



**HAL**  
open science

# Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement

Nadia Smirani

► **To cite this version:**

Nadia Smirani. Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2008. Français. NNT: 2008INPL021N . tel-01752990

**HAL Id: tel-01752990**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752990v1>**

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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

# THÈSE

Présentée à

**L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE**

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'INPL**

**Spécialité : Génie des Procédés et des Produits**

par

**Nadia SMIRANI**

## **Étude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement**

*Soutenue publiquement le 23 mai 2008 devant le jury composé de :*

Président :	M. Noël Midoux	Pr, ENSIC-INPL, Nancy
Rapporteurs:	M <sup>me</sup> . Martine Poux M. Khashayar Saleh	CR-HDR, ENSIACET, Toulouse MC-HDR, UTC, Compiègne
Examineurs:	M. Dominique Thomas M. Pierre Tchoreloff M <sup>me</sup> . Véronique Falk	Pr, IUT-UHP, Nancy Pr, Univ. Paris Sud, Châtenay-Malabry MC, ENSIC-INPL, Nancy
Invitée:	M <sup>me</sup> . Sabine Desset-Brèthes	Industrielle, Novartis Pharma, Bâle



**INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE**  
École Nationale Supérieure des Industries Chimiques de Nancy  
Laboratoire des Sciences du Génie Chimique, UPR 6811 CNRS

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

## **THÈSE**

Présentée à :

**L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE**

Pour l'obtention du grade de

**DOCTEUR DE L'INPL**  
Spécialité : Génie des Procédés et des Produits

par

**Nadia SMIRANI**

Étude cinétique du procédé de granulation humide en  
mélangeur à haut cisaillement

*Soutenue publiquement le 23 mai 2008 devant le jury composé de :*

Président :	M. Noël Midoux	Pr, ENSIC-INPL, Nancy
Rapporteurs:	M <sup>me</sup> Martine Poux M. Khashayar Saleh	CR-HDR, ENSIACET, Toulouse MC-HDR, UTC, Compiègne
Examineurs:	M. Dominique Thomas M. Pierre Tchoreloff Mme. Véronique Falk	Pr, IUT-UHP, Nancy Pr, Univ. Paris Sud, Châtenay-Malabry MC, ENSIC-INPL, Nancy
Invitée:	M <sup>me</sup> Sabine Desset-Brèthes	Industrielle, Novartis Pharma, Bâle



*A mes très chers parents,*

*A Sana et Mohamed,*

*A Oualid*



## Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire des Sciences du Génie Chimique de Nancy dans le groupe Sécurité Industrielle et Systèmes Particulaires Hétérogènes.

Je voudrais tout d'abord remercier M. Laurent Marchal-Heussler d'avoir dirigé ces travaux et de m'avoir donné l'occasion de m'imprégner de ces milieux si particuliers que sont les poudres.

Je remercie très sincèrement M<sup>me</sup>. Véronique Falk pour les nombreuses discussions autour de mes résultats, discussions qui furent toujours enrichissantes et constructives, mais aussi pour son soutien permanent tout au long de cette thèse.

J'exprime mes remerciements à M. Noël Midoux qui a accepté de présider mon jury de thèse et aux rapporteurs : M<sup>me</sup>. Martine Poux et M. Khashayar Saleh qui m'ont fait le grand honneur de juger ce travail.

J'adresse également mes plus vifs remerciements à M<sup>me</sup>. Sabine Desset-Brèthes, M. Pierre Tchoreloff et M. Dominique Thomas pour avoir examiné avec attention ce manuscrit.

Je remercie aussi M. Eric Schaer pour sa précieuse contribution par l'élaboration d'un programme de simulation d'agglomération de particules et le temps qu'il m'a généreusement accordé dans les explications du bilan de population.

Je suis également très reconnaissante envers tous les membres du groupe SISYPHE : Nathalie Monnier, Laurent Perrin, Olivier Dufaud, Jean-Christophe Appert-Collin, Sandrine Chazelet, Mamadou, Filipe, Guillaume.

Ma gratitude va aux membres des services du LSGC qui ont répondu toujours avec plaisir à mes demandes, que ce soit le personnel administratif : Claudine Pasquier, Annie Frey, Josiane Moras, Véronique Stolf, Nelly Lozinguez et Corinne Decruz, le personnel de l'atelier : Pascal Beaurain et Christian Blanchard, et les techniciens du laboratoire : Jean-François Remy, Steve Pontvianne et Kevin Mozet.

Je voudrais également remercier mes amis inconditionnels Neila, Meriem, Hala, Halima, Sophie, Abdoulaye, Mehdi, la vie m'est très généreuse je vous remercie pour ces trois ans de très belles amitiés.

Finalement, j'ai une pensée pour ma famille qui par son affection et ses encouragements permanents a contribué à l'aboutissement de cette thèse.



## Sommaire

<b>Introduction Générale</b> .....	<b>11</b>
<b>Chapitre I : Synthèse Bibliographique</b> .....	<b>17</b>
<b>I. Généralités</b> .....	<b>19</b>
I.1 Définition .....	19
I.2 Procédés - Équipement .....	20
I.3 Etat de saturation des grains .....	21
I.4 Suivi de la granulation par mesure de couple .....	22
<b>II. Caractérisation des grains</b> .....	<b>24</b>
II.1 Distribution granulométrique .....	24
II.2 Morphologie .....	25
II.3 Porosité.....	26
<b>III. Description qualitative des phases de granulation</b> .....	<b>27</b>
III.1 Phases de granulation selon Sastry <i>et al.</i> (1973) .....	27
III.2 Forces interparticulaires dans la granulation .....	29
III.2.1 Forces de liaisons avec pont matériel.....	29
III.2.2 Forces de liaisons sans pont matériel .....	30
III.3 Phases de granulation selon Ennis et Litster (1997).....	30
<b>IV. Effet des variables opératoires sur la granulation humide</b> .....	<b>32</b>
IV.1 Effet des variables physico-chimiques et de formulation .....	32
IV.1.1 Poudre .....	32
IV.1.2 Liquide de mouillage .....	34
IV.1.3 Mouillabilité de la poudre par le liquide de mouillage .....	36
IV.2 Effet des variables de procédé.....	37
IV.2.1 Taille des gouttes .....	37
IV.2.2 Vitesse d'agitation .....	39
IV.2.3 Débit du liquide de mouillage.....	40
<b>V. Distribution du liquide de mouillage</b> .....	<b>41</b>
<b>VI. Tentative de description globale du procédé de granulation</b> .....	<b>43</b>
VI.1 Approche de Iveson et Litster (1998 <sup>a, b</sup> ) .....	43
VI.2 Approche de Litster <i>et al.</i> (2001) .....	45
VI.3 Analyse statistique .....	48
<b>VII. Conclusion</b> .....	<b>51</b>
<b>Chapitre II : Matériels &amp; Méthodes</b> .....	<b>53</b>
<b>I. Matières premières</b> .....	<b>55</b>
I.1 Formulation .....	55
I.2 Liquide de mouillage .....	56
I.3 Caractérisation physique de la matière première.....	57
I.3.1 Distribution granulométrique.....	57
I.3.2 La masse volumique pycnométrique .....	57
I.3.3 Viscosité du liquide de mouillage.....	57
I.3.4 Tension de surface du liquide de mouillage .....	57

<b>II. Matériels</b> .....	<b>58</b>
II.1 Caractéristiques du mélangeur de poudre.....	58
II.2 Caractéristiques du granulateur.....	58
<b>III. Caractérisation des grains</b> .....	<b>60</b>
III.1 Caractéristiques générales .....	60
III.1.1 Distribution granulométrique.....	60
III.1.2 Porosité .....	60
III.1.3 Observation microscopique .....	61
III.2 Taux de liquide de mouillage des grains.....	61
III.2.1 Méthode d'analyse du contenu des grains en nigrosine.....	61
III.2.2 Mode opératoire des dosages.....	62
<b>IV. Robustesse du procédé conditions de référence de granulation</b> .....	<b>62</b>
IV.1 Critère du rendement massique de classe en grains et en nigrosine.....	63
<b>V. Étude cinétique de la granulation</b> .....	<b>63</b>
<b>VI. Étude des variables opératoires</b> .....	<b>64</b>

<b>Chapitre III : Résultats &amp; Discussions</b> .....	<b>67</b>
<b>I. Caractérisation des matières premières</b> .....	<b>69</b>
<b>II. Méthode de dosage de la nigrosine</b> .....	<b>70</b>
II.1 Choix de la longueur d'onde .....	70
II.2 Spécificité du dosage de la nigrosine .....	71
II.3 Linéarité et courbe d'étalonnage .....	72
<b>III. Robustesse du procédé</b> .....	<b>73</b>
III.1 Mesure de couple .....	73
III.2 Distribution granulométrique .....	73
III.3 Porosité.....	75
III.4 Contenu des grains en nigrosine.....	75
<b>IV. Étude cinétique de la granulation</b> .....	<b>76</b>
IV.1 Mesure de couple .....	76
IV.2 Distribution granulométrique .....	77
<b>V. Topologie des grains</b> .....	<b>87</b>
V.1 Porosité.....	87
V.2 Morphologie à l'échelle microscopique .....	91
<b>VI. Distribution du liquide de mouillage</b> .....	<b>93</b>
VI.1 Conditions standards de fabrication des grains .....	93
VI.2 Effet des variables vitesse et débit d'alimentation .....	97
VI.3 Mécanisme de croissance des grains .....	100
VI.4 Modèle cinétique de redistribution du liquide de mouillage .....	100
<b>VII. Conclusion</b> .....	<b>103</b>

<b>Chapitre IV : Modélisation</b> .....	<b>105</b>
<b>I. Hypothèses</b> .....	<b>107</b>
<b>II. Résolution du bilan de population</b> .....	<b>108</b>
II.1 Méthode de Kumar et Ramkrishna, 1996.....	108
II.2 Traitement des données brutes .....	108
<b>III. Bilans de population à un paramètre</b> .....	<b>109</b>

III.1	Étude du cas standard - Comparaison des noyaux .....	109
III.2	Cas de la granulation en présence de 40% d'isopropanol .....	113
III.3	Cas de la granulation en présence de d'eau .....	116
III.4	Conclusion.....	118
<b>IV.</b>	<b>Bilan de population à deux paramètres .....</b>	<b>119</b>
IV.1	Étude du cas standard - Comparaison des noyaux .....	122
IV.2	Cas de granulation en présence de 40% d'isopropanol .....	126
IV.3	Cas de la granulation en présence d'eau.....	128
<b>V.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>131</b>
<b>Conclusion Générale .....</b>		<b>133</b>
<b>Références .....</b>		<b>137</b>
<b>Annexes .....</b>		<b>147</b>
<b>Annexe I : Déformabilité des grains.....</b>		<b>149</b>
<b>I.</b>	<b>Grains non déformables .....</b>	<b>149</b>
<b>II.</b>	<b>Grains déformables .....</b>	<b>150</b>
<b>Annexe II : Technique d'analyse.....</b>		<b>151</b>
<b>I.</b>	<b>Caractérisation de la matière première .....</b>	<b>151</b>
I.1	Granulomètre laser .....	151
I.2	Pycnomètre à hélium .....	152
I.3	Rhéomètre .....	152
I.4	Tensiomètre.....	153
<b>II.</b>	<b>Caractérisation des grains .....</b>	<b>154</b>
II.1	Microscope électronique à balayage .....	154
II.2	Spectrophotométrie UV.....	155
II.3	Porosimètre à mercure.....	156
<b>Annexe III : Programme modélisation .....</b>		<b>157</b>
<b>I.</b>	<b>Programme à un paramètre .....</b>	<b>157</b>
<b>II.</b>	<b>Programme à deux paramètres .....</b>	<b>161</b>



# *Introduction Générale*



## **Introduction Générale**

Dans le cadre de mise en forme de matériaux pulvérulents, le procédé de granulation est apparu depuis plus d'un siècle. Cependant, il a enregistré une rapide expansion ces 50 dernières années avec l'essor industriel et le besoin de contrôler les propriétés de produits de plus en plus complexes. Ainsi, la mise en œuvre de la granulation consiste à utiliser une technologie d'agitation dans un lit de particules solides couplée à une alimentation liquide servant à créer un lien non covalent entre les particules qui entrent en collision. Ce procédé est effectué par voie humide, par opposition, à la voie sèche où d'autres technologies de compression, d'extrusion et de frittage sont utilisées en absence d'une phase liquide.

Le procédé de granulation par voie humide a fait l'objet de nombreuses contributions, cette dernière décennie, concernant tout particulièrement les mécanismes qui concourent à la formation des grains ainsi que les effets des variables opératoires de formulation et de procédé. Néanmoins, ce procédé demeure encore complexe dans la mesure où il est toujours impossible de prédire la qualité des grains à partir de la connaissance des variables du procédé et des caractéristiques physico-chimiques des matériaux utilisés. Cependant, la description de la granulation comme un procédé à trois étapes ; (1) mouillage et nucléation, (2) croissance et consolidation et (3) fractionnement a permis de mettre l'accent sur le rôle du liquide de mouillage dans la formation des grains au moyen des ponts liquides. La qualité de la distribution du liquide de mouillage au sein d'un lit de particules en mouvement au cours du procédé semble être donc un critère prépondérant permettant de refléter les propriétés des grains. Toutefois, les études recensées sur ce critère sont très peu nombreuses et s'intéressent pour la plupart à la répartition du liquide de mouillage en dehors de la phase d'ajout. Certes, plus facile à réaliser, ces études ne permettent pas de caractériser la répartition du liquide de mouillage au moment où celui-ci rentre en contact avec le lit de poudre pour former les premiers nucléi. Or, selon la représentation actuellement admise du processus de granulation (nucléation-croissance-consolidation), ces premiers instants de mouillage et de nucléation semblent déterminants pour la formation des grains et leur croissance. La maîtrise de la granulation nécessite donc de mieux caractériser les processus mis en jeu lors de cette phase. C'est dans ce contexte que se situe l'intérêt de notre étude.

L'objectif de ce travail consiste donc à caractériser la cinétique de distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre à granuler en fonction des paramètres de procédé et de formulation. Nous chercherons ainsi à décrire qualitativement et semi-quantitativement ce processus et à le relier aux propriétés structurales des grains (distribution granulométrique, porosité). D'autre part, nous analyserons l'effet de la variation de certains paramètres de fabrication sur ce processus. Les paramètres opératoires susceptibles d'exercer un effet sur ce processus sont cependant assez nombreux et peuvent être répartis en deux catégories : les variables dites de formulation qui incluent la masse de poudre et sa composition, la masse de liquide de mouillage et sa composition en liant d'une part et les variables dites de procédé comme la vitesse d'agitation, la vitesse de l'émetteur, le débit de liquide de mouillage ou les caractéristiques géométriques du système d'addition du liquide de mouillage d'autre part. Compte tenu des données présentées dans la littérature et de notre propre expérience, nous avons restreint notre étude aux trois variables qui nous semblent les plus adaptées à notre objectif :

- La vitesse d'agitation qui est à l'origine de la rencontre des particules avec le liquide de mouillage et des particules entre elles et qui conditionne donc la formation des nucléi tout d'abord et des grains ensuite.
- Le débit du liquide de mouillage qui détermine le rapport de quantités de matière entrant en contact dans les premiers instants de mouillage. Une attention particulière devra être accordée à cette variable afin d'éviter le sur-mouillage de la poudre dans la zone de contact avec le liquide de mouillage.
- La mouillabilité de la poudre par le liquide de mouillage qui détermine la structure géométrique de l'interface poudre-liquide ainsi que l'énergie d'adhésion des particules de poudre au sein d'un grain.

Enfin, nous chercherons à confronter les résultats obtenus aux modèles issus de l'écriture des bilans de population dans le but d'évaluer l'intérêt mais aussi les faiblesses de ces modèles.

Le travail réalisé pour tenter d'atteindre l'objectif mentionné ci-dessus est présenté dans ce document en quatre parties :

Le chapitre I présente une synthèse bibliographique où des généralités sur le procédé de granulation et les caractéristiques des grains fabriqués sont présentées. Ensuite, les effets des variables opératoires de formulation et de procédé sont analysés ; nous détaillerons plus particulièrement les quelques études ayant porté sur l'effet de la répartition du liquide de mouillage dans le lit de poudre. Enfin, les différentes approches de modélisation de la granulation sont décrites.

Le chapitre II présente la formulation, le matériel et les méthodes mis en œuvre lors de notre étude. La méthode de suivi de la distribution du liquide de mouillage dans les grains y est décrite en détail.

Le chapitre III présente l'ensemble des résultats obtenus au cours des différents essais réalisés ainsi que les analyses qui en résultent. Dans un premier temps, les essais réalisés pour démontrer la robustesse du procédé dans les conditions standards de fonctionnement sont décrits et commentés. Ensuite, les résultats issus de l'étude de la cinétique de distribution du liquide de mouillage sont analysés. Les relations entre la distribution du liquide de mouillage et les caractéristiques des grains sont recherchées et un modèle semi-quantitatif du processus de distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre est proposé.

Enfin, le chapitre IV expose la modélisation des résultats expérimentaux au moyen des bilans de population. Après avoir posé les hypothèses fondamentales nécessaires à l'écriture et à la résolution des bilans, deux modèles sont appliqués et discutés : d'une part, un modèle classique reliant la cinétique de croissance des grains à la taille des particules, et d'autre part un modèle plus original reliant l'évolution chronologique de la distribution de taille des grains au taux de liquide de mouillage présent dans le lit de poudre.

Ces chapitres sont encadrés par une introduction et une conclusion générales relative à la mise en œuvre des procédés d'agglomération des poudres.



# *Chapitre I*

## *Synthèse Bibliographique*



## Chapitre I : Synthèse Bibliographique

### I. Généralités

#### I.1 Définition

La granulation, agglomération ou encore pelletisation est définie selon Ennis et Litster (1997) comme un procédé qui consiste à rassembler des particules primaires d'un matériau pulvérulent en grains ou en agglomérats et où les particules d'origine peuvent encore être identifiées. Le terme granulation est essentiellement utilisé dans le cas des procédés par agitation.

L'étude du procédé de la granulation s'est beaucoup développée ces dernières années surtout avec l'apparition de produits de plus en plus évolués qui couvrent de nombreux domaines industriels : pharmaceutique, alimentaire, chimique. De plus, la granulation peut être utilisée soit sous forme batch à petite échelle dans l'industrie pharmaceutique, soit en continu pour les grosses productions de l'industrie des engrais et des détergents.

Par ailleurs, les grains, comme tout autre produit, doivent répondre aux besoins des consommateurs et posséder donc des propriétés d'usage bien définies. Ainsi les objectifs de la granulation consistent à :

- *Améliorer l'écoulement*

Les grains issus de la granulation s'écoulent plus facilement que les particules non agglomérées qui présentent une masse volumique plus faible et qui sont plus sensibles aux forces de Van-der-Waals. Cette propriété est essentiellement avantageuse dans le cas des dosages volumétriques pour le remplissage des matrices des presses à comprimer ou encore la mise en gélules.

- *Améliorer le stockage*

Dans le cas des produits destinés à être stockés, la granulation permet de prévenir la prise en masse et permet aussi de réduire le volume de stockage en augmentant la masse volumique.

- *Améliorer la présentation et faciliter le dosage*

La granulation permet de conférer aux poudres des propriétés telles qu'une amélioration de la présentation pour les poudres directement commercialisables (consommables) ou encore une dimension uniforme évitant la ségrégation par taille lors des opérations de transport. L'accroissement de taille permet également de faciliter le dosage du produit par l'utilisateur.

- *Diminuer l'émission de poussières*

La granulation limite la quantité de fines particules qui peuvent être à l'origine d'inhalation et de contamination lors de la manipulation des poudres. Ainsi, l'usage des grains présente une meilleure sécurité pour les usagers.

- *Faciliter la compression*

Dans le cas des comprimés, la plupart des poudres pharmaceutiques doivent subir une opération préliminaire de granulation avant d'être comprimés. Cette étape assure une première densification de la poudre afin de faciliter la compression. Les comprimés ainsi formés présentent une meilleure dureté et sont moins friables.

- *Faciliter la dissolution et la libération contrôlée*

Dans certains cas de poudres alimentaires, la granulation permet d'améliorer la solubilité comme par exemple des poudres de lait instantanées. Dans le cas de produits pharmaceutiques, elle confère aux grains des propriétés d'usage telle une vitesse de libération contrôlée pour les principes actifs.

## **I.2 Procédés - Équipement**

En fonction des caractéristiques physico-chimiques de la poudre utilisée et des propriétés recherchées dans les grains, différentes technologies de granulation sont susceptibles d'être employées. Ces technologies se caractérisent par la mise en mouvement des particules du lit de poudre pour favoriser leurs rencontres. Le nombre et l'efficacité des collisions dépendant directement des gradients de vitesse des particules, le taux de cisaillement apparaît comme un indicateur pertinent du fonctionnement des granulés. Comme le montre la Figure I-1, les granulés peuvent donc être classés en fonction du taux de cisaillement qu'ils sont susceptibles de générer. Les lits fluidisés sont considérés comme générateurs de faibles taux de cisaillement. Les tambours tournants et assiettes rotatives génèrent des taux de cisaillement intermédiaires. Les mélangeurs équipés d'agitateurs à mouvement rapide génèrent eux des taux de cisaillement élevés et apparaissent souvent sous la dénomination « high-shear mixers ». Toutes ces technologies de granulation incorporent une phase liquide servant de liant entre les particules primaires.

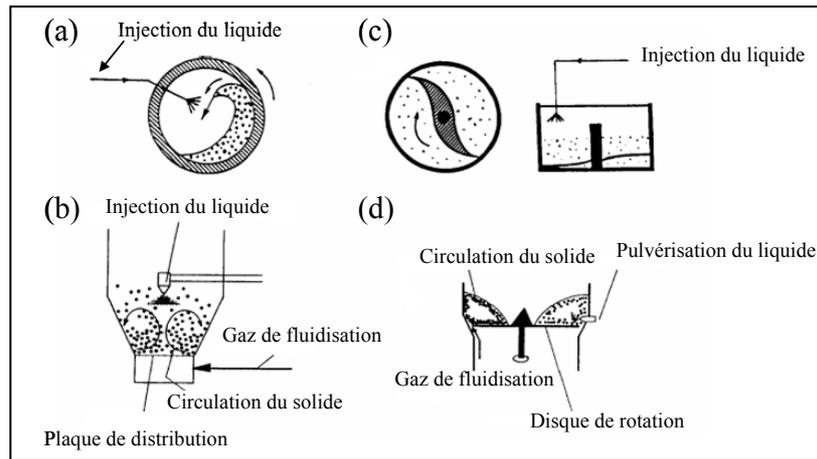


Figure I-1: Exemples de granulateurs: (a) tambour tournant; (b) lit fluidisé; (c) mélangeur-granulateur; (d) lit fluidisé avec agitation mécanique (Tardos *et al.*, 1997).

### I.3 Etat de saturation des grains

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

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

$w$ : rapport massique du liquide de mouillage et des particules solides ( $\text{kg.kg}^{-1}$ )

$\varepsilon$ : porosité interparticulaire (-)

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

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

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

est complètement rempli avec du liquide de mouillage c'est à dire lorsque le taux de saturation s'approche de 100%.

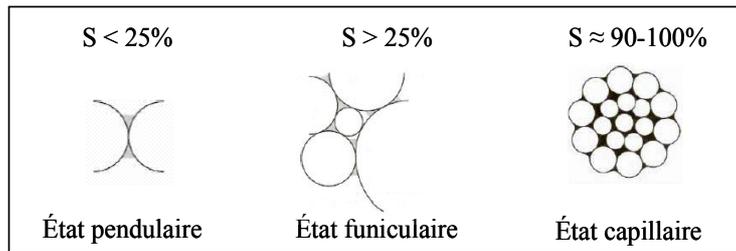


Figure I-2: Représentation schématique des grains aux différents taux de saturation (Newitt et Conway-Jones, 1958)

#### I.4 Suivi de la granulation par mesure de couple

Le développement industriel de la granulation a rapidement fait émerger la nécessité de suivre l'évolution des caractéristiques des grains au cours du procédé. Toutefois, la nature dispersée de la phase solide rend ce suivi particulièrement délicat à réaliser et il a fallu attendre les travaux publiés par Leuenberger *et al.* (1979) pour disposer d'une mesure en ligne de l'évolution des caractéristiques des grains. Cette mesure est censée traduire la variation de la consistance de la poudre au cours de la granulation, mais elle est plus certainement un indicateur de la variation de plusieurs caractéristiques : consistance, granulométrie, forme, déformabilité, frottements, adhésion... Elle est calculée à partir de la mesure de la puissance consommée par le moteur à partir de l'équation I-2 (Bier *et al.*, 1979 ; Leuenberger *et al.*, 1979) :

$$P = 2 \pi N C \quad \text{Équation I-2}$$

P : puissance consommée (W)

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

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

Ces paramètres peuvent être suivis en fonction du taux de liquide de mouillage ou du temps de granulation. Lors de l'étude de la granulation d'une poudre composée de 86% de lactose, 10% d'amidon de maïs et de 4% de polyvinylpyrrolidone (PVP) dans deux types de mélangeurs-granulateurs (mélangeur GLEN et mélangeur MEILI), Leuenberger *et al.* (1979) ont établi l'allure de la courbe de la variation de la puissance consommée en fonction du taux de liquide de mouillage (figure I-3). Ils ont alors conclu que, quelle que soit la composition du système ou du type de mélangeur utilisé, la courbe de variation de la puissance consommée au cours du procédé de granulation présente cinq phases distinctes. Ces phases sont repérées en

traçant les tangentes à la courbe et sont toujours présentes de manière plus ou moins évidente.

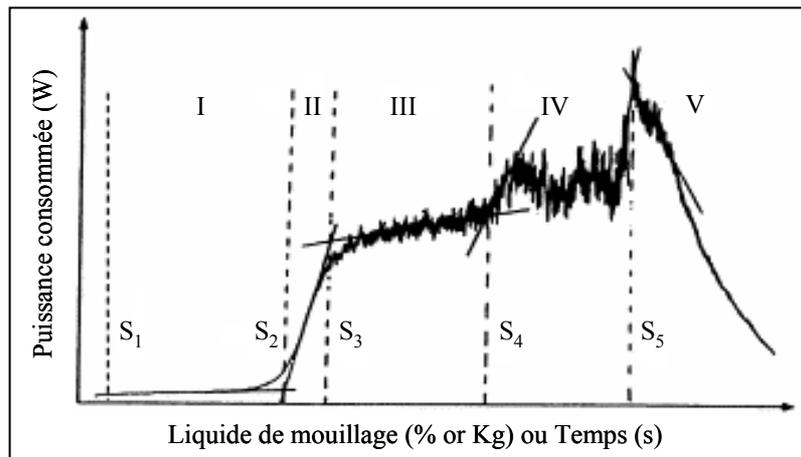


Figure I-3: Courbe de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou du temps (Leuenberger *et al.*, 1979)

Phase I ( $S_1$ - $S_2$ ) : Au cours de cette phase, la puissance consommée est constante et identique à celle mesurée dans un mélange à sec. Le liquide est adsorbé ponctuellement sur les particules solides, et la quantité ajoutée reste encore trop faible pour créer des ponts liquides et induire l'agglomération. Cette étape correspond à la phase dite de « nucléation » dans la description d'Ennis et Litster (1997).

Phase II ( $S_2$ - $S_3$ ) : Au cours de cette deuxième phase, la puissance consommée croît fortement et rapidement. Les grains se forment et le point  $S_3$  sur la courbe correspond au début de l'état pendulaire. C'est la phase de « croissance ».

Phase III ( $S_3$ - $S_4$ ) : Au cours de cette phase, la puissance consommée croît faiblement et tend à se stabiliser. Il est communément admis que cette phase correspond à la phase de « consolidation-croissance » décrite par Ennis et Litster (1997). De plus, le plateau  $S_3$ - $S_4$  détermine la quantité optimale de liquide qui permet de produire les grains recherchés. Au-delà, les grains trop humides auront tendance à former des amas et en deçà, ils auront tendance à s'effriter.

Phase IV ( $S_4$ - $S_5$ ) : Cette phase est marquée par une augmentation modérée de la puissance consommée ainsi que par l'apparition d'oscillations traduisant l'emballement du processus et la formation d'amas hétérogènes de grains.

Phase V ( $S_5$ ): Cette phase marque la chute brutale de la puissance consommée qui indique la transition vers un état de suspension.

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

## II. Caractérisation des grains

Nous présentons ici les caractéristiques de grains qui sont le plus souvent utilisées, certaines seront ultérieurement étudiées dans la partie expérimentale de cette étude.

### II.1 Distribution granulométrique

La taille des grains est une caractéristique particulièrement importante des matériaux pulvérulents. La caractérisation de la taille d'une particule est d'autant plus facile qu'elle présente une forme simple telle qu'une sphère ou un cube où une seule grandeur suffit ; diamètre ou longueur du côté respectivement. Cependant, dans la plupart des cas, les grains présentent des formes irrégulières et la détermination de leur taille nécessite donc le choix d'une grandeur pertinente pour les représenter. Dans ce cas, il est fait référence à une taille caractéristique liée à une méthode de mesure. Le plus souvent, la taille caractéristique choisie est un diamètre et les diamètres les plus utilisés sont ceux des sphères équivalentes. Ils sont définis selon la propriété physique mesurée : géométrique ou hydrodynamique (Tableau I-1).

Tableau I-1: Diamètres équivalents

Type de diamètre	Signification	Définition
Diamètre équivalent en volume	Diamètre de la sphère ayant le même volume que le grain considéré.	$d_v = \left( \frac{6V_{\text{grain}}}{\pi} \right)^{1/3}$
Diamètre équivalent en surface	Diamètre de la sphère ayant la même surface que le grain considéré.	$d_s = \left( \frac{S_{\text{grain}}}{\pi} \right)^{1/2}$
Diamètre équivalent en surface spécifique	Diamètre de la sphère ayant la même surface spécifique que le grain considéré.	$d_{sv} = \left( \frac{S_{\text{sp grain}}}{\pi} \right)^{1/2}$
Diamètre équivalent en périmètre	Diamètre de la sphère ayant le même périmètre que la surface projetée du grain dans direction choisie.	$d_{pr} = \left( \frac{Pr_{\text{grain}}}{\pi} \right)$

De plus, la distribution de la taille d'un échantillon de particules peut être représentée selon deux modes :

- Le mode différentiel ou en fréquence qui met en évidence la fraction en masse ou en nombre de particules dans chaque classe de taille. Si les résultats sont issus d'une séparation par tamisage, la fonction représentative de cette distribution prend en compte les diamètres moyens de chaque classe.
- Le mode cumulé qui met en évidence la somme des fractions de particules contenues dans les classes de taille inférieure à une classe déterminée. Si les données sont issues d'une séparation par tamisage, la fonction représentative de cette distribution prend en compte le diamètre supérieur de chaque classe dans le cas d'une distribution cumulée croissante.

Par ailleurs, les diamètres déterminés par les granulomètres laser fournissent directement la répartition en classe et la fonction de distribution à partir des diamètres équivalents en volume. Il est également possible de déduire les diamètres les plus usuels servant à caractériser une distribution granulométrique (tableau I-2).

Tableau I-2 : Diamètres caractéristiques de la distribution granulométrique

Symbole	Signification	Définition
$d_{10}, d_{50}, d_{90}$	Diamètre correspondant à 10, 50, 90% de la fréquence cumulé en nombre, masse ou volume	
$d_{4,3}$	Diamètre moyen en volume *	$\frac{\sum f_i d_i^4}{\sum f_i d_i^3}$
$d_{3,2}$	Diamètre moyen en volume et en surface *	$\frac{\sum f_i d_i^3}{\sum f_i d_i^2}$

\* $d_i$ ; diamètre mesuré,  $f_i$  fréquence relative en nombre de particules

## II.2 Morphologie

La seule connaissance de la taille d'un grain ne suffit pas en général à le décrire. Pour compléter donc la caractérisation, il est intéressant d'effectuer une étude morphologique qui permet de dépasser de simples appréciations qualitatives de forme (sphéroïde, lamellaire, angulaire) en introduisant la notion de facteur de forme qui caractérise l'écart d'un grain à une forme de référence. Ces facteurs de formes sont nombreux et varient selon la forme de référence choisie. Dans le cas des

diamètres de sphères équivalentes, on parle de coefficients de sphéricité, quelques exemples sont cités dans le tableau I-3.

Tableau I-3: Coefficient de sphéricité

Symbole	Signification	Définition
$\Psi_v$	$\frac{\text{Surface de la sphère ayant le même volume que la particule}}{\text{Surface de la particule}}$	$\left(\frac{d_v}{d_s}\right)^2$
$\Psi_s$	$\frac{\text{Volume de la sphère ayant la même surface que la particule}}{\text{Surface de la particule}}$	$\left(\frac{d_s}{d_v}\right)^3$
$\Psi_{sv1}$	$\frac{\text{Surface de la sphère de même surface spécifique que la particule}}{\text{Surface de la particule}}$	$\left(\frac{d_{sv}}{d_s}\right)^2$
$\Psi_{sv2}$	$\frac{\text{Volume de la sphère de même surface spécifique que la particule}}{\text{Volume de la particule}}$	$\left(\frac{d_{sv}}{d_v}\right)^3$
$\Psi_c$	$\frac{\text{Volume de la sphère de même surface projetée que la particule}}{\text{Volume de la particule}}$	$\left(\frac{d_c}{d_v}\right)^3$

### II.3 Porosité

La porosité, exprimée en pourcentage, correspond au volume des espaces vides contenus dans le volume d'un matériau. La porosité est dite continue si les pores sont interconnectés entre eux, et ouverte si les pores débouchent à l'extérieur. Dans le cas des particules dispersées, il est nécessaire de distinguer deux types de porosité: la porosité intergranulaire qui rend compte de l'espace vide qui se crée entre les grains et la porosité intragranulaire rend compte de l'espace vide qui se crée à l'intérieur des grains. Cette porosité se subdivise en porosité intragranulaire ouverte qui comptabilise les pores ouverts et la porosité intragranulaire fermée qui comptabilise les pores fermés (figure I-4). On distingue de plus les pores en fonction de leur diamètre : les micropores (inférieur à 2 nm), les mésopores (2 nm-50 nm) et les macropores (supérieurs à 50 nm).

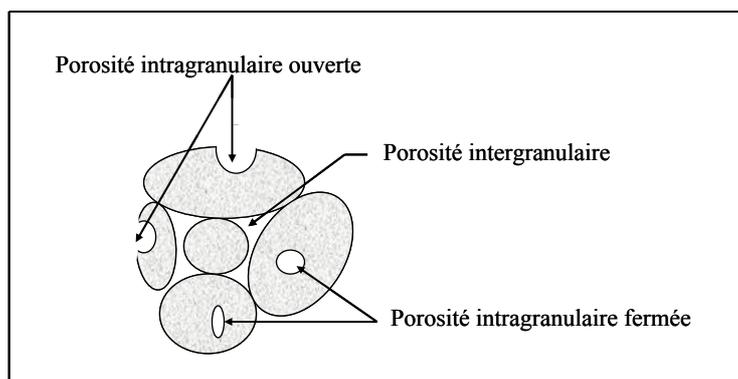


Figure I-4: Différents types de porosité dans un arrangement de grains

### III. Description qualitative des phases de granulation

Compte tenu du nombre élevé de paramètres impliqués dans la granulation et de leur nature mécanique pour certains et physico-chimique pour d'autres, la granulation est un procédé complexe qu'il convient de décrire d'un point de vue qualitatif avant de tenter de le modéliser. Cette description repose sur l'identification des interactions mises en jeu lors du processus de constitution des grains ; il est donc important de définir une échelle d'observation des interactions qui peut aller de l'échelle macroscopique à l'échelle moléculaire. L'échelle retenue par les auteurs des descriptions présentées dans la littérature est l'échelle de la taille des particules. Les descriptions sont donc d'ordre microscopique même si elles sont la conséquence des processus mis en jeu à l'échelle moléculaire.

#### III.1 Phases de granulation selon Sastry *et al.* (1973)

La granulation a été décomposée en plusieurs phases. Dans la mesure où le procédé de granulation opéré en batch fait intervenir l'introduction d'un liquide de mouillage au cours du procédé, il peut être assimilé à un procédé se déroulant en réacteur semi-fermé. Par conséquent, les phases décrites sont susceptibles d'être mises en œuvre simultanément au cours du processus de formation des grains.

Les études menées par Sastry *et al.* (1973) ont conduit les auteurs à proposer cinq phases schématisées sur la figure I-5 :

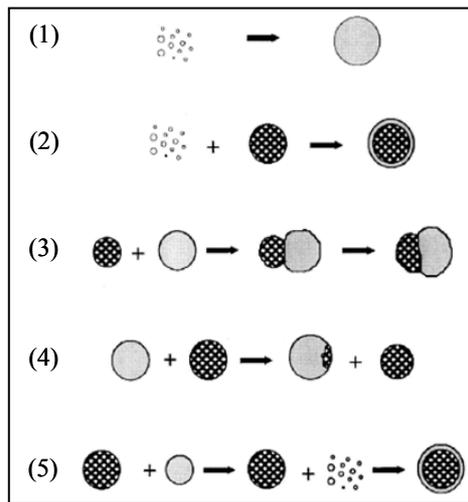


Figure I- 5: Approche traditionnelle de croissance des grains (Sastry *et al.*, 1973)

- (1) Les particules primaires s'humidifient et se rassemblent par attraction capillaire : c'est la nucléation. Elle entraîne une augmentation du nombre et de la masse des grains.
- (2) Les particules primaires sont collectées par les agrégats existants : c'est l'effet boule de neige. Ce mécanisme produit une augmentation continue de la taille donc de la masse totale des grains mais conserve leur nombre.
- (3) La fusion de deux ou plusieurs grains, encore appelée coalescence, mène à la formation d'espèces de taille importante. La coalescence entraîne une décroissance du nombre de grains mais conserve leur masse totale.
- (4) Le transfert d'une quantité de matière d'un grain à un autre lors d'un choc ou d'une collision sans aboutir à la cassure du grain.
- (5) Les agglomérats se brisent ce qui conduit à une phase de broyage-enrobage des grains, les fragments pouvant être redistribués sur des grains non broyés. Cette redistribution change la masse individuelle des grains formés mais conserve la masse totale.

Le tableau I-4 résume l'influence de l'ensemble des mécanismes présentés ci-dessus sur la masse et le nombre de grains dans la population de départ.

Tableau I-4: Influence des différents mécanismes d'agglomération sur le nombre et la masse des grains dans la population (Sastry *et al.*, 1973)

Conséquence de la croissance		
Mécanisme	Nombre total de grains*	Masse totale de grains
Nucléation	↗ (+1)	↗
Effet boule de neige	→	↗
Coalescence binaire**	↘ (-1)	→
Transfert abrasif	→	→
Broyage	↘ (n-1)	→

\* Le nombre entre parenthèses indique les changements dans la population suite à l'un des mécanismes. Le nombre n est le nombre de fragments produits suite au mécanisme de broyage.

\*\* On considère une coalescence binaire pour faciliter les considérations mathématiques.

Cette description amène à considérer les conditions d'agitation de la poudre comme des éléments déterminants dans la constitution des grains. En effet, selon que ces conditions favoriseront l'adhésion ou la cassure des grains, les phases de nucléation-boule de neige-coalescence ou de broyage-enrobage-transfert seront respectivement favorisées. On pourra donc attendre la formation de grains de taille et de structure différentes selon les conditions d'agitation. Cependant, les travaux réalisés ultérieurement à cette description ont montré sa relative faiblesse et son incapacité à conduire à une maîtrise du procédé et de la granulométrie des grains formés (Ennis et Litster, 1997).

Cette faiblesse a notamment conduit certains auteurs à décrire les forces mise en jeu entre ces particules lors de leur agglomération.

### III.2 Forces interparticulaires dans la granulation

A l'échelle des particules, Rumpf (1962) ; Schubert (1981) ; Pietsch (1991 et 2002) ont recensé les forces interparticulaires mises en jeu en présence ou non d'un pont matériel. Ils ont ainsi déterminé deux groupes de forces : les forces en présence d'un pont matériel interparticulaire qui peut être solide ou liquide et les forces strictement interparticulaires.

#### III.2.1 Forces de liaisons avec pont matériel

- Si le pont est solide : les forces résultent du rapprochement et de l'arrangement des éléments constitutifs des matériaux en contact. Ces liaisons se créent lors des opérations de frittage, recristallisation ou séchage.

- Si le pont est liquide et mobile : les forces résultent de la présence d'une interface liquide-solide et sont de nature capillaire et interfaciale. Elles assurent la cohésion d'un grain humide.
- Si le pont est liquide et non mobile : les forces résultent également de la présence d'une interface liquide-solide mais les forces dominantes sont de nature visqueuse et se créent notamment en présence de polymères.

### III.2.2 Forces de liaisons sans pont matériel

Les forces strictement interparticulaires résultent de la mise en jeu des forces d'interaction moléculaire et sont parfois à l'origine d'agglomérations indésirables. Ces forces d'interaction regroupent essentiellement :

- Les forces de Van-der-Waals dont la composante attractive devient opérante à courte distance interparticulaire. Elles sont présentes dans tous les cas.
- Les forces électrostatiques et magnétiques qui s'établissent sur des distances interparticulaires plus grandes que les forces de Van-der-Waals et qui sont restreintes aux matériaux comportant des ions ou des composés à densité de charge non nulle.
- Les forces d'interaction issues des imbrications mécaniques qui se produisent essentiellement quand les particules solides sont de formes variées. Dans certains cas, des additifs fibreux sont utilisés pour renforcer les liaisons aux points de contact.

Dans le cas de la granulation par voie humide, il apparaît que les ponts liquides facilement déformables sont les principaux responsables de l'agglomération des particules primaires et assurent la cohésion d'un grain humide. Après séchage, les ponts déformables laissent place à des ponts solides constitués de molécules de liant ou d'un mélange de molécules de liant et de molécules issues des particules. Si ces dernières sont solubles dans le liquide de granulation, elles confèrent alors aux grains sa cohésion et donc sa résistance à la rupture sous l'effet des forces d'abrasion ou d'écrasement.

