

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2006

N°37

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
David GUERIN

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2006.

**La Granulation Humide dans l'industrie pharmaceutique:
revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et
les paramètres de mise au point du procédé de granulation
humide**

Président: M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique

Assesseurs: Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences
de Pharmacie Galénique

M. Jean Michel FILHOL, Responsable
Production, Pierre Fabre

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	4
1ère partie: La granulation : aspects généraux	5
I Introduction – Définition	5
II Applications:.....	5
III Méthodes	7
IV Mécanisme de formation des liaisons particulières au cours de la granulation humide:.....	10
A Les ponts solides	10
B Forces interfaciales et pression capillaire dans les surfaces liquides mobiles.....	10
C Forces d'adhésion et de cohésion dans les liants à mobilité restreinte	11
D Forces d'attraction entre les particules solides	11
E Forces d'enchevêtrement mécanique	11
V Mécanisme de formation et de croissance des grains:.....	12
VI Méthodes d'études des grains	16
A forme des grains	16
B Granulométrie	16
C Densité apparente – volume apparent.....	16
D Fluidité – Ecoulement	17
E Porosité.....	17
F Surface spécifique.....	17
G Dureté – Friabilité	18
H Comprimabilité	18
I Humidité	18
J Mouillabilité – désagrégation – dissolution	18
K Etudes analytiques.....	18
VII Conclusion	19
2 ^{ème} partie: Matériels et méthodes de granulation	20
I La granulation par voie sèche [14-16].....	20
A Introduction	20
B Techniques utilisées.....	20
1 Le Briquetage ou double compression	20
2 Le compactage	20
C Avantages et inconvénients de la granulation par voie sèche	24
II Granulation par voie humide	25
A Introduction	25
B Méthode polyphasique	26
1 Le mélange des poudres	26
2 Le mouillage ou humidification.....	28
3 Le calibrage humide (ou granulation proprement dite)	35
4 Le séchage	38
5 Calibrage.....	45
C Méthode monophasique	47
1 Avantages et inconvénients	47
2 Matériels	48
III Conclusion	64
3 ^{ème} partie: Paramètres et facteurs de mise au point de la granulation humide	65
I Introduction	65
II Les paramètres de formulation	65
A Caractérisation des principes actifs et des excipients.....	65
1 Influence de la forme, de la taille et de la surface spécifique des particules	66
B Compatibilité des substances	67
1 Les études de stabilité	67
2 Les méthodes chromatographiques.....	68
C Excipients les plus utilisés en granulation humide.....	68

D Liants utilisés en granulation humide.....	69
1 Polymères naturels	70
2 Polymères synthétiques.....	71
3 Les sucres.....	73
E Les facteurs influençant l'efficacité des liants	74
1 Le mode d'incorporation du liant.....	74
2 La concentration du liant.....	74
3 Le volume de la solution liante.....	76
4 Propriétés mécaniques du liant.....	76
5 Propriétés du principe actif et des autres excipients de la formule.....	77
6 La distribution du liant.....	78
7 L'influence du solvant	78
III Paramètres technologiques	79
A Paramètres technologiques des MG et MGS.....	79
1 Importance de la forme des outils.....	79
2 Importance de la forme de la cuve.....	80
B Paramètres technologiques des Lits d'Air Fluidisé (LAF).....	82
1 Le débit d'air process.....	82
2 Le tamis de fond de cuve.....	82
3 Le système de granulation.....	82
IV Paramètres opératoires	83
A Paramètres opératoires des MG et MGS.....	83
B Paramètres opératoires des LAF	88
Conclusion.....	95
Tables des illustrations	96
Bibliographie.....	98

Introduction

Lors de la fabrication de formes sèches tels que les comprimés, les sachets ou encore certaines gélules, le mélange des poudres nécessite une étape préliminaire appelée granulation soit parce qu'il n'est pas compressible directement soit pour des raisons de biodisponibilité.

Dans l'industrie pharmaceutique, la granulation humide est l'une des techniques de choix pour obtenir ce granulé aux propriétés bien spécifique. Elle fait partie des techniques les plus utilisées pour la fabrication des formes sèches et notamment pour la fabrication des comprimés et des granulés pour sachets.

La technique de la granulation est aujourd'hui maîtrisée, mais au fil du temps, les matériels ont évolué, et fait évoluer par la même occasion la technique par elle-même. Aujourd'hui, les industriels ont besoin de connaître les changements à effectuer dans le procédé lorsqu'ils changent de matériel. Les nouveaux équipements nécessitant un investissement lourd, ils doivent être rapidement opérationnels et performants.

L'objectif de cette thèse est donc de présenter une synthèse des travaux de recherche et de développement concernant les principaux paramètres critiques de la granulation humide au cours des vingt dernières années. Ce travail doit permettre d'avoir une approche globale des paramètres entrant en jeu dans la granulation, afin d'accélérer la mise au point d'un procédé ou bien d'optimiser la production d'un granulé destiné à la fabrication de comprimés.

Les aspects généraux de la granulation seront développés au travers des différents mécanismes entrant en jeu dans le procédé de granulation humide afin de comprendre l'influence des paramètres. Un bref exposé des méthodes d'étude du grain sera également présenté.

Les principes de bases ainsi fixés, les différentes méthodes de granulation seront étudiées ainsi qu'une liste non exhaustive des principaux matériels utilisés en granulation sèche et humide.

Enfin, ces éléments mis en place, la dernière partie proposera un exposé des différents paramètres intervenant dans le procédé de granulation humide, ceci afin de bien cerner la manière dont ils vont influencer la qualité finale du grain.

1ÈRE PARTIE: LA GRANULATION : ASPECTS GÉNÉRAUX

I INTRODUCTION – DÉFINITION

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grain après calibrage [1].

C'est l'opération préliminaire à la compression. La valeur et la quantité des principes actifs ne permettent qu'occasionnellement d'avoir recours à la compression directe. Il est le plus souvent nécessaire de procéder à une granulation. Elle permet l'obtention d'un grain compressible à partir d'un mélange de poudres non compressibles.

II APPLICATIONS:

Par rapport à un simple mélange de poudres, le granulé présente un certain nombre d'avantages:

Meilleure conservation de l'homogénéité du mélange à comprimer pendant toute la durée de la compression ce qui contribue à un dosage correct de l'unité de prise

La granulation, va provoquer l'apparition de liaisons entre les particules. Ces liaisons peuvent contribuer à l'obtention et au maintien de l'homogénéité du mélange pendant toute la durée de la compression. Lors de la fabrication des comprimés, cette caractéristique favorisera le respect des spécifications relatives à la teneur en principe actif.

Propriétés d'écoulement du grain:

La granulation va permettre, par l'intermédiaire de la formation d'un grain, d'assurer un écoulement convenable du mélange de la trémie d'alimentation, au sabot, puis à la chambre de compression de la presse à comprimer. Cette amélioration des propriétés d'écoulement du mélange est due à l'augmentation de la densité et de la taille des particules par la formation d'un grain et à la modification de la forme et de l'état de surface de ces particules. Cette caractéristique favorisera un remplissage régulier de la chambre de compression permettant d'obtenir des comprimés de masse uniforme.

Ces propriétés peuvent aisément être appréciées par l'intermédiaire d'un test d'écoulement comparatif pratiqué entre une prise d'essai de 100g de produit granulé et de 100g de la poudre initiale. Dans tous les cas, le temps d'écoulement des granulés doit être plus court que celui du mélange initial.

Réduction du problème des poussières

La granulation (humide surtout) va permettre de réduire le dégagement de poussières comparativement au même mélange à l'état pulvérulent. Elle participe ainsi à la diminution des problèmes de contaminations croisées et facilite les nettoyages.

Compression plus aisée.

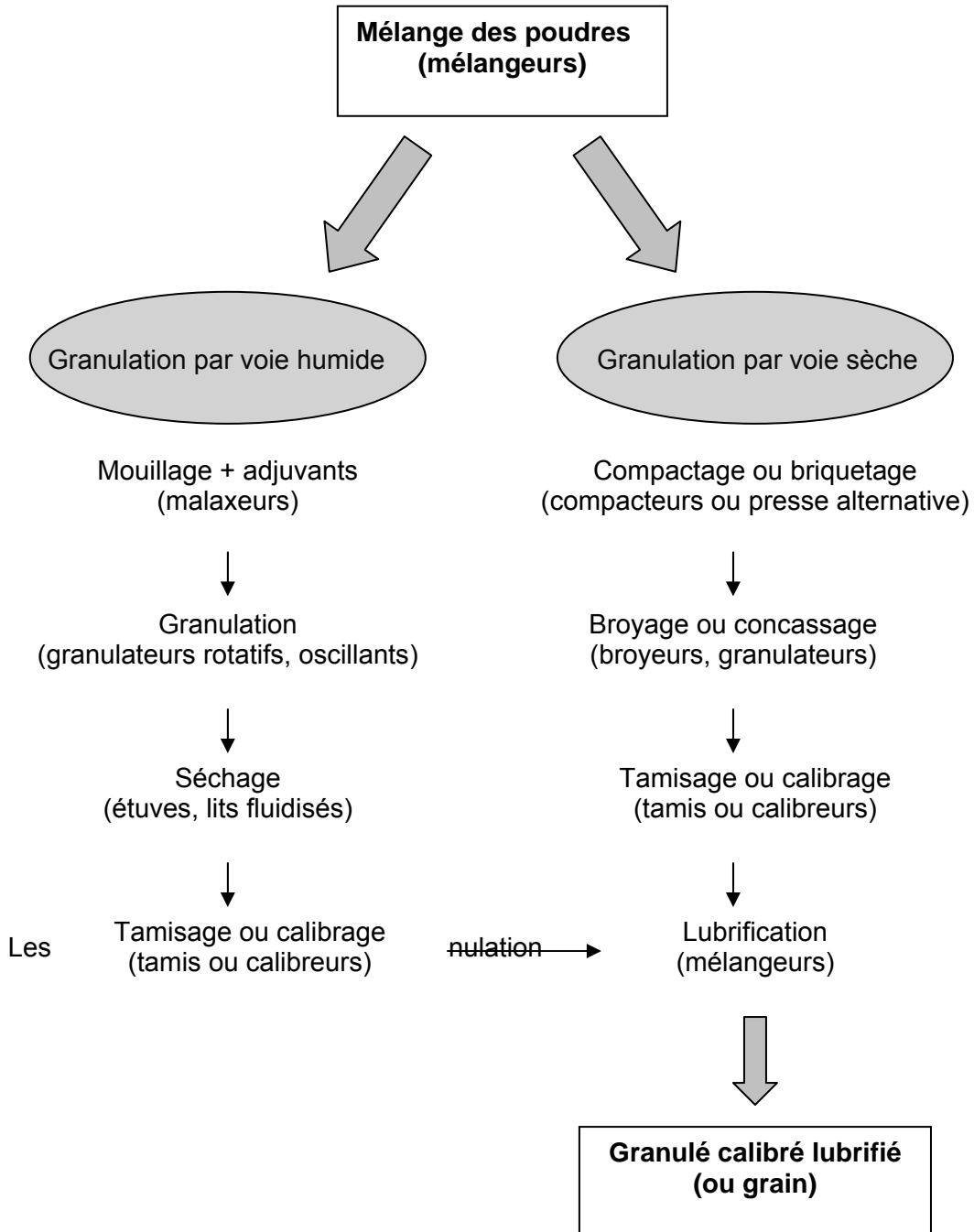
La granulation permet d'effectuer une première densification du mélange, ce qui lors de l'étape de compression se traduit par une compression obtenue plus facilement, nécessitant moins de pression, ce qui crée moins d'échauffement et d'usure de la presse.

Biodisponibilité adéquat du principe actif

La granulation peut modifier la vitesse de dissolution des principes actifs. En effet l'emploi de liants, le plus souvent des substances de nature hydrophile, peut entraîner une amélioration du mouillage des surfaces et par là même; améliorer la vitesse de dissolution de principes actifs hydrophobes [2-4].

III MÉTHODES

On rencontre deux grandes voies de granulation: (Cf. schéma 1)



La granulation par voie sèche qui consiste à créer des liaisons entre particules solides par simple agglomération mécanique.

La granulation par voie humide, où les liaisons entre particules solides sont créées par agglutination à l'aide d'un liquide de mouillage, suivie d'un séchage.

La granulation sèche, consiste en l'agglomération des poudres par compression d'un mélange de poudres (compactage ou briquetage). Ces compressions vont ensuite être concassées ou broyées puis calibrées au travers d'un tamis afin d'obtenir la granulométrie désirée.

La granulation humide consiste en l'agglomération de poudres à l'aide d'un liquide de mouillage.

Les différentes étapes de la granulation humide qui ont été décrites [5] sont les suivantes. Bien que selon les procédés certaines soient simultanées, les auteurs ont pu distinguer :

Mélange des matières premières : Cette étape a pour but de répartir le principe actif et les excipients de façon homogène

Fabrication d'une solution de liant et transfert dans le granulateur

Mouillage des poudres et mélange : cette étape a pour but de créer des liaisons entre les particules, celles-ci devant être suffisamment fortes pour que l'ensemble supporte l'opération de granulation proprement dite.

Granulation : cette étape a pour but de mélanger poudre et liquide pour atteindre la structure granuleuse, par cisaillement mécanique ou par pulvérisation

Répartition sur plateau du granulé humide : cette étape n'est retrouvée que lors d'un séchage en étuve.

Séchage : Cette étape permet de diminuer le taux d'humidité à une valeur adaptée pour éviter la dégradation du principe actif et permettre la mise en forme. Un taux minimal d'humidité est cependant nécessaire pour conserver les propriétés physiques de compressibilité.

Calibrage : Il permet d'obtenir une bonne répartition granulométrique par passage au travers d'une grille calibrée

Ajout de lubrifiants et désintégrants : le but de la lubrification est de faciliter l'écoulement et d'éviter le collage du granulé séché dans les trémies d'alimentation et les machines de mise en forme (presse à comprimer, ensacheuse...)

Transfert des grains calibrés dans un mélangeur

Ces étapes sont soit réalisées dans des appareils différents, on parle alors de procédés polyphasiques ; soit elles sont réalisées dans un seul et même appareil appelé MGS (Mélangeur Granulateur Sécheur), ce procédé étant alors appelé monphasique.

Ces deux procédés ainsi que les matériels utilisés seront étudiés dans la deuxième partie après avoir décrit le mode de formation spécifique des grains, ainsi que les différentes méthodes d'études des granulés finaux.

IV MÉCANISME DE FORMATION DES LIAISONS PARTICULAIRES AU COURS DE LA GRANULATION HUMIDE:

Les mécanismes de liaison particulaire proposés par Rumpf [6] puis repris par Duchène [7], Scharwz [8], et Saint Pol [9], relèvent de cinq types d'interactions:

Ponts solides

Forces interfaciales et pression capillaire dans les surfaces liquides mobiles

Forces d'adhésion et de cohésion dans les liants à mobilité restreinte

Forces d'attraction entre les particules solides

Forces d'enchevêtrement mécanique

A Les ponts solides

Ils sont de natures variées.

En ce qui concerne la granulation humide, les mécanismes les plus couramment rencontrés se manifestent lors du séchage des granulés:

L'action des liants durcissants

Le liant dissout dans la solution à pulvériser forme tout d'abord des ponts liquides entre les particules qui vont se transformer en ponts solides au cours du séchage.

La cristallisation de substances dissoutes

Une ou plusieurs substances présentes initialement dans le mélange, ou bien le liant lui-même, vont cristalliser. La nature des liaisons est due au développement des cristaux formés lors du séchage. Là encore, les ponts solides résultent de l'évaporation du liquide.

Le dépôt de particules colloïdales en suspension

C'est le mode d'action des liants les plus utilisés (solutions colloïdales plus ou moins concentrées et visqueuses de dérivés de la cellulose, de polyvinyl pyrrolidone, de gélatine et d'empois d'amidon...)

Au cours du séchage, les particules en suspension créent des ponts solides au sein du mélange en se déposant entre les grains de matière.

B Forces interfaciales et pression capillaire dans les surfaces liquides mobiles

Rumpf [6] a divisé ces forces en deux catégories:

Les forces d'interactions issues du contact entre deux surfaces recouvertes par un liquide (forces interfaciales)

Les forces de capillarité qui se développent à la surface des agrégats.

Ces forces représentent le principal mécanisme de cohésion de la granulation humide. Elles réalisent une première agglomération des particules par le biais de la création de ponts de nature liquide qui permettront la formation ultérieure de ponts solides par évaporation du liquide de mouillage.

C Forces d'adhésion et de cohésion dans les liants à mobilité restreinte

Ce sont des liants de viscosité élevée qui nécessitent d'être dispersés dans le mélange pour que ceux-ci forment un film très fin fortement adsorbé à la surface des particules.

Pour que ces films permettent une cohésion des particules entre elles, il est nécessaire de provoquer un rapprochement des particules de façon à mettre en contact deux surfaces recouvertes par ce film.

La nécessité de disperser un produit ayant une forte viscosité autour des particules, rend l'emploi de ces agents liants très difficile en granulation humide. Ce mécanisme n'interviendra donc que très rarement mais plus souvent dans le cadre de l'obtention d'une cohésion finale lors de la compression qui permet un rapprochement intense des particules.

D Forces d'attraction entre les particules solides

En granulation humide, ces forces sont négligeables en comparaison des ponts liquides mais elles peuvent intervenir en compression ou en granulation sèche.

Ces interactions nécessitent des distances extrêmement faibles entre les particules. Dans ces conditions, il peut y avoir création de liens, même en absence de film liquide. Ces forces regroupent des interactions moléculaires, électrostatiques, et magnétiques.

Les interactions électrostatiques, issues des charges créées par des frictions interparticulaires au cours du mélange, favorisent peu la cohésion des grains mais jouent un rôle de rapprochement des particules au début du phénomène, permettant la création de ponts liquides.

E Forces d'enchevêtrement mécanique

Ces forces sont notamment rencontrées lorsque sont présentes des particules fibreuses ou en forme de feuillet, il se crée alors des enchevêtrements qui lient les particules les unes aux autres.

Ce processus mécanique de liaison des particules influence la densité des agglomérats obtenus. Mais alors qu'il est considéré comme essentiel dans la granulation sèche ou la compression directe, sa contribution dans la granulation humide est considérée comme négligeable par rapport aux autres phénomènes.

V MÉCANISME DE FORMATION ET DE CROISSANCE DES GRAINS:

Sous l'action de l'eau ou d'autres liquides de mouillage, Rumpf [6], ainsi que Newitt et Conway Jones[10] distinguent trois étapes successives qui sont fonction de la quantité et de l'état de l'eau à la surface des particules. A chaque étape de la formation du grain correspond un état différent de l'eau (schéma 2).

Nucléation – Etat pendulaire

En partant de l'état pulvérulent, la présence d'une quantité restreinte de liquide de mouillage permet la création d'un premier état dit pendulaire. Il résulte de la formation, aux points de contact entre les particules, de ponts liquides au profil lenticulaire dont l'origine est la présence d'un fin film liquide autour des particules de poudre. Ces ponts sont peu nombreux et fragiles. Ces premières associations des particules sont appelées des noyaux. C'est pourquoi cette phase de constitution des futurs grains est également appelée nucléation.

Ces noyaux sont de nature triphasique: air / liquide / solide. Leur cohésion est faible, et ils vont être continuellement détruits et reformés sous l'effet des contraintes générées par le brassage nécessaire au procédé. L'augmentation de la quantité de liquide va augmenter leur probabilité de survie et consolider ces liaisons pendulaires.

Transition – Etat funiculaire

Avec l'augmentation de la quantité de liquide de mouillage disponible, le nombre de ponts liquides va augmenter et ceux-ci vont fusionner entre eux (les lamelles entrent en coalescence). Ceci va caractériser le passage vers l'état funiculaire, dans lequel les noyaux, toujours triphasiques, voient leur structure se renforcer par une augmentation des ponts liquides.

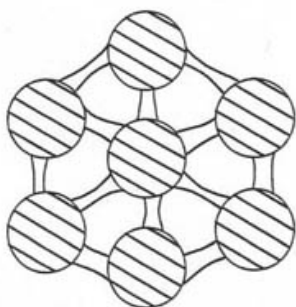
A la fin de cette étape de transition, on obtient un grand nombre de petits granules de tailles très différentes.

Grossissement – Etat capillaire

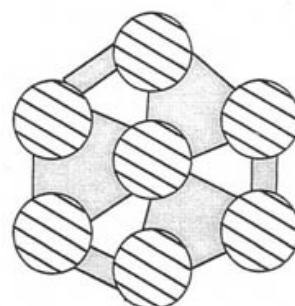
L'augmentation de la quantité de solution liante permet le remplacement total de l'air présent entre les particules, les granules sont biphasiques et la phase continue est liquide. On parle d'état capillaire. C'est cet état que l'on cherche à obtenir en granulation.

Le dépassement du stade état capillaire doit être évité si l'on ne veut pas arriver à l'état gouttelette.

L'état gouttelette est du à un excès de liquide de mouillage (surmouillage) ou les particules sont alors en suspension dans le liquide de mouillage, ce qui entraîne la formation de boules.



Etat pendulaire



Etat funiculaire

Différents états de l'eau dans un assemblage de particules solides
(source [10])

Les noyaux grossissent alors par deux mécanismes (figure 1):

Coalescence

La croissance par coalescence est à la base de la croissance de la plupart des granulés; elle résulte de la collision aléatoire des noyaux déjà formés.

Au moment de la collision, des forces de cohésion s'établissent aux points de contact. Pour que ces collisions soient efficaces, il est nécessaire que les forces de liaison soient supérieures aux forces de séparation qui résultent de l'action du poids et de la vitesse des agglomérats.

Les noyaux qui entrent en collision forment un granule plus gros.

Enrobage

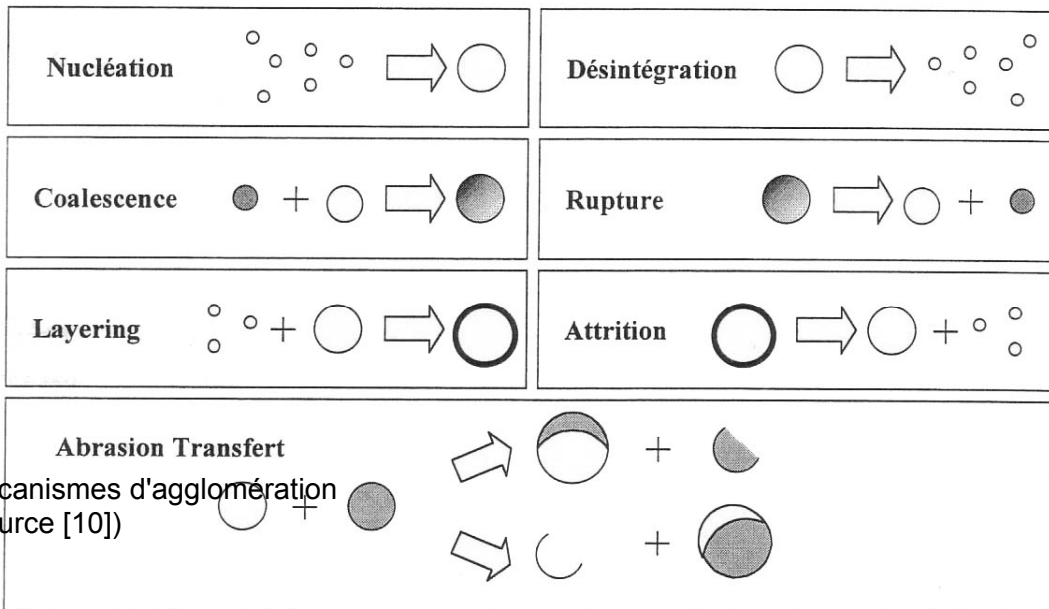
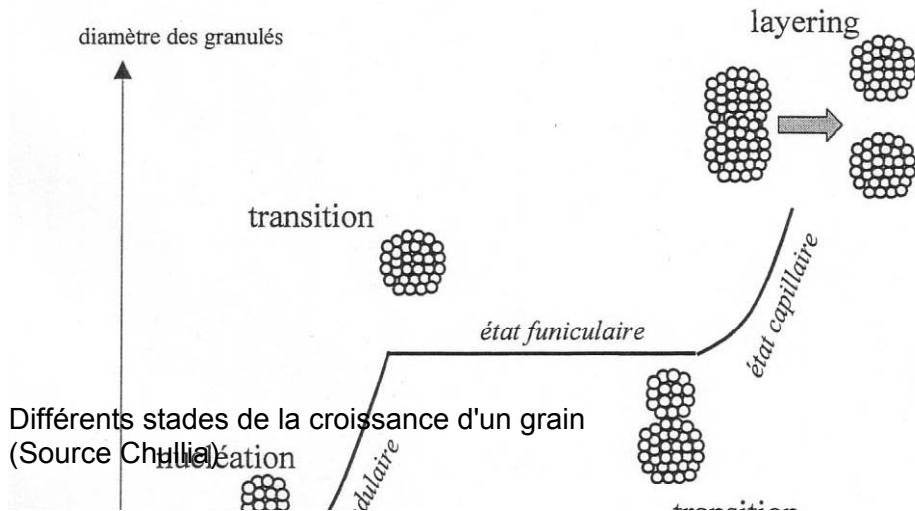
L'enrobage désigne les dépôts successifs de particules sur des noyaux déjà formés. Ces particules sont soit libres dans le mélange, soit elles proviennent de l'éclatement de noyaux; elles viennent alors former une couche sur le noyau primaire, c'est le layering. Les particules isolées s'ajoutent aux premiers noyaux par liaison pendulaire.

La croissance des granules se fait donc soit par coalescence des granules entre eux, soit par enrobage (répartition de petits granules à la surface de plus gros).

Lorsque les collisions sont trop violentes en comparaison des forces de liaisons entre les particules, le phénomène inverse à la croissance des grains se produit, il s'agit de l'éclatement, de la fragmentation et de l'attrition représentés sur la figure 2.

Le processus de granulation met en œuvre des phénomènes de croissance et de décroissance qui dépendent d'interactions complexes entre des facteurs relatifs à l'équipement, à son principe de fonctionnement, aux conditions opératoires et aux propriétés d'agglomération de la poudre [11].

Les différents équipements utilisés seront décrits dans la deuxième partie tandis que les paramètres influençant la qualité du grain final seront étudiés dans la troisième partie.



VI MÉTHODES D'ÉTUDES DES GRAINS

Afin de s'assurer de la conformité des granulés obtenus on peut avoir recours à plusieurs méthodes de contrôles concernant plusieurs paramètres:

A forme des grains

granulométrie
densité apparente – volume apparent
fluidité – écoulement
porosité
surface spécifique
dureté
comprimabilité
humidité résiduelle
mouillabilité – désagrégation – dissolution

Forme des grains

La forme des particules est importante car elle a une influence sur la plupart des autres propriétés du granulé. Elle peut être évaluée par une simple description à la suite d'une observation à la loupe binoculaire ou au microscope. Elle peut être selon les cas plus ou moins régulière, arrondie ou allongée.

B Granulométrie

La granulométrie est une science qui a pour objet la mesure des dimensions et la détermination de la forme des grains ou des particules. Les dimensions des grains d'un granulé se distribuent autour d'une valeur moyenne, suivant une courbe de distribution logarythmico-normale.

Afin d'établir la courbe de distribution granulométrique d'un grain, il est fait appel entre autres, à une méthode de tamisage, qui comprend un ensemble de tamis superposés, d'ouverture de maille croissante, du bas vers le haut, animé d'un mouvement de vibration à l'aide d'un dispositif approprié.

L'échantillon soumis à l'analyse (100g en général) est disposé sur le tamis supérieur après tarage des différents tamis; l'ensemble est ensuite agité pendant 10mn. Les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur ténuité.

A la fin de l'opération, la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée.

La courbe de poids de poudre en fonction de l'ouverture des mailles donne un renseignement précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur. Pour une poudre homogène, la courbe aura une forme de cloche très étroite.

Cette méthode reste celle principalement utilisée bien que d'autres existent comme par exemple la détermination de la granulométrie par microscope sur plaque graduée.

La granulométrie est un excellent moyen de contrôler la qualité du granulé.

C Densité apparente – volume apparent

La densité apparente conditionne l'encombrement du granulé et par conséquent, le volume à donner à la chambre de compression pour avoir des comprimés de poids voulu.

A l'inverse, le volume apparent est le volume mesuré à l'éprouvette d'un poids donné de granulé.

L'essai de volume apparent consiste à mettre 100g de granulés dans une éprouvette graduée de 250 ml. L'éprouvette est positionnée sur un appareil de tassement: le volumétre de tassage. On mesure le volume après 10 et 500 tassements, la différence entre les deux doit être inférieure à 20 ml.

D Fluidité – Ecoulement

La fluidité est un paramètre important car elle conditionne la régularité de poids des comprimés. Elle est généralement dépendante des caractères précédents: forme, répartition granulométrique, densité...

Sa mesure peut être réalisée par la détermination de l'angle de repos ou de la vitesse d'écoulement à travers un tube ou un entonnoir normalisé.

De nombreux facteurs interviennent dans la fluidité d'un grain (humidité, électricité statique...).

La vitesse d'écoulement peut être améliorée par addition d'un lubrifiant en poudre fine qui se répartit à la surface du grain (ex.: stéarate de magnésium).

E Porosité

La porosité des grains varie, non seulement avec la quantité de liquide de mouillage, mais aussi avec le temps de mélange et la pression exercée par l'appareil de granulation.

Elle peut être définie comme le pourcentage des espaces vides d'une poudre ou d'un granulé:

$$\text{Porosité} = \frac{\text{Volume des pores} \times 100}{\text{Volume apparent}}$$

Elle peut être déterminée à l'aide d'un porosimètre à mercure. La pénétration du mercure dans les pores est fonction des dimensions de ceux-ci et de la pression exercée. Le mercure pénètre dans les pores d'autant plus fins que la pression à laquelle il est soumis est forte.

La valeur de la porosité conditionne sa désagrégation dans l'eau.

F Surface spécifique

Elle tient compte de la forme des pores qui sont rarement cylindriques. Dans un granulé poreux, elle comprend la surface externe des grains plus celle des pores. Pour sa mesure on a recours à l'adsorption d'un gaz neutre (azote, argon...). La quantité de gaz nécessaire pour avoir une couche monomoléculaire continue sur les particules est déterminée. On en déduit la surface d'absorption dont la valeur influence la vitesse de dissolution.

G Dureté – Friabilité

La dureté des grains conditionne leur résistance lors de la compression. Différents appareils ont été mis au point, soit pour mesurer la force nécessaire à leur écrasement (test de dureté), soit pour en évaluer la friabilité. Les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et transports.

H Comprimabilité

La comprimabilité est l'aptitude d'un ensemble d'éléments solides (ici les granulés) à donner un comprimé. Elle peut être mesurée sur des machines équipées de jauges de contraintes et de capteurs de déplacement. Pour ce qui est des granulés destinés à la fabrication des comprimés, leurs qualités seront appréciées d'après les propriétés des comprimés obtenus: dureté, délitement, poids,...

I Humidité

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés et la conservation du principe actif. Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables, mais pour une détermination plus rapide on utilise des balances à humidité (dessiccateur) conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau (par infrarouge ou lampe halogène par exemple).

J Mouillabilité – désagrégation – dissolution

Le comportement dans l'eau des granulés est important car il conditionne leur efficacité. Dans l'eau ou dans un suc digestif ils doivent se désagréger et libérer rapidement le principe actif. Cela est particulièrement important pour les granulés destinés à l'ensachage.

K Etudes analytiques

Lors de la mise au point du process, il est intéressant de vérifier par des méthodes analytiques (dosage, spectrométrie proche infrarouge, Raman...) que les granulés obtenus n'ont pas été modifiés chimiquement. En effet lors de l'étape de granulation et de séchage, la liaison de molécules d'eau et la déshydratation du produit peuvent engendrer un polymorphisme du principe actif qui peut modifier ou diminuer l'activité pharmacologique initiale [12]. Très souvent en contrôle, la présence du polymorphe non souhaité va être recherchée, sa valeur doit être inférieure à une norme fixée préalablement [13].

