

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

12 Décembre 2013 à POITIERS

par Monsieur CHESSE Baptiste né le 27/10/1987 à NIORT

Influence de la viscosité et de la tension superficielle du
liquide de mouillage sur la maîtrise du procédé de
granulation humide à fort taux de cisaillement

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur François SEGUIN

Directeurs : Madame le Docteur Véronique FALK

Monsieur le Professeur Jean-Christophe OLIVIER

Membres : Madame le Professeur Sandrine MARCHAND



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2012-2013

PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, Chimie Thérapeutique
- LEVESQUE Joël, Pharmacognosie
- MARCHAND Sandrine, Biologie Cellulaire
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacocinétique
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEJEAN Catherine, Physiologie
- DE SCHEEMAEKER Henri, Botanique, Biologie végétale, Mycologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, Pharmacochimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- REMBLIER Catherine, Pharmacologie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmacochimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue

- LILWALL Amy

ATER

- GIRARDOT Marion

Moniteurs

- FRANCOIS Arnaud

Remerciements

A Monsieur François SEGUIN, mon Président de jury de thèse: Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, pour m'avoir accompagné au cours de mon cursus à la faculté aussi bien au niveau académique qu'au niveau de mes activités associatives, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

A Madame Véronique FALK, ma directrice de thèse : Pour avoir accepté et dirigé ce travail, pour votre disponibilité, votre soutien constant et précieux, vos conseils avisés et votre esprit critique, pour m'avoir aussi gentiment accueilli lors de cette journées portes-ouvertes « privée » à l'ENSIC, pour m'avoir permis de participer à cette formidable aventure qu'est Pharma Plus et pour votre implication sans faille dans la bonne organisation de la formation, je voudrais chaleureusement vous remercier.

A Monsieur Jean-Christophe OLIVIER, mon directeur de thèse : Pour avoir accepté de codiriger cette thèse, pour le partage de vos connaissances en galénique et vos remarques pertinentes, pour m'avoir permis au sein de la filière Industrie de trouver ma voie, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Madame Sandrine Marchand : Pour avoir gentiment accepté de juger ce travail, pour votre encadrement et pour vos cours dynamiques en amphithéâtre, pour votre moment épique lors de ma première année face aux étudiants grévistes du CPE, veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et mes profonds remerciements.

A Mlle Amandine MARTIN : Pour ton aide précieuse concernant les expériences de granulation et ta contribution à la réalisation de ce travail, je voulais t'exprimer toute ma reconnaissance.

A Noémie : Merci encore d'avoir été ma correctrice en chef ! Merci pour toutes ces folles années de pharma passées à tes côtés, pour nos fous-rires, pour notre première année déjantée, pour toutes ces belles AG aux quatre coins de la France, pour ton soutien lors des escapades aux salons de l'orientation (notamment la fatigue post-salon Passerelles ^^) ou lors du tutorat de première année (et cette fameuse correction de concours blanc !), pour cette cinquième année dithyrambique et toutes les choses que j'ai pu oublier. Merci pour tout ça tu es une amie en or et je sais qu'on pourra encore compter l'un sur l'autre encore longtemps ☺.

A Anne-Line : Merci d'avoir pu accomplir cette lourde tâche : relire et corriger cette thèse ! Chère Spilalla que d'aventures depuis cette magnifique visite à Pfizer Amboise ! Quel dommage que l'on se soit rencontré aussi tard mais bon mieux vaut tard que jamais ! Merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre inébranlables, pour ce stage hospitalier haut en couleur au sein du service préparatoire (qui nous a marqué musicalement à jamais), pour ce fat week-end brivois avec une play-list des 90's si mémorable, pour m'avoir si gentiment accueilli dans ton chez-toi parisien pendant une semaine entière, pour nos coup de fils interminables et tes anniversaires à jamais gravés dans nos esprits (et sur le comptoir ...) ! Vraiment un énorme merci !

A tous mes camarades de Pharma : Barbara et Marine, géniales acolytes associatives qui ont fait briller ces années pharma ; Julie et Marion, merci pour tous ces bons moments à la fac ainsi que dans les nombreuses soirées pharma ; mon binôme Mickael, merci pour ta gentillesse infinie et ta patience lors des TP ; les équipes de l'AEPP 2007-2009, merci pour ces deux belles années associatives et ses organisations de gala fantastiques ; merci à tous mes petits tuteurs - Philippe, Jean, Timy et tous les autres – pour votre disponibilité, votre engagement et votre dévouement dans l'organisation d'un premier vrai tutorat Pharma.

A tous mes partenaires associatifs : Merci à l'équipe de l'AFEP – Carole, Julien, Philippe, Etienne, Christophe - pour toute cette belle année d'évènements et de rires ; Un grand merci à l'équipe d'« Osons en parler » - notamment au Dr Marie Pluzanski - pour cette campagne de sensibilisation riche et passionnante qui persiste sur la durée et qui a permis de pouvoir aborder le sujet complexe de la prostitution étudiante.

A Monsieur Olivier MAURION : Pour m'avoir fait confiance lors de l'attribution de mon stage et l'obtention de mon premier emploi, pour m'avoir motivé et encouragé à soutenir cette thèse, je tenais vivement à te remercier.

A Léa : Merci à toi pour avoir aussi pu corriger une partie de cette thèse alors que tu commençais la tienne ! Merci pour cette année très sympathique et riche en évènements à Cenexi, pour les fous-rires, pour les casse-têtes de planning (oui tu es très gourmande !), pour cette soirée mythique d'incruster chez Maserati avec cette voiture si racée, ces courses aux petits fours et ce défilé de sosies de stars plus glamours les uns que les autres. Merci pour tout en espérant se voir encore souvent et au plaisir de corriger ta thèse très bientôt :p

A mes collègues de Cenexi : Cathy, Djo, Gwladys, Fadila, Emilien, Mathieu : merci pour tous ces bons moments au travail ou ailleurs, pour toute votre bonne humeur et vos rires.

A mes amis de Nancy : Un grand merci à mes camarades PP – Aurélie, Manue, Audrey, Louis, Valerio et Antoine ainsi qu'à ma marraine Julie et ma co-marraine Sophie – pour tous ces moments partagés à Nancy et les pots PP aux Artistes ; un énorme merci à tous mes amis ingénieurs et notamment au BDB – Mathieu, Jaja, Kaka, Thomas, Elsa, Loulou, Nanu, Shanez, Olivia et j'en passe – pour m'avoir fait passer deux années tout simplement exceptionnelles entre les campagnes, les soirées ENSIC et les anniversaires à la ME.

A mes amis de La Rochelle : Merci du fond du cœur à vous mes amis les plus chers : Pierre, mon meilleur ami, mon frère, attends toi à un enterrement de vie de garçon inoubliable ; Claire, mon Roméo, toujours aussi pétillante depuis le lycée, merci d'être là pour moi ; Manu, mon collègue, ces TPE nous auront marqués à jamais et j'espère pouvoir être à tes côtés encore longtemps ; Charlène, merci pour ta joie de vivre (« Dou bi di dou bi di wou ! ») : on n'attend plus que la pendaison de crémaillère de la première maison du groupe désormais :p ; Merci aussi à Fanny, Margaux, Yoshi, Emeline, Ludo, Flo, Jérémy pour ces supers moments passés et à venir (notamment le premier bébé ^^).

A ma famille : Merci à ma mère, mon père et mon frère : merci pour votre soutien sans faille et vos encouragements au cours de mes études, sans quoi je n'aurais jamais pu espérer faire le parcours que j'ai fait. Aujourd'hui je vous dois tout.

Pour finir, une dernière pensée pour mon petit cousin Clément et mon papy Léon.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	6
I Introduction	8
II Etude bibliographique	10
II.1 Définitions	10
II.1.1 La granulation humide	10
II.1.2 Equipement de granulation humide.....	11
II.2 Etapes du procédé de granulation humide lors de l'utilisation d'un mélangeur-granulateur	12
II.3 Mécanismes d'interactions entre les particules	13
II.3.1 Mécanismes de liaison sans pont matériel	13
II.3.2 Mécanismes de liaison avec un pont matériel	14
II.4 Modèles de granulation	19
II.4.1 Modèle traditionnel de granulation humide	19
II.4.2 Modèle moderne de granulation humide.....	21
II.5 Facteurs affectant la granulation humide.....	24
II.5.1 Tension superficielle et mouillabilité du grain.....	24
II.5.2 Viscosité du liquide de mouillage	27
II.5.3 Vitesse d'agitation.....	28
II.5.4 Présence de l'émoteur	31
II.5.5 Diamètre des gouttes	33
II.5.6 Type de distribution du liquide de mouillage.....	34
II.6 Contrôle du procédé de granulation.....	35

III	Etude expérimentale.....	38
III.1	Produits et Matériel	38
III.1.1	Formulation	38
III.1.2	Liquide de mouillage.....	38
III.1.3	Matériels.....	39
III.1.4	Caractérisation de la matière première.....	41
III.1.5	Caractérisation du grain.....	42
III.1.6	Etude cinétique de la granulation	44
III.2	Protocole expérimental de granulation	45
III.2.1	Rappel des travaux précédents	45
III.2.2	Objectif de l'étude.....	46
III.2.3	Choix du deuxième agent modificateur de propriétés physico-chimiques.....	47
III.2.4	Procédé de granulation expérimental	49
III.2.5	Validation du mode de mesure de la distribution granulométrique	52
III.2.6	Reproductibilité Tween 20 et glycérol 35%.....	53
III.3	Résultats.....	57
III.3.1	Suivi du procédé par mesure du couple.....	57
III.3.2	Distribution granulométrique	63
III.3.3	Evolution du diamètre moyen des granulés	68
IV	CONCLUSION.....	80
	TABLE DES TABLEAUX.....	86
	BIBLIOGRAPHIE	87

I Introduction

La granulation humide, bien qu'étant un des procédés d'agglomération les plus couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, reste difficile à maîtriser et relativement mal compris. Malgré près de 50 années d'études, ce procédé a davantage été considéré comme un art que comme une science et reste aléatoire et complexe [1]. La principale raison vient de l'impossibilité de prédire le comportement de la granulation et la qualité du grain obtenu à partir de la formulation. Néanmoins, durant les deux dernières décennies, des avancées ont été réalisées sur la compréhension des phénomènes régissant la granulation [1].

Les récentes études sur la granulation mettent en lumière l'existence d'un procédé en trois étapes et l'implication de paramètres physico-chimiques comme la viscosité dans le déroulement du procédé. En effet, ces paramètres physico-chimiques ont un rôle clef dans la maîtrise du procédé et la qualité du produit [2, 3]. Cette faible connaissance des mécanismes de la granulation humide impacte aussi l'étape de transposition industrielle : la production à l'échelle pilote arrive assez tôt dans le développement du produit (afin de fournir les lots d'essais cliniques) et la qualité du produit doit être identique entre l'échelle du laboratoire et l'échelle pilote [4].

A travers cette étude, une synthèse du comportement de poudres formulées lors de la granulation est exposée dans une étude bibliographique. Après quelques généralités et avoir posé le modèle adopté pour le procédé, une analyse des paramètres influençant et régissant la granulation est réalisée. Par la suite, les méthodes envisagées pour le contrôle du procédé de granulation sont explicitées.

Face aux résultats publiés dans les différents travaux, une étude expérimentale sur la granulation humide en mélangeur granulateur à haut degré de cisaillement est mise en place. Cette étude consiste à analyser l'influence de la viscosité du liquide de mouillage, et, dans une moindre mesure, celle de la tension superficielle, sur la qualité du grain obtenue et la maîtrise du procédé de granulation humide. Deux composés sont utilisés pour modifier les paramètres du liquide de mouillage afin de pouvoir comparer leur impact propre sur le procédé et le produit. Ainsi, le matériel et les méthodes employés sont définis puis les résultats sont présentés et analysés. Ceux-ci permettent d'évaluer l'influence des paramètres physico-chimiques sur le procédé de granulation, notamment l'évolution de la valeur du couple exercé

sur l'arbre d'agitation du mélangeur-granulateur, celle de la distribution granulométrique et des différents diamètres des grains obtenus.

II Etude bibliographique

II.1 Définitions

II.1.1 La granulation humide

La granulation est une opération pharmaceutique très courante consistant en l'agglomération de particules de petites tailles en agrégats de taille, de résistance et de porosité variable. Cette opération permet ainsi de former des agrégats de plus grande taille appelés granulés dans lesquelles il est encore possible d'identifier les particules de départ [5].

Il existe deux types de granulations :

- la granulation (en voie) sèche : la granulation est effectuée sans présence de liant ou à l'aide d'un agent liant sec et résulte uniquement d'une action mécanique. La poudre subit un compactage suivi d'un broyage et les grains sont finalement calibrés pour atteindre la taille désirée [6] .
- la granulation humide. Dans ce cas, la taille des particules est augmentée par mélange et ajout d'un liquide de mouillage. Celui-ci est dispersé sur la poudre en agitation et permet de créer des ponts liquides mobiles entre les particules et donner leur cohésion aux grains après séchage de la poudre [6].

La granulation permet de préparer la poudre formulée à la compression et la mise en forme du comprimé. En fait, la granulation remplit plusieurs objectifs [6]:

- l'amélioration des propriétés d'écoulement de la poudre, lui permettant ainsi de glisser facilement au niveau de la matrice de compression,
- l'amélioration de son aptitude à la compression (meilleure cohésion du mélange),
- l'assurance d'une meilleure homogénéité du mélange,
- la réduction d'émissions de poussières afin de limiter les contaminations, les inhalations, les risques d'explosions.

II.1.2 Equipement de granulation humide

Dans le cadre d'une granulation, l'équipement utilisé varie en fonction des propriétés physico-chimiques de la poudre et la qualité souhaitée [6, 7] :

a) **le Lit d'Air Fluidisé (LAF) (figure 1a)** : dans ce cas, le mélange des particules est assuré par deux processus : les particules sont mises en suspension par un courant de gaz au sein du lit et une solution contenant le liant est injectée au sein de celui-ci. Cette technique a l'avantage de réaliser plusieurs étapes dans le même appareil comme le mélange, le mouillage et le séchage.

b) **le granulateur à fort taux de cisaillement (figure 1b)** : ici, c'est une action mécanique qui assure le mélange de la poudre par cisaillement. Le plus souvent, le dispositif d'agitation (mélangeur-granulateur) est un mobile d'agitation muni de pales rotatives à haute vitesse de rotation tournant dans le lit de poudre. Le cisaillement permet d'obtenir des particules plus denses et sphériques que la granulation en lit fluidisé : l'utilisation de ce procédé s'est considérablement développée ces dernières années avec une technicité accrue.

c) **le granulateur à tambour rotatif (figure 1c)** : l'appareil utilisé est un tambour granulateur constitué d'une enveloppe cylindrique en rotation inclinée par rapport à l'horizontal. Le produit est introduit à l'extrémité la plus élevée et progresse dans le tambour par sa rotation et son inclinaison : la granulation se déroule le plus souvent le long du tambour par pulvérisation progressive du liquide de mouillage. Cette méthode est surtout utilisée dans le domaine des engrais et minerais de fer.

d) **le granulateur à plateau tournant (figure 1d)** : dans ce dernier, c'est la rotation du contenant et une pulvérisation du liquide de mouillage qui permet une granulation par roulement avec une distribution granulométrique serrée et une forme bien sphérique. C'est une méthode utilisée dans l'industrie du ciment et des céramiques qui fonctionne le plus souvent en mode continu.

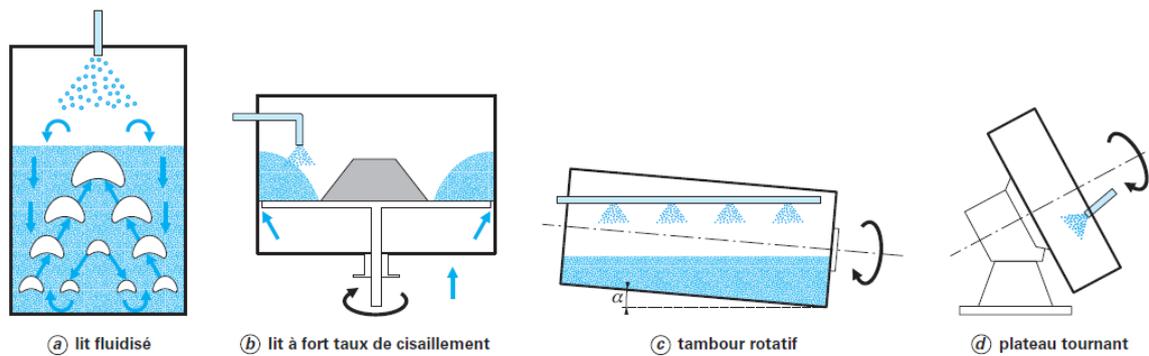


Figure 1: Procédé de granulation humide [6]

II.2 Etapes du procédé de granulation humide lors de l'utilisation d'un mélangeur-granulateur

L'étude présentée se base sur l'analyse d'une granulation humide réalisée par un mélangeur-granulateur. La mise en œuvre du procédé peut se faire en différentes étapes, consécutives ou simultanées [6].

- a) **Le mélange du principe actif et des excipients** doit être réalisé afin d'homogénéiser les différentes poudres et de créer un contact entre les particules à granuler. Un liant peut être incorporé parmi les excipients, permettant de faciliter l'adhésion des grains entre eux lors de l'addition du liquide de mouillage. Le liant peut aussi être directement intégré dans le liquide de mouillage, comme c'est le cas dans notre étude.

- b) **L'addition du liquide de mouillage** au mélange de poudre est effectuée en même temps que le mélange. L'ajout du liquide est ponctuel ou s'étend sur une période plus ou moins longue ; il est le plus souvent introduit en pulvérisation sous forme de fines gouttelettes. L'ajout de liquide de mouillage permet de solubiliser le liant (qu'il soit inclus dans le liquide de mouillage ou dans la poudre à granuler) et de créer les « ponts liquides » permettant la croissance des grains par combinaison entre les forces capillaires et visqueuses.

c) **La croissance des granulés** se produit suite à la formation des ponts liquides et la consolidation des granulés aux contraintes mécaniques liées à l'agitation (cisaillement, impact, ...).

d) **Le séchage des granulés**, soit dans l'équipement de granulation soit par une autre méthode (LAF, micro-ondes, ...), permet la formation de ponts solides et confère une solidité aux agglomérats.

II.3 Mécanismes d'interactions entre les particules

Le phénomène d'agglomération n'est possible que lorsque les forces d'adhésion interparticulaires deviennent supérieures à celles de désintégration, exercées par le milieu externe. L'agglomération dépend des forces de liaison interparticulaires présentes au sein du granulé. Les travaux de Rumpf repris par Pietsch classifient les forces de liaisons interparticulaires impliquées dans la granulation humide [8, 9].

II.3.1 Mécanismes de liaison sans pont matériel

II.3.1.a Les forces d'interactions

Entre les particules de poudre, il s'exerce des forces moléculaires intervenant à courte distance, notamment les forces de van der Waals. Celles-ci interviennent surtout avec des particules de faible taille : en effet, dès que les particules commencent à devenir de taille importante, les forces de gravité prédominent et les forces d'attraction à elles seules ne peuvent expliquer l'adhésion.



Figure 2: Forces de van der Waals et forces électrostatiques [3, 9]

De plus, les forces magnétiques et électrostatiques peuvent aussi intervenir lors de l'agglomération des petites particules mais à une distance plus importante par rapport aux forces de van der Waals.

II.3.1.b Les imbrications mécaniques

Les particules peuvent s'imbriquer les unes aux autres lors du mélange et de la compression et former une sorte de cohésion apparente sans interaction physique ou chimique entre les particules. En effet, le relief des grains entraîne une résistance au déplacement dans une direction ce qui donne l'apparence d'une cohésion du milieu granulé [10].



Figure 3: Imbrication mécanique de deux grains agglomérés [9]

II.3.2 Mécanismes de liaison avec un pont matériel

II.3.2.a Les ponts solides

Les ponts solides sont susceptibles de se former par diffusion d'une particule à l'autre de deux manières par :

- une solubilisation partielle suivie d'une recristallisation (lors du séchage) : dans le cas où des particules sont reliées par un pont liquide et sont solubles dans ce même liquide, la matière est donc solubilisée puis recristallisée avec obtention d'un pont solide.
- la solidification d'agents de liaisons externes.



Figure 4: Pont solide entre deux grains [9]

II.3.2.b Les ponts liquides immobiles

Ces ponts résultent des forces d'adhésions et de cohésion lors de l'emploi de liants très visqueux, adhésifs ou enrobants (a) mais aussi de ceux subissant un durcissement, une cristallisation des substances dissoutes ou un dépôt de micro particules en suspension (b).

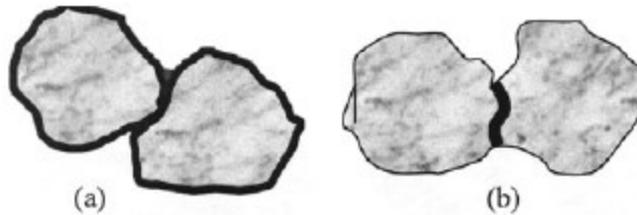


Figure 5: Ponts liquides immobiles entre deux grains [9]

II.3.2.c Les ponts liquides mobiles

Dans le procédé de granulation, les forces prépondérantes permettant l'agglomération de la poudre sont les ponts liquides mobiles : ces forces de cohésion dépendent des propriétés du liquide mais aussi de la quantité de ce liquide présente dans le milieu. Ces ponts se produisent avec des liquides de faible viscosité et engendrent des forces de cohésion caractéristiques [6, 11].

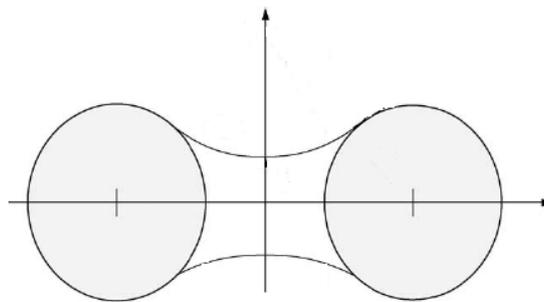


Figure 6: Agglomérat de deux grains formé par un pont liquide [11]

En effet, dans le cas d'un agglomérat constitué de deux particules sphériques de taille identique reliées entre elles par un pont liquide, la force d'attraction engendrée par le pont liquide résulte de deux effets :

- celui provenant de la dépression capillaire ΔP_c décrite par la loi de Laplace qui a tendance à exercer une action attractive entre les grains ;
- celui de la tension superficielle γ qui tend à rapprocher les deux lignes de l'interface liquide-air et donc à rapprocher les deux particules.

La force qui rapproche les particules est donc la somme des deux forces décrites précédemment $F = F_c + F_\gamma$ [12]. Les forces d'attraction ont été décrites en premier par Haines à l'aide de la relation suivante :

$$F = 2\pi \cdot r \cdot \gamma + \pi \cdot r^2 \cdot 2\Delta P \quad (1)$$

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

$$R = \frac{d_p (1 - \cos \phi) + a}{2 \cos(\phi + \theta)}$$

$$R' = R \left[1 - \sin(\phi + \theta) \right] - \frac{d_p \sin \phi}{2}$$

et γ : tension superficielle N.m^{-1}

r : rayon de la particule en m

ΔP : Différence de pression à l'interface

θ : angle de mouillabilité

ϕ : angle de remplissage du liquide

Plus récemment, les travaux de Hotta et al. posent l'hypothèse que la surface d'interaction correspond à l'interface liquide-solide, qui conduit à une prédiction plus réaliste des forces attractives des ponts liquides avec les rayons de courbures [13] :

$$F = 2d_p \pi \gamma \sin \phi \cdot \left(\sin(\phi + \theta) + d_p \frac{\sin \phi}{4} \cdot \left(\frac{1}{R} + \frac{1}{R'} \right) \right) \quad (2)$$

Cependant, la résistance d'un assemblage de particules liées par des ponts liquides dépend aussi de la quantité de liquide présente dans l'espace interstitiel de l'amas de particules [14]. L'étude du paramètre de saturation (S) permet de suivre le taux de remplissage des pores intergranulaires avec :

$$S = \frac{H \cdot (1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \frac{\rho_{poudre}}{\rho_{liquide}} \quad (3)$$

avec H = rapport massique liquide sur solide sec

ε = porosité interparticulaire

ρ_{poudre} = masse volumique de la poudre (kg.m^{-3})

$\rho_{liquide}$ = masse volumique du liquide (kg.m^{-3})

II.3.2.d Les différents états d'agglomération du granulé

Finalement, le phénomène d'agglomération n'est possible que lorsque les forces d'attraction interparticulaires sont supérieures à celles de répulsion liées au milieu extérieur. Ces forces de liaisons interparticulaires agissent précisément sur la résistance mécanique des granulés (notée σ) et jouent un rôle déterminant sur la distribution granulométrique du grain obtenu et sur la cinétique de croissance.