### III.3 Phases de granulation selon Ennis et Litster (1997)

Malgré l'inventaire relativement exhaustif des forces interparticulaires telles que décrites ci-dessus, la littérature ne permet pas d'identifier rigoureusement chacune des phases de granulation, à la mise en jeu d'un type de force particulier, dans la mesure où plusieurs forces sont susceptibles d'intervenir dans une même phase. Néanmoins, il apparaît intuitivement que ces phases sont déterminées par un rapport de forces ; entre les forces attractives qui tendent à assurer la cohésion des particules et les forces d'inertie qui tendent à déstructurer l'agglomérat. Cette interprétation a conduit Ennis et Litster (1997) à proposer une nouvelle décomposition du processus

d'agglomération en voie humide en mettant l'accent sur le rôle joué par le liquide de mouillage dans l'attraction des particules primaires et des grains entre eux.

La décomposition proposée par ces auteurs est caractérisée par trois étapes qui peuvent se produire simultanément ou successivement dans la mesure où la configuration retenue dans cette description est une configuration analogue à celle d'un réacteur semi-fermé (figure I-6) :

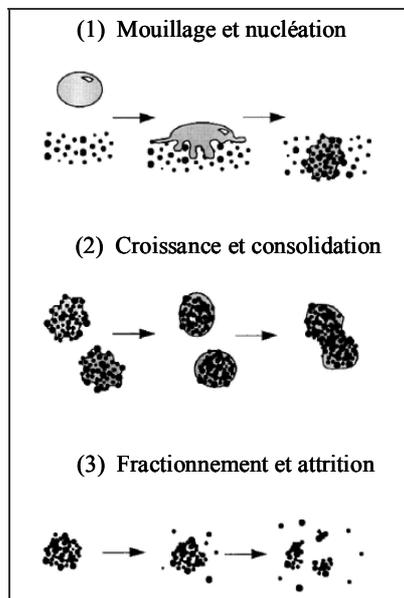


Figure I-6: Mécanismes d'agglomération selon Ennis et Litster (1997)

- (1) Le liquide de mouillage est amené au contact des particules pour former des amas d'aggrégats peu résistants appelés nucléi : c'est la phase de nucléation.
- (2) Les nucléi s'associent entre eux ou avec des particules primaires pour former des grains, qui croissent et se consolident sous l'effet d'agitation : c'est la phase de croissance et de consolidation.
- (3) Les grains humides ou secs se brisent sous l'effet d'un cisaillement élevé ou lors des opérations de caractérisation : c'est la phase de fractionnement et attrition.

Dans la première étape, la formation des nucléi ne se produit que si une affinité existe entre les particules primaires et le liquide de mouillage, qui peut être éventuellement déterminée thermodynamiquement par un calcul des énergies d'adhésion. Quand l'interaction est possible entre les deux phases, la qualité de la

distribution du liquide de mouillage agit directement sur les propriétés des nucléi formés (taille, forme, taux de saturation...). Dans la deuxième étape, l'accent a été mis sur l'expulsion du liquide de mouillage hors des grains lors de la consolidation pour former un film autour des grains et favoriser la croissance. Enfin, dans la troisième étape, la teneur du liquide de mouillage dans les grains assure leur cohésion et conditionne par conséquent leur aptitude à être fragmentés.

L'introduction de la contribution du liquide de mouillage dans la description de la granulation a ainsi conduit à l'étude de l'effet de plusieurs variables opératoires dont le liquide de mouillage sur la croissance des grains ainsi qu'à l'élaboration de modèles plus pertinents qui font appel soit à une approche adimensionnelle soit à une approche statistique.

#### **IV. Effet des variables opératoires sur la granulation humide**

Les variables opératoires peuvent être classées en deux catégories : la première regroupe les paramètres physico-chimiques ainsi que la composition de la poudre à granuler, du liant et du liquide de mouillage tandis que la seconde regroupe les paramètres mécaniques caractérisant le fonctionnement du procédé (dimension des équipements, vitesse d'agitation, débit de liquide de mouillage, température, ...). Nous analyserons successivement l'effet de ces deux types de variables sur la distribution granulométrique des grains et leur résistance à l'effritement qui sont les deux caractéristiques les plus étudiées dans la littérature. Compte tenu de l'importance de la variable procédé : "distribution du liquide de mouillage" pour notre étude, elle sera traitée séparément dans le paragraphe V.

##### **IV.1 Effet des variables physico-chimiques et de formulation**

###### **IV.1.1 Poudre**

###### **IV.1.1.1 Distribution de taille des particules primaires**

Newitt et Conway-Jones (1958) ; Capes et Danckwerts (1965) ont étudié la granulation de particules de sable de tailles différentes en présence d'eau ou d'éthanol dans un tambour rotatif. Ils ont ainsi montré qu'il existe une taille critique des particules primaires conduisant à des granulométries et des structures de grains différentes selon que l'on se situe en dessous ou au-dessus de cette taille. Cette taille critique dépend de la tension de surface (Capes et Danckwerts, 1965) et de la viscosité du liquide de mouillage (Keningley *et al.*, 1997).

Lorsque les particules primaires sont grandes et/ou présentent une distribution monodisperse, elles donnent naissance à des grains fragiles et déformables. Ce résultat est conforme aux travaux de Rumpf (1962) qui montrent que la résistance des grains est inversement proportionnelle aux diamètres des particules primaires. Dans ce cas, la croissance des grains serait consécutive à la déformation des grains

sous l'effet des collisions et à la création de nouvelles surfaces de contact. La cinétique de croissance est alors continue et rapide. La coalescence et la croissance par effet boule de neige sont ainsi favorisées. (Kristensen *et al.*, 1985 ; Mackaplow *et al.*, 2000) (figure I-7).

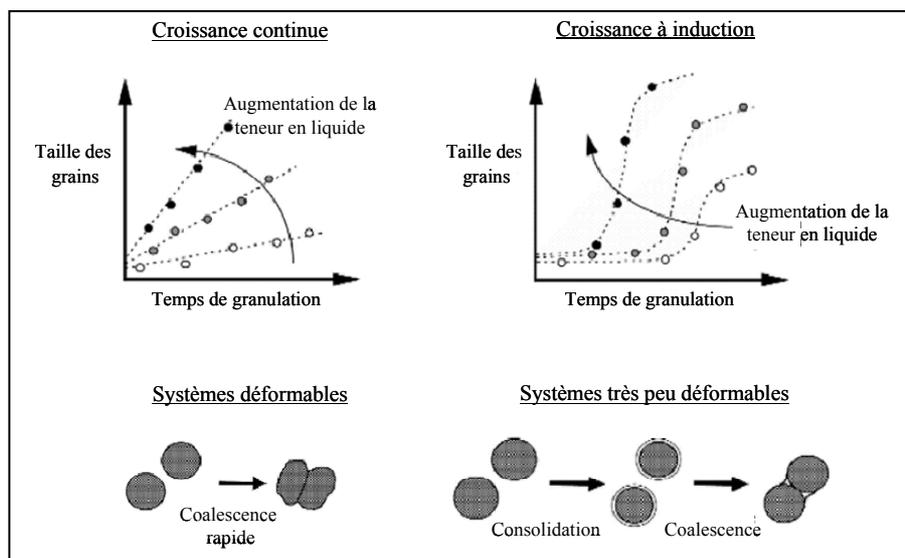


Figure I-7: Mécanismes de croissance (Iveson et Litster, 1998<sup>a</sup>)

Lorsque les particules primaires sont fines ou/et présentent une large distribution de taille, elles donnent naissance à des grains rigides et moins déformables. Dans ces conditions, la croissance a lieu après une période d'induction permettant de drainer le liquide de mouillage sur les surfaces des grains pour favoriser la coalescence (Linkson *et al.* 1973 ; Iveson et Litster, 1998<sup>a</sup>) (Figure I-7).

De plus, les travaux d'Iveson *et al.*, (1996) ; Iveson et Litster (1998<sup>b</sup>) sur la granulation des billes de verres dans un tambour rotatif en présence d'eau et de glycérol ont montré que le taux de consolidation des grains est proportionnel à la taille des particules primaires. Le taux de consolidation, indicateur de la compaction des grains, est déduit de la décroissance exponentielle de la porosité des grains en fonction de la vitesse du mélangeur. D'un autre côté, la diminution de la taille des particules favorise la mise en jeu des forces visqueuses par réduction de la distance interparticulaire.

## IV.1.2 Liquide de mouillage

## IV.1.2.1 Viscosité du liquide de mouillage

La description des phases de formation des grains par Ennis *et al.* (1991) a conduit à considérer avec attention le rôle des forces visqueuses dans les mécanismes de croissance de grains. Depuis, des études ont été menées aussi bien sur les mélangeurs-granulateurs à haute et à basse vitesse de cisaillement que dans les lits fluidisés afin de mettre en évidence l'intérêt de ce paramètre et son interaction avec les autres paramètres du procédé (Schæfer et Mathiesen, 1996<sup>b</sup> ; Hoornaert *et al.*, 1998 ; Walker *et al.*, 2006).

Il a été montré que l'augmentation de la viscosité favorise la croissance des grains jusqu'à une valeur critique au-delà de laquelle l'augmentation de la viscosité produit l'effet inverse (figure I-9). Ces observations ont été réalisées aussi bien dans les lits fluidisés que les mélangeurs ou les tambours tournants (Walker *et al.*, 2006 ; Mills *et al.*, 2000 ; Johansen et Schæfer, 2001).

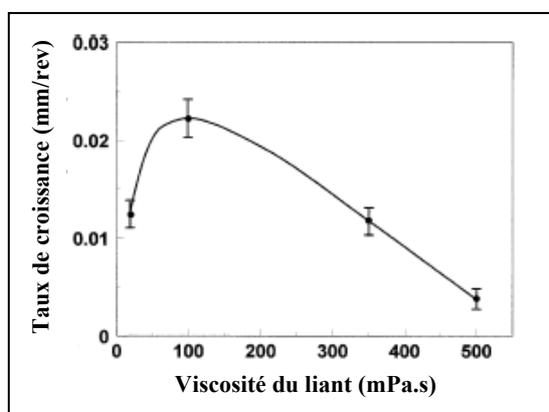


Figure I- 8: Effet de la viscosité sur le taux de croissance (Mills *et al.*, 2000)

Les explications avancées postulent que l'augmentation de la viscosité assure une meilleure croissance des grains en dissipant mieux l'énergie cinétique des grains lors de la collision et les maintiendraient ainsi mieux en contact pour qu'ils coalescent. Mais, l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage contribuerait aussi à former des grains moins déformables dont la croissance par coalescence serait alors plus difficile. Ainsi, la croissance des grains résulterait d'un équilibre entre ces deux effets opposés et le taux de croissance maximum serait déterminé par une valeur critique de viscosité. La granulation du lactose en présence de polyéthylène glycol en lit fluidisé a permis de relever une valeur critique de viscosité de 500 mPa.s (Walker *et al.*, 2006). Par contre elle est de 100 mPa.s lors de la granulation de la

silice dans un mélangeur tambour (Mills *et al.*, 2000). Cette différence serait à rapprocher de la taille des particules primaires qui est en moyenne de 47,5  $\mu\text{m}$  pour le lactose et varie de 90 à 180  $\mu\text{m}$  pour la silice. Ceci est conforme avec les conclusions de Keningley *et al.* (1997) qui ont montré que la viscosité minimale déclenchant la granulation croît avec la taille des particules primaires. Ainsi la viscosité minimale permettant la granulation des particules de carbonate de calcium est de 10 mPa.s pour les particules de 8  $\mu\text{m}$ , de 100 mPa.s pour celles de 50-80  $\mu\text{m}$  et de 1 Pa.s pour celles de 230  $\mu\text{m}$ .

Les différents taux de croissance observés pourraient être mis en relation avec les mécanismes de la granulation. En effet, il a été montré qu'à faible viscosité, il se forme des grains peu résistants qui se déforment facilement et qui croissent par enrobage et même par brisure (Mills *et al.*, 2000 ; Johansen et Schæfer, 2001). A la viscosité critique, la déformabilité des grains est optimale à la croissance par coalescence (Mills *et al.*, 2000 ; Johansen et Schæfer, 2001 ; Walker *et al.*, 2006). Ce mécanisme serait également prédominant selon le modèle d'Ennis *et al.* (1991). Au delà de la viscosité critique, la croissance par coalescence peut encore se produire, mais qui reste toutefois, faible dans les équipements de granulation qui génèrent peu de cisaillement comme les mélangeurs à tambour (Mills *et al.*, 2000) ou les lits fluidisés (Walker *et al.*, 2006). En effet, l'augmentation de la viscosité réduit alors le taux de drainage du liquide de l'intérieur des grains vers leur surface et limite ainsi les possibilités de coalescence. Pour ces raisons, comme le montrent les travaux d'Iveson *et al.* (1996) ; Hoornaert *et al.* (1998) ; Iveson et Litster (1998<sup>b</sup>), le taux de consolidation décroît lorsque la viscosité du liquide de mouillage augmente.

#### IV.1.2.2 Teneur en liquide de mouillage

Il convient tout d'abord de noter que l'étude de l'influence de la teneur de liquide de mouillage ne peut être réalisée que dans les conditions où le liant n'est pas dissout dans le liquide de mouillage mais mélangé à la poudre sous forme de particules solides. Dans le cas contraire, un changement de la formulation de granulation se produirait en même temps que la variation de la teneur du liquide de mouillage. Dans ce cas, Newitt et Conway-Jones (1958) et Capes et Danckwerts (1962) ont défini une teneur d'eau minimale nécessaire pour la granulation de particules de silice ; cette teneur est traduite en un taux de saturation qui doit alors être compris entre de 90 à 110% pour que ces particules s'agglomèrent. Si le taux de saturation est inférieur à cette valeur, les grains produits sont trop fragiles tandis que lorsque les teneurs sont trop élevées, les grains présentent une croissance excessivement rapide et non contrôlée qui aboutit à la formation d'amas. Hoornaert *et al.* (1998) ont observé que l'augmentation de la teneur du liquide de mouillage accroît le taux de croissance et le diamètre moyen des grains dans un high-shear mixer de type Lödige

en présence de 1,5% de PVP dans la poudre. Il a aussi été montré qu'il existe une relation linéaire entre la teneur en liquide de mouillage et la durée de compaction, la sphéricité des grains (Chevalier *et al.*, 2007) et la réduction de la porosité (Ohno *et al.*, 2007).

#### IV.1.2.3 Tension de surface de liquide de mouillage

Il a été rapporté par Capes *et al.* (1965) que le rapport entre la tension de surface des liants et le diamètre des particules primaires devrait être supérieur à  $460 \text{ mN.m}^{-2}$  pour assurer la formation des grains dans un mélangeur tambour. De plus, Ritala *et al.* (1986) ont montré que lorsque la tension de surface du liant est élevée, la puissance consommée par le moteur d'agitation croît. Enfin, Iveson *et al.* (2001) ont montré que la tension de surface a deux effets opposés sur la croissance de grains. D'une part, la diminution de la tension de surface engendre la formation de grains fragiles et déformables, ce qui devrait favoriser leur croissance par coalescence. D'autre part, la faible résistance de ces mêmes grains réduit leur probabilité de coalescence efficace. Ces observations montrent donc qu'il est difficile d'analyser l'effet de la tension de surface sur la croissance des grains. Toutefois, il a été conclu que la taille maximale atteinte par les grains croît avec la tension de surface.

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

#### IV.1.3 Mouillabilité de la poudre par le liquide de mouillage

La capacité du liquide de mouillage à s'étaler plus ou moins à la surface des particules détermine la structure des grains formés. La différence entre l'énergie de cohésion du liquide de mouillage ( $W_{cl}$ ) et l'énergie d'adhésion de ce liquide sur le solide ( $W_a$ ) permet de définir le coefficient d'étalement, noté  $S_{LS}$  (Équation I-3).

$$S_{LS} = W_{cl} - W_a = \sigma_{SV} - (\sigma_{SL} + \sigma_{LV}) \quad \text{Équation I-3}$$

Compte-tenu de la relation de Young, il vient

$$S_{LS} = \sigma_{LV} (\cos\theta - 1) \quad \text{Équation I-4}$$

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

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

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

$\theta$  : angle de contact solide-liquide

Rowe (1989) a lié la formation des nucléi aux énergies de surface, et a proposé deux modes de formation des nucléi selon le signe du coefficient d'étalement. Si le coefficient d'étalement est positif, le liquide de mouillage s'étale spontanément sur le solide et forme un film à la surface des particules solides. Des ponts liquides se forment au niveau de tous les points de contact entre les particules. Les grains produits sont denses et résistants. Si le coefficient d'étalement est négatif, le liquide de mouillage se dépose en gouttes sur les particules et les ponts liquides ne se forment qu'au niveau des gouttes. Dans ce cas, les grains sont poreux et friables.

Les prédictions de Rowe (1989) ont été vérifiées dans différents travaux. En effet, Planinšek *et al.* (2000) se sont basés sur un calcul d'énergie d'adhésion et de cohésion des poudres (lactose, pentoxyfilline et acyclovir) et du liant (polyvinylpyrrolidone (PVP) et hydroxypropyméthylcellulose (HPMC)) afin de choisir le couple poudre/liant qui permet de fabriquer les grains les plus résistants (Pentoxyfilline et PVP à 5%). Ainsi, les auteurs ont vérifié que pour favoriser l'étalement du liant sous forme de film autour des particules de poudre il faut s'assurer que le travail de cohésion du liant soit supérieur au travail d'adhésion poudre/liant. De plus, ils ont observé que les grains sont d'autant plus résistants que le liquide s'étale mieux sur les particules de poudre. De même, Tüske *et al.* (2005) ont mis en évidence des corrélations entre le coefficient d'étalement et la friabilité des grains. Néanmoins, ces corrélations ne sont valables que pour des systèmes simples à deux composants poudre/liant. Pour des systèmes plus complexes, le coefficient d'étalement à lui seul ne permet pas de prédire les propriétés des grains.

## IV.2 Effet des variables de procédé

### IV.2.1 Taille des gouttes

L'effet de la taille des gouttes du liquide de mouillage a été abordé comme un paramètre pouvant agir sur la distribution de taille des nucléi formés aux premiers instants de la granulation (Nienow, 1995). En effet, il a été montré que ce paramètre est d'autant plus influent que la granulation s'effectue dans les mélangeurs-granulateurs à bas taux de cisaillement où la taille de goutte est conservée jusqu'à ce qu'elle arrive en contact des particules primaires de poudre. Dans ce cas, une corrélation a été proposée reliant le diamètre de grain de lactose à celui de la goutte de liquide liant (solution aqueuse à 3-8% en PVP) par une loi de puissance affichant un coefficient de corrélation de 0,80 à 0,89 (Waldie, 1991 ; Schaafsma *et al.*, 1998). Récemment Ax *et al.* (2008) ont validé cette corrélation sur des mélangeurs-granulateurs à haute vitesse de cisaillement pour une granulation de lactose en présence d'eau ajoutée avec trois buses différentes permettant de faire varier la taille de la goutte de 57 à 125  $\mu\text{m}$ . Ces travaux ont montré que le diamètre médian des grains croît avec la taille de la goutte avec un rapport de trois au cours de la phase d'ajout et de cinq à la fin d'ajout. Ces résultats concordent avec ceux de Litster *et al.*

(2001) qui ont trouvé que la taille des grains de lactose est trois à quatre fois celle des diamètres des gouttes d'eau.

Au cours de la phase de maturation, le diamètre des grains ne dépend cependant plus de la taille des gouttes. Il en a été conclu que l'influence de la taille des gouttes est prédominante lors de la phase de nucléation (Ax *et al.*, 2008).

D'autre part, Schæfer et Mathiesen (1996<sup>a</sup>) ont proposé deux mécanismes de nucléation distincts selon la taille respective des gouttelettes de liquide de mouillage et des particules primaires (figure I-8). Lorsque le rapport de taille entre les gouttelettes du liant et les particules solides est faible, la nucléation se ferait par distribution tandis que lorsque ce rapport est élevé la nucléation se ferait par immersion. Abberger *et al.* (2002) ont étudié la qualité des grains issus de ces deux mécanismes de nucléation en faisant varier le rapport de taille entre des gouttes de polyéthylène glycol et des particules solides de lactose. Cette étude a montré que les grains issus d'une nucléation par distribution croissent par coalescence et présentent une structure aérée tandis que la nucléation par immersion favorise une croissance par effet boule de neige qui donne naissance à des grains plus denses.

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

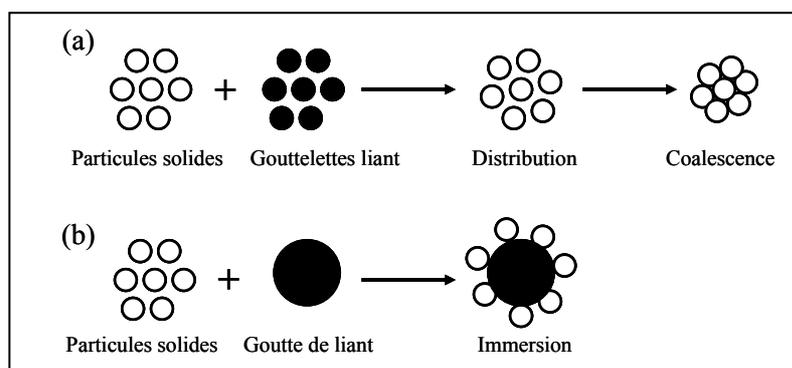


Figure I-9: Mécanismes de nucléation par (a) Distribution (b) immersion (Schæfer et Mathiesen, 1996<sup>a</sup>)

#### IV.2.2 Vitesse d'agitation

Il a été montré dans les travaux de Benali (2006) que la vitesse de rotation du tambour tournant intervient principalement à deux niveaux. D'un côté, elle assure la répartition et la distribution du liquide de mouillage dans le lit de particules. D'un autre côté, elle est responsable de l'énergie et de la fréquence des collisions entre particules, entre particules et paroi du bol de granulation et entre grains dans un stade plus avancé de la granulation.

Dans le cadre de mélangeurs-granulateurs, les travaux de Knight (1993) ; Saleh *et al.* (2005) montrent que l'augmentation de la vitesse d'agitation accroît le diamètre médian des grains en fin de granulation. Ces auteurs postulent que l'augmentation du diamètre moyen est due à l'augmentation de la fréquence de collision qui accroît la probabilité de rencontre entre les particules et/ou les grains et à l'augmentation de l'énergie de collision qui engendre des coalescences efficaces. Cette dernière hypothèse est cependant en contradiction avec les conclusions de Ennis *et al.* (1991) qui affirme que l'efficacité de la collision entre les particules ou entre les grains est d'autant plus efficace que la dissipation de l'énergie cinétique est importante. Cependant, Iveson *et al.* (2001) ont montré que l'augmentation du diamètre moyen avec la vitesse d'agitation n'est valable que pour des grains déformables. En revanche, pour des grains non déformables, l'augmentation de la vitesse d'agitation entraîne une diminution du diamètre moyen des grains (Ramaker *et al.*, 1998 ; Knight *et al.*, 2000) (figure I-10), ce qui est plus cohérent avec la théorie formulée par Ennis *et al.* (1991). La figure I-10 présente l'évolution du diamètre médian ( $d_{50}$ ) en fonction de la vitesse d'agitation pour des grains dits « déformables » et pour des grains dits « non déformables » (Annexe I).

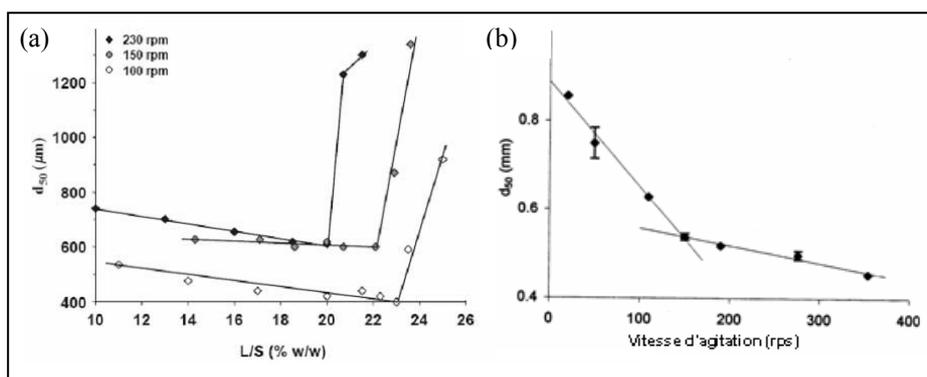


Figure I-10: Effet de la vitesse d'agitation sur le diamètre moyen pour des grains déformables (a) et pour des grains non déformables (b).

De plus, il a été montré que l'augmentation de la vitesse d'agitation induit d'autres changements pour les grains: la réduction de la porosité (Oulahna *et al.*, 2003 ; Saleh *et al.*, 2005 ; Ohno *et al.*, 2007), du taux de friabilité (Oulahna *et al.*, 2003), du taux de fines (Chevalier *et al.*, 2007) et l'accroissement du taux de saturation (Saleh *et al.*, 2005). Ces variations seraient consécutives au mécanisme de consolidation qui semble être favorisé par l'augmentation de la vitesse d'agitation.

#### IV.2.3 Débit du liquide de mouillage

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

## V. Distribution du liquide de mouillage

L'analyse de la littérature montre que la distribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre et son influence sur les caractéristiques des grains ont été très peu étudiées. On relève ainsi cinq articles publiés entre 1998 et 2008 qui abordent ce sujet alors que, paradoxalement, la plupart des interprétations du processus de granulation mentionnent le rôle capital de la présence de liquide de mouillage à la surface des grains. De plus, dans la mesure où le travail expérimental qui sera présenté et analysé dans ce mémoire porte précisément sur l'étude de la distribution du liquide de mouillage dans la poudre lors de la granulation en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement, nous allons analyser ces quelques articles avec attention.

A l'exception des travaux de Wauters *et al.* (2002) qui ont été réalisés en tambour tournant, les autres travaux l'ont été sur des mélangeurs-granulateurs à haut taux de cisaillement et de volume compris entre 0,25 et 30 L (Knight *et al.*, 1998 ; Ramaker *et al.*, 1998 ; Bouwman *et al.*, 2006 ; Ax *et al.*, 2008). D'autre part, les poudres utilisées dans les travaux de Ramaker *et al.* (1998) ; Bouwman *et al.* (2006) ; Ax *et al.* (2008) sont constituées d'un mélange d'excipients pharmaceutiques, comme le lactose et la cellulose microcristalline, agglomérées par addition d'eau tandis que les travaux de Knight *et al.* (1998) portent sur des particules de carbonate de calcium agglomérées par fusion à 55°C de polyéthylène glycol (PEG 1500). Enfin, la répartition du liquide de mouillage a été mise en évidence grâce à l'utilisation de traceurs colorés par Ramaker *et al.* (1998) ; Bouwman *et al.* (2006) tandis que Knight *et al.* (1998) ; Ax *et al.* (2008) ont déterminé respectivement le contenu des grains en PEG et en eau par mesure de la perte de masse des grains à la dessiccation après trempage dans l'azote liquide.

Bien que les configurations expérimentales soient relativement différentes, il ressort des études de Knight *et al.* (1998) ; Wauters *et al.* (2002) ; Ax *et al.* (2008) que la distribution du liquide de mouillage en fonction de la taille des grains évolue pour passer d'un stade très hétérogène en début de procédé à un stade relativement homogène en fin de procédé. Plus précisément, il semble selon Wauters *et al.* (2002) que la distribution devient homogène à la fin de l'induction. Cette hétérogénéité se caractérise par un taux de liquide très supérieur dans les grains de grande taille par rapport aux grains de petite taille. Le temps nécessaire pour atteindre une distribution homogène augmente avec la taille des gouttes de liquide lorsque celui-ci est ajouté sous forme atomisée (Ax *et al.*, 2008) ou lorsque le liant est ajouté en masse à la poudre (Knight *et al.*, 1998 ; Ax *et al.*, 2008). Ce paramètre ne semble toutefois pas déterminant pour la granulométrie finale des grains pour des liquides de mouillage peu visqueux (Ax *et al.*, 2008) (figure I-11). Pour des liquides de

mouillage plus visqueux, la taille des grains formés augmente quand le temps d'homogénéisation de la distribution du liant s'accroît (Knight *et al.*, 1998).

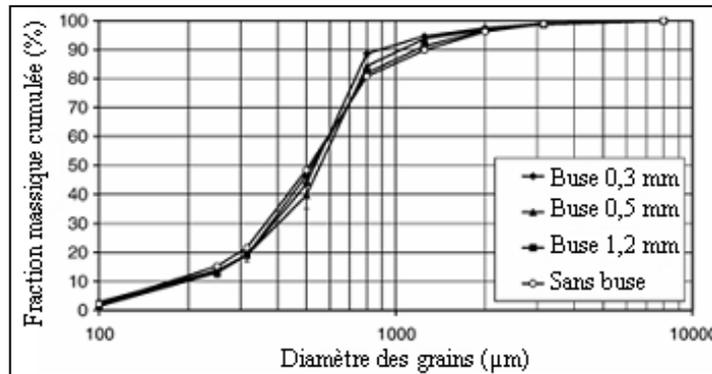


Figure I-11 : Distribution cumulée de taille des grains, 5 minutes après addition du liquide de mouillage à travers différentes buses et sous forme non atomisée (Ax *et al.*, 2008)

Knigh *et al.* (1998) concluent alors que la période de non-croissance est improprement dénommée « nucléation » dans la mesure où l'obstacle à la croissance n'est pas de nature énergétique mais de nature purement mécanique. Ces résultats suggèrent d'autre part qu'il existe donc un processus de redistribution du liquide de mouillage à partir des grains de grande taille vers les grains de petite taille. C'est en effet ce que montrent les travaux de Ramaker *et al.* (1998) ; Bouwman *et al.* (2006). En ajoutant des grains préalablement colorés à la poudre en fin de granulation, ces auteurs ont mis en évidence le transfert préférentiel de traceur vers les plus petits grains présents dans le réacteur. Ainsi, il s'agirait à la fois du liquide de mouillage et des morceaux de grains qui seraient échangés entre particules, ce qui répond à la description de la croissance par le mécanisme de consolidation et de brisure. Selon Ramaker *et al.* (1998), ce transfert obéirait à une loi du premier ordre dont la constante de vitesse varierait en sens inverse de la taille des grains recevant le traceur. Constatant que la valeur des constantes de transfert augmente avec la vitesse d'agitation dans une proportion similaire à celle du nombre de puissance, les auteurs concluent que la vitesse d'agitation impacte essentiellement le taux de cassure des grains de grande taille par effet de cisaillement plutôt que la vitesse relative des particules dans le réacteur. La cassure des grains s'opérerait donc essentiellement au contact du mobile d'agitation. On peut enfin, noter que l'effet de la taille des grains contenant le liquide de mouillage n'a pas été étudié.

L'effet de l'hétérogénéité de distribution du liquide de mouillage sur les caractéristiques des grains apparaît donc relativement mal connu et l'analyse de la

littérature ne permet pas d'identifier de relation fonctionnelle entre les variables opératoires, la distribution du liquide de mouillage et les caractéristiques granulométriques des grains.

## VI. Tentative de description globale du procédé de granulation

L'analyse des données issues de la littérature montre qu'il est difficile d'identifier l'influence de chaque variable opératoire sur le mécanisme de granulation. La formation des grains est le résultat de l'effet couplé de ces variables. Il apparaît cependant que, comme le montrent les travaux de Holm *et al.* (1983) ; Johansen et Schæfer (2001), la taille des particules primaires, la vitesse d'agitation, la teneur en liquide de mouillage et la viscosité de la solution de liant sont les variables les plus déterminantes. Iveson *et al.* (1998<sup>b</sup>) d'une part et Lister *et al.* (2001) d'autre part ont tenté d'exprimer l'influence conjuguée de ces variables à travers différentes expressions.

### VI.1 Approche de Iveson et Litster (1998<sup>a, b</sup>)

Iveson et Litster (1998<sup>b</sup>) font appel à une expression permettant de déterminer la vitesse de consolidation des grains appelé taux de consolidation ( $k$ ) en reliant le diamètre des particules ( $d$ ) à la viscosité du liquide de mouillage ( $\mu$ ) (Équation I-5) :

$$k \propto \frac{d}{\mu^a} \quad \text{Équation I-5}$$

$a$  : constante qui vaut  $0,26 \pm 0,13$  dans le cas des billes de verre de  $19 \mu\text{m}$  de diamètre

$d$  : diamètre des particules (m)

$\mu$  : viscosité (Pa.s)

$k$  : taux de consolidation ( $\text{s}^{-1}$ )

Par analogie avec le comportement des systèmes dispersés possédant une interface déformable, Iveson et Litster (1998<sup>a</sup>) postulent que la croissance des grains peut être décrite à partir du taux maximum de saturation ( $S_{\text{max}}$ ) (Équation I-1) et d'un nombre adimensionnel de déformation du grain ( $D_e$ ) sous l'effet de sa vitesse relative et de ses caractéristiques physico-chimiques et rhéologiques (Équation I-6) :

$$D_e = \frac{\rho_g U_c^2}{Y_g} \quad \text{Équation I-6}$$

$U_c$  : vitesse de collision dans l'équipement de granulation ( $\text{m.s}^{-1}$ )

$\rho_g$  : masse volumique des grains déterminée à la porosité minimale ( $\text{kg.m}^{-3}$ )

$Y_g$  : contrainte seuil de déformation des grains déterminée à la porosité minimale (Pa)

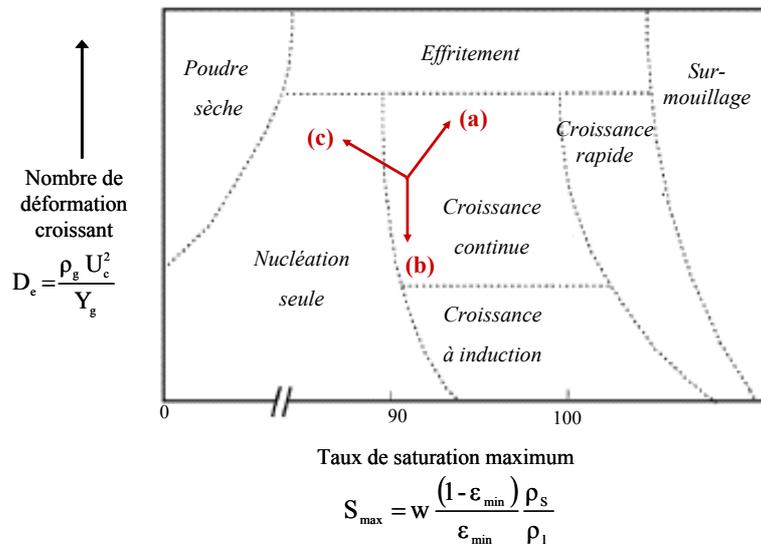


Figure I-12: Carte des régimes de croissance ; (a) augmentation de la vitesse d'agitation, (b) augmentation de la viscosité et diminution de la taille des particules primaires, (c) diminution de la tension de surface (Iveson et Litster, 1998<sup>a</sup>)

Ces auteurs ont alors dressé une cartographie du comportement des grains en fonction du taux de saturation et du nombre de déformation (figure I-12). A faible taux de saturation, les particules restent intacts et s'écoulent facilement. A un taux de saturation plus élevé, la croissance des grains s'effectue en continu ou par induction selon le niveau de déformation des grains. Une croissance rapide des grains a lieu à des taux de saturation qui tendent vers 100%.

L'influence de quelques variables opératoires sur le régime de croissance est représentée sur la figure I-12. L'augmentation de la vitesse d'agitation (a) accroît la vitesse relative des particules et donc le nombre de déformation d'une part et le taux de saturation par intensification de la compaction des grains d'autre part. Le régime de croissance se déplace vers la droite sur la carte et passe de la nucléation à la croissance continue ou par induction. L'augmentation de la viscosité et la diminution de la taille des particules primaires (b) fait chuter le taux de consolidation et le nombre de déformation. Le régime de croissance favorisé devient alors un régime par induction. La diminution de la tension de surface (c) entraîne la formation de grains peu résistants qui peuvent se consolider facilement. Ainsi le nombre de déformation croît et le taux maximum de saturation décroît ; le régime de

croissance prépondérante devient un régime de nucléation voire un régime de non-croissance.

Bien que très élégante, cette description des régimes possibles de croissance des grains reste difficile à exploiter car, en supposant l'hypothèse pertinente d'Iveson et Litster (1998<sup>a</sup>), la vitesse relative des grains reste très difficile à déterminer. En particulier, la présence d'un milieu discontinu empêche d'appliquer directement les lois de comportement des milieux continus et donc de déterminer les profils de vitesse dans le réacteur. De plus, le calcul du nombre de déformation fait intervenir la notion de cohésion du grain (ou contrainte seuil de déformation) dont Bouwman *et al.* (2006) ont montré qu'elle pouvait être très mal appréhendée par le nombre de déformation si le liquide de mouillage est peu visqueux et la poudre soluble dans le liquide de mouillage. En effet, dans ces conditions, la phase liquide au sein de laquelle peuvent se développer les forces visqueuses opposant une résistance à la déformation se trouve être la solution de liquide de mouillage saturée en poudre dont la viscosité n'est plus celle du liquide de mouillage. De plus, si la transmission des forces de frottement par une interface déformable est relativement bien décrite dans le cas des dispersions liquide-gaz, elle devient particulièrement ardue à transcrire dans le cas de systèmes hétérogènes comme les grains humides poreux. Bouwman *et al.* (2006) sont ainsi amenés à conclure à la non-pertinence de ce modèle en particulier lorsque le liquide de mouillage est peu visqueux.

## VI.2 Approche de Litster *et al.* (2001)

Lister *et al.* (2001) ont tenté d'identifier des relations fonctionnelles entre différentes variables rassemblées sous la forme d'un nombre adimensionnel appelé nombre de recouvrement, noté  $\Psi_a$ . Ce paramètre caractérise uniquement la phase de nucléation ; il mesure la densité du liquide de mouillage sur le lit de poudre lorsque le liquide est ajouté sous forme de nébulisat en reliant le débit de liquide de mouillage, le diamètre des gouttes et le flux quantité de poudre dans la zone de pulvérisation. Il est défini par le rapport de l'aire projetée des gouttes à la surface de poudre traversant la zone de pulvérisation (Équation I-7) :

$$\Psi_a = \frac{3V^\circ}{2A^\circ d} \quad \text{Équation I-7}$$

$V^\circ$ : débit volumique d'alimentation liquide ( $\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ )

$A^\circ$ : flux surfacique de poudre traversant la zone de pulvérisation ( $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )

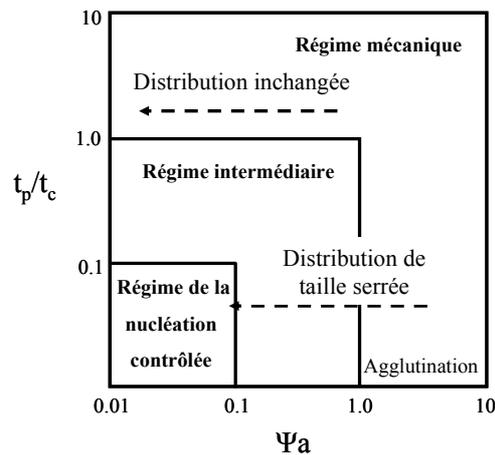
$d$ : taille moyenne des gouttes du liant pulvérisé (m)

Deux régimes de nucléation sont alors définis :

- $\Psi_a$  faible : le débit de liquide est inférieur au flux de quantité de poudre traversant la zone de mouillage ; chaque goutte de liant donne naissance à un seul nucléi. Il est intéressant de procéder à la granulation dans ce régime qui assure la bonne répartition du liant et résulte donc en une distribution de taille serrée des nuclei.
- $\Psi_a$  élevé : la distribution du liant s'effectue à un débit plus important que celui de la poudre. Il se produit un recouvrement des gouttelettes par les particules et la nucléation devient plus difficile à contrôler. La distribution de taille des nuclei s'élargit.

Une relation de proportionnalité entre les valeurs théoriques du  $\Psi_a$  et les valeurs expérimentales de la surface projetée par les gouttes sur les particules de poudre a pu être obtenue pour de faibles valeurs de  $\Psi_a$ . Pour des valeurs élevées de  $\Psi_a$ , la surface projetée par les gouttes tend vers une valeur asymptotique (Litster *et al.*, 2001). Ces auteurs ont également montré qu'une augmentation du flux surfacique ou qu'une diminution de la taille moyenne des gouttes forme des nucléi dans un régime de nucléation contrôlée avec une distribution de taille serrée. Ces mêmes auteurs ont déterminé que la limite du régime de nucléation contrôlée se produit pour une valeur de  $\Psi_a$  de 0,1.

Toutefois, une valeur faible de  $\Psi_a$  est une condition nécessaire mais non suffisante pour se situer dans le régime de nucléation contrôlée. En effet, Hapgood *et al.* (2003) se sont inspirés du nombre de recouvrement et du temps de pénétration des gouttes dans le lit de particules solides pour introduire une cartographie des régimes de nucléation. Celle-ci permet de relier le nombre de recouvrement  $\Psi_a$  au rapport du temps de pénétration d'une goutte de liant dans la poudre ( $t_p$ ) avec le temps de circulation de la poudre dans la zone de nucléation ( $t_c$ ).

Figure I- 13: Carte de nucléation (Hapgood *et al.*, 2003)

Ainsi, trois différents régimes de nucléation peuvent être identifiés (figure I-13):

- $\Psi_a$  et  $t_p/t_c$  faibles: le régime de nucléation contrôlée encore appelé régime de goutte qui représente un cas idéal de nucléation où chaque goutte liquide pénètre dans les pores dès qu'elle est en contact avec une particule solide pour donner naissance à un seul nucléi. Dans ce cas, la distribution de taille des gouttes pulvérisées sur les particules solides conditionne la distribution de taille des nucléi formés. Il est alors important de maîtriser le système de pulvérisation du liquide.
- $\Psi_a$  et  $t_p/t_c$  grands : le régime de nucléation est mécanique car les gouttes du liquide vont avoir tendance à coalescer avant d'avoir le temps de pénétrer dans les pores. C'est le cas rencontré avec les liquides de mouillage visqueux. Il en résulte des nucléi présentant une large distribution de taille. Dans ce cas, les caractéristiques de pulvérisation du liquide ont très peu d'effet sur la nucléation. Ce sont les paramètres tels que la vitesse d'agitation ou le temps du procédé qui assurent la maîtrise de la nucléation, d'où le nom de régime mécanique. Plank *et al.* (2003) ont montré que, dans les conditions usuelles de fonctionnement, ce régime prédominerait dans les mélangeurs-granulateurs à haute vitesse de cisaillement.
- $\Psi_a$  et  $t_p/t_c$  moyens : les paramètres dynamiques de la pénétration des gouttes et les forces mécaniques sont de même ordre de grandeur. Dans cette zone, la nucléation est très sensible aux faibles variations des conditions opératoires ; c'est le régime intermédiaire.

