

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Contribution à l'étude des mécanismes
de sur-mouillage d'une poudre
pharmaceutique en granulation humide**

Présenté par :

SAMAOUNE Ahmed

Encadré par :

Mr. CHEKNANE Benamar

Année universitaire 2015/2016

Chapitre 1

Synthèse bibliographique

1.1 Introduction

La granulation en voie humide est un procédé courant dans diverses industries (chimie fine, pharmacie, alimentaire et minérale). Plusieurs travaux de recherche depuis ces 20 dernières années portent sur l'étude et la compréhension des processus mis en jeu au niveau des poudres et des liants utilisés et au niveau des procédés mis en œuvre.

Les approches de formulation solide (avec choix de phases liantes) sont basées sur des modèles et des essais expérimentaux qui restent à valider pour chaque type de fonctionnalité recherchée (tailles, formes, propriétés mécaniques des granules, etc.).

Une difficulté souvent rencontrée est le contrôle du procédé du point de vue de la quantité optimale du liant et qui dépend essentiellement de l'opérateur et des propriétés finales des granules recherchées. Les difficultés se manifestent le plus souvent pour le contrôle d'un procédé de granulation avec de nouveaux produits. C'est aussi le cas où on souhaite prendre en compte un changement dans la formulation ou établir un changement d'échelle du procédé.

Au plan microstructural, la mise en forme par croissance granulaire humide trouve actuellement des bases scientifiques et des lois de comportement granulaire qui justifient leurs adaptations aux poudres usuellement utilisées. Les connaissances pratiques dans l'industrie pharmaceutique permettent d'ajuster les différents paramètres (poudres, liants, agglomérats et variables du procédé), mais nécessitent une étude systémique lourde allant des propriétés intrinsèques des poudres aux propriétés finales des granules.

Un des cas généralement rencontré dans les poudres pharmaceutiques (excipients) est l'impact des solubilités des substrats solides et son influence sur les approches énergie de surface, choix des liants, et finalement la procédure d'identification de mécanismes de croissance.

Parmi nos objectifs, on peut citer les points suivants:

1. Mettre en place une méthodologie d'identification des mécanismes de granulation et contrôle des taux de liant en tenant compte des variables intrinsèques des poudres.
2. Corréler les paramètres physico-chimiques (solide-liant), la rhéologie de la masse humide et la tenue mécanique des agglomérats (granules) secs obtenus.
3. Identifier l'évolution des structures granulaires (via l'approche rhéologie) des mécanismes de croissance des mélanges de poudres hydrosoluble / hydro-insoluble
- 4-trouvé une méthode qui nous permettra de sauver notre mélange

1.2 Granulation

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 grains.

Cette opération est interviens dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut aussi être utilisé directement soit sous formes multidoses, soit réparti en doses unitaires telles que gélules, sachets ou paquets.

Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses : forces de Van der Waals, liaisons hydrogènes avec la formation de ponts liquides et solides.

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

- meilleure conservation de l'homogénéité ;
- plus grande densité ;
- facilité d'écoulement supérieure ;
- répartition plus homogène pour les dosages volumétriques ;
- plus grande aptitude à la compression ;
- porosité supérieure facilitant la dissolution...

Ces différentes propriétés sont fonction des adjuvants utilisés et du mode de préparation qui sont donc à choisir en tenant compte du type d'utilisation envisagé. Les granulés peuvent subir un enrobage.

Les perfectionnements dans la présentation des principes actifs ne se limitent plus à la granulation ou à des modifications de formes cristallines en vue d'améliorer leur efficacité thérapeutique.

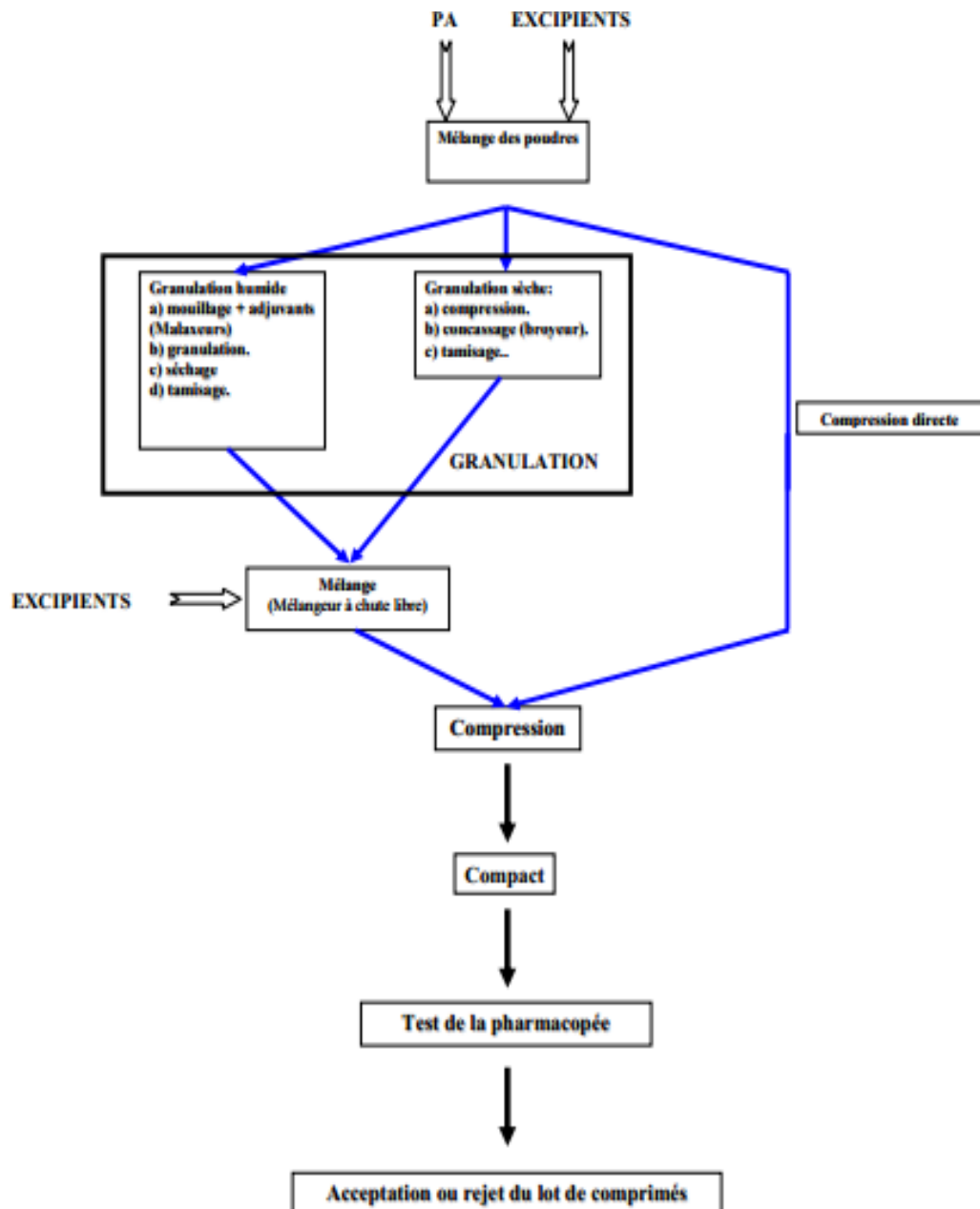


Figure 1.1: les différents modes de compression

1.2.1 Définitions de la granulation humide

La granulation humide est un procédé d'agglomération de particules, visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que la taille des particules initiales.

Ce procédé trouve diverses applications dans un large domaine d'industries incluant le traitement des minéraux, des détergents, des agroalimentaires et les industries pharmaceutiques. [3]

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

1.3 Différents modes de granulation

1.3.1 Granulation par voie humide

1.3.1.1 Procédé classique : La granulation par voie humide est la plus courante en pharmacie, mais c'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases.

- Humidification ou mouillage. La poudre ou mélange pulvérulent à granuler est additionné d'un liquide de mouillage. Ceci est réalisé dans un des mélangeurs-malaxeurs . Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur avec ou sans précautions particulières ou bien avec un système de pulvérisation. Les liquides de mouillage sont généralement composés d'un solvant et d'une substance possédant des propriétés agglutinantes appelée liant. L'ensemble se présente sous forme d'une solution ou d'une pseudosolution.
 - Comme solvants utilisables on peut citer : l'eau, l'alcool plus ou moins dilué... On choisit un liquide qui ne dissout que légèrement la poudre. En effet, s'il la dissout trop facilement, les granulés après passage ultérieur dans le granulateur s'agglomèrent les uns aux autres pour donner une masse compacte. En revanche, si c'est un trop mauvais solvant, il n'y a pas cohésion suffisante du granulé qui retourne à l'état de poudre après séchage.Avec un solvant convenable, ce qui forme le ciment entre les particules, c'est la petite fraction dissoute qui se solidifie ou recristallise en croûte à la surface des particules voisines qui se trouvent ainsi soudées les unes aux autres (granulés dits en croûtes).

– Comme liant, on utilise des macromolécules qui après évaporation du solvant agglutinent les particules entre elles pour donner des grains. Les principaux liants utilisés sont : la polyvidone (liant de référence), des dérivés de la cellulose comme la méthylcellulose, des amidons sous forme d'empois, la gélatine, des gommés (arabique et adragante), des alginates. La quantité de solvant ou d'agglutinant à ajouter est à rechercher par tâtonnement. [4][5]

1.3.1.2 Granulation proprement dite : Cette opération s'effectue au moyen de « granulateurs » dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée.

Dans l'industrie, on a surtout recours à deux types de granulateurs :

- ✓ **Granulateurs rotatifs :** La surface perforée constitue soit la paroi cylindrique, soit la partie plane de l'extrémité d'un cylindre à l'intérieur duquel la pression est exercée dans le premier cas par une vis sans fin et dans le second cas par un rotor à pales.
- ✓ **Granulateurs oscillant :** Des barres métalliques parallèles et animées d'un mouvement de va-et-vient obligent le mélange humide à passer à travers une grille semi-cylindrique dont l'axe est horizontal. Ces granulateurs donnent un granulé plus court et plus poreux que celui qui est obtenu avec les granulateurs rotatifs. Ils sont de plus en plus utilisés.
-Dans tous les cas, la qualité du granulé varie avec les caractéristiques des appareils : type, dimensions des perforations, pression exercée, vitesse des rotations ou des oscillations, etc.
- ✓ **Séchage :** Le granulé humide subit un séchage. Les appareils les plus utilisés sont les étuves à plateaux et les séchoirs à lits fluidisés. ces derniers assurent un séchage plus rapide mais risquent de trop pulvériser le grain si l'opération n'est pas bien réglée.
-De toute façon, le séchage doit être mené de façon à avoir un taux d'humidité adapté à l'usage prévu, de l'ordre de quelques pour cent.
- ✓ **Broyage et tamisage :** Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet en même temps que le tri de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux. Ce tamisage peut éventuellement être précédé d'un léger broyage pour réduire et

homogénéiser la taille des grains. Différents types de broyeurs sont utilisables. Un granulateur oscillant peut souvent convenir pour réaliser simultanément le broyage et le tamisage [6]

1.3.1.3 Granulation en turbine ou mélangeur : Dans ce procédé, la poudre à granuler est placée soit dans une turbine d'enrobage, soit dans un mélangeur par exemple du type à projection et tourbillonnement. Le liquide de mouillage est ajouté dans des conditions bien déterminées, ce qui permet d'obtenir directement, pour certains mélanges tout au moins, un granulé bien calibré qu'il suffit de sécher et de tamiser. [7]

Dans le cas de la turbine, le séchage peut être réalisé dans l'appareil lui-même avec un courant d'air chaud, ce qui réduit encore le nombre de manipulations.

1.3.1.4 Granulation par fluidisation : L'appareil utilisé est un séchoir à lit fluidisé. La poudre à granuler est placée dans le récipient à fond perforé à travers lequel passe un courant d'air qui la maintient sous agitation. Sur la poudre ainsi agitée, on pulvérise lentement un liquide de mouillage convenable. Les particules s'agglomèrent ainsi en grains qui sont ensuite séchés par un courant d'air chaud.

L'opération est très rapide et permet d'avoir des grains bien calibrés à condition de régler avec précision les conditions opératoires : débit d'air et de liquide, température, etc. L'enceinte peut être conçue pour travailler en continu.[8]

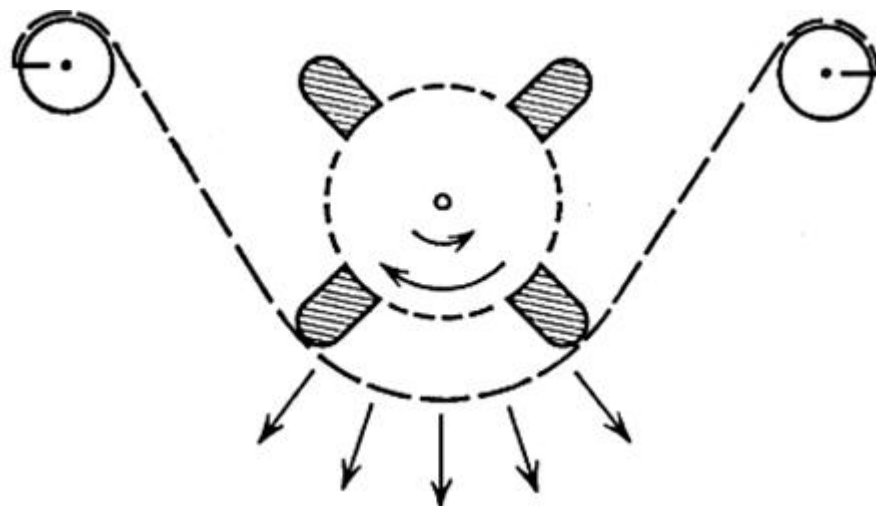


Figure 1.2 : granulateur oscillant

1.4 Mécanisme de la granulation humide :

La formation des agglomérés et l'évolution des propriétés de grains pendant la granulation humide a été décrite en suivant deux types d'approches. La première est une approche classique donnée par SASTRY K.V.S et FUERSTENAU D.W (1973) [9], alors que la seconde plus moderne est proposée par IVESON S.M. et coll. (2001) et al. [10]

1.4.1 Modèle « classique » de croissance des granulés

De nombreux travaux ont été publiés sur la formation et la croissance des granulés. Sastry et Fuerstenau [11] étudié la croissance des granulés pendant l'agglomération et ont résumé cinq mécanismes principaux (Figure 1.4)

- a) La nucléation qui résulte du rassemblement de particules élémentaires humides par attraction capillaire. Elle entraîne une augmentation du nombre et de la masse d'agglomérats.
- b) L'effet boule de neige où les particules individuelles sont collectées par les agrégats existants. Ce mécanisme produit une augmentation continue de la taille donc de la masse totale de granulés, mais pas du nombre de granulés.
- c) Le broyage - enrobage. Le broyage de granulés mène à la formation de fragments qui peuvent être redistribués sur des agglomérats non broyés. La masse totale d'agglomérats ne varie donc pas.
- d) La coalescence. Il s'agit de la fusion de deux ou de plusieurs granulés, menant à la formation d'espèces de taille importante.
- e) Le transfert par abrasion. Il s'agit du piquage, lors d'un choc, d'une certaine quantité de matière d'un granulé par un autre.