Au cours du processus de granulation, la quantité de liquide intergranulaire augmente et, de ce fait, le taux de saturation augmente ce qui influe sur la résistance mécanique des granulés. La Figure 7 représente les quatre différents états d'agglomération du granulé.

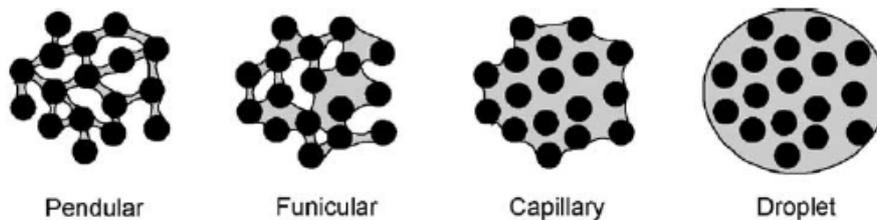


Figure 7: États d'agglomération du granulé en fonction du taux de saturation [15]

Ces quatre états d'agglomérations du granulé sont définis selon Rumpf, Pietsch et Barlow [16, 17] en fonction du taux de saturation S .

II.3.2.d.1 L'état pendulaire

En présence d'une faible quantité de liquide donc pour un faible taux de saturation (<25%) il y a formation de ménisques lenticulaires aux points de contact des particules. Les particules sont retenues par la tension superficielle à l'interface solide-liquide-air et par la pression hydrostatique du pont liquide. Dans cet état pendulaire, Rumpf a pu estimer la résistance à la traction du granulé à partir d'un modèle général comprenant plusieurs hypothèses :

- Les agglomérats sont constitués de sphères de taille identique réparties aléatoirement,
- Il y a un grand nombre de liens entre les granulés distribués aléatoirement dans l'espace,
- La résistance des liens entre particule est remplacée par une valeur représentative moyenne.

A partir de ces hypothèses, la résistance à la traction d'un agglomérat est définie avec :

$$\sigma = \frac{(1-\varepsilon)}{\pi} \cdot k \cdot \frac{F}{d_p^2} \quad (4)$$

σ résistance à la traction moyenne (N.m⁻²)
 ε porosité interparticulaire
 F force moyenne de liaison d'un pont pendulaire (N)
 k nombre de points de contact entre une particule et ses voisines (selon Rumpf, il peut être estimé avec $k \varepsilon = \pi$)
 d_p rayon des particules (m)

II.3.2.d.2 L'état funiculaire

L'augmentation de la quantité de liquide dans l'agglomérat entraîne la coalescence partielle des ponts liquides et forme un réseau entremêlé de bulles d'air : c'est l'état funiculaire compris entre un taux de saturation 25% < S < 80%.

II.3.2.d.3 L'état capillaire

Dans le cas où le taux de saturation dépasse 80%, les ponts liquides ne sont plus différenciés et tout l'espace entre particules est rempli avec un ménisque concave au niveau de l'agglomérat. La résistance à la traction de l'agglomérat est définie selon Rumpf différemment de celle de l'état pendulaire par la relation suivante :

$$\sigma = a' \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} \cdot \cos \theta \cdot \frac{\gamma}{d_p} \quad (5)$$

Le facteur adimensionnel a' dépend de l'arrangement des particules ($a' = 6$ pour des sphères uniformes). Dans cet état, la pression est en moyenne trois fois plus forte que dans l'état pendulaire : c'est l'état qui est recherché dans le cadre d'une granulation humide optimale.

II.3.2.d.4 L'état de gouttelettes

Dans cet état, le taux de saturation est très élevé ($S > 100\%$) : le granulé est mis en suspension dans le liquide. Cet état dit de « surmouillage » ne doit jamais être atteint en granulation humide.

Ainsi, les ponts liquides facilement déformables sont les principaux promoteurs de l'agglomération des particules et de la cohésion du grain humide. Une fois secs, les ponts déformables forment des ponts solides conférant aux grains leur résistance à la rupture et à l'écrasement.

II.4 Modèles de granulation

Dans le cadre d'un mélangeur granulateur à fort taux de cisaillement, plusieurs modèles différents ont été proposés pour décrire la formation et la croissance des granulés. Parmi eux, le modèle traditionnel de Sastry et le modèle plus moderne d'Iveson et Litster permettent de représenter la granulation humide en plusieurs étapes susceptible d'intervenir de façon simultanée [2, 3, 18].

II.4.1 Modèle traditionnel de granulation humide

Le modèle proposé par Sastry décrit la granulation humide comme un procédé en cinq étapes [18]. Il est représenté sur la Figure 8 ci-dessous :

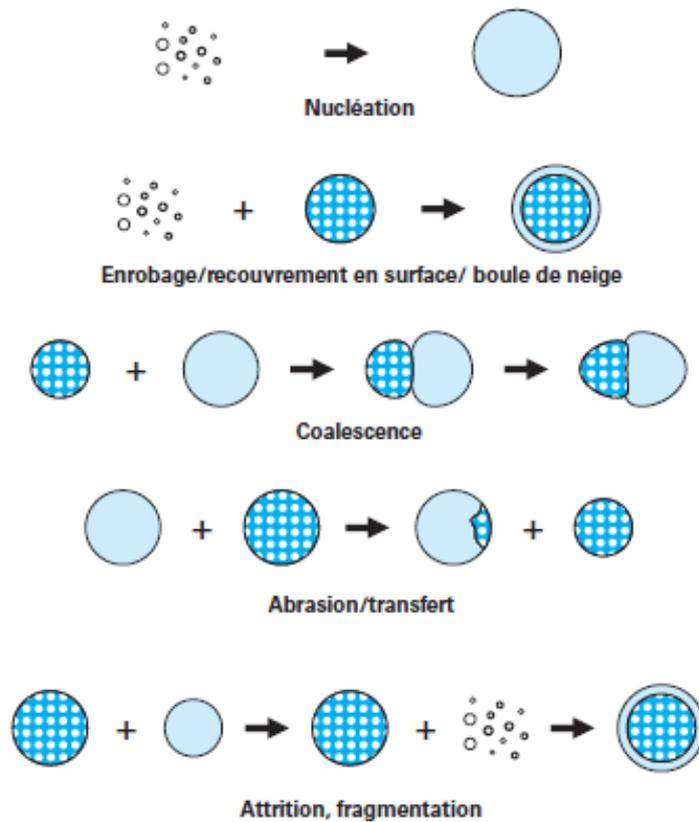


Figure 8: Approche traditionnelle de la croissance des grains [6]

- 1) **Nucléation** : les particules élémentaires s'humidifient avec le liquide de mouillage et s'assemblent par attraction capillaire pour former des granulé peu résistants, les nucléi.
- 2) **Enrobage/recouvrement en surface (effet « boule de neige »)** : les nucléi récupèrent les particules élémentaires et augmentent en masse tout en conservant leur nombre.
- 3) **Coalescence** : les granulé se percutent et fusionnent pour donner naissance à des espèces plus importantes. Dans ce cas, le nombre de granulé diminue contrairement à leur masse totale qui reste constante.
- 4) **Abrasion/Transfert** : les granulé peuvent aussi transférer une certaine quantité de matière lors de collisions avec d'autres entités sans aboutir à une rupture des grains.
- 5) **Attrition/fragmentation** : le choc entre granulé peut entraîner le bris de grains dont les fragments sont redistribués sur les grains non broyé avec conservation de la masse totale des granulé.

La désintégration des granulés joue un rôle très important lors du processus de granulation humide : parmi les premières études sur l'attrition et les cassures observées lors de la granulation humide, il avait déjà été souligné leur implication dans la croissance des grains par broyage puis enrobage [19]. De plus, des travaux récents ont montré que l'attrition et la cassure des grains améliorent l'homogénéité du grain et sa résistance [20]. Enfin, la déformation et les cassures des granulés peuvent être utilisées comme un outil de caractérisation de la qualité et des propriétés du produit (notamment par l'intermédiaire du coefficient de restitution qui représente le rapport des vitesses de collisions avant et après impact, qui est très sensible à la composition du milieu) [21].

II.4.2 Modèle moderne de granulation humide

Le modèle traditionnel souffre cependant d'un problème majeur : il ne tient pas assez compte du liquide de mouillage et de sa distribution dans la poudre alors que ce sont les interactions physico-chimiques qui sont responsables de la formation des granulés.

Dans une approche plus moderne, Iveson et Litster ont proposé une description du processus d'agglomération qui prenait en compte le mouillage des grains et la dispersion du liquide dans le mélange [2, 3]. La Figure 9 représente cette approche en trois étapes :

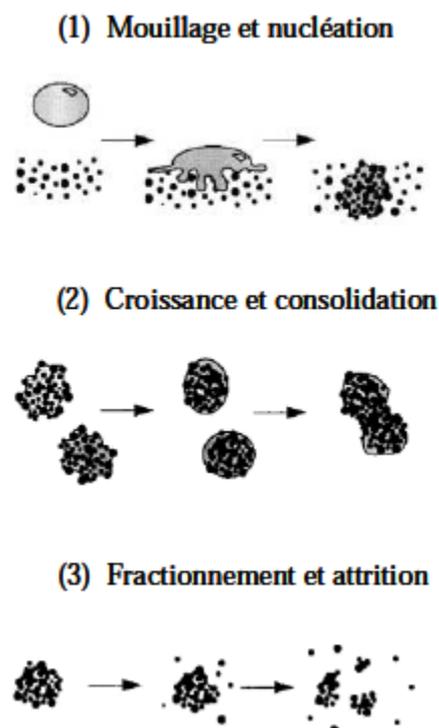


Figure 9: Approche moderne de la granulation [2]

1) Etape de mouillage et nucléation : le liquide est mis en contact avec la poudre avec formation des nucléi. A ce niveau le liquide ajouté est encore trop faible pour créer des ponts liquides et entraîner l'agglomération.

2) Croissance et consolidation : les nucléi entrent en collision les uns avec les autres permettant leur croissance et leur consolidation. En effet, les nombreux chocs réduisent la taille et la porosité des nucléi, d'où une fuite du liquide de mouillage de l'intérieur des pores vers la surface. La croissance par coalescence est alors favorisée avec formation de grains plus solides.

3) Fractionnement et attrition : ici, les grains se brisent sous l'effet du cisaillement élevé. Les grains encore humides peuvent participer à la redistribution du liquide de mouillage dans la poudre.

De plus, Iveson & Litster, repris par Saleh, ont proposé un diagramme du régime de granulation permettant de déterminer le régime impliqué en fonction du taux de saturation S et du nombre de déformation De , représenté au niveau de la Figure 10 [2, 3, 7]. Ce dernier nombre adimensionnel correspond au rapport entre l'énergie cinétique liée à l'impact et l'énergie plastique absorbée, soit :

$$De = \frac{\rho_G \cdot U_c^2}{Y_G} \quad (6)$$

avec ρ_g : masse volumique du granulé ; U_c : vitesse de collision des granulés ; Y_G : limite de déformation du granulé dépendant de ses propriétés et de la porosité.

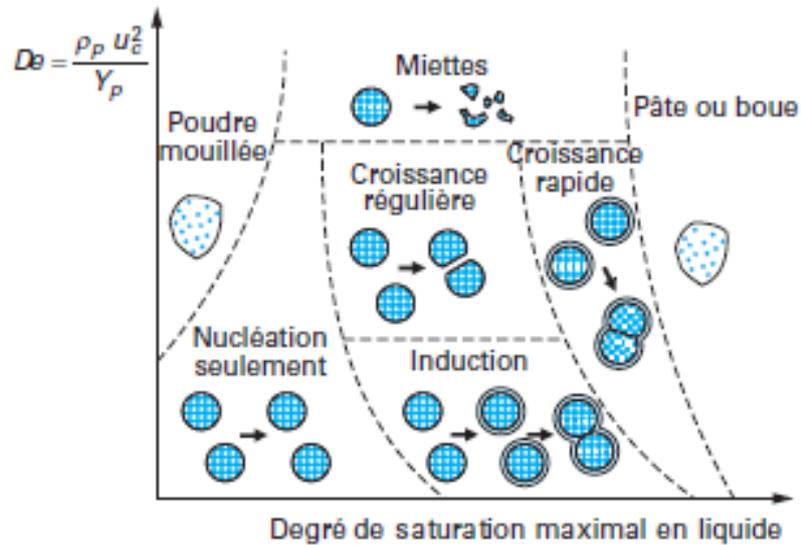


Figure 10: Régime de granulation en fonction de De et du degré de saturation en liquide [7]

A un taux de saturation faible, seule la nucléation se produit. Pour des granules peu déformables, en augmentant le degré de saturation, une phase de consolidation des granules apparaît appelée induction. Mais cette phase ne s'accompagne pas d'une croissance significative.

Cependant, si le degré de saturation augmente encore, une croissance rapide des granules survient alors, caractérisée par une consolidation des granules. Avec des grains plus déformables (De plus élevé), l'induction est quasi instantanée et la croissance se déroule de manière régulière dès la fin de la nucléation. De cette manière, ce diagramme est un très bon outil pour évaluer l'influence des paramètres opératoires sur le mécanisme de croissance.

A partir du modèle moderne de granulation, les paramètres influençant le procédé de granulation en mélangeur granulateur à haute vitesse de cisaillement peuvent être alors déterminés.

II.5 Facteurs affectant la granulation humide

Parmi les paramètres influençant le procédé de granulation humide, il est intéressant de considérer à la fois les paramètres ayant trait aux propriétés des produits et les paramètres liés au procédé de granulation.

La résistance mécanique des granulés, les propriétés physico-chimiques du liquide de mouillage et leurs influences sur le procédé de granulation humide sont des points à étudier plus particulièrement.

II.5.1 Tension superficielle et mouillabilité du grain

Selon Iveson et al., la résistance des granulés dépend au moins de trois forces: la friction entre particules, la tension de surface entre particules et les forces visqueuses du liquide entre particules [11]. Dans ce travail, sont étudiées la tension de surface et la viscosité du liquide de mouillage utilisé dans le procédé de granulation en mélangeur à haut taux de cisaillement.

Selon le modèle de granulation, la nucléation dépend de la capacité du liquide à mouiller les particules et à pénétrer dans les granules. La mouillabilité du liquide employé est mesurée afin de déterminer sa capacité à s'étaler ou non autour de la particule de poudre. L'angle de contact θ , caractéristique de la mouillabilité d'un solide, dépend de la tension superficielle du liquide et du solide comme représenté sur la Figure 11. Cette équation fait intervenir les différentes énergies d'interface entre le liquide, le solide et le gaz : γ_{SL} , l'énergie d'interface liquide-solide ; γ_{SV} ou γ_S , l'énergie d'interface solide-gaz et γ_{LV} ou γ_L l'énergie d'interface liquide-gaz ou la tension superficielle.

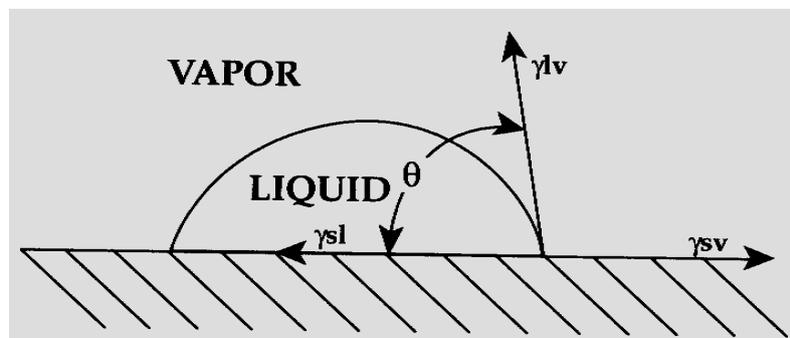


Figure 11: Angle de contact liquide solide

Le lien entre l'angle de contact et la tension superficielle est représentée par l'équation de Young :

$$\gamma_L \cdot \cos \theta = \gamma_S - \gamma_{SL} \quad (7)$$

Selon les travaux de Rowe, un coefficient d'étalement du liquide noté λ_{LS} est déterminé par la formule suivante [22] :

$$\lambda_{LS} = \gamma_S - (\gamma_{SL} + \gamma_L) \quad (8)$$

- Si $\lambda_{LS} > 0$, le liquide s'étale spontanément à la surface des particules solides avec la formation de ponts liquides et par la suite la formation de grains résistants.

- Si $\lambda_{LS} < 0$, le liquide ne s'étale pas et les grains sont poreux et friables.

Les travaux de Krycer et al. confirment la relation entre le coefficient d'étalement et les propriétés des granulés [23]. En faisant intervenir le travail de cohésion du liquide $W_{CL} = 2\gamma_L$ et $W_A = \gamma_L(\cos\theta+1)$, ils introduisent la notion de travail d'étalement λ_{LS}^* :

$$\lambda_{LS}^* = \lambda_L \cdot (\cos \theta - 1) \quad (9)$$

Il s'agit d'un équivalent à λ_{LS} ayant la particularité d'avoir une valeur maximum égale à zéro : ainsi, plus l'étalement est important plus le travail d'étalement est proche de cette valeur. Il a notamment pu être observé qu'une formulation de paracétamol granulé avec 4% en masse d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) possède un travail d'étalement proche de zéro et donne les granules les moins friables avec de nombreux ponts liquides. En revanche, la formulation de paracétamol granulé avec 4% d'une solution de saccharose, avec une valeur de travail d'étalement plus faible donne des granulés plus friables avec peu de liens entre particules. La morphologie et les propriétés finales des granulés varient ainsi considérablement en fonction du travail d'étalement [23].

Selon Iveson et al., la baisse de la tension superficielle du liquide de mouillage diminue la résistance des granulés : les forces d'attractions des ponts liquides (la dépression capillaire et la force de tension superficielle) sont en effet proportionnelles à la tension superficielle du liquide [1]. A partir de l'équation sur la résistance à la traction (Eq. 4), il est aussi possible de

dire que la résistance des granules est proportionnelle à la tension superficielle du liquide et au taux de saturation.

Iveson et al. montrent enfin qu'une faible valeur de la tension de surface du liquide de mouillage réduit la taille maximum des granulés obtenus avec apparition de phénomènes d'attrition et l'obtention de particules émietées inutilisables [1]. La Figure 12 présente l'impact de la tension de surface du liant inclus dans le liquide de mouillage et de la taille des particules initiales sur la qualité du grain obtenue lors d'une granulation de sables en tambour rotatif.

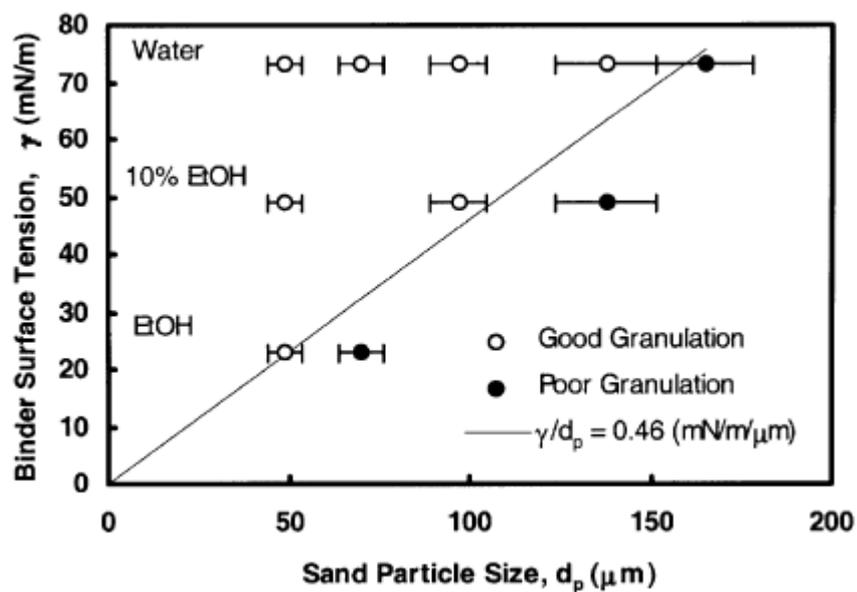


Figure 12: Impact de la tension de surface par rapport aux diamètres des particules sur la qualité de la granulation [1]

Les auteurs ont montré que les granulés ne se développent que pour un ratio tension de surface sur taille de particules γ_l/d_p minimum de $0.46 \text{ mN}/(\text{m}\cdot\mu\text{m})$. En dessous de ce seuil, seuls des granulés fragiles et émietés se forment et ne permettent pas de mener à bien la granulation humide. Les conditions de cette granulation n'étant pas strictement identiques à celle de cette étude, ce ratio n'a pas été calculé par la suite.

II.5.2 Viscosité du liquide de mouillage

Face au modèle moderne de granulation humide, la viscosité du liquide de mouillage apparaît comme un paramètre clef dans la consolidation du grain et la qualité du grain obtenu. Les travaux d'Iveson et al. montrent que la viscosité du liquide de mouillage peut agir sur deux étapes clefs de la granulation : la dispersion du liquide et la croissance du grain [1].

Schaefer et al. ont étudié l'impact de la viscosité sur la durée de dispersion du liquide de mouillage [24]. Une viscosité élevée du liquide de mouillage tend à favoriser des gouttes plus larges qui ont plus de difficultés à se disperser uniformément dans la poudre. Ainsi l'augmentation de la viscosité tend à augmenter la durée de dispersion du liquide de mouillage à travers la poudre et donc retarde l'initiation de la croissance uniforme du grain.

Néanmoins l'influence de la viscosité du liquide de mouillage sur la croissance des grains apparaît plus complexe. Des travaux sur le sujet ont montré que l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage favorise la croissance des grains au sein d'un mélangeur granulateur aussi bien qu'au sein d'un lit fluidisé [1, 25, 26]. Il a été notamment montré qu'une augmentation de la viscosité de 3,4 à 9 mPa.s améliore la croissance des grains.

Mais tous les articles s'accordent à dire que cette croissance a lieu jusqu'à une valeur critique de 100 mPa.s pour une granulation en tambour. En effet, au-delà de cette valeur, la tendance s'inverse et l'augmentation des forces visqueuses ralentit la formation de grains. En fait, la viscosité influe sur le mécanisme de croissance par collisions : avec un liquide de mouillage de viscosité modérée, la probabilité des fragmentations des grains est réduite et de ce fait la croissance des grains est logiquement améliorée. Cependant, au-delà d'une valeur critique de viscosité, la fragmentation n'existe plus et la coalescence est la seule voie de croissance. Or celle-ci est conditionnée par la capacité des grains à se déformer, qui est fortement réduite par une viscosité élevée du liquide. De plus, un liquide visqueux a plus de difficulté à sortir des pores des grains vers la surface ce qui limite donc la croissance par coalescence. Le processus de coalescence est alors retardé avec une atteinte marquée de la croissance des granulés : l'impact de la viscosité sur la croissance résulte donc bien d'un équilibre entre deux effets opposés.

II.5.3 Vitesse d'agitation

Pour les cas spécifiques des mélangeurs-granulateurs à haut taux de cisaillement, les travaux de Knight [27] et de Chitu [28] ont mis en avant l'influence du paramètre de vitesse d'agitation dans l'obtention d'un grain de qualité satisfaisante.

Selon Knight et al., une augmentation de la vitesse d'agitation a tendance à favoriser la croissance des granulés [27]. Au cours de cette dernière étude, le diamètre moyen des granulés a été évalué en fonction de l'énergie fournie au mobile d'agitation (cette énergie est proportionnelle à la vitesse de l'agitateur et rapportée au temps de granulation). La Figure 13 présente l'évolution du diamètre moyen en masse des grains pour trois vitesses d'agitations différentes dans le cas d'une granulation hot-melt. L'essai est basé sur un granulateur de huit litres muni d'un agitateur et d'une enveloppe chauffante. Le granulateur est chargé avec 1.5 kg de carbonate de calcium préalablement agité et chauffé à 55°C. Une quantité de liant liquide (180 g de polyéthylène glycol fondu à 60°C) est ensuite ajouté à la surface de la poudre après avoir arrêté l'agitation. L'ensemble est ensuite agité avec trois vitesses différentes d'agitations de 450 rotations par minutes (rpm), 800 rpm et 1500 rpm.