Plus aisée à utiliser que l'approche d'Iveson et Litster (1998<sup>a</sup>), la cartographie proposée par Litster *et al.* (2001) offre l'avantage de s'approcher d'une relation fonctionnelle faisant intervenir des variables opératoires directement ajustables comme la vitesse d'agitation, le débit de liquide de mouillage ou le cône

d'atomisation de la buse de pulvérisation. Les données quantitatives mettant en relation ces nombres et les caractéristiques des grains restent cependant difficiles à trouver.

### VI.3 Analyse statistique

Les bilans de population sont utilisés dans plusieurs branches de la science et de l'ingénierie (Ramkrishna, 1985 ; Randolph et Larson, 1988 ; Hounslow, 1998) comme approche s'appliquant à la description de tout échantillon d'individus possédant des propriétés variables (taille, morphologie, composition...). Dans le cas de cette étude, elle permet de décrire l'évolution d'une population de particules subissant des phénomènes d'agglomération. Pour une population continue, le bilan de population décrit l'évolution cinétique du nombre et de la taille de particules. Classiquement, la variation de la concentration en particules de volume  $v_i$  est décrite par l'équation Équation I-8:

$$\frac{\partial n(v_i, t)}{\partial t} = \frac{1}{2} \int_0^{v_i} \beta(v_j, v_i - v_j) n(v_j, t) n(v_i - v_j, t) dv_j - \int_0^{\infty} \beta(v_j, v_i) n(v_j, t) n(v_i, t) dv_j$$

Équation I-8

$n(v_i, t)$  : concentration à l'instant  $t$  en particules de volume  $v_i$

$\beta(v_i, v_j)$  : noyau d'agglomération représentant le taux de collision entre les particules de volume  $v_i$ , et  $v_j$ . Il correspond à la probabilité (ou fréquence) de collision entre les particules de volume  $v_i$ , et  $v_j$ . Il dépend de la taille des particules et du mécanisme d'agglomération. Ici, on assimile qu'une collision entraîne nécessairement une coalescence.

L'équation I-8 est souvent référencée comme équation de Smoluchowski (1917), elle correspond à un bilan sur les particules de volume  $v_i$ . En effet :

- $\frac{\partial n(v_i, t)}{\partial t}$  correspond à la variation au cours du temps de la concentration en particules de volume  $v_i$ .
- $\frac{1}{2} \int_0^{v_i} \beta(v_j, v_i - v_j) n(v_j, t) n(v_i - v_j, t) dv_j$  correspond au terme d'apparition des particules de volume  $v_i$ . Il consiste à estimer l'ensemble des collisions possibles entre les particules de volume  $v_j$  ( $v_j$  prenant les valeurs de 0 à  $v_i$ ) avec les particules de volume  $v_i - v_j$ . Le facteur  $\frac{1}{2}$  correspond à une correction pour éviter de compter deux fois la même collision : les collisions entre les particules  $v_j$  et celles de volume  $v_i - v_j$  sont en effet les mêmes que celles entre les particules  $v_i - v_j$  et celles de volumes  $v_j$ .

- $\int_0^{\infty} \beta(v_j, v_i) n(v_j, t) n(v_i, t) dv_j$  correspond au terme de disparition des particules de volume  $v_i$ . Il consiste à estimer le nombre de collisions des particules de volume  $v_i$  avec toutes les autres particules.

Les premières études de résolution du bilan de population ont montré que la difficulté majeure réside dans la définition du noyau d'agglomération  $\beta(v_i, v_j)$ . Ce dernier a été longtemps ajusté aux résultats expérimentaux sans qu'aucune signification physique ne lui soit attribuée. Knight *et al.* (1993) ont montré que le noyau d'agglomération doit s'exprimer en fonction de la taille des particules entrant en collision. Un noyau d'agglomération constant semble être trop simple pour reproduire les variations des observations expérimentales notamment les distributions granulométriques bimodales. Les travaux de Liu et Litster (2002) ; Iveson (2002) ; Darelus *et al.* (2005) ; Björn *et al.* (2005) ont exprimé le noyau d'agglomération en fonction de deux termes (équation I-9) ; un terme constant ( $\beta_0$ ) dépendant des variables opératoires de formulation et de procédé et un terme  $\beta^*(v_i, v_j)$  exprimant la probabilité de coalescence en fonction de la taille des particules.

$$\beta(v_i, v_j) = \beta_0 \beta^*(v_i, v_j) \quad \text{Équation I-9}$$

Différentes formes d'écriture ont été proposées dans la littérature pour expliciter les probabilités de coalescence (tableau I-5). Ils sont généralement testés pour choisir celui qui s'ajuste le mieux aux résultats expérimentaux (Iveson, 2002).

Tableau I-5: Les différentes écritures de la probabilité de coalescence proposés dans la littérature

$\beta^*(v_i, v_j)$	Nom	Références
$\beta^*(v_i, v_j) = 1$	Constant	Kapur (1969)
$\beta^*(v_i, v_j) = v_i + v_j$	Somme	Golovin (1963)
$\beta^*(v_i, v_j) = v_i \times v_j$	Produit	–
$\beta^*(v_i, v_j) = (v_i + v_j)^a / (v_i \times v_j)^b$	–	Kapur (1972)
$\beta^*(v_i, v_j) = (v_i^{2/3} + v_j^{2/3})(1/v_i + 1/v_j)$	–	Sastry (1975)
$\beta^*(v_i, v_j) = 1 ; t \leq t_1$ $\beta^*(v_i, v_j) = v_i + v_j ; t > t_1$	–	Adetayo <i>et al.</i> (1995)
$\beta^*(v_i, v_j) = 1 ; w < w^*$ $\beta^*(v_i, v_j) = 0 ; w > w^*$ avec $w^* = (v_i + v_j)^a / (v_i \times v_j)^b$	–	Adetayo <i>et al.</i> (1997)

A ses débuts, l'application des bilans de population dans les procédés de granulation se limitait à une seule variable (bilan de population à un paramètre). En effet, la taille des grains a été considérée longtemps comme la seule variable significative dont dépend la coalescence (Sastry, 1975 ; Kapur, 1972). Plus tard, Iveson (2002) a montré que d'autres variables interagissent avec la taille des grains pour contrôler la coalescence. Le taux du liquide de mouillage, la porosité et l'hétérogénéité de la répartition des composants de la formulation sont les variables qui influencent la coalescence et doivent par conséquent, être intégrés dans l'équation du bilan de population. Iveson (2002) a confirmé que la résolution du bilan de population dans ce cas est fastidieuse. Ainsi, pour simplifier cette étude, Hounslow *et al.* (2001) ont proposé de résoudre le bilan de population à deux paramètres en se basant sur la taille des grains et la teneur en liquide de mouillage. Biggs *et al.* (2003) ; Darelus *et al.* (2005) ont intégré la teneur en liquide de mouillage dans le noyau d'agglomération.

## VII. Conclusion

Cette synthèse bibliographique nous a permis de noter le caractère complexe du procédé de granulation. En effet, différents mécanismes (nucléation, coalescence, enrobage....) concourent à la formation des grains rendant difficile la détermination des relations couplant les variables opératoires à la qualité finale des grains. Cependant, la description de la granulation comme un procédé à trois étapes a permis de découpler les mécanismes liés à la nucléation, de ceux de la croissance et de la brisure. Cette description a aussi permis de mettre l'accent sur le caractère important du liquide de mouillage dans le lit de poudre, qui constitue une variable clé lors de la formation des grains. Toutefois, cette variable a suscité très peu d'études, qui pour la plupart sont effectuées en dehors de la phase d'ajout du liquide de mouillage et conduisent à une répartition hétérogène de celui-ci dans les grains avec une concentration dans les plus gros d'entre eux. Ces résultats ne permettent donc pas d'explorer les premières phases du procédé au contact du liquide de mouillage qui sont capitales pour la maîtrise du procédé.

Par ailleurs, l'analyse des effets des variables opératoires permet de décrire les mécanismes de granulation. Il apparaît que les variables de formulation telles que le diamètre des particules primaires sont aussi importantes que les variables de procédé. Ils agissent conjointement pour définir les caractéristiques finales des grains.

De même, la modélisation du procédé constitue un outil pour la compréhension des mécanismes de granulation. L'utilisation des nombres adimensionnels est proposée dans la littérature, pouvant décrire les mécanismes de granulation ou encore les régimes de nucléation. Ces outils, bien qu'intéressants, ne peuvent souvent pas être utilisés à cause de la difficulté liée à la détermination de certains paramètres comme la vitesse de collision des particules. Par ailleurs, les bilans de populations constituent un autre outil de modélisation qui est fondé sur des notions de probabilités de collision des particules.



## *Chapitre II*

### *Matériels & Méthodes*



## Chapitre II : Matériels & Méthodes

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

### I. Matières premières

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

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

#### I.1 Formulation

La formule retenue pour cette étude est donc constituée d'un excipient et d'un liant couramment utilisés dans les produits pharmaceutiques à savoir : le lactose alpha-monohydraté et la polyvinylpyrrolidone (PVP) dans des proportions massiques de 97,5% et 2,5% respectivement. Le liquide liant ou encore appelé liquide de mouillage sera constitué d'un mélange d'eau déminéralisée et de propan-2-ol dans des parts variables qui seront précisées pour chaque essai.

➤ Le lactose alpha-monohydrate (Pharmatose 200M, Lavallee Chimie, Levallois, France) se présente sous forme de poudre cristalline, blanche, inodore et de goût légèrement sucré. Sa formule chimique est  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ,  $H_2O$  et sa masse moléculaire est de  $360 \text{ g.mol}^{-1}$ .

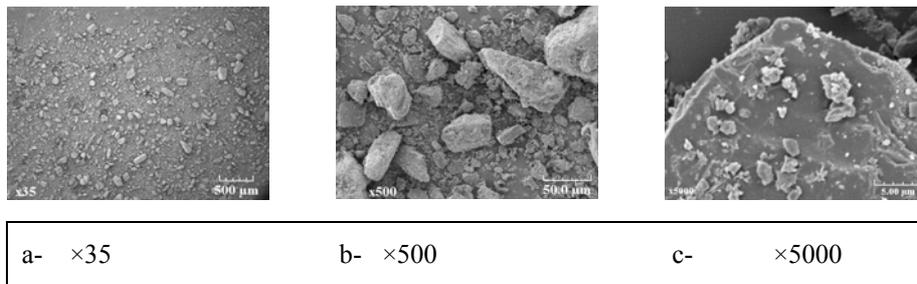


Figure II- 1: Caractérisation morphologique du alpha lactose monohydrate

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

➤ La polyvinylpyrrolidone (PVP) (Kollidon 30, BASF, Ludwigshafen, Allemagne) se présente sous forme de poudre jaunâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans l'éther. Sa formule chimique est  $(C_6H_9NO)_n$  et sa masse moléculaire est généralement supérieure à  $25000 \text{ g.mol}^{-1}$ . Les observations au MEB (figure II-2) montrent que les particules de PVP se présentent sous forme régulière sphérique (a), à surface lisse (b) et à forte porosité (c).

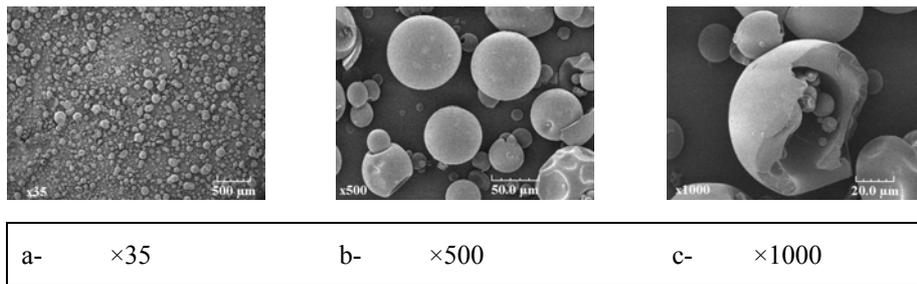


Figure II-2: Caractérisation morphologique de la PVP

## I.2 Liquide de mouillage

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

- La nigrosine (PROLABO, Fontenay sous Bois, France) a été choisie comme traceur. Elle se présente sous forme de poudre noire, inodore et utilisée pour la fabrication d'encre. Incorporée à raison de  $1 \text{ g.L}^{-1}$  dans le liquide de mouillage, la nigrosine donne une coloration violette plus ou moins intense selon sa concentration. La stabilité de ce produit et l'absence d'interaction avec les matériaux utilisés constituent son grand avantage pour les essais expérimentaux.
- Le propan-2-ol anhydre ou couramment appelé isopropanol (Acros Organics, Geel, Belgique) a été choisi pour modifier les énergies d'adhésion entre la poudre et le liquide. Il est ajouté à des pourcentages variables dans le liquide de mouillage.

### **I.3 Caractérisation physique de la matière première**

#### **I.3.1 Distribution granulométrique**

La distribution granulométrique des poudres est déterminée par un granulomètre laser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments, Worcestershire, U.K.). Celle de la lactose a été réalisée par voie humide en le dispersant dans l'isopropanol jusqu'à un taux d'obscurité de 12%. Celle de la PVP a été effectuée par voie sèche. Après l'alignement du faisceau, l'analyse est réalisée et le résultat est exprimé en fonction du volume relatif des particules (Annexe II).

#### **I.3.2 La masse volumique pycnométrique**

La masse volumique pycnométrique du lactose et de la PVP est déterminée au moyen d'un pycnomètre à Hélium (AccuPyc<sup>TM</sup> 1330TC, Micromeritics Instruments Inc., Norcross, GA, U.S.A). Une masse connue de poudre est introduite dans la cellule de mesure, la variation de pression d'hélium permet d'accéder au volume occupé par l'échantillon (Annexe II).

#### **I.3.3 Viscosité du liquide de mouillage**

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

#### **I.3.4 Tension de surface du liquide de mouillage**

La tension de surface des liquides de mouillage est mesurée par un tensiomètre (IT Concept, Longessaigne, France). La mesure est effectuée sur une goutte pendante

formée par une seringue contenant l'échantillon analysé. En présence de tensioactif, un temps suffisant devrait être fixé pour réaliser la mesure. Dans le cas où il s'agit de simples solutions aqueuses de traceur mélangé avec des proportions d'isopropanol, un risque d'évaporation a été noté marqué par une augmentation de la tension de surface aux temps longs de mesure. Ainsi, on a considéré la tension de surface obtenue aux 30 premières secondes (Annexe II).

## II. Matériels

### II.1 Caractéristiques du mélangeur de poudre

Les poudres sont mélangées avant granulation à l'aide d'un mélangeur Turbula (T2F, Wab, Bâle, Suisse) pendant 15 minutes à  $67 \text{ tr.min}^{-1}$ .

### II.2 Caractéristiques du granulateur

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

Le mélangeur-granulateur est équipé de deux éléments rotatifs verticaux : un agitateur à trois pales ( $N_{\text{max}}=3000 \text{ tr.min}^{-1}$ ) et un émotteur ( $N_{\text{max}}=7000 \text{ tr.min}^{-1}$ ). Le liquide de mouillage arrive au contact de la poudre au moyen d'une pompe volumétrique à piston (Dosimat 765, Metrohm, Herisau, Suisse) par l'intermédiaire d'un tube capillaire de  $400 \mu\text{m}$  de diamètre. Celui-ci est orienté vers l'émoteur afin de réduire la taille des gouttes au cours de la phase d'ajout du liquide de mouillage (figure II-3). Le bol de granulation est enduit d'un film de polymère (Sigmacote, Sigma-aldrich, Saint Quentin Fallavier, France) afin d'éviter le collage de la poudre sur les parois du réacteur. Les caractéristiques géométriques du mélangeur-granulateur sont regroupées dans le tableau II-1.

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

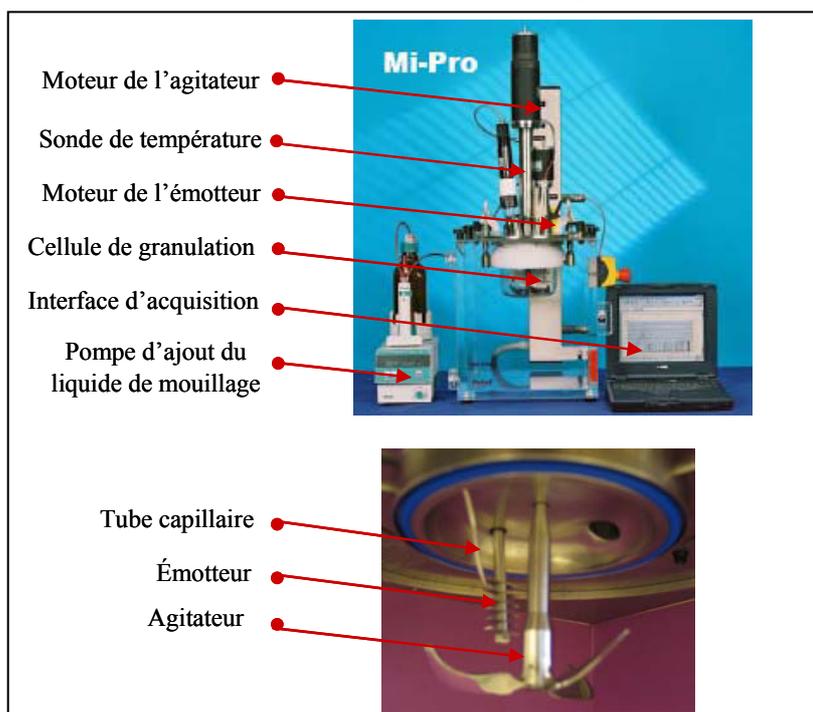


Figure II-3 : Mi-Pro 0,5 L

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

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

### III. Caractérisation des grains

#### III.1 Caractéristiques générales

Parmi les nombreuses caractéristiques physiques, physico-chimiques et comportementales des grains susceptibles d'être mesurées, nous nous sommes limités à celles présentant une importance toute particulière en regard de l'objectif de notre étude. Ainsi, dans la mesure où notre étude est consacrée à l'influence de la distribution de liquide de mouillage dans les grains, les paramètres susceptibles d'aider à l'interprétation des résultats obtenus ont été retenus : la distribution granulométrique, la forme et la porosité des grains.

##### III.1.1 Distribution granulométrique

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

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

##### III.1.2 Porosité

Les mesures de porosité sont réalisées à l'aide d'un porosimètre à mercure (AutoPore IV 9500, Micromeritics Instruments Inc., Norcross, GA, U.S.A) fonctionnant dans une gamme de pression variant de  $4.10^{-3}$  à 227 MPa. Nous nous sommes, cependant, limités à une pression maximale de 2,6 MPa, correspondant à la pression à partir de laquelle les grains formés sont susceptibles de casser quant ils sont soumis à une compression uniaxiale. Cette contrainte seuil a pu être déterminée en utilisant une machine universelle d'essais de matériaux (INSTRON 5569, Instron Limited, Bucks, United Kingdom), munie d'un capteur de force d'une capacité maximale de 10 N. Un support plan et un poinçon en inox d'un diamètre de 3 mm sont utilisés. Le protocole est le suivant :

- mise en place d'un grain unique,
- déplacement du poinçon à une vitesse de  $5 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à une distance d'environ 0,02 mm du plateau,

La courbe représentant la force en fonction du déplacement présente un maximum correspondant à la force de rupture du grain. Rapportée à la surface projetée du

grain, cette force permet d'estimer une contrainte seuil mais qui diffère de la pression isostatique appliquée par le mercure sur les grains.

### III.1.3 Observation microscopique

Les grains sont observés au microscope électronique à balayage (JSM-T330A, JEOL Ltd., Tokyo, Japan) à une résolution de 4,5 nm. Les grains sont déposés de façon espacée sur des plots cylindriques, fixés sur un support à raison de 8 plots par support. Ensuite, les grains sont passés dans un dispositif de pulvérisation cathodique pendant 6 minutes sous vide, avant d'être observés.

## III.2 Taux de liquide de mouillage des grains

Le taux de liquide de mouillage a été déterminé en incorporant un traceur soluble, la nigrosine, au liquide de mouillage. Ainsi, la nigrosine se répartit de la même façon que le liquide de mouillage dans les différentes classes de grains. Par ailleurs, la masse de nigrosine a été mesurée dans chaque classe de grains, obtenus après tamisage, soit 12 classes. Enfin, dans la mesure où les rendements massiques sont différents d'une classe de taille à une autre, les taux de nigrosine mesurés ont été normalisés en rapportant la masse de traceur mesurée à la masse de grain obtenue. De même, la teneur du liquide, exprimé en pourcentage, représente le volume du liquide de mouillage introduit dans le mélangeur-granulateur rapporté à la masse de poudre.

### III.2.1 Méthode d'analyse du contenu des grains en nigrosine

Le dosage de la nigrosine, contenue dans les différentes classes de grains, est effectué par spectrophotométrie d'absorption (spectrophotomètre Cary 50 UV-Visible, Varian, Melbourne, Australie) après dissolution des grains dans l'eau déminéralisée. L'absorbance de chaque solution est mesurée et la concentration en nigrosine est calculée à partir d'une courbe d'étalonnage préalablement établie.

#### III.2.1.1 Choix de la longueur d'onde

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

#### III.2.1.2 Interférence de la poudre sur l'absorption de la nigrosine

Des solutions aqueuses de nigrosine à 5 et 10 mg.L<sup>-1</sup> ont été préparées en présence de quantités croissantes de poudre (97,5% lactose + 2,5% PVP), soit des

concentrations massiques de poudre de : 4, 6, 8, 10 et 12% (m/v). L'absorbance des solutions a été mesurée à 575 nm et comparée à l'absorption des solutions de nigrosine de même concentration, mais ne contenant pas de poudre.

### III.2.1.3 Courbe d'étalonnage à 575 nm

Des quantités exactement connues de 6 g de poudre (97,5% lactose + 2,5% PVP) ont été dissoutes pendant une durée de 15 heures à 25°C dans 100 mL de solution de nigrosine, préparée à des concentrations croissantes en nigrosine comprises entre 1,5 et 20 mg.L<sup>-1</sup>. L'absorbance à 575 nm a été mesurée et la courbe de variation de l'absorbance en fonction de la concentration en nigrosine a été tracée et analysée par régression linéaire aux moindres carrés.

### III.2.2 Mode opératoire des dosages

La détermination du taux de nigrosine dans les grains débute par la mise en solution d'une quantité connue exactement de 0,5 à 1,5 g de grains issus d'une classe donnée. Les grains sont alors ajoutés selon les quantités disponibles à 10, 20 ou 25 mL d'eau déminéralisée et laissés sous agitation pendant 15 heures à 25°C afin d'assurer une solubilisation totale. Les mesures d'absorbance ( $A_i$ ) sont ensuite réalisées sur des échantillons de 1 mL et la concentration en nigrosine ( $C_i$ ), exprimée en mg.L<sup>-1</sup>, est déterminée à partir de la courbe d'étalonnage (Équation II-1).

$$A_i = a \times C_i + b \quad \text{Équation II-1}$$

Ainsi, la détermination du taux de nigrosine, représenté par la masse de nigrosine par unité de masse de grains ( $x_i$ ) dans la classe  $i$ , exprimé en (mg.g<sup>-1</sup>), est donnée à partir de l'équation II-2 :

$$x_i = \frac{C_i \times V_i}{m_i} \quad \text{Équation II-2}$$

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

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

## IV. Robustesse du procédé conditions de référence de granulation

Une étude destinée à déterminer la zone de fonctionnement optimal présentant la moins grande sensibilité aux fluctuations aléatoires des facteurs expérimentaux a été mise en œuvre. Compte tenu des propriétés des grains auxquelles nous nous sommes intéressés au cours de ce travail, nous avons retenu le rendement massique de classe 400-800  $\mu\text{m}$ , d'une part, et le contenu en traceur, d'autre part, en tant que critères d'évaluation de la robustesse. Le seuil minimum acceptable de rendement de classe a été fixé à 50% de la masse totale de grains fabriqués.

#### IV.1 Critère du rendement massique de classe en grains et en nigrosine

Les bilans massiques de grains dans la classe 400-800  $\mu\text{m}$  et les bilans massiques en nigrosine ont été réalisés sur des échantillons prélevés à partir de 3 essais de granulation différents mis en œuvre selon le protocole opératoire suivant :

- Mélange de la poudre avant granulation : 15 min à 67  $\text{tr}\cdot\text{min}^{-1}$
- Vitesse de l'émetteur : 3000  $\text{tr}\cdot\text{min}^{-1}$
- Vitesse d'agitation : 1000  $\text{tr}\cdot\text{min}^{-1}$
- Teneur en liquide de mouillage : 12%
- Teneur en PVP : 2,5%
- Débit de liquide de mouillage : 2  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
- Durée de l'opération : 180 s de mouillage + 60 s de maturation
- Séchage des grains sur plateau : 48 h à température ambiante

Le rendement d'extraction de la nigrosine, noté R, est obtenu à partir de l'équation II-3.

$$R = \frac{\sum_{i=1}^{13} x_i \times M_i}{\text{Nig}^*} \times 100 \quad \text{Équation II-3}$$

$x_i$  : masse de nigrosine par unité de masse de grains ( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )

$M_i$  : masse d'une classe donnée de grains (g)

$\text{Nig}^*$  : masse théorique de nigrosine introduite dans le bol de granulation (mg)

#### V. Étude cinétique de la granulation

Dans la mesure où il n'est pas possible d'effectuer des prélèvements de poudre en cours de granulation sans arrêter l'opération et donc sans perturber le processus, nous avons choisi d'étudier la cinétique du procédé en effectuant des essais de granulation différents en les arrêtant à des temps préalablement définis : 30-60-100-140-180 et 240 secondes, après démarrage de l'opération (figure II-4). Compte tenu que les transitions de régime de nucléation-croissance-maturation peuvent apparaître à des teneurs de liquide de mouillage différents selon les conditions opératoires, les temps d'arrêt ont été déterminés de telle sorte qu'ils couvrent les trois phases critiques de l'opération de granulation quelles que soient les conditions opératoires. Ainsi, les trois premiers temps sont susceptibles de couvrir les phases habituellement

dénommées « phase de nucléation et de croissance » et les trois derniers les phases dites de « croissance et de maturation ».

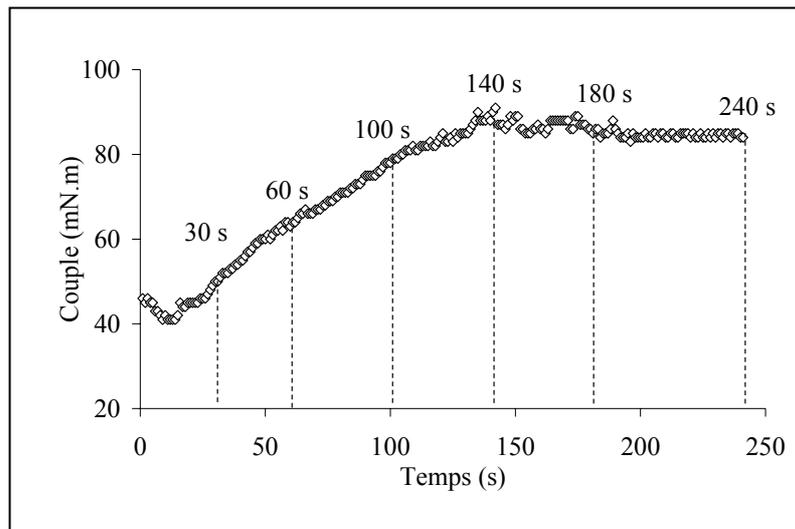


Figure II-4 : Définitions des temps d'arrêts

## VI. Étude des variables opératoires

A partir des données disponibles dans la littérature et de notre expérience sur ce procédé, nous avons choisi d'étudier l'influence de deux variables opératoires qui semblent fondamentales: la vitesse d'agitation (facteur N) et le débit de liquide liant (facteur Q). Dans le but de mieux cerner les mécanismes de croissance des grains, nous avons en outre cherché à savoir si l'effet de ces variables était influencé par les propriétés du liquide de mouillage; c'est pourquoi, l'effet des variables a été étudié dans deux conditions de mouillage différentes :une mouillabilité « totale » d'une part en présence d'eau et une mouillabilité « partielle » d'autre part en présence d'un mélange eau-isopropanol 60/40.

L'effet de ces facteurs a été étudié sur deux caractéristiques de grains susceptibles d'influencer leurs propriétés fonctionnelles et d'apporter des informations permettant de mieux décrire le mécanisme de la croissance des grains: la distribution granulométrique d'une part et la distribution du liquide de mouillage dans les différentes classes de grains d'autre part.

Compte tenu de la complexité du travail expérimental et du temps nécessaire pour effectuer toutes les étapes d'analyse des grains aux différents points d'arrêt, il nous était impossible de procéder à une étude paramétrique pour les trois facteurs choisis. Nous avons donc opté pour un plan d'expérience avec un plan factoriel complet à 3

facteurs et 2 niveaux construit autour de deux blocs, chaque bloc répondant à l'une ou l'autre des conditions de mouillabilité (Tableau II-2). Les bornes inférieures et supérieures des facteurs ont été fixées à partir des données issues de la littérature et de nos connaissances sur le procédé.

Tableau II-2 : Matrice des essais du plan d'expérience

	Facteur N	Facteur Q	Facteur M	Granulométrie $d_{50}, d_{4,3}$	Taux de nigrosine par classe de taille
Essai 1	-	-	-	$d^1$	Nig <sup>1</sup>
Essai 2	+	-	-	$d^2$	Nig <sup>2</sup>
Essai 3	-	+	-	$d^3$	Nig <sup>3</sup>
Essai 4	+	+	-	$d^4$	Nig <sup>4</sup>
Essai 5	-	-	+	$d^5$	Nig <sup>5</sup>
Essai 6	+	-	+	$d^6$	Nig <sup>6</sup>
Essai 7	-	+	+	$d^7$	Nig <sup>7</sup>
Essai 8	+	+	+	$d^8$	Nig <sup>8</sup>

	Facteur N	Facteur Q	Facteur M
Niveau (-)	800 tr.min <sup>-1</sup>	1 mL.min <sup>-1</sup>	60% eau+40% isopropanol
Niveau (+)	1200 tr.min <sup>-1</sup>	3 mL.min <sup>-1</sup>	100% eau



## *Chapitre III*

### *Résultats & Discussions*



## Chapitre III : Résultats & Discussions

Nous présenterons dans ce chapitre, tout d'abord, les caractéristiques physico-chimiques des matières premières utilisées. Puis, la méthode de dosage de la nigrosine sera décrite et les résultats de l'étude relative à la robustesse du procédé seront détaillés. Ensuite, l'étude cinétique du procédé sera traitée tout en abordant la distribution granulométrique, la topologie des grains et la répartition du liquide de mouillage dans différentes conditions opératoires de vitesse d'agitation et de débit. Des mécanismes de croissance de grains sont enfin proposés.

### I. Caractérisation des matières premières

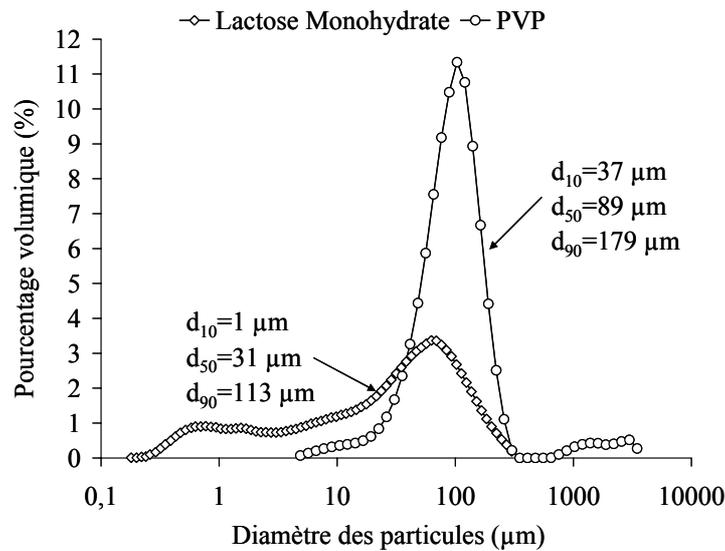


Figure III-1 : Distribution granulométrique des constituants de la formulation

Les distributions granulométriques du lactose alpha-monohydrate et de la PVP apparaissent sur la figure III-1 ; le lactose présente une répartition granulométrique largement polydisperse et de type bimodale, tandis que celle de la PVP est plutôt centrée et de type monomodale. Les diamètres caractéristiques  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  et  $d_{90}$ , calculés à partir de la courbe des fréquences cumulées, sont indiqués sur la figure III-1. Les particules de lactose sont de taille inférieure à celles de PVP, et comme le montre la distribution en volume, le lactose est constitué en majorité de particules de

taille inférieures à 113  $\mu\text{m}$  tandis que la PVP est constituée en majorité de particules de taille inférieures à 179  $\mu\text{m}$ .

Par ailleurs, les masses volumiques des deux matières premières sont sensiblement différentes (tableau III-1), le lactose présentant une masse volumique voisine de celle de la majorité des principes actifs rencontrés dans les industries pharmaceutiques. Bien que ne disposant pas des indices d'écoulement de ces poudres, les valeurs de taille et de masse volumique ne laissent augurer d'aucune difficulté particulière de mise en œuvre comme le confirment les essais réalisés.

Tableau III-1 : Caractéristiques du lactose et de la PVP

Produit	Lactose	PVP
$d_{4,3}$ ( $\mu\text{m}$ )	$46 \pm 2$	$160 \pm 67$
Span ( $d_{90}-d_{10}$ )/ $d_{50}$	$3,6 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$
Masse volumique réelle ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )	$1,53 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,01$
Masse volumique aérée ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )		0,45

## II. Méthode de dosage de la nigrosine

La distribution du liquide de mouillage est le paramètre que nous avons choisi d'étudier pour caractériser les différentes classes de grains. Ainsi, une approche similaire à celle utilisée par Pearson *et al.* (2001), a été développée en se basant sur l'utilisation d'un traceur de suivi d'un paramètre du procédé. Dans notre cas d'étude, la nigrosine a été incorporée dans le liquide de mouillage pour suivre la répartition de ce dernier. Le taux de nigrosine, exprimé par la masse de nigrosine (mg) rapportée à la masse de grains (g), est aussi égale au taux de liquide de mouillage ( $\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) pour une concentration en nigrosine de 1  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . L'analyse du taux de nigrosine est réalisée sur les différentes classes de grains après séchage par méthode spectrophotométrique. Un travail de calibrage a été donc au préalable effectué pour la mise en place de cette méthode.

### II.1 Choix de la longueur d'onde

Les spectres d'absorption de la nigrosine en solution aqueuse sont présentés dans la figure III-2. Ils mettent en évidence une absorption à coefficient d'extinction plutôt faible à 305 nm ainsi qu'une absorption à coefficient d'extinction similaire dans la région 500-700 nm. Dans cette région, le maximum d'absorption est obtenu à 575 nm.

Les interférences d'absorption avec le lactose et la PVP apparaissent dans des proportions très marquées à 305 nm, de sorte que cette longueur d'onde ne peut être retenue pour le dosage. L'absorption de la nigrosine à 305 nm étant caractéristique

des transitions n-p\*, la présence des structures hétéro-aromatiques de la PVP, caractérisées par des transitions p-p\* à très fort coefficient d'extinction, atténue totalement le signal de la nigrosine. Ces structures hétéro-aromatiques ne présentant pas de transitions d'absorption dans le domaine visible, les liaisons insaturées spécifiques de la nigrosine y sont mises en évidence. La recherche de la spécificité alliée à un coefficient d'extinction maximum conduit à la sélection de l'absorption à 575 nm.

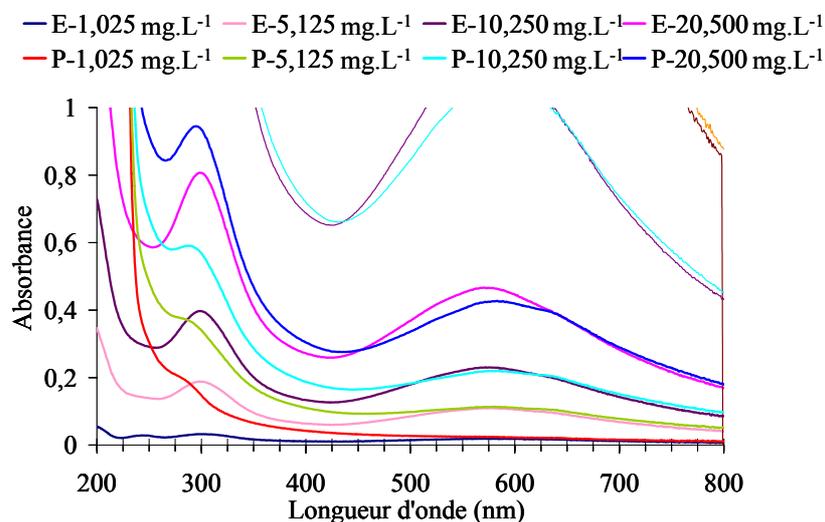


Figure III-2 : Spectre d'absorption UV-visible de la nigrosine en présence (P, 8% m/v) et en absence de poudre (E)

## II.2 Spécificité du dosage de la nigrosine

La figure III-3 met en évidence l'absence de variation de l'absorption de la nigrosine à 5 et 10 mg.L<sup>-1</sup>, en présence de quantités croissantes de poudre. Nous pouvons donc conclure à la spécificité du dosage de la nigrosine en présence des composants des grains issus de l'opération de granulation. Cette spécificité offre la possibilité de réaliser les dosages de nigrosine dans les grains à des concentrations en poudre comprises entre 4 et 12%. Les dosages, lors des études de distribution du liquide de mouillage, seront effectués en présence de concentrations massiques en poudre de l'ordre de 6%.

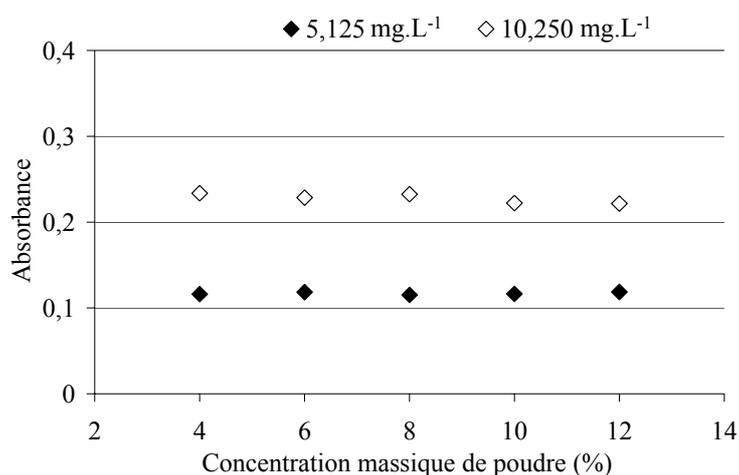


Figure III-3 : Absorbance de la nigrosine en présence de quantités croissantes de poudre

### II.3 Linéarité et courbe d'étalonnage

La linéarité de la méthode de dosage a été vérifiée en absence et en présence de poudre comme le montre la figure III-4. Nous disposons donc d'une droite d'étalonnage qui servira de référence pour le calcul des concentrations en nigrosine ( $C_i$ ) dans les grains, issus des essais de granulation, à partir des mesures d'absorbance ( $A_i$ ).

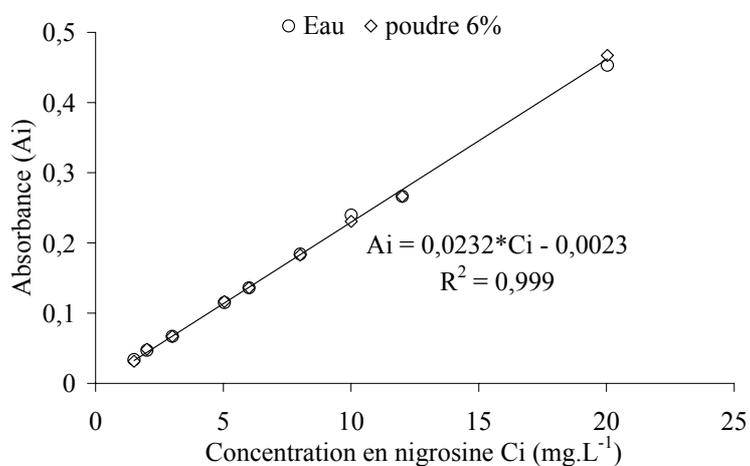


Figure III-4 : Courbe d'étalonnage de solutions aqueuses de nigrosine à 575 nm

### III. Robustesse du procédé

#### III.1 Mesure de couple

Les mesures de couple effectuées lors des trois essais de granulation (notés A, B et C) dans les conditions mentionnées au chapitre II (Robustesse du procédé) sont présentées dans la figure III-5. La superposition de ces courbes montre que, dans le cadre du protocole retenu, les conditions hydrodynamiques caractéristiques de la granulation du lactose et de la PVP sont conservées d'un essai à l'autre. En particulier, les courbes de couple obtenues montrent que les effets perturbant habituellement le signal de façon non contrôlée comme le collage et/ou la surgranulation ont pu être supprimés. Les effets des variables étudiées pourront, ainsi, être identifiés sans ambiguïté.

