

Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse

Anne-Laure Bouillon Bouillon-Camara

▶ **To cite this version:**

Anne-Laure Bouillon Bouillon-Camara. Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2005. Français. NNT : 2005INPL060N . tel-01748884

HAL Id: tel-01748884
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748884

Submitted on 29 Mar 2018

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-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

INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques

Ecole Doctorale : Sciences et Ingénierie des Ressources, Procédés, Produits, Environnement

Laboratoire des Sciences du Génie Chimique

THESE

Présentée pour obtenir le titre de

Docteur de l'I.N.P.L.
Spécialité : Génie des Procédés

par

Anne-Laure BOUILLON - CAMARA

Confidentiel

EXTRAPOLATION DU PROCEDE DE GRANULATION HUMIDE EN MELANGEUR HAUTE VITESSE

Soutenue à huis clos le jeudi 1er Septembre 2005

Président :	N. Midoux
Rapporteurs :	J. Dodds
	P. Guigon
Examinateurs :	L. Marchal-Heussler
	N. Bardin-Monnier
	V. Falk
Invités	G. Spenlehauer
	S. Stainmesse

Remerciements

J’adresse mes sincères remerciements à l’ensemble des personnes qui m’ont soutenue dans la réalisation de ce travail et en particulier à :

Monsieur le docteur Gilles Spenlehauer, qui m'a permis de réaliser mes travaux de recherche au sein des Laboratoires de Recherches et de Développement de PFIZER. Que ce mémoire de thèse témoigne de ma reconnaissance pour ses compétences, sa gentillesse et pour la confiance qu'il m'a accordée.

Monsieur Ludovic Lecointre qui m'a encadrée tout au long de ma thèse au sein des Laboratoires de Recherches et de Développement de PFIZER. Que ce mémoire de thèse témoigne de mes remerciements pour son engagement et pour la confiance qu'il m'a accordée.

Monsieur Joël Vacus qui m'a encouragé tout le long de mes travaux de recherche jusqu'aux toutes dernières expérimentations avant la fermeture du site.

Monsieur le Professeur Noël Midoux, qui a accepté de présider le jury de soutenance de ce mémoire,

Monsieur le Professeur Laurent Marchal-Heussler et Madame Véronique Falk qui ont dirigé ce travail,

Messieurs les Professeurs Guigon et Dodds qui ont accepté d’en être les rapporteurs,

Madame Nathalie BARDIN-MONNIER qui a bien voulu juger ce travail

Je remercie ma famille et tout particulièrement mon mari qui m'a toujours soutenue tout au long de mes recherches.

Je remercie mes amis et collègues de chez Pfizer qui m'ont encouragée et soutenue tout au long de mes travaux de recherches et surtout pendant les jours difficiles lors de la fermeture du site des Laboratoires Pfizer à Fresnes.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE..... *8*

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE..... *14*

I. INTRODUCTION.....16

II. GENERALITES.....16

II.1. Définition de la granulation.....16

II.2. La granulation humide.....17

II.3. Mécanismes d'interaction et modèles de granulation.....21

II.4. Les modèles de granulation.....25

III. CARACTERISTIQUES ET FACTEURS INFLUENTS D'APRES LE MODELE MODERNE DU PROCEDE D'AGGLOMERATION HUMIDE... 28

III.1. Introduction.....28

III.2. Mouillage Et Nucléation.....28

III.3. Croissance Et Consolidation.....39

III.4. Fractionnement Et Attrition.....54

III.5. Conclusion sur le modèle moderne de la granulation humide.....56

IV. LES METHODES DE CONTROLE DU PROCEDE DE GRANULATION 57

IV.1. Introduction.....57

IV.2. Méthode de suivi de la puissance électrique consommée.....58

IV.3. Différentes méthodes de contrôle du procédé de granulation décrit dans la littérature.....62

IV.4. Comparaison de certaines méthodes étudiées.....64

IV.5. Nouvelles technologies pour la mesure et le contrôle du procédé de granulation humide.....66

IV.6. Conclusion sur les méthodes de contrôle du procédé de granulation humide... 66

V. PRINCIPE DE TRANSPOSITION D'ECHELLE..... 67

V.1. Analyse dimensionnelle des systèmes.....68

V.2. Adaptation des outils du génie chimique aux milieux pulvérulents.....70

VI. COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE DES POUDRES HUMIDES.....78

VI.1. Introduction.....78

VI.2. MTR.....78

VI.3. Rhéomètre à poudre FT3 Freeman.....84

VII. CONCLUSION 88

PARTIE EXPERIMENTALE.....90

I. INTRODUCTION.....92

II. MATERIEL ET METHODE..... 94

II.1. Matières premières.....94

II.2. Materiel..... 107

II.3. Méthode expérimentale de granulation..... 114

II.4. Méthodologie de transposition d'échelle..... 116

III. PREMIÈRE ÉTUDE : ETUDE DU PRINCIPE DES SIMILITUDES.....119

III.1. Similitudes géométriques.....119

III.2. Similitudes cinématiques..... 119

III.3. Similitude dynamique..... 120

III.4. Etude de la géométrie des émotteurs des trois granulateurs étudiés.....130

IV. ETUDE DE LA DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE.....137

IV.1. Théorie..... 137

IV.2. Description du système d'ajout d'eau.....139

IV.3. Etude de la distribution du liquide de mouillage dans les granulateurs MiPro 250mL et 5L.....140

IV.4. Conclusion sur le nouveau système d'ajout d'eau.....143

V. ETUDE DES PARAMÈTRES PHYSIQUES DU GRAIN HUMIDE.....143

V.1. Mesure de la viscosité du grain humide..... 144

VI. ETUDE DE L'APPLICABILITÉ DE LA MÉTHODOLOGIE DE TRANSPOSITION D'ÉCHELLE PAR CORRÉLATION DES NOMBRES ADIMENSIONNELS.....160

VI.1. Description de l'étude.....160
VI.2. Protocole expérimental.....162
VI.3. Résultats de l'étude de corrélation $N_P = F(\Psi Re_x Fr)$.....163
VI.4. Essai de validation du modèle.....173

VII. ELABORATION D'UN PLAN D'EXPERIENCE SUR L'ETUDE DE L'INFLUENCE DES PARAMETRES OPERATOIRES SUR LE PROCEDE DE GRANULATION HUMIDE.....178

VII.1. Introduction.....178
VII.2. Généralités.....179
VII.3. Mise en place des essais de prérequis.....182
VII.4. Plan d'expériences.....193
VII.5. Résultats.....201
VII.6. Conclusion du plan d'expériences.....212

VIII. MESURE DE COUPLE ET ETAT DES GRANULES.....213

VIII.1. Observations générales.....213
VIII.2. Traitement des couples et réduction des résultats.....213
VIII.3. Transition des régimes de nucléation-granulation.....221

IX. MECANISME DE CROISSANCE DES GRANULES.....222

IX.1. Observations générales.....222
IX.2. Examen global des résultats obtenus.....224
IX.3. evolution de la taille des granules.....225
IX.4. essais de representation de l'evolution des distributions pour le grand debit.....227
IX.5. Conclusions.....237

CONCLUSION GENERALE*.....*239

LISTE DES TABLEAUX.....247

REFERENCES.....250
REFERENCES (par ordre Alphabétique).....250
REFERENCES (par numéro d'apparition).....255

INTRODUCTION GENERALE

L'agglomération des particules est un procédé très ancien qui remonte à l'antiquité. Il devient une opération industrielle importante au XIX^{ème} siècle pour la valorisation des fines de charbon et de différents minerais et il est désormais utilisé dans de nombreux domaines d'applications tels que l'industrie des engrais, des détergents, des pesticides, des céramiques, de la poterie, des alliages, de l'agroalimentaire et dans l'industrie pharmaceutique. L'agglomération est un procédé de mise en forme des poudres et différentes technologies sont susceptibles d'être utilisées pour la mise en œuvre de ce procédé. La granulation peut en effet se dérouler sans adjonction de liquide, par compression et broyage du mélange de poudre ; on parle alors de granulation en voie sèche. Un liquide peut aussi être ajouté à la poudre ou au mélange de poudres pour former un système pâteux qui est ensuite porté à température élevée mais inférieure au point de fusion de la poudre ; des ponts interparticulaires sont alors générés et des agglomérats de taille assez dispersée sont obtenus lors du refroidissement de la poudre ; cette technologie est communément référencée sous le terme de « sintering » et trouve son intérêt dans la fabrication de matériaux inorganiques poreux. L'agglomération des particules primaires peut enfin être obtenue par ajout d'une proportion limitée de liquide au lit de poudre lui-même maintenu sous agitation ; la distribution de ce liquide dans le lit de poudre permet aux particules primaires d'être reliées par des ponts liquide et donc de s'agglomérer les unes aux autres ; lors de l'étape de séchage, les ponts interparticulaires deviennent solides mais toujours non covalents et assurent la cohésion des particules primaires au sein de chaque agglomérat ; l'agitation mécanique du lit de poudre peut être opérée à l'aide d'un mobile d'agitation ou par rotation du réacteur contenant la poudre ; on parle alors de granulation par voie humide. Le choix de la technologie repose en grande partie sur les propriétés intrinsèques de la poudre et les propriétés désirées du produit final.

Quelle que soit la technologie mise en œuvre, il faut constater que la connaissance des mécanismes qui sous-tendent la formation des agglomérats reste peu développée. Il n'existe à notre connaissance aucun modèle représentant fidèlement l'évolution de la taille des particules primaires soumises à un processus

d'agglomération. Très longtemps utilisée comme un procédé aléatoire, difficile à contrôler, demeurant plus un art qu'une science, la granulation humide fait néanmoins l'objet d'études conceptuelles et approfondies depuis quelques années. Il a ainsi été mis en évidence que, lors de la granulation par voie humide, les granulés se forment par une combinaison de trois opérations à l'intérieur du granulateur : (1) mouillage et nucléation, (2) croissance et consolidation, (3) fractionnement et attrition [1]. De plus, des nombres adimensionnels utilisés habituellement pour caractériser le mélange et l'écoulement des fluides ont été adaptés et utilisés pour relier l'évolution de la taille des grains aux conditions opératoires mises en œuvre. Malgré les réserves qu'il convient de poser quant à cette approche, ces études ont ouvert la voie à une meilleure compréhension du procédé ; ainsi, la conception et les opérations de changement d'échelle du procédé de granulation humide peuvent désormais être approchés et décrits partiellement à l'aide d'expressions quantitatives complémentaires d'une approche de type « essais et erreurs ».

Dans la mesure où la technologie de granulation par voie humide est la plus répandue dans l'industrie du médicament, nous avons décidé de porter notre attention sur cette technologie ; plus précisément, nous nous intéresserons à la granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse.

Le faible niveau de compréhension des mécanismes conduisant à la formation des agglomérats impacte de plus la capacité des industries à maîtriser les opérations de transposition d'échelle du procédé. Il s'avère également que, dans le cas particulier du développement des médicaments, la nécessité de transférer la fabrication des granulés de l'échelle du laboratoire à une échelle pilote survient très tôt dans le processus de développement du procédé en raison de la nécessité de fournir les doses nécessaires à la mise en œuvre des essais cliniques. Il convient donc de s'interroger sur la pertinence des essais réalisés à très petite échelle lorsqu'ils servent de base de travail à la mise en œuvre des études de transpositions d'échelle ; en particulier, il serait souhaitable de mettre en évidence les distorsions propres à la mise en œuvre du procédé à très petite échelle lors de l'induction des différentes phases d'évolution de la taille des particules primaires. Cela suppose que l'on dispose d'outils de mesure de l'évolution de la taille des particules au cours du processus d'agglomération qui fournissent des données véritablement représentatives de cette évolution.

Les objectifs de ce travail ont donc été fixés en vue d'apporter des éléments d'information permettant d'appréhender dans de meilleures conditions la transposition d'échelle du procédé de granulation par voie humide en mélangeur-granulateur haute vitesse, en particulier la transposition de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote.

Ce document présente donc dans une première partie une synthèse des connaissances relatives à ce procédé et à sa transposition d'échelle issues de la littérature. La partie expérimentale de ce travail sera ensuite présentée : après un bref descriptif des matériels utilisés, les études relatives à l'influence de la géométrie des granulateurs et du mode d'ajout du liquide de mouillage seront détaillées. Les résultats obtenus seront ensuite traités dans le but de mettre en évidence les intérêts et les limites de la mesure de la consistance des grains qui est censée représenter la distribution de taille d'une population de particules. L'étude de la transposition d'échelle sera ensuite abordée à l'aide de deux méthodologies dans le but de mettre en évidence une relation quantitative entre l'évolution de la taille des granulés et les variables opératoires susceptibles d'exercer une influence sur les caractéristiques physiques et mécaniques des granulés : la première fera appel à la caractérisation des écoulements des particules à l'aide de nombres adimensionnels adaptés de ceux utilisés dans le cadre de la mécanique des fluides des milieux continus ; la deuxième consistera à étudier de façon plus exhaustive l'effet des variables du procédé sur l'évolution de la taille des granulés à l'aide d'un plan d'expérience factoriel généré pour permettre la recherche d'un modèle quadratique reliant les effets observés aux variables étudiées. Les nombreux résultats de mesures de couples effectués au cours de l'étude de ce plan d'expériences vont permettre d'analyser ces mesures couples en fonction des la taille des granulateurs. Enfin, le mécanisme de croissance va être étudié à petite échelle afin de comprendre quels sont les mécanismes qui interviennent au cours de la granulation à une échelle aussi petite que celle du granulateur MiPro 250mL.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.INTRODUCTION

Cette étude bibliographique se décompose en plusieurs parties. La première partie sera consacrée aux généralités permettant de décrire le procédé de granulation humide communément utilisé. La deuxième partie va permettre d'aborder une partie plus théorique sur le développement d'un modèle de granulation proposé par Iveson et al.[3]. Cette étude bibliographique sera orientée ensuite sur une partie plus pratique concernant la description succincte des différentes méthodes utilisables pour contrôler ce procédé et déterminer le point de fin de granulation correspondant au grain de qualité désiré. La quatrième partie sera la description d'une méthodologie de transposition d'échelle basée sur les nombres adimensionnels et sera suivie d'une cinquième partie spécifique sur la mesure de la consistance (équivalent de la viscosité d'un liquide) nécessaire au calcul du nombre de Reynolds. Cette étude bibliographique se terminera par une conclusion décrivant les différentes perspectives qui seront ensuite abordées dans la partie expérimentale.

II.GENERALITES

II.1. Définition de la granulation

La granulation est un procédé d'agglomération de particules, visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que la taille des particules initiales. Ces agglomérats sont aussi appelés granulés et de nombreux secteurs industriels font appel à cette technologie : traitement des minéraux, des détergents, des produits agroalimentaires, chimiques et pharmaceutiques [2, 3].

Dans le secteur pharmaceutique, les objectifs principaux de la granulation sont d'une part d'améliorer les qualités d'écoulement et d'aptitude à la compression des poudres et d'autre part de prévenir la ségrégation des constituants d'un mélange ; le procédé s'intègre en général dans le procédé de fabrication des comprimés. Toutefois, les granulés peuvent également être conditionnés directement en gélules ou en sachets. Il convient par ailleurs de tenir compte de contraintes supplémentaires spécifiques car les produits fabriqués sont des produits de santé administrés à l'homme. Le procédé étant mis en œuvre de façon discontinue, chaque lot fabriqué doit présenter les même caractéristiques physiques, mécaniques, chimiques, thérapeutiques et toxicologiques : changements de formes polymorphiques, modifications des aptitudes à la compression et des cinétiques de dissolution ainsi que dégradations chimiques du principe actif doivent notamment être évités.

Plusieurs méthodes d'accroissement de taille de particules existent. Elles peuvent être classées en trois catégories :

- **La granulation humide :** il s'agit d'une technique d'accroissement de taille par agitation et collision ; un liquide de mouillage est pulvérisé sur la poudre en mouvement afin de créer des liaisons entre les particules (granulateurs à tambours inclinés, à assiettes tournantes, lits fluidisés, mélangeurs à taux de cisaillement élevé, mélangeurs planétaires, sphéroniseurs…).
- **La granulation sèche :** il s'agit d'une technique par compactage et broyage par pressage. Les particules de poudre sèche sont rassemblées par action mécanique (presse à rouleaux).
- **Autres techniques d'accroissement de taille :** par atomisation, frittage ou extrusion…

Parmi ces méthodes, la granulation humide est celle qui est la plus répandue dans l'industrie pharmaceutique, la majorité des poudres n'étant pas aptes à être directement comprimées avant d'être broyées.

II.2. LA GRANULATION HUMIDE

La qualité de formation des grains est fortement influencée par le mode d'ajout du liquide de mouillage, le mode d'agitation du lit de poudre et l'interaction entre la poudre et le liquide liant ; celle-ci peut notamment être caractérisée par l'angle de contact statique entre la poudre et le liquide.

La maîtrise du procédé assimilable à l'obtention de granulés ayant les caractéristiques désirées nécessite donc de maîtriser l'influence conjuguée et non-indépendante de la formulation (choix des poudres et des liquides) et des variables du procédé (choix du type de granulateur et des paramètres opératoires).

Les paramètres potentiellement influents peuvent donc être regroupés en trois catégories :

- **Primaire (les poudres)**
    - Morphologie et taille des particules (forme, taille, surface)
    - Texture (porosité, densité, comprimabilité)
    - Propriétés de surfaces (humidité résiduelle, tension de surface)
    - Polymorphisme (phase cristalline, hydrate, relative stabilité)
- **Secondaire (grain)**
    - Propriétés d'écoulement
    - Propriétés de comprimabilité

- Propriétés de désagrégation
- Stabilité et mouillabilité

- **Tertiaire (comprimé)**
  - Homogénéité de la masse (alimentation de la presse à comprimer)
  - Dureté du comprimé à fabriquer
  - Fiabilité et robustesse du procédé
  - Désagrégation de la forme
  - Stabilité physique et chimique du produit formulé
  - Dissolution en un point

Cette liste non exhaustive de paramètres laisse entrevoir la complexité à comprendre, modéliser et maîtriser la mise en œuvre de la fabrication reproductible de granulés composés d'un mélange de poudres ayant inévitablement des caractéristiques très différentes (taille, densité, facteurs de forme, …). Malgré tout, il faut constater que ce procédé est industrialisé depuis de nombreuses années ; une comparaison des avantages et des inconvénients de la mise en œuvre de cette technologie permet de mieux cerner cet antagonisme apparent.

II.2.1. Avantages et inconvénients

Il y a de nombreux avantages à produire et utiliser des agglomérats plutôt que des poudres finement divisées :

- Réduction de l'état pulvérulent afin de minimiser les pertes, les pollutions, les risques d'inhalation et d'explosion.
- Amélioration des propriétés d'écoulement du solide permettant une meilleure reproductibilité des masses unitaires (par dosage volumétrique).
- Augmentation de la densité apparente des grains (facilité de stockage, de transport, de manutention…).
- Minimisation des phénomènes de ségrégation des particules d'un mélange.
- Meilleur contrôle des cinétiques de dissolution.
- Meilleure cohésion au cours de la compression.
- Possibilité de pelliculage.

L'utilisation de cette technologie permet donc de concevoir des grains qui ont des propriétés physiques différentes des produits de départ.

En contrepartie, la granulation humide est un procédé multi-étapes dont la validation, le contrôle et l'optimisation sont complexes. Son coût est important

(besoin de temps, d'espace, d'équipement, et perte de produit possible au cours des différentes étapes). L'introduction de liquide, la dissipation de chaleur consécutive à une agitation intense ainsi que l'opération de séchage peuvent impacter directement la stabilité des médicaments : formation de polymorphes, d'hydrates, etc. Enfin, l'impact des caractéristiques physiques des matières premières et notamment celles du principe actif qui change d'une formule à l'autre rend difficile la standardisation du procédé et implique de disposer d'expressions quantitatives reliant ces paramètres aux caractéristiques finales du produit. La variabilité des caractéristiques physiques du principe actif est particulièrement prononcée lors des phases précoces de développement, lorsque les procédés de production des nouveaux principes actifs ne sont pas complètement finalisés.

II.2.2. Equipements utilisés dans l'industrie pharmaceutique

Deux types de systèmes fermés seront envisagés pour la granulation humide à proprement dite : les lits fluidisés ou les mélangeurs à taux de cisaillement élevé.

- Granulation en lit fluidisé (figure 1)

La poudre est maintenue en suspension dans un courant d'air vertical provenant du fond du granulateur. La solution de mouillage est pulvérisée sur le lit de poudre le plus souvent en direction opposée au sens d'écoulement du gaz porteur. La granulation est alors le résultat de deux opérations concomitantes : le mouillage et le séchage.

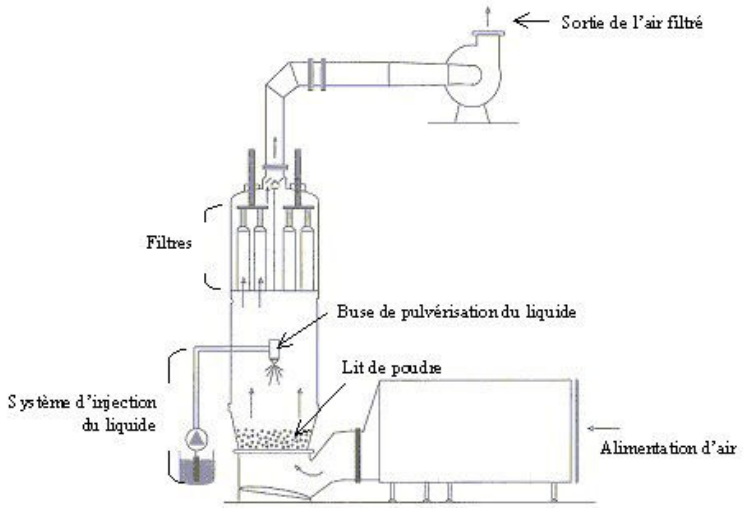
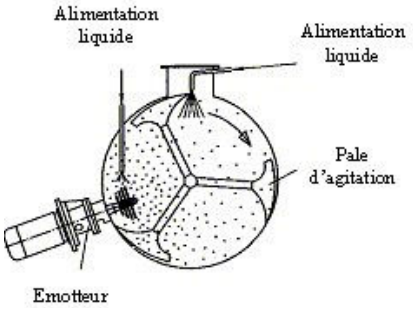


Figure 1. Granulateur à lit fluidisé (Handbook of pharmaceutical granulation technology, Volume 81, Parikh edition, Marcel Dekker, INC, 1997).

- Granulation en mélangeurs à taux de cisaillement élevé.

Une pale d'agitation maintient la poudre en mouvement à l'intérieur d'un récipient clos et l'émotteur prévient la formation de gros agglomérats. L'arbre de l'agitateur peut être horizontal (Figure 2) ou vertical (Figure 3). L'agitateur possède en général trois pales et l'émotteur peut avoir des pales multiples.



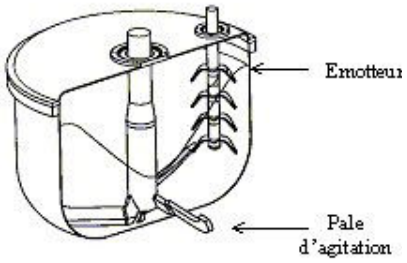


Figure 2. Mélangeur horizontal *Figure 3. Mélangeur vertical*

(Handbook of pharmaceutical granulation technology, Volume 81, Parikh edition, Marcel Dekker, INC, 1997).

Les appareils composés d'un arbre horizontal sont par exemple des mélangeurs de type Lödige, mélangeurs granulateurs à socs de charrue (Gebrüder Lödige Maschinenbau GmbH, Allemagne). Les appareils équipés d'un axe d'agitation vertical sont par exemple les mélangeurs granulateurs Collette Gral (Collette NV, Wommelgem, Belgique ; appartenant au groupe GEA).

Les granulateurs à taux de cisaillement élevé nécessitent moins de liquide de mouillage que les granulateurs à faible cisaillement comme les mélangeurs planétaires, ce qui autorise un temps de séchage réduit. Ils permettent de granuler des poudres très cohésives et de densifier des poudres volumineuses (action mécanique de l'agitateur).

II.2.3.Etapes du procédé

La granulation humide est un enchaînement de plusieurs étapes, nécessaires à la formation des granulés.

La première est le mélange à sec des différentes poudres d'excipient et de principe actif constituant la formule à granuler. Un des excipients joue un rôle déterminant

dans la formation du grain : le liant. Il peut être incorporé à sec lors du mélange des matières premières ou en solution dans le liquide de mouillage. D'autres excipients peuvent jouer le rôle de liant tel que l'amidon de maïs prégélatinisé utilisé aussi en tant que diluant. Le principe actif utilisé en très petite quantité peut être incorporé dans le liquide de mouillage afin d'améliorer sa distribution homogène dans le mélange de poudres granulées.

La deuxième étape est le mouillage du mélange de poudres. Celui-ci intervient en même temps que le malaxage. Il peut être ponctuel ou s'étendre sur un temps plus ou moins long en fonction du mode d'injection. Le mode d'ajout le plus utilisé est la pulvérisation du liquide en fines gouttelettes. Le liquide de mouillage le plus utilisé est l'eau. Malgré les inconvénients qu'il procure (forte réactivité, développement de germe dans le grain et les comprimés, difficulté à l'extraire des granulés), il est le liquide de mouillage qui peut être utilisé en toute sécurité, écologique et économique. L'éthanol est aussi utilisé mais son utilisation est régit par des normes strictes et coûteuses.

Le liquide, ajouté au mélange de poudre, solubilise le liant (lorsqu'il est incorporé à sec) et crée des liaisons entre les particules appelées « ponts liquides ». Ces derniers permettent la croissance des grains par une combinaison judicieuse de forces capillaires et visqueuses.

Le séchage intervient après le mouillage et le malaxage des poudres. Il peut se faire en lit fluidisé, à l'étuve ou par micro-ondes. 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 précaution car certains tel que le lit fluidisé, peuvent favoriser l'abrasion des particules.

II.3. Mécanismes d'interaction et modèles de granulation

La formation d'agglomérats nécessite la constitution de liaisons inter particulaires. La nature et la force de ces liaisons vont déterminer les caractéristiques du produit final (taille, forme, résistance…). Rumpf [4] a introduit une classification en cinq groupes principaux des différents mécanismes de liaison et a été repris par Pietsch [5].

II.3.1.Mécanismes de liaison sans ponts matériels

II.3.1.1.Les forces d'interactions

Elles comprennent les forces moléculaires qui interviennent à courte distance. Parmi elles, les forces de van der Waals (Figure 4 a) qui interviennent surtout lors de l'agglomération de petites particules mais très peu lorsque les particules ont une taille relativement importante ; dans ce cas, les forces de gravité prédominent et les forces d'attraction à courte distance ne peuvent suffire à assurer l'adhésion.

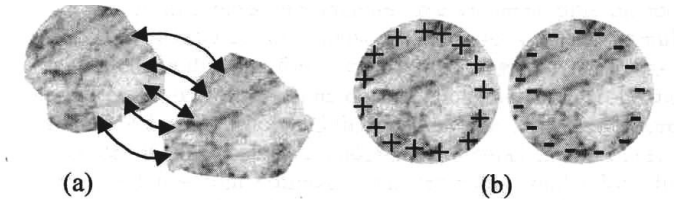


Figure 4. Forces de van der Waals et électrostatiques d'après Pietsch [5].

Les forces électrostatiques et magnétiques (Figure 4 b) interviennent également lors de l'agglomération des petites particules, mais à plus longue distance que les forces de van der Waals (de l'ordre du micromètre).

II.3.1.2.Les imbrications mécaniques

Elles interviennent surtout lors du mélange ou de la compression et résultent d'enchevêtrements causés par la forme et la rugosité des particules (Figure 5).

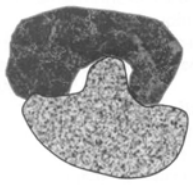


Figure 5. Agglomération par imbrication mécanique d'après Pietsch [5].

II.3.2.Mécanismes de liaison avec ponts matériels

II.3.2.1.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 6).

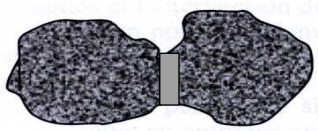


Figure 6. Pont solide liant deux particules d'après Pietsch [5].

Le frottement peut également entraîner la fusion de rugosité 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.

II.3.2.2.Les ponts liquides immobiles

Ils résultent de forces d'adhésion et de cohésion dans les liants non mobiles. C'est le cas pour les liants enrobant, durcissants, très visqueux ou adhésifs (Figure 7 a). 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 7 b).

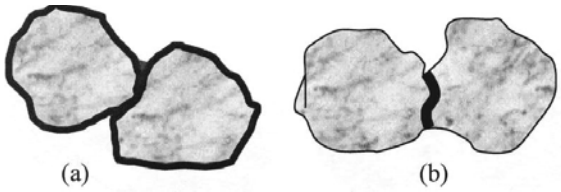


Figure 7. Ponts créés par des liants immobiles d'après Pietsch [5].

II.3.2.3.Les ponts liquides mobiles

Ils se produisent avec des liquides de faible viscosité et engendrent des forces de cohésion par l'intermédiaire des forces de tension de surface et par surpression capillaire. La résistance d'un pont liquide à l'arrachement dépend principalement de la nature du liquide (tension de surface), du solide (mouillabilité) et donc de l'angle de contact statique (directement relié à l'angle de raccordement) entre le solide et le liquide.

Même si tous les mécanismes de liaison cités ci-dessus peuvent avoir un rôle lors de la granulation humide, les ponts liquides sont les principaux responsables du processus d'agglomération.

Barlow [6] a identifié quatre états d'agglomération au cours du processus : les états pendulaire, funiculaire, capillaire et gouttelettes, pour lesquels la quantité de liquide de mouillage augmente progressivement, de même que les forces capillaires (Figure 8) [7] :

- Aux faibles taux d'humidité, il y a formation de lentilles de liquide aux points de contact entre les particules. C'est l'état pendulaire. Les particules sont rassemblées par la tension de surface à l'interface solide-liquide-air et par la pression hydrostatique du pont liquide.
- Lorsque l'humidification augmente, les lentilles de liquide coalescent pour former un réseau continu de liquide entremêlé d'air. C'est l'état funiculaire.
- L'état capillaire est atteint lorsque tout l'espace entre les particules d'un même granulé est rempli par du liquide de mouillage. Un ménisque concave se forme à la surface de l'agglomérat.
- Enfin, l'état de gouttelettes ou état dispersé, apparaît lorsque le liquide entoure complètement l'agglomérat.

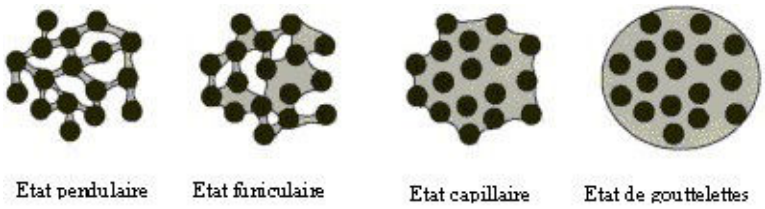


Figure 8. Les états des ponts liquides d'après Newitt & Conway-Jones, [7].

Remarque: Un agglomérat à l'état pendulaire peut voir ses pores se saturer sans ajout de liquide, par simple rapprochement particulaire dû à l'action mécanique de l'agitateur.

L'étude du taux de saturation S, peut permettre de suivre le remplissage des pores des granulés. Il dépend de la quantité de liquide de mouillage et de la porosité intragranulaire et est défini selon l'équation :

$$S = \frac{H(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \times \frac{\rho_{poudre}}{\rho_{liquide}} \qquad \text{Eq. 1}$$

avec H, le ratio de mouillage (masse de liquide par masse de poudre sèche) ; ε, la porosité intragranulaire et ρ, la masse volumique.

Les contraintes de cisaillement, inhérentes à l'agitation dans les granulateurs, peuvent briser les ponts liquides. Pour cette raison, le procédé de granulation est souvent considéré comme une balance entre la croissance et la dissociation des agglomérats.

II.4. LES MODÈLES DE GRANULATION

II.4.1. Modèle « traditionnel » de croissance des granulés

De nombreux travaux ont été publiés sur la formation et la croissance des granulés. Sastry et Fuerstenau [8] ont étudié la croissance des granulés pendant l'agglomération et ont résumé cinq mécanismes principaux (Figure 9) :

a) La nucléation qui résulte du rassemblement de particules élémentaires humides par attraction capillaire. Elle entraîne une augmentation du nombre et de la masse d'agglomérats.

b) L'effet boule de neige où les particules individuelles sont collectées par les agrégats existants. Ce mécanisme produit une augmentation continue de la taille donc de la masse totale de granulés, mais pas du nombre de granulés.

c) Le broyage - enrobage. Le broyage de granulés mène à la formation de fragments qui peuvent être redistribués sur des agglomérats non broyés. La masse totale d'agglomérats ne varie donc pas.

d) La coalescence. Il s'agit de la fusion de deux ou de plusieurs granulés, menant à la formation d'espèces de taille importante.

e) Le transfert par abrasion. Il s'agit du piquage, lors d'un choc, d'une certaine quantité de matière d'un granulé par un autre.

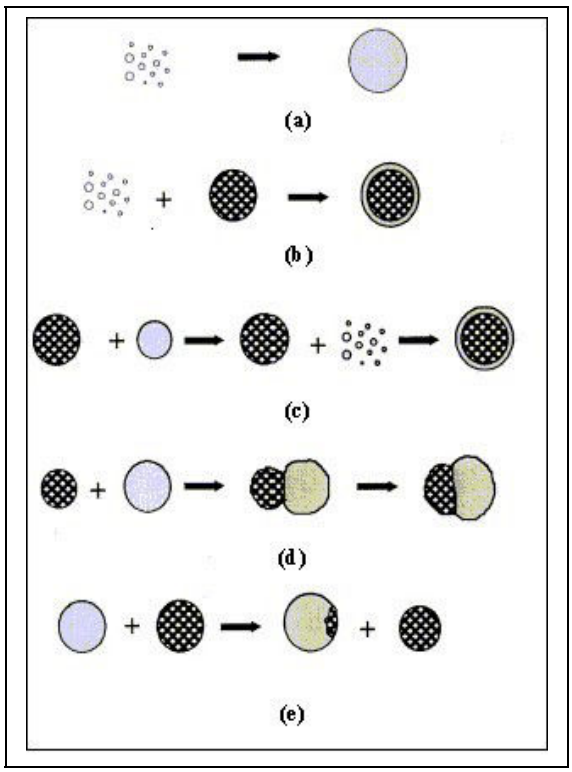


Figure 9. Les mécanismes d'agglomération d'après Sastry et coll.[8].

Les phénomènes réciproques de désagrégation sont :

- l'éclatement quand l'agglomérat se désintègre en granulés plus petits ou en particules élémentaires,
- le broyage si l'agglomérat donne deux granulés plus petits,
- l'attrition lorsque l'agglomérat donne un agglomérat plus petit et des particules,
- l'abrasion, mécanisme partiel du mécanisme d'agglomération.

Plus récemment, Knight [9] a étudié les mécanismes de croissance à l'intérieur d'un mélangeur à taux de cisaillement élevé. Après nucléation et densification des agglomérats primaires, une troisième phase de grossissement est dominée par la coalescence préférentielle entre petits granulés ainsi qu'entre petits et gros granulés.

II.4.2.Modèle « moderne » des étapes de formation des granulés

La description traditionnelle de la granulation humide en différents mécanismes compétitifs rend difficile les prédictions quantitatives concernant les propriétés des granulés. De plus, la démarcation entre ces mécanismes dépend d'une limite de taille arbitraire définie entre granulés et particules non granulées.

Iveson et coll. [255] ont développé une théorie décrivant les phénomènes intervenant au cours de la granulation comme étant la combinaison de 3 phases dans le processus de granulation humide (Figure 10) [[10]] :

a) Mouillage et nucléation où le liquide liant et la poudre sèche rentrent en contact

b) Croissance et consolidation où les collisions entre deux granulés, un granulé et de la poudre, ou un granulé et l'équipement, entraînent compaction et croissance des granulés.

c) Fractionnement et attrition où les granulés humides ou secs se cassent sous l'effet d'impacts dans le granulateur ou lors de manipulations suivantes.

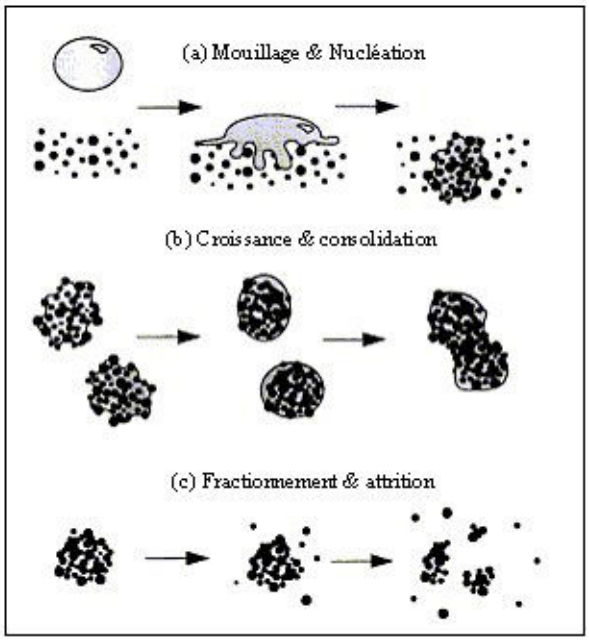


Figure 10. Mécanismes d'agglomération d'après Ennis et Litster [10].

Ces trois phases peuvent être décrites et modélisées afin de contrôler plus précisément le procédé de granulation.

La majorité des travaux récents utilisent comme base cette déclinaison moderne des mécanismes de la granulation humide. Par conséquent, nous conserverons ce modèle dans la suite de cette bibliographie, afin de décrire pour chaque mécanisme les théories sous-jacentes. Le but de cette description est de mettre en évidence les facteurs influents du procédé de granulation humide en mélangeurs rapides.

III.CARACTERISTIQUES ET FACTEURS INFLUENTS D'APRES LE MODELE MODERNE DU PROCEDE D'AGGLOMERATION HUMIDE

III.1. Introduction

Si les modèles "aveugles", illustrés ici par le modèle traditionnel, peuvent effectivement rendre compte du comportement des granulateurs, ils ne présentent ni caractère prédictif ni caractère explicatif du comportement de la granulation. La prise en compte des aspects mécaniques permet de substituer à des approches purement statistiques dans leurs modélisations, une approche déterministe fondée sur des lois physiques. Cette approche permet d'établir un lien entre le mécanisme local de granulation et les paramètres opératoires macroscopiques.

Dans cette partie, une attention particulière a été portée afin à mettre en parallèle les régimes de granulation, définis selon le modèle moderne du procédé de granulation humide, et les aspects mécaniques correspondants, afin d'en faire ressortir, à chaque étape, les principaux facteurs influents.

III.2. Mouillage Et Nucléation

Lorsque le liquide de mouillage entre en contact avec le mélange de poudre, les premiers *nuclei* se forment. Ce processus se passe dans une zone du granulateur appelée la zone de nucléation ou de mouillage. Au cours de cette étape, des paramètres de nature thermodynamique, mécanique et cinétique conjuguent leurs effets pour donner naissance à une population de particules prêtes à s'agglomérer ; on peut citer : la forme du ménisque caractérisant l'interface liquide-particule (degré de mouillage) ainsi que la vitesse et l'homogénéité de la distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre ; ces deux aspects sont eux-mêmes directement dépendants de paramètres mécaniques tels que le système d'ajout du liquide (jet continu ou buse d'atomisation), la vitesse d'agitation, la géométrie du mobile d'agitation. Il faut rappeler de plus que les caractéristiques des poudres mises en

mouvement (taille, facteur de forme, densité) déterminent aussi dans une certaine mesure la qualité de l'écoulement de la poudre et donc la fréquence et l'intensité de rencontre entre les particules et le liquide de mouillage.

III.2.1. Les paramètres thermodynamiques de la nucléation

D'un point de vue statique, le mouillage et la nucléation sont thermodynamiquement déterminés par la nature énergétique des interactions moléculaires entre le liquide de mouillage et la surface des particules. La mesure de l'angle de contact solide-liquide et le calcul du coefficient d'étalement, du travail d'adhésion et du travail de cohésion dans des conditions statiques (solide et liquide ne sont soumis à aucune force extérieure en dehors de la gravité) permet de définir a priori si le liquide a plutôt tendance à s'étaler autour des particules ou à s'adsorber sur les particules en développant une zone de contact de surface très limitée. Le nombre et la surface des ponts liquides assurant la cohésion de l'agglomérat sont donc fonction de la nature de l'étalement du liquide sur le solide ; les propriétés du granulé telles que la densité et la friabilité sont donc directement dépendantes du processus de mouillage et de nucléation. Il convient cependant de moduler la pertinence de ce paramètre dans la mesure où le contact solide-liquide se déroule non dans des conditions statiques mais dans des conditions dynamiques puisque les particules sont soumises à un champ de force qui génère leur écoulement dans le granulateur.

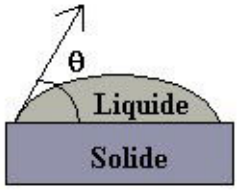


Figure 11. Angle de contact θ solide-liquide

D'un point de vue expérimental, l'équation reliant l'angle de contact solide- liquide θ (degré) (Figure 11) et les tensions de surface du solide et du liquide, γ_S et $\gamma_{L,}$ dont l'unité est mN/m, est l'équation de Young :

$$\gamma_L \cos\theta = \gamma_S - \gamma_{SL} \qquad \text{Eq. 2}$$

L'angle de contact peut être déterminé par la méthode de dépôt de goutte sur un compact ou par la méthode basée sur l'ascension capillaire du liquide dans un lit de poudre [11]. La première méthode donne des résultats approximatifs. Les résultats sont difficilement reproductibles, la cause principale étant la formation du compact.

La deuxième méthode serait une méthode plus reproductible, mais elle n'est pas adaptée à toutes les matières premières, telles que les excipients qui forment un gel (ex. : amidon prégélatinisé). L'énergie libre de surface des solides peut aussi être estimée par une méthode d'analyse d'immersion calorimétrique [12] et par une méthode de chromatographie gazeuse en phase inverse [13]. Ces méthodes permettent d'obtenir des résultats intéressants mais elles sont plus difficiles à mettre en œuvre.

Les propriétés énergétiques de surface de la poudre ayant été déterminées, il est possible de calculer les paramètres décrivant les interactions entre la poudre et les différents liquides par les relations suivantes :

- Travail d'adhésion $W_A = \gamma_S + \gamma_L - \gamma_{SL}$ Eq. 3
- Travail de cohésion du solide $W_{CS} = 2\gamma_S$ (mN/m) Eq. 4
- Travail de cohésion du liquide $W_{CL} = 2\gamma_L$ (mN/m) Eq. 5
- Coefficient d'étalement du solide sur le liquide

$$\lambda_{SL} = W_A - W_{CS} \quad \text{Eq. 6}$$

- Coefficient d'étalement du liquide sur le solide

$$\lambda_{SL} = W_A - W_{CL}. \quad \text{Eq. 7}$$

(avec A= adhésion, C=cohésion, S= solide, L=liquide).

Le coefficient d'étalement indique si l'étalement du liquide sur le solide est énergiquement favorable. Lorsque $\lambda_{SL} < 0$, le liquide s'étale sur le solide et il se forme un film liquide qui adhère fortement autour des particules et les granulés formés sont denses et résistants. Lorsque $\lambda_{SL} > 0$, le liquide ne s'étale pas sur le solide, le liquide recouvre seulement des zones isolées du solide ; les granulés formés sont poreux et peu résistants.

L'étude des énergies libres de surface peut également être utilisée pour prédire les performances des solvants de granulation [14]. Certains résultats ont montré que l'utilisation des énergies libres de surface obtenues par la détermination de l'angle de contact des poudres peut être utile dans la conception des formulations lors de l'utilisation du procédé de granulation humide. Cette approche ne prend néanmoins pas en compte l'hydrodynamique du système liée au déplacement des particules sur lesquelles se dépose le liquide.

III.2.2.Les paramètres cinétiques de la nucléation

Idéalement, le temps de granulation devrait être adapté au temps caractéristique de mouillage et de nucléation. Toutefois, il est impossible de réduire le procédé à une succession temporelle des phases de mouillage-nucléation et de croissance des grains ; les deux processus coexistent dans des proportions différentes selon l'état d'avancement du processus d'agglomération. Il semble donc indispensable de s'intéresser à la vitesse et donc au temps caractéristique de nucléation et de les rapporter ensuite à la vitesse et au temps caractéristique de croissance des grains pour tenter de maîtriser le processus d'agglomération.

Nous n'avons cependant trouvé aucun travail publié dans la littérature traitant de cet aspect. Les principaux travaux portant sur les cinétiques de nucléation des particules traitent de l'influence de la taille relative des gouttes de liquide et des particules sur la taille et les propriétés des granulés formés.

La taille relative des gouttes sur les premières particules de poudres peut influencer le mécanisme de nucléation selon Schaefer et Mathiesen [15]. Ces auteurs proposent deux mécanismes différents de nucléation en fonction du rapport de taille des gouttes de liquide de mouillage et des particules ainsi que de la viscosité du liant en granulateur à haut taux de cisaillement ; le cas particulier étudié est celui de la granulation par fusion ou "melt granulation" (Figure 12).

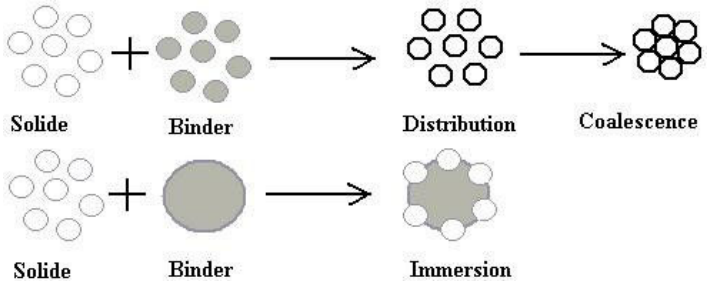


Figure 12. Mécanisme de nucléation dépendant de la taille des gouttes de liquide de mouillage sur la taille des premières particules d'après Schaefer et Mathiesen [15].

En granulation par fusion ou "melt granulation", le liant est ajouté en poudre ou en flocon dans le mélange. Les gouttes de liant sont formées lors de la fusion par chauffage des particules de liant. La taille initiale de ces particules dépend de la taille des particules solides de liant. L'effet de la taille des particules du liant sur la formation des agglomérats interagit avec l'effet de la viscosité du liant. A faible

viscosité, la taille des particules de liant a seulement un léger effet sur la formation des agglomérats et le mécanisme dominant est la distribution du liant fondu sur la surface de la particule.

Quand le liant est très visqueux, la taille des particules de liant reflète la taille des premiers agglomérats. Les agglomérats sont alors formés par le mécanisme d'immersion des particules solides sur la goutte fondue du liant.

Les effets de la taille des particules de liant sont plus importants lorsque la vitesse d'agitation est faible. Dans ce cas, la distribution du liquide est peu influencée par les forces de cisaillement au cours du procédé. Gluba [16] a montré que la taille des gouttelettes avait une influence significative sur le procédé de granulation et sur les propriétés finales des grains formés en granulateur tambour.

Pour une même quantité de liquide introduit dans le lit de poudre, l'ajout du liquide selon différentes tailles de gouttelettes provoque la formation de *nuclei* dans des conditions différentes et influence les étapes suivantes de la granulation. Les fines gouttelettes ne permettent pas la formation de liaisons solides très fortes entre les particules ce qui engendre la formation et le grossissement plus lent des *nuclei*, en raison des mécanismes d'attrition et de fractionnement.

Dans le cas où la taille des gouttelettes est plus importante que la taille des particules de poudre, les gouttelettes remplissent les espaces entre les particules qui sont très proches et provoque la formation de plus gros *nuclei*. Ces *nuclei* peuvent grossir grâce à la présence d'autres petites particules ou de particules déjà agglomérées. Le résultat est la formation de gros *nuclei* de taille similaire.

Il a par ailleurs été montré que la viscosité du liquide de mouillage a un effet non négligeable sur la distribution de ce liquide dans le lit de poudre et donc sur la cinétique de nucléation [17], [18], ce qui ne peut surprendre en raison de la relation qui lie le temps de pénétration d'un liquide à l'intérieur d'un réseau poreux à la viscosité du liquide. Dans ce cas, le temps de pénétration, t_p (s), est donné par l'équation de Washburn :

$$t_p = \frac{2V_0^2}{\pi^2 \varepsilon^2 r_d^4 R_{pore}} \frac{\mu}{\gamma_{LV} \cos\theta} \qquad \text{Eq. 8}$$

avec V_0, le volume total de la goutte (m^3) ; r_d, le rayon de l'empreinte de la goutte sur la surface de la poudre (m) ; ε, la porosité de surface des particules ; γ_{LV}, la tension de surface du liquide (N/m) ; μ, la viscosité du liquide (Pa.s) ; θ, l'angle de

contact solide- liquide (degré) ; R_{pore}, rayon de pore effectif basé sur des pores cylindriques (m).

Mills et al [19] ont trouvé également que la viscosité du liant avait un effet à la fois sur le taux d'agglomération des particules et sur la façon dont l'agglomération des particules se faisait. Le taux de grossissement augmente avec la viscosité jusqu'à une viscosité maximum où le mécanisme de granulation change de l'enrobage vers la coalescence.

III.2.3.Paramètres mécaniques de la nucléation

Le degré de dispersion du liquide de mouillage peut être considéré comme un indicateur de la qualité du mélange entre la poudre et le liquide. Il est fortement affecté par le profil hydrodynamique qu'adopte le lit de poudre au cours du procédé et donc par les paramètres mécaniques du système comme : la méthode d'ajout du liquide en jet ou sous forme dispersée, le débit, la taille des gouttes arrivant sur le lit de poudre, le taux de remplissage, la vitesse de l'agitateur et de l'émotteur, la géométrie du réacteur et du mobile d'agitation.

III.2.3.1.Les modes d'ajout du liquide de mouillage ou du liant et les variables qui les contrôlent

Les trois méthodes principales d'ajout du liquide de mouillage ou du liant au cours du procédé de granulation humide sont : un ajout direct du liquide de mouillage en une seule fois sans précaution particulière, un ajout du liquide de mouillage par pulvérisation en continu ou dispersion du liant en chauffant le bol et en faisant fondre le liant incorporé dans le lit de poudre dans le cas de la granulation par fusion du liant ou la "melt granulation".

Il a bien été montré que le mode d'ajout du liquide de mouillage ou du liant impacte sur les propriétés finales des granules [20] et que cet effet est complexe et dépendant de plusieurs paramètres opératoires. En effet, différents paramètres opératoires contrôlent la distribution du liquide de mouillage dont la taille des gouttes, le débit auquel est ajouté le liquide et la taille de la zone de pulvérisation

Le débit de liquide de mouillage est une variable souvent étudiée. La plupart des études montrent que lorsque le débit augmente, la taille des grains augmente. Par contre, l'importance de cet effet est difficile à déterminer, en raison du fait que la taille des gouttes évolue avec le débit. Wan [21] a montré que l'augmentation du débit à pression d'atomisation constante générait des gouttes plus grosses et

inversement, si la pression d'atomisation augmente à débit constant, la taille des gouttes diminue.

Au cours d'un procédé de sphéronisation, le même auteur a montré que pour une même quantité de liquide, l'augmentation de la pression d'atomisation favorisait la distribution du liquide de mouillage et diminuait la présence de zone de surmouillage dans le granulateur.

Enfin, la position de la buse, l'orientation et l'angle du cône formé de gouttelettes sont des paramètres souvent modifiés pour optimiser la zone de nucléation. La forme et la localisation de cette zone peuvent aussi influencer la dispersion du liquide de mouillage dans la poudre et donc la formation de *nuclei* [255].

III.2.3.2. Le mélange de la poudre dans le granulateur

Les poudres à granuler sont en général préalablement mélangées dans un mélangeur spécifique. Elles peuvent aussi être mélangées directement dans le mélangeur granulateur. Le mélange de poudre doit être homogène à l'échelle désirée avant de commencer la granulation. Or, les paramètres opératoires contrôlant le mélange de poudre dans le granulateur ont aussi une influence sur la dispersion du liquide de mouillage puisque celui-ci est soumis, après contact avec le lit de poudre, aux forces générées par l'écoulement de la poudre ainsi qu'aux forces directement appliquées par le mobile d'agitation pour mettre la poudre en mouvement.

Ces paramètres sont notamment : la vitesse du mélangeur, le nombre de pales du mélangeur, la forme et l'orientation des pales du mélangeur et ils contribuent à déterminer, avec les caractéristiques propres aux particules, le profil hydrodynamique de la poudre en mouvement dans le mélangeur.

Par exemple, une augmentation de la vitesse d'agitation améliore la dispersion du liquide de mouillage car elle le répartit beaucoup plus rapidement dans la poudre et donc elle évite les zones de surmouillage qui se produisent lorsque deux gouttes tombent au même endroit [22]. L'augmentation de la vitesse du mélangeur génère une augmentation des forces de cisaillement à l'intérieur du lit de poudre. Cet effet aurait tendance à ralentir la formation de *nuclei*.

De plus, le flux de poudre sous la zone de nucléation étant modifié par l'augmentation de la vitesse du mélangeur, la formation des *nuclei* va se faire différemment. Son influence peut être importante si la cinétique de formation des *nuclei* est relativement lente. Il y a donc un équilibre à établir entre les deux effets

lorsque la vitesse du mélangeur est étudiée. Ce double effet n'a cependant pas été clairement décrit et caractérisé.

III.2.3.3. La quantification de la distribution du liquide de mouillage

Litster et al [23] ont tenté de quantifier la relation existant entre les conditions de pulvérisation définies par les principales variables opératoires relatives au contact poudre-liquide et les modes de formation des agglomérats. Il a défini un nombre adimensionnel appelé "spray flux" comme un nombre permettant de contrôler le recouvrement de la goutte sur le lit de poudre.

Dans la zone de mouillage, les gouttes produites par la buse de pulvérisation à un débit donné $\dot{V}$ [m^3/s] avec une moyenne de taille de gouttes donnée d_d [m] couvrent une aire projetée de poudre par unité de temps. Cette aire de gouttes est distribuée vers l'aire A [m^2] de la zone de mouillage dans la surface du lit de poudre.

Ce nombre adimensionnel est défini comme suit :

$$\Psi_a = \frac{3\dot{V}}{2\dot{A}d_d} \qquad \text{Eq. 9}$$

où la surface du lit de poudre traverse la zone de mouillage avec un certain flux $\dot{A}$ [m^2/s]

Une valeur élevée de ce nombre indique que la solution de mouillage est ajoutée trop vite comparé au flux de poudre qui passe sous la zone de mouillage. Les gouttes se rencontrent sur la surface de la poudre et forment des grains de taille hétérogène. Une faible valeur de ce nombre résulte d'une bonne dispersion du liquide de mouillage où chaque goutte forme un *nuclei*.

Ce nombre adimensionnel semble intéressant pour prévoir la cinétique de mouillage et donc le débit d'ajout du liquide de mouillage cours de la granulation afin de conserver toujours une granulation en état d'équilibre. Par contre, ce nombre adimensionnel paraît difficile à calculer car la taille de goutte et l'aire de la zone de mouillage n'est pas évident à mesurer. Industriellement, ce nombre n'est pas utilisable.

III.2.4.Les différents régimes de nucléation

Hapgood [24] décrit différents régimes de nucléation sur une carte (Figure 13). L'axe vertical correspond à un rapport adimensionnel entre le temps de pénétration (t_p ou T_p) d'une goutte de liant dans la poudre (Eq.8) et le temps de circulation de la poudre dans la zone de nucléation (t_c ou T_c). Après validation et détermination de l'emplacement exact des différentes frontières, ce type de carte aurait pour but de prédire des modifications nécessaires en terme de formulation et de conditions opératoires pour orienter le procédé vers l'une ou l'autre des zones et donc vers des propriétés particulières des granulés.

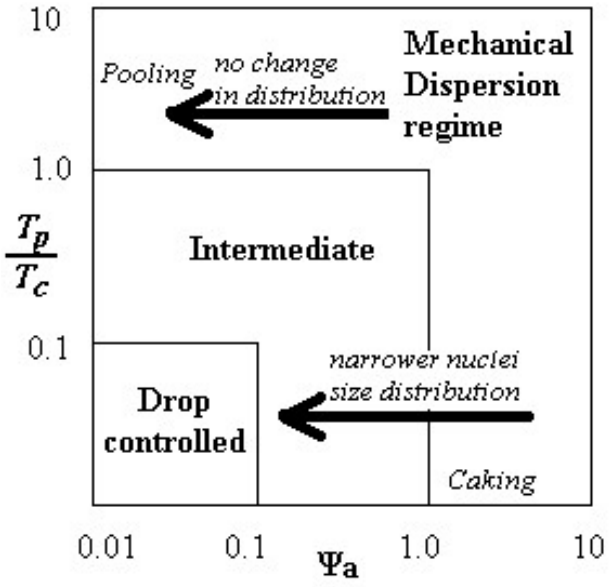


Figure 13. Carte décrivant les différents régimes de nucléation proposée par Hapgood et al [24].

Le régime idéal de nucléation est la zone "Drop controlled" où la distribution de la taille des particules « nucléées » est la plus étroite. Dans ce régime, une goutte forme un nucleus à condition que les gouttes percutent la surface du lit de poudre sans recouvrement (faible "spray flux" ψ_a ; Eq. 9) et que les gouttes mouillent rapidement le lit de poudre (temps de pénétration de la goutte court ; Eq. 8) ; le temps de pénétration est rendu adimensionnel en le divisant par le temps de circulation du volume de poudre dans la zone considérée. Si l'un des critères n'est pas respecté, c'est le régime dit de "dispersion mécanique" qui dominera dans le procédé de granulation humide. Cette carte fournit donc une base rationnelle pour la

conception et la transposition d'échelle du mouillage et nucléation dans le procédé de granulation humide mais elle s'avère particulièrement difficile à utiliser en raison de la difficulté à disposer correctement les zones frontières lorsque les caractéristiques physiques et physico-chimiques des particules primaires changent d'une formule à une autre. Cette étude a néanmoins permis de s'intéresser à des variables peu étudiées auparavant telles que la quantification de la dispersion du liquide de mouillage. Il apparaît cependant que l'effet d'une variable peut être couplé ; il est donc souvent peu utile de caractériser l'influence de chacune des variables dans une approche où les effets seraient découplés.

III.2.5.Ségrégation des particules pendant le mouillage

La ségrégation des mélanges multi-composants est un problème couramment rencontré dans l'industrie pharmaceutique. La plupart des principes actifs sont hydrophobes, utilisés en faible proportion et ont des tailles inférieures à 30 µm afin d'améliorer leur biodisponibilité.

En revanche, les excipients sont généralement plus gros afin de faciliter leur manipulation. La différence de taille de particules entre les différentes poudres mélangées peut générer un démélange du lit de poudre : sous agitation, les grosses particules remontent à la surface. Les petites particules ont tendance à tomber dans les espaces situés entre les grosses particules. Le mélange de poudre est alors hétérogène.

L'hydrophobicité du principe actif induit des répulsions lors du mouillage avec l'eau. Le double problème de la différence de taille et de l'hydrophobicité des principes actifs fait de la ségrégation un phénomène difficile à éviter. De nombreuses autres hypothèses ont été faites pour l'expliquer :

- Migration de composants solubles vers les couches externes du granulé pendant le séchage. Certains composants sont entraînés par le flux de liquide et se déposent à la surface du granulé lors de l'évaporation. Par la suite, une abrasion de la surface des granulés peut créer de fines particules enrichies en composant ayant migré.
- Mouillage préférentiel par le liant liquide des particules les plus hydrophiles.

La Figure 14 présente une étude menée par Crooks et Schade [25] sur un mélange contenant 5 % de phénylbutazone dans 95 % de lactose, granulé avec une solution aqueuse à 10 % de polyvinylpyrrolidone, pulvérisée à débit variable. Dans ce cas, les granulés les plus mouillés (hydrophiles) grossissent par adhésion de la poudre non granulée (riche en phénylbutazone) sur leurs surfaces humides. A faible débit de pulvérisation (5ml/min) le principe actif est concentré dans les plus grosses et les très petites particules. L'homogénéité ne s'améliore que lorsque le débit augmente, ce qui suggère que le mouillage préférentiel contrôle en partie la ségrégation, même si à haut débit, la fraction des fines particules est encore la plus riche en principe actif.

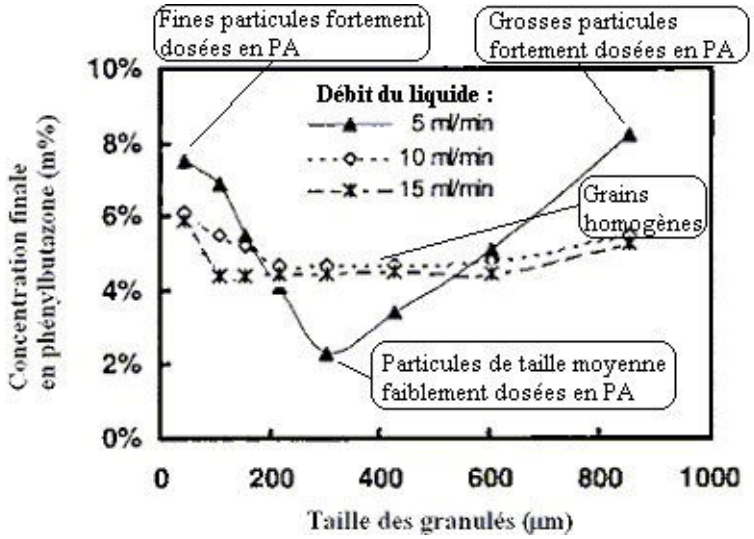


Figure 14. Ségrégation des composants d'un mélange en fonction du débit de pulvérisation d'après Crooks et Schade [25].

Comme le débit de pulvérisation, la viscosité du liquide liant permet de limiter la ségrégation. Warren et Price [26] ont montré que la migration des principes actifs diminue lorsque la viscosité du liant augmente et est quasi entièrement éliminée au-dessus de 90 cps. Les liquides de faible viscosité peuvent être conduits à la surface des granulés lors de leur séchage, entraînant avec eux les principes actifs solubles ; l'abrasion consécutive forme alors les fines particules riches en principes actifs. La viscosité élevée de certains liants retarde ce flux liquide au sein des particules. L'évaporation du fluide intervient avant la migration, laissant les principes actifs intacts, à l'intérieur des granulés.

III.3. CROISSANCE ET CONSOLIDATION

Cette deuxième phase se produit toutes les fois où les grains dans le granulateur se heurtent et collent entre eux. Elle commence dès que le liquide de mouillage est ajouté dans la masse de poudre agitée (simultanément avec la phase de mouillage et nucléation) et continue après que la totalité du liquide est ajoutée.

Cette phase dépend d'un grand nombre de facteurs dont les propriétés mécaniques des grains et la disponibilité du liquide de mouillage à la surface des grains.

III.3.1. Les propriétés mécaniques de ponts liquides

La résistance mécanique des granulés humides est déterminée principalement par deux catégories de forces : les ponts liquides et les frictions inter-particulaires. Les ponts liquides peuvent générer à la fois des forces statiques de tension de surface et des forces dynamiques, dues à la viscosité du liant.

III.3.1.1. La résistance statique

La résistance statique d'un pont liquide dépend de deux composants : un terme lié à l'action de la tension superficielle sur le pourtour du ménisque et un autre terme fonction de la pression capillaire P_C, engendrée par la différence de pression régnant dans le ménisque et à l'extérieur.

La composante de la force d'adhésion due à la surpression capillaire P_C, F_C se présente sous la forme :

$$F_C = P_C \pi a^2 \sin^2 \phi \quad [N] \qquad \text{Eq. 10}$$

avec la surpression capillaire, P_C, donnée par l'équation de Laplace-Young :

$$P_C = \frac{2\gamma_L}{r} \cos\theta \quad [N/m^2] \qquad \text{Eq. 11}$$

où a est le rayon de la particule (m), ϕ le semi-angle ou angle au centre (degré), γ_L la tension de surface du liquide (N/m), r le rayon du ménisque (m), et θ l'angle de contact du liquide et du solide (degré).

La composante de la force d'adhésion due aux forces de tension de surface, F_I se présente sous la forme :

$$F_I = 2\gamma a \pi \sin\phi \sin(\phi + \theta) \quad [N] \qquad \text{Eq. 12}$$

En additionnant les deux composantes de la force d'adhésion F_C et F_I, on obtient l'expression suivante de la force d'adhésion d'un pont liquide nommé "boundary" par Ennis [10] :

$$F_L = P_C \pi a^2 \sin^2 \phi + 2\gamma a \pi \sin\phi \sin(\phi + \theta) \quad [N] \qquad \text{Eq. 13}$$

La force d'adhésion d'un pont liquide est proportionnelle à la tension de surface du liquide "γ", au rayon de la particule "a", à une fonction du semi-angle (ou angle au centre) "ϕ" et de l'angle de contact "θ" (Figure 15).

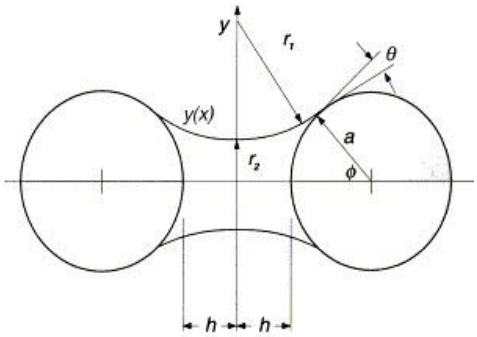


Figure 15. Schéma d'un pont liquide entre deux particules sphériques de même taille [10].

Rumpf [255] a développé un modèle de prédiction des forces de résistance à la traction des ponts liquides des grains. La résistance à la traction est définie comme étant la force de traction à la rupture divisée par la section de l'agglomérat. Il suppose que les grains composés de sphères de même taille, se décomposent par la rupture soudaine des ponts liquides qui existe entre chaque particule. La résistance à la traction dans le cas où les grains sont dans la phase funiculaire ou capillaire, est donnée par :

$$\sigma = SC \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \frac{\gamma_{LV} \cos\theta}{d_p} \ (N/m^2) \qquad \text{Eq. 14}$$

où S est le taux de saturation du liquide dans les pores, C est une constante (C = 6 pour une sphère uniforme), ε est la porosité ou taux de vide du grain, d_p est le diamètre moyen des particules (m), γ_{LV} est la tension de surface du liquide (N/m), et θ est l'angle de contact solide-liquide (degré).

Cette équation prédit que la résistance du pont liquide entre deux particules sphériques est proportionnelle à la tension de surface du liquide et au taux de saturation. Elle augmente quand la porosité du grain diminue et est inversement

proportionnelle à la taille des particules. De nombreux travaux ont montré que quantitativement, la théorie n'est pas correcte [11].

III.3.1.2.La résistance dynamique

Les propriétés mécaniques des assemblements particulaires par ponts liquides sont très souvent étudiées mais dans la majorité des travaux, les contraintes utilisées sont lentes ou invariantes. Or, dans le procédé de granulation humide, les forces dynamiques sont importantes, particulièrement lorsque le liant est visqueux.

La force visqueuse des ponts liquides mobiles ou dynamiques entre deux particules sphériques F_V peut être approchée en utilisant la théorie de lubrification [27] :

$$F_V = \frac{3\pi\mu r_p^2}{2h}\frac{dh}{dt} \quad [N] \qquad \text{Eq. 15}$$

où r_p est le rayon de la particule (m), 2h est la distance entre les particules sphériques (m), μ est la viscosité du liant (Pa.s) .

La résistance des liaisons entre les particules est contrôlée par trois forces principales : capillaire, visqueuse et les tensions de surface. Leur importance varie et est fonction du taux de contrainte apporté au système (strain rate) et des propriétés de la formule. Les modèles traditionnels sont souvent développés en tenant compte seulement d'une des trois forces, ce qui rend le modèle inadapté.

Par exemple, le modèle de Rumpf, très souvent utilisé, ne considère que des forces capillaires. Ce genre de modèle est valable pour des particules de grosses tailles avec des liants peu visqueux. Il ne semble pas être adapté au cas des fines particules liées avec un liant visqueux ou sous taux de contraintes important.

Un modèle mathématique de simulation appelé DEM (Discrete Element Method) a été développé par Lian et al [28] pour étudier le comportement de particules assemblées. Ce modèle permet la prédiction de phénomènes complexes tenant compte de nombreux effets tels que de la quantité de liant, de la morphologie des particules et des différentes forces qui existent entre les particules.

III.3.2.Consolidation des grains

Les granulés se consolident graduellement suivant les collisions qu'ils subissent soit entre eux, soit avec les surfaces de l'équipement. Leurs tailles et porosités sont ainsi réduites, chassant air et liquide vers l'extérieur. Par conséquent, la consolidation modifie de nombreuses propriétés des granulés.

Tout d'abord, elle modifie leurs propriétés mécaniques. Par exemple, la contrainte seuil de déformation augmente généralement lorsque la porosité diminue, ce qui réduit la déformation subie par deux granulés entrant en collision, donc la probabilité de coalescence correspondante.

