

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**UNIVERSITE BLIDA 1**

**Faculté De Technologie**

Département de Génie des procédés



**MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL**

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

**Etude de la granulation humide en mélangeur-granulateur  
à haut taux de cisaillement du MEFLOX 500mg**

Par

**HAMMADI Youcef**

Devant le jury :

B. Bouzid	Professeur	Université de Blida	Président
A. Hadj-Ziane	Professeur	Université de Blida	Examinatrice
H. Boutoumi	Maître de conférences A	Université de Blida	Examineur
A. Hadj-Sadok	Maître de conférences A	Université de Blida	Examineur
B. Cheknane	Maître de conférences A	Université de Blida	Directeur de mémoire
N.Ayachi	Maître Assistante A	Université de Blida	Co-Directeur de mémoire

## RESUME

La granulation transforme des particules de poudre cristallisées ou amorphes en agrégats plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés grains ou granulés, ceci afin qu'ils coulent bien dans la matrice et qu'il y ait le moins d'air possible entre les particules.

En général, pour obtenir un comprimé satisfaisant, on doit ajouter des adjuvants au principe actif. Une quantité non optimale d'adjuvants peut être à l'origine de défauts de fabrication,

Durant ces opérations plusieurs problèmes peuvent survenir, il s'agit d'apporter en temps réel des solutions appropriées et adéquates pour ne pas entraver le cycle de production.

Le présent travail est consacré à la granulation par voie humide en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement de Meflox 500 mg. L'Object est de déterminer les conditions opératoires optimales pour une granulation de cette poudre.

L'étude de l'optimisation, montre d'une façon globale que l'augmentation du volume et la concentration de la solution liante, mène à la formation des grains cohérent avec des tailles considérables, les différentes caractérisations obtenues en termes de friabilité et test de désintégration, montrent la conformité des grains obtenus.

### **ملخص**

تحييب هي تحويل جزيئات مسحوق المتبلور أو مجاميع غير متبلور من أقل مقاومة إلى أكثر أو أقل مسامية تسمى الحبوب أو حبيبات، بحيث تتدفق بشكل جيد في المصفوفة بحيث يوجد الهواء بأقل قدر ممكن بين الجسيمات.

بشكل عام، للحصول على أقراص مرضية يجب إضافة المواد المساعدة إلى العنصر النشط. أي كمية غير مماثلة للإضافات قد يكون أصل عيوب التصنيع. خلال هذه العمليات يمكن أن تحدث مشاكل عدة، مما يؤدي بذلك بضياع الوقت الحقيقي لحلول المناسبة والكافية التي تعيق دورة الإنتاج. ويخصص هذا العمل إلى التحبيب الرطب في الخلاط-المحبيب من القص عالية ميفلوكس 500 ملغ. والهدف من ذلك هو تحديد ظروف التشغيل المثلى لتحييب مسحوق.

الدراسة الأمثل تثبت أن زيادة حجم وتركيز المحلول الموثق، يؤدي إلى تشكيل الحبوب من أحجام مرضية ومتناسكة، الأوصاف محترمة من حيث اختبار تفتيت التفكك عرض امتثال الحبوب التي تم الحصول عليها.

## Abstract

Granulation converts powder particles crystallized or amorphous aggregates more or less resistant and more or less porous called grains or granules; so that they flow well in the matrix and that there is as little air as possible between particles.

In general, to obtain satisfactory tablet adjuvants must be added to the active ingredient. A non-optimal amount of additives may be the origin of manufacturing defects

During these operations several problems can occur, it is about bringing real-time appropriate and adequate solutions to not hinder the production cycle.

This work is devoted to the wet granulation in the mixer-granulator of high shear MeFloX 500 mg. The Object is to determine the optimal operating conditions for granulation of the powder.

The optimization study shows a global basis that increasing the volume and concentration of the binder solution, leads to the formation of grains with considerable consistent sizes, respectful characterizations obtained in terms of friability test disintegrating show compliance of the grains obtained.

# Remerciements

Avant toute chose, je tiens à remercier mon Dieu le tout puissant, pour m'avoir donné le courage et la patience.

Je remercie respectueusement *M<sup>r</sup> Cheknane Benamar* Maître de conférence "A" au Département de Génie des Procédés d'avoir accepté de superviser mon travail et pour son orientation, sa disponibilité et ses nombreux conseils avisés.

J'ai eu la chance d'effectuer ce modeste travail dans l'entreprise SOMEDIAL en collaboration avec le CRD SAIDAL et je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à *M<sup>me</sup> AYACHI Nabila* de m'avoir guidé durant la période de mon stage, sa disponibilité et sa gentillesse ont contribué au bon déroulement de ce travail.

Un grand merci pour toute l'équipe des deux Sociétés :

*SOMEDIAL; M<sup>r</sup> AliKHEDDOUCI , M<sup>r</sup> Youcef AKSIL*

*M<sup>r</sup> Mahreze, M<sup>me</sup> Zakia, M<sup>me</sup> Samira,*

*CRD; département pharmacie galénique*

*M<sup>me</sup> Ben Aziz, M<sup>r</sup> Hafid, M<sup>r</sup> Farid,*

*J'adresse mes plus sincères remerciements à ;*

*M<sup>me</sup> A. Hadj-Ziane* responsable de notre spécialité,

*M<sup>me</sup> khader et M<sup>me</sup> AÏT MESBAH* Enseignantes au département du Génie des Procédés, pour leurs nombreux conseils et pour sa gentillesse.

# Dédicace

*A mes parents*

*Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris.*

*A mon père, qui a fait preuve de sacrifice pour que je puisse continuer mes études dans les meilleures conditions, pour ses précieux conseils, sa présence et son exemple.*

*A ma mère, pour ses prières, ses encouragements et son soutien dans les différentes étapes de ma vie estudiantine et future vie professionnelle.*

*Merci pour votre confiance et votre présence.*

*Recevez ce mémoire en guise de remerciement et témoignage de mon amour.*

*A mes sœur Soumia et Amina, mes frères : Omar, hamza, Oussama, Soufiane*

*Omar et hamza, pour m'avoir toujours écouté, supporté lors de mes moments de stress et pour leur amour.*

*Oussama et Sofiane, mes petits frères, les plus beaux et les plus intelligents à mes yeux.*

*Boubakeur et Fouzia, pour leur amitié exemplaire, qui ont su toujours être là pour moi, à la fois discrètes et effacés, et pour tous les bons moments passés ensemble.*

*A toute ma famille*

*A mes amis*

*L'équipe de la fac*

*farid, hamza, Samir, Sami, Mohamed, Nazim, Oussama, Naziha, Asma, Mounia et tout le groupe Ph1.*

*A mes professeurs, pour leurs conseils.*

*A tous ceux qui m'ont fait profiter de leurs connaissances et expériences.*

# TABLE DES MATIERES

---

Introduction

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

### I.1 LA GRANULATION

I.1.1 Définition	02
I.1.2 Les Objectifs De La Granulation	02
I.1.3 Choix de la méthode de fabrication	03
I.1.4 Choix des excipients	04
I.1.5 Mécanismes de croissance du grain	06
I.1.6 Les différents procédés de granulation	07

### I.2 CARACTERISTIQUES ET FACTEURS INFLUANT LE PROCESSUS DE GRANULATION PAR VOIE HUMIDE

I.2.1 Nature physicochimique du liquide de mouillage	13
I.2.1.1 Teneur en liquide de mouillage	13
I.2.1.2 Tension superficielle et interaction poudre / liquide de mouillage	14
I.2.1.3 Viscosité du liquide de mouillage	14
I.2.1.4 Taille des gouttes	15
I.2.2 Effet des variables opératoires sur la granulation Humide	16
I.2.2.1. Pré-mélange de la poudre à granuler	16
I.2.2.2 Hauteur du lit de poudre	16
I.2.2.3 Débit du liquide de mouillage	17
I.2.2.4 Vitesse d'agitation	17

## CHAPITRE II : ETUDE EXPERIMENTALE

II.1 .MATERIEL ET METHODES	19
II.1.1 Matières premières	19
II.1.2.Matériels utilise	22
II.1.2.1 Matériel utilisé pour la fabrication	22
II.1.2.2 Matériel utilisé pour le contrôle	26
II. 2. METHODE	30
II. 3. RESULTATS ET DISCUSSION	33
CONCLUSION	
ANNEXE	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

## TABLE DES FIGURES

---

Figure I.1 : Mécanisme de granulation selon l'approche moderne.	07
Figure I.2 : Mélangeurs-granulateur à haute vitesse de cisaillement.	09
Figure I.3 : Granulateur à lit fluidisé.	10
Figure I.4 : Granulateur à tambour rotatif.	10
Figure I.5 : Photo de compacteurs-rouleaux.	11
Figure I.6 : Photo de Extrudeur –Séphéroniseur.	12
Figure I.7 : Représentation du mouillage sur une interface Solide-liquide.	14
Figure I.8 : Effet de la Viscosité Sur le taux de croissance.	15
Figure I.7 : Mécanismes de nucléation dépendant de la taille des gouttes.	16
Figure I.8 : Effet de la vitesse de cisaillement sur le grain.	17
<hr/>	
Figure II .1 : Structure chimique de la Ciprofloxacine.	19
Figure II.2:Photo d'agitateur à hélice NETTCO Série I utilisé.	22
Figure II.3:Photo de Mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement utilisé.	23
Figure II.4 : Photo de Sécheur en Etuve ventilée utilisé.	23
Figure II.5 : Photo de Calibreurs utilisé.	24
Figure II.6 : Photo de mélangeur à tambour en V utilisé.	24
Figure II.7 : Photo de Comprimeuse alternative utilisé.	25
Figure II.8 : photo de dessiccateur EM120PRECISA France utilisé.	26
Figure II.9 : Photo Appareil de l'aptitude au tassement utilisé.	27
Figure II.10 : Photo de Tamiseuse à vibrations utilisé.	27
Figure II.11 : Photo balances-laboratoire-électroniques.	28
Figure II.12: photo Friabilimetre (ERWEKA).	28
Figure II.13 : Photo de l'appareil de désagrégation utilisé.	29
Figure II.14 : Duromètre (ERWEKA) .	29
Figure II.15 : logigramme des étapes de fabrication des comprimés de Meflox <sup>®</sup> 500 mg.	30

## TABLE DES FIGURES

---

Figure II.16: Histogramme de l'analyse granulométrique de l'essai n°1.	34
Figure II.17: Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'influence du volume de la solution liante.	36
Figure II.18: Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'Influence de la concentration du liant sur la cohésion du grain.	37
Figure II.19: Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'effet Influence de la concentration du désintégrant.	38
Figure II.20 : Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'effet du rapport solution en liant/désintégrant	38



## TABLE DES TABLEAUX

---

Tableau II .1 : Formule qualitative du produit Meflox® 500 mg.	19
Tableau II.2 : Propriétés du principe actif (Ciprofloxacine).	20
Tableau II .3 : Caractéristiques Agitateur à hélice.	22
Tableau II .4 : Caractéristiques Mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement.	23
Tableau II .5 : Caractéristiques dessiccateur EM120PRECISA France.	26
Tableau II .6 : Condition opératoires des essais de granulation.	32
Tableau II .7 : Test rhéologique sur les granules les 5 essais.	33
Tableau II.8 : Test pharmaco technique sur les comprimés obtenus.	34
Tableau II.9 : Test pharmaco technique sur les comprimés.	36
Tableau II.10 : Test pharmaco technique sur les comprimés.	39

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

## Acronymes

**MEB:** Microscope Electronique à Balayage.

**PVP:** Poly Vinyl Pyrrolidone.

**CMC :** Cellulose micro Cristalline.

**CMAS :** Carboxyméthyl Amidon Sodique.

**PA :** Principe Actif .

**Rpm:** Rotations par minute.

**BPF :** Bonne pratique de fabrication.

**Ph Eur :** Pharmacopée européenne.

**USP :** United States Pharmacopeia.

## Symboles

**T° :** Température.

**pKa :** une constante d'équilibre caractérise l'état d'équilibre d'une réaction.

**ha:** Hauteur caractéristique des aspérités de surface (m)

**V<sub>0</sub> :** Volume Totale des goutte ( $m^3$ ).

**mi:** Masse prélevée de l'échantillon de grains de la classe granulométrique i (g)

**rd :** Rayon de l'empreinte d'une goutte une surface de la poudre (m).

**R<sub>port</sub> :** Rayon effectif des pores (basé sur des pores cylindrique)(m).

**N:** Vitesse du mobile d'agitation (s-1).

**N max :** Vitesse maximale du mobile d'agitation (s-1).

**P:** Puissance consommée (W).

**w:** Rapport massique du liquide de mouillage et des particules solides (kg/kg).

**Wa:** Energie d'adhésion du liquide de mouillage sur une surface solide (J.m-2).

**WCl:** Energie de cohésion du liquide de mouillage (J.m-2).

## Symboles grecs

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

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

**$\sigma_{LV}$ :** Tension interfaciale liquide- solide.

**$\epsilon$  :** Porosité de surface.

**$\mu$  :** Viscosité du liquide.

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

**$\theta$  :** Angle de contact solide-liquide.

# PARTIE I

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

## INTRODUCTION GENERALE :

Bien que la granulation humide soit un procédé d'agglomération très largement répandu dans le monde industriel, la connaissance des mécanismes qui sous-tendent sa mise en œuvre reste très peu développée. Très longtemps utilisée comme un procédé aléatoire, difficile à contrôler et demeurant plus un art qu'une science, la granulation a fait ces dernières années l'objet d'études plus approfondies pour répondre au besoin grandissant des industries de contrôler les propriétés des produits de plus en plus complexes.