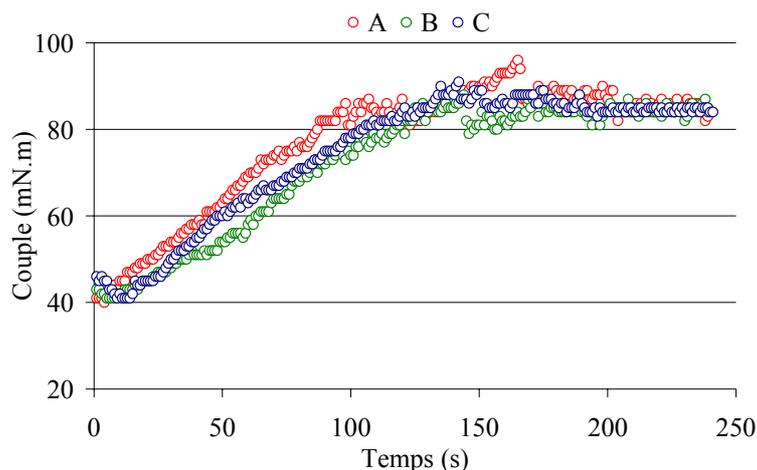


Figure III-5 : Reproductibilité des mesures de couple

#### III.2 Distribution granulométrique

De même, l'analyse granulométrique des grains obtenus lors des trois essais réalisés (figure III-6) montre que le procédé est particulièrement robuste. En effet, d'une part la fraction massique des classes 400-800  $\mu\text{m}$  représente 68% de la masse totale des grains fabriqués et d'autre part, l'écart type relatif sur cette masse est de 3%.

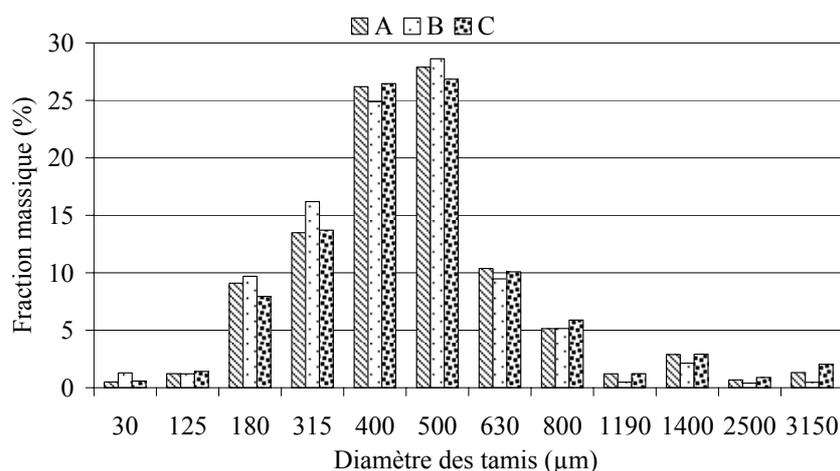


Figure III-6 : Reproductibilité de la fraction massique retenue sur les tamis à 240 s

De plus, la distribution de taille obtenue par tamisage permet de calculer quelques diamètres caractéristiques et en particulier le diamètre médian, noté  $d_{50}$  et le diamètre moyen équivalent en masse, noté  $d_{4,3}$ . L'évolution chronologique du  $d_{50}$  ainsi que sa valeur moyenne issue des trois essais (A, B et C) dans les conditions standard sont rassemblées dans le tableau III-2 :

Tableau III-2 : Évolution chronologique des  $d_{50}$  pour les essais : A, B, C

Temps (s)	$d_{50}$ (μm) A	$d_{50}$ (μm) B	$d_{50}$ (μm) C	Moyenne (μm)	$\sigma$ (μm)	CV (%)
30	152,4	115	112,2	126,5	18,3	14,5
60	172,3	153,4	158,2	161,3	8,0	5,0
100	202,4	248	251,2	233,9	22,3	9,5
140	279,6	315,6	294,5	296,6	14,8	5,0
180	476,6	387,6	438,1	434,1	36,4	8,4
240	498,1	486,9	499,6	494,9	5,7	1,1

Les coefficients de variation (CV) des valeurs moyennes sont ainsi tous inférieurs à 15% et nous considérerons, que l'ensemble des mesures concernant la distribution granulométrique qui seront présentées dans ce travail peuvent être affectées d'un coefficient de variation inférieur ou égal à 15%. Ainsi, le premier critère de robustesse du procédé, tel que défini au chapitre II (Robustesse du procédé), est satisfait et les effets propres aux variables étudiées pourront être mesurés en terme de distribution granulométrique.

### III.3 Porosité

L'aptitude du procédé à garantir, sous des conditions opératoires identiques, la fabrication de grains de porosité comparable a pu être démontrée sur la classe de grains de diamètre 500  $\mu\text{m}$ . Dans ce cas, la représentation du volume de mercure en fonction des diamètres des pores sur trois essais A, B et C à 240 secondes met en évidence l'existence de deux porosités de 1,4  $\mu\text{m}$  et de 73,2  $\mu\text{m}$  qui révèlent respectivement la dimension de la porosité intragranulaire et celle de la porosité intergranulaire (figure III-7). L'écart type relatif calculé sur la valeur de porosité totale de l'échantillon est de 1%. Nous disposons ainsi d'un troisième critère possible de caractérisation de l'effet des variables sur la qualité des grains fabriqués, en particulier sur leur topologie.

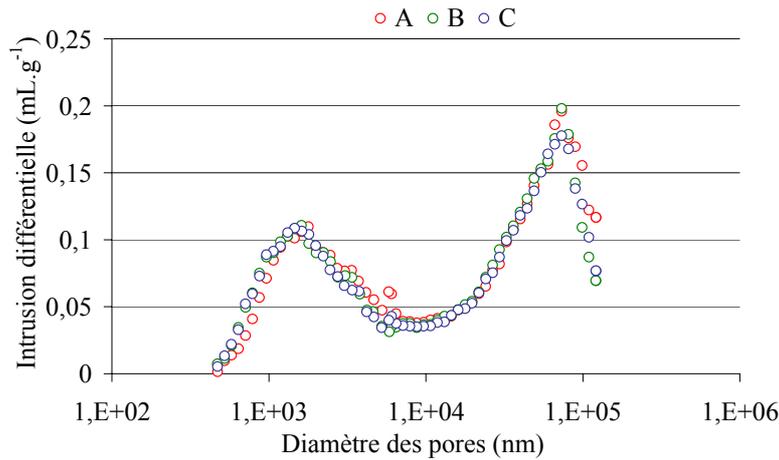


Figure III-7 : Intrusion différentielle en fonction du diamètre des pores de grains de 500  $\mu\text{m}$  à 240 s

### III.4 Contenu des grains en nigrosine

A l'exception de la classe de particules primaires (30  $\mu\text{m}$ ) et la classe 125  $\mu\text{m}$ , le taux de nigrosine des différentes classes de grains après 240 secondes de granulation est tout à fait similaire pour les trois essais réalisés (A, B et C). Il présente une valeur moyenne de  $0,12 \pm 5 \cdot 10^{-3} \text{ mg.g}^{-1}$ ; ce qui correspond à la fraction massique théorique de nigrosine sous l'hypothèse que sa répartition est homogène au sein de l'ensemble des classes de grains (figure III-25). L'étude de la distribution du liquide de mouillage, sous l'influence des différentes variables étudiées pourra donc être réalisée dans des conditions garantissant que les modifications observées seront effectivement représentatives de l'effet des variables.

#### IV. Étude cinétique de la granulation

##### IV.1 Mesure de couple

L'étude cinétique du procédé de granulation est réalisée par des temps d'arrêt préalablement définis permettant de couvrir les transitions de régimes les plus intéressantes (chapitre II). Ainsi, la figure III-8 permet de montrer que les conditions hydrodynamiques sont conservées pour tous les temps d'arrêt. Les trois premiers temps de prélèvements (30-60-100 s) couvrent la zone croissance linéaire du couple, les deux temps suivants (140-180 s) couvrent la zone de stabilisation et le dernier temps d'arrêt marque la fin de granulation après 60 secondes de maturation.

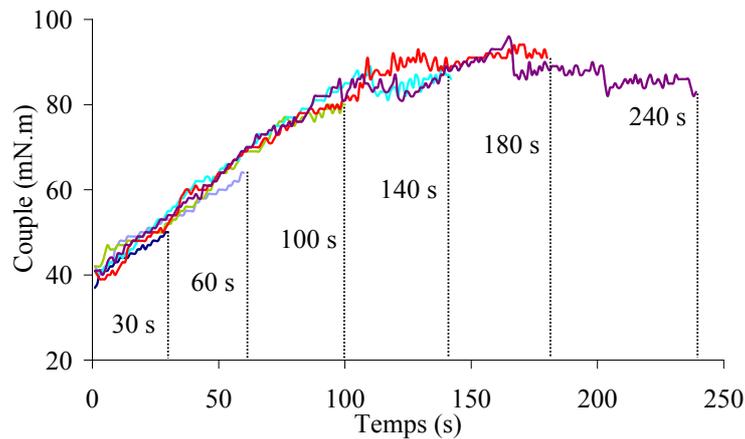


Figure III-8 : Superposition des courbes de couples aux différents temps d'arrêts

La superposition des courbes de couple pour différentes conditions opératoires montre que, pour un débit donné, la qualité du liquide de mouillage influence les mesures. En présence de 40% en volume d'isopropanol (noté 40% Iso), un temps de retard précédant la phase de croissance de couple est noté. Ce phénomène de retard ne semble pas affecter la fin de procédé puisque les courbes de couples se rejoignent pour les deux liquides de mouillage : 40% d'isopropanol et d'eau (figure III-9).

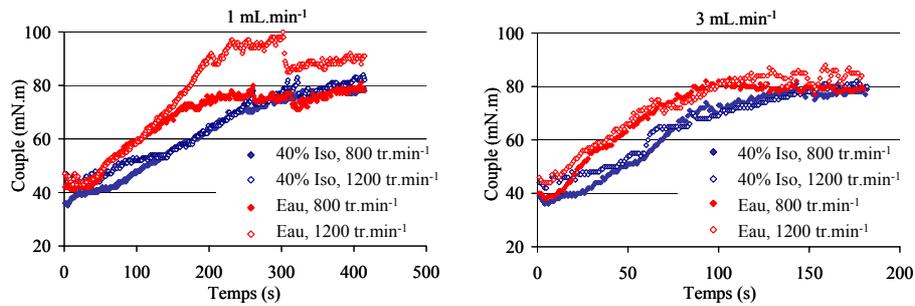


Figure III-9: Mesure de couple pour différentes conditions de vitesse, de débit et de liquide de mouillage

#### IV.2 Distribution granulométrique

La figure III-10 présente la distribution granulométrique des grains en fonction de la classe de taille pour des conditions opératoires « standard » ( $N=1000 \text{ tr.min}^{-1}$  et  $Q=2 \text{ mL.min}^{-1}$ ). Il apparaît que la population de particules initiales, représentée par la classe 30  $\mu\text{m}$ , tend à diminuer rapidement au cours des 140 secondes suivant le début de l'opération pour donner naissance à des grains de taille comprise essentiellement entre 125 et 315  $\mu\text{m}$ . Puis, dans une seconde phase apparaissant 140 secondes après le début de l'opération, le procédé conduit à l'obtention de grains de taille comprise majoritairement entre 315 et 800  $\mu\text{m}$ . Par ailleurs, les grains de taille supérieure à 800  $\mu\text{m}$  représentent seulement 20% de la masse totale de grains ; ils semblent apparaître entre les temps 140 et 180 secondes pour disparaître quelque peu en fin d'opération.

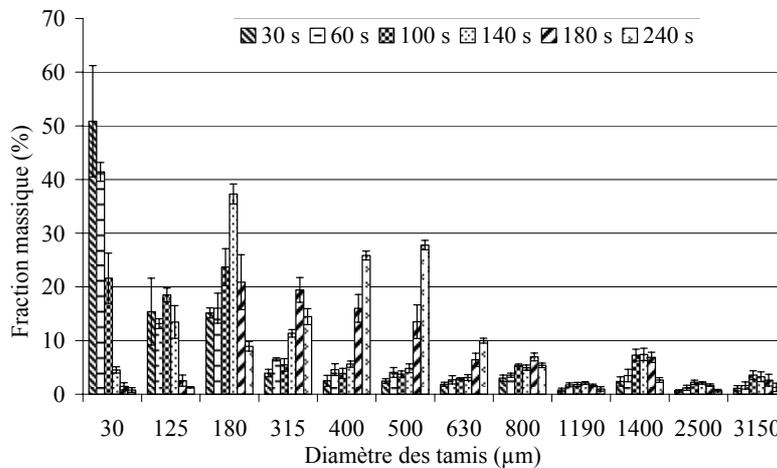


Figure III-10 : Distribution granulométrique pour les différents temps d'arrêt (n=3)

Ces différentes phases peuvent également être mises en évidence à travers l'évolution des diamètres caractéristiques de la distribution granulométrique :  $d_{50}$  et  $d_{4,3}$  (figure III-11). Il apparaît ainsi que, si les deux diamètres augmentent au cours de l'ajout du liquide de mouillage, le  $d_{50}$  tend à croître linéairement tandis que le  $d_{4,3}$  s'accroît fortement dans un premier temps pour atteindre une valeur maximale en cours de procédé ; la transition de phase semble apparaître pour une quantité d'eau ajoutée de 3,4 mL, soit un temps de 100 secondes. La croissance du couple mesuré semble donc être tout à fait superposable à la croissance du  $d_{4,3}$  mais beaucoup moins à celle du  $d_{50}$ .

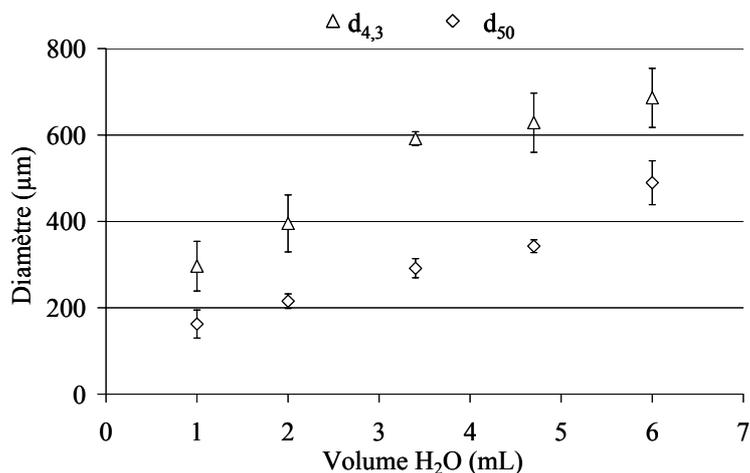


Figure III-11 : Évolution du diamètre  $d_{50}$  et  $d_{4,3}$  en fonction du volume d'eau ajouté

Par ailleurs, il est intéressant de constater que la croissance du  $d_{4,3}$  est ralentie lorsque la vitesse d'agitation est faible (figure III-12). Il est cependant plus difficile de déduire l'effet du débit, celui-ci semble dépendre de la vitesse d'agitation. A faible vitesse, le  $d_{4,3}$  croît avec le débit et inversement à vitesse plus élevée au cours du procédé. Ces effets de vitesse et de débit se traduisent également dans l'évolution du  $d_{50}$  qui à l'inverse de  $d_{4,3}$  continuent de croître jusqu'à la fin du procédé (figure III-13).

Ce sont donc les conditions d'agitation rapide et de faible débit qui se combinent pour augmenter les vitesses de granulation. D'une part, l'augmentation de la vitesse d'agitation génère des fréquences et des énergies de collisions favorables à la granulation (Ramaker *et al.*, 1998 ; Benali, 2006). D'autre part, la diminution du débit du liquide de mouillage accroît le temps du procédé (Dévay *et al.*, 2006). Ces résultats bien que vérifiés au cours de l'ajout du liquide de mouillage, le sont beaucoup moins en fin d'ajout, il apparaît que le  $d_{4,3}$  est égal pour les deux débits

testés à une vitesse d'agitation donnée. Cet effet n'est évidemment pas observé avec le  $d_{50}$  qui semble être moins sensible aux mécanismes de granulation.

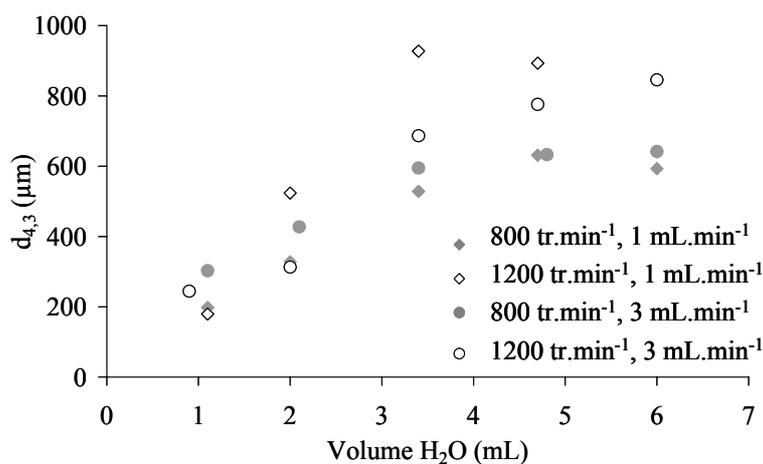


Figure III-12 : Évolution du  $d_{4,3}$  dans différentes conditions de vitesse et de débit

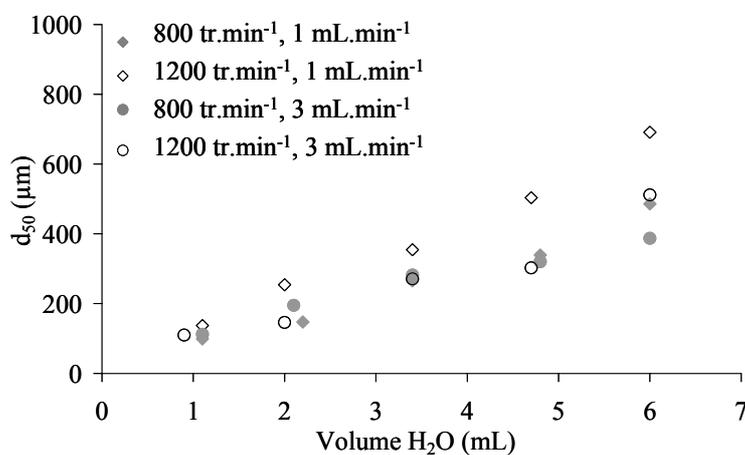


Figure III-13 : Évolution du  $d_{50}$  dans différentes conditions de vitesse et de débit

Ces mêmes conditions d'agitation et de débit ont été reprises dans le cas d'un liquide de mouillage à base de 40% en volume en isopropanol. Nous avons représenté l'évolution des diamètres caractéristiques  $d_{4,3}$  et  $d_{50}$  en fonction de la quantité d'eau réelle ajoutée et non en fonction de la quantité totale de liquide ajoutée (figure III-14 et III-15). Il apparaît que la modification des caractéristiques physico-chimiques du liquide de mouillage (baisse de la tension superficielle et augmentation de la viscosité) (tableau III-4) a retardé fortement la croissance des deux diamètres. Il s'en

suit une réduction du  $d_{50}$  et de façon inattendue l'augmentation du  $d_{4,3}$  qui montre une large dispersion de la distribution granulométrique qui sera mise en évidence dans les fonctions de distributions cumulées. Ces résultats sont toutefois en accord avec la faible évolution du couple montrée dans le paragraphe précédent. L'effet des variables de procédé (vitesse et débit) influence très peu la croissance des deux diamètres  $d_{4,3}$  et  $d_{50}$ . Les forces visqueuses développées par le liquide de mouillage au sein des amas de particules apparaissent donc déterminantes dans la cinétique et l'intensité de croissance des grains.

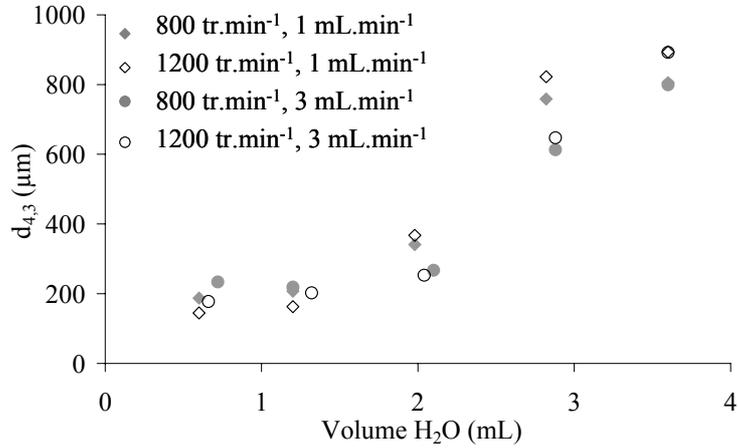


Figure III-14 : Évolution du  $d_{4,3}$  dans différentes conditions de vitesse et de débit

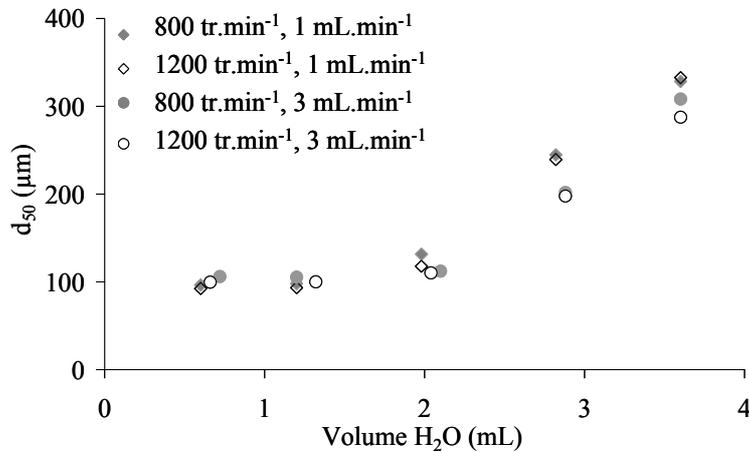


Figure III-15 : Évolution du  $d_{50}$  dans différentes conditions de vitesse et de débit

Afin d'approcher les différences de mécanismes de formation des grains de chaque phase, nous allons représenter les fonctions de distribution cumulées non normées et normées par le  $d_{4,3}$ .

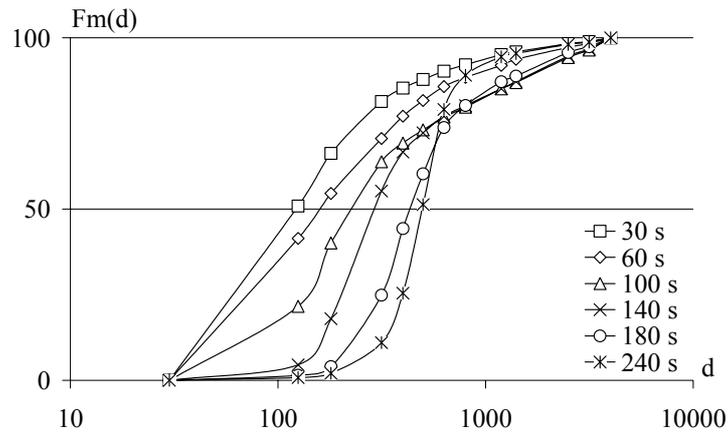


Figure III-16 : Fonctions de distribution cumulées dans les conditions standard

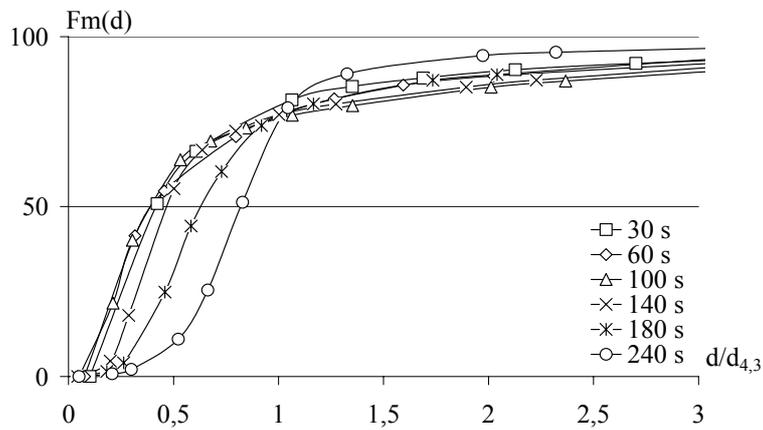


Figure III-17 : Fonctions de distribution cumulées normées par  $d_{4,3}$  dans les conditions standard

Ainsi, dans les conditions opératoires standard, la distribution normée (figure III-17) permet d'identifier deux phases de croissance : une première phase qui se poursuit jusqu'à l'addition de 3,4 mL de liquide de mouillage, qui présente une auto-similarité des distributions et donc au cours de laquelle un mécanisme de croissance directement lié au  $d_{4,3}$  prédomine. Puis, une deuxième phase où les fonctions

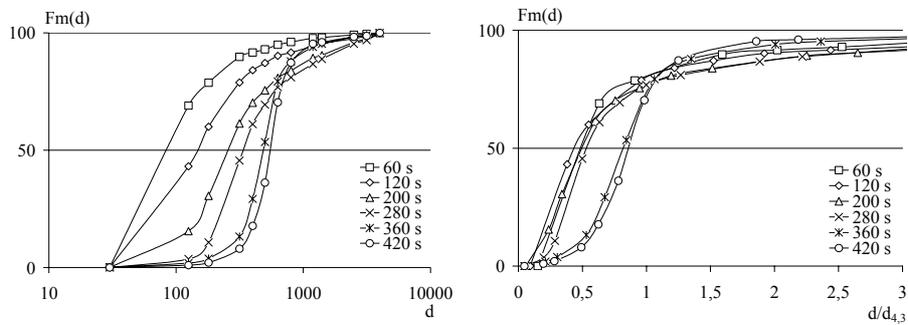
cumulées normées perdent leur auto-similarité. Les fonctions cumulées de la figure III-16 mettent également en évidence ces deux phases de croissance à partir d'un calcul de pente effectué au niveau de 50% de la fraction massique (tableau III-3). Ainsi, l'augmentation de la pente à partir de 100 secondes indique que la distribution granulométrique se resserre dans la deuxième phase de croissance.

Tableau III-3 : Évolution des pentes des fonctions de distributions cumulées, à 50% de la fraction massique, dans les conditions standard

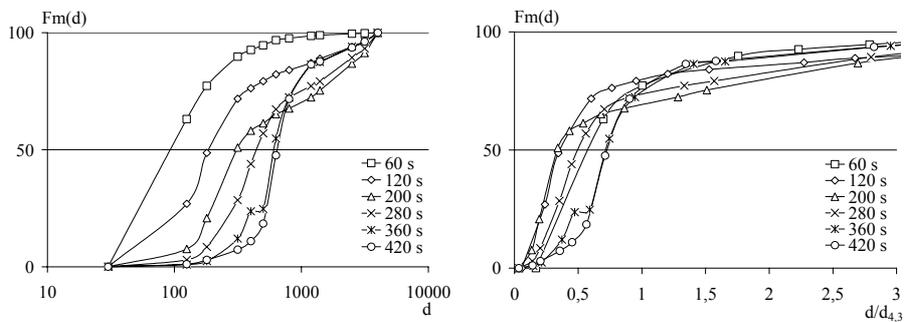
Temps (s)	30	60	100	140	180	240
Pente = $\Delta F_m(d)/\Delta d$ ( $\mu\text{m}^{-1}$ )	0,16	0,15	0,17	0,22	0,19	0,23

La mise en jeu de ces mécanismes et la prédominance du  $d_{4,3}$  dans le processus de croissance semblent d'autre part directement influencés par les conditions opératoires comme le montrent les courbes de la figure III-18, obtenues avec un liquide de mouillage constitué uniquement d'eau.

Essai N°5 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$



Essai N°6 :  $N=1200 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$



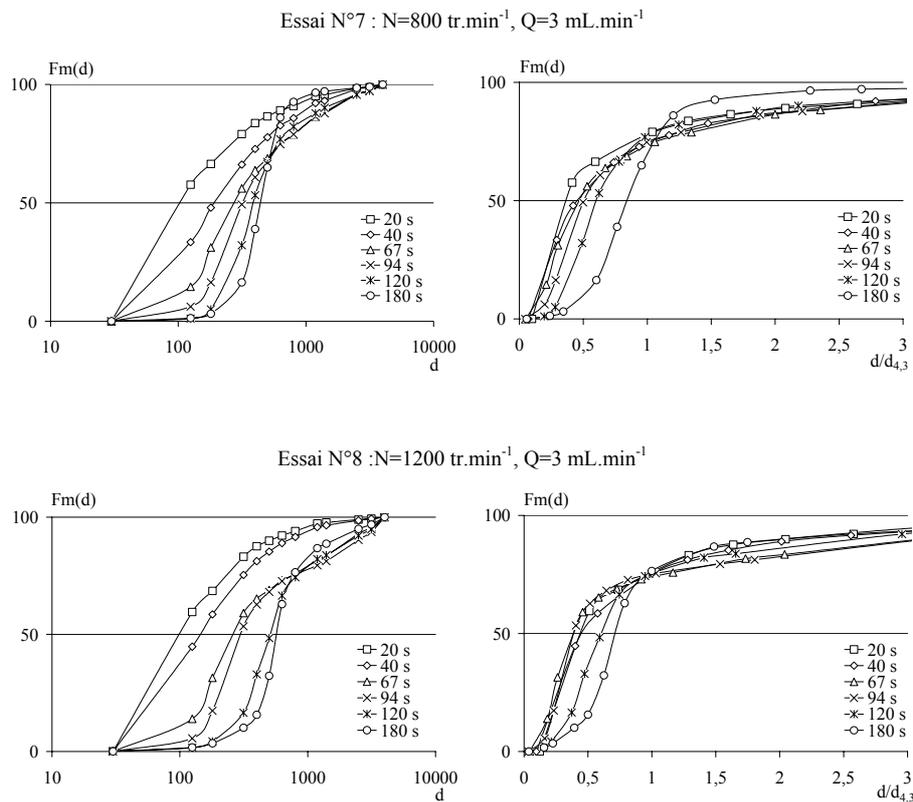


Figure III-18 : Fonctions de distribution cumulées normées et non normées par  $d_{4,3}$  pour différentes conditions opératoires

En effet, si la normation par le  $d_{4,3}$  permet de conserver une auto-similarité des fonctions au cours de l'essai N°5 (vitesse faible et débit d'alimentation faible), l'accroissement de la vitesse d'agitation à une valeur de  $1200 \text{ tr.min}^{-1}$  pour un débit d'alimentation faible (essai N°6) fait perdre cette propriété au système, de même qu'une augmentation du débit d'alimentation à vitesse d'agitation faible (essai N°7). Par contre, une augmentation simultanée de la vitesse d'agitation et du débit d'alimentation permet au système de recouvrer sa propriété d'auto-similarité pour une teneur d'eau critique inférieure ou égale à 6,8%. Au-delà de cette teneur en eau, la croissance n'obéit plus au même mécanisme et se fait au détriment des particules de faible taille qui, par ailleurs, ne constituent plus qu'une faible proportion de poudre. Ceci est montré par les évolutions des fractions massiques des grains en fonction du volume d'eau ajouté pour l'essai N°5 (figure III-19).

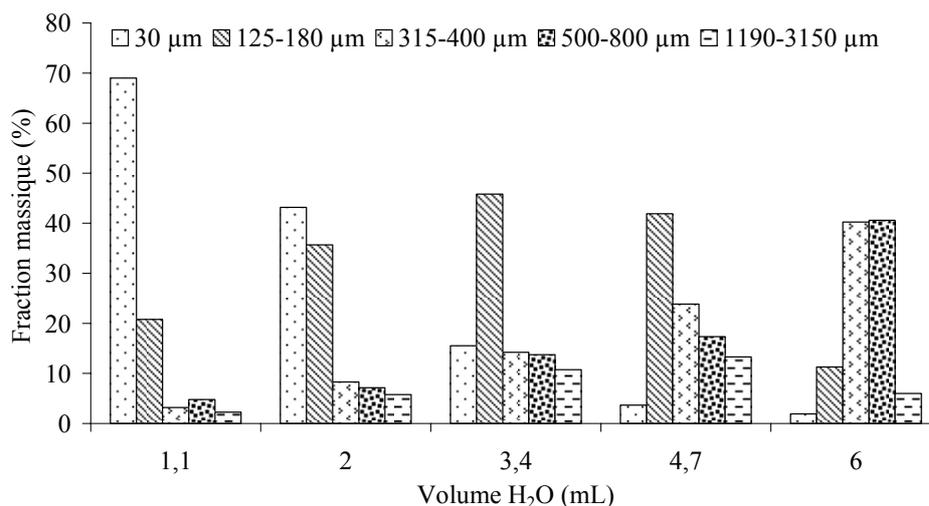


Figure III-19 : Évolution des fractions massiques en fonction du volume d'eau pour l'essai N°5 ( $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$ )

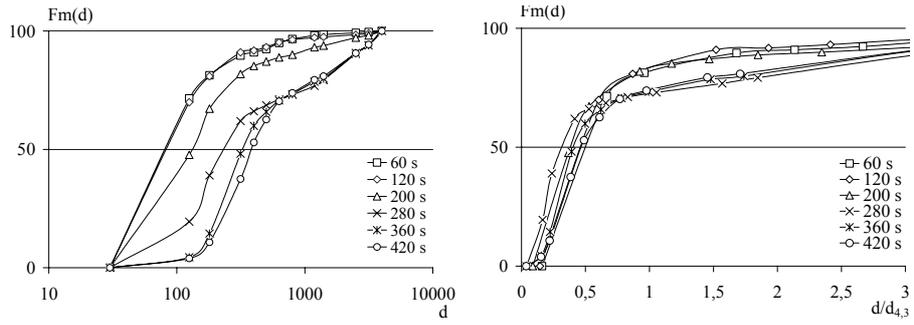
Cette analyse peut se poursuivre dans le cas où la tension superficielle de l'eau est abaissée et sa viscosité accrue par mélange à l'isopropanol (figure III-20).

Tableau III-4 : Viscosité et tension de surface et densité du liquide de mouillage à 25°C

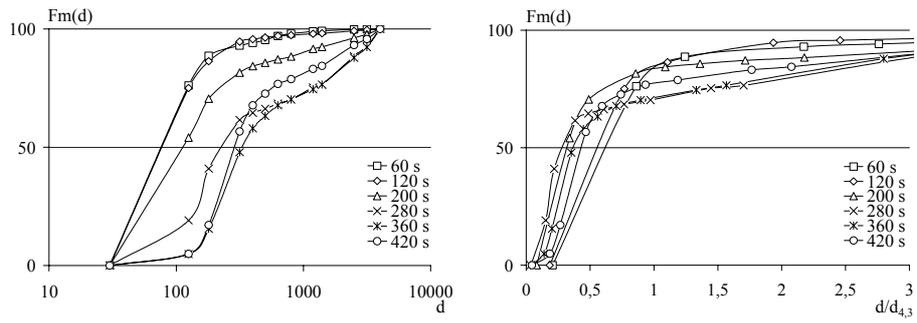
Propriétés physico-chimiques	Viscosité $10^3$ (Pa.s)	Tension de surface ( $\text{mN.m}^{-1}$ )	Densité (-)
Eau déminéralisée	0,8	70	0,986
40% (v/v) d'isopropanol	2,6	33	0,923

Dans ce cas, la normation par le  $d_{4,3}$  conduit à des fonctions de distribution tout à fait similaires, sauf dans le cas de l'essai N°2 où la distribution des tailles apparaît sensiblement différente selon la quantité de liquide ajoutée. Dans la mesure où ces résultats sont obtenus en présence d'une teneur d'eau inférieure à 7,2% ; une teneur voisine de la teneur critique de 6,8%, la croissance des grains est essentiellement déterminée par le diamètre moyen équivalent en masse. De plus, les effets de la tension superficielle et de la viscosité du liquide sont pratiquement négligeables. Une seule phase de croissance apparaît donc en présence de 40% d'isopropanol où les pentes des fonctions de distribution cumulées évoluent très peu au cours du procédé.

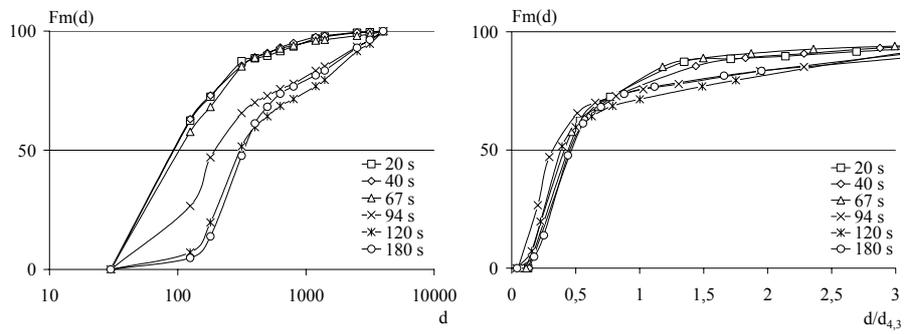
Essai N°1 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$



Essai N°2 :  $N=1200 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$



Essai N°3 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=3 \text{ mL.min}^{-1}$



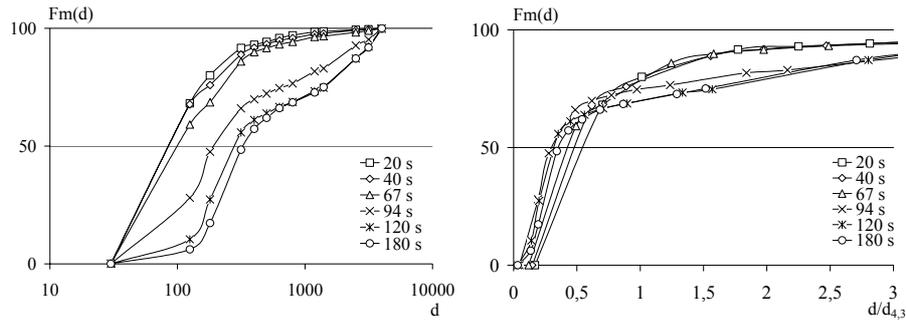
Essai N°4 :  $N=1200 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=3 \text{ mL.min}^{-1}$ 

Figure III-20 : Fonctions de distribution cumulées normées et non normées par  $d_{4,3}$  pour différentes conditions opératoires

Le processus de formation des grains, tel qu'il est défini dans ce travail, semble donc sensiblement différent de celui proposé par Ennis et Litster (1997) qui affirment que ce processus se décompose en trois phases de nucléation, croissance et attrition. Dans notre cas, la phase de nucléation, telle qu'elle devrait être représentée par un profil plat sur les courbes de couple, décrite dans les travaux de Leuenberger *et al.* (1979) ; Bier *et al.* (1979) et relative à la formation de nucléi, semble disparaître au profit d'une phase de croissance quasi immédiate. Il est toutefois utile de noter que le décalage dans le démarrage de la croissance en présence d'isopropanol ne peut pas être attribuée à la nucléation dans le mesure où les variables de procédé sont maintenues constantes. Ces résultats amènent à discuter le mécanisme de croissance des grains proposé par Ennis et Litster (1997) ; Iveson et Litster (1998<sup>a</sup>). En effet, selon le mécanisme proposé, la croissance des grains débute lorsque le liquide de mouillage est expulsé sous l'effet de l'agitation à la surface des nucléi préalablement formés ; la surface des nucléi est alors apte à capter des particules de poudre sèche grâce à la mise en jeu de forces de capillarité et de forces visqueuses. Il s'agit d'un mécanisme de croissance par induction, mis en évidence en dehors de la phase d'ajout du liquide de mouillage. Ce mécanisme s'avère donc incompatible, dans notre cas où l'étude s'effectue au cours de l'ajout du liquide de mouillage présentant un démarrage très précoce de la phase de croissance. De plus, les mesures de porosité des grains qui ont pu être réalisées et que nous allons présenter montrent que les grains formés ne sont pas saturés en liquide de mouillage.

## V. Topologie des grains

### V.1 Porosité

Les figures III-21 et III-22 présentent les résultats des mesures de porosité sous la forme du volume de mercure absorbé normé par rapport à la masse d'échantillon en fonction des diamètres des pores. Le volume total de mercure ayant pénétré à l'intérieur des grains de diamètre 180  $\mu\text{m}$  est de l'ordre de 10 fois supérieur à celui ayant pénétré dans les grains de diamètre 500  $\mu\text{m}$ .

