Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide

Youcef Boudiaf

▶ **To cite this version:**

Youcef Boudiaf. Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01734026

HAL Id: hal-01734026
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734026

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 avril 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Youcef Boudiaf**
né le 10 juin 1982 à Alger

Membres du Jury

Président : M. Alain Nicolas, Professeur – Faculté de pharmacie de Nancy

Juges : Mme Véronique Falk, Maître de conférence – ENSIC Nancy
M. Eric Schaer, Professeur – ENSIC Nancy

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

Đ'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.

Đe 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

Cette thèse représente pour moi l'aboutissement d'un voyage qui a commencé, il y'a quatre ans, à la faculté de pharmacie de Nancy. Tout au long du chemin parcouru, j'ai effectué de nombreuses rencontres qui ont fait de ce voyage une expérience riche et chargée en souvenirs inoubliables. Je voudrais à travers cette thèse remercier toutes ces personnes, cependant leur nombre étant considérable, je ne pourrais les citer tous sans commettre d'oubli ou d'injustice.

J'accorde cependant une pensée particulière à Mr le professeur *Alain Nicolas,* envers qui j'exprime toute ma reconnaissance pour son soutien, sa générosité et sa présence si rassurante tout au long de mon parcours. Je remercie aussi Mr Nicolas de m'avoir accordé l'immense honneur de présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi à Mme *Véronique Falk* qui a encadré ce travail, pour son aide, sa sympathie et sa précieuse implication dans le bon déroulement de la formation « pharma-plus ».

Merci aussi à Mr *Eric Schaer* qui a bien voulu accepter de juger ce travail, ainsi que pour sa sympathie et sa disponibilité.

Je suis également très reconnaissant envers *Nadia Smirani* pour sa précieuse contribution à la réalisation de ce travail.

Merci aussi à toutes les personnes avec qui j'ai partagé des moments d'amitié inoubliables, à mes chers camarades de concours, aux pharma-plus et tout particulièrement à mon acolyte *pierre* ainsi qu'à mon inconditionnel ami *Wahid.*

J'accorde une pensée particulière pour ma famille qui par son sacrifice, son amour et ses encouragements a été à l'origine de la réussite de mon projet. Enfin, je souhaite dédier ce travail à la mémoire de mon très cher ami *Tarik.*

Sommaire

Partie I : Synthèse Bibliographique

Introduction 6

1 Définitions 8

1.1 La granulation 8

1.2 Equipements de la granulation par voie humide 9

1.3 Mise en œuvre de la granulation par voie humide 11

1.4 Etat de saturation des grains 12

1.5 Mécanismes d'interaction mis en jeu 13

1.5.1 Les mécanismes de liaison sans pont matériel 13

1.5.2 Les mécanismes de liaison avec pont matériel 14

1.5.3 Importance relative des différents mécanismes 17

1.6 Méthodes de suivi de la granulation 20

2 Description qualitative de la granulation par voie humide 22

2.1 Phases de granulation selon l'approche traditionnelle 22

2.2 Phases de granulation selon l'approche moderne 24

3 Caractéristiques et facteurs influant le processus de granulation par voie humide d'après l'approche moderne 29

3.1 Nature physicochimique du liquide de mouillage 29

3.1.1 Tension superficielle et interaction poudre / liquide de mouillage 29

3.1.2 Viscosité du liquide de mouillage 31

3.1.3 Taille des gouttes 33

3.2 La vitesse d'agitation 34

3.3 Le débit d'introduction du liquide de mouillage 36

4 Conclusion 37

Partie II : Etude expérimentale

1 Matériel et méthodes 39

1.1 Matières premières 39

1.1.1 Formulation 39

1.1.2 Liquide de mouillage 41

1.2 Matériels 41

1.2.1 Caractéristiques du mélangeur de poudre 41

1.2.2 Caractéristiques du granulateur 41

1.3 Caractérisation physique de la matière première 43

1.3.1 Viscosité du liquide de mouillage 43

1.3.2 Tension de surface du liquide de mouillage 44

1.4 Caractérisation des grains 44

1.4.1 Distribution granulométrique 44

1.4.2 Etat de saturation des grains en liquide de mouillage 44

1.5 Etude cinétique de la granulation 46

2 Contexte de mise en place du protocole expérimental 47

2.1 Résumé des travaux précédents 48

2.2 Mise en place du protocole expérimental 50

3 Résultats 53

3.1 Mesures du couple sur l’arbre d’agitation 53

3.2 Evoltuion de la distribution granulométrique 55

3.3 Distribution du liquide de mouillage 59

3.4 Modèle cinétique de redistribution du liquide de mouillage 61

4 Discussion des résultats 64

Conclusion : 68

Introduction

Bien que la granulation humide soit un procédé d'agglomération très largement répandu dans le monde industriel, la connaissance des mécanismes qui sous-tendent sa mise en œuvre reste très peu développée. Très longtemps utilisée comme un procédé aléatoire, difficile à contrôler et demeurant plus un art qu'une science, la granulation a fait ces dernières années l'objet d'études plus approfondies pour répondre au besoin grandissant des industries de contrôler les propriétés des produits de plus en plus complexes.

Les avancées observées ces dernières années telles que la description de la granulation comme un procédé à trois étapes, ont permis grâce à une compréhension scientifique des phénomènes sous-jacents, de mieux appréhender les effets qualitatifs des divers facteurs régissant la granulation. Les recherches actuelles visent à améliorer la maîtrise du procédé et ont pour objectif d'établir des prédictions quantitatives à partir des propriétés fondamentales d'une nouvelle formule lors de sa mise en œuvre par granulation.

Dans ce travail de thèse, nous nous attacherons dans un premier temps, à travers une *synthèse bibliographique*, à comprendre le comportement d'une formulation lors d'une granulation. Après une revue de quelques généralités concernant la mise en œuvre du procédé, les différents phénomènes fondamentaux et approches de description qualitative proposées dans la littérature seront présentés. Une analyse de l'influence des différentes variables opératoires sera effectuée.

Les résultats de l'analyse bibliographique désignent la nature physicochimique du liquide de mouillage comme étant une des variables clés de la maîtrise du procédé. Nous avons donc choisi de mener une étude expérimentale, visant à analyser l'influence des paramètres « viscosité – tension superficielle » du liquide de mouillage dans le cas particulier de la granulation par voie humide d'une poudre de lactose dans un mélangeur à haut taux de cisaillement.

La deuxième partie sera consacrée à la présentation du travail expérimental, nous définirons le contexte de cette étude et décrirons le matériel et les méthodes utilisées. L'ensemble des résultats obtenus sera ensuite présenté et analysé. Enfin, nous commenterons ces résultats en vue d'apporter quelques hypothèses sur l'influence des paramètres physicochimiques de viscosité et de tension superficielle sur le procédé de granulation par voie humide et terminerons par quelques perspectives.

1 Définitions

1.1 La granulation

La granulation est un procédé d'agglomération de particules visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que celle des particules initiales. Ce procédé trouve diverses applications dans un large domaine d'industries incluant le traitement des minéraux, des détergents et des produits pharmaceutiques, agroalimentaires et chimiques.

D'une façon générale, la granulation est utilisée afin d'améliorer la processabilité d'une poudre ou d'un mélange de poudre. Il s'agit donc de concevoir des grains avec des propriétés physicochimiques différentes des produits de départ, à savoir, répartition granulométrique, masse volumique, porosité, solidité, teneur en eau résiduelle …

Les objectifs de la granulation sont divers :

- La réduction de l'état pulvérulent afin de minimiser les pertes, les pollutions, les risques d'inhalation et d'explosion,
- L'amélioration des propriétés d'écoulement du solide permettant une meilleure reproductibilité des masses unitaires,
- La minimisation des phénomènes de ségrégation,
- Un meilleur contrôle des cinétiques de dissolution,
- Une meilleure cohésion au cours de la compression,
- Une possibilité de pelliculage.

Dans le domaine de la pharmacie, la granulation a pour principal but de préparer les poudres à la compression et s'intègre en général dans le procédé de fabrication des comprimés. La granulation intervient aussi dans les cas où les granulés sont directement conditionnés en gélules ou en sachets.

Le procédé étant mis en œuvre de façon discontinue, chaque lot fabriqué doit présenter les mêmes caractéristiques physiques, mécaniques, chimiques, thérapeutiques et toxicologiques d'où la nécessité de la maîtrise de la cinétique du procédé et l'influence des paramètres le régissant.

Il existe principalement deux méthodes de granulation :

- **La granulation sèche** : il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par compactage suivi généralement d'un broyage et d'un calibrage pour ajuster la taille des grains produits. L'agglomération est alors le produit d'une action mécanique.
- **La granulation humide** : il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des « ponts liquides », qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion.

1.2 Equipements de la granulation par voie humide

En fonction des caractéristiques physicochimiques de la poudre utilisée et des propriétés recherchées dans le grain, plusieurs types de systèmes peuvent être envisagés pour la granulation par voie humide à savoir :

- **Lit d'air fluidisé :** Développée pour la première fois dans les années 60, cette technique a été adoptée par de nombreuses entreprises pharmaceutiques. Il s'agit d'un système utilisant un courant d'air qui est émis par un ventilateur à travers un container de forme conique. Le courant d'air permet de mettre en suspension les particules. La température de l'air ventilé est généralement de 40°C à 80°C. La solution liante est pulvérisée en spray. L'addition du liquide terminée, les grains sont séchés dans le même équipement. Il existe plusieurs variantes de ce dispositif notamment en fonction du lieu de pulvérisation et du mode de circulation des poudres.

- **Granulateur à taux de cisaillement élevé :** Les mélangeurs granulateurs possèdent un mobile d'agitation qui maintient la poudre en mouvement à l'intérieur d'un récipient clos. L'arbre d'agitation peut être horizontal ou vertical et possède en général trois pales. On retrouve aussi un émotteur à multiples pales qui prévient la formation de gros agglomérats.Une fois les granules formés, cette technique nécessite une étape de séchage qui peut avoir lieu au sein même du granulateur ou dans une autre installation (Lit d'air fluidisé par exemple) après transfert des granules.

Le taux de cisaillement apparaît comme un indicateur pertinent du fonctionnement des granulateurs. Comme le montre la figure I-1, les granulateurs peuvent être classés en fonction du taux de cisaillement qu'ils sont susceptibles de générer.

- Les lits fluidisés sont considérés comme générateurs de faibles taux de cisaillement.
- Les tambours tournants et assiettes rotatives génèrent des taux de cisaillement intermédiaires.
- Les mélangeurs équipés d'agitateurs à mouvement rapide génèrent eux des taux de cisaillement élevés et apparaissent souvent sous la dénomination high-shear mixers. Ces derniers, en compagnie des lits d'air fluidisé, sont les technologies les plus fréquentes en industrie.

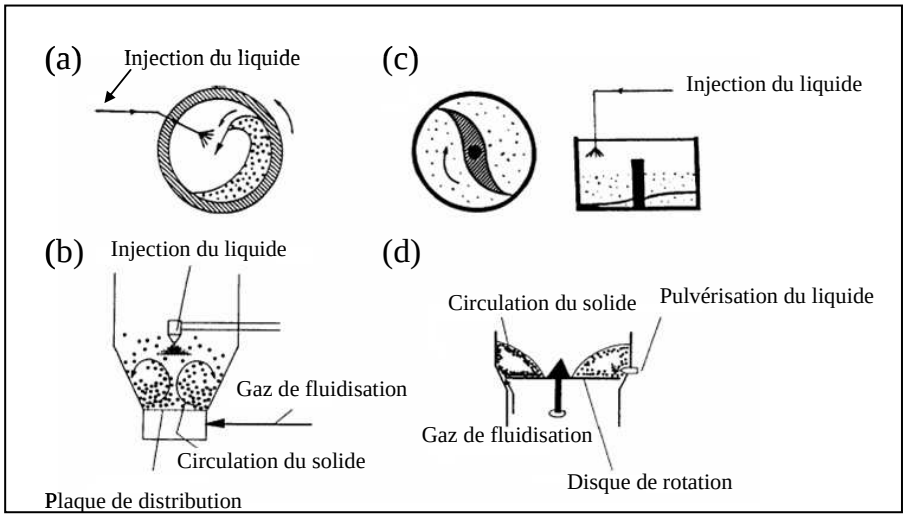


*Figure I-1**: Exemples de granulateurs: (a) tambour tournant; (b) lit fluidisé; (c) mélangeur-granulateur; (d) lit fluidisé avec agitation mécanique (Tardos et al., 1997).***

1.3 Mise en œuvre de la granulation par voie humide

En général, il est possible de décomposer une opération de granulation en trois séquences:

- La première est le mélange à sec des différentes poudres d'excipient et de principe actif constituant la formule à granuler.

- La deuxième l'addition du liquide de mouillage au mélange de poudres. Celui-ci intervient en même temps que le malaxage. Il peut être ponctuel ou s'étendre sur une durée plus au moins longue en fonction du mode d'injection. Le liquide de mouillage le plus utilisé est l'eau, du fait de sa tension superficielle élevée, de son bon pouvoir de solvatation et de son innocuité.

  Un des excipients joue un rôle déterminant dans la formation des grains: le liant. Il peut être incorporé sec, lors du mélange de matières premières, ou en solution dans le liquide de mouillage, lors de son injection. Ce dernier crée des liaisons entre les particules appelées "ponts liquides" et permet ainsi la croissance des granulés par ~~une~~ combinaison de forces capillaires et visqueuses

- Après un temps de mélange fixé suffisant pour que les granulés soient formés et consolidés intervient le séchage. Il peut se faire soit dans le même équipement (basse pression accompagnée d'un courant d'air sec, micro ondes…), soit en lit fluidisé ou en encore à l'étuve. Le liquide de mouillage est alors évaporé, laissant les dépôts de liant sous forme de ponts solides, assurant la solidité des agglomérats. Le mode de séchage doit être choisi avec soin afin d'éviter toute détérioration des particules granulées.

1.4 Etat de saturation des grains

La qualité finale des grains (taille, porosité, résistance...) dépend beaucoup de la teneur de liquide de mouillage contenue dans le volume poreux. Newitt et Conway-Jones (1958) ont introduit dans l'étude de la granulation un paramètre appelé taux de saturation, noté S, défini par le rapport du volume du liquide de mouillage au volume total des pores interparticulaires (Équation I-1).

$$S = w\frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon}\times\frac{\rho_S}{\rho_l} \qquad \text{Équation I-1}$$

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

ε: porosité interparticulaire

ρ_s: masse volumique des particules solides (kg/m^3)

ρ_l: masse volumique du liquide mouillage (kg/m^3)

Par ailleurs, ce taux de saturation a été utilisé pour distinguer trois états de grains (figure I-2). A taux de saturation inférieur à 25%, le liquide adsorbé se présente sous forme de lentilles retenues aux points de contacts des particules ; il s'agit de **l'état pendulaire.** Quand le taux de saturation dépasse 25%, les lentilles coalescent et forment une continuité partielle du milieu interparticulaire. A ce stade, les grains sont à **l'état funiculaire**. **L'état capillaire** est atteint dès que l'espace interparticulaire est complètement rempli avec du liquide de mouillage, c'est à dire lorsque le taux de saturation s'approche de 100%.

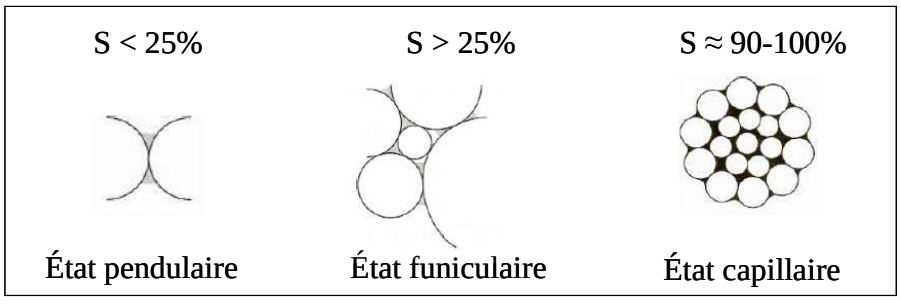


Figure I-2: Représentation schématique des grains aux différents taux de saturation ***(Newitt et Conway-Jones, 1958)***

1.5 Mécanismes d'interaction mis en jeu

Les mécanismes de cohésion sont pour la plupart des phénomènes locaux qui permettent de lier des grains entre eux, contribuant ainsi à la tenue mécanique du milieu granulaire dans son ensemble. Les travaux de Rumpf (1962) repris par Pietsch (1991 et 2002) ont permis d'introduire une classification des forces de liaisons interparticulaires mises en jeu dans la granulation.