Puis, la consolidation contrôle les mécanismes de croissance. Les granulés connaissent dans de nombreux systèmes de longues périodes pendant lesquelles leur croissance est faible, périodes diversement nommées : phase de "compaction" ou "d'induction". Si la consolidation entraîne la remontée du liquide liant vers l'extérieur des granulés (drainage), elle peut être suivie d'une phase de croissance rapide par coalescence.

Considérant que tous les facteurs qui diminuent la vitesse de consolidation des granulés sont également ceux qui augmentent leur résistance, Iveson et Litster [29] ont établi une corrélation de la forme :

$$k \propto e^{-Y/B} \qquad \text{Eq. 16}$$

lors de comparaisons entre la résistance dynamique Y et la constante de vitesse de consolidation k de granulés faits de billes de verre, d'eau et de glycérol.

La résistance dynamique des granulés est, selon ces mêmes auteurs, la résultante de forces capillaires et visqueuses du liquide liant, et de forces de friction inter-particulaire. Ces forces ont des natures très différentes. Les forces capillaires sont conservatrices : elles rassemblent toujours les particules. Les forces visqueuses et de friction sont quant à elles dissipatrices : elles résistent à la déformation des agglomérats.

De plus, toutes ces forces sont reliées entre elles. Les forces capillaires génèrent des forces normales entre les particules, activant par ailleurs des forces de friction. C'est certainement cette complexité qui peut expliquer que l'on ne trouve pas, dans la littérature, de modèle de consolidation faisant intervenir les trois forces.

La **teneur en liquide liant et sa viscosité** ont des effets complexes sur la consolidation. Iveson et coll. [30] ont montré qu'une augmentation de la quantité d'un liant peu visqueux semble généralement accélérer et renforcer la consolidation en augmentant la mobilité des particules (action de lubrifiant).

En revanche, une **augmentation de la quantité d'un liant visqueux** peut diminuer la vitesse et le niveau de consolidation. Ceci se passe à partir du moment où les forces visqueuses qu'il apporte, dominent la réduction des forces de friction inter-particulaire. Il semble donc qu'il existe une valeur critique de viscosité du liant, fonction de l'équipement utilisé, au-delà de laquelle les forces visqueuses entre les particules réduisent la vitesse de consolidation.

La vitesse de consolidation est plus faible pour **des particules de petite taille**. En effet, selon Iveson et Litster [29] dans le cas des petites particules la densité des contacts inter-particulaires augmente, réduisant la taille des pores au travers desquels le liquide doit migrer durant la consolidation.

La **vitesse de rotation du mélangeur** a un effet variable sur la consolidation. En mélangeurs rapides, une accélération de la pale d'agitation comme l'action de l'émotteur augmentent la compaction des granulés. En revanche, pour des liants de trop faible viscosité, ces mêmes paramètres peuvent augmenter le fractionnement des granulés et contrarier la densification.

La **taille des équipements** a une action sur la consolidation si les impacts que subissent les granulés sont différents à échelles différentes. Une modification de la porosité minimale indique que l'énergie des impacts est modifiée. Par contre, si la porosité minimum est identique, il s'agit d'une modification de la fréquence des impacts, jouant sur la vitesse de consolidation.

III.3.3.Croissance des granulés

Comme il est écrit précédemment, les nombreux mécanismes de croissance décrits traditionnellement peuvent être résumés par des combinaisons de phénomènes de coalescence et/ou de fractionnement. Dans ce cas, le principe global de la croissance des granulés peut être schématisé comme ci-après (Figure 16).

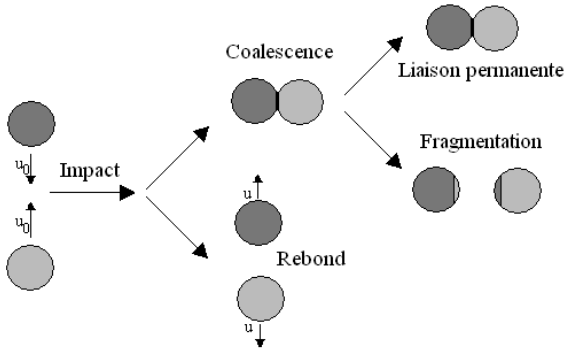


Figure 16. Schéma simplifié de la croissance des granulés.

Deux classes de collision peuvent alors être identifiées, selon que les granulés subissent un choc élastique ou une déformation plastique. De façon générale, l'agglomération de deux *nuclei* 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-particulaires soient supérieures à celles dues à l'agitation.

III.3.3.1. Coalescence des granulés non déformables.

Dans les systèmes où les forces d'impact sont faibles et/ou les granulés rigides, ceux-ci subissent très peu de déformation permanente. La coalescence n'est alors possible que si une couche de liquide est présente à la surface des granulés et des particules entrant en collision. A ce moment seulement, l'énergie cinétique des particules peut être dissipée par dissipation visqueuse dans le liquide et par pertes élastiques dans la phase solide.

Ennis et coll [31] ont modélisé ce phénomène en considérant l'impact de deux sphères solides non déformables, chacune étant entourée par une fine couche de liquide liant visqueux (Figure 17). Les forces capillaires sont négligées car pour des liants visqueux en situation dynamique, les forces visqueuses sont dominantes.

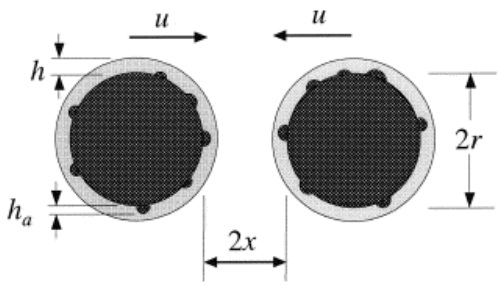


Figure 17. Représentation schématique de la collision de deux grains [10].

Leur modèle prédit qu'une collision résulte en une coalescence lorsque le nombre de Stokes visqueux St_v est inférieur au nombre de Stokes visqueux critique St_v*. St_v est le rapport entre l'énergie cinétique et la dissipation visqueuse :

$$St_v = \frac{2mu}{3\pi\mu r^2} = \frac{8\rho r u}{9\mu} \qquad \text{Eq. 17}$$

où m et r sont respectivement la masse (kg) et le rayon des grains (m), u est la vitesse de collision des grains (m/s), μ est la viscosité du liant (Pa.s) et ρ est la masse volumique des grains (kg/m^3).

Ce modèle prédit que la collision engendre une coalescence des grains quand le nombre de stokes (St_v) est plus faible que le nombre de Stokes critique (St_v*) où :

$$St_v^* = \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln \frac{h}{h_a} \qquad \text{Eq. 18}$$

où e est le coefficient de restitution de la collision, h (m) est l'épaisseur de la couche de liant et h_a (m) est la hauteur des aspérités à la surface des grains.

Durant la granulation, St_v augmente en même temps que la taille des granulés. Ceci induit trois régimes de croissance :

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

Ce modèle peut être utilisé uniquement pour prédire la taille maximale des granulés susceptibles de coalescer. De manière générale, la croissance par agglomération sera

favorisée par les facteurs pouvant abaisser St_v et augmenter St_v*. Ce modèle est intéressant car il fut le premier à prendre en compte des effets dynamiques, mais il est limité par ses nombreuses hypothèses de travail.

III.3.3.2. Coalescence des granulés déformables.

Lorsque les conditions de travail engendrent la déformation des granulés entrant en collision, 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 forces de compression sont considérées comme indépendantes de la taille des granulés, mais les forces de dissociation sont elles proportionnelles au volume des granulés en contact. Enfin, la force des liaisons entre les granulés est considérée comme égale à la limite d'élasticité des granulés.

Selon ces hypothèses, la probabilité que deux granulés de taille D1 et D2 coalescent, est estimée par une taille caractéristique limite D*. Kristensen et coll.[32] ont obtenu pour de faibles déformations de sphères plastiques :

$$\left(D^*\right)^{2/a} = A\frac{\left(\Delta l_C / D\right)^3}{\sigma_{cr}} \qquad \text{Eq. 19}$$

avec A et a constantes d'un système donné, D (m) diamètre de l'agglomérat, $\Delta l_c/D$ déformation critique normalisée, σ_{cr} contrainte critique (N/m^2).

Cette équation montre que des granulés coalesceront plus facilement si leur contrainte critique est faible et leur déformation critique est élevée.

III.3.3.3. Evolution de la croissance des granulés

Iveson et Lister [30] proposent deux catégories principales de croissance pour les granulés : les systèmes à croissance continue pour lesquels la taille augmente de

façon linéaire dans le temps, et les systèmes à croissance à induction pour lesquels il existe un laps de temps durant lequel la croissance est lente (Figure 18).

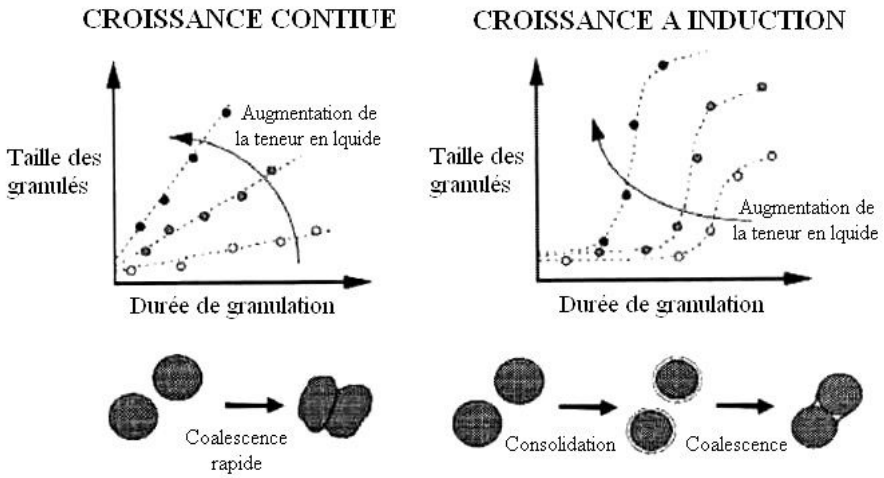


Figure 18. Croissance continue et à induction. [30].

- La croissance continue intervient pour des granulés fragiles et déformables, qui grossissent alors par des mécanismes de broyage ("crushing") et d'enrobage ("layering"), ou bien suite à leur déformation, engendrant une grande surface de contact, propice à la coalescence.
- La croissance à induction, quant à elle, est observée avec des granulés relativement solides, pour lesquels une phase de consolidation, permettant le drainage de liquide à la surface, précède toute coalescence.

Selon ces deux mêmes auteurs, le type de croissance présenté par un système dépend uniquement de deux paramètres :

- La saturation maximum des pores :

$$S_{max} = \frac{w \rho_s (1 - \varepsilon_{min})}{\rho_l \varepsilon_{min}} \qquad \text{Eq. 20}$$

où w est le rapport de masse liquide/solide ou ratio de mouillage, ρ_s est la masse volumique des particules solides, ρ_l est la masse volumique du liquide et ε_{min} est la porosité intra-granulaire.

- La quantité de déformation pendant un impact, caractérisée par un nombre de Stokes de déformation :

$$St_{def} = \frac{\rho_g U_c^2}{2Y_g} \qquad \text{Eq. 21}$$

avec U_c (m/s) vitesse de collision au sein du granulateur,

ρ_g et Y_g masse volumique (kg/m^3) et contrainte seuil de déformation (N/m^2) des granulés (module d'Young).

La porosité des granulés varie tout au long de la granulation. C'est pourquoi la porosité minimale atteinte par le système a été choisie pour calculer une saturation dite maximale. De même, ρ_g et Y_g varient en fonction de la porosité et doivent être mesurés sur des granulés ayant atteint ε_{min}.

Le nombre de Stokes de déformation correspond au rapport de l'énergie cinétique d'impact par l'énergie absorbable par déformation plastique. Il prend en compte à la fois l'intensité de l'agitation et les propriétés mécaniques des granulés.

La Figure 19 présente une répartition des régimes de croissance en fonction de S_{max} et St_{def}. La nucléation seule se produit lorsque les *nuclei* se forment mais la quantité de liquide de mouillage n'est pas suffisante pour amorcer la croissance. La fragmentation ou effritement se produit lorsque la formulation est trop fragile pour former des granulés définitifs. Des granulés plus gros sont reformés à partir de ces fragments. Le surmouillage se produit lorsque le liquide mouillage est ajouté en excès. Il se forme alors une masse de poudre collante assimilée à une pâte.

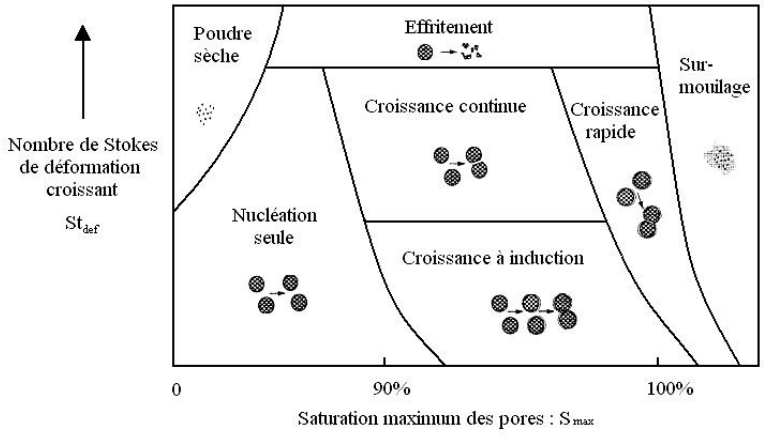


Figure 19. Régimes de croissance des granulés selon Iveson et Litster [33]

Bien que ces différents régimes de croissance soient appropriés pour expliquer qualitativement les effets observés des paramètres opératoires, des validations expérimentales sont nécessaires pour chaque nouvelle formule, afin de placer convenablement les frontières. Iveson et coll. [33] ont effectué ce type d'expériences. Ils en concluent que sous cette forme, il s'agit plus d'un outil de description que de prédiction, car la croissance dépend de paramètres supplémentaires.

III.3.3.4. Facteurs influents sur la croissance

La Figure 20 permet de mettre en évidence l'effet des différents paramètres opératoires sur la carte de répartition des régimes de croissance des granulés [33].

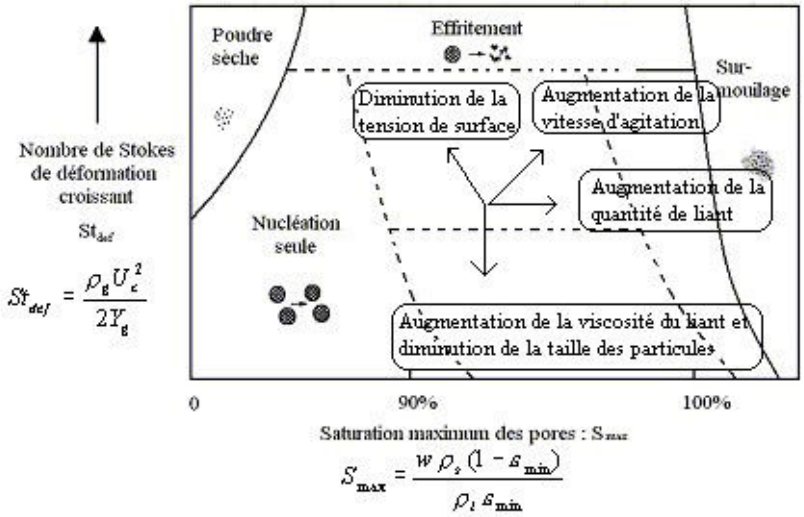


Figure 20. Régimes de croissance des granulés selon Iveson et Litster [33]

a) La taille des particules

La diminution de la taille des particules entraîne une augmentation de la résistance des granulés et donc un déplacement vers le bas des régimes de croissance.

Il existe une taille limite (fonction de la tension de surface du liant, de sa viscosité, de la distribution de taille des particules, de leur morphologie et régularité de surface) au-dessus de laquelle les liaisons sont trop faibles pour former des granulés (effritement). Au-dessous de cette limite, plusieurs cas se présentent :

- Les granulés formés à partir de particules grosses et/ou mono-dispersées, ont tendance à être fragiles, déformables, et par conséquent à avoir une croissance rapide, par coalescence. Ces granulés pourront subir un fractionnement qui permettra d'achever la croissance par un effet boule de neige.
- Les granulés formés à partir de particules fines ou dont la distribution de taille est plus large, sont plus solides et moins déformables. Ils ont besoin d'une période d'induction leur permettant de se couvrir d'une fine couche de liquide puis de coalescer.

b) La teneur en liant

L'augmentation de la teneur en liant augmente la saturation maximale des pores, ce qui déplace le régime de croissance des granulés vers la croissance rapide ou vers le régime de surmouillage. Le niveau de consolidation que les granulés doivent atteindre pour être saturés est plus faible. Par conséquent, la période d'induction est moins longue, la croissance par coalescence est favorisée, et la taille finale atteinte par le système sera habituellement supérieure.

La Figure 21, résultat d'une étude menée par Newitt et Conway-Jones [255] illustre cette augmentation de la vitesse de croissance pour un système à croissance continue.

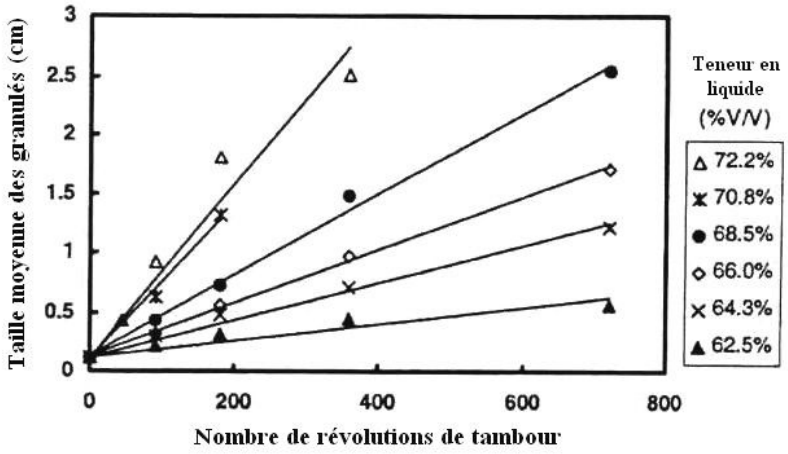


Figure 21. Evolution de la taille de granulés de silice (67µm) en fonction du nombre de révolutions, pour une granulation en tambour à différentes teneurs en liquide d'après [7].

Ritala et coll. [34] ont montré que le facteur critique est la saturation liquide des pores. Les courbes de croissance qu'ils ont tracées, pour des granulations de

phosphate dicalcique avec toute une gamme de liants en mélangeurs à taux de cisaillement élevé, se superposent toutes lorsqu'elles sont représentées en fonction de la saturation des pores (Figure 22).

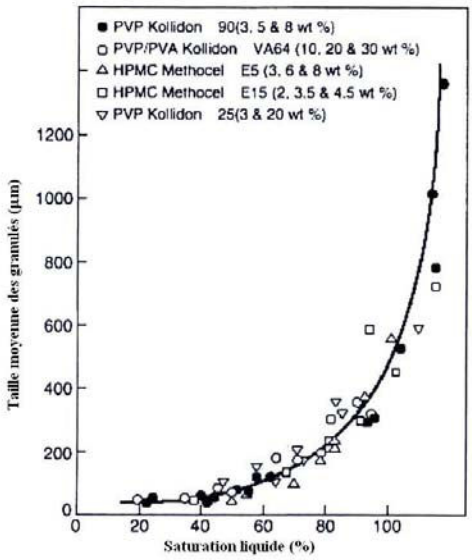


Figure 22. Influence de la saturation liquide en mélangeurs rapides d'après Rita et coll [34].

c) La tension de surface du liant

Une diminution de la tension de surface du liquide liant réduit la résistance de la formule concernée, ce qui augmente le nombre de Stokes de déformation.

La diminution de la tension de surface du liant peut empêcher de faire passer le comportement du système de la nucléation seule vers la croissance. Mais aussi, il peut faire passer le comportement du système de la nucléation seule ou de la croissance vers de la fragmentation (Figure 20).

d) La viscosité du liant

L'augmentation de la viscosité du liant, selon Schaafsama et coll. [35], limite son atomisation et sa dispersion. Les *nuclei* formés seront souvent plus gros et l'uniformité de taille sera plus difficile à obtenir. La vitesse de consolidation des granulés est également réduite et leur résistance plus grande. Ces deux facteurs limitent la croissance des granulés lorsque les forces visqueuses deviennent prédominantes.

L'augmentation de la viscosité du liant a un effet variable sur la porosité. Selon Iveson et coll [30], les paramètres viscosité et quantité de liant ont un effet interactif : lorsque la quantité de liant est faible, l'augmentation de la viscosité de celui ci induit une diminution de la porosité des granulés. Par contre, lorsque la quantité de liant augmente, l'augmentation de la viscosité n'a plus d'effet sur la porosité et celle ci augmente pour une forte quantité de liant.

e) Le type d'équipement et l'intensité de l'agitation

L'intensité de l'agitation a des effets complexes sur la croissance, car elle agit à la fois sur la fréquence et sur l'énergie des collisions. Elle peut directement affecter la cinétique et le niveau de croissance atteint, mais aussi certaines propriétés des granulés, comme la saturation de leurs pores, en jouant sur la consolidation. De plus, une vitesse de rotation élevée de l'agitateur entraîne un échauffement de la masse granulaire humide, conduisant à une augmentation de la déformabilité des granulés par réduction de la viscosité du liant, et à une évaporation croissante par exemple.

Knight et coll. [36] ont étudié les effets de la vitesse de rotation de l'agitateur sur la croissance et la distribution de taille de granulés. La formule testée est constituée de carbonate de calcium non poreux de taille médiane 23µm, et de polyéthylène glycol, liant peu visqueux se liquéfiant dès 43-46°C. L'intérêt d'utiliser un tel liant est qu'il se solidifie rapidement après refroidissement, ce qui facilite la caractérisation des granulés. Le granulateur utilisé, un Niro Pellmix PL 1/8 de 8 litres, possède un agitateur à deux pales assurant un apport d'énergie élevé. Les vitesses d'agitation testées s'échelonnent de 450 à 1500 trs/min, correspondant à des vitesses en bout de pales de 5,2 à 17,3 m/s, et à des nombres de Froude de 24 à 270. Une fois le solide chauffé à 55°C en mélange à sec, le liant liquéfié (60°C) est ajouté directement sans agitation. Puis l'agitation reprend immédiatement et des granulés sont prélevés à différents temps, refroidis et analysés.

La cinétique de croissance des granulés est plus rapide à 800 trs/min qu'à 450 trs/min. En revanche, à 1500 trs/min le résultat est intermédiaire, à cause d'un fractionnement important des granulés. La conclusion principale de ce travail est que la croissance peut être limitée en introduisant une grande quantité d'énergie dans le système. Cependant, la température du produit augmente rapidement dans ces conditions, modifiant le volume du liant et sa viscosité, ce qui empêche l'atteinte d'un état d'équilibre.

Une étude récemment publiée par Oulahna et coll. [37] s'intéresse également aux effets du cisaillement sur les propriétés des granulés. Ces travaux ont été réalisés sur une fine poudre cosmétique mouillée par une phase liquide composée d'éthanol, de

polyéthylène glycol et d'eau. Le procédé est mené dans un mélangeur rapide Diosna de 6 litres, muni d'un agitateur à 4 pales montées sur un axe vertical et d'un émotteur en forme de tulipe. Le liquide est pulvérisé à travers le couvercle du granulateur sur la poudre en mouvement. Trois vitesses de rotation ont été testées : 100, 500 et 1000 trs/min. Les conclusions majeures de cette étude sont les suivantes :

- L'augmentation de la vitesse d'agitation conduit à une diminution de la proportion des fines particules, à une augmentation de la population comprise entre 50µm et 4mm, et à une diminution de la quantité de liquide de mouillage nécessaire pour atteindre le point optimum de granulation.
- Une vitesse d'agitation de 100 trs/min conduit à une proportion de fines particules plus élevée et à une distribution de taille plus large, sans doute à cause d'une mauvaise dispersion du liquide dans le lit de poudre. A 500 et 1000 trs/min les diamètres médians sont similaires et élevés, mais la distribution de taille est plus étroite pour la vitesse supérieure, malgré la présence de fines particules signant un fractionnement des granulés.
- La porosité résultante est inférieure après une action mécanique intense, donnant ainsi des grains moins friables.

Dans les mélangeurs à taux de cisaillement élevé, l'importance relative de l'agitateur et de l'émotteur semble dépendre de la géométrie de l'appareil et de la formule utilisée. Knight [9] a montré que la vitesse de rotation de l'émotteur à couteaux n'avait pas d'effet sur le taux de croissance des granulés en mélangeurs verticaux, bien qu'il réduise le nombre des gros agglomérats.

Les facteurs favorisant la croissance sont :

- Une augmentation de la vitesse d’agitation.
- Une augmentation de la quantité de liquide de mouillage.
- Une augmentation de la tension de surface de liant.
- Une augmentation de la taille des particules et une diminution de la viscosité du liant.

Les grains sont alors plus durs, moins friables, peu poreux et plus denses. La distribution granulométrique est plus resserrée et le grain plus homogène.

III.3.4.Consolidation et Croissance : Conclusion

Le niveau de compréhension des mécanismes qui contrôlent la croissance, et des effets des variables du procédé sur ces mécanismes, s'est largement amélioré.

Cependant, aucun des modèles de croissance proposés n'est actuellement utilisé de façon industrielle. Cela est dû à divers facteurs de ces modèles, trop complexes à étudier. Ils requièrent entre autre la connaissance des propriétés mécaniques dynamiques des granulés (coefficient de restitution, rapport de contrainte, module élastique, déformation critique, etc.…), ce qui nécessiterait le développement de techniques expérimentales standard pour mesurer ces valeurs aux taux de déformation impliqués.

De plus, les modèles actuels se basent uniquement sur l'énergie de collision pour prédire une éventuelle coalescence, tandis que l'on peut penser que la cinétique de croissance réelle dépend également de la fréquence des impacts.

III.4. Fractionnement Et Attrition

Lorsque l'on s'intéresse au fractionnement des granulés, il faut considérer deux phénomènes séparés : le fractionnement des granulés humides et l'attrition des granulés secs. Le fractionnement des granulés humides influence la distribution de taille finale des granulés, spécialement en granulateurs à taux de cisaillement élevé. Il peut être utilisé afin de limiter la taille maximale ou pour mieux distribuer un liant visqueux. L'attrition des granulés secs conduit quant à elle à la formation de fines poussières, phénomène allant totalement à l'encontre des objectifs de la granulation.

III.4.1.Fractionnement des granulés humides

Pearson et coll. [38] ont ajouté de fines fractions de taille de granulés traceurs à des lots de granulés en mélangeurs rapides. Les fragments de traceur coloré présents dans la fraction des granulés de petite taille sont révélateurs de la fragmentation, qui touche plus les gros granulés (> 1mm).

Knigth et coll. [257] ont montré une diminution de la taille moyenne des granulés après une augmentation de la vitesse de rotation de l'agitateur d'un granulateur rapide.

La Figure 23 représente différentes phases de fragmentation, décrites par Vonk et coll. [39], rassemblées sous le terme de "nucléation destructrice", pouvant expliquer son rôle dans la distribution du liant. La mise en évidence de ces phénomènes passe par l'utilisation de *nuclei* initiaux, fragiles et de grande taille (5 mm de diamètre), formés grâce à un liant coloré.

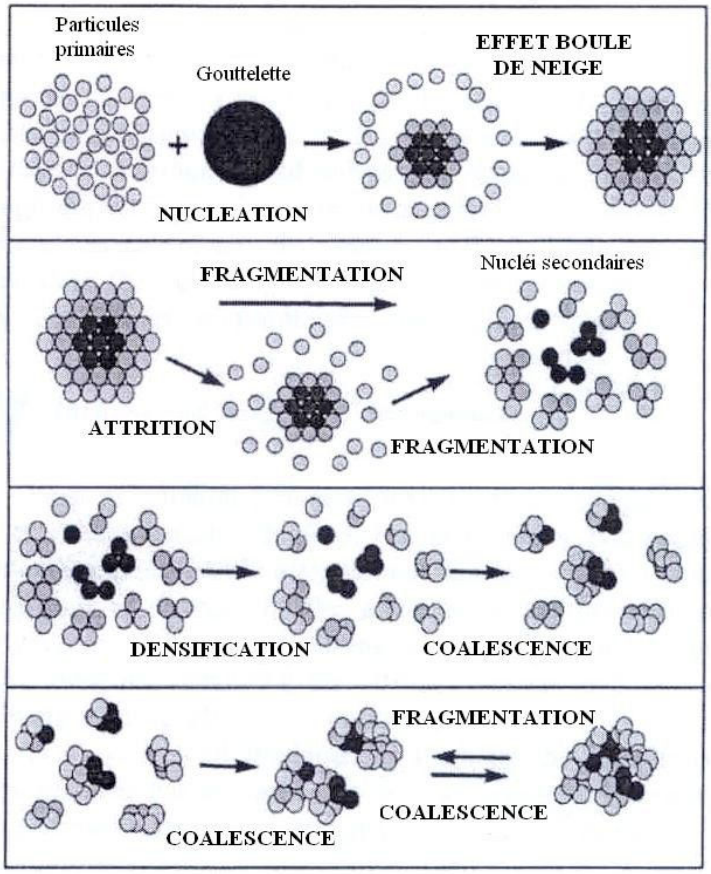


Figure 23. Mécanisme de la nucléation destructrice d'après Vonk et coll [39].

Les granulés se déforment et se cassent sous l'impact du cisaillement si l'énergie cinétique appliquée est suffisante. Cette analyse conduit, de la même façon que lors de l'étude de la croissance, à établir un critère de fragmentation selon le nombre de Stokes de déformation.

III.4.2.Attrition des granulés secs

La plupart des procédés de granulation font intervenir une phase de séchage. L'attrition des grains pendant ce séchage, ou lors de manipulations, ou encore lors de leur utilisation (remplissage des matrices d'une machine à comprimer par exemple) est toujours indésirable.

III.5. Conclusion sur le modèle moderne de la granulation humide

Les progrès des dix dernières années permettent désormais de mieux comprendre et de quantifier les mécanismes qui contrôlent les attributs des granulés. Des nombres adimensionnels ont été développés pour chaque mécanisme et pour certains d'entre eux, des cartographies des régimes impliqués sont disponibles. Ces voies de recherches sont toujours à l'étude afin qu'elles puissent être applicables industriellement, pour la conception et la transposition d'échelle des procédés de granulation. Leurs limites actuelles sont dues à la quantité d'informations complexes qu'elles nécessitent : caractérisation de chaque formulation (contrainte de déformation, angle de contact, etc.), caractérisation du procédé (caractéristiques de pulvérisation, quantité d'énergie transmise à la matière, etc.), calcul des paramètres adimensionnels clef (indice adimensionnel de recouvrement, nombre de Stokes visqueux et de déformation, etc.).

L'approche moderne de la granulation par voie humide proposée récemment par Iveson et Litster est très séduisante car elle permet de décrire l'évolution de la matière pendant le procédé, selon l'interaction de quelques mécanismes clefs : mouillage et nucléation, croissance et consolidation, fractionnement et attrition. Ces mécanismes peuvent être décrits séparément de façon relativement détaillée. Cependant, ils interviennent généralement tous simultanément, avec des importances relatives variables, et leurs imbrications deviennent alors plus difficiles à décrire. Dès lors, la théorie développée pour un phénomène isolé n'est plus applicable et les systèmes étudiés deviennent très complexes à caractériser.

De même, les cartes de régimes de croissance développées par ces auteurs formalisent les comportements des systèmes en fonction de paramètres comme le nombre de Stokes de déformation et la saturation minimale des pores, dont le sens physique est aisément compréhensible. Elles constituent donc des outils descriptifs attrayants. En revanche, l'utilisation concrète de ces cartes semble difficile voire impossible.

IV.LES METHODES DE CONTROLE DU PROCEDE DE GRANULATION

IV.1. INTRODUCTION

La plupart des opérations de granulation en Industrie Pharmaceutique font appel à des procédés discontinus. Il est alors extrêmement difficile de connaître l'évolution du produit en temps réel. Par exemple, il est très difficile de prédire la quantité de liquide nécessaire tant elle dépend d'un grand nombre de paramètres, relatifs à la poudre (distribution de taille, forme des particules, rugosité des particules, solubilité dans le liquide…), au liquide (viscosité, tension de surface…), à l'outil de granulation, au mode d'introduction du liquide, etc.…

Le point de fin de granulation était très souvent déterminé par l'intuition de l'opérateur, qui ajoutait de l'eau ou continuait le malaxage jusqu'à l'obtention d'un grain qui paraissait correct. Depuis quelques années, les granulateurs ont été instrumentés afin de pouvoir suivre et contrôler le procédé de granulation humide, et déterminer le point de fin de granulation avec plus de précision.

Contrôler et suivre le procédé de granulation permet de détecter les problèmes d'équipements tels que une mauvaise fixation de la pale, une vitesse d'agitation ou un ajout de liquide de mouillage irrégulier. Cela permet de comparer les lots de même formule, la reproductibilité de la granulation, d'évaluer les matières premières et de déterminer la quantité de liquide optimum par la détermination du point de fin de granulation. Enfin, ce suivi est utilisé dans la transposition d'échelle et l'optimisation des paramètres par plan d'expériences.

Les techniques d'instrumentation les plus développées ont été la mesure du couple sur l'axe d'agitation des appareils de granulation [40, 41] et le calcul de puissance électrique consommée grâce à une mesure d'intensité au niveau du moteur du granulateur [42, 43, 44].

D'autres techniques utilisant des sondes incorporées dans le lit de poudre pour suivre les variations de mouvement dans le grain [45], l'humidité du grain [46], [47] ont été testées.

Des nouvelles techniques existent depuis quelques années telles que le système d'analyse d'image permettant de mesurer la taille des particules au fur et à mesure du procédé dans le granulateur à l'aide d'une caméra [48].

IV.2. MÉTHODE DE SUIVI DE LA PUISSANCE ÉLECTRIQUE CONSOMMÉE

Une variable très fréquemment enregistrable sur les granulateurs utilisé en production est la puissance consommée. Celle-ci peut être utilisée pour calculer le couple agissant sur l'arbre d'agitation grâce à l'expression :

$$P = 2\Pi \cdot N \cdot C$$

avec P puissance consommée (W), N vitesse de rotation du mobile d'agitation (s^{-1}), et C couple agissant sur l'arbre d'agitation (Nm).

La granulation se fait généralement à vitesse d'agitation constante. En conséquence, lorsque la résistance de la poudre augmente sur le module d'agitation, le couple et la puissance consommée augmentent de façon proportionnelle. De telles mesures permettent de refléter les propriétés rhéologiques de la masse granulaire humide qui varient vraisemblablement en fonction de l'humidité et de la cohésion des granulés.

La contribution de Leuenberger [44] a permis de proposer une méthode de suivi de la granulation humide et d'en déterminer les différentes étapes en particulier le point de fin de granulation. L'auteur montre qu'en mesurant la puissance électrique consommée par un mélangeur planétaire en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajoutée doucement et en continu, un tracé peut être obtenu (« courbe de Leuenberger », (Figure 24) permettant de mesurer indirectement les forces de cohésion entre les particules de poudre lors du procédé de granulation. La puissance électrique consommée est proportionnelle aux forces de cisaillement (τ) des pales du granulateur. τ est proportionnel aux forces de cohésion (σ_c) du mélange.

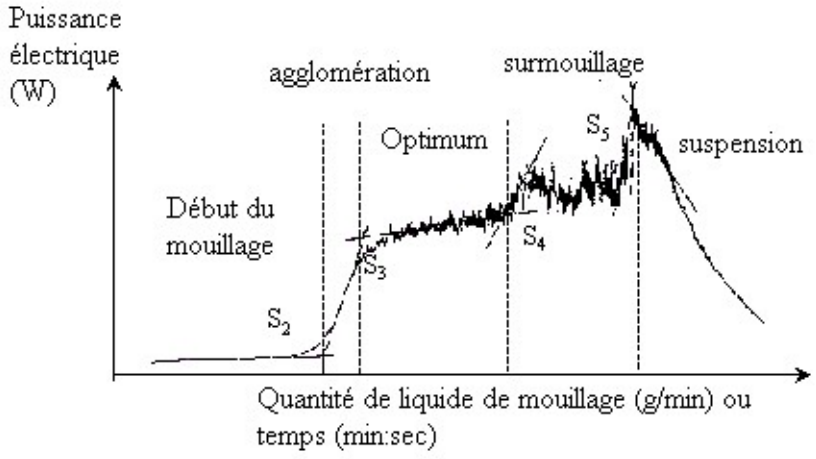


Figure 24. Courbe de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou du temps selon Leuenberger [44].

Les forces de cohésion (N) sont décrites par l'équation suivante :

$$\sigma_c = \frac{A\pi\gamma}{x\,(1+\,tg(\frac{\theta}{2}))} \qquad \text{Eq. 22}$$

avec A une constante, γ la tension à l'interface solide- liquide (N/m), θ l'angle de contact solide- liquide [49].

Leuenberger a montré le lien entre les forces microscopiques et le profil de la puissance électrique consommée mesurée pendant l'ajout du liquide de mouillage dans le mélange de poudre [258],

$$dN/\,dV = \mu\sigma_c\kappa \qquad \text{Eq. 23}$$

avec dN/dV, le volume spécifique de l'énergie consommée ; μ, le coefficient de friction apparente et κ le taux de cisaillement.

IV.2.1. Courbe de suivi de la puissance électrique selon Leuenberger

De la forme de cette courbe, des phases caractéristiques de la granulation peuvent être établies dont une grande partie est indépendante de la composition et du type de liquide de granulation (Figure 24). Si des tangentes de cette courbe sont tracées, les intersections de ces tangentes donnent quatre quantités de liquide de mouillage S_2 à S_5 qui divisent le procédé de granulation en plusieurs phases. Le point S_1 correspond au début d'addition de la solution liquide de mouillage.

Ces différentes phases sont détaillées ci-dessous [50] :

1. Pendant la première phase (S_1-S_2), les composants solides sont mouillés sans augmentation de la puissance électrique. Elle correspond à la dispersion du liquide entre les particules de poudre. Il n'y a pas formation de ponts liquides.
2. Lors de la deuxième phase (S_2-S_3), une quantité plus importante de liquide mouillage est ajoutée. La puissance électrique consommée augmente rapidement correspondant au début de la formation des ponts liquides entre les particules, les premiers grains se forment.
3. La troisième phase (S_3-S_4) présente une stagnation de la puissance électrique. L'addition de liquide de mouillage résulte en un remplissage d'espaces inter-particulaires. Le plateau formé, compris entre le point S_3 et le point S_4, correspond à l'optimum de la granulation. Au point S_3, les agrégats sont trop fragiles et se désintègrent lors du séchage. Au point S_4, la masse de poudre est de consistance pâteuse, trop humide pour poursuivre le procédé.

4. Pendant la quatrième phase (S_4-S_5), la puissance électrique consommée augmente à nouveau avec de grandes oscillations. Cette phase correspond à la phase de surmouillage. Le degré de saturation en liquide est égal approximativement à 100%.
5. La cinquième phase (après S_5) est une diminution très rapide de la puissance électrique qui correspond à la mise en suspension de la poudre.

Ces cinq phases caractéristiques de la puissance électrique consommée décrivent les différents moments de l'agglomération des particules. Elles peuvent être suivies et permettent de décrire le procédé de granulation. La forme générale de ce tracé dépend des constituants du mélange de poudre considéré et du type de mélangeur utilisé [258].

L'optimum de granulation se situe entre la phase S_3 et S_4 au niveau du plateau. Le désavantage de cette méthode est qu'il est nécessaire d'avoir effectué une expérience complète jusqu'au point S_5 pour déterminer le profil de granulation et connaître le point de fin granulation. Betz et coll [51] ont développé un programme informatique permettant de calculer les points critiques du profil de puissance en cours du procédé afin de calculer et d'atteindre le point optimal de fin de granulation dès la première expérience sans le dépasser.

IV.2.2. Utilisation de la courbe de Leuenberger

Utilisée de plus en plus sur les sites de production, dans les laboratoires de contrôle, le suivi de la granulation permet de suivre l'impact du changement des fournisseurs de matières premières sur le point de fin de granulation. De même, lors du suivi du procédé de fabrication, cette mesure permet l'obtention d'une répartition reproductible de la taille des grains obtenus [52].

En Recherche et Développement, le suivi de la granulation peut être utilisé comme un outil de formulation. Il peut permettre de déterminer le liant le plus approprié ainsi que la quantité de liquide de mouillage nécessaire pour une formule donnée. De plus, une application pratique de cette courbe permet d'anticiper le point de fin de granulation d'une formule sur la base de la courbe de Leuenberger obtenue pour une formule apparentée. Cette détermination repose sur le calcul de π [53].

Ce nombre sans dimension représentant le degré de saturation des espaces vides inter-particulaires dans le mélange de poudre, est supposé constant d'une formule à l'autre et est défini dans l'équation suivante :

$$\pi = \frac{S - S_2}{S_5 - S_2} \quad \text{et} \quad \pi = \frac{S' - S'_2}{S'_5 - S'_2} \quad \text{d'où} \quad S' = \left(\frac{S - S_2}{S_5 - S_2} \right) \times (S'_5 - S'_2) + S'_2$$

S et S' étant la quantité de liquide de mouillage au point de fin de granulation de chaque formule, S_2 et S'_2, la quantité de liquide de mouillage nécessaire qui correspond à 100% d'humidité relative et S_5 et S'_5 la quantité de liquide de mouillage à saturation complète des espaces vides inter-particulaires. En gardant ce nombre constant, la quantité de liquide de mouillage nécessaire S' (située entre S_3 et S_4) est facile à déterminer par rapport à une formule de référence.

Ces dernières années, plusieurs approches ont été utilisées pour suivre la granulation et déterminer le point de fin de granulation [54]. Comme Leuenberger, certaines de ces mesures sont réalisées au niveau du moteur du mélangeur granulateur ou sur d'autres parties de ce dernier, tandis que d'autres mesures sont réalisées sur la poudre elle-même. Des exemples sont présentés ci-après.

IV.2.3. Différentes approches du suivi de la granulation

La granulation d'un mélange de poudre peut être effectuée de deux manières différentes suivant le mode d'incorporation du liquide de mouillage dans le mélange de poudre :

- Le liquide mouillage peut être ajouté au lit de poudre en continu à un débit constant. Le point de fin de granulation est alors le point d'arrêt de l'incorporation de la solution de mouillage (courbe similaire à la courbe Leuenberger : Figure 24)
- Le liquide mouillage peut être incorporé en une seule fois. Le point de fin de granulation est déterminé par l'arrivée au plateau de la courbe de variation de puissance en fonction du temps (Figure 25).

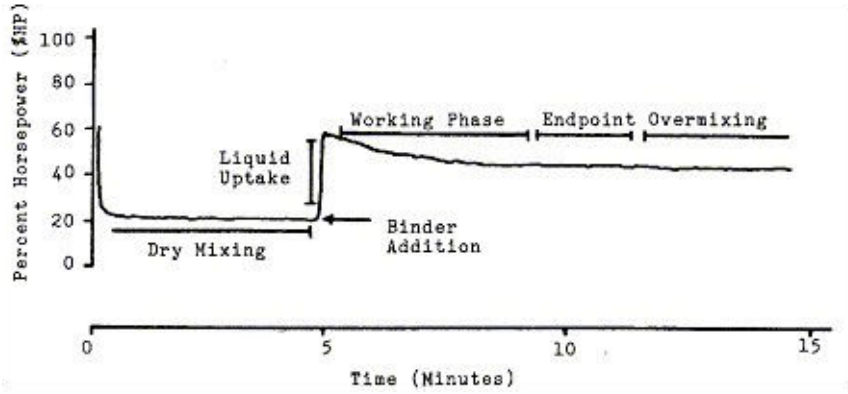


Figure 25. Profil de granulation lors d'un ajout ponctuel du liquide de mouillage sur un mélangeur-granulateur à haute vitesse [puissance consommée en fonction du temps] [58].

IV.3. DIFFÉRENTES MÉTHODES DE CONTRÔLE DU PROCÉDÉ DE GRANULATION DÉCRIT DANS LA LITTÉRATURE

IV.3.1. Méthode de mesure sur le granulateur

- Bier et al mesurent la puissance électrique consommée au niveau du moteur sur un mélangeur planétaire grâce à un wattmètre dont le signal de sortie est récupéré par un compensateur. Ce dernier retranche de ce signal, le signal de la poudre avant mouillage afin d'obtenir une puissance électrique représentant seulement les forces inter-particulaires issues de la formation des grains [257].

- Lindberg et al ainsi que Travers et al mesurent le couple de torsion du bras du mélangeur exercé par le lit de poudre sur la pale d'agitation pendant le mouillage. La calibration des jauges de contraintes utilisées est réalisée en rapportant l'intensité du signal généré à la force exercée par un dynamomètre sur les bras d'agitation du mélangeur [257, [55]].

- Terashita et coll. ont analysé la variation de la fréquence électrique sur un mélangeur granulateur à haute vitesse. Cependant, après l'addition instantanée

du liquide de mouillage, la détermination du point de fin de granulation correspondant au plateau observé lors du suivi de la consommation de puissance en fonction du temps, ne peut pas toujours être identifiée de façon certaine. L'analyse de la fréquence de la variation de puissance par transformée de Fourier a néanmoins permis de déterminer de façon indirecte le point de fin de granulation correspondant cette fois-ci à la valeur minimum de la courbe représentant la variation d'intensité du spectre à une fréquence donnée (intensité maximale du spectre) en fonction du temps de granulation [56].

- Timko et al suivent la granulation en mesurant la perte de charge du moteur à l'aide d'un analyseur de charge. Ce dernier mesure avec une sonde de détection magnétique, la différence de vitesse avant mouillage (sans charge) et la vitesse lors du mouillage (avec charge) de l'axe d'agitation. La variation de charge dans le moteur est le résultat du changement des caractéristiques physiques de la poudre [57].

IV.3.2. Méthode de mesure utilisant des sondes placées dans le lit de poudre

- Kay et Record utilisent une sonde placée dans la poudre au-dessus de la pale d'agitation dans le but de détecter la variation dans le mouvement des grains. Si la vitesse de mélange des grains est constante, alors le moindre changement du mouvement des grains détecté serait la conséquence d'un changement de masse des grains. Cette modification du grain est détectée par une jauge de contrainte placée sur la sonde qui envoie un signal électrique proportionnel à la masse du grain détectée. Ce signal permet alors de déterminer le point de fin de granulation de façon plus sûre et plus reproductible applicable au mélangeur de production [58].

- Talu et coll., de la même façon, ont introduit une sonde dans le lit de poudre afin de mesurer les variations du mouvement de la poudre humide au cours de la granulation. Cette mesure, plus directe, ne donne pas de résultats significativement différents par rapport à la mesure de couple ou de puissance mesurée sur le moteur. Le signal détecté par la sonde est analysé en utilisant la transformée de Fourier pour obtenir un résultat qualitatif compréhensible. Ce résultat est ensuite analysé par une méthode statistique permettant un contrôle continu en cours granulation. L'étude de cette méthode montre des résultats

reproductibles et permet de détecter des variations de concentrations de tailles de particules assez précises [59].

- Spring mesure la conductivité de la poudre humide pendant la granulation afin de suivre l'uniformité de la distribution du liquide et la densification de la poudre. La cuve et la pale du mélangeur sont isolées du châssis afin d'éviter le passage du courant électrique. Un contact électrique est effectué sur la cuve et sur la pale. Une différence de potentiel au travers du lit de poudre est obtenue et mesurée. L'augmentation de la conductivité de la poudre humide se traduit par l'augmentation de l'agglomération des particules [46].

- Staniforth et Quincey contrôlent les mouvements ou vibrations d'une sonde pendant l'agglomération des particules. Le signal de vibration présente quatre caractéristiques, la fréquence, le déplacement, la vitesse et l'accélération. Un accéléromètre relié à la sonde permet de mesurer les vibrations lorsque cette sonde est placée dans la poudre. Le courant généré par cet accéléromètre est amplifié et intégré dans un contrôleur de niveau de vibration. Des valeurs de vitesse, de déplacement ou d'accélération sont enregistrées en fonction du temps pendant lequel la granulation se déroule [45].

IV.4. Comparaison de certaines méthodes étudiées

Certains auteurs ont comparé différentes méthodes de suivi du procédé de granulation humide :

- Kopcha et al [60] ont étudié l'instrumentation d'un mélangeur granulateur à haute vitesse. Trois mesures sont comparées : puissance électrique consommée, couple de torsion induit par la poudre sur le bras du mélangeur (couple direct) et couple torsion induit par l'axe sur le moteur (couple de réaction). La mesure de la puissance électrique consommée est fonction du courant et de la tension. Or, certains moteurs industriels sont des moteurs à induction qui utilisent du courant alternatif. L'expression de la puissance électrique est alors beaucoup plus complexe. La mesure du couple direct est réalisée à l'aide de jauges de contraintes fixées sur l'axe de la pale du mélangeur tandis que la mesure du couple de réaction est effectuée à l'aide de jauges de contraintes fixées sur les barres de fixation du moteur. Les mêmes profils de granulation sont obtenus. Cependant, la mesure du couple direct donne un tracé présentant beaucoup moins de bruit par rapport au tracé de la mesure du couple de réaction. Le bruit

généré lors de la mesure de puissance électrique est celui de la partie mécanique intermédiaire entre le moteur et la pale. Les jauges de contraintes étant directement sur l'axe de la pale, le bruit généré est beaucoup moins important. Ceci montre l'importance de la conception des granulateurs.

- Corvari et coll. [258] étudient trois dispositifs de mesure différents : un détecteur de capacité mesurant l'impédance du système, des jauges de contraintes mesurant le couple de torsion du bras de mélange et un wattmètre mesurant la puissance électrique consommée par le moteur sur un mélangeur/granulateur vertical. L'évolution de la capacité représentée par une mesure de la fréquence reflète la densité des grains pendant la granulation ainsi que la distribution de l'eau dans le mélange humide. La puissance électrique et le couple de torsion mesurés semblent de bons outils pour contrôler le procédé de granulation permettant de mesurer les propriétés rhéologiques des grains formés. Cependant, la variation de la distribution de l'eau donne des résultats plus simples d'interprétation que le contrôle du changement rhéologique.

La mesure du couple de torsion induite par la poudre à l'aide des jauges de contraintes fixées sur l'axe de la pale du mélangeur est un des meilleurs moyens pour obtenir une bonne précision. En effet, le rapport signal/ bruit est plus élevé grâce à une mesure directe dans la poudre. Le problème qui peut toutefois se poser est la fragilité des jauges de contraintes, dont la fixation manuelle sur l'axe du moteur peut conduire à une rupture de jauge en cas d'application d'une force excessive.

La mesure de puissance électrique consommée montre de bons résultats mais il faut toutefois être prudent sur la conception des granulateurs. Il est préférable d'avoir l'axe de la pale d'agitation directement relié au moteur plutôt que d'avoir la présence de pièces mécaniques telles que des courroies qui génèrent un bruit fond important et qui diminuent la sensibilité de la mesure.

La mesure de l'humidité de la poudre au cours de la granulation paraît être un bon moyen de contrôler le procédé de granulation. Il faut tenir compte de l'hétérogénéité du grain qui peut fausser les mesures. Cette mesure semble applicable sur des grains dont la répartition du liquide de mouillage est homogène. Pour résoudre ce problème, il faudrait pouvoir disposer de différents appareils de mesure dans le granulateur.

IV.5. Nouvelles technologies pour la mesure et le contrôle du procédé de granulation humide

Watano et Miyanami en 1995 [61] ont étudié un système d'analyse d'image en cours de granulation dans un lit fluidisé. Au cours de la granulation, les grains sont photographiés à l'aide d'une sonde constituée d'une caméra CCD. Un système d'analyse d'image et d'analyse statistique permet d'obtenir la distribution granulométrique, la taille médiane et le facteur de forme des particules au cours de la granulation. Cette technique permet de détecter non seulement la croissance des particules avec une faible quantité de liquide de mouillage mais aussi une croissance rapide avec une forte quantité de liquide de mouillage avec une grande précision.

En 2001, Watano et coll. [62] ont étudié le même système d'analyse d'image pour le contrôle du procédé de granulation dans un mélangeur granulateur à taux de cisaillement élevé. Ils ont aussi étudié un système complémentaire qui permet l'arrêt de la pompe d'alimentation du liquide de mouillage lorsque le diamètre médian désiré des grains est atteint. Ce système appelé "fussy control system" ou système de contrôle par tâtonnement [63] permet de diminuer le débit de liquide de mouillage dès que la taille des particules augmente rapidement. Lorsque la taille des particules n'augmente plus, le débit augmente à nouveau afin d'atteindre le diamètre médian désiré sans jamais le dépasser. Cette technologie d'analyse d'image avec ce système de contrôle par tâtonnement permet un contrôle précis de l'évolution de la taille des particules au cours du procédé de granulation humide sans se soucier des conditions opératoires.

IV.6. Conclusion sur les méthodes de contrôle du procédé de granulation humide

De nombreuses méthodes de contrôle du procédé de granulation existent. La méthode la plus utilisée dans les mélangeurs granulateurs à taux de cisaillement élevé est la mesure de puissance électrique consommée. Les lits fluidisés sont peu équipés aujourd'hui. La nouvelle technique d'analyse d'image paraît très intéressante car elle peut être utilisée dans les différents types de granulateurs et donne des résultats très satisfaisants. Par contre, l'utilisation de cette technique demande une attention particulière par la suite pour la technique de séchage qui ne doit pas casser les grains fabriqués, ce qui éliminerait tout le bénéfice de cette méthode.

Les méthodes de contrôle du procédé de granulation peuvent être très utiles lors de la transposition d'échelle entre deux granulateurs de taille différente. La mesure de puissance consommée est utilisée dans une approche de transposition d'échelle développée dans le domaine du génie du procédé, basée sur l'utilisation des nombres adimensionnels.

V.PRINCIPE DE TRANSPOSITION D'ECHELLE

Plusieurs approches, décrites dans la littérature et reprises par Faure et coll. en 2001 [64], sont développées en vue de contrôler le procédé à une échelle et de le transposer à une autre échelle. Parmi celles-ci, il est possible de citer :

- Les méthodes basées sur le suivi d'un paramètre, représentatif d'une ou de plusieurs propriétés de la masse humide ou des granulés secs, comme la puissance consommée.
- La modélisation du procédé à l'aide d'un plan d'expériences. Elle permet d'estimer la qualité des granulés produits lorsque les conditions opératoires sont modifiées à l'intérieur du domaine étudié.
- La modélisation des bilans de population. Actuellement, ces modèles sont utilisés comme outils d'étude. Ils semblent prometteurs pour le contrôle de procédé, mais n'ont jamais été utilisés pour la transposition d'échelle.

Dans cette partie, nous nous intéresserons à l'approche visant à appliquer la méthodologie de transposition d'échelle des procédés de mélange des liquides, basée sur l'utilisation de nombres adimensionnels, à la granulation humide par agitation mécanique. Le principe de base de cette méthode est l'établissement d'une relation adimensionnelle entre la puissance consommée et un paramètre caractéristique des granulés humides. Elle s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques. La pertinence de l'utilisation de cette méthodologie pour la granulation humide a été traitée dans de nombreuses publications, en particulier dans le cas des mélangeurs granulateurs verticaux à taux de cisaillement élevé.

V.1. Analyse dimensionnelle des systèmes

L'analyse dimensionnelle a pour but de fournir certaines informations sur les relations qui interviennent entre les différentes grandeurs mesurables associées à un phénomène physique.

La technique utilisée consiste à regrouper les grandeurs impliquées dans le problème en expressions adimensionnelles, de telle sorte que les résultats des observations expérimentales puissent être exprimés en fonction de ces expressions. Elle permet d'une part de simplifier l'étude des systèmes en réduisant le nombre des variables et d'autre part de généraliser les observations effectuées à des systèmes similaires.

V.1.1. Théorèmes de l'analyse dimensionnelle

La première règle ou théorème de BUCKINGHAM s'énonce sous la forme :

« *Toute relation physique entre n grandeurs physiques (variables et/ou constantes dimensionnelles) peut se mettre sous la forme d'une relation entre un ensemble complet de rapports Πi adimensionnels de ces variables. L'ensemble est complet s'il permet d'expliciter la relation physique comme une fonction nulle des Πi.*

Si l'équation contient n variables et constantes dimensionnelles séparées, et si ces variables sont dimensionnellement dépendantes de q grandeurs fondamentales, le nombre de rapports Πi constituant un ensemble complet est p = n - q. »

Une méthode de détermination mathématique des groupements Πi n'est pas indispensable. Il est possible de faire appel à des principes physiques élémentaires. La solution sera toujours correcte si :

- on obtient n – q nombres adimensionnels Π,
- ces nombres font intervenir toutes les variables du problème,
- ils sont indépendants.

Le théorème de Federman-Buckingham vient compléter le précédent en définissant son champ d'application :

« *Les résultats quantitatifs issus d'expérimentations sur des systèmes physiques, peuvent être représentés en fonction de rapports adimensionnels des variables qui conditionnent le système.* »

L'analyse dimensionnelle est donc un outil mathématique destiné à simplifier l'exploration des phénomènes physiques. Afin de généraliser les observations effectuées à des systèmes d'échelle différente, il ne faut pas perdre de vue la notion de similitude.

V.1.2.Le principe de similitude

Il s'agit d'un principe physique capital pour la transposition d'échelle, qui concerne les relations existant entre les grandeurs de même nature, observées sur des systèmes de taille différente.

Schématiquement, un système physique est caractérisé par des grandeurs extensives qui se déplacent : notion de flux. Dans une géométrie donnée, indépendamment de la taille du système, une configuration de ce système correspondra à une certaine distribution de ces flux. Le principe de similitude postule que :

La configuration spatio-temporelle d'un système physique dépend du rapport des grandeurs qui conditionnent ce système et ne dépend pas de la taille du système ou des unités employées pour mesurer ces grandeurs.

Il existe quatre similitudes essentielles en génie des procédés :

- la similitude géométrique,
- la similitude mécanique, incluant la statique, la cinématique et la dynamique,
- la similitude thermique,
- la similitude chimique.

Dans le cas des mélangeurs granulateurs à taux de cisaillement élevé, l'extrapolation se fait, en règle générale, selon les principes de similitude géométrique et mécanique :

- *Deux corps matériels sont en similitude géométrique si les points matériels qui les constituent se correspondent deux à deux.*
- *Deux corps solides géométriquement similaires sont statiquement similaires, s'ils restent géométriquement similaires lorsqu'ils sont soumis à des forces constantes.*

- *Deux corps solides géométriquement similaires en mouvement sont cinématiquement similaires, si des points similaires décrivent des trajectoires similaires en des intervalles de temps correspondants.*
- *Deux corps solides géométriquement similaires en mouvement sont dynamiquement similaires, si les rapports en des points similaires des forces de même nature sont égaux.*

V.2. ADAPTATION DES OUTILS DU GÉNIE CHIMIQUE AUX MILIEUX PULVÉRULENTS

Afin de mieux comprendre la façon dont les auteurs ont déterminé les relations adimensionnelles utilisables pour la transposition d'échelle du procédé de granulation humide en mélangeurs rapides, nous allons dans un premier temps rappeler que cette approche s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques.

V.2.1. Extrapolation des mélangeurs liquides

Pour simplifier l'étude de ces problèmes, il est commode de considérer que l'on travaille avec des fluides homogènes athermiques. Dans l'étude d'un système d'agitation de type réacteur, les variables indépendantes caractéristiques du système sont décrites selon quatre types de variables : géométriques, physiques, opératoires et extérieures (Figure 26).

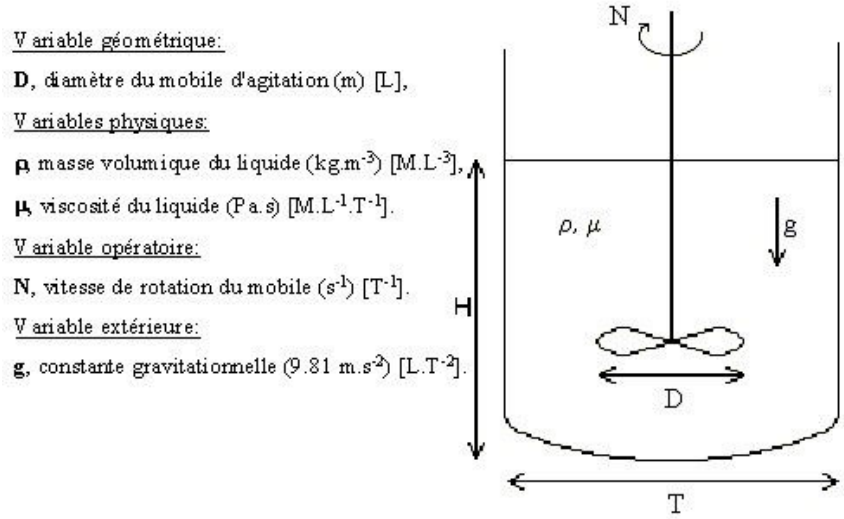


Figure 26. Schéma d'un réacteur muni d'un mobile d'agitation

Rayleigh [d'après [65]] a suggéré une procédure systématique d'analyse fondée sur la dimension des variables du problème étudié dont le principe fondamental est l'homogénéité dimensionnelle qui doit être maintenue. Cette méthode consiste à :

- recenser les variables,
- former avec ces variables une équation hypothétique,
- appliquer à cette relation le principe d'homogénéité dimensionnelle
- effectuer quelques expériences pour déterminer les coefficients constants qui subsistent dans cette équation.

L'analyse adimensionnelle, selon cette méthode, est conduite par l'identification des grandeurs fondamentales que sont la masse décrite par la lettre m, la longueur décrite par la lettre L , le temps décrit par la lettre t, et éventuellement la température décrite par la lettre T dont les unités internationales sont respectivement M (correspondant au kilogramme), L (correspondant au mètre), T (correspondant à la seconde), H (correspondant au degré).

Ce théorème précise que dans le problème où cinq variables dépendent de trois grandeurs fondamentales (masse-longueur-temps), la solution du problème est obligatoirement une relation entre deux nombres adimensionnels indépendants.

Dans notre problème, ces nombres adimensionnels indépendants ont pour but de définir le régime de fonctionnement des installations, c'est à dire de caractériser leur dynamique. C'est pourquoi les nombres adimensionnels utilisés sont des rapports de forces (d'inertie, visqueuses et gravitationnelles).

Le régime de fonctionnement d'un réacteur est défini par :

• Nombre de Reynolds (relatif à l'écoulement) : $\mathrm{Re} = \frac{F_I}{F_\mu} = \frac{F_{inertie}}{F_{visqueuses}}$ Eq. 24

exprimé à l'aide les variables du système sous la forme : $\mathrm{Re} = \frac{\rho N D^2}{\mu}$ Eq. 25

• Nombre de Froude (relatif à la centrifugation) : $Fr = \frac{F_I}{F_g} = \frac{F_{inertie}}{F_{gravitationnelles}}$ Eq. 26

exprimé à l'aide les variables du système sous la forme : $Fr = \frac{N^2 D}{g}$ Eq. 27

Afin de relier à ces paramètres dynamiques l'énergie transmise au système par agitation, une nouvelle variable est introduite : P, puissance consommée (W) [$M.L^2.T^{-3}$]. Elle nécessite un nouveau nombre adimensionnel :

• Nombre de puissance : . $$N_p = \frac{P}{\rho N^3 D^5}$$ Eq. 28

La courbe Np = f(Re) permet de mettre en évidence les régimes de fonctionnement du système étudié et de comparer différents systèmes.

Pour les systèmes cuve-agitateur, il est possible de tracer une courbe appelée courbe caractéristique du système, à partir de la relation :

$$N_p = k.\mathrm{Re}^x.Fr^y$$ Eq. 29

ou encore $$\Phi = \frac{N_p}{Fr^y} = k.\mathrm{Re}^x$$ Eq. 30

Ce type de relation adimensionnelle relie donc la puissance administrée au fluide par l'agitateur, aux paramètres dynamiques résultants dans la cuve. Ainsi, connaissant la courbe caractéristique d'un système, il sera possible d'obtenir les mêmes paramètres dynamiques dans un système similaire de taille différente, en adaptant la puissance administrée au système.

V.2.2.Application à la granulation en mélangeurs rapides verticaux

Le procédé de granulation humide peut s'apparenter à une opération de mélange en réacteur. Par conséquent, les relations issues de l'agitation des systèmes monophasiques liquides lui ont été appliquées.

V.2.2.1.Problématique.

Avant d'exposer les travaux correspondants recensés dans la littérature, il est intéressant de se demander si les lois de mélange des milieux continus peuvent être directement applicables aux milieux particulaires, discontinus.

En premier lieu, les lois de mélange du génie chimique ont été développées pour des milieux homogènes, c'est-à-dire monophasiques. Or, la granulation humide concerne un système polyphasique (solide-liquide-gaz). Par conséquent, les forces appliquées au système ne peuvent pas être transmises de proche en proche comme dans un milieu continu, mais sont transmises de façon ponctuelle, par le choc des éléments

solides, impliquant une dissipation énergétique supérieure. Le mélange ne se fait pas au niveau moléculaire, mais à un niveau particulaire.

De plus, les relations adimensionnelles définies précédemment font intervenir des paramètres physiques du milieu, à savoir sa viscosité et sa masse volumique. Ces grandeurs peuvent être considérées comme constantes pour des fluides newtoniens en l'absence de réaction chimique. Il n'en est rien concernant la granulation humide, lors de laquelle le milieu granulaire est mouillé et voit donc ses propriétés évoluer sans cesse.

La détermination de paramètres rhéologiques de granulés humides, s'apparentant à une mesure de viscosité, est toujours un problème d'actualité.

V.2.2.2. Résultats publiés

Cliff et Parker [66] ont suggéré une approche basée sur les relations adimensionnelles nombre de puissance / nombre de Reynolds, utilisées pour les systèmes de mélange liquide, afin de prédire le comportement d'un équipement industriel à partir d'informations générées grâce à un équipement de laboratoire.

Dans leur travail, la viscosité du fluide, nécessaire au calcul du nombre de Reynolds, est remplacée par la valeur d'un couple nommée consistance (représentée par le symbole "η"), déterminée sur un rhéomètre mélangeur à couple.

Leurs résultats montrent qu'il existe une relation logarithmique entre le nombre de puissance et le nombre de Reynolds et ce indépendamment des deux mélangeurs utilisés. Leur conclusion est qu'une courbe maîtresse peut être utilisée pour considérer les facteurs de transposition d'échelle et définir les conditions optimales de fin de granulation sur différentes échelles.

Landin et coll [67] présentent une méthodologie de transposition d'échelle du procédé de granulation humide en mélangeurs à taux de cisaillement élevé. Elle est basée sur la détermination d'une relation adimensionnelle entre la puissance électrique consommée et une combinaison de paramètres aussi bien relatifs aux conditions de mélange (taille et vitesse de rotation de la pale) qu'aux caractéristiques de la masse humide (masse volumique et consistance).

Une telle méthodologie dérive directement des relations utilisées pour l'extrapolation des mélangeurs liquides. Toutefois, dans le cas de la granulation humide, la détermination de la viscosité pose problème. Elle passe par une détermination de la consistance de la poudre humide grâce à un rhéomètre mélangeur à couple (Caleva MTR, Sturminster Newton). Rowe et Parker [68] ont démontré que viscosité et consistance étaient directement liées. Cependant, l'unité de la consistance étant celle d'un couple (N.m), le nombre de Reynolds dans lequel elle apparaît n'est plus adimensionnel et on parle de « pseudo nombre de Reynolds » : ΨRe.

Les relations utilisent par conséquent les nombres de puissance, de ΨReynolds, de Froude et un quatrième nombre : le taux de remplissage S, permettant de prendre en compte la hauteur de poudre dans le granulateur.

Ce taux de remplissage est généralement exprimé par :

$$S = \frac{h}{D} \qquad \text{Eq. 31}$$

ou par

$$S = \frac{m}{\rho D^3} \qquad \text{Eq. 32}$$

avec h hauteur du lit de poudre dans le bol (m), D diamètre du bol (m), m masse totale de granulés humides.

La relation qui lie ces nombres sans dimension est du type :

$$N_p = f(\Psi\ \mathrm{Re}.Fr.S) \qquad \text{Eq. 33}$$

Elle est généralement étudiée sous la forme :

$$N_p = k.(\Psi\ \mathrm{Re}.Fr.S)^{-n} \qquad \text{Eq. 34}$$

où k et n sont des constantes qui dépendent à la fois de la formulation et du mélangeur utilisés.

Pour déterminer leurs valeurs, la fonction linéarisée est tracée :

$$\mathrm{Log}_{10}(\mathrm{Np}) = \mathrm{f}\,[\mathrm{Log}_{10}(\Psi\mathrm{Re}.\mathrm{Fr}.\mathrm{S})] \qquad \text{Eq. 35}$$

$\mathrm{Log}_{10}(k)$ est donnée par l'ordonnée à l'origine de la droite et (–n) par sa pente.

Le principe de la méthodologie est de résoudre la relation adimensionnelle pour une échelle, puis de l'utiliser pour calculer la puissance requise à une autre échelle, afin d'obtenir les mêmes viscosité et densité de masse humide. Cette méthode permet donc uniquement de reproduire ces deux caractéristiques, ce qui implique qu'elles

doivent être suffisantes pour décrire à la fois une masse humide de composition donnée et les propriétés des grains secs qui en découlent.