VII CONCLUSION

La connaissance des différents mécanismes intervenant dans le procédé de granulation humide est essentielle si l'on veut appréhender de la manière la plus efficace possible la façon dont on va pouvoir influencer sur le grain et également quels vont être les étapes cruciales du procédé. L'exposé des différentes méthodes d'études du grain est lui aussi très important car il donne les outils nécessaires au contrôle du bon déroulement du procédé aussi bien lors du développement du procédé que lors de la mise en production industrielle.

Ces bases étant acquises, nous allons maintenant développer plus précisément les deux méthodes de granulation ainsi que les équipements respectifs à chacun des procédés.

2^{ÈME} PARTIE: MATÉRIELS ET MÉTHODES DE GRANULATION

I LA GRANULATION PAR VOIE SÈCHE [14-16]

A Introduction

La granulation par voie sèche est une opération pharmaceutique qui est effectuée avant de réaliser la compression pour la fabrication des comprimés.

Ce type particulier de granulation est utilisé lorsque le principe actif ne supporte pas l'humidité ni le séchage par la chaleur ou lorsqu'il est trop soluble dans le liquide de mouillage.

Cette opération comporte deux phases, la compression qui assure l'agglomération des particules par établissement de ponts matériels entre elles; et la phase de broyage-tamassage, qui permet d'obtenir un produit ayant les caractéristiques granulométriques requises.

B Techniques utilisées

1 Le Briquetage ou double compression

Cette technique consiste en la réalisation de très gros comprimés épais et durs appelés aussi briquettes. Ces briquettes sont réalisées sur presse alternative (on parle de pré compression).

Le but de la compression est de développer des forces de liaison entre les particules de la poudre à granuler.

Cette pré compression est nécessaire car en général au cours d'une simple compression, il ne se développe pas entre les particules une force d'adhésion suffisante, même si l'on augmente la force de compression de la machine.

On procède ensuite à un broyage de ces briquettes. Lors de ce broyage, les particules obtenues sont de dimension supérieure à celles du produit initial.

Généralement, le broyage s'effectue en même temps que le calibrage à l'aide de différents types de granulateurs. Ces granulateurs seront vus plus en détails dans la partie granulation humide.

Le choix du granulateur se fera en fonction des caractéristiques du produit (collage, bourrage, sensibilité à l'échauffement...).

Le granulateur le plus utilisé reste le granulateur oscillant.

2 Le compactage

Principe

Le compactage consiste à forcer des poudres entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse.

Au fur et à mesure que le volume diminue dans la zone de pression maximum, le mélange de poudre prend la forme d'un solide compact ou d'une feuille.

Le processus de compactage est commandé par des facteurs tels que la surface, le diamètre et la vitesse périphériques des rouleaux, la force de pression, la conception du système d'alimentation et les caractéristiques propres du mélange à compacter.

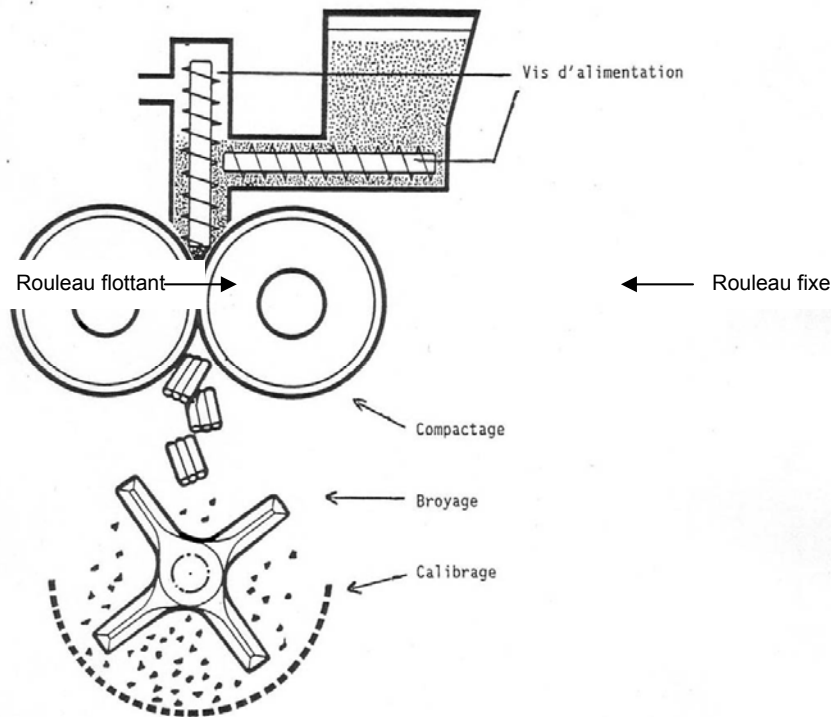
Ce procédé de densification peut être divisé en deux étapes:

Alimentation de la poudre dans la zone de glissement

Les poudres se déplacent alors à une vitesse inférieure à la vitesse périphérique des cylindres

Compactage dans la zone de prise, jusqu'à une zone de pression maximum située dans l'alignement des axes du rouleau. La vitesse de la poudre à compacter est ici égale à la vitesse périphérique des rouleaux.

La force de compactage est généralement assurée par un vérin hydraulique, qui vient plaquer le rouleau flottant contre le rouleau fixe de l'équipement (figure 3).



Compacteur, schéma de principe (source $\phi 41$)

Lorsque les produits ont une faible densité apparente, le compactage peut être difficile à réaliser. Ce phénomène est dû à la rétention d'air au sein du produit, ce qui entraîne une résistance à la pression exercée par les rouleaux.

Ce problème sera résolu par l'installation d'une source de vide au niveau de l'alimentation du produit.

Dans la majorité des cas, les feuilles obtenues nécessitent d'être calibrée à une distribution granulométrique uniforme. Cette opération est généralement effectuée au moyen d'un granulateur oscillant, dont les paramètres de réglage sont la forme des outils, leur vitesse de rotation, et le diamètre d'ouverture du crible final. En aval, un tamis oscillant sépare le granulé ainsi obtenu des fines résiduelles qui sont recyclées et repassent en compression.

Equipements

Les compacteurs les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique, sont les compacteurs granulateurs, qui comprennent un système d'alimentation de la poudre, des rouleaux, un broyeur ou concasseur, et un granulateur. La plupart sont également équipés d'un système de recyclage des fines (figure 4).

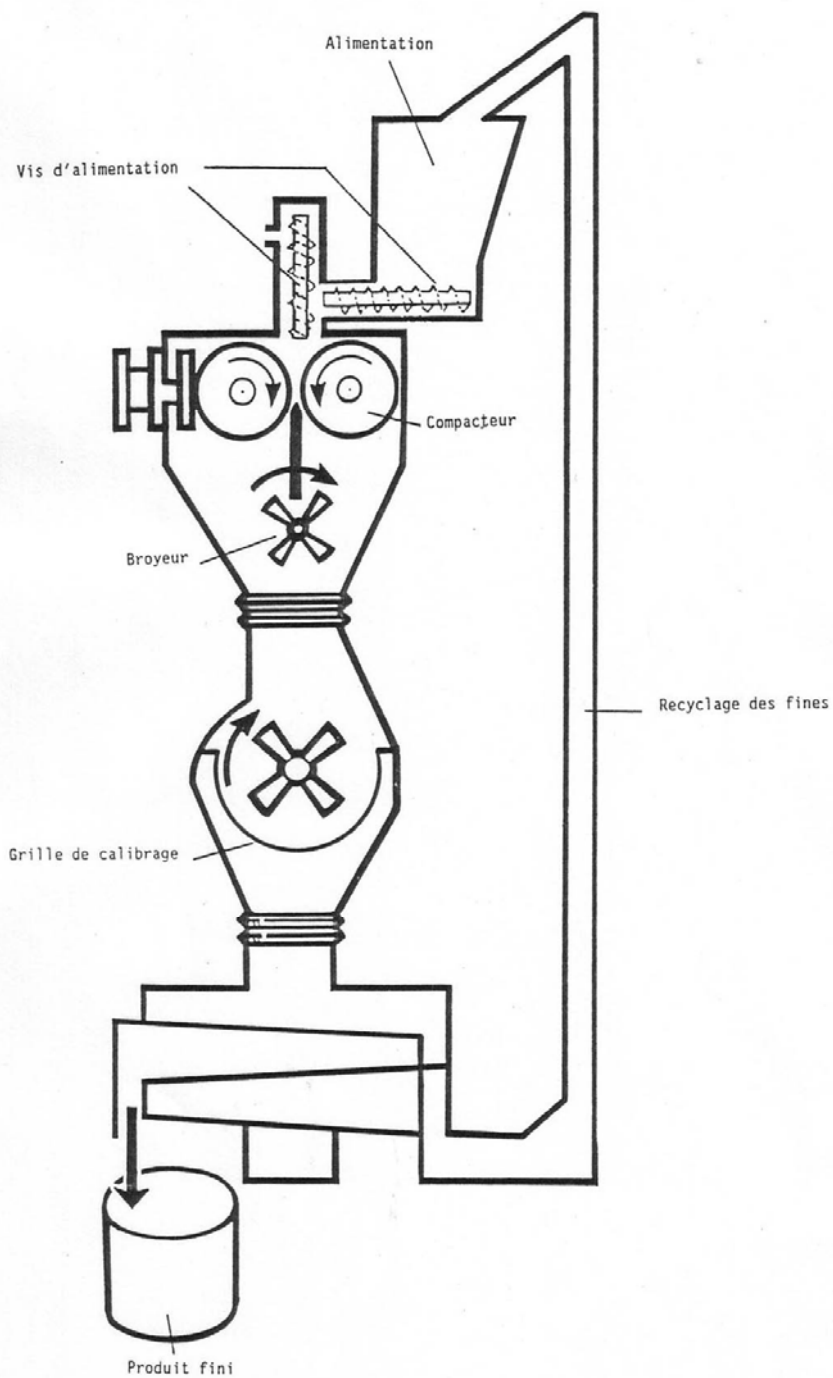
Le système d'alimentation est généralement composé d'un système à vis sans fin permettant le réglage du débit de poudre

Les rouleaux peuvent être soit lisses soit cannelés en fonction des caractéristiques de la poudre.

Le concasseur n'est pas présent sur toutes les machines, il permet de pré casser les feuillets

Le granulateur est souvent oscillant et la grille est interchangeable afin d'obtenir la granulométrie désirée.

Le système de récupération des fines diminue le dégagement de poussières et limite les pertes de matières.



Système de compactage
(source Engender)

C Avantages et inconvénients de la granulation par voie sèche

Avantages

La granulation par voie sèche est une méthode de travail séduisante à plus d'un titre:

C'est une opération rapide: un lot de mélange peut être rendu prêt à comprimer en quelques heures

Elle ne nécessite qu'une main d'oeuvre limitée du fait du peu de manipulations nécessaires

La perte en produit est réduite car les différentes étapes sont peu nombreuses

Elle est peu coûteuse en énergie car elle ne comporte pas de phase de séchage

Elle permet de travailler en continu avec des rendements supérieurs à la granulation humide

Elle est la méthode incontournable en cas de produits sensibles à l'eau et/ou thermolabiles.

Inconvénients

Ce procédé présente cependant quelques inconvénients:

Le compactage peut entraîner des irrégularités de forme

Lors de ce procédé, on génère beaucoup de poussières, ce qui accroît le risque de contamination croisée

Il ne permet pas une très bonne répartition d'un principe faiblement dosé

La cohésion des grains est inférieure à celle d'un granulé fabriqué par granulation humide

Le taux d'humidité peu élevé des grains peut entraîner des problèmes en compression: clivage, décalottage des comprimés dus à des charges d'électricité statique trop importantes, etc....

Il n'est applicable qu'aux produits pulvérulents ayant une bonne aptitude à la compaction, ce qui limite notablement son utilisation.

II GRANULATION PAR VOIE HUMIDE

A Introduction

Le procédé de granulation humide est aujourd'hui le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Malgré l'augmentation des prix de revient (coût des installations, étapes plus longues, main d'œuvre qualifiée) et un risque d'altération du à l'humidification du mélange, ce procédé s'avère être le mieux adapté pour pallier aux problèmes rencontrés en compression.

Deux types de granulation humide doivent être distinguées [17]:

La granulation polyphasique
La granulation monophasique

Les étapes de fabrication sont distinctes et effectuées dans des appareillages différents dans le cas de la granulation polyphasique, alors qu'elles sont plus ou moins simultanées et dans un seul et même appareil lors de la granulation monophasique.

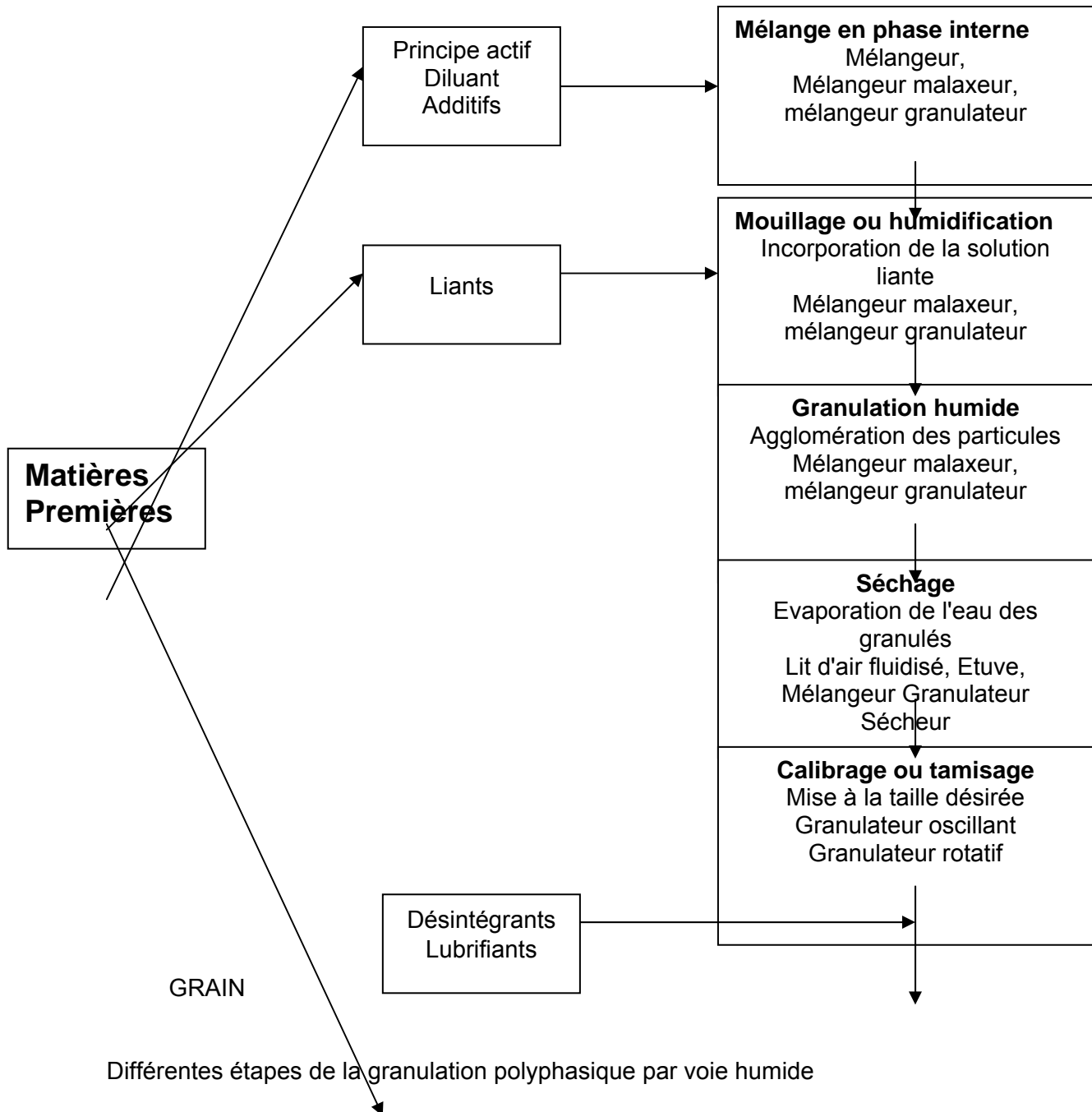
Quel que soit le type de procédé, la théorie de formation du grain vue précédemment est identique.

Le schéma 3 rappelle les différentes étapes d'une granulation polyphasique classique par voie humide.

Avec cette méthode dite polyphasique, les divers appareils utilisés n'assurent qu'une étape du process (ex. : mélangeur, granulateur, séchoir en lit d'air fluidisé, calibreur...)

La méthode qui tend à se développer actuellement est la méthode dite monophasique où toutes les étapes de la granulation humide sont effectuées dans un seul et même appareil ; ce sont les Mélangeur Granulateur Sécheur ou M.G.S. Dans un même souci de réduction des temps de production, on voit également se développer de plus en plus les techniques de granulation en continu.

Nous allons tout d'abord étudier les différentes méthodes de granulation et leurs matériels respectifs et ce pour chaque étape du procédé dans le cadre d'une méthode monophasique, puis nous développerons la méthode monophasique en décrivant les matériels utilisés.



B Méthode polyphasique

1 Le mélange des poudres

Principe

Il s'agit de rendre homogènes les poudres qui ont été incorporées en phase interne (principes actifs, diluants, liants...). Cette étape est particulièrement importante car de la qualité du mélange à sec des constituants dépendront :

L'homogénéité de la répartition

La teneur unitaire en principe actif des comprimés ou sachets.

La qualité du mélange est régie par plusieurs paramètres qui seront étudiés ultérieurement :

Caractéristiques physico-chimiques des poudres

Paramètres des mélangeurs

Matériels

Les mélangeurs principalement utilisés peuvent être divisés en deux types :

Mélangeurs à cuve mobile

Mélangeurs à cuve fixe

Mélangeurs à cuve mobile

Cette première catégorie d'appareils est celle des tambours mélangeurs ou mélangeurs à chute libre.

Ce sont des enceintes closes dans lesquelles sont introduites les substances à mélanger, qui tournent sur un axe horizontal dans la plupart des cas.

Ces appareils sont assez efficaces pour les poudres très denses ; et le mélange se fait par glissement et diffusion entre les couches de particules circulant à différentes vitesses : leur principe suppose que la vitesse de rotation soit inférieure à leur vitesse de centrifugation.

Le liquide de mouillage peut être pulvérisé à l'intérieur de ces mélangeurs, mais le grain alors obtenu est souvent peu densifié.

Aujourd'hui, ces types d'appareils à cuve mobile semblent quelques peu dépassés. L'unique avantage de ces appareils de conception ancienne, est d'assurer une étanchéité parfaite lors du process car ils sont hermétiquement clos.

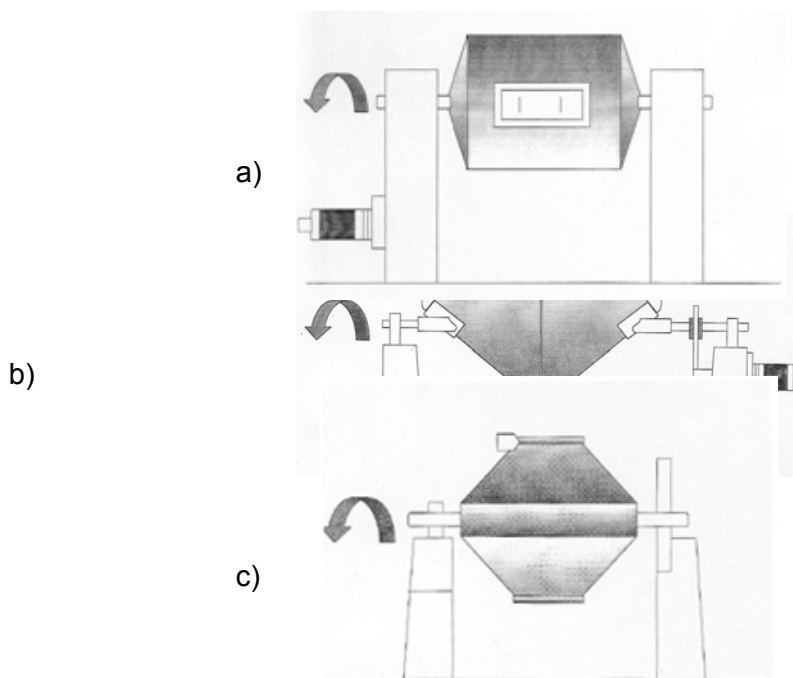
De nombreuses géométries ont été proposées ; mais les seules à présenter un compromis acceptable entre qualité du mélange et facilité de nettoyage sont les suivantes :

Mélangeur à tambour (simple cylindre) : cf. figure 5a

Mélangeur bicône: cf. figure 5b

Mélangeur double cylindres en V: cf. figure 5c

Mélangeur en conteneur : le mélangeur est alors une structure qui accueille des conteneurs utilisés lors du process; cela permet d'éviter des transferts de poudres entre les différents appareils



Différents types de mélangeurs mobiles

(source Le Lan)

Mélangeurs à cuve fixe

Ce type d'appareil de conception plus moderne pour la plupart d'entre eux, est plus adapté à la granulation que les appareils à cuve mobile cités ci-dessus.

Ces appareils sont des malaxeurs, où les produits sont malaxés par des organes mobiles à l'intérieur de la cuve :

bras de forme variée: en U, en Z, etc....
rubans continus hélicoïdaux
pale à deux, trois ou quatre branches
socs de charrue, racleurs montés sur un axe central
vis sans fin

Ces appareils étant utilisés aussi pour le mouillage et la granulation, ils seront étudiés de manière plus approfondie dans le paragraphe suivant.

2 Le mouillage ou humidification

Le mouillage est l'opération durant laquelle la solution liante est incorporée au mélange des poudres.

Ce liquide peut être un solvant (eau, alcool), qui va dissoudre une petite fraction des particules. Lors de sa solidification ou recristallisation, cette fraction dissoute entraînera l'agglomération de particules voisines via les mécanismes précédemment étudiés.

Ce peut être également un liquide agglutinant, c'est-à-dire une solution ou pseudo solution de produit à longue chaîne moléculaire (type PEG), qui après évaporation vont coller les particules les unes aux autres.

Cette étape est importante car elle influe énormément sur la qualité du grain obtenu.

Le mouillage permet d'obtenir une masse humide et la plupart du temps il est réalisé dans un mélangeur malaxeur. Les éléments de brassage vont favoriser la pénétration de la solution de mouillage dans les espaces interparticulaires.

De nombreux paramètres sont à prendre en compte lors du mouillage; et ce sont ces paramètres qu'il va falloir régler pour obtenir un granulé adapté aux attentes du cahier des charges:

nature de la solution liante (tension de surface, viscosité)
influence du solvant
influence du mode d'incorporation (phase interne ou externe)
influence de la concentration du liant
influence du volume de la solution liante...

a Matériels

Les cuves utilisées lors de l'humidification sont également celles utilisées lors du mélange des poudres. On parle de mélangeurs malaxeurs ou de mélangeurs granulateurs.

Les mélangeurs granulateurs intègrent en plus des mélangeurs malaxeurs un autre arbre muni de couteaux rotatifs dont le rôle principal est de casser les mottes de granulé qui pourraient se former au fur et à mesure du mélange puis de l'humidification. Ces couteaux évitent également une prise en masse du mélange humide.

Si le paramétrage du mélangeur granulateur est correctement effectué (temps de mélange, vitesse des pales, vitesse des couteaux), ces matériels permettent d'obtenir en théorie un grain humide, granulé en semoule qui évite ainsi le passage du grain au travers d'un granulateur avant séchage.

Les différents mélangeurs (malaxeurs ou granulateur) seront classés en fonction de la forme des outils permettant le malaxage ou la granulation:

- Mélangeur malaxeur planétaire
- Mélangeur malaxeur à ruban
- Mélangeur malaxeur à bras en Z
- Mélangeur malaxeur à socs de charrue
- Mélangeur malaxeur à vis hélicoïdale
- Mélangeur granulateur à pales (ou turbine)

Mélangeur malaxeur planétaire

Ces appareils sont des pétrins initialement conçus pour la boulangerie et certaines industries agro-alimentaires (cf. figure 6).

Le mouvement planétaire des outils de mélange (pale plate, ancre, bras coudé,...), associé parfois à une rotation de la cuve, est très efficace pour les produits très pâteux et les produits visqueux.

Dans certains mélangeurs, un outil raclant décolle le produit qui adhère aux parois, problème couramment rencontré avec ce type de mélangeur.

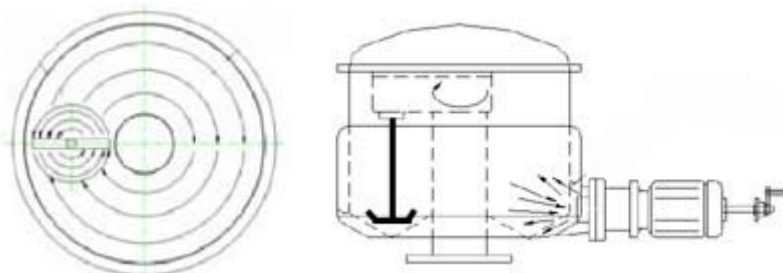
Ils sont encore utilisés quelquefois en industrie pharmaceutique, mais uniquement comme mélangeur à sec, avant mouillage.

Mais les temps de mélange sont longs et la précision faible, surtout avec des poudres de médiocres qualités d'écoulement.

De plus, l'étape de granulation aboutit souvent à une pâte compacte, très dense, qu'il faut alors traiter avec un appareillage spécial pour la diviser: extrudeurs, granulateurs (cf. paragraphe sur la granulation).

La conception mécanique de ces équipements est assez complexe, ce qui rend leur coût assez élevé comparativement à d'autres mélangeurs...

Enfin un nettoyage assez difficile rend finalement ce type de mélangeur assez peu adapté à la granulation humide pharmaceutique au niveau industriel.



Mélangeur planétaire
(source Yenchen Co, Ltd)

Mélangeur malaxeur à rubans

Cet appareil est constitué d'une auge horizontale hémicylindrique dans laquelle tourne un système de bras hélicoïdaux de forme variable (cf. figure 7).

En général, il s'agit de deux rubans hélicoïdaux concentriques, qui poussent les poudres dans deux directions opposées et créent ainsi une circulation systématique dans la cuve: on assure ainsi le mélange axial et on évite le tassement du produit à une extrémité de l'appareil.

L'hélice extérieure pousse le produit vers le centre tandis que l'hélice intérieure véhicule la poudre vers les extrémités. Le bras extérieur fait office de racleur et empêche le produit de stagner sur le fond.

Le mouillage du mélange se fait par une buse de pulvérisation située sur le haut de la cuve et pour l'émottage de la masse, l'appareil peut être équipé en plus des rubans de couteaux rotatifs.

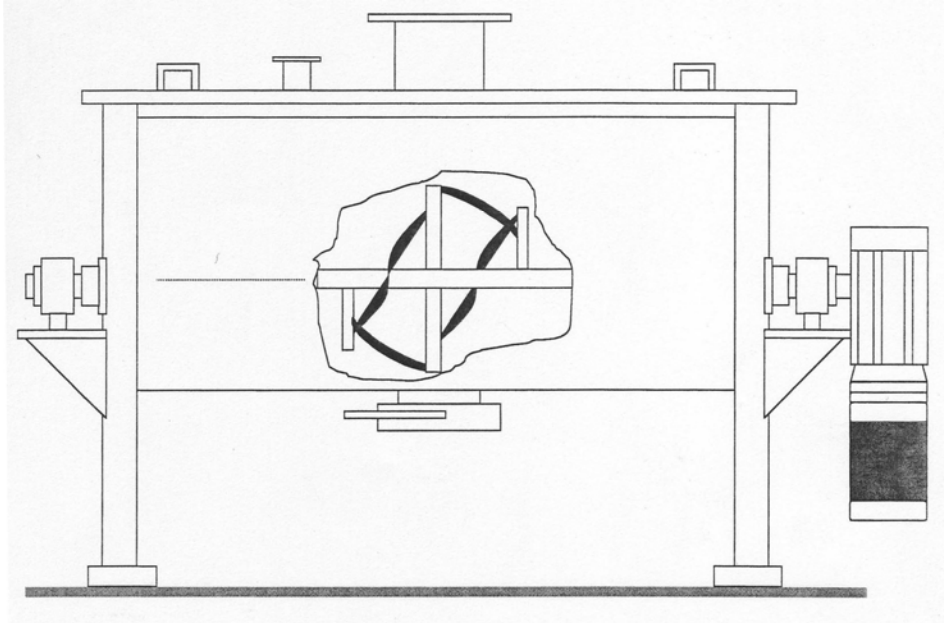
La vidange est centrale, et est obtenue par gravité en inversant le sens de rotation des rubans.

Ce mélangeur peut être utilisé en continu: dans ce cas, la longueur de la cuve est choisie en fonction du temps de séjour voulu dans l'appareil, l'alimentation et la vidange sont alors placées aux extrémités de la cuve, et les pales assurent simultanément le mélange et le cheminement du produit d'une extrémité à l'autre.

L'appareil peut être équipé d'un système de double enveloppe chauffante ou refroidissante, d'un système de vide ou de pression, et être utilisé pour des humidifications, granulations de poudres, et le traitement de pâtes.

Mais le mélangeur à rubans est peu utilisé en granulation humide pharmaceutique car il n'est ni très rapide ni très précis: il ne convient pas pour les mélanges comportant un produit en faible proportion (principe actif microdosé).

Il est peu encombrant mais son nettoyage reste délicat ce qui n'en fait pas un appareil privilégié dans l'industrie pharmaceutique.



Mélangeur malaxeur à rubans
(source Le Lan)

Mélangeur malaxeur à bras en Z

Cet appareil, destiné initialement au traitement des pâtes et des produits très collants est parfois utilisé comme mélangeur à poudres lorsque le mélange est suivi d'une humidification en vue d'une granulation, par une rampe d'aspersion.

L'appareil est constitué d'une double cuve dans laquelle tournent lentement et en sens opposé, deux bras en Z, de rotation tangentielle ou superposée (cf. figure 8).

Le mélange se fait par convection et diffusion, et le produit est soumis à des forces de cisaillement qui permettent de réduire les agglomérats.

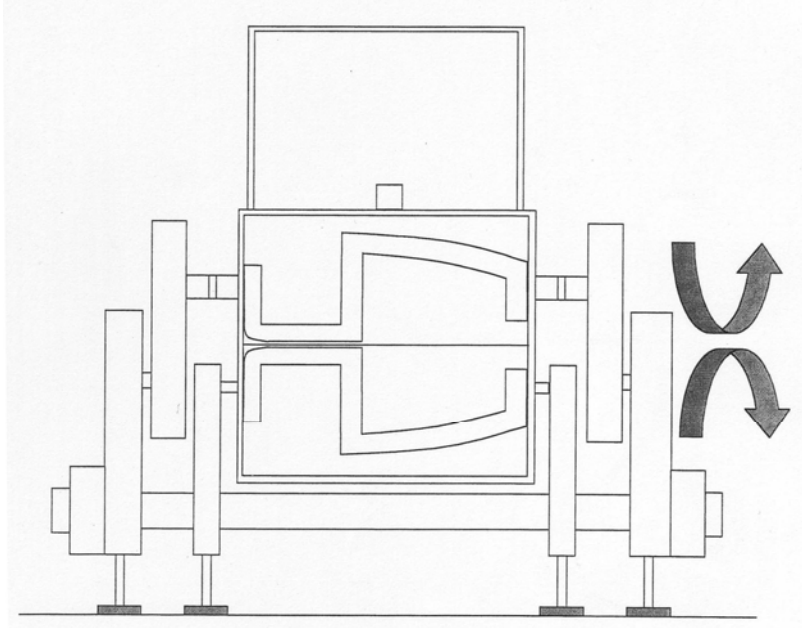
La vidange se fait par retournement de la cuve.