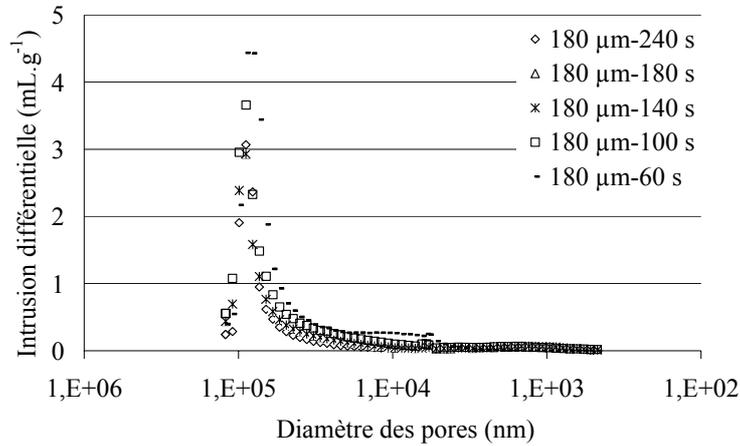


Figure III-21 : Distribution du Volume des pores par unité de masse de grains de 180  $\mu\text{m}$

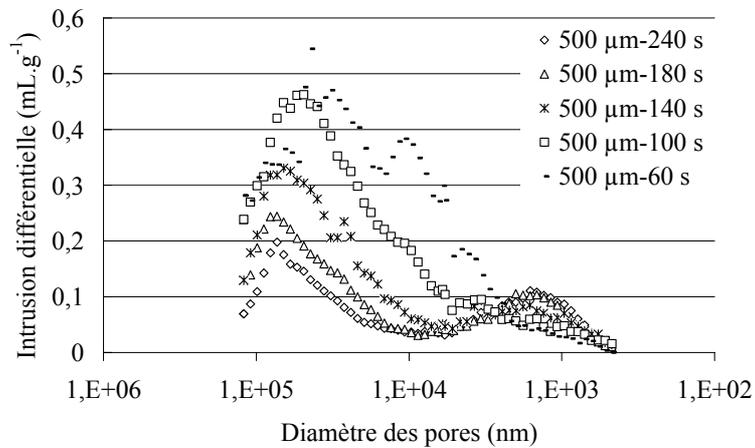


Figure III-22 : Distribution du Volume des pores par unité de masse de grains de 500  $\mu\text{m}$

La distribution de taille des pores semble très différente selon le diamètre des grains. Celle des grains de diamètre 180  $\mu\text{m}$  apparaît relativement bien centrée sur une valeur moyenne de 100  $\mu\text{m}$  ; on n'observe de plus aucune évolution du diamètre des pores au cours du temps. Par contre, celle des grains de diamètre 500  $\mu\text{m}$  apparaît beaucoup plus étalée, de type bimodale. Ainsi, ces grains présentent à chacun des temps observés une première famille de pores de taille comprise entre 100 et 10  $\mu\text{m}$  et une deuxième famille de pores de taille comprise entre 5 et 0,5  $\mu\text{m}$ . De plus, le profil de distribution varie très sensiblement au cours du temps de telle sorte que 3 phases distinctes peuvent être identifiées: une répartition caractéristique des grains fabriqués au bout de 60 secondes, une autre caractéristique des grains obtenus au bout de 100 secondes et une dernière représentative des grains fabriqués au-delà de 100 secondes. Ainsi, la fraction des pores de taille comprise entre 100 et 10  $\mu\text{m}$  tend à décroître au profit de pores moins volumineux et de taille de l'ordre de 1  $\mu\text{m}$ . Ces observations sont également transposables sur les grains 180  $\mu\text{m}$  à condition d'accéder à des variations plus sensibles de l'évolution du volume de mercure par unité de masse rapportée au diamètre des pores (différentielle du volume de pores par rapport au diamètre de pore) est, par ailleurs, représentée dans la figure III-23. Compte tenu de la relation de Laplace :

$$\frac{dp}{dR_c} = -\frac{p}{R_c} \text{ soit } \frac{dV}{dR_c} = -\frac{dV}{dp} \frac{dp}{dR_c} = \frac{p}{R_c} \frac{dV}{dp} \quad \text{Équation III-1}$$

p : pression de mercure (Pa)

R<sub>c</sub> : rayon des pores (m)

V : volume de mercure introduit dans les pores

nous avons :

$$\frac{dV}{dR_c} = \frac{p^2}{2\sigma_{LV} \cos \theta} \frac{dV}{dp} \quad \text{Équation III-2}$$

Cette représentation conduit à la figure III-23

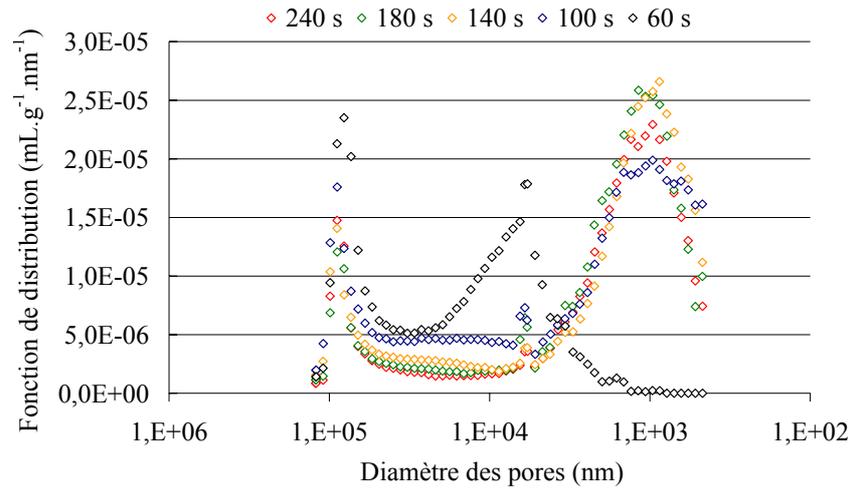


Figure III-23 : Fonctions de distribution du volume des pores par unité de masse en fonction des diamètre des pores des grains de 180  $\mu\text{m}$

Il faut noter que ce type d'analyse de la porosité ne permet pas de distinguer la porosité intergranulaire de la porosité intragranulaire. Toutefois, il est possible d'attribuer les pores situées entre 10-100  $\mu\text{m}$  représentant 60% et 90% respectivement de la porosité totale pour les grains 500 et 180  $\mu\text{m}$  à de la porosité intergranulaire. Compte tenu du volume total de mercure, les grains 180  $\mu\text{m}$  apparaissent plus poreux.

Par ailleurs, l'évolution chronologique de la porosité totale apparaît très similaire pour les deux types de grains (figure III-24). Une analyse qualitative des courbes obtenues montre en effet que les grains de diamètre 180  $\mu\text{m}$  présentent une porosité totale qui décroît avec le temps selon une loi comparable à celle décrivant la variation de porosité des grains de diamètre 500  $\mu\text{m}$ .

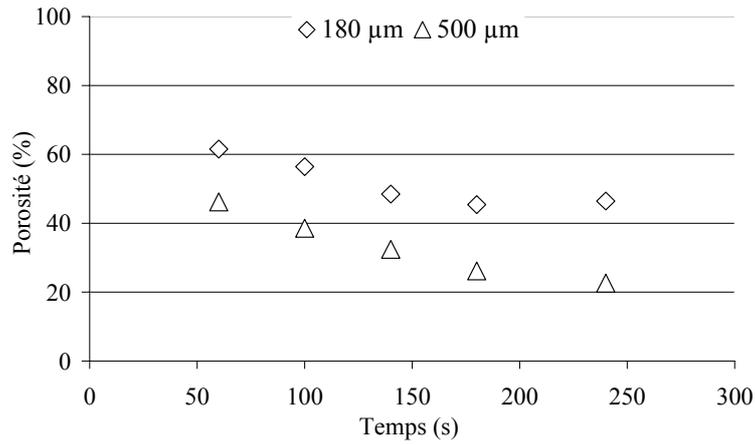


Figure III-24 : Évolution de la porosité en fonction du temps pour les classes 180 et 500 μm

La figure III-25 montre que les conditions opératoires d'agitation et de débit influencent très peu la porosité des grains déterminée sur des grains appartenant à la classe 500 μm en fin de procédé de granulation. Une porosité moyenne de l'ordre de 23% caractérise les grains fabriqués en présence d'eau et 34% en présence de 40% d'isopropanol. Ces résultats permettent de conclure raisonnablement que les grains ne sont pas saturés en liquide de mouillage.

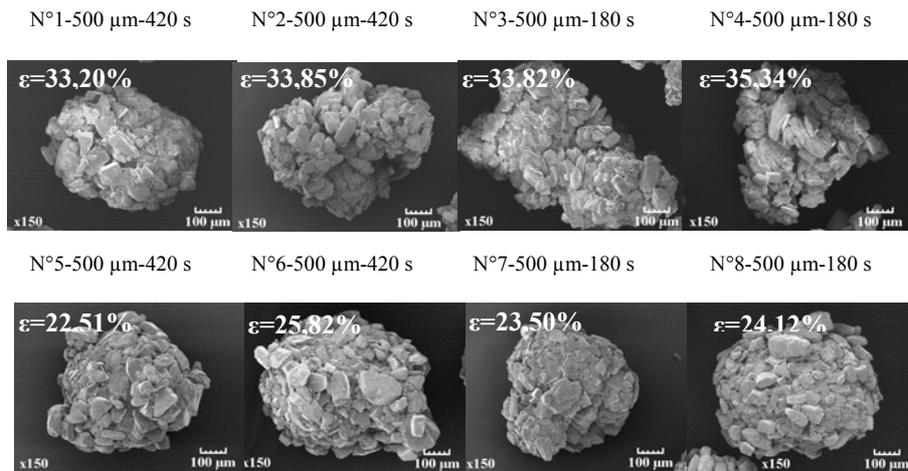


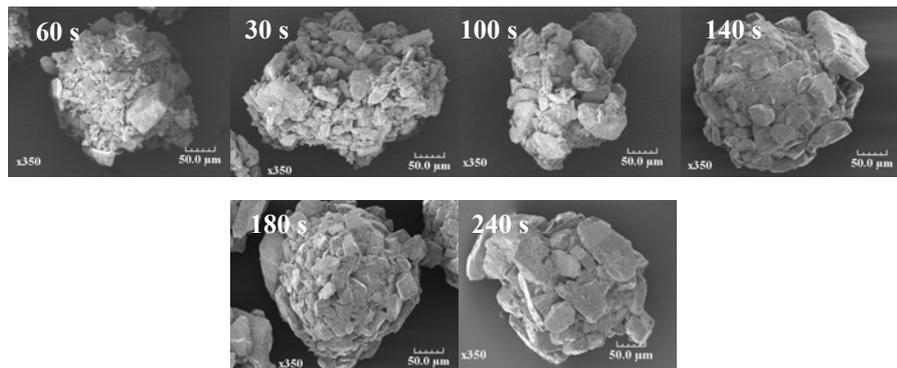
Figure III-25 : Observation microscopique des grains de la classe 500 μm en fin de procédé (N° essai, classe des grains, temps final du procédé)

Le taux de saturation maximum de ces grains peut donc être estimé à 80% environ. Par extrapolation à toutes les classes, il est possible d'en déduire que la compaction des grains ne permet donc pas l'expulsion du liquide de mouillage à la surface des grains sous l'effet de l'agitation. Ces résultats tendent donc à confirmer l'hypothèse à laquelle l'analyse des évolutions chronologiques des distributions granulométriques cumulées normées ont conduit. De même, les analyses morphologiques apparaissent cohérentes avec ces conclusions.

## V.2 Morphologie à l'échelle microscopique

Les observations au microscope ont été réalisées sur les classes 180 et 500  $\mu\text{m}$  pour les différents temps d'arrêts (figure III-26). Il apparaît que les grains de 180  $\mu\text{m}$  présentent des structures plus aérées que ceux de 500  $\mu\text{m}$  à tous les temps de granulation, ce qui tend à confirmer les mesures de porosité. De plus, les deux types de grains prennent une apparence plus compacte au fur et à mesure que l'opération se déroule pour acquérir une forme plus homogène en toute fin d'opération. Ceci concorde avec la diminution du volume de mercure au niveau de la porosité intergranulaire au cours du temps (figure III-21 et 22). Ces résultats concordent avec les travaux de Chevalier *et al.* (2007) qui ont utilisé la même formulation dans des conditions opératoires similaires.

### 180 $\mu\text{m}$



500  $\mu\text{m}$

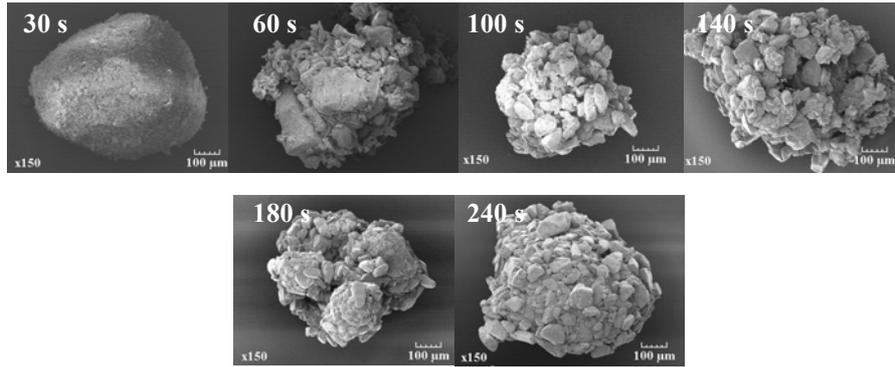


Figure III-26 : Observation microscopique des classes 180 et 500  $\mu\text{m}$  pour les différents temps d'arrêt (conditions standards)

De plus, les observations des grains de la classe 1400  $\mu\text{m}$  montrent que ces grains se présentent sous forme très compacte tant que la teneur de liquide de mouillage reste inférieure à 6,8% ; au-delà, d'autres structures plus poreuses apparaissent (figure III-27).

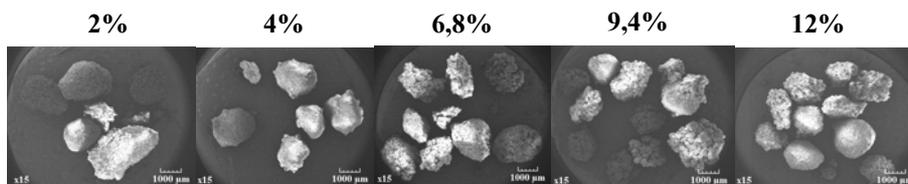


Figure III-27 : Observation microscopique des grains de 1400  $\mu\text{m}$  (conditions standards)

L'ensemble des résultats de granulométrie, de porosité et de morphologie conduit donc à poser l'hypothèse que, dans les conditions étudiées, la formation des grains ne suit pas directement le processus considéré comme généralement applicable ; d'une croissance par expulsion du liquide de mouillage (Ennis et Litster, 1997 et Tardos *et al.*, 1997).

L'une des raisons pouvant expliquer cette différence peut être liée au couple poudre-liquide de mouillage et en particulier à la propriété de solubilité de la poudre dans ce liquide. Vonk *et al.* (1997) ont également souligné l'importance de cette propriété susceptible de modifier les propriétés physico-chimiques du liquide de mouillage et d'affecter les mécanismes de croissance ultérieurement. En effet, la plupart des

travaux ayant conduit au mécanisme de granulation proposé par Ennis et Litster (1997) ; Tardos *et al.* (1997), de même que l'ensemble des études confirmant ce mécanisme ont été réalisées dans des conditions telles que la poudre est totalement insoluble dans le liquide de mouillage (Iveson *et al.*, 1996 ; Iveson et Litster, 1998<sup>a</sup>). Or, dans le cas que nous avons étudié, le lactose présent majoritairement dans la poudre est très soluble dans l'eau qui a été choisie comme liquide de mouillage. La notion de mouillabilité, telle que décrite par les auteurs, postulant ou démontrant le mécanisme d'Ennis et Litster, 1997 n'est donc pas directement applicable dans notre étude ; en particulier, la notion de déplacement capillaire du fluide à l'intérieur du réseau poreux formé par l'agglomération des particules ne semble pas pertinente pour décrire le comportement du liquide au sein des agglomérats de particules ; les notions de « viscosité du liquide saturé en lactose » ou de « forces visqueuses au sein du grain » devraient être plus déterminantes dans la formations des grains.

Dans ces conditions, la cinétique de distribution du liquide de mouillage au sein du lit de poudre pourrait être un paramètre particulièrement déterminant dans la formation des grains.

## VI. Distribution du liquide de mouillage

### VI.1 Conditions standards de fabrication des grains

La figure III-28 présente la répartition chronologique du taux de nigrosine dans les différentes classes de grains dans les conditions standard de fabrication. Elle montre que le traceur se répartit de façon hétérogène pendant les 140 premières secondes ; au-delà, la distribution du traceur tend à s'homogénéiser dans chaque classe, pour devenir constante et égale à  $0,12 \pm 5 \cdot 10^{-3} \text{mg.g}^{-1}$ . La valeur finale de traceur dans les classes de taille supérieure à 125  $\mu\text{m}$  correspond à la quantité théorique de traceur par unité de masse de grains dans le cas où sa distribution serait homogène au sein du lit de poudre. Les grains de très petite taille ne suivent cependant pas cette évolution ; ces classes dont la fraction massique est négligeable en fin d'opération contiennent essentiellement le lactose non granulé et contiennent proportionnellement très peu de traceur donc de liquide de mouillage. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Knight *et al.* (1998) ; Ramaker *et al.* (1998) ; Scott *et al.* (2000) ; Wauters *et al.* (2002) qui montrent que la mauvaise distribution du liquide de mouillage est systématique au début de la granulation mais qui tend à décroître au cours du procédé pour atteindre des taux de liquide de mouillage homogène dans les différentes classes de grains. Toutefois, ces études sont toutes réalisées après que le liquide de mouillage pour certaines (Ramaker *et al.*, 1998 ; Wauters *et al.*, 2002) ou le liant pour d'autres (Knight *et al.*, 1998 ; Scott *et al.*, 2000) soient incorporés dans le granulateur, ce qui est différent de notre cas d'étude

où le suivi de la répartition du liquide de mouillage s'effectue en même temps que ce dernier est ajouté au lit de poudre.

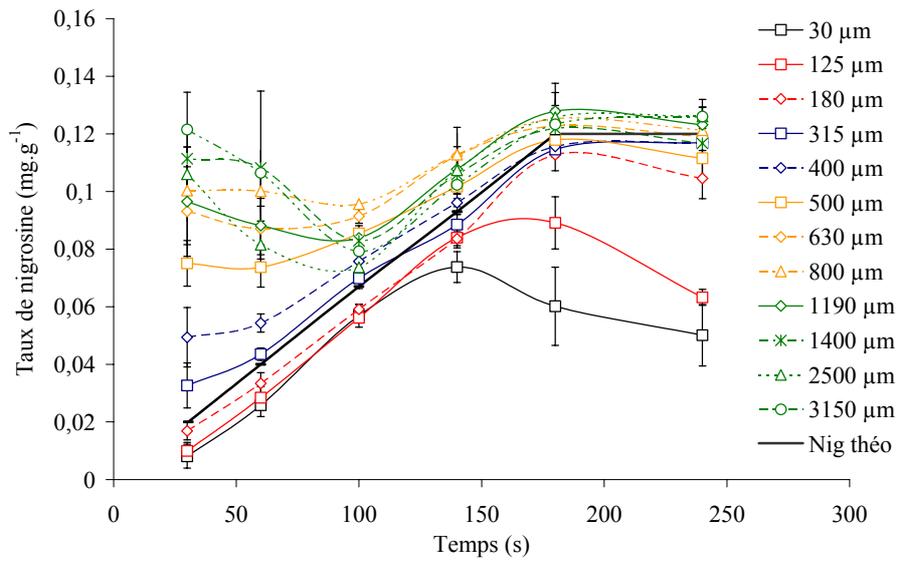
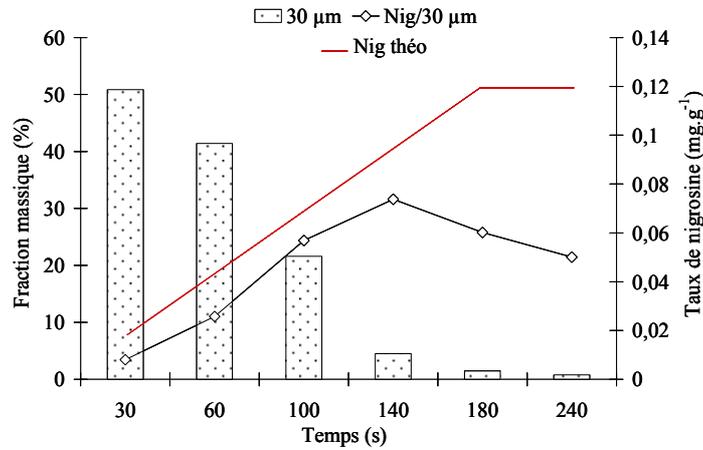
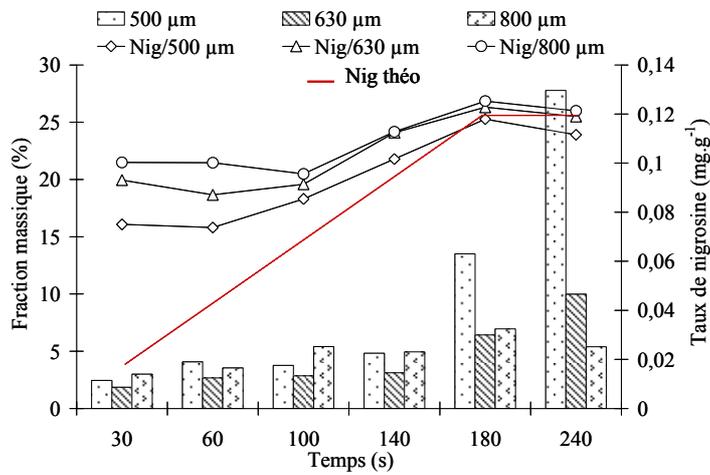
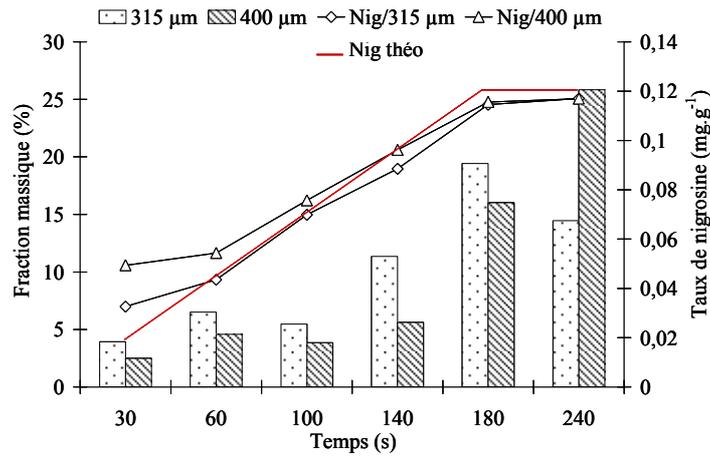
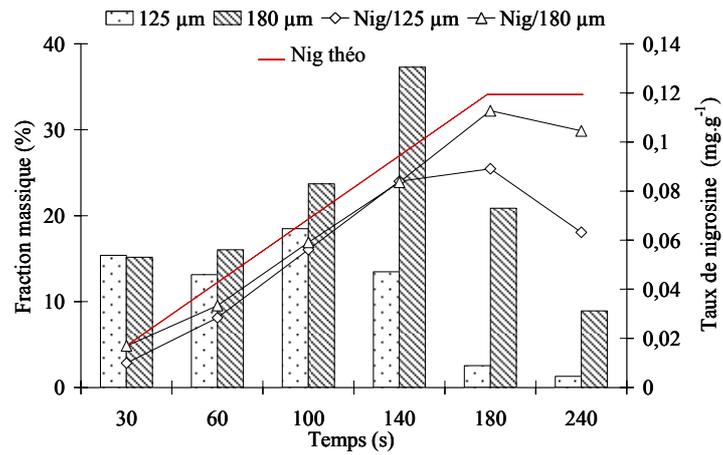


Figure III-28 : Cinétique de distribution du traceur dans les différentes classes de grains (n=3).

Cette distribution est par ailleurs présentée dans la figure III-29 en parallèle avec la distribution granulométrique des grains.





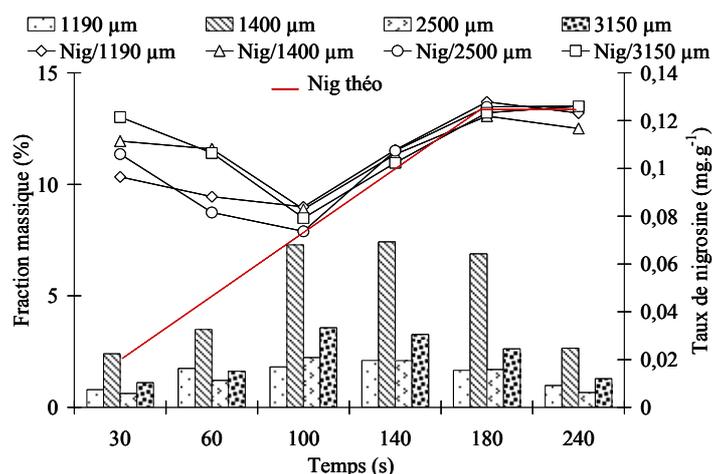


Figure III-29 : Évolution de la distribution granulométrique et de la répartition du traceur dans les différentes classes de grains dans les conditions standard de granulation

La figure III-29 permet de mettre en évidence les relations qui peuvent exister entre le taux de nigrosine présent dans les différentes classes de grains et les transformations que ces grains peuvent subir. Ainsi, nous pouvons distinguer cinq grands types de comportements selon la classe de taille des grains : un premier type de comportement qui semble caractéristique des grains de taille inférieure à 125  $\mu\text{m}$ , un deuxième qui semble spécifique des grains de classe 125 et 180  $\mu\text{m}$ , un troisième qui peut être associé aux particules de classe 315 et 400  $\mu\text{m}$ , un quatrième propre aux grains de taille comprise entre 500 et 800  $\mu\text{m}$  et un dernier type qui semble caractériser les grains de taille comprise entre 1190 et 3150  $\mu\text{m}$ .

#### Premier type de comportement : grains de taille inférieure à 125 $\mu\text{m}$

Ce comportement est caractérisé tout d'abord par l'état des particules à 30 secondes. La fraction massique de particules dans le mélange y est la plus élevée de toutes les classes tandis que le taux de liquide de mouillage y est le plus faible. Puis, au cours de la granulation, la fraction massique de particules diminue jusqu'à atteindre une valeur négligeable à 140 secondes ; parallèlement, le taux de traceur s'accroît jusqu'à 0,07  $\text{mg.g}^{-1}$  à 140 secondes, ce qui reste inférieur au taux théorique si le liquide se répartissait de façon homogène au sein de l'ensemble de la population de particules. Enfin, ces particules caractérisent les particules primaires d'une poudre non granulée.

#### Deuxième type de comportement : grains de taille comprise entre 125 et 180 $\mu\text{m}$

Les particules de cette catégorie de taille présentent un comportement très différent du précédent. En effet, leur fraction massique s'établit à 15% environ à 30 secondes et reste constante jusqu'au temps 100 secondes pour diminuer au-delà de 140 secondes. Parallèlement, le taux de nigrosine s'accroît de la même façon que celui des particules de taille inférieure (30  $\mu\text{m}$ ) pour se stabiliser autour de 0,08  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$  au-delà des 140 secondes de granulation.

Troisième type de comportement : particules de taille comprise entre 315 et 400  $\mu\text{m}$

Ce comportement est marqué par une évolution parallèle de la fraction massique des particules et du taux de liquide de mouillage. Ces deux paramètres se situent à un niveau relativement faible après 30 secondes de granulation ; ils s'accroissent ensuite jusqu'à 180 secondes. Au-delà de 180 secondes de granulation, le nombre de ces particules diminue pour représenter entre 15 et 25% de la masse totale de particules tandis que le taux de liquide de mouillage reste constant autour du taux théorique attendu dans le cas où la distribution du liquide est homogène dans la population de particules.

Quatrième type de comportement : particules de taille comprise entre 500 et 800  $\mu\text{m}$

Bien que présentant un taux de liquide de mouillage élevé, dès les premiers temps de granulation, la fraction massique de ces particules reste faible jusqu'au temps 180 secondes puis s'accroît brusquement pour atteindre l'une des valeurs les plus élevées de toutes les classes, soit plus de 27% en fin d'opération. L'apparition de cette grande quantité de grains est précédée d'une faible augmentation du taux de traceur et donc du taux de liquide de mouillage; néanmoins, l'allure des courbes d'évolution de la présence de traceur ne laisse pas apparaître de valeur seuil au-delà de laquelle la formation de ces grains serait favorisée.

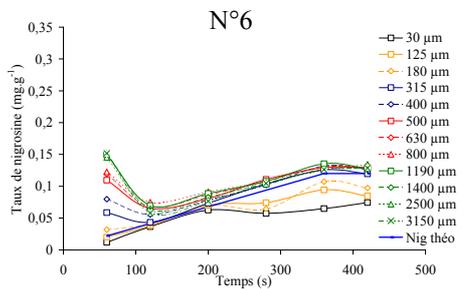
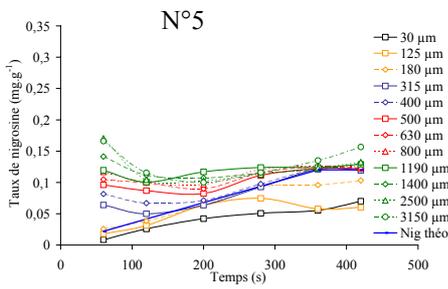
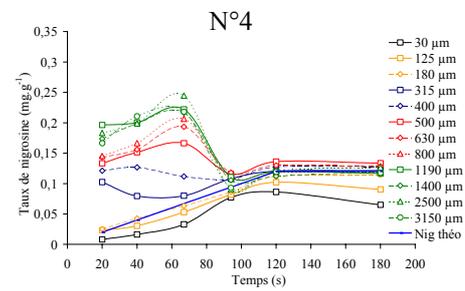
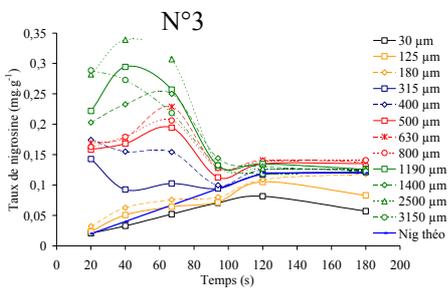
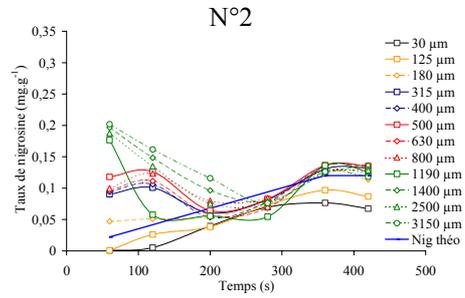
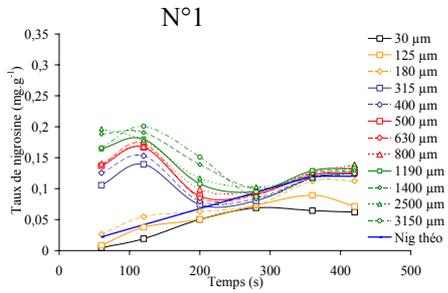
Cinquième type de comportement : particules de taille comprise entre 1190 et 3150  $\mu\text{m}$ .

Les grains de cette classe de taille présentent un comportement particulier ; en effet, leur taux de liquide de mouillage est très élevé dès le début de la granulation tandis que leur fraction massique est très faible. Puis, le taux de liquide de mouillage s'affaiblit tandis que la fraction massique s'accroît pour atteindre cependant une valeur très modeste de l'ordre de 7%. Enfin, le taux de liquide de mouillage remonte pour tendre vers une valeur proche du taux attendu si le liquide de mouillage se distribuait de façon homogène dans le lit de poudre tandis que la proportion de grains s'effondre pour atteindre des valeurs quasiment négligeables.

## **VI.2 Effet des variables vitesse et débit d'alimentation**

Les résultats présentés dans la figure III-30 montrent que quelles que soient les conditions opératoires, le traceur se répartit de façon hétérogène au début de la

granulation pour atteindre un état de répartition homogène dans chaque classe de grains au cours de la granulation. Afin de faciliter la comparaison des distributions, la courbe d'évolution du taux de nigrosine dans des conditions de distribution homogène est ajoutée à chaque figure. Un code de couleur a été également adopté par rapport aux cinq comportements détaillés dans le paragraphe précédent.



N°7

N°8

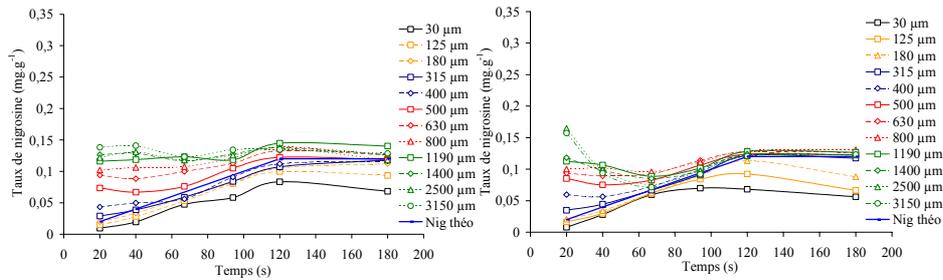


Figure III-30: Répartition du taux de nigrosine dans les classes de grains au cours du procédé

Le taux de nigrosine contenu dans les grains de grande taille (1190-3150  $\mu\text{m}$ ) est toujours largement supérieur à celui contenu dans les grains de plus faible taille (315-800  $\mu\text{m}$ ), ces taux étant eux-mêmes supérieurs au taux caractéristique d'une distribution homogène. Le taux de nigrosine associé aux plus petits grains (125-180  $\mu\text{m}$ ) et aux particules primaires (30  $\mu\text{m}$ ) est à l'inverse sensiblement inférieur au taux de distribution uniforme. Le sur-mouillage des grains de grande taille est plus marqué lorsque le liquide de mouillage contient de l'isopropanol que lorsqu'il n'en contient pas. De plus, le taux de liquide de mouillage critique à partir duquel sa répartition peut être considérée comme homogène varie en fonction des conditions opératoires. D'une part, la diminution de la tension superficielle et l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage (essais N°1 à 4) induit un retard à l'uniformisation ; lorsque le débit d'alimentation est faible, l'uniformisation est atteinte au bout de 280 s en présence d'isopropanol (essais N°1 et N°2) et au bout de 150 s ou plus (essais N°6 et N°5 respectivement) en présence d'eau seule. De même, à haut débit d'alimentation, ce temps est de l'ordre de 95 s et 70 s lorsque le liquide de mouillage contient et ne contient pas d'isopropanol respectivement. Compte tenu du taux d'eau présent dans le mélange isopropanol-eau, ces temps correspondent à des teneurs de liquide de mouillage assez similaires de l'ordre de 5 à 7% ; de plus, ces valeurs sont tout à fait comparables à la teneur critique de 6,8% caractérisant la transition de régime de croissance mise en évidence par l'évolution du diamètre équivalent en masse ou par la perte de la propriété d'auto-similarité des fonctions de distribution cumulées normées. Ces résultats sont à rapprocher des données issues des travaux de Ramaker *et al.* (1998) qui, bien qu'obtenues lors de la phase dite de « maturation », montrent que la distribution d'un colorant contenu dans des grains rajoutés en fin de procédé se fait au profit des plus gros grains tandis que les grains les plus fins captent le colorant moins rapidement et en moins grande quantité.

### VI.3 Mécanisme de croissance des grains

Les résultats de l'étude de distribution du liquide de mouillage tendent donc à confirmer l'hypothèse selon laquelle la formation des grains aurait lieu en deux phases :

- la première phase serait caractérisée par deux processus concomitants :
  - la formation de gros grains contenant assez peu de particules mais beaucoup de liquide de mouillage ; il est raisonnable de penser que cette phase se déroule plutôt dans la zone d'alimentation en liquide de mouillage.
  - la redistribution du liquide de mouillage dans le lit de poudre à partir des gros grains riches en liquide de mouillage ; il semble que cette phase se déroule jusqu'à ce que le taux de liquide de mouillage atteigne une valeur critique qui dépend des conditions opératoires, en particulier de la vitesse d'agitation et du débit d'alimentation. Cette phase de croissance est assurée par la mise en jeu d'un mécanisme unique dont la cinétique serait déterminée par le diamètre moyen équivalent en masse des grains.
- la deuxième phase caractérisée par une croissance du diamètre médian,  $d_{50}$ , une stagnation du diamètre moyen équivalent en masse,  $d_{4,3}$  et une perte de la propriété d'auto-similarité.

### VI.4 Modèle cinétique de redistribution du liquide de mouillage

Afin de tester l'hypothèse de redistribution du liquide de mouillage, nous avons représenté la variation relative du taux de liquide de mouillage par classe par rapport au taux de mouillage caractérisant l'état de distribution uniforme dans les différentes conditions opératoires. Si  $N_{ig}$  est le taux de nigrosine de la classe  $i$  et  $N_{ig\ théo}$  le taux de nigrosine théorique caractéristique d'un état de distribution uniforme, nous avons ainsi représenté la fonction représentée par l'équation III-3

$$\left| \frac{(N_{ig} - N_{ig\ théo})}{N_{ig\ théo}} \right| = f(\text{volume } H_2O) \quad \text{Équation III-3}$$

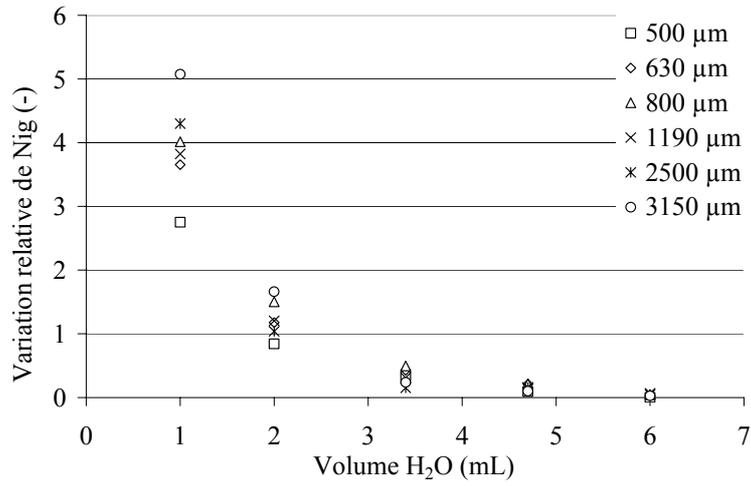
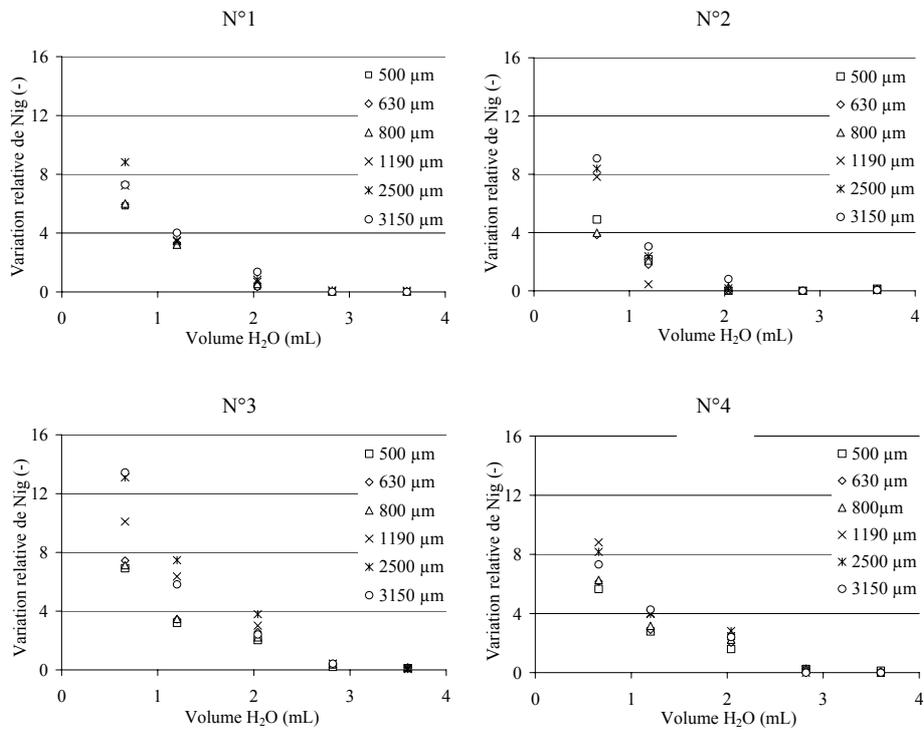


Figure III- 31 : Variation relative de nigrosine en fonction du volume H<sub>2</sub>O dans les conditions standards



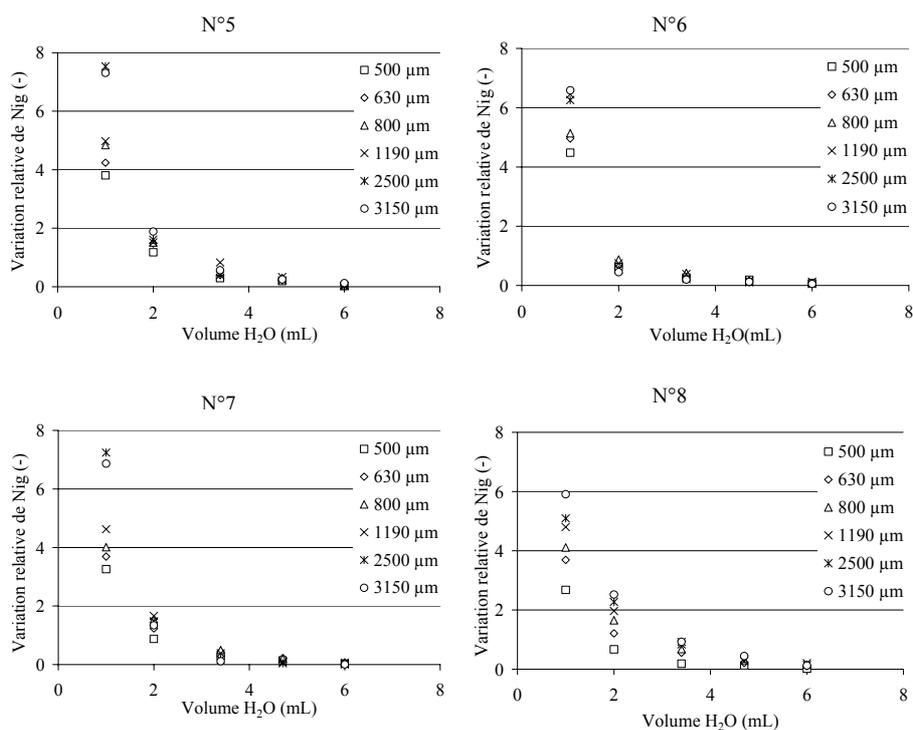


Figure III-32 : Evolution relative de nigrosine pour différentes conditions opératoires

Il apparaît que le processus de redistribution du liquide de mouillage au sein du lit de poudre obéit à une loi exponentielle dont la linéarisation permet d'identifier la constante de vitesse dans les différentes conditions opératoires (tableau III-5).