En fait, il a été montré par Faure et coll [69] que d_{50}, indice de Haussner et index de friabilité des granulés secs varient linéairement avec la consistance de la masse humide dont ils proviennent, jusqu'à une certaine consistance qui est fonction de la formule étudiée.

Landin et coll. [70] ont travaillé sur trois tailles de mélangeurs-granulateurs à bols fixes verticaux (Fielder PMA-Aeromatic Fielder Ltd), de volumes : 25-100-600 litres.

Tous étaient géométriquement similaires dans toutes leurs dimensions. Le mélange, composé de lactose, d'amidon de maïs et d'amidon prégélatinisé, est mouillé par de l'eau à un débit constant. Des échantillons sont prélevés à différentes puissances électriques. Les valeurs de masse volumique apparente (mesurée dans un récipient en verre) et de consistance (viscosité de la poudre mesurée à l'aide d'un rhéomètre à poudre MTR, Caleva, UK) sont utilisées pour tracer les droites de régression de chaque bol (Figure 27), d'équation générale :

$$\mathrm{Log}_{10}(Np) = a.\mathrm{Log}_{10}(\Psi \mathrm{Re}.Fr.h/D) + b \qquad \text{Eq. 36}$$

Les trois droites ont des ordonnées à l'origine et des pentes similaires. Une relation globale pour les trois granulateurs peut donc être utilisée pour prédire le point final de granulation de l'un à l'autre. Elle possède l'équation :

$$N_p = 7.96.10^2.(\Psi\ \mathrm{Re}.Fr.h/D)^{-0.732} \qquad \text{Eq. 37}$$

Cette relation numérique est déterminée avec un coefficient de corrélation de 0.78 et sera différente d'une formulation à l'autre, la relation entre valeur du couple mesuré et viscosité étant différente.

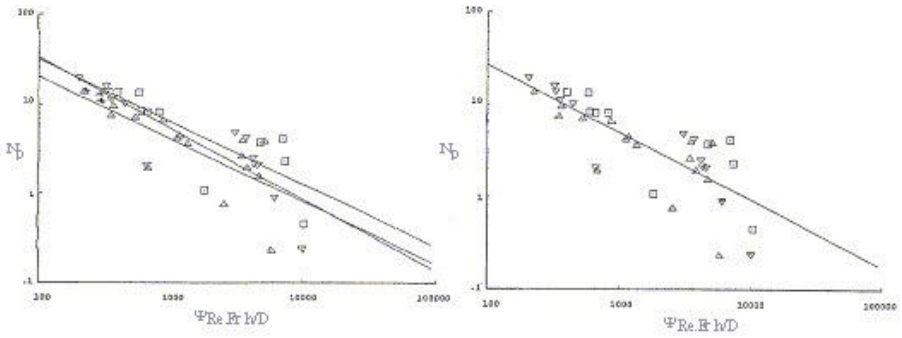


Figure 27. Relations linéarisées du nombre de puissance pour les granulateurs PMA 25, 100 et 600 litres selon Landin et coll.[70].

Cette étude montre qu'il est tout de même difficile d'aligner les points. Un coefficient de corrélation de 0,78 n'est pas correct. Prétendre que les droites sont superposées n'est pas exact.

Une étude plus récente, publiée par Faure et coll en 1999 [71] vérifie la possibilité d'appliquer une relation adimensionnelle du type puissance électrique consommée = f(conditions opératoires, caractéristiques produit), à une série de mélangeurs granulateurs Collette Gral (Groupe GEA, Wommelgem, Belgique), avec des bols de capacité : 8, 25, 75 et 600 litres. Les quatre granulateurs sont en quasi-similitudee géométrique. Les axes du mobile d'agitation et de l'émotteur sont fixés verticalement à travers le couvercle (Figure 28).

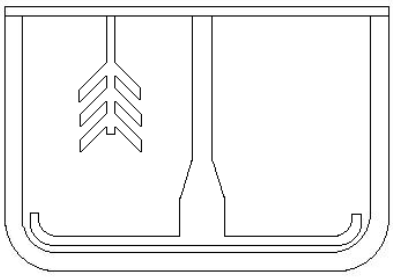


Figure 28. Représentation schématique d'un mélangeur granulateur Collette Gral [71].

La formulation utilisée est la même que celle de Landin et al. [259], à savoir en pourcentages massiques 80% de lactose, 18% d'amidon de maïs et 2 % d'amidon pré gélatinisé.

Après cinq minutes de mélange à sec, l'eau est pulvérisée à un débit constant. La puissance consommée par le mobile d'agitation est mesurée, tandis que des échantillons sont prélevés sans arrêter la machine. La consistance est mesurée dans un rhéomètre à poudre appelé MTR (Caleva, UK).

A partir des données générées, une relation adimensionnelle de la puissance de la forme suivante est calculée pour chaque granulateur.

$$Log_{10}(Np) = a.Log_{10}[\Psi Re.Fr.(\rho.T^3/m)] + b \qquad \text{Eq. 38}$$

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- La poudre humide adhère aux parois des granulateurs, particulièrement aux faibles vitesses de mélange et sur les bols de petite taille (inférieure ou égale à 75 litres). Pour ces bols, une couche de 0.75 mm d'épaisseur de PTFE

(PolyTetra FluoroEthylène) est insérée sur leurs parois verticales et permet de les lubrifier.

- L'étude de la consistance en fonction du taux d'humidité révèle qu'aux faibles teneurs en eau, les consistances observées en présences de PTFE sont supérieures, certainement grâce à une meilleure distribution des ponts liquides. En revanche, aux plus fortes teneurs en eau, les consistances les plus élevées sont obtenues en l'absence de PTFE, sans doute suite à un surmouillage local entraînant la dissolution partielle du lactose dans le solvant.
- Lorsque du PTFE recouvre les parois latérales des bols, une quantité inférieure de liquide est nécessaire pour atteindre la même qualité de granulés. De plus, pour une même consistance, la puissance consommée par le mobile d'agitation est inférieure en présence de PTFE.

- La réduction d'échelle semble limitée à un point où les effets de paroi commencent à dominer. Le PTFE permet une meilleure homogénéité de la poudre humide, grâce à une meilleure distribution du liquide. Il permet de maintenir le même schéma d'écoulement entre les différents granulateurs, ce qui semble un paramètre primordial pour la transposition d'échelle.

Tableau 1. Les pentes et ordonnées à l'origine des équations obtenues sur les différentes tailles de granulateurs Collette Gral [71]

Capacité du bol	a	b	r^2	Nombre de données
8 L avec PTFE	- 0.932	3.846	0.892	8
25 L avec PTFE	- 0.964	3.889	0.842	10
75 L avec PTFE	- 1.071	4.034	0.808	7
75 L sans PTFE	- 0.706	3.476	0.928	8
600 L sans PTFE	-1.054	3.990	0.938	11
Courbe maîtresse 8, 25, 75 L avec PTFE et 600 L	-0.926	3.758	0.887	36

La courbe maîtresse fournit, pour les granulateurs de cette série, l'équivalence entre la consistance des granulés humides à reproduire et la puissance consommée indiquant le point de fin de granulation.

La procédure de transposition d'échelle basée sur l'utilisation des nombres adimensionnels a été appliquée et donne des résultats intéressants malgré des coefficients de corrélation encore très faibles.

VI.COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE DES POUDRES HUMIDES

VI.1. INTRODUCTION

Dans le but de contrôler toutes les étapes de fabrication d'un grain et obtenir le grain de qualité voulue, la place de la caractérisation physique du grain est grandissante. C'est dans cet esprit qu'est née l'idée de caractériser le grain humide par sa cohésion, sa consistance, son comportement rhéologique.

Il existe actuellement deux grands types d'appareils permettant d'étudier la rhéologie des masses humides : le MTR, Mixer Torque Rheometer, rhéomètre à couple de rotation (Caleva Process Solutions Limited, Dorset, GB) et le rhéomètre à poudre FT3 (Freeman Technology, Malvern, GB).

VI.2. MTR

VI.2.1.Historique

L'idée de conception du MTR est venue de la mesure de la résistance qu'offrait le mélange à granuler sur les pales du granulateur lors du mouillage par Leuenberger et coll. en 1979 [258]. Plus le mélange était mouillé, plus sa consistance donc sa résistance augmentait. Ceci pouvait donc laisser penser que la mesure du couple de torsion de l'axe de rotation des pales du granulateur pouvait refléter la consistance de la poudre humide.

Ainsi Schildcrout en 1984 [72] a utilisé un petit mélangeur granulateur horizontal instrumenté (Plasti-Corder rotational torque rheometer de C. W. Brabender instruments). Sa chambre de granulation de 50 ml était équipée d'un système pour contrôler la température des parois avec deux pales tournant en sens inverse. La résistance à la rotation exercée par la poudre humide sur les pales était transmise à un dynamomètre à l'aide d'un bras fixé sur le bol. Elle était alors exprimée en couple en fonction du temps.

Les performances de ce premier appareil sont améliorées avec le malaxeur Beken Duplex (Beken Engineering Ltd., London, GB) de capacité 250 mL doté d'un moteur à vitesse variable utilisé par Rowe & Sadeghnejad en 1987 [73], puis repris par Parker & coll. en 1987 [74], Parker & Rowe en 1989 [75] et 1991 [76], Janin & coll. en 1990 [77], Hancock & coll. en 1992 [83]. La rotation du bol de malaxage est enregistrée via un bras fixé au bol du malaxeur et relié à un dynamomètre calibré. Cet appareil était sensible à des variations de couple de l'ordre de 5.10^{-3} Nm.

Le rhéomètre à poudre Beken Duplex de capacité 250 mL a été utilisé pour la première fois par Cliff et Parker en 1990 [259] pour caractériser des masses humides dans le but d'obtenir une mesure de viscosité de poudre (consistance) nécessaire au calcul du nombre de Reynolds dans l'application de la méthodologie de transposition d'échelle. Rowe en 1996 [78], Landin et coll. en 1996 [259] puis Faure et coll. en 1998 [259] ont utilisé le Mixer Torque Rheometer (MTR) de chez Caleva pour la mesure de consistance de la masse humide.

VI.2.2. Description et fonctionnement

L'instrument de mesure MTR commercialisé par Caleva Process Solutions Ltd (Dorset, GB) est constitué de deux pales tournant en sens inverse et se croisant de façon à cisailler la masse de poudre présente dans le bol (Figure 29) [259]. La pale principale reliée au moteur permet à la pale secondaire de tourner deux fois plus vite par le biais de rouages.

La rotation du bol est suivie en continu via un bras appuyant sur la cellule, un dynamomètre calibré qui mesure le moment de rotation ou couple exprimé en Newton.mètre (N.m). La capacité du bol est de 15 à 30 g selon la densité de l'échantillon. La vitesse du moteur, donc de la pale principale, peut être fixée entre 20 et 150 rpm. Le MTR est piloté par le logiciel Caleva MTR ADC Control Logic and Data Board qui permet aussi l'analyse des mesures.

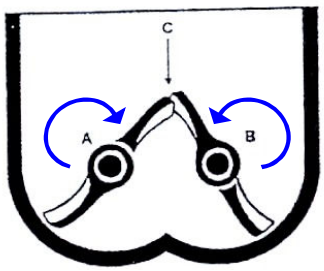


Figure 29. Vue frontale du bol du MTR avec ses deux pales (A : axe principal, B : axe secondaire et C : zone de cisaillement) selon Landin & coll. en 1995 [79].

VI.2.3.Les applications du MTR

Le MTR a été utilisé ces dernières années dans de nombreux domaines dans l'industrie pharmaceutique :

- En recherche :
    - Pour étudier le procédé de granulation humide.
    - Pour étudier les interactions liant- substrat.
- En développement :
    - Pour vérifier les propriétés rhéologiques des excipients utilisés lors des changements de lot ou de fournisseur.
    - Pour déterminer la concentration de liant à mettre dans le mélange de poudre.
    - Pour étudier les temps de malaxage au cours du procédé de granulation.
- En contrôle du procédé de granulation :
    - Pour suivre les procédés de granulation au cours de la production dans le cadre d'un contrôle qualité.
    - Pour mesurer la consistance de la masse humide au cours de l'étude de la transposition d'échelle.

Trois méthodes de mesures peuvent être utilisées pour réaliser les études décrites précédemment : le suivi de l'évolution rhéologique d'un mélange de poudre faisant l'objet d'additions multiples de liquide de mouillage, le suivi de l'évolution rhéologique d'une poudre humide selon un temps de malaxage variable et la mesure dite de consistance d'une poudre humide correspondant à une valeur quasi-instantanée.

VI.2.3.1.Addition multiple du liquide de mouillage

Ce type d'expérience est utilisé pour estimer rapidement la quantité de liquide de mouillage optimale pour une masse définie d'un certain mélange de poudre à granuler. Il s'agit en fait d'une opération de granulation réalisée à petite échelle avec le suivi en parallèle de la consistance de la poudre de plus en plus mouillée. En effet, la mesure du couple a été suggérée comme étant la méthode la plus fiable pour suivre le procédé de granulation [259]. Le couple est proportionnel à la résistance de la masse, donc il suit directement les changements de cohésion, de consistance de la poudre humide malaxée.

Le couple augmente avec l'augmentation de la quantité d'eau jusqu'à un maximum puis il s'abaisse lors de la formation d'une pâte visqueuse surmouillée (Figure 30). Rowe et Parker [259] ont estimé que le mouillage optimum pour une formule granulée correspond à la valeur maximale de la consistance, c'est à dire au pic du couple moyen.
Le comportement rhéologique observé est cohérent avec les différents états de saturation en liquide dans l'assemblage des particules [259, [80]] : l'état pendulaire, funiculaire, capillaire et de gouttelettes (Figure 30) [[81]].

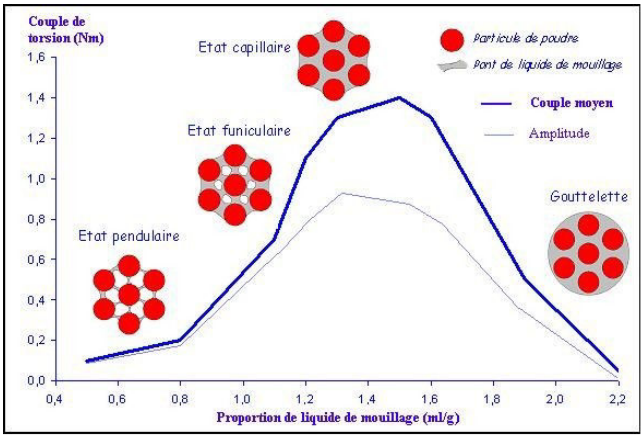


Figure 30. Évolution du couple moyen mesuré au MTR en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajouté [81].

Selon Luukonen & coll. [[82]], un malaxage prolongé est responsable d'une densification de la masse et pourrait augmenter la saturation en liquide induisant alors un pic de couple pour une faible quantité de liquide de mouillage. Cependant, un malaxage prolongé provoque aussi une absorption accrue d'eau, donc une saturation en liquide moins importante ce qui conduit à un pic du couple pour de plus grandes quantités d'eau. L'effet d'absorption semble supérieur à l'effet de densification parce que les expériences ont montré que des malaxages prolongés ont eu pour conséquence des pics de couples tardifs.

Le rhéomètre à couple est donc un instrument utile pour suivre avec reproductibilité l'évolution du procédé de granulation humide. Schildcrout [259] assure que l'état rhéologique d'une masse humide ne peut être spécifié que par la lecture d'un couple unique et que l'évolution rhéologique de l'échantillon est nécessaire afin de le caractériser.

Il est important de noter que la transition entre les différents états de saturation en liquide est généralement induite par l'augmentation de la quantité du liquide de

mouillage mais un effet identique peut être obtenu par la consolidation des agglomérats au cours du malaxage sans ajout de liquide de mouillage. Cet effet est clairement visible dans le cadre de la méthode où la durée du malaxage du grain humide est variable.

VI.2.3.2. Temps de malaxage variable

Une fois que la quantité de liquide de mouillage est déterminée, il est important de définir le temps nécessaire de malaxage afin de connaître la cinétique de granulation de la formule étudiée. La méthode de temps de malaxage variable est utilisée pour réaliser ce type d'étude.

Le liquide de mouillage ajouté, le couple moyen augmente pour atteindre son maximum après un certain temps de malaxage, puis un état d'équilibre s'instaure [[83], 260, 260]. Au pic de granulation, une masse cohésive a été formée. La zone après le pic de granulation représente la stabilisation de la viscosité de masse viscoélastique [259]. Un malaxage prolongé à des taux élevés de liquide tend à augmenter la densification de la poudre humide, ce qui peut conduire à une exacerbation du processus de surmouillage. Ceci résulte en la baisse progressive de la valeur du couple moyen jusqu'à la valeur d'équilibre. Le couple à l'état d'équilibre, spécifique du malaxeur, des conditions opératoires et du système poudre – liquide de mouillage, semble constituer un bon moyen de caractériser une poudre humide.

VI.2.3.3. Consistance

Le test de consistance est généralement utilisé pour vérifier les propriétés d'un grain humide produit dans des malaxeurs-granulateurs. Il a pour vocation de remplacer le geste de l'opérateur qui serre son poing sur la poudre humide pour contrôler la qualité du mouillage. Ainsi il peut aussi bien avoir sa place au sein d'un protocole de contrôle qualité que dans une stratégie de transposition d'échelle pour prédire le point d'arrêt du mouillage.

Le protocole de mesure suit généralement le schéma suivant :

- Enregistrement du bruit de fond
- Ajout de la poudre humide dans le bol
- Malaxage de la poudre humide de 30 sec à 5min
- Enregistrement de la mesure entre 20 sec et 3.5 min.

Les grandes variations observées dans la littérature concernent :

- Le temps de malaxage de la poudre humide avant la mesure qui dure de 30 s [260, 259] à 3 – 5 min [259, 259, 259].
- Le temps d'enregistrement du couple généré par la poudre humide qui est le plus souvent de 20 ou 30 secondes sauf dans le cas de Parker & coll. en 1991 [259] qui réalisent la mesure sur 3,5 min.

Il est important de noter que certains auteurs comme Landin & coll. en 1995 [86], et Rowe & coll. (1996) [260] ne mesurent pas la consistance de la poudre humide immédiatement après son mouillage mais la laissent respectivement 48 ou 24 heures dans des sacs ou des fûts scellés de façon à ce qu'un état d'équilibre dans la répartition de l'humidité soit atteint avant de réaliser la mesure.

VI.2.4. Données à exploiter

Le système d'exploitation du MTR fournit trois types de données : le couple moyen, l'amplitude des oscillations du couple et le couple maximum.

- **Couple maximum :** ou « peak torque » est la moyenne des couples maximums observés sur la période d'enregistrement. Chatlapalli [260] considère ce paramètre comme étant un bon indicateur de la consistance d'une poudre humide mais il est rarement exploité.
- **Couple moyen :** ou « mean torque » décrit la résistance moyenne de la masse au malaxage. En effet, c'est la moyenne des forces rencontrées par la pale de malaxage lorsqu'elle cisaille la poudre humide. Sa valeur résulte de la différence de couple entre la moyenne du couple mesuré avec le bol contenant l'échantillon et la moyenne du couple avec le bol vide. La plupart des auteurs choisissent la valeur du couple moyen comme mesure de la consistance.
- **Couple à vide :** La mesure du couple quand le bol est vide correspond à l'évaluation du bruit de fond graphiquement représenté par la ligne de base.
- **Amplitude du couple :** ou « torque range » reflète l'hétérogénéité de la masse. Elle correspond à l'amplitude des forces rencontrées par la pale de malaxage lorsqu'elle cisaille la poudre humide. La plus grande valeur apparaît quand la poudre humide subit les variations rhéologiques les plus importantes. Elle est calculée comme l'amplitude moyenne des oscillations du couple de malaxage pendant un temps spécifique après avoir éliminé le bruit de fond. La courbe de l'amplitude suit les mêmes variations que celle

du couple moyen. L'amplitude maximale du couple survient généralement à un taux de saturation du mélange plus faible que celui correspondant au couple moyen maximum [260].

Chatlapalli et coll. [260] ont montré l'intérêt de suivre en parallèle l'évolution du couple moyen et de l'amplitude des oscillations du couple lors du processus de granulation. En effet, il s'est avéré que ces courbes représentées en fonction de la quantité de liquide mouillage ajouté reflètent la qualité de la répartition du liquide du mouillage ainsi que les interactions substrat – liant. Ainsi, les valeurs maximales de l'amplitude du couple et du couple moyen seront très éloignées l'une de l'autre pour un système où la répartition du liquide et le mouillage seront parfaits. Inversement, ils seront très proches dans le cas d'une mauvaise répartition du liquide de mouillage.

VI.3. RHÉOMÈTRE À POUDRE FT3 FREEMAN

VI.3.1. Historique

Pour mesurer la cohésion d'une poudre, Cole en 1987 [84] a utilisé une turbine à hélice comme viscosimètre modifié. La cohésion est enregistrée comme résistance à la rotation de la turbine grâce à un voltmètre digital.

Un échantillon de poudre, préalablement aéré pour supprimer les effets d'un éventuel tassement de la poudre, est déposé dans un becher. Ce becher est placé sous un viscosimètre. La poudre est alors malaxée à des niveaux différents dans le becher et sa cohésion, exprimée par une résistance, peut être mesurée simultanément. Il s'agit du premier rhéomètre à turbine.

Dans le même esprit, le rhéomètre à poudre FT3 Freeman (Freeman Technology) a été conçu et commercialisé en 1999 par Reg Freeman et son équipe. Le projet a pris naissance en 1995 quand Reg Freeman a réalisé combien la caractérisation des poudres était complexe. Les techniques traditionnelles comme l'angle de repos, l'index de Carr, l'essai Pharmacopée de l'écoulement par un entonnoir et autres, bien que fournissant les informations de base sur la caractérisation d'une poudre, ne satisfaisaient pas complètement Reg Freeman du point de vue de l'aptitude à l'écoulement. En 1995, il a été consultant dans la conception d'un nouveau bol du Rhéomètre à couple (Mixer Torque Rheometer, MTR) pour l'évaluation de poudres humides.

En 1996, Reg Freeman et son équipe ont pensé qu'il serait judicieux d'instaurer un modèle de flux dans un lit de poudre et de mesurer toutes les forces exigées pour le maintenir. L'idée d'une pale en forme d'hélice se déplaçant le long d'un trajet hélicoïdal a été inventée par Reg Freeman. Elle est maintenant brevetée dans le monde entier. Ce système permet un grand choix de modes de flux selon les exigences du matériel évalué.

VI.3.2. Description et fonctionnement

Le principe d'exploitation du FT3 (Freeman 2000) consiste à forcer une pale à travers un échantillon de poudre selon une trajectoire hélicoïdale, le long d'une éprouvette, avec une vitesse et un mouvement de l'écoulement de la poudre bien définis. Les forces engendrant la déformation et l'écoulement de la poudre sont imposées par la lame en mouvement et sont mesurées en continu pour évaluer l'aptitude à l'écoulement de la poudre.

La trajectoire hélicoïdale de la pale est définie par la combinaison des vitesses axiale et angulaire. Ainsi une trajectoire hélicoïdale vers le bas peut être une spirale en pente faible ou raide selon le sens de rotation positif ou négatif de la pale.

La pale en rotation, spécialement conçue, similaire à une hélice de bateau, entraîne l'échantillon de poudre (Figure 31). En mesurant la force et le couple nécessaires au déplacement de la pale à l'aide de jauges de contraintes, le rhéomètre fournit des données hautement sensibles sur les propriétés d'écoulement de l'échantillon. Ces données sont collectées et analysées par un logiciel informatique.



La mesure consiste en une ou plusieurs descentes de la pale et remontées. Chaque descente et remontée correspondent à un cycle. Un cycle peut être utilisé comme conditionnement de la poudre et le cycle suivant pour la mesure de l'écoulement de la poudre. Le calcul de la mesure est généralement fait sur l'enregistrement de la descente au cours de la mesure. L'appareil permet la mesure de deux forces : une force axiale (appelée force), et une force radiale (appelée couple) pour déterminer les énergies de flux.

Figure 31. Pale en forme d'hélice descendant dans l'éprouvette du FT3 (www.freemantech.co.uk)

Afin de s'assurer que les données reproduisent précisément les applications réelles, le rhéomètre conditionne l'échantillon avant de le tester sous une forme aérée ou compactée en provoquant l'écoulement par découpe, cisaillement ou compactage. L'utilisateur contrôle la vitesse de la pale d'agitation, l'angle de passage de la pale et la hauteur en début et fin de mesure.

VI.3.3.Les paramètres opératoires

La quantité d'échantillon, la vitesse angulaire de la pale, l'angle d'attaque, le sens de rotation de la pale et la hauteur du trajet de la pale dans l'éprouvette sont les paramètres opératoires à définir pour effectuer une mesure.

VI.3.3.1.La masse de l'échantillon

Comme pour le MTR, la quantité d'échantillon à analyser est déterminée par une mesure volumétrique. L'éprouvette, dans laquelle la pale tourne, est graduée ce qui facilite la reproductibilité des essais. Il existe différentes tailles d'éprouvettes conçues pour le rhéomètre FT3 allant de 25 à 350 ml. Ainsi des échantillons de 10 à 17 g, selon leur masse volumique vrac, peuvent être analysés ce qui est appréciable en développement où le produit est rare et coûteux. Pour un échantillon donné, la masse correspondante au volume maximum doit être conservée pour les autres essais le concernant de façon à ce que tous les essais soient comparables.

VI.3.3.2.La vitesse angulaire

La vitesse angulaire de la pale du rhéomètre FT3 est comprise entre 10 et 100 mm/s. Une vitesse moyenne de 50mm/s est souvent utilisée pour laisser le temps aux particules de s'écouler.

VI.3.3.3.L'angle de rotation

L'angle de rotation de la pale définit la trajectoire de l'hélice dans la poudre. Un angle de 1° produit une trajectoire hélicoïdale très resserrée et tandis que un angle de 10° produit une trajectoire hélicoïdale très espacée (Figure 32)

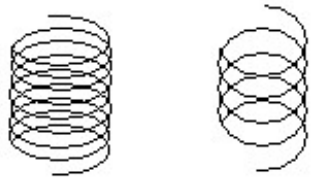


Figure 32. Trajectoire hélicoïdale resserrée et espacée (www.freemantech.co.uk)

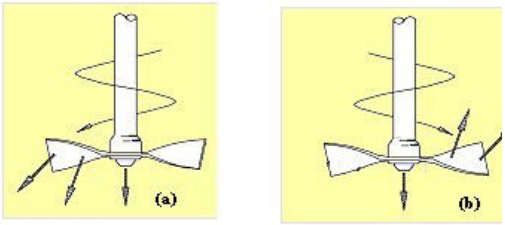


Figure 33. Pale en forme d'hélice : (a) sens négatif : Compaction, (b) sens positif : Aération, (www.freemantech.co.uk).

VI.3.3.4.Le sens de rotation de la pale

La pale a une forme d'hélice et son sens de rotation va influencer le conditionnement de la poudre : au cours de la descente, le sens positif de la pale permet d'aérer la poudre au cours de la mesure tandis que le sens négatif permet de compacter la poudre (Figure 33) [85]. Au cours de la remontée, le sens négatif de la pale permet une aération importante de la poudre.

VI.3.4.Conclusion

Le FT3 permet d'évaluer l'écoulement des excipients [86, 87] et des formules, de comparer les excipients, d'optimiser les formulations [88].

Podczeck [260, 260] a étudié les propriétés rhéologiques de la cellulose microcristalline à l'aide du FT3 et a comparé les résultats avec les propriétés physiques des poudres étudiées et l'indice de Carr. Le résultat de son étude a montré que le FT3 permet de détecter de faibles différences dans le comportement de poudre étudiée que l'indice de Carr n'avait pas détectées.

Cassidy et Thomas [89] ont évalué le FT3 pour la mesure des caractéristiques rhéologiques de poudres humides. Cette étude a montré que le FT3 était capable de déterminer les relations entre les caractéristiques d'écoulement et les proportions de liquide de mouillage ainsi que la détection de la quantité de liquide optimum pour fabriquer des grains de qualité désirée.

Peu d'articles ont été publiés aujourd'hui sur cet instrument.

VII.CONCLUSION

Le procédé de granulation humide est complexe et difficile à comprendre. Malgré cela, c'est un procédé très utilisé par les nombreuses industries qui utilisent des poudres telles que la pharmacie, l'agroalimentaire, la chimie, l'agriculture …

Aujourd'hui, certains chercheurs essayent de comprendre les différents mécanismes qui entrent en jeu dans ce procédé. De nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension et la quantification des mécanismes qui contrôlent la formation des grains. Des nombres adimensionnels ont été établis pour chaque mécanisme et des cartes décrivant les différents régimes ont été développés.

La première étape dans la mise au point d'un protocole opératoire en granulation humide est la caractérisation des différents éléments dont on dispose :

- La caractérisation de la formulation (tension de surface, angle de contact, forces de cohésion, etc.…),
- la caractérisation du procédé de granulation (les caractéristiques du système d'ajout d'eau, la vitesse d'agitation, etc..),
- le calcul des paramètres clés adimensionnels (le nombre de " spray flux" , le nombre de Stokes visqueux ou de déformation, etc..).

Ayant établi les mécanismes clés qui contrôlent le procédé à élaborer, il est possible de développer une stratégie opératoire et de contrôle pour réaliser ce procédé de granulation humide.

Cette théorie n'a pas ou peu été appliqué directement en industrie. Il est encore difficile d'établir tous ces paramètres clés en routine.

Plus adapté à l'industrie, il existe d'autres outils qui permettent de contrôler ce procédé de granulation. Le contrôle du procédé peut se faire par des mesures de puissance électrique consommée ou de couple généré lors de l'évolution et la croissance du grain. Cette technique est beaucoup utilisée en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement. D'autres techniques existent tels que des sondes permettant de suivre l'évolution du mouvement des grains humides ou encore de suivre l'humidité du grain au cours du procédé. Une nouvelle technique encore peu utilisée est la technique de l'analyse d'image permettant de suivre la distribution granulométrique du mélange de poudre au cours du procédé de granulation. Cette technique couplée à un système de contrôle par tâtonnement (Fussy control system) permet d'atteindre le point de fin de granulation et une qualité de grains désirée.

La transposition d'échelle est une étape clé dans l'industrie et est souvent difficile à réaliser. Le génie chimique a élaboré une méthodologie basée sur les nombres adimensionnels pour comparer et étudier des réacteurs de taille différente. Cette méthodologie a été étudiée dans un premier temps par Cliff et Parker en 1990 [259] puis par Landin et coll. en 1996 [259] et Faure et coll. en 1998 [259] afin d'élaborer une méthodologie de transposition d'échelle du procédé de granulation humide. La courbe maîtresse fournit, pour les granulateurs de différentes séries, l'équivalence entre la consistance des granulés humides à reproduire et la puissance consommée indiquant le point de fin de granulation. La procédure de transposition d'échelle basée sur l'utilisation des nombres adimensionnels dans le domaine de la granulation humide semble donc applicable dans la mesure où ces derniers donnent une relation adimensionnelle de la puissance commune.

La granulation humide est un procédé complexe mais très intéressant dans lequel de nombreux chercheurs se sont investis. Aujourd'hui, ce procédé est plus facile à comprendre et à utiliser malgré encore de nombreuses questions sans réponse. Dans le passé, certains auteurs parlaient de "la granulation humide comme un art plus qu'une science". Aujourd'hui, ce procédé peut être vraiment considéré comme une science [255].

Dans le domaine de la recherche et du développement, les quantités de principe actif ainsi mises à disposition du galéniste pour étudier le procédé de granulation et sa transposition d'échelle pour les premières études cliniques sont très faibles car le produit est excessivement cher et peu de produit est fabriqué au début du développement. Quel outil de granulation permettrait d'étudier le procédé et la transposition d'échelle sur des petites quantités de produit ?

Aujourd'hui, l'approche adimensionnelle élaborée dans le domaine du génie des procédés et utilisée par Cliff et Parker en 1990 [259] puis par Landin et coll. en 1996 [259] et Faure et coll. en 1998 [259] montre une application sur des granulateurs dont la taille est supérieure à 1 litre pour des lots supérieur à 200g. Est-ce que cette méthodologie pourrait être applicable sur des granulateurs plus petits ? Cette question est le thème général de la partie expérimentale.

PARTIE EXPERIMENTALE

I.INTRODUCTION

Dans cette étude, nous nous intéresserons à l'approche visant à appliquer la méthodologie de transposition d'échelle des procédés de mélange des liquides, basée sur l'utilisation de nombres adimensionnels, à la granulation humide par agitation mécanique à l'échelle laboratoire. Le principe de base de cette méthode est l'établissement d'une relation adimensionnelle entre la puissance consommée et, des paramètres caractéristiques du granulateur et du grain humide fabriqué. Elle s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques. La pertinence de l'utilisation de cette méthodologie pour la granulation humide a été traitée dans de nombreuses publications par Faure et coll. ainsi que par Landin et coll, dans le cas des mélangeurs-granulateurs verticaux à taux de cisaillement élevé et des mélangeurs planétaires [259, 259, 259, [90]]. L'adaptation des outils du génie chimique aux milieux pulvérulents est détaillée dans le chapitre consacré à l'étude bibliographique.

Les auteurs ont défini des relations adimensionnelles utilisables pour la transposition d'échelle du procédé de granulation humide en mélangeurs rapides à partir de l'approche qui s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques. L'analyse dimensionnelle est un outil mathématique destiné à simplifier l'exploration des phénomènes physiques. Afin de généraliser les observations effectuées à des systèmes d'échelle différente, il est important de considérer la notion de similitude. L'extrapolation des mélangeurs se fait, en règle générale, selon les principes de similitude géométrique, cinématique et dynamique. Ces trois principes de similitudes sont étudiés dans le but de s'assurer que les corrélations établies par le génie chimique et utilisé dans un procédé de granulation suivent certaines lois préalablement définies.

D'autres part, la granulation humide concerne un système polyphasique (solide-liquide-gaz) et non un milieu homogène, c'est-à-dire monophasique dans lequel ont été développées ces lois de mélange. Les forces appliquées au système ne peuvent pas être transmises de proche en proche comme dans un milieu continu, mais sont transmises de façon ponctuelle, par le choc des éléments solides, impliquant une dissipation énergétique supérieure. Pour rendre ce système polyphasique le plus homogène possible, il faut pouvoir distribuer le liquide dans le mélange de poudre de façon efficace. La vitesse du mélangeur est un des paramètres utilisés pour améliorer cette distribution mais il ne suffit pas. La distribution du liquide dans le lit

de poudre, paramètre très important dans la réussite du procédé de granulation, fait l'objet d'une étude particulière dans la troisième partie de cette étude.

De plus, les relations adimensionnelles définies dans la partie bibliographique font intervenir des paramètres physiques du milieu, à savoir sa viscosité et sa masse volumique. Ces grandeurs peuvent être considérées comme constantes pour des fluides newtoniens en l'absence de réaction chimique. Il n'en est rien concernant la granulation humide, lors de laquelle le milieu granulaire est mouillé et voit donc ses propriétés évoluer sans cesse. La détermination de ces paramètres est donc importante et ne peut être fait selon les méthodes utilisées pour les systèmes monophasiques. Des méthodes ont été élaborées pour mesurer ces paramètres et sont décrites dans la quatrième partie de cette étude.

Enfin, une fois ces différentes études réalisées : étude des similitudes de système de différente taille, étude de la distribution du liquide de mouillage dans ces systèmes et l'étude de la caractérisation du grain humide, les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques, sont étudiées visant à tester l'application de la méthodologie de transposition d'échelle du procédé de granulation humide. Dans cette dernière étude, deux formulations différentes et trois mélangeurs-granulateurs de taille laboratoire différente sont utilisés dans le but de déterminer si l'application de cette méthodologie est réellement envisageable dans ces conditions.

II.MATERIEL ET METHODE

II.1. MATIÈRES PREMIÈRES

II.1.1.Choix des matières premières

Le choix des matières premières répond à des critères que nous nous sommes fixés comme base de travail pour l'étude :

a. Le secteur d'activité

Nous souhaitions travailler sur des poudres pharmaceutiques utilisées dans le domaine de la granulation humide.

b. Les risques d'utilisation

Les poudres utilisées ne comportent pas de risques importants pour l'opérateur et l'environnement. Les produits utilisés sont des excipients. Aucun principe actif n'a été manipulé.

c. La provenance des poudres

Les excipients choisis sont communément utilisés dans l'industrie pharmaceutique et les utilisateurs peuvent facilement s'en procurer.

d. Qualité des Excipients

Les excipients choisis sont largement utilisés dans la formulation des médicaments et leur qualité est choisie en fonction du domaine de travail : la granulation humide.

e. La fonction des excipients

Deux types d'excipients sont sélectionnés : diluant et liant. Dans chaque type d'excipients, leurs caractéristiques physique et chimique sont différentes afin d'utiliser des formules dont le comportement à la granulation humide sera différent.

f. Le choix des formules

Les formules sont déterminées dans le but d'étudier le procédé de granulation humide sur des formules dont le comportement à granulation humide est très différent. Les liants associés aux diluants sont choisis fonction du critère de "granulabilité", les excipients dont l'énergie de surface est la plus proche possible. Ils sont toujours ajoutés "à sec" dans le mélange de poudre et non en solution. Ceci va permettre de conserver la même quantité de liant dans les formules quelle que soit la quantité de liquide de mouillage ajoutée.

A l'issue de ces critères, nous avons déterminé notre système de travail :

- 3 diluants différents
- 3 liants différents
- 3 formulations différentes

II.1.1.1.Les matériaux retenus et leurs caractéristiques (Tableau 2)

- Le lactose monohydrate comme premier diluant. Le grade choisi est le Granulac®70 (MEGGLE GMBH, Meggle. 6-12, 83512 Wasserburg, Allemagne). Le lactose est un diluant soluble dans l'eau et le diluant le plus utilisé pour la formulation de comprimé, gélule et autres.

- Le mannitol comme deuxième diluant. Le grade choisi est le Pearlitol®60 (ROQUETTE FRERES, 62136 Lestrem, France). Ce deuxième diluant est aussi un diluant soluble dans l'eau utilisé comme "back-up" au lactose monohydrate, lorsque des incompatibilités chimiques se produisent entre ce dernier et des principes actifs contenant des groupements amines primaires (réactions de Maillard).

- Le Phosphate dicalcique dihydraté comme troisième diluant. Le grade utilisé est le Diafos®P (Rhône-Poulenc Rorer, COOPER, 77020 Melun, France). Ce diluant est pratiquement insoluble dans l'eau.

- L'hydroxy-propyl-methyl-cellulose (HPMC) comme le premier liant. Le grade utilisé est le Methocel®E5(Colorcon Limited, Kent DA2 6QD, Angleterre). Ce liant est insoluble dans l'eau chaude et forme une solution colloïdale dans l'eau froide.

- La povidone (PVP) comme le deuxième liant. Le grade utilisé est la povidone Kollidon®30 (BASF, 67056 Ludwigshafen, Allemagne). Ce liant est soluble dans l'eau.

- L'amidon prégélatinisé comme le troisième liant. Le grade utilisé est le Lycatab®PGS (ROQUETTE FRERES, 62136 Lestrem, France). Ce liant est partiellement soluble dans l'eau froide et forme un gel.

Tableau 2. Propriétés des matières premières utilisées

Excipients	Diamètre médian massique D50 [µm]*	Span* $\left(\frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}\right)$	Surface Spécifique (B.E.T) [m²/g]**	Porosité inter-particulaire *	Porosité Compres-sibilité*	Densité vraie [g/cm³]**
Lactose monohydrate	105	1.69	0.172	0.51	0.06	1.535
Mannitol	71	2.48	0.289	0.64	0.12	1.480
Phosphate dicalcique	8.6	3.13	1.21	0.48	0.29	2.319
HPMC	76	2.08	0.186	1.08	0.1	1.285
PVP	90	2.09	0.195	2.24	0.16	1.230
Amidon Prégélatinisé	72	1.75	0.247	0.91	0.06	1.501

* les données ont été générées par la société ARCHEMIS (69153 Décines-Charpieu, France)

** les données ont été générées par L'Ecole des Mines d'Albi-Carmaux (Albi, France).

II.1.1.2. Caractérisation des excipients

Les excipients retenus ont été caractérisés par la description des distributions de formes et de tailles de leurs particules, par les mesures de leur surface spécifique, par leurs masses volumiques réelles et leur porosité.

a. La morphologie des particules

Chaque poudre brute a été observée au microscope électronique à balayage.

b. L'analyse granulométrique

La répartition granulométrique est réalisée sur un granulomètre laser Sympatec® RODOS/M (Clauthal-Zellerfeld, Allemagne). Les échantillons sont analysés en voie sèche et les résultats sont représentés en volume.

c. La surface spécifique

La surface spécifique est mesurée par la méthode B.E.T. (Brunauer, Emmett, Teller) basée sur l'adsorption d'un gaz (Krypton ou azote) à la surface du matériau.

d. La masse volumique réelle ou densité vraie

La masse volumique vraie des matériaux étudiés est caractérisée à l'aide d'un pycnomètre à hélium.

e. La porosité par intrusion de mercure

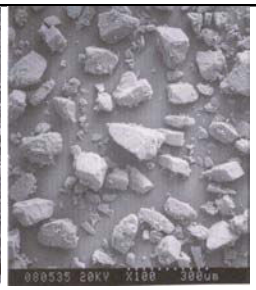
La porosité par intrusion de mercure dans les pores des particules permet d'étudier plusieurs caractéristiques des poudres : la mesure de la porosité interne et inter-particulaire des solides pour des valeurs allant de 3.7nm à 300µm, l'étude de la compaction des poudres et l'étude de la pression de ruptures de billes creuses. Les mesures sont effectuées sur un porosimètre à mercure MICROMERITICS.

II.1.1.3.Monographie des excipients [91]

a) Le lactose monohydraté : Granulac®70

Le lactose monohydraté est représenté par la formule ($C_{12}H_{22}O_{11}$, H_2O) avec une masse moléculaire de 360,31. Le lactose monohydrate n'est pas hygroscopique. Il présente une solubilité de 1 dans 4.63 à 25°C. Ce produit présente une incompatibilité majeure avec les composés contenant un groupement amine primaire et provoque des réactions de Maillard. C'est un excipient largement utilisé dans l'élaboration des médicaments, comme diluant dans les formes solides telles que les comprimés et les gélules. Selon son grade, il peut être utilisé au cours de la granulation sèche ou humide et /ou en compression directe. C'est aussi un excipient très utilisé dans les formes inhalées ou lyophilisées. Le lactose se présente sous forme de poudre blanche et cristalline, sans odeur et de goût légèrement sucré.

Tableau 3 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules du Lactose monohydrate.

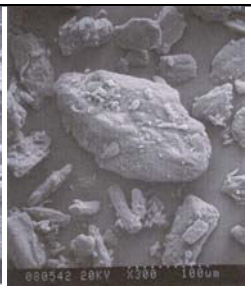
Morphologie			Taille des particules
			d10 = 19 µm d50 = 105 µm d90 = 196 µm CV = 66%
x20	x100	x500	

Le lactose monohydraté Granulac®70 présente une population polydispersée avec une présence de fines particules sur les grosses particules (Tableau 3). Les particules unitaires ont une surface lisse, ne présentent pas de forme particulière, et sont facettées.

b) Le Mannitol : Pearlitol®60

Le mannitol est représenté par la formule ($C_4H_{14}O_6$) avec une masse moléculaire de 182.7. Le mannitol n'est pas hygroscopique et il présente une solubilité de 0.1798g/mL dans l'eau à 25°C. Il ne présente pas d'incompatibilité majeure et est stable à l'état de poudre sèche et en solution. Le mannitol est un excipient souvent utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'agent édulcorant mais aussi diluant dans les comprimés et les gélules. Il est souvent utilisé comme véhicule dans les préparations lyophilisées. Le mannitol se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche de saveur sucrée.

Tableau 4 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules du Mannitol

Morphologie			Taille des particules
			d10 = 15 µm d50 = 71 µm d90 = 191 µm CV = 94%
x20	x100	x300	

Le mannitol se présente comme une poudre polydisperse avec présence de fines particules sur les grosses particules (Tableau 4). Les particules unitaires sont isotropes et présentent une surface rugueuse.

c) Le phosphate dicalcique dihydraté : Dicafos®P

Le phosphate dicalcique (Dibasic Phosphate Calcium Dihydrate) est représenté par la formule ($CaHPO_4$, $2H_2O$) avec une masse moléculaire de 172.09.

Le phosphate dicalcique n'est pas hygroscopique et est pratiquement insoluble dans l'eau. Il est relativement stable mais présente une incompatibilité avec les antibiotiques tétracycline et indométacine.

Due à sa nature alcaline, le phosphate dicalcique ne doit pas être utilisé avec des principes actifs qui sont sensibles aux pH de 7.3 et au-dessus. Le phosphate dicalcique dihydraté est un excipient souvent utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que diluant dans les comprimés et les gélules. Il est souvent utilisé dans la phase de granulation humide ou lors de la compression directe. Le phosphate dicalcique se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche sans odeur.

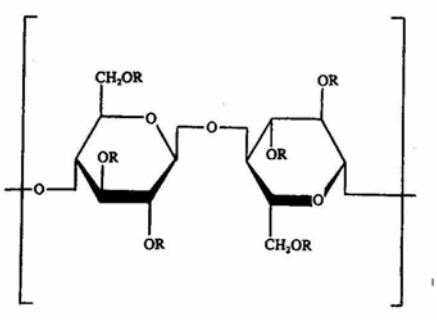
Tableau 5 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules du Phosphate dicalcique dihydraté

Morphologie			Taille des particules
			d10 = 1.1 µm d50 = 8.6 µm d90 = 28 µm CV = 127%
x100	x500	x1500	

Le phosphate dicalcique se présente sous forme d'une poudre polydisperse sans agglomérats (Tableau 5). Les particules unitaires n'ont pas de forme particulière est sont très fines (inférieure à 30µm).

d) L'hydroxypropyl méthylcellulose : Méthocel®E5-LV

L' hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) est représenté par la formule ci-contre.



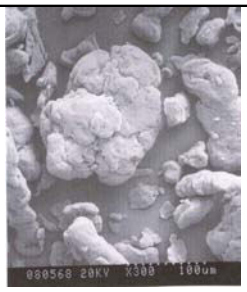
Les groupements R sont H, CH_3 ou $[CH_3CH(OH)CH_2]$.

L'HPMC est une cellulose partiellement O-méthylée et O-(2-hydroxypropylée).

L'HPMC se présente sous forme d'une poudre blanche-jaune. C'est une poudre stable mais hygroscopique après dessiccation. Il est pratiquement insoluble dans l'eau chaude et il se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale. Il est sans odeur. L'HPMC est incompatible avec certains agents oxydants. Les solutions d'HPMC sont stables entre pH3 et 11. Lorsque la température augmente, la viscosité des solutions augmente.

L'HPMC est utilisé dans les formes orales en tant que liant, agent de pelliculage et dans les matrices hydrophiles à libération modifiée. Il est aussi utilisé dans les formes ophtalmiques et dermiques.

Tableau 6 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules de l'HPMC

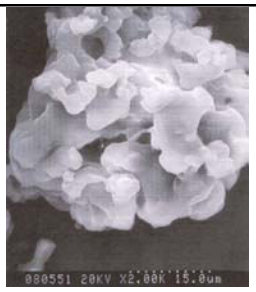
Morphologie			Taille des particules
			d10 = 32 µm d50 = 76 µm d90 = 180 µm CV = 75%
x20	x300	x300	

L'HPMC se présente sous forme d'un mélange de deux populations de morphologies différentes : un type particule, sans forme particulière, avec un aspect de "pâte à modeler" d'une taille de 10 à 200µm et un type fibre de même texture d'une longueur de 100 à 500µm et d'un diamètre de quelques microns à 15µm (Tableau 6). Les particules sont agglomérées et leur surface est lisse.

e) La povidone : Kollidon®K30

La povidone (1-Ethenyl-2-pyrrolidone ; PVP) est représentée par la formule (C6H9NO)n et a une masse moléculaire entre 44000 et 54000. Le Kollidon 30 a une valeur K entre 28 et 32 et la viscosité de la solution à 10% dans l'eau s'étend de 5.5 à 8.5 mPa.s en fonction de la température. La povidone est un produit hygroscopique. Elle est incompatible avec les substances fortement alkaline qui rendent la povidone insoluble par "crosslinking", particulièrement à haute température. La povidone est un produit stable dans des conditions de stockage normal. La povidone est utilisée comme agent de suspension et comme liant dans les comprimés et les gélules.

Tableau 7 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules de la povidone

Morphologie			Taille des particules
			d10 = 30 µm d50 = 90 µm d90 = 218 µm CV = 80%
x100	x300	x2000	

La povidone se présente comme une poudre polydisperse (Tableau 7). Les particules présentent différentes morphologies (pseudo-agglomérations) à forte porosité.

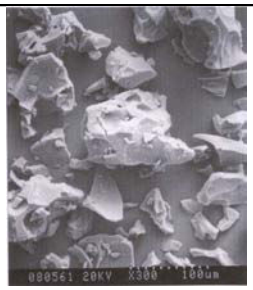
f) L'amidon de maïs Prégélatinisé : Lycatab®PGS

L'amidon de maïs prégélatinisé (pregelatinized starch) est représenté par la formule $(C_6H_{10}O_5)_n$ où n est compris entre 300 et 1000.

L'amidon de maïs prégélatinisé est un amidon qui a subi des modifications chimique et mécanique pour rompre une partie ou la totalité des grains d'amidon. Ce procédé permet d'améliorer son écoulement et de le rendre directement compressible. L'amidon prégélatinisé est légèrement soluble dans l'eau froide, sa solubilité dépend du degré prégélatinisation. Sa viscosité est de 8 à 10mPa.s pour 2% de produit dispersé dans de l'eau à 25°C.

L'amidon prégélatinisé est un produit stable mais hygroscopique. Il ne présente aucune incompatibilité. Cet excipient est souvent utilisé en tant que liant, diluant ou désintégrant dans les formes orales solides telles que les gélules et les comprimés.

Tableau 8 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules de l'amidon de maïs prégélatinisé

Morphologie			Taille des particules
			d10 = 21µm d50 = 72 µm d90 = 147 µm CV = 71%
x100	x300	x500	

L'amidon prégélatinisé se présente comme une poudre polydisperse sans agglomérat (Tableau 8). Les particules unitaires sont massives à faciès complexes (aspect brisé et éclat). Leur surface est lisse avec des creux et des trous.

II.1.2.Formulation

Trois formules de phase interne sont élaborées contenant un diluant et un liant selon un critère de mouillabilité. La mouillabilité des liants par rapport au diluant utilisé est déterminée par la mesure de tension de surface des différents excipients et des coefficients d'étalement de liant sur les diluants.

II.1.2.1.Caractérisation des interactions poudre-liant

Pour comprendre les procédés de granulation, il est essentiel de comprendre les interactions substrat-liant. Cependant les forces d'adhésion entre petites particules sont difficiles à mesurer directement à cause de leurs faibles amplitudes et des limitations dues à la taille des particules. De plus, il est difficile de trouver le liant approprié pour une poudre donnée en fonction des propriétés désirées des granulés formés. Il est donc essentiel de développer des outils qui permettent de prédire les interactions poudre-liant se produisant pendant la granulation même si les propriétés des granulés formés dépendant aussi d'un aspect procédé lié à l'appareil de granulation.

De nombreux auteurs ont conclu que des facteurs importants pour une granulation optimale sont le mouillage du substrat par le liquide et l'adhésion du film liquide sur le substrat. Rowe a beaucoup travaillé dans ce domaine dans les années 1990 et a montré que les forces de cohésion et d'adhésion entre les substrats et les liants, et les coefficients d'étalement pouvaient être calculés à partir des mesures d'énergie libre de surface et de polarité des substrats et de liants [92, 93, 94, 95].

a) Théorie

Si γ_1 et γ_2 sont respectivement les énergies de surface du liant et du substrat, alors il est possible de calculer le travail de cohésion (W_C) de chaque composant, le travail d'adhésion entre les composants (W_A) ainsi que le coefficient d'étalement (λ_{12}) du liant sur le substrat. :

$$W_{C1} = 2\gamma_1 \quad \text{Eq. 39}$$

$$W_{C2} = 2\gamma_2 \quad \text{Eq. 40}$$

$$W_A = \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_{12} \quad \text{Eq. 41}$$

$$\lambda_{12} = W_A - W_{C1} \quad \text{Eq. 42}$$

$$\lambda_{21} = W_A - W_{C2} \quad \text{Eq. 43}$$

b) Les résultats

Les résultats d'énergies de surface d'une part et de polarité d'autre part, présentés par Rowe [261] montrent que le choix optimum des liants, pour des substrats de faible polarité tel que le phosphate, serait la povidone tandis que pour les substrats de forte polarité tel que le lactose, le choix serait l'HPMC. L'amidon serait adapté pour un substrat de polarité moyenne, comme par exemple le mannitol.

II.1.2.2. Elaboration des formules

Sur la base des études réalisées par Rowe, trois formules de phase interne ont été élaborées (Tableau 9) dont une contenant deux diluants.

La troisième formule a été élaborée dans le but d'avoir deux diluants dont la solubilité était différente ; ceci afin de pouvoir par la suite remplacer un des diluants par un principe actif en fonction de sa solubilité. La troisième formule contient donc un diluant soluble et un diluant insoluble :

Tableau 9 . Elaboration des trois premières formules

	Diluant	Liant
Formule A	Lactose Monohydrate	Hydroxypropyl méthylcellulose
Formule B	Mannitol	Amidon prégélatinisé
Formule C	Lactose Monohydrate Phosphate dicalcique	Povidone

Les formules unitaires sont élaborées sur la base des quantités de liants communément utilisées : l'HPMC et la povidone sont utilisés entre 3 et 5% alors que l'amidon prégélatinisé est utilisé à 10% dans la formule complète (comprenant la phase granulée de 86,8% et la phase externe nécessaire à la mise en gélule ou à la compression composée de 10% d'un diluant, 2% de désagrégeant, 1% de lubrifiant et 0,2% d'agent d'écoulement). Le choix de 3% a été fait pour l'HPMC et la povidone afin d'avoir des formules standard. La phase interne granulée représente environ 86.8% de la formule finale. La quantité de liant sera donc de 4.6% pour la

totalité de la phase interne granulée. La quantité d'amidon prégélatinisé a été modifiée au cours de l'étude.

Elle était de 10% au début de l'étude soit 11.5% dans la totalité de la phase interne. La quantité de ce liant a été diminuée à 9% dans la totalité de la phase interne soit 7,8% dans la formule complète. Les raisons de cette diminution du taux d'amidon prégélatinisé est une hétérogénéité de la distribution granulométrique du grain avec un taux de 10% et un grain plus homogène avec un taux plus faible de 7,8% (Figure 34). La quantité de grosses particules a diminué. Le Tableau 10 présente la composition des différentes formules utilisées.

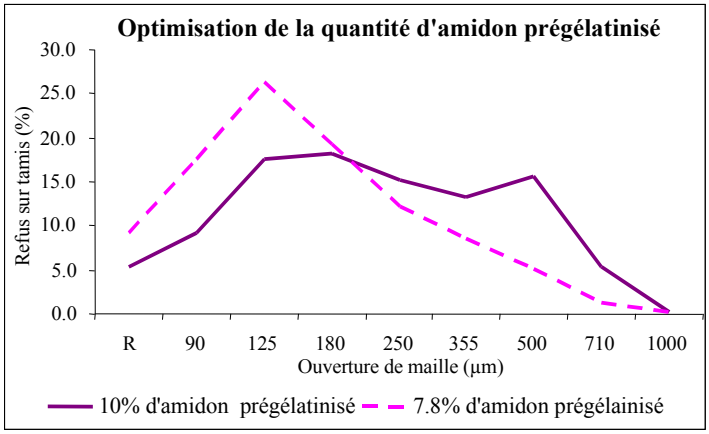


Figure 34. Etude de la quantité d'amidon de maïs prégélatinisé en fonction de l'homogénéité de la distribution granulométrique du grain fabriqué.

Tableau 10. Composition de la phase interne des formules élaborées

Formule	Matières premières	Composition (%m/m)
Formule A	Lactose monohydraté (Granulac®70)	95.4
	HPMC (Méthocel®E5)	4.6
Formule B	Mannitol (Pearlitol®60)	88.5 - 91
	Amidon prégélatinisé (Lycatab®PGS)	11.5 - 9
Formule C	Lactose monohydraté (Granulac®70)	51.5
	Phosphate dicalcique dihydraté (Dicafos®P)	43.9
	Povidone (Kollidon®30)	4.6

II.2. MATERIEL

II.2.1. Mélangeur-granulateur à taux de cisaillement élevé

Plusieurs granulateurs ont été utilisés au cours de cette étude. Un des objectifs de cette étude est de miniaturiser l'équipement de granulation afin de diminuer la taille des lots fabriqués au cours du développement de la formulation et du procédé de fabrication et donc de minimiser la quantité de principe actif utilisée dans un futur développement de formulation. La société ProCepT a été sélectionnée pour sa large gamme de granulateurs et l'instrumentation de ces appareils.

II.2.1.1. Description des granulateurs

Le Granulateur/Mélangeur à Haut cisaillement Mi-Pro (Pro-C-epT, Zelzate, Belgique) est un appareil modulaire de petite taille dans lequel il est possible de reproduire la granulation de 40 à 2000 g de produit. Le Mi-Pro est prévu pour la granulation à haut cisaillement, mais est utilisé également pour beaucoup de granulations par fusion et pelletisation.

Cinq capacités différentes permettant à l'opérateur de contrôler l'ensemble du procédé sont proposées : 5000mL (lot de 1000 à 2000g), 1900mL (lot de 300g), 900mL (150g), 500 mL (100g). Au cours de notre étude, nous avons désiré diminuer la taille de lot à 50g. Nous avons donc fait développer un nouvel appareil de capacité de 250mL selon le modèle présenté sur la Figure 35.

Ces appareils sont dotés d'un moteur adapté à la taille du bol de granulation. Chaque module d'agitation est constitué de trois pales. Le moteur placé au-dessus du bol est alimenté par un courant continu. L'intensité du courant continu du moteur est mesurée et permet une détermination directe du couple de rotation à l'aide d'un programme de calibrage spécifique. L'acquisition des données permet le suivi en continu de l'évolution du couple en fonction du temps ou en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajouté à débit constant.

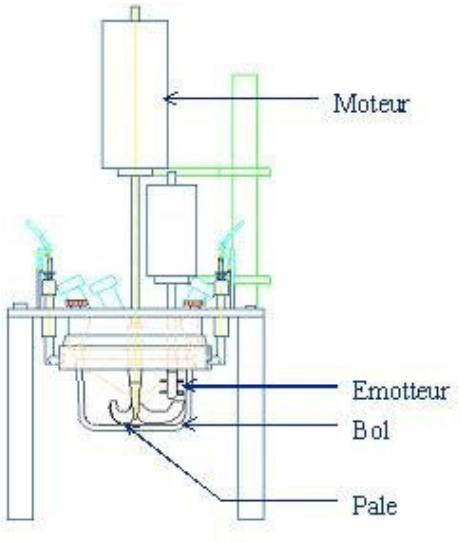


Figure 35

Granulateur MiPro (Pro-C-epT) et les différentes tailles de bols (de 5L à 250mL).

II.2.1.2.Mesure de la puissance électrique

Ces granulateurs sont instrumentés de façon à pouvoir mesurer la puissance électrique consommée. L'intensité du moteur est mesurée, la puissance électrique générée pour maintenir constante la vitesse du module d'agitation constant sous l'effet du grain de plus en plus consistant est enregistrée et permet de suivre l'évolution du grain au cours du procédé de granulation humide. En fonction de la taille du bol utilisé, un moteur spécifiquement adapté à cette taille de bol est utilisé. Ceci permet de rester dans une gamme d'intensité et de valeur du couple correspondant aux forces générées par la masse de poudre. La sensibilité de la mesure est donc meilleure et adaptée à la taille du lot fabriqué. Le graphe de la Figure 36 présente la mesure de couple en fonction du temps pour un bol de petite capacité (MiPro250mL), celui de la Figure 37 présente la même mesure de couple dans un bol de grande capacité (MiPro5L). Le bruit de fond est différent entre les deux appareils. Il est beaucoup plus faible et donc la mesure de couple est plus précise sur le granulateur de petite taille.

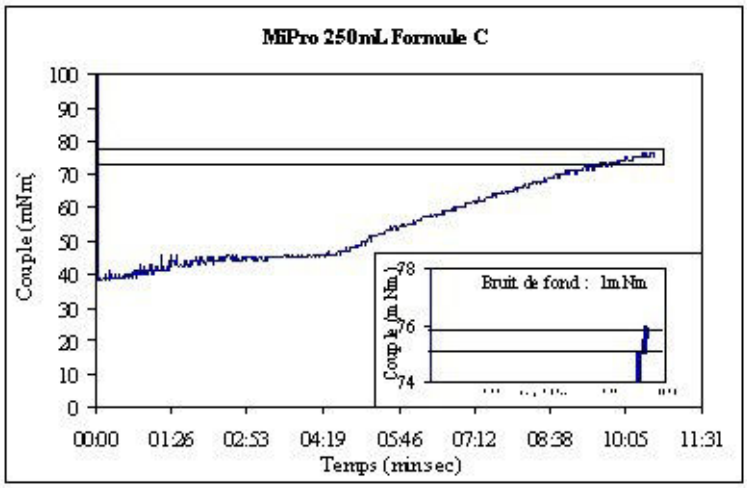


Figure 36. Mesure du couple en fonction du temps sur le MiPro 250mL.

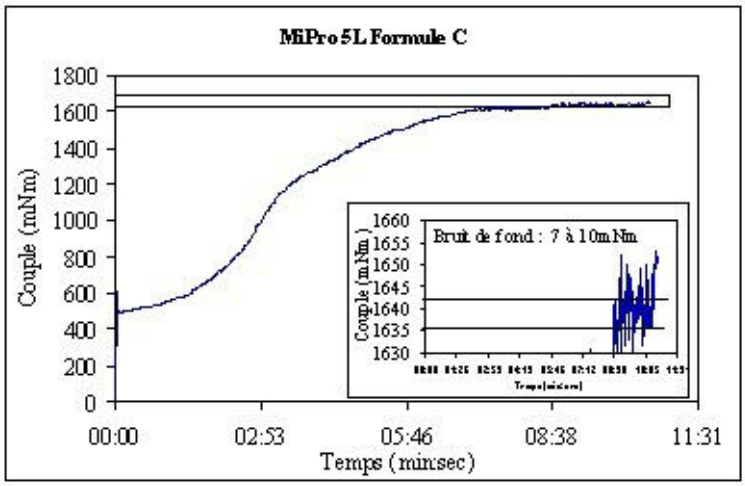


Figure 37. Mesure du couple en fonction du temps sur le MiPro 5L

II.2.2.Système d'ajout du liquide de mouillage

Le système d'ajout du liquide de mouillage est une pompe HPLC Waters 600 (Waters S.A.S., St-Quentin en-Yvelines, France). Des capillaires de différents diamètres internes (entre 20 et 1000µm) sont utilisés afin d'obtenir un jet le plus fin possible. Ce système d'ajout d'eau fait l'objet d'un brevet déposé en 2002 (WO03082457).

II.2.3.Mélange des excipients

Les mélangeurs utilisés sont des mélangeurs à chute libre de deux types :

- Turbula T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Suisse) avec des flacons de différents volumes (100mL à 2 litres). Le temps de mélange est de10 minutes et la vitesse de rotation est 42rpm.
- Roue Rhone (Engelsmann AG JEL, représenté par Ets Regamey & Cie, Paris, France) avec des fûts de différents volumes (3L à 50 litres). Le temps de mélange est de 15 minutes et la vitesse de rotation est 35 rpm.

II.2.4.Séchage du grain humide

Différents appareils sont utilisés pour sécher le grain humide.

- Etuve ventilée Memmert UL40 (Roucaire, France) constituée de plateaux inox sur lesquels le grain humide est déposé. Le grain humide est séché à 50°C pendant 4 heures afin d'obtenir un grain sec d'humidité résiduelle inférieure à 1.5%.
- Lit d'air fluidisé MPMicro (GEA Aeromatic-Fielder, Bubendorf, Switzerland). La taille du lot de grain humide est entre 30 et 100g. Le grain humide est séché à 50°C jusqu'à obtenir un grain sec d'humidité résiduelle inférieure à 1.5%.
- Lit d'air fluidisé GPCG1 Glatt (Glatt Pharmatech SASU, Dijon, France). La taille du lot de grain humide est entre 500 et 1000g. Le grain humide est séché à 50°C jusqu'à obtenir un grain sec d'humidité résiduelle inférieure à 1.5%.

II.2.5.Caractérisation du grain humide

II.2.5.1.Rhéomètre à poudre

Deux types d'appareil ont été utilisés dans cette étude pour mesurer le comportement rhéologique de la poudre humide :

- le Mixer Torque rheometer de chez Caleva, nommé MTR
- le Rhéomètre à poudre de chez Freeman Technology appelé FT3.

a) Mixer Torque Rheometer

L'instrument de mesure MTR (Mixer Torque Rheometer, Caleva, Dorset, Angleterre) est un petit mélangeur horizontal instrumenté (Figure 38) permettant de quantifier et de caractériser le comportement rhéologique des poudres humides. Ce comportement rhéologique est appelé consistance des grains humides [260]. Il a été décrit pour la première fois par Parker, Rowe et Upjohn en 1990 [260].



Figure 38 . Mixer Torque Rheometer (MTR)

Cet appareil est équipé d'un bol de capacité de 250 mL, et de deux arbres d'agitation, chacun composé de deux pales (Figure 39). L'arbre d'agitation principal tourne deux fois plus vite que l'arbre secondaire. Les vitesses d'agitation sont variables (de 20 à 150 tr/min.).

Ce mélangeur est instrumenté permettant de mesurer le moment de rotation du bol. Le couple généré par le grain sur le bol du mélangeur est enregistré à l'aide d'un bras de mesure de couple fixé sur le bol et relié à un dynamomètre calibré (Figure 39). Ce dynamomètre est équipé d'une cellule ou capteur de force (jauges de contrainte). La sortie de ce capteur de force est reliée à une unité de traitement du signal qui affiche les résultats des couples mesurés.

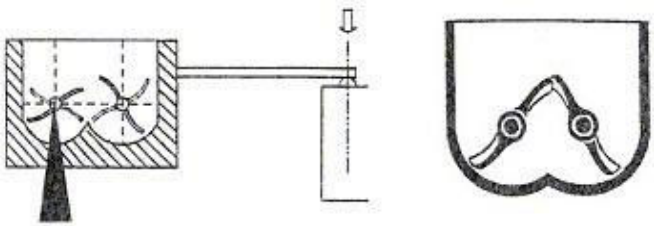


Figure 39 . Schéma de principe du MTR

Afin de définir les caractéristiques rhéologiques d'une poudre humide, trois méthodes de mesure sont généralement appliquées au MTR : le suivi de l'évolution rhéologique d'une poudre humide selon un temps de malaxage variable ou le suivi de l'évolution rhéologique d'un mélange de poudre faisant l'objet d'additions multiples de liquide de mouillage et la mesure dite de consistance d'une poudre humide correspondant à une valeur quasi-instantanée.

Le test de consistance est utilisé dans cette étude pour vérifier les propriétés d'un grain humide produit dans des malaxeurs-granulateurs. Il a en effet pour vocation de remplacer le geste de l'opérateur qui serre son poing sur la poudre humide pour contrôler la qualité du mouillage. Ainsi il peut aussi bien avoir sa place au sein d'un protocole de contrôle qualité que dans une stratégie de transposition d'échelle pour prédire le point d'arrêt du mouillage.

b) Le rhéomètre à poudre FT3

Le principe du rhéomètre à poudre FT3 (Freeman Technology, Malvern, Worcestershire, WR13 6LE, UK) consiste à forcer une pale à travers un échantillon de poudre selon une trajectoire hélicoïdale, le long d'une éprouvette, avec une vitesse et un mouvement de l'écoulement de la poudre bien définis. Les forces engendrant la déformation et l'écoulement de la poudre sont imposées par la lame en mouvement et sont mesurées en continu pour évaluer l'aptitude à l'écoulement de la poudre.

La trajectoire hélicoïdale de la pale est définie par la combinaison des vitesses axiale et angulaire. Ainsi une trajectoire hélicoïdale vers le bas peut être une spirale en pente faible ou raide selon le sens de rotation positif ou négatif de la pale



Figure 40 . Pale du rhéomètre FT3 dans l'éprouvette

La pale en rotation, spécialement conçue, similaire à une hélice de bateau, entraîne l'échantillon de poudre (figure 40). En mesurant la force et le couple nécessaires au déplacement de la pale à l'aide de jauges de contraintes, le rhéomètre fournit des données hautement sensibles sur les propriétés d'écoulement de l'échantillon. Ces données sont collectées et analysées par un logiciel informatique.

Afin de s'assurer que les données reproduisent précisément les applications réelles, le rhéomètre conditionne l'échantillon avant de le tester sous une forme aérée ou compactée en provoquant l'écoulement par découpe, cisaillement ou compactage. L'utilisateur contrôle la vitesse du test et l'angle de passage de la pale.