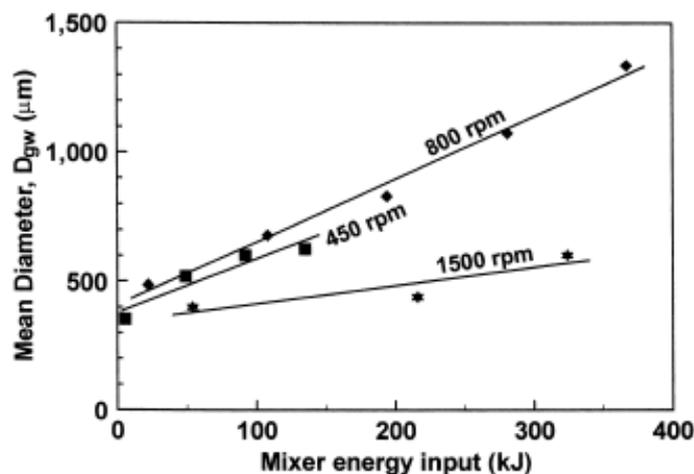


Figure 13: Diamètre moyen en masse des grains obtenu en fonction de l'énergie fournie par le mobile d'agitation pour 3 vitesses de rotation [27]

Au vu des résultats, le diamètre des grains augmente proportionnellement à l'énergie consommée par l'agitateur pour les vitesses de 450 et 800 rpm. La croissance du grain a ainsi pu être démontrée pour ces vitesses de rotations. Cependant, cette croissance est beaucoup moins marquée pour une vitesse de 1500 rpm et apparaît même faible par rapport à l'énergie consommée. Il semble que l'agglomération implique un équilibre entre coalescence et cassure

des grains. Cet équilibre n'existe plus dans le cas d'une haute vitesse d'agitation qui favorise la brisure des grains au détriment de la coalescence.

Une autre étude a été réalisée par Chitu et al. pour analyser l'impact de la vitesse d'agitation sur la qualité du grain obtenu [28]. Dans cette étude, la poudre utilisée est de la cellulose microcristalline, un excipient utilisé comme diluant et liant, avec un premier type constitué de particules de 20 μ m de diamètre et un second type de particules de 60 μ m de diamètre. Le liquide de mouillage est constitué d'eau ultra-pure, qui a également un rôle de liant dans cette étude. Au niveau du procédé, deux mélangeurs-granulateurs de type Mi-Pro® sont utilisés, de taille respective 0.9L et 1.9L. Le mélangeur est constitué d'un agitateur à 3 pales et d'un émotteur, un dispositif qui permet de réduire la formation d'agrégats de grande taille et d'améliorer la consolidation du grain. Le liquide de mouillage est introduit à débit constant par l'intermédiaire d'une seringue de dosage Dosimat 760 à travers un tube capillaire de 400 μ m.

Dans un premier cas, l'étude a été faite avec un bol de 1.9L et le premier type de cellulose microcristalline. Trois vitesses d'agitations différentes sont utilisées : 100 rpm, 400 rpm et 800 rpm et un émotteur tournant à une vitesse de 3000 rpm. L'objectif est de déterminer l'influence de la vitesse d'agitation sur l'évolution des particules fines, intermédiaires et grossières en fonction de la quantité de liquide de mouillage introduite. Dans cette étude, ce sont les particules intermédiaires qui forment la catégorie d'intérêt.

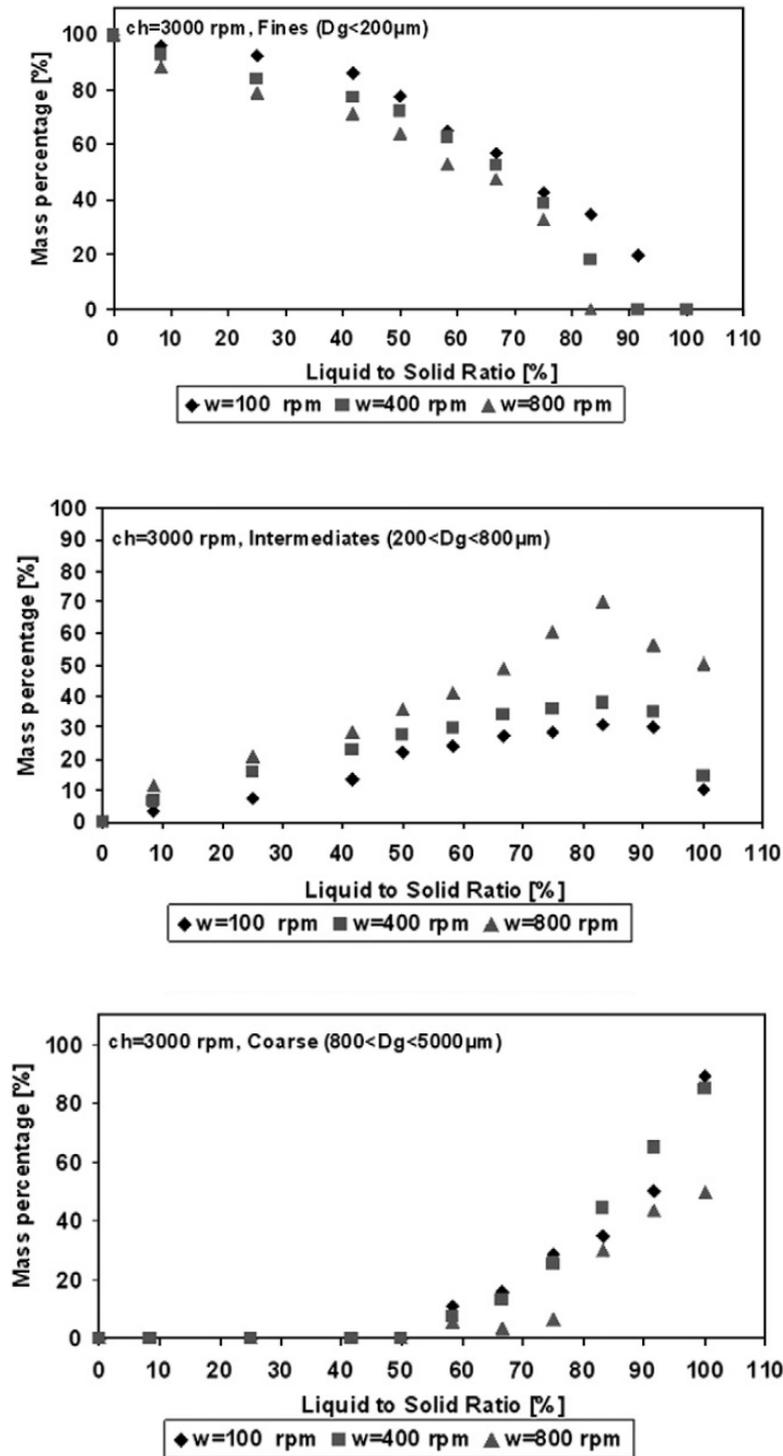


Figure 14: Evolutions des particules fines, intermédiaires et grossières selon la vitesse de l'agitateur [28]

D'après les graphiques de la Figure 14, la consommation de particules fines et la formation de granules intermédiaires est accélérée par l'augmentation de la vitesse d'agitation. Cet impact est moins marqué pour les particules grossières car à haute vitesse d'agitation, les gros amas ont tendance à être détruits par le cisaillement et leur quantité est ainsi réduite.

Dans un second cas de cette étude, le bol de 0.9 L a été utilisé avec le premier type de cellulose microcristalline et trois vitesses d'agitations différentes : 300 rpm, 650 rpm et 900 rpm. Mais cette fois l'émoteur n'est pas utilisé lors de ces tests. Les résultats qualitatifs sont présentés dans la Figure 15 :

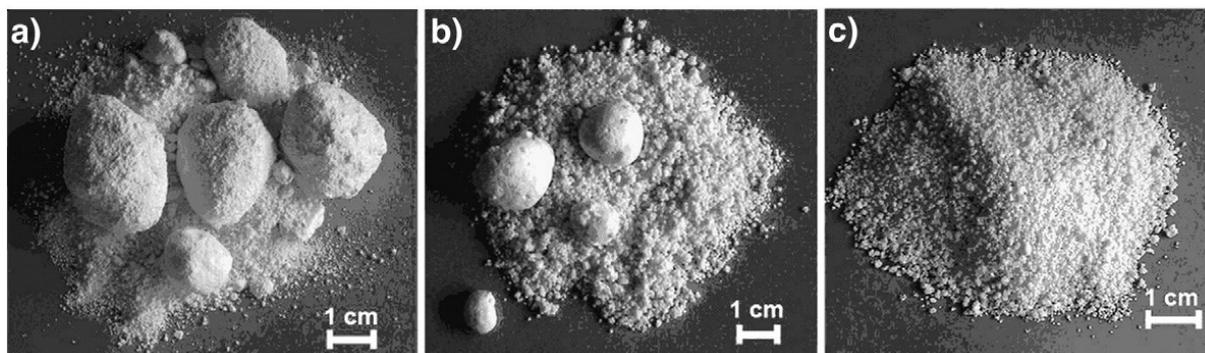


Figure 15: Résultat d'un essai de granulation humide à trois vitesses d'agitation différentes: a) 300 rpm b) 650 rpm c) 950 rpm en l'absence d'émoteur [28]

A travers ces photographies, des agglomérats très grossiers de plus de 5 mm (liés à une granulation de mauvaise qualité) apparaissent clairement pour une vitesse de granulation de 300 rpm. Cette quantité diminue pour la vitesse de 650 rpm et disparaît même pour la vitesse de 950 rpm. Il semble donc que l'augmentation de la vitesse d'agitation diminue la quantité d'agglomérats grossiers dans la poudre granulée. Ces résultats ont aussi été observés avec le bol de 1.9L [28].

Ainsi, la vitesse d'agitation peut avoir un impact important sur la qualité du grain obtenu en fin de granulation avec ou sans la présence d'émoteur.

II.5.4 Présence de l'émoteur

Les travaux de Chitu et al. ont aussi mis en évidence l'impact de la présence de l'émoteur, un dispositif du mélangeur granulateur qui permet une diminution de la quantité de gros agglomérats, une consolidation du grain et une meilleure qualité de la poudre granulée [28].

Dans un premier cas le bol de 1.9 L a été utilisé avec le premier type de cellulose microcristalline ($d_p = 20 \mu\text{m}$). Une augmentation progressive de la vitesse d'agitation sans émoteur est réalisée avec l'analyse du pourcentage de gros amas (amas friables de plus de 5 mm lié à une mauvaise granulation) retrouvé en fin de granulation.

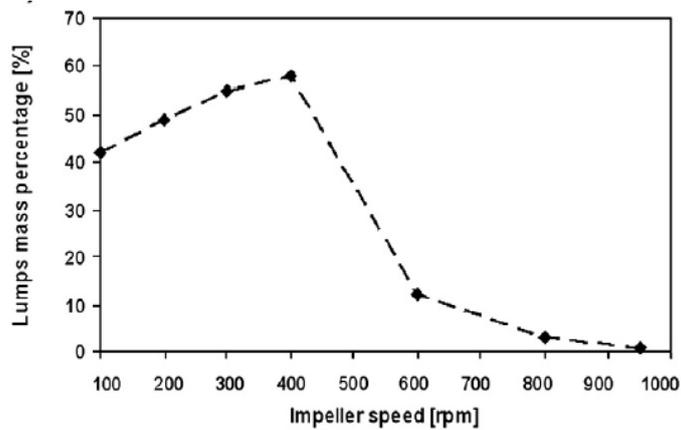


Figure 16: Pourcentage d'agrégats dans la poudre granulée en fonction de la vitesse d'agitation [28]

Selon la Figure 16, la quantité d'agrégats augmente avec la vitesse de l'agitateur de 100 à 400 rpm : le bol de granulation est ainsi constitué d'une part de produit non granulé mélangé à de nombreux agrégats. Cependant, en augmentant la vitesse au-dessus de 600 rpm, la fraction d'agrégats est réduite, la vitesse étant suffisante pour briser les amas. Au-dessus de 800 rpm, la quantité d'agrégats est quasiment négligeable. En fait, à une vitesse de 800 rpm, le diamètre final du grain n'est pas significativement différent entre une granulation sans ou avec émotteur. En effet, la vitesse d'agitation est suffisamment élevée pour détruire les gros amas et réduire leur pourcentage.

Pour affiner cette analyse, une comparaison de l'évolution du diamètre moyen des particules est réalisée pour le bol de 1.9 L, le même type de cellulose microcristalline ($d_p = 20 \mu\text{m}$), avec une vitesse d'agitation de 800 rpm et une granulation avec émotteur et sans émotteur. La Figure 17 représente ces essais :

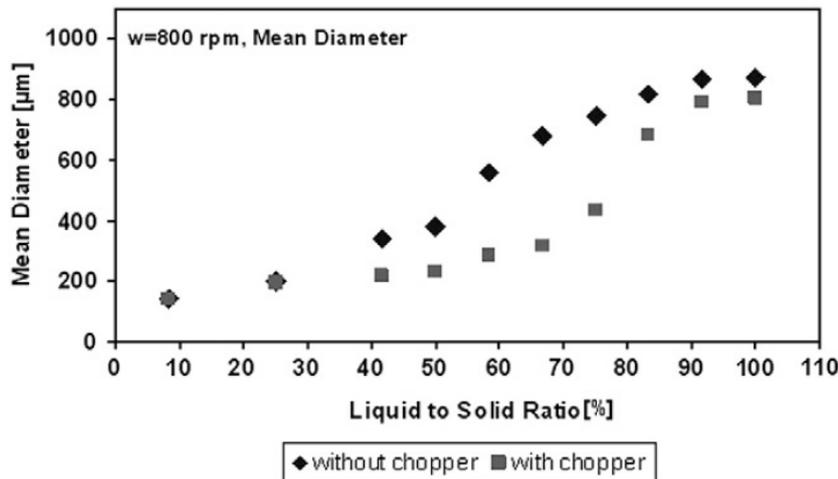


Figure 17: Comparaison de l'évolution du diamètre moyen avec et sans émotteur [28]

A travers cet essai, il apparaît que l'émoteur retarde l'apparition des grosses particules dans le bol de granulation même si l'impact est faible sur le diamètre final du grain obtenu.

Enfin, les travaux de Chitu et al. ont montré que lorsque l'émoteur est activé et le liquide de mouillage injecté par le biais d'un capillaire vers l'émoteur, la rotation de l'émoteur permet de pulvériser le liquide de mouillage au niveau du mélangeur [28]. Ce phénomène permet une meilleure distribution du liquide au niveau du lit de poudre, surtout si la vitesse de l'agitateur ne le permet pas. Au final, ce phénomène permet d'améliorer la répartition du liquide de mouillage et favorise la production d'un grain homogène en fin de granulation.

Ainsi, la présence d'un émotteur est importante dans le déroulement d'une granulation humide pour plusieurs raisons. L'émoteur permet de limiter la présence et la vitesse d'apparition des gros agglomérats dans le bol de granulation final et favorise l'obtention d'une poudre granulée de qualité homogène.

II.5.5 Diamètre des gouttes

En fonction du diamètre des gouttes, deux mécanismes différents d'agglomération peuvent exister. Dans le cas d'une granulation humide, si les gouttes du liquide de mouillage sont plus petites ou du même ordre de grandeur que les particules, une distribution du liquide sur la surface du solide se produit et les particules mouillées pourront ensuite s'agglomérer par coalescence. Si les gouttes sont de taille plus importante que les particules, celles-ci sont immergées au sein du liquide avec saturation des pores des grains ainsi formés. Dans le cas

d'un mélangeur granulateur à haute vitesse de cisaillement, les deux phénomènes sont simultanés et liés au cisaillement continu de l'agitateur [24, 29].

D'après ces derniers travaux, l'effet du diamètre des gouttes sur la formation des agglomérats semble corrélé à la viscosité du liquide de mouillage. En effet, c'est seulement avec une viscosité forte du liquide de mouillage qu'il existe une corrélation entre le diamètre des gouttes et la taille des nucléi obtenus. Selon Gluba, il est aussi montré que la cinétique de nucléation des grains est d'autant plus rapide que le diamètre des gouttes est élevé [30]. En effet, les petites gouttes forment des nucléi fragiles et n'obtenant pas de grains robustes, la cinétique de nucléation est ralentie en conséquence.

II.5.6 Type de distribution du liquide de mouillage

Peu de publications discutent de la variabilité induite par la différence de répartition du liquide de mouillage au sein de la masse solide. Iveson et Scott rappellent qu'il existe 3 voies principales permettant d'ajouter une solution de mouillage dans un procédé de granulation humide : le goutte-à-goutte ("pouring"), la pulvérisation et la fusion [1, 29]. Ils ont montré que les granulés formés par goutte-à-goutte présentent dans un premier temps une distribution bimodale qui devient unimodale avec le temps. Les grains obtenus sont ainsi plus grands et moins poreux mais la fraction de gros granulés est augmentée par rapport à une pulvérisation.

L'utilisation d'une alimentation de liquide par pulvérisation offre l'avantage de diminuer fortement la taille des gouttes de liquide. Cependant, l'impact de ce mode de distribution sur les paramètres de la granulation est incertain. Iveson et Scott [1, 29] rappellent notamment que pour une distribution sous forme de spray en lit fluidisé, la taille des nucléi est fortement corrélée à la taille des gouttes. Ils soulignent par ailleurs qu'avec un mélangeur granulateur, la taille des gouttes issues d'un spray de pulvérisation n'a aucun lien avec la taille des granulés, qui serait alors conditionnée par les forces de cisaillement dans la phase de nucléation.

II.6 Contrôle du procédé de granulation

Contrôler et suivre le procédé de granulation est devenu un enjeu critique dans l'obtention d'un grain de qualité. Ce contrôle permet de suivre l'évolution de la qualité des grains au cours du procédé, de détecter les problèmes d'équipements et de vérifier la reproductibilité du procédé.

A l'instar des travaux de Leuenberger, l'évolution du couple mesuré sur l'arbre d'agitation est étudiée pour effectuer le suivi de notre procédé [31]. Il précise d'ailleurs que les profils de puissance consommée et de couple mènent au même résultat [4]. Le couple exercé sur l'arbre d'agitation est défini par la relation suivante :

$$P = 2\pi N C \quad (10)$$

avec P : puissance consommée (W) ; N : vitesse du mobile d'agitation (rad.s^{-1}) ; C : couple exercé sur l'arbre d'agitation (N.m)

La granulation se faisant généralement à vitesse d'agitation constante, une augmentation de la résistance de la poudre implique une augmentation proportionnelle du couple et de la puissance. Cette augmentation de résistance peut être caractéristique d'une variation des propriétés rhéologiques de la masse granulée notamment la densité de la masse, la déformabilité des granulés, le taux de saturation des granulés [14].

Les paramètres de couple ou de puissance peuvent être suivis en fonction du temps de granulation : Leuenberger a établi de cette façon une courbe de variation de la puissance consommée par l'appareil en fonction du temps de granulation ou de la quantité de liquide de mouillage introduite [31]. La Figure 18 représente les différentes étapes que l'on peut distinguer au cours du procédé de granulation:

Cinq étapes indépendantes de la composition et du type de granulation sont proposées :

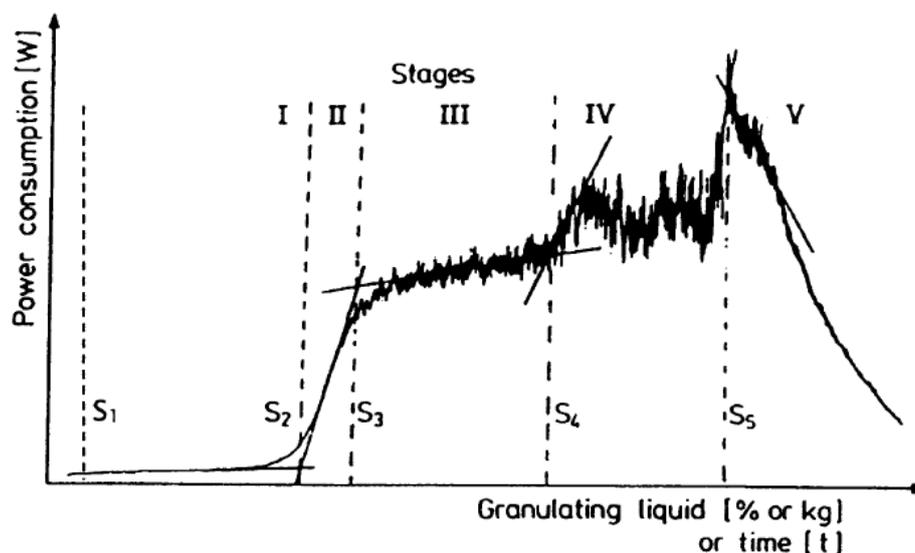


Figure 18: Courbe de la puissance électrique consommée en fonction du débit de liquide de mouillage [31]

- **Etape I (S1-S2)** : Le liquide est ajouté au point S1 et lors de cette étape, la puissance consommée ne varie pas avec l'ajout de liquide. En effet, le liquide est adsorbé sur les particules de solide sans qu'il n'y ait de formation de ponts liquides. L'agglomération reste donc très limitée sans modification de la résistance exercée par le contenu du bol sur l'agitateur : c'est l'étape de nucléation.

- **Etape II (S2-S3)** : Lors de cette étape, les ponts liquides apparaissent et les grains commencent à se former : la puissance consommée croît rapidement marquant la phase de croissance.

- **Etape III (S3-S4)** : A partir du point S3, la puissance consommée tend à se stabiliser en un plateau qui correspond à l'optimum de la granulation considérée comme le processus de croissance et consolidation. Au niveau du point S3, les grains sont encore trop secs et ont tendance à s'effriter. Au niveau du point S4, la masse est trop humide et forme des amas grossiers. Les conditions finales de granulation sont donc choisies sur ce plateau.

- **Etape IV (S4-S5)** : Dans cette étape, la puissance consommée augmente de nouveau avec de fortes oscillations correspondant à une phase de surmouillage, phénomène non désiré dans le procédé de granulation humide.

- **Etape V (après S5)** : La puissance consommée chute brutalement, ce qui correspond à la mise en suspension de la poudre dans le liquide de mouillage.

Les mélangeurs granulateurs étant pour la plupart équipés d'un dispositif de mesure de la puissance consommée par l'appareil ou du couple mesuré sur l'arbre d'agitation, cette approche du contrôle du procédé de granulation est la plus utilisée. Elle peut être très utile lors de la transposition d'échelle entre deux granulateurs de taille différente.

Au final, la granulation humide apparaît un procédé de mieux en mieux maîtrisé. L'existence d'un modèle moderne du déroulement de la granulation humide permet une description plus fine du procédé, prenant en compte le mouillage des grains et la dispersion du liquide dans le mélange. La mesure du couple exercé sur l'arbre d'agitation du mélangeur-granulateur permet de son côté un suivi du déroulement de la granulation et contribue à la maîtrise du procédé. Grâce aux différentes études réalisées sur le sujet, plusieurs paramètres semblent impacter le procédé de granulation humide. La tension superficielle élevée du liquide de mouillage semble augmenter la résistance des granulés tandis qu'une haute viscosité permet une croissance du grain plus efficace.

Néanmoins, une viscosité trop élevée a un effet contre-productif avec un risque de mauvaise consolidation du grain et une altération de sa croissance. En ce qui concerne les paramètres liés au procédé, une vitesse d'agitation élevée et la présence d'un émotteur permettraient une meilleure maîtrise du procédé et une granulation de meilleure qualité, en limitant notamment la présence de gros agglomérats. Quant au diamètre des gouttes du liquide de mouillage et au mode de pulvérisation, ils ont un impact plus incertain sur le déroulement de la granulation humide.

III Etude expérimentale

A travers la partie bibliographique, le procédé de granulation humide semble être impacté par les paramètres physico-chimiques du liquide de mouillage comme la viscosité et la tension superficielle. Dans cette étude, l'impact de ces deux paramètres sur le procédé de granulation humide sera étudié. Dans un premier temps, l'influence du changement des propriétés du liquide de mouillage sur l'évolution du couple exercé sur l'axe d'agitation sera analysée. Dans un second temps, c'est la qualité du grain obtenu en fin de procédé par la détermination de la distribution granulométrique de ces poudres granulées qui sera considérée.

III.1 Produits et Matériel

III.1.1 Formulation

Le procédé de granulation est effectué sur un mélange d'excipients pharmaceutiques sans implication de principe actif pharmaceutique. Les différents éléments intégrés dans la formulation sont :

- **le diluant** : il s'agit du lactose alpha-monohydraté (Pharmatose 200M, Lavollee Chimie, Levallois).
- **le liant** : il est incorporé sous forme sèche dans le mélange de poudre initial : il s'agit de la polyvinylpyrrolidone ou PVP (Kollidon 30, BASF, Ludwigshafen, Allemagne). Ceci permet d'avoir toujours la même proportion de liant dans la formulation, indépendamment du taux de liquide de mouillage.

