20, **1996**.

Iveson M.I., Litster J.D, Growth Regime Map for Liquid-Bound Granules, *AIChE Journal*, 44(7), 1510-1517, **1998<sup>a</sup>**.

Iveson M.I., Litster J.D, Fundamental studies of granule consolidation Part 2: Quantifying the effects of particle and binder properties, *Powder Technology*, 99; 243-250, **1998<sup>b</sup>**.

Iveson M.I., Litster J.D., Hapgoog K., Ennis B.J., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, *Powder Technology* 117 3-39, **2001**.

Johansen A., Schæfer T., Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12; 297-309; **2001**.

Jørgensen A.C., Luukkonen P., Rantanen J., Schæfer T., Juppo A.M., Yliruusi; Comparison of Torque Measurements and Near-Infrared Spectroscopy in Characterization of a wet Granulation Process; *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 93 (9); 2232-2243; **2004**.

Keningley S.T., Knight P.C., Marson A.D., An investigation into the effects of binder viscosity on agglomeration behaviour, *Powder Technology*, 91 95-103, **1997**.

Knight P.C., An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer, *Powder Technology*, 77 159-169, **1993**.

Knight P.C., Instone T., Pearson J.M.K., Hounslow M.J., An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration, *Powder Technology*, 97; 246-257, **1998**.

Kristensen H.G., Holm P., Schæfer T., Mechanical Properties of Moist Agglomerates in Relation to Granulation Mechanisms Part II. Effects of particle size distribution, *Powder Technology*, 44; 239-247, **1985**.

Leuenberger H., Bier H.P., Sucker H.B., Theory of the granulating-liquid requirement in the conventional granulation process, *Pharmaceutical Technology International*, 2 35-42, **1979**.

Leuenberger H., Lanz M., *Pharmaceutical Powder Technology – From Art to Science, the challenge of FDA's PAT Initiative*, *Advanced Powder Technology*, 16; 3-25; **2005**.

Leuenberger H., Puchkov M., Scale-up of The Wet Agglomeration Process, 5<sup>th</sup> International Granulation Workshop, Lausanne, 20 -22 Juin **2011**.

Linkson P.B., Glastonbury J.R., Duffy G.J., The mechanism of granule growth in wet pelletizing, *Transactions of the Institution of Chemical Engineers*, 51; 251-259, **1973**.

---

Luukkonen P., Fransson M., Björn L.N., Hautala J., Lagerholm B., Folestad S., Real-Time Assessment of Granule and Tablet Properties Using In-Line Data from High Shear Granulation Process; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(2); 950-959; **2008**.

Mackaplow M.B., Rosen L.A., Michaels J.N., Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation, *Powder Technology*, 108 32-45, **2000**.

Mangwandi C., Adams M.J., Hounslow M.J., Salman A.D.; Effect of impeller speed on mechanical and dissolution properties of high-shear granules; *Chemical Engineering Journal*; 164; 305-315; **2010**.

Mangwandi C., Adams M.J., Hounslow M.J., Salman A.D.; Effect of batch size on mechanical properties of granules in high shear granulation; *Powder Technology*; 206; 44-52; **2011**.

Mills P.J.T., Seville J.P.K., Knight P.C., Adams M.J., The effect of binder viscosity on particle agglomeration in a low shear mixer / agglomerator, *Powder Technology*, 113. 140-147; **2000**.

Myers D., *Interfaces and colloids: Principles and applications*, Ed New-York Willey VHC, 2<sup>nd</sup> edition; **1999**.

Na G.C., Yuan B.O., Stevens H.J., Weckley B.S., Rajagopalan N., Cloud point of nonionic surfactants : modulation with pharmaceutical excipients, *Pharmaceutical Research*, 16(1),562-568, **1999**.

Newitt D.M., Conway-Jones J.M., A contribution to the theory and practice of granulation, *Transactions of the Institution of Chemical Engineers*, 36 422-442, **1958**.

Nguyen T.H., Shen W., Hapgood K.; Effect of formulation hydrophobicity on drug distribution in wet granulation; *Chemical Engineering Journal*; 164; 330-339; **2010**.

Osborne J.D., Sochon R.P.J., Cartwright J.J., Doughty D.G., Hounslow M.J., Salman A.D., Binder addition methods and binder distribution in high shear and fluidized bed granulation; *Chemical Engineering Research and Design*; 89; 553-559; **2011**.