1.5.1 Les mécanismes de liaison sans pont matériel

1.5.1.1 Les forces d'interactions

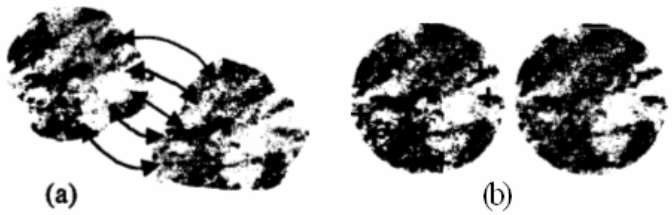


Figure I-3 : Forces de van der Waals et forces électrostatiques

Elles comprennent les forces moléculaires qui interviennent à courte distance. Parmi elles, les forces de « Van der Waals » dont l'expression est en fait un terme collectif qui regroupe différents phénomènes d'interactions pouvant survenir entre des molécules ou des particules. L'interaction totale de Van der Waals résulte de la combinaison de trois types d'interactions :

- Les forces dipolaires correspondant au terme de Keesom
- Les forces de polarisation traduite par le terme de Debye
- Les forces de dispersion exprimées par le terme de London

Ces forces interviennent surtout pour les particules aux dimensions colloïdales et ne jouent plus pour les particules de taille relativement importante car elles ne contrebalancent plus les forces de gravité et ne peuvent suffire à assurer l'adhésion.

1.5.1.2 Les imbrications mécaniques

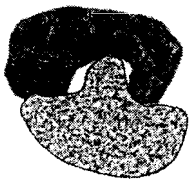


Figure I-4 : agglomération par imbrication mécanique

La forme des particules et leur position relative peuvent créer une sorte de "cohésion apparente" au sein du milieu granulaire sans qu'il y ait pour autant attraction physique ou chimique entre les particules [Mitchell (1993)]. Ce type de cohésion est qualifiée d'apparente car il n'existe pas à proprement parler d'actions cohésives entre les grains, mais on observe une résistance au déplacement relatif des grains, ce qui s'apparente à de la cohésion. La géométrie des surfaces en contact peut créer des blocages à cause de reliefs macroscopiques et donc une résistance au déplacement dans une direction. Cette résistance au déplacement due à la géométrie des particules ou à des irrégularités de surface contribue à la cohésion globale en limitant le mouvement des particules en contact les unes avec les autres.

1.5.2 Les mécanismes de liaison avec pont matériel

1.5.2.1 Les ponts solides

Ils peuvent se former par diffusion de molécules d'une particule à l'autre :

- lors d'une solubilisation partielle suivie d'une recristallisation durant le

séchage,

- ou par solidification d'agents de liaison externes. Ce cas peut par exemple se présenter lorsque les particules, liées par un pont liquide, sont solubles dans ce liquide. Lors du séchage, la matière dissoute se recristallise et forme un pont solide.

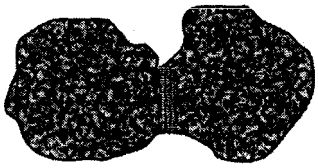


Figure I-5 : Pont solide liant deux particules.

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 mises en cause.

1.5.2.2 Les ponts liquides immobiles

Ils résultent des forces d'adhésion et de cohésion dans les liants non mobiles. C'est le cas pour les liants enrobants, durcissants, très visqueux ou adhésifs .Ce peut être le cas de liants engendrant des ponts liquides puis subissant un durcissement, une cristallisation de substances dissoutes ou un dépôt de micro particules en suspension (Figure I-6).

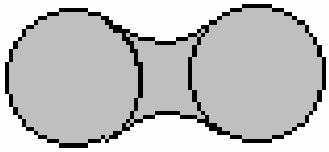


Figure I-6 : pont liquide immobile

1.5.2.3 Les ponts liquides mobiles

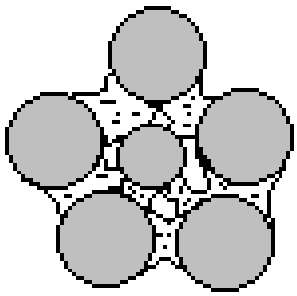


Figure I-7 : Ponts liquides mobiles

La présence de ponts liquides au sein de milieux granulaires génère des forces de cohésion entre les grains. Ces forces dépendent de la quantité de liquide présent dans le milieu et de ses propriétés. Haines (1925) et Fisher (1926) furent les premiers à proposer une expression pour la force capillaire entre deux particules sphériques (équation I-2). Cette force est la somme de la force due à la tension superficielle et de la force due à la dépression dans le pont liquide.

$$F_{capilaire} = 2\pi r\ \sigma + \pi r^2 \cdot 2\Delta p \qquad \text{Équation I-2}$$

σ : Tension superficielle $N.m^{-1}$

r : Rayon de la particule m

Δp : Différence de pression à l'interface

Au niveau d'un pont liquide entre deux grains, grâce à la tension superficielle, l'interface liquide –gaz se comporte donc comme une membrane tendue, ce qui a pour effet de maintenir les grains ensemble. La tension superficielle est également à l'origine d'une dépression à l'intérieur du pont liquide qui génère une action attractive entre les grains qui a tendance à rapprocher les grains

L'étude de la rupture des ponts liquides est également un aspect important de la compréhension de la cohésion par capillarité. La rupture du pont liquide est gouvernée par des considérations énergétiques. En effet, la rupture du pont liquide se produit afin de minimiser la surface de l'interface liquide-gaz : lorsque la surface du pont liquide en contact avec l'air ne

correspond plus à une surface d'énergie minimale, le pont liquide est rompu. Deux gouttes se forment à la surface des grains. L'aire totale de l'interface liquide-gaz formé par ces deux gouttes est inférieure à l'aire de l'interface liquide-gaz du pont liquide originel (Pepin et al., (2000))

Un pont liquide entre deux grains est donc "stable" jusqu'à une certaine valeur de la distance inter-granulaire, à laquelle il se rompt. A partir de résolutions numériques de l'équation de Laplace-Young, certains auteurs ont mis en évidence l'existence de deux solutions qui convergent en une seule pour une distance intergranulaire critique qui est assimilée à la distance de rupture (Erle et al., (1971) Bisschop et Rigole (1982)). Des critères de rupture arbitraires, basés sur le rayon de gorge ou l'angle de remplissage, ont alors été proposés. En se basant sur des considérations énergétiques, dans le cas de deux particules sphériques de même taille, Lian et al. (1993) ont proposé la relation entre la distance de rupture $D_{rupture}$, le volume du pont liquide V, et l'angle de remplissage B:

$$D_{rupture} = (1 + 0{,}5B) \cdot V^{1/3} \qquad \text{Équation I-3.}$$

D : distance de rupture (m)

B : angle de remplissage (rad)

V : volume du pont liquide M^3

Cette relation est valable pour les angles de mouillage inférieurs à 40°. Fairbrother et Simons (1998) ont vérifié le bon accord entre des valeurs de distances de rupture déterminées expérimentalement et les valeurs calculées à l'aide de la relation I-3 dans les mêmes conditions. La validité de la même relation a aussi été confirmée théoriquement par Dai et Lu (1998) grâce à l'étude de la stabilité d'un pont liquide de forme cylindrique.

1.5.3 Importance relative des différents mécanismes

La figure I-8 présente 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. 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. Même pour des particules de

taille caractéristique égale au millimètre, l'action de la pesanteur est compensée par les forces capillaires et de Van der Waals. Cette étude comparative montre également que, quelle que soit la taille des particules, la force capillaire génère une action 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 montre que la contribution des forces de Van der Waa1s à la cohésion par capillarité est faible pour des distances de séparation entre surfaces solides supérieures à 2 nm.

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 assurent la cohésion d'un grain humide. 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. Si ces dernières sont solubles dans le liquide de granulation, elles confèrent alors aux grains leur cohésion et donc leur résistance à la rupture sous l'effet des forces d'abrasion ou d'écrasement.

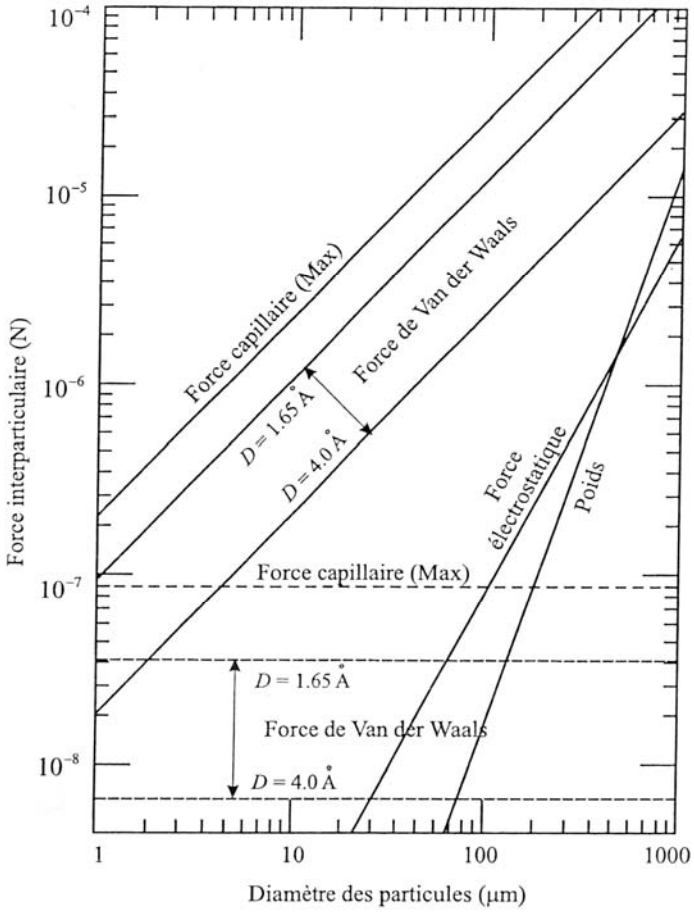


Figure I-8 : Comparaison des intensités de différentes forces interparticulaires pour des contacts ponctuels, dans l'air d'après Seville et al. [2000] ; en traits pleins, pour des grains de même taille, en pointillés, pour une aspérité de taille caractéristique 0, 1 µm en contact avec un plan. La force de Van der Waals est déterminée pour une constante de Hamaker A = 6, 5.10^{-20} J (cas du quartz) et des distances entre particules variant entre 1, 65 A° et 4, 0 A°. La force de capillarité est estimée à sa valeur maximale, lorsque les grains sont en contact $F_{capillaire} = 2\pi r\sigma$, avec $\sigma = 73.10^{-3}$ $N.m^{-1}$(Cas de l'eau). La force électrostatique est considérée à son intensité maximale (charge de signe opposé), pour une charge surfacique de 10 μCm^{-2}. Le poids est évalué pour une masse volumique $\rho = 3.103$ $kg.m^{-3}$.

1.6 Méthodes de suivi de la granulation

Le développement industriel de la granulation a rapidement fait émerger la nécessité de suivre l'évolution des caractéristiques des grains au cours du procédé. Toutefois, la nature dispersée de la phase solide rend ce suivi particulièrement délicat à réaliser et il faut attendre les travaux publiés par Leuenberger et al. (1979) pour disposer d'une mesure en ligne de l'évolution des caractéristiques des grains au travers de l'évolution du couple mesuré sur l'arbre d'agitation. Cette mesure est censée traduire la variation de la consistance de la poudre au cours de la granulation, mais elle est plus certainement un indicateur de la variation de plusieurs caractéristiques : consistance, granulométrie, forme, déformabilité, frottements, adhésion. Elle est calculée à partir de la mesure de la puissance consommée par le moteur (Équation I-4) (Bier et al(1979) ; Leuenberger et al.(1979)) :

$$P = 2\pi N C$$ Équation I-4

P : puissance consommée (W)

N : vitesse du mobile d'agitation (s^{-1})

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

Ces paramètres peuvent être suivis en fonction du taux de liquide de mouillage ou du temps de granulation. Lors de l'étude de la granulation d'une poudre composée 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), Leuenberger et al. (1979) ont établi l'allure de la courbe de la variation de la puissance consommée en fonction du taux de liquide de mouillage (figure I-3). Ils ont alors conclu que, quel que soit la composition du système ou le type de mélangeur utilisé, la courbe de variation de la puissance consommée au cours du procédé de granulation présente cinq phases distinctes. Ces phases sont repérées en traçant les tangentes à la courbe et sont toujours présentes de manière plus au moins évidente.

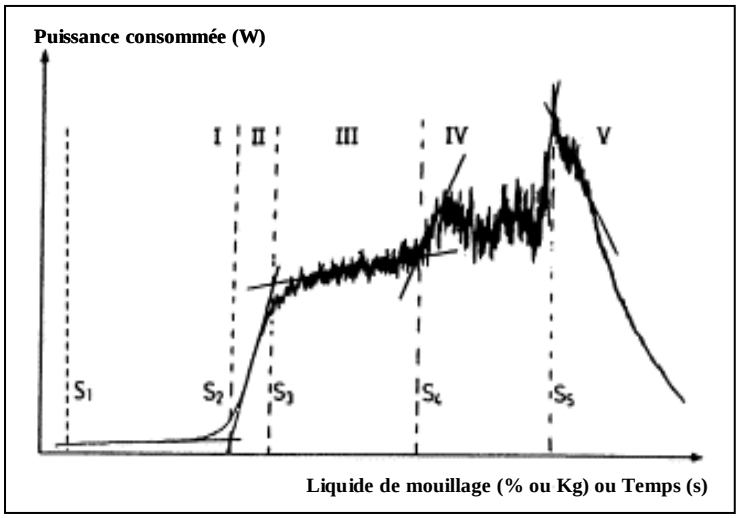


Figure I-9: Courbe de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou du temps (Leuenberger et al (1979))

Phase I (S1-S2) : Au cours de cette phase, la puissance consommée est constante et identique à celle mesurée dans un mélange à sec. Le liquide est adsorbé ponctuellement sur les particules solides et la quantité ajoutée reste encore trop faible pour créer des ponts liquides et induire l'agglomération. Cette étape correspond à la phase dite de **« nucléation »** dans la description de Ennis et Litster (1997).

Phase II (S2-S3) : Au cours de cette deuxième phase, la puissance consommée croît fortement et rapidement. Les grains se forment et le point S3 sur la courbe correspond au début de l'état pendulaire. C'est la phase de **« croissance ».**

Phase III (S3-S4) : Au cours de cette phase, la puissance consommée croît faiblement et tend à se stabiliser. Il est communément admis que cette phase correspond à la phase de **consolidation-croissance** décrite par Ennis et Litster (1997). De plus, le plateau S3-S4 détermine la quantité optimale de liquide qui permet de produire les grains recherchés. Au-delà, les grains trop humides auront tendance à former des amas et en deçà, ils auront tendance à s'effriter.

Phase IV (S4-S5) : Cette phase est marquée par une augmentation modérée de la puissance consommée ainsi que par l'apparition d'oscillations traduisant l'emballement du processus et la formation d'amas hétérogènes de grains.

Phase V (S5): Cette phase marque la chute brutale de la puissance consommée qui indique la transition vers un état de suspension.

Malgré son manque de spécificité, cette méthode de suivi du procédé reste la plus usitée. Des tentatives d'analyse par spectroscopie infra-rouge sont néanmoins en cours et les résultats semblent prometteurs (Jorgensen et al(2004)).

2 Description qualitative de la granulation par voie humide

De nombreux travaux ont été publiés sur la formation et la croissance des granulés. L'échelle retenue par les auteurs des descriptions présentées dans la littérature est l'échelle de la taille des particules. Ces travaux ont permis pour la plupart de décomposer la granulation en plusieurs phases qui sont souvent susceptibles d'être mises en œuvre simultanément.

2.1 Phases de granulation selon l'approche traditionnelle

Les études menées par Sastry et al. (1973) ont conduit les auteurs à proposer cinq phases schématisées sur la figure I-10 :

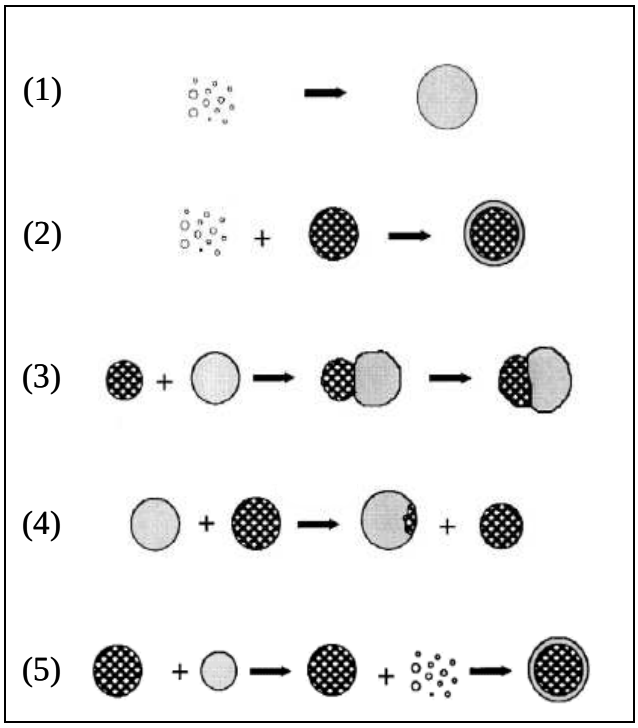


Figure I- 10: **Approche traditionnelle de croissance des grains (Sastry *et al* (1973))**

(1) *La nucléation* : Les particules primaires s'humidifient et se rassemblent par attraction capillaire . Elle entraîne une augmentation du nombre et de la masse des grains.