La formulation de notre mélange est constituée de diluant et de liant sous des proportions massiques 97,5%/2,5%.

III.1.2 Liquide de mouillage

Le liquide de mouillage permettant de mener à bien le processus de granulation est constitué d'eau déminéralisée et filtrée permettant d'obtenir un liquide de mouillage de qualité constante dans toutes les opérations de granulation.

Un composé est ensuite ajouté à l'eau déminéralisée afin de modifier ses propriétés physicochimiques. Dans notre cas, la viscosité du liquide de mouillage est augmentée, en essayant de ne pas influencer sur la tension superficielle, par l'intermédiaire de deux composés :

- Le glycérol
- L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

Ils sont ajoutés à des concentrations différentes dans le liquide de mouillage pour étudier de manière spécifique l'influence de l'augmentation de viscosité du liquide de mouillage.

Enfin, un colorant noir, la Nigrosine (PROLABO, Fontenay sous-bois, France), est ajouté comme traceur du liquide de mouillage. Disponible sous forme d'une poudre noire, le colorant est ajouté à hauteur de 1g/L dans la solution, donnant une coloration violette plus ou moins intense selon sa concentration. Il a été choisi notamment pour sa grande stabilité et son absence d'interaction avec les matériaux utilisés.

III.1.3 Matériels

III.1.3.a Mélangeur de poudre TURBULA

Les poudres sont mélangées avant granulation par l'intermédiaire d'un mélangeur tridimensionnel TURBULA (T2F, Wab, Bâle, Suisse) à 67 tours.min⁻¹ pendant 20 minutes.

III.1.3.b Mélangeur-granulateur Mi-Pro 0,5L

Les essais de granulations ont été menés dans un mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement (Mi-Pro 0,5L, Pro-C-ept, Zelzate, Belgique). Conçu selon des spécifications de la directive ATEX 94/9/EG groupe II, catégorie 3, cet appareil est conçu pour granuler des masses de produits variant de 40 à 2000 g selon la taille du bol. Dans notre projet, le bol utilisé est de 0,5L et la masse de poudre à granuler de 50 grammes ce qui correspond à un coefficient de remplissage de 23%.

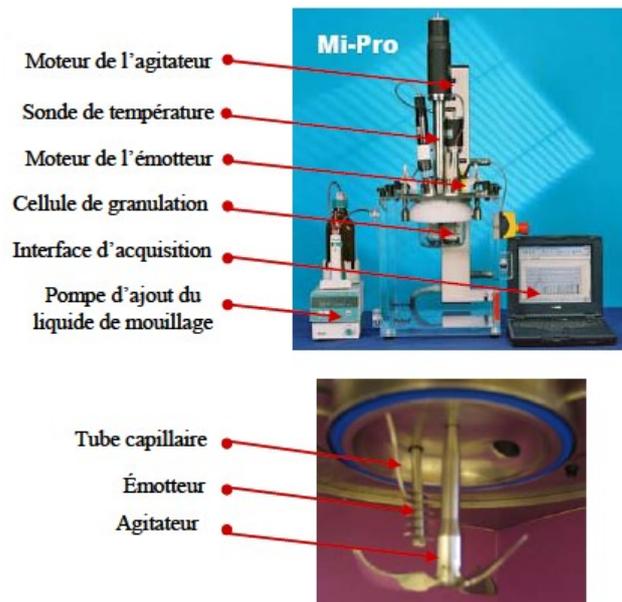


Figure 19: Représentation du mélangeur granulateur ProCept

Tableau 1: Tableau des données caractéristiques du mélangeur

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

Le mélangeur-granulateur, présenté sur la Figure 18, est équipé de deux éléments rotatifs verticaux : un agitateur à trois pales ($N_{\max}=3000 \text{ tr.min}^{-1}$) et un émetteur à six pales parallèles ($N_{\max} = 7000 \text{ tr.min}^{-1}$). 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 interne : celui-ci est orienté vers l'émetteur de façon à réduire la taille des gouttes du liquide de mouillage. L'intérieur du bol est recouvert d'une couche de RAINX, un revêtement anti-pluie (RAINX ANTI PLUIE, ACMXL, Shell Car Care International Ltd, Manchester, Royaume-Uni) afin d'éviter le collage de la poudre sur les parois du bol.

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 : ce couple est utilisé dans le suivi du procédé de granulation.

III.1.3.c Liquide anti adhésif RAINX

Le bol de granulation est recouvert d'une fine couche de RAINX avant le déroulement de l'opération. Dans les expériences précédentes, la poudre adhérait fortement au bol lors de la granulation [32, 33]. Le produit RAINX a été testé et jugé efficace pour éviter l'adhésion de la poudre au bol. Il s'agit d'un surfactant non-ionique qui permet une diminution de la tension de surface et maximise l'extension des gouttelettes le long de la surface : il a une action hydrophobe sur la surface du bol.

Les travaux de Pierce et al. montrent les différents effets de ce produit : le produit limite l'étalement d'eau à la surface et entraîne une évaporation plus rapide de la goutte par rapport à une surface non traitée [34].

Le produit permet ainsi d'éviter l'agglutinement de la poudre granulée sur la surface du bol et d'obtenir une poudre granulée directement récupérable au niveau du mélangeur granulateur. Il faut cependant noter que ce produit est une substance anti-gouttes destinée aux pare-brises des véhicules motorisés et n'est pas de qualité pharmaceutique.

III.1.4 Caractérisation de la matière première

III.1.4.a 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 est introduit dans la cellule de mesure formée de deux cylindres coaxiaux. Une vitesse de cisaillement est imposée au cylindre interne mobile de 0,5 à 500 s⁻¹. La contrainte résultante est mesurée et la viscosité en est déduite. Un bain thermostaté est connecté au rhéomètre permettant de fixer la température de mesure.

III.1.4.b 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. Dans le cas des solutions aqueuses avec des proportions de glycérol, un risque d'évaporation a été noté, marqué par une augmentation de la tension de surface aux temps longs de mesure. La valeur de la tension de surface considérée est obtenue lors des trente premières secondes de la mesure.

III.1.5 Caractérisation du grain

La caractérisation des grains est réalisée dans cette étude par l'analyse de la distribution granulométrique. Cette analyse granulométrique est effectuée par granulométrie laser par l'intermédiaire du granulomètre laser MASTERSIZER 2000 en voie sèche (Mastersizer 2000 MALVERN, Worcestershire, UK)

III.1.5.a Principe du granulomètre laser

Le principe du granulomètre laser est basé sur la diffraction d'un faisceau laser qui frappe une phase dispersée permettant d'obtenir une distribution granulométrique. Il consiste à émettre un faisceau laser d'une longueur d'onde comprise entre 630 nm – 930 nm issu d'un tube Néon-Hélium sur un échantillon de particules. Il apparaît un faisceau de franges dont l'intensité du rayonnement diffracté en un point donné est fonction du rayon de la particule. Lorsque les dimensions de la particule sont grandes devant la longueur d'onde incidente, c'est le contour de la particule qui crée l'interférence ce qui implique l'utilisation de la théorie de Fraunhofer pour le calcul de la courbe granulométrique. Dès que la particule est d'une dimension équivalente à la longueur d'onde, les phénomènes de réflexion et réfraction entrent en jeu, l'appareil utilise alors la théorie de Mie. Un traitement mathématique complexe donne ensuite différents diamètres moyens : le diamètre médian d_{50} ; le diamètre moyen en masse $d_{4,3}$; le diamètre de Sauter $d_{3,2}$ et la distribution en taille des particules [35].

Il existe deux modes de dispersion de l'échantillon :

- la granulométrie par voie sèche, où l'échantillon est envoyé dans une veine d'air assurant sa dispersion,
- la granulométrie par voie humide, où les particules sont mises en suspension dans un liquide non solvant.

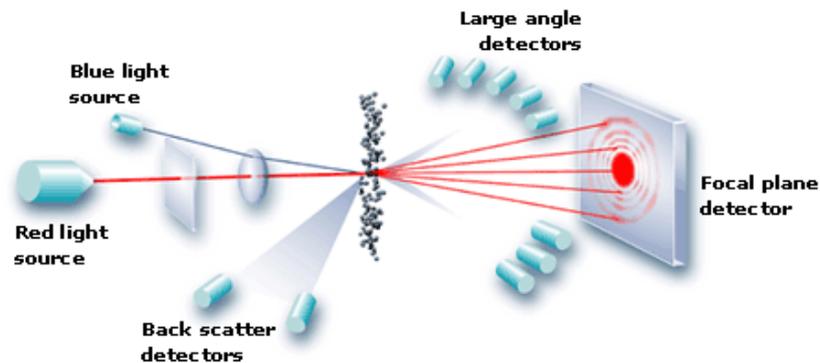


Figure 20: Représentation schématique du granulomètre laser

III.1.5.b Utilisation pratique du granulomètre laser

Dans notre cas, le granulomètre laser est utilisé en voie sèche capable de détecter des particules de $0,02 \mu\text{m}$ à $2000 \mu\text{m}$.

La poudre est déposée dans un chargeur de poudre sèche au sein d'une cellule de dépôt de l'échantillon. La dispersion est réalisée par un flux d'air à débit d'alimentation variable couplé à une trémie vibrante : cet assemblage fait tomber la poudre petit à petit dans une ouverture aspirante. L'échantillon passe ensuite devant la cellule de mesure : l'appareil doit subir un flux continu et un débit constant sans turbulence afin d'éviter toute ségrégation par la taille. Cette faille avait été révélée dans les expérimentations préliminaires : une vérification est nécessaire pour s'assurer qu'elle a disparu avec les nouveaux ajustements de pression effectués sur l'appareil. Un logiciel de traitement récupère alors les informations obtenues et calcule la courbe de distribution granulométrique caractéristique de la poudre.

Lors des manipulations, deux séries de mesures sont réalisées avec un taux d'obscurité de 2 à 6 % pour que les mesures puissent être validées. De plus, deux paramètres essentiels de mesure sont vérifiés : le bruit de fond et le résiduel. Le bruit de fond doit être inférieur à deux fois la mesure pour être valide. Le résiduel est un paramètre décrivant la représentativité de la courbe graphique obtenue : plus le pourcentage est faible plus la courbe est représentative.

III.1.6 Etude cinétique de la granulation

Dans la mesure où il n'est pas possible d'effectuer des prélèvements de poudre en cours de granulation sans arrêter l'opération et donc sans perturber le processus, la cinétique du procédé est étudiée en effectuant des essais de granulation sur différents temps prédéfinis : 200s – 280s – 360s – 420s. Les trois premiers temps sont des temps de granulations effectifs qui couvrent la fin de la phase de croissance et la phase de consolidation de la granulation constituant la phase optimale du procédé. Le dernier temps d'arrêt comprend 360 secondes de granulation et 60 secondes de maturation, qui correspond à une agitation de la masse humide sans ajout de liquide de mouillage.

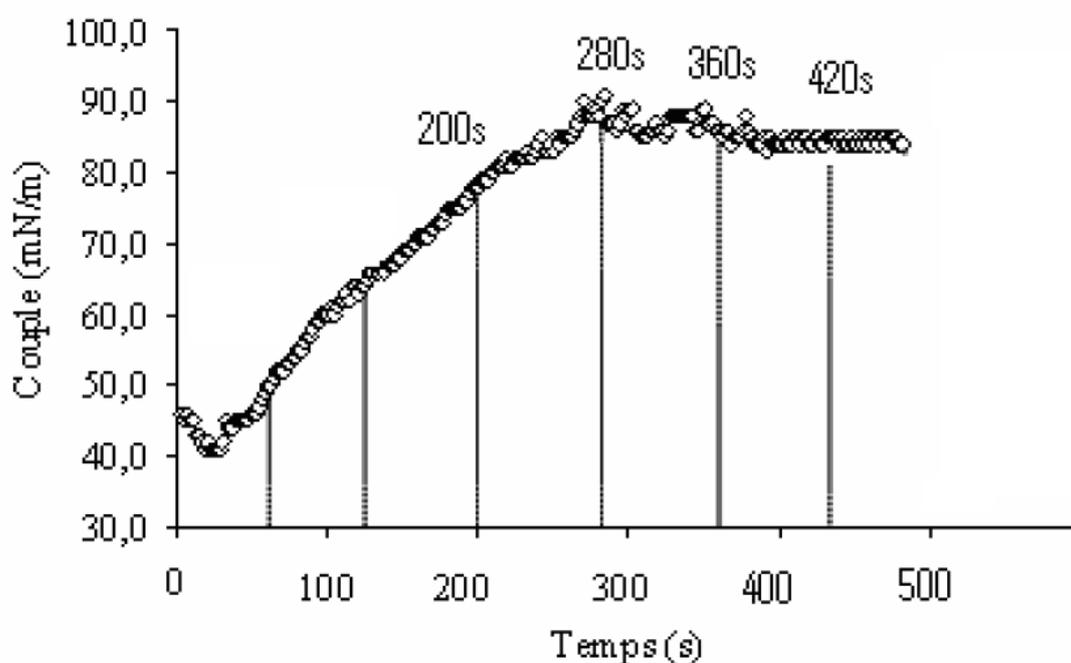


Figure 21: Valeur du couple en fonction du temps de mouillage au débit de 1ml/min (les valeurs indiquées à proximité de la courbe correspondent aux temps de mouillage appliqués lors de l'étude granulométrique)

III.2 Protocole expérimental de granulation

III.2.1 Rappel des travaux précédents

Ce projet s'inscrit dans une démarche globale d'étude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur la granulation humide à fort taux de cisaillement. Le protocole mis en place découle des travaux effectués au sein du laboratoire LRGP de Nadia Smirani, de Youcef Boudiaf et d'Amandine Martin [32, 33, 36].

Au cours des travaux précédents, le liquide de mouillage a été de quatre compositions différentes afin d'avoir les combinaisons possibles de viscosité et tension superficielle (Niveau **bas** – Niveau **élevé**). Les différents types de liquide de mouillage et de paramètres physicochimiques sont représentés au niveau du Tableau 2.

Tableau 2: Paramètres physico-chimiques des liquides de mouillage des précédents essais

	A	B	C	D
Composition Liquide	Eau distillée	Eau/Isopropanol	Eau/Glycérol	Eau/Tween20
Viscosité (Pa.s)	9,00E-04	2,66E-03	2,62E-03	9,00E-04
Tension superficielle (mN/m)	70	31	62	30

Les essais A & B correspondent aux points du travail de thèse de Nadia Smirani, c'est-à-dire l'eau déminéralisée et un mélange eau/isopropanol 60/40 [32]. L'essai C correspond au travail de Youcef Boudiaf, à savoir un mélange Eau/Glycérol avec 35% de glycérol en volume [33]. Enfin l'essai D correspond au travail mené par Amandine Martin avec un liquide de mouillage Eau/Tween 20 à concentration égale à 5 fois la concentration micellaire critique CMC [36].

Du fait d'un manque de reproductibilité sur le point D, les manipulations de granulation avec le mélange Eau/Tween 20 ont été réitérées. Pour la même raison, les manipulations du point C avec un mélange eau-glycérol ont été reproduites.

Les essais précédents ont montré que c'est le liquide de mouillage C Eau/Glycérol qui a permis de mieux maîtriser la distribution granulométrique finale des grains. La distribution est en effet la plus homogène des quatre essais avec des valeurs de d_{50} et $d_{4,3}$ qui évoluent de

manière régulière en fonction de la quantité de liquide ajoutée tandis que la fraction de particules grossières supérieures à 1400 μm reste faible (inférieure à 5% tout au long de la granulation). La viscosité et la tension superficielle élevées semblent donc être les clefs pour un contrôle optimal de la granulation.

Dans ses travaux, Nadia Smirani a aussi étudié l'influence de deux paramètres sur la distribution granulométrique de la poudre granulée [32] :

- **Le débit d'addition du liquide de mouillage**

Niveau bas : **1mL/min**

Niveau haut : **3mL/min**

- **La vitesse d'agitation**

Niveau bas : **800 tours/min**

Niveau haut : **1200tours/min**

La granulation a été la plus efficace avec un débit d'alimentation bas de 1mL/min et une vitesse d'agitation élevée, avec une distribution centrée sur la classe des grains de taille intermédiaire. C'est avec ces paramètres que la durée d'homogénéisation du grain a aussi été la plus courte et que les problèmes de collage de la poudre sur le bol ont pu être les plus limités. Ces conditions opératoires de débit d'alimentation et de vitesse d'agitation sont conservées en ne modifiant que les paramètres physico-chimiques du liquide de mouillage.

III.2.2 Objectif de l'étude

Le meilleur résultat ayant été obtenu pour un liquide de mouillage à viscosité élevée et tension superficielle élevée, l'angle d'étude de cette thèse est d'accroître davantage la viscosité du liquide de mouillage tout en restant dans un milieu newtonien et en maintenant, si possible, une tension superficielle élevée.

L'étude s'est donc concentrée sur plusieurs essais de granulation résultant de l'utilisation de deux types d'additifs au liquide de mouillage en variant leur concentration et analysant plusieurs points :

- l'évolution du couple exercé sur l'agitateur en fonction du temps par la poudre granulée,
- la distribution granulométrique observée en fin de granulation pour plusieurs temps de granulation,
- le diamètre médian (ou d_{50}) des particules issues de poudres granulées obtenues pour plusieurs temps de granulation : il s'agit du diamètre classique moyen calculé sur l'ensemble des particules granulées,
- le diamètre $d_{4,3}$ des particules de poudres granulées obtenues : il s'agit du diamètre moyen en volume/masse qui représente le diamètre moyen qu'aurait une particule sphérique ayant le même volume que les particules granulées. Ce diamètre est plus représentatif de la masse moyenne des particules que le d_{50} ,
- la proportion de particules grossières à fort diamètre ($> 1400 \mu\text{m}$) des poudres granulées obtenues, sachant que cette population est à limiter dans la poudre granulée finale.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'influence d'une augmentation de la viscosité du liquide de mouillage avec de plus fortes concentrations en agent visqueux tout en maintenant au mieux la tension superficielle. Ensuite, une comparaison entre l'utilisation du glycérol et d'un autre excipient augmentant la viscosité, l'hydroxypropylméthylcellulose ou HPMC, est réalisée.

III.2.3 Choix du deuxième agent modificateur de propriétés physico-chimiques

L'agent modificateur de viscosité choisi en comparaison du glycérol est l'hydroxypropylméthylcellulose ou hypromellose (HPMC) représenté sur la Figure 22. Le type de HPMC utilisé dans cette étude est le METHOCEL E50 (Hydroxypropylmethylcellulose Methocel E50, Fluka)

C'est un composé dérivé de la cellulose des végétaux difficilement soluble dans l'eau. Il présente l'avantage d'être souvent utilisé dans l'industrie pharmaceutique et dans l'industrie alimentaire grâce à ses propriétés peu toxiques et ses bonnes propriétés mécaniques. Il est

aussi utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour ses propriétés gélifiantes (matrice contrôlant la libération des molécules) et épaississantes. De plus, il est connu pour avoir des propriétés tensioactives entraînant ainsi une légère diminution de la tension superficielle [37].

Cependant il a fallu vérifier une propriété fondamentale de la solution obtenue avec le HPMC afin de pouvoir comparer les résultats obtenus avec les solutions de glycérol: les solutions contenant du HPMC doivent se comporter comme un fluide newtonien.

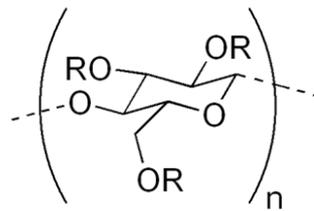


Figure 22: Formule chimique de l'HPMC

En effet dans les précédentes expériences, la viscosité du liquide de mouillage préparé est indépendante du taux de cisaillement de l'agitateur, le glycérol étant un fluide dit newtonien. Mais l'HPMC peut avoir un comportement pseudoplastique avec une viscosité qui diminue lorsque la vitesse de l'agitateur augmente. Selon la thèse de Chitu, les solutions de HPMC 0,5 %; HPMC 1 % et HPMC 2 % présentent bien un comportement newtonien avec une viscosité indépendante de la vitesse d'agitation. Cependant, pour la solution à 3 %, la viscosité diminue nettement lorsque la vitesse d'agitation augmente [38]. Ces résultats sont présentés sur la Figure 23.

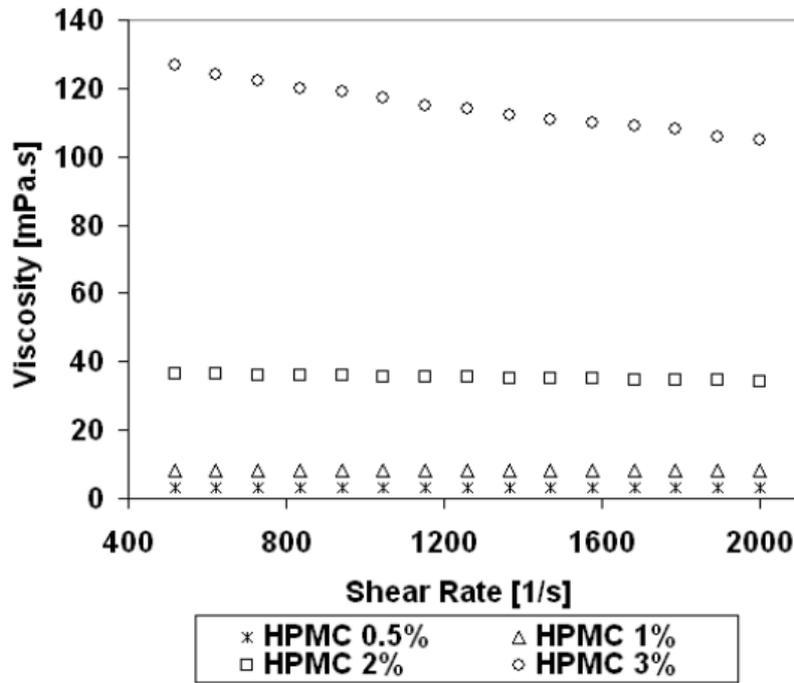


Figure 23: Evolution de la viscosité en fonction du taux de cisaillement [38]

Ainsi, en prenant garde à choisir un liquide de mouillage de concentration massique inférieure à 2% de HPMC, la solution est de comportement newtonien.

III.2.4 Procédé de granulation expérimental

Au vu des travaux précédents, le protocole de granulation de notre étude est résumé comme suit :

- La formulation est réalisée par pesée du lactose et du PVP dans un container propre taré. Le container est ensuite agité pendant 15 minutes au mélangeur TURBULA® à 67 tours/minutes. Dans le même temps, une fine couche de RAINX est appliquée à l'aide d'un pinceau plat propre sur la surface intérieure du bol et est mise à sécher sous hotte pendant 30 minutes.
- Une fois les trente minutes écoulées, la poudre mélangée est mise en place au fond du bol de granulation qui est replacé au niveau du mélangeur-granulateur. A partir d'une interface informatique, les différents paramètres du procédé sont réglés (vitesse de l'agitateur, vitesse de l'émetteur, débit du liquide de mouillage).
- Le mélangeur granulateur est alors mis en route avec activation de l'agitateur à trois pales et de l'émetteur. La pompe Dosimat est activée immédiatement pour alimenter le

granulateur en liquide de mouillage. L'agitateur, l'émoteur et la pompe Dosimat sont laissés actifs le temps prédéfini par le test.

- A l'issue de la granulation, la poudre obtenue est alors récupérée et disposée sur une plaque d'aluminium. Elle est ensuite mise à sécher à température ambiante ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) pendant 48 heures.

Les différentes conditions expérimentales sont rappelées dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3: Protocole de granulation

LIQUIDE DE MOUILLAGE	Composition Glycérol/Eau déminéralisée : - Glycérol 30% (%v) - Glycérol 50% - Glycérol 60%	HPMC/Eau déminéralisée : - HPMC 0.5% (%m) - HPMC 1%	Débit d'alimentation 1 mL/min Colorant Nigrosine 1g/L
POUDRE	Composition 97,5% Lactose 2,5% PVP	Masse 50g	Revêtement réacteur RAIN-X à l'intérieur du bol puis séchage 30 minutes sous hotte à température ambiante
PROCEDE	Agitateur 1200 tours/min Emoteur 3000 tours/min	Temps d'arrêts : 200s 280s 360s 420s soit 360s + 60s de maturation (agitation sans ajout de liquide de mouillage)	Séchage 48h à température ambiante

Comme rappelé précédemment, trois liquides de mouillages Glycérol/Eau sont étudiés : les concentrations volumiques en glycérol dans l'eau déminéralisée sont de 30%, 50% et 60% (% v). De la même façon pour l'HPMC, deux liquides de mouillages sont expérimentés à hauteur de 0,5% et 1% d'HPMC en masse (% m) dans de l'eau déminéralisée. Vis-à-vis de l'HPMC, la gamme de concentration permet de conserver un fluide newtonien. Les tensions superficielles des différents liquides de mouillages avec et sans nigrosine ainsi que les viscosités sont représentées dans les Tableaux 4 et 5.