Ouchiyaama, N., Tanaka, T, The probability of coalescence in granulation kinetics, *Ind.Eng.Chem.Process Des.Dev.*, 14, 286-289, **1975**.

Oulahna D., Cordier F., Galet L., Dodds J.A., Wet granulation: the effect of shear on granule properties, *Powder Technology*, 130; 238-246, **2003**.

Pearson J.M.K., Hounslow M.J., Instone T., Tracer studies of high shear granulation: I. Experimental results; *AIChE Journal*; 47(9); 1978-1983; **2001**.

Pietch W., *Agglomeration Processes Phenomena, Technologies, Equipment, Agglomeration Theories*, Wiley-VCH, **2002**.

Pietch W., Size enlargement by agglomeration, *Fundamentals of Agglomeration*, Wiley **1991**.

Planinšek O., Pišek R., Trokac A., Srčič S., The utilization of surface free energy parameters for the selection of suitable binder in fluidised bed granulation, *International Journal of Pharmaceutics*, 207; 77-88, **2000**.

Ramachandran R., Poon J.M.-H., Sanders C.F.W., Glaser T., Immanuel C.D., Doyle III F.J., Litster J.D., Stepanek F., Wang F.-Y., Cameron I.T.; Experimental studies on distribution of granule size, binder content and porosity in batch drum granulation : Inferences on process modeling requirements and process sensitivities; *Powder Technology*; 188; 89-101; **2008**.

Ramaker J.S., Albada Jelgersma M., Vonk P., Kossen N.W.F., Scale-down of a high-shear pelletization process: Flow profile and growth kinetics, *International Journal of Pharmaceutics*, 166; 89-97, **1998**.

Rankell A.S., Scott M.W., Lieberman H.A., Chow F.S., Battista J.V., Continuous Production of Tablet Granulations in a fluidized Bed II Operation and Performance of Equipment, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(3); 320-324, **1964**.

Rantanen J., Lehtola S., Rämetsä P., Mannermaa J.-P., Yliruusi J., On-line monitoring of moisture content in a instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel NIR moisture sensor, *Powder Technology*, 99; 163-170, **1998**.

Rantanen J., Räsänen E., Antikainen E., Mannermaa J.P., Yliruusi J, In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near-infrared sensor: an evaluation of process related variables and a development of non-linear calibration model, *Chemometric and Intelligent Laboratory Systems*, 56, 51-58, **2001**.

Realpe A., Velásquez C., Growth kinetics and mechanism of wet granulation in a laboratory-scale high shear mixer: Effect of polydispersity of particle size; *Chemical Engineering Science*; 63; 1602-1611; **2008**.

Ritala M., Jungersen O., Holm P., A comparison between binders in the wet phase of granulation in a high shear mixer, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12; 1685-1700; **1986**.

Rowe R.C., Binder Substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity, *International Journal of Pharmaceutics*, 52; 149-154, **1989**.

Rumpf H., The strength of granules and agglomerates: *Agglomeration*, Interscience, 379-418, **1962**.

Saleh K., Vialatte L., Guigon P.; Wet granulation in a batch high shear mixer; *Chemical Engineering Science*, 60(14); 3763-3775; **2005**.

Sastry K.V.S., Fuerstenau D.W., Mechanisms of agglomerate growth in green Pelletization, Powder Technology 7 97-105, **1973**.

Schæfer T., Worts O., Control of fluidized bed granulation IV. Effects of binder solution and atomization on granule size and size distribution, Archiv for Pharmaci og Chemi. Scientific Edition, 6; 14-25, **1978**.

Schæfer T., Mathiesen C., Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size, International Journal of Pharmaceutics, 139; 139-148, **1996**.

Schubert H., Principles of agglomeration, International Chemical Engineering, 21(3) 363-377, **1981**.

Scott A.C., Hounslow M.J., Instone T., Direct Evidence of heterogeneity during high-shear granulation, Powder Technology 113; 205-213, **2000**.

Seville J.P.K, Willet C.D, Knight P.C., Interparticle forces in fluidization: A review. Powder Technology, 113(3), 261-268, **2000**.