Les avancées observées ces dernières années telles que la description de la granulation comme un procédé à trois étapes, ont permis grâce à une compréhension scientifique des phénomènes sous-jacents, de mieux appréhender les effets qualitatifs des divers facteurs régissant la granulation. Les recherches actuelles visent à améliorer la maîtrise du procédé et ont pour objectif d'établir des prédictions quantitatives à partir des propriétés fondamentales d'une nouvelle formule lors de sa mise en œuvre par granulation [1].

Dans cette optique, nous nous sommes proposées d'étudier le procédés de la granulation par voie humide en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement, la poudre ciblée est Meflox<sup>®</sup> 500 mg destiné à la préparation des comprimés pelliculés, pour mener à bien notre travail, nous avons axé sur le plan suivant :

- Un premier chapitre regroupe des généralités sur les procédés de granulation relative aux points suivants :
  - ✚ La première partie sera consacrée aux généralités permettant de décrire le procédé de la granulation communément utilisé.
  - ✚ La deuxième partie va permettre d'aborder une partie plus théorique sur Caractéristiques et facteurs influant le processus de granulation par voie humide.
- Un deuxième chapitre est consacré à l'étude expérimentale. Dans un premier temps y sont présentés le matériel et les méthodes utilisés, suivi de la remise en contexte du projet. En suite les résultats expérimentaux obtenus.

Enfin, nous terminerons par une conclusion en faisant ressortir l'essentiel des résultats obtenus dans ce travail.

## I. 1. GRANULATION :

### I.1.1 Définition :

La granulation est un procédé d'agglomération de particules visant à former des agglomérats dont la taille est plus importante que celle des particules initiales. Ce procédé trouve diverses applications dans un large domaine d'industries incluant le traitement des minéraux, des détergents et des produits pharmaceutiques, agroalimentaires et chimiques.

D'une façon générale, la granulation est utilisée afin d'améliorer la processabilité d'une poudre ou d'un mélange de poudre. Il s'agit donc de concevoir des grains avec des propriétés physicochimiques différentes des produits de départ, à savoir, répartition granulométrique, masse volumique, porosité, solidité, teneur en eau résiduel.

Il existe principalement deux méthodes de granulation :

- A. La granulation par voie sèche :** il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par compactage suivi généralement d'un broyage et d'un calibrage pour ajuster la taille des grains du produit. L'agglomération est alors le produit d'une action mécanique.
- B. La granulation par voie humide :** il s'agit d'une technique d'accroissement de la taille des poudres par agitation et collision, associée à la pulvérisation d'un liquide de mouillage permettant de créer des liaisons entre les particules par des « Ponts liquides », qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides assurant la cohésion. [2]

### I.1.2 Objectifs de la granulation :

De manière générale, la granulation est mise en œuvre dans le but d'augmenter la « Processabilité » c'est-à-dire la facilité de manier une poudre. Ainsi, la forte utilisation du procédé de granulation dans le monde industriel peut s'expliquer principalement par les nombreux avantages que présente une poudre granulée par rapport à la poudre de départ :

- **Amélioration des propriétés de coulabilité :**

La poudre granulée s'écoule plus facilement que la poudre initiale dont les particules présentent une masse volumique apparente de lit plus faible et une plus grande sensibilité aux forces d'interaction de *Van Der Waals* ainsi qu'au tassement. Disposer d'une poudre granulée est essentiellement avantageux lors de la manipulation de la

poudre ainsi que dans le cadre du contrôle des masses unitaires lors des opérations pharmaceutiques ultérieures de mise en forme ou de conditionnement. Ainsi on obtient par exemple : une meilleure reproductibilité de remplissage des matrices de compression lors de la fabrication des comprimés ou encore un remplissage plus aisé et plus homogène des gélules du fait de la plus grande constance des masses délivrées.

- **Augmentation de la masse volumique apparente de lit**

Ceci permet notamment la réduction du volume nécessaire au stockage de la poudre.

- **Accroissement de la cohésion** : sous pression et meilleure aptitude à la compression.

- **Minimisation des phénomènes de ségrégation.**

- **Réduction de l'état pulvérulent**

L'augmentation de la granulométrie participe à la limitation de l'émission de poussières à l'origine de pollutions ainsi qu'à la limitation des risques dus à l'inhalation ou à l'explosion de ces poussières.

- **Contrôle des cinétiques de dissolution selon les propriétés des grains**

L'opération de granulation peut aussi permettre une modification des propriétés de surface des grains par rapport à la poudre initiale. [3]

### I.1.3 Critères de Choix du type procédé de granulation :

Pour le choix de la méthode de la granulation à réaliser sur la poudre, il faut étudier toutes les caractéristiques qui vont favoriser l'obtention d'un comprimé parmi lesquelles l'aptitude au tassement et l'aptitude à la densification, il faut que la poudre soit prête à être densifiée et doit diminuer de volume sous l'effet de contraintes. Il faut également vérifier que la poudre présente une aptitude à la cohésion ou à la comprimabilité.

Par ailleurs il faut également connaître les propriétés du principe actif avant de parler de la granulation. Parmi ces caractéristiques qu'on doit connaître, on doit savoir si le principe actif est sensible à l'eau, s'il est sensible à la chaleur, à la lumière etc. Ces données constituent l'étape de pré-formulation. [4]

#### I.1.4 Choix des excipients pour le procédé de granulation :

Dans les comprimés on trouve beaucoup d'excipients. Le choix des excipients se fait en parallèle avec le choix de la méthode de fabrication. Ces excipients doivent être choisis sur la base de la méthode de fabrication et selon la forme finale qu'on veut obtenir.

Si on associe des excipients incompatibles avec les principes actifs, on peut avoir des problèmes de toxicité. Il faut que l'excipient favorise la bio-disponibilité car il faut que la substance active arrive sur son site d'action. Les excipients doivent être inertes vis-à-vis de l'organisme. Ils doivent être stables et il doivent être autorisés comme par exemple le stéarate de magnésium d'origine animale qui a été interdit à partir de l'apparition de la maladie de la vache folle et qui a été donc remplacé par le stéarate de magnésium d'origine végétale. On classe les excipients selon leurs fonctions. Parmi les excipients utilisés dans le procédé de granulation on peut citer :

- a) **Les diluants :** Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires: solubilité ou non dans l'eau, pouvoir adsorbant ou absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité, Ils peuvent être extrêmement divers : lactose, amidons, sels minéraux etc.,
- b) **Les agglutinants ou les liants:** Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et sont plus efficaces. Comme liants on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses: gomme arabique et adragante, méthyl cellulose et carboxyméthyl cellulose, Povidone, gélatine, amidons , PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique et surtout en poudre pour la granulation sèche, le povidone en solution aqueuse ou alcoolique et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

**c) Les lubrifiants:**

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication:

- Amélioration de la fluidité du grain : donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant).
- Diminution de l'adhérence du grain : aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent)
- Réduction des frictions : entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir anti friction).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants:

Ils donnent un bon aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés.

En général, le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissants) on peut citer: le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique.

**d) Les délitants ou les désagrégeant:**

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont:

- Soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est insoluble dans l'eau et vice versa).
- Soit des produits gonflants dans l'eau: Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain, juste avant la compression (proportion de 2 à 5 %).

Exemples: Carboxyméthyl cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose microcristalline.

- Soit des mélanges effervescents : Dans ce cas, le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact avec de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide.



e) **les adjuvants divers** : ce sont:

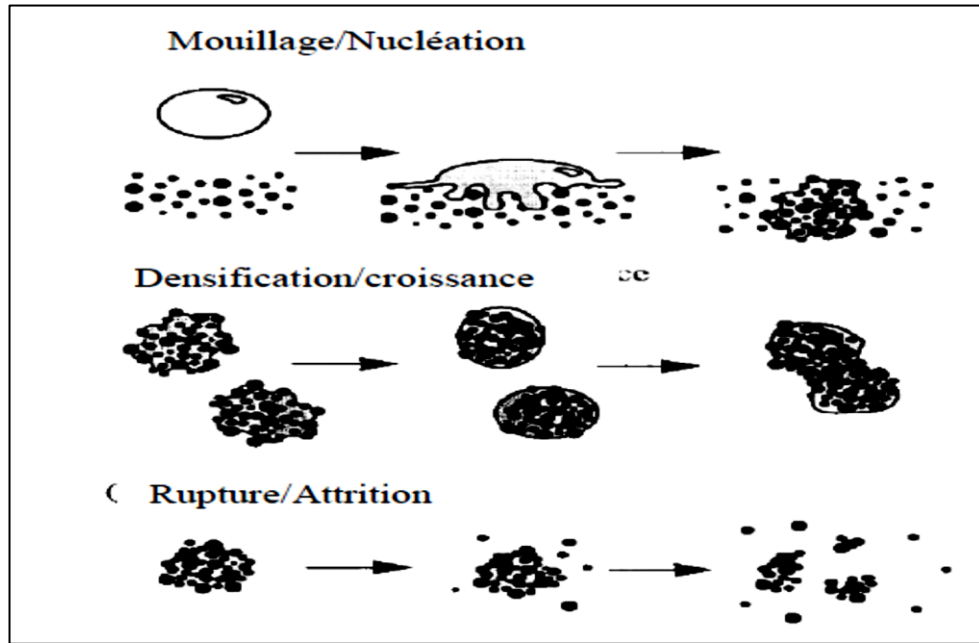
- ✚ Les mouillants: pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants on peut ajouter des surfactifs comme mouillants.
- ✚ Les substances tampons: elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Exemple: sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de sodium, acides aminés (glycocolle).
- ✚ Les colorants: ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents.
- ✚ Les arômes: leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.
- ✚ Les adsorbants et absorbants : pour retenir certains principes volatils. [5]

I.1.5 Mécanismes de croissance du grain :

La croissance des particules par granulation peut avoir lieu lorsque les particules solides, mises en mouvement, entrent en contact avec la phase liquide dispersée. La manière dont les particules croissent et la vitesse de croissance dépendent d'une part, des paramètres du procédé et d'autre part des phénomènes qui se produisent à l'échelle locale à la surface des particules lors d'interactions liquide/ solide.

Le Mécanisme de croissance des agglomérats lors de la granulation humide peut avoir lieu en trois étapes :

- a) Le mouillage/nucléation : qui consiste à disperser la solution liante dans le milieu granulaire. Deux ou trois particules primaires rencontrent une gouttelette de liant. Les gouttes de liant permettent aux particules de se lier entre elles, en formant des ponts liquides. Cette étape conduit à la formation de fins agglomérats appelés : nucléi
- b) La densification/croissance : les particules partiellement mouillées et les nucléus coalescent entre eux conduisant ainsi à la formation des granules. C'est donc une agglomération secondaire des plus petits granules en gros granules.
- c) L'attrition/rupture : ce phénomène est très important dans le cas où la vitesse d'agitation est importante ou lorsque les granules sont sèches durant leur croissance. Les propriétés finales des granules formés sont imposées par l'interaction de ces différents processus qui dépendent fortement de la formulation des produits (type du liant, viscosité, mouillabilité de solide....) et des paramètres technologiques. (Figure I-1).



**Figure I.1** : Mécanisme de granulation selon l'approche moderne [Iveson et al.]

#### I.1.6 Les différents procédés de granulation :

Selon les caractéristiques des poudres constituant le mélange à granuler, et selon les propriétés finales recherchées pour les grains ; différents équipements peuvent être utilisés pour la mise en œuvre de la granulation quelle que soit par voie sèche ou bien par voie humide. Ces systèmes peuvent être classés selon le taux de cisaillement imposé au sein de l'appareil pour provoquer les collisions nécessaires à la croissance des grains.