(2) *L'effet boule de neige :* Les particules primaires sont collectées par les agrégats existants . Ce mécanisme produit une augmentation continue de la taille donc de la masse totale des grains (tout en conservant leur nombre)

(3) *La coalescence* : Fusion de deux ou plusieurs grains qui mène à la formation d'espèces de taille importante. La coalescence entraîne une décroissance du nombre de grains mais conserve leur masse totale.

(4) *Le transfert abrasif* : transfert d'une quantité de matière d'un grain à un autre lors d'un choc ou d'une collision sans aboutir à la cassure du grain.

(5) *Le broyage enrobage :* la brisure des agglomérats conduit à une phase de broyage-enrobage des grains, les fragments pouvant être redistribués sur des grains non broyés. Cette redistribution change la masse individuelle des grains formés mais conserve la masse totale.

Les différents auteurs ayant travaillé sur le sujet n'ont pas toujours mis en évidence les mêmes comportements. Il faudrait considérer les conditions d'agitation et la distribution de taille de la poudre à granuler comme des éléments déterminants de la granulation. En effet, suivant que ces conditions favoriseront l'adhésion ou la cassure des grains, les phases de nucléation-boule de neige-fusion ou de broyage-enrobage-transfert seront respectivement favorisées.

Une distribution étroite contenant peu de fines particules produit des granulés ouverts, peu résistants, pouvant être détruits par d'autres granulés (Capes et Dankwerts(1965)). En revanche une distribution large produit des granulés denses et résistants qui ne peuvent pas se détruire entre eux (Kapur et Fuerstenau (1964)). Ainsi le mécanisme de croissance prépondérant dans le premier cas est le broyage enrobage tandis que dans le second cas le transfert par abrasion dominerait la croissance .

2.2 Phases de granulation selon l'approche moderne

Dans le modèle moderne, trois processus rentrent en considération pour décrire le phénomène de granulation par voie humide. Ces processus peuvent se produire simultanément ou successivement. La majeure partie des travaux récents utilise comme base cette description des mécanismes de la granulation.

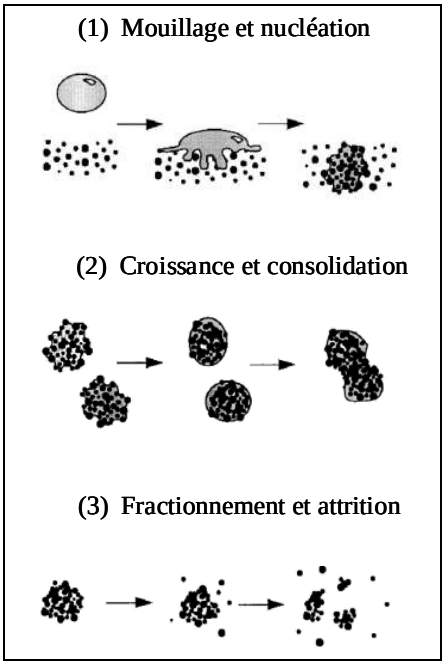


Figure I-11: mécanismes d'agglomération (Ennis et Litster, 1997)

(1) *Mouillage et nucléation* : Lors de cette étape, le liquide est mis au contact de la poudre sèche et doit être distribué de la façon la plus homogène possible au sein du lit de poudre. Les premiers agrégats peu résistants (Nucléi) sont alors formés par attraction capillaire.

(2) *Consolidation et croissance* : Sous l'effet des forces d'agitation, les premiers granulés se consolident suivant les collisions qu'ils subissent soit entre eux, soit avec les surfaces de l'équipement. Cette consolidation est à l'origine d'une réduction de la taille et de la porosité des granulés qui chassent le liquide vers l'extérieur favorisant ainsi leur croissance par coalescence lors des collisions.

(3) *Fractionnement et attrition* : Les grains se brisent sous l'effet d'un cisaillement élevé ou lors des manipulations. Lorsque ces derniers sont encore humides, on retrouve une redistribution du liquide de mouillage qui peut jouer un rôle dans le processus de croissance.

Selon cette approche moderne de la granulation, la croissance des grains serait donc régie par une combinaison de phénomènes de coalescence et/ou fractionnement, sous l'effet de collisions apportées par l'agitation. La figure I-12 résume le principe global de croissance des granulés suite à une collision.

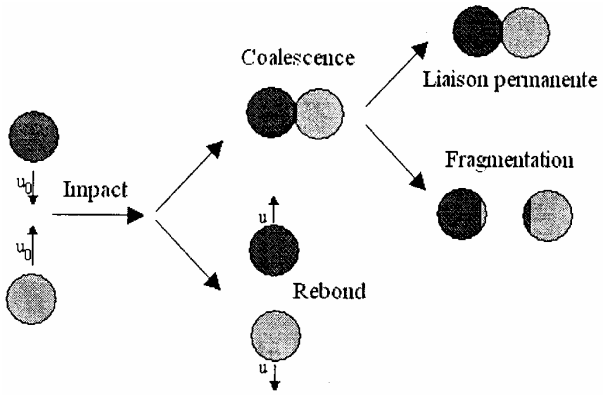


Figure I-12 : Schéma simplifié du devenir d'un granulé suite à une collision.

D'une façon générale, l'agglomération de deux nucléi est favorisée si leur énergie cinétique est dissipée soit par déformation plastique, soit par dissipation visqueuse dans le liant. De même, pour que l'agglomération persiste, il faut que les forces de liaison inter-particulaire soient supérieures à celles dues à l'agitation.

Dans le but de mieux comprendre ce phénomène, deux modèles limites ont été identifiés suivant l'aptitude des grains à la déformation.

Grains non déformables : il s'agit de grains rigides qui subissent très peu de déformations permanentes. Ils sont retrouvés soit au début du procédé quand les particules primaires entrent en contact, soit à la fin du procédé lors de la compaction des grains. Leur coalescence n'est possible que si une couche de liquide est présente à la surface des granulés et si des particules entrent en collision. L'énergie cinétique des particules peut être dans ce cas évacuée par dissipation visqueuse dans le liquide et par pertes élastiques dans la phase solide.

Ennis et al (1991) ont tenté de modéliser ce phénomène en considérant l'impact de deux sphères solides non déformables, chacune étant entourée par une fine couche de liquide visqueux (Figure I-13). Les forces capillaires sont négligées car pour des liants visqueux en situation dynamique, les forces visqueuses sont dominantes.

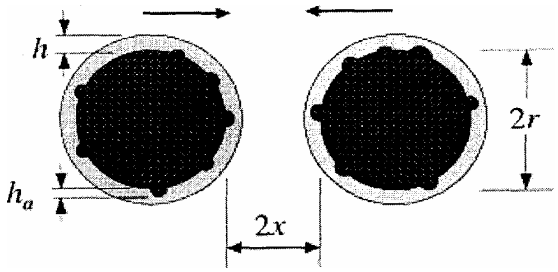


Figure I-13: Représentation schématique de la collision de deux grains

Pour mettre sous forme mathématique les différentes variables du système, les auteurs ont utilisé la relation fondamentale de la dynamique pour relier la vitesse relative d'impact des grains à la distance de séparation. Ils ont finalement déduit un nombre visqueux de Stokes adimensionnel (St_v) qui est le rapport de l'énergie cinétique de collision et de la dissipation visqueuse au niveau de la couche liquide entourant les grains (Équation I-5).

$$St_v = \frac{8\rho \cdot r \cdot u}{9\mu} \qquad \text{Equation I-5}$$

ρ : masse volumique des grains (kg/m 3)

r: rayon des granules (m)

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

μ: viscosité du liquide de mouillage (Pa.s)

Le modèle prédit qu'une coalescence n'est possible que si le nombre visqueux de Stokes est inférieur à une valeur limite appelée nombre visqueux de Stokes critique (Équation I-6). Celui-ci est déterminé par l'annulation de la vitesse du grain au contact de la couche du liquide de mouillage.

$$St_v^* = \left(1+\frac{1}{e}\right)\ln\left(\frac{h}{h_a}\right) \qquad \text{Equation I-6}$$

e : coefficient de restitution de la collision (valeur négative)

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

h_a : hauteur caractéristique des aspérités de surface (m)

De manière générale, on pourra retenir que la croissance par agglomération sera favorisée par les facteurs pouvant abaisser St_v et augmenter St_v*. Durant la granulation St_v augmente en même temps que la taille des granulés, induisant trois régimes de croissance :

- Le régime non inertiel, lorsque Stv < Stv*, pour lequel toutes les collisions résultent en une coalescence.
- Le régime inertiel, lorsque Stv est voisin de Stv*. La probabilité de coalescence dépend alors de la taille des granulés entrant en collision.
- Le régime de recouvrement, lorsque Stv > Stv* pour lequel toutes les collisions sont un échec.

Même si ce modèle est limité par de nombreuses hypothèses de travail et qu'il ne s'applique qu'à des grains rigides, il présente un intérêt certain car il fut le premier à montrer l'importance de considérer les forces visqueuses et les effets dynamiques dans les mécanismes de croissance.

Grains déformables : Les grains sont dit déformables, s'ils présentent des déformations plastiques permettant de créer des aires de contact lors de leurs collisions. Dans ce cas, la coalescence est favorisée à la fois par la dissipation de l'énergie cinétique par déformation plastique et par la création d'une surface de contact importante.

De nombreux auteurs ont développé des modèles afin de prédire les conditions selon lesquelles des granulés déformables peuvent coalescer. Leurs hypothèses de travail sont pour la plupart: granulés déformables à surfaces sèches, subissant une force de compression axiale les déformant et créant une surface de contact déterminant la force de cohésion. Les études menées par Ouchiyama et Tanaka (1975) montrent qu'il est possible d'estimer une taille critique des grains au delà de laquelle les coalescences sont inefficaces. Cette taille est définie par l'équation I-7.

$$D = c \cdot (K^{3/2} \cdot \sigma)^a$$ Equation I-7

D : Taille critique des grains (m)

K : Constante de déformabilité qui est égale au rapport de l'aire de contact et de la force de compaction.

σ : Résistance de la liaison entre les grains au niveau de l'aire de contact

c, a: Constantes.

Plus tard Kristensen et al. (1985) ont proposé de simplifier ce modèle en remplaçant la résistance de la liaison entre les grains par la résistance des grains (Equation I-8). Cette simplification toutefois intéressante dans le cas de solubilité des grains et de recristallisation, reste peu vérifiée dans la plupart des cas. En effet, la résistance de la liaison entre les grains est une fonction complexe des propriétés des grains et du liquide et même du réarrangement qui se produit lors d'impacts.

$$(D^*)^{2/a} = A\frac{(\Delta l_c / D)^3}{\sigma_{cr}} \qquad \text{Equation I-8}$$

D^* : Diamètre critique des grains

$\Delta l_c / D$: Déformation critique normalisée,

σ_{cr} : Contrainte critique normalisée,

A et a : Constantes.

3 Caractéristiques et facteurs influant le processus de granulation par voie humide d'après l'approche moderne

3.1 Nature physicochimique du liquide de mouillage

La résistance mécanique des granulés au cours du procédé étant essentiellement due à la formation des ponts liquides qui génèrent à la fois des forces statiques de tension de surface et des forces dynamiques de viscosité, nous avons porté un intérêt à ces deux paramètres et avons tenté de comprendre leurs interactions avec les autres paramètres du procédé et leurs influences sur les propriétés finales du grain.

3.1.1 Tension superficielle et interaction poudre / liquide de mouillage

La thermodynamique régit la faisabilité d'un mouillage d'une poudre et permet de répondre à la question de savoir si le liquide est apte à mouiller le lit de poudre et à y pénétrer.

La mesure de certains paramètres tels que l'angle de contact solide-liquide (θ), le travail d'adhésion (Wa) et le travail de cohésion (Wcl) permet de définir a priori si le liquide a tendance à s'étaler autour de la particule ou à s'adsorber sur les particules en développant une zone de contact très limitée. Il convient cependant de moduler la pertinence de ces paramètres dans la mesure où le contact solide-liquide se déroule dans des conditions dynamiques, les particules étant soumises à un champ de force qui régit leur écoulement dans le granulateur.

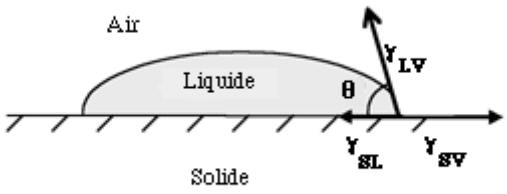


Figure I-14 : Représentation du mouillage sur une interface solide -liquide

Les travaux menés par Aulton et Banks(1979) en lit fluidisé sur des mélanges de poudre d'acide salicylique (poudre hydrophobe avec angle de contact de 130°)et de lactose (poudre hydrophile avec angle de contact de 30°) montrent que plus l'angle de contact

augmente, c'est-à-dire plus la mouillabilité diminue, plus la taille moyenne des granulés diminue. De même d'autres études ont montré que la distribution de taille se resserre lorsque la mouillabilité augmente (l'angle de contact diminue).

Le calcul du ceofficient d'étalement a permis à Rowe (1989) de proposer l'hypothèse de deux modes de formation des nucléi en fonction des valeurs de ce coefficient.

$$\lambda = W_{cl} - W_a = \sigma_{SV} - (\sigma_{SL} + \sigma_{LV})$$ Equation I-9

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

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

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

Si $\lambda > 0$, étalement spontané du liant, avec formation d'un film à la surface de la poudre et de ponts liquides entre les particules en contact : les grains formés sont denses et résistants

Si $\lambda < 0$, le liquide se dispose en gouttes, les ponts liquides ne se forment qu'aux endroits où la poudre et le liquide étaient initialement en contact : les grains formés sont poreux et friables.

Les prédictions de Rowe (1989) ont été vérifiées dans différents travaux. En effet, Planinšek et al. (2000) se sont basés sur un calcul d'énergie d'adhésion et de cohésion des poudres (lactose, pentoxyfilline et acyclovir) et du liant (Polyvinylpyrrolidone, PVP et Hydroxypropymethylcellulose, HPMC) afin de choisir le couple poudre/liant qui permet de fabriquer les grains les plus résistants (Pentoxyfilline et PVP à 5%). Ainsi, les auteurs ont vérifié que pour favoriser l'étalement du liant sous forme de film autour des particules de poudre il faut s'assurer que le travail de cohésion du liant soit inférieur au travail d'adhésion poudre/liant. De plus, ils ont observé que les grains sont d'autant plus résistants que le liquide s'étale mieux sur les particules de poudre.

D'après l'ensemble des observations précédentes, la tension superficielle apparait donc comme un des paramètres essentiels à maitriser dans toute mise en œuvre de granulation par voie humide. Il a été rapporté par Capes et al. (1965) que le rapport entre la tension de surface des liants et le diamètre des particules primaires devrait être supérieur à 460 mN/m2

pour assurer la formation des grains dans un mélangeur tambour. D'autre part, 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. Enfin, Iveson et al. (2001) ont montré que la tension de surface a deux effets opposés sur la croissance de grains. D'une part, la diminution de la tension de surface engendre la formation de grains fragiles et déformables, ce qui devrait favoriser leur croissance par coalescence. D'autre part, la faible résistance de ces mêmes grains réduit leur probabilité de coalescence efficace. Ces observations montrent donc qu'il est difficile d'analyser l'effet de la tension de surface sur la croissance des grains. Toutefois, il a été conclu que la taille maximale atteinte par les grains croît avec la tension de surface.

Par ailleurs, dans le modèle de consolidation proposé par Ouachiyama et al. (1980), il apparaît que la diminution de la tension de surface augmente le taux de consolidation. Les résultats d'Iveson et al. (1998) contredisent cependant ce modèle dans lequel l'effet de dilatation des grains consécutif à la diminution de la tension de surface n'a pas été pris en compte.

3.1.2 Viscosité du liquide de mouillage

Un premier effet non négligeable impliquant l'effet de la nature visqueuse du liquide de mouillage sur sa distribution dans le lit de poudre a été montré. Cet effet impacterait donc en premier lieu la cinétique de nucléation. Il est possible de rapprocher le modèle de pénétration d'une goutte dans la poudre à la théorie de déplacement d'un fluide dans un milieu poreux, entraîné par pression capillaire et retenu par dissipation visqueuse.