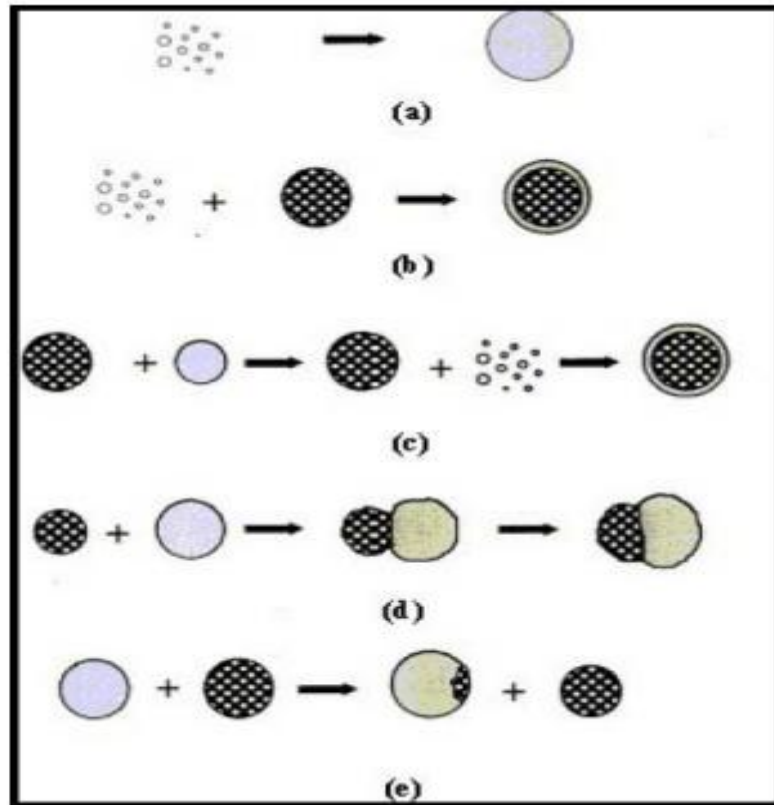


Figure 1.3 – les mécanismes d’agglomération d’après Sastry et coll. [9]

1.4.2 Modèle moderne des étapes de formation des granulés

Selon la théorie développée par IVESON S.M. et coll. (2001), que tous ces mécanismes précédemment définis par SASTRY K.V.S et FUERSTENAU D.W ne sont en fait que des cas d’agglomération ou de dissociation pour lesquels seules changent la taille des particules en contact et la surface humide disponible, la granulation peut alors être décrite par une combinaison de trois opérations à l’intérieur du granulateur (Figure 1.5 [12]:

- a) Mouillage et nucléation où le liquide liant et la poudre sèche rentrent en contact.
- b) Croissance et consolidation où les collisions entre deux granulés, un granulé et de la poudre, ou un granulé et l’équipement, entraînent compaction et croissance des granulés.
- c) Fractionnement et attrition où les granulés humides ou secs se cassent sous l’effet d’impacts dans le granulateur ou lors de manipulations suivantes.

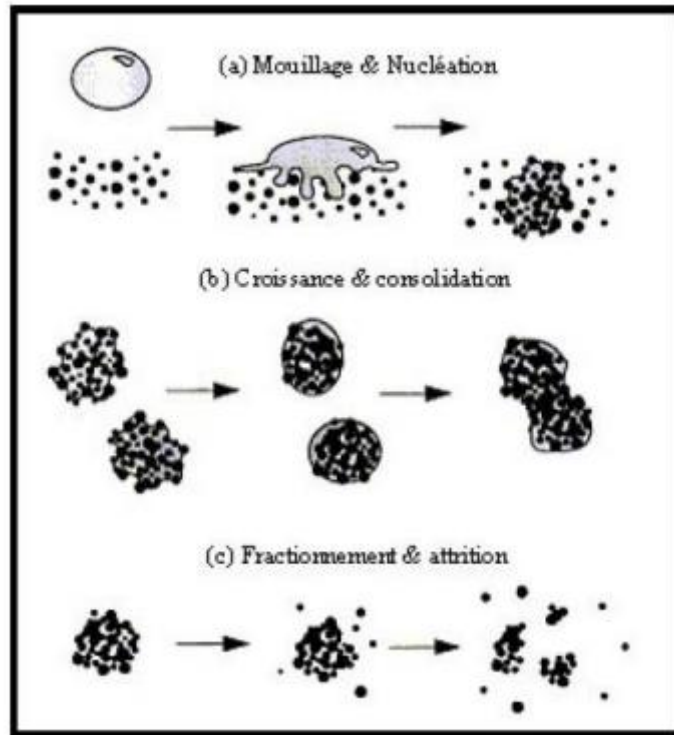


Figure 1.4 – Mécanismes d'agglomération d'après ENNIS B.J et LISTER J.D

1.5 Paramètres influençant la granulation humide :

1.5.1 Mouillage et nucléation :

Lors de cette étape, le liquide liant est mis au contact de la poudre sèche et doit être distribué de la façon la plus homogène possible au sein du lit de poudre. Les premiers agrégats, sont alors formés par attraction capillaire.

1.5.1.1 Les paramètres thermodynamiques de la nucléation

La question est de savoir si le liquide est apte à mouiller le lit de poudre et à y pénétrer.

Les études de mouillage, réalisées à ce sujet, concernent essentiellement l'angle de contact entre le solide et le liquide, ainsi que le coefficient d'étalement de la phase liquide sur la phase solide.

L'angle de contact poudre-liant θ

(Figure 1.5) affecte directement les caractéristiques des granulés produits.

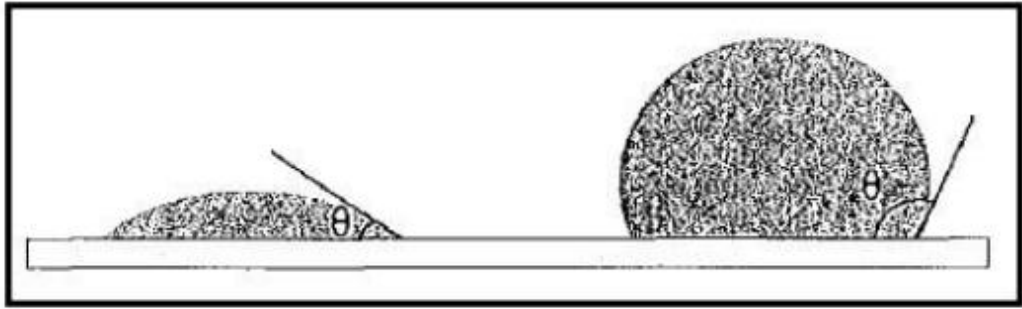


Figure 1.5 : raccordement entre surface solide et interface liquide selon l'angle de contact θ

AULTON M.E. et BANKS M. (1979) [13] ont travaillé sur des mélanges contenant une poudre hydrophobe en proportion croissante (acide salicylique avec angle de contact $\theta = 103$) et une poudre hydrophile (lactose avec angle de contact $\theta = 30$). Plus l'angle de contact augmente, c'est-à-dire plus la mouillabilité diminue, plus la taille moyenne des granules diminue.

De même, GLUBA T. et coll. (1990) [14] ont montré que la taille des granules augmente et la distribution de taille se resserre lorsque la mouillabilité augmente (θ diminue).

1.5.1.2 Les paramètres cinétiques de la nucléation :

Lors de la granulation, il y a une interférence entre la migration du liquide dans les pores des agglomérats, et le procédé de mélange, gênant alors l'atteinte d'un état d'équilibre.

SCOTT A.C. et coll. (2000) [15] ont étudié, pour la granulation par voie humide en mélangeurs rapides, l'influence de la taille relative des gouttelettes de liant par rapport à celle des particules. Deux cinétiques de nucléation très distinctes ont été mises en évidence:

- Si, comparée à la taille des particules, la goutte est plus grosse, la nucléation se produira par immersion des petites particules et les pores des nucléi formés seront saturés.
- En revanche, une nucléation avec une taille de gouttes relativement petite se fera par distribution des gouttes à la surface des particules, qui seulement ensuite pourront commencer à s'agglomérer les unes aux autres, produisant des nucléi avec de l'air emprisonné.

Il est possible de rapprocher le modèle de pénétration d'une goutte dans de la poudre, de la théorie du déplacement d'un fluide dans un milieu poreux, entraîné par pression capillaire et retenu par dissipation visqueuse. A partir de l'équation de Washburn, un temps théorique de pénétration des gouttes est calculé :

$$T = \frac{2V_0^2 \mu}{\pi^2 \epsilon^2 r_d^4 R_{pore}^2 \sigma_{LV} \cos(\theta)}$$

Où

V_0 : volume total de goutte (m³).

ϵ : Porosité de surface.

r_d : rayon de l'empreinte d'une goutte sur la surface de la poudre(m).

R(pore) : rayon effectif des pores, basé sur des pores cylindriques (m).

μ : viscosité du liquide (Pas).

σ_{LV} : tension superficielle du liquide (N/m).

θ : angle de contact liquide-solide (degré).

1.5.2 Croissance et consolidation :

La croissance des granulés intervient dès que des particules humides entrent en collision et se collent les unes aux autres. Pour deux granulés, ce mécanisme est traditionnellement nommé coalescence, tandis que l'agglomération de fines particules à la surface de granulés pré-existants est désignée par effet boule de neige. Ces mécanismes de croissance peuvent commencer dès que du liquide est ajouté à la poudre en mouvement, simultanément à la nucléation, et peuvent se poursuivre bien après l'addition liquide.

Un choc entre deux granulés peut résulter en une coalescence permanente ou en un rebond, en fonction des propriétés mécaniques des granulés et de la disponibilité de liquide liant à leurs surfaces. Pendant l'agitation, les granulés se consolident graduellement, ce qui augmente la saturation liquide de leurs pores et modifie leurs propriétés mécaniques. La consolidation doit par conséquent être étudiée en parallèle de la croissance. [16]

1.5.2.1 Propriétés mécaniques de ponts liquides :

La résistance mécanique des granulés humides est déterminée principalement par deux catégories de forces : les ponts liquides et les frictions inter-particulaires. Les ponts

liquides peuvent générer à la fois des forces statiques de tension de surface et des forces dynamiques, dues à la viscosité du liant.

bf .La résistance statique

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

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

$$F_c = P_c \pi a^2 \sin^2 \phi [N]$$

Avec la surpression capillaire, P_C , donnée par l'équation de Laplace-Yong :

$$P_c = \frac{2\sigma_{LV}}{r} \cos \theta$$

Où a le rayon de la particule (m), θ l'angle au centre (degré), σ_{LV} la tension de surface du liquide (N/m), r le rayon du ménisque (m), θ l'angle de contact du liquide et du solide (degré).

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

$$F_I = 2\sigma_{LV} \pi a \sin(\phi + \theta) [N]$$

En additionnant les deux composantes de la force d'adhésion F_C et F_I , on obtient l'expression suivante de la force d'adhésion d'un pont liquide nommé "boundary" par Ennis [12] :

$$F_I = P_c \pi a^2 \sin^2 \phi + 2\sigma_{LV} \pi a \sin(\phi + \theta) [N]$$

La force d'adhésion d'un pont liquide est proportionnelle à la tension de surface du liquide σ_{LV} , au rayon de la particule " a ", à une fonction du semi-angle (ou angle au centre) " Φ " et de l'angle de contact " θ " (Figure 1.6).

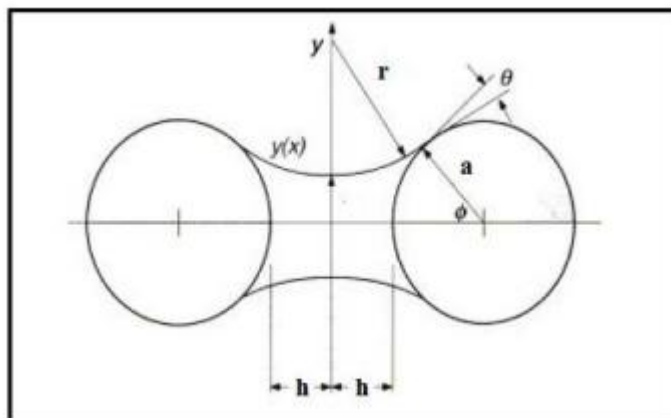


Figure 1.6 – Schéma d'un pont liquide entre deux particules sphériques de même taille.

1.5.2.2 La consolidation des granulés :

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

La teneur en liquide liant et sa viscosité ont des effets complexes sur la consolidation. IVESON S.M. et coll. (1996) [17] ont montré qu'une augmentation de la quantité d'un liant peu visqueux semble généralement accélérer et renforcer la consolidation en augmentant la mobilité des particules.

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

La vitesse de consolidation est plus faible pour des particules de petite taille. En effet, selon IVESON S.M. et LITSTER J.D. (1998) [18] dans le cas des petites particules la densité des contacts inter-particulaires augmentent, réduisant la taille des pores au travers desquels le liquide doit migrer durant la consolidation.

La vitesse de rotation du mélangeur a un effet variable sur la consolidation. En mélangeurs rapides, une accélération de la pale d'agitation comme l'action de l'émoteur augmentent la compaction des granulés. En revanche, pour des liants de viscosité trop

faible, ces mêmes paramètres peuvent augmenter le fractionnement des granulés et contrarier la densification.