En général, le mouvement des particules entre elle, conditionne les propriétés du produit (taille, distribution de taille, compacité, porosité). Suivant la nature du produit désiré, pellets ou granules, il existe différentes technologies qui se différencient par le moyen employé pour assurer la mise en mouvement des particules solides au sein de l'appareil. Ainsi on peut distinguer :

### I.1.6.1 Granulation par voie humide :

Une opération de granulation humide peut généralement être décomposée en trois étapes successives ;

**La première étape :** ou mélange des poudres, consiste à mélanger préalablement les différentes poudres de principes actifs et d'excipients entrant dans la composition de la formulation à granuler.

**La seconde étape :** ou mouillage, c'est l'addition du liquide de mouillage au mélange de poudres soumis à une agitation. Cette étape est plus ou moins longue selon que le liquide est ajouté en une seule fois ou de manière progressive. La durée de l'étape de mouillage dépend aussi de la durée de mélange jugée nécessaire à une répartition homogène du liquide ajouté. Pour que l'agglomération ait lieu, la présence d'un excipient à rôle de liant est indispensable.

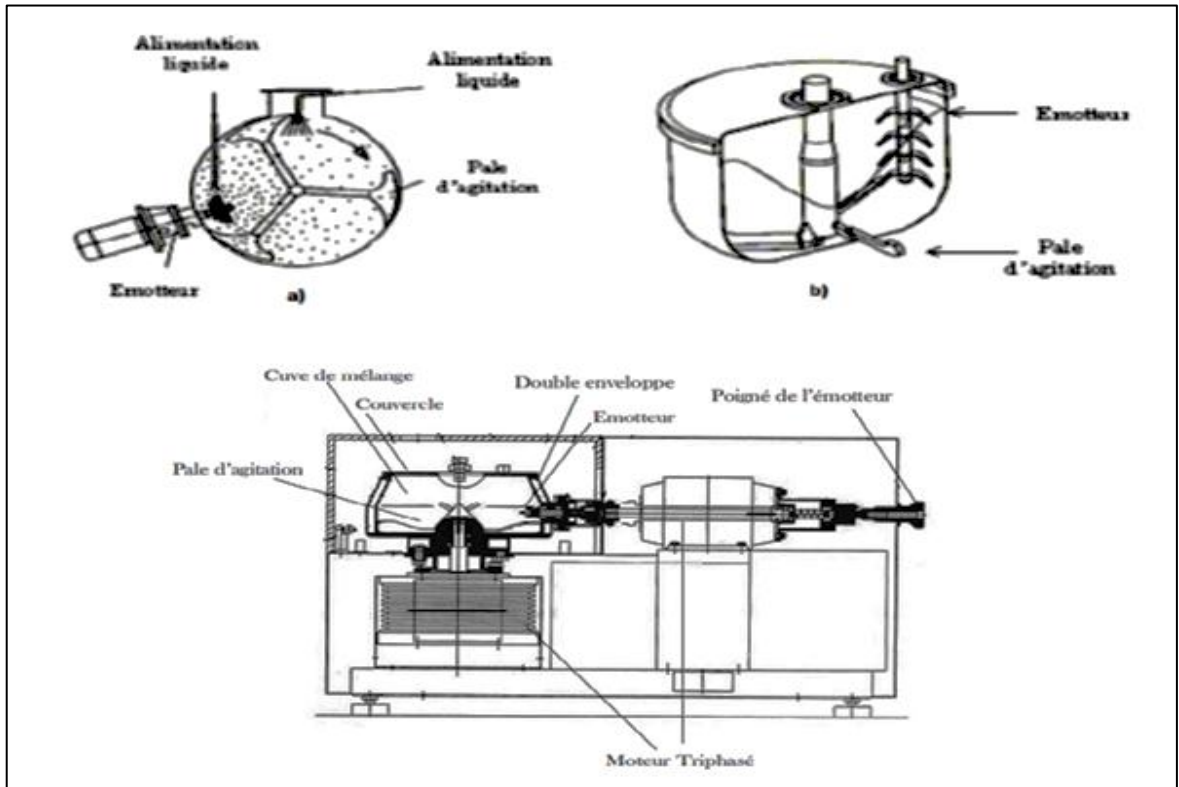
**Troisième étape :** ou la granulation proprement dite, elle consiste à faire passer la masse humide à travers une grille sous une force adéquate afin de former des grains. La taille des grains obtenus est fonction de l'ouverture des mailles des grilles. Le grain une fois formé sera séché et calibré si nécessaire.

#### I.1.6.1.1 Equipements de la granulation humide :

Selon les caractéristiques des poudres constituant le mélange à granuler, et selon les propriétés finales recherchées pour les grains ; différents équipements peuvent être utilisés pour la mise en œuvre de la granulation par voie humide. Ces systèmes peuvent être classés selon le taux de cisaillement imposé au sein de l'appareil pour provoquer les collisions nécessaires à la croissance des grains.

##### I.1.6.1.1.1 Mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement :

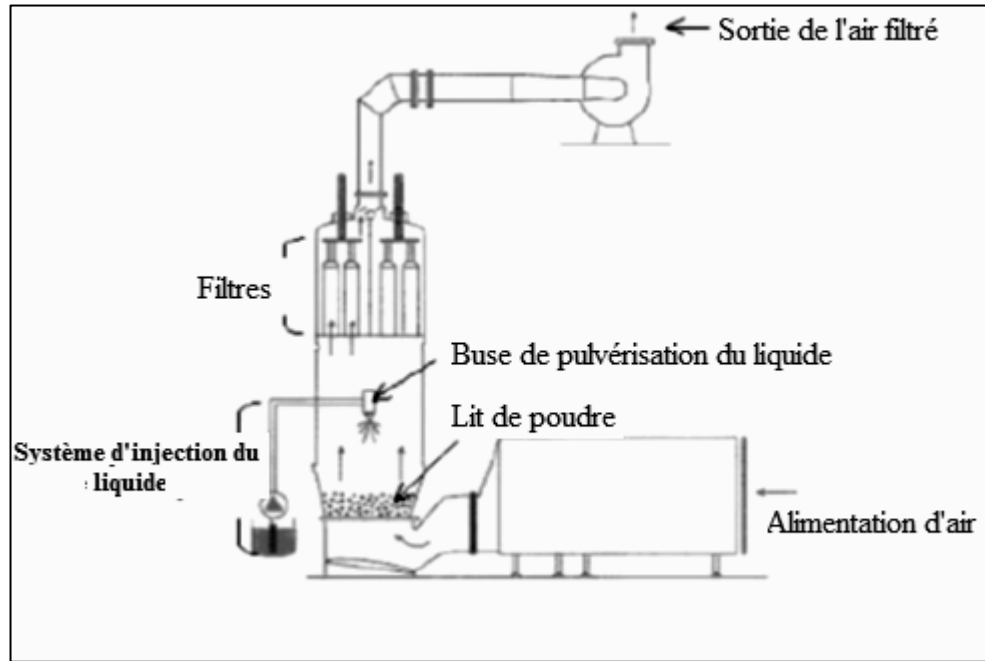
Ces mélangeurs-granulateurs sont souvent regroupés sous le terme « High Shear Mixer ». La poudre à granuler est maintenue en mouvement dans un récipient clos grâce à un mobile d'agitation souvent accompagné d'un émotteur qui prévient la formation de gros agglomérats. Il existe différents appareillages selon la morphologie du récipient de granulation, le type d'agitateur ou encore la position de l'arbre d'agitation (horizontale ou verticale). Cette technologie est en plein développement dans l'industrie pharmaceutique malgré le fait qu'elle nécessite généralement le transvasement de la poudre dans un autre appareil pour l'opération ultérieure de séchage des grains. Néanmoins, dans certains cas, un séchage sous vide avec chauffage des parois du bol par une double enveloppe peut être réalisé. [6]



**Figure I.2 :** Mélangeurs-granulateur à haute vitesse de cisaillement [7].

#### *1.1.6.1.1.2 Lits d'air fluidisé :*

Cette technique est définie comme étant génératrice d'un faible taux de cisaillement. Le principe est simple, il s'agit de mettre en suspension les particules de poudre à granuler dans le lit par un courant d'air chaud. Le liquide de mouillage est quant à lui injecté au sein de l'appareil. Une fois l'addition de liquide effectuée, les grains obtenus peuvent être séchés au sein du même équipement du fait de la circulation d'air chaud y régnant. Il existe différents types d'appareillages selon les lieux d'injection du liquide et de l'air. Un des avantages de cette technologie est l'utilisation d'un équipement unique pour l'étape de granulation et l'étape de séchage ce qui la rend la plus choisie dans l'industrie pharmaceutique malgré sa haute consommation énergétique [7].

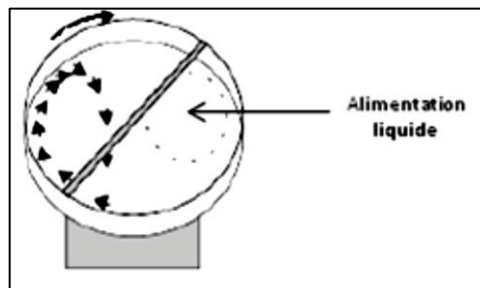


**Figure I.3 :** Granulateur à lit fluidisé. [7]

#### I.1.6.1.1.3 Tambours tournants et assiettes rotatives :

Ces systèmes génèrent un taux de cisaillement qui peut être qualifié d'intermédiaire. La poudre à granuler est dans ce cas mise en mouvement par la rotation des parois de l'appareil (Figure I.4).

Il existe une grande diversité d'appareils qui diffèrent selon leur morphologie ou leur axe de rotation horizontal, vertical ou incliné. Ce type de technologie est plus rarement utilisé à l'échelle industrielle.



**Figure I.4 :** Granulateur à tambour rotatif.

### I.1.6.2 Granulation par voie sèche :

**Principe général:** Le liant sec introduit dans le mélange de poudre :

(P.A. + diluant + liant) pour aider à la création des liaisons entre les particules de poudre par une force mécanique de compression. Méthode adaptée à la fabrication des comprimés contenant un principe actif sensibles à l'humidité et/ou à la chaleur .Elle consiste en l'obtention d'agglomérats sous de l'effet de compactage ou de briquetage.

**Le compactage :** se fait à l'aide d'un compacteur constitué de deux cylindres qui vont tourner en sens inverse. On introduit le mélange de poudre qui doit traverser l'écartement extrêmement réduit entre les deux cylindres. À la sortie, on va avoir une flaque de poudres. La flaque est tellement fine qu'elle est très friable et lors du calibrage elle va se diviser en grains et donc on n'a pas besoin de réaliser l'opération de broyage. Ce sont des tamiseuses automatiques qui vont faire l'opération de tamisage et calibrage et donc on va pouvoir séparer le compact pour l'avoir sous forme de granulé.

**Le briquetage :** est la compression du mélange grâce à une machine à comprimer alternative. On obtient des briquettes (comprimés de grande taille). Dans ce cas on parle de poudres qui s'écoulement mal mais puisqu'on a de grosses chambres de compression la poudre va s'écouler sans problème et même s'il n'y a pas une régularité de remplissage ce n'est pas un problème car ce n'est pas la forme finale mais seulement une étape intermédiaire. On transforme ensuite les granulé sec par broyage (ne pas revenir vers la poudre donc bien choisir le type de broyeur à utiliser). Ces granulés vont subir un calibrage pour avoir une granulométrie bien déterminée.



**Figure I.5 :** Photo de compacteurs-rouleaux.

### I.1.6.3 Procédé de Sphéronisation-extrusion :

Dans le domaine pharmaceutique, cette technique est une optimisation dans la technologie de production des granulés.

Cette méthode présente de nombreux avantages par rapport aux méthodes classiques, sur le plan technologique et qualité du grain, elle comprend les étapes suivantes.

*a) Préparation de la masse humide :* Le liquide de mouillage doit assurer une plasticité satisfaisante de la masse à extruder. La préparation de la masse plastique se fait à l'aide de mélangeurs.

*b) Extrusion :* Il s'agit de préformer une masse humide en la forçant au travers d'une filière de manière à obtenir des agglomérats de matière sous forme de filaments plus ou moins longs de diamètres différents, appelés extrudats qui seront modélisés ultérieurement.

La pression est effectuée par une vis pour laquelle, il faut fixer une vitesse de rotation adéquate pour éviter les problèmes de colmatage et de collage sur la vis. Les filaments produits sont introduits dans le séphéroniseur.

*c) Sphéronisation :* C'est une centrifugation spécifique qui permet d'arrondir les fragments de filaments afin d'obtenir des sphéroïdes de surface homogène et de taille uniforme.

*d) Séchage :* S'effectue selon les procédés classiques de séchage.