Tableau 4: Détermination de la tension superficielle des différents liquides de mouillage

Tension Superficielle (mN/m)	Glycérol 30%	Glycérol 50%	Glycérol 60%	HPMC 0,5%	HPMC 1%
Sans Nigrosine	68,8	66,1	65,4	54,3	51,6
Avec Nigrosine	71,3	66,7	66,1	51,4	53,0

Tableau 5: Détermination de la viscosité des différents liquides de mouillage

	Glycérol 30%	Glycérol 50%	Glycérol 60%	HPMC 0,5%	HPMC 1%
Viscosité (25°C ; mPa.s)	2,45	7,25	11,4	2,70	8,51

Au vu des résultats, la tension superficielle n'est que faiblement abaissée avec le glycérol par rapport à la tension superficielle de l'eau (66 N/m contre 70 mN/m) : la tension superficielle est considérée comme élevée. L'HPMC a des propriétés tensioactives et son utilisation abaisse la tension superficielle de manière plus importante que l'utilisation du glycérol : il faut ainsi en tenir compte dans l'interprétation des résultats. La nigrosine affectant très peu la tension superficielle, elle peut être utilisée sans contrainte dans notre expérience.

En ce qui concerne la viscosité, chaque type de liquide de mouillage présente des valeurs croissantes de viscosité selon la concentration en agent visqueux allant de 2,5 à 11 mPa.s pour le glycérol et de 2,5 à 8,5 mPa.s pour l'HPMC. En ce qui concerne l'ajout de nigrosine au liquide, il avait été montré dans les travaux précédents que celle-ci n'avait pas d'influence sur la viscosité du liquide de mouillage [36].

III.2.5 Validation du mode de mesure de la distribution granulométrique

Avant de réaliser les premières séries d'expériences, le mode de mesure de la distribution granulométrique doit être validé.

La mesure par granulométrie laser par voie sèche est réalisée par l'intermédiaire d'un granulomètre laser (MALVERN MASTERSIZER 2000). Certains problèmes liés à l'utilisation de l'appareil ont été mis en évidence : au niveau de la trémie, il y a avait ségrégation des particules de telle sorte que les petites particules avaient tendance à être admises en premier dans la cellule de mesure. Cette défaillance avait pour effet d'augmenter le d_{50} lors d'une succession d'essais de mesures pour un même échantillon. De plus, la pression fournie par le compresseur était trop faible et pouvait poser des problèmes de dispersion des particules dans la même cellule. Une vérification est ainsi effectuée pour déterminer si la ségrégation des particules est bien évitée et valider ainsi la mesure par granulométrie laser.

Le diamètre maximal mesurable par l'appareil étant fixé à 2000 μm , la poudre sèche est tamisée à 1400 μm pour éviter la présence d'amas non analysable par le granulomètre laser. L'opération de tamisage dure 10 minutes avec une amplitude de 2 millimètres. Ce tamisage à 1400 μm a été choisi car il semble un bon compromis entre la limite liée à l'appareil et le fait d'éviter toute troncature dans la distribution granulométrique, observée avec des tamisages à diamètre inférieur. Afin de vérifier l'absence de ségrégation dans la trémie du granulomètre laser, plusieurs mesures successives sont mise en œuvre sur un même échantillon de poudre (Tween 20 - Série 2 - 280s). Les courbes obtenues sont représentées au niveau de la Figure 24.

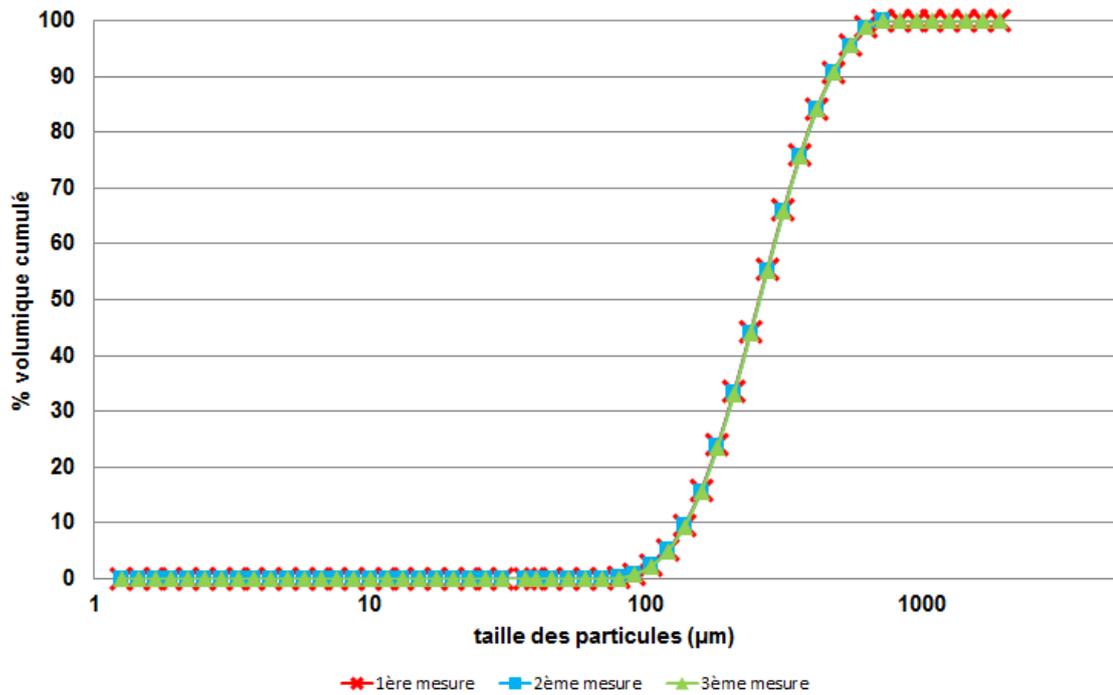


Figure 24: Validation de la détermination de la distribution granulométrique par granulométrie laser sur un échantillon de poudre (Tween 20 - Série 2 - 280s)

Avec ces trois mesures réalisées sur l'échantillon, la reproductibilité est parfaite entre les trois essais : l'absence de ségrégation dans la trémie avec un d_{50} stable entre les différentes mesures est confirmée. La mesure par granulométrie laser est donc ici adaptée et permet de faciliter la détermination de la distribution granulométrique.

III.2.6 Reproductibilité Tween 20 et glycérol 35%

Afin de confirmer la reproductibilité des essais granulométriques des études précédentes C & D (glycérol 35% et Tween 20), ces deux études sont réalisées de nouveau au laboratoire. Jusqu'à présent les analyses n'avaient été faites qu'en tamisage, ce qui limitait le nombre de classes dans l'analyse, contrairement à l'emploi du granulomètre laser dans cette étude.

III.2.6.a Reproductibilité du Tween 20 (Essai D)

Un liquide de mouillage constitué de Tween 20 (à cinq fois la concentration micellaire critique ou 5 CMC) dans de l'eau déminéralisée et filtrée a été réalisé. Les paramètres physico-chimiques de ce liquide de mouillage sont donnés dans le Tableau 6 [36]. Trois séries d'essais de granulation sont réalisées avec ces mêmes paramètres et servent à démontrer la reproductibilité du procédé avec ce liquide de mouillage.

Tableau 6: Paramètres physicochimiques de l'essai D Tween 20

	Viscosité (25°C ; mPa.s)	Tension superficielle (mN/m)
Eau/Tween 20 (5 CMC)	0,8	41

Il a été ensuite choisi de représenter le pourcentage volumique cumulé de la poudre obtenue en fonction de la taille des particules. L'évolution de la distribution granulométrique en fonction du temps a été observée au sein d'une même série (intra-série) ainsi que la reproductibilité de cette distribution entre chaque série (inter-série). L'ensemble est représenté au niveau de la Figure 25.

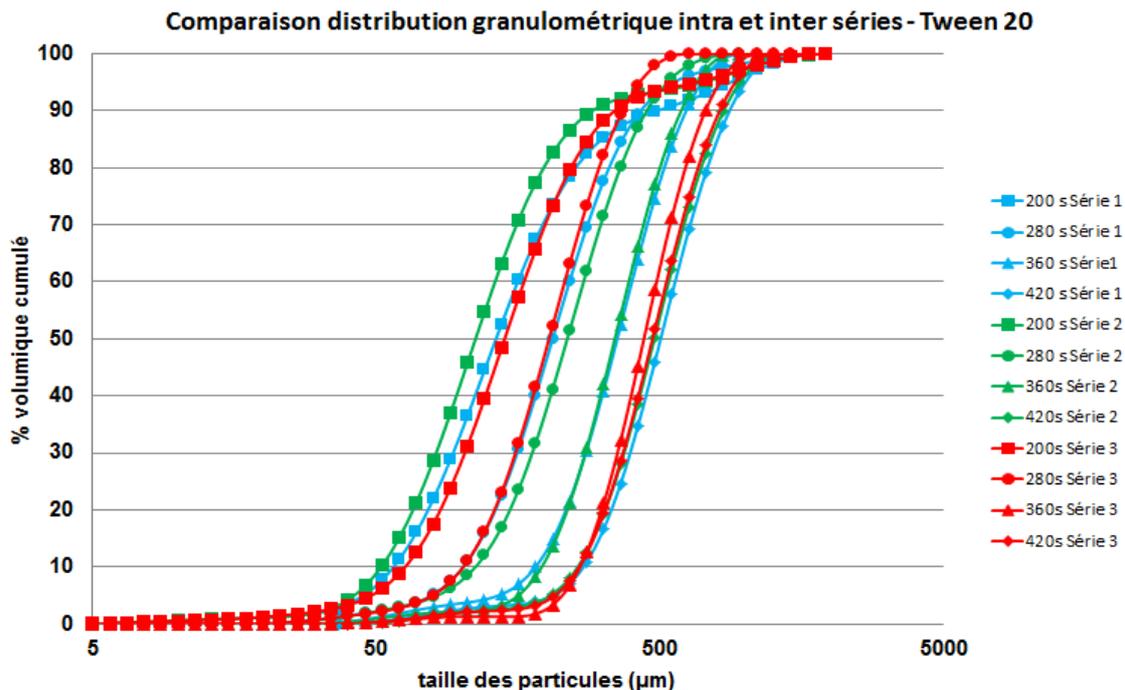


Figure 25: Reproductibilité de l'essai D (Tween 20 à 5 CMC) - Distribution granulométrique

Au sein de chaque série, l'évolution de la taille des particules est marquée. Pour les séries n°1 et n°2, une augmentation de la taille des particules avec le temps de granulation est notée. Cette augmentation est cohérente avec l'augmentation des collisions liées à l'agitation et à l'apport en liquide de mouillage. Pour la série n°3, l'étape de maturation n'est pas véritablement décisive : en effet, les distributions de tailles pour les temps 360s et 420s se superposent.

En comparant maintenant les séries entre elles, une très bonne reproductibilité pour les temps d'arrêt 200s, 280s et 420s et bonne pour le temps 360s (seul le temps d'arrêt 360s de la série 3 n'est pas reproductible) est constatée. Le procédé de granulation semble ainsi reproductible avec le liquide de mouillage Tween 20.

Le temps d'arrêt de 200s donne une poudre avec une part plus importante de particules de taille extrême. Au vu de la Figure 25, près de 10% de la poudre est constituée de particules à faible diamètre de 5 à 50 μm ainsi que de 10% de particules à fort diamètre de 400 à 1400 μm . En effet à ce temps d'arrêt, selon le suivi de la cinétique de granulation, le régime en cours est un régime de croissance avec agglomération des particules. Les grains commencent à se former avec une quantité de petits grains encore importante. De plus, les phénomènes d'attrition et de fragmentation ne sont pas encore assez présents pour contrebalancer la croissance des grains.

Dès le temps de 280s, le phénomène est moins marqué avec une distribution davantage recentrée sur les particules intermédiaires de 50 à 400 μm . En effet, les granulés formés coalescent pour donner des granulés de taille plus importante et la fragmentation et l'attrition favorisent l'existence de granulés de moindre taille.

III.2.6.b Reproductibilité du glycérol 35% (Essai C)

Un liquide de mouillage constitué de glycérol et d'eau déminéralisée est composé en volume de 35% de glycérol et 65% d'eau déminéralisée. Les paramètres physico-chimiques de ce liquide de mouillage sont donnés dans le Tableau 7. De la même manière que précédemment, trois séries d'essais de granulations ont été réalisées afin de déterminer la reproductibilité du procédé avec ce liquide de mouillage [33].

Tableau 7: Paramètres physicochimiques de l'essai C Glycérol/Eau

	Viscosité (25°C ; mPa.s)	Tension superficielle (mN/m)
Glycérol/Eau (35%/65%)	2,62	62,5

La distribution granulométrique de l'essai de reproductibilité de l'essai C est représentée au niveau de la Figure 26.

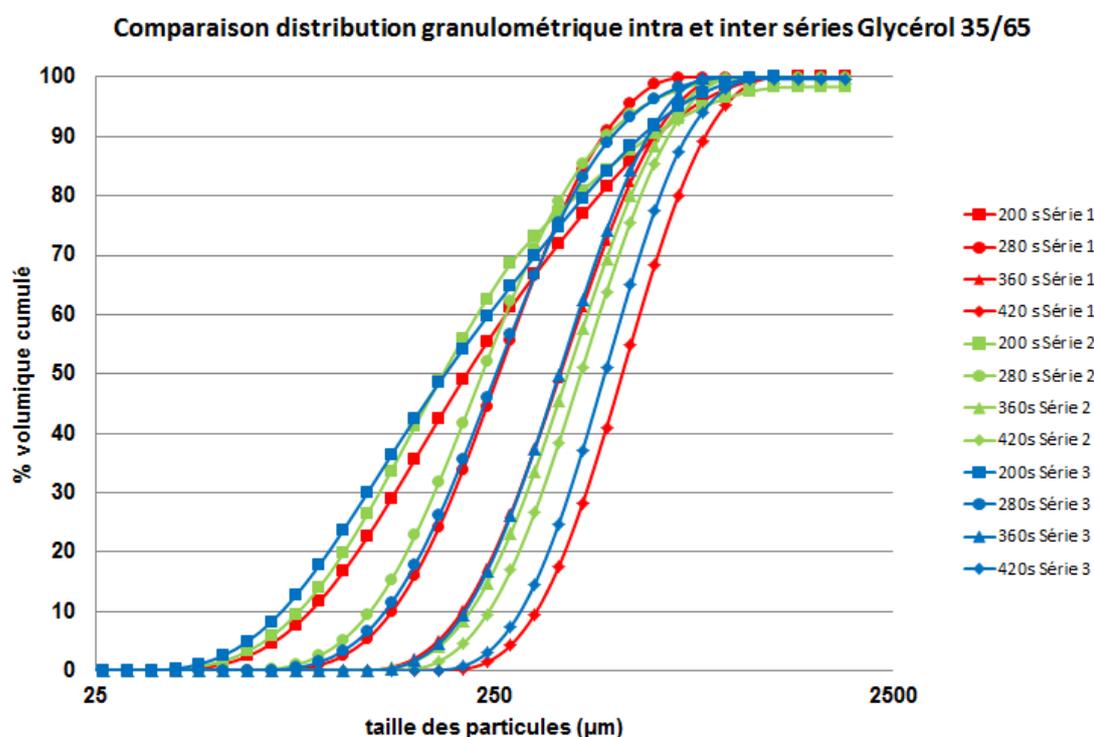


Figure 26: Reproductibilité de l'essai C (Glycérol/Eau 35%/65%) - Distribution granulométrique

En évaluant l'évolution granulométrique de chaque série, les séries n°1 et n°3 présentent une augmentation régulière de la taille des particules conjointe au temps de granulation. Cette évolution paraît cependant moins claire pour les deux derniers temps au niveau de la deuxième série.

En comparant maintenant les séries entre elles, une très bonne reproductibilité est observée pour les temps d'arrêt 200s, 280s et 360s et seulement bonne pour le temps 420s. Le procédé de granulation semble ainsi reproductible avec le liquide de mouillage au glycérol 35% de l'essai C. Cependant, à l'instar du liquide de mouillage Tween 20, l'étape de maturation ne modifie pas la granulométrie pour une des séries (série n°2). Ainsi, la granulation semble donc reproductible pour les deux liquides de mouillage même si la maturation semble être un phénomène plus aléatoire.

III.3 Résultats

Dans notre étude, cinq liquides de mouillage sont donc étudiés : les liquides de mouillage glycérol 30%, glycérol 50% et glycérol 60% (mélange de glycérol et d'eau déminéralisée) et les liquides de mouillage HPMC 0.5% et HPMC 1% (mélange d'HPMC et d'eau déminéralisée). Dans un premier temps, l'impact de l'utilisation de ces liquides de mouillage sur le couple de l'arbre d'agitation est étudié. Dans un second temps, la distribution granulométrique des différentes poudres granulées obtenues est analysée.

III.3.1 Suivi du procédé par mesure du couple

La mesure du couple a été effectuée pour chaque type de liquide de mouillage sur deux séries. Les résultats sont donnés par les Figures 27, 28, 29 et 30. Dans un premier temps, l'impact de la constitution du liquide de mouillage (glycérol ou HPMC) est analysé par étude de l'évolution du couple pour un même temps de mélange et une même série. Dans un second temps, pour chaque concentration en glycérol et HPMC, les séries 1 et 2 sont étudiées afin d'apprécier la reproductibilité au sein de la série pour chaque temps de mélange (intra-série) et entre les séries (inter-séries).

III.3.1.a - Evolution du couple d'agitation en fonction de la constitution du liquide de mouillage

Sur la Figure 27, les couples correspondant au temps de mélange de 420s des trois types de liquides de mouillage constitués de glycérol pour une même série (série 2) sont représentés en fonction du temps de granulation.

Sur la Figure 28, les couples correspondant au temps de granulation de 420s des liquides de mouillage constitués d'HPMC pour une même série (série 2) sont représentés en fonction du temps de mélange.

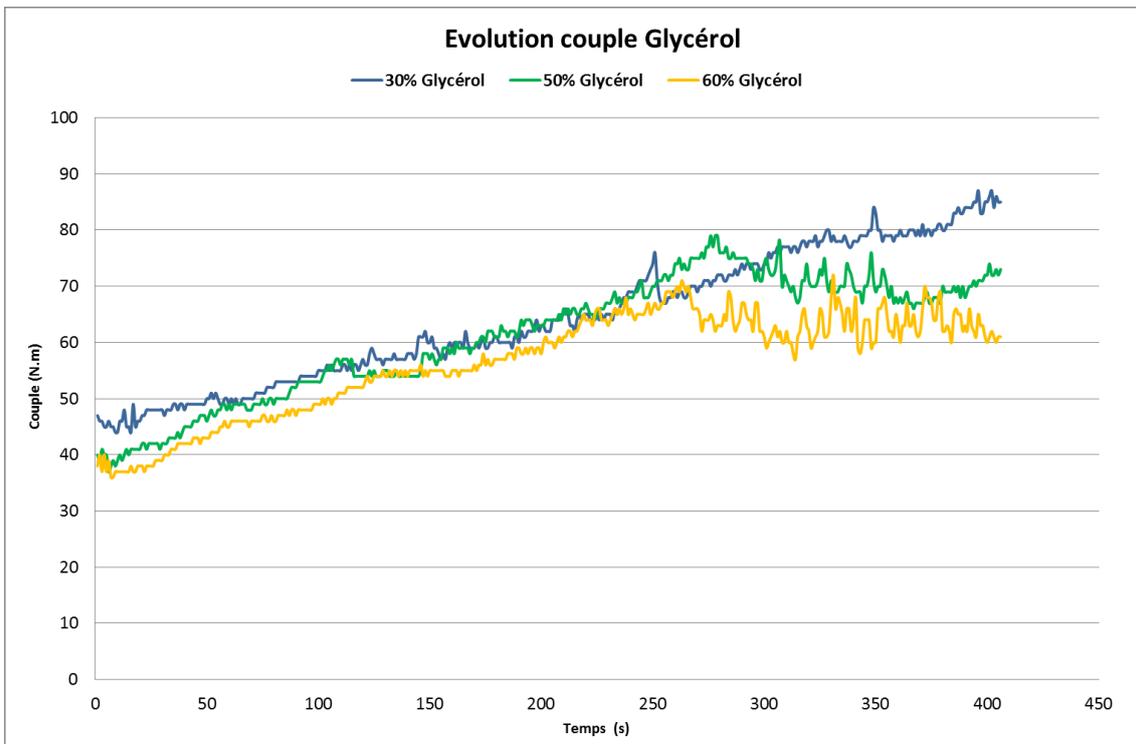


Figure 27 : Evolution du couple de l'agitation lié à l'utilisation des liquides de mouillage Glycérol 30%, Glycérol 50% et Glycérol 60 % au temps d'arrêt de 420s et d'un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M)/PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m) issue de la série 2

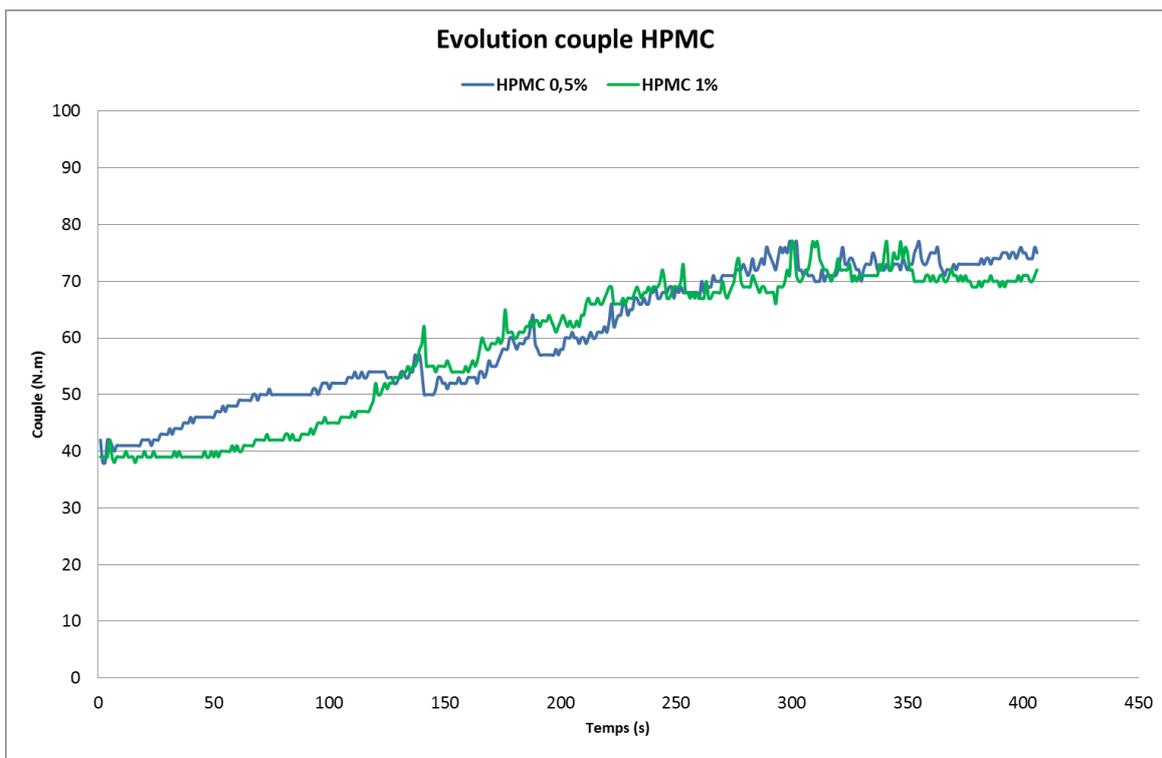


Figure 28: Evolution du couple de l'agitation lié à l'utilisation du liquide de mouillage HPMC 0.5% et HPMC 1% au temps d'arrêt de 420s et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M)/PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m) issue de la série 2

Pour le glycérol (Figure 27), la cinétique de granulation commence directement par une phase de croissance : les étapes caractéristiques de Leuenberger ne sont plus distinguées. En effet, une phase de nucléation devrait être retrouvée dans un premier temps lorsque le couple est constant en fonction du temps [4]. De plus, cette observation est remarquée pour chaque concentration en glycérol.

En ce qui concerne l'HPMC (Figure 28), la série d'HPMC 0.5 % et surtout celle à HPMC 1% présentent une phase de nucléation plus marquée que pour le glycérol.