L'équation de Washburn permet de calculer un temps théorique de pénétration et souligne bien l'influence du rapport viscosité / tension superficielle sur la disponibilité du liquide de mouillage.

$$\tau = \frac{2V_0^2}{\pi^2 \varepsilon^2 r_d^4 R_{pore}} \frac{\mu}{\sigma_{LV} \cos\theta} \qquad \text{Equation I-10}$$

V_0	Volume total des gouttes (m^3)
ε	Porosité de surface
rd	Rayon de l'empreinte d'une goutte sur une surface de la poudre (m)
μ	Viscosité du liquide (Pa.s)

σ_{LV} Tension superficielle du liquide ($N.m^{-1}$)

R_{pore} Rayon effectif des pores(basé sur des pores cylindriques) (m)

L'approche moderne du mécanisme de croissance et de consolidation des grains a conduit à considérer avec attention le rôle des forces visqueuses dans cette phase. Des observations obtenues aussi bien sur des lits d'air fluidisées que des mélangeurs high-shear (Walker et al., 2006 ; Mills et al., 2000 et Johansen et Schæfer, 2001) mettent en évidence une augmentation du taux de croissance des grains avec l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage. Cette augmentation est retrouvée jusqu'à une valeur critique au-delà de laquelle l'augmentation des forces visqueuses produirait l'effet inverse (Figure I-15).

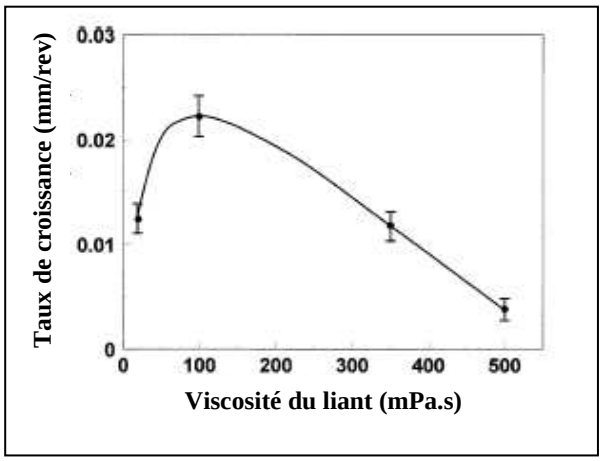


Figure I-15 : **effet de la viscosité sur le taux de croissance (Mills *et al.*, 2000)**

Les effets observés reviennent sur le modèle de croissance par collisions. Les explications avancées postulent que l'augmentation de la viscosité assure une meilleure croissance des grains en dissipant mieux l'énergie cinétique des grains lors de la collision et les maintiendraient ainsi mieux en contact pour qu'ils coalescent. Mais, l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage contribuerait aussi à former des grains moins déformables dont la croissance par coalescence serait alors plus difficile. Ainsi, la croissance des grains résulterait d'un équilibre entre ces deux effets opposés et le taux de croissance maximum serait déterminé par une valeur critique de viscosité

Le processus de consolidation des grains semble lui aussi impacté par une variation de la viscosité du liquide de mouillage. Les études menées par Iveson (1996) ont montré qu'une diminution de la viscosité semble généralement accélérer et renforcer la consolidation des grains en augmentant la mobilité des particules. En revanche, une augmentation de la viscosité peut diminuer la vitesse et le niveau de consolidation par l'intermédiaire des forces de viscosité qui domineraient le processus de consolidation et réduiraient alors le taux de drainage du liquide de l'intérieur vers la surface des grains, limitant ainsi les possibilité de coalescence.

3.1.3 Taille des gouttes

Un des paramètres fixant le mode de nucléation est sans doute la taille des gouttes qui sont mises au contact de la poudre. Selon Schaefer et Mathiesen (1996) deux mécanismes différents peuvent être rattachés à la phase de nucléation en fonction de la taille des gouttes du liquide de mouillage.

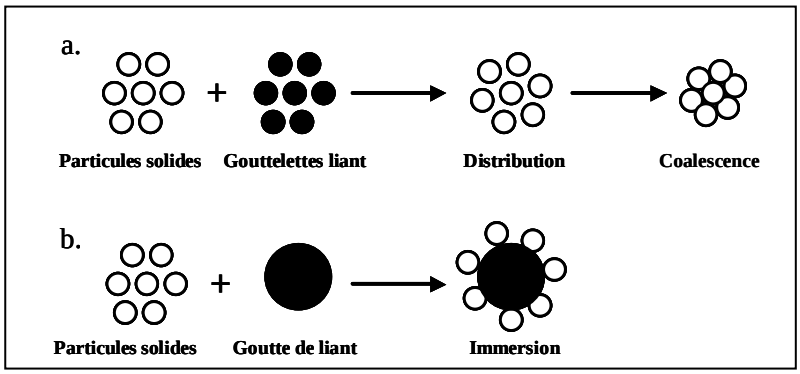


Figure I-16 : Mécanismes de nucléation dépendant de la taille des gouttes

(a) Distribution (b) Immersion (Schaefer et Mathiesen)

Si comparée à la taille des particules, la goutte est plus grosse, la nucléation se produira par immersion des petites particules et les pores des nucléi formés seront saturés.

En revanche, une nucléation avec une taille de gouttes relativement petite se fera par distribution des gouttes à la surface des particules, qui ensuite pourront commencer à s'agglomérer.

Abberger et al. (2002) ont étudié la qualité des grains issus de ces deux mécanismes de nucléation en faisant varier le rapport de taille entre des gouttes de polyéthylène glycol et des particules solides de lactose. Cette étude a montré que les grains issus d'une nucléation par distribution croissent par coalescence et présentent une structure aérée tandis que la nucléation par immersion favorise une croissance par effet boule de neige qui donne naissance à des grains plus denses.

Ces résultats semblent confirmés par les travaux de Scott et al. (2000) et Gluba et al. (2003) qui ont étudié la cinétique de nucléation en fonction de la taille des gouttes dans les mélangeurs-granulateurs à haut et bas taux de cisaillement. Ainsi, il a été montré que la cinétique de nucléation est d'autant plus rapide que la taille des gouttes est grande. En effet, la pulvérisation du liquide de mouillage en fines gouttelettes formerait des nuclei peu résistants et engendrerait par conséquent un ralentissement dans la cinétique de nucléation. De même, les travaux de Tan et al. (2006) sur la granulation de billes de verre de 175 µm en présence de polyéthylène glycol dans un lit fluidisé, ont montré que la cinétique de granulation croît sous l'effet d'une augmentation de la taille des gouttes.

Par ailleurs, une étude récente de Ax et al (2008) a conclu que l'influence de la taille des gouttes est prédominante lors de la phase de nucléation mais sans effet notable au cours de la phase de maturation.

3.2 La vitesse d'agitation

Des effets complexes peuvent être rattachés à l'intensité de l'agitation lors de la mise en œuvre d'une granulation par voie humide. D'une part elle est responsable de la distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre, d'autre part elle intervient dans la croissance des grains par la fréquence et l'énergie des collisions. De plus une vitesse d'agitation élevée pourrait être à l'origine d'un échauffement de la masse granulaire humide, conduisant une augmentation de la déformabilité des grains par réduction de la viscosité du liant.

Les travaux réalisés par Oulahna et Coll (2003) sur la granulation d'une poudre cosmétique par la pulvérisation d'un liquide de mouillage composé d'éthanol, Poly-ethylène-glycol et d'eau dans un mélangeur high shear, ont permis de constater que de faibles vitesses

d'agitation conduisaient à des milieux granulaires de large distribution de taille avec une proportion de particules fines très élevée, sans doute à cause de la mauvaise dispersion du liquide de mouillage dans le lit de poudre. Par ailleurs, une augmentation de la vitesse d'agitation a été accompagnée d'une diminution de la proportion des fines particules avec une distribution de taille plus étroite.

Les travaux de Knight (2000) montrent que l'augmentation de la vitesse d'agitation accroît le diamètre médian des grains en fin de granulation.

Ces auteurs postulent que l'augmentation du diamètre moyen est due à l'augmentation de la fréquence de collision qui accroît la probabilité de rencontre entre les particules et/ou les grains et à l'augmentation de l'énergie de collision qui engendre des coalescences efficaces.

Cependant, Iveson et al. (2001) ont montré que l'augmentation du diamètre moyen avec la vitesse d'agitation 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 renforcant l'hypothèse où la croissance peut être limitée par l'introduction d'une grande énergie dans le système. La figure I-17 présente l'évolution du d50 en fonction de la vitesse d'agitation pour des grains dits « déformables » et pour des grains dits « non déformables ».

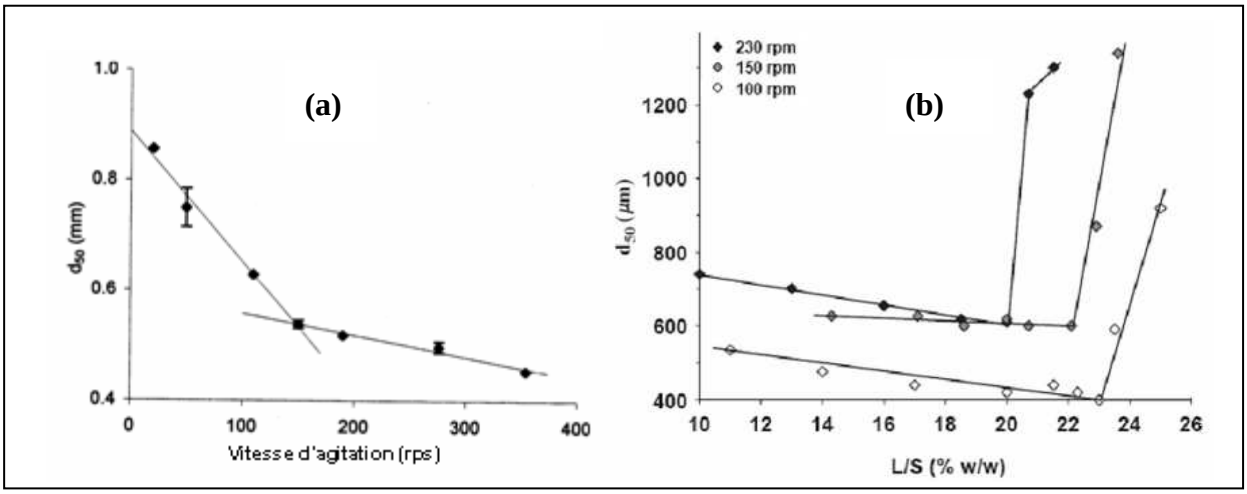


Figure I-17 : Effet de la vitesse d'agitation sur le diamètre moyen pour des grains non déformables (a) et pour des grains déformables (b).

L'aspect de fractionnement de granulés humides a aussi été observé par Pearson et coll (1998) par l'incorporation d'une proportion de granulés traceurs de grande taille dans des

mélangeurs rapides. Des fragments du traceur coloré était présents dans les granulés de petite taille révélant une fragmentation.

3.3 Le débit d'introduction du liquide de mouillage

Peu d'études se sont intéressées à l'effet du débit d'ajout du liquide de mouillage sur la granulation dans un mélangeur-granulateur à haut cisaillement. Dévay et al. (2006) ont montré que l'augmentation du débit entraîne la réduction du diamètre moyen des grains qui peut être due à une réduction du temps de nucléation et donc à une granulation rapide. L'effet du débit en lits fluidisés a été plus étudié mais il a été conclu que la croissance du diamètre moyen des grains est attribuable essentiellement à l'augmentation de la taille des gouttes de liquide de mouillage (Rankell et al., 1964 et Schæfer et al.,1978). Enfin, récemment, Tan et al. (2006) ont montré en granulateur à haut cisaillement que la variation du débit de liquide de mouillage affecte peu la taille des gouttes et par conséquent la taille des grains.

4 Conclusion

Cette synthèse bibliographique nous a permis de mettre l'accent sur la complexité du procédé de la granulation par voie humide. Les approches traditionnelles et modernes proposées sont très séduisantes et permettent de décrire l'évolution de la matière pendant le déroulement du procédé en quelques mécanismes clefs. Ces mécanismes peuvent être étudiés séparément d'une façon relativement détaillée. Cependant, ils ont généralement lieu simultanément et les nombreuses variables régissant le procédé interviennent souvent sur plusieurs mécanismes de façon différente et n'allant pas toujours dans le même sens quant à la qualité du milieu granulaire formé.

La difficulté d'accès aux données opératoires pendant le procédé fait que la plupart des études retrouvées dans la littérature s'intéressent majoritairement à l'état final. Ces résultats ne permettent donc pas d'explorer les premières phases du procédé qui sont néanmoins capitales pour la compréhension des phénomènes reliés au procédé.

La plupart des études soulignent bien l'importance de la nature physicochimique du liquide de mouillage et présentent les paramètres de viscosité et de tension superficielle comme étant des variables capitales pour la maitrise du procédé. Le travail entrepris dans la partie expérimentale va tenter d'approfondir et de vérifier les résultats observés dans la littérature en s'intéressant particulièrement à la granulation par voie humide d'une poudre très utilisée dans l'industrie pharmaceutique (le lactose) dans un granulateur à haut taux de cisaillement.

Partie II : Etude expérimentale

Nous présenterons successivement dans ce chapitre les caractéristiques des matières premières ayant servi à la fabrication des grains et celles du mélangeur-granulateur. Nous décrirons ensuite les méthodes de caractérisation des grains que nous avons mises en œuvre ainsi que les modes opératoires des essais réalisés. Les résultats des essais seront présentés et analysés.

1 Matériel et méthodes

1.1 Matières premières

Le choix des matières premières a été réalisé de telle sorte que la formule réponde à un certain nombre de critères :

- Similitude avec les formulations courantes de médicaments,
- Innocuité en particulier vis-à-vis de l'opérateur,
- Aptitude à l'agglomération et sensibilité aux variables opératoires,
- Absence d'interférences majeures lors des caractérisations des cinétiques de distribution du liquide de mouillage,
- Dureté de grain suffisante pour subir les caractérisations sans modification de structure.

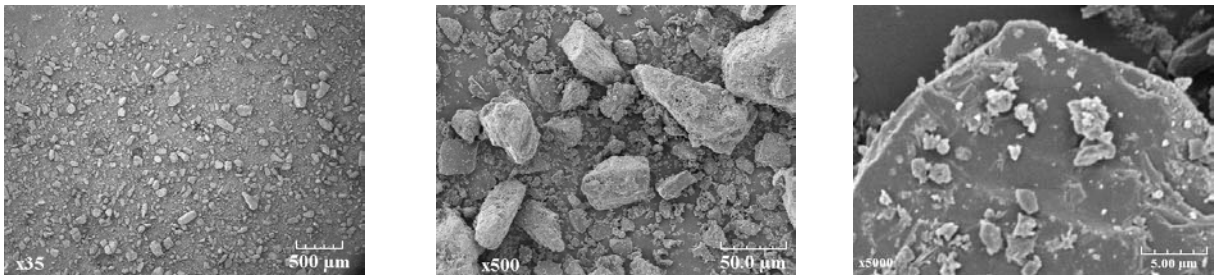
1.1.1 Formulation

La formule retenue pour cette étude est donc constituée d'un excipient et d'un liant couramment utilisés dans les produits pharmaceutiques à savoir : le lactose alpha-monohydraté et la polyvinylpyrrolidone (PVP) dans des proportions massiques de 97,5% et 2,5% respectivement. Le liquide liant ou encore appelé liquide de mouillage est constitué d'un mélange d'eau déminéralisée et d'un deuxième liquide modifiant les propriétés. Deux types de liquides ont été utilisés :

- le propan-2-ol (isopropanol) pour modifier les propriétés de mouillage et

-le glycérol pour modifier les propriétés visqueuses.

➢ Le lactose alpha-monohydraté (Pharmatose 200M, Lavollee Chimie, Levallois, France) se présente sous forme de poudre blanche et cristalline, inodore et de goût légèrement sucré. Sa formule chimique est $C_{12}H_{22}O_{11}$, H_2O et sa masse moléculaire est de 360 g/mol.