II.2.5.2.Mesure de la masse volumique du grain humide

La mesure de la masse volumique ou densité du grain humide est réalisée dès l'arrêt de la granulation. Cette mesure est effectuée par arasement de la masse humide dans un cristallisoir plus large que haut afin de pouvoir y déposer la poudre facilement sous forme de pluie (Figure 41). Des pesées successives du cristallisoir vide et contenant la masse humide est effectuée et la densité est calculée à partir du volume du cristallisoir : $\rho = M/V$

où ρ = masse volumique (Kg/m^3)

M = Masse de grains humides dans le cristallisoir (Kg)

V = Volume du cristallisoir (m^3)

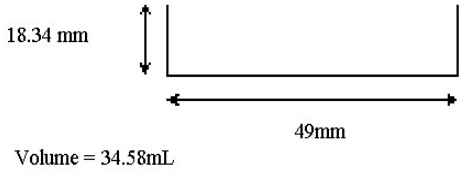


Figure 41. Schéma du cristallisoir

II.2.5.3.Mesure de l'humidité du grain humide

L'humidité résiduelle est déterminée par un dessiccateur halogène (HG 53, Mettler Toledo, France) sur 1g du grain humide pendant 30 minutes à 105°C.

II.2.6.Outils de caractérisation du grain sec

II.2.6.1.Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique est effectuée par tamisage (tamiseuse Analysette®3, Fritsch Gmbh, Idar-Oberstein, Allemagne) selon la méthode de la pharmacopée européenne 4ème Edition. Les tamis utilisés sont de diamètre de 100 mm, présentent des ouvertures de mailles successives de 90 µm à 1000 µm. Les pourcentages de refus (en masse) sur chaque tamis sont calculés.

La granulométrie des grains issus du plan d'expériences sera déterminée par diffraction laser Sympatec® RODOS/M (Clauthal-Zellerfeld, Allemagne). Compte tenu de la bi-modalité prévisible de certaines populations de granulés, une réponse basée uniquement sur le diamètre médian risquerait de conduire à des résultats erronés. Une réponse plus fine sera fournie, par déconvolution des courbes de répartition granulométrique (représentation des distributions de taille grâce au

modèle de Rosin-Rammler). Les résultats sont présentés sous forme : D50P1, D50P2 et %P2.

II.2.6.2.Mesure de l'humidité résiduelle

L'humidité résiduelle est déterminée par un dessiccateur halogène (HG 53, Mettler Toledo, France) sur 1g de grains secs pendant 10 minutes à 105°C.

II.3. MÉTHODE EXPÉRIMENTALE DE GRANULATION

Toutes les opérations pharmaceutiques sont effectuées lot par lot. Le matériel utilisé fonctionne par conséquent de manière discontinue. Le schéma ci-dessous présente les différentes étapes du procédé de fabrication utilisée dans cette étude (Figure 42).

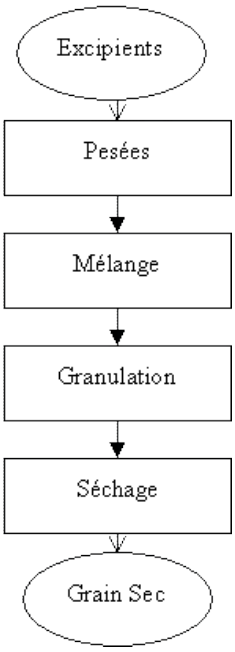


Figure 42 . Procédé de granulation

II.3.1.Le mélange

Les excipients composant les différentes formules sont mélangés. Les liants sont tous ajoutés à sec dans le mélange de poudre afin de conserver la même quantité de liant quelle que soit la quantité d'eau ajoutée.

Certains mélanges sont unitaires : à chaque expérimentation correspond un mélange, ceci permet de s'assurer de la composition exacte du mélange. D'autres mélanges sont communs : un mélange d'une certaine quantité est fabriqué puis un prélèvement est effectué dans ce mélange pour réaliser l'expérimentation.

II.3.2.Rappel sur le procédé de granulation humide

II.3.2.1.Description générale

Le protocole du procédé de granulation humide consiste à mouiller un mélange de poudre en mouvement à l'aide d'un liquide appelé liquide de mouillage. Le liquide de mouillage utilisé au cours de toutes les expérimentations est l'eau déminéralisée. Le liant est toujours ajouté à sec dans la phase de mélange des excipients. Le liquide de mouillage est ajouté en continu pendant toute la phase de granulation à un débit constant.

Tous les paramètres opératoires sont fixés au début de la granulation et ne sont pas modifiés au cours de la granulation (exemple : la vitesse du module d'agitation, la vitesse de l'émotteur, le débit de liquide de mouillage, la température du bol …). Seule la quantité de liquide de mouillage est contrôlée en fonction des différentes phases de la granulation. La granulation est arrêtée à un temps donné ou à une quantité d'eau donnée s'ils sont définis en début de granulation. Sinon, la granulation est arrêtée en fonction de la courbe de granulation (Figure 43).

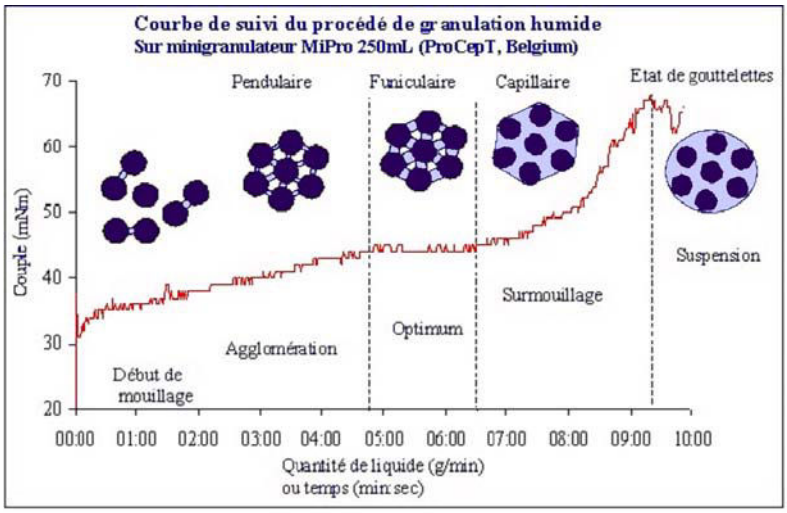


Figure 43 . Courbe de suivi du procédé de granulation humide (puissance électrique consommée en fonction du temps).

Cette courbe représente la puissance consommée en fonction du temps ou de la quantité de liquide de mouillage. Cette puissance est générée par le moteur pour maintenir constante la vitesse d'agitation malgré les forces exercées sur les pales par la poudre de plus en plus humide et consistante.

II.3.2.2.Protocole expérimental

Le débit de liquide de mouillage est contrôlé avant et après l'étape de granulation. Le système d'ajout du liquide de mouillage est positionné dans le granulateur. Le mélange de poudre est pesé et déposé dans le bol. Les paramètres opératoires sont saisis dans le logiciel. La mise en route de la granulation se fait par le démarrage simultané de la pale d'agitation, du système d'ajout d'eau et de l'émotteur. Le démarrage de la pale d'agitation se fait par le logiciel ce qui déclenche automatiquement l'enregistrement de la puissance consommée en fonction du temps.

L'arrêt de la granulation se fait à un temps déterminé ou à une quantité d'eau ajoutée prédéfinie. Cet arrêt peut aussi se faire en fonction de la valeur de la puissance électrique consommée qui peut être prédéfinie.

L'arrêt de granulation se fait en ôtant le système d'ajout d'eau. Le moment après l'arrêt de l'ajout du liquide de mouillage est appelé "temps de mûrissement" ou "de maturation". Si ce temps est défini dans le protocole, le module d'agitation et l'émotteur seront arrêtés après ce temps de mûrissement, sinon ils sont arrêtés à l'aide du logiciel dès que le système d'ajout d'eau est ôté du granulateur.

II.3.2.3.Le séchage

Les grains sont séchés dans une étuve ventilée à plateau, ou en lit d'air fluidisé à une température de 50°C pendant un temps minimum afin d'avoir une humidité résiduelle des grains secs inférieure à 1.5%.

II.4. MÉTHODOLOGIE DE TRANSPOSITION D'ÉCHELLE

II.4.1.Généralités

Cette méthodologie est basée sur l'expression de la relation existant entre la puissance électrique consommée par le mélangeur-granulateur et les autres paramètres opératoires intervenant dans le procédé de granulation (la taille des pales

du module d'agitation, la vitesse d'agitation) ainsi que les caractéristiques du produit granulé (la masse volumique et la viscosité du grain humide).

Cette relation [44] ne fait intervenir que des nombres adimensionnels. Ceci permet de comparer différents mélangeurs granulateurs indépendamment des dimensions qui les caractérisent :

$$N_p = f(\Psi R_e \cdot F_r) \qquad \text{Eq. [44]}$$

Cette équation peut être linéarisée comme suit :

$$\log_{10} N_p = a \cdot \log_{10}(\Psi R_e \cdot F_r) + b \qquad \text{Eq. [45]}$$

avec N_p, le nombre de puissance, $N_p = \dfrac{\Delta P}{\rho N^3 D^5}$ Eq. [46]

ψRe, le pseudo nombre de Reynolds, $\psi \text{Re} = \dfrac{\rho N D^2}{\eta}$ Eq. [47]

Fr, le nombre de Froude, $F_r = \dfrac{D N^2}{g}$ Eq.[48]

Les nombres sans dimension (Eq. [46] à [48]) sont définis par les variables suivantes :

- ΔP est la puissance électrique nette consommée par le moteur (W) (puissance dissipée dans la poudre humide moins la puissance dissipée dans la poudre sèche).
- ρ est la masse volumique du grain humide avant tassement ($kg.m^{-3}$).
- η est la consistance du grain humide (N.m), la détermination d'une valeur pour la viscosité de la poudre humide présente une ambiguïté ici, du fait que la poudre humide présente un comportement non-Newtonien. La valeur de la viscosité est donc remplacée par une valeur de consistance (Nm).
- N est la vitesse angulaire de la pale d'agitation ($rad.s^{-1}$) (N = V x 2π / 60, avec V la vitesse rotatoire de l'arbre d'agitation en tours par minutes).
- D est le diamètre de la pale d'agitation (m)
- g est l'accélération de la pesanteur (9,81 $m.s^{-2}$)
  (a et b sont des constantes).

Il a été constaté dans la littérature [259, 259, 259, 260] que le comportement de chaque mélangeur-granulateur étudié peut être représenté par une droite de corrélation
Np = f(ΨRe.Fr) (Eq. [44]). Si les droites représentant les différents mélangeurs-

granulateurs sont superposables alors la transposition d'échelle entre ces mélangeurs-granulateurs devrait être possible, ceci à condition que ces derniers soient de même type et que ces bols soient de même géométrie.

II.4.2.Principe de la méthodologie

Le principe de la cette méthodologie est de résoudre l'équation reliant les différents paramètres cités précédemment et mesurés sur le grain humide fabriqué dans un mélangeur-granulateur d'une taille donnée. Cette équation est ensuite utilisée pour calculer la puissance électrique consommée nécessaire pour obtenir les mêmes caractéristiques rhéologiques du grain humide fabriqué dans un mélangeur-granulateur de taille plus importante.

II.4.3.Protocole opératoire

Le protocole présenté dans la littérature [259, 259, 259, 260], utilisé lors de l'application de la méthodologie, correspond à la réalisation d'une granulation pour chaque taille de bol des différents appareils étudiés. Au cours de la granulation, des prélèvements sont effectués à différentes valeurs de la puissance électrique consommée, c'est à dire à différents temps ou quantité de liquide de mouillage. La consistance et la masse volumique du grain humide sont mesurées sur chaque échantillon prélevé. Le protocole expérimental de nos travaux ne permet pas d'appliquer cette approche. En effet, les prélèvements de 30g nécessaires pour les mesures de consistance et de masse volumique de poudre humide seraient réalisés dans une masse de poudre de 0,05 à 1,7kg ce qui risquerait de perturber la suite de la granulation.

Afin de résoudre ce problème, pour chaque point de l'étude, une granulation a été réalisée et un grain a été fabriqué pour obtenir une quantité suffisante de poudre pour réaliser les mesures de caractérisation du grain sans perturber le procédé de granulation.

Chaque granulation représente un point positionné sur le graphe Log_{10} Np e fonction de Log_{10} (ΨRe.Fr). N_p, ΨRe et Fr sont des nombres adimensionnels calculés à partir des données récupérées après chaque granulation : la puissance, la consistance du produit humide et la densité du produit humide, ainsi que les dimensions du granulateurs et les conditions opératoires telles que la vitesse d'agitation.

Les points placés sur le graphe permettent de tracer une courbe spécifique pour chaque taille de bol et une formulation donnée

Les courbes sont alors comparées. Pour que la méthodologie de transposition d'échelle soit utilisable, ces courbes doivent être superposées.

III.PREMIÈRE ÉTUDE : ETUDE DU PRINCIPE DES SIMILITUDES

Un principe physique fondamental lors d'une étude de transposition d'échelle est le principe des similitudes. Il concerne les relations existant entre les grandeurs de même nature observée sur des systèmes de taille différente.

III.1. SIMILITUDES GÉOMÉTRIQUES

Le principe de similitude géométrique est conservé entre les différents granulateurs étudiés si le rapport hauteur du bol "H" sur son diamètre "D" est conservé et si le rapport entre le diamètre de la pale "d" et celui du bol "D" est conservé. Les granulateurs MiPro 250mL, 1.9L et 5L étudiés sont décrits dans le chapitre Matériel et méthode. Leurs dimensions respectives sont présentées dans le Tableau 11.

Le rapport hauteur du bol sur son diamètre H/D se situe entre la valeur 0.75 et la valeur 0.8. Le rapport entre le diamètre de la pale et celui du bol d/D situe entre les valeurs 0.975 et 0.990. Les différents rapports calculés étant proches, l'hypothèse est émise que les similitudes géométriques sont conservées.

Tableau 11. Dimensions des granulateurs MiPro.

Mélangeur/ Granulateur	MiPro		
Volume du bol (L)	0.25	1.9	5
Hauteur du bol (mm) H	60	110	160
Diamètre du bol (mm) D	80	140	200
Diamètre des pales (mm) d	78	138	198
H/D	0.75	0.79	0.8
d/D	0.975	0.986	0.99

III.2. SIMILITUDES CINÉMATIQUES

La similitude cinématique est représentée par la vitesse d'agitation linéaire (nommée en anglais : Tip Speed) qui est conservée constante quelle que soit la taille des granulateurs [259, 259]. Des expériences ont été réalisées sur le mini-granulateur, le

MiPro 250mL et sur granulateur de plus grande taille MiPro 5L. La vitesse d'agitation linéaire a été définie sur le MiPro 5L et a été maintenu constante sur le MiPro 250mL. Les résultats sur le MiPro 250mL ont été une fluidisation très importante de la poudre dans le bol et une accumulation importante de poudre sur le couvercle. Le liquide ajouté ne pouvait pas accéder à la poudre fluidisée et s'accumulait au fond du bol.

Il a été montré qu'il était difficile de maintenir la vitesse d'agitation linéaire constante entre un granulateur de petite taille et un granulateur de taille pilote. D'autres expériences ont été réalisées en maintenant constante la vitesse angulaire du module d'agitation entre les granulateurs. Les vitesses angulaires choisies, entre 150 et 500 rpm, ont permis de granuler un mélange de poudre de façon homogène dans les deux granulateurs. Donc la vitesse angulaire a été choisie pour être maintenue constante à la place de la vitesse linéaire comme suggérée par le génie chimique.

De même, la vitesse d'agitation de l'émotteur est maintenue constante entre les granulateurs. Afin de conserver les similitudes cinématiques, la vitesse angulaire du module d'agitation et la vitesse de l'émotteur seront maintenues constantes entre les granulateurs étudiés.

III.3. SIMILITUDE DYNAMIQUE

En génie chimique, les systèmes d'agitation des réacteurs sont étudiés selon leur profil hydrodynamique. La corrélation entre le nombre de Reynolds et le nombre de puissance à l'aide d'un fluide newtonien permet de tracer un profil qui est une signature du système d'agitation. Si les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation des trois granulateurs sont identiques, alors il est possible de considérer leur similitude dynamique comme conservée.

La première étape de cette partie de l'étude a été de mesurer le profil hydrodynamique des pales d'origine. La géométrie des pales des trois granulateurs est présentée sur les figures 44 à 46.

III.3.1. Etude du profil hydrodynamique du système d'agitation d'origine des trois granulateurs

III.3.1.1. Géométrie des pales

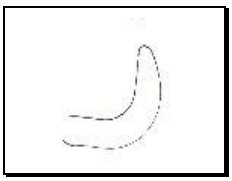


Figure 44. Pale originale du MiPro 250mL

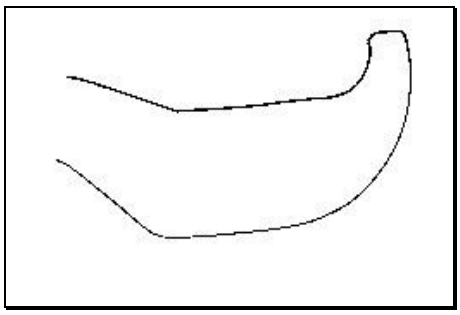


Figure 45. Pale originale du MiPro 1.9L.

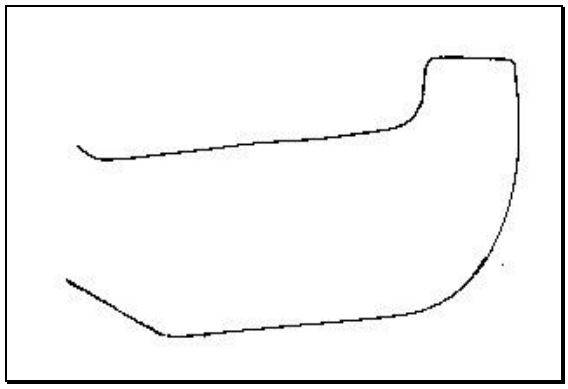


Figure 46. Pale originale du MiPro 5L

III.3.1.2.Description du protocole

La mesure du profil hydrodynamique des granulateurs MiPro est faite à l'aide d'huiles silicones, dont le comportement est newtonien, de différentes viscosités. Dans chaque granulateur, un volume précis d'huile est incorporé, proportionnel à la taille du granulateur. Des vitesses d'agitation sont calculées à partir de quatre nombres de Reynolds préalablement définis, du diamètre de la pale, de la viscosité de l'huile de silicone et de sa densité. La puissance est mesurée pour chaque vitesse calculée correspondant à un nombre de Reynolds. Le nombre de puissance est alors calculé et chaque point est positionné sur le graphe $N_p = f(Re)$.

III.3.1.3.Résultats

Les résultats des corrélations $N_p = f(Re)$ obtenues sur les pales d'origine de chaque granulateur sont présentés dans le Tableau 12. Les profils hydrodynamiques représentant ces corrélations sont présentés dans la Figure 47.

Les résultats montrent des profils hydrodynamiques différents entre les granulateurs. La similitude dynamique n'est donc pas conservée. Afin de pouvoir conserver cette similitude dynamique, une étude de la géométrie des pales fonction des profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation va être effectuée.

Tableau 12. Etude du profil hydrodynamique des granulateurs avec les pales d'origine.

Equipement	MiPro											
Volume du bol (Litres)	0,25				1,9				5,0			
Huile de silicone	47V1000				47V2800				47V2800			
Viscosité (Pa.s)	1.0				2.8				2.8			
Densité(kg/m3)	970				972				972			
Diamètre de la pale (m)	0.078				0.147				0.198			
Nombre Reynolds	15	25	50	75	15	25	50	75	15	25	50	75
Vitesse d'agitation (rpm)	153	254	508	763	120	200	400	600	66	110	220	331
Nombre de puissance	11.1	6.88	3.63	2.53	8.79	5.29	2.78	1.87	6.47	3.85	2.19	1.66

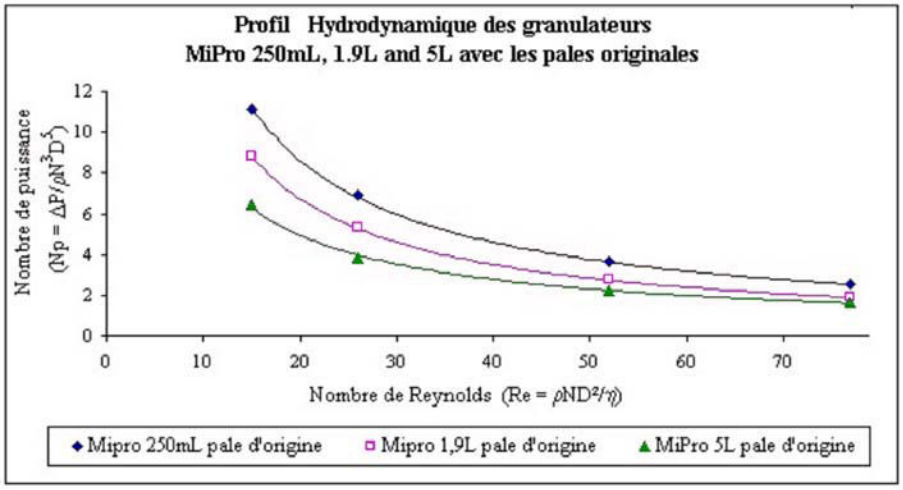


Figure 47. Comparaisons des profils hydrodynamiques des granulateurs avec les pales d'origine

III.3.2.Etude du profil hydrodynamique de différents systèmes d'agitation

Différentes géométries de pales vont être étudiées afin de résoudre ce problème de similitude dynamique non conservé. La forme des pales du MiPro 250mL a été étudiée lors du développement de l'appareil. Elle permet la fabrication de grains homogènes. Elle sera donc considérée comme la forme de référence.

III.3.2.1.Géométrie des pales du MiPro 1.9L et leur Profil hydrodynamique

Différentes géométries de pales ont été fabriquées. La géométrie N°3 a été fabriquée selon une demande de similitude géométrique par rapport à la géométrie de la pale du MiPro 250mL. La courbe du profil hydrodynamique de cette géométrie de pale étant très différente et au-dessus de celle du MiPro 250mL par rapport au profil de la géométrie de pale original, il a été décidé de couper la pale afin de diminuer sa surface (géométrie N°2). Les résultats étant similaires, un profil encore supérieur à celui du MiPro 250mL, la pale a été coupée pour obtenir la géométrie N°4. Le profil de cette pale correspondait exactement à celui du MiPro 250mL. Les différentes géométries de pales du MiPro 1.9L sont présentées sur les Figures 48 à 51. Les Résultats des profils hydrodynamiques des pales sont présentés sur le Tableau 13 et la Figure 52.

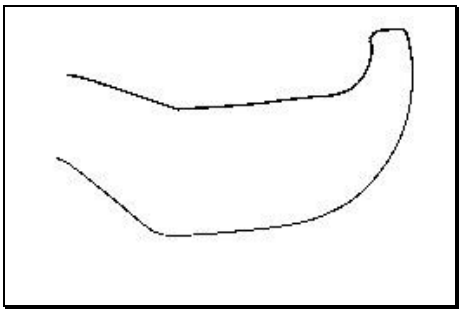


Figure 48. Géométrie N°1 de la pale du MiPro 1.9L.

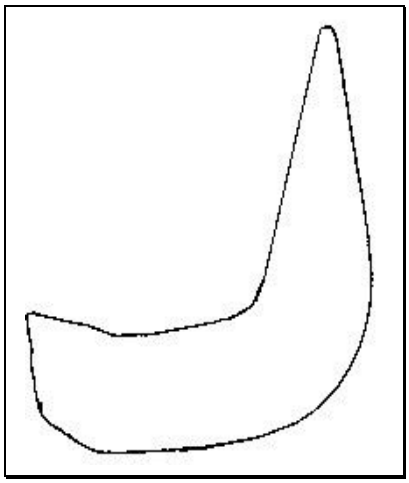


Figure 49. Géométrie N°2 de la pale du MiPro 1.9L.

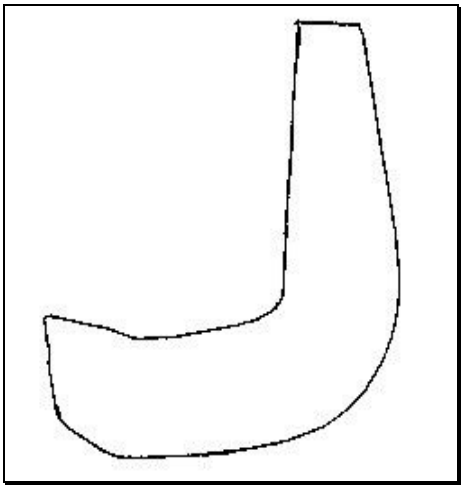


Figure 50. Géométrie N°3 de la pale du MiPro 1.9L

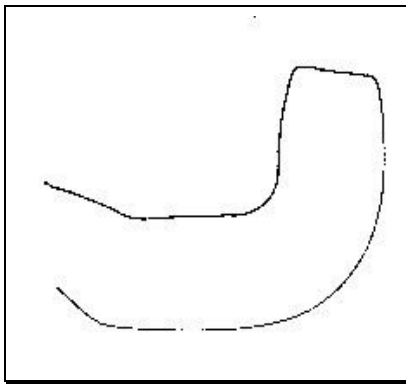


Figure 51. Géométrie N°4 de la pale du MiPro 1.9L.

Tableau 13. Résultats des mesures du profil hydrodynamique effectuées sur le MiPro 1.9L

Equipement	MiPro											
Volume du bol (Litres)	1,9											
Huile de silicone	47V2800											
Viscosité (Pa.s)	2.8											
Densité (kg/m^3)	972											
Diamètre de la pale (m)	0.147											
	Géométrie 1			Géométrie 2			Géométrie 3			Géométrie 4		
Nombre Reynolds	15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50
Vitesse d'agitation (rpm)	120	200	400	120	200	400	120	200	400	120	200	400
Nombre de puissance	8.78	5.29	2.78	14.4	8.79	3.10	15.6	9.34	3.69	11.6	6.97	3.50

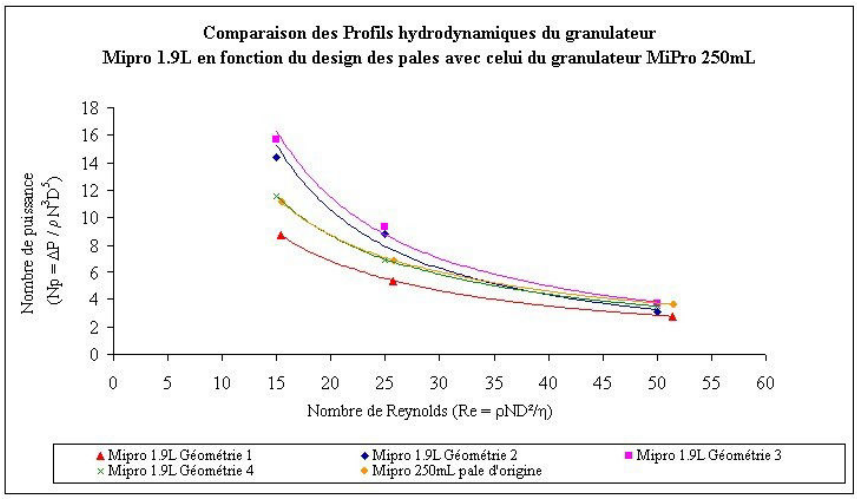


Figure 52 Profil hydrodynamique du granulateur MiPro 1.9L en fonction de la géométrie des pales en comparaison avec le granulateur MiPro 250mL.

La géométrie 4 de la pale du MiPro 1.9L est celle qui présente le profil hydrodynamique le plus proche de celui du MiPro 250mL.

III.3.2.2. Géométrie des pales du MiPro 5L et leur Profil hydrodynamique

De la même façon, les différentes géométries de pales du MiPro 5L ont été fabriquées à partir de la géométrie N°2 qui a été fabriquée selon une demande de similitude géométrique par rapport à la géométrie de la pale du MiPro 250mL. La courbe du profil hydrodynamique de cette géométrie de pale étant très différente et toujours au-dessous de celle du MiPro 250mL par rapport au profil de la géométrie de pale original, il a été décidé d'ajouter une pièce de métal sur la pale afin d'augmenter sa surface (géométrie N°3). Les résultats montrant que le profil était encore en dessous de celui du MiPro 250mL, des morceaux de métal ont été rajoutés jusqu'à obtenir la géométrie N°5. Le profil de cette pale correspondait pratiquement à celui du MiPro 250mL malgré une disposition de la courbe différente. Les différentes géométries de pales du MiPro 5L sont présentées sur les Figures 53 à 57. Les Résultats des profils hydrodynamiques des pales sont présentés sur le Tableau 14 et la Figure 58.

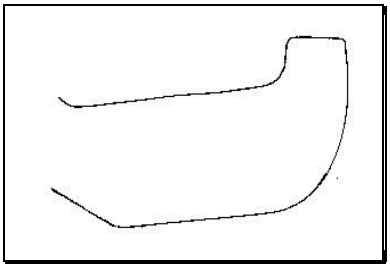


Figure 53. Géométrie 1 de la pale du MiPro 5L

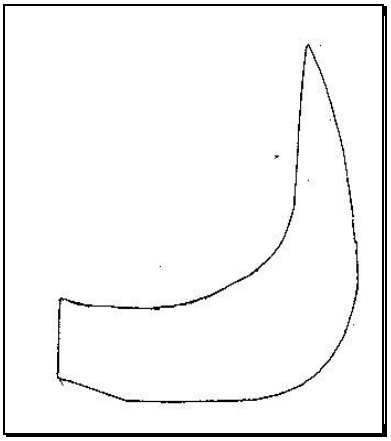


Figure 54. Géométrie 2 de la pale du MiPro 5L

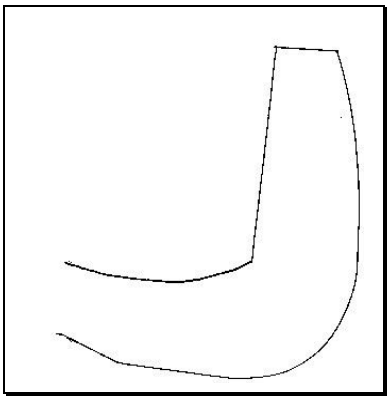


Figure 55. Géométrie 3 de la pale du MiPro 5L

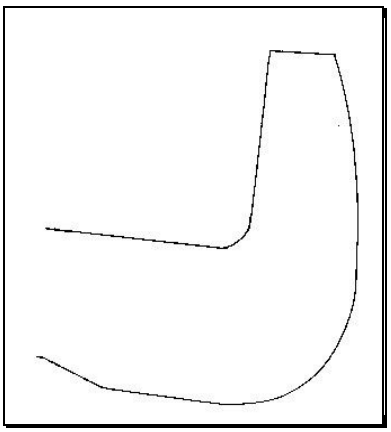


Figure 56. Géométrie 4 de la pale du MiPro 5L

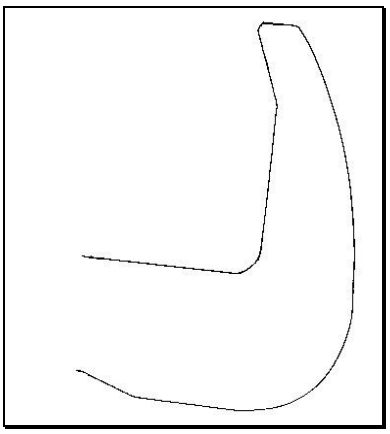


Figure 57. Géométrie 5 de la pale du MiPro 5L

Tableau 14. Résultats des mesures du profil hydrodynamique sur le MiPro 5L

Equipement	MiPro														
Volume du bol (Litres)	5														
Huile de silicone	47V2800														
Viscosité (Pa.s)	2.8														
Densité (kg/m3)	972														
Diamètre de la pale (m)	0.198														
	Géométrie 1			Géométrie 2			Géométrie 3			Géométrie 4			Géométrie 5		
Nombre Reynolds	15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50	15	25	50
Vitesse d'agitation (rpm)	66	110	200	66	110	200	66	110	200	66	110	200	66	110	200
Nombre de puissance	6.5	3.8	2.2	9.2	5.7	3.4	8.7	6.0	3.6	9.3	6.4	3.8	10	6.8	4.1

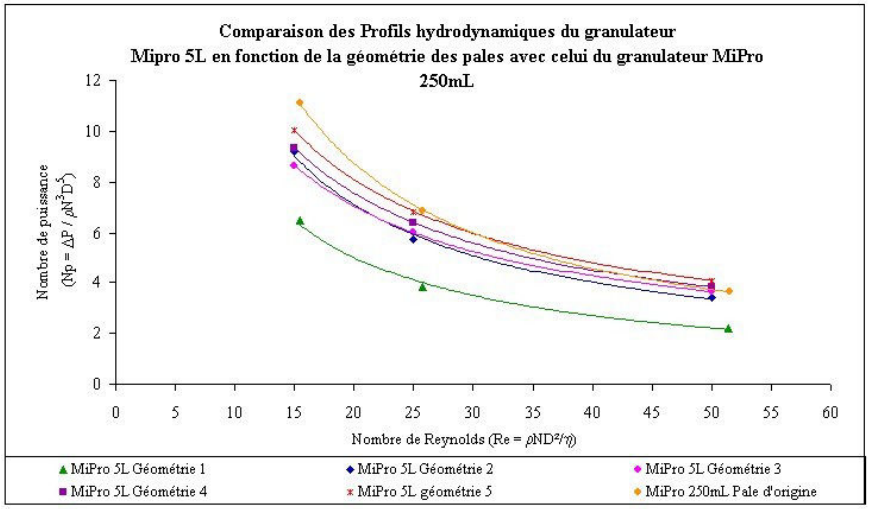


Figure 58. Profil hydrodynamique du granulateur MiPro 5L en fonction de la géométrie des pales en comparaison avec le granulateur MiPro 250mL.

La géométrie 5 de la pale du MiPro 5L est celle qui présente le profil hydrodynamique le plus proche de celui du MiPro 250mL.

III.3.2.3.Géométrie des pales des différents granulateurs permettant d'avoir un profil hydrodynamique similaire

Les géométries des différentes pales présentant un profil hydrodynamique similaire sont présentées dans les Figures 59, 60 et 61. Les profils hydrodynamiques de ces différentes géométries de pale de chaque granulateur sont comparés sur la Figure 62.

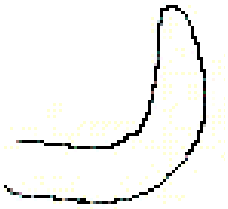


Figure 59. Géométrie de la pale d'origine du MiPro 250mL

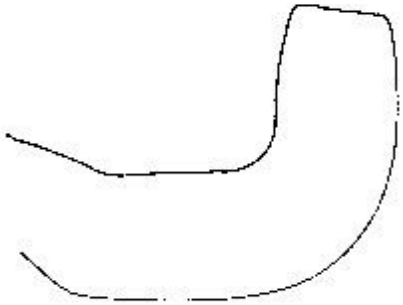


Figure 60. Géométrie de la pale du MiPro 1.9L dont le profil hydrodynamique est similaire à celui de MiPro 250mL.

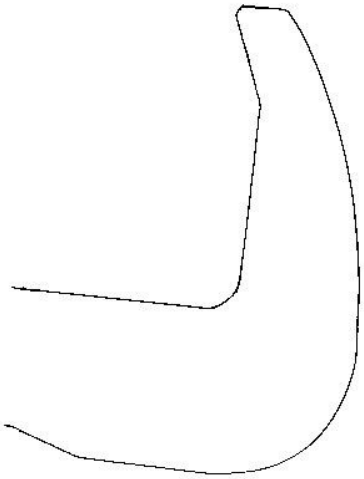


Figure 61. Géométrie de la pale du MiPro 5L dont le profil hydrodynamique est similaire à celui de MiPro 250mL

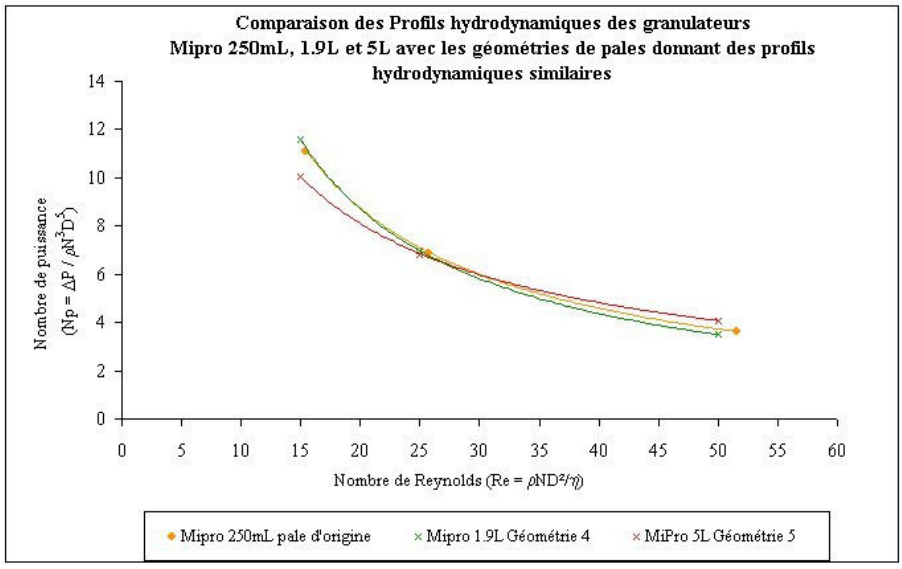


Figure 62. *Comparaison des profils hydrodynamiques des trois tailles de granulateurs Pro-C-epT (250mL ; 1.9L et 5L)*

III.3.2.4.Conclusion

Cette étude a permis d'identifier des géométries de pales qui permettent d'obtenir des profils hydrodynamiques similaires entre les trois tailles de granulateurs. Les systèmes d'agitation des granulateurs ayant des profils hydrodynamiques similaires, il est possible de considérer la similitude dynamique conservée entre ces trois granulateurs.

Les pales d'agitation des granulateurs ont été étudiées dans le cadre de l'étude de la similitude dynamique, par contre les émotteurs n'ont pas été étudiés dans ce cadre. La géométrie des émotteurs semble être différente entre les trois appareils. Une étude particulière est donc élaborée afin de reconsidérer la géométrie des émotteurs des trois granulateurs.

III.4. ETUDE DE LA GÉOMÉTRIE DES ÉMOTTEURS DES TROIS GRANULATEURS ÉTUDIÉS

III.4.1. Description de la géométrie des émotteurs d'origine

Chaque granulateur est constitué d'un émotteur. Le nombre de lames, la position de ces lames, les dimensions de ces lames et l'espacement entre les lames décrivent ces émotteurs (Tableau 15). L'émotteur du MiPro 250mL est très différent de l'émotteur du MiPro1.9L et 5L : les lames sont parallèles, et l'espacement entre les lames est beaucoup plus petit que sur les deux autres émotteurs (Figure 63). L'effet de ces trois émotteurs doit être étudié pour savoir si la différence de géométrie n'influe pas sur la qualité de la granulation. En effet, un grain de même taille passe au travers de ces émotteurs, or l'espace entre les lames étant différent, les grains ne doivent pas percuter les lames de l'émotteur autant de fois sur les différents émotteurs.

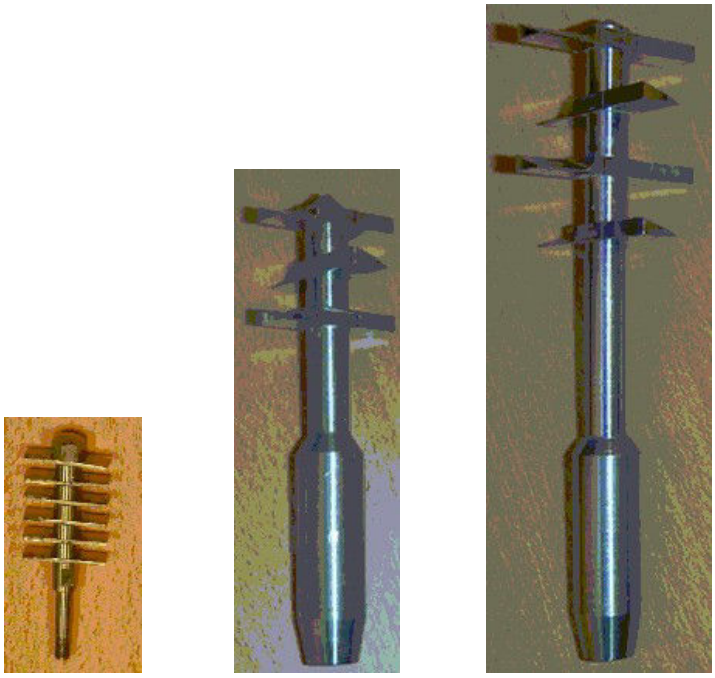


Figure 63. Photos des émotteurs d'origine du MiPro 250mL, 1.9L et 5L

Tableau 15. Caractéristiques des émotteurs d'origine des trois tailles de granulateurs

Mélangeur/ Granulateur	MiPro		
Volume du bol (L)	0.25	1.9	5
Nombre de lames sur l'émotteur	6	3	4
Largueur des lames (mm)	5.5	10	10
Diamètre des lames (mm)	19.5	34	44
Epaisseur des lames (mm)	1	4.0	4.0
Espace entre chaque lame (mm)	4	7.7	10.7
Position des lames	//	⊥	⊥

III.4.2.Etude de l'influence des différents émotteurs sur la qualité du grain

Des granulations sont effectuées dans les trois granulateurs, dans les mêmes conditions opératoires afin de connaître l'influence des émotteurs sur la répartition granulométrique des grains fabriqués. La formule utilisée est la formule B. Les conditions opératoires sont décrites dans le Tableau 16.

Tableau 16. *Conditions opératoires utilisées dans l'étude de la géométrie des émotteurs*

Granulateur	MiPro 250mL	MiPro 1.9L	MiPro 5L
Granulation	2	2	2
Taille du lot (g)	55	362	860
Vitesse du mélangeur (rpm)	360	360	360
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000	3000	3000
Teneur en eau (%)	13	13	13
Débit du liquide de mouillage (g/min)	1.1	7.2	17.2

Les grains sont séchés en lit fluidisé à 50°C jusqu'à obtenir une humidité résiduelle inférieure à 1.5%. Les appareils utilisés sont l'Aeromatic MPMicro pour les grains fabriqués dans les MiPro 250mL et 1.9L et dans le Glatt GPCG1 pour les grains fabriqués dans le MiPro 5L. L'analyse granulométrique est fait sur des tamis de diamètre 100mm d'ouverture 63 à 1000µm sur une analysette Fritsch pendant 3 x 15 minutes. Le résultat des répartitions granulométriques est présenté dans la Figure 64.

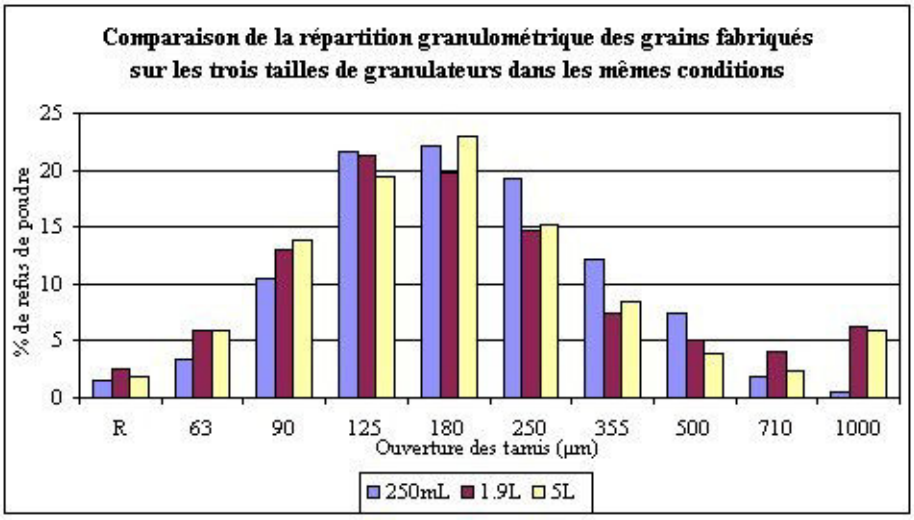


Figure 64. Comparaison des répartitions granulométriques des grains fabriqués sur les 3 granulateurs avec les émotteurs d'origine.

Les répartitions granulométriques de grains fabriqués dans les mêmes conditions opératoires dans les granulateurs de différentes tailles équipés des émotteurs d'origine ont montré que l'hétérogénéité du grain variait en fonction des granulateurs.

Seul le MiPro 250mL, présente une répartition granulométrique du grain homogène avec très peu de gros grains supérieurs à 1000µm. Les résultats obtenus à l'aide des granulateurs de plus grande taille, MiPro 1.9L et 5L, ont montré une répartition granulométrique du grain hétérogène avec une quantité de gros grains supérieurs à 1000µm de plus de 5%.

Ce résultat peut être dû à l'action de l'émotteur sur les grains qui est plus important sur le MiPro 250mL que sur les granulateurs de plus grande taille. Afin de s'assurer que l'émotteur était bien à l'origine de l'homogénéité du grain sur le MiPro 250mL, la granulation précédente a été répétée deux fois sur le MiPro 250mL et une granulation a été faite dans les mêmes conditions que la précédente sans émotteur.

Le résultat des répartitions granulométriques comparées à la précédente est présenté dans la Figure 65. Ce résultat montre une quantité importante de gros grains supérieurs à 1000µm lorsque l'émotteur n'est pas actionné.

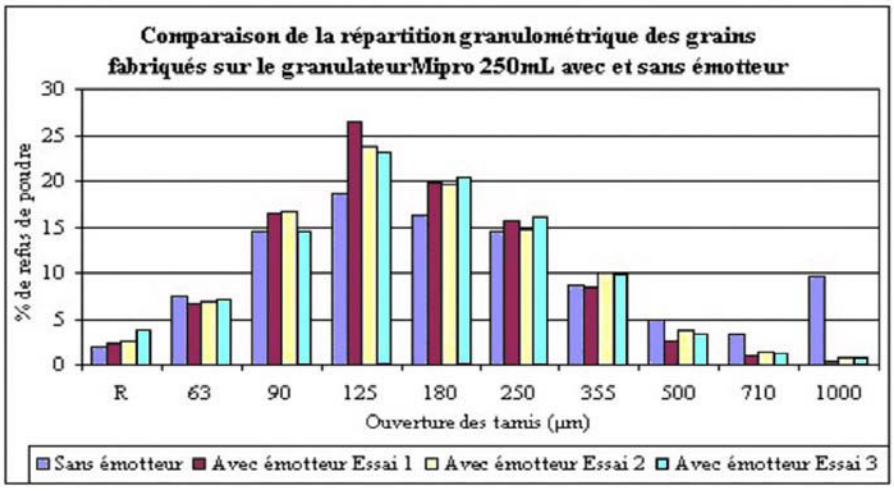


Figure 65. Etude de l'homogénéité des grains avec et sans émotteur sur MiPro 250mL

III.4.3. Une étude de la géométrie de l'émotteur sur le granulateur MiPro 5L est effectuée afin de quantifier l'effet de cette géométrie sur l'homogénéité du grain.*

III.4.3.1. Etude de différentes géométries d'émotteur sur le granulateur MiPro 5L

Une nouvelle géométrie de l'émotteur a été développée selon les plans de celle du MiPro 250mL. La largeur et la longueur des lames de l'émotteur du MiPro 5L ont été préservées, l'épaisseur et la distance entre les lames ont été modifiées de façon à avoir les mêmes cotes que celle du MiPro250mL. Les lames du nouvel émotteur du MiPro 5L ont une épaisseur de 1mm, et sont espacées de 4 mm.

L'étude de la géométrie de l'émotteur du MiPro 5L va permettre de comparer dans les mêmes conditions opératoires, l'ancien émotteur, le nouvel émotteur avec 7 lames ou 14 lames, perpendiculaires ou parallèles. L'émotteur contenant 7 lames aura un espace de 8 mm entre les lames alors que l'émotteur contenant 14 lames aura un espace de 4 mm entre les lames. Les conditions opératoires sont présentées dans le Tableau 17.

Les conditions opératoires sont choisies de façon à obtenir une hétérogénéité importante du grain avec plus de 15% de grosses particules supérieures à 1000µm, ceci afin de voir l'influence positive : la diminution des grosses particules. Les

conditions opératoires utilisées sont constantes pendant toute l'étude, seule la géométrie des émotteurs évolue. Une granulation est effectuée sans l'émotteur.

Tableau 17. Conditions opératoires utilisées dans l'étude de la géométrie de l'émotteur

Granulateur	MiPro 5L
Granulations	9 à 14
Taille du lot (g)	830
Vitesse du mélangeur (rpm)	250
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000
Teneur en eau (%)	12
Débit du liquide de mouillage (g/min)	8.3

Les résultats des répartitions granulométriques des grains fabriqués, réalisés sur Analysette Fritsch et tamis de 100mm de diamètres, sont présentés sur la Figure 66.

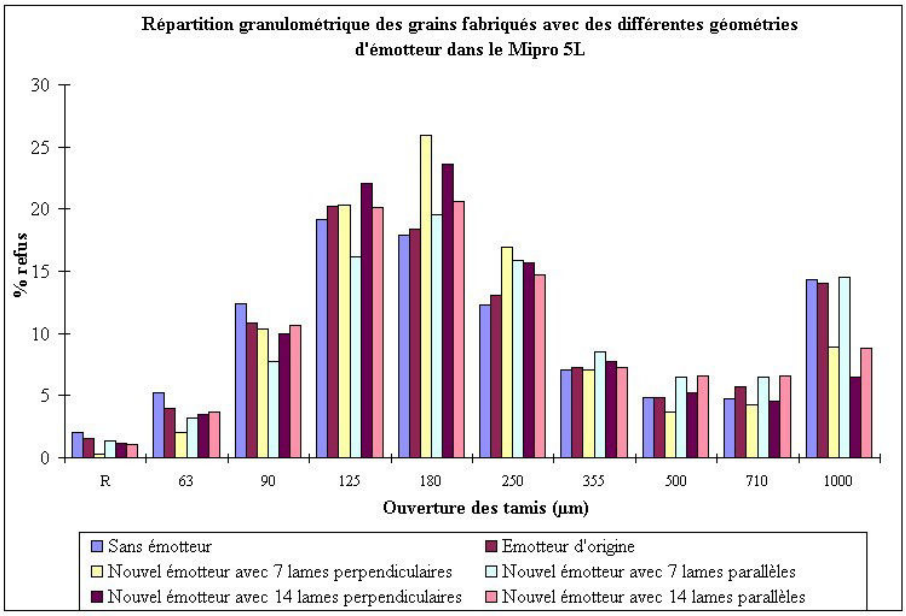


Figure 66. Répartition granulométrique des différents grains fabriqués à partir d'une géométrie d'émotteur différente sur le MiPro 5L

Les résultats des répartitions granulométriques montrent une quantité de grosses particules supérieures à 1000µm variant de 6.5 à 15%. L'émotteur contenant 14 lames perpendiculaires est celui qui donne le moins de grosses particules supérieures à 1000µm. Cette géométrie est similaire à celle du MiPro 250mL, la seule différence étant les lames perpendiculaires. Les lames perpendiculaires sont donc testées sur le MiPro 250mL afin de s'assurer que cette nouvelle géométrie peut aussi être utilisée sur cet appareil. Les résultats montrent que la position des lames n'a pas d'influence sur la répartition granulométrique des grains fabriqués (Figure 67)

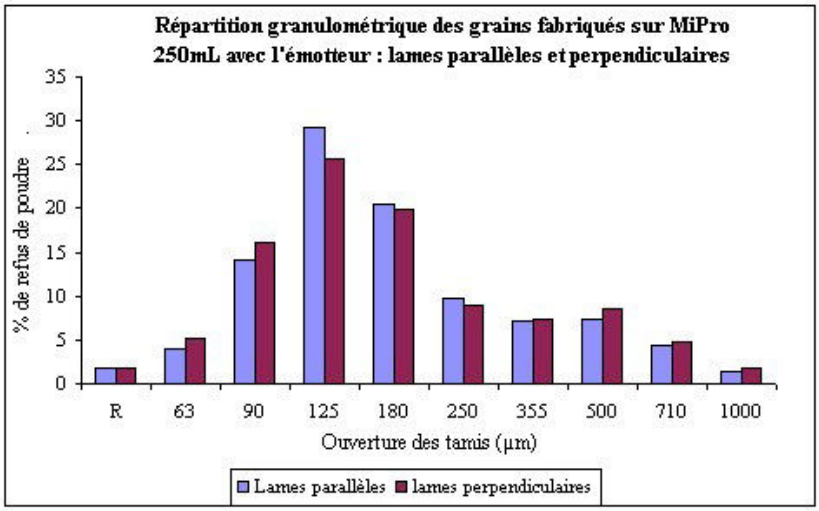


Figure 67. Influence de la forme perpendiculaire des lames et parallèle de l'émotteur du MiPro 250mL sur la répartition granulométrique des grains

III.4.3.2.Conclusion

Un nouvel émotteur est fabriqué pour le MiPro 1.9L contenant 10 lames de même largeur et longueur que l'émotteur d'origine mais avec une épaisseur de 1 mm et un espace entre les lames de 4 mm, similaire à celui du MiPro 250mL et 5L. Les lames sont positionnées perpendiculairement sur les trois émotteurs. Les caractéristiques des nouveaux émotteurs sont présentées dans le Tableau 18 et les nouveaux émotteurs du MiPro 250mL et 5L sont présentés sur la Figure 68.

Tableau 18. Caractéristiques des nouveaux émotteurs utilisés dans les trois tailles de granulateurs

Mélangeur/ Granulateur	MiPro		
Volume du bol (L)	0.25	1.9	5
Nombre de lames sur l'émotteur	6	10	14
Largueur des lames (mm)	5.5	9.9	10
Diamètre des lames (mm)	19.5	33.9	44
Epaisseur des lames (mm)	1	1	1
Espace entre chaque lame (mm)	4	4	4
Position des lames	⊥	⊥	⊥

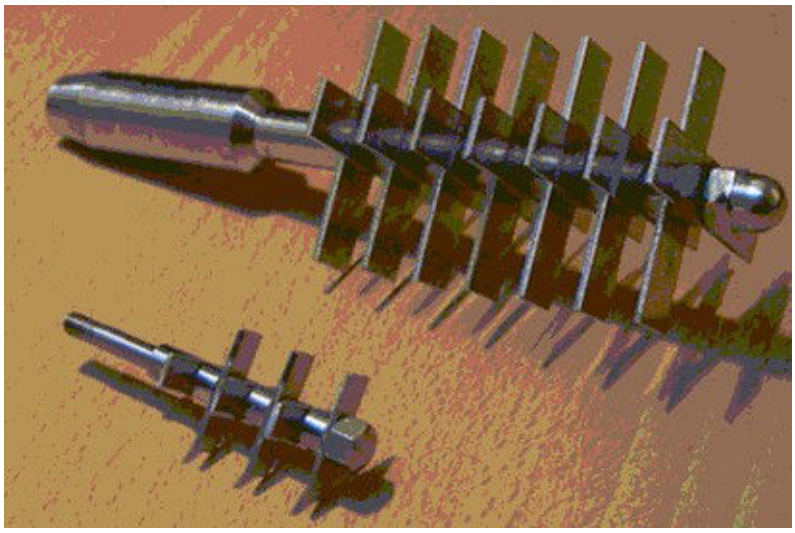


Figure 68. Photos des nouvelles géométries des émotteurs du MiPro 250mL, et 5L.

IV.ETUDE DE LA DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE

Le liquide de mouillage fait partie intégrante du procédé de granulation humide et sa distribution dans le lit de poudre est un paramètre très important pour la réussite de ce procédé. Une bonne qualité de dispersion du liquide liant et du mélange de poudre favorise une croissance homogène des grains reflétée par leur distribution granulométrique. Ce paramètre doit être étudié de façon très pointue dans chaque granulateur mais aussi doit être considéré comme un paramètre transposable d'un granulateur à un autre. La notion de similitude de la distribution du liquide dans le lit de poudre doit être étudiée.

Aujourd'hui, plusieurs façon d'ajouter le liquide dans un granulateur existent : l'ajout en une seule fois, l'ajout goutte à goutte et l'ajout par pulvérisation du liquide à l'aide d'une buse au cours de la granulation. La dernière méthode est la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique, dans les mélangeurs-granulateurs ou les lits fluidisés. Notre étude est effectuée sur des mélangeurs-granulateurs de petite taille. Le plus petit volume de bol utilisé est 250mL. Le diamètre du bol est de 80mm. Le volume de ce bol et l'encombrement du couvercle (contenant les moteurs de la pale d'agitation et de l'émotteur) font que l'emplacement d'une buse de pulvérisation ne semble pas réalisable. Un nouveau système a donc été créé de faible diamètre permettant d'ajouter le liquide à faible débit, à un débit constant grâce à une forte pression apportée par la pompe. Ce nouveau système produit un jet dont la vitesse cinétique peut aller de 3m/s à 15m/s.

IV.1. THÉORIE

Lorsque le liquide de mouillage est apporté par un système de pulvérisation, de fines gouttes sont déposées à la surface du lit de poudre, dans la zone de pulvérisation [256]. Les gouttes pénètrent alors la surface du lit de poudre par capillarité pour former des *nuclei* (Figure 69). La cinétique de pénétration des gouttes est contrôlée par les propriétés de formulation et le flux de gouttes arrivant à la surface du lit de poudre est contrôlé par les paramètres du procédé de granulation (vitesse du mélangeur, débit, pression de pulvérisation du liquide …).

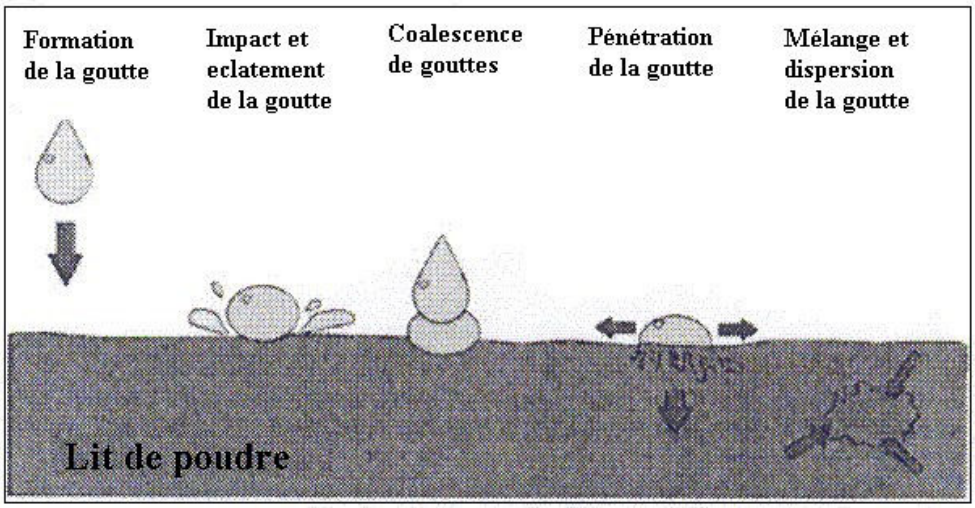


Figure 69. Description de la pénétration et de la distribution d'une goutte dans le lit de poudre selon Litster [256].

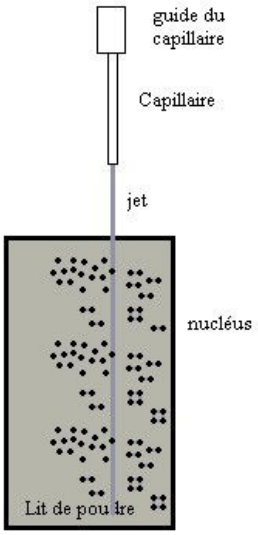


Figure 70. Distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre à l'aide d'un jet

Le système de jet apporte le liquide de mouillage dans le lit de poudre de façon différente (Figure 70). En effet, le jet pénètre verticalement dans le lit de poudre à une vitesse cinétique importante (moyenne de 10m/s). Le jet traverse le lit de poudre afin de distribuer le liquide de la surface jusqu'au fond du bol. Dans ce cas, le liquide de mouillage n'est plus distribué en surface mais selon une ligne verticale.

Plank [256] décrit le mouvement de la poudre dans le bol à l'aide d'une caméra vidéo très rapide. Il décompose le mouvement de la poudre en trois composantes : axiale, tangentielle et radiale en fonction des forces qui agissent sur les particules au niveau de la paroi du bol par impact avec la pale d'agitation. Les forces principales présentes dans un granulateur sont la force d'accélération due à la pale d'agitation sur le lit de poudre ; la force de friction entre les particules, la force centrifuge qui propulse les particules contre la paroi du bol, la force centripète qui est la force de réaction de la paroi.

Plank étudie seulement le mouvement tangentiel de la poudre car cette composante est la première responsable du mouvement de la poudre au niveau de la zone de pulvérisation en surface.

Dans notre étude, le jet permet la distribution du liquide de mouillage dans toute la hauteur du lit de poudre. Dans ce cas, ce n'est pas le mouvement tangentiel de la poudre qui permettre la distribution du liquide de mouillage mais plutôt le mouvement axial qui prédomine.

IV.2. DESCRIPTION DU SYSTÈME D'AJOUT D'EAU

Le système est composé d'une pompe à haute pression pouvant aller jusqu'à une pression 6000psi. Les tubes permettant d'apporter le liquide de la pompe au granulateur sont des tubes de tailles variables (le plus souvent utilisé est un tube de diamètre interne 250µm). A l'extrémité de ce tube, un tube de plus petit diamètre est utilisé. Il est placé dans le granulateur et c'est lui qui permet la formation du jet grâce à son petit diamètre interne. La vitesse du jet dépend du débit et du diamètre interne du tube placé dans le granulateur (Equations 49 et 50) :

$$\text{Vitesse du jet} = \frac{\text{débit d'eau}}{(\text{section du capillaire})^2} \qquad \text{Eq. 49}$$

$$\text{Section du capillaire} = \pi \times R_{cap}^2 = \frac{\pi \times D_{cap}^2}{4} \qquad \text{Eq. 50}$$

avec R_{cap}, le rayon du tube capillaire et D_{cap}, le diamètre du tube capillaire.

Lors de la transposition d'échelle, le débit est proportionnel à la taille du lot, ce dernier étant calculé afin de garder proportionnelle la hauteur du lit de poudre par rapport au diamètre interne du bol. Le diamètre du tube capillaire utilisé est calculé afin d'obtenir une vitesse de jet identique. Etant donné que l'on ne dispose pas de toutes les tailles de tube capillaire au micromètre près, la vitesse de jet est gardée similaire et non identique.

IV.3. ETUDE DE LA DISTRIBUTION DU LIQUIDE DE MOUILLAGE DANS LES GRANULATEURS MIPRO 250ML ET 5L

Une première étude a été effectuée sur le MiPro 250mL dans le but de comparer le système de jet et de goutte et d'appréhender leur influence sur la distribution granulométrique du grain fabriqué. Pour cela, quatre granulations ont été élaborées.

Trois granulations ont été effectuées avec des vitesses de jet différentes de 2.5 à 10m/s sachant que la plus faible vitesse ne forme plus un jet mais des gouttes. Une quatrième granulation a été effectuée à une vitesse de jet élevée de 10m/s avec un débit plus élevé et un capillaire de diamètre deux fois supérieure au précédent. Les conditions opératoires sont identiques dans toutes granulations à part les paramètres cités précédemment (Tableau 19).

Tableau 19. Conditions opératoires des essais sur l'étude de distribution du liquide de mouillage dans le MiPro 250mL

Granulateur	MiPro 250mL			
Granulation	2	3	4	5
Formule	B	B	B	B
Taille du lot (g)	55	55	55	55
Vitesse du mélangeur (rpm)	350	350	350	350
Vitesse de l'émotteur (rpm)	1500	1500	1500	1500
Teneur en eau (%)	15	15	15	15
Débit du liquide de mouillage (g/min)	1.17	0.6	4.65	1.17
Diamètre interne du capillaire (µm)	50	50	100	100
Vitesse de jet (m/s)	10	5.09	10	2.5
Qualité du jet	Jet puissant	Jet moins puissant	Jet puissant	gouttes

Les grains ont été séchés en étuve UL40 Memmert sur plateau à 50°C pendant 4 heures afin d'obtenir un grain dont l'humidité résiduelle était inférieure à 1,5%. L'analyse granulométrique a été effectuée sur tamis de 100mm de diamètre dont l'ouverture de maille était de 63 à 1400µm sur une analysette Fristch. Les résultats de la distribution granulométrique des grains sont présentés dans la Figure 71.

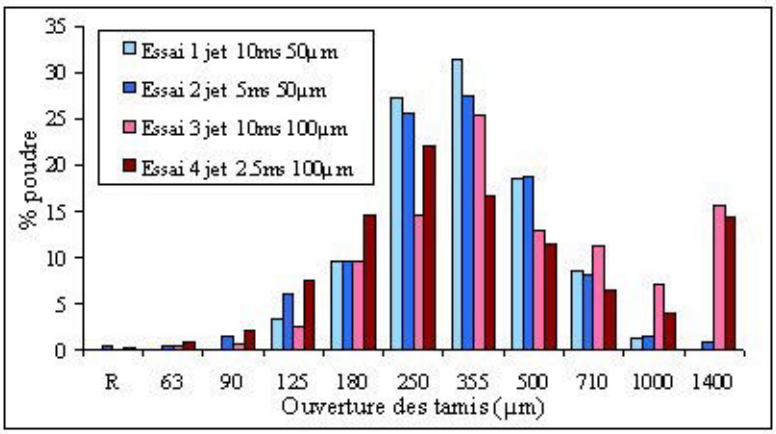


Figure 71. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le MiPro 250mL lors de l'étude de la distribution du liquide de mouillage.

Les résultats montrent que les essais réalisés avec un jet de faible diamètre (50µm) présentent une distribution granulométrique homogène. Les grains fabriqués avec un jet de large diamètre (100µm), quel que soit le débit et donc la vitesse du jet, présentent une distribution granulométrique hétérogène avec plus de 15% de particules supérieure à 1400µm. Ces résultats montrent d'une part que le jet permet une meilleure distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre par rapport au système de gouttes. D'autre part, les résultats montrent que le diamètre du jet a une grande importante dans la distribution de ce liquide. En effet, le diamètre de jet très petit, inférieur ou égale à la taille des particules pourrait permettre d'éviter l'agglomération trop rapide des particules. Ce phénomène reprend les remarques de Gluba faites sur l'importance de la taille des gouttes lors de la pulvérisation du liquide de mouillage [255].

Une deuxième étude a été réalisée sur le MiPro 5L afin de confirmer les résultats sur un granulateur de plus grande taille. Quatre granulations ont été effectuées. Deux granulations ont été élaborées dans les mêmes conditions avec 16% d'eau et deux tubes capillaires de différents diamètres : le premier, de faible diamètre avec un jet très puissant d'une vitesse 21.6m/s et le deuxième, de large diamètre, formant des gouttes, et de vitesse de 0.4m/s. Deux autres granulations ont été élaborées dans les mêmes conditions avec 18% d'eau et deux capillaires de diamètres internes proches : le premier, de 130µm dont la vitesse de jet est 21.6m/s et le deuxième, de 170µm, dont la vitesse de jet est 12.6m/s. Les conditions opératoires de ces quatre granulations sont présentées dans le Tableau 20.

Tableau 20. Conditions opératoires des essais sur l'étude de distribution du liquide de mouillage dans le MiPro 5L.

Granulateur	MiPro 5L			
Granulation	11	13	15	22
Formule	B	B	B	B
Taille du lot (g)	860	860	860	860
Vitesse du mélangeur (rpm)	240	240	240	240
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000	3000	3000	3000
Teneur en eau (%)	16	16	18	18
Débit du liquide de mouillage (g/min)	17.2	17.2	17.2	17.2
Diamètre interne du capillaire (µm)	130	1000	170	130
Vitesse de jet (m/s)	21.6	0.4	12.6	21.6
Qualité du jet	Jet très puissant	gouttes	Jet puissant	Jet très puissant

Les grains ont été séchés en lit fluidisé Glatt à 50°C jusqu'à obtenir un grain dont l'humidité résiduelle était inférieure à 1.5%. L'analyse granulométrique a été effectuée sur tamis de 100mm de diamètre dont l'ouverture de maille était de 63 à 1400µm sur une analysette Fristch.

Les résultats de la distribution granulométrique des grains sont présentés sur la Figure 72 et la Figure 73. Ces résultats confirment que le jet permet une meilleure distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre à plus grande échelle par rapport au système de goutte. Ils montrent aussi qu'à plus grande échelle, une diminution d'un diamètre de jet de 40µm améliore l'homogénéité du grain.