Quant à l'étape de croissance et consolidation, celle-ci est marquée pour le glycérol dès le temps de 280s, de manière assez similaire sur chaque type de mélange avec une instabilité du couple lorsque la concentration en glycérol est augmentée. Le temps d'apparition de cette phase semble identique dans le cas de l'HPMC. Cependant, la stabilisation du couple y apparaît beaucoup plus nette même avec l'HPMC 1%. Le temps d'apparition de la phase de consolidation semble indépendant du liquide de mouillage mais l'utilisation d'HPMC paraît stabiliser le couple et le déroulement de la granulation, ce qui est confirmé dans la suite de l'étude.

III.3.1.b- Evolution du couple d'agitation au sein des séries et entre chaque série de granulation

Ensuite, l'évolution du couple est analysée sur les liquides de mouillage employés. Les résultats avec le glycérol et l'HPMC sont comparés au sein de chaque série sur chaque temps de mélange puis entre la série n°1 et la série n°2. Ces résultats sont représentés au niveau des Figures 29 et 30.

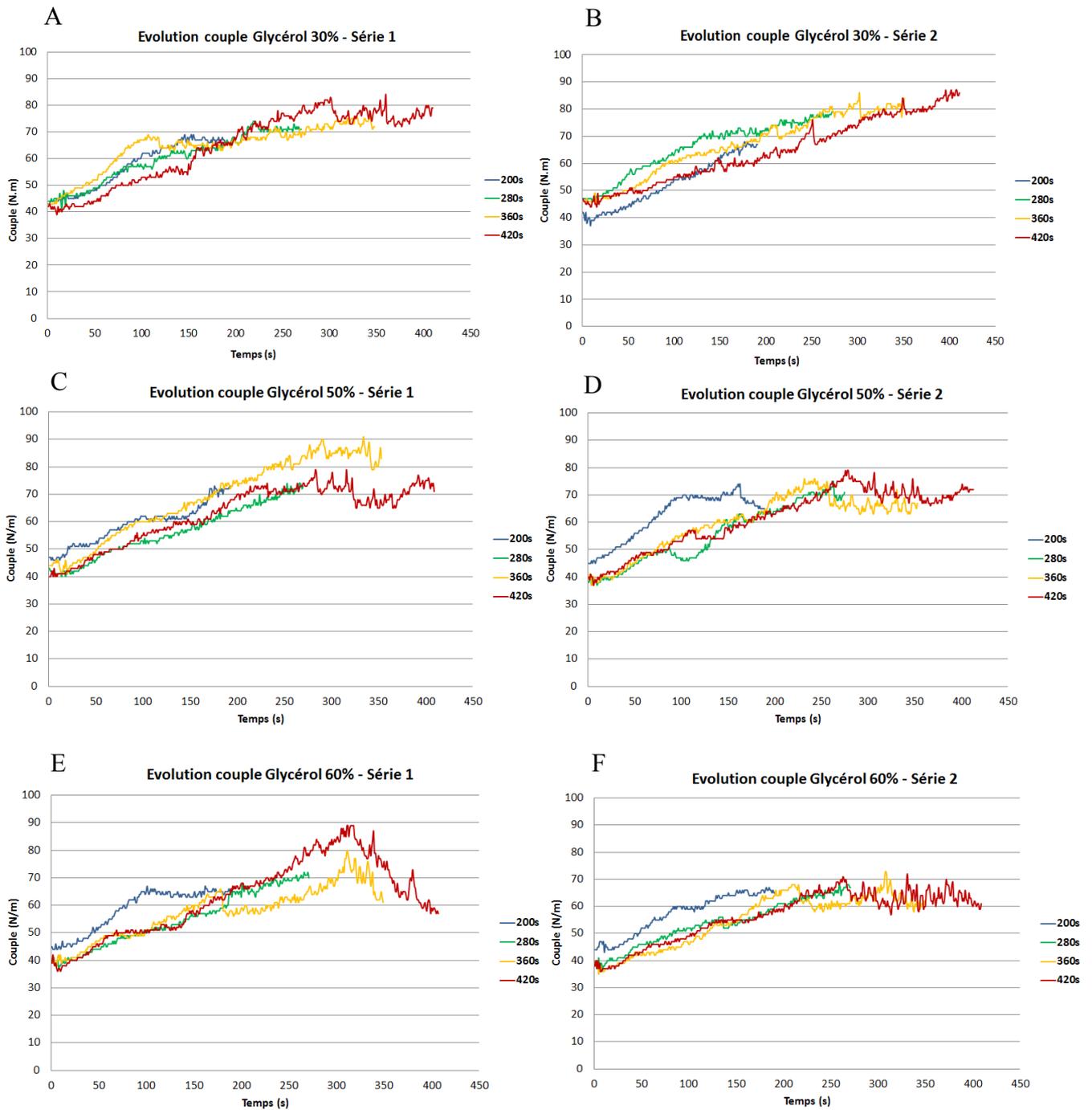


Figure 29: Evolution du couple en fonction du temps de mélange avec un liquide de mouillage composé d'eau déminéralisée et de (A) : Glycérol 30 % - Série 1; (B) : Glycérol 30% - Série 2; (C) : Glycérol 50 % - Série 1; (D) : Glycérol 50 % - Série 2; (E): Glycérol 60 % - Série 1; (F): Glycérol 60 % - Série 2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

Pour le glycérol (Figure 29), la reproductibilité au sein de chaque série est globalement établie. Les courbes de couples pour la série 1 sont relativement reproductibles entre chaque temps de mélange hormis un petit décrochage du temps de 200s pour le glycérol 60%. Dans le cas de la série 2, c'est le même constat avec des valeurs de couples un peu plus élevées pour le temps de 200s du glycérol 50% et du glycérol 60%.

En comparant les deux séries du glycérol (Figure 29), les courbes de couple du glycérol 30% semblent reproductibles d'une série à l'autre. Pour le glycérol 50 % et le glycérol 60%, la reproductibilité est moins marquée, notamment pour les temps de mélange plus élevés et pour l'étape de maturation. De plus, le couple subit aussi des fluctuations importantes au niveau de l'étape de consolidation, avec une instabilité qui semble proportionnelle à l'augmentation du taux de glycérol et donc de la viscosité du liquide de mouillage. En effet, dans ce cas, plus le taux de glycérol est élevé, plus les gouttes obtenues sont grosses et plus les amas obtenus sont gros avec perturbation de la granulation. Ainsi, l'augmentation de la viscosité de la solution de glycérol limiterait la reproductibilité de l'évolution du couple. De plus, la phase de maturation n'apparaît pas encore tout à fait comme un processus maîtrisable.

En ce qui concerne l'HPMC 0.5% et 1%, les résultats sont présentés au niveau de la Figure 30.

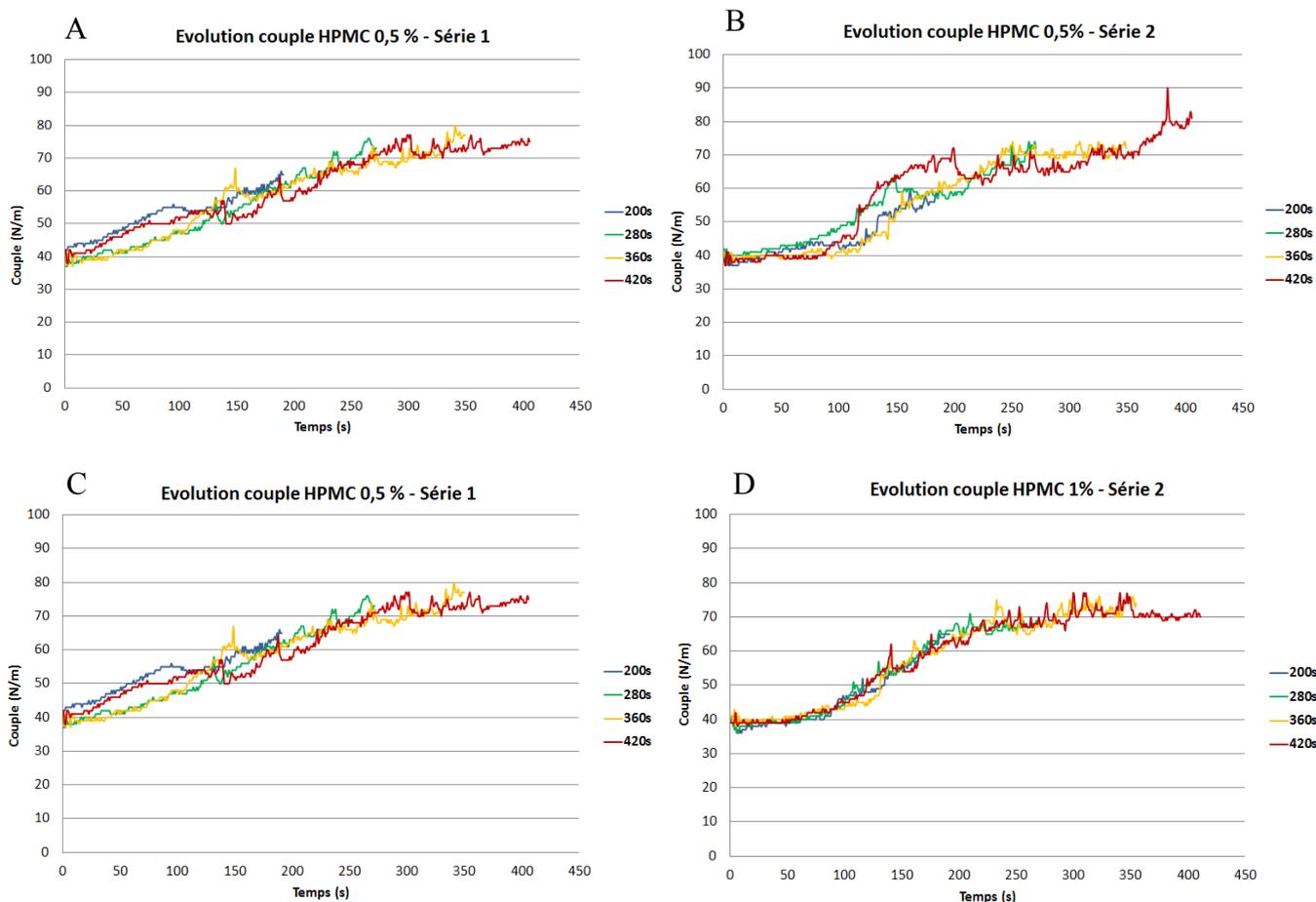


Figure 30: Evolution du couple en fonction du temps de mélange avec un liquide de mouillage composé d'eau déminéralisée et de (A) : HPMC 0,5 % – Série 1; (B) : HPMC 0,5 % – Série 2 ; (C) : HPMC 1% – Série 1 ; (D) : HPMC 1% – Série 2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

Pour l'HPMC (Figure 30), les courbes de couples sont plutôt reproductibles au sein de chaque série. Pour la série 1, seuls les temps de 200s et 420s de l'HPMC 1% ne présentent pas de phase de nucléation franche contrairement aux deux autres temps. Pour la série 2, hormis une phase de croissance plus abrupte pour le temps de mélange 420s pour l'HPMC, la reproductibilité au sein des séries est très nette, notamment pour l'HPMC 1% qui présente une reproductibilité exceptionnelle entre chaque temps de mélange.

Pour la reproductibilité entre les deux séries de l'HPMC (Figure 30), les courbes du couple semblent beaucoup plus reproductibles entre les deux séries dans le cas de l'HPMC 0,5% et de l'HPMC 1%. De surcroît, l'augmentation de la viscosité entraîne beaucoup moins de fluctuations du couple lors de l'étape de croissance et consolidation que dans le cas du glycérol.

L'HPMC semble ainsi permettre de mieux contrôler le procédé de granulation : cela pourrait être expliqué par les propriétés liantes de l'HPMC, additionné aux propriétés liantes de la PVP, qui favoriserait l'agglomération progressive des fines particules en début de procédé et une granulation régulière de la poudre.

III.3.2 Distribution granulométrique

L'étape suivante consiste à étudier les distributions granulométriques obtenues avec les différents liquides de mouillage. L'objectif de cette partie est d'étudier l'impact de l'augmentation de la viscosité et du type d'agent promoteur de viscosité dans le liquide de mouillage. L'évolution de la distribution granulométrique au sein de chaque série en fonction du temps de mélange est étudiée suivie d'une comparaison entre les deux séries pour chaque liquide de mouillage.

Les distributions granulométriques obtenues pour le liquide de mouillage glycérol sous forme de fonction de distribution sont représentées au niveau de la Figure 31.

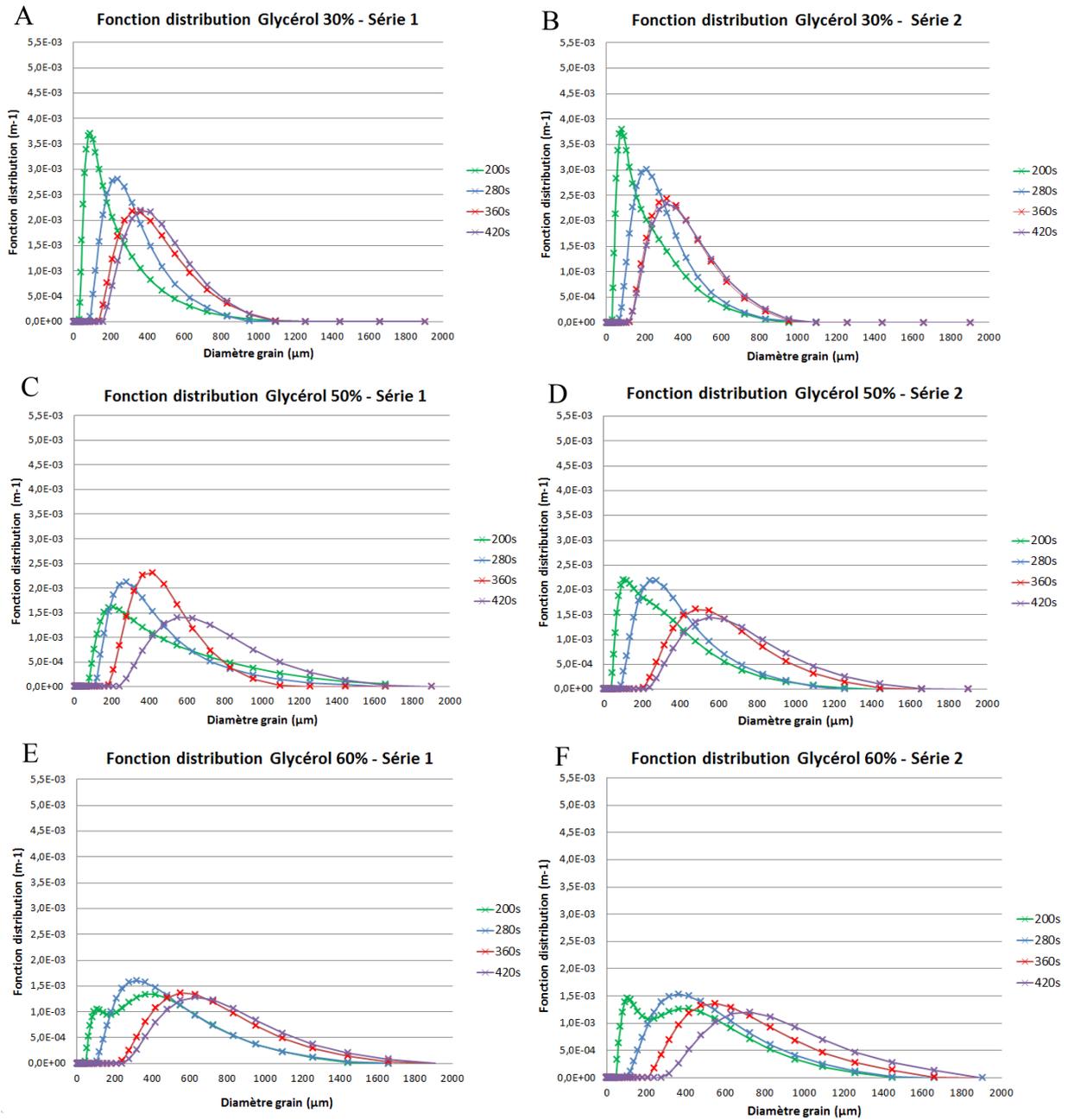


Figure 31: Distribution granulométrique pour différents liquides de mouillage constitué d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30 % - Série 1; (B) : Glycérol 30 % - Série 2; (C) : Glycérol 50 % - Série 1; (D) : Glycérol 50 % - Série 2; (E): Glycérol 60 % - Série 1; (F): Glycérol 60 % - Série 2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

Les courbes obtenues avec le glycérol 30% pour chaque série présentent une évolution progressive de la distribution granulométrique hormis pour les deux derniers temps. En effet, la distribution granulométrique est identique entre le temps de 360 s et de 420 s qui inclut 60 secondes de maturation. L'impact de la maturation semble donc nul à cette concentration sans augmentation franche du diamètre des grains.

L'évolution de la distribution granulométrique avec le glycérol 30% est particulièrement reproductible entre la première et la seconde série. Les distributions granulométriques sont représentées sous la forme de pics plutôt étroits, centrés sur un diamètre et quasiment symétriques. De plus, les plus grosses particules retrouvées atteignent au maximum 1000 μm expliquant le peu de grains grossiers retrouvés dans la poudre granulée. Ces observations confirment l'obtention d'un procédé de granulation maîtrisé avec une poudre granulée homogène.

Dans le cas du glycérol 50%, les courbes de distributions granulométriques sont beaucoup moins équilibrées. En effet, l'augmentation de la viscosité impacte fortement la distribution des grains avec un étalement des courbes et une dissymétrie pour tous les temps de mélange : une large palette de particules de taille différentes est produite dès 200s. La poudre granulée obtenue est moins homogène que la poudre résultant du liquide de mouillage glycérol 30% avec la présence marquée de particules de 200 à 1200 μm de diamètre. Avec un temps de mélange de 420 secondes, des particules de 1500 μm sont retrouvées : le mélange est ainsi beaucoup plus hétérogène et grossier.

De plus, la reproductibilité est moindre entre les deux séries avec ce liquide de mouillage: le profil de distribution au temps de 200 secondes est plus large pour la première série alors qu'il est davantage centré sur des particules de moindre taille pour la seconde série. Le profil du temps de mélange de 360s ainsi que l'impact de maturation semblent aussi différents entre les deux séries. L'étalement des pics, la proportion importante de grains grossiers et la moindre reproductibilité entre séries semblent conforter une poudre plus hétérogène et une moins bonne maîtrise du procédé de granulation avec le liquide de mouillage glycérol 50%.

Enfin, dans le cas du glycérol 60%, l'impact de la viscosité est encore accentué avec des courbes très aplaties et ayant tendance à se rapprocher voire à se confondre : il y a une évolution brutale de la distribution granulométrique avec une obtention très rapide de gros granulés. Au premier temps de mélange, une courbe à deux pics se dessine pour les deux

séries, preuve d'une inhomogénéité patente de la poudre granulée. Les autres temps de mélanges présentent une palette tout aussi hétérogène de granulés allant jusqu'à des grains de 2000 μm . La reproductibilité entre les deux séries est difficile à apprécier dans ce cadre du fait de l'étalement des pics, même si celle-ci semble limitée. Au final, ce liquide de mouillage glycérol 60% amplifie fortement les défauts retrouvés dans le liquide de mouillage précédent, avec une poudre très hétérogène et des grains très grossiers formant une poudre granulée de qualité médiocre.

Les résultats pour l'HPMC sous forme de fonction de distribution sont donnés au niveau de la Figure 32.

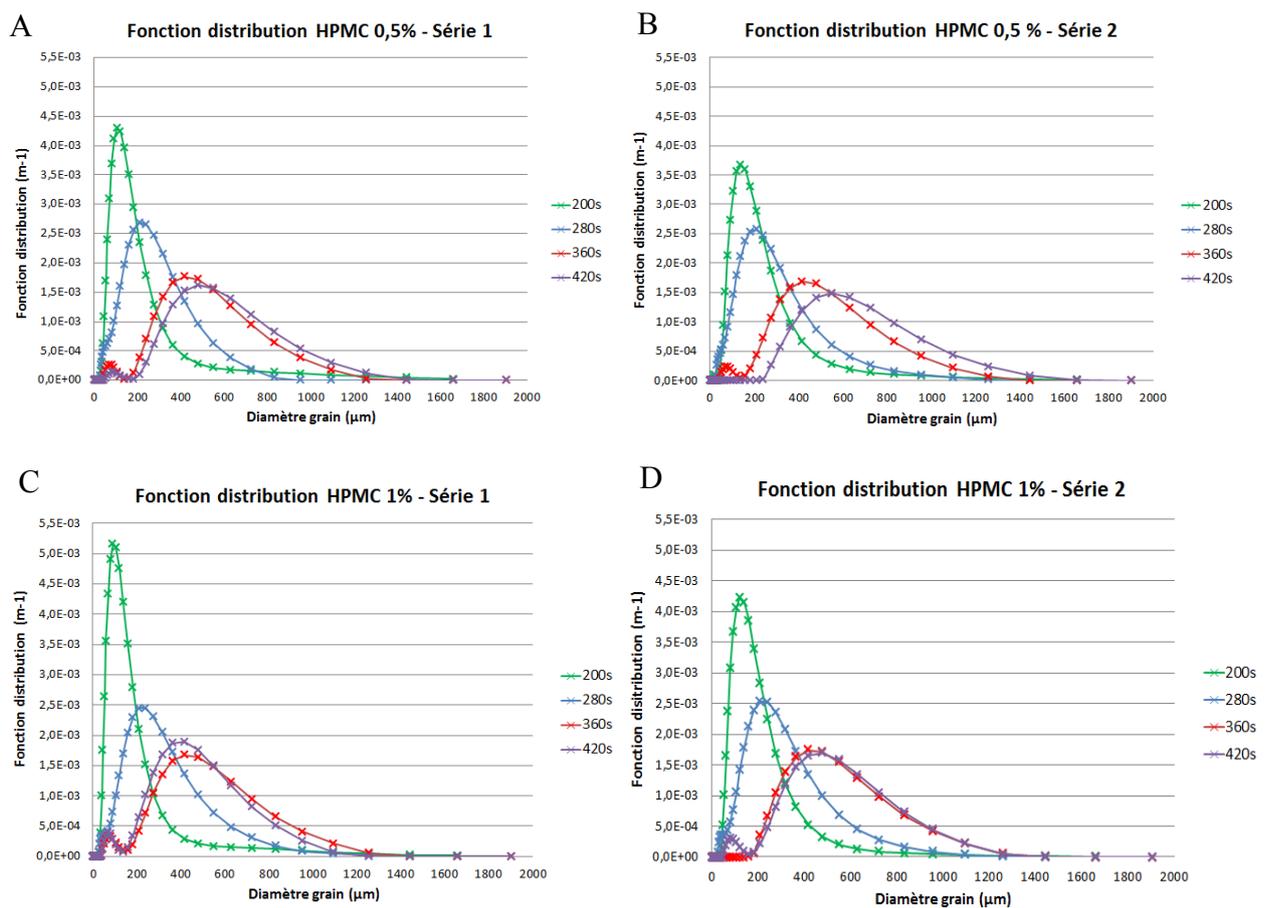


Figure 32: Distribution granulométrique liée aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : HPMC 0.5 % – Série 1; (B) : HPMC 0.5 % – Série 2 ; (C) : HPMC 1% – Série 1 ; (D) : HPMC 1% – Série 2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

Le liquide de mouillage HPMC 0,5% permet d'obtenir une évolution assez comparable au glycérol 30%, les deux liquides ayant une viscosité très proche. L'évolution de la distribution des diamètres des grains présente des pics resserrés et symétriques et une granulation relativement homogène, malgré des pics un peu plus larges pour les temps 360 et 420s. Comme pour le glycérol 30%, l'impact de la maturation est quasiment nul sur l'évolution de la distribution granulométrique. Enfin la reproductibilité des courbes de distribution granulométriques est bonne entre la première et la seconde série. Ces différents aspects appuient sur une homogénéité de la poudre granulée et une bonne maîtrise du procédé de granulation avec le liquide de mouillage HPMC 0.5 % à l'instar du glycérol 30%.