Cependant, cet appareil n'est pas un mélangeur très précis et les temps de mélange sont longs.

Il est encore utilisé quelquefois pour obtenir des densifications importantes, mais son intérêt est limité en outre par un risque de surmouillage élevé.

Le nettoyage est rendu difficile en raison d'un collage fréquent au niveau des bras de mélange.

Ces équipements ne sont pas habituellement équipés de systèmes de séchage, et le granulé formé doit être extrudé ou calibré pour faciliter le séchage.



Mélangeur malaxeur à bras en Z
(source Le Lan)

Mélangeur malaxeur à socs de charrue

Cet appareil est constitué d'une enceinte cylindrique horizontale, dans laquelle tourne un arbre équipé de pales (en forme de socs triangulaires), montées en spirale (cf. figure 9).

L'effet de centrifugation est compensé par l'impulsion centripète et bilatérale communiquée au produit par les pales.

Le mélange se fait par projection et tourbillonnement dans une masse pulvérulente semi-fluidisée.

L'appareil est souvent équipé de dispositif de mouillage, sous forme de buses d'injection.

Pour empêcher la formation d'agglomérats (cas des produits mottants), de nombreux dispositifs sont pourvus de couteaux rotatifs (ou hacheurs ou émotteurs) de dispersion tournant à grande vitesse.

Il est important de noter que la densification, très rapide sur ce type d'appareil, ne nécessite que des quantités de liquide de mouillage égales aux $\frac{2}{3}$ ou aux $\frac{3}{4}$ de celles de mélangeurs classiques...

La vidange est gravitaire et ces équipements peuvent être pourvus de double enveloppe chauffante ou refroidissante.

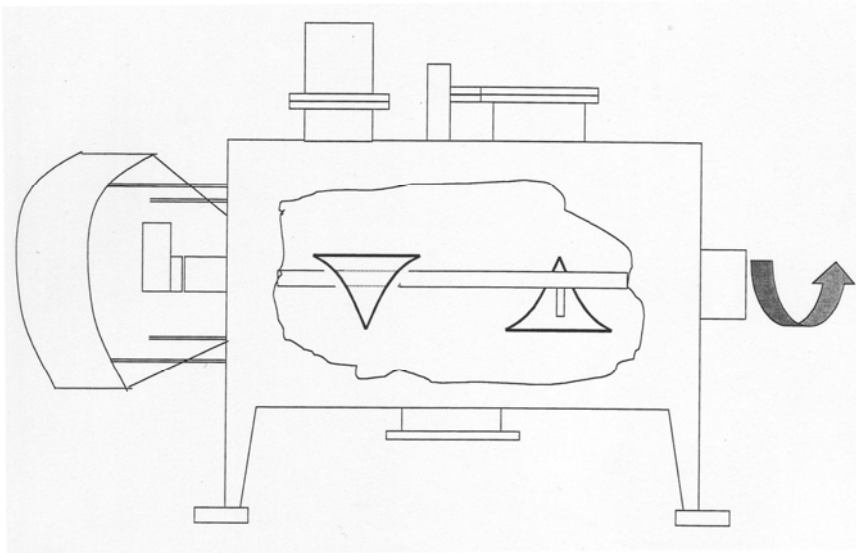
Aucun dispositif de vide, de pression ou de séchage n'est présent sur ce type d'appareils, ce qui nécessite toujours un séchage du granulé sur un autre équipement.

Ce type de mélangeur est très précis, ce qui permet d'obtenir en quelques minutes un mélange homogène même lorsque le principe actif est très peu dosé.

L'efficacité du mélange est remarquable et les temps d'obtention sont courts, cependant ces appareils sont sensibles aux différences de densité et de granulométrie, mais dans une moindre mesure comparativement aux autres mélangeurs précédemment décrits.

C'est un des appareils les plus couramment rencontrés en pharmacie car ils permettent la fabrication de lots très importants, la capacité des cuves pouvant atteindre plusieurs milliers de litres.

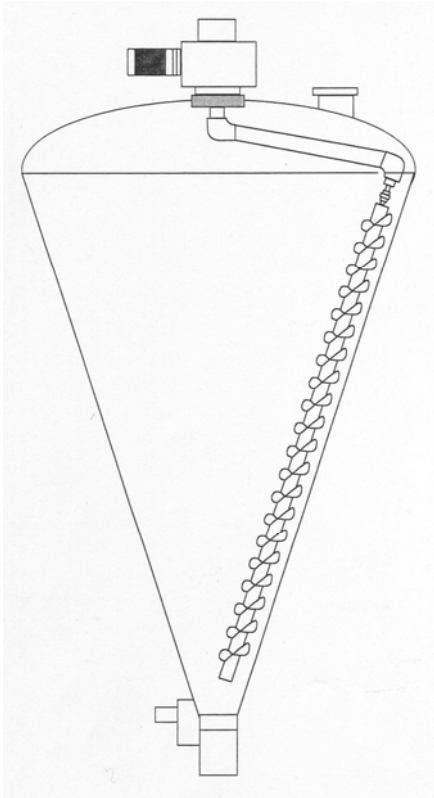
Une fois de plus, le point faible reste le nettoyage car l'accès à l'intérieur de la cuve est difficile. Pour les modèles équipés de nettoyage en place, les joints des paliers et des parties mobiles sont également difficiles à nettoyer.



Mélangeur malaxeur à socs de charrue
(source Le Lan)

Mélangeur malaxeur à vis hélicoïdale

Ce type d'appareil est constitué d'une cuve cylindrique ou conique équipée d'une vis sans fin, soit verticale, soit, dans la cuve conique, inclinée le long de la paroi (cf. figure 10).



Mélangeur malaxeur à vis
(source Le Lan)

La rotation de la vis transporte de bas en haut le produit qui retombe ensuite sous l'action de la pesanteur : le mouvement de renouvellement systématique ainsi créé assure le mélange.

La vis peut avoir, outre le mouvement de rotation sur elle-même, un second mouvement de rotation autour de la cuve : dans ce cas, l'interaction des déplacements horizontaux et verticaux accélère le processus de mélange. C'est surtout de deuxième type d'appareil à double mouvement qui est répandu dans l'industrie pharmaceutique.

La vidange compte tenu de la forme de la cuve est totale et aisée.

Cet équipement peut être pourvu de système d'introduction de liquide de pulvérisation pour la granulation humide, de double enveloppe chauffante ou refroidissante.

Cet appareil peut être muni d'émouleurs tournant à grande vitesse, pour casser les agglomérats.

Un système de vide, associé à la double enveloppe, existe sur certains appareils : ce sont alors de bons sécheurs : la rotation de la vis sans fin est inversée et fait remonter le produit le long de la paroi chauffée par le fluide calorifique.

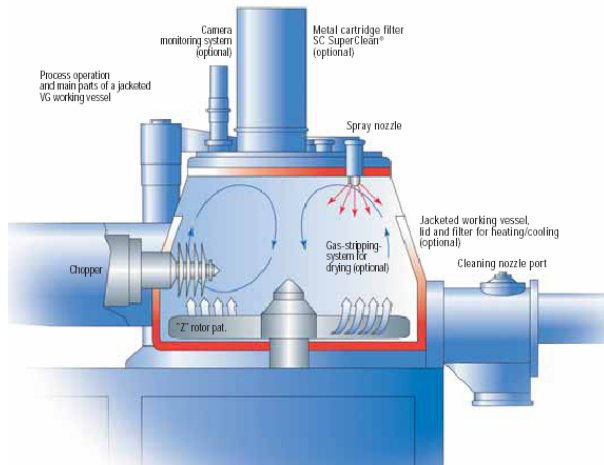
Ce mélangeur permet d'effectuer en quelques minutes des mélanges de poudres à écoulement facile.

La qualité de mélange et de granulation semble relativement indépendante de la vitesse de rotation, mais par contre, elle diminue s'il y a des écarts importants de granulométrie et de densité entre les composants du mélange. Cela est dû en partie au mouvement vertical des poudres du mélange.

Le point faible de cet appareil, outre son encombrement vertical important, est là encore le nettoyage et particulièrement la vis qui nécessite l'intervention de plusieurs opérateurs. Le nettoyage en place existant sur certains appareils, nécessite la plupart du temps un re-nettoyage de la vis.

Mélangeur granulateur à pales (ou turbine)

Le mode d'action prédominant de ce type d'appareil est la diffusion des particules accélérées par la force centrifuge (cf. figure 11).



Mélangeur Granulateur à pales (source Glatt AG)

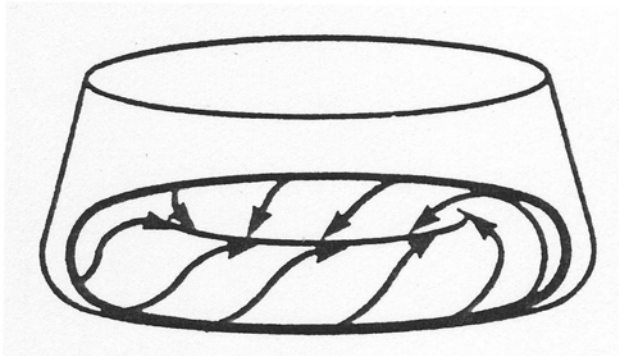
La plupart des mélangeurs granulateurs et même mélangeurs granulateurs sécheurs modernes sont de ce type ; ils sont alors équipés d'une double enveloppe ou d'un autre système d'apport de chaleur, et d'un système de récupération ou d'élimination du liquide de mouillage évaporé.

Le brassage dans ces appareils est assuré par la rotation d'une pale à un ou plusieurs bras, appelée turbine, placée au fond de la cuve. Ce mobile de diamètre très voisin de celui de la cuve, impose au produit, en plus du mouvement de rotation, un mouvement vertical de bas en haut.

La vitesse de chaque particule a ainsi deux composantes, une axiale et une tangentielle, donnant un mouvement individuel hélicoïdal ascendant (cf. figure 12).

A une certaine hauteur au-dessus de la turbine, la vitesse de montée de la particule s'annule et le produit retombe vers l'axe de la turbine.

Il apparaît à la surface de la poudre un vortex qui facilite l'aspiration d'additifs, qu'ils soient pulvérulents ou liquides : le lit de particules agitées se comporte comme un liquide très visqueux, de viscosité non-newtonienne.



Déplacement des particules dans un mélangeur malaxeur rapide (source Darricaud)

Par ailleurs, le mobile en rotation joue le rôle de ventilateur et crée un débit d'air qui tend à fluidiser le lit de particules : on obtient généralement une masse en semi-fluidisation, ce qui a pour conséquence :
de réduire la puissance d'agitation par diminution de la densité apparente
d'augmenter l'action de mélange par la turbulence de l'air

Plusieurs formes de cuve sont utilisées mais elles doivent toujours être conçues de telle sorte qu'elles facilitent le mouvement du produit :
cuve cylindrique
cuve bicônique
cuve sphérique

Les avantages et inconvénients des différentes formes de cuves seront traités en troisième partie.

La quasi-totalité de ces équipements est pourvue de systèmes émotteurs, hacheurs à grande vitesse de rotation (de 750 à 3000 tours/mn). Ces couteaux peuvent être placés à des endroits variés de la cuve : parois verticales, couvercle de cuve, etc....

Pour tous ces appareils, la vidange se fait par gravité par une vanne de déchargement ou une ouverture de fond de cuve, centrale ou latérale.

Le nettoyage est plus ou moins aisé selon que les pales sont fixées en fond de cuve ou sur le couvercle supérieur de la cuve. La plupart de ces systèmes sont lavables par action des pales elles-mêmes qui créent un tourbillon remplaçant l'action humaine. Ces systèmes sont efficaces sur la plupart des mélangeurs granulés de conception récente, mais ils n'empêchent pas en général, un nettoyage manuel ou un démontage partiel pour les parties les moins accessibles de l'appareil : pales, sondes, couteaux...

Ce sont de très bons mélangeurs, de bons granulés, et on rencontre de nombreux dispositifs annexes de séchage, de vide pour chargement, de visualisation car les appareils de conception récente ont souvent opté pour ce principe de mélangeur granulé à pales.

3 Le calibrage humide (ou granulation proprement dite)

a Calibrage humide – principe

Lorsque le procédé de granulation est effectué en mode polyphasique sur un mélangeur malaxeur ou sur un mélangeur granulateur, il est souvent nécessaire de casser les mottes du grain obtenu avant de passer à la phase de séchage, ceci pour augmenter la surface spécifique de contact entre les grains et l'air chaud. Cette opération est désignée par le terme de calibrage.

Les procédés de granulation, s'appliquant à une masse préalablement mouillée reposent sur le forçage ou l'extrusion de cette masse à travers une grille d'où le terme anglais de screening.

Il s'agit de la formation de grains par agglomération forcée de la masse humidifiée, le principe général est donc de soumettre la masse humide à une pression mécanique pour la forcer à passer à travers une surface perforée (grille ou tamis).

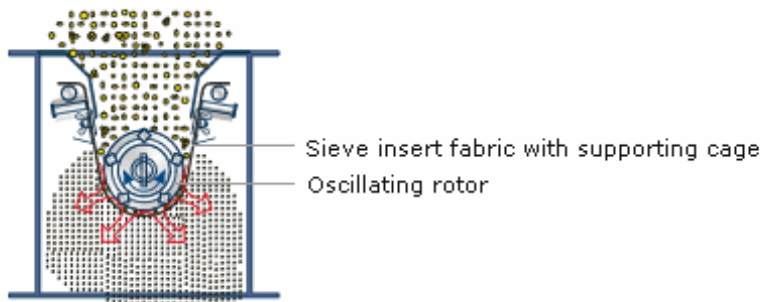
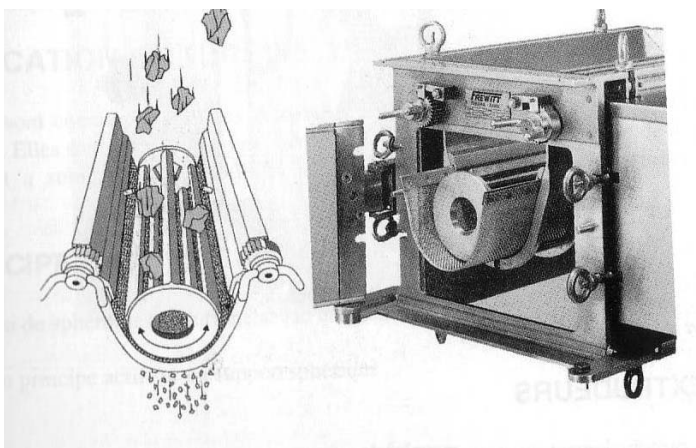
b Matériel

Cette technique fait appel à trois principaux types de granulateurs :

- les granulateurs oscillants
- les granulateurs rotatifs
- les extrudeurs

Les granulateurs oscillants

Ils sont composés d'un demi-cylindre horizontal, constitué par une grille métallique ou une tôle perforée. A l'intérieur de celle-ci, un élément métallique formé de barres parallèles à l'axe du cylindre est animé d'un mouvement d'oscillation régulier, qui projette la masse humide sur la tôle ou la grille et la force à passer au travers en lui conférant un diamètre défini par le tamis de la grille (cf. figure 13).



Granulateurs oscillants (sources $\phi 41$, Glatt)

L'ouverture de la maille des grilles peut varier de 500 μ m à plusieurs millimètres et la vitesse de rotation du mobile oscillant est variable.

Ces granulateurs étant assez fragiles, un risque de rupture de la grille est possible, il est donc recommandé de placer un détecteur de métaux en sortie de calibrage.

Aujourd'hui bien que ce genre de matériel soit vieillissant il reste très couramment utilisé en industrie pharmaceutique.

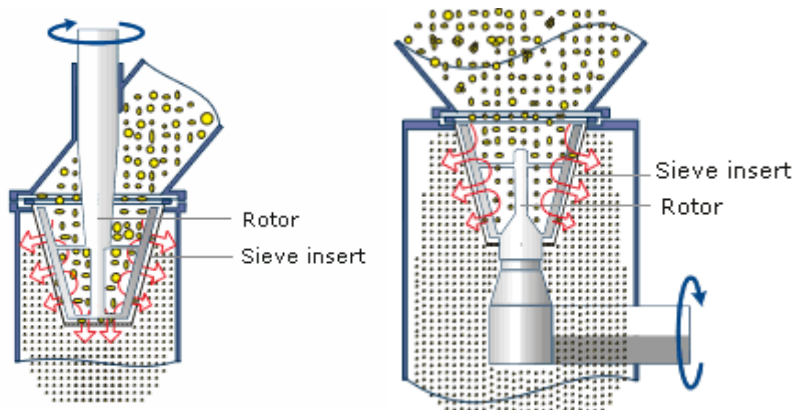
Les granulateurs rotatifs

Appelés aussi tamiseurs rapides du fait de leur vitesse de rotation, ils sont composés d'un cylindre perforé vertical plus ou moins conique et fixe avec au centre de ce cylindre, un axe sur lequel est fixé un rotor entraîné par un moteur à vitesse variable (de 0 à 800 tours/mn) (cf. figure 14).

Ces granulés sont alimentés en continu et le mouvement centrifuge facilite le débit.

Très souvent, c'est une maille de tamis de grosseur élevée (de l'ordre du demi centimètre voire du centimètre) qui est choisie, le but n'étant pas de calibrer mais de réduire les mottes.

A la place du rotor on peut également trouver des racleurs qui eux aussi vont forcer la masse humide à passer au travers de la grille.



Granulateurs Rotatifs
(source Glatt)

Les extrudeurs

Ils sont principalement utilisés en granulation humide continue. L'extrusion est un processus de transformation d'une matière sèche en un granulé dense de granulométrie uniforme.

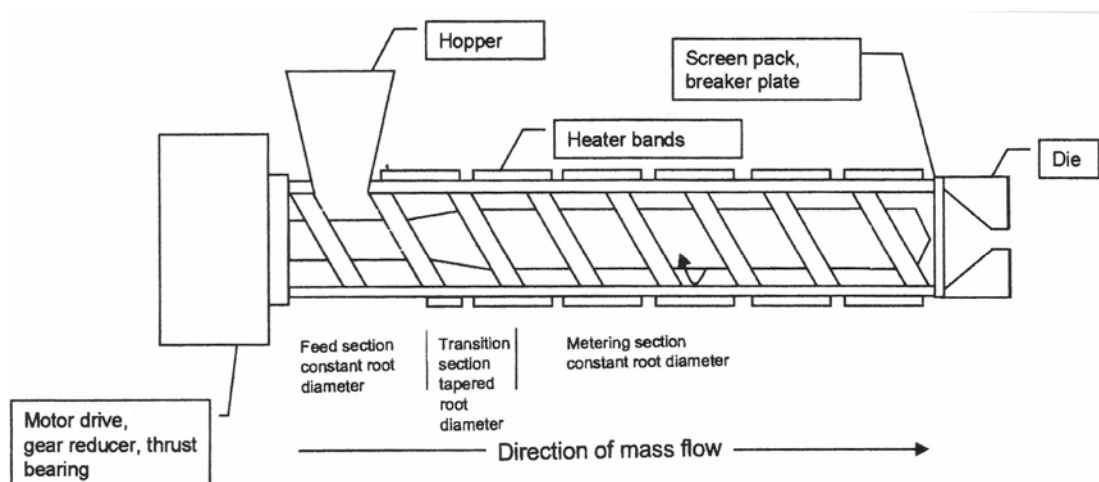
Un extrudeur est composé de deux parties distinctes :
un système de convoyage de la poudre
un système de granulation du mélange

Le système de convoyage de la poudre est composé d'une vis sans fin qui en même temps que la poudre avance dans l'extrudeur permet le mélange de cette poudre.

Le système de granulation est quant à lui composé d'une grille perforée de maille d'un diamètre défini par les besoins.

Les extrudeurs permettent soit de procéder à la granulation d'un mélange préalablement humidifié, soit au mélange humidification granulation. En effet ces appareils peuvent être équipés de buses de pulvérisation qui vont humidifier le mélange pendant que la vis tourne (Cf. figure 15). Le mélange, l'humidification et la granulation proprement dite peuvent donc se faire en continu.

Ce sont les extrudeurs à double vis qui sont le plus utilisés en granulation.



Extrudeur simple vis
(Source Dingeon)

4 Le séchage

Cette phase de la production qui intervient nécessairement après une granulation par voie humide est très importante puisque c'est du taux d'humidité résiduelle du granulé que va dépendre la bonne aptitude de ce granulé à se comprimer et à libérer le principe actif.

Cette opération délicate peut se réaliser dans différents types d'appareils dont l'action ne devra pas modifier les propriétés pharmacologiques du principe actif.

a Définition

Dans l'industrie pharmaceutique, après une granulation par voie humide, le séchage est l'opération qui consiste à éliminer partiellement l'eau ou tout autre liquide volatil contenu dans le granulé, afin de l'amener à un taux d'humidité convenant le mieux à son passage ultérieur sur presse à comprimer.

Si l'humidité est trop faible, les comprimés manqueront de cohésion et leur friabilité sera élevée.

Si elle est trop importante, il y aura collage du grain aux poinçons des machines à comprimer.

En conséquence, pour chaque granulé, un taux optimal d'humidité sera défini.

Par ailleurs c'est au cours de l'étape de séchage que les ponts liquides de transforment en ponts solides et génèrent au granulé la cohésion finale.

Les paramètres du séchage seront étudiés en troisième partie, ici nous nous intéresseront aux principes élémentaires et à une brève description des matériels utilisés.

b Principe du séchage

L'origine de l'eau

D'après Terrier, Delachaise et Le Perdriel [18], il est admis que l'eau contenue dans un granulé avant séchage quel qu'il soit, provient de trois origines différentes :

eau de constitution

eau d'adsorption

eau de mouillage

Eau de constitution :

Les molécules d'eau font partie intégrante de la matière première, ce sont des molécules d'eau de cristallisation qui sont donc chimiquement liées à la molécule.

La perte de cette eau correspondrait à une dénaturation chimique du principe actif entraînant des modifications potentielles de l'activité pharmacologique initiale.

Eau d'adsorption:

C'est une eau mécanique ou d'adsorption atmosphérique apportée également par les autres matières premières.

Une substance placée dans une atmosphère à humidité relative définie, acquiert une humidité en équilibre avec l'humidité relative de l'atmosphère qui la surmonte. Du point de vue thermodynamique, cette humidité d'équilibre est atteinte quand la pression de vapeur exercée par l'humidité dans le solide est égale à la pression partielle de la vapeur d'eau dans l'air ambiant.

Eau de mouillage:

C'est l'eau qui est apportée par le liquide de mouillage. Elle est importante si le solvant est l'eau, elle est réduite si le solvant est organique.

Répartition de l'eau dans le granulé

L'eau est répartie dans le granulé de quatre façons différentes, qui sont de l'extérieure de la particule vers l'intérieur :

eau adhérente : elle correspond à l'eau formant un film à la surface des particules solides.

Eau capillaire : c'est l'eau contenue dans les interstices d'une substance poreuse

Eau de gonflement : c'est l'eau qui provoque le gonflement ou l'augmentation de volume de certaines substances humides, cette eau fait partie intégrante de la substance

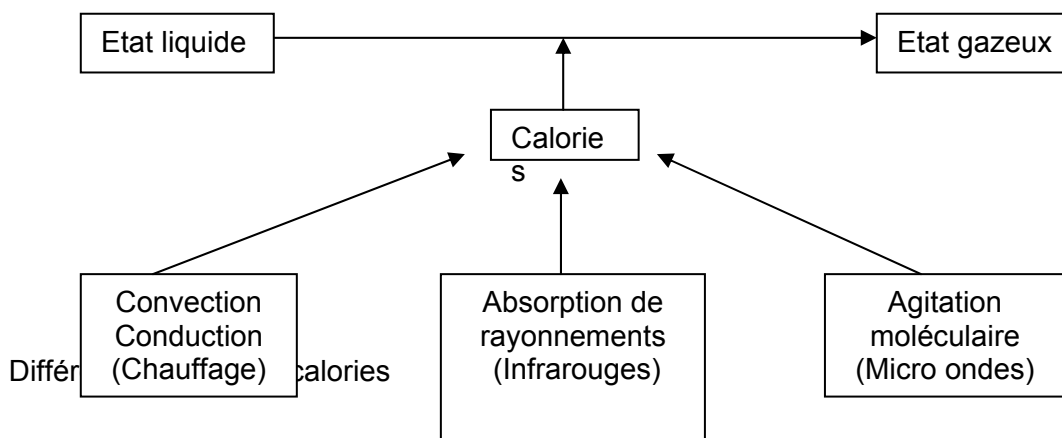
Eau de cristallisation : c'est la même que l'eau de constitution

Elimination de l'eau

Le séchage consiste à faire passer l'eau de l'état liquide à l'état gazeux dans des conditions telles que l'intégrité du médicament soit conservée.

Il concerne tout ou partie de l'eau capillaire et de l'eau adhérente.

Cette transformation de la phase liquide à la phase gazeuse est obtenue par un apport de calories extérieures (cf. schéma 4):



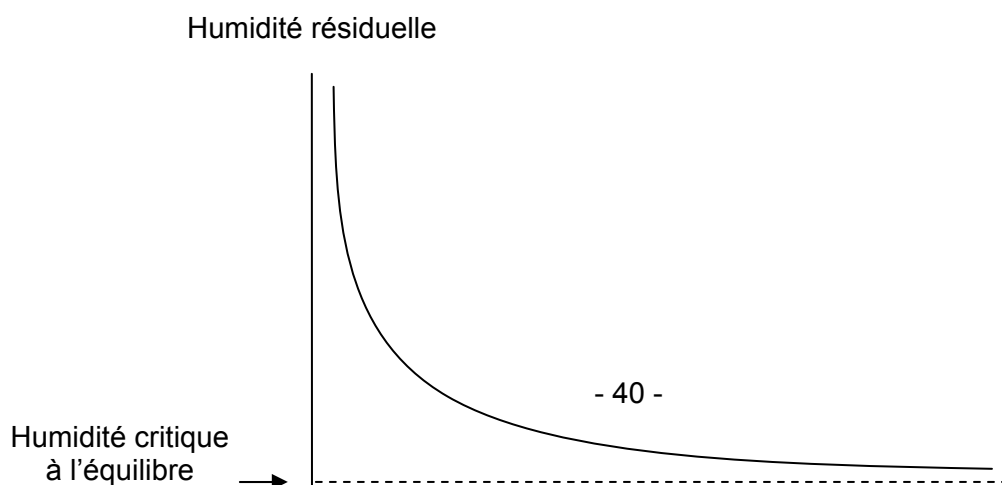
Pour les substances sensibles à la chaleur, le séchage se fera par déplacement d'eau sous pression réduite et en présence de substances avides d'eau.

Théorie du séchage

La figure 16 représente l'élimination de l'eau présente dans un grain en fonction du temps, suite à un apport de calories.

Cette courbe devient asymptote à l'axe des abscisses, elle tend vers l'humidité résiduelle ou critique à l'équilibre (EMC : Equilibrium Moisture Content), c'est l'humidité qui reste dans un solide lorsque toute l'humidité libre a été éliminée.

En pratique, cette valeur ne doit jamais être atteinte. Si elle l'était, l'élimination de l'eau de constitution des molécules conduirait à des bouleversements de structures chimiques, mais surtout à des variations dans l'action pharmacologique attendue des principes actifs.



Elimination de l'eau en fonction du temps

L'élimination de l'eau présente dans un grain est en fait le résultat d'une évaporation puis d'une migration au sein de la matière.

L'eau est évaporée au niveau de la surface du solide puis il y a migration de l'eau de l'intérieur vers l'extérieur du solide en remplacement de celle éliminée en surface.

La vitesse de séchage va dépendre de deux facteurs principaux :

la vitesse d'évaporation de l'eau

la vitesse de migration de l'eau

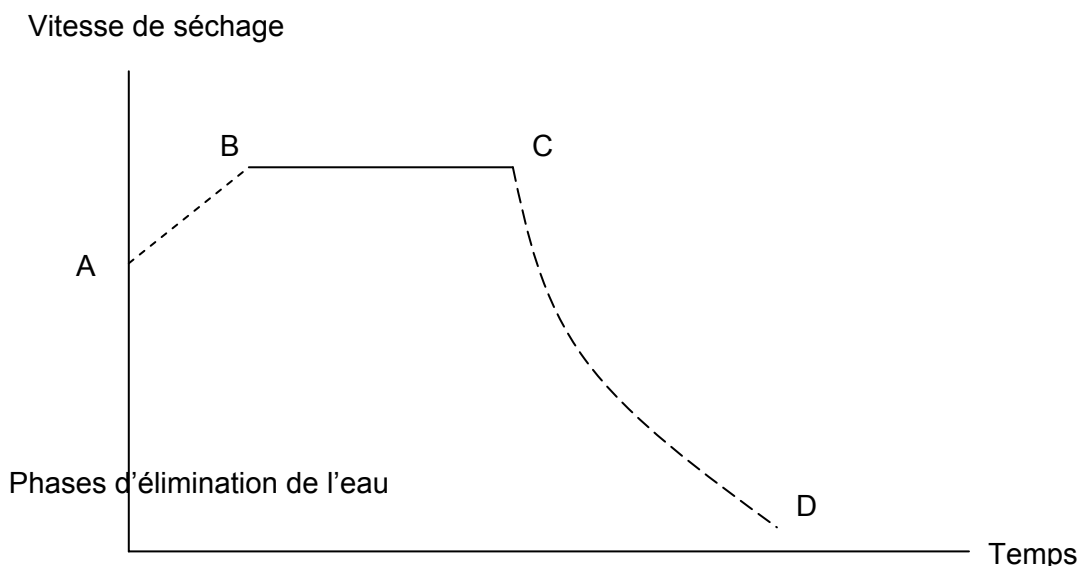
Le séchage de tous les produits solides peut être divisé en trois phases distinctes (figure 17) :

la période AB : c'est la période de chauffage, pendant cette période le produit monte en température progressivement jusqu'à atteindre la température de séchage cible

la période BC : c'est une période d'évaporation constante durant laquelle la surface du solide est toujours saturée en eau du fait de la migration constante d'eau capillaire vers la surface. Pendant cette période la température de chauffage est quasi constante.

Pendant cette période la température de chauffage est quasi constante.

La période CD : c'est une période d'évaporation décroissante durant laquelle la teneur en eau à la surface du solide décroît. L'évaporation à la surface du grain est supérieure à la migration de l'eau au sein de ce grain.



D'autres facteurs sont également à prendre en compte, ils seront traités dans la troisième partie :

la tension de vapeur de l'eau contenue dans le matériau à sécher

la tension de vapeur de l'eau contenue dans l'air ambiant

la vitesse de renouvellement de l'air à la surface du solide

l'intensité de l'apport en calories

c Appareillages

Les appareils de séchage sont classés en fonction de leur procédé d'apport de calories :
appareils de séchage par la chaleur
appareils de séchage par rayonnement infrarouge
appareils de séchage par agitation moléculaire

Appareils de séchage par la chaleur

Un fluide gazeux sec et chaud cède ses calories aux substances à sécher. Dans ce cas, les calories abordent la substance par la surface, le séchage est plus ou moins ralenti par le phénomène de croûtage.