La taille des équipements a une action sur la consolidation si les impacts que subissent les granulés sont différents à échelles différentes. Un impact sur la porosité minimale indique que l'énergie des impacts est modifiée, alors que si la porosité minimum est identique, il s'agit d'une modification de la fréquence d'impact, jouant sur la vitesse de consolidation.[19]

1.5.2.3 La croissance des granulés

Comme il est écrit précédemment, les nombreux mécanismes de croissance décrits traditionnellement peuvent être résumés par des combinaisons de phénomènes de coalescence et/ou de fractionnement. Dans ce cas, le principe global de la croissance des granulés peut être schématisé comme il suit (figure 1.7) :

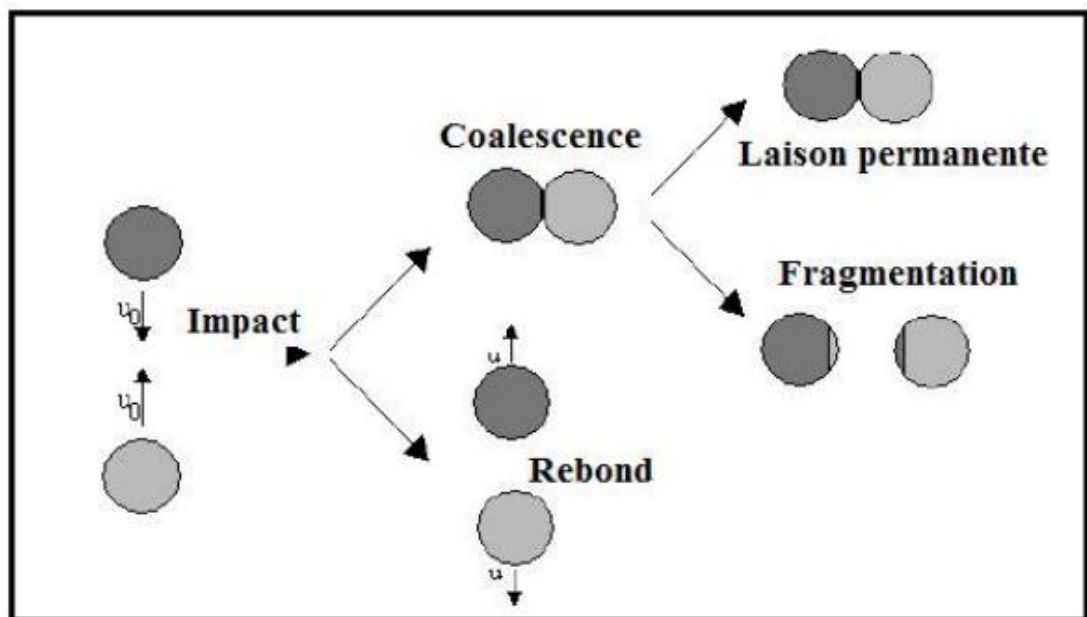


Figure 1.7 – schéma simplifié de la croissance des granulés. [20]

Deux classes de collision peuvent alors être identifiées, selon que les granulés subissent un choc élastique ou une déformation plastique. De façon générale, l'agglomération de deux nucléi est favorisée si leur énergie cinétique est dissipée, soit par déformation plastique, soit par dissipation visqueuse dans le liant. De même, pour que l'agglomération persiste, il faut que les forces de liaison inter-particulaires soient supérieures à celles dues à l'agitation.

-Coalescence des granulés

Dans les systèmes où les forces d'impact sont faibles et/ou les granulés rigides, ceux-ci subissent très peu de déformation permanente. La coalescence n'est alors possible que si une couche de liquide est présente à la surface des granulés et des particules entrant en collision.

A ce moment seulement, l'énergie cinétique des particules peut être dissipée par dissipation visqueuse dans le liquide et par pelles élastiques dans la phase solide.

ENNIS B.J. et coll. (1991)[21] ont modélisé ce phénomène en considérant l'impact de deux sphères solides non déformables, chacune étant entourée par une fine couche de liquide liant visqueux (figure 1.8). Les forces capillaires sont négligées car pour des liants visqueux en situation dynamique, les forces visqueuses sont dominantes.

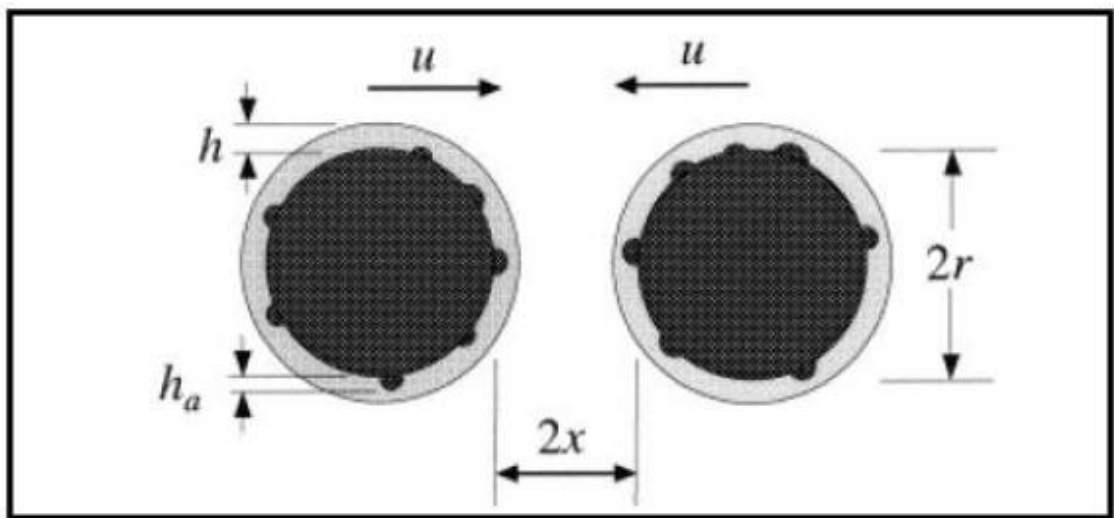


Figure 1.8 – Représentation schématique de la collision de deux grains[21]

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

$$St_v = \frac{2m\mu}{3\pi\mu r^2}$$

Où

m : la masse des grains (kg),

r : le rayon des grains(m),

δ : la masse volumique de la particule (kg/m³),

u : la vitesse de collision (m/s),

μ : la viscosité du liant (pa.s),

Pour que les particules s'adhèrent entre elles lors de la collision, le nombre de Stokes visqueux doit être inférieur à une valeur critique. Celle-ci est donnée par la relation suivante :

$$St_v^* = (1 + \frac{1}{e}) \ln (\frac{h}{h_a})$$

Où

e : le coefficient de restitution de la collision,

h : l'épaisseur de la couche de liant (m),

h_a : la hauteur des aspérités à la surface des grains (m).

En se basant sur la valeur du nombre de Stokes visqueux, Ennis et al. [21] ont proposé trois régimes de croissance :

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

Evolution de la croissance des granulés

La figure 1.9 présente une répartition des régimes de croissance en fonction du taux de saturation S_{max} et du nombre de déformation de Stokes (St_{def}). Bien que ces différents

régimes de croissance soient appropriés pour expliquer qualitativement les effets observés des paramètres opératoires.

Selon IVESON S.M. et LITSTER J.D[22] ;le type de croissance présenté par un système dépend uniquement de deux paramètres :

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

$$St_{def} = \frac{\rho_g U_c^2}{2Y_g}$$

Où U_c vitesse de collision au sein du granulateur,

ρ_g et Y_g densité et contrainte seuil de déformation des granulés.

- La saturation maximum des pores

$$S_{max} = w \frac{(1 - \epsilon_{min})\rho_s}{\epsilon_{min}\rho_l}$$

Où

W : Le rapport de masse liquide sur solide,

ρ_s : densité des particules solides,

ρ_l : densité du liquide,

ϵ_{min} : porosité minimale atteinte par le système.

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

La porosité des granulés varie tout au long de la granulation. C'est pourquoi la porosité minimale atteinte par le système a été choisie pour calculer une saturation dite maximale.

De même, ρ_s et ρ_l varient en fonction de la porosité et doivent être mesurés sur des granulés ayant atteint ϵ_{min}

La Figure 1.16 montre bien que l'augmentation du nombre de déformation de Stokes (St_{def}) conduirait à une réduction de la plage de variation du taux de saturation qui caractérise le régime de croissance. Cette plage est répartie en sept phases suivantes d'après la carte d'Iveson et al. [23] :

1) Phase de la poudre libre : elle correspond au mélange de la poudre initiale dont le taux du liant reste très faible.

2) Phase de la nucléation seul : elle correspond au début d'ajout du liant qui conduirait à la formation des premiers agglomérats appelés nucléi par l'intermédiaire des ponts liquides.

3) Phase de rupture : elle correspond à la rupture des granulés fragiles sous l'effet de l'agitation mécanique.

4) Phase de la croissance régulière : C'est la phase la plus importante et elle est caractérisée, à la fois, par des degrés de déformation et des taux de saturation de liquide suffisants pour induire la coalescence des granulés. Dans cette phase, on considère généralement que les agglomérats doivent atteindre des tailles et des qualités suffisamment acceptables.

5) Phase de la croissance par induction : elle se caractérise par le nombre de déformation de Stokes (St_{def}) de valeurs plus faibles. Ainsi une augmentation du taux de saturation par le liquide sur des particules peu déformables conduirait à une croissance aléatoire dite « induction ».

6) Phase de croissance rapide : Elle se caractérise par une augmentation brutale du nombre de déformation de Stokes (St_{def}). Dans cette phase, une augmentation dans le taux de saturation provoquerait une étape du mouillage suivie par celle de croissance.

7) Phase de la formation d'une pâte : elle correspond à un excès de liquide local. Cette étape est à éviter car elle entrainerait la formation de conglomerats de grandes tailles humides et collants.[24]

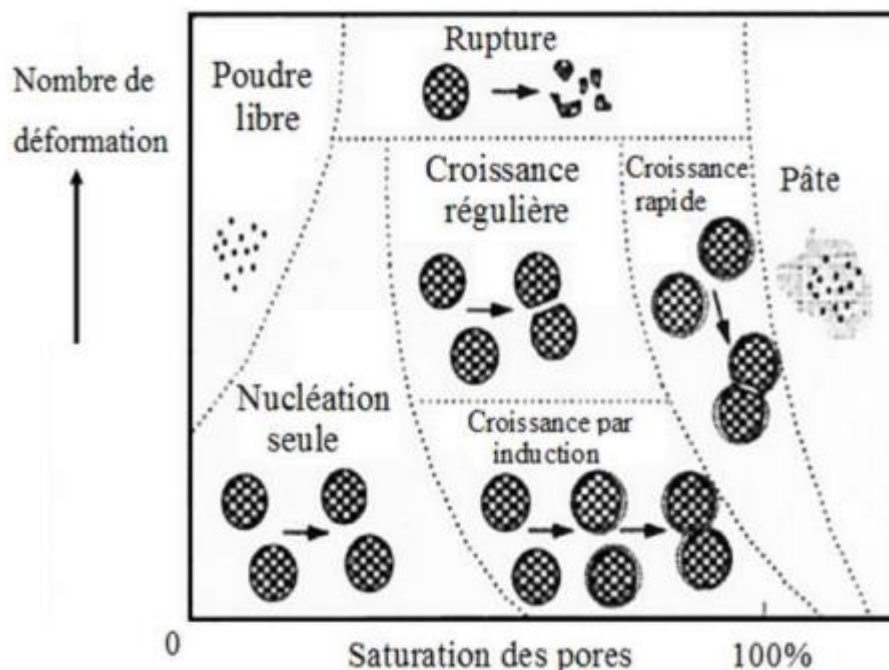


Figure 1.9 – Régimes de croissance des granulés selon IVESON S.M. et LITSTER J.O. (1998).[18]

1.5.2.4 Fractionnement et attrition

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

➤ Fractionnement des granulés humides

Pearson et coll. [25] ont ajouté de fines fractions de taille de granulés tracteurs à des lots de granulés en mélangeurs rapides. Les fragments de traceur coloré présents dans la fraction des granulés de petite taille sont révélateurs de la fragmentation, qui touche plus les gros granulés (>1mm). Knight et coll. [26] ont montré une diminution de la taille moyenne des granulés après une augmentation de la vitesse de rotation de l'agitateur d'un granulateur rapide.

La Figure 1.10 représente différentes phases de fragmentation, décrites par Vonk et coll. [27], rassemblées sous le terme de "nucléation destructrice", pouvant expliquer son rôle dans la distribution du liant. La mise en évidence de ces phénomènes passe par l'utilisation de nuclei initiaux, fragiles et de grande taille (5 mm de diamètre), formés grâce à un liant coloré.

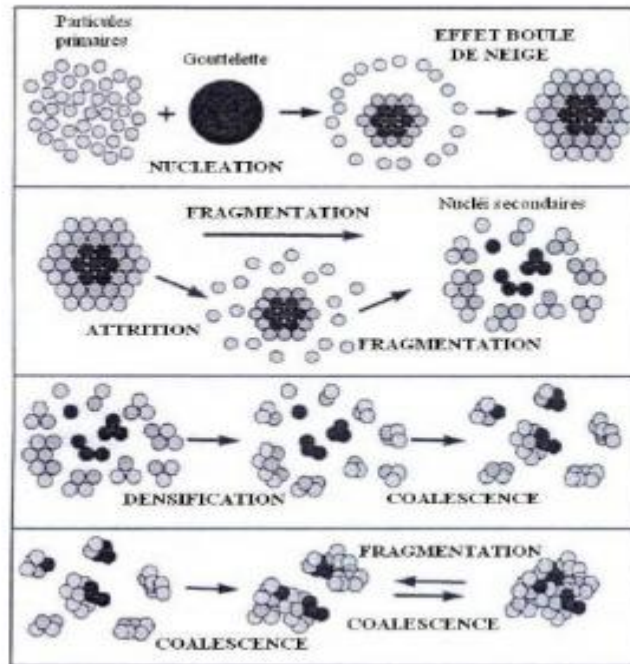


Figure 1.10 – Mécanisme de la nucléation destructrice d'après Vonk et coll[27]

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

➤ Attrition des granulés secs

Attrition des granulés secs La plupart des procédés de granulation font intervenir une phase de séchage. L'attrition des grains pendant ce séchage, ou lors de manipulations, ou encore lors de leur utilisation (remplissage des matrices d'une comprimeuse par exemple) est toujours indésirable.[25]

1.6 Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons exposé les différents types de la granulation, précisément la granulation par voie humide et leur équipements, cette dernière est caractérisée par plusieurs mécanisme.

Ce part nous permettra de comprendre mieux le fonctionnement de notre système et facilitera l'étude expérimentale.

Chapitre 2

Matériels et méthodes

Cette partie de notre travail sera consacrée à la présentation des matériels et méthodes utilisés dans notre travail.

2.1 Matériels et méthodes

2.1.1 Mélangeur granulateur

Dans cette étude nous avons utilisé un Mélangeur granulateur **Lödige** de type MGT à haut cisaillement ; le mélangeur a été assuré à l'aide de ses hélices, le mouvement centrifuge de la poudre permet la mise en contact des particules solides avec la solution liante, afin de former des granulats humides. La photo de cette installation est donnée par la figure (2.1) suivante :

La chambre
de
granulation



Figure 2.1 : photo du mélangeur granulateur utilisé

Hélices



Figure 2.2 : la forme intérieure mélangeur granulateur

2.1.2 Dessiccateurs

Les dessiccateurs de laboratoire, ou encore thermobalances sont des appareils de mesure électroniques qui mesurent l'humidité contenue dans des échantillons de substances. En effet, ils ont deux fonctions: (1) pesé, (2) chauffer et peser de nouveau afin d'établir des mesures comparatives des échantillons. Ainsi, la différence de ces deux pesées favorise la détermination de la quantité de matière qui s'est évaporée et donc le taux d'humidité. Dans notre cas nous avons utilisé un dessiccateur de type *Precisa XM60* donné par la figure (2.3) suivante :



Figure 2.3 photo du dessiccateur utilisé

2.1.3 Calibrage humide

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).

Dans cette partie de notre travail nous avons utilisé un granulateur oscillant. Ce dernier se compose 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 (figure 2.4). Le granulateur utilisé dans notre travail est de marque YK160_Swing est donné par la figure (2.4) suivante :



Figure 2.4 : Photo d'un granulateur oscillant

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.