Tableau III-5 : Constantes de vitesse aux différentes conditions opératoires

Conditions opératoires	Mouillage: eau	Mouillage: eau-isopropanol
800 tr.min <sup>-1</sup> , 1 mL.min <sup>-1</sup>	1,01 ± 0,16	2,07± 0,42
1200 tr.min <sup>-1</sup> , 1 mL.min <sup>-1</sup>	1,22 ± 0,15	2,96 ± 1,66
800 tr.min <sup>-1</sup> , 3 mL.min <sup>-1</sup>	0,82 ± 0,14	1,39 ± 0,13
1200 tr.min <sup>-1</sup> , 3 mL.min <sup>-1</sup>	1,20 ± 0,34	1,30 ± 0,40

De façon surprenante, il ressort de ces calculs que les constantes de vitesse sont plutôt indépendantes de la taille des grains, par contre, comme l'on pouvait s'y attendre, elles varient avec les conditions opératoires. Ainsi, la constante de vitesse du transfert des grains mouillés dans la zone d'alimentation en liquide de mouillage vers les grains non mouillés est toujours plus grande lorsque la tension superficielle du liquide est plus faible et sa viscosité plus grande. Ceci semble être une caractéristique déterminante dans l'expression d'un comportement de type auto-similaire. De plus, si une augmentation de la vitesse d'agitation conduit à une constante de vitesse plus grande, l'accroissement du débit d'alimentation semble plutôt la réduire. L'effet abondamment décrit de couplage des variables apparaît ici confirmé et explicité par l'impact de chacune des variables sur un processus déterminant de la croissance des grains. En conclusion, ces résultats confirment l'hypothèse formulée à propos du mécanisme de formation des grains dans les conditions de l'étude.

## VII. Conclusion

L'ensemble des résultats présentés dans ce chapitre conduit à formuler deux phases de croissance séparés par un taux critique d'eau contenue dans le liquide de mouillage. Les mécanismes de croissance qui seraient impliqués lors des ces deux phases nous ont permis de discuter les données de la littérature. D'une part, nous avons montré que la formation de nucléi n'apparaît pas dans ce cas d'étude dans la mesure où la croissance démarre immédiatement après l'ajout du liquide de mouillage par la formation préférentielle de gros grains. Ce résultat est directement issu des propriétés physico-chimiques du lactose qui de part sa solubilité dans le liquide de mouillage ne permet pas montrer la phase de nucléation. D'autre part, nous avons montré que la croissance de grains n'est pas dépendante d'une phase d'expulsion du liquide de mouillage à la surface de grains, mais plutôt d'une redistribution du liquide de mouillage qui s'effectue à partir des gros grains pour alimenter les classes inférieures de grains. Ainsi, ces mécanismes, différents de ceux proposés dans la littérature, montrent que les propriétés physico-chimiques des matériaux utilisés dans la granulation restent les plus déterminantes à imposer les mécanismes de granulation.



# *Chapitre IV*

## *Modélisation*



## Chapitre IV : Apport de la modélisation à la caractérisation de la croissance des grains

Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats relatifs à la modélisation du procédé de granulation au moyen des bilans de population. Dans une première approche, nous avons considéré que le paramètre caractéristique de la cinétique de croissance par agglomération est le diamètre des grains. Dans une seconde approche, le paramètre caractéristique de la croissance des grains est la teneur en liquide de mouillage.

### I. Hypothèses

Le bilan de population est écrit ici en faisant un certain nombre d'hypothèses. Les phénomènes d'attrition et de brisure ayant une cinétique plus lente que le phénomène de croissance et nous les avons donc négligés (équation I-8 rappelée ci-dessous). Dans ce cas, la valeur limite théorique obtenue par l'intégration du bilan, conduit à une seule particule de taille correspondante à la somme des volumes de l'ensemble des particules initiales. En intégrant le bilan sur la durée de mouillage des grains, on obtient une distribution de taille qui est comparée à la distribution expérimentale mesurée à la fin de cette période. Cette approche permet de façon simple de considérer les premiers instants du processus d'agglomération durant la phase de mouillage en incluant implicitement dans le noyau les phénomènes de brisure et d'attrition. Le bilan ne comporte donc que deux termes, l'un d'apparition dans la classe et l'autre de disparition. Cette hypothèse est celle généralement utilisée dans la résolution des bilans de population pour la granulation (Biggs *et al.*, 2003 ; Wauters *et al.*, 2003 ; Darelius *et al.*, 2006).

$$\frac{\partial n(v_i, t)}{\partial t} = \frac{1}{2} \int_0^{v_i} \beta(v_j, v_i - v_j) n(v_j, t) n(v_i - v_j, t) dv_j - \int_0^{\infty} \beta(v_j, v_i) n(v_j, t) n(v_i, t) dv_j$$

Équation I-8

Les autres hypothèses du modèle, considérées pour le noyau d'agglomération et pour la détermination des tailles de particules, sont :

- Les grains sont sphériques,
- La masse volumique apparente des grains est constante,
- Les grains ne sont pas saturés en liquide,
- Le réacteur est supposé parfaitement agité.

## II. Résolution du bilan de population

De nombreuses méthodes numériques ont été utilisées dans la littérature pour la résolution du bilan de population. On retrouve les collocations orthogonales, les méthodes des Pivots, les méthodes Monte-Carlo ou encore les méthodes des classes. Cette dernière méthode a été beaucoup utilisée dans les procédés de granulation (Hounslow *et al.*, 1988 ; Kumar et Ramkrishna, 1996) ; la résolution du bilan est alors effectuée en conservant le volume des particules.

### II.1 Méthode de Kumar et Ramkrishna, 1996

Dans le cadre de cette étude, on se basera sur la méthode de Kumar et Ramkrishna (1996) dont la discrétisation de l'équation générale (équation I-8) est donnée par l'équation IV-1. Les indices  $i, j$  et  $k$  représentent les différentes classes de particules.

$$\frac{dN_i}{dt} = \sum_{\substack{j \geq k \\ \overline{v_{i-1} \leq (v_j + v_k) \leq v_{i+1}}} \left(1 - \frac{1}{2} \delta(j, k)\right) \eta \beta(j, k) N_j N_k - N_i \sum_{k=1}^M \beta(i, k) N_k \quad \text{Équation IV-1}$$

$N_i$  représente le nombre de particules formées par agglomération entre un nombre de particules  $N_j$  de volume  $v_j$  et  $N_k$  de volume  $v_k$ , la somme des volumes  $v_j$  et  $v_k$  étant comprise entre  $v_{i-1}$  et  $v_{i+1}$ .

$\beta(j, k)$  est le noyau d'agglomération représentant la probabilité d'agglomération entre les particules de volumes  $v_j$  et  $v_k$ .

$\delta$  est la fonction Dirac qui vaut 1 lorsque  $j=k$  et 0 lorsque  $j \neq k$ ,  $\delta(j, k)$  est donc une matrice diagonale.

$\eta$  représente la fraction attribuée pour chaque particule de volume  $v$  de rang  $x_i$  selon qu'elle apparaît à partir de  $(x_i, x_{i+1})$  ou de  $(x_{i-1}, x_i)$ , définie par l'équation IV-2 :

$$\eta = \begin{cases} \frac{x_{i+1} - v}{x_{i+1} - x_i} & x_i \leq v \leq x_{i+1} \\ \frac{v - x_{i-1}}{x_i - x_{i-1}} & x_{i-1} \leq v \leq x_i \end{cases} \quad \text{Équation IV-2}$$

### II.2 Traitement des données brutes

La comparaison des données expérimentales à celles calculées par le bilan de population nécessite au préalable une conversion des données expérimentales brutes. Ainsi, le nombre de particules est calculé à partir des fractions massiques récupérées dans chaque classe.

Soient  $L_i$  et  $v_i$  les tailles et volumes limites de chaque classe,  $n(L)$  et  $n(v)$  les fonctions de distribution en taille et en volume respectivement. Le nombre total des grains de chaque classe est alors défini par l'équation IV-3 :

$$N_i = \int_{L_i}^{L_{i+1}} n(L) dL = \int_{v_i}^{v_{i+1}} n(v) dv \quad \text{Équation IV-3}$$

Or, la mesure de la masse de particules dans la classe  $i$  s'exprime aisément selon la distribution en volume par l'équation IV-4 :

$$\frac{m_i}{m_{\text{totale}}} = f_{mi} = \frac{\int_{v_i}^{v_{i+1}} v \rho n(v) dv}{m_{\text{totale}}} = \frac{\bar{v}_i \int_{v_i}^{v_{i+1}} \rho n(v) dv}{m_{\text{totale}}} = \frac{\bar{v}_i N_i \rho}{m_{\text{totale}}} \quad \text{Équation IV-4}$$

$m_i$  est la masse de grains retenue sur le tamis de classe  $i$ ,  $m_{\text{totale}}$  est la masse de l'échantillon,  $f_{mi}$  est donc la fraction massique dans la classe,  $\rho$  est la masse volumique des particules considérée comme constante et égale à  $918 \text{ kg.m}^{-3}$ ,  $\bar{v}_i$  est le volume moyen des particules considérés comme sphériques. Ainsi, on peut accéder au nombre de particules à partir de l'équation IV-5 :

$$N_i = f_{mi} \frac{m_{\text{totale}}}{\bar{v}_i \rho} \quad \text{Équation IV-5}$$

Dans le cadre de cette démarche de modélisation, il a été nécessaire d'augmenter le nombre de classes de grains pour assurer une représentation satisfaisante de l'évolution de la distribution granulométrique à partir de 12 classes expérimentales. Une grille de 38 classes a été définie par une suite géométrique de raison 2 pour la masse des particules, soit une suite géométrique de raison  $\sqrt[3]{2}$  pour la taille des particules commençant à  $1 \mu\text{m}$  et allant donc jusqu'à  $6500 \mu\text{m}$ . Les données expérimentales de fraction massique et de taux de nigrosine sont ainsi interpolées linéairement par rapport aux nouvelles classes ainsi proposées.

### III. Bilans de population à un paramètre

#### III.1 Étude du cas standard - Comparaison des noyaux

Dans cette partie, nous décrirons l'évolution de la distribution de taille des grains en fonction de leur taille ; nous réaliserons donc une modélisation que nous appellerons à un paramètre (Annexe III). L'influence de la taille des grains sur l'évolution de leur taille sera ajustée par le noyau d'agglomération. Le noyau, défini par l'équation IV-6, est constitué d'une part d'une constante notée  $\beta_o$ , et d'une fonction dépendant de la taille des grains notée  $\beta(L_i, L_j)$  d'autre part. Dans la mesure où nous ne disposons pas d'une connaissance suffisante des phénomènes physiques mis en jeu dans l'agglomération, la forme du noyau sera déduite d'un ajustement entre les résultats expérimentaux et les paramètres du modèle.

$$\beta(i, j) = \beta_0 \times \beta(L_i, L_j) \quad \text{Équation IV-6}$$

Le choix de la fonction dépendant de la taille des grains dans le noyau d'agglomération est basé sur différentes propositions de la littérature (tableau IV-1).

Tableau IV-1 : Différentes formes du noyau d'agglomération

N°	$\beta(i,j)$	Nom $\beta(L_i, L_j)$	Références
1	$\beta_0$	Constant	Kapur <i>et al.</i> (1969) ; Hounslow <i>et al.</i> (2001)
2	$\beta_0 \times (L_i + L_j)$	Somme	Golovin (1963)
3	$\beta_0 \times (L_i \times L_j)$	Produit	Iveson (2002)
4	$\beta_0 \times (L_i + L_j)^2 \times \left( \frac{1}{L_i^3} + \frac{1}{L_j^3} \right)^{1/2}$	EKE	Kapur (1972) ; Hounslow <i>et al.</i> (2001) ; Gantt <i>et al.</i> (2006)
5	$\beta_0 \times (L_i + L_j)^2 \times \left( \frac{1}{L_i^6} + \frac{1}{L_j^6} \right)^{1/2}$	ETM	Sastry (1975) ; Hounslow (1998) ; Gantt <i>et al.</i> (2006)
6	$\beta_0 \times \frac{(L_i + L_j)}{L_i \times L_j}$	Smoluchowski	Smoluchowski (1917)

Ces noyaux sont testés, dans un premier temps, sur les résultats finaux issus de l'expérience dite « cas standard » et la constante  $\beta_0$  est déduite en minimisant la somme des moindres carrés (e), entre les fractions massiques expérimentales interpolées dans les différentes classes de grains ( $f_{mi,exp}$ ) et celles calculées par le modèle ( $f_{mi,calc}$ ) (équation IV-7).

$$e = \sum_{i=1}^n (f_{mi,calc} - f_{mi,exp})^2 \quad \text{Équation IV-7}$$

Tableau IV-2: Récapitulatif du  $\beta_0$  relatif aux différents modèles testés

N°	1	2	3	4	5	6
$\beta_0$ (SI)	$1,315 \cdot 10^{-3}$	2,032	16356	$1,11 \cdot 10^{-2}$	1,998	$2,255 \cdot 10^{-7}$
e (-)	191	86	59	123	77	321

Le tableau IV-2 regroupe les valeurs de  $\beta_0$  obtenues pour les six noyaux testés (les numéros correspondent aux numéros tels qu'ils sont définis dans le tableau IV-1). Il apparaît que le noyau produit conduit à la somme des moindres carrés la plus faible.

Pour illustrer graphiquement le critère de la somme des moindres carrés, l'évolution de la fraction massique calculée des grains en fin de procédé est représentée sur la figure IV-1. On peut remarquer que les six noyaux testés permettent de modéliser assez fidèlement l'évolution de la moyenne et du mode de la distribution. Cependant, le noyau « produit » est le plus pertinent pour décrire les évolutions expérimentales de la taille moyenne en nombre (figure IV-2-a) ou en volume (figure IV-2-b). Ce noyau sera retenu pour la suite de l'étude.

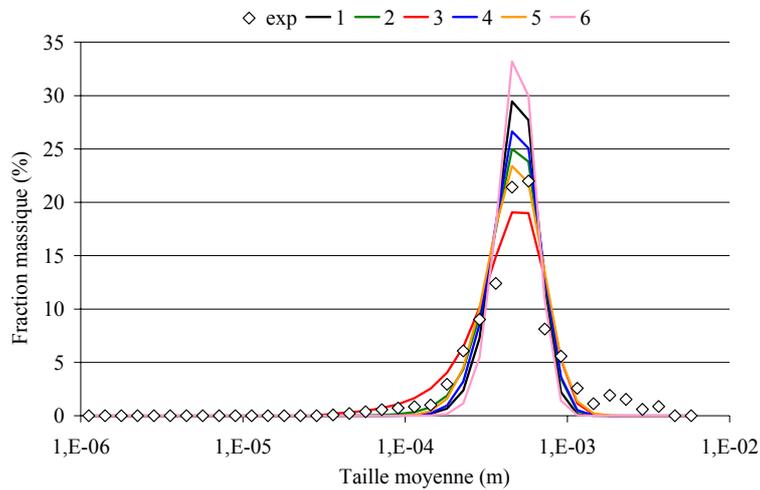


Figure IV-1 : Distributions granulométriques calculées au temps final (240 s) pour les différents noyaux testés

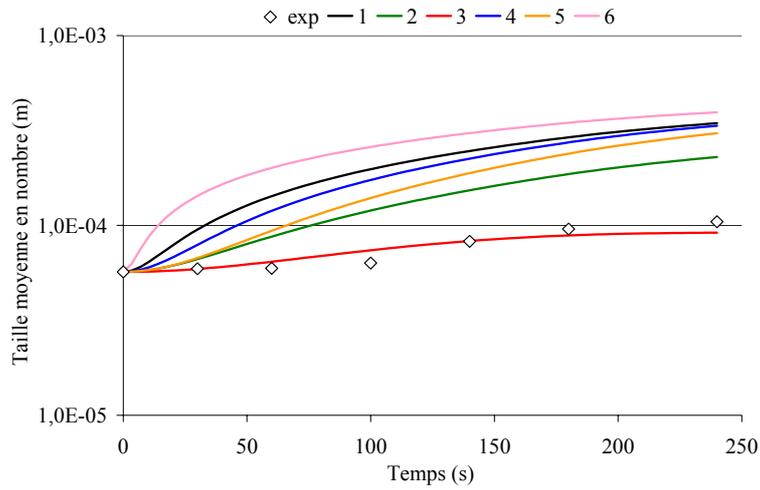


Figure IV-2-a : Taille moyenne en nombre pour les différents noyaux testés

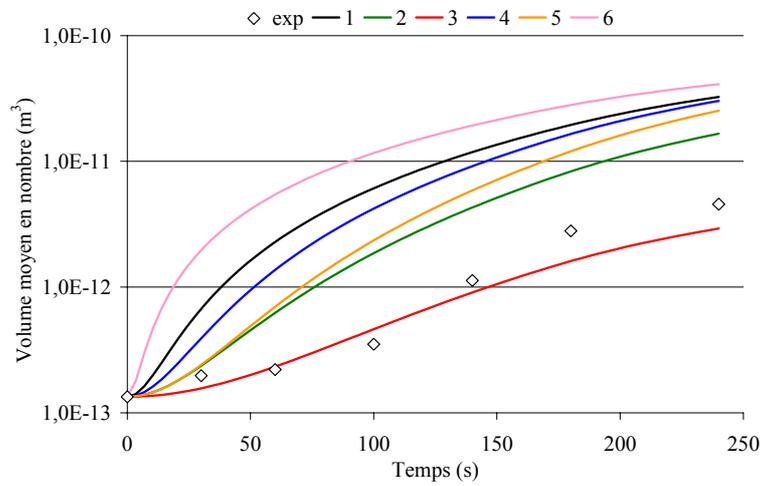


Figure IV-2-b : Volume moyen en nombre pour les différents noyaux testés

D'autre part, la comparaison des distributions granulométriques expérimentales et calculées a été faite pour les grains fabriqués en cours d'ajout du liquide de mouillage (30-60-100-140-180 s), la valeur de  $\beta_0$  étant gardée constante et égale à la valeur caractéristique des grains obtenus en fin de procédé (figure IV-3). La comparaison qualitative des fractions massiques du noyau « produit » avec les autres noyaux testés montre clairement que le noyau « produit » décrit assez fidèlement les évolutions expérimentales.

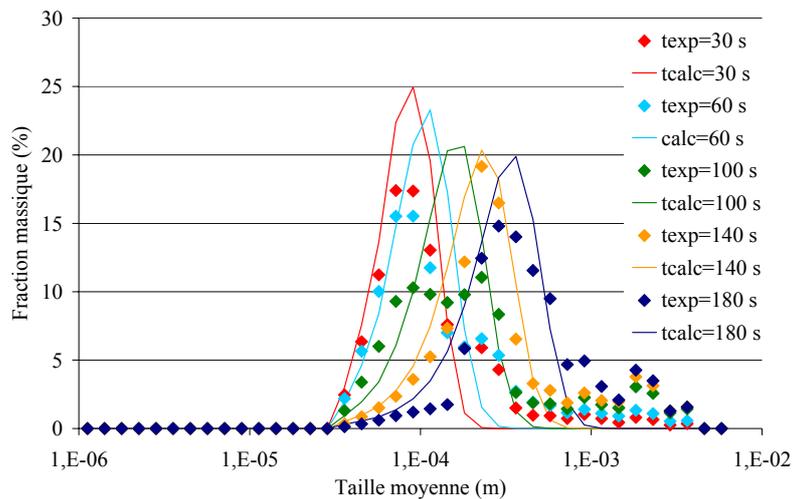


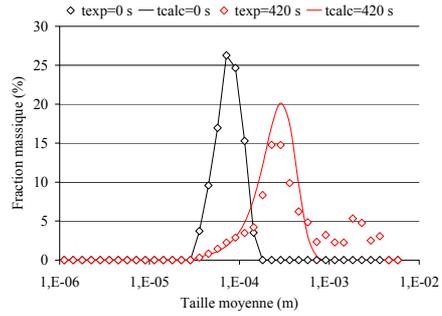
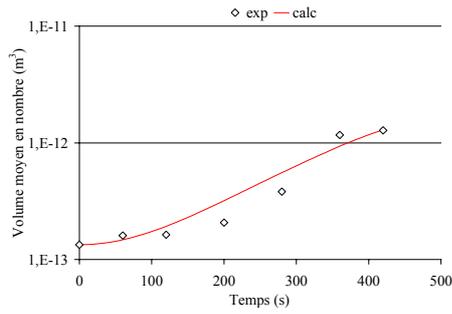
Figure IV-3: Évolution des fractions massiques pour les différents temps de prélèvements avec un noyau « produit » (cas standard)

De plus, il apparaît que le noyau « produit » permet de reproduire de façon satisfaisante l'évolution de la taille moyenne et le volume moyen en nombre expérimentaux (figure IV-2-a et figure IV-2-b), ce qui n'est pas le cas des autres noyaux testés. Sa capacité à rendre compte de l'existence des fines et de distributions assez étalées semble devoir expliquer cette particularité. Par ailleurs, il faut remarquer qu'aucun des noyaux testés ne permet de représenter l'existence de grains de grande taille.

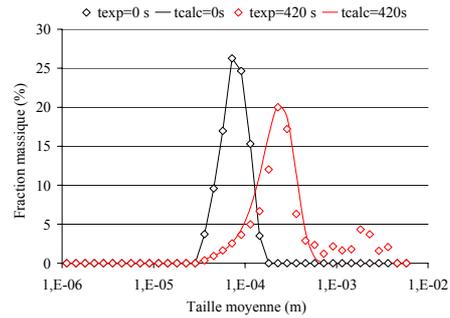
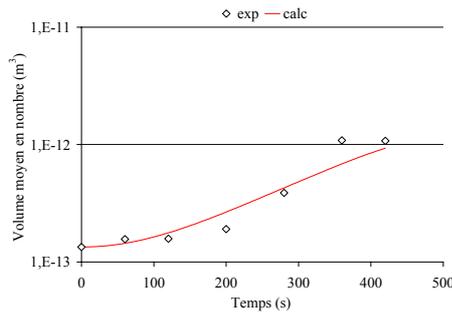
### III.2 Cas de la granulation en présence de 40% d'isopropanol

La figure IV-4 présente les résultats relatifs à la granulation en présence de 40% d'isopropanol dans différentes conditions de débits et de vitesses d'agitation (essais N°1-4). Il apparaît que le noyau « produit » est tout à fait pertinent : il permet en effet de reproduire les évolutions expérimentales du volume moyen en nombre ainsi que de la distribution granulométrique en fin de granulation avec des erreurs relatives de l'ordre de 2,3% en moyenne. Les autres noyaux testés conduisent à des résultats peu satisfaisants. Comme précédemment, le modèle ne rend cependant pas compte de la présence des particules de grande taille (> 1 mm).

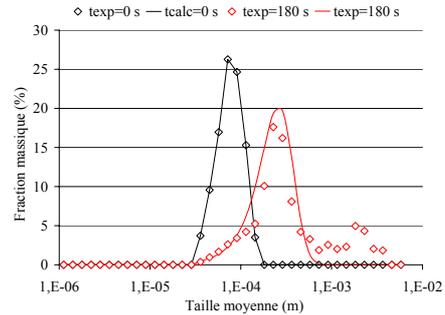
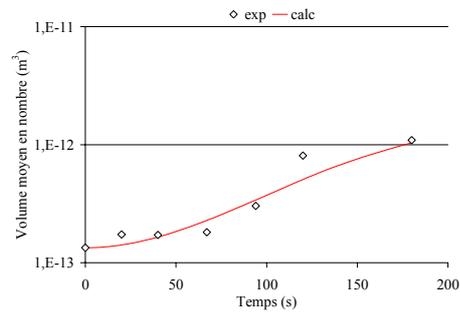
N°1 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$ , 40/60 Iso/Eau



N°2 :  $N=1200 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$ , 40/60 Iso Eau



N°3 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=3 \text{ mL.min}^{-1}$ , 40/60 Iso/Eau



N°4 : N=1200 tr.min<sup>-1</sup>, Q=3 mL.min<sup>-1</sup>, 40/60 Iso/Eau

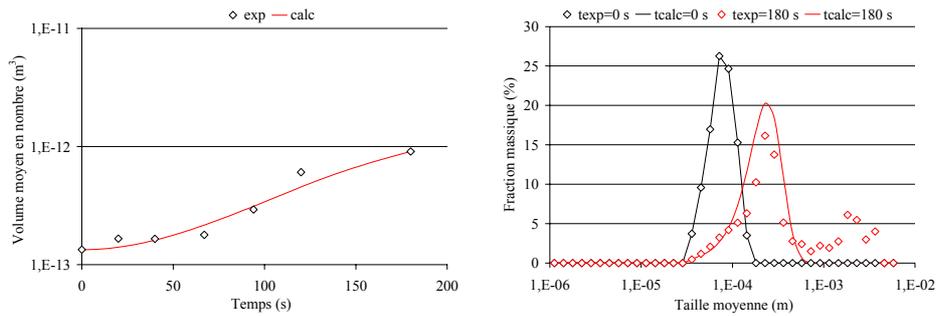


Figure IV-4 : Application du noyau « produit » dans différentes conditions d'agitation et débit en présence de 40% d'isopropanol

Les valeurs des constantes  $\beta_0$  calculées sont présentées dans le tableau IV-3. On peut remarquer que ces valeurs augmentent d'environ un facteur 2 lorsque le débit de liquide de mouillage augmente d'un facteur 3; par contre les valeurs de  $\beta_0$  varient très peu avec la vitesse d'agitation. La modélisation du processus de formation des grains tendrait donc à montrer que le facteur « vitesse d'agitation » est un facteur peu influent. Or, la comparaison des diamètres équivalents ( $d_{50}$  et  $d_{4,3}$ ) expérimentaux obtenus dans ces conditions de fabrication montre au contraire que le facteur « vitesse d'agitation » est particulièrement déterminant. Cette contradiction montre que la modélisation, telle qu'elle a été réalisée, peut conduire à des conclusions différentes, en particulier dans le cadre de l'identification de l'influence des paramètres opératoires. Cette faiblesse du modèle pourrait être consécutive à l'existence de grains de grande taille dont nous avons indiqué auparavant que le modèle ne rendait pas compte. En effet, la présence de ces grains détermine très fortement les diamètres moyens équivalents en masse tels que nous les avons calculés. Ainsi, si l'on compare les distributions granulométriques obtenues lors des expériences menées à vitesse d'agitation différente en ne prenant pas en compte les grains de grande taille, elles apparaissent tout à fait comparables, ce qui est alors en accord avec le modèle.

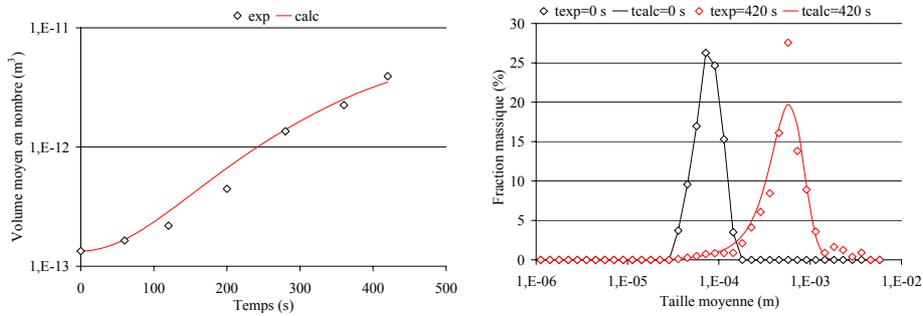
Tableau IV-3 : Récapitulatif du  $\beta_0$  dans les différentes conditions d'agitation et débit en présence de 40% d'isopropanol

N° expérience	N°1	N°2	N°3	N°4
$\beta_0$ (m <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	5.10 <sup>3</sup>	3,8.10 <sup>3</sup>	8,8.10 <sup>3</sup>	7,87.10 <sup>3</sup>
e (-)	227	129	177	265

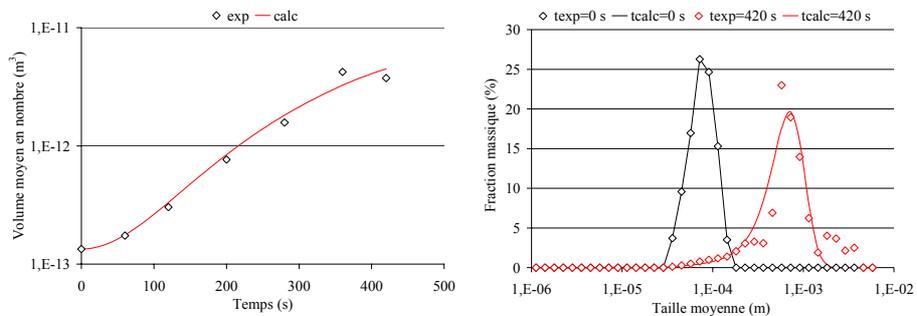
### III.3 Cas de la granulation en présence de d'eau

L'évolution expérimentale et calculée à l'aide du modèle incluant le noyau « produit » de la taille moyenne en nombre et de la fraction massique au temps final de la granulation en présence d'eau uniquement sont représentés sur la figure IV-5. Le tableau IV-4 regroupe les valeurs de  $\beta_0$  du noyau « produit » testé dans les différentes conditions d'agitation et de débit.

N°5 : N=800 tr.min<sup>-1</sup>, Q=1 mL.min<sup>-1</sup>, Eau



N°6 : N=1200 tr.min<sup>-1</sup>, Q= 1 mL.min<sup>-1</sup>, Eau



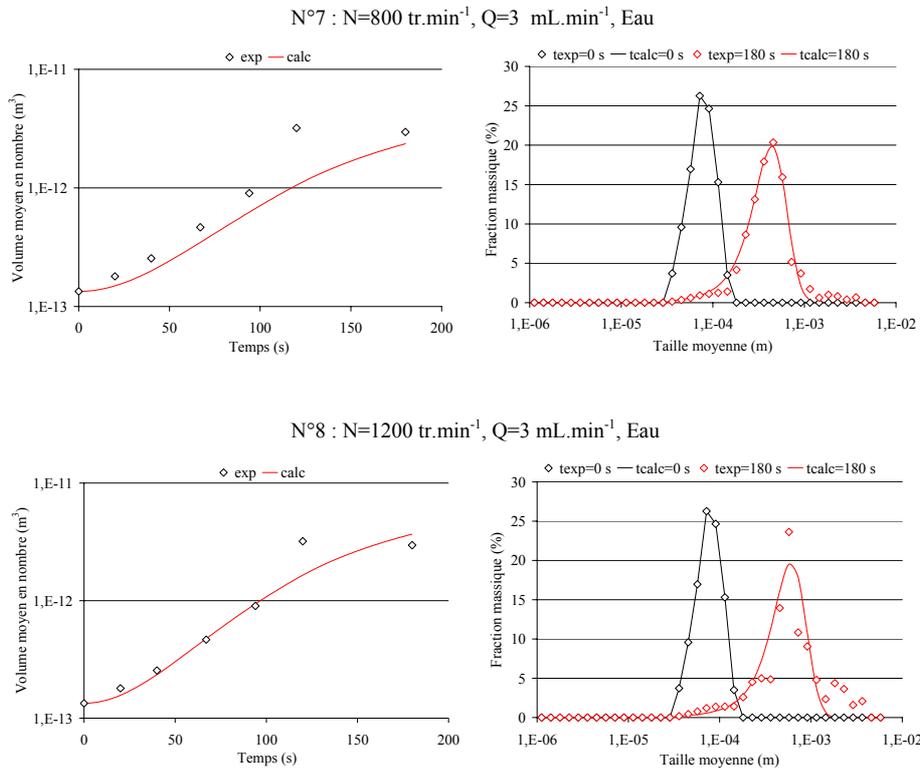


Figure IV-5 : Application du noyau « produit » dans différentes conditions d’agitation et débit en présence d’eau

Tableau IV- 4 : Récapitulatif du  $\beta_0$  dans les différentes conditions d’agitation et débit en présence d’eau

N° expérience	N°5	N°6	N°7	N°8
$\beta_0$ (m <sup>2</sup> .s <sup>-1</sup> )	12 .10 <sup>3</sup>	15 .10 <sup>3</sup>	17 .10 <sup>3</sup>	25 .10 <sup>3</sup>
$e$ (-)	97	143	20	163

L’analyse des résultats montre que le noyau choisi reproduit également les résultats expérimentaux avec des sommes des moindres carrées sensiblement inférieures à celles obtenues dans le paragraphe III-2. Les valeurs absolues de  $\beta_0$  sont plus élevées que précédemment et montrent une tendance à l’augmentation avec la vitesse et le débit d’addition du liquide de mouillage. Le modèle amène donc à conclure que la formation des grains est plus rapide en présence d’une plus grande quantité d’eau et

d'une vitesse d'agitation plus élevée, ce qui est cohérent avec les résultats expérimentaux d'une part, ainsi qu'avec le mécanisme et les constantes cinétiques de redistribution du liquide de mouillage présentées dans le chapitre III. Ce modèle conduit également à conclure que le facteur « débit d'addition en liquide de mouillage » est plus influent que le facteur « vitesse d'agitation ».

#### III.4 Conclusions

L'analyse de six noyaux issus de la littérature nous a permis de sélectionner le noyau « produit » selon le critère de la somme des moindres carrés. Ce noyau a été trouvé comme le plus adapté à notre cas, même si sa forme mathématique n'a jamais été testée auparavant dans les procédés de granulation. Ainsi, en dehors des grains de grande taille, le modèle a permis de reproduire de façon cohérente les résultats expérimentaux et de confirmer l'influence relative des paramètres opératoires sur la cinétique de formation des grains.

L'impossibilité du modèle à rendre compte de la formation des grains de grande taille peut néanmoins conduire à mal évaluer l'effet des paramètres opératoires. Cette faiblesse peut être liée à la nécessité pour ce noyau de considérer les particules uniquement à partir de leur taille moyenne en nombre ou de leur volume moyen en nombre.

On peut également faire remarquer que la représentation du diamètre moyen équivalent en masse ( $d_{4,3}$ ), qui constitue un des diamètres représentatifs des phénomènes de croissance de taille de particules, ne donne pas satisfaction dans ce cas. En effet, les particules de grande taille présentes dans les résultats expérimentaux n'étant pas représentées par le modèle, il en résulte une différence systématique entre les valeurs de ( $d_{4,3}$ ) expérimentales et calculées. La représentation du  $d_{4,3}$  dans les conditions standards de la granulation montre qu'aucun noyau ne permet de reproduire convenablement les résultats expérimentaux (figure IV-5), le noyau « produit » donnant même d'assez mauvais résultats.

Par ailleurs, le modèle ne permet pas de mettre en évidence les différentes phases de croissance telles que décrites dans le chapitre III. En effet, un noyau unique modélise aussi bien le système à une phase de croissance (40% d'isopropanol) que celui à deux phases de croissance (eau).

On peut ainsi constater que l'ajustement du modèle via le seul paramètre  $\beta_0$  est conditionné par le choix du critère de comparaison et que les critères ne sont pas toujours compatibles entre eux notamment s'ils privilégient plutôt les fines particules comme le diamètre moyen en nombre ou plutôt les grosses particules comme le  $d_{4,3}$ .

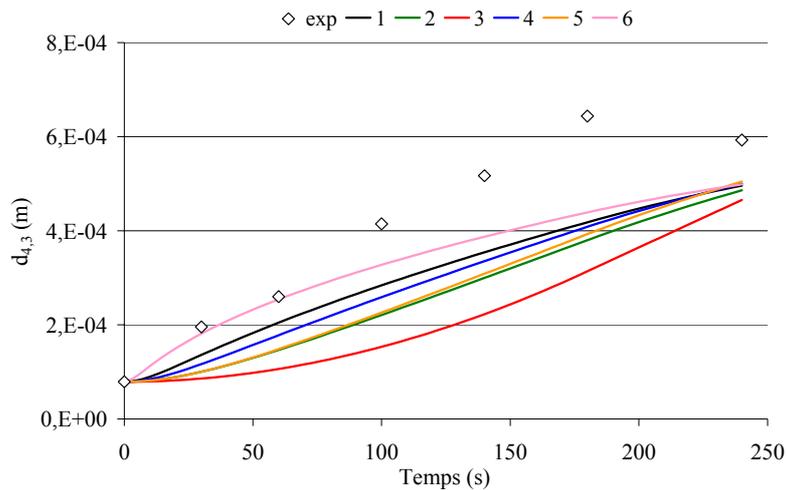


Figure IV-6 : Évolution du  $d_{4,3}$  pour les différents noyaux testés dans les conditions standard

#### IV. Bilan de population à deux paramètres

Le bilan de populations tel que décrit dans le paragraphe précédent permet de rendre compte de l'évolution de la distribution de taille des grains à partir de la variation de taille des particules et fait l'hypothèse implicite d'une répartition homogène du liquide de mouillage dans toutes les classes de particules. Or, au cours de cette étude, nous avons pu montrer que cette hypothèse n'est vérifiée qu'après un certain temps de procédé, variable selon les conditions opératoires. Ce paramètre ayant donc une grande influence sur la cinétique de formation des grains, nous avons cherché à modéliser la croissance des grains en fonction de la masse de liquide de mouillage présente dans chaque classe de grains.

L'analyse cinétique de la répartition massique du traceur dans les différentes classes de grains nous a permis de réaliser cette étude.

On définit une fonction de densité de probabilité à deux paramètres  $f(t, v, c)$  avec  $v$ , volume du grain et  $c$  masse de traceur dans le grain et telle  $f(t, v, c)dvdc$  représente le nombre de particules dont le volume est compris entre  $v$  et  $v+dv$  et la quantité de traceur entre  $c$  et  $c+dc$ .

Par intégration de cette fonction entre 0 et la masse maximale de traceur  $C_{max}$ , qui est égale au maximum à la masse de la particule  $v$  on a accès :

- A la masse de traceur contenue dans les particules de volume compris entre  $v$  et  $v+dv$  par :

$$M(v, t) = \int_0^{c_{\max}} c f(t, v, c) dc \quad \text{Équation IV-8}$$

On fait alors l'hypothèse que les particules d'une même classe ont la même teneur en traceur.

- Au nombre de particules de volume compris entre  $v$  et  $v+dv$  par

$$n(v, t) = \int_0^{c_{\max}} f(t, v, c) dc \quad \text{Équation IV-9}$$

Les équations de bilan à résoudre sont alors :

- Le bilan sur le nombre de particules qui reste écrit comme précédemment

$$\frac{\partial n(v_i, t)}{\partial t} = \frac{1}{2} \int_0^{v_i} \beta(v_j, v_i - v_j) n(v_j, t) n(v_i - v_j, t) dv_j - \int_0^{\infty} \beta(v_j, v_i) n(v_j, t) n(v_i, t) dv_j \quad \text{Équation I- 8}$$

- Le bilan sur la quantité de traceur qui s'écrit alors

$$\frac{\partial M(v_i, t)}{\partial t} = B - D + Q_s \quad \text{Équation IV-10}$$

B représente le terme de naissance des particules de volume  $v_i$  et s'écrit :

$$B = \frac{1}{2} \int_0^{v_i} c \int \int \beta(v_i - v_j, v_j) f(t, v_i - v_j, c - c') f(t, v_j, c') dv_j dc' dc \quad \text{Équation IV-11}$$

Qui après réarrangement (Hounslow *et al.*, 2001) peut aussi s'écrire

$$B = \int_0^{v_i} \beta(v_i - v_j, v_j) n(t, v_j) M(t, v_i - v_j) dv_j \quad \text{Équation IV-12}$$

D représente le terme de disparition des particules de volume  $v_i$  et s'écrit :

$$D = \int_0^{v_i} c f(t, v_i, c) \int_0^{\infty} \int_0^{v_j} \beta(v_i - v_j, v_j) f(t, v_j, c') dv_j dc' dc \quad \text{Équation IV-13}$$

$$\text{Qui après réarrangement s'écrit } D = \int_0^{\infty} \beta(v_i, v_j) M(v_i, t) n(v_j, t) dv_j$$

Équation IV-14

$Q_s$  est un terme source correspondant à l'addition d'un débit massique  $q$  de liquide de mouillage dont on fait l'hypothèse simplificatrice qu'il se répartit dans les classes proportionnellement au volume total des particules dans la classe considérée.

$$Q_s = q \frac{n(t, v_i) v_i}{\int_0^{\infty} n(t, v_i) v_i dv_i} \quad \text{Équation IV-15}$$

Nous pouvons faire remarquer que ce terme source n'a pas été abordé dans les modélisations de distribution du liquide de mouillage citées précédemment, les modes opératoires choisis pour la validation du modèle ayant été construits pour ne considérer la répartition du liquide qu'après addition de la totalité de ce dernier.

La discrétisation de l'équation IV-10 est ensuite effectuée selon le même schéma que précédemment donnant l'équation IV-9 :

$$\frac{dM_i}{dt} = \sum_{\substack{j,k \\ v_{i-1} \leq (v_j+v_k) \leq v_{i+1}}} \eta \beta(j, k) N_j M_k - M_i \sum_{k=1}^M \beta(i, k) N_k + q \frac{N_i v_i}{\sum_{i=1}^M N_i v_i} \quad \text{Équation IV-16}$$

La difficulté réside ensuite dans l'écriture du noyau bidimensionnel, toujours noté  $\beta(i, j)$ . Peu d'études de ce type sont présentées dans la littérature (tableau IV-5). Dans les deux cas, les noyaux proposés ont pour objectif de refléter la probabilité de coalescence due à la présence de liquide et ne dépendent que de la quantité de liquide de mouillage en s'affranchissant de la dépendance au diamètre des particules. On peut noter que le noyau proposé par Biggs *et al.* (2003) présente une fonction puissance de l'ordre de 48 dont la signification physique apparaît difficilement décelable. D'autre part, le noyau proposé par Darelus *et al.* (2006) fait l'hypothèse d'un grain saturé en liquide de mouillage et présentant un film de liquide à la surface, ce qui ne correspond pas à la structure des grains étudiés ici comme nous l'avons montré au chapitre III.

Aucun des deux noyaux décrits dans la littérature n'étant susceptible d'être pertinent dans notre étude, nous allons construire un noyau à partir des connaissances que nos essais nous ont permis de générer.