Les trois principes utilisés pour le séchage des granulés par la chaleur sont les suivants :

séchage par ventilation en couches statiques
Étuves à plateaux
Bandes transporteuses
séchage par fluidisation (régime turbulent par flux gazeux)
Lits d'air fluidisés
Pulvérisation
Transporteurs sècheurs pneumatiques
séchage par conduction
Sècheurs à tambours
Sècheurs rotatifs
Mélangeurs

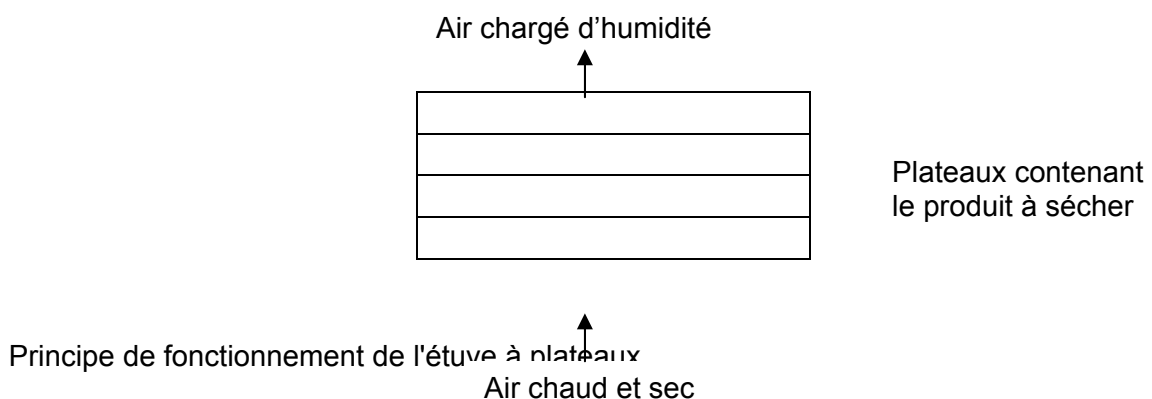
Séchage par ventilation en couches statiques :

les étuves à plateaux

Principe:

Le principe est relativement simple : le produit est étalé en couches minces sur des plateaux placés dans des enceintes ventilées.

Dans ces enceintes (armoires) un fluide gazeux (généralement de l'air) à la fois sec et chaud est capable de céder ses calories au produit avec lequel il est en contact. Cet air chaud vaporise l'eau ou tout autre solvant qui imprègne le produit, et l'air saturé d'humidité ou de solvant est extrait en continu des armoires (cf. schéma 5).



Ce mode de séchage présente l'avantage de ne pas casser le grain mais il est relativement long : de 12 à 24h, et il nécessite des équipements encombrants (voir ci après).

Equipements :

Le matériel utilisé est généralement simple et très robuste.

Il s'agit d'armoires appelées aussi étuves avec des structures en acier inoxydable relativement bien isolées allant de 10-15 litres environ de capacité en développement à plusieurs centaines de litres en production pharmaceutique.

Les zones de température utilisables s'étalent de 30°C à 220°C. Les étuves peuvent être équipées de système de régulation soit électronique soit mécanique. On choisira l'électronique lorsque la précision sera un élément déterminant.

La ventilation est réalisée par l'arrivée d'air qui se chauffe par passage sur des résistances électriques ou un échangeur thermique. Dans certains cas, la présence de turbines de brassage permet une meilleure circulation de l'air. Le volume d'air passant dans l'étuve peut être évacué en totalité ou être recyclé partiellement par passage sur une centrale de traitement.

le sécheur à bandes transporteuse.

Le produit est également disposé en monocouche mais automatiquement via une trémie d'alimentation. Cette monocouche est disposée sur un tamis roulant qui va avancer dans un flux d'air chaud et sec. Le granulé va évoluer dans le sens inverse du flux d'air afin que le granulé le plus sec rencontre l'air le plus sec.

Il existe différentes versions de ce sécheur à bandes transporteuses:
des sécheurs horizontaux en ligne
des sécheurs verticaux où le granulé va descendre de palier en palier vers un air plus sec.

Séchage par fluidisation

Il s'agit du séchage en lit d'air fluidisé. C'est la technique actuellement la plus utilisée en industrie pharmaceutique car le séchage est rapide.

Les principaux inconvénients de cette technique de séchage sont les frottements subis par le granulé, ce qui entraîne la formation d'une quantité importante de fines.

Le mode de fonctionnement sera étudié dans le chapitre « procédé monophasique de granulation ».

Séchage par conduction

Ici, le principe est de transmettre des calories indirectement par contact répété avec une surface chauffée soit par une résistance soit par de la vapeur, soit par un liquide caloporteur.

Ce système de chauffage par conduction de la chaleur est principalement rencontré dans les Mélangeurs Granulateur Sécheurs.

Séchage par rayonnement infrarouge

Le grain est disposé en couche mince (5 à 10mm) sur des tapis roulants qui vont le transporter dans des fours tunnel.

Le rayonnement infrarouge est absorbé par la matière ce qui va créer une élévation de la température.

Les radiations les plus efficaces sont celles dont les longueurs d'ondes sont de l'ordre de 10000 à 12000 Å.

Le séchage se fait dans la masse et évite ainsi le phénomène de croûtage.

Séchage par agitation moléculaire : les micro-ondes

Dans ce cas, les calories sont produites au cœur du granulé par agitation des molécules d'eau. Ces calories vont se disperser de l'intérieur vers la surface par conduction et par rayonnement.

C'est un procédé sélectif, car les calories ne sont émises que dans les corps à constante diélectrique élevée. L'air et les récipients restent froids et les substances humides cessent de s'échauffer lorsque l'eau est éliminée.

Le séchage est extrêmement rapide et les gains de temps peuvent aller jusqu'à 50%. Cependant, il y risque d'altération du produit (surtout s'il est thermosensible), ces équipements sont onéreux et leur capacité reste encore réduite.

Les méthodes faisant appel aux rayonnements infrarouges et aux micro-ondes ne sont encore qu'exceptionnellement utilisées dans le séchage des granulés.

5 Calibrage

Principe

Cette opération consiste à réduire la taille de particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés.

Effectué après le séchage, le calibrage permet :
d'augmenter la surface spécifique avec pour conséquence, une vitesse de dissolution accélérée du principe actif et donc une meilleure biodisponibilité.

D'améliorer l'uniformité de teneur par augmentation du nombre de particules par unité de masse.

D'améliorer les propriétés d'écoulement du fait d'un meilleur remplissage des matrices lors de la compression.

A coté de ces avantages, on note quelques inconvénients pouvant survenir après calibrage :

possible changement dans la forme polymorphe du principe actif, d'où le risque de changement dans l'effet pharmacologique souhaité

phénomène d'électricité statique pouvant entraîner un risque d'explosion

formation de fines en très grande quantité si le calibrage n'est pas contrôlé

Matériel

Comme pour le calibrage humide, il existe :

les granulateurs oscillants

les tamiseurs rapides.

C Méthode monophasique

L'industrie pharmaceutique, malgré son caractère spécifique, n'échappe pas à la notion primordiale de l'optimisation du rapport qualité/coût de production.

C'est dans cette optique de réduction des coûts de production et d'amélioration de la qualité des produits obtenus que les procédés monophasiques ont été conçus. Ces procédés mettent en œuvre un seul appareil capable de réaliser les différentes étapes de la granulation humide. Ainsi mélange, granulation et séchage ne requièrent plus qu'un seul appareil, ce sont les Mélangeurs Granulateurs Sécheurs autrement appelés M.G.S .

1 Avantages et inconvénients

Avantages

Cette méthode présente plusieurs avantages par rapport à un procédé polyphasique classique :

le coût direct d'équipement est inférieur : on n'utilise plus "n" appareils ou "n" cuves de transfert et "n" équipements de manutention...

le coût en main d'œuvre est inférieur: moins d'opérateurs sont nécessaires

le coût en énergie inférieur: moins de moteurs, de systèmes électriques...

un gain de surface important: un seul emplacement suffit, et même si les M.G.S. sont volumineux, leur surface au sol reste inférieure à une ligne complète de granulation. De plus un seul box de fabrication est alors nécessaire pour les trois étapes.

Le gain de temps: les étapes étant enchaînées directement, les temps de transfert sont éliminés et les temps de production se voient donc réduits. Le nettoyage est alors unique. Le gain de temps est l'un des facteurs responsables de la diminution des coûts de production.

Le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F.) est facilité par la diminution du risque de contaminations croisées. En effet de nombreuses manipulations et transferts sont ainsi évités.

Le séchage *in situ* permet d'augmenter la sécurité des opérateurs vis-à-vis des solvants organiques. De plus l'enceinte confinée tout au long du process protège les opérateurs des produits toxiques ou hautement actifs.

Les produits sensibles sont mieux protégés. Là encore, c'est l'enceinte confinée qui permet une protection du produit notamment vis-à-vis de la lumière, de l'humidité, ou de l'oxydation...

Enfin, l'automatisation d'un tel procédé devient nettement plus aisée.

Toutefois, il faut nuancer ces avantages en soulignant deux points:

le coût global d'installation n'est pas forcément réduit: en effet, certains M.G.S. peuvent coûter plus cher que l'ensemble des appareils et dispositifs d'un procédé polyphasique classique! Le coût global de fonctionnement reste lui souvent inférieur.

On voit apparaître des lignes continues qui permettent de retrouver l'enchaînement des étapes. Ces installations, de conception récente reprennent les matériels du procédé polyphasique et les relient entre eux (ex: mélangeur se vidangeant dans un sécheur et tamiseur à la sortie du sécheur).

Inconvénients

Malgré les nombreux avantages d'un tel procédé il existe néanmoins des inconvénients qui pour la plupart découlent de la complexité de ces équipements.

complexité d'utilisation: ces appareils vont nécessiter du personnel plus qualifié (voire techniquement très évolué) ou demander des formations complémentaires.

La mise au point des process est relativement délicate

Les opérations de validation des process (fabrication et nettoyage) sont assez longues et complexes. Ceci est souvent du à l'automatisation et au contrôle informatique globale de ces équipements.

Les opérations de qualification opérationnelle et d'installation sont lourdes et longues.

2 Matériels

Quatre M.G.S. seront cités à titre d'exemple dans cet exposé:

la turbosphère

le Roto P

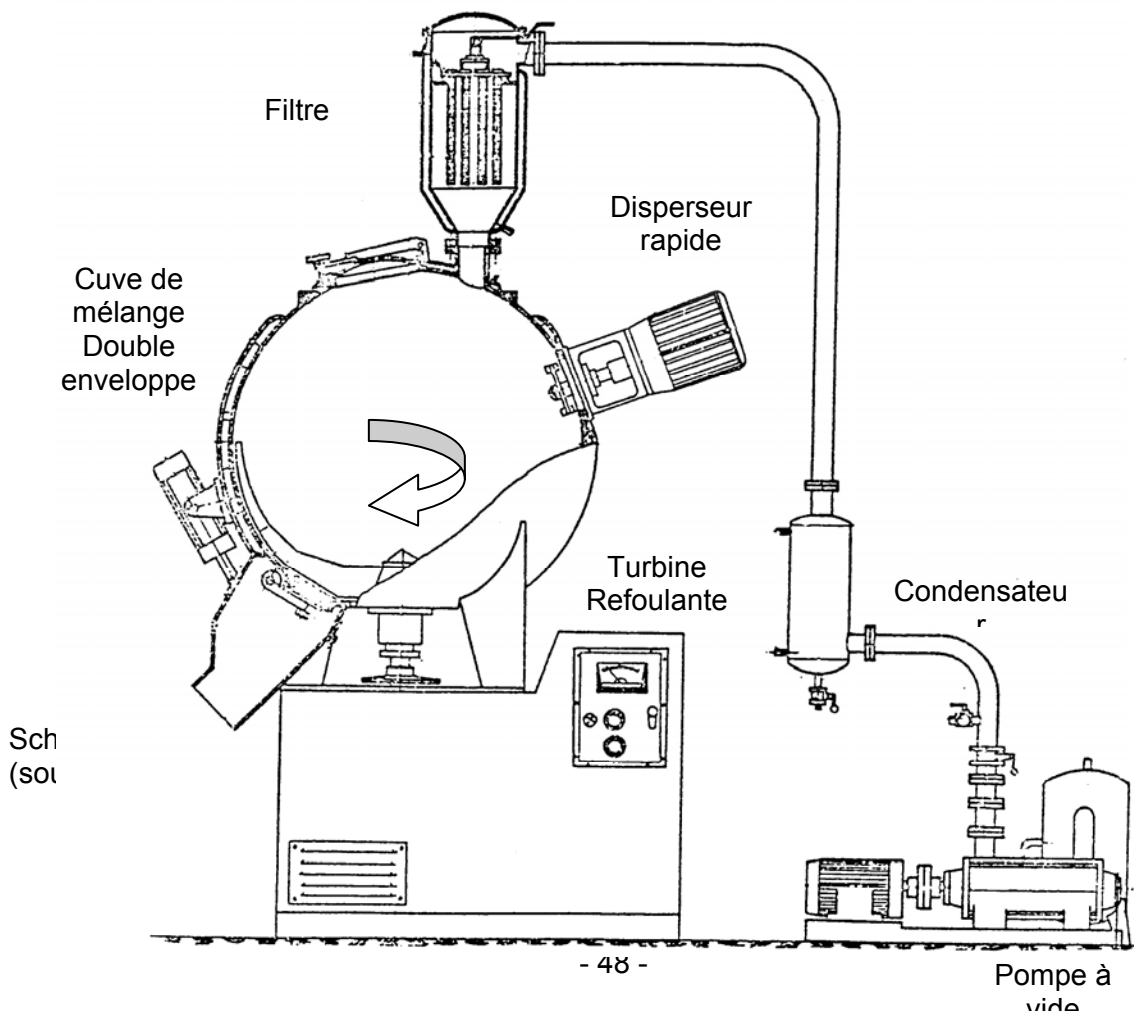
le lit d'air fluidisé (L.A.F.)

le Multicell®

a Mélangeur – Granulateur – Sécheur sphérique type TURBOSPHERE (MORITZ)

La cuve sphérique de cet appareil constitue un des atouts majeurs.

La Turbosphère mélange, humidifie, granule et sèche sous vide dans un seul appareil toutes les préparations à mouillage par solvant organique (cf. figure 18).



Description de l'appareil

La Turbosphère est constituée:

d'une cuve sphérique: cette forme lui confère une haute résistance mécanique et également une grande facilité de nettoyage. C'est une géométrie favorable au brassage des poudres car il n'y a pas de zone morte.

D'une double enveloppe qui va être utilisée dans l'étape du séchage du granulé pour apporter les calories nécessaires à la baisse du taux d'humidité. Cette double enveloppe va également servir, dans l'étape du refroidissement du granulé, à apporter les frigories nécessaires à la diminution de sa température.

D'une turbine située en fond de cuve: cette turbine appelée turbine refoulante est constituée de deux ou trois pales reliées entre elles au niveau de l'axe de rotation. Sa géométrie joue un rôle fondamental dans le processus de granulation. Elle va provoquer un cheminement de la poudre lors de la granulation tel que la circulation va d'abord être à composante centrifuge jusqu'à l'équateur de la sphère puis centripète permettant à la fois la réalimentation de la turbine et le mélange optimal des substances.

D'un disperseur rapide à couteaux. Placé latéralement, il permet l'émottage de la poudre et la fragmentation des agglomérats.

D'un filtre généralement placé sur le couvercle de la cuve de manière à capter les particules les plus fines générées pendant les phases de mise sous vide, notamment pendant le chargement et le séchage.

D'un système de mise sous vide équipé d'une pompe à vide, d'un condensateur permettant de piéger les vapeurs de liquide de granulation (organique ou non) pendant le séchage. Les condensats peuvent être récupérés. Le rejet dans l'atmosphère des vapeurs de solvants est ainsi évité, ce qui permet de respecter les normes C.V.O. (composés volatils organiques).

D'un système de chauffage refroidissement du fluide circulant dans la double enveloppe, équipé d'un échangeur thermique et d'un groupe frigorifique.

Mode opératoire

Le chargement des poudres se fait par aspiration sous vide, ce qui minimise l'émission de poussières qui se produit généralement lors d'un transvasement d'un contenant à un autre.

Le filtre situé sur le circuit d'aspiration est décolmaté régulièrement.

Le taux de remplissage d'une telle machine est d'environ 70% du volume utile

Le mélange s'effectue grâce à la mise en rotation de la turbine bi ou tripales. Ce mélange est très rapide et l'homogénéité est bonne.

L'injection de liquide de mouillage se fait par une buse de pulvérisation sur le mélange de poudre en agitation. Le mouillage se fait soit sous vide (par aspiration) soit par l'intermédiaire d'une pompe.

Ce type d'appareil avec sa forme spécifique permet d'effectuer une granulation humide en utilisant une quantité moindre d'agent mouillant que celle utilisée dans un granulateur de forme conventionnelle (de 5 à 40% de moins en fonction de la forme).

Pendant et après le mouillage, la turbine continue de fonctionner à la même vitesse pendant quelques minutes jusqu'à la formation du grain. La vitesse des pales étant inférieure à celle nécessaire dans les systèmes à cuves cylindrique et biconique, la puissance installée nécessaire est moindre et le risque de dégradation du granulé formé, ou de destruction de la granulométrie, est également réduit.

Pendant la phase de séchage, la vitesse de la turbine est ralentie afin de ne pas casser le grain. Le séchage se fait par l'action combinée du chauffage par l'intermédiaire de la circulation d'eau chaude dans la double enveloppe de la cuve et par le vide réalisé dans la cuve.

Afin de réduire les temps de séchage, il est possible d'installer des générateurs de micro-ondes.

A la fin du séchage, l'eau chaude de la double enveloppe est chassée et remplacée par de l'eau froide en circulation, ce qui permet de diminuer rapidement la température du granulé.

A la fin du refroidissement, quand le granulé atteint la température de 25°C, la vidange s'effectue par la trappe de fond de cuve.

Généralement entre la cuve et le container de réception de granulé se trouve intercalé un calibre, ce qui permet de calibrer le granulé en continu et pendant la vidange.

Avantages et inconvénients

Avantages

Ces appareils sont peu polluants: entre le chargement sous vide et la vidange dans un container, toutes les opérations sont réalisées dans une même enceinte étanche.

L'environnement de travail est ainsi plus propre, et aussi bien la sécurité produit que la sécurité opérateur est améliorée.

Ces appareils sont automatisables et ils permettent une bonne reproductibilité. En général il faut deux opérateurs par machine mais en mode automatique, un seul suffit. Il n'y a plus de visualisation du produit, les seuls contrôles sont informatiques.

La quantité de liquide de mouillage nécessaire est moins importante que dans d'autres techniques de granulation

Le granulé obtenu est assez fin et dense, ce qui facilite le remplissage des matrices des machines à comprimer.

Inconvénients

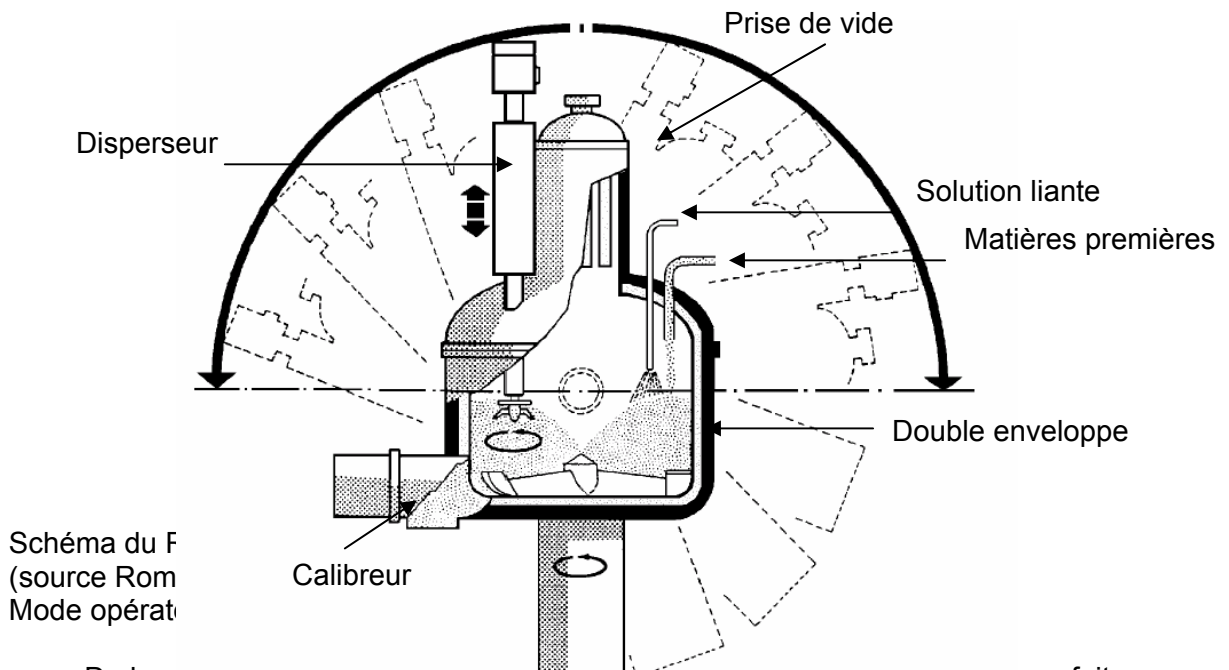
ces appareils nécessitent des formulations adaptées: il est difficile de passer une formulation pour une granulation polyphasique sur ce type d'appareil.

de par leur complexité technique, ces appareils nécessitent un investissement lourd.

b Mélangeur–Granulateur–Sécheur à mouvement pendulaire: le ROTO P (Zanchetta)

Description de l'appareil

Le ROTO P est constitué (cf. figure 19):
D'une cuve à mouvement pendulaire, facteur influençant le séchage.
D'une double enveloppe
D'une pale de fond à moteur hydraulique
D'un disperseur rapide à couteaux télescopique ou "chopper"
D'un système de mise sous vide équipé d'une pompe à vide et d'un condensateur
D'un système de chauffage et de refroidissement du fluide circulant dans la double enveloppe



De la même façon que pour la réception, le chargement des poudres se fait par aspiration sous vide. D'une capacité allant jusqu'à 1400 litres, le taux de remplissage est généralement de l'ordre de 70% du volume utile.

Le mélange est effectué par une pale d'agitation située au fond de la cuve. La particularité des M.G.S. ROTO P est que cette pale est entraînée par un moteur hydraulique, ce qui lui confère une vitesse plus constante, car ce type de moteur possède un couple élevé. Ceci est particulièrement intéressant lorsque l'on traite des produits pâteux et/ou qui ont une tendance à coller aux parois du mélangeur.

Le mouillage est effectué par une buse de pulvérisation de diamètre variable située sur le capotage supérieur de l'appareil. L'injection de liquide de mouillage (solvant ou solution liante) est réalisée soit sous vide (par aspiration), soit par l'intermédiaire d'une pompe de mouillage. Cette pompe peut alors être asservie à la résistance rencontrée par la pale pour déterminer le point final de granulation (voir paragraphe: "Détermination du point final de granulation").

Tout au long du mouillage, la turbine continue de fonctionner à la même vitesse. Cette vitesse est conservée pendant quelques minutes après le mouillage jusqu'à la formation du grain.

Quand l'étape de granulation atteint son terme, la cuve est mise sous vide, de manière à accélérer le séchage. Ce dernier est réalisé par la circulation d'un fluide chaud dans la double enveloppe de l'appareil.

Deux particularités de l'appareil concernant le séchage sont à noter:
le "GAS-STRIPPING"(GA.ST.) : ce procédé consiste à injecter une faible quantité de gaz sec (généralement de l'azote) au sein de la masse humide, favorisant ainsi l'évaporation du liquide de la solution de mouillage contenu dans le grain à sécher. La diffusion de ce gaz se fait par l'intermédiaire du joint soufflant de la pale de mélange, ou au cas ou une garniture est installée, par l'intermédiaire d'un distributeur circulaire placé sous la pale.
L'utilisation de ce système de Gas-Stripping peut permettre une réduction de temps de séchage allant jusqu'à 40%. En outre, l'utilisation de ce procédé entraîne une revalidation de process beaucoup moins contraignante que celle qu'il faudrait effectuer si l'on envisage un séchage à l'aide de micro-ondes.

un mouvement pendulaire de la cuve à 90° ou "TILTING"
Lorsqu'un un granulé fragile doit être séché, la cuve du ROTO P peut être animée d'un mouvement lent de balancier qui autorise une agitation moins fréquente à l'aide de la pale de mélange. L'agressivité envers les grains formés est donc moindre. Car si l'on veut obtenir un temps de séchage court, il faut un renouvellement fréquent du produit en contact avec les parois chaudes de l'appareil, ce qui est synonyme d'agitation par la pale de mélange, et peut être un handicap lorsque le granulé traité reste fragile avant son séchage complet. Pour ce type de granulé, le balancier permet de réduire considérablement la quantité de fines produites.

Un filtre placé en amont du circuit de prise de vide permet la rétention du produit pendant les phases de chargement, process et séchage.

Dans le cas d'une granulation à base de solvant organique, il est possible de récupérer le solvant par l'installation d'un condenseur à azote liquide placé sur le circuit de prise de vide, ou tout autre système de refroidissement.

Le produit est ensuite déchargé par une vanne latérale de vidange qui est actionnée pneumatiquement, ce granulé sec étant poussé par la pale de mélange en rotation. Il est ensuite homogénéisé par un calibreux pouvant être monté en ligne.

Avantages et inconvénients

Avantages

confinement des opérations
mouvement pendulaire dans le cas de granulé fragile
système GA.ST. permettant un gain de temps lors de la phase de séchage

Inconvénients

coût de l'investissement
technologie pointue et complexe nécessitant la maîtrise de la formulation et une maintenance importante et appropriée.

c Le Lit d'Air Fluidisé (LAF)

Introduction

La granulation en lit fluidisé est de plus en plus utilisée en technologie pharmaceutique et elle apparaît comme une technique de choix grâce aux nombreux avantages qu'elle présente:

utilisation d'un seul équipement pour effectuer plusieurs opérations (M.G.S.)
obtention d'un produit homogène et reproductible quant à la répartition du principe actif
système complètement clos
séchage plus rapide et plus performant (ces appareils ont tout d'abord été utilisés comme sècheurs en procédé polyphasique).

Ces appareils présentent cependant trois inconvénients, majeurs dans certains cas: pour les produits friables, l'attrition due aux frottements peut entraîner l'apparition de fines en quantité importante.

la mise au point du procédé de granulation en lit fluidisé est assez délicate
les poudres très cohésives, ou à forme particulière (micronisées, en aiguilles ou lamelles) sont difficiles à traiter.

Principe de la fluidisation

Le principe de la fluidisation consiste à faire traverser le lit de poudres par un gaz, qui est souvent l'air mais qui peut être de l'azote (cas des produits sensibles à l'oxydation, ou de process présentant un risque d'explosion). Ce lit de poudre est au repos sur un fond perforé (tamis).

Un ventilateur (extracteur) crée une dépression. Avec le clapet d'air sortant ouvert cette dépression est répercutée dans les tuyaux puis dans la partie haute du LAF. L'air aspiré est rejeté à l'extérieur après avoir passé les filtres.

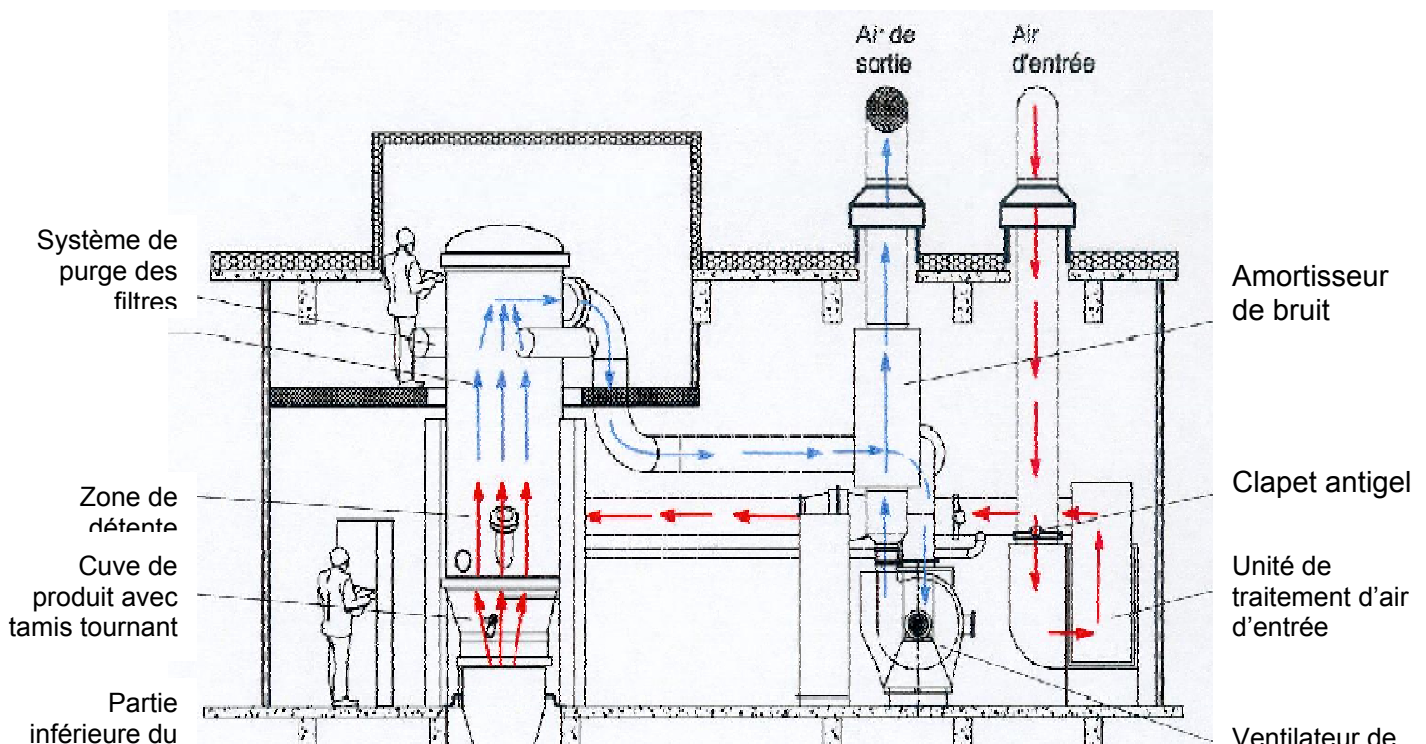


Schéma de fonctionnement du Lit d'Air Fluidisé (source Glatt)

Dès que le clapet d'entrée d'air va être ouvert, la dépression présente dans le LAF va générer une aspiration de l'air extérieur (air d'entrée) via une unité de traitement d'air.

On a alors un flux d'air qui se déplace du bas vers le haut du LAF. C'est ce flux d'air qui fluidise le granulé et lui permet de sécher (cf. schéma 6).

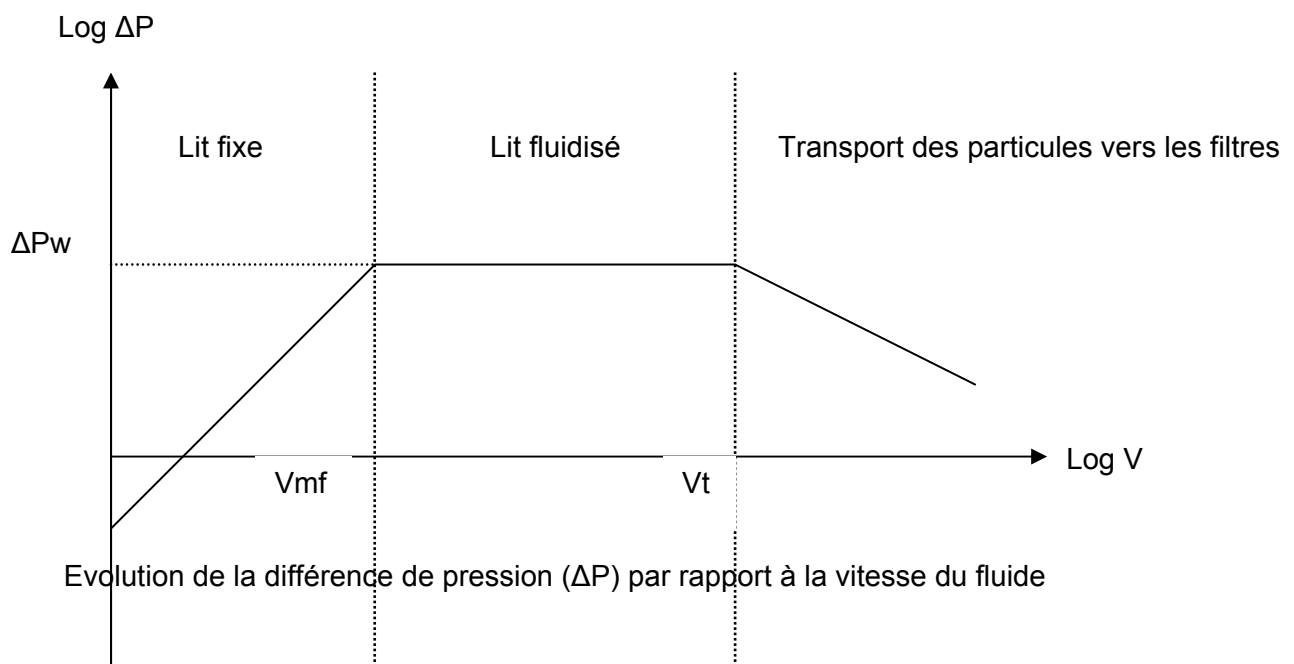
Lorsque la vitesse et le débit d'air varient, une différence de pression se crée entre le haut et le bas du lit de poudre: ΔP .