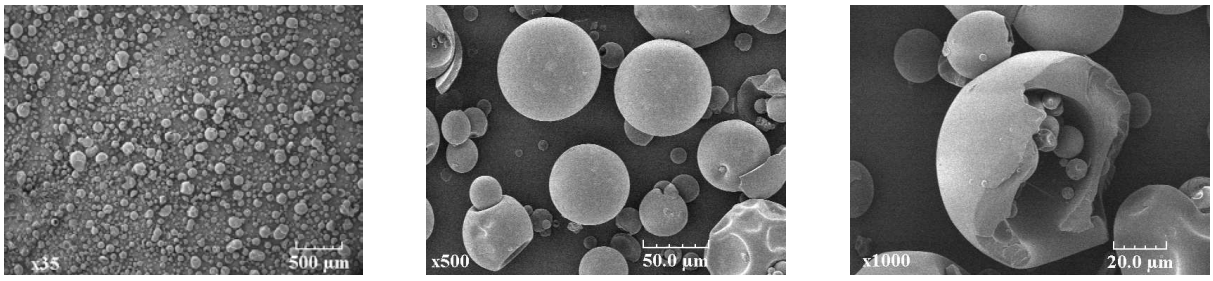


a- ×35	b- ×500	c- ×5000

Figure II-1: Caractérisation morphologique du alpha lactose monohydrate

Les observations au microscope électronique à balayage (MEB) (figure II-1) montrent que les particules de lactose présentent une granulométrie à forte polydispersité (a) et des faces à surface lisse (b). On observe par ailleurs la présence de fines particules adsorbées à la surface des plus grosses (c).

➢ La polyvinypyrrolidone (PVP) (Kollidon 30, BASF, Ludwigshafen, Allemagne) se présente sous forme de poudre jaunâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans l'éther. Sa formule chimique est $(C_6H_9NO)_n$ et sa masse moléculaire est généralement supérieure à 25000 g/mol. Les observations au MEB (figure II-2) montrent que les particules de PVP se présentent sous forme régulière sphérique (a), à surface lisse (b) et à forte porosité (c).



a- ×35	b- ×500	c- ×1000

Figure II-2: Caractérisation morphologique de la PVP

1.1.2 Liquide de mouillage

➢ L'eau déminéralisée est utilisée comme liquide de mouillage afin d'assurer une qualité du liquide de mouillage constante pour toutes les expériences. de plus, l'absence des minéraux permet d'éviter toute interaction avec le traceur lors des analyses spectrophotométriques pour le suivi de la distribution du liquide de mouillage.

➢ La nigrosine (PROLABO, Fontenay sous Bois, France) a été choisie comme traceur du liquide de mouillage. Elle se présente sous forme de poudre noire, inodore et utilisée pour la fabrication d'encres. Incorporée à raison de 1 g/L dans le liquide de mouillage, la nigrosine donne une coloration violette plus ou moins intense selon sa concentration. La stabilité de ce produit et l'absence d'interaction avec les matériaux utilisés constituent son grand avantage pour les essais expérimentaux. La nigrosine est également facile à détecter par spectrophotométrie

➢ Le propan-2-ol anhydre (Acros Organics, Geel, Belgique) a été choisi pour modifier les énergies d'adhésion entre la poudre et le liquide. Il est ajouté à des pourcentages variables dans le liquide de mouillage.

➢ Le glycérol a été choisi pour modifier les propriétés visqueuses du liquide de mouillage.

1.2 Matériels

1.2.1 Caractéristiques du mélangeur de poudre

Les poudres sont mélangées avant granulation à l'aide d'un mélangeur Turbula (T2F, Wab, Bâle, Suisse) pendant 15 min à 67 tr/min.

1.2.2 Caractéristiques du granulateur

Les essais de granulation ont été menés dans un mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement (Mi-Pro 0,5 L, Pro-C-ept, Zelzate, Belgique). Conçu selon les spécifications de la directive ATEX 94/9/EG groupe II, catégorie 3, cet appareil modulaire permet de granuler des masses de produit variant de 40 g à 2000 g. Dans notre cas, les granulations sont réalisées dans un bol en verre de 0,5 L et sur une masse de poudre de 50g, ce qui correspond à un coefficient de remplissage de 23%.

Le mélangeur granulateur est équipé de deux éléments rotatifs verticaux : un agitateur à trois pales (N_{max} 3000 tr/min) et un émotteur (N_{max} 7000 tr/min). Le liquide de mouillage arrive au contact de la poudre au moyen d'une pompe volumétrique à piston de type Dosimat 765 (Metrohm, Herisau, Suisse) par l'intermédiaire d'un tube capillaire de 400 µm de diamètre. Celui-ci est orienté vers l'émotteur afin de réduire la taille des gouttes au cours de la phase d'ajout du liquide de mouillage (figure II-3). Les caractéristiques géométriques du mélangeur granulateur sont regroupées dans le tableau II-1.

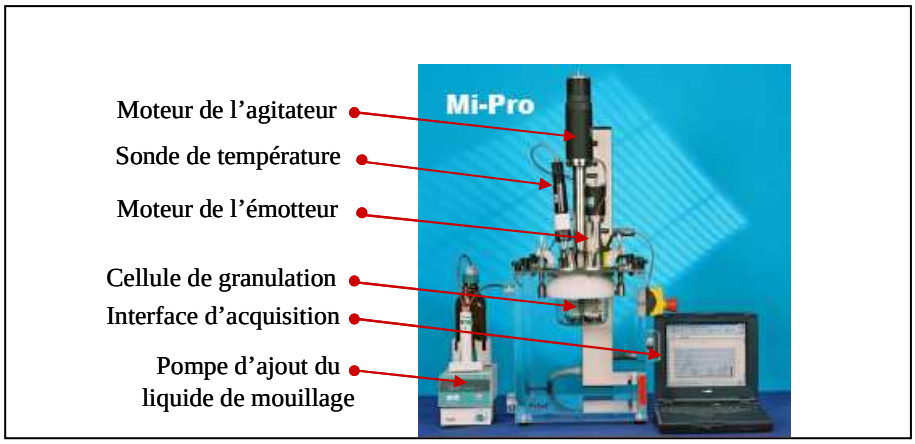


Figure II-3 : Mi-Pro 0,5 L

Tableau II-1: Caractéristiques géométriques du Mi-Pro 0,5 L

Bol	
Volume (L)	0,5
Hauteur (mm)	80
Diamètre (mm)	100
Agitateur	
Diamètre des pales (mm)	98
Nombre de pales	3
Hauteur par rapport au fond (mm)	10
Émotteur	
Diamètre des pales (mm)	20
Nombre de pales (mm)	6 parallèles

Le granulateur est instrumenté de telle sorte que l'intensité du courant continu alimentant le moteur peut être mesurée avec précision et convertie en couple de rotation à l'aide d'un programme de calibrage spécifique. La sensibilité de la mesure est par ailleurs optimisée en adaptant le moteur à la taille du bol de granulation.

1.3 Caractérisation physique de la matière première

1.3.1 Viscosité du liquide de mouillage

La viscosité du liquide de mouillage a été déterminée avec un rhéomètre à vitesse imposée (RFS II, Rheometric Scientific, USA). Le liquide de mouillage est introduit dans la cellule de mesure formée de deux cylindres coaxiaux. Une vitesse de cisaillement est imposée au cylindre interne mobile variant de 0,5 à 500 s^{-1}. La contrainte résultante est mesurée et la viscosité est déduite. Un bain thermostaté est connecté au rhéomètre permettant de fixer la température de la mesure.

1.3.2 Tension de surface du liquide de mouillage

La tension de surface des liquides de mouillage est mesurée par un tensiomètre (IT Concept, Longessaigne, France). La mesure est effectuée sur une goutte pendante formée par une seringue contenant l'échantillon analysé. En présence de tensioactif, un temps suffisant devrait être fixé pour réaliser la mesure. Dans le cas où il s'agit de simples solutions aqueuses de traceur mélangé avec des proportions de propan-2-ol ou de glycérol, un risque d'évaporation a été noté, marqué par une augmentation de la tension de surface aux temps longs de mesure. Ainsi, on a considéré la tension de surface obtenue aux 30 premières secondes.

1.4 Caractérisation des grains

1.4.1 Distribution granulométrique

L'analyse granulométrique est effectuée par tamisage avec une tamiseuse d'analyse (3D, RETSCH, Haan, Allemagne) à 12 tamis: 125, 180, 315, 400, 500, 630, 800, 1190, 1400, 2500, 3150, 4000 µm. Le tamisage s'opère par vibration à une amplitude de 1 mm pendant 10 min et les pourcentages de refus (en masse) sur chaque tamis sont calculés.

Pour calculer les fractions massiques des différents diamètres, nous avons considéré que les particules non retenues par le tamis le plus fin (125 µm) présentaient un diamètre équivalent à au diamètre médian (d_{50}) des particules de lactose soit 30 µm.

1.4.2 Etat de saturation des grains en liquide de mouillage

1.4.2.1 Méthode de prélèvement des échantillons en cours de procédé

La teneur en liquide de mouillage des grains a été déterminée en incorporant un traceur au liquide de mouillage pour pouvoir suivre sa distribution dans les différentes classes de grains. Par ailleurs, la quantité de traceur a été mesurée dans chaque classe de grains obtenus après tamisage, soit 12 classes. Enfin, dans la mesure où les rendements massiques sont différents d'une classe de taille à une autre, les taux de nigrosine mesurés ont été normalisés en rapportant la quantité de traceur détectée à la masse de grain obtenue.

1.4.2.2 Méthode d'analyse du contenu des grains en nigrosine

Le dosage du traceur contenu dans les grains de chacune des classes est effectué par spectrophotométrie d'absorption (spectrophotomètre Cary 50 UV-Visible, Varian, Melbourne, Australie) après dissolution des grains contenant la nigrosine dans une solution aqueuse. L'absorbance de chaque solution est mesurée à 575 nm et la concentration en nigrosine est calculée à partir d'une courbe d'étalonnage préalablement établie. Il a par ailleurs été démontré qu'à cette longueur d'onde la présence de lactose et de PVP n'interfèrent pas sur l'absorbance de la nigrosine

1.4.2.3 Choix de la longueur d'onde

La longueur d'onde d'absorption a été choisie en réalisant un spectre UV-visible (200-800 nm) de solutions aqueuses de nigrosine à des concentrations comprises entre 1 et 20 mg/L en absence et en présence de lactose et de PVP dans les proportions correspondant à la formule utilisée soit 97,5% et 2,5% respectivement. Lorsque les mesures sont réalisées en présence de solide, la quantité totale de poudre est ajoutée à un taux de 8% (m/v). La longueur d'onde spécifique retenue à partir de ces essais est 575 nm.

1.4.2.4 Interférence de la poudre sur l'absorption de la nigrosine

Des solutions aqueuses de nigrosine à 5 et 10 mg/L ont été préparées en présence de quantités croissantes de poudre (97,5% lactose +2,5% PVP) soit : 4, 6, 8, 10 et 12% (m/v). L'absorbance des solutions a été mesurée à 575 nm et comparée à l'absorption des solutions de nigrosine de même concentration mais ne contenant pas de poudre. Après analyse des résultats, il a été conclu qu'à cette longueur d'onde la présence de lactose et de PVP n'interfère pas sur l'absorbance de la nigrosine

1.4.2.5 Courbe d'étalonnage à 575 nm

Afin d'obtenir la courbe d'étalonnage qui permettra de relier l'absorbance à la teneur en nigrosine, des quantités exactement connues de 6 g de poudre (97,5% lactose + 2,5% PVP) ont été dissoutes pendant une durée de 15 h à température ambiante dans 100 mL de solution de nigrosine préparée à des concentrations croissantes comprises entre 1,5 et 20 mg/L. L'absorbance à 575 nm a été mesurée et la courbe de variation de l'absorbance en fonction de

la concentration en nigrosine a été tracée et analysée par régression linéaire aux moindres carrés.

1.4.2.6 Mode opératoire des dosages

La détermination de la teneur en nigrosine dans les grains débute par la mise en solution d'une quantité connue exactement de 0,5 à 1,5 g de grains issus d'une classe donnée. Les grains sont alors ajoutés selon les quantités disponibles à 10, 20 ou 25 mL d'eau déminéralisée et filtrée pour rester dans des teneurs en solides de l'ordre de 6g/100mL correspondant à la teneur utilisée pour l'obtention de la droite d'étalonnage. La solution est laissée sous agitation pendant 15 h à 25°C afin d'assurer une solubilisation totale. Les mesures d'absorbance (A_i) sont ensuite réalisées sur des échantillons de 1 mL et la concentration en nigrosine (C_i), exprimée en mg/L est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage (Equation II-1).

$$A_i = a \times C_i + b \qquad \text{Equation II-1}$$

La détermination de la masse de nigrosine par unité de masse de grains (x_i) dans la classe i, exprimé en (mg/g) est donnée à partir de l'équation II-2 :

$$x_i = \frac{C_i \times V_i}{m_i} \qquad \text{Equation II-2}$$

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)

Compte tenu de la concentration de la solution initiale de nigrosine, x_i donne également directement la teneur des grains en liquide de mouillage (en g/g).

1.5 Etude cinétique de la granulation

Dans la mesure où il n'est pas possible d'effectuer des prélèvements de poudre en cours de granulation sans arrêter l'opération et donc sans perturber le processus, nous avons choisi d'étudier la cinétique du procédé en effectuant des essais de granulation différents en les arrêtant à des temps préalablement définis : 30-60-100-140-180 et 240 s après démarrage de l'opération (figure II-4). Sachant que les transitions de régime de nucléation-croissance-

maturation peuvent apparaître à des taux de liquide de mouillage différents selon les conditions opératoires, les temps d'arrêt ont été déterminés de telle sorte qu'ils couvrent les trois phases critiques de l'opération de granulation quelles que soient les conditions opératoires. Ainsi, les trois premiers temps sont susceptibles de couvrir les phases habituellement dénommées « phase de nucléation et de croissance » et les trois derniers les phases dites de « croissance et de maturation ».

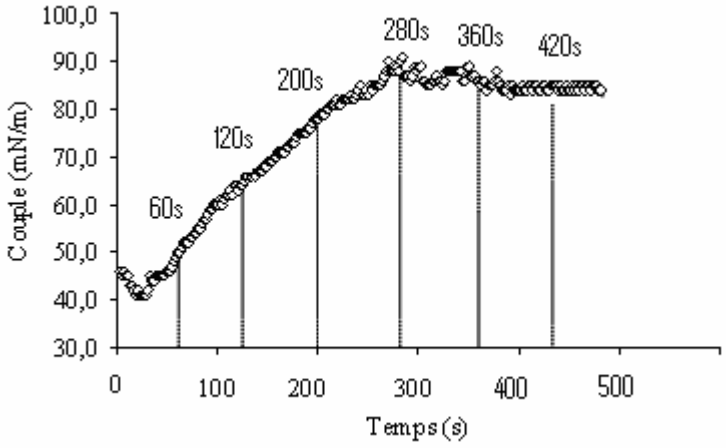


Figure II-4 : Définitions des temps d'arrêt

2 Contexte de mise en place du protocole expérimental

L'étude expérimentale présentée dans cette thèse est issue du travail effectué au sein du laboratoire de LSGC (CNRS) au cours de mon projet de fin d'études durant la période 2007-2008.

Le protocole mis en place pour l'étude utilise comme point de départ et éléments de comparaison les travaux effectués au sein du même laboratoire, par Nadia Smirani dans le cadre d'une thèse de doctorat intitulée « Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement », qui a été soutenue à l'INPL le 23 mai 2008. Ces travaux ont utilisé la même formulation et les mêmes équipements que ceux cités précédemment dans la partie « matériel et méthodes ».

Le procédé expérimental a fait, dans le cadre de cette thèse, l'objet d'une vérification de la robustesse et de la reproductibilité (Annexe I).

2.1 Résumé des travaux précédents

Les travaux réalisés dans le cadre de la thèse précédemment citée traitent de l'influence de trois variables opératoires qui semblent être fondamentales pour la maîtrise du procédé : la vitesse d'agitation, la mouillabilité du liquide liant et son débit d'alimentation.

Un plan matriciel complet à trois facteurs et deux niveaux a été construit, donnant lieu à une série de huit essais résumés dans le tableau II-2.

Tableau II-2 : Plan d'expérience

	Liquide de mouillage (+)		Liquide de mouillage (-)	
	Agitation (+)	Agitation (-)	Agitation (+)	Agitation (-)
Débit d'alimentation (+)	Essai N8	Essai N7	Essai N4	Essai N3
Débit d'alimentation (-)	Essai N6	Essai N5	Essai N2	Essai N1

- Nature du liquide de mouillage « mouillabilité » :

  Niveau haut (+) « mouillabilité totale » : Eau pure

  Niveau bas (-) « mouillabilité partielle » : Mélange Isopropanol/ Eau (40/60)

- Débit d'addition du liquide de mouillage :

  Niveau haut (+) : 3 mL /min

  Niveau bas (-) : 1 mL/min

- Vitesse d'agitation :

  Niveau haut : 1200 tr/min

  Niveau bas : 800 tr/min

L'effet de ces facteurs a été étudié sur deux propriétés fondamentales des grains : la distribution granulométrique d'une part et la distribution du liquide de mouillage dans les différentes classes d'autre part.

L'analyse des résultats désigne l'essai n°6 (Tableau II-3) comme l'essai où la granulation a été la plus efficace. L'analyse granulométrique des grains obtenus à la fin du procédé permet de relever une distribution centrée sur la classe des grains de taille intermédiaire.