**Figure I.6 :** Photo de Extrudeur –Séphéroniseur.

#### I.1.6.4 Procédé de nébulisation :

La solution ou suspension à sécher est dispersées en fines gouttelettes dans un courant d'air très chaud qui les transforme instantanément en petits grains de poudre. Dans ce procédé, la surface de contact entre la matière et l'air chaude est considérablement multipliée. En effet, on obtient assez facilement des gouttelettes d'un diamètre de l'ordre de 100  $\mu\text{m}$  dont la surface représente environ 70  $\text{m}^2$  par litre de liquide. Ces gouttelettes dès leur formation se déplacent à la vitesse de 100 m/s. l'air étant à 150-200°C, La dessiccation est réalisée en une fraction de seconde. [3]

## I.2. FACTEURS INFLUANT LE PROCESSUS DE GRANULATION PAR VOIE HUMIDE :

### I.2.1 Nature physicochimique du liquide de mouillage :

La résistance mécanique des granulés au cours du procédé étant essentiellement due à la formation des ponts liquides qui génèrent à la fois des forces statiques de tension de surface et des forces dynamiques de viscosité, nous avons porté un intérêt à ces deux paramètres et avons tenté de comprendre leurs interactions avec les autres paramètres du procédé et leurs influences sur les propriétés finales du grain.

#### I.2.1.1 Teneur en liquide de mouillage :

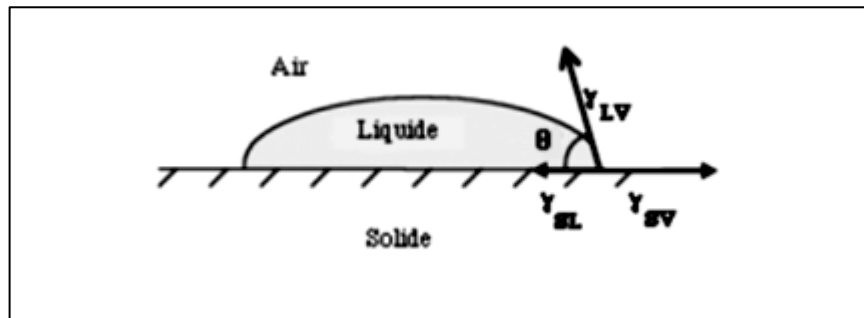
Tout d'abord, il est important de noter que l'étude de l'influence de la teneur en liquide de mouillage ne peut être mise en œuvre que dans le cas où le liant est présent initialement sous forme de poudre dans le mélange à granuler. En effet, lorsque le liant est dissous initialement dans le liquide de mouillage, l'ajout de ce dernier induirait un changement de la formulation en même temps qu'une variation de la teneur en liquide. Comme cela a été expliqué auparavant, la teneur en liquide de mouillage définit l'état de saturation dans lequel se trouve la poudre.

Ont défini une teneur en eau minimale nécessaire pour que la granulation de particules de silice ait lieu. Cette teneur a été convertie en un taux de saturation (S) qui doit alors être compris entre 0,9 et 1,1. Si le taux de saturation est inférieur à cette valeur, les grains produits sont trop fragiles. En revanche, s'il est supérieur à cette valeur; la croissance des grains est excessivement rapide et non contrôlée ce qui aboutit à la formation d'amas de grande taille. [8]



### I.2.1.2 Tension superficielle et interaction poudre / liquide de mouillage :

La thermodynamique régit la faisabilité d'un mouillage d'une poudre et permet de répondre à la question de savoir si le liquide est apte à mouiller le lit de poudre et à y pénétrer. Il convient cependant de moduler la pertinence de ces paramètres dans la mesure où le contact solide-liquide se déroule dans des conditions dynamiques, les particules étant soumises à un champ de force qui régit leur écoulement dans le granulateur.



**Figure I.7 :** Représentation du mouillage sur une interface Solide-liquide.

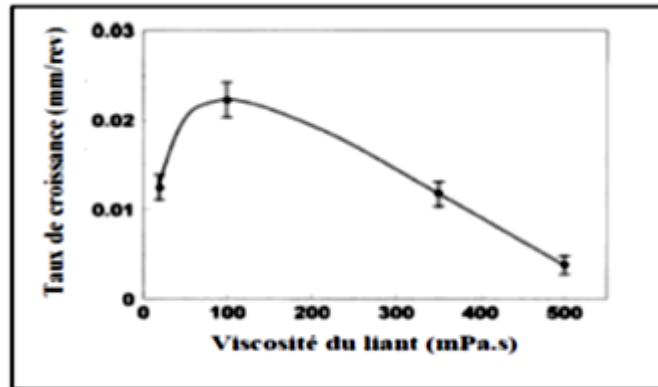
Les travaux menés par Aulton et Banks en lit fluidisé sur des mélanges de poudre d'acide salicylique (poudre hydrophobe avec angle de contact de  $130^\circ$ ) et de lactose (poudre hydrophile avec angle de contact de  $30^\circ$ ) montrent que plus l'angle de contact augmente, c'est-à-dire plus la mouillabilité diminue, plus la taille moyenne des granulés diminue. De même d'autres études ont montré que la distribution de taille se resserre lorsque la mouillabilité augmente (l'angle de contact diminue).

Le calcul du coefficient d'étalement  $c$  est l'hypothèse de deux modes de formation des nucléi en fonction des valeurs de ce coefficient. [9]

### I.2.1.3 Viscosité du liquide de mouillage :

Un premier effet non négligeable impliquant l'effet de la nature visqueuse du liquide de mouillage sur sa distribution dans le lit de poudre a été montré.

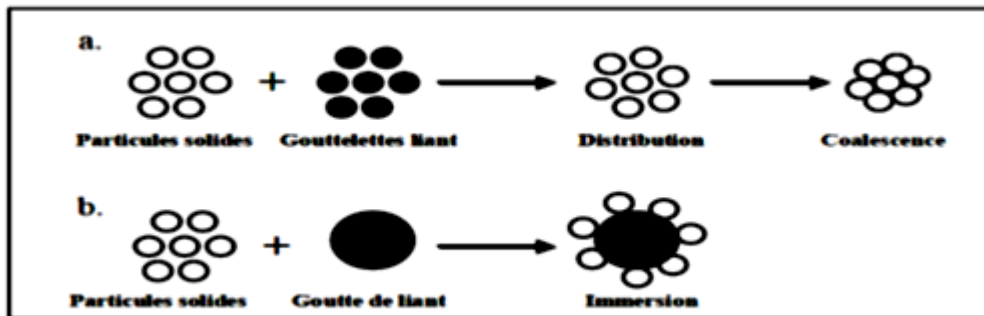
Des observations obtenues aussi bien sur des lits d'air fluidisés que des mélangeurs les mélangeurs-granulateur à haut taux de cisaillement mettent en évidence une augmentation du taux de croissance des grains avec l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage. Cette augmentation est retrouvée jusqu'à une valeur critique au-delà de laquelle l'augmentation des forces visqueuses produirait l'effet inverse (Figure I-8). [10]



**Figure I.8 :** Effet de la Viscosité Sur le taux de croissance [9].

#### 1.2.1.4 Taille des gouttes :

Un des paramètres fixant le mode de nucléation est sans doute la taille des gouttes qui sont mises au contact de la poudre. Deux mécanismes différents peuvent être rattachés à la phase de nucléation en fonction de la taille des gouttes du liquide de mouillage. [10]



**Figure I.7 :** Mécanismes de nucléation dépendant de la taille des gouttes  
(a) Distribution (b) Immersion. [11]

Si la taille des gouttes 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 ensuite pourront commencer à s'agglomérer. Les grains issus d'une nucléation par distribution croissante par coalescence présentent une structure aérée tandis que la nucléation par immersion favorise une croissance par effet boule de neige qui donne naissance à des grains plus denses. [11].

### *1.2.2 Effet des variables opératoires sur la granulation Humide :*

Il est bien entendu que le choix d'équipement de granulation a une influence sur le déroulement de l'opération. Sa taille, sa géométrie, le type de système d'agitation mis en place sont des éléments qui jouent un rôle non négligeable sur les propriétés des grains obtenus.

Cependant, indépendamment du type de granulateur choisi, d'autres paramètres dits opératoires régissent la granulation humide. Ils peuvent être classés en deux familles : D'une part, les paramètres dits de formulation qui regroupent les caractéristiques de la poudre initiale, les propriétés physicochimiques du liquide de mouillage ainsi que la nature du liant, d'autre part, les paramètres dits de procédé qui regroupent la vitesse d'agitation et le mode d'injection du liquide de mouillage [11].

#### *1.2.2.1. Pré-mélange de la poudre à granuler :*

Le pré-mélange des poudres est un paramètre très peu étudié bien qu'il puisse avoir une importance non négligeable, notamment sur la composition finale des grains. une étude portant notamment sur l'influence du temps de pré-mélange de la poudre à granuler dans un mélangeur-granulateur à haute vitesse. Dans leur cas, la poudre à granuler est un mélange de lactose et de cellulose microcristalline. Ils concluent alors que le temps de pré-mélange a un effet sur la granulation humide et qu'il serait intéressant de l'étudier plus en détail. [12]

#### *1.2.2.2 Hauteur du lit de poudre :*

Ce paramètre est plus spécifique de la granulation en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement pour laquelle la hauteur de poudre généralement rencontrée est de l'ordre du 2/3 de la hauteur de la cuve.

Les travaux menés par **Mangwandi et al.** se sont penchés sur l'influence du taux de remplissage du bol d'un mélangeur-granulateur à haute vitesse sur les propriétés mécaniques des grains. Ont abouti aux constatations suivantes :

- a) La phase de croissance des grains est beaucoup plus rapide lorsque le taux de Remplissage est élevé, effet certainement dû au nombre de collisions efficaces plus élevé.
- b) Lors de la phase de nucléation, la taille des granules est plus élevée dans le cas où le volume occupé par la poudre initialement est faible ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les collisions sont moins fréquentes à faible taux de remplissage réduisant ainsi les phénomènes d'attrition-fractionnement.

c) En fin de granulation, la distribution en taille des grains est plus large dans le cas où le taux de remplissage est élevé. [13]

#### 1.2.2.3 Débit du liquide de mouillage :

A ce jour, peu de travaux ont été publiés sur l'effet du débit d'ajout du liquide de mouillage. L'effet de ce paramètre a tout d'abord été étudié dans le cas de la granulation humide en lit fluidisé. L'augmentation du diamètre des grains avec l'augmentation du débit était principalement liée au fait que la taille des gouttes de liquide augmente elle aussi. Récemment, des travaux ont été menés sur l'influence de ce paramètre dans le cas de la granulation en mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement. L'augmentation du débit entraîne une réduction du diamètre moyen des grains et émettent l'hypothèse que ce phénomène serait lié à une réduction du temps de nucléation et donc à une granulation rapide. [14]

#### 1.2.2.4 Vitesse d'agitation :

Le cisaillement, directement relié à la rotation du mobile d'agitation, est responsable de plusieurs effets au cours de la granulation humide.

D'une part, il assure la répartition du liquide de mouillage au sein du lit de poudre par homogénéisation de l'ensemble.

D'autre part, l'agitation apporte l'énergie au système et agit sur la fréquence des collisions entre Particules et parois du bol de granulation, puis ultérieurement, entre les grains, étape nécessaire aux phases de consolidation-croissance et d'attrition-fractionnement. Par ailleurs, une vitesse d'agitation élevée induit un échauffement de la matière dans le bol de granulation produisant ainsi une réduction de la viscosité du liant ce qui par conséquent conduit à la formation de grains plutôt « déformables ». [14]

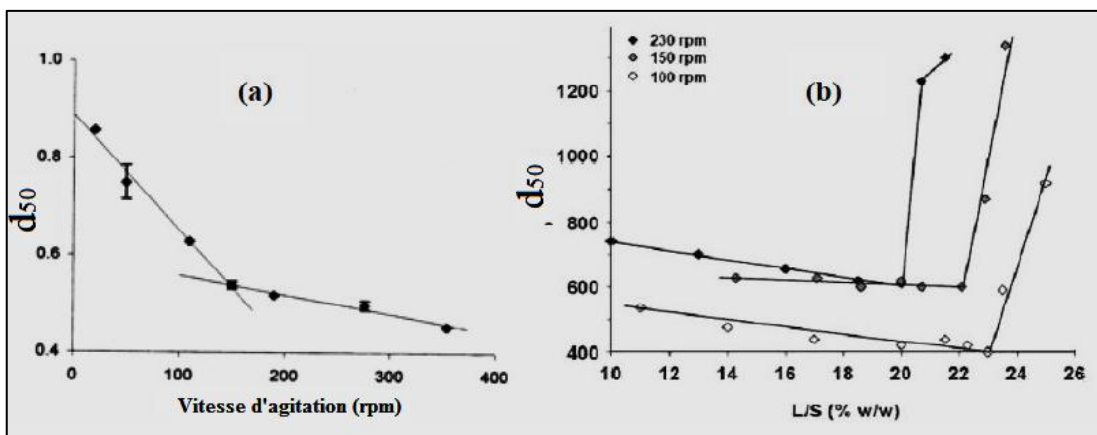


Figure I.8 : Effet de la vitesse de cisaillement sur le grain  
a) non déformable et b) déformable [15].