A faible vitesse, le lit de poudre est pratiquement immobile et la différence de pression ΔP est proportionnelle à la vitesse de l'air.

Lorsque la vitesse de l'air est augmentée, on atteint une vitesse pour laquelle on observe un changement dans le comportement du lit de poudres qui passe de l'état immobile à celui de particules en suspension. La force de l'air permet alors de contrebalancer le poids exercé par les particules à fluidiser. Les forces de frictions exercées par le gaz sur les particules équilibrent alors le poids des particules. Celles-ci ne sont plus jointives et le mélange gaz-solide s'apparente alors à un fluide. C'est le phénomène de fluidisation et le mélange prend le nom de lit fluidisé. Cette vitesse dite vitesse minimale de fluidisation (V_{mf}) fixe la borne inférieure des vitesses opératoires utilisables. On considère qu'à V_{mf} correspond une $\Delta P = \Delta P_w$.

Quand la vitesse du fluide est supérieure à V_{mf} mais reste inférieure à une vitesse V_t (vitesse maximale d'opération), la ΔP est inchangée et reste égale à ΔP_w .

Au-delà de V_t , il y a transport de particules, celles-ci sont entraînées par le gaz et montent dans les filtres. Les filtres se bouchent et on constate une diminution de la ΔP . Ce phénomène est appelé l'entraînement. La figure 20 montre l'influence de la vitesse du fluide sur le lit de matière.



Description de l'appareil

Des éléments constants se retrouvent pour tous les appareils de ce type, qui sont une vaste enceinte cylindrique avec à ses extrémités, des gaines d'entrée et de sortie d'air (cf. schéma 7).

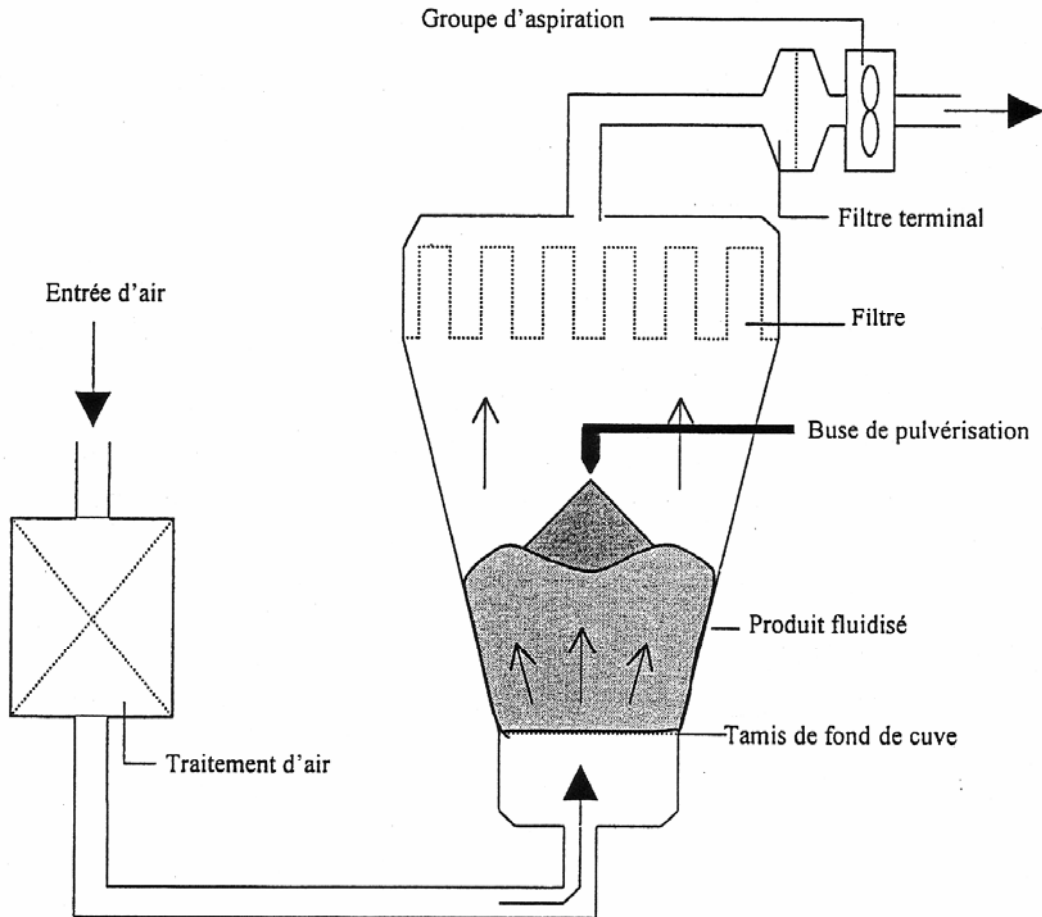


Schéma d'un Lit d'Air Fluidisé
(source $\phi 41$)

en partie basse de cette enceinte, une cuve tronconique qui est en général verticale et s'élargit vers le haut. Dans le fond de celle-ci se trouve une plaque de répartition du flux d'air variant selon le type de lit fluidisé. Cette plaque est généralement un tamis de maille proche de $100\mu\text{m}$.

La cuve est différente selon qu'il s'agit d'un lit fluidisé conventionnel, d'une colonne Würster, ou d'un rotogranulateur à lit fluidisé (voir ci-après). Le volume de la cuve doit être fait de telle sorte que la cuve soit remplie entre 35 et 90% de son volume total. La conception de la plaque aussi varie; elle doit cependant toujours assurer une distribution uniforme de l'air.

la partie intermédiaire est la chambre d'expansion, où a lieu la fluidisation des particules. La hauteur de cette chambre varie également en fonction du type de LAF.

Le système de pulvérisation est adapté dans cette partie. Il utilise des buses (ou pistolets), variables selon les granulés et qui sont alimentés en liquide de mouillage par une pompe péristaltique.

la partie haute comprend, les filtres de sortie qui permettent la rétention de produit dans l'enceinte et l'évacuation de l'air.

Dans les équipements récents, ces filtres sont individualisés afin de pouvoir être secoués ou décolmatés alternativement. Ceci permet de limiter la perte de charge durant la fluidisation.

Il peut également y avoir de part et d'autre de l'appareillage différents équipements de conduite, de contrôle du process et de traitement de l'air avant qu'il ne traverse l'appareil.

un ventilateur turbine permettant de créer une dépression à l'intérieur. Cette pression négative est nécessaire pour la fluidisation des matières premières mais aussi pour la sécurité de l'opération, et éviter ainsi la fuite des poudres en cas d'ouverture de l'équipement.

un système de traitement de l'air de process: filtres, humidificateurs/déshumidificateurs d'air, batterie de chauffe, de refroidissement, clapets qui permettent de faire varier le débit d'air entrant ou sortant...

des systèmes de contrôle et de commande plus ou moins perfectionnés (températures, pressions, détecteurs...), qui permettent de suivre et orienter le process tout au long de la fabrication.

Des systèmes antidéflagrants, nécessaires lors de l'utilisation de solvants organiques inflammables, mais également pour toutes les autres fabrications, car le risque d'explosion existe avec toute matière organique divisée (charges électrostatiques).

Les appareils sont généralement construits de manière à résister à des surpressions comprises entre 2 et 15 bars et certains sont équipés de canal d'explosion.

Principaux systèmes de lit fluidisé

Dans tout les cas, le mélange des poudres est obtenu par la fluidisation du lit de poudres.

Lorsqu'une solution liante est pulvérisée sur ce mélange de poudres, il se produit une agglomération des particules entre elles, agglomération créée par la formation de ponts liquides. Le mécanisme de formation et de croissance des granulés est le même que celui observé en granulation humide classique. En évaporant le solvant, les ponts liquides se solidifient avec pour conséquence l'obtention des granulés.

La granulation en LAF due à la pulvérisation d'une solution liante sur des poudres en suspension, dans un courant d'air, est donc le résultat de deux opérations concomitantes: le mouillage et le séchage.

Les équipements, vont se différencier en fonction du mode de pulvérisation du liquide de mouillage:

top spray: pulvérisation par le haut, au dessus du lit de poudre (méthode conventionnelle)

bottom spray: pulvérisation par le bas, au bas du lit de poudre (méthode Würster)

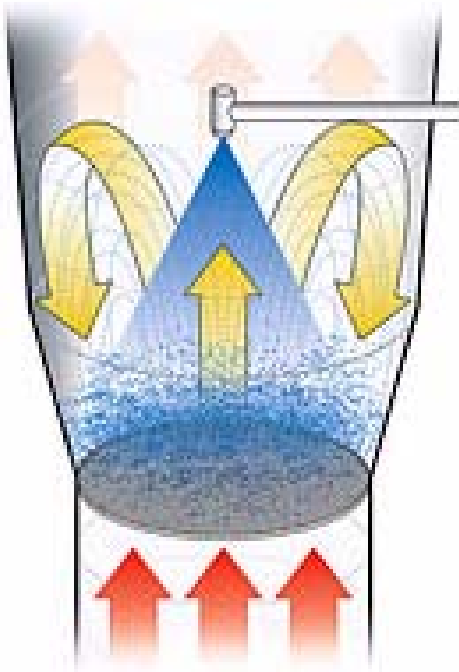
tangential spray: pulvérisation tangentielle, au cœur du lit de poudre (Rotogranulateur)

Système Top-spray

C'est le mode de pulvérisation le plus courant en granulation humide sur lit fluidisé. C'est l'évolution des sécheurs auxquels a été ajouté un dispositif de pulvérisation, généralement une canne dotée de une ou plusieurs buses de pulvérisation.

Le liquide de mouillage est pulvérisé dans le LAF par le dessus du lit de poudre et à contre courant du flux d'air au moyen des buses. Généralement, le liquide de mouillage est pulvérisé grâce à de l'air comprimé dont la pression peut être réglée.

Le séchage s'effectue en même temps car les particules continuent d'être fluidisées dans un courant d'air chaud.



Système Top-spray
(source Glatt)

Système Würster – bottom spray

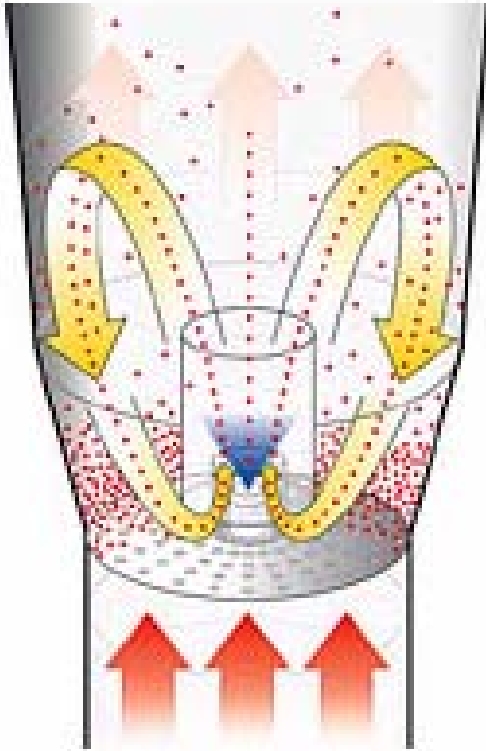
La cuve, plus étroite, est équipée d'un cylindre métallique réglable (ou cheminée, colonne) qui sépare les courants ascendants et descendants, et est maintenu à une certaine distance au dessus de la cuve.

La plaque perforée de répartition (fond de la cuve) est différente de celle du dispositif conventionnel: le flux d'air doit être plus important au centre qu'à la périphérie, et les perforations sont donc plus larges au centre de la plaque.

La pulvérisation du liquide de mouillage se fait à la base du courant ascendant, au centre du cylindre et dans le sens du flux d'air. Les particules sont entraînées dans la colonne, elles entrent en contact avec la solution de mouillage et sont accélérées jusqu'en haut de la colonne. Alors qu'elles continuent de monter, elles séchent et tombent en dehors du tube Würster vers le fond de la cuve où elles vont être à nouveau entraînées.

A chaque passage un fin film est déposé, c'est pourquoi ce système est utilisé pour fabriquer des comprimés à libération prolongée.

Ce procédé permet de fabriquer d'excellents granulés même si la mise au point reste délicate.



Système Würster
(source Glatt)

Rotogranulateur à lit fluidisé – tangential spray

Cet équipement est le dernier né des granulateurs à lit fluidisé, et son principe est assez complexe.

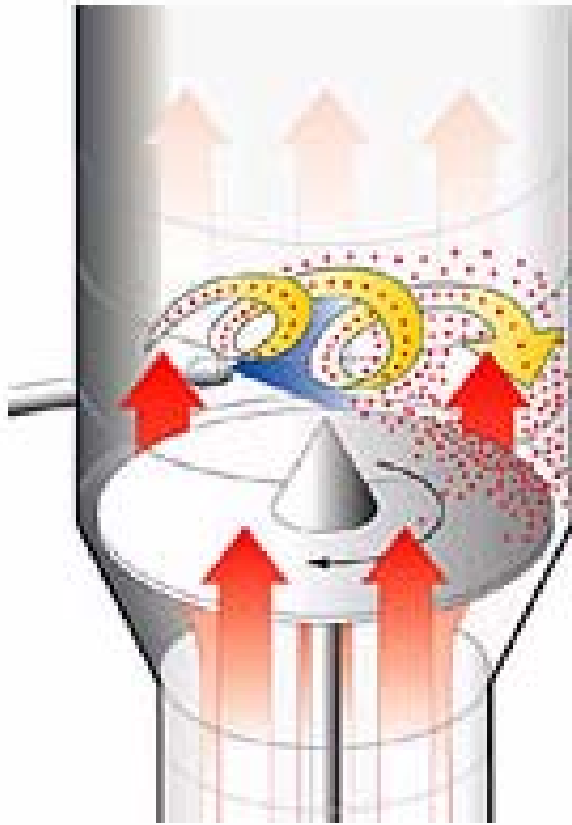
En plus du mouvement vertical dû au flux d'air, le produit subit également un mouvement horizontal provoqué par la rotation de la plaque de fond de cuve (disque rotatif ou rotor).

Cette plaque n'est pas perforée comme celles des équipements précédents, mais l'air arrive dans la cuve en passant par un espace réglable entre les parois de l'enceinte et la périphérie du disque.

La pulvérisation a lieu dans le lit de poudre, tangentiellement à son mouvement. La ou les buses de pulvérisation sont inclinées tangentiellement au disque, et la pulvérisation est horizontale.

Les granulés obtenus par cette méthode sont plus denses et plus sphériques que ceux obtenus avec les deux types de LAF précédents. De plus, la distribution granulométrique est plus étroite.

Mais là encore, la mise au point du process reste complexe et délicate à mettre en œuvre.



Système de Rotogranulateur
(source Glatt)

Avantages et inconvénients

Avantages

Temps de séchage court

Mélange et séchage homogène

Très bon granulater : granulé homogène, régulier avec peu de fines, porosité importante d'où une faible densité.

Reproductibilité du procédé

Inconvénients

le procédé ne s'applique pas aux produits thermosensibles

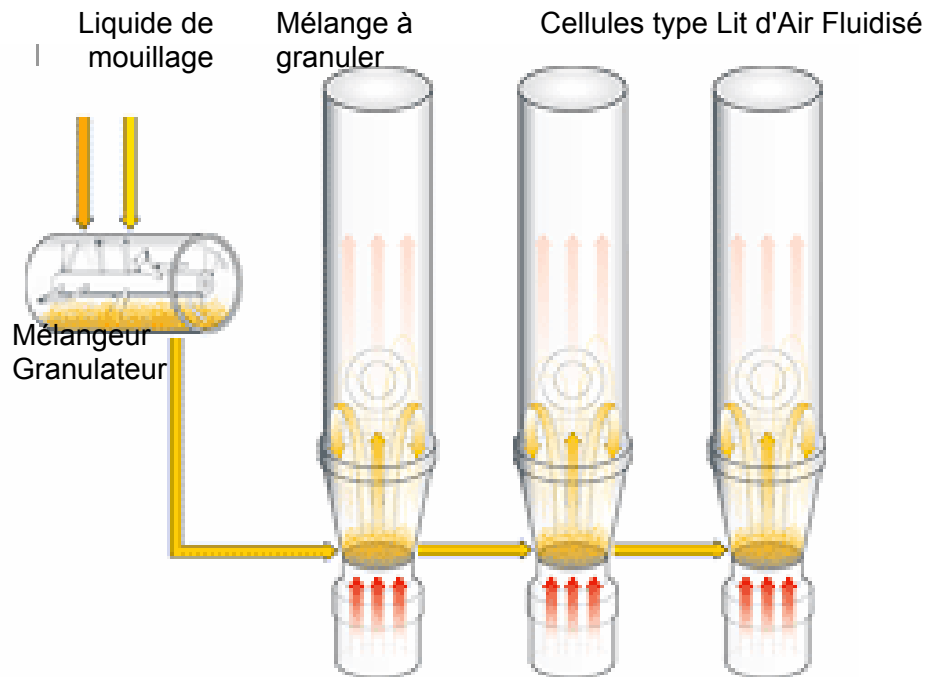
les réglages des vitesses de l'air doivent être constamment adaptés à l'évolution du granulé

la mise au point est délicate

matériel coûteux et encombrant

d Le Multicell® (GLATT® AG)

C'est dans un souci de produire en continu en utilisant la technique du lit fluidisé que s'est développé le concept Multicell®. Sa particularité réside dans la séparation du processus de granulation en lit fluidisé en plusieurs processus partiels composant le procédé complet.



Principe du Glatt Multicell®
(source Glatt)

Description de l'appareil

Cette installation de granulation continue par fluidisation est composée (cf. figures 24 et 25):

d'un doseur relié à un container du mélange à granuler qui permet de délivrer la quantité souhaitée.

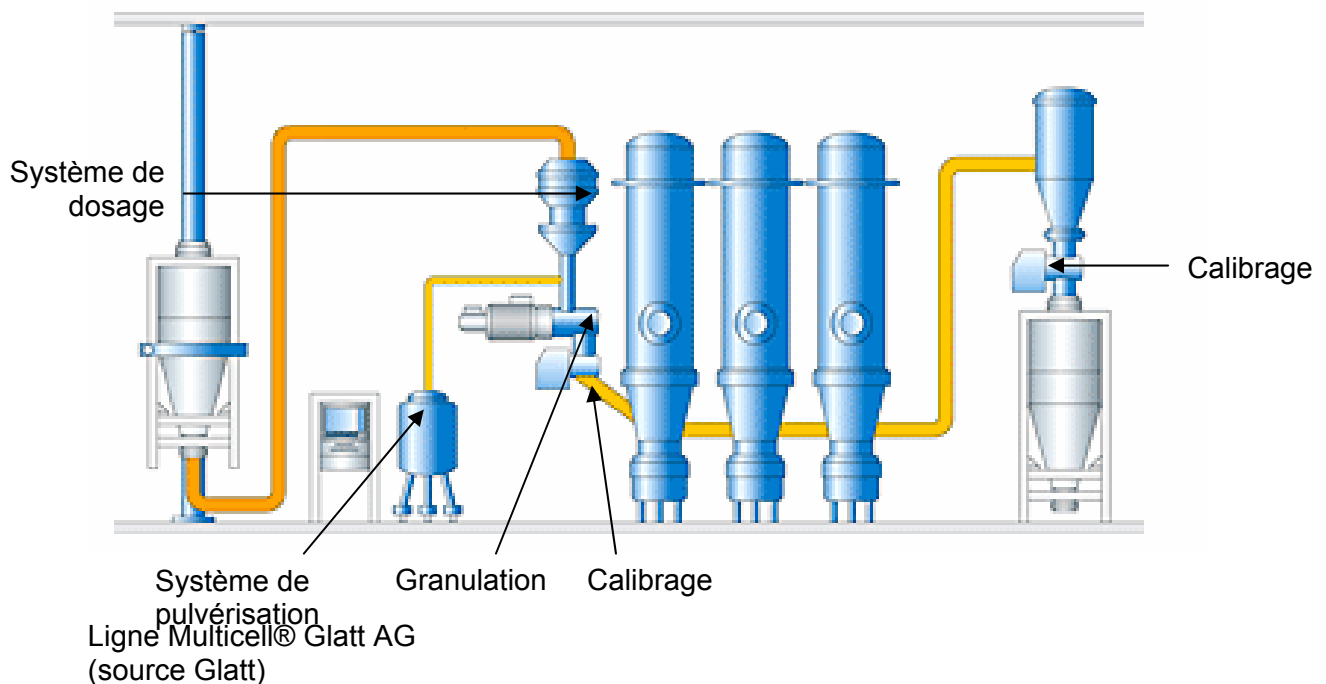
d'un mélangeur granulateur spécifique d'une contenance de 8 à 27 litres.

de plusieurs cellules correspondant chacune à un petit Lit d'Air Fluidisé.

Chaque cellule est en fait un petit LAF et est reliée à la suivante. Le produit passe ainsi dans toutes les cellules pour subir différentes opérations.

Ceci permet une adaptation individuelle des diverses séquences du procédé. Ainsi on va pouvoir régler individuellement, les températures, les débits d'air, les quantités de solutions de mouillage (cas des granulations multiples), et ce pour chacune des cellules.

des calibreurs sont placés après le mélangeur granulateur et après la dernière cellule.



Principe de fonctionnement

La poudre du mélange à granuler est transférée pneumatiquement vers un doseur qui va délivrer une quantité prédéfinie au mélangeur granulateur.

Cette poudre va alors être humidifiée et granulée au sein de ce MG qui est spécifique au Multicell. Ce MG est horizontal et est composé d'un axe central sur lequel sont fixées de nombreuses pales reprenant un peu le principe des MG à socs de charrue. La granulation est rapide du fait de la faible quantité de poudre et de liquide.

Le mélange passe ensuite gravitairement par le calibre humide. Le transfert gravitaire est ici privilégié afin d'éviter le problème de bouchage des tuyaux.

Un fois le grain humide calibré, il passe dans la première cellule pour un premier séchage à une température définie et à un débit d'air défini. Cela évite un croûtage externe du grain du à une température trop forte et évite également le colmatage des filtres par un débit d'air trop fort ou une mauvaise fluidisation par un débit trop faible.

Le grain va ensuite passer de cellule en cellule où les conditions sont à chaque fois différentes. Cela a pour avantage d'éviter qu'un opérateur soit obligé de modifier manuellement les conditions de débit d'air.

Il faut noter que dès que le mélange est transféré du MG à la première cellule, un autre mini lot est transféré dans le MG.

Après la dernière cellule, le grain est transféré dans une cuve tampon et est calibré puis lubrifié si besoin avant de tomber dans un container destiné à la compression.

Avantages

Pesage intégré: ce principe permet la préparation d'un grand volume de mélange qui va être divisé par le doseur en mini lot. Il y a moins de perte de produit due à la manutention, moins de contamination possible pour le produit et les opérateurs, moins de main d'œuvre.

Conception compacte: l'encombrement total est nettement réduit par rapport aux équipements habituels, ce qui permet une optimisation des surfaces de production.

Procédé semi-continu: du fait du fonctionnement semi continu, on aura moins de problème des rapports de lots, la documentation et la validation sont ainsi facilitées. Le rendement est quand à lui amélioré ainsi que la capacité de production.

Matériel multi-usage: sa conception unique permet à ce matériel de servir pendant les étapes de développement et de mise au point du procédé. Il permet de produire les lots pilotes, les lots cliniques, et les lots industriels et évite le difficile passage d'échelle qui souvent est source de problème. Le procédé n'a ainsi plus besoin d'être revalidé. Le lancement d'un nouveau produit est ainsi plus rapide. Ce matériel est également adapté à toutes les tailles de lot, on peut ainsi produire des petites quantités d'un produit pour ensuite enchaîner la production de tonnes d'un autre produit phare, la multiplication des matériels est ainsi évitée.

Plusieurs actions en parallèle: compte tenu de la conception du matériel, il est possible de réaliser en même temps plusieurs étapes du procédé. Le gain de temps est alors évident.

Enfin, cette technique autorise des débits élevés, une faible consommation d'énergie, un déroulement entièrement automatique, une construction relativement compacte par rapport aux LAF classiques et bien sur une excellente protection vis-à-vis de l'environnement.

Inconvénients

Le Multicell® reprend bien entendu les inconvénients du Lit d'Air Fluidisé à savoir les difficultés de mise au point, le coût de l'installation, ainsi que l'impossibilité de traiter les produits thermosensibles, mais pas l'encombrement ni la difficulté des réglages en court de production.

III CONCLUSION

Cet exposé sur les méthodes et les principaux matériels utilisés, nous permet désormais de mieux identifier les différents paramètres qui vont intervenir dans le procédé de granulation. La liste des équipements n'est bien entendu pas exhaustive mais elle reprend les plus couramment rencontrés dans l'industrie pharmaceutique.

Suite à la connaissance plus approfondie des méthodes et des équipements, nous allons passer à l'étude des paramètres de granulation et à leur influence sur la qualité finale du grain.

3^{ÈME} PARTIE: PARAMÈTRES ET FACTEURS DE MISE AU POINT DE LA GRANULATION HUMIDE

I INTRODUCTION

La granulation humide étant un procédé complexe, elle nécessite l'ajustement de nombreux paramètres qui dépendent plus ou moins les uns des autres. On a ici classé ces paramètres en trois catégories distinctes:

II LES PARAMÈTRES DE FORMULATION

Ce sont les paramètres qui interviennent lors du développement de la formule du produit ou bien lors du choix des composants (excipients et additifs) et de leur qualité.

Les paramètres technologiques

Ce sont les paramètres inhérents au matériel. Soit le matériel est déjà en place et il faut s'adapter à cet équipement, soit un choix d'équipement en fonction des besoins est effectué s'il s'agit d'un équipement dédié.

Les paramètres opératoires

Ce sont les plus importants mais également les plus difficiles à mettre au point. Ils correspondent aux différents réglages qui vont être effectués sur l'équipement.

Paramètres de formulation

A Caractérisation des principes actifs et des excipients

La caractérisation des matières premières est une étape extrêmement importante dans la phase de préformulation du développement d'un produit.

Bien que les tests aillent entraîner des coûts supplémentaires en temps et en argent, le fait de ne pas faire les tests appropriés peut entraîner des coûts encore plus importants si le produit fabriqué ne correspond pas aux spécifications de départ.

La caractérisation des matières premières en préformulation donne une source d'informations qui va être très utile dans le développement du produit. Le manque de telles informations va par contre laisser le formulateur dans un certain flou pour remédier aux problèmes qui peuvent survenir en production, lors du process, ou bien sur la qualité du produit fini. Il est en effet important d'éliminer la possible influence des matières premières avant de se lancer dans le changement de variables du process.

Ces tests peuvent également permettre de déterminer des spécifications concernant les matières premières de chaque fournisseur et de sélectionner dans cette base de données le produit qui conviendra le mieux aux besoins du moment.

La quasi-totalité des fournisseurs de l'industrie pharmaceutique en matières premières livre avec leurs produits des certificats de conformité et des tests qualitatifs et quantitatifs prouvant la qualité et la pureté de leur produit. Ces éléments varient peu d'un lot à l'autre et des tests de conformité sont faits à réception.

Cependant, les informations sur la taille, la granulométrie, la forme ou la surface spécifique des particules des poudres que l'on reçoit sont rarement disponibles. Pourtant ces paramètres peuvent être très variables d'un lot à l'autre et ont une influence significative en

fonction du process utilisé par la suite. Par exemple, la distribution de la taille des grains d'une poudre est en effet essentielle en granulation humide.

1 Influence de la forme, de la taille et de la surface spécifique des particules

La forme

La forme des particules est un paramètre important qui peut avoir un effet significatif sur la plupart des propriétés de la poudre. Des particules sphériques ont un meilleur flux, se compactent mieux et ont un ratio surface/volume plus faible. Il est donc intéressant d'étudier au préalable de toute formulation la forme des particules des matières premières.

Ceci peut être effectué à l'aide de microscopes optiques ou électroniques pour les plus petites particules. La forme est cependant très souvent extrapolée de la vue en deux dimensions que nous offrent les microscopes.

La taille des particules et distribution granulométrique

La taille des particules peut être déterminée par microscopie, sédimentation, ou encore spectrométrie, la méthode la plus couramment utilisée restant le tamisage.

La taille initiale des particules est un facteur de choix car plus elle est importante et plus le temps de mélange nécessaire à obtenir une bonne densification va être long. De plus les plus petites particules vont donner de plus gros granulés, par contre, une augmentation de la taille initiale des particules entraîne une diminution de la dureté, de la porosité et de la vitesse d'écoulement des granules finales. *A contrario*, les petites particules présentent, une dureté des grains obtenus plus importante, une porosité plus élevée et une meilleure compatibilité [19, 20].

L'importance de la granulométrie de la poudre a été également mise en évidence dans les travaux de Lindberg [21] qui conclut que la taille des particules et la distribution granulométrique ont une influence importante sur l'énergie nécessaire à la granulation, sur le temps de mélange, sur la distribution granulométrique des grains formés et sur leur dureté. De plus les temps de désintégration et de dissolution sont très influencés, les particules les plus fines donnant les temps les plus longs, du fait de leur meilleure densification. Enfin tous les travaux de recherche démontrent que la taille des granulés est inversement proportionnelle à la taille des particules qui leur ont donné naissance. Cependant pour certaines méthodes comme la granulation au sein de rotogranulateur, la taille des grains de départ ne semble pas ou peu influencer la taille finale des granulés ou encore la quantité de liquide de granulation nécessaire [22].

La surface spécifique

La surface spécifique peut être déterminée soit par la méthode d'adsorption des gaz, soit par porosimètre à mercure.

Plus la surface spécifique est grande et plus la quantité de solution liante nécessaire va être importante.

La solubilité

Les solubilités des principes actifs et des excipients sont des propriétés physico-chimiques importantes car elles ont un rôle dans la biodisponibilité du principe actif, dans le

pourcentage de principe actif relargué dans le milieu de dissolution et par conséquent, dans l'effet thérapeutique de ce produit pharmaceutique.

Pour rappel, un principe actif doit d'abord être mis en solution pour passer dans la circulation sanguine. Si la solubilité du produit est insuffisante, il faudra trouver des moyens pour améliorer sa solubilité ou changer pour un produit plus soluble. Des excipients peu solubles dans l'eau pourront cependant être utilisés pour retarder la libération du principe actif dans le milieu de dissolution.

C'est pourquoi la détermination de la solubilité de chaque produit constitue un aspect important de l'étape de formulation.

Les solubilités seront déterminées en créant des solutions saturées.