La figure (2.5) suivant montre le principe de granulateur oscillant utilisé dans notre cas :

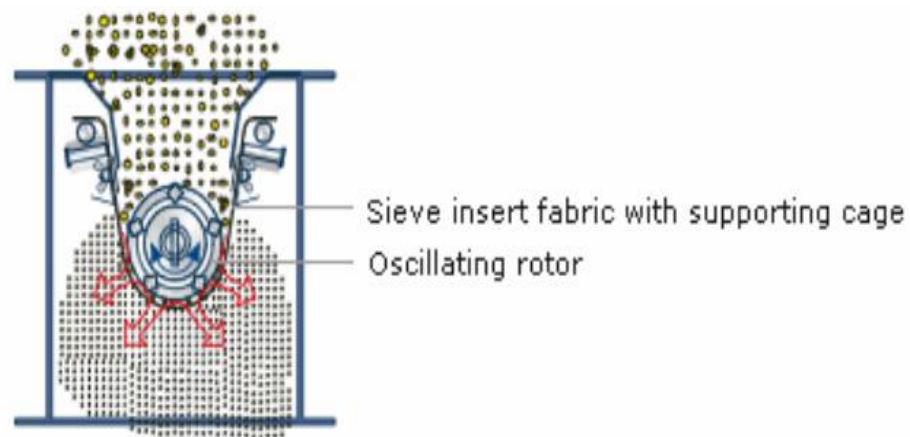


Figure 2.5 : la photo de granulateur oscillants

2.1.4 Sécheur

Il est connu que 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. Dans notre cas nous avons utilisé un sécheur à air chaud (étuves à plateaux) de type DE LAMA

Le principe de ce dernier 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, le sécheur utilisé est donné par la figure (2.6) suivante :



Figure 2.6 : la photo de l'étuve à plateaux utilise

2.1.5 Compression

Le grain est comprimé sur une machine alternative : équipée de poinçons de diamètre 12,0 mm, et d'une épaisseur 3,8 mm au poids de $535 \text{ mg} \pm 5\%$.

La compression a lieu entre deux poinçons (inférieur et supérieur) mobiles, au sein de la chambre de compression d'une matrice fixe.

Le rendement horaire (1500 à 6000) fait que les machines alternatives sont réservées à la fabrication de petites séries. Pour la mise au point de nouvelles formules de comprimés, certaines machines sont équipées pour l'analyse extensométrique (mesure des forces et suivi du déplacement du poinçon supérieur) des différentes phases d'une compression et pour l'appréciation de la comprimabilité d'une poudre ou d'un grain, la photo de compresseuse utilisée dans notre cas est dans la figure (2.7) suivante :

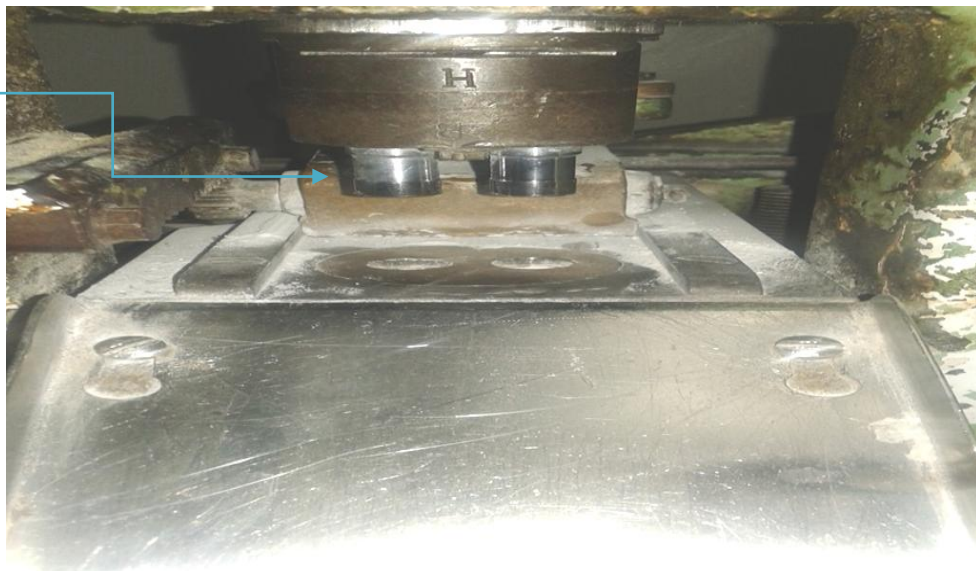


Figure 2.7 : photo de Comprimeuse alternative.

2.2 Présentation de la granulation humide

Pour cette étude le mélange utilisé, est celui d'une vitamine. Il est constitué de principes actifs et d'excipients pharmaceutiques.

Dans cette partie nous avons granulé selon les conditions présentées dans le tableau suivant :

Tableau 2.1 : formule unitaire pour un comprimé fini pesant 535 mg

Le poids thérapeutique unitaire	Formule centésimale	Formule pour 1 kg	Catégorie
Thiamine chlorhydrate (vitamine B ₁) 250 mg/ comprimés	46.72 %	467.4g	Principe actif
Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B ₆) 35 mg/ comprimés	6.54 %	65.42g	Principe actif
Mannitol 210.75 mg / comprimés	39.39 %	393.9g	Lubrifiant
Povidone K 90 26.75mg / comprimés	5 %	50g	Utilise comme liant pour lie les excipients au principe actif
Magnésium stéarate 7.5 mg/comprimés	1.4 %	14g	Utilise comme Lubrifiant pour améliore l'écoulement de la poudre via la tuyauterie des équipements et améliore les qualités de l'éjection.
Talc 5 mg	0.93 %	9.3g	Glidant pour améliorer l'écoulement de la poudre via la tuyauterie des équipements.
Ethanol		370 ml	Solvant de granulation

- Phase interne :

Il s'agit des poudres qui vont être granulées et séchées, les poudres utilisés dans la phase interne sont les suivants : Thiamine chlorhydrate B₁, Pyridoxine chlorhydrate B₆, Mannitol

- Phase externe :

Ces poudres sont ajoutées au mélange pour lui apporter diverses propriétés avant la compression, comme Talc et Magnésium stéarate

Nous remarquons, au vu des résultats affichés au tableau ci-dessus, que la quantité du principe actif B₁ et celle du Mannitol sont plus importantes par rapport aux autres poudres telles que le Talc, le Magnésium stéarate, B₆.

2.2.1 Poudre étudiée

Nous avons choisi dans notre étude le produit NEUROVIT® : c'est un antiasthénique qui contient des vitamines du groupe B, substances indispensables au métabolisme.

La dénomination commune internationale (DCI): Thiamine chlorhydrate (vitamine B₁)/
Pyridoxine chlorhydrate (vitamine B₆)

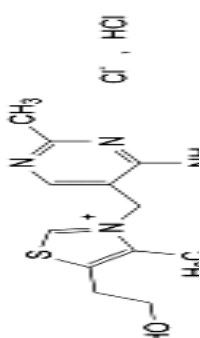
Il est utilisé dans le traitement d'appoint de la fatigue lorsque celle-ci n'est pas due à une maladie (asthénie fonctionnelle)

Les constituants entrant dans la fabrication de ce médicament, les principales caractéristiques de la poudre pharmaceutique ainsi que ses formules sont regroupées dans les tableaux suivants :

❖ CHLORHYDRATE DE THIAMINE (B₁)

La vitamine B₁, correspondant à la thiamine, est une vitamine hydrosoluble, utilisé dans ce travail comme principe actif, le tableau suivant résume ces différentes caractéristiques de B₁.

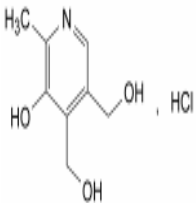
Tableau 2.2 – caractéristique de Chlorhydrate de Thiamine

Poudre	Structure moléculaire	La forme brute	Teneur	Aspect	Solubilité
CHLORHYDRATE DE THIAMINE (B ₁)		C ₁₂ H ₁₈ ClN ₄ OS	98,5 % à 101,0 % (substance anhydre).	poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores	facilement soluble dans l'eau, soluble dans le glycérol, peu soluble dans l'alcool.

❖ CHLORHYDRATE DE PYRIDOXINE (B₆)

La vitamine B₆ est une vitamine hydrosoluble existant sous plusieurs formes, est utilisée ici comme douzième principe actif :

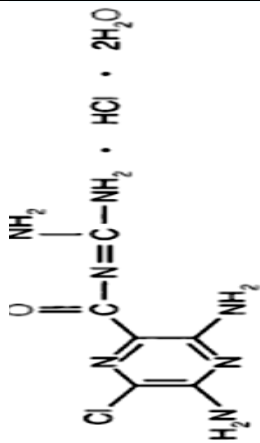
Tableau 2.3 – caractéristique de Chlorhydrate de pyridoxine

Poudre	Structure moléculaire	La forme brute	Teneur	Aspect	Solubilité
CHLORHYDRATE DE PYRIDOXINE (B ₆)		C ₈ H ₁₂ ClNO ₃	99,0 % et au maximum l'équivalent de 101,0 % de chlorhydrate calculé par rapport à la substance desséchée.	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

❖ Polyvinylpyrrolidone ou PVP

La polyvinylpyrrolidone (PVP), appelée aussi polyvidone ou povidone, est un polymère organique synthétisé par polymérisation de la N-vinylpyrrolidone, utilise comme liant pour lier les excipients au principe actif:

Tableau 2.4 – caractéristique de Polyvinylpyrrolidone

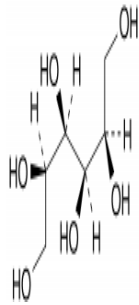
Poudre	Structure moléculaire	La formule brute	Aspect	Solubilité
Polyvinylpyrrolidone		(C ₆ H ₉ NO) _n	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Elle est très soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'alcool ou dans d'autres solvants organiques.

Dans notre travail nous avons utilisé le polyvinylpyrrolidone sous forme de solution et l'éthanol comme un solvant.

❖ MANNITOL

Le mannitol ou 1, 2, 3, 4, 5,6-hexanehexol est un polyol « sucre-alcool » utilisé comme lubrifiant et caractérisé par les paramètres suivants :

Tableau 2.5 – caractéristique de mannitol

Poudre	Structure moléculaire	La formule brute	Teneur	Aspect	Solubilité
MANNITOL		(C ₆ H ₁₄ O ₆)	98,0% à 102,0 % (substance anhydre).	poudre cristalline ou granulés à écoulement fluide, blancs ou sensiblement blancs.	facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

❖ TALC (Talcum)

Silicate de magnésium hydraté, naturel, sélectionné et pulvérisé. La formule chimique du talc pur est Mg₃Si₄O₁₀(OH)₂. Il peut contenir des quantités variables de minéraux associés parmi lesquels les chlorites (silicates d'aluminium et de magnésium hydratés), la magnésite (carbonate de magnésium), la calcite (carbonate de calcium) et la dolomite (carbonate de calcium et de magnésium) prédominent.

Le talc obtenu à partir de gisements connus pour contenir des substances associées à l'amiante, ne convient pas à un usage pharmaceutique. Le producteur est tenu de vérifier que le talc est exempt d'amiante (recherche d'amphiboles et de serpentines). La présence d'amphiboles et de serpentines peut être recherchée par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ou par diffraction des rayons X . En cas de détection, les critères morphologiques spécifiques de l'amiante sont recherchés par une méthode de microscopie optique appropriée, permettant de déterminer s'il s'agit de variétés amiantifères : chrysotile ou trémolite amiante

❖ MAGNÉSIUM (STÉARATE DE)

Le stéarate de magnésium est un mélange de sels de magnésium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique (octadécanoïque) [(C₁₇H₃₅COO)₂Mg] et d'acide palmitique (hétéradécanoïque) [(C₁₅H₃₁ COO)₂Mg ; et en moindres proportions d'autres

acides gras. Il contient au minimum 4,0 pour cent et au maximum 5,0 pour cent de Mg (Ar 24,30), calculé par rapport à la substance desséchée. La fraction des acides gras contient au minimum 40,0 pour cent d'acide stéarique et la somme des acides stéarique et palmitique n'est pas inférieure à 90,0 pour cent.

2.2.2 Différentes étapes de la granulation humide

Dans la granulation les produits sont mixés de telle sorte à avoir une poudre homogène, présentant des caractéristiques uniformes. Cette opération est très importante car si l'on ne mélange pas bien on aura une distribution non uniforme du principe actif, ainsi, une non uniformité du ce dernier, d'où la non satisfaction des tests de la pharmacopée.

Cette granulation permet de transformer des pulvérulents en agrégats solides plus ou moins denses et poreux appelés granulés.

Dans cette partie nous nous proposons de réaliser une granulation humide basée sur les étapes suivantes :

✓ **Etape 1 :** préparer les matières premières

Après vérification de la propreté des équipements on procède au tamisage de la vitamine B₆ (chlorhydrate de pyridoxine) sur un tamis de 1000µm. Ensuite on pèse les matières premières entrant dans la formulation.

✓ **Etape 2 :** mélange des poudres et ordre d'incorporation

-Introduite dans le mélangeur granulateur les matières dans l'ordre suivant : Mannitol =393.9 g, B₁= 467.4 g, B₆=65.42g

-Mélanger les 3 matières pendant 05 minutes a une vitesse de 1.5grade (102 tr/min)

✓ **Etape 3 :** préparation de solution de mouillage (solution liante)

-Dans un fut en inox introduire l'alcool éthylique à 96%, incorporé progressivement la PVP k90 sous agitation jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

-Quantité de la PVP =50g, quantité d'alcool utilisée=370 ml

✓ **Etape 4 :** mouillage et granulation :

Incorporer la solution de mouillage dans le mélangeur granulateur contenant le mélange initial à une vitesse de 1.5 grade.

-continue le mélange jusqu'à épuisement de la solution de mouillage et l'obtention d'un grain.

✓ **Etape 5 : demassage (manuel)** si il existe la formation de pate

A l'aide d'une raclette en inox on a coupé la pate obtenu en tout petit volume afin d'obtenir un produit homogène et assurer un bon séchage.

✓ **Etape 6 : séchage**

Etaler le produit obtenu sur un plateau en inox et sécher le à 40°C jusqu'à obtention d'un taux d'humidité résiduelle $H_R \leq 3\%$

✓ **Etape 7 : calibrage**

-Calibrer le produit obtenu après séchage sur une grille de 1.6mm de diamètre.

✓ **Etape 8 : lubrification**

-Mettre le grain calibré dans le mélangeur –granulateur puis ajouter la quantité exacte de stéarate de magnésium (14g) et du talc (9.3g)

-Mélanger le tout pendant 03minutes à une vitesse de 1.5 grade

✓ **Etape 9 : compression**

La compression est effectuée sur une comprimeuse alternatif équipé de poinçons de 12 mm de diamètre

Régler la comprimeuse pour obtenir des comprimés de poids théorique $=305 \pm 5\%$ et une dureté de (6 à 12)Kp

2.3 Méthodes et techniques de caractérisation

➤ Ecoulement

L'écoulement doit être régulier puisqu'il conditionne la régularité du remplissage donc du poids des comprimés et l'uniformité de leur dosage.