# PARTIE II

ETUDES  
EXPERIMENTALE

## INTRODUCTION

Dans ce chapitre, seront présentés successivement les matières premières utilisées ainsi que les méthodes mises en œuvre au cours de cette étude, le contexte du projet et enfin les résultats obtenus et les conclusions qui ont pu en être tirées.

Notre travail est essentiellement centré sur l'étude de la granulation humide en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement. Dans la première partie de ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter un exemple type des résultats obtenus lors de la granulation de la poudre Ciprofloxacine (Meflox<sup>®</sup> 500 mg) dont l'objectif est l'identification et la compréhension des phénomènes qui régissent la croissance de la taille dans le procédé de la granulation humide.

Dans une seconde partie, nous allons étudier l'influence d'un certain nombre de paramètres liés au procédé à savoir :

- le volume de la solution liante ;
- la vitesse de rotation de l'arbre de mélange ;
- le temps volumétrie, etc.,

La dernière partie sera consacrée à la validation du procédé à partir des résultats obtenus de notre expérience. Nous avons choisi d'étudier l'influence de deux variables opératoires qui semblent fondamentales : la vitesse d'agitation et le volume de liquide liant.

Dans le but de mieux cerner les mécanismes de croissance des grains, nous avons en outre cherché à savoir si l'effet de ces variables était influencé par les propriétés du liquide de mouillage différentes.

## II.1 MATERIELS ET METHODES

### II.1.1 Matières premières

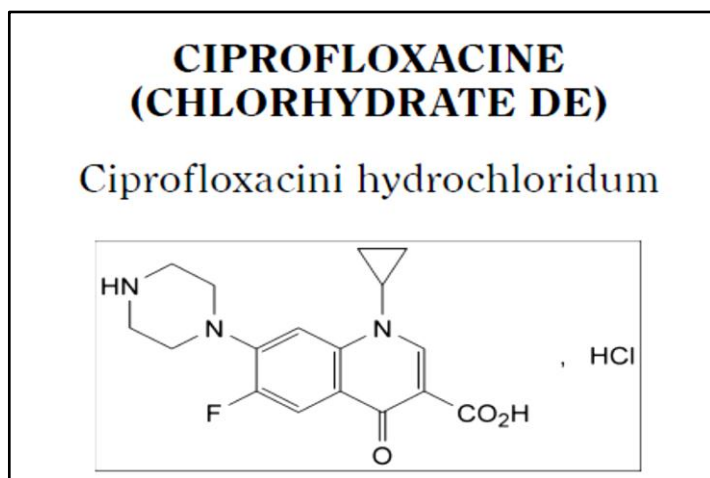
Les matières premières utilisées dans notre produit ont été établies dans le dossier pharmaceutique, les différents composants de Meflox<sup>®</sup>500 mg sont regroupés dans le tableau suivant ainsi que le rôle de chacun :

**Tableau II .1 :** Formule qualitative du produit Meflox<sup>®</sup> 500 mg.

Constituants	Rôles
Lactose monohydrate	diluant
Cellulose microcristalline PH102	diluant+ Désagrégant
Amidon de maïs	liant
Amidon Prégélatinisé	diluant+ désintégrant
Povidon K-30	liant
Stéarate de magnésium	lubrifiant de compression.
Silice Colloïdale (Aérosil200)	désagrégant
Carboxyméthyl Amidon sodique	désintégrant
Talc	agent de densité (épaississant).
Eau purifiée.	solvant.

#### II .1.1.1 Ciprofloxacin chlorhydrate (Principe Actif) :

Ciprofloxacin chlorhydrate utilisé par le laboratoire SOMEDIAL est sous forme de Poudre granulé jaunâtre ou légèrement jaune Il a une forte odeur avec goût désagréable et caractéristique. Une fois avalé, il laisse une sensation brûlante dans la gorge.



**Figure II .1 :** Structure chimique de la Ciprofloxacin [16].

**Tableau II.2** : Propriétés du principe actif (Ciprofloxacine) [16].

<b>Formule brute</b>	Chlorhydrate l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique. $C_{17}H_{19}C_1FN_3O_3M_r = 367,8$
<b>Rôle thérapeutique</b>	Antibiotique Fluoroquinolone
<b>Aspect</b>	Poudre cristalline, jaune pâle, légèrement hygroscopique
<b>Solubilité</b>	soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'acétate d'éthyle et dans le chlorure de méthylène
<b>T° de fusion</b>	255 à 257 °C
<b>pKa</b>	6.09
<b>Données Pharmacocinétiques</b>	Biodisponibilité 69% <sup>2</sup> Métabolisme Hépatique (CYP1A2) Demi-vie d'élim. 4 heures Excrétion Urinaire

#### II.1.1.2 lactose alpha-monohydrate :

Se présente sous forme d'une poudre blanche et cristalline, inodore et au goût légèrement sucré. Sa formule brute est  $C_{12}H_{22}O_{11}$  et sa masse moléculaire est de 360 g/mol. L'observation au MEB (Microscope Electronique à Balayage) voir (Annexes) de la poudre de lactose révèle que les particules la composant présentent une polydispersité, des formes irrégulières et des surfaces lisses sur lesquelles sont adsorbées des particules de plus petite taille. La distribution granulométrique de cette poudre a été déterminée par granulométrie laser en voie sèche (Annexes).

#### II.1.1.3 La Polyvinylpyrrolidone (PVP) :

Se présente sous forme d'une poudre légèrement Jaunâtre, soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans l'éther. Sa formule brute est  $(C_6H_9NO)_n$  et sa masse molaire est généralement  $2500 - 2500000 \text{ g.mol}^{-1}$

Les observations au MEB de la poudre de PVP montrent que les particules la composant sont sphériques, fortement poreuses et à surface lisse. La distribution granulométrique de cette poudre a été déterminée par granulométrie laser en voie sèche (Annexes).



*I.1.1.4 Cellulose microcristalline:*

La cellulose microcristalline est une poudre fréquemment utilisée dans l'industrie Pharmaceutique comme excipient pour la fabrication des comprimés. La cellulose Microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine, inodore et sans saveur. Sa formule brute est  $[C_6H_{10}O_5]_n$  avec  $n \gg 220$ .

*II.1.1.5 Amidon de maïs :*

Généralement Amidon de maïs se présente sous forme une poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts. Solubilité pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96%. La présence de grains ayant irrégularités sur leur bord est exceptionnel.

*II.1.1.6 Amidon Prégélatinisé :*

C'est une poudre blanche ou blanc-jaune. L'amidon Prégélatinisé gonfle dans l'eau froide Densité  $0.586 \text{ g/cm}^3$ , solubilité : pratiquement insoluble dans les solvants organiques. Légèrement soluble à soluble dans l'eau froide, en fonction du degré de pré gélatinisation.

*II.1.1.7 Silice Colloïdale (Aérosil200) :*

C'est une poudre amorphe bleu-blanc-couleur, inodore. Densité (en vrac) de 0,029 à  $0,042 \text{ g/cm}^3$ . Solubilité pratiquement insoluble dans les solvants organiques, l'eau et les acides, à l'exception de l'acide fluorhydrique; soluble dans les solutions chaudes d'hydroxyde alcalin. Former une dispersion colloïdale avec de l'eau. Solubilité dans l'eau est de  $150 \text{ mg/L}$  à  $25^\circ \text{C}$  (pH 7).

*II.1.1.8 Carboxyméthyl Amidon sodique :*

L'amidon de sodium glycolate est une poudre blanche ou presque blanche. Ph Eur 6.0 que lorsqu'on les examine au microscope on voit ce composer de: granulés, de forme irrégulière, en forme de poire ou ovoïde, 30-100  $\mu\text{m}$ , ou arrondis, 10-35  $\mu\text{m}$  de diamètre.

*II.1.1.8 Talc :*

Blanc à blanc-grisâtre, inodore, impalpable, onctueux, poudre cristalline. Il adhère facilement à la peau et est doux au toucher et sans granularité. Solubilité : pratiquement insoluble dans les acides dilués et alcalis, aux solvants organiques et l'eau.[17]

## II.1.2.MATERIEL UTILISE :

### II.1.2.1 Matériels utilisé pour la fabrication :

#### II.1.2.1.1 Agitateur à hélice :

L'agitateur NETTCO Série I est disponible dans de nombreuses configurations afin de répondre au plus grand nombre d'applications. Sa conception modulaire lui permet un montage sur pince, sur semelle, sur plaque, sur bride avec joint à lèvres ou garniture mécanique. Le type de montage peut être modifié en moins de deux minutes.

**Tableau II .3 :** Caractéristiques Agitateur à hélice.

Puissance	0.37 à 2.2 kW
Capacité cuve	0.1 à 20 m <sup>3</sup>
Entraînement	Direct / réducteur
Etanchéité	Joint à lèvres / garniture mécanique
Matériaux	Aluminium
Longueur arbre	Jusqu'à 2100 mm
Vitesse arbre	1450, 290, 240 tr/min (50 Hz)
Hélices	Tripales profilées / 4 pales inclinées / marines



**Figure II.2:**Photo d'agitateur à hélice NETTCO Série I utilisé.

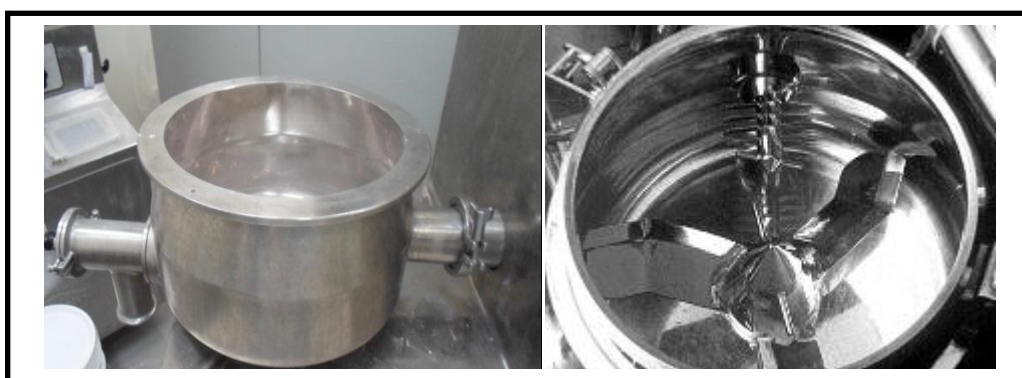
#### II.1.2.1.2 Mélangeur Granulateur à fort Cisaillement :

Cet appareil, conçu selon les spécifications Suivant ;

- Permet de granuler des masses de produit variant de 500 g à 4000 g.
- Possède deux éléments rotatifs ;
  - Un Agitateur à trois pales (Nmax 100 tr/min).
  - Un Emoteur (Nmax 1000 tr/min).

**Tableau II .4 :** Caractéristiques Mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement.

<b>Bol</b>
Volume 2 L Hauteur 80 mm Diamètre 100 mm
<b>Agitateur</b>
Diamètre des pales (mm) 98 Nombre de pales 3 Hauteur par rapport au fond (mm) 5
<b>Émoteur</b>
Diamètre des pales (mm) 20 Nombre de pales (mm) 4 parallèles

**Figure II.3:** Photo de Mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement utilisé.

#### II.1.2.1.3 Sécheur en étuve ventilée :

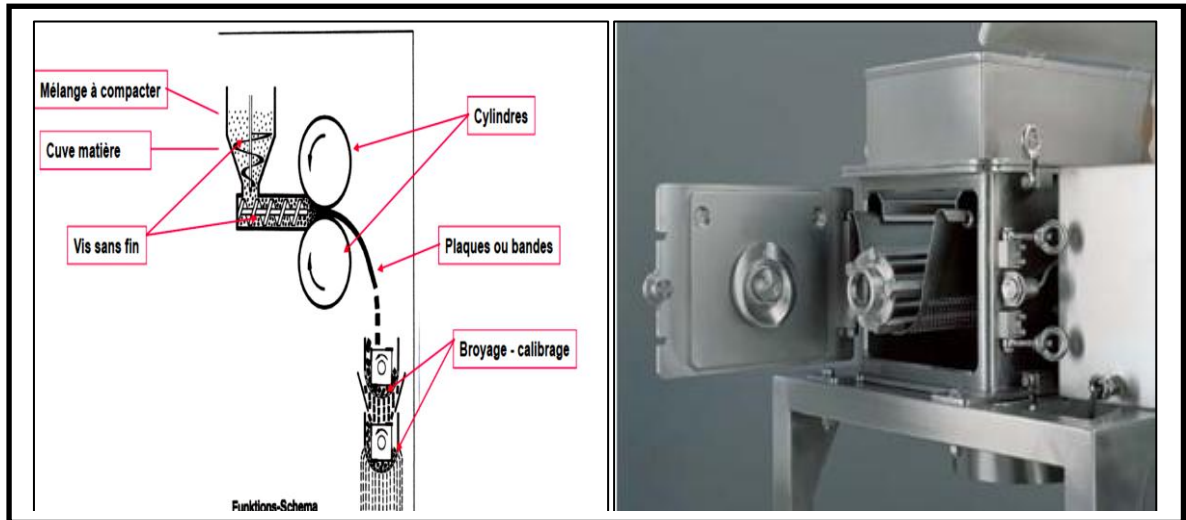
Dans le but de sécher les grains obtenus par granulation par voie humide, nous avons utilisé des armoires ou de chambres que l'on porte à température élevée, dans lesquelles on dispose des grands plateaux du granulé à sécher.