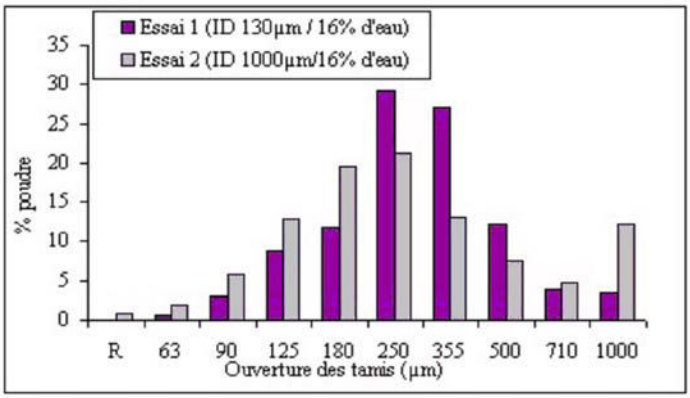


Figure 72. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le MiPro 5L lors de l'étude de la distribution du liquide de mouillage, comparaison d'un système de jet et de goutte

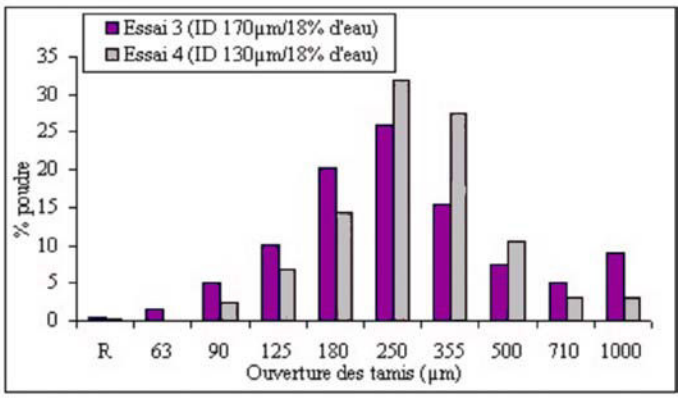


Figure 73. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le MiPro 5L lors de l'étude de la distribution du liquide de mouillage, comparaison d'un jet de diamètre 130µm et 170µm

.

IV.4. Conclusion sur le nouveau système d'ajout d'eau

Le système d'ajout d'eau par l'intermédiaire d'un jet de diamètre égal ou inférieur à celui des particules, développé dans le but de pouvoir utiliser le procédé de granulation dans le MiPro 250mL, est un facteur important dans ce procédé. Les résultats montrent qu'aux différentes échelles étudiées, un jet de ce type pourrait améliorer l'homogénéité du grain et favoriser la granulation des particules.

V.ETUDE DES PARAMÈTRES PHYSIQUES DU GRAIN HUMIDE

Les relations adimensionnelles utilisées dans le modèle de transposition d'échelle et définies dans la partie bibliographique font intervenir des paramètres physiques du milieu étudié, à savoir sa viscosité et sa masse volumique. Ces grandeurs peuvent être considérées comme constantes pour des fluides newtoniens en l'absence de réaction chimique. Il n'en est rien concernant la granulation humide, lors de laquelle le milieu granulaire est mouillé et voit donc ses propriétés évoluer sans cesse. La détermination de ces paramètres est importante et ne peut être faite selon les méthodes utilisées pour les systèmes monophasiques. Des méthodes ont été élaborées pour mesurer ces paramètres et sont décrites dans cette partie.

V.1. MESURE DE LA VISCOSITÉ DU GRAIN HUMIDE

Les paramètres rhéologiques du grain humide, s'apparentant à une mesure de viscosité, nécessaire au calcul du nombre de Reynolds, est en faite une mesure de couple. Ce paramètre rhéologique est appelé "consistance" et est déterminé sur un rhéomètre mélangeur à couple. Le rhéomètre utilisé par les différents auteurs [259, 259, 259, 259, 259], est un "Mixer torque Rheometer" (MTR, Caleva, UK).

V.1.1. Mixer Torque Rheometer (MTR, Caleva, UK)

Le protocole de mesure développé lors de l'utilisation du Mixer Torque Rheometer suit généralement le schéma suivant :

- mesure du couple à vide pendant 30 secondes
- ajout d'une quantité de poudre humide suffisante pour couvrir les pales
- malaxage de la poudre humide pendant 30 secondes
- mesure du couple pendant le malaxage de la poudre humide pendant 30 secondes.

Certains auteurs comme Landin & coll. [260] et Rowe & coll. [96] ne mesurent pas la consistance de la poudre humide immédiatement après son mouillage mais la laissent respectivement 48 ou 24 heures dans des sacs ou des fûts scellés de façon à ce qu'un état d'équilibre dans la répartition de l'humidité soit atteint avant de réaliser la mesure.

Dans notre étude, la mesure est faite immédiatement après la granulation afin d'éviter l'évaporation de l'eau et la modification de l'échantillon.

V.1.1.1. Etude des conditions opératoires

Le premier paramètre étudié fut la masse de poudre humide à incorporer dans le bol du MTR. Plus la masse est importante et plus la valeur de consistance est grande (Tableau 21).

Un premier contrôle visuel a permis de choisir la messe de poudre humide à utiliser. La masse de poudre humide de 30g n'est pas suffisante car elle ne recouvre pas assez les pales. La masse de poudre humide de 40g est trop importante car n'est pas entièrement malaxée, une partie de la poudre humide reste au-dessus des pales. Le choix d'une masse de 35g est donc fait selon ces considérations.

Tableau 21. Mesure de la consistance sur MTR en fonction de la masse de poudre humide utilisée (formule A)

	Consistance pour une masse de poudre de 30 g (N.m)	Consistance pour une masse de poudre de 35 g (N.m)	Consistance pour une masse de poudre de 40 g (N.m)
Essai 1	0,021	0,032	0,036
Essai 2	0,022	0,035	0,037
Essai 3	0,024	0,033	0,037
Essai 4	0,026	0,032	0,036
Essai 5	0,024	0,033	0,038
Essai 6	0,024	0,034	0,037
Moyenne	0,024 ± 0,002	0,033 ± 0,001	0,037 ± 0,001

La densité du grain humide sera négligée pour le calcul de masse nécessaire à la mesure de consistance entre les différentes granulations car elle varie très peu. Par contre, elle varie de façon significative en fonction de la formule étudiée. La masse de poudre choisie pour faire les mesures est donc différente en fonction des formules étudiées. Ainsi pour la formule A, la prise d'essai est fixée à 35 g (densité proche de 0,56 kg/l) et pour la formule B, à 30 g (densité proche de 0,47 kg/l).

Le second paramètre étudié est la vitesse de rotation des pales. Les essais précédents ont été réalisés avec une vitesse de rotation des pales de 50 rpm. Afin de monter si cette vitesse est optimale, quatre vitesses vont être testées avec un échantillon de 35g de la formule A granulée avec 12% d'eau. Les valeurs moyennes du couple moyen sont reportées dans le Tableau 22.

Tableau 22. Mesure de la consistance sur MTR en fonction de la vitesse d'agitation

Vitesse d'agitation (rpm)	25	50	100	150
Consistance Moyenne (Nm)	0,020 ± 0,002	0,027 ± 0,001	0,027 ± 0,003	0,024 ± 0,004

A la vitesse de 25rpm, la vitesse la plus faible, les pales tournent trop lentement pour que le taux de cisaillement exercé sur le grain soit suffisant d'où la faible valeur de couple observée. Le taux de cisaillement de l'échantillon est, en effet, proportionnel à la vitesse de la pale principale. A 150rpm, la vitesse la plus grande, les pales

tournent trop vite pour pouvoir cisailler la totalité de l'échantillon présent dans le bol du MTR, une partie de la poudre humide reste au-dessus des pales. L'observation visuelle des essais à 50 et 100rpm n'a pas permis de distinguer une différence sur le cisaillement du grain humide. De plus, la même valeur de consistance est obtenue. Cependant, l'écart type de la mesure de consistance effectuée à 100rpm est plus élevée que celle effectuée à 50rpm. Dans la suite de l'étude, il est donc décidé de fixer la vitesse du moteur du MTR à 50rpm comme le spécifie la littérature.

V.1.1.2. Modification des conditions de mesure de consistance standard et du logiciel

Les conditions standard décrites dans la littérature sont utilisées pour effectuer la mesure de consistance du grain humide. Ces conditions sont : un temps de malaxage de 30 secondes pour conditionner le grain humide puis un temps de malaxage de 20 secondes durant laquelle la mesure de consistance est effectuée. La Figure 74 montre un enregistrement de la mesure de consistance pendant les 20 secondes de malaxage. Cet enregistrement montre une augmentation progressive des oscillations au cours de la mesure du couple. Or la valeur de la mesure de consistance est une moyenne du couple mesuré, donc une moyenne des oscillations. L'évolution du couple au cours de la mesure reflète une évolution de l'échantillon. La valeur de la moyenne du couple n'est pas une représentation correcte de l'état rhéologique de l'échantillon au cours de la mesure.

Le temps de malaxage a une influence importante sur la rhéologie du grain humide et cette influence est d'autant plus importante que le pourcentage d'eau incorporé dans le grain augmente.

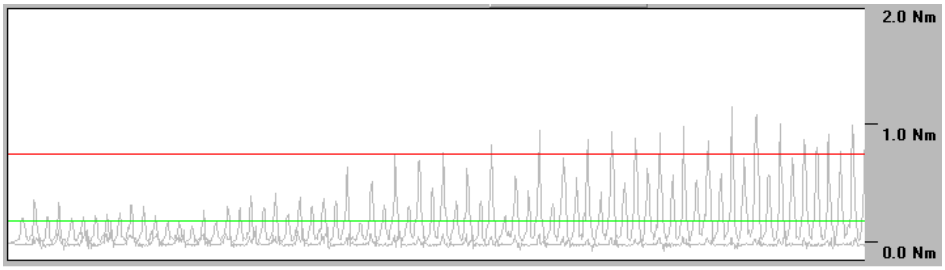


Figure 74. Oscillations de la consistance sur 20 s après 30s de malaxage. (en vert : couple moyen, en rouge : amplitude moyenne du couple)

Une autre méthode de mesure, différente de la mesure de consistance unique est testée afin d'une part, de prolonger le temps de mesure jusqu'à l'évolution complète de l'échantillon. D'autre part, cette nouvelle méthode permet de mesurer la consistance de la masse à différents temps au cours du malaxage et donc de suivre l'évolution de l'échantillon. Cette méthode est appelée « temps variable de malaxage ».

Cette méthode de mesure du MTR permet de définir un temps de malaxage associé à une période d'enregistrement du couple en 20 étapes, une étape étant une période de malaxage et une période de mesure. Ceci a permis de visualiser la courbe entière du couple représentant l'évolution de l'échantillon au cours de la mesure de consistance. L'inconvénient du logiciel du MTR est qu'il limite la quantité de périodes de mesures au nombre de 20. Ceci a pour conséquence de minimiser le nombre de mesures et donc de lisser la courbe. Ce phénomène est surtout visible dans le cas des grains humides pour lesquels le couple maximum est atteint tardivement.

Afin de ne pas être limité dans le nombre de mesures de consistance au cours du temps et de pouvoir apprécier correctement l'évolution du couple en fonction du temps de malaxage et donc l'évolution complète de l'échantillon, un autre logiciel d'exploitation a pu être relié au MTR. Il permet d'acquérir le signal de la mesure du couple sur la totalité du temps de malaxage (Figure 75).

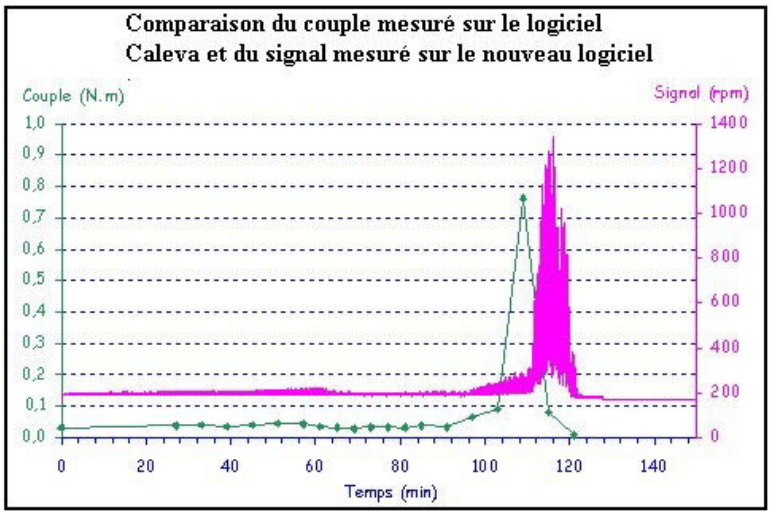


Figure 75. Comparaison de la mesure de couple mesuré à l'aide du logiciel Caleva et du signal mesuré sur un nouveau logiciel.

L'étude des profils rhéologiques des échantillons de chaque formule en fonction de la quantité de liquide de mouillage ne permet pas de caractériser directement et de manière quantitative la rhéologie du matériau analysé. Plusieurs essais ont été menés afin de trouver le paramètre de la courbe représentant l'évolution rhéologique de l'échantillon en fonction du malaxage qui pourrait caractériser à lui seul la rhéologie de l'échantillon.

Ce paramètre doit permettre de d'appréhender une valeur de consistance de l'échantillon analysé en fonction de la quantité de liquide de mouillage apporté.

La courbe brute du signal (s) et le pic théorique lui correspondant (p) peuvent fournir différentes informations (Figure 76) :

- Le couple maximum : Cmax en N.m.
- Le temps de malaxage nécessaire pour atteindre le couple maximum : Tmax en min.
- L'aire sous la courbe : AUC en N.m.min (calculée par la méthode des trapèzes).
- La largeur du pic théorique : D en min.

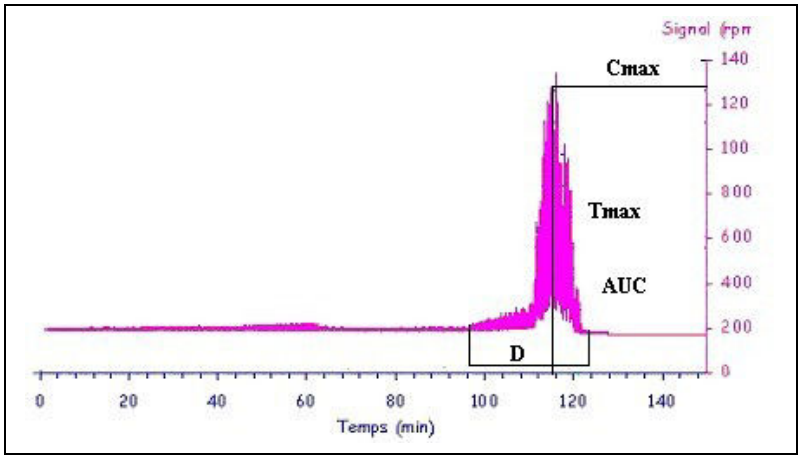


Figure 76. Courbe brute du signal enregistré à partir du MTR

La corrélation de chacun de ces paramètres avec la quantité de liquide de mouillage (les autres conditions de granulation restant fixes) a été étudiée sous les modèles linéaires et logarithmiques. Le Tableau 23 regroupe les coefficients de détermination (CD) de la courbe de tendance (droite ou logarithme) de chaque paramètre en fonction du mouillage de la formule B.

Tableau 23 . Coefficients de détermination de la courbe de tendance de chaque paramètre en fonction du mouillage du grain.

	Log (AUCs)	Log (Tmaxs)	Cmaxs	Log (AUCp)	Log (Tmaxp)	Cmaxp	Log (Cmaxp)	Dp	Log (Dp)
CD	0,969	0,894	0,926	0,951	0,933	0,908	0,924	0,879	0,937

Le meilleur coefficient de détermination (le plus proche de 1) concerne la droite de régression linéaire du log de l'aire sous la courbe du signal en fonction du mouillage.

C'est donc ce paramètre qui sera utilisé pour caractériser la rhéologie du grain au MTR. Les résultats obtenus avec ce paramètre et cette formule sont illustrés par la Figure 77.

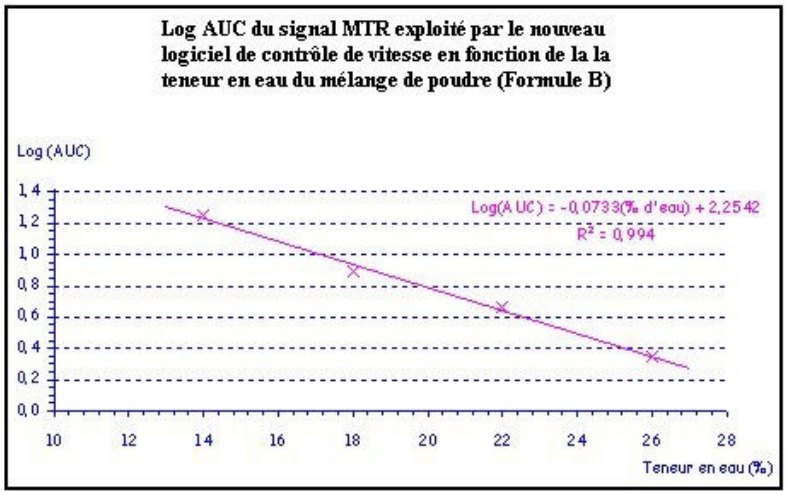


Figure 77. Log(AUC) en fonction de la quantité de liquide de mouillage.

Cette corrélation mathématique entre la valeur de l'AUC calculée à partir du signal sur le MTR qui représente la consistance de la poudre humide, et la proportion d'eau dans le mélange de poudre qui est responsable de sa cohésion montre qu'il existe une relation entre ces deux paramètres.

Au cours des mesures réalisées sur la formule B, un manque de sensibilité de l'appareil est apparu lorsque les masses humides de moins de 14 % de liquide de mouillage ne présentaient pas de différence de consistance par rapport à une masse non mouillée.

De plus, l'étude de mesure de la consistance des grains humides de formule A n'a pu être effectuée selon les corrélations mise en place sur la formule B. En effet, l'évolution rhéologique de cette formule mouillée ne présente pas le profil rhéologique en pic unique. La courbe représentant le signal de mesure est composée de multiples petits pics qui correspondent au décollement de la poudre humide des pales du malaxeur au cours du malaxage. La masse humide avait tendance à se coller très rapidement aux pales et à la paroi. Il est alors impossible de calculer l'aire sous la courbe ne sachant pas à quel temps de malaxage s'arrêter.

Pour résoudre ce problème, il est possible de calculer l'aire sous la courbe dont la valeur maximale du couple est prolongée jusqu'à un temps fixé pour tous les essais (120 min par exemple). Ce type de calcul est connu sous l'appellation LOCF (Last Observation Carried Forward). Cette méthode a donc été appliquée pour des grains plus ou moins mouillés de chacune des deux formules (Figure 78).

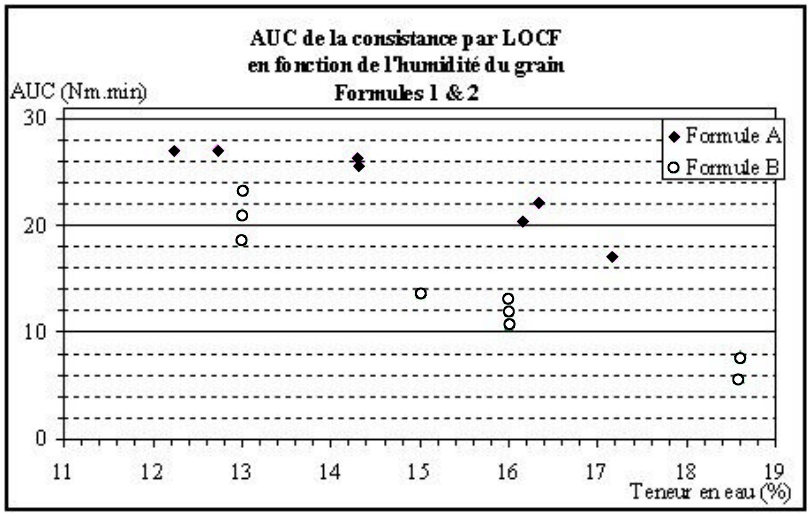


Figure 78. AUC de la consistance par LOCF en fonction du mouillage.

Les résultats montrent que le calcul de l'AUC de la valeur de la consistance par LOCF et le mouillage du grain sont corrélés mais la relation mathématique semble différente selon la formule étudiée et semble plus complexe qu'un modèle linéaire ou logarithmique. Le comportement rhéologique de la formule A est peu prévisible avec le MTR à l'aide de cette méthode d'acquisition contrairement à la formule B. Ceci pourrait s'expliquer par l'aspect nettement plus mouillé de la formule A qui se traduit par un collage très rapide et difficilement prévisible de la poudre humide sur les pales et les parois.

En revanche, une poudre faiblement mouillée n'engendre aucun signal sur le MTR. Cette méthode d'acquisition n'est donc pas adaptée pour caractériser la rhéologie de toutes les formules.

Le MTR, rhéomètre utilisé par de nombreux auteurs pour mesurer la consistance des masses humides, n'est pas adapté aux formules utilisées dans notre étude. D'une part, il ne permet pas de mesurer des valeurs de consistance pour des grains faiblement mouillés et d'autre part, la mesure est différente en fonction des formules utilisées et la corrélation entre la teneur en eau et la valeur de consistance est difficile à évaluer.

Un autre rhéomètre a été testé, utilisé à l'origine pour mesurer l'écoulement des poudres sèches : Le rhéomètre à poudre FT3.

V.1.2.Rhéomètre à poudre FT3 (Freeman Technology, Malvern, UK)

V.1.2.1.Description de la mesure

La mesure se fait sur différents cycles. Un « cycle » est composé de la descente et de la remontée de la pale. La mesure est effectuée lors de la descente de la pale. L'appareil mesure une force détectée au niveau du socle à l'endroit où est positionné le récipient et une mesure de couple représentant la résistance de la poudre au mouvement de la pale. Un gradient d'énergie consommée est calculé à partir de ces deux mesures en fonction de la hauteur de la pale dans le récipient.

V.1.2.2.Méthodes de mesure

Les premiers essais sur le FT3 ont été menés selon la méthode de répétition de cycles (REP) qui consiste à répéter 7 fois le même cycle avec un cycle de conditionnement de l'échantillon avant chaque cycle de mesure. Les conditions opératoires choisies étaient standards, une vitesse angulaire de pale de 100mm/s, un angle de 5° et un sens de rotation négatif pour favoriser la compaction de l'échantillon. Les résultats des mesures sur trois teneurs en eau sont présentés dans la Figure 79.

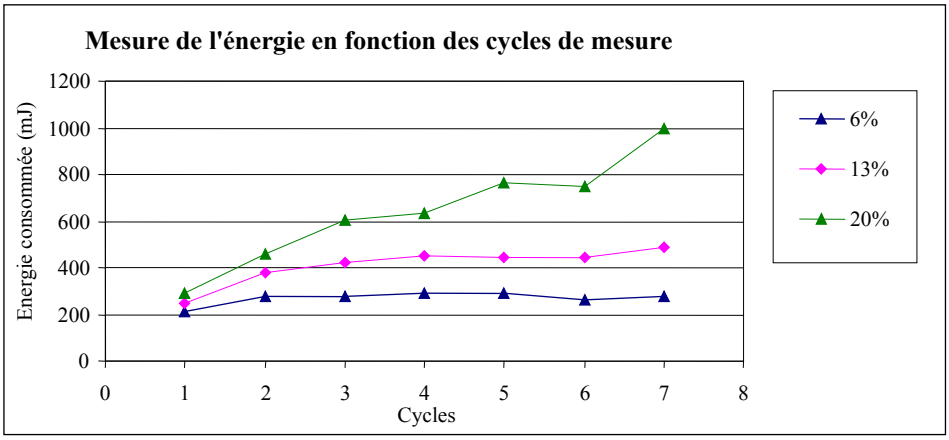


Figure 79. Mesure de la consistance sur 7 cycles sur trois grains contenant des teneurs en eau différente provenant de la formule B (Energie consommée en fonction des cycles de mesure).

La mesure de consistance est un rapport entre énergie consommée mesurée sur le dernier cycle et celle mesurée sur le premier cycle. La valeur de la consistance paraît se corréler avec la teneur en eau apportée au lit de poudre (Figure 80).

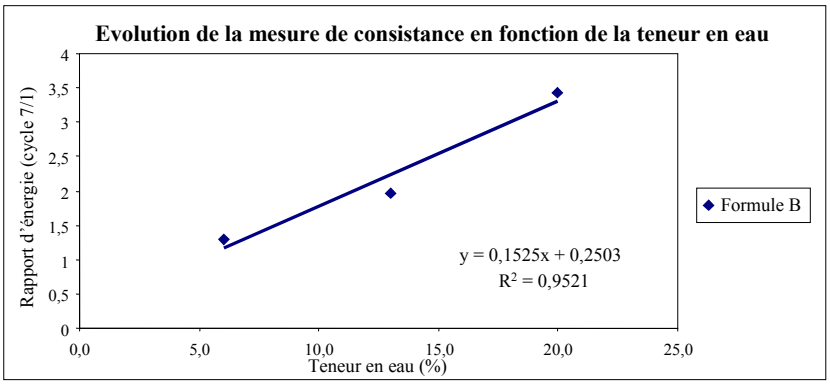


Figure 80. Evolution de la valeur de consistance du grain humide en fonction de la teneur en eau ajoutée au mélange de poudre.

Des essais de reproductibilité ont été faits sur ces trois teneurs en eau différentes sur la formule B. Ils montrent une reproductibilité correcte sur les teneurs en eau faible et moyenne mais sur la teneur en eau forte, la variation de la mesure est plus importante au cours de derniers cycles.

Ceci est dû au fait qu'il y a une compaction du grain humide et que la compaction ne se fait pas toujours de la même façon en fonction de la répartition de l'eau dans le

grain. Plus la teneur en eau est importante et plus la variabilité est importante (Figure 81).

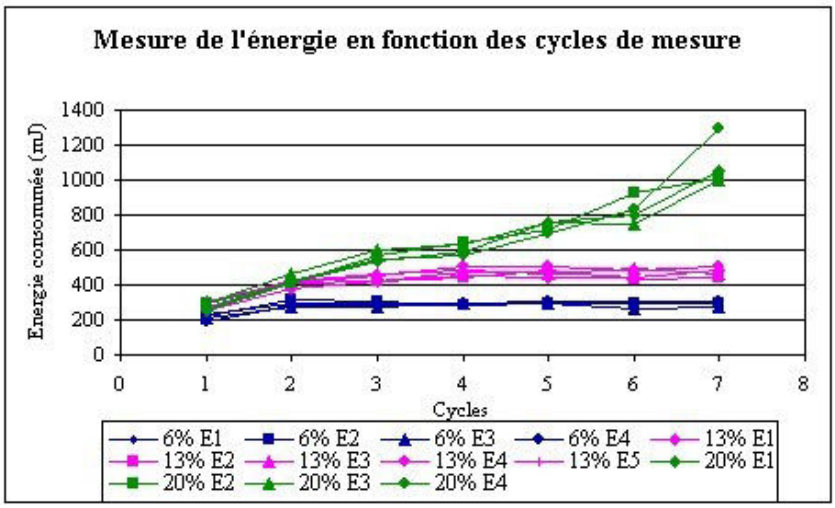


Figure 81. Etude de la reproductibilité de la mesure de consistance sur des grains de formule B contenant des teneurs en eau différentes.

Une deuxième méthode de mesure a été développée afin d'améliorer la reproductibilité de la mesure de la consistance du grain humide. La priorité dans cette nouvelle méthode est d'éviter le phénomène de compaction et de favoriser le phénomène d'aération du grain humide à chaque descente et remontée de la pale afin d'éviter l'évolution de la consistance du grain humide au cours de la mesure.

Cette nouvelle méthode est élaborée dans les conditions suivantes :

- l'angle de la pale, au cours de la descente, est maintenu à 5° car cela permet d'obtenir un seul passage de la pale sur le grain humide ;
- l'angle de la pale, au cours de la remontée, est modifié, de 5° à 10° afin d'augmenter la pente de la spirale de la trajectoire hélicoïdale et d'éviter un brassage de la poudre inutilement ;
- le sens de la pale a été inversé dans les deux cas en mettant un angle positif, au cours de la descente afin obtenir une aération de la poudre humide et au cours de la remontée afin d'obtenir une compaction vers le haut ;
- la vitesse angulaire est diminuée dans les deux cas à 50mm/s, elle est négative à la descente et positive à la remontée ;

l'exploitation des résultats de la mesure est différente, seule la mesure de couple est utilisée. La mesure de force semble affecter très peu le calcul d'énergie. Afin d'avoir une mesure en Nm similaire aux études précédentes réalisées avec les mesures obtenues sur MTR, seule la mesure de couple est conservée.

Les valeurs du couple au cours de la mesure semblent relativement constantes ce qui signifierait une non-déformation du grain humide (Figure 82).

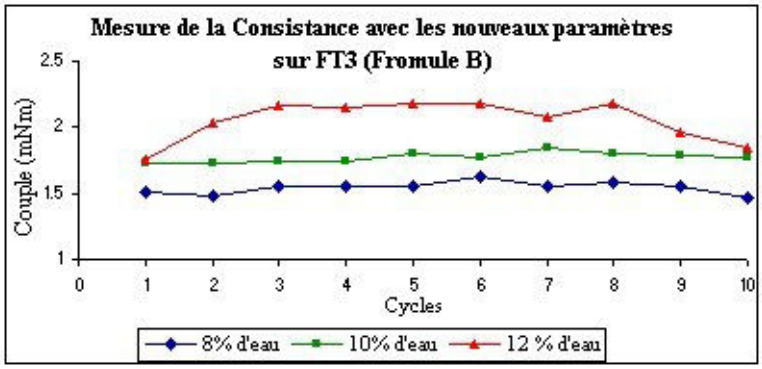


Figure 82. Mesure de la valeur de la consistance en fonction de la teneur en eau du grain humide utilisant la nouvelle méthode de mesure.

La valeur de la force n'est pas utilisée, parce que celle ci est pratiquement nulle et ne permet pas de distinguer les différents grains contenant des teneurs en eau différentes. Seule la valeur du couple est étudiée dans cette nouvelle méthode. Cette valeur de couple permet de faire la différence entre des grains faiblement mouillés, entre 8, 10 et 12% d'eau.

Les premiers cycles représentent le conditionnement de la poudre, un assemblage des grains qui peut être différent en fonction de la manipulation de l'opérateur. Après les 3 premiers cycles, la mesure reste constante. La moyenne de ces trois points est utilisée comme résultat de la mesure de la consistance. Les derniers points ne sont pas exploitables à cause d'un trop grand nombre de cycles, le grain est trop malaxé mais aussi à cause d'une évaporation de l'eau en fin de mesure.

La mesure est réalisée juste après la fin de la granulation afin d'éviter cette évaporation. La corrélation teneur en eau / couple semble correcte (Figure 83). La reproductibilité de la mesure sur un grain moyennement granulé semble également correcte (Figure 84).

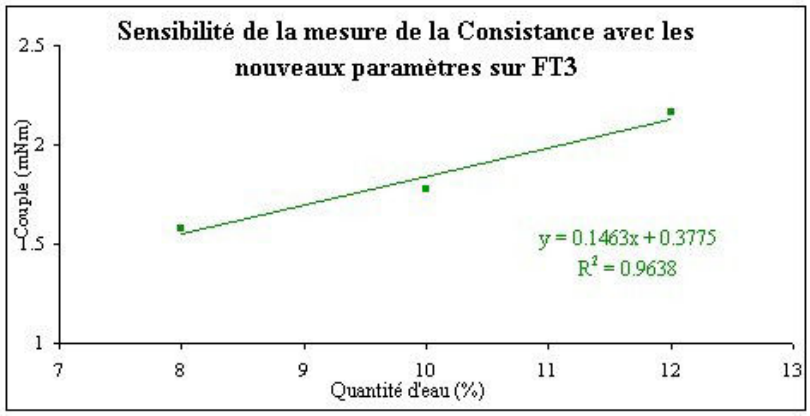


Figure 83. Corrélation entre la teneur en eau et la mesure du couple effectuée à partir la méthode de mesure optimisée sur FT3.

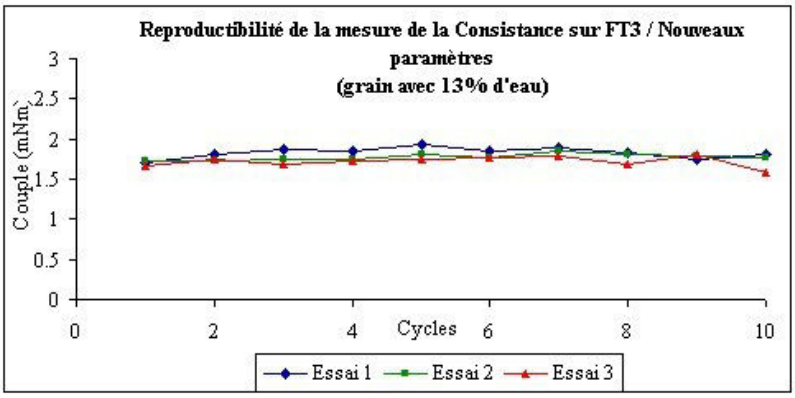


Figure 84. Etude de la reproductibilité de la mesure de consistance à partir de la nouvelle méthode de mesure.

Cette nouvelle méthode de mesure permet d'obtenir une caractérisation du grain humide plus précise et plus reproductible. La dimension de la valeur reste le Nm comme les mesures réalisées sur MTR. Pour avoir une mesure en Pa.s, une corrélation entre la viscosité des huiles silicones dont le comportement est newtonien et une mesure de consistance de ces huiles sur le FT3 pourrait permettre de transformer les données de consistance en valeurs de viscosité. Ceci ne présente qu'une transformation des unités et n'a aucune influence sur la valeur de consistance utilisée par la suite dans la corrélation des nombres adimensionnels et la méthodologie de transposition d'échelle.

V.1.3.Limites du modèle de mesure de consistance utilisé

V.1.3.1.Analyse critique de la mesure de consistance

La mesure de consistance est normalement proportionnelle à la quantité d'eau ajoutée au mélange de poudre (Figure 85). De même, le D50 calculé lors de la mesure de la répartition granulométrique du grain séché est aussi proportionnelle à cette quantité d'eau (Figure 86). Il devrait donc exister une corrélation entre la valeur de consistance du grain humide et le D50 calculé du grain sec, la Figure 87 le montre.

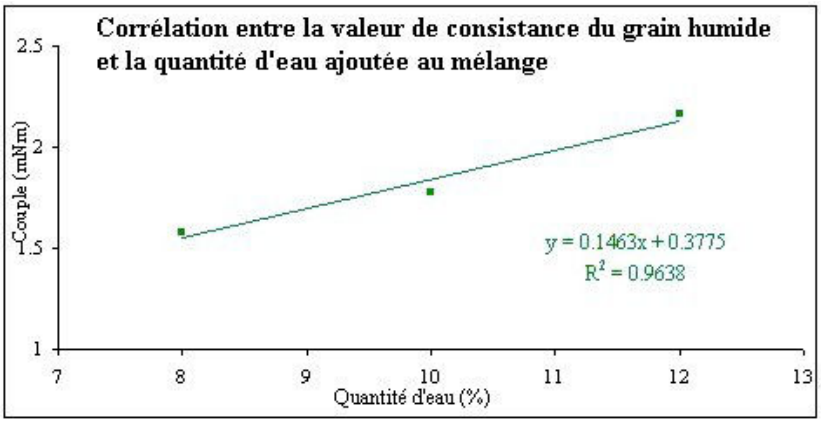


Figure 85. Corrélation entre la valeur de la consistance du grain humide et la quantité d'eau ajoutée au mélange de poudre

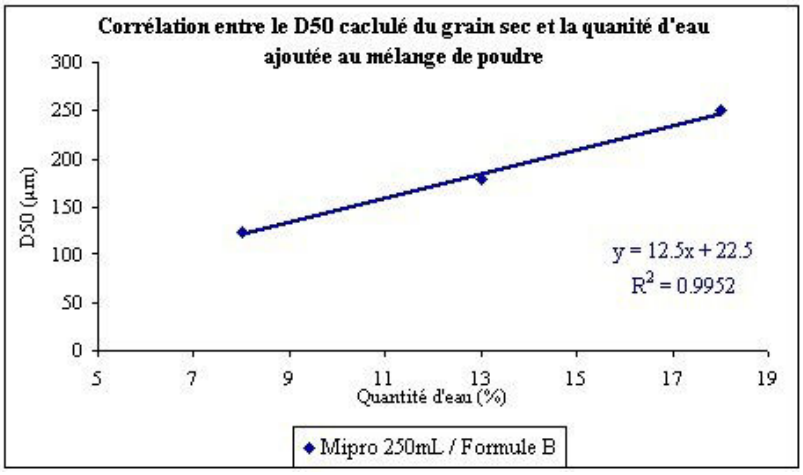


Figure 86. Corrélation entre la valeur de D50 du grain sec et la quantité d'eau ajoutée au mélange de poudre

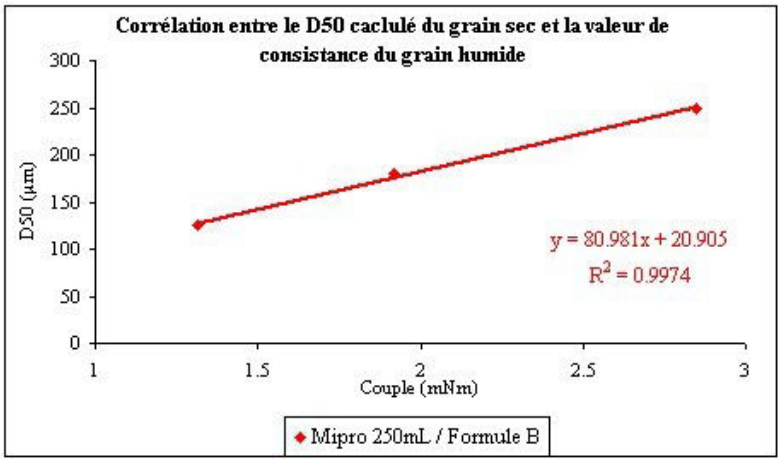


Figure 87. Corrélation entre la valeur de D50 du grain sec et la valeur de consistance du grain humide

Un problème persiste cependant lorsque le grain est hétérogène. Lorsque la distribution de l'eau dans le lit de poudre est différente, la valeur de consistance varie. Donc, il ne suffit pas que la quantité d'eau soit la même pour obtenir une consistance similaire, il est aussi nécessaire que la distribution de ce liquide soit similaire. Or la distribution du liquide de mouillage fait intervenir de nombreux paramètres : débit, vitesse du jet, diamètre du jet, vitesse d'agitation et vitesse de l'émotteur, temps de mûrissement.

Le Tableau 24 présente trois valeurs de consistance différentes provenant de trois grains de la formule B fabriqués dans le MiPro 250mL avec la même quantité de liquide de mouillage (14% d'eau) et une même vitesse d'agitation (150 rpm). Ce Tableau contient aussi les résultats de la distribution granulométrique et les conditions opératoires des différents grains. Les courbes de distribution granulométrique de ces trois grains sont comparées (Figure 88).

Tableau 24. Comparaison de trois grains fabriqués avec la même quantité d'eau ayant une valeur de consistance différente.

Granulateur	MiPro 250mL		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Expérience	4	5	9
Teneur en eau (%)	14		
Vitesse du mélangeur (rpm)	150		
Consistance (mNm)	3.724	3.019	4.63
D50	436	474	668
CV	41	53	52
Densité (kg/m3)	482	439	502
Taux de remplissage (%)	19	27	27
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000	3000	0
Débit d'eau (mL/min-1)	0.25	1.2	0.36
Diamètre interne du capillaire (µm)	25	50	40
Vitesse de jet (m/s)	8.8	10.2	4.9
Température du bol (°C)	22.5	15	30

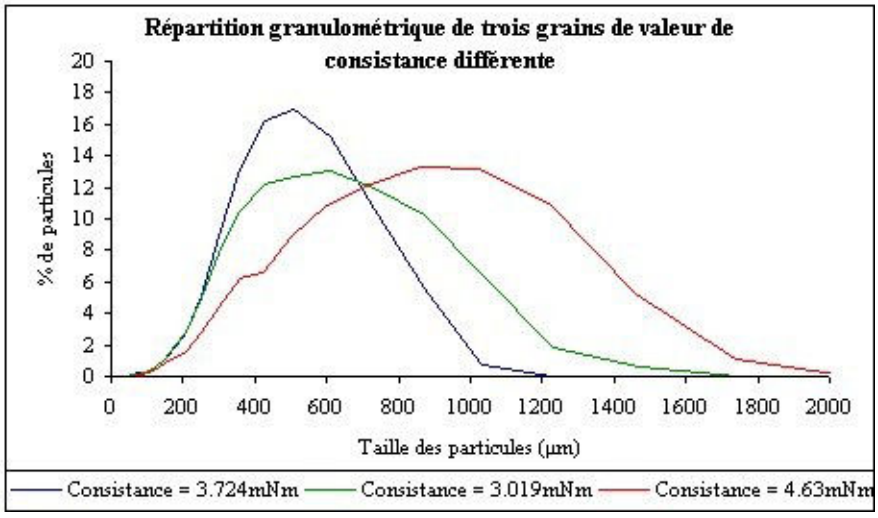


Figure 88. Comparaison des répartitions granulométriques de trois grains de même formule B, contenant 14% d'eau fabriqués sur MiPro 250mL à 150 rpm et de valeur de consistance différente.

Les grains ayant des valeurs de consistance différentes présentent des distributions granulométriques différentes pour des quantités de liquide de mouillage identiques.

La courbe de répartition granulométrique présentant la distribution la plus large et un D50 le plus grand a une valeur de consistance plus élevée par rapport aux autres grains. La valeur de consistance moyenne correspond au grain dont la répartition est la moins large, représentant la distribution granulométrique la plus homogène. Il est donc difficile de corréler une valeur de consistance avec une homogénéité de grain car une valeur de consistance faible ne correspond pas à un grain très homogène.

Cette valeur de consistance est très utile pour pouvoir corréler des nombres adimensionnels et donc comparer des granulateurs de différentes tailles. Par contre, cette valeur est difficile à corréler avec la quantité d'eau et la taille des particules car lorsque le paramètre hétérogénéité intervient, cette valeur n'a plus vraiment de signification.

V.1.4.Conclusion

Les paramètres physiques des grains humides ainsi fabriqués dans les granulateurs sont donc mesurés selon des méthodes bien spécifiques et adaptées au grain humide utilisé. Ces méthodes ainsi développées permettent d'obtenir des résultats reproductibles.

Au cours de mesures de consistance du grain humide, il a été remarqué que l'hétérogénéité du grain apportait une modification de la valeur de consistance. Cette mesure de consistance n'est pas seulement corrélée à la teneur en liquide de mouillage du grain mais aussi à la façon dont ce liquide est distribué au sein de ce grain. L'étude de cette mesure de consistance n'a pu être poursuivie par faute de temps. Il serait toutefois important d'analyser l'évolution de la mesure de consistance en fonction de la distribution du liquide de mouillage plus ou moins homogène pour une même teneur de liquide de mouillage.

VI.ETUDE DE L'APPLICABILITÉ DE LA MÉTHODOLOGIE DE TRANSPOSITION D'ÉCHELLE PAR CORRÉLATION DES NOMBRES ADIMENSIONNELS

Cette étude consiste à appliquer un modèle de transposition d'échelle des procédés de mélange des liquides, basée sur l'utilisation de nombres adimensionnels, à la granulation humide par agitation mécanique. Le principe de base de cette méthode est l'établissement d'une relation adimensionnelle entre la puissance consommée et, des paramètres caractéristiques du granulateur et des grains humides fabriqués. Elle s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques.

De nombreux travaux ont été réalisés sur l'application de cette méthodologie pour le procédé de granulation humide [259, 259, 259, 260]. Les auteurs ont déterminé les relations adimensionnelles utilisables pour la transposition d'échelle du procédé de granulation humide en mélangeurs rapides à partir de l'approche qui s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques.

De la même façon, une étude de corrélation du nombre de puissance en fonction du produit du nombre de Reynolds par le nombre de Froude va être réalisée afin de savoir si les relations établies par les différents auteurs sont applicables sur les granulateurs MiPro étudiés.

VI.1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Cette méthodologie est testée sur deux formules différentes (B et C) et sur trois granulateurs de taille différente (250mL, 1.9L et 5L). Le descriptif de ces formules et des granulateurs est présenté dans le chapitre Matériel et Méthode.

Les conditions opératoires ont été définies selon des essais de prérequis. Le volume de poudre est défini comme proportionnel au rapport hauteur de poudre sur diamètre du bol. Les vitesses de la pale d'agitation sont au nombre de trois et identiques pour les trois granulateurs selon la similitude cinématique. La vitesse de l'émotteur est constante pour toutes les granulations, quel que soit le granulateur. Le débit du liquide de mouillage est constant dans un granulateur mais est proportionnel à la masse ou au volume de poudre donc dépendant du granulateur utilisé. Le capillaire utilisé est fonction du diamètre interne du capillaire disponible et du débit du liquide de mouillage pour avoir une vitesse de jet équivalente à 10m/s ou plus.

La quantité de liquide de mouillage est fonction de la formule utilisée. Elle est au nombre de trois valeurs par formule, identique pour tous les granulateurs.

Afin de tester la méthodologie, pour chacun des granulateurs et chaque formule, une droite est tracée. Pour chaque formule, les trois droites correspondant au trois granulateurs doivent présenter la même corrélation N_p = f(Re x Fr). Chaque droite est composée de trois points correspondant à une granulation indépendante. Les trois granulations, nécessaire pour tracer la droite, sont effectuées dans des conditions différentes afin que la distribution granulométrique des grains fabriqués soit différente.

Pour couvrir le domaine de distribution granulométrique le plus vaste possible entre 90 et 500µm de d50, une quantité d'eau minimum associée à une vitesse d'agitation de la pale maximum sont sélectionnées afin d'obtenir une distribution granulométrique dont le d50 se situe entre 90 et 125µm. De même une quantité d'eau maximum associée à une vitesse d'agitation de la pale minimum sont sélectionnées afin d'obtenir une distribution granulométrique dont le d50 se situe entre 355 et 500µm.

Les conditions médianes permettant d'obtenir une distribution granulométrique entre 180 et 250µm sont une quantité d'eau moyenne et une vitesse d'agitation moyenne. Dans ces conditions, la droite de corrélation N_p = f(Re x Fr) permet de couvrir un large de domaine (Figure 89). Suite à cette étude de prérequis, les conditions opératoires ont été déterminées pour chaque formule dans les trois granulateurs (*Tableau 25*)

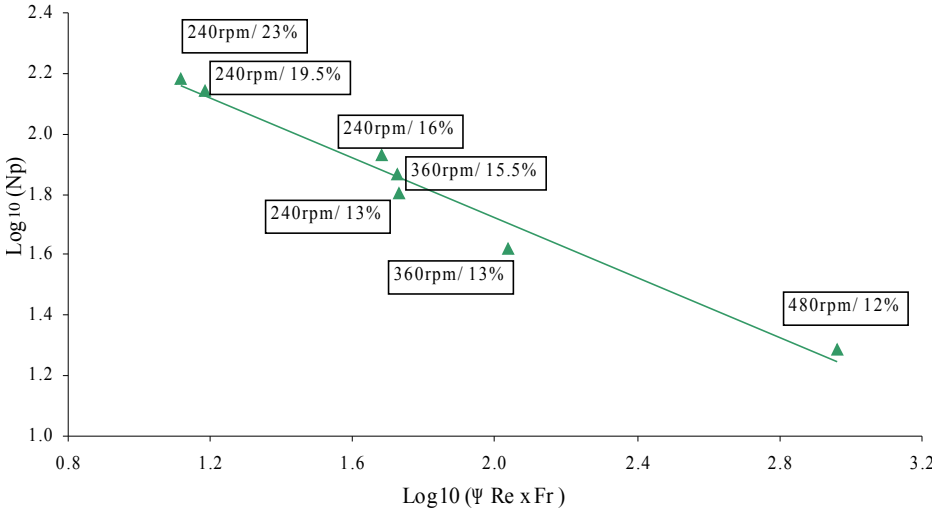


Figure 89. Essai de prérequis pour étude du positionnement des points sur la droite de corrélation Np = f(RexFr).

Tableau 25. Conditions opératoires des essais d'application du modèle

Granulateur	MiPro		
Volume du bol (L)	0.25	1.9	5
Taille du lot (g)	55	362	860
Vitesse du mélangeur (rpm)	240, 360, 480	240, 360, 480	240, 360, 480
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000	3000	3000
Débit d'eau (mL/min-1)	1.1	7.2	17.2
Diamètre interne du capillaire (µm)	50	100	130
Vitesse de jet (m/s)	9.3	15.3	22.2
Quantité d'eau (%)			
Formule A	8, 10, 12	8, 10, 12	8, 10, 12
Formule B	8, 13, 18	8, 13, 18	8, 13, 18

VI.2. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Le mélange des différents excipients est réalisé en mélangeur à chute libre. Le liant est toujours incorporé dans le mélange de poudre, ce qui permet de contrôler la quantité de liant ajoutée et de simplifier les expériences en évitant l'étape de dissolution ou de dispersion du liant dans l'eau. Le mélange de poudre est pesé et déposé dans le granulateur. Le débit d'eau est contrôlé avant la granulation. La granulation est démarrée au moment où l'agitation est mise en route ainsi que le système d'ajout de l'eau. L'émotteur est démarré simultanément.

L'arrêt de la granulation se fait lorsque la totalité de la quantité d'eau est ajoutée selon les conditions opératoires définies. L'ajout d'eau et l'agitation sont arrêtés en même temps. La puissance mesurée au cours de la granulation est enregistrée et la différence de la puissance est calculée (puissance finale – puissance initiale).

Les mesures de densité et de consistance sont réalisées sur le grain humide dès l'arrêt de la granulation selon les conditions définies dans le paragraphe IV de ce chapitre. Le grain est séché en lit fluidisé dès que toutes les mesures sont effectuées sur le grain humide. Une analyse de la distribution granulométrique du grain sec est effectuée sur tamis à l'aide d'une analysette Fritsch.

VI.3. Résultats de l'étude de corrélation Np = F (ΨRexFr)

Les résultats sont présentés en trois parties afin de voir l'évolution des résultats de cette étude en fonction de l'adaptation des outils "profils hydrodynamiques des sytèmes d'agitation et mesure de la cosnsitance" présentés précédemment.

VI.3.1. Résultats de l'étude de corrélation Np = F (ΨRexFr) sans adaptation des outils

Les résultats de l'étude de corrélation N_p= f(ΨRe x Fr) pour les deux formules et les trois granulateurs sont présentées dans la *Figure 90*, la *Figure 91*, ainsi que dans le *Tableau 26*, et le *Tableau 27*, Les équations sont présentées dans le *Tableau 28.*

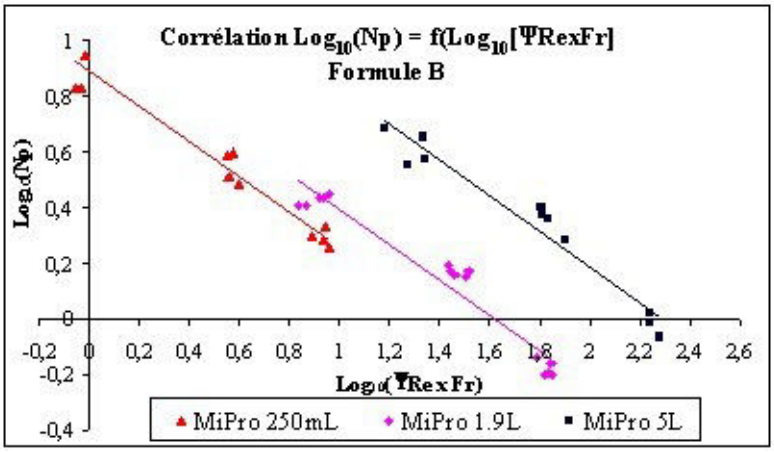


Figure 90. *Résultat de la corrélation N_p = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule B pour les trois granulateurs MiPro sans adaptation des outils*

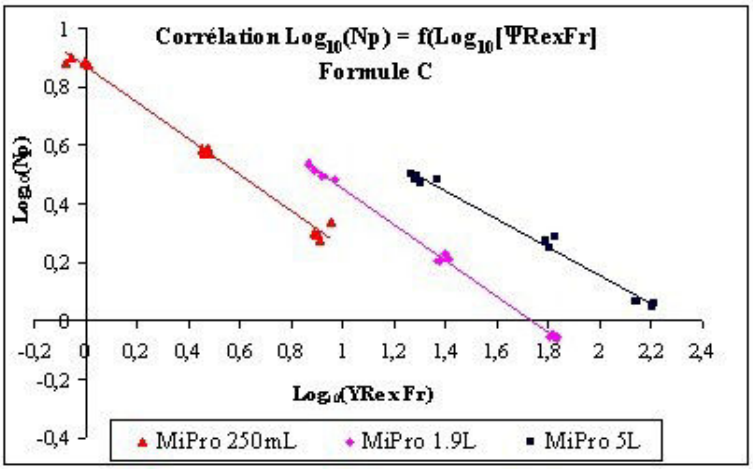


Figure 91. *Résultat de la corrélation $N_p = f(\Psi Re \times Fr)$ à partir de la formule C pour les trois granulateurs MiPro sans adaptation des outils*

Tableau 26. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule B sans adaptation des outils

Granulateur	Numéro des essais	Diamètre de la pale (m) D	Vitesse agitation (sec^{-1}) N	Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	Consistance du grain humide (mNm) μ	Couple initial (Nm) Ci	Couple finale (Nm) Cf	ΔC=Cf-Ci(Nm)	ΔP = ΔCx2πxN (Watt)	$Np = \Delta P/\rho N^3D^5$	Log_{10} Np	$Fr = \rho N^2D/g$	$\Psi Re = \rho ND^2/\mu$	Log_{10} (ΨRexFr)
MiPro250mL	1	0,078	4	446	1,444	0,028	0,057	0,029	0,729	8,844	0,947	0,127	7,514	-0,020
MiPro250mL	2	0,078	4	447	1,366	0,027	0,060	0,033	0,829	10,041	1,002	0,127	7,961	0,006
MiPro250mL	3	0,078	4	441	1,550	0,027	0,049	0,022	0,553	6,785	0,832	0,127	6,924	-0,055
MiPro250mL	4	0,078	4	444	1,478	0,027	0,049	0,022	0,553	6,739	0,829	0,127	7,313	-0,031
MiPro250mL	5	0,078	6	436	1,158	0,031	0,053	0,022	0,829	3,050	0,484	0,286	13,743	0,595
MiPro250mL	6	0,078	6	435	1,275	0,030	0,058	0,028	1,056	3,891	0,590	0,286	12,456	0,552
MiPro250mL	7	0,078	6	428	1,245	0,031	0,054	0,023	0,867	3,249	0,512	0,286	12,546	0,555
MiPro250mL	8	0,078	6	442	1,235	0,031	0,060	0,029	1,093	3,966	0,598	0,286	13,061	0,573
MiPro250mL	9	0,078	8	412	1,168	0,035	0,061	0,026	1,307	2,146	0,332	0,509	17,165	0,941
MiPro250mL	10	0,078	8	433	1,178	0,038	0,061	0,023	1,156	1,806	0,257	0,509	17,897	0,959
MiPro250mL	11	0,078	8	441	1,263	0,039	0,064	0,025	1,257	1,928	0,285	0,509	16,993	0,937
MiPro250mL	12	0,078	8	412	1,327	0,040	0,064	0,024	1,206	1,981	0,297	0,509	15,115	0,886
MiPro1,9L	1	0,148	4	456	1,405	-		0,210	5,278	2,547	0,406	0,241	28,444	0,837
MiPro1,9L	2	0,148	4	451	1,291	-		0,210	5,278	2,575	0,411	0,241	30,598	0,868
MiPro1,9L	3	0,148	4	451	1,050	-	-	0,230	5,781	2,820	0,450	0,241	37,627	0,958
MiPro1,9L	4	0,148	4	448	1,096	-	-	0,220	5,529	2,716	0,434	0,241	35,819	0,937

Granulateur	Numéro des essais	Diamètre de la pale (m) D	Vitesse agitation (sec^{-1}) N	Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	Consistance du grain humide (mNm) μ	Couple initial (Nm) Ci	Couple finale (Nm) Cf	. ΔC=Cf–Ci(Nm)	. ΔP = ΔCx2πxN (Watt)	Np = $\Delta P/\rho N^3D^5$	Log $_{10}$ Np	Fr = $\rho N^2D/g$	. ΨRe = $\rho ND^2/\mu$	Log $_{10}$ (ΨRexFr)
MiPro 1,9L	5	0,148	4	463	1,186	-	-	0,230	5,781	2,747	0,439	0,241	34,209	0,917
MiPro 1,9L	6	0,148	6	443	1,093	-	-	0,260	9,802	1,443	0,159	0,543	53,285	1,461
MiPro 1,9L	7	0,148	6	445	1,143		-	0,270	10,179	1,491	0,174	0,543	51,173	1,444
MiPro 1,9L	8	0,148	6	441	1,161	-	-	0,280	10,556	1,561	0,193	0,543	49,918	1,433
MiPro 1,9L	9	0,148	6	447	0,972	-	-	0,270	10,179	1,485	0,172	0,543	60,451	1,516
MiPro 1,9L	10	0,148	6	470	1,047	-	-	0,270	10,179	1,412	0,150	0,543	59,024	1,506
MiPro 1,9L	11	0,148	8	402	1,104	-	-	0,210	10,556	0,722	-0,141	0,966	63,803	1,790
MiPro 1,9L	12	0,148	8	420	1,014	-	-	0,210	10,556	0,691	-0,160	0,966	72,607	1,846
MiPro 1,9L	13	0,148	8	398	1,016	-	-	0,180	9,048	0,625	-0,204	0,966	68,676	1,822
MiPro 1,9L	14	0,148	8	432	1,065	-	-	0,200	10,053	0,640	-0,194	0,966	71,066	1,836
MiPro 1,9L	15	0,148	8	442	1,062		-	0,200	10,053	0,626	-0,204	0,966	72,955	1,848
MiPro 5L	1	0,198	4	490	1,324	0,340	1,690	1,350	33,929	3,555	0,551	0,323	58,016	1,273
MiPro 5L	2	0,198	4	473	1,079	0,340	1,720	1,380	34,683	3,765	0,576	0,323	68,765	1,346
MiPro 5L	3	0,198	4	422	1,411	0,350	1,930	1,580	39,710	4,831	0,684	0,323	46,884	1,180
MiPro 5L	4	0,198	4	421	0,984	0,340	1,810	1,470	36,945	4,506	0,654	0,323	67,089	1,336
MiPro 5L	5	0,198	6	458	0,981	0,650	2,190	1,540	58,057	1,928	0,285	0,727	109,816	1,902
MiPro 5L	6	0,198	6	426	1,131	0,600	2,350	1,750	65,973	2,356	0,372	0,727	88,636	1,809
MiPro 5L	7	0,198	6	399	1,060	0,610	2,370	1,760	66,350	2,530	0,403	0,727	88,528	1,808
MiPro 5L	8	0,198	6	413	1,032	0,630	2,280	1,650	62,203	2,291	0,360	0,727	94,145	1,835
MiPro 5L	9	0,198	8	429	1,000	0,910	2,190	1,280	64,340	0,963	-0,017	1,292	134,548	2,240
MiPro 5L	10	0,198	8	473	1,010	0,920	2,180	1,260	63,334	0,859	-0,066	1,292	146,945	2,278
MiPro 5L	11	0,198	8	405	0,946	0,870	2,190	1,320	66,350	1,051	0,022	1,292	134,222	2,239
MiPro 5L	12	0,198	8	417	0,973	0,880	2,240	1,360	68,361	1,052	0,022	1,292	134,457	2,240

Tableau 27. *Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule C sans adaptation des outils*

Granulateur	Numéro des essais	Diamètre de la pale (m)	Vitesse agitation (sec^{-1})	Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	Consistance du grain humide (mNm) μ	Couple initial (Nm) Ci	Couple finale (Nm) Cf	. ΔC=Cf–Ci(Nm)	. ΔP = ΔCx2πxN (Watt)	Np = $\Delta P/\rho N^3D^5$	Log $_{10}$ Np	Fr = $\rho N^2D/g$	. ΨRe = $\rho ND^2/\mu$	Log $_{10}$ (ΨRexFr)
MiPro 250mL	1	4	0,078	483	0,027	0,026	0,053	1,792	0,679	7,603	0,881	0,127	6,559	-0,079
MiPro 250mL	2	4	0,078	476	0,028	0,026	0,054	1,682	0,704	8,001	0,903	0,127	6,886	-0,058
MiPro 250mL	3	4	0,078	488	0,027	0,026	0,053	1,485	0,679	7,525	0,877	0,127	7,996	0,007
MiPro 250mL	4	4	0,078	496	0,028	0,026	0,054	1,558	0,704	7,678	0,885	0,127	7,748	-0,006

Granulateur	Numéro des essais	Diamètre de la pale (m) D	Vitesse agitation (sec^{-1}) N	Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	Consistance du grain humide (mNm) μ	Couple initial (Nm) Ci	Couple finale (Nm) Cf	. ΔC=Cf–Ci(Nm)	. ΔP = ΔCx2πxN (Watt)	$Np = \Delta P/\rho N^3 D^5$	Log_{10} Np	$Fr = \rho N^2 D/g$	. $\Psi Re = \rho N D^2/\mu$	Log_{10} (ΨRexFr)
MiPro250mL	5	6	0,078	485	0,031	0,026	0,057	1,777	1,169	3,864	0,587	0,286	9,962	0,455
MiPro250mL	6	6	0,078	497	0,032	0,027	0,059	1,749	1,206	3,892	0,590	0,286	10,376	0,473
MiPro250mL	7	6	0,078	482	0,03	0,027	0,057	1,675	1,131	3,763	0,575	0,286	10,506	0,478
MiPro250mL	8	6	0,078	484	0,03	0,027	0,057	1,765	1,131	3,747	0,574	0,286	10,012	0,457
MiPro250mL	9	8	0,078	520	0,03	0,031	0,061	1,621	1,508	1,962	0,293	0,509	15,612	0,900
MiPro250mL	10	8	0,078	510	0,028	0,032	0,06	1,549	1,407	1,867	0,271	0,509	16,021	0,911
MiPro250mL	11	8	0,078	498	0,029	0,031	0,06	1,585	1,458	1,980	0,297	0,509	15,293	0,891
MiPro250mL	12	8	0,078	514	0,033	0,032	0,065	1,414	1,659	2,183	0,339	0,509	17,691	0,954
MiPro1,9L	1	4	0,148	547	0,3	0,14	0,44	1,251	7,540	3,033	0,482	0,241	38,319	0,966
MiPro1,9L	2	4	0,148	509	0,29	0,14	0,43	1,291	7,288	3,151	0,498	0,241	34,551	0,921
MiPro1,9L	3	4	0,148	482	0,3	0,14	0,44	1,383	7,540	3,442	0,537	0,241	30,535	0,868
MiPro1,9L	4	4	0,148	493	0,29	0,15	0,44	1,349	7,288	3,253	0,512	0,241	32,017	0,888
MiPro1,9L	5	6	0,148	475	0,31	0,17	0,48	1,438	11,687	1,604	0,205	0,543	43,419	1,373
MiPro1,9L	6	6	0,148	501	0,33	0,15	0,48	1,380	12,441	1,619	0,209	0,543	47,728	1,414
MiPro1,9L	7	6	0,148	483	0,32	0,16	0,48	1,333	12,064	1,628	0,212	0,543	47,608	1,413
MiPro1,9L	8	6	0,148	463	0,32	0,16	0,48	1,324	12,064	1,699	0,230	0,543	45,975	1,397
MiPro1,9L	9	8	0,148	498	0,32	0,18	0,5	1,283	16,085	0,888	-0,051	0,966	68,026	1,817
MiPro1,9L	10	8	0,148	496	0,32	0,19	0,51	1,302	16,085	0,892	-0,050	0,966	66,756	1,809
MiPro1,9L	11	8	0,148	505	0,32	0,18	0,5	1,258	16,085	0,876	-0,057	0,966	70,317	1,832
MiPro1,9L	12	8	0,148	501	0,32	0,19	0,51	1,330	16,085	0,883	-0,054	0,966	65,987	1,804
MiPro5L	1	0,198	4	533	1,147	0,3	1,55	1,25	31,416	3,026	0,481	0,323	72,848	1,372
MiPro5L	2	0,198	4	513	1,402	0,3	1,56	1,26	31,667	3,169	0,501	0,323	57,390	1,268
MiPro5L	3	0,198	4	531	1,376	0,3	1,58	1,28	32,170	3,111	0,493	0,323	60,496	1,291
MiPro5L	4	0,198	4	529	1,409	0,3	1,55	1,25	31,416	3,049	0,484	0,323	58,872	1,279
MiPro5L	5	0,198	6	508	1,361	0,36	1,92	1,56	58,811	1,761	0,246	0,727	87,803	1,805
MiPro5L	6	0,198	6	511	1,424	0,37	2,02	1,65	62,203	1,852	0,268	0,727	84,430	1,788
MiPro5L	7	0,198	6	496	1,274	0,38	2,05	1,67	62,957	1,931	0,286	0,727	91,610	1,823
MiPro5L	8	0,198	6	494	1,367	0,38	1,99	1,61	60,696	1,869	0,272	0,727	85,032	1,791
MiPro5L	9	0,198	8	479	1,400	0,5	2,23	1,73	86,959	1,165	0,066	1,292	107,307	2,142
MiPro5L	10	0,198	8	513	1,291	0,5	2,28	1,78	89,472	1,119	0,049	1,292	124,591	2,207
MiPro5L	11	0,198	8	512	1,274	0,48	2,29	1,81	90,980	1,140	0,057	1,292	126,010	2,212
MiPro5L	12	0,198	8	476	1,374	0,5	2,21	1,71	85,954	1,159	0,064	1,292	108,617	2,147

Tableau 28. *Résultats de la corrélation Np = f(ΨRexFr) sur la formule B et C sans adaptation des outils*

Formule	Granulateurs / Volume du bol	Y = a X + b	r²
B	250mL	Y =-0,6301 X + 0,8899	0.9502
	1.9L	Y =-0,6337 X + 1,027	0.9387
	5L	Y =-0,6379 X + 1,4628	0.9454
C	250mL	Y =-0,6188 X + 0,8682	0.9899
	1.9L	Y =-0,6179 X + 1,0725	0.9978
	5L	Y =-0,4871 X + 1,1296	0.9888

Les résultats de l'étude corrélation sans adaptation des outils montrent que les droites sont pratiquement toutes parallèles mais non superposables. L'adaptation des outils est donc vraiment nécessaire pour cette étude de corrélation. De plus, l'écart entre les droites est difficile à prévoir du fait qu'il n'est pas dépendant des granulateurs.

VI.3.2. Résultats de l'étude de corrélation Np = F (ΨRexFr) en adaptant le profil hydrodynamique des systèmes d'agitation

Les résultats de l'étude de corrélation N_p= f(ΨRe x Fr) pour les deux formules et les trois granulateurs sont présentées dans la Figure 92 et la Figure 93 ainsi que le Tableau 29 et le Tableau 30. Les équations sont présentées dans le Tableau 31.