L'étude de l'écoulement est complexe, étant donné les nombreuses interactions des facteurs qui la conditionnent.

Les principaux facteurs affectant l'écoulement des particules solides sont :

- la taille des particules
- leur distribution
- leur forme
- leur densité
- leurs caractéristiques de surface

Dans l'entonnoir sec, dont l'orifice d'écoulement a été préalablement obturé à l'aide d'un moyen approprié, introduisez sans tasser une prise d'essai d'environ 100g de granulées avec une précision de 0.5 pour cent. Libérez l'orifice de l'entonnoir et mesurez le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon. Effectuer trois déterminations.

Sa mesure est réalisée par un entonnoir normalisé de celui présenté sur la figure 2.8.

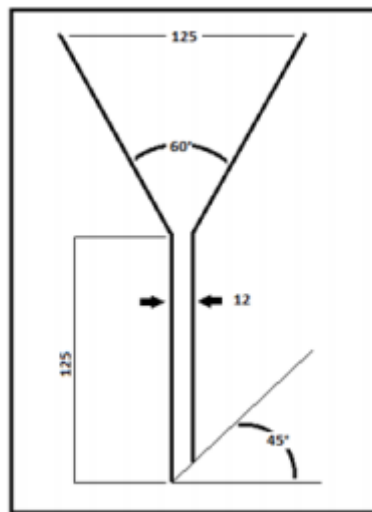


Figure 2.8 Entonnoir normalisé (dimensions en millimètres)

➤ friabilités

La friabilité est une propriété qui décrit la résistance mécanique de la poudre soumise à des chocs et/ou à l'abrasion : taux de brisure, fines créées. Elle peut être caractérisée par différents tests : tamisage, tambour rotatif, fluidisation ... etc.

Dans notre étude, les mesures de la friabilité sont réalisées en introduisant un échantillon de 10 comprimés dans un friabilimètre à tambour rotatif de marque (PHARMATEST) modèle (PTFE), pendant 4 min à une vitesse de rotation de 25 tr/min,

Il n'existe pas de méthode universelle pour la mesurer. Elle peut être estimée par un indice de friabilité qui correspond au pourcentage de la poudre réduite à une taille inférieure à une taille fixée, et l'indice de friabilité est calculé selon l'équation suivante :

$$F (\%) = \frac{m_1 - m_2}{m_1} * 100$$

Avec :

- m_1 la masse initiale de 10 comprimés

- m_2 la masse de 10 comprimés après le teste de friabilités.

L'appareil utilise est donne par la figure (2.9) suivante :

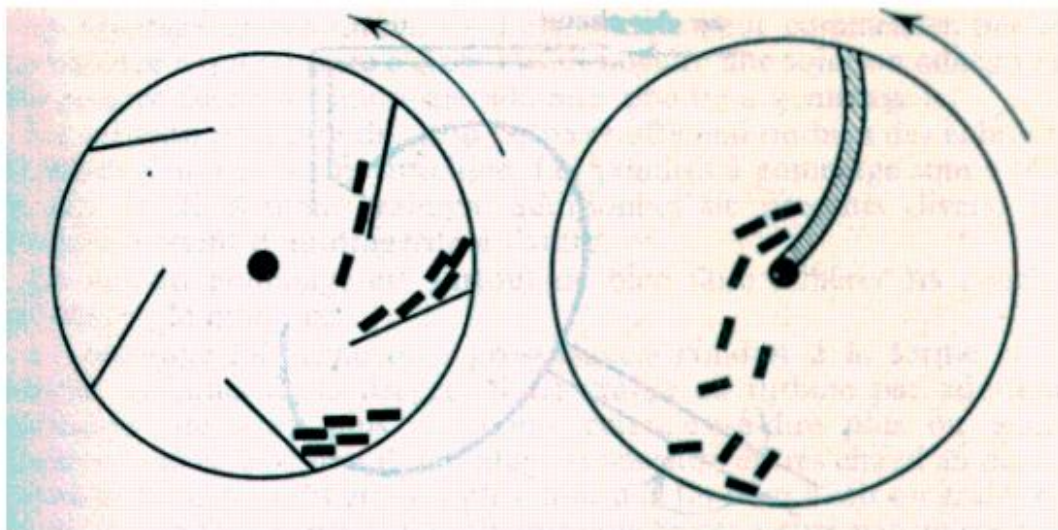


Figure 2.9 : appareil pour le test de friabilité

➤ **Temps de désagrégation :**

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Ce test est réalisé sur l'appareil qui correspond au schéma représenté par la figure (2-10) :

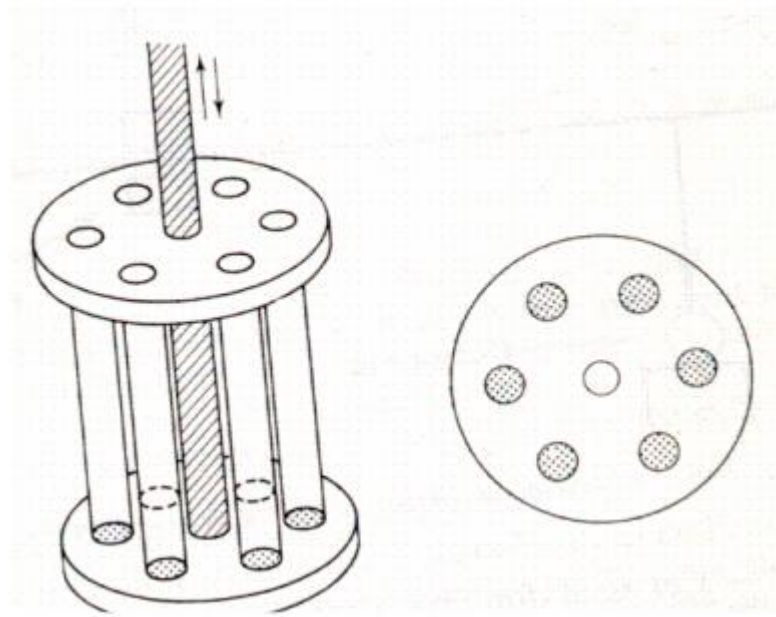


Figure 2.10: Essai de désagrégation des comprimés

Pour cet essai, on place un comprimé dans chaque tube, on met le dispositif dans l'eau.

On le déplace horizontalement et verticalement, pour simuler le mouvement de l'estomac. Au bout de 15 mn, il ne doit rester aucun résidu.

➤ **Dureté :**

Des appareils spéciaux donnent la pression minimum nécessaire pour briser un comprimé.

Le comprimé subit une pression croissante jusqu'à l'écrasement .l'appareil utilise est donne par la figure (2.11) suivante :



Figure 2.11 : Appareil de détermination de la dureté des comprimés.

➤ le test de tassement

Dans ce test on s'intéresse à la mesure des volumes apparents le calcul des masses volumiques apparentes. Ainsi ce test permet de détermination le volume vrac (volume occupé par la poudre sans tassement) et des volumes apparents : V_0 , V_{10} , V_{500} .

Dans notre travail nous avons utilisé un appareil de tassement de marque ERWEKA est donne par la figure (2.12) suivante :



Figure 2.12 : Appareil de tassement

➤ dosage pas HPLC

Pour analyser des échenillions en HPLC, On commence par la préparation des phases suivantes :

- La phase mobile acide sulfonique 1N dissoudre 28 ml dans 1000 ml d'eau distillé
- la phase mobile : 0.15 ml triméthylamine dans 1 l d'eau distillé, ajuster le ph a 2.7 avec de l'acide sulfonique 1N

$\lambda = 280$ nm, volume d'injection $20\mu\text{l}$ débit $1\text{ml}/\text{mn}$, température 30°C

- Solution standard : B_1 : 62.5 mg dans 25 ml d'eau, B_6 : 35 mg dans 100ml d'eau
- Prélever 2.5 ml de chaque solution et transformer dans une fiole de 25 ml et compléter avec l'eau
- Solution a examiner : déterminer le poids moyenne de 10 comprimés et on les broyer en poudre fin

- Introduit l'équivalent de poids moyen dans une fiole de 100 ml
- Dissoudre en ajoute 70 ml d'eau distillé bien agité, puis compléter le volume, et par la méthode interne nous avant calculé les pourcentages de dosage, obtenu en utilisant la technique chromatographique HPLC, donnée par la figure suivante :



Figure 2.13 : Appareil HPLC

Chapitre 3

Résultats et discussion

Cette partie sera consacrée à la présentation des différents résultats obtenus à partir des essais réalisés.

Dans cette partie nous nous sommes focalisés aux granulations humides

Les conditions optimales de la granulation ont été optimisées ultérieurement par Ms Samir Amara et le group de Saidal

3.1 Étude de mécanisme de sur-mouillage

Il est connu que le volume de la solution liante est un facteur très important et qui peut provoquer la formation de pâte si on dépasse les limites de mouillage (le cas de sur mouillage)

Pour cette expérience, nous avons dépassé le volume de solution liante avec des pourcentages en solution liante variant de (5%, 10%, 20% et 30%).

Ces essais ont été réalisés en fixant les conditions opératoires suivantes :

- La durée d'agitation 5min.
- La vitesse d'agitation 102tr/min.
- L'addition de liquide par pulvérisation
- La température ambiante 25°C

3.1.1 Caractérisation de différentes pâtes

Dans cette partie nous avons essayé de caractériser l'aspect de chaque pâte formée à partir des différents volumes de solutions liantes

- Essai numéro 1 : dans ce cas nous avons dépassé la quantité de solution liante optimale avec 5%

Observation : on a obtenu une pâte sous forme de pierre, elle correspond à un excès de liquide local. Le mélange obtenu est représenté par la figure (3.1) suivante :



Figure 3.1: la pate formée à partir de 388,5 ml d'éthanol

- Essai numéro 2 : dans le douzième cas nous avons dépassé la quantité de solution liante optimale avec 10%

Observation : nous avons remarqué la formation de congglomérats de grandes tailles, humides comme le montre la figure (3.2) suivante :

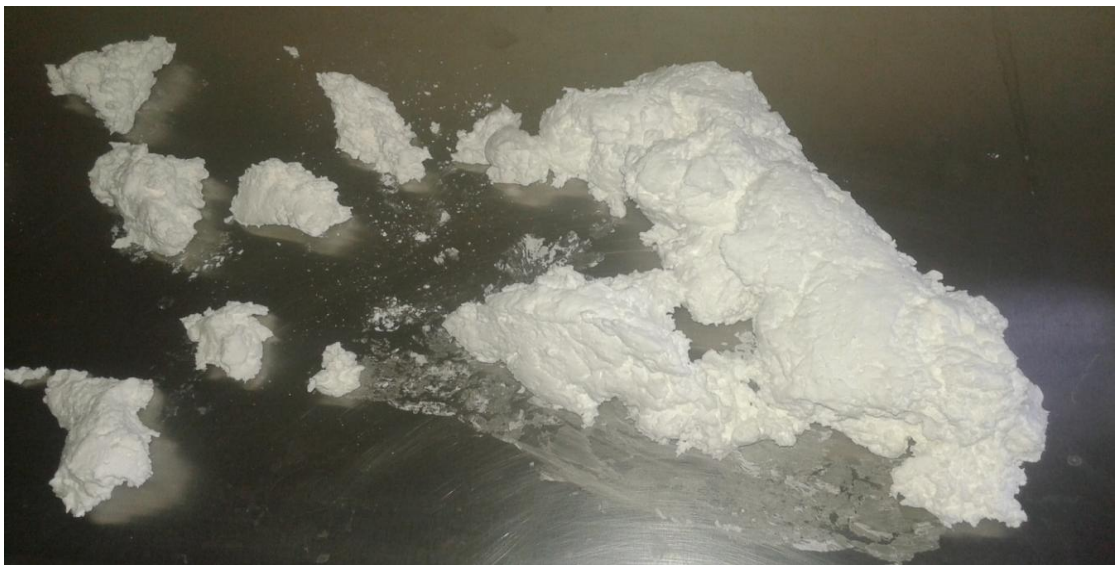


Figure 3.2 : la pate formée à partir de 407 ml d'éthanol

- Essai numéro 3 : le troisième cas, nous avons dépassé la quantité de solution liante optimale avec 20%

Observation : nous avons remarqué qu'à chaque fois qu'on augmente la quantité de solutions liantes, la pâte formée est plus pâteuse à cause de la solution liante ajoutée, l'état de la pâte formée représentée aussi par la figure (3.3) suivante :



Figure 3.3 : la pâte formée à partir de 444 ml d'éthanol

- Essai numéro 4 : dans ce cas nous avons dépassé la quantité de solutions liantes optimales avec 30%

Observation : nous avons obtenu une pâte presque liquide et cela est peut être justifié par la quantité de la solution liante la plus élevée par rapport à la masse de poudre. La forme de la pâte obtenue est donnée par la figure (3.4) suivante :



Figure 3.4 : la pate formée à partir de 481 ml d'éthanol

3.1.2 Méthode de sauvetage de la pâte

Après avoir caractérisé les différentes pâtes obtenues, nous avons procédé aux étapes de sauvetage. Pour ce faire nous avons suivi les étapes :

1. **fragmentation de la pâte humide** : nous avons mis la pâte dans un plateau d'inox et nous avons déposée manuellement à l'aide d'une raclette (copie la pâte) comme montre la figure (3.5) suivante :



Figure 3.5 : la photo de dé-massage manuelle

2. **Séchage** : On met le plateau dans l'étuve de séchage à température qui ne dépasse pas 30°C pour ne pas dégrader les propriétés du produit comme est montré dans la figure (3.6) suivante :



Figure 3.6 : l'étape de séchage

3. **Concassage et broyage** : Une fois que le produit commence à sécher et l'alcool volatilisé, on retire le plateau et on dépose le produit dans un granulateur escalier pour broyer les agglomérés, la figure (3.7) suivante montre l'étape de concassage et broyage :



Figure 3.7 : concassage et broyage

4. **Séchage final et granulation** : Mettre à l'étuve de séchage à 40°C jusqu'à atteindre une humidité de poudre entre (2-3%), le mélange obtenu à subir des étapes de granulation d'une façon normale (calibrage et comprissions).