Il faudra tenir compte pour chacune des solubilités de l'influence du solvant. Celui-ci doit être polaire ou non selon les groupes présents sur le produit. De nombreuses matières ont des solubilités faibles dans l'eau et posent alors des problèmes pour la formulation de produits pharmaceutiques. L'addition d'un autre solvant dans lequel ces matières seront plus solubles va alors augmenter la concentration de ces matières en solution. On parle de cosolvants qui dans les cas les plus courants sont la glycérine, le sorbitol, le propylène glycol ou encore le polyéthylène glycol. La proportion de cosolvant nécessaire variera d'une formule à l'autre.

Les solubilités seront également influencées par la température, le pH ou encore selon la forme cristalline du produit (polymorphisme).

B Compatibilité des substances

Dans la formulation de n'importe quel produit pharmaceutique, il est impératif de s'assurer que les ingrédients sont compatibles les uns avec les autres.

Les incompatibilités peuvent avoir lieu aussi bien entre le principe actif et un excipient qu'entre deux excipients. Les incompatibilités peuvent se manifester de plusieurs façons, comme des interactions acide-base ou la formation de complexe, qui vont entraîner la perte de force d'un acide, la perte de stabilité ou encore la diminution de l'effet thérapeutique du produit. Il est donc essentiel d'éviter ces incompatibilités en détectant d'éventuelles interactions lors de l'étape de formulation.

Les principaux moyens de détection des interactions sont les suivants:

Les études de stabilités

Les méthodes chromatographiques

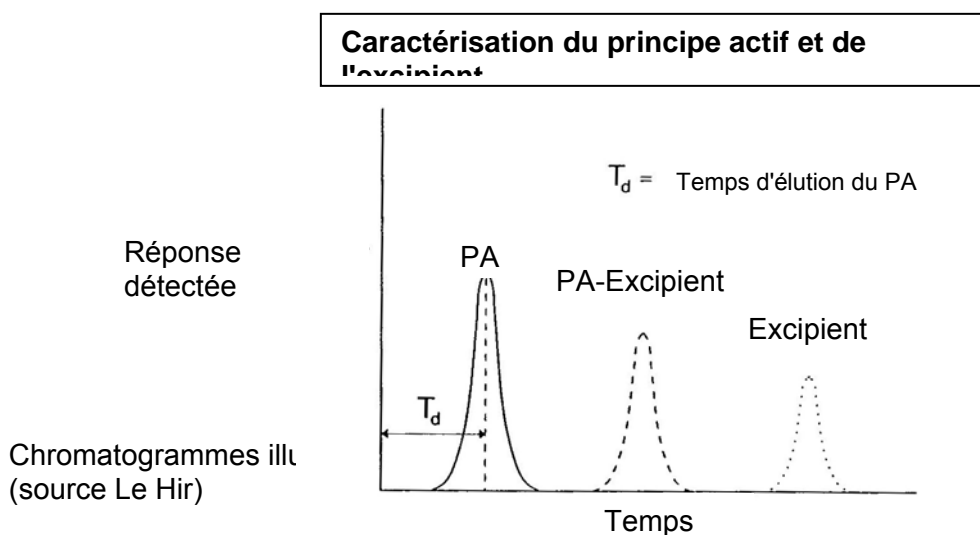
1 Les études de stabilité

Ce sont des méthodes traditionnelles pour détecter les incompatibilités entre les produits; des mélanges des principes actifs et excipients sont préparés et stockés sous des conditions poussées de lumière, chaleur et humidité. Les mélanges doivent bien sûr être faits dans les proportions réelles [23]. Les mélanges sont ensuite étudiés pour relever d'éventuels changements physiques. Des échantillons sont prélevés à différents moments pour doser le principe actif. Les incompatibilités sont repérées par divers signes comme une précipitation, ou encore la diminution de la concentration en principe actif.

2 Les méthodes chromatographiques

Les méthodes chromatographiques servent à séparer les différents produits d'un mélange en les caractérisant par un pic de sortie et un temps de sortie spécifique.

Il suffit donc d'obtenir les différents pics des produits du futur mélange pris séparément et de vérifier que ces mêmes pics sont bien présents dans le mélange global. Si l'on ne retrouve pas tous les pics mais que l'on retrouve des pics différents, c'est que des interactions chimiques auront eu lieu et auront ainsi modifié la structure chimique de produits et donc le temps de sortie de ces produits caractérisé par un pic (cf. Figure 26).



C Excipients les plus utilisés en granulation humide

Les excipients peuvent être divisés en deux catégories, les agents de remplissage et les additifs. Ici nous ne parlerons que des agents de remplissage, certains additifs comme les liants seront étudiés par la suite. Les excipients sont généralement des matières inertes qui sont relativement peu coûteuses.

Le choix de l'excipient va dépendre de plusieurs facteurs, le type de principe actif, le process utilisé le formulateur et également le coût de cet excipient. Certains process de granulation comme le lit d'air fluidisé, vont requérir un contrôle plus pointu des spécifications de l'excipient comparativement à une granulation en mélangeur-granulateur. Par exemple pour un lit d'air fluidisé, la densité des particules de l'excipient ainsi que sa granulométrie et sa distribution granulométrique doivent être voisines de celles du principe actif et cela afin d'éviter le démélange.

Un des excipients le plus utilisé reste le lactose, bien que d'autres sucres comme le phosphate dicalcique, l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé ou encore la cellulose microcristalline soient également utilisés [24]. Pour la cellulose microcristalline, il existe de nombreuses variétés, qui chacune doivent être évaluées selon leurs propriétés rhéologiques et leurs capacités à s'humidifier afin d'optimiser la qualité du grain final [25, 26]. Les différentes celluloses microcristallines (Avicel PH XXX) influencent peu la forme des granulés, mais plus le poids moléculaire est élevé, plus le temps de délitement des comprimés va être long [27].

D Liants utilisés en granulation humide

Les liants sont des additifs qui sont ajoutés à la formule des comprimés. Le rôle de ces liants est de fournir la cohésivité essentielle pour l'adhérence des particules solides lors de la compression. Dans le procédé de granulation humide, les liants favorisent le grossissement des particules afin d'obtenir des granules et ils améliorent ainsi l'écoulement du mélange lors du procédé de fabrication. Les liants augmentent la dureté des granules et des comprimés en augmentant les forces intra et inter granulaires et ils diminuent aussi la friabilité des comprimés.

Les liants sont classés en polymères naturels, polymères synthétiques ou en sucres.

LIANTS	CONCENTRATION %	SYSTEME DE GRANULATION	
		SOLVANT	CONCENTRATION %
1- sucres: sucrose	2 - 25	eau	50 - 67
glucose	2 - 25	eau	25 - 50
sorbitol	2 - 10	eau	2 - 25
2 - d'origine naturelle			
Gomme arabique	3 - 5	eau	10 - 15
Acide alginique	(1 - 5)	eau	-
Alginate de sodium	1 - 3	eau	3 - 5
Gélatine	1 - 3	eau	5 - 10
Amidon	2 - 5	empois	5 - 25
Amidon pré-gélatinisé	2 - 5	eau	10 - 15
Cellulose microcristalline	(5 - 10)		addition à sec
Silicate d'aluminium et de magnésium	5 - 20	liant sec	
	3 - 5	eau liée ("slurry")	
3 - semi-synthétiques et synthétiques			
Carboxyméthylcellulose de sodium CMC Na	1 - 5 (5 - 10)	eau	2 - 10
Méthylcellulose MC	1 - 5	eau	2 - 5
Hydroxypropylméthyl-Cellulose HPMC	(5 - 10)		
	1 - 5	eau ou solution	5 - 10
	(5 - 10)	hydroalcoolique	
Ethylcellulose EC	1 - 5	ethanol	5 - 10
	(5 - 10)		
Polyvinylpyrrolidone PVP	2 - 5	eau ou solution	5 - 10
	(5 - 10)	hydroalcoolique	
Polyéthylène glycol PEG	(3 - 5)	liant sec granulation par fusion	
	10 - 15		

Systèmes de granulation couramment utilisés en granulation humide [28]

La sélection d'un liant se fait principalement de manière empirique et selon l'expérience du formulateur. La quantité de liant nécessaire dans un système particulier peut être déterminée par des études d'optimisation en utilisant des paramètres tels que la friabilité des granules, la friabilité des comprimés, la dureté, les temps de dissolution, de désagrégation...

Quelques uns des liants les plus utilisés en granulation humide, avec leur concentration usuelle selon leur mode d'incorporation sont présentés dans le tableau 1.

Nous allons maintenant présenter les propriétés de certains liants parmi les plus utilisés, avec leurs méthodes d'incorporation [28-31].

1 Polymères naturels

L'amidon

L'amidon est un carbohydrate polymérique obtenu à partir de différentes plantes telles que le blé, le maïs, la pomme de terre, le riz, ou le tapioca. Il est considéré comme sucre et est l'un des liants les plus utilisés.

Il est insoluble dans l'eau froide et dans l'alcool, mais il se gélifie dans de l'eau chaude pour former une sorte de pâte appelée empois. L'empois d'amidon peut être préparé en dispersant l'amidon dans un ou un volume et demi d'eau froide pour une première humidification suivie par l'addition de deux à quatre fois plus d'eau bouillante, ceci doit être fait sous agitation constante jusqu'à l'obtention d'une colle translucide. Ce mélange est ensuite dilué à l'eau froide pour atteindre la concentration désirée. L'empois peut également être préparé en faisant le mélange à froid et en le portant à ébullition sous agitation constante.

L'empois d'amidon fraîchement préparé est utilisé à une concentration de 5 à 25% pour la granulation. On obtient alors des granules relativement souples et friables. Il convient donc parfaitement pour des comprimés qui doivent se désintégrer rapidement. Cependant sa haute viscosité rend difficile une distribution homogène du liant au sein du mélange notamment lors de l'étape de mouillage.

Amidon pré-gélatinisé

L'amidon pré-gélatinisé est un amidon modifié utilisé dans la formulation de comprimés comme liant, diluant ou désintégrant. Les modifications rendent cet amidon plus léger et soluble dans l'eau tiède sans ébullition.

En granulation humide il peut être soit utilisé en solution reconstituée extemporanément, soit ajouté à sec dans la formule de départ et mouillé ensuite par une pulvérisation d'eau. Le procédé à sec requière cependant deux à quatre fois plus de liant pour le même effet final.

Gélatine

La gélatine est un mélange de fractions de protéines purifiées obtenues par hydrolyse de collagène animal. Elle est insoluble dans l'eau froide ou dans l'alcool mais est soluble dans l'eau chaude. La gélatine forme un gel à une température de 35-40°C et se solubilise au-delà de 40°C. Les solutions de gélatine doivent être utilisées tièdes pour éviter la formation du gel.

L'utilisation de la gélatine comme liant est assez limitée car elle conduit à des comprimés caractérisés par une grande dureté et une désintégration très lente. Cependant, ces propriétés associées au côté "lisse en bouche", peuvent être intéressantes pour la formulation de pastilles.

La gélatine réagit avec les aldéhydes, les polymères anioniques et cationiques, les électrolytes, les ions métalliques, les conservateurs, et les surfactants. Les solutions de gélatine sont très sensibles à la contamination microbienne lors du stockage, elles doivent donc être utilisées immédiatement après préparation.

Gomme arabique

La gomme arabique est une gomme naturelle obtenue à partir des acacias. Elle est commercialisée sous forme de poudre, de granulé ou de lyophilisat. En qualité de liant, elle est utilisée sous forme de solution aqueuse ou bien elle est ajoutée au mélange à sec puis mouillée par pulvérisation d'eau.

La gomme arabique forme des comprimés très durs qui se désintègrent très lentement. Les solutions aqueuses sont sensibles aux dégradations enzymatiques et bactériennes et doivent être utilisées rapidement après préparation. La gomme arabique est incompatible avec l'amidopyrine, le crésol, le phénol, l'alcool, les sels ferriques et ferreux et de nombreuses autres substances.

La gomme arabique était très utilisée par le passé mais aujourd'hui elle est souvent remplacée par des polymères synthétiques.

La gomme adragante

La gomme adragante est une gomme qui existe naturellement sous forme sèche. Elle pose les mêmes problèmes que pour la gomme arabique. Elle s'additionne préférentiellement à sec et subit ensuite une pulvérisation à l'eau. Ceci est dû à la difficulté de préparer une solution car elle forme un mucilage très difficile à utiliser ou à manipuler.

L'acide alginique

L'acide alginique est un acide polymannuronique extrait des algues. Il est utilisé comme liant et comme désagrégant à des concentrations comprises entre 1 et 5%. Il s'hydrolyse lentement à température ambiante et est insoluble dans l'eau. Par conséquent il vaut mieux l'incorporer à sec.

L'acide alginique est incompatible avec des oxydants forts et il forme des alginates insolubles avec les alcalino-terreux et les métaux de 3^{ème} groupe, excepté avec le magnésium. Ces alginates peuvent augmenter le temps de désagrégation du fait de leurs propriétés gélifiantes.

L'alginate de sodium

L'alginate de sodium se dissout lentement dans l'eau pour former une solution visqueuse. On utilise pour la granulation humide des solutions concentrées à 3-5%. Ce liant est utilisé pour les formes à libération prolongée car il retarde la dissolution des principes actifs. Il est hygroscopique et sa solution aqueuse est très sensible aux contaminations microbiennes.

2 Polymères synthétiques

La polyvinylpyrrolidone

La polyvinylpyrrolidone ou povidone ou PVP, est un liant polyvalent qui est l'un des liants les plus utilisés en granulation humide.

Elle est très soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'alcool ou dans d'autres solvants organiques. Ce liant est disponible dans une large gamme de poids moléculaire.

La povidone est généralement utilisée sous forme de solution, mais elle peut également être mise dans le mélange à sec pour être granulée *in situ*. Dans ce cas, il faut une concentration en povidone nettement plus importante, pour avoir le même effet.

La povidone est très utilisée pour la fabrication de comprimés effervescents et des comprimés à mâcher car elle rend ces comprimés plus solides dans le temps et moins friables à sec.

Généralement des solutions aqueuses ou hydroalcooliques sont utilisées pour granuler des matières premières insolubles dans l'eau et des solutions alcooliques pour granuler les matériaux solubles dans l'eau.

Ce liant est utilisé à des concentrations de 0,5 à 5% mais des solutions à viscosité faible ou moyenne sont privilégiées.

La méthylcellulose

La méthylcellulose est une longue chaîne de cellulose substituée, il existe une large variété de poids moléculaire pour ce produit, et donc un large choix est disponible dans la force du liant. En effet l'efficacité de la méthylcellulose augmente avec son poids moléculaire.

Ce liant peut être ajouté à sec ou bien utilisé en solution. Une solution aqueuse de 1 à 5% peut être utilisée pour granuler des excipients solubles ou insolubles, mais c'est un meilleur liant pour les composés solubles comme le lactose ou le mannitol. La méthylcellulose donne des granulés qui se compriment facilement et sont équivalents en dureté à ceux obtenus avec 10% d'empois d'amidon. Cela donne des comprimés robustes, de dureté moyenne qui ne varie pas dans le temps.

La méthylcellulose est pratiquement insoluble dans l'eau chaude, l'éthanol, le chloroforme, l'éther ou encore les solutions salines saturées. Dans l'eau froide, elle gonfle et se disperse lentement pour former une dispersion claire et visqueuse. Lors de l'addition à sec, la pulvérisation doit se faire uniquement avec de l'eau froide.

L'hydroxypropylméthylcellulose ou HPMC

L'HPMC est un dérivé de la méthylcellulose et il existe là aussi un large choix dans la valeur de la viscosité désirée. Ses propriétés de liant sont comparables à la méthylcellulose. Elle est utilisée à des concentrations de 2 à 5% en granulation sèche ou humide. Elle est soluble dans l'eau froide et forme une solution colloïdale visqueuse. La solution peut être préparée à base exclusivement d'eau ou bien avec des composés organiques hydrosolubles tels que le glycol.

L'HPMC est par contre incompatible avec des agents oxydants.

La carboxyméthylcellulose de sodium ou Na-CMC

La Na-CMC est également disponible en plusieurs poids moléculaires. Là encore, le poids moléculaire influence la viscosité et les propriétés de gonflement de la solution obtenue. La Na-CMC forme dans l'eau et à toute température une solution colloïdale claire. Des solutions à 5-15% sont utilisées pour la granulation des poudres sans tenir compte de leur solubilité.

Les granulés produits à l'aide de Na-CMC comme liant sont souples, mais gardent une bonne compressibilité. Les comprimés qui en résultent ont une dureté modérée. Mais la Na-CMC étant très hygroscopique, les comprimés ont tendance à durcir avec le temps.

La Na-CMC est incompatible avec des solutions d'acides forts et avec les sels métalliques du fer, de l'aluminium, du zinc ou d'autres encore.

L'éthylcellulose

Comme les autres liants dérivés de la cellulose, l'éthylcellulose possède sa gamme de produits de viscosité variable. Des solutions de faible viscosité sont utilisées à des concentrations de 2-10% dans l'alcool, et ce liant peut également être utilisé à sec. Ces liants produisent des granules souples qui se compriment bien et se désintègrent facilement. Cependant, du fait de l'insolubilité de l'éthylcellulose dans l'eau, sa dissolution peut être lente.

C'est un bon liant non aqueux réservé aux formules hydrosensibles. Ces liants sont très utilisés pour les formes à libération prolongée.

Le polyéthylène glycol ou PEG

Les PEG ont des propriétés liantes limitées, cependant, ils peuvent améliorer l'efficacité de liants et apporter de la plasticité aux granules. Les PEG sont utilisés en granulation thermoplastique qui ne sera pas développé ici.

Les polyméthacrylates

Les polyméthacrylates (Eudragit NE 30D et Eudragit RS 30D) sont des liants qui peuvent être utilisés à la fois en milieu aqueux et non aqueux. Ils sont vendus en dispersion aqueuse à 30% et la dilution avant utilisation est recommandée. L'Eudragit RS 30D est cependant incompatible avec le stéarate de magnésium.

Ils font partis des liants très utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

3 Les sucres

Le glucose ou dextrose

Le glucose, lorsqu'il est appliqué en sirop à environ 50% de concentration, donne de bons résultats en matière de montage des granules. Il produit des granulés assez durs et les comprimés en résultant sont à la fois durs et cassants. Le glucose est également utilisé en compression direct comme diluant et liant, surtout pour les comprimés à mâcher.

Le dextrose est un sucre réducteur qui dans sa forme aldéhyde réagit avec les amines, les amides, les acides aminés...une coloration brune peut apparaître dans les granulés contenant des alcalins forts ou des amines (réaction de Maillard).

Le sucrose

Le sucrose est disponible en plusieurs formes, granulés, granulés fins, superfine et sucre de confiseur. Le sucre de confiseur contient 5% d'amidon et c'est le plus couramment utilisé en granulation humide.

Le sirop de ce sucrose (50 à 67% de sucrose) est alors utilisé comme liant de la granulation. Il peut tout autant être incorporé à sec et mouillé par la suite *in situ* par de l'eau ou par des solutés hydroalcooliques.

Comme le glucose, le sucrose produit des granulés durs qui donnent des comprimés très durs mais cassants. La quantité de liant définira alors le degré de dureté mais de trop grosses quantités de sucrose retarderont le délitement.

Des granulés souples peuvent être obtenus en utilisant des mélanges hydroalcooliques comme liquide de granulation.

Le sucrose est incompatible avec l'aluminium et il s'hydrolyse en présence d'acides.

Le sorbitol

Le sorbitol est un sucre alcool, isomère du mannitol, qui est très hygroscopique, et c'est pourquoi il est souvent utilisé comme humectant dans les formules pharmaceutiques. Du fait de cette propriété, il peut être utilisé comme agent liant.

Plus de 2 à 20% de sorbitol peuvent être ajoutés pour une concentration de la solution de granulation de 10 à 25%.

E Les facteurs influençant l'efficacité des liants

La fonction des liants dans la formulation des comprimés est d'augmenter la solidité et de réduire la friabilité des granulés et des comprimés. Une multitude de facteurs va influencer l'efficacité des liants. Certains de ces facteurs sont, le mode d'incorporation, la concentration, la viscosité, les propriétés mécaniques du liant, les propriétés des autres matières premières, les interactions interparticulaires entre le liant et le substrat, ou encore la distribution du liant au sein du mélange.

1 Le mode d'incorporation du liant

Les liants peuvent être incorporés selon plusieurs procédés:

A sec, puis adjonction du solvant pour activer son action liante

En solution concentrée, puis addition du reste du solvant; ce procédé est employé afin d'optimiser la quantité de solvant en vue d'une économie sur le temps de séchage.

En solution à la concentration désirée; c'est la méthode la plus utilisée et la plus efficace

Le mode d'incorporation influence grandement les caractéristiques du mélange à comprimer. L'amidon ajouté en phase externe (à sec) a seulement une action désintégrante, alors qu'en phase interne sous forme d'empois, il possède à la fois des propriétés liantes et désintégrantes.

En général, les liants utilisés en solution améliorent les propriétés des grains d'une façon plus efficace qu'à sec ou même additionnés d'un solvant.

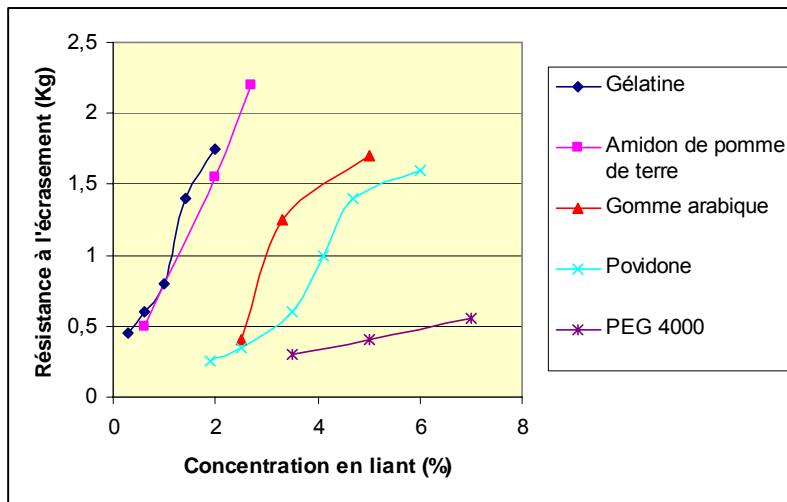
La gomme arabique, l'Avicel, et la carboxyméthylcellulose ont un meilleur pouvoir liant par voie humide alors que la PVP n'est pas influencée par le mode d'incorporation et que l'éthylcellulose présente une activité liante plus faible par voie humide.

2 La concentration du liant

Pendant le procédé de granulation, les liants forment une matrice interne, par conséquent, la dureté des granulés et donc des comprimés va augmenter avec la concentration de liant au sein du mélange.

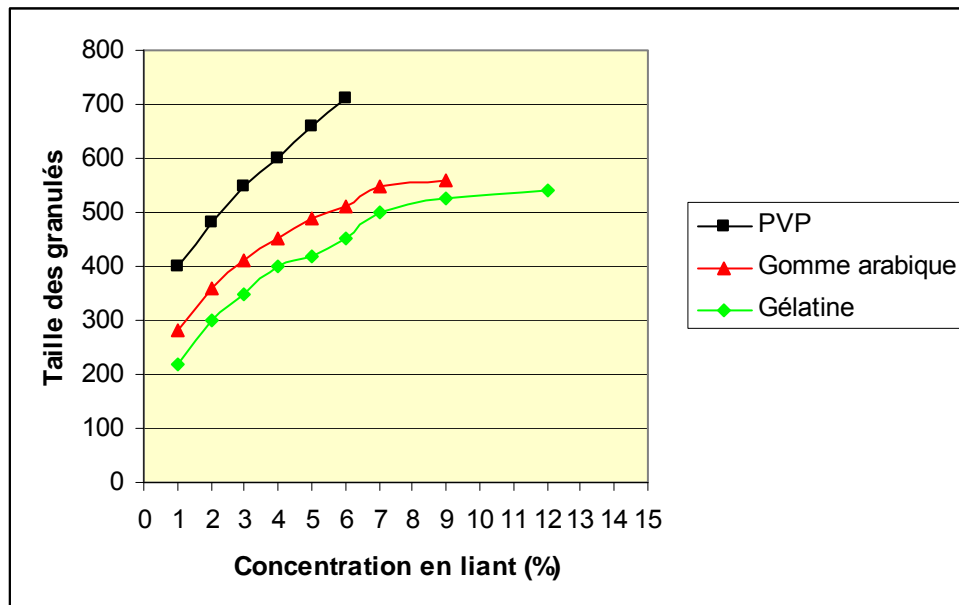
La figure 27 nous montre un graphique sur la résistance à l'écrasement de granulés de phosphate dicalcique en fonction de la nature du liant et de sa concentration [32]. Les

résultats montrent que lorsque la concentration du liant augmente, la résistance à l'écrasement augmente également. Le graphique nous montre également que la gélatine et l'amidon permettent d'obtenir des granulés plus durs à plus faible concentration comparativement à la gomme arabique, à la PVP ou aux PEG.



Résistance à l'écrasement des granulés en fonction du pourcentage de différents liants contenus dans un granulé (source [32])

La taille des particules est également liée à la concentration de liant dans le mélange. La figure 28 nous montre clairement que pour tous les liants, une augmentation de la concentration permet une augmentation de la taille des granulés de lactose; cependant il apparait un plateau à partir d'une certaine concentration.



Taille des granulés en fonction de la concentration et du type de liant (source [33])

Davies et Gloor [34], étudiant la granulation en Lit d'Air Fluidisé, ont montré que l'augmentation de la concentration en liant entraîne une diminution de la friabilité et une augmentation de la taille moyenne des grains. Cependant il semblerait que du fait de l'augmentation de la viscosité du liant lorsque sa concentration augmente, le liant se répartisse de façon moins homogène ce qui peut augmenter l'hétérogénéité granulométrique [35].

3 Le volume de la solution liante

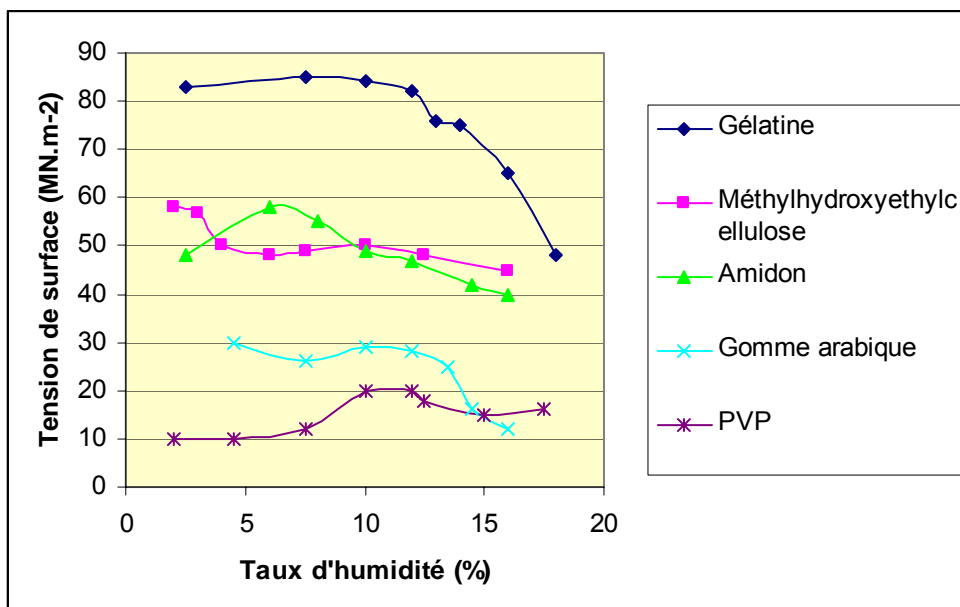
Le volume de la solution liante joue un rôle déterminant dans la granulation par voie humide. Il provoque le remplissage progressif des pores entre les poudres à granuler jusqu'à un point de saturation qui constitue l'optimum recherché. C'est l'état capillaire selon RUMPF. Un excès de liquide entraîne la formation d'une pâte qui peut colmater les grilles du granulateur. Par contre une faible quantité de solution liante ne permet pas de conférer une cohésion suffisante pour la formation d'un granulé.

4 Propriétés mécaniques du liant

Les propriétés mécaniques et filmogènes du liant déterminent la force et la capacité à se déformer de la matrice du liant. Ces propriétés déterminent l'efficacité du liant.

Healey et al [36] ont mesuré les tensions de surface de films de gomme arabique, de gélatine, de methylhydroxyethylcellulose, de PVP et d'amidon préparés avec différents degrés d'humidité. Les tensions de surface de chaque liant sont comparées en fonction du degré d'humidité (cf. figure 29). Les résultats nous montrent, que la gomme arabique et la PVP forment des films plus fragiles tandis que la gélatine présente la plus forte tension de surface. L'excès d'humidité a plutôt tendance à diminuer la tension de surface, ce qui confirme les résultats vus précédemment.

La PVP présente donc un haut pouvoir de déformation du fait de sa faible tension de surface; c'est ce pouvoir de déformation qui permet la consolidation pendant la compression. C'est pourquoi la PVP est le liant préféré pour la granulation humide [37].



Effets du taux d'humidité sur la tension de surface de différents liants (source [37])

Pour les dérivés de la cellulose, c'est le poids moléculaire du dérivé sélectionné qui va donner la forme finale du grain. Ainsi, Herder [38] montre que pour des dérivés de faible poids moléculaire, on obtient des grains compact et petits alors qu'inversement, pour des dérivés de haut poids moléculaire on obtient de gros grains de faible densité. Il semblerait également que le degré de substitution influence de la même manière que le poids moléculaire.

5 Propriétés du principe actif et des autres excipients de la formule

Le procédé de granulation humide est dépendant du mouillage de la poudre par le liquide de granulation, de la tension de surface du film formé, et de la viscosité de la solution. Pendant le mouillage et les étapes de séchage, le principe actif et les autres excipients vont se dissoudre puis recristalliser pour former des liaisons interparticulaires solides lorsque le solvant est évaporé. La solidité de ces liaisons va dépendre à la fois de la quantité de liant déposée et du degré de recristallisation. Ces deux propriétés vont dépendre de la solubilité du principe actif et des excipients dans le solvant de granulation. Par conséquent, le solvant de granulation va influencer la formation et la croissance des granules pendant le mouillage, ainsi que la forme des granules si le principe actif ou les excipients sont solubles dans celui-ci.

Wells et Walker [39] ont étudié les effets d'un mouillage par des solutions aqueuses et hydroalcooliques de PVP. Les principes actifs les plus solubles produisent des granules plus gros, avec une distribution de taille réduite et une friabilité diminuée. Par contre plus le principe actif ou les excipients sont solubles dans le solvant de granulation et plus la désintégration des granules est lente.

6 La distribution du liant

La distribution du liant au sein de la masse influence sa capacité à former des granulés durs et non friables. Les facteurs qui limitent la distribution du liquide de granulation pendant la granulation humide réduisent l'efficacité du liant. Par exemple, les solutions liantes très visqueuses, comme les empois d'amidon, vont produire des granulés plus friables qui vont à leur tour produire des comprimés plus friables.

Les méthodes de procédés utilisées pour distribuer le liant peuvent donc également influencer l'efficacité du liant. Par exemple lors de l'étape de mouillage, soit le liant est dissout dans le solvant puis ce mélange est additionné au mélange de poudre, soit le liant est mélangé à sec avec les autres excipients et le solvant est ensuite additionné au mélange. Dans ce dernier cas, le liant est dissout dans le solvant in situ; ce procédé peut produire en certains endroits des points de haute viscosité qui peuvent s'opposer à la bonne distribution du liant au sein de la masse. Cela peut entraîner une dissolution incomplète du liant, c'est pourquoi, l'ajout de liants à sec nécessite une plus grande quantité de ce liant.

7 L'influence du solvant

Dans la plupart des cas, l'eau est utilisée comme solvant. La sélection d'un solvant, aqueux ou organique, dépend de la solubilité du liant et de la compatibilité du produit à granuler. Généralement, les solvants organiques, du fait de leur vaporisation rapide lors du process, produisent des granulés plus petits que ceux fait avec des solvants aqueux. Les différents solvants ont différentes températures de vaporisation ce qui permet de choisir le bon solvant en fonction des contraintes de température par rapport au produit.