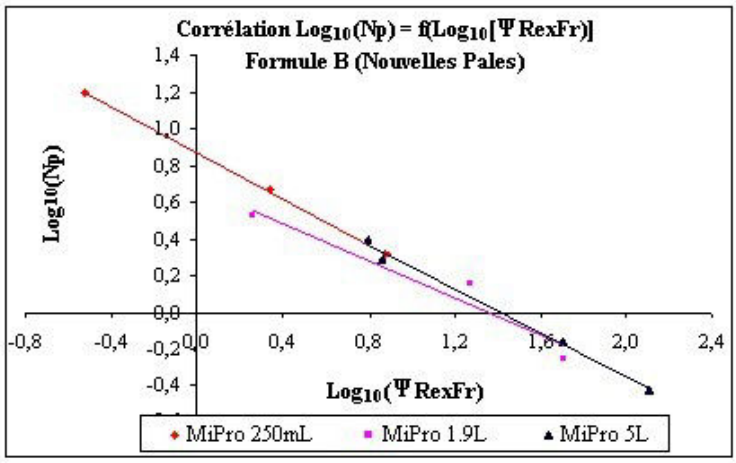


Figure 92. *Résultat de la corrélation N_p = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule B pour les trois granulateurs MiPro en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation*

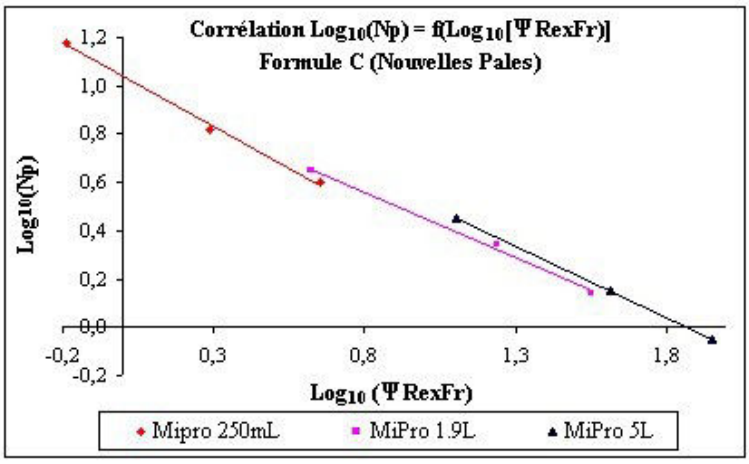


Figure 93. *Résultat de la corrélation $N_p = f(\Psi Re \times Fr)$ à partir de la formule C pour les trois granulateurs MiPro en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation*

Tableau 29. *Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule B en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation*

Granulateur	MiPro 250mL			MiPro 1.9L			MiPro 5L		
Formule B	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Vitesse d'agitation (sec^{-1}) N	4	6	8	4	6	8	4	6	8
Diamètre du bol (m) D	0.078	0.078	0.078	0.147	0.147	0.147	0.198	0.198	0.198
Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	429	445	463	460	459	473	436	436	440
Consistance du grain humide (mNm) μ	4,40	2,09	1,51	5,12	1,69	1,54	3,50	1,48	1,40
Couple initial (Nm) Ci	0.055	0.068	0.096	0.229	0.322	0.443	0.97	1.3	1.5
Couple final (Nm) Cf	0.104	0.102	0.124	0.497	0.577	0.626	1.803	1.830	2
. ΔC = Cf–Ci(Nm)	0.049	0.034	0.028	0.268	0.255	0.183	0.833	0.53	0.
. ΔP = ΔCx2πxN (Watt)	1.232	1.282	1.407	6.736	9.613	9.199	20.94	19.98	25.13
$Np = \Delta P/\rho N^3 D^5$	15.53	4.619	2.056	3.333	1.413	0.553	2.483	0.697	0.367
. $\Psi Re = \rho N D^2/\mu$	2,371	7,748	14,944	7,763	35,217	53,161	19,382	69,497	98,646
$Fr = \rho N^2 D/g$	0.127	0.286	0.509	0.240	0.539	0.959	0.323	0.727	1.292
Log_{10} Np	1.191	0.665	0.313	0.523	0.150	-0.257	0.395	-0.157	-0.436
Log_{10} (ΨRexFr)	-0,521	0,346	0,881	0,270	1,279	1,707	0,797	1,703	2,105

Tableau 30. *Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation*

Granulateur	MiPro 250mL			MiPro 1.9L			MiPro 5L		
Formule C	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Vitesse d'agitation (sec^{-1}) N	4	6	8	4	6	8	4	6	8
Diamètre de la pale (m) D	0.078	0.078	0.078	0.147	0.147	0.147	0.198	0.198	0.198
Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	475	486	498	488	514	480	517	504	495
Consistance du grain humide (mNm) μ	2,269	2,617	2,724	2,399	2,075	2,234	2,075	2,094	2,254
Couple initial (Nm) Ci	0.051	0.056	0.060	0.135	0.169	0.206	0.448	0.542	0.627
Couple finale (Nm) Cf	0.104	0.109	0.118	0.51	0.611	0.664	1.589	1.792	1.988
. $\Delta C = Cf - Ci$(Nm)	0.053	0.053	0.058	0.375	0.442	0.458	1.131	1.25	1.361
. $\Delta P = \Delta C x 2\pi x N$ (Watt)	1.332	1.998	2.915	9.425	16.66	23.02	28.43	47.12	68.41
$Np = \Delta P/\rho N^3 D^5$	15.18	6.592	3.960	4.396	2.186	1.365	2.823	1.422	0.887
. $\Psi Re = \rho N D^2/\mu$	5638	10687	17692	20895	37003	54234	37139	60828	94433
$Fr = \rho N^2 D/g$	5,095	6,780	8,899	17,582	32,119	37,147	39,075	56,626	68,866
Log_{10} Np	1.181	0.819	0.598	0.643	0.340	0.135	0.451	0.153	-0.052
Log_{10} (ΨRexFr)	-0,188	0,288	0,656	0,625	1,239	1,552	1,101	1,614	1,949

Tableau 31. *Résultats de la corrélation Np = f(RexFr) sur la formule B et C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation*

Formule	Granulateurs / Volume du bol	Y = a X + b	r^2
B	250mL	Y =-0,6248 X + 0,8701	0.9996
	1.9L	Y =-0,5115 X + 0,6938	0.9368
	5L	Y =-0,6005 X + 0,8427	0.9927
C	250mL	Y =-0,6944 X + 1,0409	0.9958
	1.9L	Y =-0,5406 X + 0,9881	0.9881
	5L	Y = -0,5917 X + 1,1039	0.9998

Les résultats de l'étude corrélation en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation montrent que les droites ont un coefficient d'origine très proche mais que une pente différente. Le faite d'avoir adapté les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation a permis de rendre les granulateurs dynamiquement

similaires et donc d'éliminer l'écart entre les droites. Par contre, ces droites ne sont pas parallèles. Une nouvelle étude de corrélation est faite avec la nouvelle mesure de consistance.

VI.3.3. Résultats de l'étude de corrélation Np = F (ΨRexFr) sans adaptation des outils

Les résultats de l'étude de corrélation N_p= f(ΨRe x Fr) pour les deux formules et les trois granulateurs sont présentées dans la Figure 94, et la, Figure 95, ainsi que dans le Tableau 32, et le Tableau 33. Les équations sont présentées dans le Tableau 34.

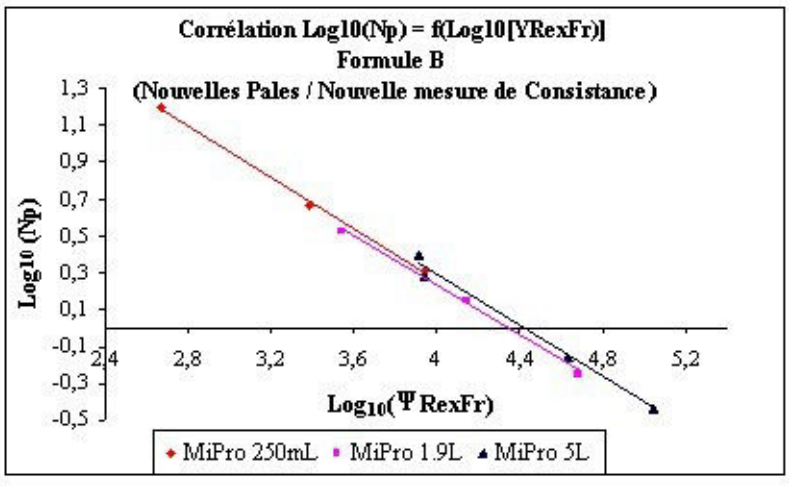


Figure 94. *Résultat de la corrélation N_p = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule B pour les trois granulateurs MiPro en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance.*

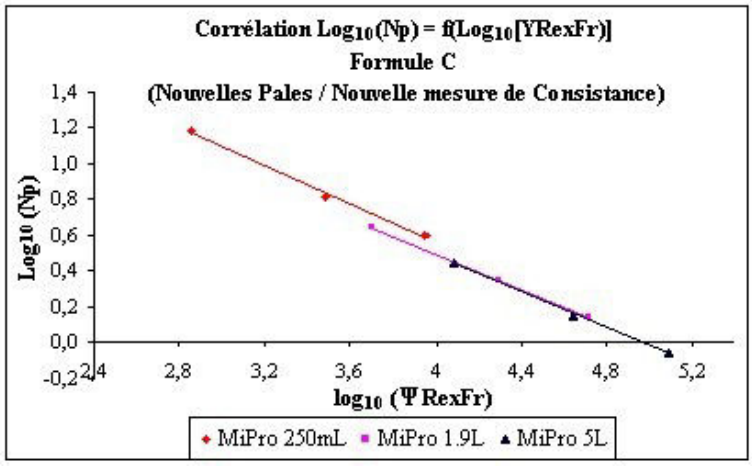


Figure 95. *Résultat de la corrélation $N_p = f(\Psi Re \times Fr)$ à partir de la formule C pour les trois granulateurs MiPro en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance*

Tableau 32. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule B en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance

Granulateur	MiPro 250mL			MiPro 1.9L			MiPro 5L		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Vitesse d'agitation (sec^{-1}) N	4	6	8	4	6	8	4	6	8
Diamètre de la pale (m) D	0.078	0.078	0.078	0.147	0.147	0.147	0.198	0.198	0.198
Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	429	445	463	460	459	473	436	436	440
Consistance du grain humide (mNm) μ	2.83	1.92	1.31	2.76	2.28	1.63	2.68	1.76	1.64
Couple initial (Nm) Ci	0.055	0.068	0.096	0.229	0.322	0.443	0.97	1.3	1.5
Couple final (Nm) Cf	0.104	0.102	0.124	0.497	0.577	0.626	1.803	1.830	2
. ΔC = Cf–Ci(Nm)	0.049	0.034	0.028	0.268	0.255	0.183	0.833	0.53	0.5
. $\Delta P = \Delta C \times 2\pi \times N$ (Watt)	1.232	1.282	1.407	6.736	9.613	9.199	20.94	19.98	25.13
$Np = \Delta P/\rho N^3 D^5$	15.53	4.619	2.056	3.333	1.413	0.553	2.483	0.697	0.367
. $\Psi Re = \rho N D^2/\mu$	3689	8460	17202	14406	26101	50164	25336	58271	84145
$Fr = \rho N^2 D/g$	0.127	0.286	0.509	0.240	0.539	0.959	0.323	0.727	1.292
Log_{10} Np	1.191	0.665	0.313	0.523	0.150	-0.257	0.395	-0.157	-0.436
Log_{10} (ΨRexFr)	2.671	3.384	3.942	3.538	4.149	4.682	3.912	4.626	5.036

Tableau 33. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance

Granulateur	MiPro 250mL			MiPro 1.9L			MiPro 5L		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Vitesse d'agitation (sec^{-1}) N	4	6	8	4	6	8	4	6	8
Diamètre de la pale (m) D	0.078	0.078	0.078	0.147	0.147	0.147	0.198	0.198	0.198
Densité du grain humide (kg/m^3) ρ	475	486	498	488	514	480	517	504	495
Consistance du grain humide (mNm) μ	2.05	1.66	1.37	2.01	1.80	1.53	2.18	1.95	1.64
Couple initial (Nm) Ci	0.051	0.056	0.060	0.135	0.169	0.206	0.448	0.542	0.627
Couple final (Nm) Cf	0.104	0.109	0.118	0.51	0.611	0.664	1.589	1.792	1.988
. ΔC = Cf–Ci(Nm)	0.053	0.053	0.058	0.375	0.442	0.458	1.131	1.25	1.361
. ΔP = ΔCx2πxN (Watt)	1.332	1.998	2.915	9.425	16.66	23.02	28.43	47.12	68.41
$Np = \Delta P/\rho N^3 D^5$	15.18	6.592	3.960	4.396	2.186	1.365	2.823	1.422	0.887
. $\Psi Re = \rho N D^2/\mu$	5638	10687	17692	20895	37003	54234	37139	60828	94433
$Fr = \rho N^2 D/g$	0.127	0.286	0.509	0.240	0.539	0.959	0.323	0.727	1.292
Log_{10} Np	1.181	0.819	0.598	0.643	0.340	0.135	0.451	0.153	-0.052
Log_{10} (ΨRexFr)	2.856	3.485	3.954	3.702	4.300	4.716	4.079	4.645	5.086

Tableau 34. Résultats de la corrélation Np = f(RexFr) sur la formule B et C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance

Formule	Granulateurs / Volume du bol	Y = a X + b	r^2
B	250mL	Y =-0.6929 X + 3.0321	0.9981
	1.9L	Y =-0.6801 X + 2.9427	0.9958
	5L	Y =-0.7431 X + 3.0321	0.9989
C	250mL	Y =-0.5334 X + 2.6965	0.997
	1.9L	Y =-0.5014 X + 2.482	0.9999
	5L	Y =-0.5008 X + 2.4891	0.9988

La corrélation Np = f(ΨRexFr) entre les trois granulateurs pour les deux formules semble correcte après l'adaptation des outils. Les trois granulateurs peuvent être représentés par une seule équation de corrélation dépendante de la formule utilisée. La méthodologie de transposition d'échelle s'appuyant sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques est donc applicable dans le cas du procédé de granulation humide sur des granulateurs Pro-C-epT de taille différente (250mL, 1.9L et 5L).

Il est nécessaire de valider ces résultats par une étude permettant de montrer que la qualité du grain fabriqué sur le granulateur de grande taille à partir de la prédiction effectuée à partir des essais fabriqués sur le granulateur de petite taille est la même. Ceci permet de valider la méthodologie de transposition d'échelle du petit granulateur vers le granulateur de plus grande taille.

VI.4. Essai de validation du modèle

Nous avons montré que l'application de cette méthodologie de transposition d'échelle est faisable à partir de deux formules sur trois granulateurs de tailles différentes (de 250mL à 5L). Les trois granulateurs sont représentés par la même équation de corrélation.

Il est nécessaire de monter que cette corrélation est vraiment applicable à une transposition d'échelle d'un grain fabriqué dans le granulateur de taille pilote (MiPro 5L) à partir des expérimentations effectuées sur le MiPro 250mL La réponse sera une distribution granulométrique similaire entre les deux grains.

Cette étude de validation du modèle va être effectuée sur la formule C entre le granulateur de 250mL et celui de 5L. Pour cela, plusieurs granulations vont être réalisées à partir de la formule C sur le granulateur de petite taille, MiPro 250mL afin de calculer l'équation de la droite de corrélation (Tableaux 35 à 37). Puis une de ces expériences dont la qualité du grain analysée est correcte, sera réalisée dans le granulateur de plus grande taille en utilisant l'équation préalablement déterminée à l'aide du granulateur de petite taille pour prédire les conditions opératoires nécessaires à la fabrication du grain.

Tableau 35. Conditions opératoires utilisées dans le granulateur MiPro 250mL

Equipement	MiPro 250mL		
Expérience	1	2	3
Taille du lot (g)	55	55	55
Diamètre de la pale (m) D	0.078	0.078	0.078
Vitesse d'agitation (rpm)	240	360	480
Vitesse d'agitation (sec^{-1}) N	4	6	8
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000	3000	3000
Débit d'eau (mL/min^{-1})	1.1	1.1	1.1
Teneur en eau (%)	12	10	8
Temps de mouillage (sec)	360	300	240
Diamètre interne du capillaire (µm)	50	50	50

Tableau 36. Tableaux de résultats des expériences

Equipement	MiPro 250mL		
Expérience	1	2	3
Température du grain : début (°C)	24.5	25.4	25.1
Température du grain : fin (°C)	24.1	24.5	25.0
Couple initiale (mNm)	33	35	38
Couple finale (mNm)	73	78	86
Consistance (mNm) µ	1.689	1.399	1.228
Densité (kg/m3) ρ	496	471	509
HR grain humide (%)	11.36	10.14	8.36
HR grain sec (%)	0.98	1.21	1.2

Tableau 37. Calcul des nombres adimensionnels et de l'équation adimensionnelle

Equipement	MiPro 250mL		
Expérience	1	2	3
$\Delta P = \Delta C x N x 2\pi$	0.9969	1.6166	2.4127
$Np = \Delta P / \rho N^3 D^5$	11.154	5.550	3.207
$\Psi Re = \rho N D^2 / \mu$	7087.1	12255.6	20174.3
$Fr = N^2 D / g$	0.1251	0.2847	0.5089
Log Np	1.047	0.744	0.506
Log (ΨRexFr)	2.95	3.54	4.01
Equation	Log Np = 0.509 x Log (ΨRexFr) + 2.5478		
r^2	1		

L'expérience 2 va être reproduite dans le granulateur MiPro5L. Le couple final auquel la granulation doit être arrêtée, est prédit par calcul à partir de l'équation adimensionnelle issue des expériences fabriquées sur le MiPro 250mL. La granulation est effectuée dans les conditions opératoires décrites dans le Tableau 38. Le suivi de la granulation est présenté dans la Figure 96. Les résultats de la granulation et des caractéristiques du grain humide mesurées sont présentés dans le Tableau 39.

Tableau 38. Conditions opératoires prédites pour l'expérience 2 bis réalisée dans le granulateur MiPro5L

Equipement	MiPro 5L
Expérience	2bis
Taille du lot (g)	860
Diamètre de la pale (m) D	0.198
Vitesse d'agitation (rpm)	360
Vitesse d'agitation (sec^{-1}) N	6
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000
Débit d'eau (mL/min^{-1})	17.2
Diamètre interne du capillaire (µm)	130
Consistance (mNm) µ	1.399
Densité (kg/m3) ρ	471
$\Psi Re = \rho ND^2/\mu$	79192.6
$Fr = N^2D/g$	0.7266
Log (ΨRexFr)	4.7600
Log Np	0.1249
ΔP	41.2805
ΔC (mNm)	1095
Couple finale (mNm)	1637

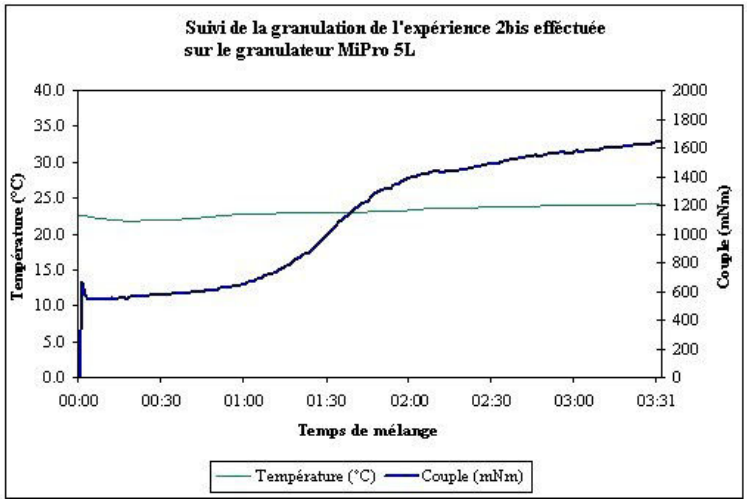


Figure 96. Suivi du couple en fonction du temps de l'expérience 2 bis (point prédit) dans le granulateur MiPro 5L

Tableau 39. Résultat de l'expérience 2 bis fabriqué sur le granulateur MiPro 5L

Equipement	MiPro 5L
Expérience	2 bis
Température du grain : début (°C)	22.6
Température du grain : fin (°C)	24.2
Couple initiale (mNm)	542
Couple finale (mNm)	1638
Consistance (mNm) μ	1.369
Densité (kg/m^3) ρ	498
HR grain humide (%)	7.66
HR grain sec (%)	0.64

La droite de corrélation N_p = f(ΨRe x Fr) issue des expériences faites sur le granulateur MiPro 250mL, ainsi que le point prédit sur le MiPro 5L est présentée sur la Figure 97 . La Figure 98 présente une étude comparative des répartitions granulométriques des grains fabriqués sur le MiPro 250mL et 5L selon le modèle de prédiction adimensionnel présenté précédemment.

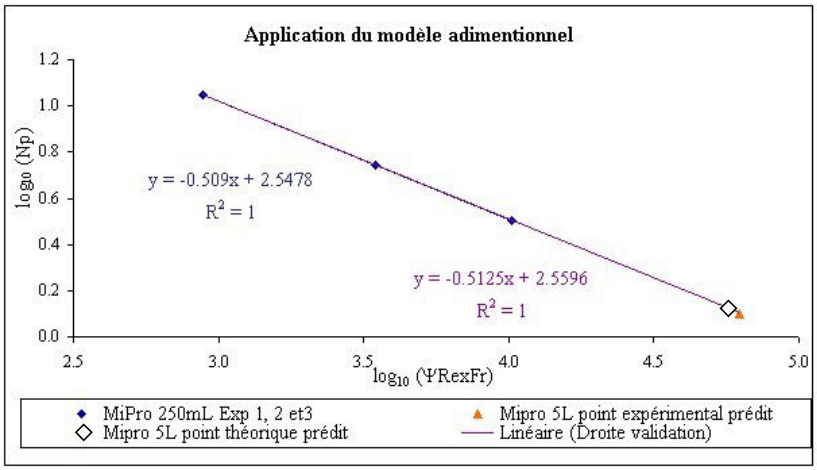


Figure 97. Droite de corrélation $N_p = f(\Psi Re \times Fr)$ issue des expériences effectuées sur le granulateur MiPro 250mL et les points prédits, théorique et expérimental, de l'expérience 2bis faite dans le granulateur MiPro 5L.

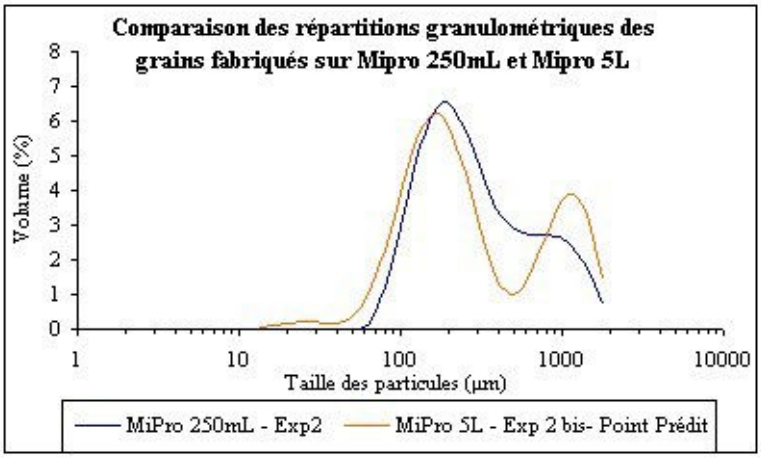


Figure 98. Comparaison des répartitions granulométriques des grains Expérience 2 et 2 bis fabriqués dans le MiPro 250mL et 5L selon le modèle de prédiction adimensionnel

La distribution granulométrique des grains issus des deux appareils est similaire mais une hétérogénéité de la distribution persiste dans les deux appareils. Cette hétérogénéité du grain montre qu'il a encore une différence importante entre ces différentes tailles d'appareils. Une étude approfondie du contrôle des paramètres opératoires par une compréhension et une optimisation ces derniers peuvent nous apporter les éléments manquants qui permettraient une meilleure connaissance de

ces paramètres et donc un meilleur contrôle en fonction des différentes tailles d'appareil. L'influence des différents paramètres opératoires intervenant dans le procédé de granulation humide sur les MiPro 250mL, 1.9L et 5L n'est pas connue. Un plan d'expérience sur l'étude de l'influence de paramètres opératoires est un moyen intéressant pour résoudre ce problème.

VII.ELABORATION D'UN PLAN D'EXPERIENCE SUR L'ETUDE DE L'INFLUENCE DES PARAMETRES OPERATOIRES SUR LE PROCEDE DE GRANULATION HUMIDE

VII.1. INTRODUCTION

Le procédé de granulation fait intervenir de nombreux paramètres opératoires. Ces paramètres ont une influence plus ou moins importante sur la qualité du grain obtenu. Une des méthodes utilisée pour étudier des paramètres opératoires et connaître leur influence est la méthode par plan d'expérience. Cette méthode a comme avantage d'organiser et de définir les expériences à effectuer en fonction de l'objectif de l'étude dans le but de prendre connaissance de l'impact des facteurs influents sur la réponse sans être obligé d'effectuer toutes les expériences.

La finalité du plan d'expériences est de développer un modèle statistique qui permet de quantifier l'impact des variables opératoires (procédé ou formulation) sur la qualité des granulés (granulométrie, consistance, fragilité, aptitude à la compression,…).

Une méthode par plan d'expérience est utilisée dans le but d'étudier l'influence des paramètres opératoires intervenant dans le procédé de granulation humide appliqué aux mélangeurs-granulateurs MiPro.

VII.2. GÉNÉRALITÉS

VII.2.1. Les objectifs du plan d'expériences

Au cours de cette étude, deux objectifs sont définis :

- Appréhender et comprendre l'influence des conditions opératoires et des variables de commande sur la qualité d'usage du produit à la sortie des granulateurs de 250 mL, 1,9L et 5L ;

- Comparer les granulateurs, et notamment cerner l'impact de la différence de taille sur la commande du processus de granulation

VII.2.2. Construction du plan d'expériences

Le plan retenu est de type D-optimal. Il doit nous permettre d'étudier l'influence de nombreux facteurs, ainsi que certaines de leurs éventuelles interactions du premier ordre.

VII.2.3. Facteurs retenus.

Les facteurs étudiés sont :

- ✓ *Taille du granulateur* (variable qualitative).
- ✓ *Température de consigne* : il s'agit de la température de la double enveloppe du bol de granulation ; elle correspond à la température ambiante du bol. Elle est notée Tb (°C).
- ✓ *Taux de remplissage* (%) : C'est un rapport sans dimension défini comme étant la hauteur de poudre contenue dans le bol, rapportée au diamètre du bol.

$$S = \frac{h}{D} = \frac{4 \cdot m}{\rho_{poudre} \cdot \pi \cdot D^3} \quad \text{ou} \quad h = \frac{volume \cdot de \cdot poudre}{\text{sec}tion \cdot du \cdot bol} = \frac{m}{\rho_{poudre}} \cdot \frac{4}{\pi \cdot D^2}$$

- ✓ *Vitesse du mélangeur* (rpm)
- ✓ *Vitesse de l'émotteur* (rpm)
- ✓ *Débit spécifique* (g/min/g de poudre)
- ✓ *Teneur en eau* (%)
- ✓ *Temps de mûrissement* (sec)

- ✓ *Vitesse du jet en sortie de capillaire*, v_{jet} (m/s) : en fonction du débit d'eau choisi et de la vitesse de jet d'eau souhaitée, un capillaire de section interne déterminée comme il suit, sera utilisé pour l'injection du liquide de mouillage (l'eau) dans la poudre contenue dans le granulateur.

$$v_{jet} = \frac{Q_{eau}}{S_{capillaire}} \qquad \text{Eq. 51}$$

- ✓ *Taille du granulateur* (variable qualitative).

Des calculs entre ces facteurs permettent de retrouver entre autres, la masse de poudre sèche, le débit d'introduction d'eau dans le granulateur et le temps de mouillage, qui sont des paramètres indispensables à l'expérimentateur.

- ✓ *Quantité de poudre (Kg).*

$$M = \frac{\text{taux de remplissage}(\%)}{100} \times \pi \times \text{densité du mélange}\left(Kg/m^3\right) \times \frac{D_{bol}^3(m)}{4} \qquad \text{Eq. 52}$$

$$M = V \times \rho$$

$$V = \pi \times R_{bol}^2 \times h$$

$$h = \text{taux de remplissage} \times D_{bol}$$

$$R_{bol}^2 = \frac{D^2}{4} \qquad \text{Eq. 53}$$

ρ = densité du mélange de poudre
V = volume du bol
R_{bol} = rayon du bol
D_{bol} = Diamètre du bol
h = hauteur du bol

- ✓ *Débit d'eau (g/min).*

$$\text{Débit d'eau} = \text{débit spécifique}(g/min/g \text{ de poudre}) \times M(Kg) \times 1000 \qquad \text{Eq. 54}$$

- ✓ *Quantité d'eau (g).*

$$\text{Quantité d'eau} = \frac{\text{teneur en eau}(\%)}{100} \times M(Kg) \times 1000 \qquad \text{Eq. 55}$$

- ✓ *Temps de mouillage (sec).*

$$\text{Temps de mouillage} = \frac{\text{quantité d'eau}(g)}{\text{débit d'eau}(g/\min)} \times 60 \qquad \text{Eq. 56}$$

- ✓ *Diamètre du capillaire (µm).*

  La vitesse du jet est défini comme étant :

$$\textit{Vitesse du jet} = \frac{\textit{débit d'eau}}{\textit{section du capillaire}} \qquad \text{Eq. 57}$$

Avec
$$\text{Section du capillaire} = \pi \times R_{cap}^2 = \frac{\pi \times D_{cap}^2}{4} \qquad \text{Eq. 58}$$

et Diamètre du capillaire D_{CAP} s'écrit :

$$D_{CAP} = 10^6 \times \sqrt{\frac{\textit{débit d'eau}\ (g.\min^{-1})}{60 \times 10^6} \times \frac{4}{\pi \times \textit{vitesse du jet}\ (m.s^{-1})}} \qquad \text{Eq. 59}$$

Le diamètre du jet utilisé sera aussi proche que possible du diamètre du jet ainsi calculé. Ceci est du au fait qu'il existe une liste limitée de diamètre de capillaires.

Pour chaque facteur, trois niveaux (ou modalités) sont étudiés (bas, moyen et haut). Cela rend possible l'étude des effets quadratiques. Les niveaux extrêmes d'un paramètre définissent son domaine de variation.

Les granulateurs sont construits selon des similitudes géométriques. Ceci est intéressant dans la mesure où tous les essais (concernant une même formule) peuvent être regroupés dans un plan unique. C'est pourquoi, la taille du granulateur a été choisie comme un des facteurs à étudier, avec trois modalités : 0,25 ; 1,9 et 5 litres. Les domaines de variation des autres facteurs doivent par conséquent être constants quel que soit le granulateur utilisé.

Une seule formule sera étudiée dans cette partie de l'étude, le formule C (Lactose monohydrate, Phosphate dicalcique et PVP K30) (voir chapitre II.1.2.2.).

VII.2.4. Condition nécessaire à l'exploitation du plan : La réponse

A chaque essai doit correspondre une réponse. Dans notre cas, les grains obtenus sont destinés à être mis en gélules (forme galénique pratique pour les essais cliniques). En conséquence, un seul critère semble suffisant pour mesurer le résultat d'une granulation : la répartition granulométrique des agglomérats fabriqués. Aussi, le critère de réussite de la transposition d'échelle, sera la similitude des répartitions

granulométriques d'un granulateur à l'autre. La densité apparente des grains ne varie pas suffisamment pour être un critère important dans la réponse.

Il est impératif, que chaque essai du plan fournisse des grains analysables d'un point de vue granulométrique. Si l'un des essais produit par exemple des boules pâteuses suite à un surmouillage (trop grande quantité d'eau dans la poudre), aucune réponse correspondante ne pourra être mesurée.

Afin d'éviter une telle situation et de définir un domaine de travail raisonnable pour chaque variable, des expériences préalables au plan d'expériences ont été réalisées. Ces essais de « prérequis » ont pour but de borner le domaine de variation des facteurs, de sorte que quelle que soit la combinaison de niveaux des paramètres constituant un essai, le produit obtenu se présente sous forme de granulés.

La granulométrie des grains issus du plan d'expériences sera déterminée par diffraction laser. Compte tenu de la bi-modalité prévisible de certaines populations de granulés, une réponse basée uniquement sur le diamètre médian risquerait de conduire à des résultats erronés. Une réponse plus fine sera fournie, par déconvolution des courbes de répartition granulométrique (représentation des distributions de taille grâce au modèle de Rosin-Rammler).

Lors des essais de prérequis, une telle précision n'est pas nécessaire. Les répartitions granulométriques ont été réalisées par tamisage.

VII.3. Mise en place des essais de prérequis

Pour n'importe quel essai, le grain fabriqué doit présenter une qualité comprise entre deux limites :

- **la limite inférieure de granulométrie**, en deçà de laquelle la taille des grains n'est pas différentiable de la taille des excipients. Pour la définir, les répartitions granulométriques des mélanges d'excipients ont été effectuées (Figure 99).
- **La limite supérieure de granulométrie**, au delà de laquelle les agrégats forment des boules de poudres très mouillées caractéristiques du surmouillage.

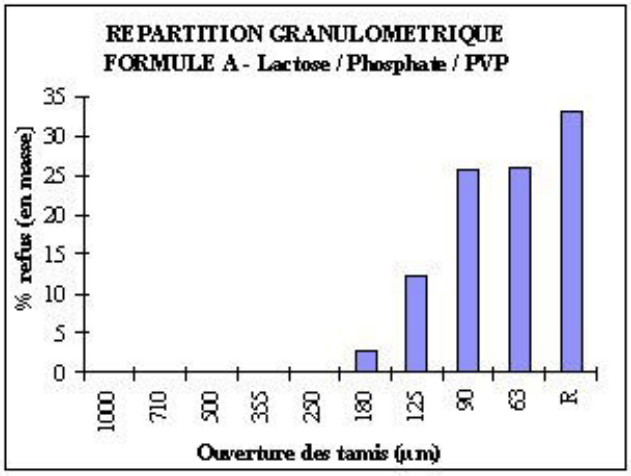


Figure 99. Répartitions granulométriques des mélanges d'excipients

La distribution granulométrique des excipients telle que présentée sur la Figure 100, montre que 5 % au plus des particules ont un diamètre supérieur à 180 µm. Selon ces résultats, une population granulée de d_{50} = 125 µm sera considérée à la limite inférieure de granulométrie.

Les résultats du plan d'expériences n'étant utilisables qu'à l'intérieur des domaines de variation des paramètres, il faut prendre garde à ce que chacun d'entre eux couvre le domaine habituel de travail. En particulier, il faut veiller à ce que l'étendue des tailles moyennes des granulés obtenus (différence entre limite inférieure et limite supérieure de granulométrie) encadre la taille des granulés la plus adaptée à la mise en gélule ou encore à la compression, à savoir une taille de granulés de 200 à 300µm.

VII.3.1.Détermination des domaines de variations de chaque facteur

VII.3.1.1.Bornes des paramètres relatifs à l'équipement.

Les paramètres relatifs à l'équipement sont la vitesse du mélangeur (ou tripale), la vitesse de l'émotteur et le taux de remplissage. La vitesse du mélangeur et le taux de remplissage conditionnent l'effet de confinement. L'évaluation de cet effet est réalisée sur le bol de 250mL où le taux d'encrassement est le plus important.

L'évaluation est faite selon les critères suivants : la vitesse critique haute et le taux de remplissage maximum sont déterminés par perte de poids de produit sur le couvercle, et une accumulation de poudre près de la buse d'ajout de liquide de

mouillage. Il a été estimé arbitrairement sur constatation visuelle qu'une perte de plus de 2% était trop importante.

Suite à l'étude visuelle réalisée, les résultats montrent que le taux de remplissage maximum tolérable est de 32% et une vitesse maximale de fonctionnement de 350rpm. La vitesse minimale de fonctionnement est de 150rpm en dessous de laquelle, le mouvement de la poudre ne permet pas une distribution suffisante du liquide de mouillage. Le taux de remplissage minimal est de 19 % en dessous duquel il est difficile de reproduire la granulation.

Les bornes de la vitesse de l'émotteur ont été choisies en prenant la vitesse maximale possible qui est de 3000rpm et la vitesse nulle.

Les domaines de variation des facteurs relatifs à l'équipement sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau 40. Domaine de variation des facteurs relatifs à l'équipement

Niveaux	bas	moyen	haut
Taux de remplissage (%)	19	25.5	32
Vitesse tripale (trs/min)	150	250	350
Vitesse émotteur (trs/min)	0	1500	3000

Les autres facteurs relatifs au mouillage de la poudre sont fonction de la formule utilisée.

VII.3.1.2. Bornes des paramètres relatifs à la formule.

a) Détermination des bornes pour atteindre des conditions maximales de granulation

La première étape des essais de prérequis a consisté à déterminer la combinaison de niveaux des facteurs susceptible de représenter les conditions maximales de granulation, celle susceptible de fabriquer le grain le plus gros possible sans atteindre la phase de surmouillage.

Pour cela, il a fallu estimer l'influence de chaque facteur sur la taille des grains fabriqués, sans bien évidemment réaliser les expériences du plan. Nous avons utilisé d'une part des informations tirées de la littérature et d'autre part nos propres connaissances acquises par expérience.

- Plus le taux de remplissage est élevé, plus l'effet de masse de la poudre humide semble entraîner le colmatage des grains. En effet, la force de gravité des grains humides est considérée comme une force favorisant la compaction du grain et

donc la diminution de la porosité intragranulaire. Plus la masse de grains humides est importante et plus la force de gravité des particules favorise l'expulsion du liquide de mouillage à l'extérieur du grain fabriqué, le taux de saturation diminue. Ceci entraîne une quantité de liquide de mouillage disponible autour des granulés plus importante tendant à favoriser l'apparition des signes de surmouillage. Ce phénomène est d'autant plus présent que la taille du bol est grande. Ceci signifierait que l'étude des conditions maximales en ce qui concerne la quantité de liquide de mouillage et le temps de mûrissement doit avant tout se faire sur le bol de plus grande taille, le MiPro 5L. Ceci permet de s'assurer d'être dans les conditions maximales de mouillage quelle que soit la taille du bol de granulateur et donc d'éviter le surmouillage étape critique de la granulation.

- De même, concernant la vitesse de rotation de la pale d'agitation, la porosité est d'autant plus faible et le taux de saturation est d'autant plus important que la vitesse de rotation de la pale est grande. En effet une vitesse d'agitation importante aurait tendance à compacter les granulés. La vitesse de rotation élevée est utilisée dans la détermination des conditions maximales de granulation.
- En revanche, une vitesse de rotation élevée de l'émotteur semble plutôt être attribuable à des conditions minimales de granulation, du fait que le rôle de l'émotteur est de casser les gros agglomérats et donc de réduire la taille des particules Au cours de l'étude des conditions maximales, cette vitesse sera positionnée au niveau bas..
- Une teneur en eau élevée induit forcément la formation de gros agglomérats et donc un risque de surmouillage. La teneur en en eau sera donc placée à son niveau haut.
- Le débit de liquide de mouillage est un critère difficile à positionner. En effet, à débit d'introduction élevé, l'eau est répartie de façon moins homogène dans la poudre et a tendance à former des amas de particules, critère limitant pour les conditions maximales de granulation. D'un autre coté, un débit de liquide de mouillage lent peut favoriser une bonne distribution du liquide dans le lit de poudre et donc limiter la quantité de liquide de mouillage à ajouter.
- La vitesse du jet élevée permet une distribution du liquide de mouillage meilleure car elle favorise la pénétration du liquide dans le lit de poudre.
- La température élevée du bol favorise les transferts énergétiques et donc favorise la granulation.

- Le temps de mûrissement est un facteur qui, à ce stade, n'avait jamais été exploré sur les granulateurs Mi-Pro. Les premiers essais de prérequis ont donc été effectués avec des temps de mûrissement déterminés arbitrairement.

En résumé, l'expérience montre que les grains les plus gros sont obtenus :

- sur le granulateur de plus grande taille,
- avec des quantités d'eau élevées,
- à une vitesse de rotation de la pale élevée,
- à une vitesse de rotation de l'émotteur nulle,
- le débit sera dans un premier temps utilisé à son niveau maximum
- la vitesse de jet et la température seront utilisées à leur niveau maximum.

Le premier paramètre à déterminer est la teneur en eau la plus élevée nécessaire pour fabriquer un grain le plus granulé possible, lorsque tous les autres paramètres tendent à entraîner un surmouillage.

Les essais de prérequis s'attachent uniquement aux niveaux extrêmes des facteurs, de façon à définir leur domaine de variation (Tableau 41).

Tableau 41. Niveaux des facteurs pour études de prérequis dans les conditions maximales

Conditions maximales de granulation	**Niveaux des facteurs**
Taux de remplissage	Haut défini à 27%
Vitesse de rotation de pale	Haut défini à 350rpm
Vitesse de rotation de l'émotteur	Bas défini à 0rpm
Teneur en eau	Haut à déterminer
Débit d'eau	Haut au max du système
Temps de mûrissement	Haut déterminé arbitrairement

b) Conduite des essais de prérequis sur le MiPro 5L

La teneur en eau est le premier facteur étudié, les autres paramètres étant fixés préalablement. Le débit d'eau a été fixé en fonction des capacités du système d'injection de l'eau dans le granulateur. Les premières valeurs de teneur en eau étudiées proviennent d'expériences antérieures (Tableau 42). Le temps de mûrissement a été fixé arbitrairement à 216 secondes de façon à étudier indépendamment teneur en eau et temps de mûrissement.

Tableau 42. Résultats des essais de prérequis pour ajustement du facteur quantité d'eau

Conditions opératoires	Essai 1	Essai 2
Taux de remplissage (%)	32	32
Vitesse de rotation de pale (trs/min)	350	350
Vitesse de rotation de l'émotteur (trs/min)	0	0
Débit spécifique d'eau ($g_{eau}.g_{poudre}^{-1}.min^{-1}$)	0.0162	0.0162
Teneur en eau (%)	**12**	**10**
Vitesse de jet (m/s)	6.5	6.5
Température (°C)	30	30
Temps de mûrissement (sec)	216	216
Commentaire	Surmouillage (boules de pâte)	Grain correct avec quelques grosses boulettes de granulés humide

Lorsque la quantité d'eau introduite est trop importante, la "formule A" a tendance à générer de véritables boules de granulés trop humides. Ceci a été observé au-delà de 10 % d'eau. La teneur en eau est donc fixée à 10%. La distribution granulométrique des grains de l'essai 2 est présentée sur la Figure 100.

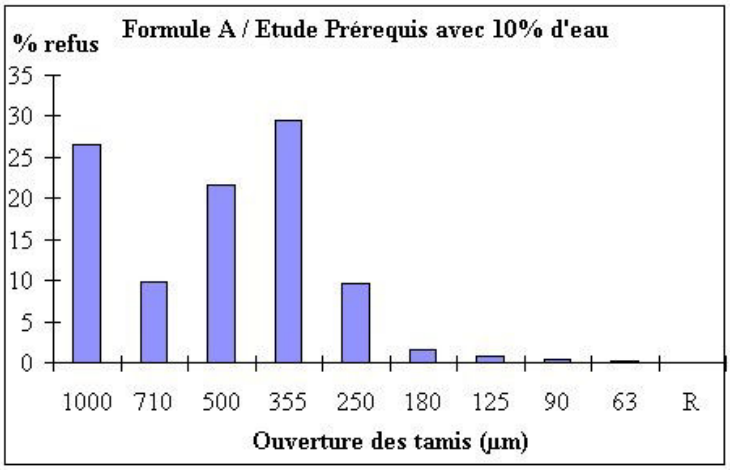


Figure 100. Distribution granulométrique des granulés de la formule A contenant 10% d'eau

Le facteur temps de mûrissement a été étudié à partir d'une quantité d'eau maximum de 10%. Une granulation a été élaborée en arrêtant l'ajout d'eau et le mélangeur à différent temps de mûrissement (0, 1min30sec, 3min30sec, 6 minutes, 8 min15sec,

12 minutes, 16 minutes et 20 minutes). Des prélèvements sont effectués après chaque arrêt (Figure 101). L'analyse granulométrique du grain ainsi fabriqué et séché est effectuée afin de connaître la répartition granulométrique des granulés en fonction du temps de mûrissement (Figure 102).

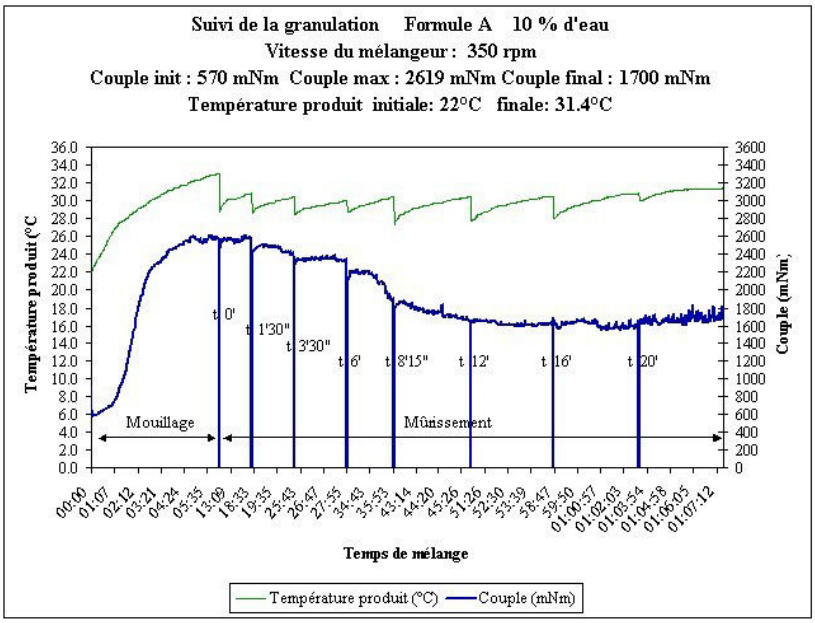


Figure 101. Suivi de la granulation de l'essai sur l'étude du temps de mûrissement

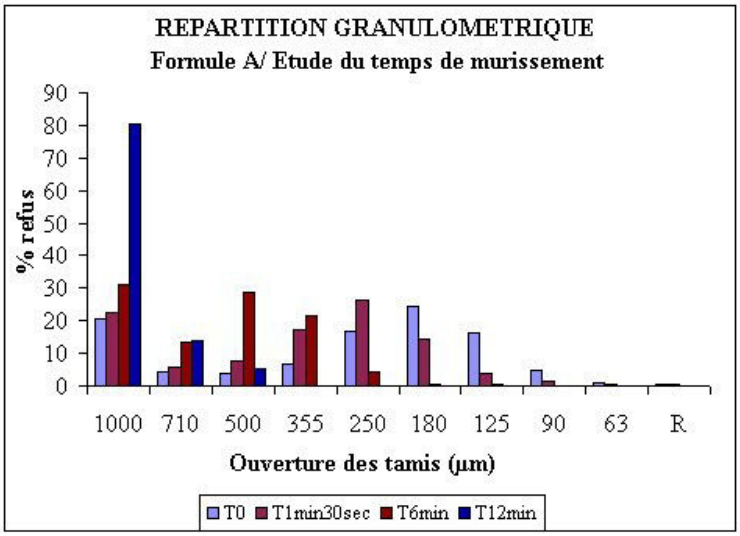


Figure 102. Distribution granulométrique des grains dont le temps de mûrissement était de 0 minute, 1 min30sec, 6 minutes et 12 minutes.

Les résultats de répartitions granulométriques montrent un début de surmouillage avec présence de grosses particules supérieures à 1000µm après 12 minutes de mûrissement. Un temps de mûrissement inférieur à 12 minutes sera donc utilisé dans la suite de l'étude.

c) Détermination des bornes pour atteindre des conditions minimums de granulation

Le niveau des différents facteurs a été défini afin d'étudier les conditions opératoires nécessaires pour obtenir un grain dont la distribution granulométrique ait un d50 le plus grand possible sans atteindre la phase de surmouillage. De même, le niveau de ces facteurs doit être défini afin d'obtenir un grain dont la distribution granulométrique ait un d50 le plus faible possible sans atteindre celle du mélange non granulé. Ces conditions sont logiquement l'inverse de celles utilisées pour les conditions maximales. Les conditions minimums sont le niveau bas du taux de remplissage, le niveau bas de la vitesse d'agitation et le niveau haut de la vitesse de l'émotteur. La quantité d'eau minimum testée est de 7% à un débit spécifique au niveau bas, une température au niveau bas et une vitesse d'ajout d'eau au niveau haut. Un temps de mûrissement de 0 et 15 minutes est testé.

Le résultat de la granulation (Figure 103) montre un grain dont la distribution granulométrique présente un d50 de 125µm quel que soit le temps de mûrissement. Le mûrissement favorise la diminution la quantité de grosses particules et resserre la distribution sur 125µm. Le niveau des facteurs ainsi défini pour être dans les conditions minimales est satisfaisant.

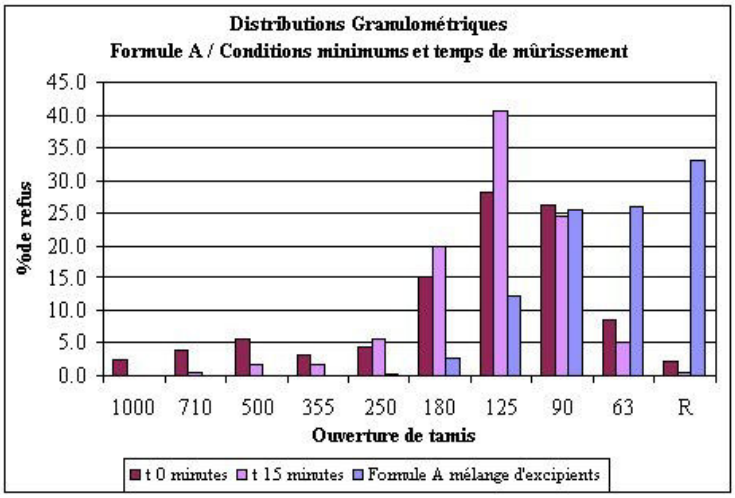


Figure 103. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans les conditions minimales de granulation avec et sans temps de mûrissement

Cette étude de prérequis sur le MiPro 5L a permis de définir un domaine de variation pour chaque facteur étudié (Tableau 43). Ces résultats sont validés sur le MiPro de petite taille, de capacité 250mL.

Tableau 43. Domaine de variation des différents facteurs déterminés dans l'étude de prérequis sur le MiPro 5L

Domaine de variation	Niveau Bas	Niveau Haut
Taux de remplissage	19 %	32 %
Vitesse de rotation de pale	150 rpm	350 rpm
Vitesse de rotation de l'émotteur	0 rpm	3000 rpm
Teneur en eau	7%	10%
Débit spécifique du liquide de mouillage	0.0045	0.0162
Température du bol	15°C	30°C
Temps de mûrissement	15 minutes	< 12 minutes
Vitesse de jet	3m/sec	9 m/sec

VII.3.1.3. Validation des conditions extrêmes de granulation sur le granulateur MiPro 250mL

Les essais de validation n'ont pas pour but d'obtenir les mêmes répartitions granulométriques d'un granulateur à l'autre, mais de vérifier à la fois que les grains fabriqués selon les conditions extrêmes de granulation sont analysables et que le domaine de variation de la taille moyenne des agglomérats correspond bien à nos attentes (d_{50} d'environ 125 µm en conditions minimales et d'environ 500 µm en conditions maximales).

Les essais réalisés dans les conditions maximales et minimales sont décrits dans le Tableau 44 et les résultats des distributions granulométriques des différents grains sont présentés dans la Figure 104. Deux modifications des conditions opératoires ont été effectuées. La première sur le facteur taux de remplissage a été réalisée afin d'éviter une accumulation de poudre au niveau de l'entrée de la buse dans le couvercle du petit bol de 250mL et donc un colmatage de la buse. Le taux de remplissage maximum a été diminué de 32% à 27%. La deuxième modification a été de diminuer le temps de mûrissement de 900 sec à 400 sec afin d'éviter un temps de granulation trop long.

Les essais ainsi réalisés permettent de valider les conditions minimales et maximales et donc de valider le domaine de chaque facteur défini au cours de l'étude.

Tableau 44. Description des conditions opératoires des essais réalisés sur le MiPro250mL

Conditions	Minimales	Maximales
Taux de remplissage	19 %	27 %
Vitesse de rotation de pale	150 rpm	350 rpm
Vitesse de rotation de l'émotteur	0 rpm	3000 rpm
Teneur en eau	7%	10%
Débit spécifique du liquide de mouillage	0.0045	0.0162
Température du bol	15°C	30°C
Temps de mûrissement	400 secondes	400 secondes
Vitesse de jet	3.2m/sec	7.5 m/sec

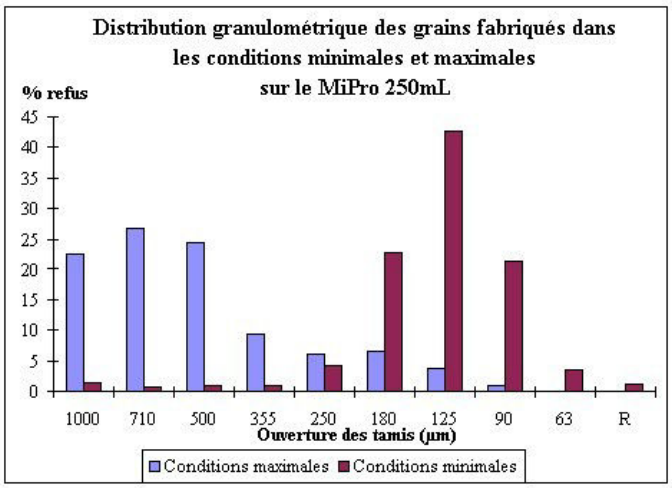


Figure 104. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le granulateur MiPro 250mL selon des conditions opératoires dites minimales et maximales.

VII.3.2. Définition du domaine de variation de la vitesse du jet

Le système d'ajout d'eau utilisé permet d'ajouter le liquide de mouillage, l'eau, sous forme d'un jet dont la vitesse peut varier. La vitesse du jet est définie comme suit :

$$\text{Vitesse du jet} = \frac{\text{débit d'eau}(g/\min)}{60\times 10^{6}} \times \frac{4}{\pi \times \left(D_{cap}\ (\mu m)\times 10^{-6}\right)^{2}} \qquad \text{Eq. 60}$$

$$\text{Vitesse du jet} = \frac{\text{débit d'eau}}{\text{section du capillaire}} \qquad \text{Eq. 61}$$

$$\text{Section du capillaire} = \pi \times R_{cap}^{2} = \frac{\Pi \times D_{cap}^{2}}{4} \qquad \text{Eq. 62}$$

La vitesse du jet dépend donc du débit utilisé et de la section du capillaire utilisé. La borne basse du domaine de variation est définie comme étant la vitesse de jet la plus faible possible tout en conservant un jet et en évitant les gouttes. Cette vitesse est définie à 3.5m/s. En dessous de cette vitesse, le jet se transforme en goutte.

La borne haute du domaine de variation est définie comme étant la vitesse de jet la plus forte possible. Techniquement, au-dessus 10m/ sec, il est parfois difficile de faire tenir la fixation des capillaires à la pompe car la pression est trop forte. Les bornes extrêmes étant ainsi définies, il fallait calculer la vitesse de jet en fonction des capillaires de diamètre interne existant afin d'obtenir pour les trois tailles de bol, un domaine de variation similaire. Les trois vitesses de jet définies étaient finalement 3.5m/sec, 6.5m/sec et 10m/sec sachant qu'en fonction des capillaires existants et des débits spécifiques, les valeurs n'étaient pas exactement celles du plan mais elles s'en rapprochaient.

VII.3.3. Conclusion des essais de Pré-requis

Le plan d'expérience D-optimal choisi va permettre d'étudier neuf facteurs. Pour chaque facteur, trois niveaux (ou modalités) seront étudiés (bas, moyen et haut). Pour définir les modalités haute et basse de chaque facteur, une étude de prérequis a été mise en œuvre. Elle a consisté à définir les modalités des différents facteurs en fonction de la connaissance antérieure acquise au cours de nombreuses expérimentations. Ces modalités, ainsi définies, ont été étudiées à l'aide du granulateur de plus grande taille MiPro 5L puis elles ont été validées sur le granulateur de petite taille MiPro 250mL. Cette étude de prérequis a été réalisée selon un domaine d'acceptabilité initialement défini. Ce domaine de réponse est la distribution granulométrique des grains fabriqués dont l'étendue est comprise entre la limite supérieure d50 = 710µm (sans surmouillage, boulettes de granulés humides) et la limite inférieure d50 = 125µm. Le domaine de variation des différents facteurs est présenté dans le tableau 45.

Tableau 45. Domaine de variation des facteurs étudiés dans le plan d'expériences

	Modalités		
Facteurs	**Bas**	**Milieu**	**Haut**
Taille du granulateur (Litre)	0.25	1.9	5
Taux de remplissage (%)	19	23	27
Vitesse de rotation de pale (rpm)	150	250	350
Vitesse de rotation de l'émotteur (rpm)	0	1500	3000
Teneur en eau (%)	7	8.5	10
Débit spécifique du liquide de mouillage	0.0057	0.01145	0.0172
Température du bol (°C)	15	22.5	30
Temps de mûrissement (secondes)	0	200	400
Vitesse de jet (m/sec)	3.5	6.5	10

VII.4. PLAN D'EXPÉRIENCES

VII.4.1. Construction du plan

Le plan d'expériences proposé est un plan de surfaces de réponse qui permet d'étudier l'ensemble des effets simples, ainsi que les effets carrés et les effets d'interaction suivants :

- 9 effets simples :
  - Volume du bol
  - Température de consigne
  - Taux de remplissage
  - Vitesse du mélangeur
  - Vitesse émotteur
  - Débit spécifique
  - Teneur en eau
  - Temps de mûrissement
  - Vitesse en sortie de capillaire (vitesse du jet)
- 5 effets carrés ont été retenus :
  - vitesse du mélangeur
  - vitesse émotteur
  - teneur en eau
  - vitesse du jet
  - température de consigne

NB : en règle générale, les vitesses et températures ont un comportement quadratique.

- 15 effets d'interaction ont été retenus :
    - Vitesse du mélangeur x Vitesse émotteur
    - Vitesse du mélangeur x Taux de remplissage
    - Vitesse du mélangeur x Débit spécifique
    - Taux de remplissage x Débit spécifique
    - Taux de remplissage x Teneur en eau
    - Taux de remplissage x Vitesse émotteur
    - Débit spécifique x Temps de mûrissement
    - Débit spécifique x Vitesse du jet
    - Débit spécifique x Teneur en eau
    - Vitesse du jet x Teneur en eau
    - Vitesse émotteur x Temps de mûrissement
    - Taux de remplissage x Vitesse du jet
    - Vitesse du mélangeur x Temps de mûrissement
    - Vitesse du mélangeur x Teneur en eau
    - Taux de remplissage x Temps de mûrissement

NB : les autres interactions ne sont pas fondamentales pour la compréhension des phénomènes.

Pour chaque granulateur, trois points au centre du domaine de variation sont introduits afin de tester la répétabilité de la granulation ainsi que la linéarité des facteurs sans terme carré.

L'analyse des données issues de la campagne d'expérimentation permettra de définir quels sont les effets, parmi les 29 effets supportés par le plan, qui expliquent les variations de la réponse de façon significative.

Après avoir défini la liste des variables, le type et la liste des effets à prendre en compte (simples, carrés ou interactions), ainsi que la nature de la réponse à interpréter, il faut construire la matrice d'essais à réaliser. Nous avons choisi de réaliser un nombre égal d'essais par granulateur. Le nombre d'essais ciblé doit être compatible avec une campagne dont la durée est réaliste par rapport au timing du projet.

Pour sélectionner le nombre et le type d'essais pertinents à réaliser sans perdre d'information par rapport à un plan factoriel complet (qui comprendrait plus de 2000 expériences !), SOLADIS utilise un algorithme itératif d'échanges matriciels qui

permet de réduire le nombre des essais à réaliser à 54 (soit 18 essais par granulateur).

Ce plan, qualifié de D-optimal, permet d'explorer l'ensemble du domaine correspondant aux valeurs extrêmes choisies pour chaque variable, le nombre et la répartition des points expérimentaux dans le domaine permettant de conserver le niveau d'information que l'on aurait eu avec un plan complet. Pour chaque granulateur, on introduit trois points au centre du domaine de variation afin de tester la répétabilité ainsi que la linéarité des facteurs sans terme carré.

La matrice d'expérience composée des neuf facteurs étudiés est présentée dans le Tableau 46. Les paramètres nécessaires à la réalisation de chaque expérience sont décrits dans le tableau 47.

Tableau 46. Matrice d'expériences de la formule C

N° Exp	Volume du bol	Température de consigne (°C)	Taux de remplissage (%)	Vitesse du mélangeur (rpm)	Vitesse de l'émotteur (rpm)	Débit spécifique (g/min/g de poudre)	Teneur en eau (%)	Temps de mûrissement (s)	Vitesse du jet (m/s)
1	0,25 L	22.5	27	350	3000	0.0172	7.0	0	3.5
2	0,25 L	15.0	27	150	0	0.0057	10.0	0	6.5
3	0,25 L	22.5	27	150	3000	0.0172	10.0	400	6.5
4	0,25 L	30.0	19	350	0	0.0057	10.0	400	3.5
5	0,25 L	15.0	19	150	0	0.0172	10.0	400	10
6	0,25 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
7	0,25 L	22.5	27	150	0	0.0057	8.5	0	3.5
8	0,25 L	15.0	19	350	1500	0.0172	8.5	0	3.5
9	0,25 L	30.0	27	250	1500	0.0057	7.0	0	10
10	0,25 L	22.5	19	150	3000	0.0172	7.0	400	10
11	0,25 L	30.0	27	250	3000	0.0172	10.0	0	3.5
12	0,25 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
13	0,25 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
14	0,25 L	15.0	27	350	0	0.0057	7.0	400	3.5
15	0,25 L	30.0	27	350	3000	0.0057	10.0	400	10
16	0,25 L	22.5	27	250	0	0.0172	8.5	400	10
17	0,25 L	30.0	19	150	1500	0.0057	7.0	0	3.5
18	0,25 L	30.0	19	350	3000	0.0172	7.0	0	10
19	1,9 L	30.0	19	350	3000	0.0172	10.0	400	3.5
20	1,9 L	30.0	19	350	3000	0.0057	7.0	0	3.5
21	1,9 L	22.5	27	250	1500	0.0057	10.0	400	3.5
22	1,9 L	15.0	27	150	1500	0.0172	10.0	400	3.5
23	1,9 L	22.5	19	350	1500	0.0172	10.0	400	10
24	1,9 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
25	1,9 L	15.0	19	250	0	0.0057	10.0	0	3.5
26	1,9 L	30.0	19	150	3000	0.0057	10.0	400	10
27	1,9 L	30.0	19	350	0	0.0172	7.0	400	6.5

N° Exp	Volume du bol	Température de consigne (°C)	Taux de remplissage (%)	Vitesse du mélangeur (rpm)	Vitesse de l'émotteur (rpm)	Débit spécifique (g/min/g de poudre)	Teneur en eau (%)	Temps de mûrissement (s)	Vitesse du jet (m/s)
28	1,9 L	22.5	27	350	3000	0.0057	8.5	0	6.5
29	1,9 L	15.0	27	150	3000	0.0172	8.5	0	10
30	1,9 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
31	1,9 L	15.0	19	150	3000	0.0057	7.0	0	10
32	1,9 L	15.0	27	150	1500	0.0172	7.0	0	6.5
33	1,9 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
34	1,9 L	30.0	27	350	0	0.0057	7.0	0	10
35	1,9 L	22.5	27	150	0	0.0057	7.0	400	10
36	1,9 L	22.5	19	150	0	0.0172	7.0	0	3.5
37	5 L	15.0	19	250	3000	0.0172	7.0	400	3.5
38	5 L	30.0	27	150	0	0.0172	7.0	400	3.5
39	5 L	15.0	19	150	0	0.0057	7.0	400	6.5
40	5 L	22.5	19	350	0	0.0057	10.0	0	10
41	5 L	22.5	19	150	3000	0.0172	10.0	0	3.5
42	5 L	15.0	27	350	3000	0.0057	10.0	0	3.5
43	5 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
44	5 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
45	5 L	22.5	23	250	1500	0.01145	8.5	200	6.5
46	5 L	30.0	27	350	0	0.0172	8.5	400	3.5
47	5 L	22.5	27	350	0	0.0172	10.0	0	10
48	5 L	30.0	19	150	0	0.0172	8.5	0	10
49	5 L	22.5	19	350	3000	0.0057	7.0	400	10
50	5 L	30.0	19	250	3000	0.0172	10.0	0	6.5
51	5 L	15.0	27	350	3000	0.0172	7.0	400	10
52	5 L	30.0	19	150	1500	0.0057	10.0	400	3.5
53	5 L	22.5	27	150	3000	0.0057	10.0	0	10
54	5 L	30.0	27	150	3000	0.0057	7.0	400	3.5

Tableau 47. Paramètres opératoires des 54 expériences

N° Exp	Volume du bol	Tempéra-ture de consigne (°C)	Quantité de poudre (kg)	Vitesse du mélangeur (rpm)	Vitesse de l'émotteur (rpm)	Débit d'eau (g/min)	Teneur en eau (%)	Quantité d'eau (g)	Temps de mouillage (sec)	Temps de mûris-sement (sec)	Diamètre du capillaire existant (µm)	Vitesse du jet (m/s)
1	0,25 L	22.5	0.0706	350	3000	1.21	7.0	4.94	244	0	90	3.2
2	0,25 L	15.0	0.0706	150	0	0.40	10.0	7.06	1053	0	40	5.3
3	0,25 L	22.5	0.0706	150	3000	1.21	10.0	7.06	349	400	65	6.1
4	0,25 L	30.0	0.0497	350	0	0.28	10.0	4.97	1053	400	40	3.8
5	0,25 L	15.0	0.0497	150	0	0.85	10.0	4.97	349	400	40	11.3
6	0,25 L	22.5	0.0601	250	1500	0.70	8.5	5.11	436	200	50	6.0
7	0,25 L	22.5	0.0706	150	0	0.40	8.5	6.00	895	0	50	3.4
8	0,25 L	15.0	0.0497	350	1500	0.85	8.5	4.22	297	0	75	3.2
9	0,25 L	30.0	0.0706	250	1500	0.40	7.0	4.94	737	0	30	9.5
10	0,25 L	22.5	0.0497	150	3000	0.85	7.0	3.48	244	400	40	11.3
11	0,25 L	30.0	0.0706	250	3000	1.21	10.0	7.06	349	0	90	3.2
12	0,25 L	22.5	0.0601	250	1500	0.70	8.5	5.11	436	200	50	6.0
13	0,25 L	22.5	0.0601	250	1500	0.70	8.5	5.11	436	200	50	6.0
14	0,25 L	15.0	0.0706	350	0	0.40	7.0	4.94	737	400	50	3.4

N° Exp	Volume du bol	Tempéra-ture de consigne (°C)	Quantité de poudre (kg)	Vitesse du mélangeur (rpm)	Vitesse de l'émotteur (rpm)	Débit d'eau (g/min)	Teneur en eau (%)	Quantité d'eau (g)	Temps de mouillage (sec)	Temps de mûris-sement (sec)	Diamètre du capillaire existant (µm)	Vitesse du jet (m/s)
15	0,25 L	30.0	0.0706	350	3000	0.40	10.0	7.06	1053	400	30	9.5
16	0,25 L	22.5	0.0706	250	0	1.21	8.5	6.00	297	400	50	10.3
17	0,25 L	30.0	0.0497	150	1500	0.28	7.0	3.48	737	0	40	3.8
18	0,25 L	30.0	0.0497	350	3000	0.85	7.0	3.48	244	0	40	11.3
19	1,9 L	30.0	0.3274	350	3000	5.63	10.0	32.74	349	400	180	3.7
20	1,9 L	30.0	0.3274	350	3000	1.87	7.0	22.92	737	0	100	4.0
21	1,9 L	22.5	0.4652	250	1500	2.65	10.0	46.52	1053	400	125	3.6
22	1,9 L	15.0	0.4652	150	1500	8.00	10.0	46.52	349	400	225	3.4
23	1,9 L	22.5	0.3274	350	1500	5.63	10.0	32.74	349	400	100	11.9
24	1,9 L	22.5	0.3963	250	1500	4.64	8.5	33.68	436	200	125	6.3
25	1,9 L	15.0	0.3274	250	0	1.87	10.0	32.74	1053	0	100	4.0
26	1,9 L	30.0	0.3274	150	3000	1.87	10.0	32.74	1053	400	65	9.4
27	1,9 L	30.0	0.3274	350	0	5.63	7.0	22.92	244	400	150	5.3
28	1,9 L	22.5	0.4652	350	3000	2.65	8.5	39.54	895	0	90	6.9
29	1,9 L	15.0	0.4652	150	3000	8.00	8.5	39.54	297	0	125	10.9
30	1,9 L	22.5	0.3963	250	1500	4.64	8.5	33.68	436	200	125	6.3
31	1,9 L	15.0	0.3274	150	3000	1.87	7.0	22.92	737	0	65	9.4
32	1,9 L	15.0	0.4652	150	1500	8.00	7.0	32.56	244	0	175	5.5
33	1,9 L	22.5	0.3963	250	1500	4.64	8.5	33.68	436	200	125	6.3
34	1,9 L	30.0	0.4652	350	0	2.65	7.0	32.56	737	0	75	10.0
35	1,9 L	22.5	0.4652	150	0	2.65	7.0	32.56	737	400	75	10.0
36	1,9 L	22.5	0.3274	150	0	5.63	7.0	22.92	244	0	180	3.7
37	5 L	15.0	0.7760	250	3000	13.35	7.0	54.32	244	400	320	2.8
38	5 L	30.0	1.1027	150	0	18.97	7.0	77.19	244	400	320	3.9
39	5 L	15.0	0.7760	150	0	4.42	7.0	54.32	737	400	125	6.0
40	5 L	22.5	0.7760	350	0	4.42	10.0	77.60	1053	0	100	9.4
41	5 L	22.5	0.7760	150	3000	13.35	10.0	77.60	349	0	320	2.8
42	5 L	15.0	1.1027	350	3000	6.29	10.0	110.27	1053	0	200	3.3
43	5 L	22.5	0.9393	250	1500	10.99	8.5	79.84	436	200	200	5.8
44	5 L	22.5	0.9393	250	1500	10.99	8.5	79.84	436	200	200	5.8
45	5 L	22.5	0.9393	250	1500	10.99	8.5	79.84	436	200	200	5.8
46	5 L	30.0	1.1027	350	0	18.97	8.5	93.73	297	400	320	3.9
47	5 L	22.5	1.1027	350	0	18.97	10.0	110.27	349	0	200	10.1
48	5 L	30.0	0.7760	150	0	13.35	8.5	65.96	297	0	175	9.2
49	5 L	22.5	0.7760	350	3000	4.42	7.0	54.32	737	400	100	9.4
50	5 L	30.0	0.7760	250	3000	13.35	10.0	77.60	349	0	225	5.6
51	5 L	15.0	1.1027	350	3000	18.97	7.0	77.19	244	400	200	10.1
52	5 L	30.0	0.7760	150	1500	4.42	10.0	77.60	1053	400	175	3.1
53	5 L	22.5	1.1027	150	3000	6.29	10.0	110.27	1053	0	100	13.3
54	5 L	30.0	1.1027	150	3000	6.29	7.0	77.19	737	400	200	3.3

VII.4.2.Protocole expérimental

Un protocole expérimental est rédigé avant la mise en œuvre des essais. Il décrit de façon très précise la manière d'exécuter chaque expérience afin de minimiser le plus possible les variabilités extérieures au plan d'expériences et ainsi de s'assurer que les différences rencontrées au niveau des réponses ne sont dues qu'aux facteurs étudiés.