- Mode de séchage est 'non traumatisant': le granulé repose sur les plateaux et il n'est pas secoué...

**Figure II.4 :** Photo de Sécheur en Etuve ventilée utilisé.

#### II.1.2.1.4 Calibreurs :

Il est composé d'une trémie munie d'une vis sans fin qui pousse la poudre vers les deux cylindres tournant en sens inverses et entre lesquels la poudre est transformée en 'plaques'. Les plaques passent ensuite dans une série broyeurs-calibreurs pour être transformées en granulé calibré.



**Figure II.5 :** Photo de Calibreur utilisé.

#### II.1.2.1.5 Mélangeur à chute libre :

Pour le but de mélanger les poudres (Principe actif +Excipient) nous avons utilisé la cuve matière est mobile autour d'un axe. La rotation permet le mélange. Les cuves peuvent avoir des géométries différentes. Les mélangeurs à chute libre sont destinés aux mélanges de poudres sèches.

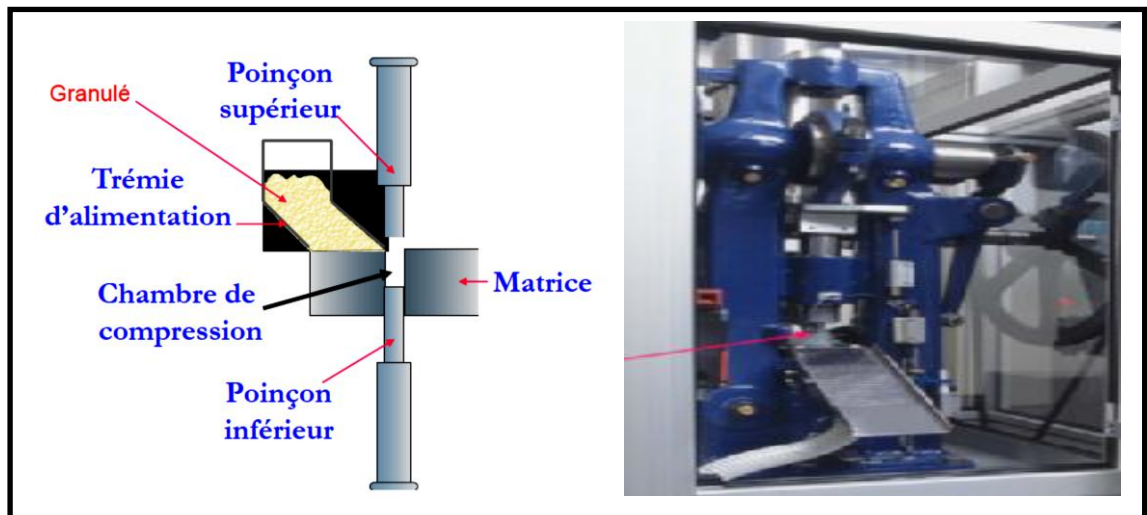


**Figure II.6 :** Photo de mélangeur à tambour en V utilisé.

### II.1.2.1.6 Comprimeuse alternative :

Principe général: remplir une chambre de compression, encore appelée matrice, avec de la poudre ou avec le granulé.

- A. Un piston vient ensuite comprimer le contenu de la matrice pour donner un comprimé.
- B. Réglages des machines: deux réglages sont effectués:
  - Le réglage de la masse des comprimés: il s'agit d'un réglage volumique en augmentant ou en diminuant le volume de la chambre de compression
  - Le réglage de la dureté du comprimé : la dureté est augmentée grâce au parcours plus important du piston supérieur dans la chambre de compression.



**Figure II.7** : Photo de Comprimeuse alternative utilisé.

### II.1.2.2 Matériels utilisé pour le contrôle:

#### II.1.2.2 .1 Dessiccateurs à IR pour le contrôle de l'humidité résiduelle :

Les dessiccateurs de laboratoire, ou encore thermo balances sont des appareils de mesure électroniques qui mesurent l'humidité contenue dans des échantillons de substances. En effet, ils ont deux fonctions: peser, 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. Au laboratoire, les dessiccateurs peuvent exister en cuve circulaire surmontée d'un couvercle, ou en d'autre forme comme en armoire etc.



**Figure II.8** : photo de dessiccateur EM120PRECISA France utilisé.

**Tableau II .5** : Caractéristiques dessiccateur EM120PRECISA France.

Chauffage halogène ou infrarouge
- Plage de température de 30 à 230°C par pas de 1°C
- Balance incluse : Portée : 124 g –
- Sortie de donnée RS232 bidirectionnelle
- Code électronique antivol ; Horodateur
- 30 coupelles aluminium incluses
- XM60 : Affichage LED vert ; 20 méthodes mémorisables
- XM120 : Affichage graphique ; 50 méthodes mémorisables

#### II.1.2.2 .2 Contrôle de la fluidité du grain :

##### A. L'écoulement :

L'essai d'écoulement se déroule comme suit:

100 g de poudre ou de grains sont placés dans un entonnoir bouché à son extrémité. Sous l'entonnoir est placée une éprouvette graduée. Au déclenchement du chronomètre, on laisse l'entonnoir se vider normalement et en totalité.

Le temps d'écoulement total du mélange est alors mesuré. Pour avoir une bonne coulabilité, le test doit s'effectuer en moins de 10 secondes. Cet essai permet de savoir comment va se comporter le mélange lors de l'étape de Compression (bon remplissage de la chambre, adhésion aux matériaux).

##### B. L'aptitude au tassement :

Le test d'aptitude au tassement consiste à placer 100 g de poudre ou de grains dans une éprouvette graduée. Celle-ci est placée sur un appareil reproduisant des tassements.

Le volume initial occupé par la poudre est mesuré ainsi que les différents volumes après 10,50, 100, puis tous les 50 tassements jusqu'à 500 tassements.

Un mélange satisfait à l'essai de tassement si le volume relevé après 10 tassements moins le volume à 500 tassements est inférieur à 20 ml (bon remplissage de la matrice).



**Figure II.9 :** Photo Appareil de l'aptitude au tassement utilisé.

### *II.1.2.2 .3 Tamiseuse à vibrations :*

L'analyse de la granulométrie (mesure de la taille des grains) permet de classer les poudres en fonction de la taille de leurs particules. Le tamisage est la séparation de particules solides d'après leurs grosseurs, grâce à un jeu de tamis. Un tamis est formé par un tissage de fils métalliques ou de Nylon qui laissent libres entre eux des espaces carrés appelés ouvertures ou mailles. La distance entre deux fils ou mailles correspond à une dimension précise, exprimée en millimètres ou en micromètres, qui définit le numéro du tamis correspondant. La pharmacopée donne une liste des tamis de contrôle dont les numéros vont de 38 à 11 200 (soit 38  $\mu\text{m}$  à 11,2 mm d'ouverture des mailles). Pour une analyse granulométrique d'une poudre, on superpose un certain nombre de tamis dont les dimensions des mailles vont décroissant (du tamis supérieur ayant les mailles les plus larges au tamis inférieur ayant les mailles les plus étroites). L'ensemble est agité pendant environ 10 minutes.

A la fin de l'opération, la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée, les résultats sont portés sur un graphique. L'examen de la courbe obtenue (ou histogramme de fréquence ou de répartition) permet de recueillir les renseignements sur la répartition granulométrique et l'homogénéité des différentes particules d'une poudre.



**Figure II.10 :** Photo de Tamiseuse à vibrations utilisé.



### II.1.2.2 .3 La Masse:

Dans notre travail les contrôles sont effectués à intervalles réguliers. L'uniformité de masse est effectuée sur 10 comprimés. On pèse 10 comprimés, la masse pour chaque comprimé doit se trouver entre:

739 ,20-800 ,8 mg. La valeur cible est de:770mg.



**Figure II.11 :** Photo balances-laboratoire-électroniques.

### II.1.2.2 .4 Friabilité :

Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé, Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être inférieure à 1%. Elle doit donc être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. La Pharmacopée décrit l'appareil à utiliser pour cet essai et les conditions opératoires à observer. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.

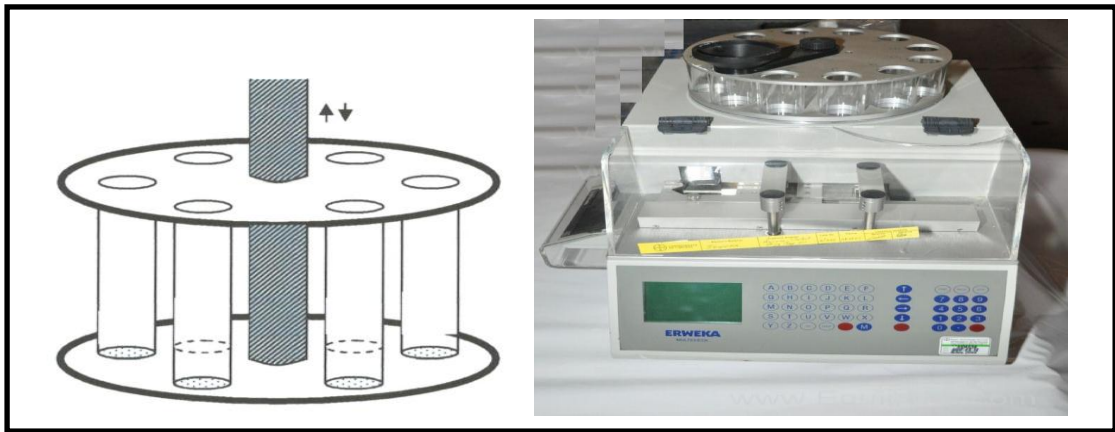


**Figure II.12:** photo Friabilimetre (ERWEKA).



### II.1.2.2 .5 Temps de désagrégation ou de délitement:

Cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication. Il existe différents types d'appareils pour cet essai. Celui de la Pharmacopée européenne est constitué par six tubes en verre de 77,5 mm de long et 21,5 mm de diamètre intérieur. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées de six trous. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60 mm:  $30 \pm 2$  déplacements (montée et descente) par minute. L'ensemble est plongé dans de l'eau ou une solution tampon à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique de densité spécifique comprise entre 1,18 et 1,20. Pour l'essai, on place un comprimé nu puis un disque dans chaque tube. Au bout d'un certain temps, il ne doit rester aucun résidu sur les grilles.