L'illustration (3.8) suivante reprisant les graines obtenues après l'étape de séchage :



Figure 3.8 : les grains obtenus

3.2 Caractérisation des grains obtenus après sauvetage

Nous avons étudié l'influence de volume de la solution liante sur les propriétés des grains, pour cela nous avons effectué des expériences avec des volumes différents de liant varié entre 370 et 481ml, les autres conditions opératoires sont maintenues constantes

Les résultats de l'essai optimisé sont considérés comme référence par rapport aux autres essais .Le tableau (3.1) suivant présente les résultats obtenus à partir de l'essai optimisé

Tableau 3.1: les résultats des tests pour l'essai d'optimisation

Test		Résultat	Norme	Référence
Contrôles in procès	Temps d'écoulement	7seconds	≤ 10 second	Pharmacopée européenne 2008
	Tassement	14 ml	≤ 20 ml	Pharmacopée européenne 2008
	Dosage de la B1	81.35%	77,87% à 86,06%	Méthode interne
	Dosage de la B6	11.36%	10,89%à 12,04%	Méthode interne
Contrôles du produit fini	Dureté	7.5 kp	6 a12Kp	Dossier pharmaceutique
	Désintégration	6min	≤ 15 min	Pharmacopée européenne 2008
	Friabilité	0.32	$\leq 1\%$	Pharmacopée européenne 2008
	Dosage B1	100.57%	95% à 105%	Méthode interne
	Dosage B6	99.01%	95% a105%	Méthode interne

-d'après le tableau (3.1) on peut remarquer que tout les résultats des tests pharmaco-technique sont conforme par rapport aux normes

3.2.1 Contrôles in-process

Dans cette partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à la caractérisation des grains obtenus après sauvetage de la pâte

➤ Teste d'écoulement

La Figure (3.9) présente l'évolution de l'écoulement des grains en fonction de volume de liant utilisé pour les quatre essais, comme il est mentionné dans l'histogramme de la figure (3.9) suivant :

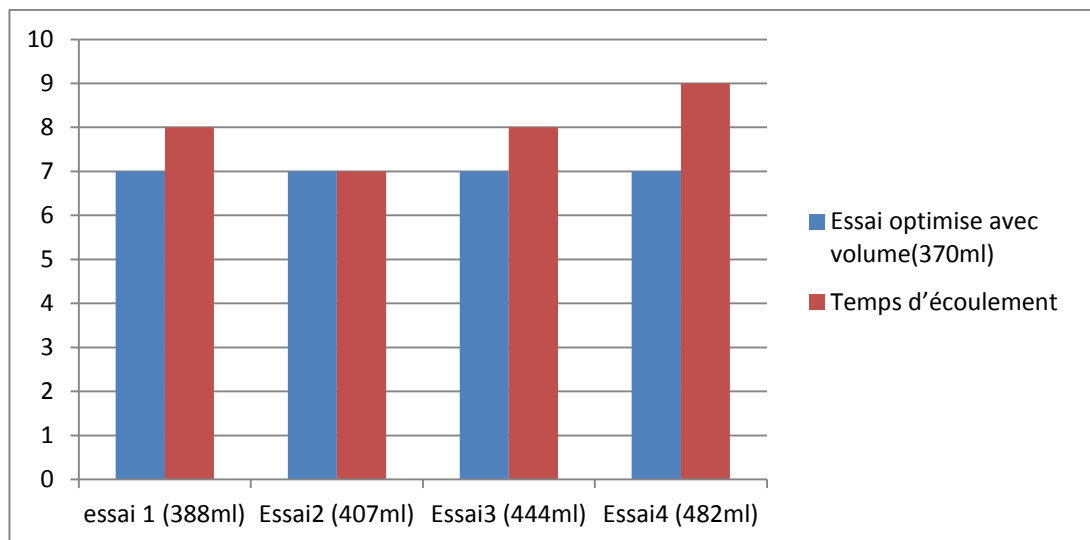


Figure 3.9 : comparaison entre les résultats d'écoulement

A travers les résultats affichés dans l'histogramme de la figure (3.9) on peut remarquer qu'une petite augmentation dans le temps d'écoulement par rapporte a l'essai optimisé mais on n'a pas dépasse les normes et les résultats sont toujours conforme (la différence varié entre 7 et 9 min).

➤ Test de tassement

Dans la figure (3.10) nous représentons les différents résultats de tassement des grains obtenus après granulation humide de la poudre et de la pate sauvée, en fonction du volume de liant utilisé, comme il est décrit dans l'histogramme de la figure (3.10) suivant :

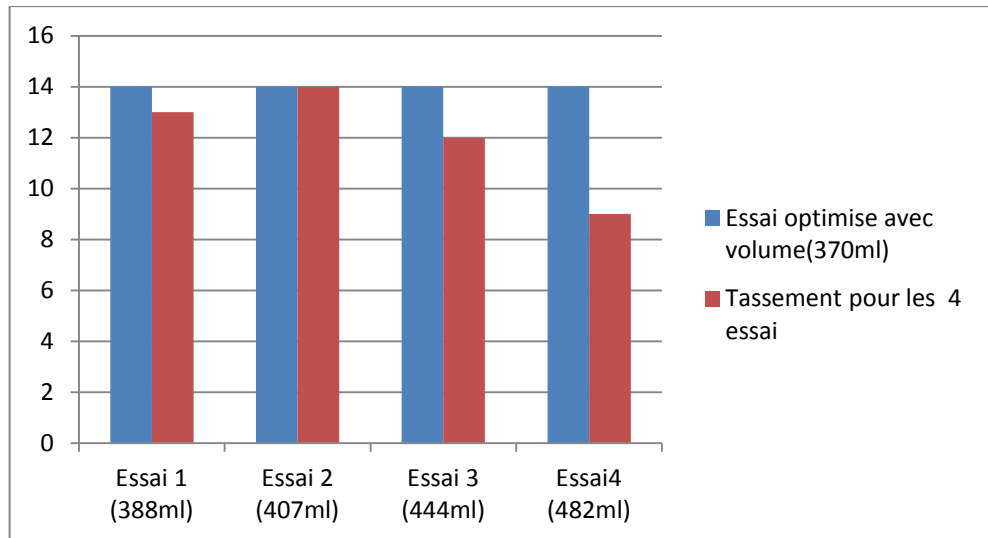


Figure 3.10: comparaison les résultats de tassement

D'après les résultats de l'histogramme de la figure (3.10) on a pu remarquer que tous les résultats de tassement sont presque les mêmes. D'autre part, l'écart de tassement entre les grains obtenu à partir de la poudre et ceux obtenus à partir de la pâte sauvée est de l'ordre de (0,071 ; 0 ; 0,14 ; 0,35) ce qui montre que les grains obtenus à partir de la pâte sauvée n'ont pas perdus ces propriétés.

➤ Test de dosage pour B_1

La figure (3.11) présente les différents résultats de dosage de B_1 en mélange en fonction de volume de liant utilisée.

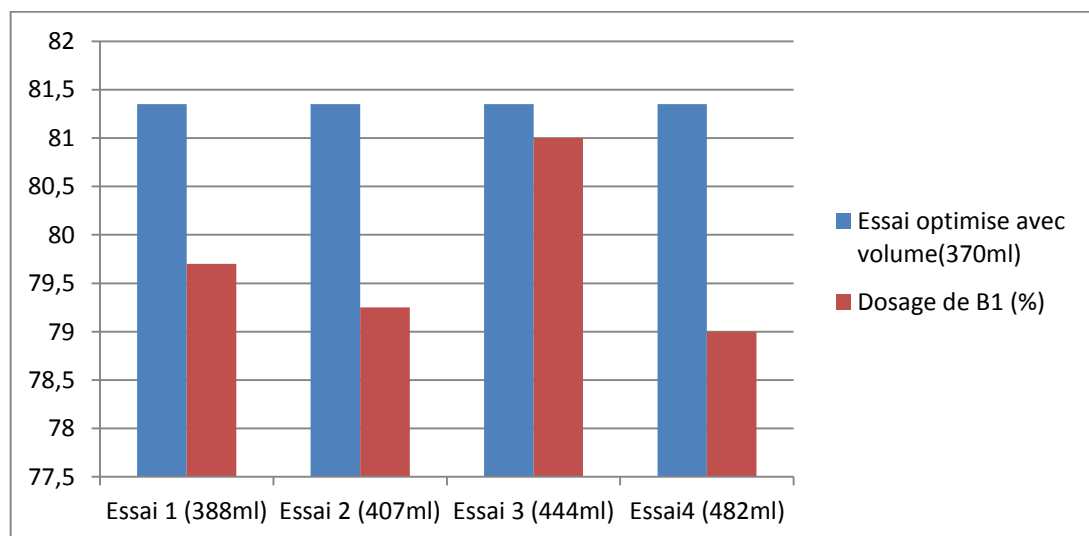


Figure 3.11 : comparaison des résultats de dosage B_1

A la lumière des résultats obtenus on peut remarquer clairement qu'après sauvetage de la poudre, la dose du principe actif (B_1) est diminuée par rapport à l'état initial. Le taux de diminution est estimé entre 1,5 et 2, ce taux reste toujours un taux accepté par rapport à la littérature [28].

➤ Test de dosage pour B_6

La figure (3.12) présente les différents résultats de dosage du B_6 en fonction de volume de liante. La comparaison entre les résultats du dosage en B_6 pour les quatre essais et l'essai optimisé sont donnés à l'histogramme de la figure (3.12) suivant :

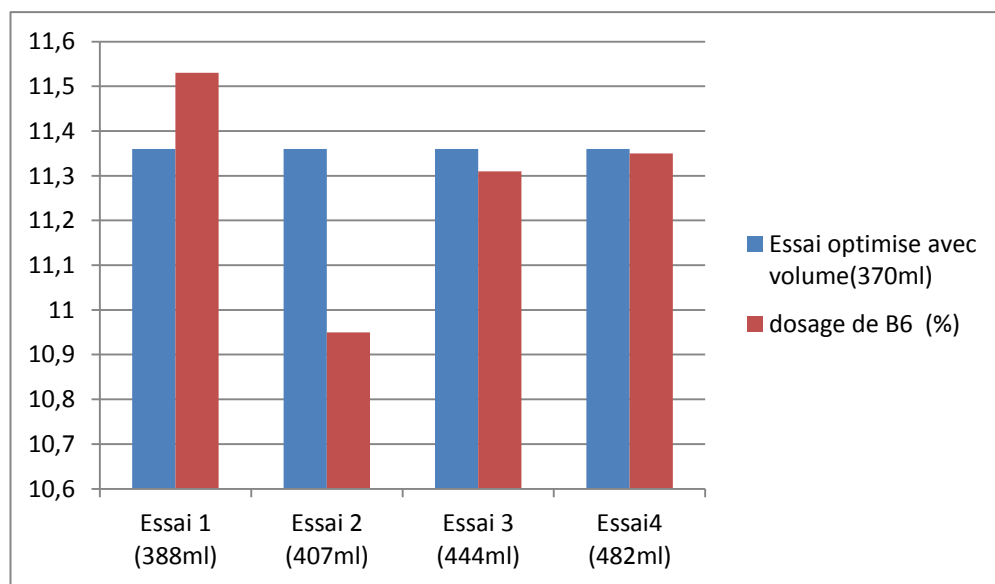


Figure 3.12 : comparaison des résultats de dosage B_6

D'après les résultats de l'histogramme (3.12) on peut observer que tous les résultats en termes de dosage en B_6 des grains préparés à partir de la pate sauvée sont en accord avec la dose en B_6 des grains obtenus à partir de la poudre initiale.

3.2.2 Contrôles du produit fini

Après avoir réalisé le contrôle du mélange avant et après sauvetage, nous nous sommes intéressés au contrôle du produit fini par les différents tests suivants :

➤ Test de la dureté

La figure (3.13) présente les différents résultats de la dureté en fonction de quantité de solution liante utilisée, les résultats obtenus sont donnés sous forme d'histogramme de la figure (3.13) suivant :

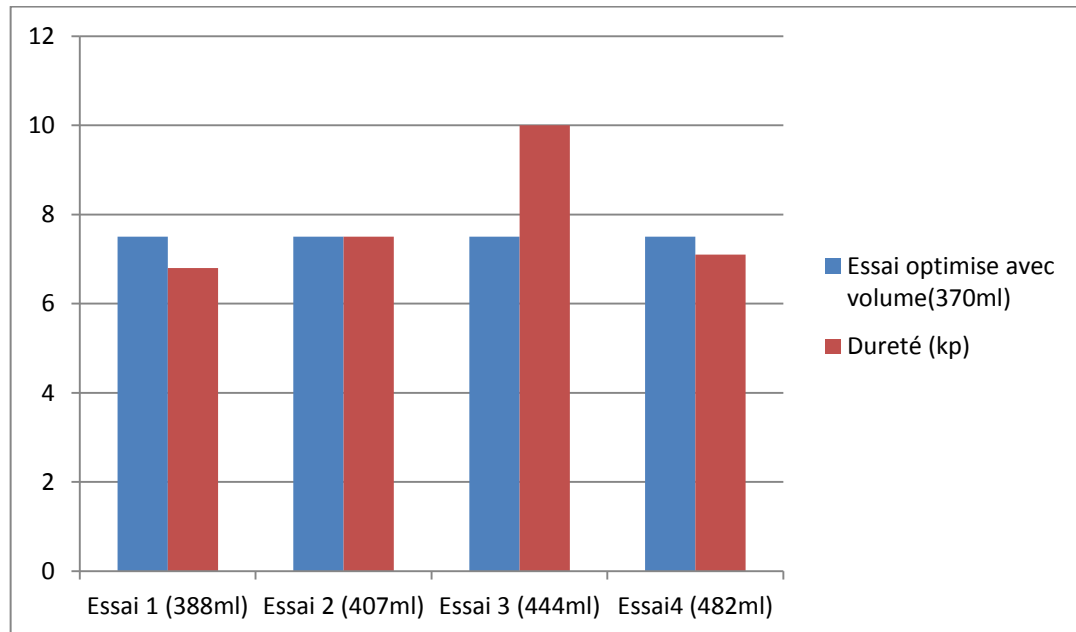


figure3.13: comparaison entre les résultats de dureté

A travers les résultats de l'histogramme (3.13) on remarque que les résultats obtenus pour des essais 1,2 et 4 sont presque les mêmes avec l'essai optimisé, mais pour l'essai 3 les comprimés obtenus sont un peu plus dur par rapport à l'essai optimisé. Cela est peut-être expliqué par la conservation des propriétés de la poudre sauvee.

➤ Test de désintégration

La figure (3.14) présente les différents résultats de désintégration en fonction de la quantité de la solution liante utilisée, avec une comparaison entre les résultats de désintégration pour les quatre essais et l'essai optimisé on pu donner l'histogramme de la figure (3.14) suivant :

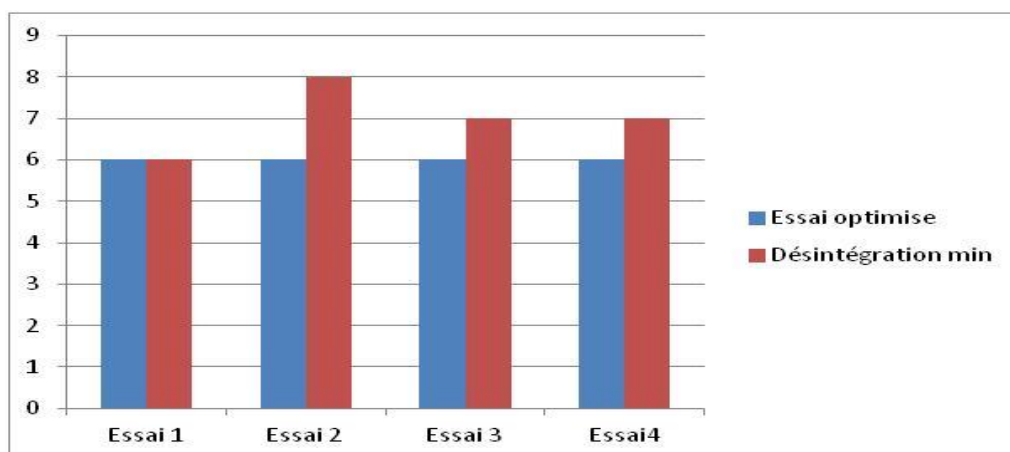


Figure 3.14 : comparaison entre les résultats de désintégration

D'après l'histogramme (3.14) on peut remarquer que tous les résultats de test de désintégration des grains obtenus de la poudre initiale et ceux obtenus à partir de la pate sauvée sont proches avec un écart qui ne dépasse pas 0,25. Ce qui montre que la poudre obtenue à partir de la pate sauvée n'a pas perdu ces propriétés.