Tableau IV-5 : Expressions de noyaux écrit en fonction de la teneur en liquide de mouillage

Références	Noyau	Remarques
Biggs <i>et al.</i> (2003)	$\beta_0 \times \frac{(\max(\phi_{l,i}, \phi_{l,j}) / \phi_c)^{48}}{1 + (\max(\phi_{l,i}, \phi_{l,j}) / \phi_c)^{48}} \times \beta^*(v_i, v_j)$	$\phi_{li}, \phi_{lj}$ : teneur en liquide $\phi_c$ : teneur critique (valeur à optimiser) $\beta^*(v_i, v_j) = 1$
Darelius <i>et al.</i> (2006)	$\beta_0 \times \frac{q_{li} - q_{l* i}}{4\pi \left(\frac{d_i}{2}\right)^2 \left(\frac{q_{si} + q_{li}}{v_i}\right)} \times \frac{q_{lj} - q_{l* j}}{4\pi \left(\frac{d_j}{2}\right)^2 \left(\frac{q_{sj} + q_{lj}}{v_j}\right)}$	$q_{li}$ : volume de liquide dans la classe i $q_{l* i}$ : volume de liquide dans les pores de la classe i $q_{si}$ : volume de solide dans la classe i hypothèse de grains saturés

**IV.1 Étude du cas standard - Comparaison des noyaux**

Le noyau qui nous semble cohérent avec notre étude est construit sur la base d'un rapport adimensionnel entre la masse M(i) de traceur dans une classe i et la masse de traceur M<sub>éq</sub> qui serait la masse de traceur dans la classe si la totalité du traceur se répartissait de façon uniforme entre toutes les classes.  $\beta'_0$  est toujours une constante dont la valeur sera à optimiser. Le tableau IV-6 présente l'ensemble de noyaux testés.

Tableau IV-6 : Noyaux testés pour le bilan à deux paramètres

N°	Expression
1'	$\beta(i, j) = \beta'_0 \times \left[ \frac{M(i)}{M_{éq}} \times \frac{M(j)}{M_{éq}} \right]^{-1}$
2'	$\beta(i, j) = \beta'_0 \times \left[ \frac{M(i)}{M_{éq}} \times \frac{M(j)}{M_{éq}} \right]^{-2}$
3'	$\beta(i, j) = \beta'_0 \times \left[ \frac{M(i)}{M_{éq}} \times \frac{M(j)}{M_{éq}} \right]^{-1,5}$
4'	$\beta(i, j) = \beta'_0 \times \left[ \frac{M(i)}{M_{éq}} \times \frac{M(j)}{M_{éq}} \right]$
5'	$\beta(i, j) = \beta'_0 \times \left[ \frac{M(i)}{M_{éq}} \times \frac{M(j)}{M_{éq}} \right]^2$

$$6' \quad \beta(i, j) = \beta'_0 \times \left[ \frac{M(i)}{M_{\text{éq}}} + \frac{M(j)}{M_{\text{éq}}} \right]$$

Ces noyaux ont été testés comme précédemment sur la distribution granulométrique finale du cas standard. Les valeurs optimisées de  $\beta'_0$  sont présentées dans le tableau IV-7 et les distributions granulométriques calculées sur la figure IV-7.

On peut remarquer que, hormis le noyau 2', l'ensemble des noyaux proposés permettent de rendre compte de façon satisfaisante du mode de la distribution. Le noyau 2' conduit à une distribution de taille originale de type bimodale, caractérisée par une importante présence des gros grains ; cependant ce noyau conduit aussi à des valeurs finales en taux de liquide de mouillage qui ne correspondent pas au bilan de matière. Il a donc été rejeté mais il a permis de proposer la forme de noyau 3' qui rend compte de l'étalement de la distribution.

Tableau IV-7: Récapitulatif du  $\beta_0$  relatif aux différents modèles testés

N°	1'	2'	3'	4'	5'	6'
$\beta'_0$ (SI)	$5.10^{-9}$	$5.10^{-9}$	$3,8.10^{-9}$	$4,7.10^{-9}$	$4,7.10^{-9}$	$2,5.10^{-9}$
e (-)	130	420	67	279	393	232

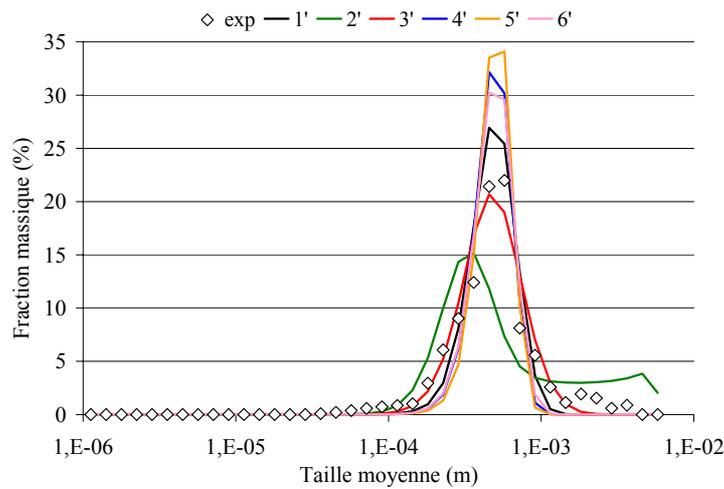


Figure IV-7 : Distributions granulométriques calculées au temps final (240 s) pour les différents noyaux testés

L'étude de modélisation a été poursuivie pour représenter la cinétique d'évolution des différentes valeurs moyennes identifiées précédemment en fonction du temps de granulation. La figure IV-8 montre que le diamètre moyen calculé est toujours supérieur au diamètre moyen en nombre expérimental, quelque soit le noyau utilisé. Si l'on écarte le noyau 2', les résultats obtenus avec le noyau 3' sont les moins divergents. Il en est de même avec la représentation des volumes moyens en nombre (figure IV-9). Cependant, dans ce cas, la comparaison des diamètres moyens équivalents en masse,  $d_{4,3}$  expérimentaux et calculés (figure IV-10) semble être la plus pertinente et sera donc choisie pour illustrer l'évolution de la croissance des grains en fonction de temps.

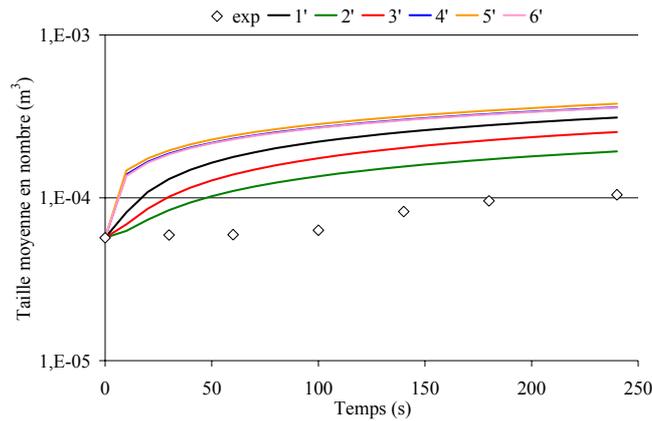


Figure IV-8 : Taille moyenne en nombre pour les différents noyaux testés (condition standard)

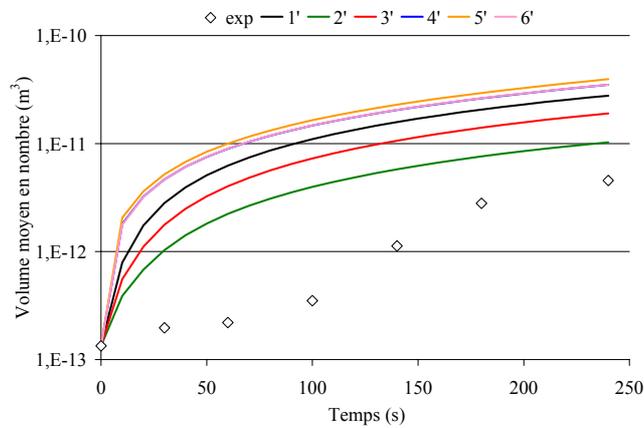


Figure IV-9 : Volume moyen en nombre pour les différents noyaux testés (condition standard)

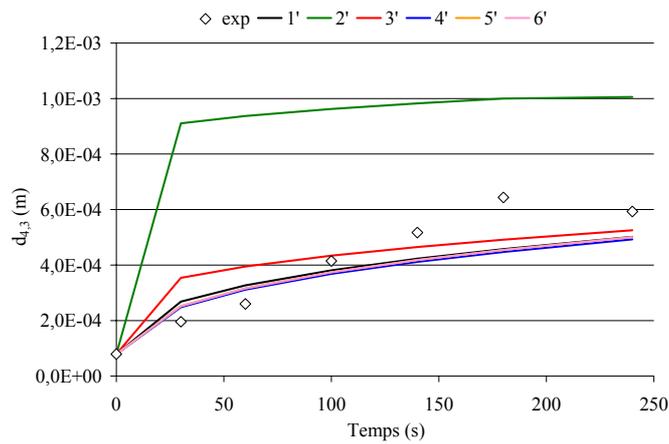


Figure IV-10 : Évolution du  $d_{4,3}$  pour les différents noyaux testés (conditions standards)

Le recours à deux paramètres nous permet alors de cerner deux caractéristiques des grains (taille et masse de traceur) qui interviennent conjointement dans les mécanismes de croissance. Ainsi, nous nous sommes basés sur un noyau d'agglomération représenté par un rapport de masse de traceur dans une classe donnée par une masse moyenne théorique. La représentation de l'évolution des distributions granulométriques au cours du temps (figure IV-11) montre que si le modèle donne une représentation satisfaisante de la distribution granulométrique au temps final, il ne rend pas compte de l'évolution temporelle de la croissance des grains. De plus la comparaison des teneurs en liquide de mouillage expérimentales (dont nous avons montré qu'elles étaient plus élevées pour les grains de grande taille au début de la granulation) avec les valeurs calculées (figure IV-12) conduit à deux remarques :

- bien que présentant une certaine hétérogénéité, les teneurs calculées sont plus homogènes, les petites particules contenant une quantité de liquide supérieure à la moyenne et les grosses une quantité inférieure.
- Le bilan de matière global est bien respecté mais la répartition du liquide de mouillage entre les différentes classes de grains ne correspond pas aux valeurs mesurées.

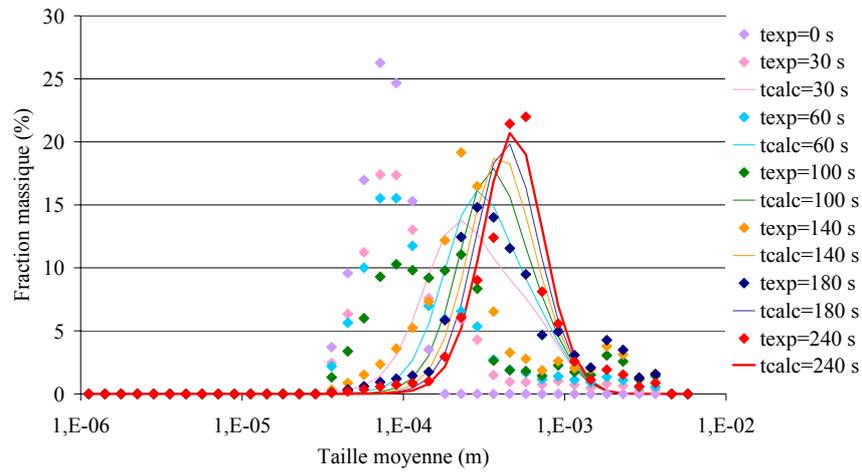


Figure IV-11: Évolution des fractions massiques pour les différents temps de prélèvements avec le noyau 3' (cas standard)

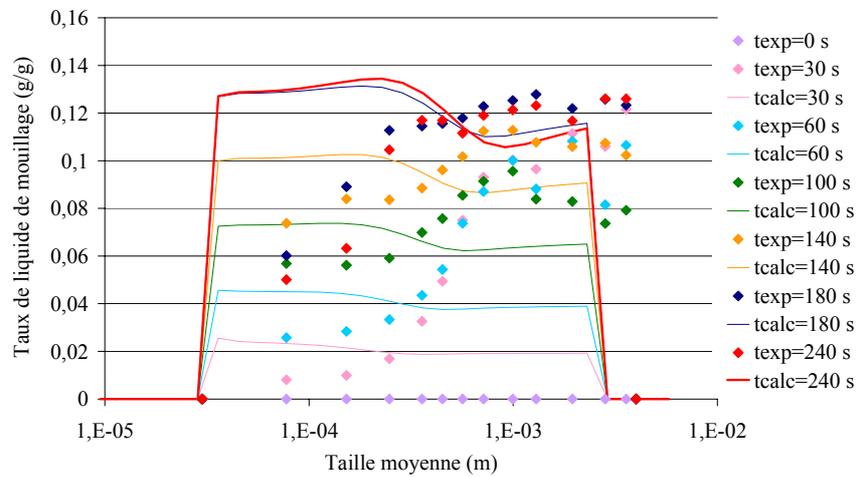


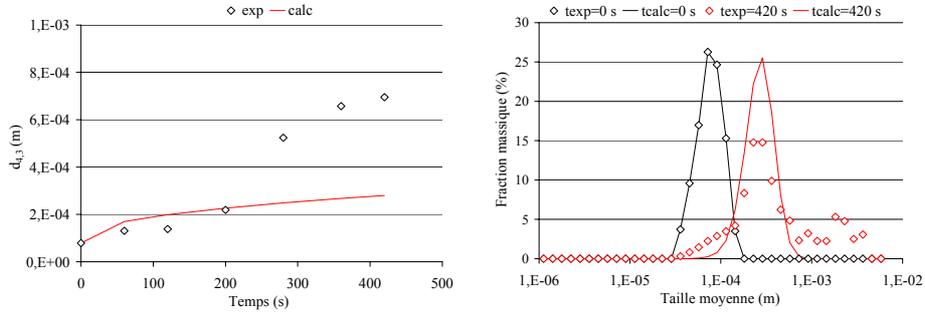
Figure IV-12: Évolution de la teneur en liquide de mouillage en fonction de la taille des particules pour les différents temps de prélèvements avec le noyau 3' (cas standard)

#### IV.2 Cas de granulation en présence de 40% d'isopropanol

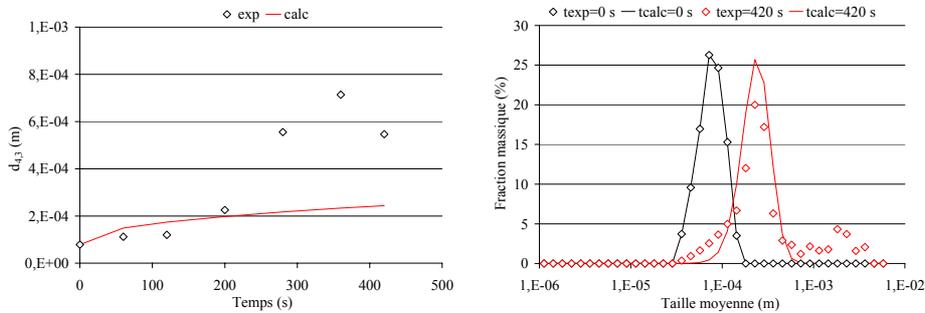
La figure IV-13 présente les résultats relatifs à la granulation en présence de 40% d'isopropanol dans différentes conditions de débits et de vitesses d'agitation (essais N°1-4). Il ressort que le noyau 3' permet de reproduire les évolutions expérimentales

du mode de la distribution granulométrique obtenus en fin de granulation. Cependant le modèle ne rend pas compte ni de la présence des fines particules ni de celle des particules de grande taille ( $> 1 \text{ mm}$ ). La distribution calculée est plus étroite que la distribution expérimentale. Comme précédemment, l'absence de gros grains dans la distribution calculée explique la sous-évaluation du  $d_{4,3}$  par le modèle.

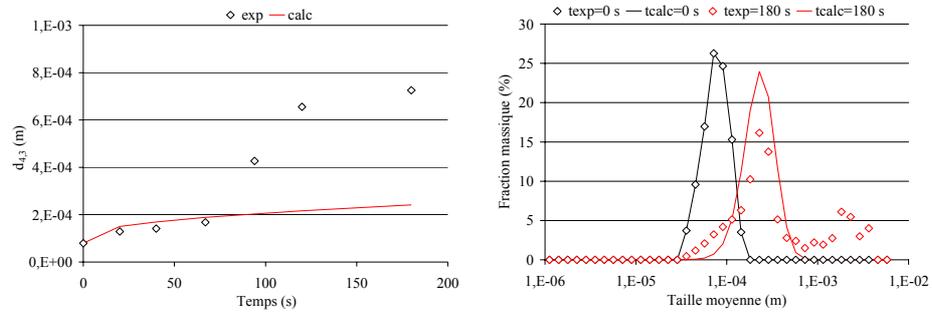
N°1 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q= 1 \text{ mL.min}^{-1}$ , 40/60 Iso/Eau



N°2 :  $N=1200 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q= 1 \text{ mL.min}^{-1}$ , 40/60 Iso/Eau



N°3 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q= 3 \text{ mL.min}^{-1}$ , 40/60 Iso/Eau



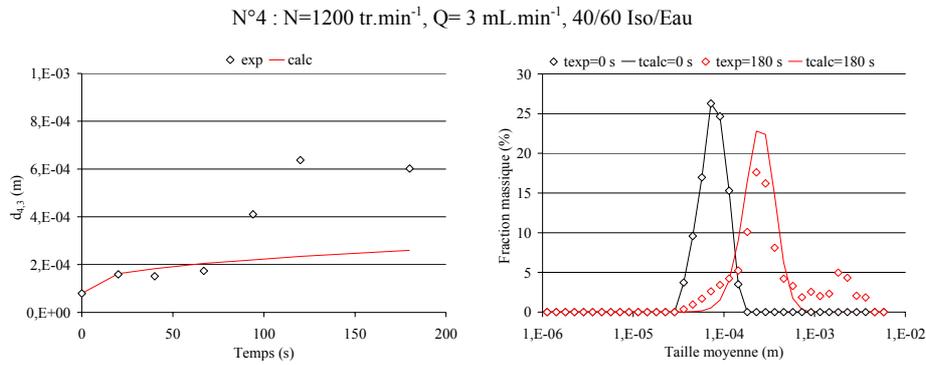


Figure IV-13 : Application du noyau produit dans différentes conditions d'agitation et débit en présence de 40% d'isopropanol

Le tableau IV-8 regroupe les valeurs des constantes  $\beta'_0$  obtenues pour chacune des expériences. De même que pour  $\beta'_0$ , la valeur de  $\beta'_0$  augmente d'environ un facteur 2 lorsque le débit de liquide de mouillage augmente d'un facteur 3 ; toutefois,  $\beta'_0$  diminue lorsque la vitesse d'agitation augmente. Ce modèle tend donc à considérer que les facteurs « débit de liquide » et « vitesse d'agitation » ont des effets opposés qui peuvent potentiellement s'annuler mutuellement.

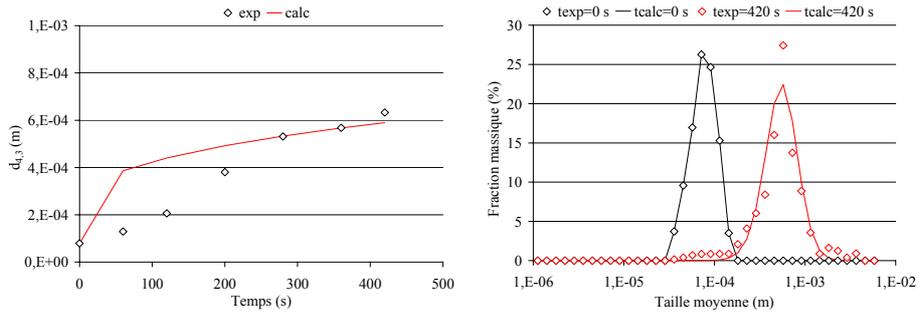
Tableau IV-8 : Récapitulatif du  $\beta_0$  dans les différentes conditions opératoires

N° expérience	1	2	3	4
$\beta'_0$ (s <sup>-1</sup> )	4,5.10 <sup>-10</sup>	3.10 <sup>-10</sup>	7,5.10 <sup>-10</sup>	6.10 <sup>-10</sup>
$e$ (-)	394	223	250	382

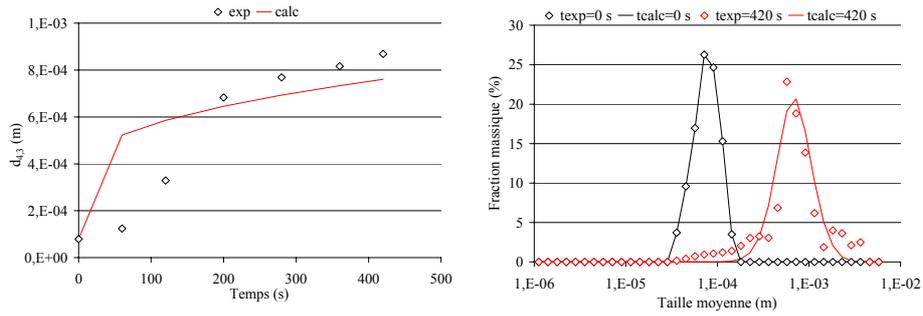
### IV.3 Cas de la granulation en présence d'eau

La figure IV-14 présente les résultats obtenus pour la granulation en présence d'eau. Les distributions expérimentales étant plus centrées sur le mode et comportant peu de fines et de grosses particules, elles sont mieux représentées par le modèle. Cependant la cinétique de croissance de grains n'est pas représentée de façon satisfaisante. En effet le diamètre moyen calculé par le modèle augmente très tôt et très rapidement, ce qui n'est pas le cas expérimentalement (figure IV-15).

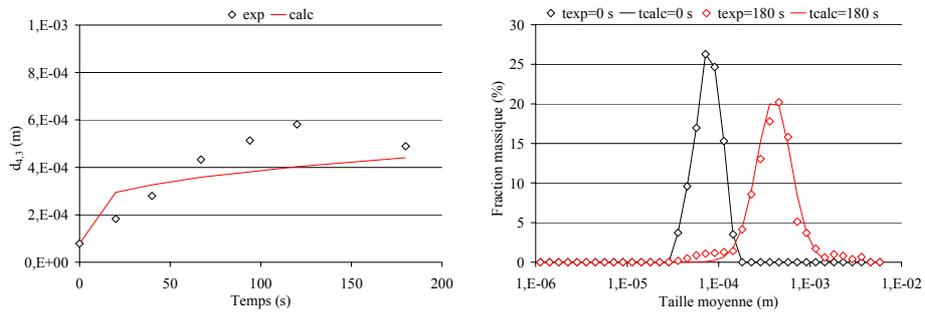
N°5 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$ , Eau



N°6 :  $N=1200 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=1 \text{ mL.min}^{-1}$ , Eau



N°7 :  $N=800 \text{ tr.min}^{-1}$ ,  $Q=3 \text{ mL.min}^{-1}$ , Eau



N°8 : N=1200 tr.min<sup>-1</sup>, Q= 3 mL.min<sup>-1</sup>, Eau

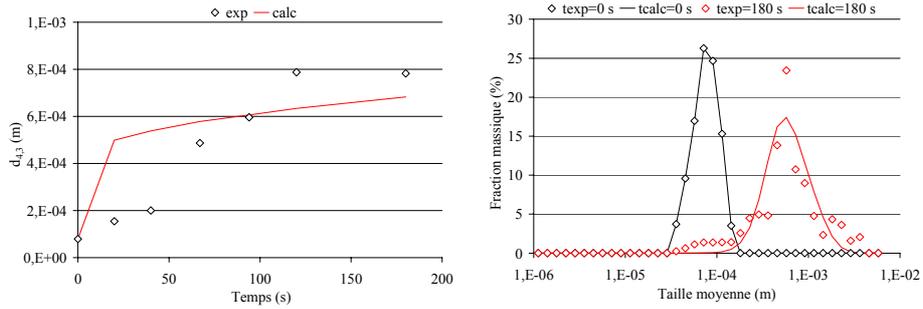


Figure IV-14 : Vérification du noyau 3' dans différentes conditions d'agitation et débit en présence d'eau

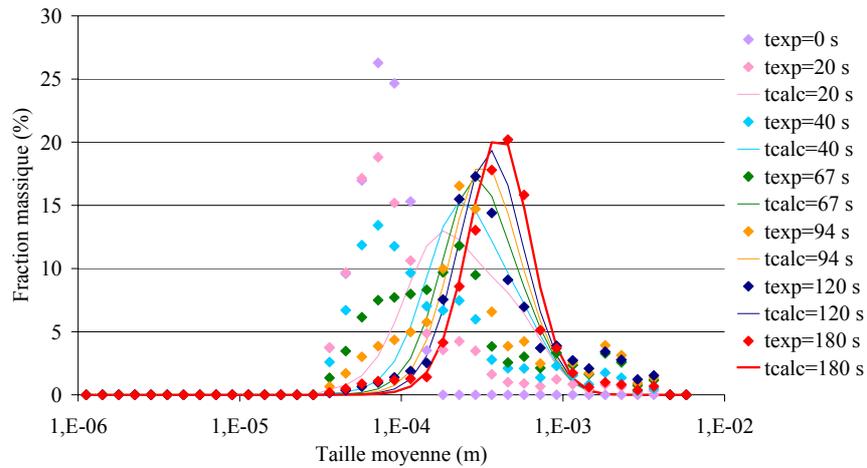


Figure IV-15: Évolution des fractions massiques pour les différents temps de prélèvements avec le noyau 3' pour l'expérience 7

Le tableau IV-9 regroupe les valeurs des constantes  $\beta'_0$  obtenues lors la modélisation des évolutions de taille en présence d'eau. Contrairement à ce que le modèle a montré dans le cas de l'addition du mélange isopropanol-eau, la valeur de  $\beta'_0$  varie peu lorsque le débit de liquide de mouillage augmente mais croît avec la vitesse d'agitation. On peut également remarquer que les valeurs de  $\beta'_0$  sont supérieures d'environ un facteur 10 à celles retenues lors de l'utilisation du mélange isopropanol-eau ; ce résultat permet de conclure que la vitesse de formation des grains est très supérieure à celle qui caractérise la granulation en présence du mélange isopropanol-eau, ce qui correspond aux observations expérimentales.

Tableau IV-9 : Récapitulatif du  $\beta_0$  dans les différentes conditions opératoires

N° expérience	5	6	7	8
$\beta'_0$ (s <sup>-1</sup> )	$3,5 \cdot 10^{-9}$	$6 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-9}$	$8 \cdot 10^{-9}$
e (-)	91	143	28	165

## V. Conclusions

L'approche de modélisation au moyen des bilans de population nous a permis de décrire avec plus ou moins d'exactitude l'évolution de la taille des particules au cours de la granulation. Nous avons utilisé dans un premier temps une approche classique permettant de relier l'évolution de la distribution de taille des grains à la taille des particules ; puis, dans un deuxième temps, nous avons développé un modèle décrivant l'évolution de la distribution de taille des grains à partir de la teneur en liquide de mouillage par classe de grains. Le premier modèle a permis de reproduire les évolutions expérimentales en termes de taille moyenne en nombre ou de volume moyen en nombre. Le second a permis de décrire conjointement l'évolution de la distribution de taille par la taille et le taux de liquide de mouillage par classe de particules. Un noyau dépendant de la masse du traceur rapportée à une masse moyenne du traceur est ainsi défini. Ce modèle a permis d'accéder à une représentation tout à fait satisfaisante des distributions granulométrique en fin de granulation, notamment pour les expériences en présence d'eau. Cependant, l'évolution temporelle modélisée du  $d_{4,3}$ , caractéristique de la cinétique de croissance des grains, ne correspond pas aux mesures expérimentales. Dans ce cas, le modèle conduit à une croissance trop rapide des gros grains.

Cette modélisation trouve son intérêt essentiellement dans l'étude des essais réalisés dans différentes conditions expérimentales. En effet, à partir de ces essais et des valeurs d'ajustement nécessaires à la bonne représentativité du bilan, nous pouvons envisager d'utiliser ces modèles pour évaluer l'influence de ces paramètres sur la taille des grains et leur processus de formation. De plus, ces résultats permettent de confirmer des hypothèses relatives au mécanisme de formation des grains qui ont été posées dans le chapitre III. En particulier, la structure des grains semble dans notre étude conditionnée avant tout par la taille des particules plutôt que par les effets physico-chimiques, notamment ceux de capillarité ; la taille des particules semble, elle, largement déterminée par le débit d'alimentation en liquide de mouillage. Un modèle de noyau couplant les deux effets mais affectant un poids plus important à la taille qu'à la quantité de liquide de mouillage est donc à envisager.

Une meilleure description des phénomènes de granulation pourrait également être obtenue en revisitant l'hypothèse de la constance de la porosité des grains au cours de leur formation. De même l'existence de plusieurs mécanismes de croissance successifs devrait conduire à utiliser des noyaux propres à chacune des phases. Néanmoins cela conduirait à optimiser plusieurs critères, ce qui augmenterait les chances de succès de la modélisation mais ferait perdre au modèle sa pertinence au regard des processus physiques qui le sous-tendent.

## *Conclusion Générale*



## **Conclusion Générale**

L'analyse de la littérature nous a tout d'abord conduit à identifier les différentes variables opératoires pouvant influencer la formation et la croissance des grains au cours de l'opération de granulation. Il s'est dégagé de cette analyse que la qualité de la distribution du liquide de mouillage constitue une variable clé du procédé. Pourtant, l'étude de l'influence de ce paramètre n'a été réalisée qu'après addition de la totalité du liquide de mouillage au sein du lit de poudre ; ces études ne permettent donc pas de décrire les mécanismes précoces de formation des grains. Or, il est communément admis que ces premiers instants sont déterminants dans la qualité finale des grains.

Nous nous sommes donc attachés à étudier et décrire cette phase de formation des grains en caractérisant la cinétique de distribution du liquide de mouillage et en la reliant aux propriétés géométriques et structurales des grains. Ce travail a nécessité la mise au point d'une méthode d'analyse permettant de quantifier le taux de liquide de mouillage dans les grains au cours du procédé. Nous avons pu alors étudier l'influence de la vitesse d'agitation, du débit d'alimentation en liquide de mouillage et de la mouillabilité de la poudre par ce liquide sur la répartition du liquide de mouillage et sur la granulométrie des grains.

Après avoir démontré la robustesse du procédé dans les conditions de fonctionnement dites « standard », nous avons procédé à une analyse comparée de l'évolution de la distribution granulométrique et de la répartition du liquide de mouillage. Une teneur critique en liquide de mouillage marquant le passage d'un mécanisme de granulation à un autre a été identifiée ; celle-ci est de l'ordre de 6,8% en eau (m/m). La première phase de granulation se caractérise par une auto-similarité des fonctions cumulées normées, tandis que la deuxième phase ne présente pas cette propriété. Il est tout à fait remarquable de noter que cette propriété est conservée lors de la granulation en présence d'isopropanol, la teneur totale en eau ajoutée ne dépassant alors pas 7% (m/m).

Les résultats relatifs à la topologie des grains ont par ailleurs montré que les grains très irréguliers au début du procédé tendent à prendre des formes plus régulières et des structures plus compactes avec des porosités variant entre 20-30%, soit des taux de saturation en liquide de mouillage inférieurs à 100%. Nous avons donc été conduits à rejeter l'hypothèse communément avancée de croissance des grains par expulsion du liquide de mouillage à leur surface (phase de consolidation). A partir des données montrant que la distribution du liquide de mouillage est hétérogène dans les classes de grains pendant un temps variable selon les conditions de fonctionnement du procédé, un autre mécanisme de formation des grains a été

proposé. Ainsi, le contact du liquide de mouillage avec la poudre dans la zone d'alimentation en liquide de mouillage conduirait à la formation de gros grains saturés en liquide tandis que, dans le même temps, le liquide se redistribuerait dans la poudre à partir de ces grains sous l'effet de l'agitation pour initier l'agglomération de particules sèches. La cinétique de redistribution du liquide semble de plus obéir à une loi d'ordre un et la constante de redistribution semble placée sous la dépendance des conditions de fonctionnement du procédé.

La modélisation de ces processus à l'aide des bilans de population nous a par ailleurs apporté des éléments d'informations supplémentaires mettant en avant le rôle fondamental joué par les gros grains. En effet, en modélisant la cinétique de croissance des grains à partir de la taille des particules de la poudre et au moyen d'un noyau « produit », les résultats expérimentaux ont pu être reproduits à l'exception de la présence des gros grains. Les tailles et les volumes moyens en nombre sont ainsi fidèlement représentés tandis que l'influence des variables de procédé (débit et vitesse d'agitation) n'a pas pu être identifiée de façon rigoureuse à partir de la valeur de la constante d'ajustement  $\beta_0$ . En appliquant un bilan de population à deux variables (taille des particules et teneur en liquide de mouillage), la distribution granulométrique finale des grains a pu être reproduite de façon tout à fait comparable à la distribution expérimentale. Cependant, l'évolution temporelle modélisée du diamètre moyen équivalent en masse au cours du procédé s'écarte très nettement des mesures expérimentales.

Si ces résultats ont permis de mieux caractériser le processus de formation de grains par granulation humide en réacteur fortement agité, ils permettent aussi de dégager quelques perspectives intéressantes de développement. En particulier, la connaissance de la distribution de taille des gouttes de liquide de mouillage arrivant en contact avec la poudre pourrait conduire à expliquer la formation de la classe de grains intermédiaires aux instants courts de la granulation. D'autre part, des études paramétriques judicieuses permettraient de découpler l'effet de la viscosité et celui de la tension superficielle du liquide de mouillage ; il serait alors possible de mieux préciser le rôle respectif des forces visqueuses et des forces capillaires. Dans cet optique, l'étude de la granulation d'un système non soluble dans le liquide de mouillage serait utile. Enfin, la description plus exacte du terme d'ajout de liquide de mouillage dans le bilan de population permettrait de s'affranchir de l'hypothèse de distribution homogène du liquide de mouillage et de mieux prendre en compte la formation des grains de grande taille.

## *Références*



---

## Références

- Abberger T., Seo A., Schaefer T., The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration, *International Journal of Pharmaceutics*, **249** 185-197, 2002.
- Adetayo A.A., Ennis B.J., Unifying approach to modelling granule coalescence mechanisms, *AIChE journal*, **43** 927-934, 1997.
- Adetayo A.A., Litster J.D., Pratsinis S.E., Ennis B.J., Population balance modelling of drum granulation of materials with wide size distribution, *Powder Technology*, **82** 37-49, 1995.
- Ax K., Feise H., Sochon R., Hounslow M., Salman A., Influence of liquid binder dispersion on agglomeration in an intensive mixer, *Powder Technology*, **179(3)** 190-194, 2008.
- Benali M., Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation: Étude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement - Approches thermodynamiques par simulation moléculaire, Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse, 2006.
- Bier H.P., Leuenberger H., Sucker H.B., Determination of uncritical quantity of granulating liquid by power measurements on planetary mixers, *Pharmaceutical Industry*, **41** 375-380, 1979.
- Biggs C.A., Sanders C., Scott A.C., Willemse A.W., Hoffman A.C., Instone T., Salman A.D., Hounslow M.J., Coupling granule properties and granulation rates in high-shear granulation, *Powder Technology*, **130** 162-168, 2003.
- Björn I.N., Jansson A., Karlsson M., Folestad S., Rasmuson A., Empirical to mechanistic modelling in high shear granulation, *Chemical Engineering Science*, **60** 3795-3803, 2005.
- Bouwman A.M., Visser M.R., Meesters G.M.H., Frijlink H.W., The use of Stokes deformation number as a predictive tool for material exchange behaviour of granules in the 'equilibrium phase' in high shear granulation, *International Journal of Pharmaceutics*, **318** 78-85, 2006.

- Capes C.E., Danckwerts G.C., Granule formation by the agglomeration of damp powders Part I: the mechanism of granule growth, Transactions of the Institution of Chemical Engineers, **43** 116-124, 1965.
- Chevalier E., Viana M., Pouget C., Chulia D., Influence of Process Parameters on Pellets Elaborated in a Mi-Pro High-Shear Granulator, Pharmaceutical Development and Technology, Pharmaceutical Development and Technology, **12** 133-144, 2007.
- Darelius A., Brage H., Rasmuson A., Bjorn I.N, Folestad S., A volume-based multi-dimensional population balance approach for modelling high shear granulation, Chemical Engineering Science, **61** 2482-2493, 2006.
- Darelius A., Rasmuson A., Björn I.N., Folestad S., High shear wet granulation modelling-a mechanistic approach using population balances, Powder Technology, **160** 209-218, 2005.
- Dévay A., Mayer K., Pál S., Antal I., Investigation on drug dissolution and particle characteristics of pellets related to manufacturing process variables of high-shear granulation, Journal of Biochemical and biophysical methods, **69** 197-205, 2006.
- Ennis B.J., Litster J.D., Particle size enlargement: Perry's Chemical Engineers' Handbook, McGraw-Hill, 20\_56-20\_89, 1997.
- Ennis B.J., Tardos G., Pfeffer R., Amicrolevel-based characterisation of granulation phenomena, Powder Technology **65** 257-272, 1991.
- Gantt J.A., Cameron I.T., Litster J.D., Gatzke E.P., Determination of coalescence kernels for high-shear granulation using DEM simulations, Powder Technology **170** 53-63, 2006.
- Gluba T., The effect of wetting liquid droplet size on the growth of agglomerates during wet drum granulation, Powder Technology, **130** 219-224, 2003.
- Golovin A.M., The solution of the coagulation equation for raindrops, taking condensation into account, Soviet Physics - Doklady . **8** 191-193, 1963.
- Hapgood K.P., Litster J.D., Smith R., Nucleation Regime Map for Liquid Bound Granules, AIChE Journal, **49(2)** 350-361 2003.
- Holm P., Jungersen O., Schæfer T., Kristensen G., Granulation in High Speed Mixers Part 1: Effects of process variables during Kneading, Pharmazeutische industrie, **45** 806-811, 1983.

- Hoornaert F., Meesters G.M.H., Pratsinis S.E., Scarlett B., Powder agglomeration in a lödige, International Forum Particle Technology, Denver, 1994.
- Hoornaert F., Wauters P.A.L., Meesters G.M.H., Pratsinis S.E., Scarlett B., Agglomeration behaviour of powders in a Lödige mixer granulator, Powder Technology, **96** 116-128, 1998.
- Hounslow M.J., Pearson J.M.K., Instone T., Tracer studies of high-Shear Granulation: II Population Balance Modelling, AIChE Journal, **47(9)** 1984-1999, 2001
- Hounslow M.J., Ryall R.L., Marshall V.R., A Discretized Population Balance for Nucleation, Growth and Aggregation, AIChE Journal, **34** 1821, 1988.
- Hounslow M.J., The population balance as a toll for understanding particle rate process, Kona, 179-193, 1998.
- Iveson M.I., Litster J.D, Ennis B.J., Fundamental studies of granule consolidation Part 1: Effects of binder content and binder viscosity, Powder Technology, **88** 15-20, 1996.
- Iveson M.I., Litster J.D, Growth Regime Map for Liquid-Bound Granules, AIChE Journal, **44(7)**, 1510-1517, 1998<sup>a</sup>.
- Iveson M.I., Litster J.D, Fundamental studies of granule consolidation Part 2: Quantifying the effects of particle and binder properties, Powder Technology, **99** 243-250, 1998<sup>b</sup>.
- Iveson M.I., Litster J.D., Hapgoog K., Ennis B.J., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, Powder Technology **117** 3-39, 2001.
- Iveson S.M., Limitations of one-dimensional population balance models of wet granulation processes, Powder Technology, **124** 219-229, 2002.
- Johansen A., Schæfer T., Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer, European Journal of Pharmaceutical Sciences, **12** 297-309 2001.
- Jørgensen A.C., Luukkonen P., Rantanen J., Schæfer T., Juppo A.M., Yliruusi J., Comparison of Torque Measurements and Near-Infrared Spectroscopy in

- Characterization of a Wet Granulation Process, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **93(9)** 2232-2243, 2004.
- Kapur P.C., Fuerstenau D.W., Coalescence model for granulation, *Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development*, **8** 56-62, 1969.
- Kapur P.C., Kinetics of granulation by non-random coalescence mechanism, *Chemical Engineering Science*, **27** 1863-1869, 1972
- Keningley S.T., Knight P.C., Marson A.D., An investigation into the effects of binder viscosity on agglomeration behaviour, *Powder Technology*, **91** 95-103, 1997.
- Knight P.C., An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer, *Powder Technology*, **77** 159-169, 1993.
- Knight P.C., Instone T., Pearson J.M.K., Hounslow M.J., An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration, *Powder Technology*, **97** 246-257, 1998.
- Knight P.C., Johansen A., Kristensen H.G., Schæfer T., Seville J.P.K., An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer, *Powder Technology*, **110** 204-209, 2000.
- Kristensen H.G., Holm P., Schæfer T., Mechanical Properties of Moist Agglomerates in Relation to Granulation Mechanisms Part II. Effects of particle size distribution, *Powder Technology*, **44** 239-247, 1985.
- Kumar, S. et Ramkrishna D., On the solution of population balance equations by discretization-I. A fixed pivot technique, *Chemical Engineering Science*, **51** 1311-1332, 1996.
- Leuenberger H., Bier H.P., Sucker H.B., Theory of the granulating-liquid requirement in the conventional granulation process, *Pharmaceutical Technology International*, **2** 35-42, 1979.
- Linkson P.B., Glastonbury J.R., Duffy G.J., The mechanism of granule growth in wet pelletising, *Transactions of the Institution of Chemical Engineers*, **51** 251-259, 1973.
- 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.

- Liu L.X., Litster J.D., Population balance modelling of granulation with a physically based coalescence Kernel, *Chemical Engineering Science*, **57** 2183-2191, 2002.
- Mackaplow M.B., Rosen L.A., Michaels J.N., Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation, *Powder Technology*, **108** 32-45, 2000.
- 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, *Transactions of the Institution of Chemical Engineers*, **36** 422-442, 1958.
- Nienow A.W., Fluidised bed granulation and coating: Application to Materials, Agriculture and Biotechnology, *Chemical Engineering Communications*, **139** 233-253, 1995.
- Ohno I., Hasegawa S., Yada S., Kusai A., Moribe K., Yamamoto K., Importance of evaluating the consolidation of granules manufactured by high shear mixer, *International Journal of Pharmaceutics* **338** 79-86, 2007.
- Ouchiyama N., Tanaka T., Stochastic Model for Compaction of Pellets in Granulation, *Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development*, **19** 555-560, 1980.
- Ouchiyama N., Tanaka T., The probability of coalescence in granulation kinetics, *Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development*, **19** 286-289, 1975.
- Oulahna D., Cordier F., Galet L., Dodds J.A., Wet granulation: the effect of shear on granule properties, *Powder Technology*, **130** 238-246, 2003.
- Pearson J.M.K., Hounslow M.J., Instone T., Tracer Studies of High-Shear Granulation: I Experimental Results, *AIChE Journal*, **47(9)** 1978-1983, 2001.
- Pietch W., *Agglomeration Processes Phenomena, Technologies, Equipment, Agglomeration Theories*, Wiley-VCH, 2002.