Cependant il est possible de se libérer des contraintes d'un solvant pour le liant en incorporant le liant à sec.

III PARAMÈTRES TECHNOLOGIQUES

Dans cette partie, nous ne traiterons que des paramètres technologiques inhérents aux matériels les plus utilisés actuellement, c'est-à-dire les Mélangeurs-Granulateurs (MG) et les Mélangeurs-Granulateurs-Sécheurs (MGS) ainsi que les Lits d'Air Fluidisé (LAF). Et pour chaque matériel, nous ne traiterons que des variations ayant un impact sur le grain final ou sur les caractéristiques granulométriques.

A Paramètres technologiques des MG et MGS

Les mouvements de la masse humide et les différents modèles de flux des matières sont dépendants de la construction des MG et MGS, or ces mouvements ont un impact sur les caractéristiques des grains obtenus. C'est pourquoi il est très intéressant d'étudier la forme et la configuration des outils, que ce soit, la cuve, l'émetteur ou bien l'hélice centrale afin de connaître quelle configuration sera la meilleure pour tel ou tel produit.

1 Importance de la forme des outils

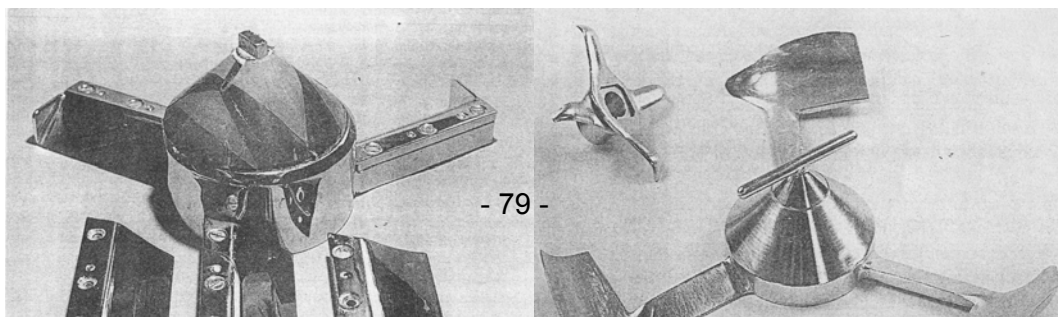
L'axe de brassage de la masse humide est déterminé par la forme des outils se trouvant dans la cuve du mélangeur.

Schaefer [40] a réalisé une étude comparative dans un mélangeur de type Diosna avec différents outils (cf. figure 30). Ces outils correspondent à des pales en forme de socs de charrue en lieu et place de l'hélice classique et de couteaux rotatifs semblables à ce que l'on trouve sur un mélangeur classique jouant le rôle d'émetteur.

Les expériences pratiquées ont montré qu'il y avait une adhérence importante de la masse humide sur les parois du mélangeur classique, alors que la masse humide se détachait sans problème des parois du mélangeur modifié. Cette différence a été attribuée à la présence des pales en forme de socs de charrue qui ont entraîné une modification du mouvement de la masse humide à l'intérieur de la cuve.

De plus, il semble que le volume de la cuve qui est balayé par les outils, influence les caractéristiques des grains et notamment leur densité. En effet, les auteurs ont été amenés à conclure de leurs observations que les outils classiquement employés étaient souvent d'une taille insuffisante par rapport au volume de la cuve.

Une autre étude [41] a montré l'importance de l'inclinaison des pales du mélangeur ainsi que les conséquences sur le produit de mélangeur bipale ou tripale. Il est apparu lors de cette étude qu'une inclinaison de 40 à 50° est préférable pour obtenir un granulé plus dense. Cela est expliqué par le volume brassé à chaque rotation, qui est plus important lorsque l'angle augmente. Cependant on observe alors une distribution granulométrique plus étalée. Pour ce qui est du choix d'une hélice à deux ou trois pales, l'étude a montré qu'en fournissant la même énergie (mesurée sur l'axe de l'hélice) les mêmes résultats sont obtenus avec une hélice bi ou tripale. L'hélice bipale nécessite juste une vitesse de rotation plus importante.



a) hélice à pales à inclinaison variable b) hélice en socs de charrue, émotteur en X

c) hélice tripales et émotteur classique d) émotteur en sapin de Noël

Différentes formes d'hélices et d'émoteurs
(source [40])

La présence d'un émotteur est systématique sur ces matériels. Selon l'endroit où il est placé dans la cuve et quelle forme il a, son rôle peut être plus ou moins important. La forme qui semble être la plus efficace est l'émoteur en "sapin de Noël" (empilement de lames) surtout lorsque les lames sont parallèles à la paroi, il influence alors le grossissement du grain ainsi que la distribution granulométrique [42].

2 Importance de la forme de la cuve

Il existe trois formes principales de cuves dans l'industrie pharmaceutique.

Cuve cylindrique

Cuve biconique

Cuve sphérique

Cuve cylindrique

La forme cylindrique ne favorisant pas ou mal le retour du produit dans l'axe de la turbine, et l'écoulement des pulvérulents étant souvent irrégulier ou par à-coups, cette forme de cuve n'est plus beaucoup utilisée dans l'industrie pharmaceutique. On lui préfère désormais des modèles à cuve biconique ou sphérique.

Cuve biconique

C'est la forme de cuve la plus répandue pour les MG ou MGS verticaux à turbine. Il s'agit de deux troncs de cône reliés par leur plus grande base, mais ici, le cône inférieur est plus réduit que le cône supérieur (cf. figure 36).

La partie supérieure permet la réalimentation régulière du mobile et la partie inférieure correspond souvent à l'espace réservé à la rotation de l'hélice ou turbine.

Ces cuves favorisent un bon mélange et une bonne granulation tout en limitant l'accumulation de produit sur les parois, c'est pourquoi les appareils de conception récente ont souvent opté pour ce principe de la cuve biconique.

Cuve sphérique

Avec cette forme de cuve, le circuit hélicoïdal de la poudre suit la forme sphérique: passé le plan médian, il ramène donc le produit vers l'axe de l'appareil (cf. figure 31).

Par ailleurs, la forme sphérique élimine toutes les ruptures de pentes susceptibles de créer des ralentissements ou des blocages dans la poudre.

Dans cette géométrie, l'hélice passe au plus près de la paroi dans la moitié inférieure de la cuve. Le renouvellement des poudres au contact de la paroi est donc efficace, ce qui permet un bon échange thermique éventuel (cas des MGS) et évite le croûtage.

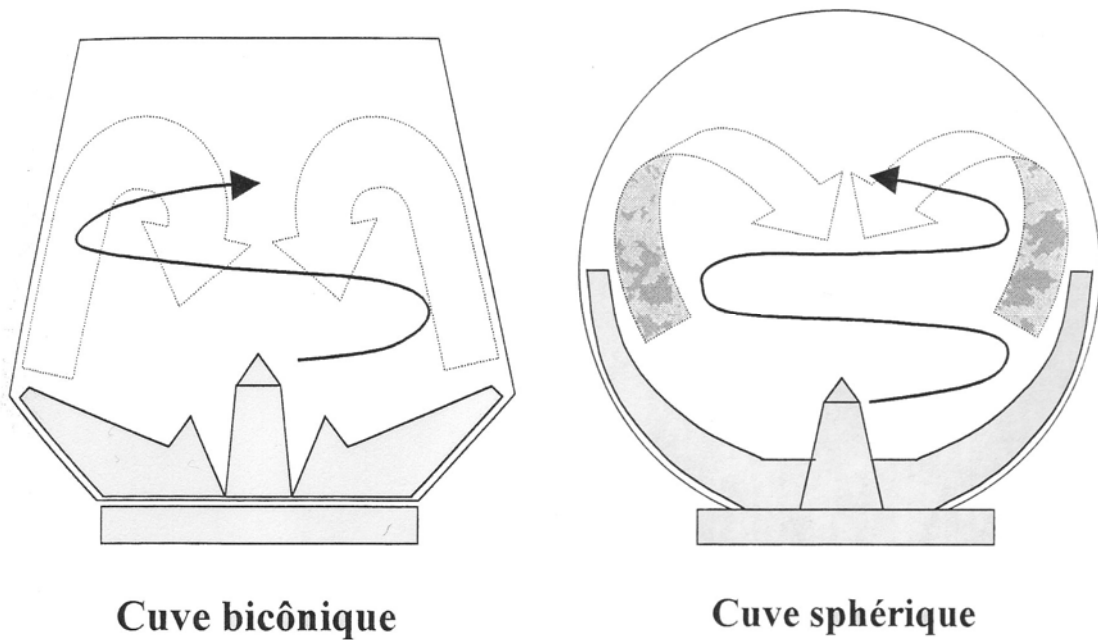


Schéma des cuves biconique et sphérique.
(source Le Lan)

B Paramètres technologiques des Lits d'Air Fluidisé (LAF)

1 Le débit d'air process

Pour fluidiser, granuler et sécher le produit, une certaine quantité d'air process est nécessaire. Le volume de l'air nécessaire va varier en fonction de la quantité de matière à traiter. Le *ratio* entre la capacité de séchage de l'air et la quantité de produit a besoin d'être constant lors du changement d'échelle. En effet les unités de laboratoire ont souvent des capacités de séchage élevées qu'il est difficile de maintenir sur une unité de production.

Ce débit d'air est un facteur extrêmement important pour assurer le bon fonctionnement du lit d'air fluidisé. Il faut donc veiller à équiper l'appareil d'un extracteur d'air de capacité suffisante.

2 Le tamis de fond de cuve

Les processus d'agglomération et d'attrition causés par la fluidisation requièrent de s'assurer qu'effectivement la fluidisation du lit de poudre est correcte.

La fluidisation va dépendre tout d'abord de la distribution granulométrique des particules de poudres qui change au cours du process mais également du débit d'air entrant dans le plenum et de la configuration du tamis de fond de cuve qui sépare le plenum de la cuve de granulation.

Ce tamis va être caractérisé par un pourcentage d'ouverture par rapport à la surface totale. En principe on utilise des tamis qui varient entre 4 à 30% d'ouverture.

Par exemple, pour des poudres de faible densité, on choisira un tamis avec un faible diamètre de maille qui associé à un débit d'air moyen permettra une pression suffisante pour fluidiser les particules sans les envoyer dans les filtres.

Le design de ces tamis est important du fait de leur rôle dans la fluidisation des poudres et donc dans la réussite de la granulation.

3 Le système de granulation

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe trois systèmes de granulation adaptés au LAF:

top spray,
bottom spray
tangential spray.

Ces systèmes ont été décrits dans les généralités sur les lits d'air fluidisé.

IV PARAMÈTRES OPÉRATOIRES

De la même façon que pour les paramètres technologiques, nous séparerons en deux parties les paramètres inhérents aux MG et MGS et ceux inhérents aux LAF.

A Paramètres opératoires des MG et MGS

Vitesse de la turbine (pales)

La vitesse de réalisation d'un mélange et d'une granulation dans un MG ou MGS donné est indissociable de la vitesse du mobile d'agitation et de sa forme. Diverses expériences ont été menées à ce sujet:

Ainsi Deleuil [43] a étudié l'effet de la variation de vitesse du mobile d'agitation d'une part, et de la température d'autre part dans un même mélangeur à haut pouvoir de cisaillement. Les résultats qu'il a obtenus sont reportés dans le tableau 2.

Grain:	Vitesse du mobile	température
Taille	-	+
Répartition granulométrique étroite	++	--
Forme sphérique	+	
Dureté	++	
Temps d'obtention	--	+

+ lorsque la caractéristique augmente en même temps que le paramètre
- lorsque la caractéristique diminue quand le paramètre augmente

Variation de quelques caractéristiques du granulé en fonction de facteurs opératoires lors d'une granulation humide

Kristensen and Schaefer [42] constatent que plus la vitesse du mobile augmente et moins la quantité de liquide de mouillage est importante, ceci étant dû à la force imprimée au mélange qui provoque une densification importante du grain. Cependant d'autres auteurs [44] aboutissent à des résultats différents en concluant que la quantité optimale de liquide de mouillage n'est pas modifiée par la vitesse de la turbine.

D'autres encore observent que la vitesse de rotation de la turbine permet d'obtenir une augmentation du diamètre moyen des grains surtout lorsque la vitesse du mobile est très élevée en fin de granulation. La force appliquée sur les grains génère une augmentation de leur densité, ce qui a pour conséquence d'expulser le liquide de mouillage vers la surface des grains en favorisant ainsi une augmentation de leur taille par les phénomènes d'adhésion qui s'en suivent.

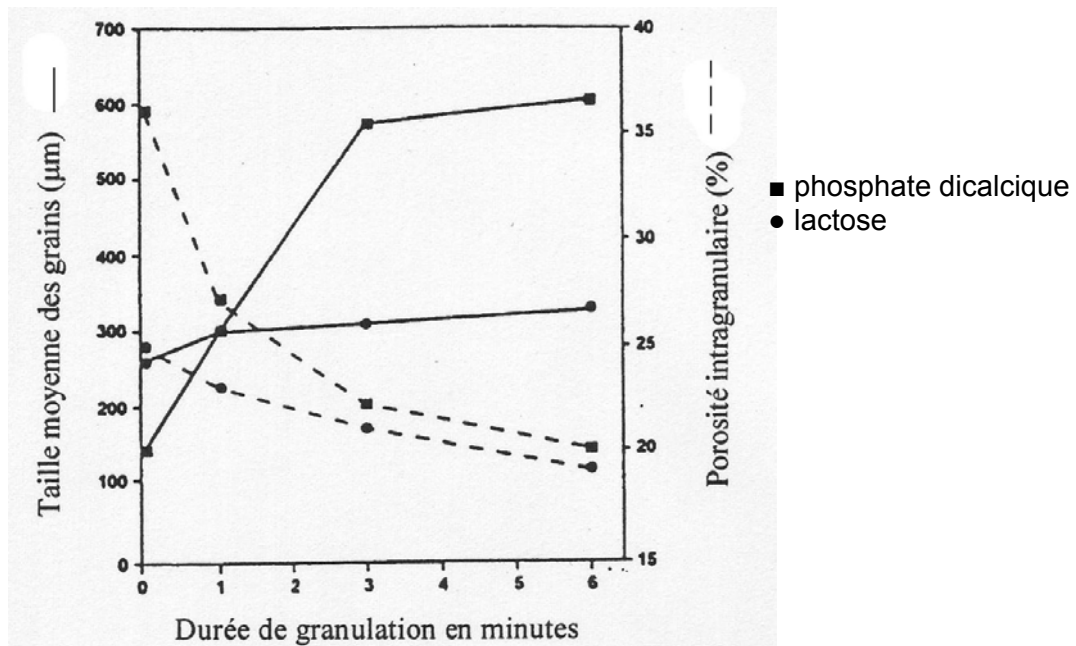
Néanmoins, si cet effet est généralisable, chaque mélange en fonction de ses constituants et de la solution liante choisie aura une réaction qui lui est propre. Le choix de l'équipement aura également son importance, les résultats n'étant pas forcément transposables.

La durée du mélange

Kristensen et Schaefer [42] montrent l'effet d'un allongement de la durée du mélange sur deux produits: le lactose et le phosphate dicalcique. Ils concluent que la durée du mélange de la masse humide a essentiellement de l'importance lorsque les matières premières sont difficiles à densifier.

Le lactose est facile à densifier, par simple addition du liquide de mouillage, on obtient une porosité minimale et aucune modification de la densité de la masse humide n'est observée par allongement de la durée de mélange.

Au contraire, des grains de phosphate dicalcique sont difficiles à densifier. On observe une chute de la porosité et une augmentation de la taille des grains après un mélange plus long que pour le lactose (cf. figure 32).



Corrélation entre la durée de granulation, la taille des particules et la porosité intragranulaire (source[42])

Débit d'addition du liquide de mouillage

Lindberg [45] se basant sur les travaux de Duchène [7] montre que les caractéristiques de dureté et de granulométrie des grains ne sont affectés ni par la vitesse d'addition du liquide de mouillage, ni par la durée du brassage.

Mais en général, il est toujours préférable de réaliser une dispersion homogène du liquide de mouillage par exemple par pulvérisation, de façon à obtenir une répartition plus homogène de la granulométrie du grain.

Il semble que la modification de vitesse d'addition du liquide de mouillage ait un effet très variable en fonction des produits utilisés et qu'aucune règle générale ne peut être tirée.

Volume optimal de liquide de granulation et détection du point final de granulation

Pendant longtemps, l'opérateur était le seul à décider de la fin d'une granulation du fait de sa simple expérience en la matière ou bien du temps écoulé, faute de moyens technologiques fiables permettant un contrôle objectif par mesure de certains paramètres.

Il était par conséquent quasi impossible d'obtenir une parfaite reproductibilité, caractéristique incontournable de toute production actuelle, ni de traçabilité du process de granulation.

Afin de répondre aux exigences croissantes en matière de qualité des industries pharmaceutiques, des appareils de plus en plus sophistiqués ont été développés. Ceux-ci permettent de mesurer en continu plusieurs paramètres qui permettent de connaître avec précision, le moment idéal pour arrêter le process. Nous présenterons ici les systèmes les plus courants.

Mesure de la puissance électrique consommée

Ce dispositif est de loin le plus couramment retrouvé sur les appareils des tous les constructeurs, ce fut l'un des tout premiers à équiper les mélangeurs dès 1960.

D'après Kristensen et al [46], la puissance consommée au cours du processus de granulation humide est convertie en chaleur dans la masse humide.

La puissance consommée dépend de l'aptitude des agglomérats à absorber cette énergie et à la transformer en chaleur: elle est fonction de la déformabilité plus ou moins importante du granulé.

Cette déformation est essentielle à la croissance du grain par coalescence, ce qui explique la relation:

Puissance électrique consommée = F (croissance du grain)

Ainsi les enregistrements pour une masse hautement déformable donneront des valeurs de puissance électrique consommée élevées et inversement (c'est toujours un moteur électrique qui assure l'effort de mélange/granulation).

On peut tracer la courbe représentant l'évolution de la puissance consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajoutée (cf. figures 33 et 34).

Différentes zones de la courbe peuvent être définies par l'intersection des tangentes tracées aux pentes de la courbe: les zones 2,3 et 4 correspondent aux trois étapes du mécanisme de formation des grains, décrit par Rumpf [6].

Lors du mouillage, le processus de granulation proprement dit peut se décomposer en cinq phases, correspondant aux cinq zones de la courbe:

Phase 1: très faible augmentation de la puissance électrique consommée.

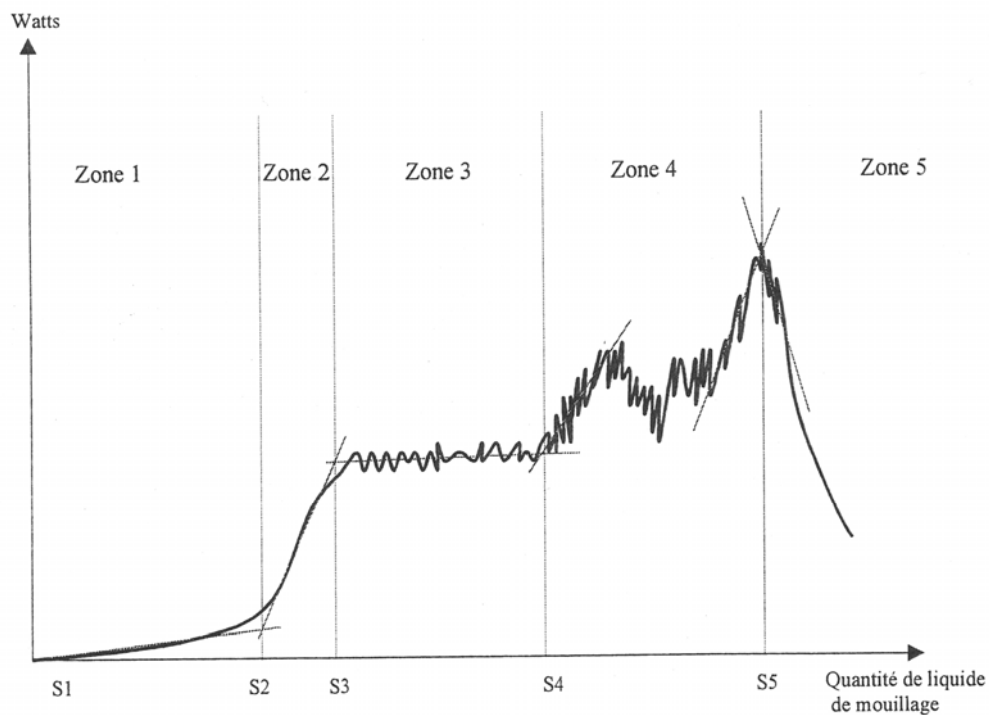
La poudre est mouillée, le liquide de mouillage est absorbé et remplit les pores sans entraîner la formation de ponts liquides.

Phase 2: nucléation, avec formation de ponts liquides; les premiers agglomérats se forment.

Phase 3: transition, correspondant à l'accroissement de la taille des ponts liquides, sans changement des forces de cohésion

Phase 4: croissance des grains, la masse devient pâteuse

Phase 5: formation d'une suspension, il y a excès de mouillage



Evolution de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajoutée
(source [44])

Selon les auteurs [44], la quantité de liquide de mouillage optimale S_0 correspond à

$$S_0 = (S_3 + S_4) / 2$$

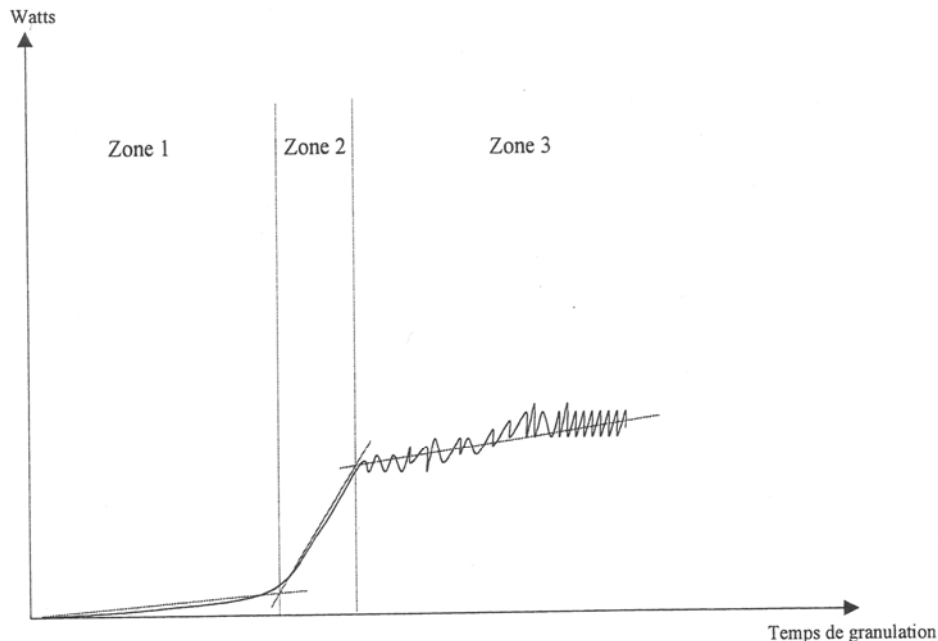
S_0 se situe donc au milieu de la zone 3.

D'autres auteurs [47-49], ont observé les mêmes phases de variation de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage, même si parfois les profils sont différents en fonction de la nature des poudres et de la conception du matériel (émoteur, pales...).

Il a également été démontré que la vitesse d'introduction du liquide de mouillage affectait relativement peu l'allure générale de la courbe, à volume final de liquide de mouillage équivalent.

Lors d'une fabrication, lorsque le volume optimal de liquide de mouillage est fixe et connu, alors une courbe du type suivant est obtenue:

Puissance consommée=F (temps)



Evolution de la puissance électrique en fonction du temps (quantité de liquide de mouillage fixée)
(source [44])

Cette courbe dans le temps qui s'explique par la durée d'addition du liquide de mouillage et la durée de phénomène de granulation (lorsque la totalité du liquide à été introduite), ne comporte que les trois premières phases de la courbe complète précédente.

Mesure de l'ampérage (Ampèremètre)

Le principe et la réalisation sont identiques en tout point au précédent, à la différence que l'on mesure ici l'intensité du courant électrique consommé et non la puissance.

Ce principe est moins utilisé car il nécessite une tension électrique d'alimentation bien constante et stable.

Mesure du couple de torsion ou moment de torsion

Un système de jauges de contraintes permet de mesurer le couple du mobile principal: celui-ci varie pendant la formation du grain, et sa mesure permet de connaître de la même façon le point final de granulation.

Ce dispositif assez récent, semble très fiable, car le couple est directement proportionnel à la résistance de la masse en cours de rotation. Il permet donc d'éviter les parasitages possibles du travail du moteur électrique comme dans le cas précédent; mais il reste complexe et difficile à calibrer et à étalonner.

Dans certains appareils à entraînement hydraulique, ce principe est reproduit par mesure de la pression hydraulique dans le moteur de l'organe principal de mélange.

Cette mesure du couple présente également un avantage lors du changement d'échelle (passage de lot d'essai à lot de production industrielle). En effet de récentes études [50, 51] ont montré la corrélation entre puissance d'agitation (proportionnel à la mesure du couple) et volume de l'enceinte. Ainsi le même résultat pourrait être obtenu sur le granulé final que la granulation soit effectuée dans une enceinte de 20L ou 1000L et cela, en gardant la même valeur de puissance d'agitation par unité de volume. Cela facilite donc grandement la mise au point des paramètres opératoires lors du changement d'échelle.

Mesure par spectroscopie proche infrarouge

De récentes études [52] mettent en avant cette méthode afin de mesurer en cours de production et en temps réel, le taux d'humidité au sein de la masse humide. Il est également possible de vérifier grâce à cette méthode, la bonne homogénéité du lit de poudre après mélange et après mouillage. Ce monitoring des différentes phases permet de réagir rapidement en cas de modification de la qualité de la matière première notamment. La détection peut se faire au sein de la masse ou bien au travers d'un hublot. Le risque étant que de la matière vienne se fixer sur le hublot et empêche le détecteur d'analyser la masse dans la cuve. Cette méthode a été comparée à la détermination par mesure du couple [53] et se révèle aussi fiable. Elle sera donc utilisée préférentiellement lorsque la mesure du couple n'est pas possible ou peu fiable (cas des produits trop collants).

B Paramètres opératoires des LAF

Charge du lit

Le remplissage idéal de l'appareil en poudre est obtenu pour un rapport hauteur de lit de poudre sur diamètre de l'appareil égal à un. En effet, une charge trop importante entraîne un surmouillage.

Lorsque le lit est trop chargé, la fluidisation ne peut se faire correctement, et le phénomène de cheminée apparaît, c'est-à-dire que l'air de fluidisation ne passe que par certains endroits privilégiés, cela a pour conséquence une stagnation de la poudre dans certains endroits qui se trouvent alors surexposés au liquide de mouillage tandis qu'une autre partie du lit de poudre n'est quasiment pas exposée à ce liquide de mouillage.

Par contre, une trop faible charge du lit expose la cuve au liquide de granulation, ce qui va provoquer la formation d'une pellicule de produit sur les parois. Le liquide de mouillage étant utilisé sur la paroi, la granulation de la poudre devient insuffisante.

Débit de l'air de fluidisation

Un débit trop important entraîne les poudres vers les filtres et peut provoquer l'apparition de fines par attrition. Un débit trop faible provoque une fluidisation insuffisante.

En fait, le débit doit être ajusté pendant toute la phase de mouillage, car il y a augmentation permanente de la taille, de l'humidité et de la densité des grains.

Il est préférable d'être au maximum dans la fourchette haute du débit d'air de fluidisation car les forces de collision sont plus importantes entre les gouttelettes de liquide et les particules. Les possibilités de former des liaisons par l'intermédiaire de ponts liquides entre ces particules, sont donc accrues, la taille des granules obtenus est de ce fait plus importante.

Aulton et Banks[54] ont étudié l'influence de la vitesse de l'air de fluidisation sur la granulation en lit d'air fluidisé, en granulant environ 130 lots de poudre.

Les granulés ont ensuite été analysés en fonction de quatre critères:

La taille moyenne des particules

L'angle de repos

L'écoulement

Le *ratio* d'Hausner (rapport du volume de la poudre sur le volume après tassement)

Leurs critères pour un bon granulé sont, une grande taille des particules, un petit angle de repos, un écoulement rapide, et un *ratio* de Hausner le plus bas (granulé dense).

Les résultats montrent que des vitesses élevées d'air de fluidisation donnent une qualité de grains médiocre.

Température de l'air de fluidisation

La formation des grains est induite par l'apparition des ponts liquides entre les particules primaires. L'humidité des grains influence la taille du granulé final, elle dépend de deux facteurs: le séchage et l'évaporation, qui sont contrôlés par la pulvérisation et la température de l'air de fluidisation.

Prioux et Coll. [55], ont étudié l'influence de la température de l'air de fluidisation sur la granulométrie, la capacité de tassement et sur la vitesse d'écoulement. Les essais sont réalisés à 80, 70 et 60°C en gardant fixes la vitesse de pulvérisation et la pression de l'air de pulvérisation.

Les résultats ont montré qu'une diminution de la température de l'air de fluidisation entraîne une augmentation de la granulométrie. De plus, lorsque la température augmente, le volume apparent du grain augmente ainsi que sa capacité de tassement, mais sa densité diminue. Enfin, lorsque la température s'élève, la répartition granulométrique est plus étroite, et la vitesse d'écoulement du grain augmente. Des essais, il est ressorti que la température optimale pour laquelle la répartition granulométrique, ainsi que la vitesse d'écoulement, sont les meilleurs est de 80°C. Mais qu'à cette température élevée, la densité des grains est faible et la taille plus petite.

En ce qui concerne l'influence de la température de l'air de fluidisation sur la granulométrie, les résultats précédents sont en accord avec ceux de Johnson et Coll. [56], qui montrent qu'une augmentation de température réduit significativement la taille moyenne des particules, mais diminue également la vitesse d'écoulement du grain.

Shoefer et Worts [57, 58] montrent que la taille du granulé est inversement proportionnelle à la différence entre la température d'air de fluidisation et la température du produit pendant la phase de granulation. Lorsque cette différence diminue, la taille du granulé augmente car il y a plus de ponts liquides formés.

Ces résultats sont confirmés par Aulton et Banks [54], qui obtiennent un bon grain si la température d'air de fluidisation est faible, et par Davies et Gloor [33], qui montrent qu'une augmentation de la température pendant la phase de granulation entraîne une évaporation trop importante de la solution liante, ce qui affecte l'agglomération, en jouant sur la formation des ponts liquides.

Pendant la phase de mouillage, une température de l'air de fluidisation d'environ 40°C permet un bon mouillage, l'évaporation du liquide de mouillage étant relativement faible.

Lorsque la stabilité du principe actif le permet, la température de séchage peut monter jusqu'à 80°C afin de raccourcir au maximum le temps de séchage.

Il faut également tenir compte de la nature du solvant du liquide de mouillage. Des solutions aqueuses autorisent l'utilisation de température de 60°C à 100°C, tandis que des solutions à base de solvants organiques ne supporteront pas des températures supérieures à 50°C. En effet des températures supérieures vont provoquer une évaporation trop rapide de la solution liante et cela donnera des granulés de petite taille.

Humidité de l'air de fluidisation

La teneur en humidité du lit d'air est un des facteurs modifiant le plus les résultats de la granulation [59].

Si la teneur en humidité est trop élevée, le lit de poudre est trop mouillé et il se défluidise rapidement. D'autre part, les petites particules sont facilement projetées vers les filtres alors que les grosses particules ont tendance à rester dans le fond du granulateur. La granulation finale n'est alors pas homogène.

Par contre, si le taux d'humidité est trop faible, aucune agglomération n'a lieu.