➤ Test de friabilité

La figure (3.15) présente les différents résultats de friabilité en fonction de quantité de liante utilisé dans les 4 essais. Une comparaison entre les résultats de friabilité pour les quatre essais par rapport à l'essai optimisé comme est donne dans l'histogramme de la figure (3.15) suivant :

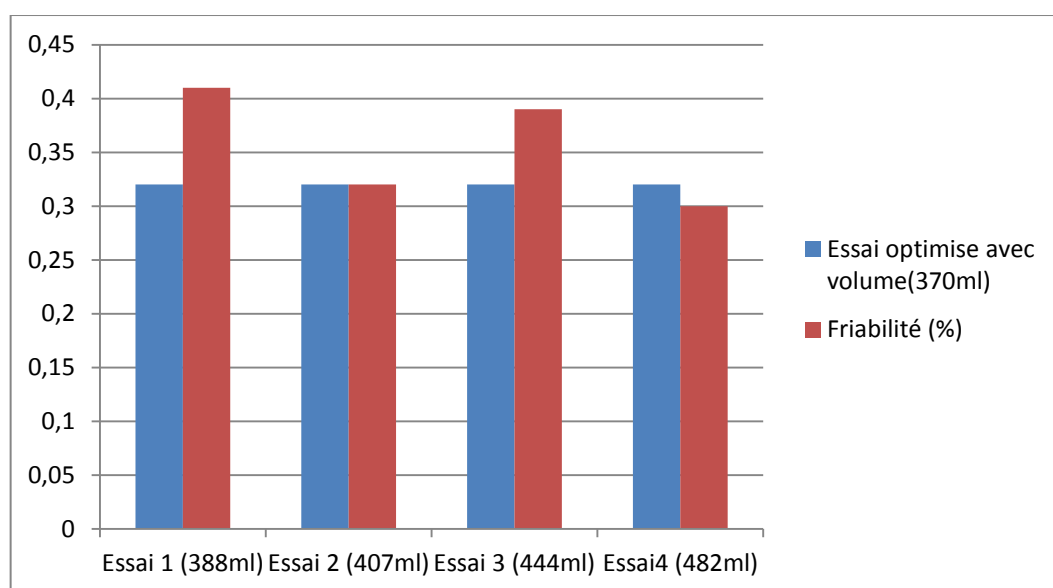


Figure 3.15: comparaison entre les résultats de friabilité

On a vu de l'histogramme de figure (3.15) on a pu remarquer que tous les résultats de friabilité sont presque les mêmes, avec une petite différence dans les essais 1 et 3 par rapport à l'essai optimisé. Cette différence est bornée entre 0,30 et 0,41, mais on n'a pas dépassé les normes et les résultats sont toujours conformes. Ce qui montre que les grains obtenus à partir de la pâte sauvée n'ont pas perdu ces propriétés.

➤ Test de dosage pour B_1

La figure (3.16) représente les différents résultats de dosage de B_1 en fonction du volume de la solution liante utilisée. Une comparaison entre les résultats de dosage B_1 pour les quatre essais et l'essai optimisé n'a permis de tracer les histogrammes de la figure (3.16) suivante :

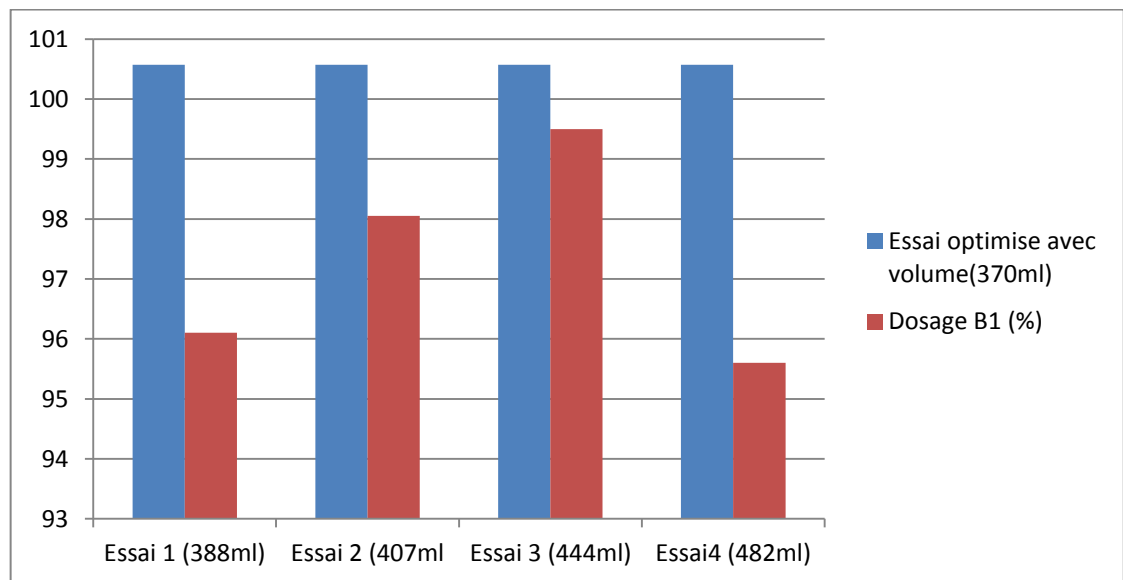


Figure 3.16 : comparant entre les résultats de dosage B_1

A travers les résultats obtenus dans l'histogramme (3.16) on peut remarquer qu'après sauvetage de la poudre, la dose du principe actif (B_1) est diminuée par rapport à l'essai optimisé, avec un pourcentage de dosage variant de 1 et 5. Cette variation est directement liée aux pertes de principe actif [28].

➤ Test de dosage pour B_6

La figure (3.17) représente les différents résultats de dosage B_6 en fonction de la quantité de la solution liante utilisée. Une comparaison entre les résultats de dosage B_6 pour les quatre essais et l'essai optimisé est donnée sous forme des histogrammes de la figure (3.17) suivante :

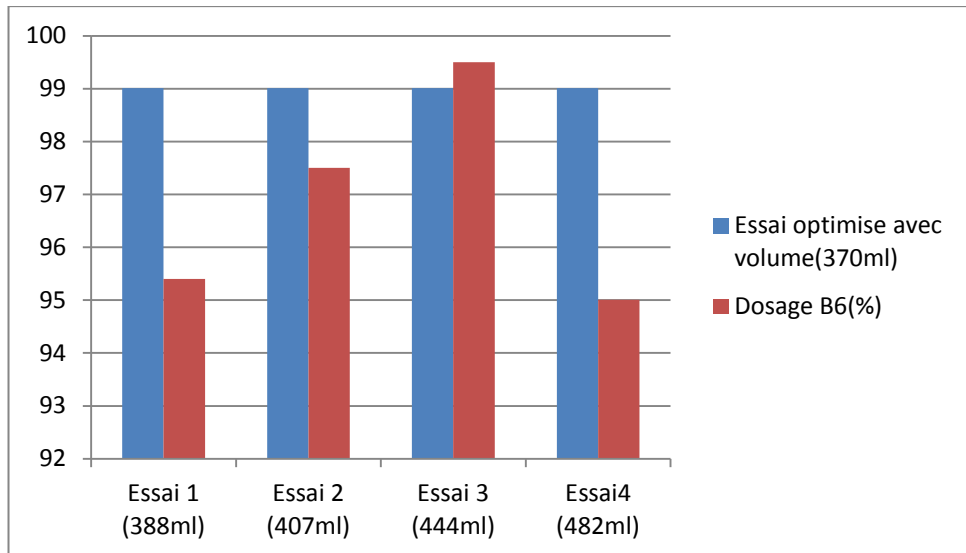


Figure 3.17 : comparaison entre les résultats de dosage B₆

D'après les résultats de l'histogramme (3.17) on peut observer que tous les résultats en termes de dosage en B₆ représentent un écart de l'ordre $0.04 < 1$, nous jugeons que cet écart est acceptable. Ce qui pousse la validité de la méthode de sauvetage utilisée.

Conclusion

Dans ce projet de fin d'étude, nous nous sommes intéressés au mécanisme de granulation par voie humide et aux problèmes de formation de pâte dans le mélangeur granulateur à haut taux de cisaillement

A partir de l'ensemble des résultats obtenus concernant l'effet des paramètres lié au procédé de granulation, on peut tirer les conclusions suivantes :

- En dépit de nombreux travaux réalisés sur la granulation humide, les mécanismes de croissance des particules restent encore mal connus, et ce à cause des interactions complexes entre les paramètres thermodynamiques et du procédé. [29]
- Le volume de la solution liante à un effet important sur la formation de pats.
- Nous avons montré que la méthode de sauvetage utilisé n'a pas un effet important sur les tests de tassement, écoulement, la dureté, désintégration, friabilité,
- Dans le dosage des principes actif on pu remarque une différence manifeste liée aux pertes de principe actif.
- après le sauvetage de notre produit nous avons trouvé que tous les résultats des tests pharmaco-technique sont conformes par rapport les normes
- Nous avons démontré expérimentalement que la méthode qui nous avons utilisée nous a permis de sauver notre mélange
- le sur- mouillage n'a pas eu l'effet escompté sur les propriétés des grains après le sauvetage.
- On peut éviter le problème de sur-mouillage avec les conditions optimales suivant (le volume optimal 370ml, La durée d'agitation 5min. La vitesse d'agitation 102tr/min, La température ambiante 25°C)
- Si on dépasse le volume optimal pour cette formulation, on aura la formation d'une pâte visqueuse selon les quantités utilisées

- La méthode utilisée pour récupérer notre mélange est efficace mais a une certaine limite (volume de solution liant plus de 500 ml) on ne pourra jamais sauver le mélange
- Dans notre travail nous avons utilisé une seule méthode qui nous permettra de sauver le mélange après la formation de pâte, mais il existe d'autre méthode que l'on n'a pas exploitée.

Référence

- [1] BOUILLON-CAMARA. « Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse ».2005, p11, thèse de doctorat .institut national polytechnique de lorraine
- [2] J.D. Lister, scale –up of wet granulation processes: science not art, powder Technology, 130, 35-40, 2003
- [3] S.M.Iveson,J,D.Litster ,K.Hapood,B.J.Ennis, Nucleation growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes : a review,Powder technology,117,3-39,2001
- [4] Nadia SMIRANI.” Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur a haut cisaillement », (2008) page 39, thèse de doctorat. Institut national polytechnique de lorraine
- [5] Xavier gauthier, comparaison de deux technique de séchage en granulation humide (2003) page 6
- [6] Nadia SMIRANI.” Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur a haut cisaillement », (2008) page 39, thèse de doctorat. Institut national polytechnique de lorraine
- [7] Marcel Dekker, 1997.handbook of pharmaceutical granulation technology. Volume 81
- [8] David GUERIM.”la granulation humide dans l’industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètre de mise au point du procédé de granulation humide », (2006) , p 34,thèse de doctorat .université de Nantes faculté de pharmacie
- [9]K.V.S.Sastry, D.W.FUERSTENU, mechanisms of agglomeration drowth in green pelletization, powder technology, 7, 97-105,1973
- [10]B.J.Ennis .J.D.LITSER. particle size enlargement in :R.Perry and D.Green,Editros, perry’s chemical engineer’s Handbook(7th ed) new York .20.56-20
- [11]W.Piestch .an interdisciplinary approach to size enlargement by agglomeration, powder technology,130(1-3),8-13.2003.
- [12]B.J.Ennis .J.D.LITSER. particle size enlargement in :R.Perry and D.Green,Editros, perry’s chemical engineer’s Handbook(7th ed) new York .20.56-20
- [13] AULTON M.E.BANKS M. Influence of the hydrophobic of the powder mix on fluidized bed granulation. international conference on powder technology in pharmacy, Basel ,powder advisory gentre .1979.

- [14] GLIBA T.HEIM A.KOCHANSKI B. Application of the theory of moments in the estimation of powder granulation of different wet abilities .powder handle. Process.pp 323-326.1990.
- [15] SCOTT A.C.HOUNSLOW M.J.INSTONE T.Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation powder technol.113.pp.205 213.2000
- [16] BOUILLON-CAMARA. ^Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haut vitesse^.(2005),p28,thèse de doctorat Institut national polytechnique de lorraine .
- [17] .S.M.Iveson, J.D. Litster, B.J.Ennis, Fundamental studies of granulation consolidation :Part 1.Effects of binder viscosity and binder content ,Powder Technology,88,15-20,1996
- [18] S.M.Iveson, J.D Litster, Groth regime inap for liquid+bound granules,AICHE journal,44,1510-1518,1998.
- [19]Pascal TAILLARDAT.”principe de transposition d’échelle du procede de granulation par voie humide en mélangeur a grande vitesse (1978) ,p32 ,thèse de doctorat .UNIVIRSITE HENRI POINCARÉ –NANCY 1.
- [20] Pascal TAILLARDAT.”principe de transposition d’échelle du procede de granulation par voie humide en mélangeur a grande vitesse (2003) page 33.thèse de doctorat .UNIVIRSITE HENRI POINCARÉ –NANCY 1.
- [21]B.J.Ennis G.Tardos R pfeffer, A micro level-based characterization of granulation phenomena ,powder technology ,65,257-272,1991.
- [22] S.M.Iveson, J.D Litster, Groth regime inap for liquid+bound granules,AICHE journal,44,1510-1518,1998.
- [23]Thornton C.YIN .K.K.Adams M.J.”Numerical simulation of the impact fracture and fragmentation of agglomerates “J.Phys D: APPL .Phys 29(1996),424-435.
- [24] benamer CHEKNANE “ etude de la granulation de supports hydrophobes dynamique (2010) .page (20-21),thèse de doctorat .UNIVERSIE SAAD DAHLAB DE BLIDA .
- [25]J.M.K Pearson ,M.J.Hounsflow T.Instone P.C.Knight ,granulation kinetics :the confounding of particle size and age .word .congress on particle technology .birghton.UK.IChemE.paper 86.1998.
- [26]PC .Kinght ,A.Johanson .H.G.Kristensen.an investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer.powder technology 110.204-209.2000
- [27]P.VONK.G.CPF .JS.Ramaker.H.Vormans .N.W.F.Kossen.growth mechanisms of high-shear pelletization international journal of pharmaceutics 157.93-102.1997

[28] méthode interne , groupe de SAIDAL

[29] M. BENALI. Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation : Etude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement –Approches Thermodynamiques par simulation moléculaire. Thèse de doctorat 211-210.2006

DEDICACES

Je dédie ce mémoire à :

Mes parents :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mes frères et sœurs qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes professeurs qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un savoir bien acquis.