De plus, l'étude de la distribution du liquide de mouillage permet de constater pour cet essai une meilleure homogénéisation centrée autour de la valeur moyenne théorique. Le temps nécessaire pour l'atteinte de cet état d'homogénéisation qui représente un paramètre capital de la cinétique du procédé, a aussi été analysé. Il s'est avéré que le temps le plus court est obtenu dans les conditions de l'essai de référence retenu. De plus, les observations expérimentales relèvent que les problèmes liés au collage de la poudre sur le bol de la paroi sont minimisés par une vitesse d'agitation élevée.

Au vu des précédentes constatations, les résultats de l'essai n°6 ont été sélectionnés pour servir de base de comparaison dans la suite de notre travail. Dans l'optique d'étudier l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage, nous avons décidé de garder les conditions opératoires : débit d'alimentation, vitesse d'agitation et d'opérer uniquement des variations sur la nature physicochimique du liquide de mouillage.

Dans ce contexte, il nous a paru judicieux d'exploiter également les résultats de l'essai n°2 dans lequel les mêmes conditions opératoires de débit d'alimentation et de vitesse d'agitation que celles de l'essai n° 6 sont mises en œuvre avec un liquide liant présentant des propriétés de mouillage partiel.

Le tableau II-3 résume les conditions opératoires des essais n°6 et n°2 qui seront renommés dans la suite de l'étude respectivement, essai A et essai B.

Tableau II -3 : Conditions opératoires du plan d'étude A et B

	Vitesse d'agitation	Débit d'alimentation	Liquide de mouillage
Essai A	1200tr/min	1mL/min	Eau pure
Essai B	1200tr/min	1mL/min	Eau/propanol (60/40) V/V

2.2 Mise en place du protocole expérimental

Le tableau II-4 représente le résultat des mesures de tension superficielle et de viscosité effectués sur des échantillons du liquide de mouillage des essais A et B. Ceci nous a permis de définir deux niveaux (haut et bas) pour les deux facteurs étudiés.

Tableau II-4 : Caractéristiques de viscosité et de tension superficielle du liquide de mouillage des essais A et B

	Viscosité (Pa.s)	Tension superficielle (mN/m)
Eau pure	Niveau bas (-) : $9\ 10^{-4}$	Niveau haut(+) : 70
Eau/isopropanol (60/40) V/V	Niveau haut (+) : $2.66\ 10^{-3}$	Niveau bas (-) : 31

Afin d'avoir plusieurs éléments de comparaison, nous avons choisi de travailler avec un autre liquide de mouillage dont les propriétés de viscosité se rapprochent de celle de l'essai B tout en gardant une tension superficielle proche de celle de l'essai A.

Nous avons donc choisi d'utiliser le glycérol comme modifiant de viscosité et avons effectué une série de dosages sur des mélanges glycérol/eau à différentes proportions. Les résultats obtenus (Tableau II-5) permettent de retenir le mélange Glycérol/eau (35/65) enV/V pour la réalisation de l'essai C.

Tableau II-5 : Caractéristiques de viscosité et de tension superficielle de l'essai C

	Viscosité (Pa.s)	Tension superficielle (mN/m)
Glycérol/ eau (35/65) V/V	$2.62\ 10^{-3}$	62.5

Au vu des résultats précédents, le protocole expérimental de l'essai C peut être résumé comme ceci :

Granulation :

Poudre	Liquide mouillage	Agitation	Nombre d'essais
Formulation : -97,5 % Lactose -2,5% PVP Masse : 50 g	Composition : -Glycérol/eau (35/65) -Nigrosine (1g/L) Volume ajouté : 6mL Débit d'alimentation : 1mL/min	Vitesse des pales : 1200 tr/min Vitesse de l'émotteur : 3000 tr/min	Temps d'arrêt (6) : -60 s -120 s -200 s -280 s -360 s -420 s (maturation)

Séchage des granulés :

Les granulés sont séchés à température ambiante pendant 48h

Distribution granulométrique :

Un tamisage est réalisé pour répartir les granules dans les classes suivantes : 4000 µm,

3150 µm, 2500 µm, 1400 µm, 1190 µm, 800µm, 630 µm, 500 µm, 400 µm, 315 µm,180 µm, 125 µm.

Dosage de la nigrosine:

Pour chaque classe à chaque temps d'arrêt :

- Dissolution d’un prélèvement de 1,5 g de poudre dans 25mL.
- Agitation pendant 15h.
- Mesure de l'absorbance de l'échantillon à 575 nm.
- Calcul de la teneur en nigrosine

Tableau II-6: Propriétés physico-chimiques du liquide de mouillage des essais A, B, C.

Essai	Viscosité	Tension superficielle
A	-	+
B	+	-
C	+	+

3 Résultats

3.1 Mesures du couple sur l'arbre d'agitation

3.1.1 Comparaison des enregistrements de couple de l'essai C

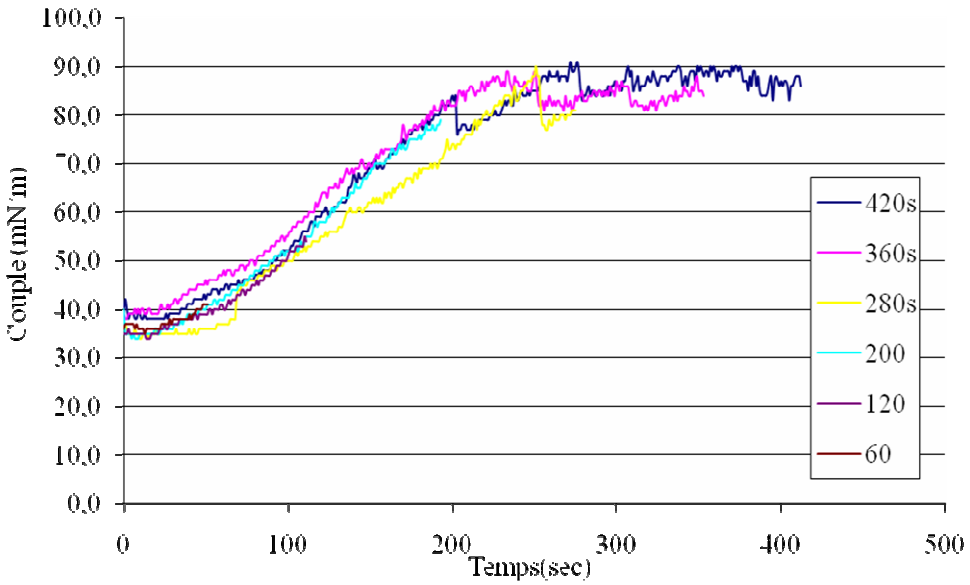


Figure II-5 : Enregistrement des courbes de couples pour les six temps d'arrêt - Essai C

Afin de réaliser un suivi cinétique, nous avons effectué l'enregistrement des courbes de couple sur l'arbre d'agitation lors des six expériences menées à différents temps d'arrêt (Figure II-5).

Une bonne superposition des courbes enregistrées lors des six expériences successives est retrouvée. On note une faible phase de latence où le couple reste maintenu à sa valeur initiale suivie par une phase de croissance marquée par une rapide augmentation du couple qui aboutit sur une phase de stabilisation.

3.1.2 Comparaion des enregistrements de couples des trois essais A, B et C

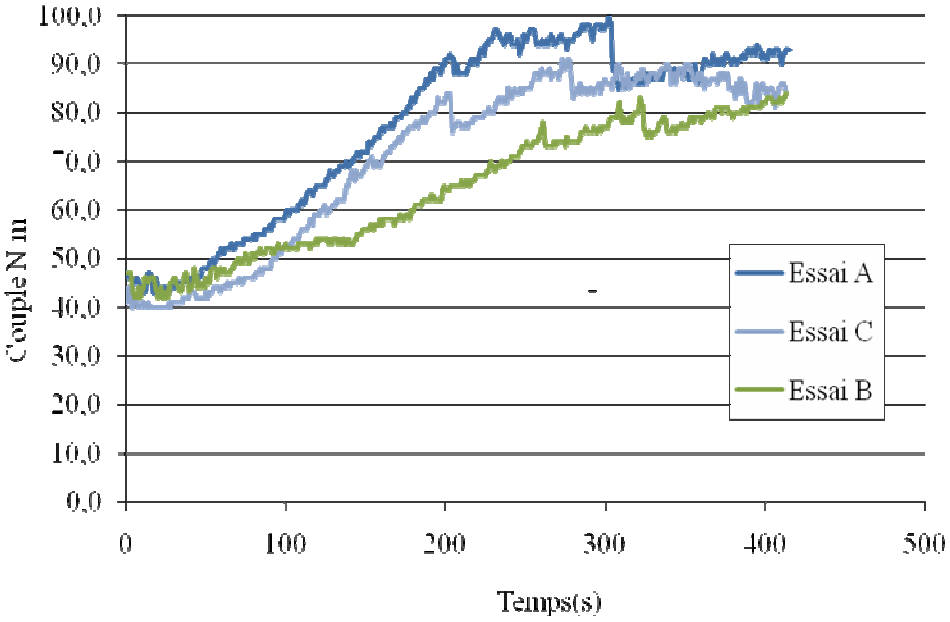


Figure II-6: Enregistrements des couples des trois essais A, B et C en fonction du temps

La figure II-6 compare les courbes de couples enregistrées lors des expériences A, B à celle de l'essai C.

Dans la comparaison de l'essai C avec l'essai A (tension superficielle identique, viscosité trois fois et demi plus petite pour l'essai A), on note que la pente de la courbe de couple pendant la phase de croissance est similaire pour les deux mais avec des valeurs de couple légèrement inférieures pour l'essai C. Cet écart entre les valeurs de couple disparaît dans la phase de maturation où les deux courbes finissent par se rejoindre.

Dans la comparaison de l'essai B avec l'essai C (viscosité identique mais tension superficielle deux fois plus petite pour l'essai B) on trouve un temps de latence plus important pour l'essai B. La pente de la courbe enregistrée durant la phase de croissance est nettement inférieure. On note aussi que la courbe de couple atteint un niveau de stabilité inférieure à celui atteint par les courbes de couples A et C, le palier étant également peu marqué.

3.2 Evolution de la distribution granulométrique

La figure II-7 présente les distributions granulométriques obtenues pour l'essai C. Les figures II-8 et II-9 comparent les diamètres médians pour les trois essais A, B et C en fonction du temps d'arrêt

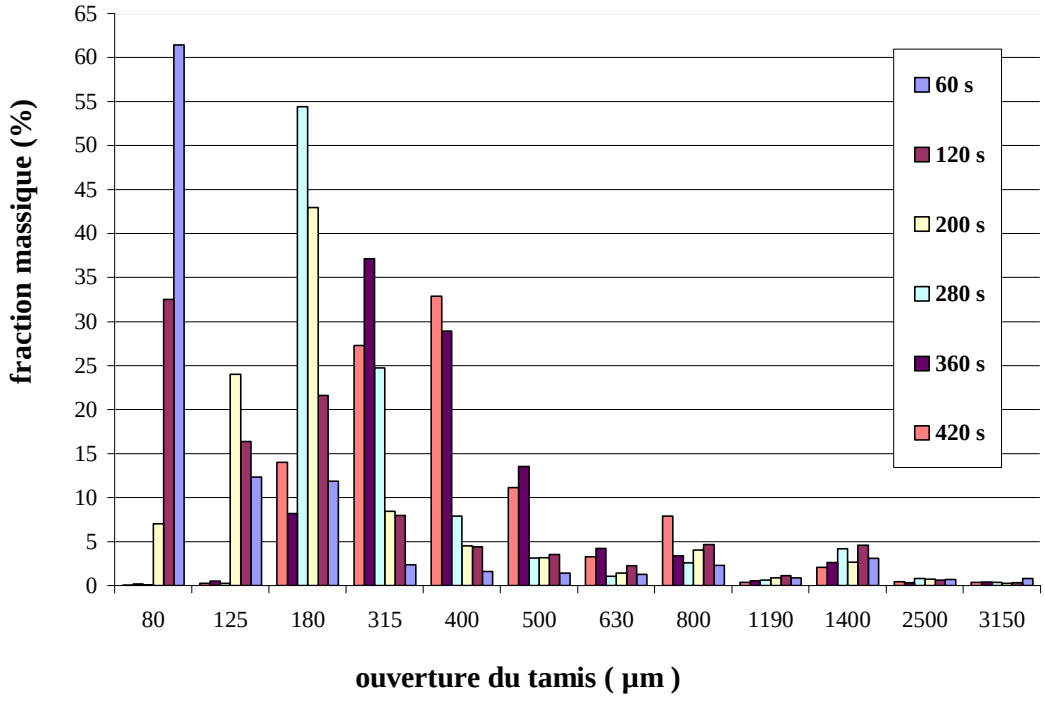


Figure II-7 : Distribution granulométrique des grains obtenus aux temps d'arrêt – Essai C

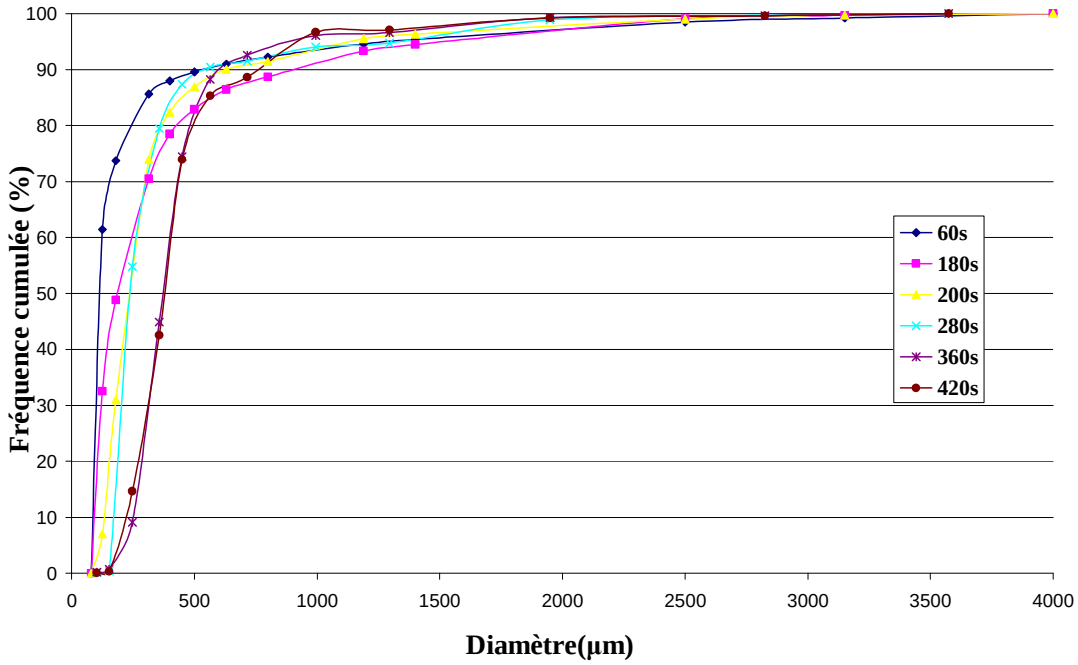


Figure II-8 : Evolution des fréquences cumulées en fonction du diamètre - Essai C

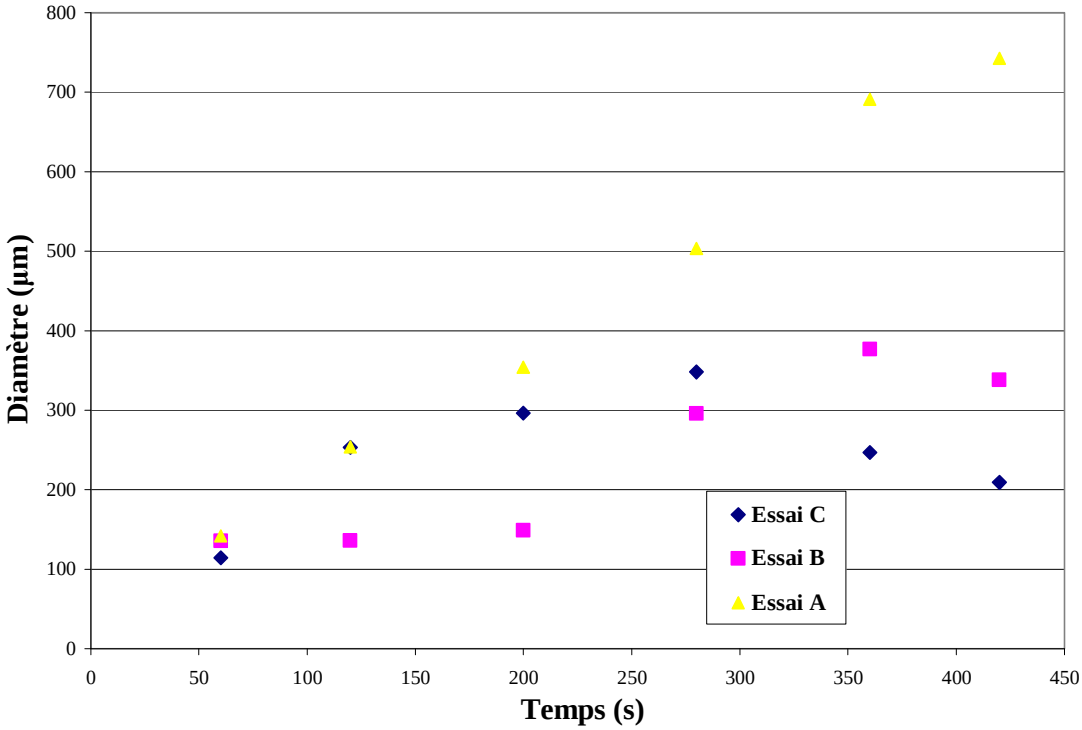


Figure II-9 : Evolution du diamètre médian d_{50} des essais A, B, C

Sur la figure II-7 on observe que pour de faibles temps d'arrêt on a une nette dominance de la classe des fines (125 µm) avec une présence non négligeable d'une proportion de gros grains (1400 µm) dès le début de la granulation. Avec l'avancement de la granulation, on note une nette diminution des fines particules en faveur d'une augmentation de la classe des grains moyens. On note aussi une légère tendance de diminution de la classe des gros grains pour les derniers temps d'arrêts

La figure II-9 montre bien une évolution croissante du diamètre médian d_{50} durant toute la durée d'ajout du liquide de mouillage. L'évolution de l'essai C reste intermédiaire à celle des essais A et B, on note toutefois que durant le temps de maturation (360s à 420s) le diamètre médian augmente pour l'essai A, diminue pour l'essai B et est stable pour l'essai C. Le temps de maturation, pendant lequel l'addition de liquide est arrêtée permet de contribuer à la réorganisation des grains.