La majorité des équipements disposent de centrale de traitement de l'air qui permette de fixer une valeur pour l'humidité de l'air entrant. Cependant ces centrales permettent généralement de diminuer l'humidité mais rarement de réhumidifier un air trop sec.

Une augmentation de l'humidité de l'air de fluidisation produit une augmentation de la taille des granulés.

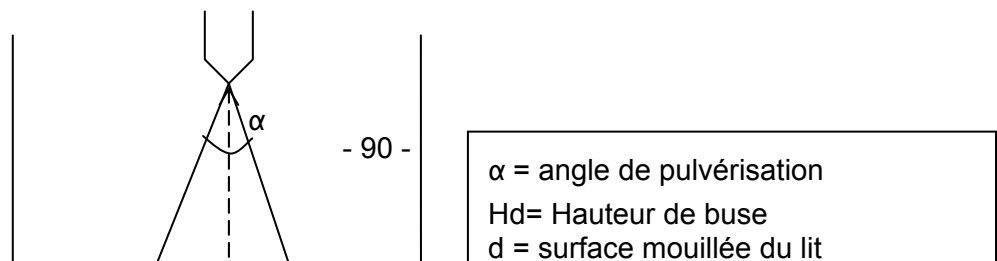
Pour des produits très hygroscopiques, il est préférable d'avoir un air déshumidifié.

Paramètres de la pulvérisation

Position de la buse de pulvérisation

La combinaison de l'angle de pulvérisation et de la hauteur de buse, détermine l'aire mouillée à la surface du lit. Ces deux paramètres sont donc très importants à étudier (cf. Figure 35).

Schoefer et Worts [60] montrent dans une étude, qu'à de très faibles valeurs d'angle de pulvérisation, la taille des granulés diminue; à de fortes valeurs, l'influence de l'angle n'est pas significative sur la taille. De même, l'angle de pulvérisation n'a pas d'effet significatif sur la répartition granulométrique.



Influence de la position de la buse

La hauteur de la buse est réglable et doit être ajustée par rapport à celle du lit de poudre:

Si elle est trop basse, elle va pulvériser la solution de mouillage au sein du lit de poudre qui n'est pas fluidisé et il y aura formation d'agglomérats par surmouillage.

Si elle est trop haute, elle va pulvériser la solution de mouillage à une distance trop importante par rapport au mélange fluidisé, ce qui va entraîner un sous mouillage de la poudre avec mouillage des parois de l'appareil provoquant ainsi une adhésion de la poudre sur celles-ci. De plus, lorsque la canne de pulvérisation est trop haute, il y a risque de voir la solution de mouillage se déposer sur les filtres et ainsi les colmater irréversiblement (nécessité d'un nettoyage).

L'augmentation de la hauteur de la buse donne une distribution de la taille des grains plus étroite. Cependant, la position de buse par rapport au lit de poudre influence la taille des granules et leur friabilité: plus la hauteur H_d diminue, plus la taille des grains augmente et moins le grain est friable. Il n'existe aucune théorie applicable aux différents produits, et c'est donc de façon expérimentale qu'un compromis va être trouvé afin d'obtenir la qualité de grain la meilleure.

Débit de pulvérisation du liquide de mouillage

Le débit d'introduction du liquide de mouillage est très important. L'optimum étant de trouver l'équilibre entre le débit le plus rapide et une granulation efficace.

Lorsque le débit diminue, le temps utile à l'évaporation de la solution liante est plus important, le processus de granulation est donc beaucoup plus lent. De plus, la durée plus longue de la granulation expose les granules à des forces de frottement plus nombreuses entraînant la production de granules d'une taille plus petite.

Par contre une augmentation du débit d'introduction du liquide de mouillage entraîne une augmentation correspondante de la taille des granules.

Prioux et Coll. [55] ont étudié l'influence du débit de pulvérisation sur la granulométrie, la capacité de tassement et la vitesse d'écoulement. Les essais ont été réalisés à différents débits, en gardant fixes les paramètres suivants: température d'entrée d'air et pression de pulvérisation.

Cette étude montre, que plus le débit de liquide de mouillage est important, plus la courbe représentant la répartition granulométrique se trouve déplacée vers les granulométries élevées et inversement pour un débit faible. Cependant pour les faibles débits, la densité est plus importante et donc on obtient un grain plus dur.

Des essais il ressort que le débit de pulvérisation pour lequel la répartition granulométrique, la capacité de tassement ainsi que la vitesse d'écoulement sont les meilleurs dans ce contexte est de 270ml par minute.

Ces résultats sont en accord avec Wan et Lim [61] qui eux en plus montrent que des faibles débits de pulvérisation entraînent des répartitions granulométriques plus étroites et que du fait de la faible vitesse, l'évaporation de la solution de mouillage est plus rapide, ce qui donne des granulés plus faiblement liés.

Pression de l'air de pulvérisation

Aulton et Banks [54], ont étudié l'influence de la pression de l'air de pulvérisation sur la granulation. Les résultats montrent que les meilleurs granulés sont obtenus avec une forte pression d'air.

Une augmentation de la pression de l'air de pulvérisation entraîne une diminution de la taille des gouttelettes et par la suite de la taille des grains [62]. Ceci est dû à un taux d'évaporation du solvant plus élevé qui empêche le liant de se déposer sur les particules. Il y a diminution de la densité et amélioration de l'écoulement.

Prioux et Coll. [55] montrent pour leur part, qu'une diminution de la pression de l'air de pulvérisation provoque la formation de grains de granulométrie élevée, et qu'une augmentation de la pression augmente le volume apparent des grains et leur capacité au tassement. Ce résultat s'explique par la taille des grains.

Ces essais ont été réalisés avec des pressions de 1,5 bars, 2,5 bars et 3,5 bars, le tout en gardant fixe la température d'air de fluidisation et le débit de la pompe. Il ressort que la pression de l'air de pulvérisation pour laquelle la répartition granulométrique, la capacité au tassement ainsi que la vitesse d'écoulement sont les meilleures est de 2,5 bars.

Taille des gouttelettes de la solution liante

Il a été montré par Turn [63], que la taille des gouttelettes de la solution liante dépend de la pression de pulvérisation: plus la pression est élevée, plus la taille des gouttelettes du liquide dispersé est petite. Cela a une influence directe sur la taille du grain. En effet, lors d'une granulation en lit d'air fluidisé, les grains sont formés par collage des particules de poudre les unes aux autres grâce aux gouttelettes de liant. Plus les gouttelettes sont grosses, plus elles peuvent agglomérer de particules, et plus le grain formé est grossier.

Schoefer et Worts [64] ont étudié l'influence de l'angle de pulvérisation, du rapport de masse (air/liquide), du débit de la solution liante et du diamètre de l'orifice de la buse de pulvérisation sur la taille des gouttelettes. Les résultats montrent qu'une diminution de l'angle de pulvérisation donne des gouttelettes plus petites, ceci étant dû à un contact moins intense entre l'air et le liquide.

De même, un changement dans le rapport de masse air/liquide (pression de pulvérisation) donne une taille de gouttelettes différente.

En ce qui concerne la taille de l'orifice de la buse, le diamètre n'a pas d'effet significatif sur la taille des gouttelettes.

Influence du secouage ou décolmatage des filtres

Plusieurs études montrent l'importance du secouage des filtres ou du décolmatage des cartouches de filtration pendant la granulation [65].

Le mécanisme d'optimisation de la formation des grains, grâce au décolmatage a été étudié, et deux voies peuvent être envisagées:

Dans la première, la poudre contenue dans les filtres tombe sur le mélange nouvellement pulvérisé et forme alors des grains plus gros.

Dans la seconde, la poudre secouée est immédiatement pulvérisée par la buse et forme de nouveaux grains.

Lorsque ces deux mécanismes sont répétés à une plus grande vitesse, ils contribuent à la formation d'une bonne distribution de la taille des particules.

En optimisant le temps de décolmatage et l'intervalle correspondant entre les décolmatages des filtres, il est possible d'améliorer la distribution de la taille des particules de la granulation finale.

Point final de séchage [66-69]

Après avoir granulé la poudre, le produit doit être séché jusqu'à une humidité résiduelle idéale qui varie en fonction du produit. Le taux d'humidité résiduelle est fixé lors de la mise au point du produit.

Si l'humidité est trop importante, le granulé risque de coller aux poinçons lors de la compression, et la conservation du produit risque d'être altérée.

Si l'humidité est trop faible, on va obtenir un granulé trop friable qui va donner un excès de fines difficiles à comprimer.

Le point final du process et de séchage en lit d'air fluidisé est habituellement déterminé par le suivi de la température de l'air de sortie, ainsi que la température du lit de poudre. C'est donc expérimentalement que se fait le point final en fixant une durée de séchage et/ou une température de l'air de sortie. L'échantillon est alors contrôlé à l'aide la plupart du temps de dessiccateur à halogène.

Les inconvénients d'une telle méthode sont:

tout d'abord la mauvaise robustesse de la méthode qui ne prend pas en compte les conditions de l'air extérieur.

Cela peut être amélioré par une centrale de traitement d'air. Cependant lorsque l'air est trop sec, le risque est de sécher trop longtemps si cette étape se fait en fonction du temps.

Les possibles différences d'humidité des matières premières ne sont pas non plus prises en compte d'un lot à l'autre.

la méthode de dosage de l'humidité, par dessiccateur est longue à mettre en œuvre (5-10mn), temps pendant lequel le lot est en attente. En cas de déviation de l'humidité résiduelle, on ne peut apporter de correction que si l'humidité est trop élevée.

C'est pourquoi aujourd'hui de nouvelles méthodes de détection de point final de séchage sont utilisées, et notamment celle du détecteur proche infrarouge [67].

Ce détecteur est basé sur le principe que lorsque des rayons infrarouges (longueurs d'onde 1000-3000 μm), sont envoyés sur un produit contenant de l'humidité, certains de ces rayons sont absorbés, et le reste est renvoyé et analysé.

Il est possible de connaître en temps réel la teneur en humidité d'un produit et ce en plaçant un capteur dans la cuve ou à l'extérieur de la cuve contre une vitre.

La fin du séchage va pouvoir être gérée en obtenant directement la teneur en humidité désirée. De plus cette technique permettant le suivi en temps réel, elle peut également être utilisée pour déterminer le point final de granulation dans ces mêmes Lits d'Air Fluidisés grâce aux profils obtenus.

Cependant ces détecteurs doivent être calibrés en prenant comme référence une autre méthode de dosage (dessiccateur à halogène ou méthode de Karl-Fisher). Il faut aussi veiller dans le cas d'un positionnement du détecteur à l'extérieur de la machine, à l'absence d'éléments interférant les mesures (produit collé sur la vitre). Cette méthode est fiable, rapide et permet de se rapprocher d'une certification FDA.

D'autres méthodes de suivi de point final de séchage sont en cours de développement parmi lesquelles, le monitoring des fluctuations des pressions à l'intérieur du LAF, cette méthode est basée sur les changements hydrodynamiques qui ont lieu dans le LAF lors du séchage des grains. Le suivi se fait par le monitoring des pressions à l'intérieur du LAF, dans le lit de poudre. Cette méthode permet d'obtenir un lit de poudre avec un certain comportement souhaité et non plus une humidité prédéfinie [70].

Conclusion

La granulation humide est un procédé complexe dans sa mise au point du fait de la variabilité des matières à granuler et des propriétés de ces matières premières. Cet exposé nous a permis de revoir de façon plus approfondie les mécanismes intervenant dans la granulation. Les équipements ont évolué à partir de la connaissance de ces mécanismes, et chacun de ces différents équipements a des spécificités propres qu'il faut prendre en compte.

C'est pourquoi la connaissance de tous les paramètres influençant la qualité du grain final est essentielle. Nous avons pu nous apercevoir que c'est la prise en compte de toutes ces variables qui va permettre au développeur puis à l'industriel de mener à bien des projets et ce quelque soit la matière à granuler.

La recherche de la mise au point de ces paramètres va se faire tout au long du process :

Lors de la recherche et du développement de la formule :

A partir d'un principe actif on sélectionne la formule (excipients, liants,) qui répond le mieux aux attentes et au cahier des charges.

Lors du développement du procédé qui varie en fonction de la formule du produit à granuler
Lors de la mise au point du process où les différents paramètres des équipements vont être testés afin de répondre aux exigences techniques (bonne compressibilité, bon écoulement....) et aux exigences pharmaceutiques (biodisponibilité, désagrégation, stabilité....).

Cependant tous ces paramètres sont plus ou moins dépendants les uns des autres et les développeurs ou les industriels devront faire des choix et des compromis afin de privilégier telle ou telle propriété du grain en fonction des différentes contraintes.

La mise au point se fait d'une manière générale empiriquement, la connaissance des paramètres et leur impact permet de gagner un temps précieux en orientant les choix et en prévoyant les conséquences de ces choix.

La technique de granulation humide est toujours en évolution même si les équipements ne varient plus beaucoup. On voit apparaître chez les industriels de plus en plus de lignes de granulation de type granulateur /sècheur /calibreur ou de MGS ainsi que des lignes de production en continu.

Le monitoring du procédé se développe également, et ce afin de gagner en robustesse et en répétabilité. La plupart des travaux de recherche en cours se font sur la possibilité de suivre en temps réel la production afin de pouvoir réagir en cas de déviation des paramètres et de permettre une automatisation totale du procédé.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Table des figures:

Figure 1.	Différents stades de la croissance d'un grain	15
Figure 2.	Mécanismes d'agglomération	15
Figure 3.	Compacteur, schéma de principe	21
Figure 4.	Système de compactage	23
Figure 5.	Différents types de mélangeurs mobiles	27
Figure 6.	Mélangeur planétaire (source Yenchen Co, Ltd)	29
Figure 7.	Mélangeur malaxeur à rubans	30
Figure 8.	Mélangeur malaxeur à bras en Z	31
Figure 9.	Mélangeur malaxeur à socs de charrue	32
Figure 10.	Mélangeur malaxeur à vis	33
Figure 11.	Mélangeur Granulateur à pales (source Glatt AG)	34
Figure 12.	Déplacement des particules dans un mélangeur malaxeur rapide	34
Figure 13.	Granulateurs oscillants	36
Figure 14.	Granulateurs Rotatifs	37
Figure 15.	Extrudeur simple vis	38
Figure 16.	Elimination de l'eau en fonction du temps	41
Figure 17.	Phases d'élimination de l'eau	41
Figure 18.	Schéma de la Turbosphère Moritz®	48
Figure 19.	Schéma du Roto P de Zanchetta (Romaco)	51
Figure 20.	Evolution de la différence de pression (ΔP) par rapport à la vitesse du fluide	54
Figure 21.	Système Top-spray	58
Figure 22.	Système Würster	59
Figure 23.	Système de Rotogranulateur	60
Figure 24.	Principe du Glatt Multicell®	62
Figure 25.	Ligne Multicell® Glatt AG	63
Figure 26.	Chromatogrammes illustrant une interaction principe actif-excipient.	68
Figure 27.	Résistance à l'écrasement des granulés en fonction du pourcentage de différents liants contenus dans un granulé	75
Figure 28.	Taille des granulés en fonction de la concentration et du type de liant	75
Figure 29.	Effets du taux d'humidité sur la tension de surface de différents liants	77
Figure 30.	Différentes formes d'hélices et d'émoteurs	80
Figure 31.	Schéma des cuves biconique et sphérique.	81
Figure 32.	Corrélation entre la durée de granulation, la taille des particules et la porosité intragranulaire	84
Figure 33.	Evolution de la puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ajoutée	86
Figure 34.	Evolution de la puissance électrique en fonction du temps (quantité de liquide de mouillage fixée)	87
Figure 35.	Influence de la position de la buse	91

Table des schémas:

Schéma 1.	Les deux principaux procédés de granulation	7
Schéma 2.	Différents états de l'eau dans un assemblage de particules solides	13
Schéma 3.	Différentes étapes de la granulation polyphasique par voie humide	26
Schéma 4.	Différents apports de calories	40
Schéma 5.	Principe de fonctionnement de l'étuve à plateaux	43
Schéma 6.	Schéma de fonctionnement du Lit d'Air Fluidisé	54

Schéma 7. Schéma d'un Lit d'Air Fluidisé 56

Table des tableaux:

Tableau 1. Systèmes de granulation couramment utilisés en granulation humide [28] 69

Tableau 2. Variation de quelques caractéristiques du granulé en fonction de facteurs opératoires lors d'une granulation humide 83

Bibliographie

1. Lehir, A., *Pharmacie Galénique*. 1998. 6ème édition.
2. Cave, *Mouillabilité et solubilité*. Labo. Pharma. Problèmes et techniques, 1981. 307: p. 167-172.
3. Guyot-Hermann, *Facteurs technologiques influant sur la libération et la dissolution des principes actifs à partir des comprimés*. Galénica 2. Biopharmacie, Techniques et Documentation, 1978: p. 296-301.
4. Cartensen and Toure, *La compression après granulation humide et la compression directe*. Labo. Pharma. Problèmes et techniques, 1979. 285: p. 201-206.
5. Cartensen, J.T. and M. Toure, *La compression après granulation par voie humide et la compression directe*. Labo. Pharma. Problèmes et techniques, 1976. 259: p. 974-976.
6. Rumpf, H., *Die festigkeitkompact disperser Granulat Körner*. Chemi. Ing. Tech, 1958. 30: p. 144-158.
7. Duchene, D., *Problèmes posés par la granulation humide*. Labo. Pharma. Problèmes et techniques, 1976. 259: p. 957-964.
8. Schwartz, J.B., *Granulation*. Drug Dev. Ind. Pharma., 1988. 14: p. 2071-2090.
9. Saint-Pol, J.F., *Standardisation du procédé de granulation humide en vue de la comparaison de quelques liants*. Th. D. Pharm, 1988.
10. Newitt, D.M. and J.M. Conway-Jones, *A contribution to the theory and practice of granulation*. Trans. Instr. Chem. Engrs, 1958. 36: p. 422-442.
11. Bouwman, A.M., et al., *The effect of the amount of binder liquid on the granulation mechanisms and structure of microcrystalline cellulose granules prepared by high shear granulation*. Int J Pharm, 2005. 290(1-2): p. 129-36.
12. Sandler, N., et al., *Pellet manufacturing by extrusion-spheronization using process analytical technology*. AAPS PharmSciTech, 2005. 6(2): p. E174-83.
13. Li, W., et al., *Determination of polymorph conversion of an active pharmaceutical ingredient in wet granulation using NIR calibration models generated from the premix blends*. J Pharm Sci, 2005. 94(12): p. 2800-6.
14. Dec, R.T. and R.K. Komarek, *Roll press design for powder and bulk solids*. Proc 15th Powder and Bulk solids, 1990: p. 125-36.
15. Dec, R.T., *Test of new constructional solution of device for precompacting process in roll presses*. proc Inst Briquetting and agglomeration, 1988. 20: p. 291-8.
16. Dehont, F., et al., *Briquetting and granulation by compaction new granulator-compactor for the pharmaceutical industry*. Drug Dev. Ind. Pharma., 1989. 15: p. 2245-64.
17. Luong, A.T.T., *Procédés polyphasiques et monophasiques de granulation*. Sci. et Tech. Pharm., 1980. 9(10): p. 493-498.
18. Terrier de la Chaise, B. and F. Le Perdriel, *Le séchage des granulés*. Sci. et Tech. Pharm., 1972. 10: p. 545-555.
19. Badawy, S.I. and M.A. Hussain, *Effect of starting material particle size on its agglomeration behavior in high shear wet granulation*. AAPS PharmSciTech, 2004. 5(3): p. e38.
20. Badawy, S.I., T.J. Lee, and M.M. Menning, *Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer*. AAPS PharmSciTech, 2000. 1(4): p. E33.
21. Lindberg, N., et al., *Acta Pharm Suecia*, 1974. 11: p. pp 603 - 620.
22. Kristensen, J., *Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. III. Investigation of microcrystalline cellulose and lactose grade*. AAPS PharmSciTech, 2005. 6(3): p. E495-503.
23. Akers, M.J., *Preformulation testing of solid oral dosage form drugs*. Can. J. Pharm., 1976. 11(1).

24. *Handbook of pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Society of Great Britain, American pharmaceutical Association, 1997.
25. Soh, J.L., C.V. Liew, and P.W. Heng, *Torque rheological parameters to predict pellet quality in extrusion-spheronization*. Int J Pharm, 2006.
26. Heng, P.W., C.V. Liew, and J.L. Soh, *Pre-formulation studies on moisture absorption in microcrystalline cellulose using differential thermo-gravimetric analysis*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2004. 52(4): p. 384-90.
27. Sinha, V.R., M.K. Agrawal, and R. Kumria, *Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization*. Curr Drug Deliv, 2005. 2(1): p. 1-8.
28. Liebermann, H.A., et al., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 1989. Vol 1, 2nd edition.
29. Wade, A., P.J. Walker, and eds, *Handbook of pharmaceutical excipients*. 2004. 4th edition.
30. Kristensen, H.G., *Binders*. Encyclopédia of pharmaceutical Technology, 1993: p. 451-455.
31. Mendes, R.W. and S.B. Roy, *Tabletting excipients, part II*. Pharm. Technol., 1978. 3(61).
32. Armstrong, N.A. and G.A. March, *Quantitative assessment of factors contributing to mottling of colored tablets II: formulation variables*. J Pharm Sci, 1976. 65(2): p. 200-4.
33. Davies, W.L. and W.T. Gloor, Jr., *Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed. I. Effects of process variables on physical properties of final granulation*. J Pharm Sci, 1971. 60(12): p. 1869-74.
34. Davies, W.L. and W.T. Gloor, Jr., *Batch production of pharmaceutical granulations in a fluidized bed. II. Effects of various binders and their concentrations on granulations and compressed tablets*. J Pharm Sci, 1972. 61(4): p. 618-22.
35. Schaefer, T., D. Johnsen, and A. Johansen, *Effects of powder particle size and binder viscosity on intergranular and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation*. Eur J Pharm Sci, 2004. 21(4): p. 525-31.
36. Healey, J.N., M.H. Rubinstein, and V. Walters, *The mechanical properties of some binders used in tableting*. J Pharm Pharmacol, 1974. 26 Suppl: p. 41P-46P.
37. Shangraw, R.F. and D.A. Demarest Jr, *A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules*. Pharm. Technol., 1993. 17(32).
38. Herder, J., A. Adolfsson, and A. Larsson, *Initial studies of water granulation of eight grades of hypromellose (HPMC)*. Int J Pharm, 2006. 313(1-2): p. 57-65.
39. James, I., et al., *The influence of granulating fluids upon granule and tablets properties: the role of secondary binding*. Int. J. Pharm., 1983.
40. Schaefer, T., Acta Pharm Suecia, 1988. 25: p. 205.
41. Holm, P., *Effect of impeller and chopper design on granulation in a highspeed mixer*. Drug Dev. Ind. Pharma., 1987. 13: p. 1675.
42. Schaefer, T., et al., *Granulation in different types of high shear mixers. Part 1: effects of process variables and up-scaling*. Pharm. Ind., 1986. 48: p. 1083.
43. Deleuil, M., *Les mécanismes de croissance du granulé*. STP pharma, 1990. 6(5): p. 310-315.
44. Stamm and Paris, *Influence of technological factors on the optimal granulation requirement measured by power consumption*. Drug Dev. Ind. Pharma., 1985. 11: p. 333.
45. Lindberg, N., *Industrial wet granulation*. Acta Pharm Suecia, 1988. 25(special).
46. Kristensen, H.G., et al., *granulation end-point control by power consumption records*. 4ème congrès international de technologie pharmaceutique, 1986. 3: p. 15-25.
47. Betz, G., P.J. Burgin, and H. Leuenberger, *Power consumption measurement and temperature recording during granulation*. Int J Pharm, 2004. 272(1-2): p. 137-49.
48. Betz, G., P.J. Burgin, and H. Leuenberger, *Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration*. Int J Pharm, 2003. 252(1-2): p. 11-25.

49. Holm, P., T. Schaefer, and C. Larsen, *End-point detection in a wet granulation process*. Pharm Dev Technol, 2001. 6(2): p. 181-92.
50. Watano, S., et al., *Scale-up of high shear granulation based on the internal stress measurement*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2005. 53(4): p. 351-4.
51. Sato, Y., T. Okamoto, and S. Watano, *Scale-up of high shear granulation based on agitation power*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2005. 53(12): p. 1547-50.
52. Rantanen, J., et al., *Use of in-line near-infrared spectroscopy in combination with chemometrics for improved understanding of pharmaceutical processes*. Anal Chem, 2005. 77(2): p. 556-63.
53. Jorgensen, A.C., et al., *Comparison of torque measurements and near-infrared spectroscopy in characterization of a wet granulation process*. J Pharm Sci, 2004. 93(9): p. 2232-43.
54. Aulton, M.E. and M. Banks, *The factors affecting fluidised bed granulation*. Manufacturing Chemist ans Aerosol News, 1978(Décember): p. 50-56.
55. Prioux, et al., *Granulation en lit d'air fluidisé: influence des paramètres technologiques de l'appareil sur les caractéristiques d'un grain*. J. Pharm. Belg., 1975. 30(2): p. 132-146.
56. Johnson, Rees, and Sendall, *Evaluation of a small scale fluidized bed granulation unit*. J Pharm Pharmacol, 1975. 27(Suppl): p. 80.
57. Schoefer, T. and O. Worts, *Control of fluidized bed granulation: V, Factors affecting granule growth* Arch. Pharm. Chemi. Sci., 1978. Ed. 6: p. 69-82.
58. Schoefer, T. and O. Worts, *Control of fluidized bed granulation: III, Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on granule size and size distribution, control of moisture content of granules in the drying phase*. Arch. Pharm. Chemi. Sci., 1978. Ed. 6: p. 1-13.
59. Aulton, M.E., M. Banks, and D.K. Smith, *The wettability of powders during fluidized bed granulation [proceedings]*. J Pharm Pharmacol, 1977. 29 Suppl: p. 59P.
60. Schoefer, T. and O. Worts, *Control of fluidized bed granulation: I, Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution*. Arch. Pharm. Chemi. Sci., 1977. Ed. 5: p. 51-60.
61. Wan, L.S.C. and K.S. Lim, *The effect of incorporating polyvinylpyrrolidone as a binder on fluidized bed granulations of lactose*. S.T.P. Pharma, 1988. 4(7): p. 560-571.
62. Bouffard, J., M. Kaster, and H. Dumont, *Influence of process variable and physicochemical properties on the granulation mechanism of mannitol in a fluid bed top spray granulator*. Drug Dev Ind Pharm, 2005. 31(9): p. 923-33.
63. Turn, U., *Mischen, granulieren und trcknen pharmazeutischen Grundstoffe in heterogen wirbelschichten*. Zurich, 1970.
64. Schoefer, T. and O. Worts, *Control of fluidized bed granulation: II, Estimation of droplet size of atomized binder solution*. Arch. Pharm. Chemi. Sci., 1977. Ed. 5: p. 178-193.
65. Rowley, F.A., *Effects of the bag shaking cycle on the particule size distributio of granulation*. Pharm. Technol. Int., 1990. March: p. 30-33.
66. Mattes, R.A., et al., *Monitoring granulation drying using neat-infrared spectroscopy for in situ analysis of residual moisture and methanol*. Pharm. Technol., 2004. Process analytical technology Suppl.
67. Findlay, W.P., G.R. Peck, and K.R. Morris, *Determination of fluidized bed granulation end point using near-infrared spectroscopy and phenomenological analysis*. J Pharm Sci, 2005. 94(3): p. 604-12.
68. Mattes, R.A., D.E. Root, and A.P. Birkmire, *Moisture in a Fluid Bed Granulator-Dryer Using NIR Spectroscopy Spectroscopy*, 2005. Janvier 2005.
69. Rantanen, J., et al., *In-line moisture measurement during granulation with a four wavelenght near infrared sensor*. Eur J Pharm Biopharm, 2000. 50: p. 271-276.
70. Chaplin, G., T. Pugsley, and C. Winters, *Monitoring the fluidized bed granulation process based on S-statistic analysis of a pressure time series*. AAPS PharmSciTech, 2005. 6(2): p. E198-201.

Ouvrages utilisés pour la rédaction de ce travail:

BRUNET, S. (1991). Granulation humide industrielle en mélangeur granulateur: étude du procédé et choix du liant. Lyon 1. Thèse de docteur en pharmacie.

CAPITAINE, J. (1993). Etude paramétrique en granulation humide à l'aide des plans d'expérience. Rôle et influence des caractéristiques du diluant. Lille 2. Thèse de docteur en pharmacie.

CONCINA, F. (2002). Critères de choix des équipements de granulation. Lille 2. Thèse de docteur en pharmacie.

DARRICAUX, C. (1987). Récents développements en granulation humide: approche théorique et pratique. Paris XI. Thèse de docteur en pharmacie.

DEFAUT, J.-L. (1985). Etude comparative des méthodes de granulation. Nantes. Thèse de docteur en pharmacie.

DERNBACH, F. (1997). La granulation en lit d'air fluidisé: influence de la méthode sur les propriétés du produit fini. Strasbourg. Thèse de docteur en pharmacie.

DESFEUX, M. (1990). La granulation en lit d'air fluidisé: influence des paramètres de granulation sur les caractéristiques des grains et des comprimés: étude de trois produits. Caen. Thèse de docteur en pharmacie.

DINGEON, F. (1999). Evaluation des mélangeurs granulateurs et des mélangeurs granulateurs sècheurs utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Lyon 1. Thèse de docteur en pharmacie.

ENGLENDER, M. (1997). Etude du procédé de granulation sèche par compactage: application en industrie pharmaceutique. Paris XI. Thèse de docteur en pharmacie.

GUISADO, S. (1996). La granulation dans l'industrie pharmaceutique: recherche d'optimisation de ce procédé. Tours. Thèse de docteur en pharmacie.

LECOMTE, F. (2000). Etude de la granulation en lit d'air fluidisé à l'aide des plans d'expérience. Angers. Thèse de docteur en pharmacie.

ROLIM, P. (1992). Solubilité des constituants d'un mélange de poudres et qualité des granulés obtenus. Montpellier. Thèse de doctorat en Sciences.

ROSSETTO, Y. (1998). "φ41 pharmacotechnie industrielle."

VAIRON, M. (1990). La granulation par voie humide et son application à l'élaboration d'un grain pour compression. Reims. Thèse de docteur en pharmacie.

UNIVERSITE DE NANTES Année de la Soutenance
FACULTE DE PHARMACIE
2006

GUERIN David

Titre de la Thèse : La Granulation Humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide.

Résumé de la Thèse :

Dans l'industrie pharmaceutique, la granulation humide est l'une des techniques de choix pour l'obtention de granulés. Elle fait partie des techniques les plus utilisées pour la fabrication des formes sèches et notamment dans la fabrication des comprimés.

La technique de la granulation est aujourd'hui maîtrisée, mais au fil du temps, les matériels ont évolué, et fait évoluer par la même occasion la technique par elle-même. Aujourd'hui, les industriels ont besoin de connaître les changements à effectuer dans le procédé lorsqu'ils changent de matériel. Les nouveaux équipements nécessitant un investissement lourd, ils doivent être rapidement opérationnels et performants.

L'objectif de cette thèse est donc de présenter une synthèse des travaux de recherche et de développement publiés concernant les principaux paramètres critiques de la granulation humide. Ce travail doit permettre d'avoir une approche globale des paramètres entrant en jeu dans la granulation, afin d'accélérer la mise au point d'un procédé ou bien d'optimiser la production d'un granulé destiné à la fabrication de comprimés.

MOTS CLES :

GRANULATION HUMIDE ;
PARAMÈTRES ;
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ;
PROCÉDÉ

JURY:

Président: M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs: Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences de Pharmacie
Galénique

Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Jean-Michel FILHOL, Responsable Production, Pierre Fabre Médicaments
Rue du Lycée 45500 GIEN

Adresse de l'auteur: 134 rue du Renard 76000 ROUEN