Remerciements

Au terme de ce travail, Je tiens à exprimer toute ma gratitude et toute ma reconnaissance envers le Docteur ***Cheknane Benamar*** d'avoir accepté de diriger et de suivre ce mémoire avec bienveillance et intérêt. Je désire le remercier pour la chance qu'il m'a donnée d'élargir mon horizon scientifique et d'approfondir mon apprentissage dans ce domaine qui me passionne toujours autant, celui de la Pharmacie industrielle .

Je tiens aussi à remercier les personnels des laboratoires SAIDAL et Ms. **Samir Amara** pour avoir mis gracieusement ses équipements à ma disposition et tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Mais comme chacun le sait, il est impossible de construire sans fondation solide. Je remercie donc tous les Professeurs qui, au cours de mon cursus universitaire, se sont efforcés de nous prodiguer un enseignement de qualité, évoluant avec l'air du temps.

Il va de soi que je remercie tous ceux et celles qui ont participé, dans le cadre universitaire, à l'aboutissement de ce travail. Je tiens à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance. Ainsi qu'aux membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont faites de siéger dans notre jury.

Néanmoins, je dois aussi remercier mon entourage dans la vie de tous les jours ma famille d'être toujours là pour moi, mais surtout mes parents, pour m'avoir soutenu tout au long de mon parcours scolaire et universitaire.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو اقتراح منهجية من اجل تجنب تشكل العجينة في التحبيب الرطب. من أجل القيام بذلك قمنا باختيار مسحوق ذوا أساس فيتامين ب1 (كلوروهيدرات الثيامين) ب6 (كلوروهيدرات البيروكسين).

الجزء الاول كان الهدف منه هو تحدد الشروط التجريبية المثلى للتحبيب الرطب لهذا المسحوق وهي (الحجم الامثل 370مل. فترة الدوران 5 دقائق . سرعة الدوران 102 دورة في الدقيقة. درجة حرارة الغرفة 25 درجة). النتائج المتحصل عليها تشير علي العموم ان كمية ونوعية الحبوب المتحصل عليها لها تأثير كبير علي هذه الشروط . تعديل طفيف في واحد من هذه المعايير يؤدي إلى تعديل خصائص الحبوب التي تم الحصول عليها.

دراسة آلية الفوق ترطيب يبين ان كميات المحلول الرابط ب(5.10.20.30٪) يمكن أن يغير حالة العجين المتشكل . نسبة 30٪ من المحلول الرابط يؤدي إلى تشكيل عجينة عالية اللزوجة

طريقة الانقاذ المقترحة تبين ان الحبوب المتحصل عليها انطلاقا من العجينة المنقذة لها نفس الخصائص مع الحبوب الخاصة بالتجربة المثلي.

Résumé:

L'objectif de la présente étude est de proposer une méthode pour éviter la formation de pâte en granulation humide. Pour ce faire nous avons sélectionné une poudre à base d'une vitamine B₁ (Chlorhydrate de Thiamine), B₆ (Chlorhydrate de pyridoxine).

La première partie a été pour objectif de déterminer les conditions opératoires optimales de la granulation humide de cette poudre à savoir (le volume optimal 370ml, La durée d'agitation 5min. La vitesse d'agitation 102tr/min, La température ambiante 25°C). Les résultats obtenus montrent globalement que la quantité ainsi que la qualité des grains obtenus est influencée significativement par ces paramètres, une légère modification de l'un de ces paramètres mène à une modification des propriétés des grains obtenus.

L'étude de mécanisme de sur mouillage montre que la quantité de liant (+5, 10, 20,30%) peut modifier l'état de la pâte formée. un pourcentage massique en liant de 30% mène à la formation d'une pâte très visqueuse.

La méthode de sauvetage proposée montre que les grains obtenus à partir de la pâte sauvée ont les mêmes propriétés avec les grains de l'essai optimal.

Resume:

The objective of this study is to develop a method to avoid the formation of paste in the humid granulation. In order to achieve that, we have selected a vitamin B based powder b1(thiamine chlorhydrate), b6 (pyridoxine chlorhydrate).

The first part was the objective to determine the optimal operating conditions of the humid granulation of the powder depending on (the optimal volume 370ml, the shakeup duration 5mn, the shakeup speed 102 tr/mn, the room temperature 25°C). The gotten results show that the quantity as well as the quality of the gotten grains are significantly influenced by these parameters, a slight modification of one of these parameters leads to the modification of one of these parameters properties.

The study of stability mechanism shows that the quantity of leant (+5, 10, 20, 30 %) can modify the state of the formed paste. A massical percentage binding on 30 % leads to the formation of a very dense paste.

The proposed saving method showed that the gotten grains of the saved paste have the same properties with the grains of the optimal trying.

Sommaire

DEDICACES

Remerciements

Résumé

LISTE DES FIGURES.

LISTE DES TABLEAUX.

INTRODUCTION GENERALE

1- synthèse bibliographique.....	1
1-1 Introduction	1
1-2 Granulation.....	2
1.2.1 Définitions de la granulation humide	4
1.3 Différents modes de granulation.....	4
1.3.1 Granulation par voie humide.....	4
1.3.1.1 Procédé classique.....	4
1.3.1.2 Granulation proprement dite.....	5
1.3.1.3 Granulation en turbine ou mélangeur	6
1.3.1.4 Granulation par fluidisation	6
1.4 Mécanisme de la granulation humide	7
1.4.1 Modèle « classique » de croissance des granulés.....	7
1.4.2 Modèle moderne des étapes de formation des granulés.....	8
1.5 Paramètres influençant la granulation humide	9
1.5.1 Mouillage et nucléation	9
1.5.1.1 Les paramètres thermodynamiques de la nucléation.....	9

1.5.1.2 Les paramètres cinétiques de la nucléation	10
1.5.2 Croissance et consolidation	11
1.5.2.1 Propriétés mécaniques de ponts liquides	11
1.5.2.2 La consolidation des granulés	13
1.5.2.3 La croissance des granulés.....	14
1.5.2.4 Fractionnement et attrition	19
➤ Fractionnement des granulés humides.....	19
➤ Attrition des granulés secs.....	20
1.6 Conclusion	21
2 Matériels et méthodes.....	22
2.1 Matériels et méthodes.....	22
2.1.1 Mélangeur granulateur.....	22
2.1.2 Dessiccateurs.....	23
2.1.3 Calibrage humide	23
2.1.4 Sécheur	25
2.1.5 Compression.....	26
2.2 Présentation de la granulation humide.....	26
2.2.1 Poudre étudiée.....	27
❖ CHLORHYDRATE DE THIAMINE (B ₁).....	28
❖ CHLORHYDRATE DE PYRIDOXINE (B ₆).....	28
❖ Polyvinylpyrrolidone ou PVP.....	29
❖ MANNITOL.....	30
❖ TALC (Talcum).....	30
❖ MAGNÉSIUM (STÉARATE DE).....	30
2.2.2 Différentes étapes de la granulation humide.....	31
2.3 Méthodes et techniques de caractérisation.....	32

➤ Ecoulement.....	32
➤ Friabilités.....	33
➤ Temps de désagrégation	34
➤ Dureté	35
➤ le test de tassement	36
➤ dosage pas HPLC.....	36
Résultats et discussion.....	38
3.1 Étude de mécanisme de sur mouillage	38
3.1.1 Caractérisation de différentes pâtes	38
3.1.2 Méthode de sauvetage de la pâte	41
3.2 Caractérisation des grains obtenus après sauvetage	43
3.2.1 Contrôles in-process.....	44
➤ Teste d'écoulement.....	44
➤ Test de tassement.....	44
➤ Test de dosage pour B ₁	45
➤ Test de dosage pour B ₆	46
3.2.2 Contrôles du produit fini.....	46
➤ Test de la dureté.....	47
➤ Test de désintégration.....	47
➤ Test de friabilité	48
➤ Test de dosage pour B ₁	49
➤ Test de dosage pour B ₆	49
Conclusion.....	51
Référence.....	53

LISTE DES FIGURES.

Figure 1.1 : les différents modes de compression.....	3
Figure 1.2 : granulateur oscillent.....	6
Figure 1.3 les mécanismes d'agglomération d'après Sastry et coll.....	8
Figure 1.4 Mécanismes d'agglomération d'après ENNIS B.J et LISTER J.D.....	9
Figure 1.5 raccordement entre surface solide et interface liquide selon l'angle de contact θ	10
Figure 1.6 Schéma d'un pont liquide entre deux particules sphériques de même taille.....	13
Figure 1.7 schéma simplifié de la croissance des granulés.....	14
Figure 1.8 Représentation schématique de la collision de deux grains.....	15
Figure 1.9 – Régimes de croissance des granulés selon IVESON S.M. et LITSTER J.O. (1998).....	19
Figure 1.10 – Mécanisme de la nucléation destructrice d'après Vonk et coll	20
Figure 2.1 : mélangeur granulateur.....	22
Figure 2.2 : la forme intérieure mélangeur granulateur.....	22
Figure 2.3 dessiccateurs.....	23
Figure 2.4 : Les granulateurs oscillants.....	24
Figure 2.5 : la photo de granulateur oscillants.....	25
Figure 2.6 : les étuves à plateaux.....	26
Figure 2.7 Comprimeuse alternative.....	26
Figure 2.8 Entonnoir normalisé (dimensions en millimètres).....	33
Figure 2.9 : appareil pour le test de friabilité.....	34
Figure 2.10: Essai de désagrégation des comprimés.....	35
Figure 2.11 : Appareil de détermination de la dureté des comprimés.....	35
Figure 2.12 : Appareil de tassement.....	36
Figure 2.13 : Appareil de l'HPLC.....	37

Figure 3.1: la pate formée à partir de 388,5 ml d'éthanol	39
Figure 3.2 : la pate formée à partir de 407 ml d'éthanol.....	39
Figure 3.3 : la pâte formée à partir de 444 ml d'éthanol.....	40
Figure 3.4 : la pate formée à partir de 481 ml d'éthanol.....	41
Figure 3.5 : le dé massage manuelle	41
Figure 3.6 : l'étape de séchage	42
Figure 3.7 : concassage et broyage	42
Figure 3.8 : les grains obtenus	43
Figure 3.9 : comparaison entre les résultats d'écoulement.....	44
Figure 3.10: comparaison les résultats de tassement.....	45
Figure 3.11 : comparaison des résultats de dosage B1.....	45
Figure 3.12 : comparaison des résultats de dosage B6.....	46
figure3.13: comparaison entre les résultats de dureté.....	47
Figure 3.14 : comparaissant entre les résultats de désintégration.....	48
Figure 3.15: comparaison entre les résultats de friabilité.....	48
Figure 3.16 : comparaissant entre les résultats de dosage B1.....	49
Figure 3.17 : comparaison entre les résultats de dosage B6.....	50

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : formule unitaire pour un comprimé fini pesant 535 mg.....	27
Tableau 2.2 – caractéristique de Chlorhydrate de Thiamine	28
Tableau 2.3 – caractéristique de Chlorhydrate de pyridoxine	29
Tableau 2.4 – caractéristique de Polyvinylpyrrolidone.....	29
Tableau 2.5 – caractéristique de mannitol.....	30
Tableau 3.1: les résultats des tests pour l'essai d'optimisation.....	43

INTRODUCTION GENERALE

L'agglomération des particules est un procédé très ancien qui remonte à l'antiquité.

Il devient une opération industrielle importante au XIXème siècle pour la valorisation des fines de charbon et de différents minerais, et il est désormais utilisé dans de nombreux domaines d'applications tels que l'industrie des engrais, des détergents, des pesticides, de l'agroalimentaire et dans l'industrie pharmaceutique.[1]

Depuis très longtemps L'agglomération utilisée comme un procédé aléatoire, difficile à contrôler, par contre la granulation humide, l'évolution des propriétés des grains est contrôlée par une combinaison de trois opérations à l'intérieur du granulateur : (1) mouillage et nucléation, (2) croissance et consolidation, (3) fractionnement et attrition [2]

La qualité de la distribution du liquide de mouillage au sein d'un lit de particules en mouvement au cours du procédé semble être donc un critère prépondérant permettant de refléter les propriétés des grains. Toutefois, les études recensées sur ce critère sont très peu nombreuses et s'intéressent pour la plupart à la répartition du liquide de mouillage en dehors de la phase d'ajout. Certes, plus facile à réaliser, ces études ne permettent pas de caractériser la répartition du liquide de mouillage au moment où celui-ci rentre en contact avec le lit de poudre pour former les premiers nucléi. Or, selon la représentation actuellement admise du processus de granulation (nucléation-croissance-consolidation), ces premiers instants de mouillage et de nucléation semblent déterminants pour la formation des grains et leur croissance. La maîtrise de la granulation nécessite donc de mieux caractériser les processus mis en jeu lors de cette phase. C'est dans ce contexte que se situe l'intérêt de notre étude.

La technologie de granulation par voie humide est la plus répandue dans l'industrie moderne, nous avons décidé de porter notre attention sur cette technologie ; plus précisément, nous nous intéresserons à la granulation humide en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement.

Le problème de formation de pâte est l'une des problèmes majorant dans l'industrie pharmaceutique, à un certain moment lorsqu'on dépasse le volume optimal de solution liant, ce dernier a un effet indésirable sur le mélange et les grains obtenu

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un projet ambitieux dont l'objectif est de trouver une solution pour le problème de formation de pâte due à l'effet de sur-mouillage. Le travail réalisé pour atteindre l'objectif mentionné ci-dessus est présenté dans ce document en trois chapitres.

Le premier chapitre présente une synthèse bibliographique, on cite des généralités sur le procédé de granulation et les principales technologies de granulation humide, ainsi les mécanismes d'interaction et modèles de granulation. Enfin, les mécanismes de croissance des granules à la granulation humide.

Le deuxième chapitre présente les différentes méthodes et matérielles utilisées, l'application de la granulation sur une poudre pharmaceutique en compagnie de variation des paramètres opératoires (variation de quantité de solution de mouillage).

Le troisième chapitre présente l'ensemble des résultats obtenus au cours des différents essais réalisés ainsi que les analyses qui en résultent.

Compte tenu des données présentées dans la littérature et de notre propre expérience, nous avons restreint notre étude aux variables qui nous semblent les plus adaptées à notre objectif :

- Le volume du liquide de mouillage qui détermine le rapport de quantités de matière entrant en contact dans les premiers instants de mouillage. Une attention particulière devra être accordée à cette variable afin d'éviter le sur-mouillage de la poudre dans la zone de contact avec le liquide de mouillage.