Les points les plus détaillés dans le protocole expérimental ainsi que ceux nécessitant le plus de précision lors de la mise en œuvre du plan sont décrit ci-après.

VII.4.2.1.Description des points important du protocole

- Les expérimentateurs :

  Deux expérimentateurs ont réalisé toutes les expériences du plan. Chaque opérateur a eu ses fonctions définies au début de l'étude expérimentale afin d'éviter les variabilités inter-opérateur.

- Les facteurs non étudiés

  Il en existe de deux sortes : les paramètres contrôlables tels que le mode de séchage qui doivent rester constants et les paramètres subis tels que la température ambiante que l'on ne peut pas maîtriser mais dont la valeur est notée à chaque expérience.

- Ordre des essais.

  Pour des raisons de commodités, les expériences sont réalisées bol par bol. Pour chaque bol, l'ordre des essais a été randomisé.

- Mélanges

  Un mélange spécifique par expérience a été préparé afin de s'assurer que la teneur de chaque excipient définie dans la formule soit présente dans le mélange. Un seul mélange a été envisagé pour les 54 expériences du plan, mais un problème d'homogénéité des échantillons prélevés se serait posé dans le cas de la taille des lots de petite quantité (20 à 50g) nécessaire pour le petit granulateur.

- Quantité d'eau

  La méthode d'ajout d'eau utilisée au cours des granulations ne permet pas de mesurer en temps réel le débit. Plusieurs moyens sont employés pour vérifier que la quantité d'eau incorporée dans le mélange de poudre est correcte et est celle prévue dans les conditions opératoires :

  –Le débit d'eau est mesuré avant et après chaque expérience,

  –Une mesure d'humidité résiduelle du grain humide est réalisée. La valeur obtenue doit correspondre à la teneur en eau prévue,

  –La quantité de masse humide destinée au séchage est pesée avant la mise à l'étuve et les grains secs sont pesés dès la fin du séchage. Le pourcentage de perte de masse entre les deux pesées doit correspondre à la teneur en eau prévue.

- Quantité de poudre.

  La quantité de poudre sèche et humide est suivie tout au long de l'essai. Ce suivi permet de contrôler les pertes de poudre dues à un collage de la poudre au niveau du bol. Le mélange est pesé avant le début de la granulation, et à la fin de la granulation. Trois pesées sur les grains humides sont réalisées :

  –La quantité de poudre dans le bol et la quantité de poudre déposée sur les pales, l'axe d'agitation et l'émotteur. C'est à dire la poudre qui tombe quand on tapote avec une spatule.

  –La quantité de poudre adhérée à l'équipement. C'est à dire la poudre que l'on peut récupérer à l'aide d'une spatule en raclant sans exercer de pression.

  –La quantité de poudre collée à l'équipement. C'est à dire la poudre que l'on peut récupérer à l'aide d'une spatule en raclant et grattant en exerçant une pression.

  Un commentaire écrit est ajouté à ces pesées. Il indique à quel niveau des pales ou de l'émotteur se situe le collage et la présence de poudre adhérée ou collée dans le fond du bol ou sur les parois.

- Séchage

  Une masse de poudre identique pour toutes les expériences est prélevée pour le séchage. Cette quantité de poudre correspond à la quantité maximum de poudre restant disponible dans le plus petit bol.

VII.4.2.2.Déroulement d'une expérience

La préparation de la granulation se fait de la façon suivante :

- ◊ Mesurer le débit d'eau sur le temps de mouillage spécifié,
- ◊ Positionner le système d'ajout d'eau dans le granulateur,
- ◊ Peser le mélange dans le bol du granulateur,
- ◊ Fixer le bol au granulateur.

La granulation du mélange de poudre se décompose de la façon suivante :

- ◊ Lancer simultanément le mélangeur, l'émotteur, et le système d'ajout d'eau,
- ◊ Arrêter le système d'ajout d'eau à la fin du temps de mouillage spécifié,
- ◊ Arrêter le granulateur à l'issue du temps de mûrissement spécifié.

La récupération du grain humide est effectuée comme suit :

- ◊ Descendre le bol,
- ◊ Peser la poudre présente dans le bol et la poudre déposée sur les pales, l'axe d'agitation et l'émotteur.
- ◊ Peser la poudre adhérée à l'équipement.
- ◊ Peser la poudre collée à l'équipement

La caractérisation du grain humide est effectuée juste après la récupération du grain, dans l'ordre des mesures suivantes et selon les méthodes définies dans le chapitre Matériel et Méthode :

- ◊ La mesure de l'humidité résiduelle.
- ◊ La mesure de consistance.
- ◊ La mesure de densité.

Le séchage du grain humide est réalisé en étuve (UL40 Memmert) :

- ◊ Une quantité définie de grain humide est étalée sur un plateau préalablement recouvert d'une feuille de papier sulfurisé

◊ Le grain est séché pendant minimum 4h.

Après séchage, le grain séché est collecté :

◊ Peser le grain sec récupéré,

◊ Déterminer l'humidité résiduelle du grain sec,

◊ Conditionner le grain restant dans deux sachets en plastique sceller,

◊ Envoyer le grain pour l'analyse granulométrique.

◊

Le nettoyage de l'appareil est effectué de la façon suivante :

◊ Laver le bol à l'eau chaude.

◊ Le remplir au ¾ d'eau chaude et le fixer au granulateur,

◊ Faire tourner la tripale et l'émotteur le temps nécessaire au nettoyage,

◊ Recommencer l'opération avec de l'eau déminéralisée à température ambiante,

◊ Essuyer le bol et l'ensemble de l'intérieur du granulateur afin qu'il soit propre et sec avant de passer à une nouvelle granulation.

VII.5. RÉSULTATS

VII.5.1. Etude expérimentale

Le résultat des 54 expériences réalisées est présenté dans le Tableau 48.

Tableau 48. Résultat expérimental des 54 expériences

Essai	taille granulateur (litre)	température consigne (°C)	vitesse mélangeur (rpm)	vitesse émotteur (rpm)	débit spécifique (g/min/g de poudre)	teneur eau (g/g de poudre)	Taux de remplis-sage (%)	temps mûrisse-ment (sec)	vitesse jet (m/sec)
1	0.25	22.5	348	3000	0.017213	0.07	27.01	0	3.2
2	0.25	15	148	0	0.005695	0.1	27.01	0	5.3
3	0.25	22.5	148	3000	0.017239	0.1	27.01	400	6.1
4	0.25	30	348	0	0.005715	0.1	19.01	400	3.8
5	0.25	15	148	0	0.017040	0.1	19.04	400	11.3
6	0.25	22.5	248	1500	0.011606	0.085	23.04	200	6
7	0.25	22.5	147	0	0.005733	0.085	27.03	0	3.4
8	0.25	15	348	1500	0.017235	0.085	19.02	0	3.2
9	0.25	30	248	1500	0.005684	0.07	27.06	0	9.5

Essai	taille granulateur (litre)	température consigne (°C)	vitesse mélangeur (rpm)	vitesse émotteur (rpm)	débit spécifique (g/min/g de poudre)	teneur eau (g/g de poudre)	Taux de remplis-sage (%)	temps mûrisse-ment (sec)	vitesse jet (m/sec)
10	0.25	22.5	148	3000	0.017256	0.07	19.02	400	11.3
11	0.25	30	248	3000	0.017240	0.1	27.05	0	3.2
12	0.25	22.5	248	1500	0.011712	0.085	23.06	200	6
13	0.25	22.5	248	1500	0.011717	0.085	23.05	200	6
14	0.25	15	348	0	0.005718	0.07	27.03	400	3.4
15	0.25	30	348	3000	0.005599	0.1	27.06	400	9.5
16	0.25	22.5	248	0	0.017067	0.085	27.03	400	10.3
17	0.25	30	148	1500	0.005591	0.07	19.02	0	3.8
18	0.25	30	348	3000	0.017264	0.07	19.01	0	11.3
19	1.9	30	351	3000	0.017203	0.1	18.99	400	3.7
20	1.9	30	351	3000	0.005712	0.07	19.00	0	4
21	1.9	22.5	251	1500	0.005704	0.1	27.00	400	3.6
22	1.9	15	151	1500	0.017185	0.1	27.01	400	3.4
23	1.9	22.5	351	1500	0.017207	0.1	19.00	400	11.9
24	1.9	22.5	251	1500	0.011699	0.085	23.00	200	6.3
25	1.9	15	251	0	0.005715	0.1	19.00	0	4
26	1.9	30	151	3000	0.005685	0.1	19.01	400	9.4
27	1.9	30	351	0	0.017206	0.07	19.00	400	5.3
28	1.9	22.5	351	3000	0.005690	0.085	27.00	0	6.9
29	1.9	15	151	3000	0.017187	0.085	27.00	0	10.9
30	1.9	22.5	251	1500	0.011686	0.085	23.00	200	6.3
31	1.9	15	151	3000	0.005700	0.07	19.00	0	9.4
32	1.9	15	151	1500	0.017192	0.07	27.00	0	5.5
33	1.9	22.5	251	1500	0.011704	0.085	23.00	200	6.3
34	1.9	30	351	0	0.005701	0.07	27.00	0	10
35	1.9	22.5	151	0	0.005703	0.07	27.00	400	10
36	1.9	22.5	151	0	0.017181	0.07	19.01	0	3.7
37	5	15	250	3000	0.017223	0.07	19.00	400	2.8
38	5	30	150	0	0.017182	0.07	27.00	400	3.9
39	5	15.1	150	0	0.005698	0.07	19.02	400	6
40	5	22.5	250	0	0.005693	0.1	19.02	0	9.4
41	5	22.6	150	3000	0.017208	0.1	18.99	0	2.8
42	5	14.8	350	3000	0.005708	0.1	26.99	0	3.3
43	5	22.5	250	1501	0.011691	0.085	23.00	200	5.8
44	5	22.5	250	1500	0.011700	0.085	23.00	200	5.8
45	5	22.5	250	1500	0.011697	0.085	23.00	200	5.8
46	5	30	350	0	0.017174	0.085	27.00	400	3.9
47	5	22.5	350	0	0.017202	0.1	27.00	0	10.1
48	5	30	150	0	0.017170	0.085	19.01	0	9.2
49	5	22.5	350	3000	0.005700	0.07	19.01	400	9.4
50	5	30.1	250	3000	0.017186	0.1	19.01	0	5.6
51	5	15.1	350	3000	0.017178	0.07	26.99	400	10.1
52	5	29.9	150	1500	0.005698	0.1	19.01	400	3.1
53	5	22.5	150	3000	0.005692	0.1	27.00	0	13.3
54	5	30	150	3000	0.005703	0.07	27.00	400	3.3

VII.5.2.La réponse granulométrique

La réponse étudiée est la répartition granulométrique des grains. L'analyse granulométrique a été réalisée sur un granulomètre laser Sympatec en phase sèche avec éjecteur RODOS, par la société Archémis (Lyon, France). La Figure 105, la Figure 106 et la Figure 107 présentent les répartitions granulométriques des grains fabriqués sur MiPro 250mL, 1.9L et 5L.

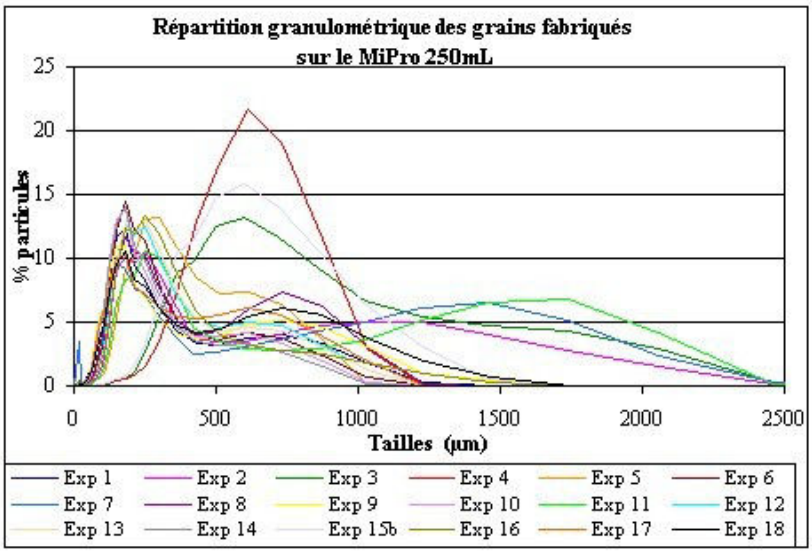


Figure 105. Répartition granulométrique des grains fabriqués sur MiPro 250mL

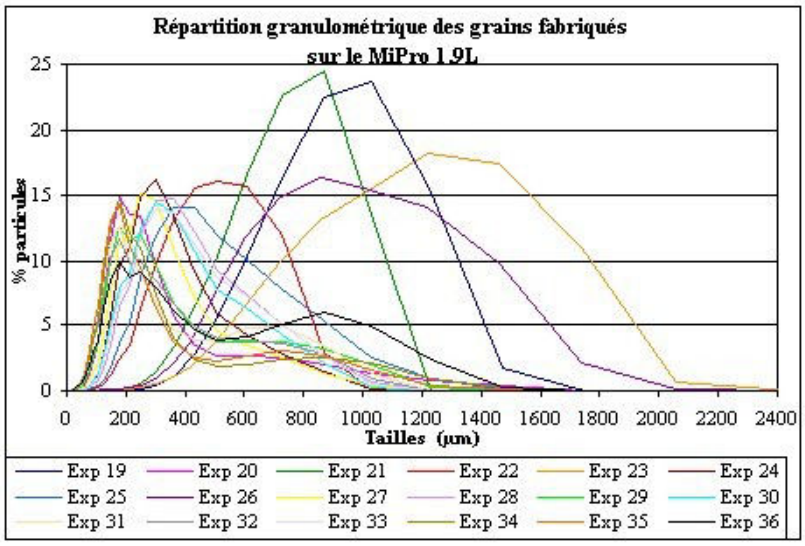


Figure 106. Répartition granulométrique des grains fabriqués sur MiPro 1.9L

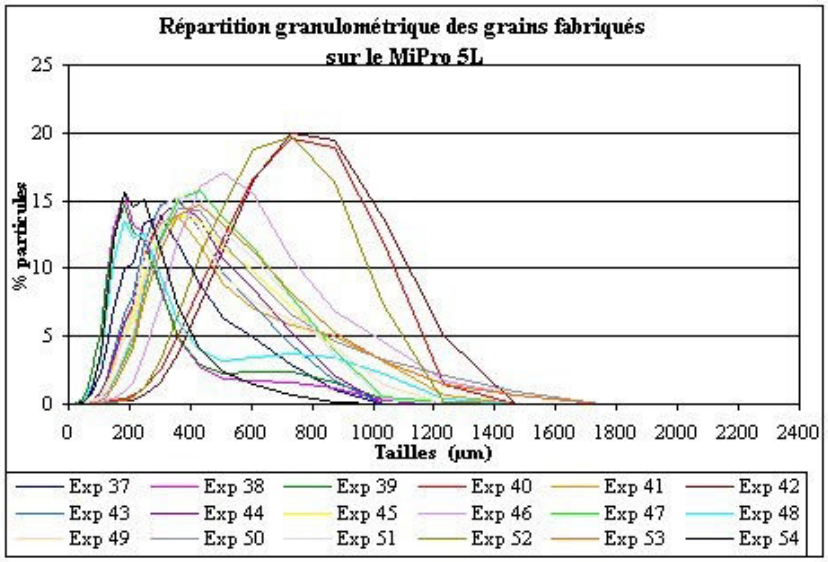


Figure 107. Répartition granulométrique des grains fabriqués sur MiPro 5L

Il a été décidé de déconvoluer les courbes granulométriques obtenues par suite du constat suivant :

- Une grande majorité des courbes obtenues montrent un aspect bimodal plus ou moins prononcé. Cette bimodalité est une image du mécanisme de granulation. Sa prise en compte mène donc à la construction d'un modèle plus précis sur la représentation physique des phénomènes.
- Il est possible de tester la validité de cette déconvolution en analysant la cohérence du modèle statistique
- La déconvolution suivant une distribution type adaptée au mécanisme de granulation permet de pallier partiellement à l'imprécision de la mesure granulométrique pour les essais qui sont en limite de zone granulable.
- A partir du moment où l'on identifie les diamètres médians et le pourcentage de chaque population déconvoluée, la largeur de distribution est imposée par la nature de la loi. L'écart entre la largeur de distribution réelle et cette largeur de distribution « théorique » est un indicateur de la qualité de la granulation effectuée (i.e. si une granulation part en balling la largeur de distribution réelle sera décalée vers les grosses particules par rapport à la largeur de distribution théorique).

Chaque courbe granulométrique a donc été déconvoluée par la méthode de Rosin-Rammler afin de déterminer pour chaque essai :

- Le diamètre médian de la première population (DP50P1)
- Le diamètre médian de la deuxième population (DP50P2)
- Le pourcentage massique d'une population par rapport à l'autre (%P1 = 100-%P2)

Il existe 108 fichiers Excel correspondant à ce traitement pour chacun des points des deux plans d'expériences. La méthode de déconvolution est la suivante :

1) A partir de la représentation des fractions en poids cumulées au refus (F) en fonction du diamètre moyen des fractions (D), tracer log(D) = f(Log(Ln(1/F)) pour linéariser la distribution suivant la distribution de Rosin-Rammler (RR)
2) Isoler les différentes branches linéaires à partir de la transformée précédente
3) Renormaliser les populations de 0 à 1 pour chaque segment linéaire
4) Régresser les paramètres de la distribution de RR pour chaque population (2 paramètres par population)
5) Tracer les populations déconvoluées et déterminer pour chacune le diamètre médian (D50) et le pourcentage pondéral de l'une par rapport à l'autre.
6) Reconvoluer la distribution complète à partir des populations déconvoluées en leur restituant leur poids relatif
7) Vérifier que la distribution recalculée après reconvolution s'ajuste bien avec les points expérimentaux.

Le tableau 49 présente les résultats des répartitions granulométriques après déconvolution : DP50P1, DP50P2, %P1 et % P2.

Tableau 49. Résultats des réparations granulométriques après déconvolution

Essai	D50 P1 (µm)	D50 P2 (µm)	P2	P1
1	122	265	0,65	0,35
2	162	418	0,75	0,25
3	486	708	0,72	0,28
4	0	530	1	0
5	186	294	0,85	0,15
6	146	264	0,63	0,37
7	170	444	0,8	0,2
8	158	342	0,7	0,3
9	118	254	0,7	0,3
10	138	242	0,6	0,4

Essai	D50 P1 (µm)	D50 P2 (µm)	P2	P1
11	234	534	0,55	0,45
12	154	322	0,65	0,35
13	154	294	0,7	0,3
14	106	202	0,73	0,27
15	366	562	0,84	0,16
16	174	318	0,58	0,42
17	118	262	0,76	0,24
18	122	314	0,78	0,22
19	0	792	1	0
20	164	310	0,45	0,55
21	0	620	1	0
22	235	422	0,97	0,03
23	0	976	1	0
24	186	320	0,6	0,4
25	230	460	0,77	0,23
26	0	824	1	0
27	178	306	0,67	0,33
28	216	366	0,8	0,2
29	146	290	0,65	0,35
30	182	354	0,8	0,2
31	136	338	0,5	0,5
32	134	274	0,65	0,35
33	184	350	0,86	0,14
34	150	242	0,6	0,4
35	134	254	0,55	0,45
36	138	330	0,75	0,25
37	154	308	0,85	0,15
38	140	252	0,52	0,48
39	154	280	0,4	0,6
40	0	620	1	0
41	214	298	0,78	0,22
42	0	650	1	0
43	244	346	0,88	0,12
44	218	362	0,86	0,14
45	218	346	0,88	0,12
46	334	538	0,78	0,22
47	266	418	0,84	0,16
48	164	280	0,6	0,4
49	224	384	0,82	0,18
50	290	450	0,75	0,25
51	286	402	0,86	0,14
52	0	580	1	0
53	270	466	0,82	0,18
54	170	230	0,73	0,27

VII.5.3.Résultats de l'analyse statistique

Le traitement du plan d'expériences effectué par SOLADIS s'articule en 3 phases :

◊ Validation des réponses obtenues lors du plan (détection des points atypiques)

◊ Validation de la répétabilité des mesures (ce qui valide la qualité du plan d'expériences)

◊ Modélisation de l'influence des facteurs influents (variables opératoires) sur les réponses (Trois réponses pour décrire la granulométrie : DP50P1, DP50P2 et %P1)

Les deux premières phases du traitement statistiques montrent que :

- Très peu de points atypiques ont été identifiés (l'essai 3 est atypique pour la réponse D50P1 par valeur supérieure et l'essai 23 est atypique pour la réponse D50P2 par valeur supérieure).
- La répétabilité est satisfaisante pour toutes les variables mesurées (inférieure à 20%) dans le cas des MiPro 250mL et 5L. En ce qui concerne le MiPro1.9L, les essais 24, 30 et 33 correspondants aux répétitions présentent une forte variabilité pour les pourcentages de population qui est à l'origine de la mauvaise répétabilité de ce paramètre.

Cette troisième phase dans le traitement du plan d'expériences est effectuée en deux étapes :

➢ Modèle global :

Chacune des réponses est expliquée par la combinaison de tous les effets pris en compte (simples, carrés et interactions) (Figure 108) puis le bruit représenté par les effets non significatifs est retiré (Figure 109).

La capacité du modèle statistique à expliquer les réponses obtenues est ainsi jugé. Dans notre étude, le modèle explique convenablement les valeurs obtenues, ce qui veut dire que les variables influentes retenues et leur poids relatif est conforme à la réalité expérimentale.

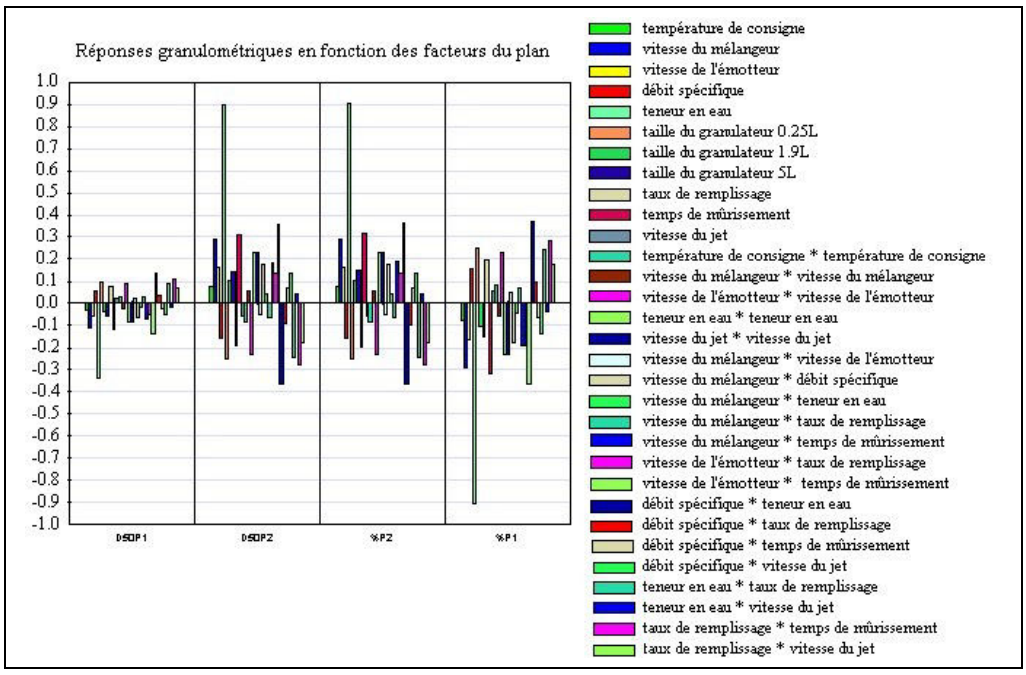


Figure 108. Modélisation du système de réponses granulométriques en fonction des paramètres du plan : modèle global.

↳ La qualité des modèles est assez satisfaisante exceptée pour D50P1 (les paramètres du plan permettent d'expliquer seulement 10% des variations de D50P1).

⇒ Le modèle utilisé ne permet pas d'expliquer les variations des fines particules car il a été construit pour représenter le procédé de formation de particules et non celui des fines particules restantes qui n'ont pas été granulées. Ceci signifie aussi que ces fines particules ne sont issues du procédé de granulation suite à une fragmentation des grains mais bien à de la poudre non granulée.

↳ De nombreuses interactions et effets carrés sont non significatifs pour l'ensemble des réponses.

Dans la suite de l'étude, la réponse DP50P1 ne sera plus prise en compte car elle ne n'est pas représentative du modèle.

Afin d'améliorer le modèle, on retire le bruit représenté par les facteurs non significatifs.

Le modèle épuré ainsi obtenu est présenté dans la Figure 109 .

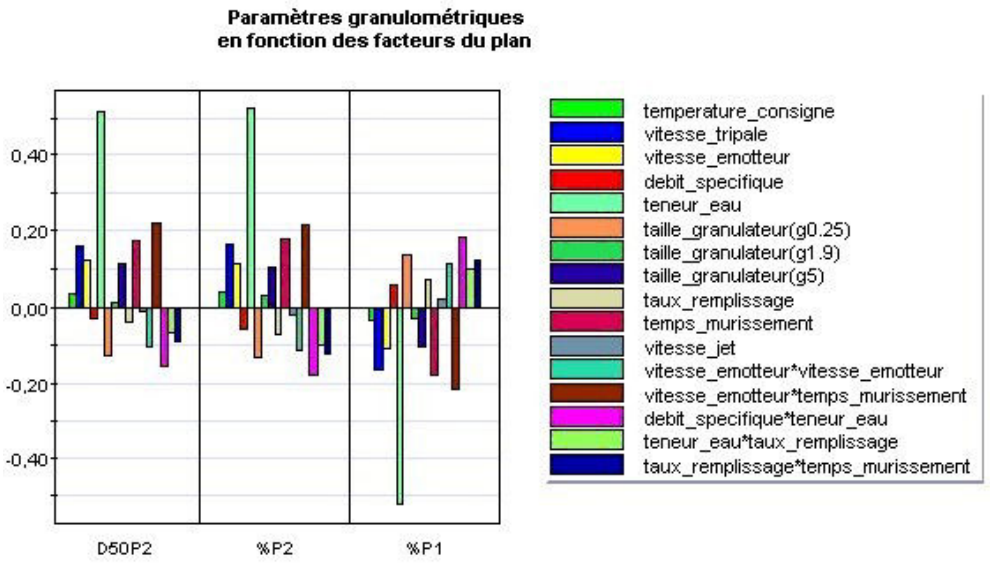


Figure 109. Modélisation du système de réponses granulométriques en fonction des paramètres du plan : modèle épuré.

↳ La qualité des modèles est assez satisfaisante. Le D50P2 et les pourcentages de populations sont influencés par les mêmes facteurs, et principalement par la teneur en eau.

➢ Zoom sur les effets significatifs (facteurs influents pour chaque réponse)

Les histogrammes de représentation des effets sur les réponses DP50P2 et %P1 (%P2) sont présentés dans la Figure 110 et la Figure 111. La hauteur de l'histogramme représente le poids du facteur sur la réponse considérée à condition que la barre d'incertitude ne coupe pas l'axe des x. Si l'effet est positif, le rectangle d'effet est en ordonnée positive, si l'effet est négatif, le rectangle d'effet est en ordonnée négative. De l'analyse de ces graphes, nous en déduisons les facteurs qui influent sur les réponses DP50P2 et % P1 (%P2) et un modèle pour chaque réponse exprimé sous la forme d'une équation.

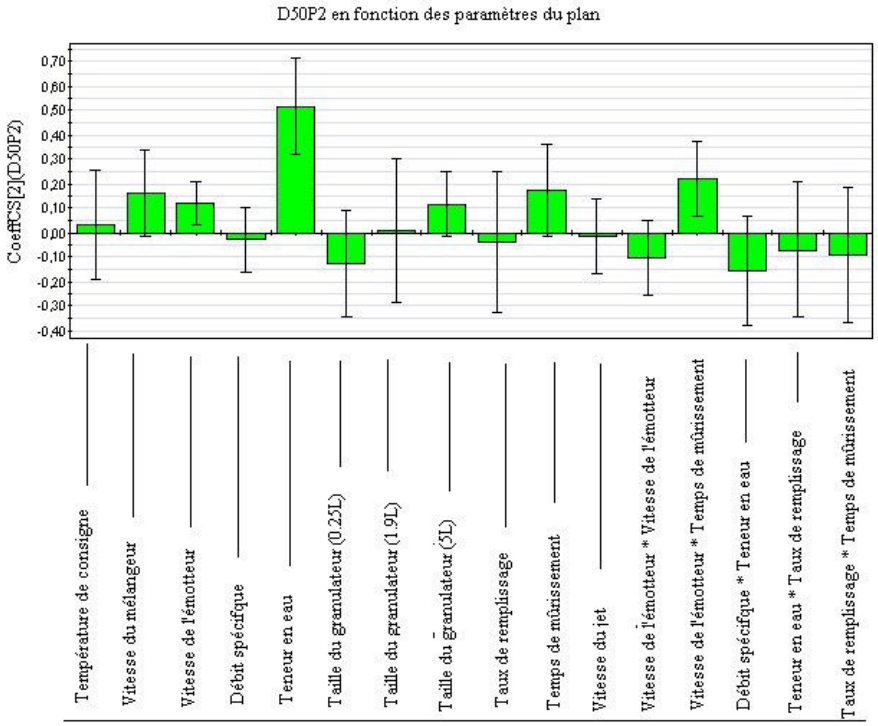


Figure 110. Coefficient du D50P2 en fonction des paramètres du plan.

↳ Le D50P2 est fortement lié

- Positivement à la teneur en eau, à l'interaction émotteur * temps de mûrissement, à la vitesse de l'émotteur, au temps de mûrissement.

↳ L'effet taille du granulateur et la vitesse de la tripale ne sont pas significatifs.

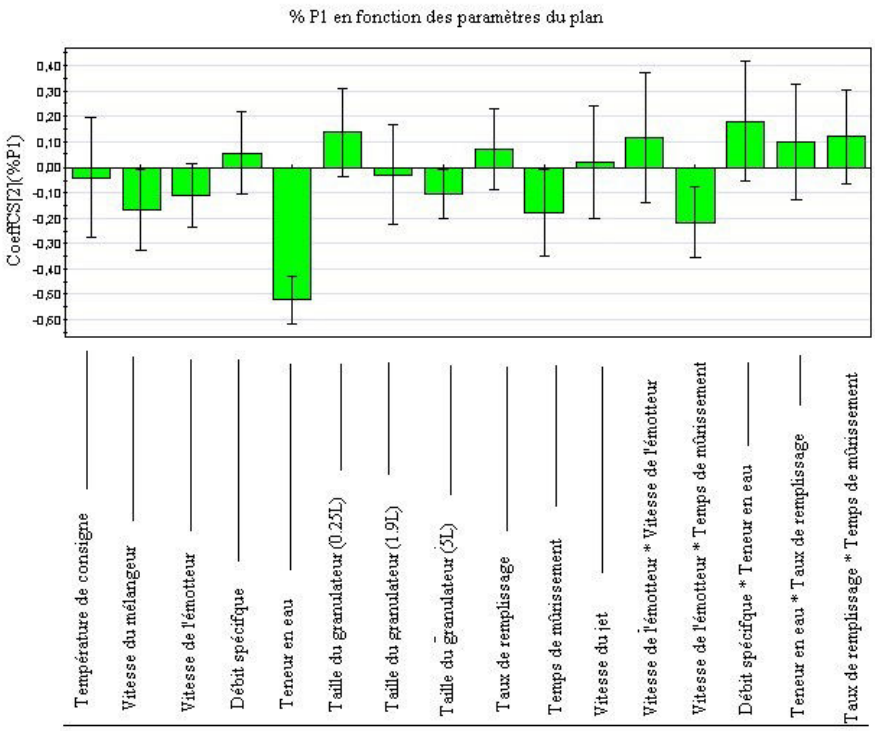


Figure 111. Coefficient du %P1 en fonction des paramètres du plan.

↳ Le %P1 est fortement lié

- Négativement à la teneur en eau, à la taille du granulateur (5L), au temps de mûrissement, à l'interaction vitesse de l'émotteur x temps de mûrissement et à la vitesse du mélangeur.

↳ La taille du granulateur a un effet.

VII.5.4. Conclusion de l'analyse statistique du plan d'expériences

Les facteurs influençant la répartition granulométrique des grains fabriqués sont :

- La teneur en eau : elle est le facteur qui influence le plus la répartition granulométrique ; la teneur en eau augmente de façon significative la taille des grains.
- La taille du granulateur : il a une influence sur la réponse % P1, le granulateur MiPro 5L permet la fabrication de grains plus gros et plus homogènes que les granulateurs de plus petites tailles.

- La vitesse du mélangeur : elle a un effet positif sur la réponse %P2, elle favorise le grossissement des grains.
- La vitesse de l'émotteur : elle a un effet positif sur la réponse D50P2, elle permet une meilleure distribution du liquide de mouillage et favorise le grossissement des grains.
- Le temps de mûrissement : il a un effet positif sur la réponse D50P2 et le %P2, de la même façon, elle permet une meilleure distribution du liquide de mouillage et favorise le grossissement des grains.
- Les interactions : La vitesse de l'émotteur et le temps de mûrissement ont un effet important sur le grossissement des grains du à une meilleure distribution du liquide de mouillage.

VII.6. Conclusion du plan d'expériences

Les résultats du plan d'expériences montrent qu'il n'y a pas d'effet de fragmentation car la réponse D50P1 n'est pas expliquée par le modèle, la présence de fines particules est due à une non-granulation de la poudre de départ et non à une fragmentation des particules influencée par l'émotteur et le temps de granulation et de mûrissement.

Ces résultats montrent que le grossissement des particules est dû principalement à une teneur en eau plus importante, à une meilleure distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre grâce à l'émotteur et au temps de mûrissement.

La taille du granulateur a une influence sur le grossissement des particules dû à un effet de masse qui évite la fluidisation du grain et qui permet une meilleure compaction du grain.

Le plan d'expériences a permis de définir certains paramètres influençant la granulation dans les différentes tailles de granulateurs. Ces résultats obtenus sont couramment rencontrés dans les mises au point des procédés de granulation humide en mélangeurs-granulateurs tels que les MiPro. Ces résultats n'ont pas permis d'expliquer les différences de mesures de couples, les différences de profil de granulation entre les granulateurs et l'évolution du couple en fonction d'état des granulés.

Les nombreux résultats de mesures de couples effectués au cours de l'étude du plan d'expériences va permettre d'analyser ces mesures en fonction de la taille des granulateurs.

VIII.MESURE DE COUPLE ET ETAT DES GRANULES

VIII.1. Observations générales

Les résultats issus du plan d'expériences ne sont pas directement discutables en ce qui concerne l'évolution du couple. Il convient de les réduire moyennant certaines hypothèses. En particulier une partie du couple est imputable à la charge de poudre initiale et aussi aux frottements mécaniques, lesquels évoluent en fonction de la taille de l'appareil. Ces grandeurs n'ont pas été évaluées et nous nous efforcerons de les estimer.

VIII.2. Traitement des couples et réduction des résultats.

VIII.2.1.Corrélation des couples initiaux.

Nous nous attachons dans ce qui suit à exprimer la "variation" de couple imputable à l'évolution de l'état de la matière, donc des granulés. Comme nous l'avons précisé les couples absolus ne sont pas directement comparables à travers les échelles. En l'absence d'étude systématique des couples parasites nous sommes amenés à effectuer un certain nombre d'hypothèses.

VIII.2.2.Hypothèses.

Le couple global observé est supposé dû :

- ⇨ aux frottements mécaniques. On définit ainsi un couple supposé indépendant de la vitesse de rotation N, mais dépendant de l'échelle du système donc du diamètre : $C_f = C_f(D)$ Eq. 63
- ⇨ aux frottements d'écoulement de la poudre et des granulés. On traduit cet effet par un coefficient de frottement μ analogue à une viscosité. Il vient ainsi la force de frottement F_μ qui conduit au couple C_μ:

$$F_\mu \sim \mu N D^2 \xrightarrow{couple} C_\mu \sim \mu N D^3 \qquad \text{Eq. 64}$$

Ce comportement linéaire par rapport à N suppose que l'on néglige les phénomènes inertiels. On peut espérer que cette hypothèse est justifiée par la relativement faible taille des dispositifs étudiés.

⇨ aux forces de gravité F_g qui conduisent au couple C_g:

$$F_g \sim \rho g D^3 \xrightarrow{couple} C_g \sim \rho g D^4 \qquad \text{Eq. 65}$$

On suppose par ailleurs que les couples imputables aux frottements d'écoulements et aux forces gravitaires sont directement proportionnels au taux de remplissage R.. Il vient ainsi que le couple résultant C peut être défini comme suit : (a_g et a_μ étant supposé être des coefficients indépendants de l'échelle du système)

$$C = C_f(D) + \left(a_g \rho g D^4 + a_\mu \mu N D^3\right) R \qquad \text{Eq. 66}$$

Dans cette relation, non seulement $C_f(D)$, a_g et a_μ sont inconnus mais également ρ et μ qui sont en fait les paramètres caractéristiques de l'état du mélange à un instant donné. ρ pourrait être mesuré à part. Dans la méconnaissance que nous en avons nous le supposerons constant en moyenne, l'erreur ainsi commise ne portant que sur le terme gravitaire de la relation Eq. 66.

Avant introduction de l'eau en quantité notable, c'est à dire aux instants courts de la granulation, $C_\mu \rightarrow C_{\mu 0}$, couple de frottement correspondant à la poudre non granulée. La relation Eq.66 s'écrit ainsi :

$$\lim_{t \to 0} C = C_0 = C_f(D) + \left(a_g \rho g D^4 + a_\mu \mu_0 N D^3\right) R \qquad \text{Eq. 67}$$

Les couples initiaux, rassemblés dans le tableau 50 ont été définis sur le palier initial, après la surtension de démarrage. Une régression a été effectuée sur l'ensemble de ces résultats. L'évolution de $C_f(D)$ a été supposée représentée par une loi puissance. Cette étude a fourni :

$$\boxed{C_f = 12600 D^{5/2} \qquad a_g \rho g = 360000 \qquad a_\mu \mu_0 = 390} \qquad \text{Eq. 68}$$

D est en m et N en trs.mn^{-1}. L'unité de couple est semble t'il arbitraire. On suppose toutefois que l'unité interne est la même pour les trois dimensions étudiées.

Tableau 50. Valeurs du couple initial pour les différents essais

	***D*=**	**0,198**			***D*=**	**0,138**			***D*=**	**0,078**	
Essai	*N*	R	C_0	Essai	*N*	R	C_0	Essai	*N*	R	C_0
41	150	0,19	448	31	151	0,19	142	7	147	0,27	43
48	150	0,19	443	26	151	0,19	142	10	148	0,19	30
52	150	0,19	448	36	151	0,19	138	17	148	0,19	30
39	150	0,19	441	29	151	0,27	152	5	148	0,19	34
38	150	0,27	491	32	151	0,27	155	2	148	0,27	42
53	150	0,27	513	35	151	0,27	152	2	148	0,27	39
54	150	0,27	508	22	151	0,27	160	3	148	0,27	38
37	250	0,19	469	25	251	0,19	177	3	148	0,27	34
50	250	0,19	471	24	251	0,23	176	6	248	0,23	41
40	250	0,19	523	30	251	0,23	170	13	248	0,231	34
43	250	0,23	476	33	251	0,23	166	12	248	0,231	43
44	250	0,23	501	21	251	0,27	183	16	248	0,27	47
45	250	0,23	495	19	351	0,19	193	11	248	0,271	45
49	350	0,19	525	20	351	0,19	195	9	248	0,271	38
42	350	0,27	586	23	351	0,19	190	4	348	0,19	35
51	350	0,27	595	27	351	0,19	184	18	348	0,19	33
46	350	0,27	582	28	351	0,27	205	8	348	0,19	38
47	350	0,27	590	34	351	0,27	205	1	348	0,27	46
								1	348	0,27	40
								14	348	0,27	40
								15	348	0,271	45
								15	348	0,271	40

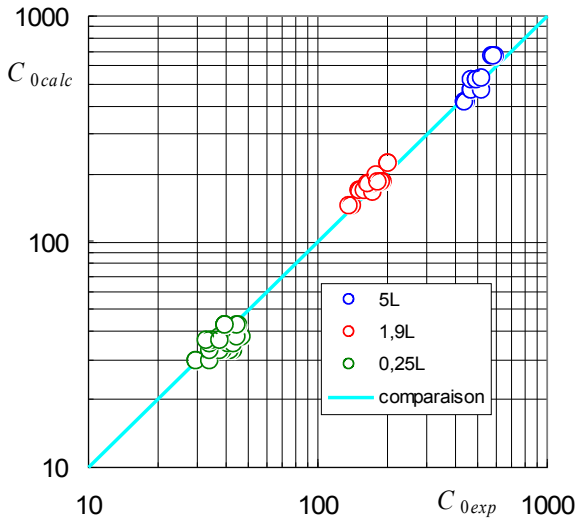


Figure 112. Comparaison des relations 67 et 68 avec les résultats expérimentaux

L'écart moyen global fournit par cette corrélation est de 14,5%. Les écarts moyens partiels sont de 11,1 % pour D = 0,198 (MiPro5L) ; 9,35% pour D = 0,138 (MiPro 1.9L) et 21,6% pour D = 0,078 (MiPro 250mL).

Tableau 51. Contribution des différents éléments au couple initial. Pour N = 250 trs mn^{-1} et $\boldsymbol{R}$ *= 0,23.*

V	C_0	C_f/C_0	C_g/C_0	C_μ/C_0
5 L	521	0,42	0,24	0,34
1,9 L	178	0,50	0,17	0,33
0,25 L	35,1	0,61	0,09	0,30

On constate sur le Tableau 51 que la part du couple initial imputable aux frottements mécaniques (*Cf*) est d'autant plus importante que le système est plus petit et que la part imputable aux frottements des granulés (C_μ) est sensiblement constante et participe à peu prés pour un tiers au couple résultant. Cette part croît au cours de la granulation alors que les autres termes restent sensiblement constants, ce qui améliore un peu la sensibilité du dispositif.

VIII.2.3.Réduction des couples expérimentaux.

Nous supposons l'évolution de ρ négligeable au cours de la granulation, hypothèse relativement fausse mais qui ne porte que sur une correction du terme gravitaire qui apparaît comme relativement faible dans le Tableau 51 et dont l'importance est de plus en plus faible au fur et à mesure que la granulation progresse. Avec cette hypothèse, si les relations 66 et 67 sont soustraites, il vient :

$$C - C_0 = a_\mu \left(\mu - \mu_0\right) ND^3R \qquad \text{Eq. 69}$$

soit encore :

$$a_\mu \left(\mu - \mu_0\right) = \frac{C - C_0}{ND^3R} \qquad \text{Eq. 70}$$

Enfin, compte tenu de la relation 68 dans la relation 70, il vient :

$$\boxed{\left(\frac{\mu - \mu_0}{\mu_0}\right) = \frac{C - C_0}{390ND^3R}} \qquad \text{Eq. 71}$$

Dans cette relation 71, le couple est toujours en unités arbitraires, N en trs mn^{-1} et D en m. C est le couple expérimental pour des conditions données et C_0 est le couple initial tel que corrélé précédemment. Cette relation représente l'évolution relative du coefficient de frottement des granulés en fonction de l'évolution de la granulation. Il s'agit en principe d'une caractéristique de l'état du mélange.

Les paramètres du plan d'expérience sont reportés dans le *Tableau 52*. Les résultats correspondants à l'évolution du coefficient de frottement réduit en fonction de la quantité d'eau ajoutée sont reportés dans le *Tableau 53*, le *Tableau 54*, et le *Tableau 55*.

Tableau 52. Taux de liquide à la transition des régimes de nucléation et de granulation (MiPro 250mL)

Essai	N_t Vitesse de la turbine (rpm)	N_e Vitesse de L'émotteur (rpm)	Débit spéc. Débit spéc. g/min/g de poudre	teneur eau g/g de poudre	taux remplis. (%)	temps Mûris (trs/min)	Qt_c	$\frac{Qt_c}{Qt_a} x_e$
17	148	1500	0,00559	0,07	19,02	0	1,26	0,0214
9	248	1500	0,00568	0,07	27,06	0	1,6245	0,0271
1	348	3000	0,01721	0,07	27,01	0	1,635	0,02715
18	348	3000	0,01726	0,07	19,01	0	1,47	0,0243
14	348	0	0,00572	0,07	27,03	400	1,61	0,0269
10	148	3000	0,01726	0,07	19,02	400	1,6435	0,0271
7	147	0	0,00573	0,085	27,03	0	1,68	0,0280
8	348	1500	0,01724	0,085	19,02	0	1,634	0,0274
6	248	1500	0,01161	0,085	23,04	200	1,68	0,0283
12	248	1500	0,01171	0,085	23,06	200	1,6965	0,0283
13	248	1500	0,01172	0,085	23,05	200	1,6965	0,0283
16	248	0	0,01707	0,085	27,03	400	2,3	0,0387
2	148	0	0,0057	0,1	27,01	0	1,635-1,9	0,0272-0,0316
11	248	3000	0,01724	0,1	27,05	0	1,634	0,268
15	348	3000	0,0056	0,1	27,06	400	1,372-1,316	0,0271-0,0260
4	348	0	0,00572	0,1	19,01	400	1,625	0,0315
5	148	0	0,01704	0,1	19,04	400	1,634	0,0275
3	148	3000	0,01724	0,1	27,01	400	?-1,634	?-0,0275

Tableau 53. Taux de liquide à la transition des régimes de nucléation et de granulation (MiPro 1,9L)

Essai	N_t Vitesse de la turbine (rpm)	N_e Vitesse de L'émotteur (rpm)	Débit spéc. Débit spéc. g/min/g de poudre	teneur eau g/g de poudre	taux remplis. (%)	temps Mûris (trs/min)	Qt_c	$\frac{Qt_c}{Qt_a} x_e$
31	151	3000	0,0057	0,07	19	0	?	
34	351	0	0,0057	0,07	27	0	1,5	0,0251
20	351	3000	0,00571	0,07	19	0	1,4	0,0234
36	151	0	0,01718	0,07	19,01	0	?	
32	151	1500	0,01719	0,07	27	0	1,63	0,0274
35	151	0	0,0057	0,07	27	400	1,68	0,0281
27	351	0	0,01721	0,07	19	400	1,98	0,0329
28	351	3000	0,00569	0,085	27	0	1,68	0,0281
29	151	3000	0,01719	0,085	27	0	1,7	0,0286
30	251	1500	0,01169	0,085	23	200	1,93	0,0322
24	251	1500	0,0117	0,085	23	200	1,7	0,0284
33	251	1500	0,0117	0,085	23	200	2,0	0,0334
25	251	0	0,00572	0,1	19	0	1,6815	0,0281
26	151	3000	0,00569	0,1	19,01	400	1,6815-1,4	0,0282-0,0235
21	251	1500	0,0057	0,1	27	400	1,6245	0,0273
22	151	1500	0,01719	0,1	27,01	400	1,634	0,0275
19	351	3000	0,0172	0,1	18,99	400	1,63	0,0274
23	351	1500	0,01721	0,1	19	400	1,66	0,0280

Tableau 54. Taux de liquide à la transition des régimes de nucléation et de granulation (MiPro 5 L)

Essai	N_t Vitesse de la turbine (rpm)	N_e Vitesse de L'émotteur (rpm)	Q Débit spéc. g/min/g de poudre	teneur eau g/g de poudre	taux remplis. (%)	temps Mûris (trs/min)	Qt_c	$\frac{Qt_c}{Qt_a} x_e$
39	150	0	0,0057	0,07	19,02	400	2,13	0,035
49	350	3000	0,0057	0,07	19,01	400	1,38	0,023
54	150	3000	0,0057	0,07	27	400	1,34	0,0224
51	350	3000	0,01718	0,07	26,99	400	1,55	0,0258
38	150	0	0,01718	0,07	27	400	2,0	0,0418
37	250	3000	0,01722	0,07	19	400	2,15	0,037
48	150	0	0,01717	0,085	19,01	0	2,48	0,0
43	250	1501	0,01169	0,085	23	200	1,34	0,0224
45	250	1500	0,0117	0,085	23	200	1,34	0,0224
44	250	1500	0,0117	0,085	23	200	1,34	0,0224
46	350	0	0,01717	0,085	27	400	1,46	0,0245
53	150	3000	0,00569	0,1	27	0	1,45	0,0243
40	250	0	0,00569	0,1	19,02	0	1,3	0,0218
42	350	3000	0,00571	0,1	26,99	0	1,34	0,02235
50	250	3000	0,01719	0,1	19,01	0	2,22	0,0374
47	350	0	0,0172	0,1	27	0	1,37	0,0227
41	150	3000	0,01721	0,1	18,99	0	2	0,0331
52	150	1500	0,0057	0,1	19,01	400	1,55	0,0260

Les résultats les plus lisibles correspondent évidemment au volume de 5L pour lequel la fraction de couple imputable aux frottements d'écoulement des granulés est la plus importante.

On peut également supposer que le couple global étant plus important, la précision de relevé pour une technologie donnée est meilleure. On observe ainsi très nettement les trois phases de la granulation :

⇨ une phase que l'on pourrait appeler phase de nucléation, et qui correspond nettement à une loi d'évolution du type :

$$\frac{\Delta \mu}{\mu_0} = k_0 (Qt)^n \qquad \text{Eq. 72}$$

L'exposant *n* semble dépendre des conditions opératoires.

⇨ une phase qui est nettement une phase de nucléation avec une loi d'évolution du type :

$$\frac{\Delta \mu}{\mu_0} = k_1 \left\{ 1 - \exp\left[- k_2 (Qt)^m \right] \right\} \qquad \text{Eq. 73}$$

⇨ une phase éventuelle de mûrissement qui peut présenter un comportement non évolutif en fonction du débit d'arrosage. Si ce dernier est suffisamment faible, la granulation est à l'équilibre en fin d'arrosage. Ce ne sera pas le cas si l'arrosage est rapide.

Entre ces différentes phases ou régimes, il existe une transition appelée transition des régimes de nucléation-granulation qui est passage d'une phase à une autre.

VIII.3. Transition des régimes de nucléation-granulation.

Cette transition correspond au passage de la relation 72 à la relation 73. Elle correspond également en principe au maximum de la dérivée du couple par rapport au temps. Cette transition intervient au temps t_c. La durée d'arrosage dans les conditions de chaque expérience est t_a. Ainsi, le taux de liquide dans le mélange à l'instant t_c est x_c tel que :

$$x_c = \frac{t_c}{t_a} x_e \qquad \text{Eq. 74}$$

Les valeurs correspondantes estimées à partir du maximum de la dérivée du couple en fonction du temps sont reportées dans le *Tableau 52*, le *Tableau 53*, et le Tableau 54.

Tableau 55. Estimation de x_c, taux de liquide dans le mélange au temps t_c, temps de transition entre la phase de nucléation et de croissance

0,25 L	$x_c = 0,0279 \pm 0,0033$
1,9 L	$x_c = 0,0281 \pm 0,0028$
5 L	$x_c = 0,0273 \pm 0,0066$
ensemble	$x_c = 0,0278 \pm 0,0044$

On constate ainsi que x_c est assez remarquablement constant et relativement indépendant des conditions opératoires.

Ce résultat, relativement indépendant des paramètres opératoires, montre que les conditions de mélange sont dans tous les cas suffisantes pour obtenir des conditions relativement similaires au point critique (point de transition entre la phase de nucléation et de croissance). Les différents essais à ce niveau ne semblent pas discriminants et seule importe la quantité d'eau apportée.

L'indépendance par rapport à l'échelle du système montre qu'il semble possible de prévoir le point de transition à partir des expériences menées à petite échelle. Il convient toutefois de remarquer que le manque de sensibilité du système à petite échelle rend parfois difficile l'estimation du point critique.

IX.MECANISME DE CROISSANCE DES GRANULES

IX.1. OBSERVATIONS GÉNÉRALES.

Les résultats rapportés dans cette partie de l'étude concernent la formule C (Tableau 56) développée sur le granulateur de 250 mL. Toutefois, et bien que l'on puisse suspecter ce dispositif de présenter un comportement particulier eu égard à son échelle, les résultats obtenus sont cohérents.

Deux séries d'expériences ont été réalisées selon les conditions opératoires présentées dans le Tableau 57 et le Tableau 58. La première série d'expériences a été conduite jusqu'à un taux d'eau de 0,12 soit 6,6 g d'eau apportée au débit continu de 1,2 g min^{-1} soit une durée maximale de la granulation de 330 secondes. La deuxième série d'expériences a été poursuivie jusqu'à un taux d'eau de 0,084 soit 4,62 g d'eau apportés au débit de 0,4 g min^{-1}, soit une durée de la granulation de 693 secondes.

Tableau 56. Rappel de la Formule C utilisée lors des essais de cette étude

Formule	Matières premières	Composition (%m/m)	Granulométrie
Formule C	Lactose monohydraté (Granulac®70)	51.5	D_{10}: 19 µm D_{50}: 105 µm D_{90}: 196 µm
	Phosphate dicalcique dihydraté (Dicafos®P)	43.9	D_{10}: 1.1 µm D_{50}: 8.6 µm D_{90}: 28 µm
	Povidone (Kollidon®30)	4.6	-

Tableau 57. Conditions opératoires utilisées au cours de cette étude.

Granulateur	MiPro 250mL	
Volume du bol (L)	0.25	
Taille du lot (g)	55	
Vitesse du mélangeur (rpm)	350	
Vitesse de l'émotteur (rpm)	3000	
Débit d'eau (mL/min^{-1})	**1.2**	**0.4**
Diamètre interne du capillaire (µm)	**50**	**30**
Vitesse de jet (m/s)	10.0	
Formule	C	

Tableau 58. Détail des modalités de granulation.

Courbe suivi N°1 (Débit = 1.2g/min)			**Courbe suivi N°2 (Débit = 0.4g/min)**		
Granulation	**Quantité d'eau (%)**	**Temps**	**Granulation**	**Quantité d'eau (%)**	**Temps**
A	1	0min28sec	M	1.2	1min39sec
B	2	0min55sec	N	2.42	3min20sec
C	3	1min23sec	O	3.8	5min14sec
D	4	1min50sec	P	5.45	7min30sec
E	5	2min18sec	Q	7.03	9min40sec
F	6	2min45sec	R	8.4	11min33sec
G	7	3min13sec			
H	8	3min40sec			
I	9	4min08sec			
J	10	4min30sec			
K	11	5min03sec			
L	12	5min30sec			

IX.2. EXAMEN GLOBAL DES RÉSULTATS OBTENUS.

IX.2.1. Corrélation des couples.

Les couples mesurés lors de la granulation sont examinés en prenant en compte la modélisation déjà établie. Ainsi l'évolution du coefficient de frottement μ a pu être évalué :

$$\frac{\mu - \mu_0}{\mu_0} = \frac{C - C_0}{390 N D^3 R} \qquad \text{Eq. 75bis}$$

avec $N = 5{,}83\ s^{-1}$; $D = 0{,}078$ m. Le taux de remplissage R a été fixé arbitrairement à 0,25 et $C_0 = 40\ mN\ m^{-1}$ dans les deux cas.

On constate sur la *Figure 113* que l'évolution du coefficient de frottement est liée essentiellement à la teneur en eau (appelée X ou X_L) avec une petite divergence en fonction des débits.

Il est possible de définir une teneur critique en eau qui correspond au minimum de dC/dx_L ou à la nullité de d^2C/dx_L^2. Cette occurrence intervient pour $x_{Lc} = 0{,}65$ environ.

On constate également un décalage à partir de $x_L = 0{,}04$. le frottement apparaissant à x donné moins important pour l'évolution au plus faible. Effectivement la granulation dispose de trois fois plus de temps pour s'établir et il est possible de supposer que le résultat est quelque peu différent dès que l'on tombe dans le domaine de la granulation proprement dite.

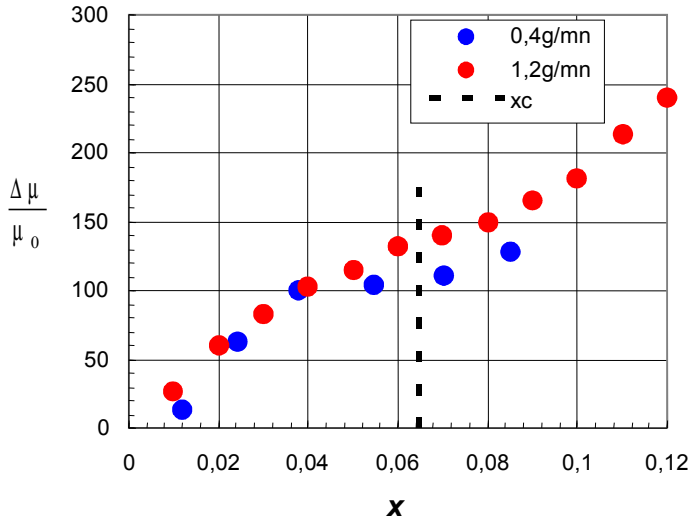


Figure 113. Evolution du coefficient de frottement en fonction de la teneur en eau.

Il se peut également que la densité des granules soit plus importante pour le débit le plus faible, le dispositif d'agitation disposant de plus de temps pour compacter les granules. Les évolutions restent toutefois similaires pour les deux débits.

IX.3. EVOLUTION DE LA TAILLE DES GRANULES

La *Figure 114* montre que l'évolution des granulations est exclusivement liée à la quantité d'eau ajoutée et non à la cinétique temporelle, contrairement à la mesure du couple qui, elle, ne permettait pas de conclure. Il semble donc que l'adjonction d'eau soit suffisamment lente dans tous les cas pour que la granulation soit en équilibre. Il avait déjà été observé sur les résultats précédents que le temps de maturation ne modifiait pas ou peu les résultats de répartition granulométrique.

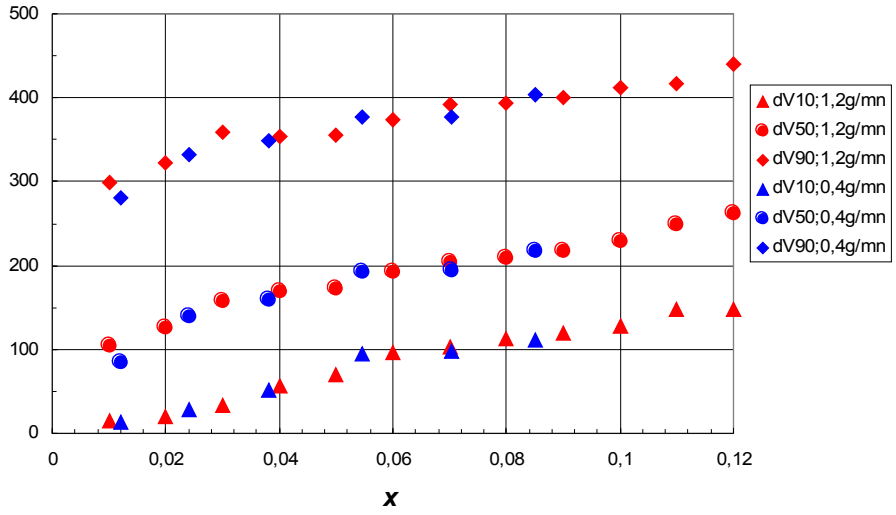


Figure 114. Evolution des volumes médian et limite à 10 et 90% de fraction volumique pour les deux débits.

La Figure 115 représente l'écart réduit Δ tel que :

$$\Delta = \frac{d_{V90} - d_{V10}}{d_{V50}} \qquad \text{Eq. 76}$$

On constate nettement deux zones avec une transition vers x_L = 0,055 qui peut correspondre à la disparition des petits cristaux de phosphate.

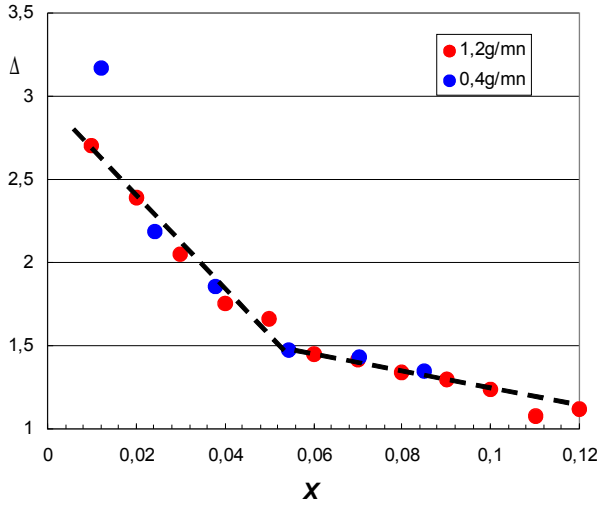


Figure 115. Ecart réduit en fonction du taux d'humidité.

IX.4. ESSAIS DE REPRESENTATION DE L'EVOLUTION DES DISTRIBUTIONS POUR LE GRAND DEBIT

IX.4.1. Normation des diamètres.

L'examen des courbes de distribution cumulées (*Figure 116*) montre que, pour les teneurs en liquide les plus élevées, ces courbes semblent similaires. La meilleure normation des diamètres apparaît être celle correspondant au diamètre moyen en volume que nous noterons $\langle d_V \rangle$ et tel que :

$$\langle d_V \rangle = \int_0^\infty d\, \mathrm{f}_V(d)\, \mathrm{d}d = \int_0^\infty d\, \mathrm{d}\mathrm{F}_V(d) \qquad \text{Eq. 77}$$

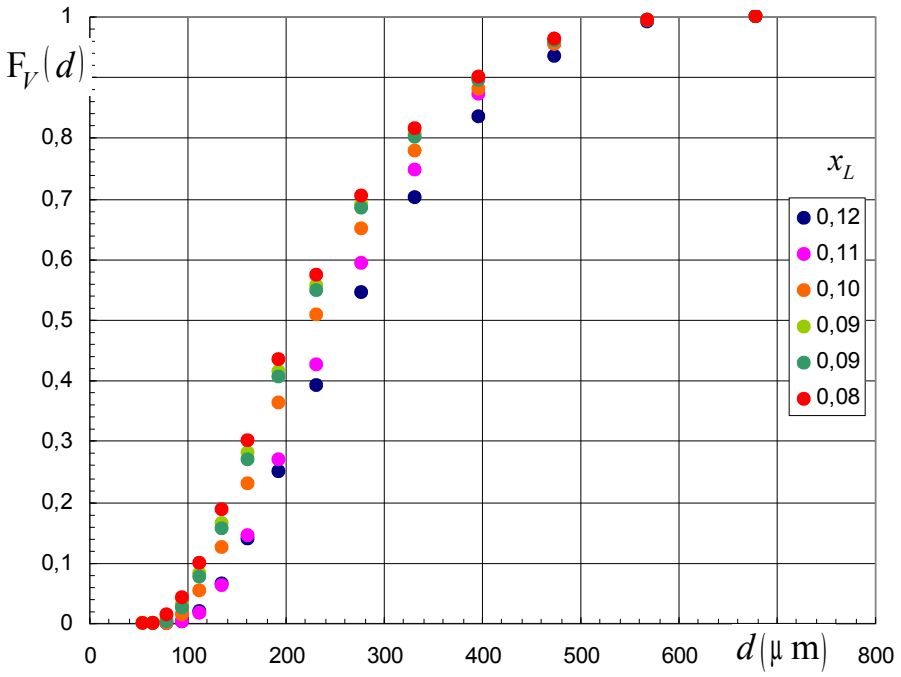


Figure 116. Distributions cumulées en fraction volumique pour le débit de 1,2 g mn^{-1}.

Les diamètres volumiques moyens peuvent être ainsi déduits des données du granulométre laser par une simple intégration par la méthode des trapèzes. Les valeurs du diamètre moyen en volume déduit des données expérimentales sont ainsi calculées en fonction du taux de liquide incorporé dans le produit.

Tableau 59. Valeurs du diamètre moyen en volume déduit des données expérimentales.

x_L	0,08	0,09	0,09	0,10	0,11	0,12
$\langle d_V \rangle$ (µm)	234	241	238	251	268	280

La *Figure 117* montre que la représentation de la distribution granulométrique en fonction du diamètre réduit fournit une distribution unique. Les distributions sont autosimilaires. Le seul paramètre évolutif, qui conditionne les paramètres de la distribution représentative, est le diamètre volumique moyen.

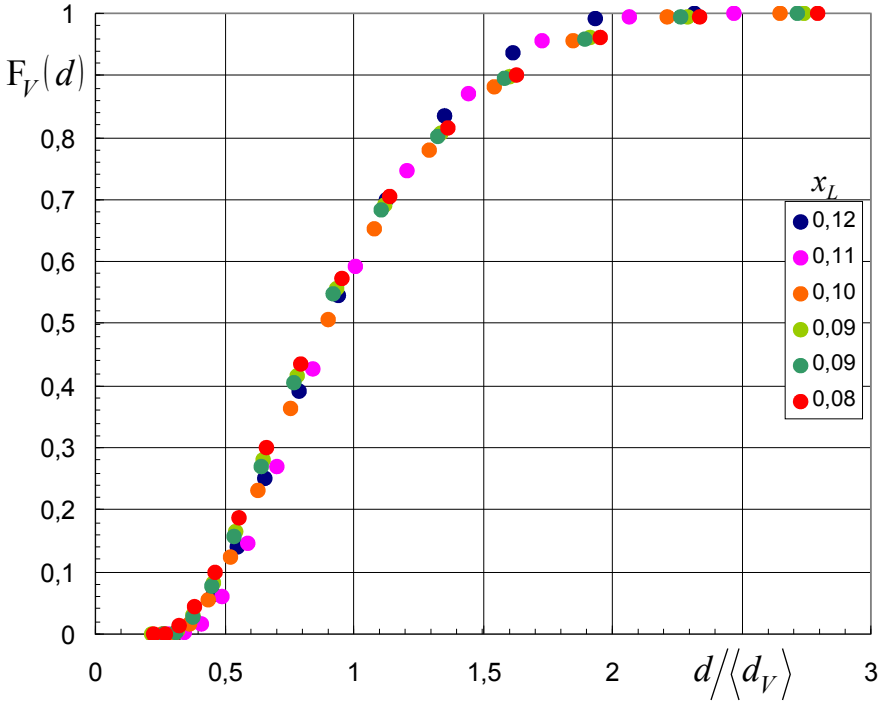


Figure 117. Distributions cumulées en fraction volumique en fonction du diamètre réduit pour le débit de 1,2 g mn^{-1}.

IX.4.2. Représentation analytique des distributions pour $x_L \geq 0,08$.

Il existe plusieurs formes analytiques de distribution pouvant convenir pour représenter la courbe de la *Figure 117*. Les données de répartitions granulométriques fournies par le granulométre laser étant exploitées en terme de logarithme du diamètre, il est intéressant, pour conserver une bonne précision de la représentation, d'utiliser la distribution log-normale. Les fractions sont toujours des fractions en volume. Il vient ainsi la relation 78 :

$$\begin{cases} f_V(\ln d) = \dfrac{1}{\sqrt{2\pi}\,\ln\sigma_G}\exp\left[-\dfrac{1}{2}\left(\dfrac{\ln d - \ln d_G}{\ln\sigma_G}\right)^2\right] \\ F_V(\ln d) = \dfrac{1}{\sqrt{2\pi}}\displaystyle\int_{-\infty}^{\frac{\ln d - \ln d_G}{\ln\sigma_G}} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt \end{cases} \qquad \text{Eq. 78}$$

La distribution fréquentielle en diamètre est fournie par la relation 79 :

$$f_V(d) = \frac{dF_V(\ln d)}{d\,d} = \frac{1}{d} f_V(\ln d) \qquad \text{Eq. 79}$$

Conformément au théorème de Hatch, les différents moments de la distribution en diamètre sont fournis par la relation 80 :

$$\mu_{Vk} = \int_0^\infty d^k f_V(d)\,d\,d = \exp\left[k\ln d_G + \frac{k^2}{2}(\ln\sigma_G)^2\right] \qquad \text{Eq. 80}$$

Le moment d'ordre 1 correspond au diamètre moyen en volume. Si les distributions sont réduites et les diamètres normés par les diamètres moyens en volume, on doit obtenir $\mu_0 = \mu_1 = 1$. Il vient dans ce cas les relations 81 et 82

$$\mu_{V1} = \exp\left[\ln\frac{d_G}{\langle d_V\rangle} + \frac{1}{2}(\ln\sigma_G)^2\right] = 1 \qquad \text{Eq. 81}$$

$$\boxed{\ln\frac{d_G}{\langle d_V\rangle} + \frac{1}{2}(\ln\sigma_G)^2 = 0} \qquad \text{Eq. 82}$$

Ainsi, en ce qui concerne la représentation de la Figure 118, il suffit de rechercher la valeur de $\ln\sigma_G$ qui minimise les écarts entre la fonction de distribution et les relevés expérimentaux. Cette optimisation a été conduite sur les distributions fréquentielles en diamètre, les logarithmes atténuant souvent les écarts.