**Figure II.13 :** Photo de l'appareil de désagrégation utilisé.

### II.1.2.2 .6 Dureté ou résistance à la rupture:

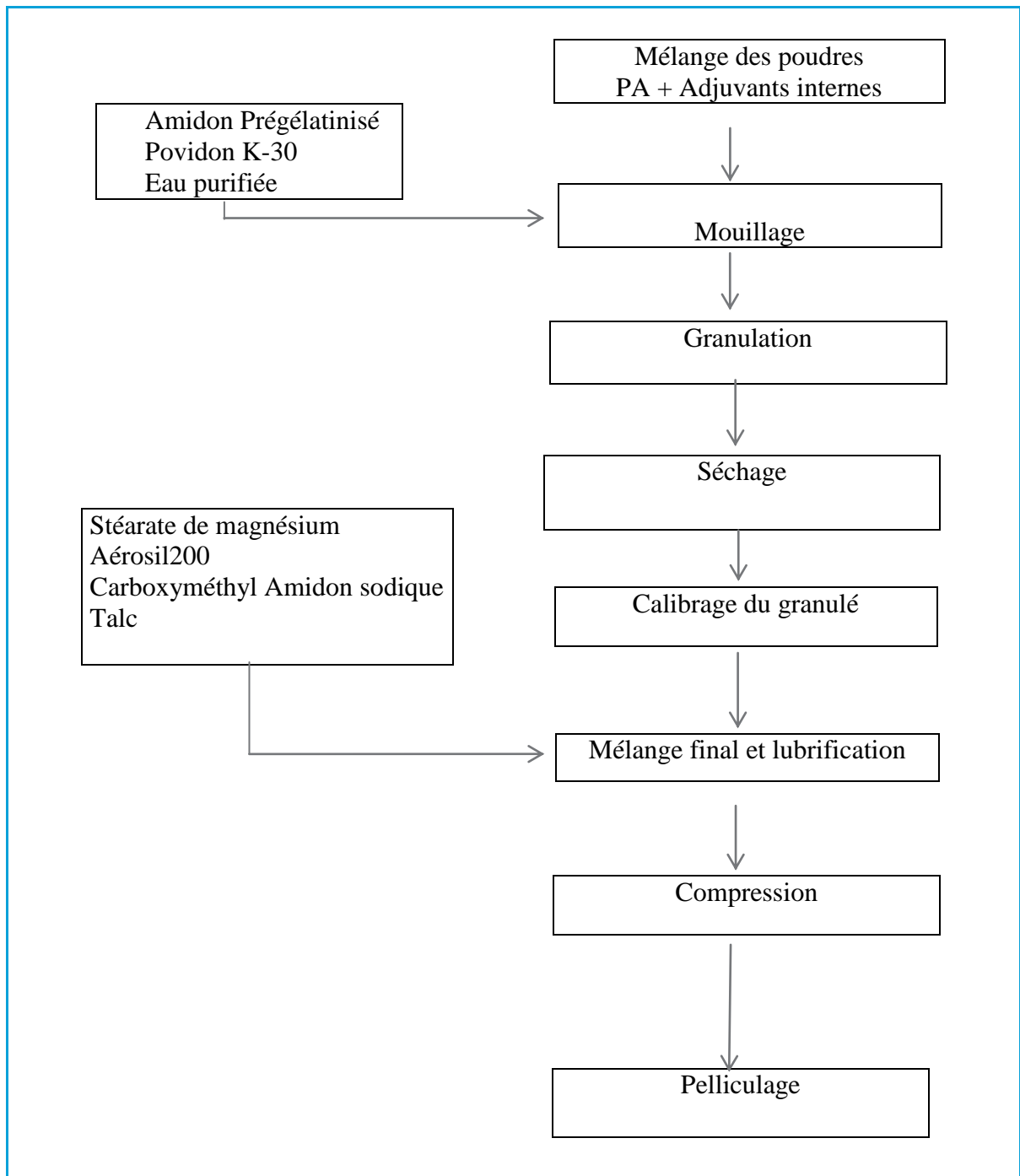
L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. Pour cet essai, il faut noter la position du comprimé par rapport à la direction de l'application de la force selon la forme, la barre de cassure et la gravure, le cas échéant. Les comprimés doivent être placés tangentiellement et au plus près du milieu de la mâchoire mobile.



**Figure II.14 :** Duromètre (ERWEKA) .

## II. 1.2 METHODES :

L'objectif primordial de notre travail consiste à étudier la granulation humide dans un mélangeur granulateur à haut taux de cisaillement et, ainsi de déterminer les conditions opératoires optimales pour la préparation de grains cohérents et de taille considérable. On a travaillé avec l'équipe de recherche et développement pour l'élaboration d'un procédé optimal. Les comprimés Meflox<sup>®</sup> sont fabriqués par compression après granulation humide selon le logigramme suivant:



**Figure II.15 :** logigramme des étapes de fabrication des comprimés de Meflox<sup>®</sup> 500 mg.

Conditions de fabrication:

Que ce soit pour les opérations de mouillage, de granulation, de compression ou de pelliculage les paramètres environnementaux sont les mêmes à savoir:

- L'humidité relative: (Limites: 30-65%).
- La température (Limites: 17-25°C).
- La pression différentielle :(Limites: >6 Pa).

Procédé de fabrication :

La fabrication industrielle du Meflox<sup>®</sup> se fait selon le logigramme présenté ci-dessus,

*II. 1.2 .1 les essais de formulation :*

Les essais de reformulation proposés sont basés sur la variation de quelques facteurs de granulation :

- Quantité du liquide de mouillage qui varie de (30 ml à 250 ml)  
Vitesse d'agitation Agitateur (30 à 100 tr/min) et Emoteur (200 à 1000 tr/min).
- Concentration de la solution se mouillage  
(PVP : 1.5% ; 2% ; 2.5%).  
(Amidon Prégélatinisé 1.5% ; 2% ; 2.5%).

Et ce de telle sorte que la formule réponde à un certain nombre de critères :

- Aptitude à l'agglomération et sensibilité aux variables opératoires,
- Absence d'interférences majeures lors des caractérisations des cinétiques de distribution du liquide de mouillage,
- Dureté de grain suffisante pour subir les caractérisations sans modification de structure. [18]

II. 1.2 .2 . Condition opératoires des essais de granulation : Effets des variables de procédés :

Dans le tableau suivant sont regroupées les différentes conditions opératoires que nous avons étudiées :

**Tableau II .6 :** Condition opératoires des essais de granulation.

Essai N°	Liant	Vitesse Agitateur tr.min <sup>-1</sup>	Vitesse chopper tr.min <sup>-1</sup>	Temps
N°1	Eau Purifiée 140 ml Povidone 1.5% Amidon Pré 1.5%	V <sub>1</sub> = 75 V <sub>2</sub> = 50 V <sub>3</sub> = 50 V <sub>4</sub> = 80	V <sub>1</sub> = 750 V <sub>2</sub> = Ct V <sub>3</sub> = Ct V <sub>4</sub> = 800	t <sub>1</sub> = 10 min t <sub>2</sub> = 5 min t <sub>3</sub> = 3 min t <sub>4</sub> = 2 min
N°2	Eau Purifiée 250 ml Povidon 1.5% Amidon Pré 1.5%	V <sub>1</sub> = 20 V <sub>2</sub> = 40 V <sub>3</sub> = 50 V <sub>4</sub> = 80	V <sub>1</sub> = 1000 V <sub>2</sub> = Ct V <sub>3</sub> = 500 V <sub>4</sub> = 700	t <sub>1</sub> = 2 min t <sub>2</sub> = 3min t <sub>3</sub> = 3 min t <sub>4</sub> =2 min
N°3	Eau Purifiée 250 ml Povidon 2% Amidon Pré 1.5%	V <sub>1</sub> = 20 V <sub>2</sub> = 35 V <sub>3</sub> = 60 V <sub>4</sub> = 100	V <sub>1</sub> = 1000 V <sub>2</sub> = 200 V <sub>3</sub> = 500 V <sub>4</sub> = 800	t <sub>1</sub> = 2 min t <sub>2</sub> = 2min t <sub>3</sub> = 3 min t <sub>4</sub> =3 min
N°4	Eau purifiée 250 ml Povidon 2% Amidon Pré 2%	V <sub>1</sub> = 30 V <sub>2</sub> = 50 V <sub>3</sub> = 70 V <sub>4</sub> = 100	V <sub>1</sub> = 1000 V <sub>2</sub> = 500 V <sub>3</sub> = 700 V <sub>4</sub> = 1000	t <sub>1</sub> = 3 min t <sub>2</sub> = 2 min t <sub>3</sub> = 2 min t <sub>4</sub> = 1 min
N°5	Eau Purifiée 250 ml Povidon 2.5% Amidon Pré 2.5%	V <sub>1</sub> = 40 V <sub>2</sub> = 60 V <sub>3</sub> = 80 V <sub>4</sub> = 100	V <sub>1</sub> = 1000 V <sub>2</sub> = 600 V <sub>3</sub> = 800 V <sub>4</sub> = 1000	t <sub>1</sub> = 4 min t <sub>2</sub> = 3 min t <sub>3</sub> = 2 min t <sub>4</sub> = 1 min

V<sub>1</sub>= Vitesse Avant la granulation

V<sub>2</sub>= Vitesse Début de la Granulation

V<sub>3</sub>=Vitesse Au milieu de la Granulation

V<sub>4</sub>= Vitesse fin de la Granulation

## II.2 RESULTATS ET DISCUSSIONS :

Dans cette partie de notre travail nous exposerons les résultats et discussions des essais réalisés à l'échelle laboratoire afin de déterminer les conditions opératoires optimales de la granulation humide de Meflox<sup>®</sup> en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement :

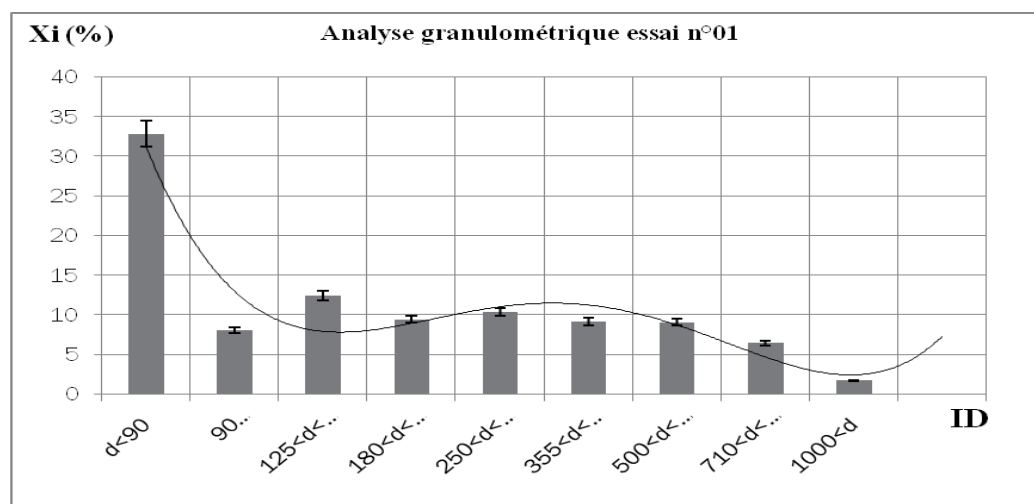
### II.2.1. Essai de granulation humide de Meflox<sup>®</sup> à l'échelle laboratoire :

Dans le but de comprendre les phénomènes mis en jeu de la granulation humide de Meflox<sup>®</sup>, nous avons entamé des essais de granulation à l'échelle laboratoire, sous les mêmes conditions opératoires utilisées à l'échelle industrielle (données par la société SOMEDIAL).

Les différents résultats des tests des contrôle rhéologique ainsi que l'analyse granulométrique sur les granules obtenus sont donnés respectivement par le (tableau II.7) et la (figure II.15).

**Tableau II .7 :** Test rhéologique sur les granules les 5 essais.

Essais	Ecoulement (s)	Aptitude au Tassement (ml)	L'indice de Hausner	Indice de compressibilité	Humidité résiduelle (%)
Essai n°01	5,62	23	1,297	22,941	2,33
Essai n°02	7,11	9	1,144	12,621	3,48
Essai n°03	6,66	6	1,091	8,376	3,76
Essai n°04	5,76	8	1,117	10 ,539	3,92
Essai n°05	6,43	9	1,082	7,639	4,15



**Figure II.16 :** Histogramme de l'analyse granulométrique de l'essai n°1.

A lumière des résultats affichés au tableau et l'histogramme ci-dessus, nous avons observé que les grains préparés selon les mêmes conditions opératoires à l'échelle industrielle (essai 1 ou produit SOMEDIAL), sont pas directement compressible car le test de tassement ne répond pas à l'exigence de la Pharmacopée Européenne (Norme < 20m1) (Tableau II.7).

**Tableau II.8 :** Test pharmaco technique sur les comprimés obtenus.

TESTS	RESULTATS		NORMES	REFERENCE	OBSERVATION
Dimensions	Diamètre Epaisseur		13,3 - 13,5 4,80 - 5,85	Dossier Technique	conforme
Poids moyen (mg)	Début	750	739 - 800 ,8	Ph .Eur 2011	conforme
	Milieu	788			
	Fin	775			
la dureté (kpa)	Début	19	12 kp -16 kp	Dossier Technique	non conforme
	Milieu	18			
	Fin	17			
la friabilité (%)	Début	0,090	< à 1 %	Ph .Eur 2011	conforme
	Milieu	0,056			
	Fin	0,060			
le délitement (min)		22 min	< 15min	Ph Eur 2011	non conforme

D'autre part on peut observer d'après les résultats de l'histogramme de l'analyse granulométrique affichés par (Figure II.15), que le pourcentage des fines particules est un peu élevé (supérieur à 12%) ce qui a est à l'origine d'un mauvais tassement (supérieur à 20 ml).