Dans le cas de l'HPMC 1%, l'augmentation de la viscosité n'a ici pas d'effet néfaste sur l'évolution de la distribution contrairement au glycérol 50% et 60%, alors que la viscosité du liquide de mouillage HPMC 1% est comprise entre celle du glycérol 50% et du glycérol 60%. En effet, les pics sont peu modifiés entre le HPMC 0,5% et le HPMC 1% contrairement à la différence de profil entre le glycérol 30% et le glycérol 50% : les courbes de distributions obtenues avec l'HPMC 1% restent resserrées et particulièrement symétriques. Il faut tout de même noter un petit pic situé au niveau des petites particules qui est sans doute dû à une petite quantité de poudre non granulée. De plus, l'apparition des particules grossières est beaucoup plus modérée que dans le cas du glycérol 50% et glycérol 60% : la poudre granulée est au final beaucoup plus homogène dans le cas de l'HPMC 1 %. Enfin, tout comme le glycérol 30% et le HPMC 0.5%, les deux séries sont particulièrement reproductibles, soulignant la bonne maîtrise du procédé.

Ainsi, l'utilisation d'un liquide de mouillage constitué d'eau et de glycérol 30% permet d'obtenir une poudre homogène et une bonne maîtrise du procédé de granulation. L'utilisation du liquide de mouillage HPMC 0.5% et 1% donne aussi de bons résultats, avec une qualité de grain marquée. L'augmentation de la viscosité n'a cependant pas le même impact entre le glycérol et l'HPMC : alors que cette augmentation diminue la qualité du grain et la maîtrise du procédé avec le glycérol, celles-ci sont maintenues avec l'HPMC 1%.

La différence de distribution granulométrique entre le glycérol et l'HPMC peut être expliquée par la nature physicochimique du mélange : en effet, la tension superficielle du liquide de mouillage constitué d'HPMC est plus basse que les solutions de glycérol (≈ 55 mN/m contre 65). Le liquide s'étale plus à la surface des particules et évite la formation de grosses gouttes donc de gros amas de granulés qui nuisent à la qualité du grain. La poudre granulée est donc plus homogène et donne des pics plus fins et symétriques sur les graphiques de distributions granulométriques. Les liquides de mouillage avec HPMC faciliteraient la maîtrise du procédé et la reproductibilité des séries. Ensuite, une autre hypothèse vient des propriétés liantes de l'HPMC : ces propriétés vont potentialiser les effets de la PVP, facilitant l'adhésion des particules entre elles notamment en début de granulation et favorisant l'obtention d'une granulation humide régulière dans le mélangeur-granulateur.

III.3.3 Evolution du diamètre moyen des granulés

Dans cette partie, l'évolution des différents diamètres moyens caractéristiques (d_{50} et $d_{4,3}$) est étudiée ainsi que le taux de particules grossières ($> 1400 \mu\text{m}$) en fonction du type de liquide de mouillage utilisé et du temps d'ajout de liquide lors de la granulation.

III.3.3.a Evolution du diamètre moyen des particules d_{50}

Le d_{50} est le diamètre médian calculé sur l'ensemble des particules granulées et peut évoluer en fonction de la composition du liquide de mouillage et ses propriétés physico-chimiques. Les Figures 33 et 34 présentent l'évolution du diamètre médian d_{50} en fonction du liquide de mouillage utilisé pour chaque temps de mélange.

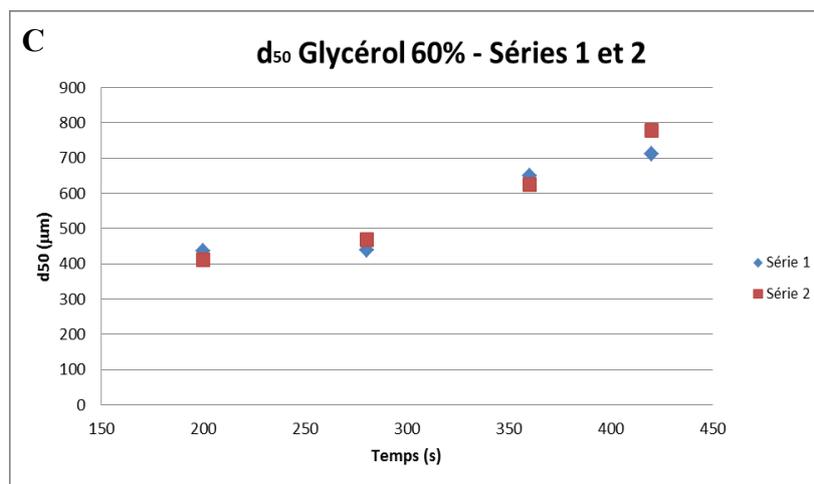
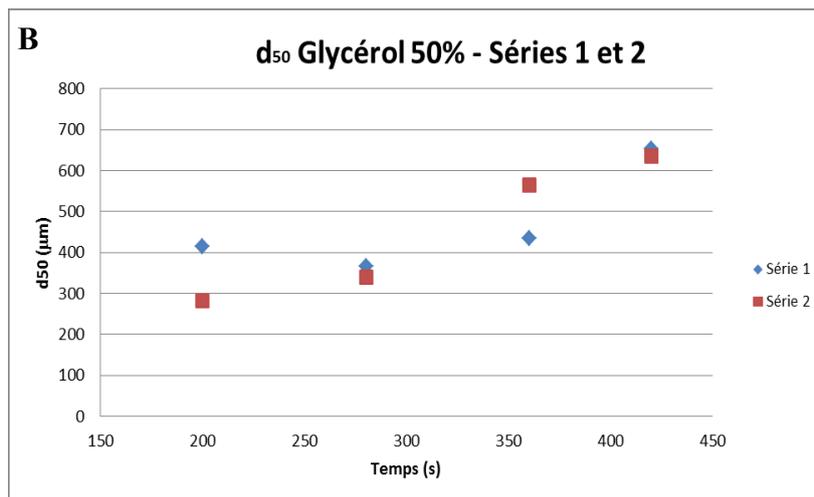
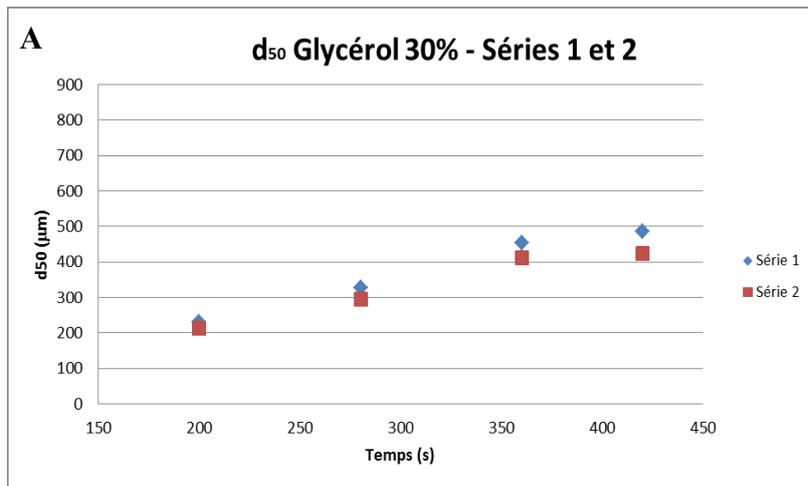


Figure 33: Diamètre d₅₀ en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30%; (B) : Glycérol 50%; (C) : Glycérol 60% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

La Figure 33 présente les résultats obtenus liés à l'évolution du diamètre médian d_{50} avec l'utilisation du glycérol. L'évolution du d_{50} confirme les observations de reproductibilité réalisées sur la distribution granulométrique.

Le diamètre moyen d_{50} est de 200 μm au premier temps de mélange (200 s) du glycérol 30% alors qu'avec les liquides de mouillages glycérol 50% et glycérol 60%, le d_{50} est déjà plus important avec un diamètre moyen respectif de 300 μm et 400 μm . Puis le d_{50} augmente de façon quasi-linéaire et modérée entre chaque temps de mélange pour le glycérol 30% alors que pour les essais glycérol 50% et glycérol 60%, l'augmentation apparaît plus radicale notamment au niveau de la deuxième série. Cependant, cet impact semble moins clair au niveau de la première série.

Enfin, pour les plus longs temps d'agitation 360s et 420s, le d_{50} se stabilise à 450 μm pour le glycérol 30% : l'absence d'effet de la maturation transparaît aussi dans l'évolution du diamètre moyen. Dans le cas du glycérol 50% et glycérol 60%, ce diamètre moyen augmente jusqu'à 800 μm avec une importante proportion de grains de forte taille. De plus, pour ces deux dernières concentrations, le diamètre semble s'accroître entre le temps de mélange de 360s sans maturation et 420s avec maturation : dans ces cas-là, la maturation pourrait avoir un impact, couplée à la viscosité élevée de ces liquides de mouillage.

Les résultats obtenus avec le liquide de mouillage HPMC 0.5% et HPMC 1% sont présentés dans la Figure 34.

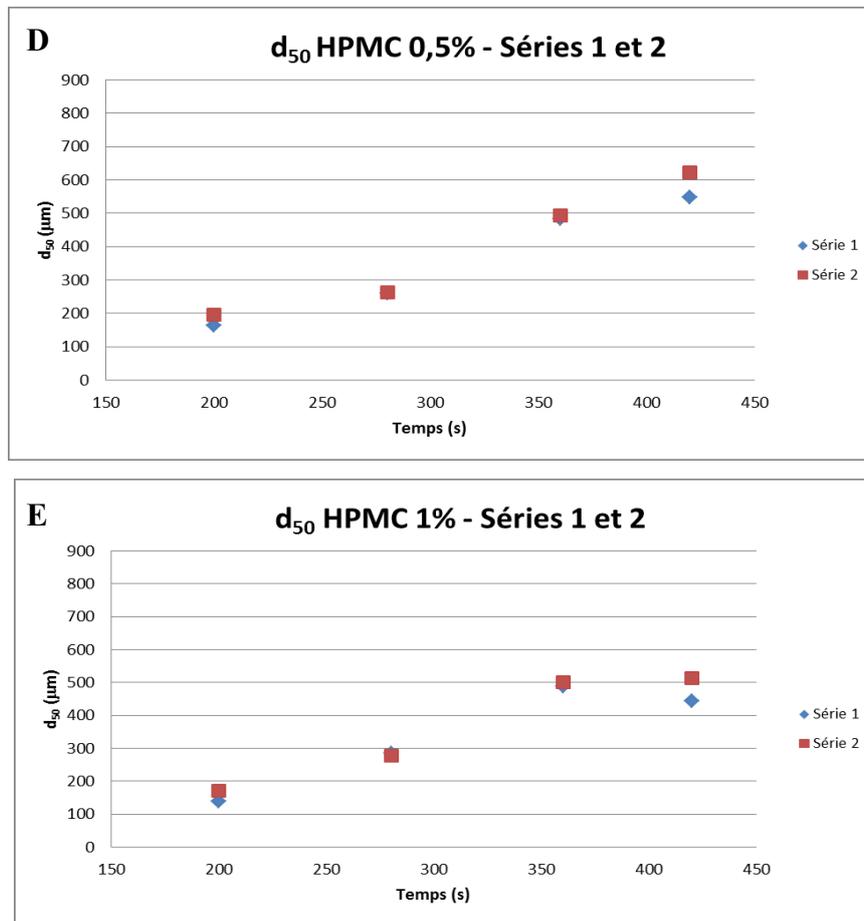


Figure 34: Diamètre d_{50} en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (D) : HPMC 0.5%, (E): HPMC 1% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

La Figure 34 présente les résultats obtenus pour l'évolution du diamètre moyen d_{50} avec l'utilisation de l'HPMC. L'évolution du d_{50} confirme les observations réalisées sur la distribution granulométrique.

En effet, pour le premier temps de mélange, le d_{50} reste autour de 200 μm aussi bien pour l'HPMC 0.5% que pour l'HPMC 1%. Ce phénomène n'apparaît pas pour le glycérol où le diamètre moyen d_{50} avec au temps de 200 secondes est proportionnel à la concentration de glycérol. De plus, le diamètre moyen pour le temps de mélange le plus long de 420 secondes pour le HPMC 1% semble se situer autour de 500 μm ce qui paraît mesuré par rapport à ce même temps pour le glycérol 50% (600 – 650 μm) et surtout au glycérol 60% (700 - 800 μm). La différence notable entre l'HPMC 0.5% et l'HPMC 1% dans cette partie semble être l'impact de la maturation. Pour l'HPMC 0.5%, la maturation a tendance à augmenter le diamètre moyen des particules granulées pour chaque série avec un impact potentiel de la

maturation. Dans le cas de l'HMPC 1%, les derniers temps de mélange présentent un d_{50} équivalent autour de 500 μm pour les deux séries, sans véritable influence de la maturation.

III.3.3.b Evolution du diamètre moyen des particules $d_{4,3}$

Le $d_{4,3}$ est un autre diamètre utilisé dans l'étude des poudres granulées : ce diamètre est plus représentatif de la masse des particules que le d_{50} . En effet il représente plus fidèlement la répartition des particules de plus forte masse et est plus sensible à la présence de grosses particules.

La Figure 35 représente l'évolution du diamètre moyen $d_{4,3}$ en fonction de la concentration du liquide de mouillage en glycérol utilisé pour chaque temps de mélange.

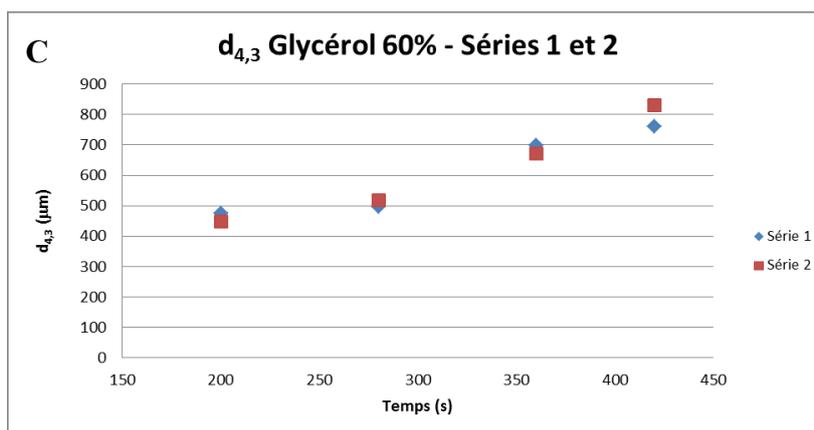
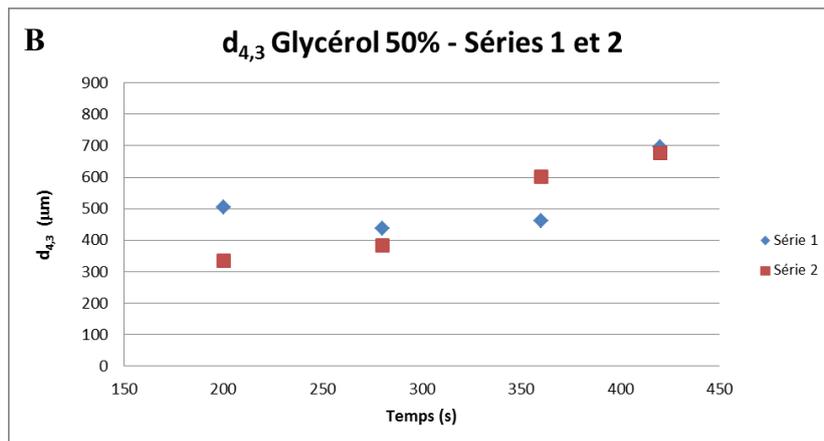
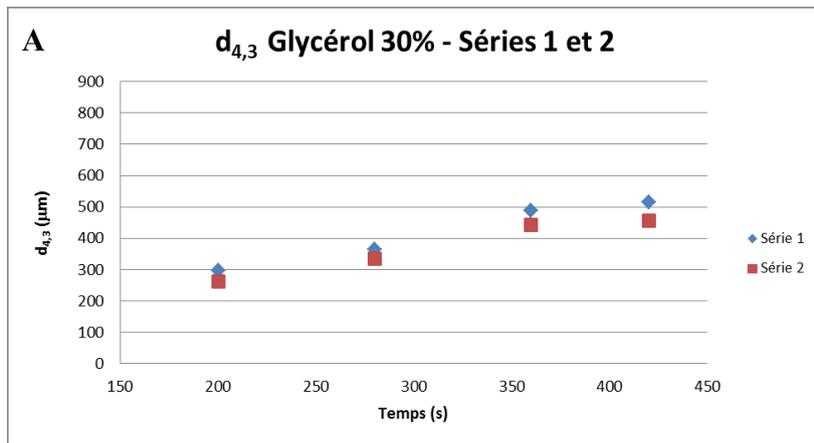


Figure 35: Diamètre $d_{4,3}$ en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30%; (B) : Glycérol 50%; (C) : Glycérol 60% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

Les remarques réalisées sur le d_{50} sont aussi confirmées dans le cas de la variation du $d_{4,3}$. Les diamètres $d_{4,3}$ présentent des valeurs plus élevées que celles du d_{50} avec une différence comprise entre 20 et 100 μm .

Au niveau de l'évolution du $d_{4,3}$ avec le temps de mélange, le glycérol 30% présente une évolution graduelle et limitée à 500 μm tout comme le d_{50} . Le glycérol 50% et le glycérol 60% présentent des évolutions abruptes de façon tout aussi marquée par rapport à ce qui a été observé sur le d_{50} . Les diamètres observés sont importants dès le premier temps de mélange et croissent rapidement jusqu'à plus de 800 μm sans véritable stabilisation, ce qui semble souligner un procédé de granulation mal maîtrisé.

La Figure 36 représente l'évolution du diamètre moyen $d_{4,3}$ en fonction de la concentration du liquide de mouillage en HPMC utilisé pour chaque temps de mélange.

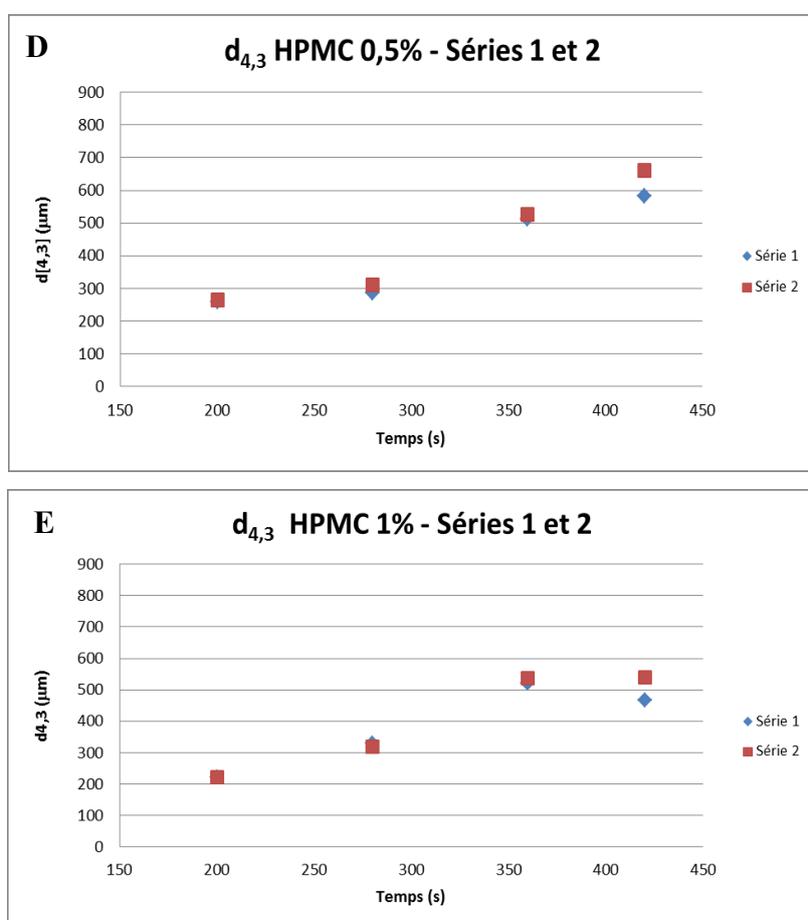


Figure 36: Diamètre $d_{4,3}$ en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (D) : HPMC 0.5%, (E): HPMC 1% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

Pour le cas de l'HPMC 0.5% et de l'HPMC 1%, les valeurs de diamètres sont aussi plus élevées de 20 à 100 μm entre le $d_{4,3}$ et le d_{50} . En ce qui concerne l'évolution du diamètre, celle-ci semble régulière avec une taille de grain plus modérée et une croissance progressive des grains. La maturation a ici aussi un impact plus marqué sur l'HPMC 0.5% que sur l'HPMC 1% : la stabilisation du diamètre $d_{4,3}$ semble ainsi plus marqué avec l'HPMC 1%. Dans les deux cas, ces deux observations confirment la présence d'un procédé de granulation relativement bien maîtrisé, surtout pour le HPMC 1%.

L'évolution du $d_{4,3}$ et du d_{50} semblent corroborer les résultats de distribution granulométriques. Avec le glycérol 30%, l'HPMC 0.5% et l'HPMC 1%, l'évolution de la taille des particules semblent progressive et modérée. Les diamètres des particules pour le glycérol 30% et l'HPMC 1% se stabilisent autour de 500 μm , même avec un temps de maturation. Les liquides de mouillage glycérol 50% et glycérol 60% présentent des diamètres de particules importants qui augmentent rapidement avec les temps de mélange. La taille des particules ne se stabilisent pas avec la maturation et peut aller jusqu'à plus de 800 μm . Le procédé de granulation semblent ainsi mieux maîtrisés avec le glycérol 30% et l'HPMC 1%.

III.3.3.c Evolution de la fraction des particules grossières ($d_p > 1400 \mu\text{m}$)

La Figure 37 représente l'évolution de la fraction des particules grossières, dont le diamètre est supérieur à 1400 μm , avec les différents liquides de mouillage constitués de glycérol.

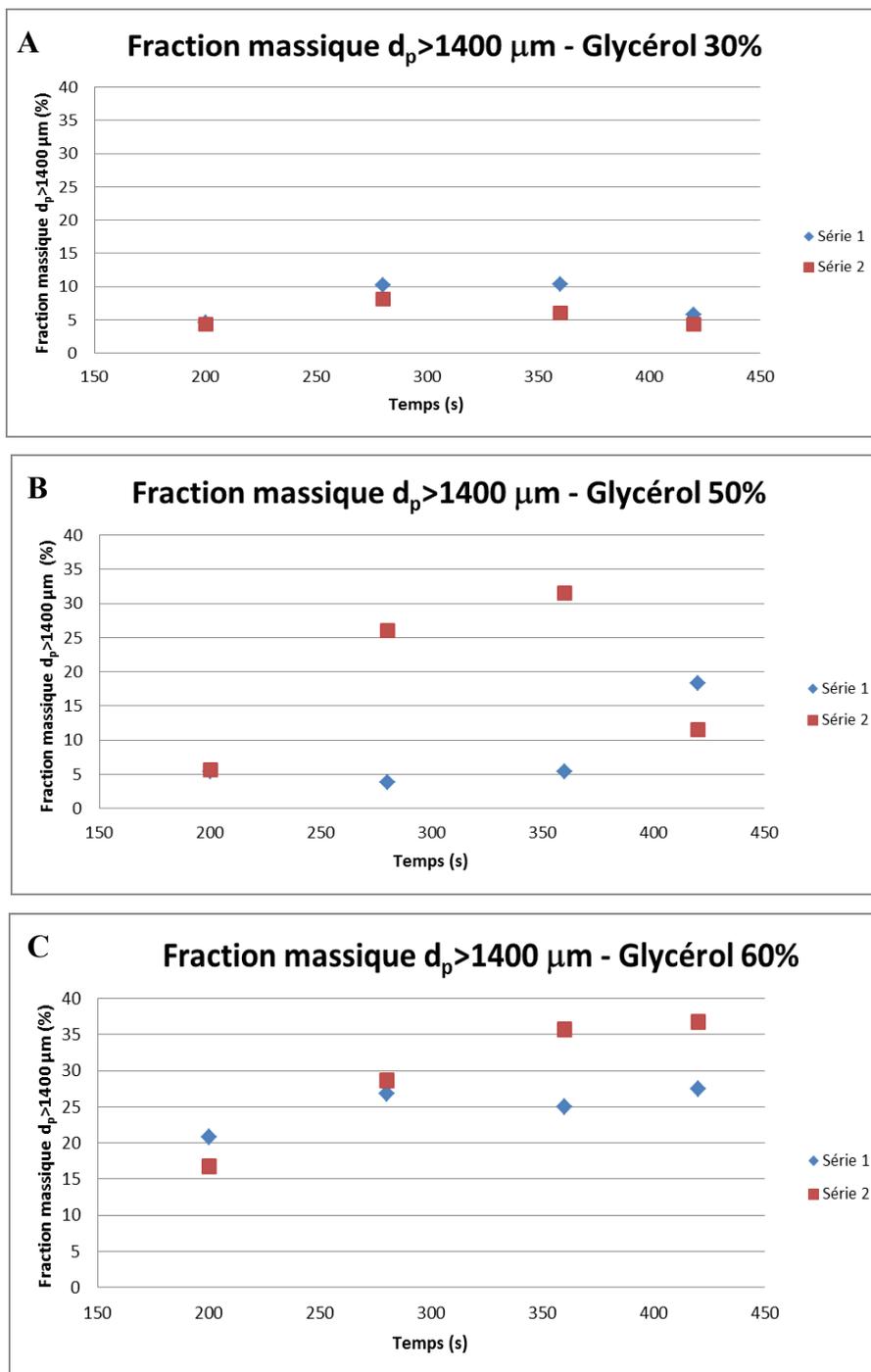


Figure 37: Fraction massique de particules supérieures à $1400 \mu\text{m}$ en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30%; (B) : Glycérol 50%; (C) : Glycérol 60% et un mélange de poudre lactose Pharmatose 200M) / PVP(Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

La distinction se fait encore entre les différents liquides de mouillage et confirme les résultats relatifs aux diamètres. Le glycérol 30% présente une fraction de particules grossières inférieure à 10% de la totalité des particules obtenues et qui semble diminuer avec la maturation. Dans le cas du glycérol 50%, les résultats sont beaucoup plus marqués avec jusqu'à 30% de particules grossières. Cependant, cette évolution n'est pas reproductible car les résultats entre les deux séries sont très différents : la série 1 présente des résultats inférieurs à 5% mais qui augmentent brusquement à 20% pour le dernier temps alors que la série 2 présente des taux de particules grossières augmentant de 5 à 30% pour les trois premiers temps et revient à 10 % pour le dernier temps de mélange.