Afin d'apporter des informations sur l'effet de l'agitation en absence d'addition de liquide de mouillage et sur l'effet de ce temps de maturation sur la réorganisation des grains, nous avons réalisé trois essais avec les trois premiers temps d'arrêt (60s – 120s – 200s) et dans les mêmes conditions opératoires que l'essai A, mais à la fin de chaque essai la granulation a été prolongée par 60 secondes de maturation correspondant à une phase d'agitation en absence d'addition simultanée de liquide de mouillage. Les distributions granulométriques obtenues pour ces essais ont été comparées à celle de l'essai A (figure II-10)

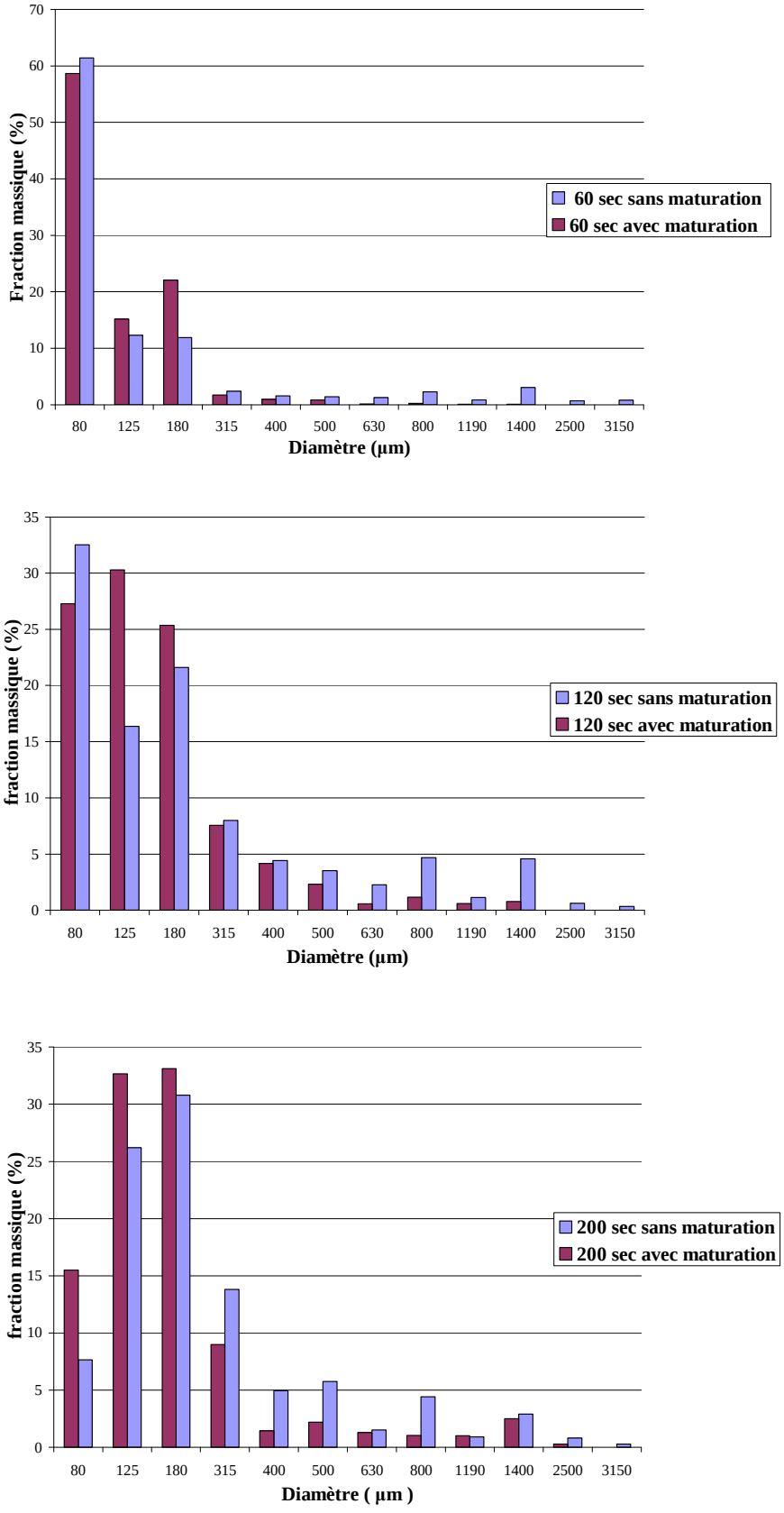
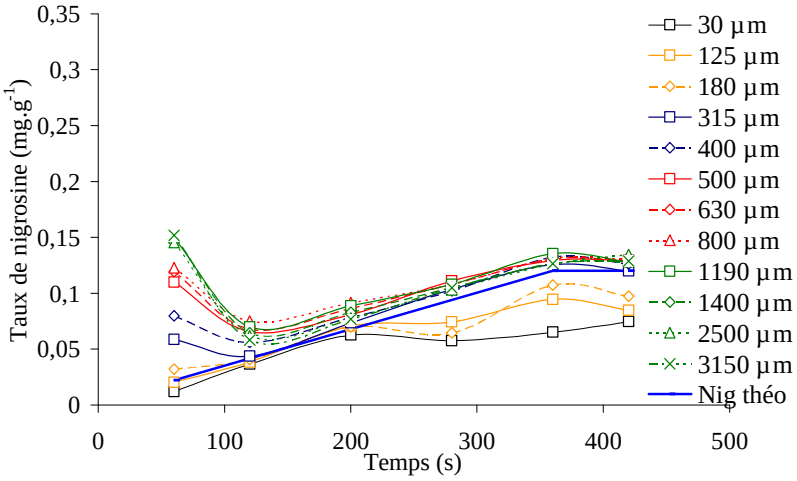
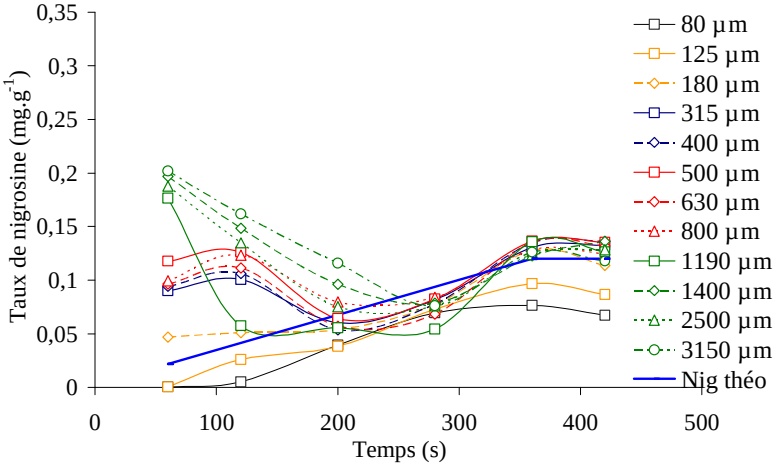


Figure II-10 : Comparaison des distributions granulométriques après phase de maturation

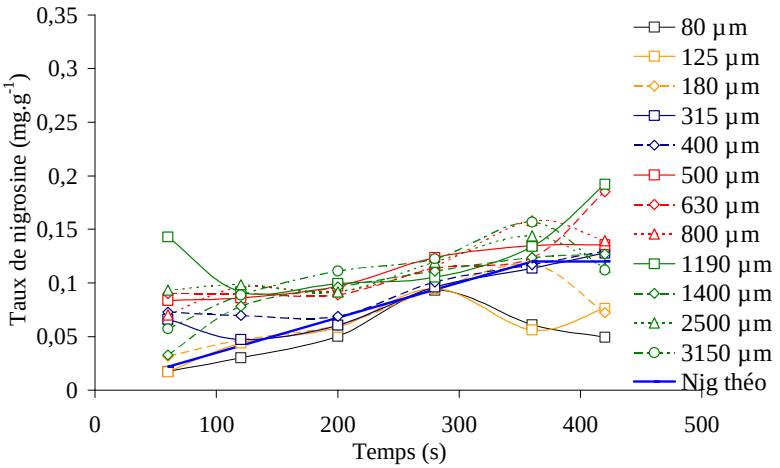
3.3 Distribution du liquide de mouillage



Essai A



Essai B



Essai C

Figure II-11: Répartition du liquide mouillage dans les différentes classes aux différents temps d'arrêt. Essais A, B, et C.

La figure II-11 représente un suivi cinétique de la répartition du liquide de mouillage dans les différentes classes granulométriques pour les trois essais A, B et C. Le suivi a été effectué grâce à la mesure des taux de nigrosine contenue dans chacune des classes granulométriques et initialement incorporée au liquide de mouillage.

On retrouve un même profil sur les trois essais, marqué par une hétérogénéité de distribution du liquide de mouillage au début du procédé avec une concentration importante dans les grains de grande taille. Cette hétérogénéité tend à diminuer avec l'avancement du procédé et les concentrations en nigrosine dans les différentes classes convergent vers une valeur moyenne théorique calculée à partir de la quantité de liquide de mouillage rajoutée et rapportée à la masse de poudre. On peut donc supposer que le liquide de mouillage se redistribue entre les grains au cours du procédé.

L'homogénéisation de la distribution du liquide de mouillage est conservée jusqu'à la fin du procédé pour les grains de grande et moyenne taille tandis que les grains de petite taille n'accumulent que peu de nigrosine avec l'avancement du procédé.

En comparant les profils des essais A, B et C, on note que l'hétérogénéité de distribution du liquide de mouillage observée au départ du procédé a été beaucoup plus marquée lors de l'essai B. Le temps nécessaire à l'atteinte de l'état d'homogénéité de distribution du liquide de mouillage noté t_h (Tableau II-7) varie en fonction des conditions

opératoires des trois essais. Ce point est très rapidement atteint lors de l'essai A (130 secondes) tandis que pour les essais B et C, l'homogénéisation intervient tardivement.

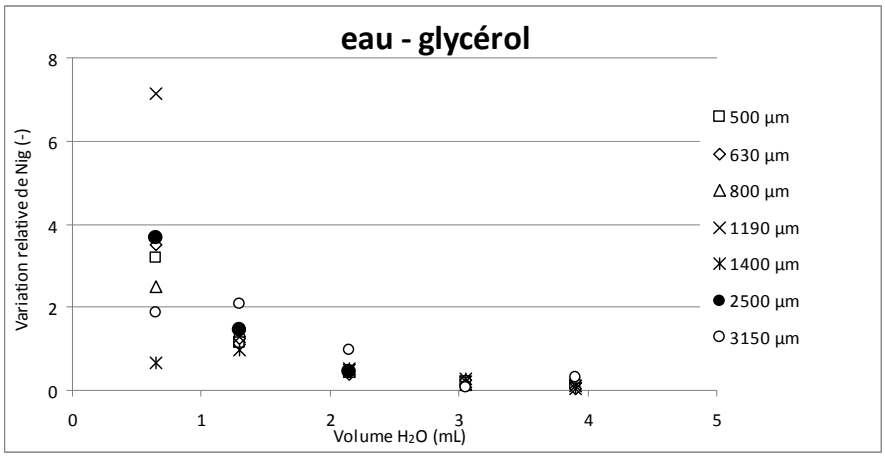
Tableau II-7 : Temps d'homogénéisation de la distribution du liquide de mouillage

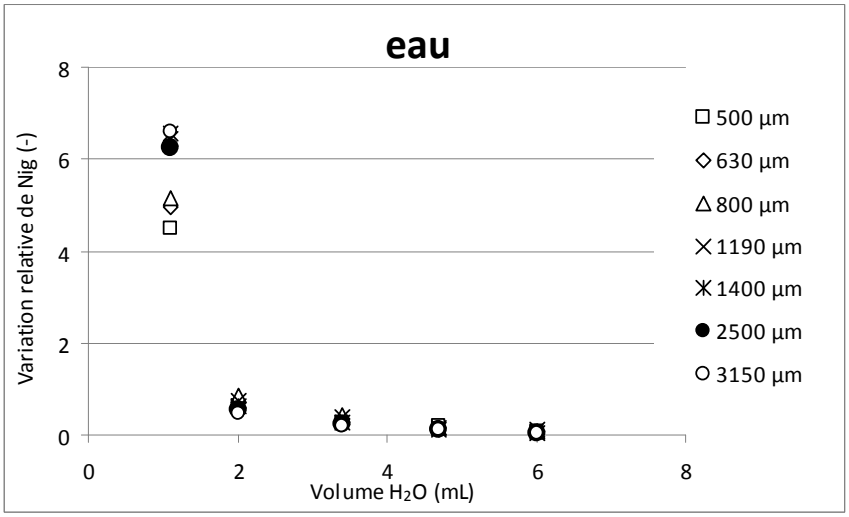
	Essai A	Essai B	Essai C
t_h (sec)	150	270	270

3.4 Modèle cinétique de redistribution du liquide de mouillage

Afin de tester l'hypothèse de redistribution du liquide de mouillage, nous avons représenté la variation relative du taux de liquide de mouillage par classe par rapport au taux de mouillage caractérisant l'état de distribution uniforme dans les différentes conditions opératoires. Si Nig est le taux de nigrosine de la classe i et Nig théo le taux de nigrosine théorique caractéristique d'un état de distribution uniforme, nous avons ainsi représenté la fonction représentée par l'équation suivante :

$$\left|\frac{(\text{Nig} - \text{Nig théo})}{\text{Nig théo}}\right| = f(\text{volume } H_2O)$$





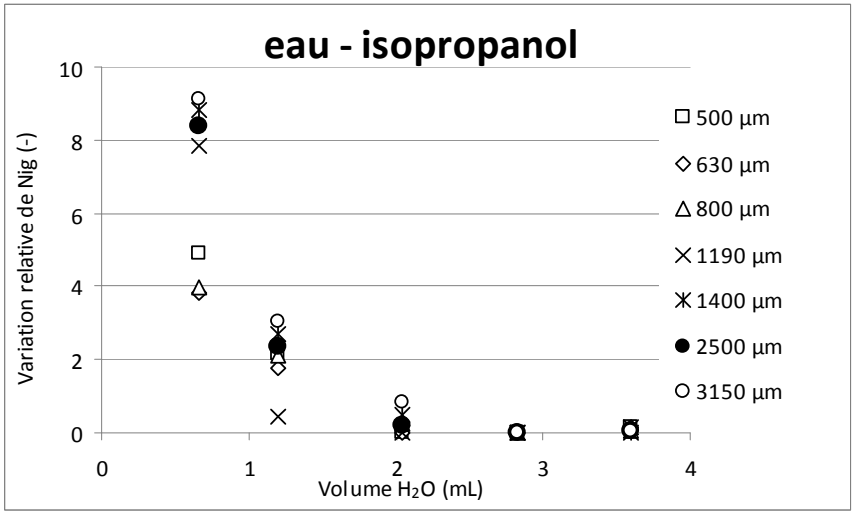


Figure II-12 : Evolution relative de nigrosine pour différents liquides de mouillage

Il apparaît que le processus de redistribution du liquide de mouillage au sein du lit de poudre obéit à une loi exponentielle dont la linéarisation permet d'identifier la constante de vitesse dans les différentes conditions opératoires (tableau II-8).