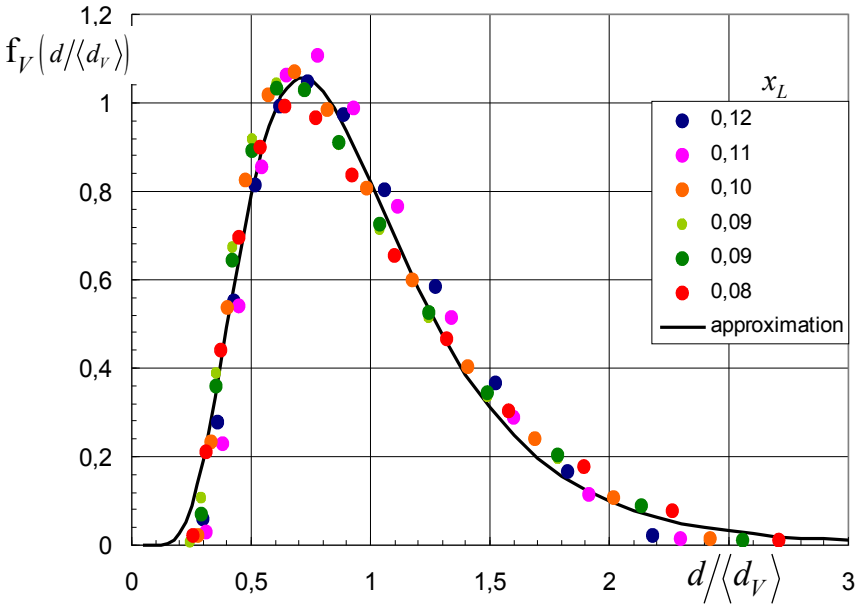


Figure 118. Distributions fréquentielles en fraction volumique en fonction du diamètre réduit pour le débit de 1,2 g mn^{-1}.

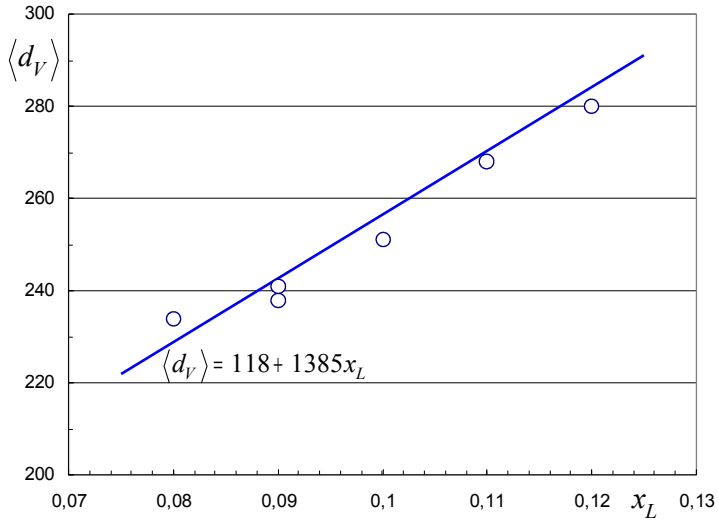


Figure 119. Evolution du diamètre volumique moyen en fonction de la teneur en eau.

La meilleure représentation obtenue a été portée sur la *Figure 118* avec :

$$\boxed{\begin{aligned} \ln\sigma_G &= 0{,}472087 \\ \frac{d_G}{\langle d_V \rangle} &= 0{,}89455 \end{aligned}} \qquad \text{Eq. 83}$$

Le diamètre moyen volumique est considéré pour cette série d'expérimentation comme uniquement fonction de la teneur en eau. L'évolution est correctement représentée par une loi affine. L'optimisation conduit à la relation :

$$\boxed{\langle d_V \rangle = 118 + 1385 x_L} \qquad \text{Eq. 84}$$

Cette relation est comparée aux valeurs directement déduites des données expérimentales par la relation 77. L'accord est globalement très bon.

IX.4.3. Analyse de l'évolution du nombre de particules.

Si l'on suppose que tous les granules présentent la même composition, le même facteur de forme et la même densité, la distribution fréquentielle en nombre des particules est fournie sous sa forme non normée par la relation :

$$f_N^*(d) = \frac{1}{d^3} f_V(d) \qquad \text{Eq. 85}$$

Le nombre total de particule N_T par unité de masse d'échantillon est ainsi proportionnel à :

$$N_T : \frac{1}{\sqrt{2\pi}\ln\sigma_G} \int_0^\infty \frac{1}{d^4} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln d - \ln d_G}{\ln\sigma_G} \right)^2 \right] \mathrm{d}d \qquad \text{Eq. 86}$$

Si l'on utilise la forme normée de d, $d/\langle d_V \rangle$, compte tenu des relations 82, l'intégrale de la relation 86 est une constante et il vient :

$$N_T : \frac{1}{\langle d_V \rangle^3} : \left(118 + 1385 x_L\right)^{-3} \qquad \text{Eq. 87}$$

Ainsi, le nombre total de particule diminue lentement au fur et à mesure que la granulation progresse. Le nombre total diminue d'un facteur 2 environ pour le taux de liquide évoluant de 0,08 à 0,012.

IX.4.3.1.Conclusion:

Sans pouvoir préjuger de la manière exacte dont se déroule la granulation dans la mesure où nous ne possédons pas l'analyse des granulés obtenus, classe par classe, il apparaît toutefois que cette granulation semble être une granulation à diamètre maximal. Pour un taux de liquide suffisant, la distribution obtenue est de type log-normale et autosimilaire par rapport au diamètre volumique moyen. Ce diamètre moyen, qui devient le paramètre clé, croît de façon affine avec le taux de liquide (*Figure 119*).

Si l'on revient à la distribution fréquentielle classique en diamètre, décrite par la relation 78, le diamètre moyen croît avec x_L selon la relation 84.

$$f_V(d) = \frac{1}{d\sqrt{2\pi}\,\ln\sigma_G}\exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln d - \ln d_G}{\ln\sigma_G}\right)^2\right] \qquad \text{Eq. 88}$$

Parallèlement, l'écart type σ est fourni par la relation 89 :

$$\frac{\sigma}{\mu_{V1}} = \sqrt{\frac{\mu_{V2}}{\mu_{V1}^2} - 1} = \sqrt{\frac{\mu_{V2}}{\langle d_V\rangle^2} - 1} = \sqrt{\exp\left[\left(\ln\sigma_G\right)^2\right] - 1} = 0{,}5 \qquad \text{Eq. 89}$$

De la même façon, le nombre total de particule décroît, relativement lentement. Ce mécanisme pourrait correspondre à un mécanisme de broyage-enrobage sans que l'on puisse pour autant être catégorique = broyage de certaines particules fragiles qui servent de matériau fin pour l'enrobage des particules plus résistantes.

IX.4.4.Distribution granulométrique du produit avant la granulation

Hormis les données du Tableau 56, on possède peu de renseignements sur la distribution granulométrique du produit initial (l'alimentation).

Il n'existe aucune distribution classique à deux paramètres qui satisfasse les données concernant à la fois d_{10}, d_{50} et d_{90}. Nous avons ainsi défini deux distributions log-normale pour le lactose et le phosphate, calées sur les valeurs de d_{50} et d_{90}. La représentation vers les diamètres les plus faibles est ainsi incorrecte.

$$\text{Lactose} \begin{cases} \ln d_G = 4{,}1113 \\ \ln \sigma_G = 0{,}4870 \\ \langle d_V \rangle = 68{,}7\,\mu\text{m} \end{cases} \qquad \text{Phosphate} \begin{cases} \ln d_G = 2{,}1518 \\ \ln \sigma_G = 0{,}9211 \\ \langle d_V \rangle = 13{,}15\,\mu\text{m} \end{cases} \qquad \text{Eq. 90}$$

La fraction massique de l'alimentation en lactose (en négligeant le Kollidon) est calculée dans la relation:

$$\bar{\omega} = \frac{51{,}5}{43{,}9 + 51{,}5} = 0{,}54 \qquad \text{Eq. 91}$$

Les masses volumiques du lactose et du phosphate sont respectivement : $\rho_{lac.} = 1525$ kg m^{-3} et $\rho_{ph} = 2306$ kg m^{-3}. La fraction volumique de lactose dans l'alimentation est ainsi :

$$\alpha = \frac{\bar{\omega}\,\rho_{ph}}{\bar{\omega}\,\rho_{ph} + (1 - \bar{\omega})\,\rho_{lac}} = 0{,}64 \qquad \text{Eq. 92}$$

Nous avons ainsi porté sur la Figure 120, les distributions pondérées αf_{Vlac} et $(1-\alpha)f_{Vph}$ ainsi que leur somme, ce qui fournit une représentation approximative de la distribution d'alimentation. On constate l'existence de deux modes vers 8,66 µm pour le phosphate et vers 60 µm pour le lactose. La fraction volumique devient négligeable au-delà de 230 µm environ. Il est ainsi légitime de supposer, en dehors de toute analyse, que les particules de taille supérieure à 230 µm sont des granules.

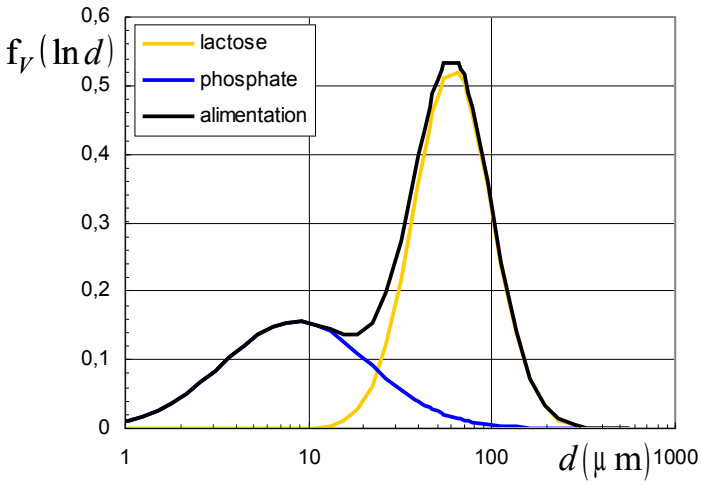


Figure 120. Représentation approximative de la distribution d'alimentation

IX.4.5.Résultats pour les faibles teneurs en liquide.

Il n'est pas possible d'écrire d'équations de conservation pour la granulation aux étapes initiales car la distribution comprend pour partie des cristaux d'alimentation et des granules de compacité et composition diverses. Les observations ne peuvent être que qualitatives.

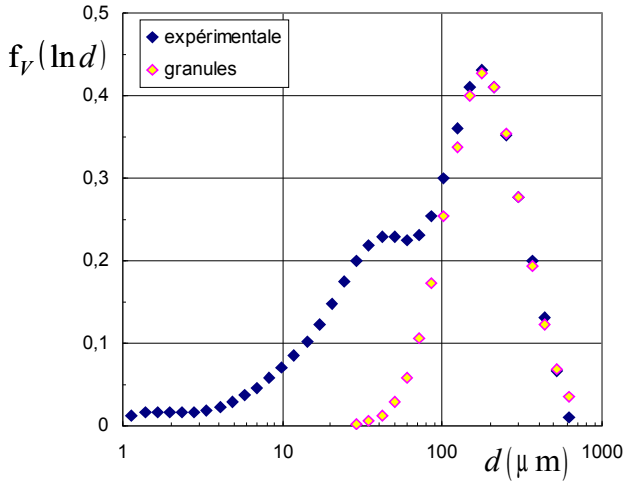


Figure 121. Représentation approximative de la distribution d'alimentation.(x_L = 0,1)

Nous avons porté sur la *Figure 121*, la distribution fréquentielle expérimentale ainsi que la distribution log-normale qui représentait le mieux les valeurs expérimentales pour $d \geq 230$ µm, gamme censée représenter les granules, selon la relation 77.

$f_V(\ln d)$ étant une distribution normée, on représente en fait $Xf_V(\ln d)$ pour prendre en compte le fait que les granules ne représentent qu'une fraction volumique de l'échantillon. On détermine ainsi par approximation numérique, pour les différents taux d'humidité, les paramètres X, $\ln d_G$, $\ln\sigma_G$ et donc le diamètre moyen $\langle d_V \rangle$ censé correspondre à la moyenne en volume de la distribution des granulés.

Les valeurs des paramètres des distributions correspondantes sont portées dans le *Tableau 60*. En admettant que le raisonnement approximatif effectué présente une certaine valeur, on constate qu'il n'existe pas de tendance d'évolution nette pour les paramètres de la distribution proprement dite. Ceci peut être du à la relative fragilité de cette représentation optimisée sur quelques points au-delà de 230 µm. En particulier le diamètre moyen en volume oscille autour d'une valeur moyenne avec :

$$\langle d_V \rangle = 221{,}5 \pm 13\,\mu\mathrm{m} \qquad \text{Eq. 93}$$

Tableau 60. Valeurs optimisées des paramètres des distributions de granulés pour les faibles taux d'humidité

x_L	0,07	0,06	0,05	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01
X	0,99	0,99	0,965	0,999	0,922	0,82	0,684	0,593
$\ln\sigma_G$	0,53882	0,537261	0,587631	0,592601	0,577133	0,6029082	0,575657	0,553762
$\ln d_G$	5,357322	5,249303	5,207136	5,167677	5,22198	5,2922729	5,229494	5,195256
$\langle d_V \rangle$	245,3008	212,8819	216,977	209,1947	218,8795	238,41719	220,3427	210,3099

Seul le paramètre X décroît régulièrement avec la teneur en eau, indiquant qualitativement que le taux de granulation croît avec x_L. On ne peut toutefois pas accorder de signification précise à X en l'absence de connaissances sur les caractéristiques des granules.

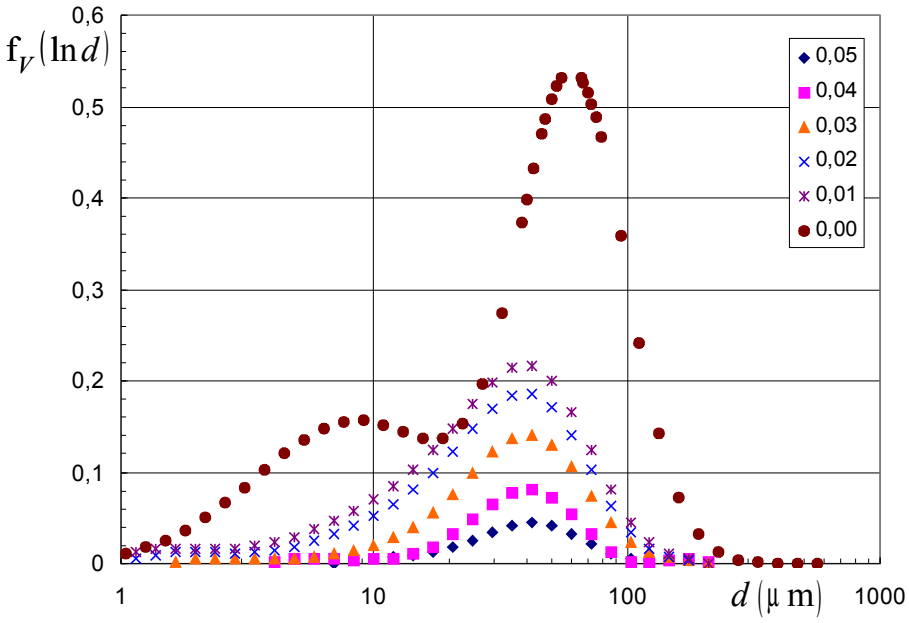


Figure 122. Evolution de l'alimentation résiduelle en fonction du taux d'humidité.

La *Figure 122* reporte les distributions résiduelles correspondant selon les hypothèses au résidu de l'alimentation soit :

$$f_{V,a\lim} = f_{V,\exp} - X f_{V,granule} \qquad \text{Eq. 94}$$

La distribution normée supposée correspondre à l'alimentation (produit initial) est également portée sur la *Figure 122* ($x_L = 0$) bien qu'elle ne puisse pas vraiment être comparée directement aux autres.

Si l'information, pour qualitative qu'elle soit, correspond à la réalité, on constate :

- la disparition immédiate des plus gros grains de lactose qui disparaissent dans la population de granulés ;
- puis disparition progressive des cristaux initiaux dans le produit.

IX.5. CONCLUSIONS

L'approche développée ici n'est que qualitative dans la mesure où les distributions de taille de particule en volume impliquent à la fois des cristaux (de deux sortes et dont les caractéristiques sont mal connues) et des granulés poreux dont on ne connaît ni la densité ni la composition. Elle est toutefois cohérente avec les résultats. On ne peut toutefois tirer de conclusions définitives de la seule soustraction de distributions de taille.

L'extrapolation directe de tels résultats à une échelle de production semble difficile. Il est certain que l'échelle du système présente ici une forte influence sur les résultats obtenus. La transition de régime de croissance assez nette correspondant à 8% de liquide et la disparition quasi totale de l'alimentation initiale semblent toutefois être indépendant de l'échelle du granulateur.

Une exploitation similaire pourrait être faite pour le débit d'eau plus faible mais n'apportera pas grand-chose de plus.

CONCLUSION GENERALE

Le modèle adimensionnel utilisé par de plusieurs auteurs pour étudier la transposition d'échelle du procédé de granulation humide en mélangeurs rapides à partir de l'approche qui s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques a montré des résultats de faisabilité encourageants.

Les similitudes géométriques, cinématiques et dynamiques ont été étudiées et ont abouti à de nouvelles géométries de pales et d'émotteurs. Un nouveau système d'ajout du liquide de mouillage a été développé afin d'ajouter l'eau dans les trois granulateurs avec une distribution du liquide optimisée. Une méthode de mesure de la consistance de la poudre humide a été élaborée afin d'optimiser cette mesure qui est nécessaire à l'élaboration de l'équation adimensionnelle. Enfin, une corrélation a été établie entre les trois granulateurs Pro-C-epT sur deux formules différentes.

Les résultats ont également montré une hétérogénéité des grains fabriqués au cours la prédiction des conditions opératoires sur le granulateur de taille pilote (MiPro 5L) à partir des données générées sur le granulateur de taille laboratoire (MiPro 250mL).

Par ailleurs, une étude structurée à l'aide d'un plan d'expérience a été réalisée afin de comprendre l'influence des différents paramètres opératoires en fonction de la taille des appareils et cerner l'impact de la différence de taille sur la commande du processus de granulation. Ce plan n'a toutefois pas permis d'apporter de nouvelles connaissances relatives à ce procédé dans notre contexte, mais il a permis de traiter un nombre conséquent de données. En particulier, une décomposition du couple en trois catégories, frottement mécanique, frottement d'écoulement de la poudre et des granulés et les forces de gravité, a permis de comprendre la contribution des différents éléments au couple initial. Nous avons constaté que la part du couple initial imputable aux frottements mécaniques est d'autant plus importante que le système est plus petit et que la part imputable aux frottements des granulés est sensiblement constante et participe à peu prés pour un tiers au couple résultant. Cette

part croît au cours de la granulation alors que les autres termes restent sensiblement constants, ce qui améliore un peu la sensibilité du dispositif.

Une étude du point de transition entre la nucléation et la croissance des granulés a montré que, quelle que soit la taille de l'appareil, ce point de transition est remarquablement constant et relativement indépendant. L'indépendance par rapport à l'échelle du système montre qu'il semble possible de prévoir le point de transition sur les expériences menées à petite échelle. Il convient toutefois de remarquer que le manque de sensibilité du système à petite échelle rend parfois difficile l'estimation du point critique.

Par suite le mécanisme de croissance a été étudié à petite échelle et a permis de comprendre quels sont les mécanismes qui intervenaient au cours de la granulation. Sans pouvoir préjuger de la manière exacte dont se déroule la granulation dans la mesure où nous ne possédons pas l'analyse des granulés obtenus, classe par classe, il apparaît toutefois que cette granulation semble être une granulation à diamètre maximal. Pour un taux de liquide suffisant, la distribution obtenue est de type log-normale et autosimilaire par rapport au diamètre volumique moyen. Ce diamètre moyen qui devient le paramètre clé croît de façon affine avec le taux de liquide. Parallèlement, le nombre total de particules décroît, relativement lentement. Ce mécanisme pourrait correspondre à un mécanisme de broyage-enrobage sans que l'on puisse pour autant être catégorique (broyage de certaines particules fragiles qui servent de matériau fin pour l'enrobage des particules plus résistantes).

Cette mémoire de thèse a permis de développer une étude sur le procédé de granulation humide réalisée à très petite échelle. Cette échelle est très utile au stade recherche lorsque le coût du produit est très important. Il est donc possible de travailler à cette échelle et d'extrapoler sur à une échelle 20 fois plus importante. Beaucoup de travaux restent à effectuer mais cette étude a réellement montré que cette échelle était utilisable.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Granulateur à lit fluidisé *20*

Figure 2. Mélangeur horizontal..... *21*

Figure 3. Mélangeur vertical..... *21*

Figure 4. Forces de van der Waals et électrostatiques d'après Pietsch [5]..... *23*

Figure 5. Agglomération par imbrication mécanique d'après Pietsch [5]..... *23*

Figure 6. Pont solide liant deux particules d'après Pietsch [5]..... *24*

Figure 7. Ponts créés par des liants immobiles d'après Pietsch [5]..... *24*

Figure 8. Les états des ponts liquides d'après Newitt & Conway-Jones, [7]..... *25*

Figure 9. Les mécanismes d'agglomération d'après Sastry et coll.[8]..... *27*

Figure 10. Mécanismes d'agglomération d'après Ennis et Litster [10]..... *28*

Figure 11. Angle de contact θ solide-liquide..... *30*

Figure 12. Mécanisme de nucléation dépendant de la taille des gouttes de liquide de mouillage sur la taille des premières particules d'après Schaefer et Mathiesen [15]..... *32*

Figure 13. Carte décrivant les différents régimes de nucléation proposée par Hapgood et al [24]..... *37*

Figure 14. Ségrégation des composants d'un mélange en fonction du débit de pulvérisation d'après Crooks et Schade [25]..... *39*

Figure 15. Schéma d'un pont liquide entre deux particules sphériques de même taille [10]..... *41*

Figure 16. Schéma simplifié de la croissance des granulés..... *45*

Figure 17. Représentation schématique de la collision de deux grains [10]..... *46*

Figure 18. Croissance continue et à induction. [30]..... *48*

Figure 19. Régimes de croissance des granulés selon Iveson et Litster [33]..... *49*

Figure 20. Régimes de croissance des granulés selon Iveson et Litster [33]..... *50*

Figure 21. Evolution de la taille de granulés de silice (67µm) en fonction du nombre de révolutions, pour une granulation en tambour à différentes teneurs en liquide d'après [7]..... *51*

Figure 22. Influence de la saturation liquide en mélangeurs rapides d'après Rita et coll [34]..... *52*

Figure 23. Mécanisme de la nucléation destructrice d'après Vonk et coll [39]..... *56*

Figure 24. Courbe de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou du temps selon Leuenberger [44]..... *59*

Figure 25. Profil de granulation lors d'un ajout ponctuel du liquide de mouillage sur un mélangeur-granulateur à haute vitesse [puissance consommée en fonction du temps] [58]..... *63*

Figure 26. Schéma d'un réacteur muni d'un mobile d'agitation..... *71*

Figure 27. Relations linéarisées du nombre de puissance pour les granulateurs PMA 25, 100 et 600 litres selon Landin et coll.[70]..... *76*

Figure 28. Représentation schématique d'un mélangeur granulateur Collette Gral [71]..... *77*

Figure 29. Vue frontale du bol du MTR avec ses deux pales (A : axe principal, B : axe secondaire et C : zone de cisaillement) selon Landin & coll. en 1995 []..... *80*

Figure 30. Évolution du couple moyen mesuré au MTR en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajouté [81]..... *82*

Figure 31. Pale en forme d'hélice descendant dans l'éprouvette du FT3 (www.freemantech.co.uk)..... *86*

Figure 32. Trajectoire hélicoïdale resserrée et espacée..... *88*

Figure 33. Pale en forme d'hélice : (a) sens négatif : Compaction, (b) sens positif *88*
Figure 34. Etude de la quantité d'amidon de maïs prégélatinisé en fonction de l'homogénéité de la distribution granulométrique du grain fabriqué..... *107*
Figure 35 Granulateur MiPro (Pro-C-epT) et les différentes tailles de bols (de 5L à 250mL..... *109*
Figure 36. Mesure du couple en fonction du temps sur le MiPro 250mL..... *110*
Figure 37. Mesure du couple en fonction du temps sur le MiPro 5L..... *110*
Figure 38 . Mixer Torque Rheometer (MTR)..... *112*
Figure 39 . Schéma de principe du MTR..... *112*
Figure 40 . Pale du rhéomètre FT3 dans l'éprouvette..... *113*
Figure 41. Schéma du cristallisoir *114*
Figure 42 . Procédé de granulation..... *115*
Figure 43 . Courbe de suivi du procédé de granulation humide *116*
Figure 44. Pale originale du MiPro 250mL..... *122*
Figure 45. Pale originale du MiPro 1.9L..... *122*
Figure 46. Pale originale du MiPro 5L..... *122*
Figure 47. Comparaisons des profils hydrodynamiques des granulateurs avec les pales d'origine..... *123*
Figure 48. Géométrie N°1 de la pale du MiPro 1.9L..... *124*
Figure 49. Géométrie N°2 de la pale du MiPro 1.9L..... *124*
Figure 50. Géométrie N°3 de la pale du MiPro 1.9L..... *125*
Figure 51. Géométrie N°4 de la pale du MiPro 1.9L..... *125*
Figure 52 Profil hydrodynamique du granulateur MiPro 1.9L en fonction de la géométrie des pales en comparaison avec le granulateur MiPro 250mL..... *126*
Figure 53. Géométrie 1 de la pale du MiPro 5L..... *127*
Figure 54. Géométrie 2 de la pale du MiPro 5L..... *127*
Figure 55. Géométrie 3 de la pale du MiPro 5L..... *127*
Figure 56. Géométrie 4 de la pale du MiPro 5L..... *127*
Figure 57. Géométrie 5 de la pale du MiPro 5L..... *127*
Figure 58. Profil hydrodynamique du granulateur MiPro 5L en fonction de la géométrie des pales en comparaison avec le granulateur MiPro 250mL..... *128*
Figure 59. Géométrie de la pale d'origine du MiPro 250mL..... *129*
Figure 60. Géométrie de la pale du MiPro 1.9L dont le profil hydrodynamique est similaire à celui de MiPro 250mL..... *129*
Figure 61. Géométrie de la pale du MiPro 5L dont le profil hydrodynamique est similaire à celui de MiPro 250mL..... *129*
Figure 62. Comparaison des profils hydrodynamiques des trois tailles de granulateurs Pro-C-epT (250mL ; 1.9L et 5L)..... *130*
Figure 63. Photos des émotteurs d'origine du MiPro 250mL, 1.9L et 5L..... *131*
Figure 64. Comparaison des répartitions granulométriques des grains fabriqués sur les 3 granulateurs avec les émotteurs d'origine..... *133*
Figure 65. Etude de l'homogénéité des grains avec et sans émotteur sur MiPro 250mL..... *134*
Figure 66. Répartition granulométrique des différents grains fabriqués à partir d'une géométrie d'émotteur différente sur le MiPro 5L..... *135*

Figure 67. Influence de la forme perpendiculaire des lames et parallèle de l'émotteur du MiPro 250mL sur la répartition granulométrique des grains..... 136

Figure 68. Photos des nouvelles géométries des émotteurs du MiPro 250mL, et 5L..... 137

Figure 69. Description de la pénétration et de la distribution d'une goutte dans le lit de poudre selon Litster [23]..... 139

Figure 70. Distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre à l'aide d'un jet..... 139

Figure 71. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le MiPro 250mL lors de l'étude de la distribution du liquide de mouillage..... 142

Figure 72. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le MiPro 5L lors de l'étude de la distribution du liquide de mouillage, comparaison d'un système de jet et de goutte..... 143

Figure 73. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le MiPro 5L lors de l'étude de la distribution du liquide de mouillage, comparaison d'un jet de diamètre 130µm et 170µm..... 144

Figure 74. Oscillations de la consistance sur 20 s après 30s de malaxage..... 147

Figure 75. Comparaison de la mesure de couple mesuré à l'aide du logiciel Caleva et du signal mesuré sur un nouveau logiciel..... 148

Figure 76. Courbe brute du signal enregistré à partir du MTR..... 149

Figure 77. Log(AUC) en fonction de la quantité de liquide de mouillage..... 150

Figure 78. AUC de la consistance par LOCF en fonction du mouillage..... 151

Figure 79. Mesure de la consistance sur 7 cycles sur trois grains contenant des teneurs en eau différente provenant de la formule B (Energie consommée en fonction des cycles de mesure)..... 153

Figure 80. Evolution de la valeur de consistance du grain humide en fonction de la teneur en eau ajoutée au mélange de poudre..... 153

Figure 81. Etude de la reproductibilité de la mesure de consistance sur des grains de formule B contenant des teneurs en eau différentes..... 154

Figure 82. Mesure de la valeur de la consistance en fonction de la teneur en eau du grain humide utilisant la nouvelle méthode de mesure..... 155

Figure 83. Corrélation entre la teneur en eau et la mesure du couple effectuée à partir la méthode de mesure optimisée sur FT3..... 156

Figure 84. Etude de la reproductibilité de la mesure de consistance à partir de la nouvelle méthode de mesure..... 156

Figure 85. Corrélation entre la valeur de la consistance du grain humide et la quantité d'eau ajoutée au mélange de poudre..... 157

Figure 86. Corrélation entre la valeur de D50 du grain sec et la quantité d'eau ajoutée au mélange de poudre..... 157

Figure 87. Corrélation entre la valeur de D50 du grain sec et la valeur de consistance du grain humide 158

Figure 88. Comparaison des répartitions granulométriques de trois grains de même formule B, contenant 14% d'eau fabriqués sur MiPro 250mL à 150 rpm et de valeur de consistance différente..... 159

Figure 89. Essai de prérequis pour étude du positionnement des points sur la droite de corrélation Np = f(RexFr)..... 162

Figure 90. Résultat de la corrélation Np = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule B pour les trois granulateurs MiPro sans adaptation des outils..... 164

Figure 91. Résultat de la corrélation Np = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule C pour les trois granulateurs MiPro sans adaptation des outils..... 165

Figure 92. Résultat de la corrélation Np = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule B pour les trois granulateurs MiPro en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation 168

Figure 93. Résultat de la corrélation Np = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule C pour les trois granulateurs MiPro en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation..... 169

Figure 94. Résultat de la corrélation Np = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule B 171

Figure 95. Résultat de la corrélation Np = f(ΨRe x Fr) à partir de la formule C 172

Figure 96. Suivi du couple en fonction du temps de l'expérience 2 bis (point prédit) dans le granulateur MiPro 5L..... 177

Figure 97. Droite de corrélation Np = f(ΨRe x Fr) issue des expériences effectuées sur le granulateur MiPro 250mL et les points prédits, théorique et expérimental, de l'expérience 2bis 178

Figure 98. Comparaison des répartitions granulométriques des grains Expérience 2 et 2 bis fabriqués dans le MiPro 250mL et 5L selon le modèle de prédiction adimensionnel..... 178

Figure 99. Répartitions granulométriques des mélanges d'excipients..... 184

Figure 100. Distribution granulométrique des granulés de la formule A contenant 10% d'eau..... 188

Figure 101. Suivi de la granulation de l'essai sur l'étude du temps de mûrissement..... 189

Figure 102. Distribution granulométrique des grains dont le temps de mûrissement était de 0 minute, 1 min30sec, 6 minutes et 12 minutes..... 189

Figure 103. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans les conditions minimales de granulation avec et sans temps de mûrissement..... 190

Figure 104. Distribution granulométrique des grains fabriqués dans le granulateur MiPro 250mL selon des conditions opératoires dites minimales et maximales..... 192

Figure 105. Répartition granulométrique des grains fabriqués sur MiPro 250mL..... 204

Figure 106. Répartition granulométrique des grains fabriqués sur MiPro 1.9L..... 204

Figure 107. Répartition granulométrique des grains fabriqués sur MiPro 5L..... 205

Figure 108. Modélisation du système de réponses granulométriques en fonction des paramètres du plan : modèle global..... 209

Figure 109. Modélisation du système de réponses granulométriques en fonction des paramètres du plan : modèle épuré..... 210

Figure 110. Coefficient du D50P2 en fonction des paramètres du plan..... 211

Figure 111. Coefficient du %P1 en fonction des paramètres du plan..... 212

Figure 112. Comparaison des relations 67 et 68 avec les résultats expérimentaux..... 217

Figure 113. Evolution du coefficient de frottement en fonction de la teneur en eau..... 225

Figure 114. Evolution des volumes médian et limite à 10 et 90% de fraction volumique pour les 2 débits 226

Figure 115. Ecart réduit en fonction du taux d'humidité..... 227

Figure 116. Distributions cumulées en fraction volumique pour le débit de 1,2 g mn-1..... 228

Figure 117. Distributions cumulées en fraction volumique en fonction du diamètre réduit 229

Figure 118. Distributions fréquentielles en fraction volumique en fonction du diamètre réduit pour le débit de 1,2 g mn-1..... 231

Figure 119. Evolution du diamètre volumique moyen en fonction de la teneur en eau..... 231

Figure 120. Représentation approximative de la distribution d'alimentation..... 234

Figure 121. Représentation approximative de la distribution d'alimentation.(xL = 0,1)..... 235

Figure 122. Evolution de l'alimentation résiduelle en fonction du taux d'humidité..... 236

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les pentes et ordonnées à l'origine des équations obtenues sur les différentes tailles de granulateurs Collette Gral [71] *79*

Tableau 2. Propriétés des matières premières utilisées *98*

Tableau 3 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules du Lactose monohydrate *100*

Tableau 4 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules du Mannitol *101*

Tableau 5 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules du Phosphate dicalcique dihydraté *102*

Tableau 6 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules de l'HPMC *103*

Tableau 7 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules de la povidone *104*

Tableau 8 . Caractéristiques morphologiques et tailles des particules de l'amidon de maïs prégélatinisé *105*

Tableau 9 . Elaboration des trois premières formules *107*

Tableau 10. Composition de la phase interne des formules élaborées *108*

Tableau 11. Dimensions des granulateurs MiPro *121*

Tableau 12. Etude du profil hydrodynamique des granulateurs avec les pales d'origine *124*

Tableau 13. Résultats des mesures du profil hydrodynamique effectuées sur le MiPro 1.9L *126*

Tableau 14. Résultats des mesures du profil hydrodynamique sur le MiPro 5L *129*

Tableau 15. Caractéristiques des émotteurs d'origine des trois tailles de granulateurs *133*

Tableau 16. Conditions opératoires utilisées dans l'étude de la géométrie des émotteurs *133*

Tableau 17. Conditions opératoires utilisées dans l'étude de la géométrie de l'émotteur *136*

Tableau 18. Caractéristiques des nouveaux émotteurs utilisés dans les trois tailles de granulateurs *138*

Tableau 19. Conditions opératoires des essais sur l'étude de distribution du liquide de mouillage dans le MiPro 250mL *142*

Tableau 20. Conditions opératoires des essais sur l'étude de distribution du liquide de mouillage dans le MiPro 5L *144*

Tableau 21. Mesure de la consistance sur MTR en fonction de la masse de poudre humide utilisée (formule A) *147*

Tableau 22. Mesure de la consistance sur MTR en fonction de la vitesse d'agitation *147*

Tableau 23 . Coefficients de détermination de la courbe de tendance de chaque paramètre en fonction du mouillage du grain *150*

Tableau 24. Comparaison de trois grains fabriqués avec la même quantité d'eau ayant une valeur de consistance différente *160*

Tableau 25. Conditions opératoires des essais d'application du modèle *164*

Tableau 26. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule B sans adaptation des outils *166*

Tableau 27. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule C sans adaptation des outils *167*

Tableau 28. Résultats de la corrélation Np = f(ΨRexFr) sur la formule B et C sans adaptation des outils *169*

Tableau 29. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule B en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation..... 170

Tableau 30. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation..... 171

Tableau 31. Résultats de la corrélation Np = f(RexFr) sur la formule B et C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation.....172

Tableau 32. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule B en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance..... 173

Tableau 33. Résultats des essais de granulation effectués sur les trois granulateurs à partir de la formule C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance..... 174

Tableau 34. Résultats de la corrélation Np = f(RexFr) sur la formule B et C en adaptant les profils hydrodynamiques des systèmes d'agitation et la mesure de consistance.....175

Tableau 35. Conditions opératoires utilisées dans le granulateur MiPro 250mL.....177

Tableau 36. Tableaux de résultats des expériences..... 177

Tableau 37. Calcul des nombres adimensionnels et de l'équation adimensionnelle..... 177

Tableau 38. Conditions opératoires prédites pour l'expérience 2 bis réalisée dans le granulateur MiPro5L..... 178

Tableau 39. Résultat de l'expérience 2 bis fabriqué sur le granulateur MiPro 5L..... 179

Tableau 40. Domaine de variation des facteurs relatifs à l'équipement..... 187

Tableau 41. Niveaux des facteurs pour études de prérequis dans les conditions maximales..... 189

Tableau 42. Résultats des essais de prérequis pour ajustement du facteur quantité d'eau..... 190

Tableau 43. Domaine de variation des différents facteurs déterminés dans l'étude de prérequis sur le MiPro 5L..... 193

Tableau 44. Description des conditions opératoires des essais réalisés sur le MiPro250mL.....194

Tableau 45. Domaine de variation des facteurs étudiés dans le plan d'expériences.....196

Tableau 46. Matrice d'expériences de la formule C..... 198

Tableau 47. Paramètres opératoires des 54 expériences.....199

Tableau 48. Résultat expérimental des 54 expériences.....204

Tableau 49. Résultats des réparations granulométriques après déconvolution..... 208

Tableau 50. Valeurs du couple initial pour les différents essais.....218

Tableau 51. Contribution des différents éléments au couple initial. Pour N = 250 trs mn-1 et R = 0,23. 219

Tableau 52. Taux de liquide à la transition des régimes de nucléation et de granulation 220

Tableau 53. Taux de liquide à la transition des régimes de nucléation et de granulation (MiPro 1,9L). 222

Tableau 54. Taux de liquide à la transition des régimes de nucléation et de granulation (MiPro 5 L)... 223

Tableau 55. Estimation de xc, taux de liquide dans le mélange au temps tc, temps de transition entre la phase de nucléation et de croissance..... 224

Tableau 56. Rappel de la Formule C utilisée lors des essais de cette étude.....226

Tableau 57. Conditions opératoires utilisées au cours de cette étude.....226

Tableau 58. Détail des modalités de granulation..... 226

Tableau 59. Valeurs du diamètre moyen en volume déduit des données expérimentales.....231

Tableau 60. Valeurs optimisées des paramètres des distributions de granulés pour les faibles taux d'humidité..... 238

REFERENCES

REFERENCES (par ordre Alphabétique)

Augsburger L.L., **Vuppala** M. K, **Holm** P., Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, D.M. Parikh ed., M. Dekker, Inc. New York (1997).

Barlow C.G., Granulation of powders, Chemical Engineering., London, CE196/CE201, 1968.

Betz G.**, Bürgin** P. J., **Leuenberger** H., Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration**,** International Journal of Pharmaceutics, 252 (1-2), 11-25, 2003.

Bier H.P., **Leuenberger** H., **Sucker** H.; Determination of uncritical quantity of granulating liquid by power measurements on planetary mixers; Pharmaceutical Industry, 41 (4), 375-380, 1979.

Cassidy O.E., **Thomas** W.I., Characterisation of wet masses using a powder rheometer, Pharmaceutical Technology, Pharmacia, Northumberland, NE61 3YA, UK Given at the British Pharmaceutical Conference 2002.

Chatlapalli R., **Rohera** B.D., Rheological characterization of diltiazem HCl/cellulose wet masses using a mixer torque rheometer, International Journal of Pharmaceutics, 175, 47-59, 1998.

Cliff M.J., **Parker** M.D., Scale-up of mixer granulators, in Proceeding of the 12th interphex conference, 5/17-5/32, 1990.

Corvari V., **Fry** W.C., **Seibert** W.L., **Augsburger** L.; Instrumentation of a high-shear mixer : evaluation and comparison of a new capacitive sensor, a watt meter, and a strain-gage torque sensor for wet granulation monitoring; Pharm. Res., 9 (12), 1525-1533, 1992.

Crooks M.J., **Schade** H.W., Fluidized bed granulation of a microdose pharmaceutical powder, Powder Technology, 19, 103-108, 1978.

Denesuk M., **Smith** G.L., **Zelinski** B.J.J., **Kreidl** N.J., **Uhlmann** D.R., Capillary penetration of liquid droplets into porous materials, Journal of Colloid and Interface Science, 158, 114-120, 1993.

Douillard J.M., **Médout-Marère** V., A New Interpretation of Contact Angle Variations in View of a Recent Analysis of Immersion Calorimetry, Journal of Colloid and Interface Science, 223, 255-260, 2000.

Ennis B.J., **Li** J.,. **Tardos** G.I, **Pfeffer** R., The influence of viscosity on the strength of an axially strained pendular liquid bridge, Chemical Engineering Science, 45**,** 3071-3088, 1990.

Ennis B.J., **Litster** J.D., Particle size enlargement. In: R. Perry and D. Green, Editors, Perry's Chemical Engineers' Handbook (7th ed.), McGraw-Hill, New York, 20-56–20-89, 1997.

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

Faure A., **Grimsey** I.M., **Rowe** R.C., **York** P., **Cliff** M.J., Methodology for the optimisation of wet granulation in a model planetary mixer, Pharmaceutical Development and Technology., 3, 413-422, 1998.

Faure A., **Grimsey** I.M., **Rowe** R.C., **York** P., **Cliff** M.J., Applicability of a scale-up methodology for wet granulation processes in Collette Gral high shear mixer-granulators, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 8, 85-93, 1999.

Faure A., **York** P.., **Rowe** R.C., Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation process: a review, Journal of Pharmacy and Biopharmacy, 52, 269-277, 2001.

Cole G.C., Powder characteristics for capsule filling, In Hard capsules – Development & Technology – Ridgeway Ed. Pharmaceutical Press London, chapter 7, 80-86, 1987.

Freeman R., The Importance of Air Content on the Rheology of Powders - an Empirical Study using the FT4 Powder Rheometer, Particulate Systems Analysis 2003, Harrogate, UK 2003.

Freeman R., The Flowability of Wet and Dry Powders, 20th Pharmaceutical Technology Conference –Liverpool, GB, April 2001.

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

Hancock B.C.**, York** P., **Rowe** R.C.,. Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer: 2. Mixing kinetics, International Journal of Pharmaceutics, 83, 147-153, 1992.

Hapgood K.P., **Litster** J.D., **Smith** R., Nucleation Regime Map for Liquid Bound Granules, AIChE Journal, 49, 350-361, 2003.

Iveson S.M., **Litster** J.D., Fundamental studies of granule consolidation: Part 2, Quantifying the effects of particle and binder properties, Powder Technology, 99, 243-250, 1998.

Iveson S.M., **Litster** J.D.**,** Growth regime map for liquid-bound granules, AIChE Journal, 44, 1510-1518, 1998.

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

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

Janin V., **Parker** M.D., **Rowe** R.C., Monitoring production scale granulation processes using an instrumented mixer torque rheometer. S.T.P. Pharm, 6 (4), 233-237, 1990.

Kay D.**, Record** P.C.**;** Automatic wet granulation end-point control system; Manufacturing chemist & aerosol news, 45-46, 1978.

Kopcha M.**, Roland** E., **Bubb** G.,. **Vadino** W.A**;** Monitoring the granulation process in a high shear mixer / granulator : an evaluation of three approaches to instrumentation; Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (18), 1945-1968, 1992.

Knight P.C., An investigation of the kinetics of granulation using 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.**, Schaefer** 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.**, Schaefer** T., Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms: Part 2. Effects of particle size distribution, Powder Technology, 44, 239-247, 1985.

Landin M.**, Rowe** R.C, **York** P, Characterization of wet powder masses with a mixer torque rheometer. 3. Nonlinear effects of shaft speed and sample weight. Journal of Pharmaceutical Sciences, 84 (5), 557-560, 1995.

Landin M.**, York** P., **Cliff** M.J., **Rowe** R.C., Scale-up of a pharmaceutical granulation in planetary mixers, Pharmaceutical Development and Technology, 4 (2), 145-150, 1999.

Landin M.**, York** P., **Cliff** M.J., **Rowe** R.C., **Wigmore** A.J., Scale-up of a pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators, International Journal of Pharmaceutics., 133, 127-131, 1996.

Landin M.**, York** P., **Cliff** M.J., **Rowe** R.C., **Wigmore** A.J., The effect of batch size on scale-up of a pharmaceutical granulation in a fixed bowl mixer granulator, International Journal of Pharmaceutics, 134, 243-246, 1996.

Lian G., **Thornton** C., **Adams** M. J., Discrete particle simulation of agglomerate impact coalescence, Chemical Engineering Sciences, 53 (19), 3381-3391, 1998.

Lindberg N.O., A review on pharmaceutical wet-granulation, Drug Development and Industrial Pharmacy, 10, 803-872, 1984.

Lindberg N.O., **Wenngren** L.**,** and **Leander** L.; Studies on granulation in a change

can mixer; Acta Pharmaceutica Suecica, 11 (6), 603-620, 1974.

Litster J.D., Scale-up of wet granulation processes: science not art, Powder Technology, 130, 35-40, 2003.

Litster J.D., **Hapgood** K.P., **Michaels** J.N., **Sims** A., **Roberts** M., **Kameneni** S.K., **Hsu** T., Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux, Powder Technology, 114, 32-39, 2001.

Leuenberger H., New trends in the production of the pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52, 279-288, 2001.

Leuenberger H., Granulation, new techniques, Pharmaceutica Acta Helvetiae, 57 (3), 73-82, 1982.

Leuenberger H., Scale-up of granulation processes with reference to process monitoring, Acta Pharamceutical Technology, 29, 274-280, 1982.

Leuenberger H.**, Bier** H.P**.**, **Sucker** H.B.; Theory of granulating-liquid requirement in the conventionnal granulation process; Pharm. Technol., 3 , 61-68, 1979.

Leuenberger H., **Luy** B., **Studer** J.; New development in the control of a moist agglomeration an pelletization process; S. T. P. Pharmaceutical Sciences, 6 (5), 303-309, 1990.

Leuenberger H., **Usteri** M., **Imanidis** G., **Winzap** S.; Monitoring the granulation process: granulate growth, fractal dimensionality and percolation threshold; Bollettino Chimico Farmaceutico, 128 , 54-61, 1989.

Luukonen P.., **Schaefer** T., **Hellen** L., **Juppo** A.M., **Yliruusi** J., Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer, International Journal of Pharmaceutics, 188, 181-192, 1999.

Midoux N., Mécanique et rhéologie des fluides en génie chimique, Editions TEC &DOC-Lavoisier, 1993.

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.

Newitt D.M., **Conway-Jones** J.M., A contribution to the theory and practice of granulation, Trans. I. Chem. Eng., 36, 422–441,1958.

Oulahna D., Wet granulation: the effect of shear on granule properties, Powder Technology, 130, 238-246, 2003.

Parker M.D., **Rowe** R.C., Rheological characterization of wet powder masses, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 41, 31P,1989.

Parker M.D., **Rowe** R.C., Source variation in the wet massing (granulation) of some microcrystalline celluloses, Powder Technology, 65, 273-281, 1991.

Parker M.D., **Rowe** R.C, **Upjohn** N.G., Mixer torque rheometry : a method to quantifying the consistency of wet granulations, Pharmaceutical Technology International, 2 (8), 50-64, 1990.

Parker M.D., **York** P., **Rowe** R.C., Use of granulation rheology in identifying interactions between microcrystalline cellulose and typical polymer binders, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 39, 89P, 1987.

Pearson J.M.K., **Hounslow** M.J., **Instone** T., **Knight** P.C.**,** Granulation kinetics: the confounding of particle size and age, World Congress on Particle Technology, Brighton, UK, IChemE, paper #86, 1998.

Piestch W., An interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration, Powder Technology, 130 (1-3), 8-13, 2003.

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

Planinšek O., **Trojak** A. and **Srči č** S., The dispersive component of the surface free energy of powders assessed using inverse gas chromatography and contact angle measurements, International Journal of Pharmaceutics, 221, 211-217, 2001.

M. Landin, R.C. Rowe, P. York, Characterization of wet powder masses with a mixer torque rheometer. 3. Nonlinear effects of shaft speed and sample weight, Journal of Pharmaceutical Sciences, 84(5), 557-560, 1995.

Plank R., **Diehl** B., **Grinstead** H., **Zega** J., Quantifying liquid coverage and powder flux in high-shear granulators, Powder Technology, 134 (3), 223-234, 2003.

Podczeck F., Rheological studies of the physical properties of powders used in capsule filling, Part 1. Pharmaceutical Technology Europe, 11 (9), 16-24, 1999.

Podczeck F., Rheological studies of the physical properties of powders used in capsule filling, Part 2 Pharmaceutical Technology Europe, 11 (10), 34-42, 1999.

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

Ritala M., **Holm** P., **Schaefer** T., **Kristensen** H.G.**,** Influence of liquid bonding strength on power consumption during granulation in high shear mixer, Drug Development of Industrial Pharmacy, 14, 1041-1060, 1988.

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

Rowe R.C., Characterization of wet powder masses using a mixer torque rheometer. 4. Effect of blade orientation, International Journal of Pharmaceutics, 133, 133-138. 1996.

Rowe R.C., Correlation between predicted binder spreading coefficients and measured granule and tablet properties in the granulation of paracetamol, International Journal of Pharmaceutics, 58, 209-213, 1990.

Rowe R.C., Mixer torque rheometry – Further Advances, Pharmaceutical Technology

Europe, 8, 38-48, 1996.

Rowe R.C., Polar/non-polar interactions in the granulation of organic substrates with polymer binding agents, International Journal of Pharmaceutics, 56, 117-124, 1989.

Rowe R.C., Surface free energy and polarity effects in the granulation of a model system, International Journal of Pharmaceutics, 53, 75-78, 1989.

Rowe R.C., **Parker** M.D., Mixer torque rheometry–An update, Pharmaceutical Technology Europe, 6, 24–27, 1994.

Rowe R.C., **Sadeghnejad** G.R., The rheology of microcrystalline cellulose powder/water mixes – measurement using a mixer torque rheometer, International Journal of Pharmaceutics, 38, 227-229, 1987.

Rumpf H., the strength of granules and agglomerates, Agglomeration, W.A. Knepper (Ed), Wiley, 379-414, 1962.

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

Schaafsama S.H., **Vonk** P., **Segers** P.**, Kossen** N.W.F., Description of agglomerate growth, Powder Technology, 97, 183-190, 1998.

Schæfer T., **Mathiesen** C., Melt pelletization in a high shear mixer. VIII. Effects of binder viscosity, International Journal of Pharmaceutics, 139, 125-138, 1996.

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

Schildcrout S.A., Rheology of pharmaceutical granulations. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 36, 502-505, 1984.

Spring M.S.; The conductibility of the damp mass during the massing stage of the granulation process; Drug Development and Industrial Pharmacy, 9 (8), 1507-1512, 1983.

Staniforth J.N, **Quincey** S.M.; Granulation monitoring in a planetary mixer using a probe vibration analysis technique; International Journal of Pharmacy, 32, 177-185, 1986.

Talu I., **Tardos** G.I., **van Ommen** J. R**.**, Use of stress fluctuations to monitor wet granulation of powders, Powder Technology, 117, 149-162, 2001.

Terashita K., **Watano** S.**, Miyanami** K.; Determination of end-point by frequency analysis of power consumption in agitation granulation; Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 38 (11), 3120-3123, 1990.

Timko R.J., **Johnson** J.L.**, Skinner** G.W., **Chen** S.T., **Rosenberg** H.A.; Instrumentation of a vertical high shear mixer with a motor slip monitoring device; Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (10), 1375-1393, 1986.

Travers D.N., **Rogerson** A.G., T.M. Jones; A torque arm mixer for studying wet massing; Journal of. Pharmacy and Pharmacology, 27:3P, 1975.

Vonk P., **CPF** G., **Ramaker** J.S., **Vromans** H., **Kossen** N.W.F**.,** Growth mechanisms of high-shear pelletization, International Journal of Pharmaceutics, 157, 93-102, 1997.

Wade A., **Weller** P.J., Handbook of pharmaceutical excipients, American Pharmaceutical Association , 2nd edition, 1994.

Wan L.S.C., **Heng** P.W.S. and **Liew** C.V., The influence of liquid spray rate and atomizing pressure on the size of spray droplets and spheroids, International Journal of Pharmaceutics, 118, 213-219, 1995.

Warren J.**, Price** J., Drug migration during drying of tablet granulations II: effect of binder solution viscosity and drying temperature, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, 1409-1412, 1977.

Watano S., Direct control of wet granulation processes by image processing system, Powder Technology, 117, 163-172, 2001.

Watano S., **Miyanami** K., Image processing for on-line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation, Powder Technology, 55-60, 1995.

Watano S., **Numa** T., **Koizumi** I., **Osako** Y., Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders, European Journal of Pharmaceutics and

Biopharmaceutics, 52; 337-345, 2001.

Watano S., **Numa** T., **Miyanami** K.**, Osako** Y.**,** A fuzzy control system of high shear granulation using image processing, Powder Technology, 115, 124-130, 2001.

York P.**, Rowe** R.C., Monitoring granulation size enlargement processes using mixer torque rheometry, 1994.

Zhang D., **Flory** J.H., **Panmai** S.**, Batra** U., **Kaufman** M.J., Wettability of pharmaceutical solids: its measurement and influence on wet granulation, Physicochemical and Engineering Aspects, 206, 547-554, 2002.

REFERENCES (par numéro d'apparition)

1 .J.D. Lister, Scale-up of wet granulation processes: science not art, Powder Technology, 130, 35-40, 2003.

2 . L.L. Augsburger, M. K. Vuppala, P. Holm, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, D.M. Parikh ed., M. Dekker, Inc. New York (1997).

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

4 . H. Rumpf, the strength of granules and agglomerates, Agglomeration, W.A. Knepper (Ed), Wiley, 379-414, 1962.

5 . W. Piestch, An interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration, Powder Technology, 130 (1-3), 8-13, 2003.

6 . C.G. Barlow, Granulation of powders, Chemical Engineering., London, CE196/CE201, 1968.

7 . D.M. Newitt, J.M. Conway-Jones, A contribution to the theory and practice of granulation, Trans. I. Chem. Eng., 36, 422–441,1958.

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

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

10 . B.J. Ennis, J.D. Litster, Particle size enlargement. In: R. Perry and D. Green, Editors, Perry's Chemical Engineers' Handbook (7th ed.),, McGraw-Hill, New York, 20-56–20-89, 1997.

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

12 . J.M. Douillard, V. Médout-Marère, A New Interpretation of Contact Angle Variations in View of a Recent Analysis of Immersion Calorimetry, Journal of Colloid and Interface Science, 223, 255-260, 2000.

13 . O. Planinšek, A. Trojak and S. Srčič, The dispersive component of the surface free energy of powders assessed using inverse gas chromatography and contact angle measurements, International Journal of Pharmaceutics, 221, 211-217, 2001.

14 . D. Zhang, J.H. Flory, S. Panmai, U. Batra, M.J. Kaufman, Wettability of pharmaceutical solids: its measurement and influence on wet granulation, Physicochemical and Engineering Aspects, 206, 547-554, 2002.

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

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

17 . T. Schæfer, C. Mathiesen, Melt pelletization in a high shear mixer. VIII. Effects of binder viscosity, International Journal of Pharmaceutics, 139, 125-138, 1996.

18 . M. Denesuk, G.L. Smith, B.J.J. Zelinski, N.J. Kreidl, D.R. Uhlmann, Capillary penetration of liquid droplets into porous materials, Journal of Colloid and Interface Science, 158, 114-120, 1993.

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

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

21 . L.S.C. Wan, P.W.S. Heng and C.V. Liew, The influence of liquid spray rate and atomizing pressure on the size of spray droplets and spheroids, International Journal of Pharmaceutics, 118, 213-219, 1995.

22 . R. Plank, B. Diehl, H. Grinstead, J. Zega, Quantifying liquid coverage and powder flux in high-shear granulators, Powder Technology, 134 (3), 223-234, 2003.

23 . J.D. Litster, K.P. Hapgood, J.N. Michaels, A. Sims, M. Roberts, S.K. Kameneni, T. Hsu, Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux, Powder Technology, 114, 32-39, 2001.

24 . K.P. Hapgood, J.D. Litster, R. Smith, Nucleation Regime Map for Liquid Bound Granules, AIChE Journal, 49, 350-361, 2003.

25 . M.J. Crooks, H.W. Schade, Fluidized bed granulation of a microdose pharmaceutical powder, Powder Technology, 19, 103-108, 1978.

26 . J. Warren, J. Price, Drug migration during drying of tablet granulations II: effect of binder solution viscosity and drying temperature, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, 1409-1412, 1977.

27 . B.J. Ennis, J. Li, G.I. Tardos, R. Pfeffer, The influence of viscosity on the strength of an axially strained pendular liquid bridge, Chemical Engineering Science, 45**,** 3071-3088, 1990.

28 . G. Lian, C. Thornton, M. J. Adams, Discrete particle simulation of agglomerate impact coalescence, Chemical Engineering Sciences, 53 (19), 3381-3391, 1998.

29 . S.M. Iveson, J.D. Litster, Fundamental studies of granule consolidation: Part 2, Quantifying the effects of particle and binder properties, Powder Technology, 99, 243-250, 1998.

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

31 . B.J. Ennis, G. Tardos, R. Pfeffer, A micro level-based characterization of granulation phenomena, Powder Technology, 65, 257-272, 1991.

32 . H.G. Kristensen, P. Holm, T. Schaefer, Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms: Part 2. Effects of particle size distribution, Powder Technology, 44, 239-247, 1985.

33 . S.M. Iveson, J.D. Litster, Growth regime map for liquid-bound granules, AIChE Journal, 44, 1510-1518, 1998.

34 . M. Ritala, P. Holm, T. Schaefer, H.G. Kristensen, Influence of liquid bonding strength on power consumption during granulation in high shear mixer, Drug Development of Industrial Pharmacy, 14, 1041-1060, 1988.

35 . S.H. Schaafsama, P.Vonk, P. Segers, N.W.F. Kossen, Description of agglomerate growth, Powder Technology, 97, 183-190, 1998.

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

37 . D. Oulahna, Wet granulation: the effect of shear on granule properties, Powder Technology, 130, 238-246, 2003.

38 . J.M.K. Pearson, M.J. Hounslow, T. Instone, P.C. Knight, Granulation kinetics: the confounding of particle size and age, World Congress on Particle Technology, Brighton, UK, IChemE, paper #86, 1998.

39 . P. Vonk, G. CPF, J.S. Ramaker, H. Vromans, N.W.F. Kossen, Growth mechanisms of high-shear pelletization, International Journal of Pharmaceutics, 157, 93-102, 1997.

40 . N.O. Lindberg, L. Wenngren, L. Leander; Studies on granulation in a change can mixer; Acta Pharmaceutical Suecica, 11 (6), 603-620, 1974.

41 . N.O. Lindberg, A review on pharmaceutical wet-granulation, Drug Development and Industrial Pharmacy, 10, 803-872, 1984.

42 . H.P.Bier, H.Leuenberger, H.Sucker; Determination of uncritical quantity of granulating liquid by power measurements on planetary mixers; Pharmaceutical. Industry, 41 (4), 375-380, 1979.

43 . H. Leuenberger, Granulation, new techniques, Pharmaceutica Acta Helvetiae, 57 (3), 73-82, 1982.

44 . H. Leuenberger, Scale-up of granulation processes with reference to process monitoring, Acta Pharmaceutical Technology, 29, 274-280, 1982.

45 . J.N Staniforth, S.M. Quincey; Granulation monitoring in a planetary mixer using a probe vibration analysis technique; International Journal of Pharmacy, 32 , 177-185, 1986.

46 . M.S. Spring; The conductibility of the damp mass during the massing stage of the granulation process; Drug Development and Industrial Pharmacy, 9 (8), 1507-1512, 1983.

47 . J. Rantanen, S. Lehtola, P. Rämet, J.P. Mannermaa, J. Yliruusi, On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multi-channel NIR

moisture sensor, Powder Technology, 99, 163-170, 1998.

48 . S.Watano, Direct control of wet granulation processes by image processing system, Powder Technology, 117, 163-172, 2001.

49 . H. Leuenberger, New trends in the production of the pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52, 279-288, 2001.

50 . H.Leuenberger, H.P.Bier, H.B.Sucker; Theory of granulating-liquid requirement in the conventional granulation process; Pharmaceutical Technology., 3, 61-68, 1979.

51 . G. Betz, P. J. Bürgin. H. Leuenberger, Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration**,** International Journal of Pharmaceutics, 252 (1-2), 11-25, 2003.

52 . H.Leuenberger, B.Luy, J.Studer; New development in the control of a moist agglomeration and pelletization process; S. T. P. Pharmaceutical Science, 6 (5), 303-309, 1990.

53 . H.Leuenberger, M.Usteri, G.Imanidis, S.Winzap; Monitoring the granulation process: granulate growth, fractal dimensionality and percolation threshold; Boll. Chim. Farmaceutico, 128 , 54-61, 1989.

54 . V. Corvari, W.C. Fry, W.L. Seibert, L. Augsburger; Instrumentation of a high-shear mixer : evaluation and comparison of a new capacitive sensor, a watt meter, and a strain-gage torque sensor for wet granulation monitoring; Pharmaceutical Research, 9 (12), 1525-1533, 1992.

55 . D.N. Travers, A.G. Rogerson, T.M. Jones; A torque arm mixer for studying wet massing; Journal of Pharmacy and Pharmacology, 27:3P, 1975.

56 . K. Terashita, S. Watano, K. Miyanami; Determination of end-point by frequency analysis of power consumption in agitation granulation; Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 38 (11), 3120-3123, 1990.

57 . R.J. Timko, J.L. Johnson, G.W. Skinner, S.T. Chen, H.A. Rosenberg; Instrumentation of a vertical high shear mixer with a motor slip monitoring device; Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (10), 1375-1393, 1986.

58 . D. Kay, P.C. Record; Automatic wet granulation end-point control system; Manufacturing chemist & aerosol news, 45-46, 1978.

59 . I. Talu, G.I. Tardos, J. R. van Ommen, Use of stress fluctuations to monitor wet granulation of powders, Powder Technology, 117, 149-162, 2001.

60 . M. Kopcha, E. Roland, G. Bubb, W.A. Vadino; Monitoring the granulation process in a high shear mixer / granulator : an evaluation of three approaches to instrumentation; Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (18), 1945-1968, 1992.

61 . S. Watano, K. Miyanami, Image processing for on-line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation, Powder Technology, 55-60, 1995.

62 . S. Watano, T. Numa, I. Koizumi, Y. Osako, Feedback control in high shear

granulation of pharmaceutical powders, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52; 337-345, 2001.

63 . S. Watano, T. Numa, K. Miyanami, Y. Osako, A fuzzy control system of high shear granulation using image processing, Powder Technology, 115, 124-130, 2001.

64 . A. Faure, P. York., R.C. Rowe , Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation process: a review, Journal of Pharmacy and Biopharmacy, 52, 269-277, 2001.

65 . N. Midoux, Mécanique et rhéologie des fluides en génie chimique, Editions TEC &DOC- Lavoisier, 1993.

66 . M.J. Cliff, M.D. Parker, Scale-up of mixer granulators, in Proceeding of the 12th interphex conference, 5/17-5/32, 1990.

67 . M. Landin. P. York. M.J. Cliff. R.C. Rowe, A.J. Wigmore, Scale-up of a pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators, International Journal of Pharmaceutics, 133, 127-131, 1996.

68 . R.C. Rowe, M.D. Parker, Mixer torque rheometry–An update, Pharmaceutical Technology Europe, 6, 24–27, 1994.

69 . A. Faure, I. M. Grimsey, R. C. Rowe, P. York, M. J. Cliff ; Methodology for the optimisation of wet granulation in a model planetary mixer, Pharmaceutical Development and Technology, 3, 413-422, 1998.

70 . M. Landin. P. York. M.J. Cliff. R.C. Rowe, A.J. Wigmore, The effect of batch size on scale-up of a pharmaceutical granulation in a fixed bowl mixer granulator, International Journal of Pharmaceutics, 134, 243-246, 1996.

71 . A. Faure. I.M. Grimsey. R.C. Rowe. P. York and M.J. Cliff, Applicability of a scale-up methodology for wet granulation processes in Collette Gral high shear mixer-granulators, European Journal of Pharmaceutical. Science, 8, 85-93, 1999.

72 . S.A. Schildcrout, Rheology of pharmaceutical granulation, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 36, 502-505, 1984.

73 . R.C. Rowe, G.R. Sadeghnejad, The rheology of microcrystalline cellulose powder/water mixes – measurement using a mixer torque rheometer, International Journal of Pharmaceutics, 38, 227-229, 1987.

74 . M.D. Parker, P. York, R.C. Rowe, Use of granulation rheology in identifying interactions between microcrystalline cellulose and typical polymer binders, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 39, 89P, 1987.

75 . M.D. Parker, R.C. Rowe, Rheological characterization of wet powder masses, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 41, 31P,1989.

76 . M.D. Parker, R.C. Rowe, Source variation in the wet massing (granulation) of some microcrystalline celluloses, Powder Technology, 65, 273-281, 1991.

77 . V. Janin, M.D. Parker, R.C. Rowe, Monitoring production scale granulation processes using an instrumented mixer torque rheometer. S.T.P. Pharma, 6 (4), 233-237, 1990.

78 . R.C. Rowe, Mixer torque rheometry – Further Advances, Pharmaceutical Technology Europe, 8, 38-48, 1996.

79 M. Landin, R.C. Rowe, P. York, Characterization of wet powder masses with a mixer torque rheometer. 3. Nonlinear effects of shaft speed and sample weight, Journal of Pharmaceutical Sciences, 84(5), 557-560, 1995.

80 . R. Chatlapalli, B.D. Rohera, Rheological characterization of diltiazem HCl/cellulose wet masses using a mixer torque rheometer, International Journal of Pharmaceutics, 175, 47-59, 1998.

81 . M.D. Parker, R.C. Rowe, N.G. Upjohn, Mixer torque rheometry : a method to quantifying the consistency of wet granulations, Pharmaceutical Technology International, 2 (8), 50-64, 1990.

82 . P. Luukonen., T. Schaefer, L. Hellen, A.M. Juppo, J. Yliruusi, Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer, International Journal of Pharmaceutics, 188, 181-192, 1999.

83 B. C. Hancock, P. York, R. C. Rowe ; Characterisation of wet masses using a mixer torque rheometer : 2. Mixing kinetics ; International Journal of Pharmaceutics, 83, 147-153, 1992.

84 . G.C. Cole, Powder characteristics for capsule filling, In Hard capsules – Development & Technology – Ridgeway Ed. Pharmaceutical Press London, chapter 7, 80-86, 1987.

85 . R. Freeman, The Importance of Air Content on the Rheology of Powders - an Empirical Study using the FT4 Powder Rheometer, Particulate Systems Analysis 2003, Harrogate, UK 2003.

86 . F. Podczeck, Rheological studies of the physical properties of powders used in capsule filling, part 1, Pharmaceutical Technolology Europe, 11 (9), 16-24, 1999.

87 F. Podczeck, Rheological studies of the physical properties of powders used in capsule filling, part 2, Pharmaceutical Technolology Europe, 11 (10), 34-42, 1999.

88 . R. Freeman, The Flowability of Wet and Dry Powders, 20th Pharmaceutical Technology Conference –Liverpool, GB, April 2001.

89 . O.E. Cassidy, W.I. Thomas, Characterisation of wet masses using a powder rheometer, Pharmaceutical Technology, Pharmacia, Northumberland, NE61 3YA, UK Given at the British Pharmaceutical Conference 2002.

90 . M. Landin, P. York, M.J. Cliff, R.C. Rowe, Scale-up of a pharmaceutical granulation in planetary mixers, Pharmceutical Development and Technology, 4 (2), 145-150, 1999.

91 . A. Wade, P.J. Weller, Handbook of pharmaceutical excipients, American Pharmaceutical Association , 2nd edition, 1994.

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

93 . R.C. Rowe, Surface free energy and polarity effects in the granulation of a model system, International Journal of Pharmaceutics, 53, 75-78, 1989.

94 . R.C. Rowe, Polar/non-polar interactions in the granulation of organic substrates with polymer binding agents, International Journal of Pharmaceutics, 56, 117-124, 1989.

95 . R.C. Rowe, Correlation between predicted binder spreading coefficients and measured granule and tablet properties in the granulation of paracetamol, International Journal of Pharmaceutics, 58, 209-213, 1990.

96 . R.C. Rowe, Characterization of wet powder masses using a mixer torque rheometer. 4. Effect of blade orientation, International Journal of Pharmaceutics, 133, 133-138. 1996

INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE
DE LORRAINE

**AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE**

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :
Monsieur Pierre GUIGON, Professeur, UTC, Département de Génie Chimique, Compiègne
Monsieur John DODDS, Professeur, LGPSD, Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, Albi

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Madame BOUILLON Anne-Laure épouse CAMARA

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, une thèse intitulée :

"Intrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse"

NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 54501
VANDŒUVRE CEDEX

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : **« Génie des procédés »**

Fait à Vandoeuvre, le 25 août 2005
Le Président de l'I.N.P.L.
L. SCHUFFENECKER