Le constat est le même pour le glycérol 60% : les deux séries sont reproductibles pour les temps de 200s et 280s avec des fractions de particules grossières déjà élevées : 16 à 20% pour le temps 200s et 27 à 30% pour le temps de 280s. En revanche pour les deux derniers temps, l'évolution est radicalement différente. Les fractions de particules grossières se stabilisent à 25% pour la première série alors que la seconde croît encore jusqu'à 35-37 % de particules grossières. Malgré ce manque de reproductibilité, la proportion de grosses particules est tout de même très important pour les liquides de mouillages glycérol 50% et glycérol 60% allant jusqu'à un tiers de la poudre granulée.

La Figure 38 représente l'évolution de la fraction des particules grossières (avec le diamètre $d_p > 1400 \mu\text{m}$) avec les deux liquides de mouillage constitués d'HPMC.

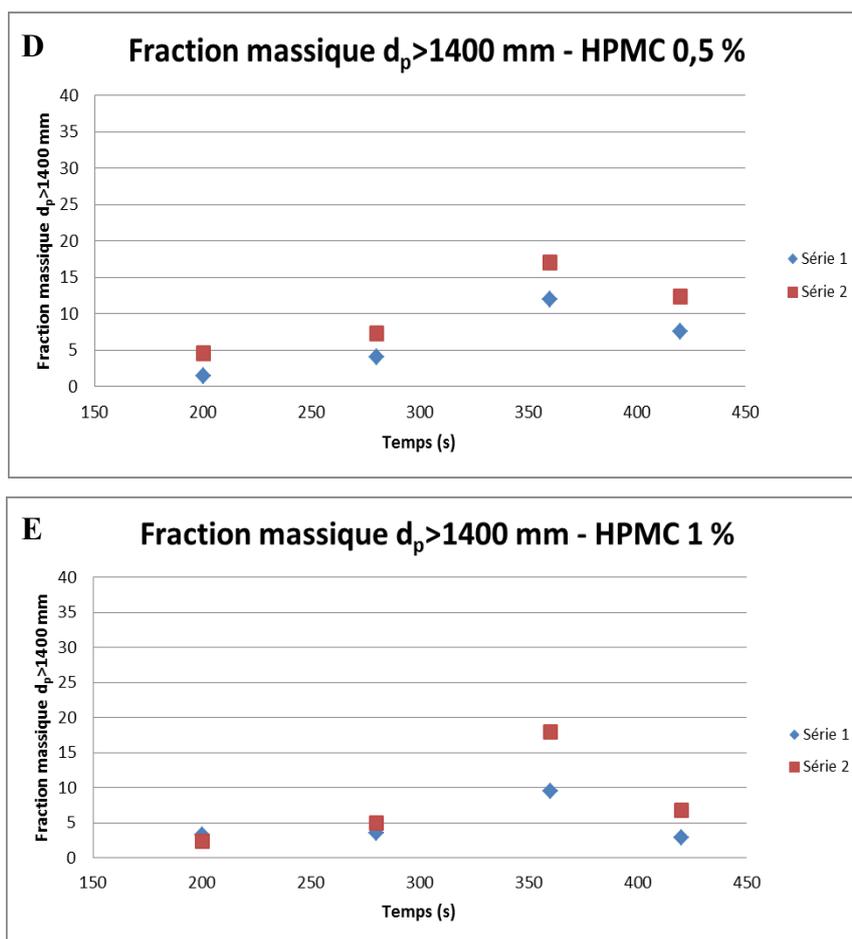


Figure 38: Fraction massique de particules supérieures à 1400 μm en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et (D) : HPMC 0.5%, (E): HPMC 1% et un mélange de poudre lactose Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)

Dans le cas de l'HPMC, hormis un pic au temps de mélange de 360s pour les deux liquides de mouillages, la fraction des particules grossières est relativement faible : celle-ci reste inférieure à 8% de la quantité totale des particules pour la première série et inférieure à 12% pour la seconde série. De plus, il semble que la maturation ait un véritable rôle avec l'HPMC : en effet, la taille des particules grossières diminue aussi bien pour l'HPMC 0.5% que pour l'HPMC 1% et pour les deux séries.

La disparité dans la distribution des particules entre liquide de mouillage peut être expliquée par les propriétés physicochimiques de ce liquide. Lorsque la viscosité est faible, il y a formation de gouttes de faible diamètre qui se distribuent en surface de la poudre. Cette configuration a tendance à produire des grains de plus petit diamètre et peu de particules grossières (glycérol 30% et HPMC 0.5%).

Dès que la viscosité augmente, les gouttes formées sont de plus gros diamètre et ont tendance à former des grains plus gros notamment des particules supérieures à 1400 μm . Mais dans le cas de l'HPMC, la tension superficielle est peu élevée ce qui induit un étalement à la surface favorisé : le liquide de mouillage est mieux réparti dans le lit de la poudre et a tendance à donner de plus petits grains (HPMC 1%). En revanche, avec le glycérol, la tension superficielle est élevée : le liquide a donc du mal à s'étaler sur le lit de poudre et a tendance à former des amas de plus gros volume, de façon proportionnelle à la viscosité (glycérol 50% et glycérol 60%).

IV CONCLUSION

A travers cette étude, les influences que peuvent avoir les paramètres physico-chimiques du liquide de mouillage sur la granulation humide à haute vitesse de cisaillement ont été explorées. Les résultats obtenus confirment l'impact de la viscosité et de la tension superficielle sur la distribution granulométrique et sur la maîtrise du procédé.

L'analyse des résultats montre que dans le cas du glycérol, l'augmentation de la viscosité entraîne une diminution marquée de la qualité du grain : la distribution granulométrique est plus étalée, les diamètres moyens augmentent rapidement avec le temps de mélange tout comme la fraction de particules grossières. De plus, la cinétique de granulation représentée par les valeurs du couple exercé sur l'arbre de l'agitateur est moins marquée : la phase de nucléation ne se produit pas avec l'apparition directe de la phase de croissance et la phase de croissance-consolidation subit de nombreuses oscillations, d'intensité proportionnelle à la viscosité du mélange.

Au contraire, dans le cas de l'HPMC, l'augmentation de la viscosité ne diminue pas la qualité du grain, qui conserve une distribution granulométrique homogène avec l'augmentation du temps de mélange. La diminution de la tension superficielle liée à l'utilisation de l'HPMC pourrait être la clef du processus : cette faible tension de surface permettrait un meilleur étalement des gouttes sur la poudre et éviterait la formation de grains grossiers. L'évolution du couple semble plus difficile à analyser, la phase de nucléation n'apparaissant qu'avec l'HPMC 1%. Cependant, les fluctuations sont bien moindres dans le cas de l'HPMC que dans le cas du glycérol.

Ces résultats conduisent à formuler deux hypothèses. Premièrement, l'utilisation d'un liquide de mouillage à viscosité élevée montre ses limites confirmant les travaux de la partie bibliographique. En effet, l'augmentation de la viscosité à elle seule ne garantit pas l'obtention d'une poudre granulée de bonne qualité. Deuxièmement, un faible abaissement de la tension superficielle semble être important dans l'obtention d'un procédé de granulation maîtrisable et reproductible. Bien entendu, ces hypothèses doivent être confirmées par la réalisation de nouvelles expériences, notamment avec l'HPMC qui semble être un élément prometteur, pour s'assurer de la reproductibilité de ces essais.

A travers cette étude, d'autres perspectives expérimentales peuvent aussi s'offrir à nous. L'HPMC 1% donnant d'excellents résultats en termes de maîtrise du procédé et qualité du grain, de nouveaux essais pourraient être développés en augmentant sensiblement la viscosité

du liquide de mouillage avec un liquide de mouillage HPMC 1.5% ou HPMC 2%. D'autres paramètres caractéristiques des grains obtenus pourraient être étudiés: la sphéricité des grains obtenus pourrait notamment être analysée tout comme la porosité des grains ou la résistance à la compression. La suite logique semble être l'incorporation de principes actifs dans la formulation, pour évaluer si les observations de l'étude se maintiennent et restent applicables dans la mise en forme de futures poudres pharmaceutiques.

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Procédé de granulation humide [6]	12
Figure 2: Forces de van der Waals et forces électrostatiques [3, 9]	13
Figure 3: Imbrication mécanique de deux grains agglomérés [9]	14
Figure 4: Pont solide entre deux grains [9]	14
Figure 5: Ponts liquides immobiles entre deux grains [9]	15
Figure 6: Agglomérat de deux grains formé par un pont liquide [11]	15
Figure 7: Etats d'agglomération du granulé en fonction du taux de saturation [15]	17
Figure 8: Approche traditionnelle de la croissance des grains [6]	20
Figure 9: Approche moderne de la granulation [2]	21
Figure 10: Régime de granulation en fonction de D_e et du degré de saturation en liquide [7]	23
Figure 11: Angle de contact liquide solide	24
Figure 12: Impact de la tension de surface par rapport aux diamètres des particules sur la qualité de la granulation [1]	26
Figure 13: Diamètre moyen en masse des grains obtenu en fonction de l'énergie fournie par le mobile d'agitation pour 3 vitesses de rotation [27]	28
Figure 14: Evolutions des particules fines, intermédiaires et grossières selon la vitesse de l'agitateur [28]	30
Figure 15: Résultat d'un essai de granulation humide à trois vitesses d'agitation différentes: a) 300 rpm b) 650 rpm c) 950 rpm en l'absence d'émoteur [28]	31
Figure 16: Pourcentage d'agrégats dans la poudre granulée en fonction de la vitesse d'agitation [28]	32
Figure 17: Comparaison de l'évolution du diamètre moyen avec et sans émoteur [28]	33
Figure 18: Courbe de la puissance électrique consommée en fonction du débit de liquide de mouillage [31]	36

Figure 19: Représentation du mélangeur granulateur ProCept	40
Figure 20: Représentation schématique du granulomètre laser.....	43
Figure 21: Valeur du couple en fonction du temps de mouillage au débit de 1ml/min (les valeurs indiquées à proximité de la courbe correspondent aux temps de mouillage appliqués lors de l'étude granulométrique).....	44
Figure 22: Formule chimique de l'HPMC	48
Figure 23: Evolution de la viscosité en fonction du taux de cisaillement [38]	49
Figure 24: Validation de la détermination de la distribution granulométrique par granulométrie laser sur un échantillon de poudre (Tween 20 - Série 2 - 280s)	53
Figure 25: Reproductibilité de l'essai D (Tween 20 à 5 CMC) - Distribution granulométrique	54
Figure 26: Reproductibilité de l'essai C (Glycérol/Eau 35%/65%) - Distribution granulométrique	56
Figure 27 : Evolution du couple de l'agitation lié à l'utilisation des liquides de mouillage Glycérol 30%, Glycérol 50% et Glycérol 60 % au temps d'arrêt de 420s et d'un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M)/PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m) issue de la série 2	58
Figure 28: Evolution du couple de l'agitation lié à l'utilisation du liquide de mouillage HPMC 0.5% et HPMC 1% au temps d'arrêt de 420s et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M)/PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m) issue de la série 2.....	58
Figure 29: Evolution du couple en fonction du temps de mélange avec un liquide de mouillage composé d'eau déminéralisée et de (A) : Glycérol 30 % - Série 1; (B) : Glycérol 30% - Série 2; (C) : Glycérol 50 % - Série 1; (D) : Glycérol 50 % - Série 2; (E): Glycérol 60 % - Série 1; (F): Glycérol 60 % - Série 2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)	60
Figure 30: Evolution du couple en fonction du temps de mélange avec un liquide de mouillage composé d'eau déminéralisée et de (A) : HPMC 0.5 % – Série 1; (B) : HPMC 0.5 % – Série	

2 ; (C) : HPMC 1% – Série 1 ; (D) : HPMC 1% – Série2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)..... 62

Figure 31: Distribution granulométrique pour différents liquides de mouillage constitué d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30 % - Série 1; (B) : Glycérol 30% - Série 2; (C) : Glycérol 50 % - Série 1; (D) : Glycérol 50 % - Série 2; (E): Glycérol 60 % - Série 1; (F): Glycérol 60 % - Série 2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)..... 64

Figure 32: Distribution granulométrique liée aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : HPMC 0.5 % – Série 1; (B) : HPMC 0.5 % – Série 2 ; (C) : HPMC 1% – Série 1 ; (D) : HPMC 1% – Série 2 et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)..... 66

Figure 33: Diamètre d_{50} en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30%; (B) : Glycérol 50%; (C) : Glycérol 60% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m) 69

Figure 34: Diamètre d_{50} en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (D) : HPMC 0.5%, (E): HPMC 1% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)..... 71

Figure 35: Diamètre $d_{4,3}$ en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30%; (B) : Glycérol 50%; (C) : Glycérol 60% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m) 73

Figure 36: Diamètre $d_{4,3}$ en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (D) : HPMC 0.5%, (E): HPMC 1% et un mélange de poudre lactose (Pharmatose 100M) / PVP (Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)..... 74

Figure 37: Fraction massique de particules supérieures à 1400 μm en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et de (A) : Glycérol 30%; (B) : Glycérol 50%; (C) : Glycérol 60% et un mélange de poudre lactose Pharmatose 200M) / PVP(Kollidon 30) 97.5%/2.5% (m/m)..... 76

Figure 38: Fraction massique de particules supérieures à 1400 μm en fonction du temps d'arrêt lié aux différents liquides de mouillage composé d'eau distillée et (D) : HPMC 0.5%,

(E): HPMC 1% et un mélange de poudre lactose Pharmatose 200M) / PVP (Kollidon 30)

97.5%/2.5% (m/m) 78

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau des données caractéristiques du mélangeur	40
Tableau 2: Paramètres physico-chimiques des liquides de mouillage des précédents essais ..	45
Tableau 3: Protocole de granulation.....	50
Tableau 4: Détermination de la tension superficielle des différents liquides de mouillage.....	51
Tableau 5: Détermination de la viscosité des différents liquides de mouillage	51
Tableau 6: Paramètres physicochimiques de l'essai D Tween 20	54
Tableau 7: Paramètres physicochimiques de l'essai C Glycérol/Eau	56

BIBLIOGRAPHIE

1. Iveson, S.M., et al., *Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review*. Powder Technology, 2001. **117**(1-2): p. 3-39.
 2. Iveson, S.M. and J.D. Litster, *Growth regime map for liquid-bound granules*. AIChE Journal, 1998. **44**(7): p. 1510-1518.
 3. Iveson, S.M. and J.D. Litster, *Fundamental studies of granule consolidation - Part 2. Quantifying the effects of particle and binder properties*. Powder Technology, 1998. **99**(3): p. 243-250.
 4. Leuenberger, H., *New trends in the production of pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2001. **52**(3): p. 279-288.
 5. Ennis, B.J., ed. *Particle size enlargement*. Perry's Chemical Engineers' Handbook. 1997, McGraw-Hill: New York. 20-56 20-89.
 6. Saleh, K., *Mise en oeuvre des poudres - Granulation humide : bases et théorie [J2253]*. Techniques de l'ingénieur, 2009. **Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique**.
 7. Saleh, K., *Mise en oeuvre des poudres - Techniques de granulation humide et liants [J2254]*. Techniques de l'ingénieur, 2009. **Opérations Unitaires. Génie de la réaction chimique**.
 8. Rumpf, *The strength of granules and agglomerates*. Agglomeration, Interscience, 1962: p. 379-418.
 9. Pietsch, W., *An interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration*. Powder Technology, 2003. **130**(1-3): p. 8-13.
 10. Mitchell, J., *Fundamentals of soils behaviour*. Wiley interscience, Second Edition, 1993.
 11. Iveson, S.M., J.A. Beathe, and N.W. Page, *The dynamic strength of partially saturated powder compacts: the effect of liquid properties*. Powder Technology, 2002. **127**(2): p. 149-161.
 12. Haines, W., *Studies of the physical properties of soils. II. A note on the cohesion developed by capillarity forces in a deal soil*. Journal of agricultural science, 1925. **15**: p. 529-535.
 13. Hotta, K., K. Takeda, and K. Iino, *The capillary binding force of a liquid bridge*. Powder Technology, 1974. **10**(4-5): p. 231-242.
 14. Faure, A., P. York, and R.C. Rowe, *Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2001. **52**(3): p. 269-277.
 15. Newitt, D.M., *A contribution to the theory and practice of granulation*. Trans. I. Chem. Eng., 1958. **36**: p. 422-441.
 16. Pietsch, W., E. Hoffman, and H. Rumpf, *Tensile strength of moist agglomerates*. Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development, 1969. **8**(1): p. 58-62.
 17. Barlow, C.G., *Granulation of powders*. Chemical Engineering, London, CE196/CE201, 1968.
 18. Sastry, K.V.S. and D.W. Fuerstenau, *Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization*. Powder Technology, 1973. **7**(2): p. 97-105.
 19. Reynolds, G.K., et al., *Breakage in granulation: A review*. Chemical Engineering Science, 2005. **60**(14): p. 3969-3992.
 20. van den Dries, K., et al., *Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity*. Powder Technology, 2003. **133**(1-3): p. 228-236.
-

21. Fu, J., et al., *Impact deformation and rebound of wet granules*. Powder Technology, 2004. **140**(3): p. 248-257.
22. Rowe, R.C., *Binder-substrate interactions in granulation: A theoretical approach based on surface free energy and polarity*. International Journal of Pharmaceutics, 1989. **52**(2): p. 149-154.
23. Krycer, I., D.G. Pope, and J.A. Hersey, *An evaluation of tablet binding agents part I. Solution binders*. Powder Technology, 1983. **34**(1): p. 39-51.
24. Schaefer, T. and C. Mathiesen, *Melt pelletization in a high shear mixer .9. Effects of binder particle size*. International Journal of Pharmaceutics, 1996. **139**(1-2): p. 139-148.
25. Walker, G.M., G. Andrews, and D. Jones, *Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders*. Powder Technology, 2006. **165**(3): p. 161-166.
26. Mills, P.J.T., et al., *The effect of binder viscosity on particle agglomeration in a low shear mixer/agglomerator*. Powder Technology, 2000. **113**(1-2): p. 140-147.
27. Knight, P.C., et al., *An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer*. Powder Technology, 2000. **110**(3): p. 204-209.
28. Chitu, T.M., D. Oulahna, and M. Hemati, *Wet granulation in laboratory-scale high shear mixers: Effect of chopper presence, design and impeller speed*. Powder Technology. **206**(1-2): p. 34-43.
29. Scott, A.C., M.J. Hounslow, and T. Instone, *Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation*. Powder Technology, 2000. **113**(1-2): p. 205-213.
30. Gluba, T., *The effect of wetting liquid droplet size on the growth of agglomerates during wet drum granulation*. Powder Technology, 2003. **130**(1-3): p. 219-224.
31. Leuenberger, H., *Scale-up of granulation processes with reference to process monitoring*. Acta Pharmaceutical Technology, 1982. **29**: p. 274-280.
32. Smirani, N., *Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement*, in *Laboratoire des Sciences du Génie Chimique - ENSIC*. 2008, Institut National Polytechnique de Lorraine: Nancy.
33. Boudiaf, Y., *Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide*. 2009, Faculté de Pharmacie de Nancy.
34. Pierce, S.M., K.B. Chan, and H.P. Zhu, *Residual patterns of alkyl polyoxyethylene surfactant droplets after water evaporation*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008. **56**(1): p. 213-219.
35. Chatelet, J., *Systèmes optroniques semi-actifs - Application du laser à la granulométrie*. Techniques de l'ingénieur, 2012.
36. Martin, A., *Etude cinétique de la granulation humide en mélangeur granulateur haute vitesse en présence d'un tensio-actif non ionique*. 2012, Université de Lorraine
37. Perez, O.E., et al., *Thermodynamic and dynamic characteristics of hydroxypropylmethylcellulose adsorbed films at the air-water interface*. Biomacromolecules, 2006. **7**(1): p. 388-393.
38. Chitu, T.M., *GRANULATION HUMIDE DES POUDRES COHESIVES: RHEOLOGIE, MECANISMES DE CROISSANCE ET TENUE MECANIQUE DES GRANULES*, in *RAPSODEE (centre de Recherches d'Albi en génie des Procédés, des Solides Divisés, de l'Energie et de l'Environnement)*. 2009, INPL: Toulouse.

RESUME ET MOTS CLES

La granulation humide et les phénomènes qui la gouvernent sont encore mal connus malgré son intérêt dans l'industrie pharmaceutique. Cette étude se centre sur la maîtrise de la granulation humide lors de la modification des propriétés physico-chimiques du liquide de mouillage dans le cas d'un mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement. Deux paramètres physico-chimiques ont été pris en compte : la viscosité du liquide de mouillage et sa tension superficielle. Les meilleurs résultats ayant été observés pour une viscosité soutenue, l'objectif a été d'augmenter la viscosité du mélange tout en maintenant la tension superficielle pour voir l'impact de ces modifications sur la maîtrise du procédé et la qualité du grain obtenu. Deux composés ont été ajoutés dans le liquide de mouillage pour modifier les paramètres physicochimiques : le glycérol, qui permet une viscosité élevée et une tension superficielle maintenue, et l'HPMC, qui permet d'avoir une viscosité élevée malgré une tension superficielle un peu plus faible. Des séries de granulations humides ont été réalisées avec trois types de liquide de mouillage pour le glycérol de viscosité croissante (Glycérol 30%, Glycérol 50% et Glycérol 60%) et deux types de liquides de mouillage pour l'HPMC (HPMC 0.5 % et HPMC 1%) avec différents temps de mouillage de la poudre.

Pour analyser le déroulement de la granulation humide et la qualité de la granulation, la mesure du couple sur l'arbre d'agitation est réalisée tout au long de l'ajout du liquide de mouillage. Ensuite, une analyse de la distribution granulométrique de la poudre et de l'évolution du diamètre des grains obtenus est réalisée. Au vu des résultats de couple, le procédé apparaît moins maîtrisé avec le glycérol quand la viscosité augmente alors que ce phénomène est moins marqué avec l'HPMC où le procédé est mieux maîtrisé à viscosité équivalente. Le glycérol 30% et l'HPMC 1% semblent être les conditions les plus adéquates pour la maîtrise du procédé de granulation humide à haut taux de cisaillement. Ces résultats semblent se confirmer aussi bien du point de vue des études sur le couple que des études sur la distribution granulométrique et sur les l'évolution du diamètre des grains. Pour l'HPMC, ces résultats peuvent être expliqués par la tension superficielle plus faible des liquides de mouillage, qui favorise l'étalement des gouttes de liquides de mouillage et diminue la formation de gros grains. De plus, les propriétés liantes de l'HPMC pourraient expliquer ces bons résultats en facilitant l'adhérence des particules en début de granulation favorisant ainsi une granulation régulière de la poudre.

Mots clefs : granulation humide – haut taux de cisaillement – mélangeur-granulateur – viscosité – tension superficielle – distribution granulométrique – couple d'agitation – granulométrie laser – diamètre moyen

SERMENT

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.