Smirani N., Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur-granulateur à haut cisaillement ; Thèse de Doctorat ; Institut Polytechnique de Lorraine ; **2008**.

Smirani-Khayati N., Falk V., Bardin-Monnier N., Marchal-Heussler L.; Binder liquid distribution during granulation process and its relationship to granule size distribution; Powder Technology; 185; 105-112; **2009**.

Tan H.S., Salman A.D., Hounslow M.J., Kinetics of fluidised bed melt granulation I: the effect of process variables, Chemical Engineering Science, 61; 1585-1601, **2006**.

Tardos G.I., Khan M.I., Mort P.R., Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders, Powder Technology, 94 245-258, **1997**.

Thielman F., Naderi M., Ansari M.A., Stepanek F.; The effect of primary particle surface energy on agglomeration rate in fluidised bed wet granulation; Powder Technology; 181;160-168; **2008**.

Tu W-D., Hsiao S-S., Ingram A., Seville J.; The effect of powder size on induction behavior and binder distribution during high shear melt agglomeration of calcium carbonate; Powder Technology; 184, 298-312; **2008**.

Van den Dries K., Vromans H., Quantitative proof of liquid penetration –involved granule formation in a high shear mixer; Powder Technology; 189; 165-171; **2009**.

Watano S, Terashita K, Miyunami K., Determination of end-point with a complex granulation applying infrared moisture sensor, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 39; 1013-1017, **1991**.

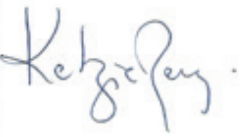



Walker G.M., Andrews G., Jones D., Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders, *Powder Technology*, 165;161-166; **2006**.

Wauters P.A.L., Jakobsen R.B., Litster J.D., Meesters G.M.H., Scarlett B., Liquid distribution as a means to describing the granule growth mechanism, *Powder Technology* 123;166-177, **2002**.

Zhai H., Li S., Jones D.S., Walker G.M., Andrews G.P., The effect of the binder size and viscosity on agglomerate growth in fluidized hot melt granulation; *Chemical Engineering Journal*; 164(2-3); 275-284; **2010**.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27 avril 2012

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par :</p> <p><b>Amandine MARTIN épouse PARUTA TUAREZ</b></p> <p><u>Sujet</u> : Etude cinétique de la granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse en présence d'un tensioactif non ionique.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Francine KEDZIEREWICZ, Maître de Conférences Faculté de Pharmacie de Nancy</p> <p>Directeur : Véronique FALK, Maître de Conférences ENSIC Nancy</p> <p>Juges : M. Youcef BOUDIAF, Pharmacien-Ingénieur Production SANOFI M. Thibaut ROQUES-CARMES, Maître de Conférences ENSIC Nancy</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 28 mars 2012</p> <p align="center">Le Président du Jury      Le Directeur de Thèse</p> <p align="center">   <b>Francine KEDZIEREWICZ</b> </p> <p align="center">   <b>Véronique FALK</b> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 02 avril 2012</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Francine PAULUS</b> </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 10.04.2012</p> <p align="center">L'Administrateur Provisoire de l'UDL,</p> <p align="center">   <b>Jean-Pierre FINANCE</b> </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 3944</p>

Les récentes initiatives de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'EMA (*European Medicines Agency*) concernant le PAT (*Process Analytical Technology*) et la QbD (*Quality by Design*) énoncent qu'une opération unitaire faisant partie de la production d'une forme pharmaceutique doit être parfaitement comprise et maîtrisée. Toutefois, dans le cas de la granulation humide, de nombreux aspects sont connus qualitativement mais n'ont fait l'objet que de peu d'études quantitatives. Ce travail propose une description moderne du procédé de granulation humide en mélangeur- granulateur haute vitesse en le décomposant en trois étapes. Les techniques de suivi en ligne du procédé sont abordées et l'influence des paramètres physicochimiques est discutée. L'importance de la nature du liquide de mouillage est notamment mise en lumière. Ce paramètre ayant été peu étudié dans la littérature, un travail expérimental a été mené pour approfondir l'influence de la composition du liquide de mouillage sur la cinétique de granulation et la qualité des grains produits. Ce projet s'est focalisé plus particulièrement sur l'effet de la présence d'un tensioactif non ionique sur les propriétés des grains fabriqués.