Tableau II-8 : Constantes de vitesse aux différentes conditions opératoires

Liquide de mouillage	Constante de vitesse
eau	$1,22 \pm 0,15$
Eau-isopropanol	$2,96 \pm 1,66$
Eau-glycérol	$1,3 \pm 0,34$

Les constantes de vitesse sont dans l'ensemble indépendantes de la taille des grains et par conséquent chaque constante de vitesse est caractéristique de la condition expérimentale testée. Ainsi, la constante de vitesse du transfert des grains mouillés dans la zone d'alimentation en liquide de mouillage vers les grains non mouillés est plus grande lorsque la tension superficielle du liquide est plus faible. Par contre l'augmentation de viscosité pour une tension superficielle élevée n'a aucune influence sur la constante de vitesse de transfert. La tension superficielle du liquide de mouillage apparaît donc ici être un paramètre important dans la cinétique de formation des grains.

4 Discussion des résultats

La superposition des courbes des couples obtenues pour différents temps d'arrêts (Fig II-5) permet de considérer que l'hydrodynamisme du procédé est conservé lors des six expériences successives et que les phénomènes de collage de la poudre à la paroi du bol de granulation ont été limités. Ces observations sont nécessaires pour valider la reproductibilité du procédé entre les différents essais et ainsi pouvoir interpréter les résultats obtenus.

L'allure de la courbe enregistrée correspond bien à celle décrite par Leuenberger(1979) avec une légère période de latence suivie d'une phase d'augmentation considérable du couple relative à la formation des ponts liquides entre les grains et à leur croissance, le taux de croissance des grains durant cette phase étant directement relié à la pente de la courbe. La courbe aboutit par la suite sur une zone de stagnation du couple correspondant à l'état d'équilibre de la granulation en rapport avec la phase de consolidation-croissance décrite par Ennis et lister (1997). Le temps nécessaire à l'atteinte de cet état semble être très proche du temps d'homogénéisation de la distribution du liquide de mouillage, ce qui laisse supposer l'existence d'un lien entre l'état de stabilisation du couple, et l'homogénéisation de la distribution du liquide de mouillage

La comparaison des courbes enregistrées lors des trois essais A, B et C (figure II-6) nous permet d'approcher l'impact du changement de la nature physicochimique du liquide de mouillage sur les quatre points suivants :

Tableau II-9 : observations sur les courbes de couple enregistrées

	Propriétés du liquide de mouillage		Caractéristique de la courbe de couple enregistrée			
	Viscosité	Tension superficielle	Temps de latence	Pente de croissance	Temps d'atteinte du plateau	Valeur du couple au plateau
A	-	+	+	++	+	++
B	+	-	++	+	++	+
C	+	+	++	++	++	++

Ces observations montrent que la présence d'un liquide de mouillage visqueux serait responsable d'un retard dans l'évolution du couple. L'énergie consommée étant directement proportionnelle à la formation de ponts liquides entre les grains, on pourrait supposer que la viscosité du liquide de mouillage pourrait être à l'origine d'une difficulté à bien le distribuer et ainsi à ralentir la formation des ponts liquides. Ces observations sont en accord avec la théorie de Washburn (Equation I-11) qui évalue un temps théorique de pénétration d'une goutte de liquide dans un lit de poudre proportionnel au rapport viscosité/tension superficielle du liquide.

D'un autre côté on observe qu'une augmentation de la viscosité non accompagnée d'une diminution de la tension superficielle (essai C) permet d'atteindre des mêmes valeurs de couple dans la phase de stabilité avec une même pente de croissance. A l'inverse, une diminution de la tension superficielle (essai B) s'accompagne d'une diminution de la pente de croissance avec des valeurs de couple enregistrées en phase de stabilité moins importantes. Il semblerait donc que la tension superficielle possède beaucoup plus d'influence que la viscosité quant à la puissance consommée sur l'arbre d'agitation révélatrice de la cohésion générale du mélange granuleux et de l'étendue des forces mises en jeux entre les particules. La redistribution du liquide de mouillage semble également être facilitée dans ce dernier cas.

L'analyse de la distribution granulométrique (Figure II-7) montre l'apparition de grains de grande et de moyenne taille dès les premiers temps d'addition du liquide de mouillage. Par la suite, on observe une augmentation de la fréquence des grains de taille moyenne accompagnée d'une diminution des grains de grande et petite taille.

La présence de grains de grande taille au départ du procédé nous oriente vers l'existence d'un mécanisme de formation initiale des grains par immersion, formant de gros grains sursaturés en liquide de mouillage (Figure II-11). Les grains de grande et de petite taille participeraient par la suite à alimenter les classes de taille moyenne, probablement par deux mécanismes coexistants. Ces mécanismes déjà décrits par Ennis et Lister(1997) sont d'une part la fragmentation des grains de grande taille sous l'effet des forces de cisaillement, formant des granulés de moindre taille et d'autre part une croissance par coalescence à partir des grains de petite taille grâce aux collisions apportées par l'agitation et à l'apport en liquide de mouillage.

L'analyse de l'évolution des diamètres d50 pour les trois essais indique une évolution intermédiaire de l'essai C, orientant vers un rôle conjoint de la viscosité et de la tension superficielle sur la croissance des grains. L'évolution de l'essai C semble être en accord avec celle de l'essai A (tension superficielle très proche) en début de procédé. Cependant on retrouve une évolution plus au moins proche de celle de l'essai B (viscosité identique) vers la fin du procédé.

Afin de mieux comprendre les phénomènes susceptibles d'être mis en jeu, il faudrait certainement différencier une croissance précoce qui utiliserait un liquide de mouillage directement apporté par le milieu extérieur de la croissance secondaire qui interviendrait après redistribution du liquide de mouillage. Si on s'intéresse à l'évolution du procédé dans le temps, le premier cas serait retrouvé durant toute la phase d'ajout du liquide de mouillage (0s - 360s) et le deuxième cas aurait une importance croissante au fur et à mesure de l'avancement du procédé et se prolongerait jusqu'à la fin de la phase de maturation (360s – 420s). Ces deux types de croissance dépendraient vraisemblablement d'une manière différente de la nature physico-chimique du liquide de mouillage.

Les observations de l'évolution du diamètre médian d_{50} laisseraient poser l'hypothèse d'une dominance de la tension de surface au début du procédé et de la viscosité par la suite. La croissance étant dépendante de la formation de ponts liquides dont la résistance est directement proportionnelle aux forces de tension de surface pourrait avec l'avancement du procédé dépendre de la disponibilité du liquide de mouillage sur la surface des grains dont la redistribution serait elle dépendante des forces visqueuses. Cette dépendance semble être vérifiée par les résultats du suivi de la distribution du liquide de mouillage (Figure II-11). En effet, les résultats mettent bien en évidence un phénomène de redistribution. La distribution du liquide de mouillage initialement concentré à taux élevé dans les gros grains évolue vers une homogénéisation sur l'ensemble des classes. Le temps nécessaire à l'atteinte de cet état (Tableau II-7) semble être ralenti par la présence d'un liquide de mouillage visqueux alors qu'il reste insensible à une variation de la tension superficielle du liquide de mouillage. Il faut cependant noter que les modifications de la tension superficielle et de la viscosité sont réalisées en mélangeant l'eau qui est ici l'agent liant à un autre composé, l'augmentation du temps d'homogénéisation pourrait aussi correspondre à la nécessité d'atteindre une valeur absolue de quantité d'eau. Il serait donc intéressant de poursuivre l'expérience pendant une durée plus longue de façon à atteindre des quantités d'eau équivalentes.

En focalisant sur la dernière phase (360s – 420s) correspondant à une phase de maturation où le mélange granulaire est maintenu sous agitation mais sans apport extérieur de liquide, on retrouve que le d_{50} des grains continue à croître dans l'essai A alors qu'il se stabilise pour l'essai C et diminue même dans l'essai B. Il semble donc que durant cette phase il existerait au moins deux mécanismes à effet inverse sur la croissance des grains dont l'importance serait modulée par la nature du liquide de mouillage et l'état des grains au départ de la phase de maturation. La croissance observée dans l'essai A indique bien l'existence de collisions efficaces durant cette phase, ce qui impliquerait une redistribution du liquide de mouillage sur la surface des grains, permettant leur coalescence. Cette redistribution pourrait avoir lieu grâce à un mécanisme de consolidation des grains sous l'effet des collisions « entre les grains ou entre les grains et la paroi », provoquant une diminution des espaces inter-particulaires responsables d'une expulsion de liquide de mouillage à l'extérieur des grains. Ce mécanisme serait donc ralenti par la présence de forces visqueuses qui réduiraient le taux de drainage du liquide de l'intérieur vers la surface du grain. De plus la présence d'un liquide visqueux pourrait participer à diminuer la déformabilité des grains rendant ainsi difficile leur croissance par coalescence. Ainsi la diminution de l'efficacité des collisions pourrait expliquer en partie l'absence de croissance observée dans les essais B et C.

L'autre possibilité de répartition du liquide de mouillage est la fragmentation des grains sous l'effet des forces d'agitation, ces grains étant saturés dans leur masse donneraient naissance à des grains de moindre taille disposant de liquide de mouillage sur leur surface et susceptible de croître par agglomération. Toutefois, ce mécanisme pourrait rester destructeur dans sa globalité et pourrait être responsable d'une diminution du diamètre moyen du milieu granulaire. L'importante diminution de taille observée durant la phase de maturation dans l'essai B utilisant un liquide aux propriétés de mouillage partiel, pourrait être reliée à une destruction massive des grains formés et nous laisser émettre l'hypothèse que la résistance des grains au cisaillement serait en premier lieu dépendante des forces de tension superficielle. Cette hypothèse pouvant ainsi expliquer les observations de l'essai B.

Conclusion :

A travers ce travail, nous avons tenté d'apporter des éléments qui pourraient aider à la compréhension des différents mécanismes régissant la granulation. Les résultats observés dans la partie expérimentale confirment bien l'importance de la maîtrise des effets des propriétés physicochimiques « viscosité et tension superficielle » du liquide de mouillage lors de toute mise en œuvre d'une granulation de poudre. Ces résultats sont en accord avec l'approche moderne de description de la granulation et mettent bien en évidence l'existence de plusieurs mécanismes concomitants responsables de la formation du milieu granulaire.

L'analyse de ces résultats indique que les deux paramètres étudiés agissent conjointement sur le procédé mais à des proportions sensiblement différentes selon l'avancement du procédé. La tension superficielle semble avoir un effet dominant sur la formation des premiers grains et sur leur résistance aux forces de cisaillement alors que l'effet de la viscosité interviendrait plus tardivement avec l'avancement du procédé, lui affectant une dominance sur les mécanismes de redistribution du liquide de mouillage.

Enfin ce travail ouvre le champ à une suite expérimentale qui pourrait apporter plus d'indications à la discussion notamment l'étude de la distribution du liquide de mouillage après addition d'une phase de maturation sur différents stades du procédé

Les observations faites soulignent également l'importance de la prise en compte de la nature de la poudre à granuler, notamment sa solubilité dans le liquide de mouillage qui est sans doute un paramètre non négligeable dans l'explication des mécanismes.

Liste des figures

Partie I : Synthèse bibliographique

I-1 : Exemples de granulateurs: (a) tambour tournant; (b) lit fluidisé; (c) mélangeur-granulateur; (d) lit fluidisé avec agitation mécanique

I-2 : Représentation schématique des grains aux différents taux de saturation

I-3 : Forces de van der Waals et forces électrostatiques

I-4 : agglomération par imbrication mécanique

I-5 : Pont solide liant deux particules.

I-6 : Pont liquide immobile

I-7 : Ponts liquides mobiles

I-8 : Comparaison des intensités de différentes forces inter-particulaires

I-9 : Courbe de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou du temps (Leuenberger et al., 1979)

I-10 : Approche traditionnelle de croissance des grains (Sastry et al., 1973)

I-11 : mécanismes d'agglomération (Ennis et Litster, 1997)

I-12 : Schéma simplifié du devenir d'un granulé suite à une collision.

I-13 : Représentation schématique de la collision de deux grains

I-14 : Représentation du mouillage sur une interface solide -liquide

I-15 : effet de la viscosité sur le taux de croissance (Mills et al., 2000)

I-16 : Mécanismes de nucléation dépendant de la taille des gouttes

(a) Distribution (b) Immersion (Schaefer et Mathiesen)

I-17 : Effet de la vitesse d'agitation sur le diamètre moyen pour des grains non déformables (a) et pour des grains déformables (b).

Partie II : Etude expérimentale

II-1: Caractérisation morphologique du alpha lactose monohydrate

II-5: Caractérisation morphologique de la PVP

II-6: Mi-Pro 0,5 L

II-7: Définitions des temps d'arrêt

II-5: Enregistrement des courbes de couples pour les six temps d'arrêt - Essai C

II-6: Enregistrements des couples des trois essais A, B et C en fonction du temps

II-7: Distribution granulométrique des grains obtenus aux temps d'arrêt – Essai C

II-8: Evolution des fréquences cumulées en fonction du diamètre - Essai C

II-9: Evolution du diamètre 50 des essais A, B, C

II-10: Comparaison des distributions granulométriques après phase de maturation

II-11: Répartition du liquide mouillage dans les différentes classes aux différents temps d'arrêt. Essais A, B, et C

II-12 Evolution relative de nigrosine pour différents liquides de mouillage

Références bibliographiques

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

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

Bisschop F.R.E, W.J.L Rigole. A physicalmodel for liquid capillary bridges between adsorptive solid spheres: the nodoid of plateau. Journal of colloid and interface science, 88: 117-128, 1982

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.

Dai. Z et Lu .S liquid bridge rupture distance criterion between spheres. International journal of mineral processing, 53(3): 171-181, 1998

Ennis B.J., Litster J.D., Particle size enlargement: Perry's Chemical Engineers' Handboob, McGraw-Hill, 20_56-20_89, 1997.

Ennis B.J., Tardos G., Pfeffer R., Amicrolevel-based characterisation of granulation phenomena, Powder Technology **65** 257-272, 1991.

Erle M.A, Dyson D.C, liquid bridges between cylinders, in a torus and between spheres. American Institute of chemical engineers journal, 17:115-121, 1971.

Fairbrother R.A, S.J.R Simons. Modelling of binder-induced agglomeration. Part.syst .charact. 15: 16-20 1998.

Fischer R/A. On the capillarity forces in the deal soil; correction of formulae given by W.B. Haines, journal of agricultural science, 16: 492-505, 1926.

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

Haines W.B. Studies of the physical properties of soils. II. Anote on the cohesion developed by capillarity forces in a deal soil. Journal of agricultural sciene, 15 : 529 – 535, 1925.

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[a].

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[b].

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.

Iveson S.M., Limitations of one-dimensional population balance models of wet granulation processes, Powder Technology, **124** 219-229, 2002.

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 J., Comparison of Torque Measurements and Near-Infrared Spectroscopy in Characterization of a Wet Granulation Process, Journal of Pharmaceutical Sciences, **93(9)** 2232-2243, 2004.

Kapur P.C., Fuerstenau D.W., Coalescence model for granulation, Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development, **8** 56-62, 1969.

Kapur P.C., Kinetics of granulation by non-random coalescence mechanism, Chemical Engineering Science, **27** 1863-1869, 1972

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.

Knight P.C., Johansen A., Kristensen H.G., Schæfer T., Seville J.P.K., An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer, Powder Technology, **110** 204-209, 2000.

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.

Lian G, C. Thornton. A theoretical study of the liquid bridge forces between two rigid spherical bodies journal of colloid and interface Sience, 161 : 138-147, 1993

Liu L.X., Litster J.D., Population balance modelling of granulation with a physically based coalescence Kernel, Chemical Engineering Science, **57** 2183-2191, 2002.

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.

Mitchell J.K Fundamentals of soils behaviour. Wiley interscience, second edition, 1993

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.

Ouchiyama N., Tanaka T., Stochastic Model for Compaction of Pellets in Granulation, Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development, **19** 555-560, 1980.

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

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., Trokak 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.

Pepin X ,D Rossetti, S.M Iveson, et S.J.R Simons. Modeling the evolution and rupture of pendular liquid bridges in the presence of large wetting hysteresis. Journal of colloid and interface science, 232(2): 289-297, 2000.

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.

Schæfer T., Mathiesen C., Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size, International Journal of Pharmaceutics, **139** 125-148, 1996.

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 et P. C Knight. Interparticle forces in fluidisation: A review. Powder Technology, 113: 261-268, 2000.

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.

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