- Pietch W., Size enlargement by agglomeration, Fundamentals of Agglomeration, Wiley 1991.
- Planinšek O., Pišek R., Trokac A., Srčič S., The utilization of surface free energy parameters for the selection of suitable binder in fluidised bed granulation, International Journal of Pharmaceutics, **207** 77-88, 2000.
- Plank R., Diehl B., Grinstead H., Zega J., Quantifying liquid coverage and powder flux in high-shear granulators, Powder Technology, **134** 223-234, 2003.
- Ramaker J.S., Albada Jelgersma M., Vonk P., Kossen N.W.F., Scale-down of a high-shear pelletisation process: Flow profile and growth kinetics, International Journal of Pharmaceutics, **166** 89-97, 1998.
- Randolph A.D., Larson M.A., Theory of Particulate processes: Analysis and Techniques of Continuous Crystallisation, Academic press, 1971.
- Rankell A.S., Scott M.W., Lieberman H.A., Chow F.S., Battista J.V., Continuous Production of Tablet Granulations in a fluidized Bed II Operation and Performance of Equipment, Journal of Pharmaceutical Sciences, **53(3)** 320-324, 1964.
- Ritala M., Jungersen O., Holm P., A comparison between binders in the wet phase of granulation in a high shear mixer, Drug Development and Industrial Pharmacy, **12** 1685-1700, 1986.
- Rowe R.C., Binder Substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity, International Journal of Pharmaceutics, **52** 149-154, 1989.
- Rumpf H., The strength of granules and agglomerates: Agglomeration, Interscience, 379-418, 1962.
- Saleh K., Vialatte L., Guigon P., Wet granulation in a batch high shear mixer, Chemical Engineering Science, **60** 3763-3775, 2005.
- Sastry K.V.S., Fuerstenau D.W., Mechanisms of agglomerate growth in green Pelletization, Powder Technology **7** 97-105, 1973.
- Sastry K.V.S., Similarity size distribution of agglomerates during their growth by coalescence in granulation or green pelletization, Int. J. Miner Process, **2** 187-203, 1975.

- Schaafsma 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. IX. Effects of binder particle size, *International Journal of Pharmaceutics*, **139** 139-148, 1996<sup>a</sup>.
- Schæfer T., Mathiesen C., Melt pelletization in a high shear mixer. VIII. Effects of binder viscosity, *International Journal of Pharmaceutics*, **139** 125-138, 1996<sup>b</sup>.
- Schæfer T., Worts O., Control of fluidized bed granulation IV. Effects of binder solution and atomization on granule size and size distribution, *Archiv for Pharmaci og Chemi. Scientific Edition*, 6 14-25, 1978.
- Schubert H., Principles of agglomeration, *International Chemical Engineering*, **21(3)** 363-377, 1981.
- Scott A.C., Hounslow M.J., Instone T., Direct Evidence of heterogeneity during high-shear granulation, *Powder Technology* **113** 205-213, 2000.
- Smoluchowski M.V., Mathematical theory of the Kinetics of the Coagulation of Colloidal Solutions, *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, **92** 129-168, 1917.
- Tan H.S., Salman A.D., Hounslow M.J., Kinetics of fluidised bed melt granulation I: the effect of process variables, *Chemical Engineering Science*, **61** 1585-1601, 2006.
- Tardos G.I., Khan M.I., Mort P.R., Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders, *Powder Technology*, **94** 245-258, 1997.
- Tüske Zs., Regdon G., Erős I., Srčić S., Pintye-Hódi K., The role of surface free energy in the selection of a suitable excipient in the course of a wet-granulation method, *Powder Technology*, **155** 139-144, 2005.
- Vonk P., Guillaume C.P.F., Ramaker J.S., Vromans H., Kossen N.W.F., Growth mechanisms of high-shear pelletisation, *International Journal of Pharmaceutics*, **157** 93-102, 1997.
- Waldie B., Growth mechanism and the dependence of granule size on drop size in fluidised-bed granulation, *Chemical Engineering Science*, **46** 2781-2785, 1991.
- Walker G.M., Andrews G., Jones D., Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders, *Powder Technology*, **165** 161-166, 2006.

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

Wauters P.A.L., Scarlett B., Liu L.X., Litster J.D., Meesters G.M.H., A population balance model for high shear granulation, *Chemical Engineering Communications*, **190** 1309-1334, 2003.

# *Annexes*



## Annexe I : Déformabilité des grains

La modélisation du procédé de granulation reste une opération compliquée dans la mesure où plusieurs mécanismes peuvent se produire simultanément (enrobage coalescence, brisure). Ainsi, il a fallu se limiter à un seul mécanisme pour voir émerger quelques modèles intéressants. La coalescence a été donc considérée pour développer deux modèles se basant sur une la déformabilité des grains. Ces modèles ont ainsi permis de cerner deux cas limites des grains déformables et non déformables.

### I. Grains non déformables

Les grains non déformables sont des grains rigides qui se présentent soit au début du procédé quant les particules primaires entrent en contact soit à la fin du procédé lors de la compaction des grains. Dans ce cas de figure, Ennis *et al.* (1991) ont considéré un système de collision entre deux grains sphériques, non déformables et dont chacun est entouré d'une fine couche du liquide de mouillage. Ils ont également supposé qu'à l'échelle dynamique, seule la force visqueuse intervient et domine largement les forces capillaires.

Pour mettre sous forme mathématique les différentes variables du système, les auteurs ont utilisé la relation fondamentale de la dynamique pour relier la vitesse relative d'impact des grains à la distance de séparation. Ils ont finalement déduit un nombre visqueux de Stokes adimensionnel ( $St_v$ ) qui est le rapport de l'énergie cinétique de collision et de la dissipation visqueuse au niveau de la couche liquide entourant les grains (Équation A-I-1).

$$St_v = \frac{8\rho a u}{9\mu} \quad \text{Équation A-I-1}$$

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

$a$ : rayon des granules (m)

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

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

Le modèle prédit qu'une coalescence n'est possible que si le nombre visqueux de Stokes est inférieur à une valeur limite appelée nombre visqueux de Stokes critique (Équation A-I-2). Celui-ci est déterminé à l'annulation de la vitesse du grain au contact de la couche du liquide de mouillage.

$$St_v^* = \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln\left(\frac{h}{h_a}\right) \quad \text{Équation A-I-2}$$

$e$  : coefficient de restitution (-)

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

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

Le modèle d'Ennis *et al.* (1991) a été étudié sur les granulations en lits fluidisés mais a été aussi vérifié dans les mélangeurs granulateurs à haute vitesse (Hornaert *et al.*, 1994). Ce modèle a montré l'intérêt de considérer les forces visqueuses dans les mécanismes de croissance de grains puisqu'une coalescence n'a lieu que si l'énergie cinétique de collision est égale à la dissipation visqueuse. Cependant, il est limité aux particules rigides et ne prend pas en compte les éventuelles déformations au niveau des surfaces des grains.

## II. Grains déformables

Les grains sont dites déformables, s'ils présentent des déformations plastiques permettant de créer des aires de contact lors des collisions des grains. Ouchiyama et Tanaka (1975) ont utilisé des grains déformables dépourvu de liquide de mouillage en surface pour prédire la taille critique des grains au delà de laquelle les coalescences sont inefficaces. Cette taille est définie par l'équation A-I-3 :

$$d = c \left( K^{\frac{3}{2}} \sigma_t \right)^a \quad \text{Équation A-I-3}$$

$d$  : Taille critique des grains (m),

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

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

$c, a$  : Constantes indépendantes de la taille des grains.

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

## Annexe II : Technique d'analyse

### I. Caractérisation de la matière première

#### I.1 Granulomètre laser

Le granulomètre laser permet d'accéder à la distribution granulométrique d'un échantillon en se basant sur l'interaction entre un ensemble de particules et un rayonnement. Il consiste à émettre un faisceau laser d'une longueur d'onde comprise entre 630 nm – 930 nm, issu d'un tube à gaz Néon-Hélium sur un échantillon de particules préalablement dispersé. Il apparaît un motif de diffraction sous forme de franges dont l'intensité du rayonnement diffracté mesurée en un point donné sur un détecteur est fonction du rayon de la particule. Celle-ci est assimilée à une sphère de surface équivalente à la surface projetée de la particule mesurée. (Théorie de Fraunhofer), un traitement mathématique complexe donne différents diamètres moyens ( $d_{50}$ ,  $d_{3,2}$ ,  $d_{4,3}$ ) et la distribution en taille des particules selon une distribution en volume.

Deux modes de dispersion de l'échantillon peuvent être utilisés. Le granulomètre par voie sèche, où l'échantillon de particules est transporté dans la veine d'air qui assure sa dispersion, l'échantillon ne passe qu'une seule fois devant la cellule de mesure, il doit avoir un flux continu et un débit constant sans turbulence afin d'éviter la ségrégation par taille durant le temps de passage des particules dans la zone d'exposition au laser. Le granulomètre par voie humide où les particules sont mises en suspension dans un liquide non solvant. La circulation des particules est assurée par une pompe qui délivre un débit constant pour lequel le flux de particules est parfaitement laminaire dans la zone d'exposition au laser.

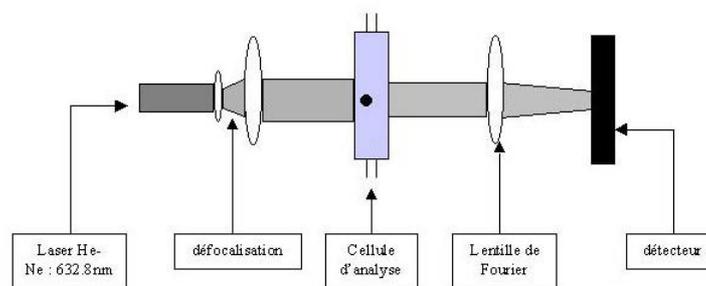


Figure A-II-1 : Schéma de granulomètre Laser

## I.2 Pycnomètre à hélium

Le pycnomètre à hélium est utilisé pour mesurer la masse volumique réelle des échantillons. Il utilise un système à double compartiment (cell chamber, expansion chamber) dont les volumes et les pressions de chacun sont contrôlés. Pour accéder aux volumes des particules, l'échantillon est introduit dans un compartiment de volume ( $V_C$ ) dans lequel passe un courant d'hélium. La pression dans ce compartiment augmente à ( $P_1$ ) puis diminue à ( $P_2$ ) quand l'hélium passe dans le deuxième compartiment de volume ( $V_A$ ). La connaissance des différents volumes et pressions permet de retrouver le volume occupé par l'échantillon ( $V_p$ ) en se basant sur les lois de gaz parfait :

$$V_p = V_C + \frac{V_A}{1 - \left(\frac{P_1}{P_2}\right)} \quad \text{Équation A-II-1}$$

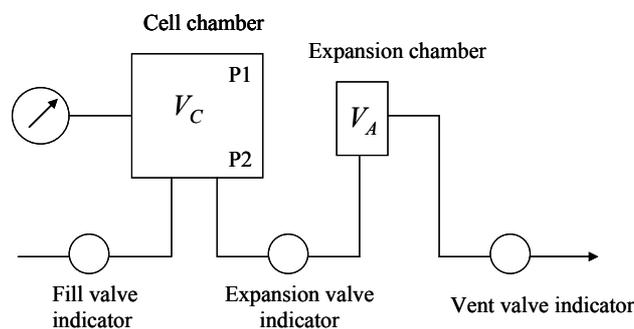


Figure A-II-2: Schéma de principe de pycnomètre à Hélium

## I.3 Rhéomètre

La viscosité des liquides de mouillage est mesurée dans un rhéomètre à vitesse imposée, à double couette. Le principe de la mesure consiste à entraîner le cylindre interne de la cellule de mesure à une vitesse de cisaillement  $\gamma^\circ$  fixée pouvant varier de  $210^{-2}$  à  $210^3 \text{ s}^{-1}$ . et à mesurer la contrainte résultante  $\sigma$ . Les résultats sont donnés sous forme de rhéogramme où la contrainte est représentée en fonction de la vitesse de cisaillement. Dans le cas des fluides newtoniens, le rhéogramme représente une droite linéaire dont la pente permet d'accéder à la viscosité du liquide conformément à la loi de Newton :

$$\sigma = \eta \gamma^\circ \quad \text{Équation A-II-2}$$

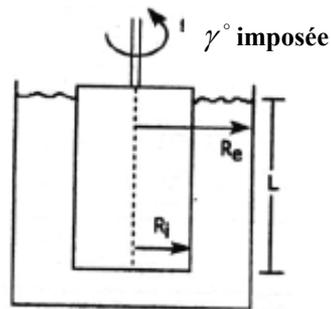


Figure A-II-3 : Rhéomètre à double couette

#### I.4 Tensiomètre

La tension de surface des liquides à analyser est déterminée par la méthode de la goutte pendante. Cette dernière est formée automatiquement à l'extrémité d'un capillaire relié à une seringue dont le piston est commandé par un moteur. Une source lumineuse assure un éclairage uniforme de la goutte qui permet d'avoir un contraste constant de l'image de son contour par rapport à l'arrière plan. La goutte est ainsi filmée par une caméra au cours du temps. Un système informatique assure le réglage de l'appareil, acquisition et le traitement des données.

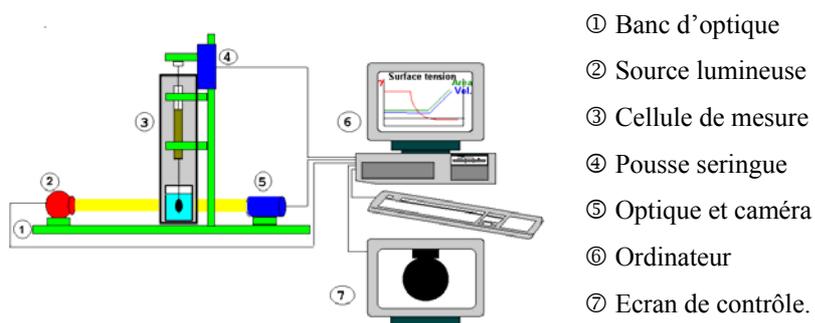


Figure A-II-4 : Schéma du tensiomètre IT Concept

La forme de la goutte est déterminée par la combinaison de la tension de surface et des effets de la gravité. Les effets de la tension de surface force la goutte à prendre une forme sphérique tandis que les effets de la gravité ont tendance à l'allonger. Lorsque l'importance de ces effets est du même ordre, il est possible de déterminer

la forme du contour apparent et aussi les angles de contact entre la goutte et son support en se basant sur deux équations A-II-3 et A-II-4.

- L'équation de Laplace -Young qui traduit que la différence de pression causée par la courbure de la surface est proportionnelle à la courbure moyenne.

$$\Delta P = \gamma \left( \frac{1}{R} + \frac{1}{R'} \right) \quad \text{Équation A-II-3}$$

- La deuxième équation résulte de l'écriture d'un équilibre des forces au travers de tout plan horizontal

$$2\pi x \gamma \sin \theta = V(\rho_h - \rho_l)g + \pi x^2 p \quad \text{Équation A-II-4}$$

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

De ces deux équations, l'équation du profil de la goutte est déduite qui permet de prendre en compte tous les points de contour. La tension de surface  $\gamma$  est estimée par une méthode des moindres carrés.

## II. Caractérisation des grains

### II.1 Microscopie électronique à balayage

Le microscope électronique à balayage est basé sur le principe d'interaction d'un faisceau d'électrons (primaires) et de l'échantillon à analyser. Le rayonnement émis de cette interaction se présente sous forme d'électrons secondaires, électrons rétrodiffusés, rayon X ...etc. Ces derniers, détectés par des capteurs spécifiques à chaque rayonnement, permettent d'accéder à différents types d'informations sur l'échantillon analysé ; morphologie, nature, composition...

Selon le type d'information recherché, les microscopes électroniques à balayage sont équipés de capteurs spécifiques pour détecter les rayonnements. Pour le modèle utilisé : JSM-T330A, JEOL Ltd. permet de capter les électrons secondaires, rétrodiffusés et rayon X. Les électrons secondaires sont éjectés de l'échantillon lors d'un impact avec les électrons primaires. De faible énergie (quelques dizaines d'eV), ces électrons sont émis des couches superficielles les plus proches de l'échantillon et sont recueillis sur des détecteurs conduisant à des images de bonne qualité (résolution  $40 \text{ \AA}$ ) et un bon rapport signal sur bruit. Les électrons rétrodiffusés résultent de la réaction élastique des électrons primaires avec les

noyaux des atomes de l'échantillon. Ils permettent donc d'avoir des informations sur les parties internes de l'échantillon. Ils se dispersent dans une direction proche des électrons émis avec une faible perte d'énergie. Ainsi, ces électrons parviennent d'une plus grande profondeur permettant de recueillir des informations sur la structure interne de l'échantillon, mais la résolution sera plus faible de l'ordre de quelques micromètres. Les rayons X résultent d'un impact à haute énergie des électrons primaires induisant une ionisation des atomes. L'analyse de ces rayons permet d'obtenir des informations sur la nature chimique de l'échantillon analysé.

La préparation des échantillons à analyser repose sur la métallisation dans un dispositif de pulvérisation ionique JFC-1100 qui consiste à déposer un film d'Or - Palladium de quelques dizaines de nanomètre. Ceci rend la surface des échantillons conductrice pour éviter l'effet de charge. Cette étape est essentielle dans le cas de matériaux non conducteurs pour les observations au microscope.

## II.2 Spectrophotométrie UV

La spectrométrie dans l'ultraviolet et le visible repose sur le principe d'absorption du rayonnement par les molécules dans le domaine 190-800 nm (ultraviolet 190-400 nm et visible 400-800 nm). Cette technique se base sur l'application d'une onde électromagnétique sur des molécules qui initialement ayant un état électronique et de vibration fondamentale vont pouvoir absorber l'énergie émise par l'onde et changer leur état électronique et de vibration.

L'intensité de l'onde électromagnétique UV-visible transmis par le milieu diminue en fonction du nombre de molécules présent dans le trajet du rayonnement. La quantité de rayonnement absorbée peut donc être directement liée à la concentration des molécules dans le milieu et ce par la loi de Beer-Lambert qui relie absorption, à une longueur d'onde  $\lambda$  et concentration de molécules  $c$  qui absorbent :

$$A_{\lambda} = \log \frac{I_{\lambda}^{\circ}}{I_{\lambda}} = \varepsilon_{\lambda} l c \quad \text{Équation A-II-5}$$

$A_{\lambda}$  : absorbance du milieu à une longueur d'onde  $\lambda$  (-)

$I_{\lambda}^{\circ}$  : intensité du rayonnement à une longueur d'onde  $\lambda$  avant de traverser les molécules (eV)

$I_{\lambda}$  : intensité du rayonnement à une longueur d'onde  $\lambda$  après avoir traversé les molécules (eV)

$\varepsilon$  : coefficient d'absorbance molaire ( $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ )

$l$  : trajet optique de la cellule (cm)

$c$  : concentration ( $mol \cdot L^{-1}$ )

### II.3 Porosimètre à mercure

La porosité consiste à déterminer le pourcentage volumique du vide contenu dans un échantillon. Deux types de porosité peuvent être distinguées ; la porosité interparticulaire et intraparticulaire. Dans le cas d'un matériau pulvérulent : particule ou agglomérat, la porosité interparticulaire (intergranulaire) caractérise l'espace entre les grains, quant à la porosité intraparticulaire (intragranulaire) définie le vide à l'intérieur des particules.

Les mesures de la porosité sont réalisées avec un porosimètre à mercure de type AutoPore IV 9500, Micromeritics dont le principe consiste à utiliser un liquide non mouillant, mercure, injecté sous pression dans la cellule contenant l'échantillon à analyser de masse connue. Le porosimètre est équipé de deux compartiments permettent de couvrir de plages de pression différentes ; basse pression (0-33 psi) et haute pression (33-33000 psi).

Dans le cas des grains, un échantillon de masse connue est introduit dans la cellule de mesure ou pénétromètre de volume 5 mL. Le pénétromètre est ensuite placé dans le compartiment basse pression où le mercure est introduit à une pression de 1,5 psi et une température ambiante. Une fois remplie, une succession de paliers de pression est appliquée, le volume de mercure correspondant dans l'échantillon est mesuré. Ensuite, le pénétromètre est placé dans le compartiment haute pression où il est immergé dans un bain d'huile qui sert à transmettre au mercure les augmentations de engendrées par une pompe hydraulique. A nouveau, la pression est augmentée par palier et le volume de mercure introduit est mesuré.

Cette technique de mesure repose sur l'hydrodynamique d'ascension dans un capillaire où l'équilibre entre la force motrice (pression) et force résistante (visqueuse) permet d'accéder au diamètre des pores en postulant que celles-ci sont cylindriques.

$$D_p = \frac{4\gamma \cos \theta}{P} \quad \text{Équation A-II-6}$$

$D_p$  est le diamètre des pores ( $\mu\text{m}$ ),  $\gamma$  la tension superficielle du mercure ( $\text{N.m}^{-1}$ ) et  $\theta$  est l'angle de contact entre le mercure et le solide ( $130\text{-}140^\circ$ ) et  $P$  est la pression appliquée (Pa). Le volume de mercure introduit dans les pores est mesuré en fonction de la pression appliquée. Ainsi, les informations recueillies sur le volume et la pression permettent de caractériser la structure des pores analysés. Les résultats sont représentés sous forme du volume de mercure cumulé ou encore sous forme de la différentielle du volume de mercure cumulé en fonction du diamètre des pores ou de la pression appliquée.

## Annexe III : Programme modélisation

### I. Programme à un paramètre

```

clear all;
p=path;
path('c:\MATLAB701\work\Granulation\Smirani',p);
global b eta delta nclasses debit t_finalim
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Données brutes%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
nclasses=38;
rho=1530*0.6;
debit=3e-6/60; % (m3/s)
ntemps=70;
temps_final=180;
n_prelevements=7;
M_Particules=0.05;
t_finalim=120;
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Tailles volumes masses et masses volumiques%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Bornes, nclasses+1 %
%L(i) = Diamètre de la particule (en µm) %
%v(i) = volume de la particule %
%Classes, nclasses %
%Lm(i) = taille moyenne = (L(i)*L(i+1))^0.5 %
%vm(i) = volume moyen = (v(i)*v(i+1))^0.5 %
%vm(i), Lm(i) représentent la classe i %
%L(i), Lm(i) v(i), vm(i), sont en USI %
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
L(1)=1e-6;
v(1)=pi/6*L(1)^3;
m(1)=v(1)*rho;
for i=2:nclasses+1;
    m(i)=m(1)*2^(i-1);
    v(i)=(v(1))*2^((i-1));
    L(i)=(L(1))*2^((i-1)/3);
End

for i=1:nclasses;
    mm(i)=(m(i)*m(i+1))^(1/2);
    vm(i)=(v(i)*v(i+1))^(1/2);
    Lm(i)=(L(i)*L(i+1))^(1/2);
end

```

```

v=v';
L=L';
m=m';
Lm=Lm';
vm=vm';
mm=mm';
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Chargement des données indiquées par le tamisage In(i)%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
fopen('Prlvmt 3.m');
Don=load('Prlvmt 3.m');
L_exp(:,1)=Don(:,2)*1e-6;
temps_exp(:,1)=Don(:,1);
temps_exp=temps_exp(1:7);
for j=1:n_prelevements;
In_exp(:,j)=Don(:,j+2);
end
for k=1:n_prelevements
    In(:,k)=interp1(L_exp(:),In_exp(:,k),Lm,'linear','extrap');
    for i=1:nclasses;
        if In(i,k)<0 In(i,k)=0;
        end
    end
    somme(k)=sum(In(:,k));
end

for i=1:nclasses
    for j=1:n_prelevements;
        In(i,j)=In(i,j)/somme(j)*100;
    end
end

for k=1:n_prelevements
    figure
    clf;
    semilogx(Lm,In(:,k));
    xlabel('Taille L');
    ylabel('Distribution normée');
    hold on;
    plot(L_exp(:),In_exp(:,k),'o');
    somme(k)=sum(In(:,k));
end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Conversion en données utilisées pour le calcul%
% Normation par un facteur norme, à prendre en compte dans la suite des calculs%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

for j=1:n_prelevements;
  for i=1:n_classes;
    Nexp(i,j)=(ln(i,j)/vm(i))*(M_Particules/somme(j)/rho);
  end
  Lmean_exp(j)=(sum(Lm(:).*Nexp(:,j))/sum(Nexp(:,j)));
  vmean_exp(j)=(sum(vm(:).*Nexp(:,j))/sum(Nexp(:,j)));
end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Définition des Dirac et des probabilités%
%La masse est la grandeur conservée,%
%c'est donc sur mm que portent les conditions de calcul%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Calcul des etas, conservation du volume et du nombre
for i=2:n_classes-1;
  for j=1:n_classes;
    for k=1:j;
      if (vm(i-1)<=(vm(j)+vm(k)))&&((vm(j)+vm(k))<=vm(i));
        eta(i,j,k)=(vm(j)+vm(k)-vm(i-1))/(vm(i)-vm(i-1));
      elseif (vm(i)<=(vm(j)+vm(k)))&&((vm(j)+vm(k))<=vm(i+1));
        eta(i,j,k)=(vm(i+1)-(vm(j)+vm(k)))/(vm(i+1)-vm(i));
      else eta(i,j,k)=0.;
    end
  end
end
end

for j=1:n_classes;
  for k=1:j;
    if (vm(n_classes-1)<=(vm(j)+vm(k)))&&((vm(j)+vm(k))<=vm(n_classes));
      eta(n_classes,j,k)=(vm(j)+vm(k)-vm(i-1))/(vm(i)-vm(i-1));
    else eta(n_classes,j,k)=0.;
    end
  end
end

% Definition des Dirac
for i=1:n_classes;
  for j=1:n_classes;
    delta(i,j)=0.;
  end
  delta(i,i)=1.;
end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Définition du noyau%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
N0=[Nexp(:,1);0];
% Definition du noyau
bo=8800;
for i=1:n_classes;

```

```

for j=1:nclasses;
%b(i,j)=bo; % (1.315e-3)Constant
%b(i,j)=bo*(Lm(i)+Lm(j)); %(2.032)Somme
b(i,j)=bo*Lm(i)*Lm(j); %(16356)Produit
%b(i,j)=bo*((Lm(i)+Lm(j))^2*(1/Lm(i)^3+1/Lm(j)^3)^(1/2));%(1.111e-2)
%b(i,j)=bo*((Lm(i)*Lm(j))^2*((1/Lm(i)^6)+(1/Lm(j)^6))^(1/2));%(1.998)
%b(i,j)=bo*((Lm(i)+Lm(j))*(1/(Lm(i)*Lm(j)))); %(2.255e-7)
end;
end;
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Définition du temps d'intégration%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
tspan=linspace(0,temps_final,ntemps);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Intégration du système%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
[t,Y] = ode15s('equation',tspan,N0);
Y=Y';
N=Y(1:nclasses,1:ntemps);
teta=Y(nclasses+1,1:ntemps);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Système d'équations différentielles%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
function sd = equation(t,N)
global b eta delta nclasses debit t_finalim
if N(nclasses+1)>0;
aggl(:,:)=b(:,:).*N(nclasses+1);
else
aggl(:,:)=zeros(nclasses,nclasses);
end

for j=1:nclasses;
dum(j)=aggl(1,j)*N(j);
end
dNdt(1)=-N(1)*sum(dum);
M1=0;
M4=0;
for i=2:nclasses;
for j=1:nclasses;
for k=1:j;
M1(j,k)=(1-1/2*delta(j,k))*eta(i,j,k)*aggl(j,k)*N(k)*N(j);
end
end;
end;
for j=1:nclasses;
M4(j)=aggl(i,j)*N(j);

```

```

end;
dNdt(i)=sum(sum(M1))-N(i)*sum(M4);
end;
if t<t_finalim
dNdt(nclasses+1)=debit;
else
dNdt(nclasses+1)=0;
end

sd=[dNdt]';

```

## II. Programme à deux paramètres

```

clear all;
p=path;
path('c:\Matlab701\work',p);
global b nclasses delta eta Lm vm debit_alim M_Particules t_finalim rho
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Données brutes, à modifier éventuellement%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
nclasses=38;
rho=1530*0.6;
debit_alim=1e-1/60; % (kg/s)
n_prelevements=6;
M_Particules=0.05;
t_finalim=360.;
% Définition du temps d'intégration
temps_final=420;
ntemps=61;
tspan=linspace(0,temps_final,ntemps);
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Tailles volumes%
%Bornes, nclasses+1%
%L(i) = Diamètre de la particule (en µm)%
%v(i) = volume de la particule%
%Classes, nclasses %
%Lm(i) = taille moyenne = (L(i)*L(i+1))^0.5%
%vm(i) = volume moyen = (v(i)*v(i+1))^0.5%
%vm(i), Lm(i) représentent la classe i%
%v(i), Lm(i) sont en USI%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
L(1)=1e-6;
v(1)=pi/6*L(1)^3;
m(1)=v(1)*rho;
for i=2:nclasses+1;
m(i)=m(1)*2^(i-1);
v(i)=(v(1))*2^((i-1));
L(i)=(L(1))*2^((i-1)/3);
end

```

```

for i=1:nclasses;
    mm(i)=(m(i)*m(i+1))^(1/2);
    vm(i)=(v(i)*v(i+1))^(1/2);
    Lm(i)=(L(i)*L(i+1))^(1/2);
end
v=v';
L=L';
m=m';
Lm=Lm';
vm=vm';
mm=mm';

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
                    %Chargement des données brutes mesurées%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
fopen('Initial.m');
DonInit=load('Initial.m');
L_init(:,1)=DonInit(:,1)*1e-6;
fopen('Prlvmt1.m');
Don=load('Prlvmt1.m');
temps_exp(:,1)=Don(:,1);
temps_exp=temps_exp(1:7);
L_exp(:,1)=Don(:,2)*1e-6; % Taille moyenne tamis

    for k=1:n_prelevements;
        colonneInN=2*k+1;
        colonneInM=2*k+2;
        In_exp(:,k)=Don(:,colonneInN);
        M_exp(:,k)=Don(:,colonneInM);
    end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
                    %Interpolation%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
In(:,1)=interp1(L_init(:),DonInit(:,2),Lm,'linear','extrap');
M(:,1)=interp1(L_init(:),DonInit(:,3),Lm,'linear','extrap');
    for i=1:nclasses;
        if In(i,1)<0 In(i,1)=0;
        if M(i,1)<0 M(i,1)=0;
        end
    end
    end
    somme(1)=sum(In(:,1));
%figure(1)
%clf;
%semilogx(Lm,M(:,1));
%xlabel('Taille L');
%ylabel('Distribution normée');
%hold on;
%plot(L_init(:),DonInit(:,3),'o');

```

```

%figure(2)
%clf;
%semilogx(Lm,In(:,1));
%xlabel('Taille L');
%ylabel('Distribution normée');
%hold on;
%plot(L_init(:),DonInit(:,2),'o');
for k=1:n_prelevements
    In(:,k+1)=interp1(L_exp(:),In_exp(:,k),Lm,'linear','extrap');
    M(:,k+1)=interp1(L_exp(:),M_exp(:,k),Lm,'linear','extrap');
    for i=1:nclasses;
        if In(i,k+1)<0 In(i,k+1)=0;
        if M(i,k+1)<0 M(i,k+1)=0;
        end
    end
    end
    somme(k+1)=sum(In(:,k+1));
end

for i=1:nclasses
    for k=1:n_prelevements+1
        In(i,k)=In(i,k)*100/somme(k);
    end
end

for k=1:n_prelevements
%figure
% clf;
% semilogx(Lm,In(:,k+1));
% xlabel('Taille L');
% ylabel('Distribution normée');
% hold on;
% plot(L_exp(:),In_exp(:,k),'o');
somme(k)=sum(In(:,k));
end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Conversion en données utilisées pour le calcul%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
for j=1:n_prelevements+1;
    for i=1:nclasses;
        Nexp(i,j)=(In(i,j)/vm(i))*(M_Particules/somme(j)/rho);
        MBexp(i,j)=M(i,j)*rho*vm(i)*Nexp(i,j);
    end
    Lmean_exp(j)=(sum(Lm(:).*Nexp(:,j))/sum(Nexp(:,j)));
    vmmean_exp(j)=(sum(vm(:).*Nexp(:,j))/sum(Nexp(:,j)));
    Cmean_exp(j)=(sum(Lm(:).*MBexp(:,j))/sum(MBexp(:,j)));
    CVmean_exp(j)=(sum(vm(:).*MBexp(:,j))/sum(MBexp(:,j)));
    m_binder_exp(j)=sum(MBexp(:,j));
end

```

```

%figure
%clf;
%plot(temps_exp,Lmean_exp);
%xlabel('Temps');
%ylabel('Taille Moyenne');

%figure
%clf;
%plot(temps_exp,Cmean_exp);
%xlabel('Temps');
%ylabel('Concentration Moyenne');
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Vecteur initial%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
N0(:,1)=Nexp(:,1);
MB0(:,1)=MBexp(:,1);
y0=[N0;MB0;0];

% Définition du noyau
bo=9.5e-9;
for i=1:nclasses;
    for j=1:nclasses;
        b(i,j)=bo; % (1.315e-3)Constant
    end;
end;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Définition des dirac et des probabilités%
La masse est la grandeur conservée, %
%c'est donc sur mm que portent les conditions%
%de calcul%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Calcul des etas, conservation du volume et du nombre
for i=2:nclasses-1;
    for j=1:nclasses;
        for k=1:nclasses;
            if (mm(i-1)<=(mm(j)+mm(k)))&&((mm(j)+mm(k))<=mm(i));
                eta(i,j,k)=(mm(j)+mm(k)-mm(i-1))/(mm(i)-mm(i-1));
            elseif (mm(i)<=(mm(j)+mm(k)))&&((mm(j)+mm(k))<=mm(i+1));
                eta(i,j,k)=(mm(i+1)-(mm(j)+mm(k)))/(mm(i+1)-mm(i));
            else eta(i,j,k)=0.;
            end
        end
    end
end
for j=1:nclasses;
    for k=1:nclasses;
        if(mm(nclasses-1)<=(mm(j)+mm(k)))&&((mm(j)+mm(k))<=mm(nclasses));
            eta(nclasses,j,k)=(mm(j)+mm(k)-mm(i-1))/(mm(i)-mm(i-1));

```

```

        else eta(nclasses,j,k)=0.;
        end
    end
end

% Definition des Dirac
for i=1:nclasses;
    for j=1:nclasses;
        delta(i,j)=0.;
    end
    delta(i,i)=1.;
end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
                                %Intégration du système%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
[t,y] = ode15s('eq_granulation',tspan,y0);
y=y';
N=y(1:nclasses,1:ntemps);
MBcalc=y(nclasses+1:2*nclasses,1:ntemps);
teta=y(2*nclasses+1,1:ntemps);
Système d'équations différentielles
function sd = equation(t,y)
global b nclasses delta eta Lm vm debit_alim M_Particules t_finalim rho

MBcrit=1.6e-10;
teta(nclasses,nclasses)=0;
for i=1:2*nclasses+1
    if y(i)<0. y(i)=0;
        teta(i)=0.;
    end
end
N=y(1:nclasses);
MB=y(nclasses+1:2*nclasses);
massb=y(2*nclasses+1);

if t<t_finalim MBmoy=t*debit_alim/M_Particules;
else MBmoy=t_finalim*debit_alim/M_Particules;
%MB_eq=t_finalim*debit_alim/M_Particules;
end

%for i=1:nclasses
% if MB(i)>MBcrit teta(i)=MB(i)/N(i)/vm(i)/rho;
% end
% for j=1:nclasses
% if MB(j)>MBcrit teta(j)=MB(j)/N(j)/vm(j)/rho;
% end
for i=1:nclasses
    MBeq(i)=MBmoy*N(i)*vm(i)*rho;
    if MBeq(i)<1e-15 MBeq(i)=1e-15;

```

```

end;
for j=1:nclasses
MBeq(j)=MBmoy*N(j)*vm(j)*rho;
if MBeq(j)<1e-15 MBeq(j)=1e-15;
end;
%beta(i,j)=b(i,j)*(abs((MB(i)-MBeq(i))/MBeq(i))*(abs(MB(j)-
MBeq(j)/MBeq(j))));
%beta(i,j)=b(i,j)*(abs((MB(i)-MBeq(i)))*(abs(MB(j)-MBeq(j))));
beta(i,j)=b(i,j)*(MB(i)/MBeq(i))*(MB(j)/MBeq(j));
%beta(i,j)=b(i,j)*MB(i)*MB(j);
%beta(i,j)=b(i,j)*MB(i)*MB(j);
%beta(i,j)=b(i,j)*teta(i)*teta(j);
%beta(i,j)=b(i,j);
end
end
P1=0;
P4=0;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% PSD par Kumar%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
for j=1:nclasses;
P4(1,j)=beta(1,j)*N(j);
end
dNdt(1)=-N(1)*sum(P4(1,:));

for i=2:nclasses;
for j=1:nclasses;
for k=1:nclasses;
P1(j,k)=1/2*eta(i,j,k)*beta(j,k)*N(k)*N(j);
end;
end;
for j=1:nclasses;
P4(i,j)=beta(i,j)*N(j);
end;
dNdt(i)=sum(sum(P1))-N(i)*sum(P4(i,:));
end;
dNdt=dNdt';

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%BSD par Kumar %
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

B1=0;
B2=0;

for j=1:nclasses
B1(1,j)=beta(1,j)*N(j);

```

```

end
dMdt(1)=-MB(1)*sum(B1(1,:));

for i=2:nclasses
    for j=1:nclasses;
        for k=1:nclasses;
            B2(j,k)=eta(i,j,k)*beta(j,k)*N(k)*MB(j);
        end
    end;
    for j=1:nclasses;
        B1(i,j)=beta(i,j)*N(j);
    end;
    if t<10
        dMdt(i)=sum(sum(B2))-MB(i)*sum(B1(i,:))+debit_alim*N(i)/(sum(N(:)));
    elseif t<t_finalim
        dMdt(i)=sum(sum(B2))-
MB(i)*sum(B1(i,:))+debit_alim*N(i)*(vm(i))/(sum(N(:).*vm(:)));
    else
        dMdt(i)=sum(sum(B2))-MB(i)*sum(B1(i,:));
    end
end;

if t<t_finalim
    dMdt(nclasses+1)=debit_alim;
else
    dMdt(nclasses+1)=0;
end
dMdt=dMdt';

sd=[dNdt;dMdt];

```



AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE  
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL  
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

**Madame Martine POUX, Ingénieur de Recherche, ENSIACET, Toulouse**

**Monsieur Khashayar SALEH, Maître de Conférences, Université de Technologie, Compiègne**

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

**Madame SMIRANI Nadia**

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,  
une thèse intitulée :

**"Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement"**

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « Génie des procédés et des produits »

Fait à Vandoeuvre, le 13 mai 2008

Le Président de l'I.N.P.L.

F. LAURENT



NANCY BRABOIS  
2, AVENUE DE LA  
FORET-DE-HAYE  
BOITE POSTALE 3  
F - 54501  
VANDŒUVRE CEDEX

TEL. 33/03.83.59.59.59  
FAX. 33/03.83.59.59.55





## Étude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement

**Résumé:** Au cours de cette étude du procédé de granulation humide, nous avons mis l'accent sur l'intérêt que présente la distribution du liquide de mouillage dans la définition des propriétés finales de grains. Dans ce cadre, une méthode utilisant un traceur a été développée pour le suivi cinétique de la répartition du liquide de mouillage au cours de la granulation. Une formulation à base d'excipient pharmaceutique a été granulée dans un mélangeur-granulateur à haut cisaillement Mi-Pro. On a pu ainsi montrer que le début du procédé est caractérisé par l'hétérogénéité de la distribution du liquide de mouillage qui se redistribue ensuite selon une loi cinétique d'ordre un. Les propriétés des grains (taille, porosité et observation microscopique) ne deviennent uniformes qu'après une répartition homogène du liquide de mouillage entre les différentes classes de grains. L'étude de l'influence de certaines variables opératoires (vitesse d'agitation, débit et critère de mouillabilité) sur le phénomène de redistribution a été également menée. Par ailleurs, les bilans de population ont été utilisés comme outil de modélisation. Des écritures du noyau d'agglomération ont été proposées en se basant sur la taille des particules et leur teneur en liquide de mouillage. Bien que reproduisant les résultats expérimentaux, les bilans de population présentent certaines limites liées à la difficulté d'intégrer toutes les données de l'étude.

*Mots-clés : granulation humide, mélangeur, cinétique, traceur, bilan de population*

## Kinetic study of wet granulation process in high shear mixer

**Abstract:** In this study of wet granulation process, we are especially interested in binder liquid distribution as a mean to deduce final granule properties. Then, a tracer method is developed to study binder liquid distribution kinetics during granulation process. Granulation experiments are carried out in high shear mixer Mi-Pro using pharmaceutical excipients. The beginning of the process is characterized by heterogeneous binder liquid distribution. Then, liquid redistribution phenomenon is observed according to a first order model. Granule properties (size, porosity, microscopic observation) are found to be similar when binder liquid is homogeneously distributed among different granule classes. Finally operating conditions influence (speed rate, flow rate and wetting criterion) are discussed. In addition, population balances are used as a tool to model experimental results. Agglomeration kernels are presented depending on particle size and binder liquid ratio. Although experimental results could be satisfactorily modelled, population balances show some limitations related to the difficulty of integrating all the study data.

*Keywords : wet granulation, mixers, kinetics, tracer, population balance*