L'analyse pharmaco technique après compression des grains obtenus, en termes de friabilité, dureté et test de délitement, vient de confirmer les résultats des tests de contrôle rhéologique. Cela est peut être du a la faible quantité de la solution liante qui mène à l'obtention des grains à des petite taille et des propriétés mécaniques et rhéologique.

### II.2.2. Influence du volume de la solution liant sur la formation du grain :

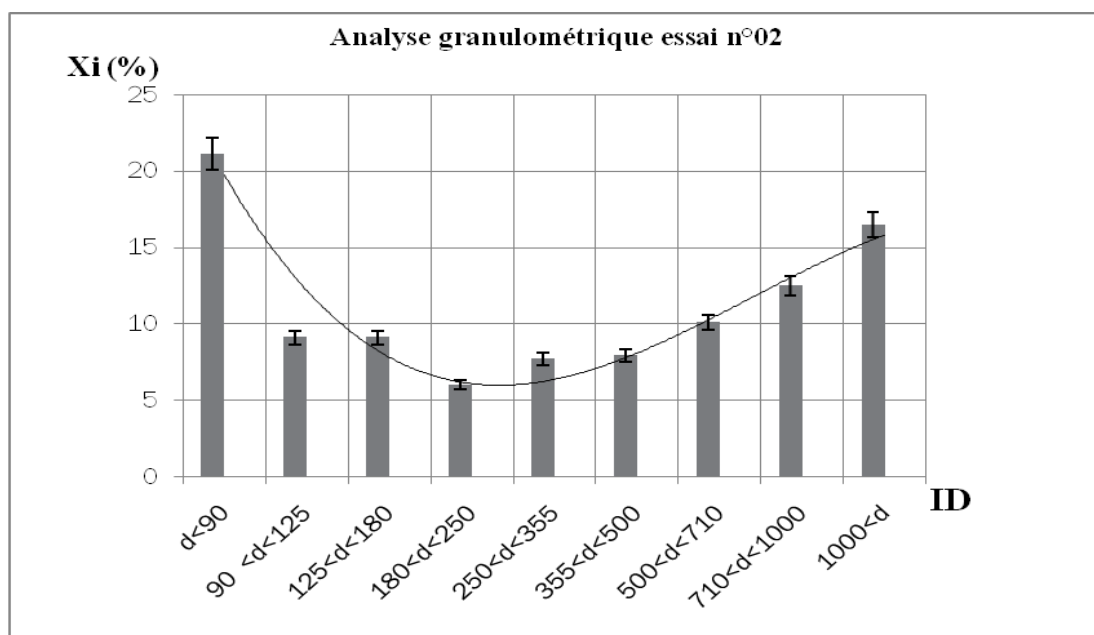
Dans cette partie de notre travail nous nous somme intéressés à l'étude de l'influence du volume de la solution liante sur la formation du grain à l'intérieur du mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement. Pour ce faire, plusieurs essais ont été réalisés pour des volumes en solution liante variant de ;

(140 ml / 180 ml / 210 ml / 230 ml / 250 ml) et gardant les conditions opératoire suivantes constantes :

- La durée de granulation = 10 min.
- La concentration en solution liante = Povidone 1.5%, Amidon Prégélatinisé 1.5%.
- Vitesse de rotation du mélangeur = entre : 40 à 80  $\text{tr}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Les différents résultats de l'analyse granulométrique sur les granules obtenus sont donnés par la (figure II.16).

Au vue des différents résultats obtenus, en termes de test rhéologique, sont regroupés dans le (tableau II.7). Sur ce tableau on peut constater que l'aptitude au tassement et l'écoulement se sont améliorés d'avantage. De même l'analyse granulométrique affichée par la (figure II.16) montre clairement que le pourcentage des fines particules a diminué mais cela ne satisfait toujours pas aux exigences de la Pharmacopée Européenne (inférieur à 10%). Cette amélioration de la qualité rhéologique des grains, est expliquée par le faite que l'augmentation de la solution mouillante jusqu'à 250 ml permet de créer des pongs liquide entre les particules ce qui a favorisé davantage la granulation de poudre.



**Figure II.17 :** Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'influence du volume de la solution liante.

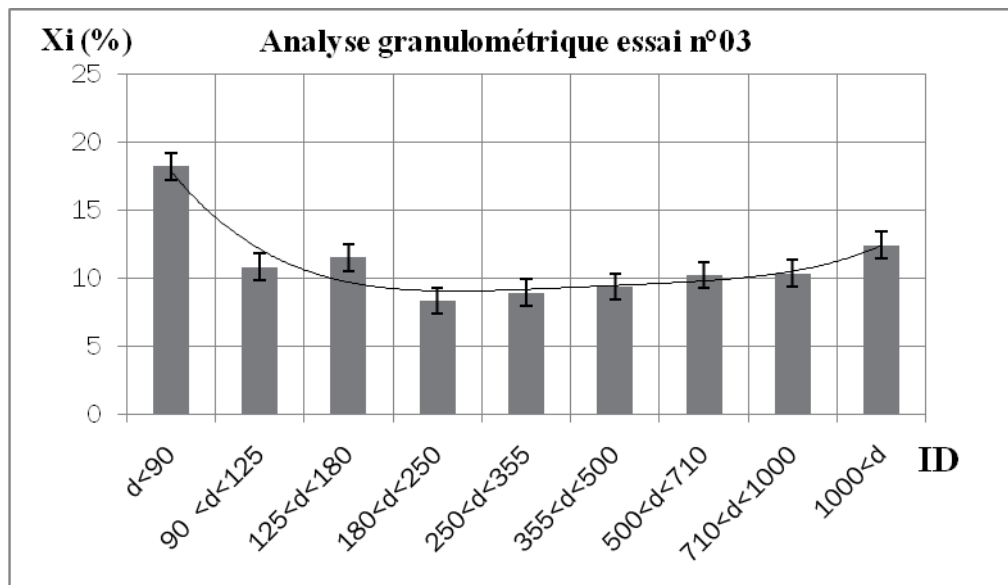
**Tableau II.9 :** Test pharmaco technique sur les comprimés.

TESTS	RESULTATS	NORMES	REFERENCE	OBSERVATION	
Dimensions	Diamètre Epaisseur	13,3 - 13,5 4,80 - 5,85	Dossier Technique	conforme	
Poids moyen (mg)	Début	744	Ph .Eur 2011	conforme	
	Milieu	774			
	Fin	785			
la dureté (kpa)	Début	13 ,80	12 kp -16 kp	Dossier Technique	conforme
	Milieu	14, 30			
	Fin	14 ,80			
la friabilité (%)	Début	0,120	< à 1 %	Ph .Eur 2011	conforme
	Milieu	0 ,124			
	Fin	0 ,127			
le délitement (min)		19	< 15min	Ph Eur 2011	non conforme



### II.2.3. Influence de la concentration du liant sur la cohésion du grain

Afin de déterminer la concentration optimale en solution liante, plusieurs essais ont été effectués en modifiant la composition de cette dernière soit par l'augmentation de Povidon, ou bien l'amidon Prégélatinisé.



**Figure II.18 :** Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'influence de la concentration du liant sur la cohésion du grain.

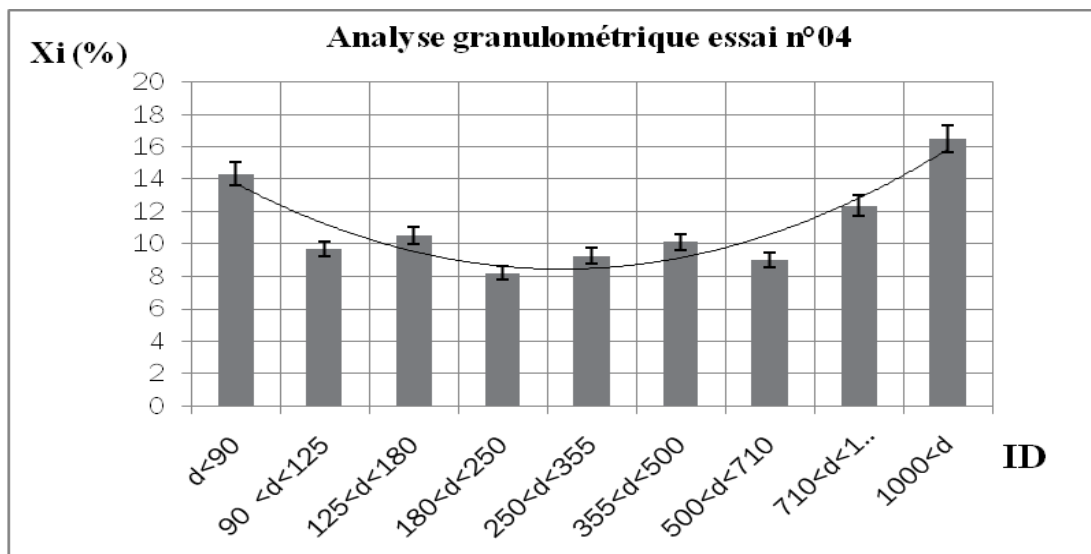
D'après les différents résultats obtenus en terme de propriétés rhéologiques (tableau II.7) et granulométrique (figure II.17) nous avons pu enregistrer une diminution remarquable des fines particules mais cela reste toujours non satisfaisant, donc l'augmentation du pourcentage Povidon jusqu'à 2% et en gardant le pourcentage de l'amidon Prégélatinisé constant de l'ordre de 1,5 % dans la solution liante a permis une diminution légère de pourcentage particules fines.

Par ailleurs, l'augmentation de la concentration de l'amidon Prégélatinisé dans la solution liante jusqu'à 2%, diminue le pourcentage des fines particules (qui s'approche de la norme). En effet l'ajout d'un liant dans la solution liante permet de rendre les poudres liquides formés lors de la granulation plus rigides et plus résistants ce qui permet d'augmenter le rendement de la granulation et de diminuer le pourcentage des fines particules, donc de cette étude nous avons pu déterminer une concentration optimale en

solution liante correspondante à une composition de 2% en Povidon et 2% en amidon Prégélatinisé.

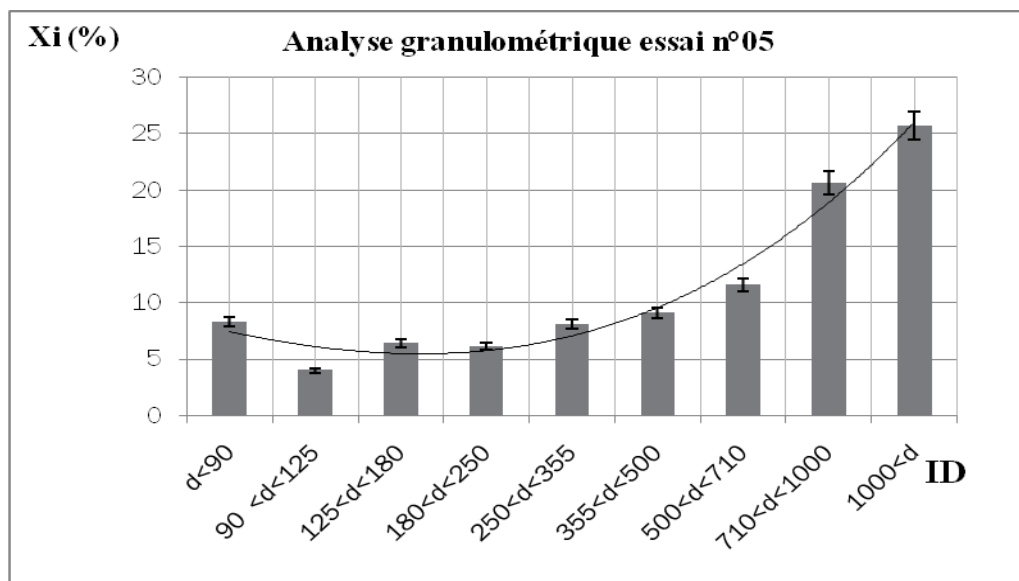
#### II.2.4. : Influence du rapport de la concentration de liant/ désintégrant

L'étude de l'influence du rapport de la concentration en liant/désintégrant, permet de déterminer le rapport optimale pour une bonne granulation ce qui mène à une préparation des comprimés avec des propriétés importantes et répondent aux normes exigées. Les résultats obtenus de cette étude sont donnés sous forme des histogrammes de l'analyse granulométrique schématisée par la (figure II.19).



**Figure II.19** : Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'effet Influence de la concentration du désintégrant.

Au regard des ces résultats, on peut observer que le pourcentage des fines particules est inférieur à 10%, ce qui montre que l'augmentation du rapport concentration en liant /désintégrant permet d'avoir une phase de granulation plus adéquate avec des qualités physique (écoulement, tassement, granulométrie) conformes à la norme décrite par la pharmacopée européenne.



**Figure II.20** : Histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'effet du rapport solution en liant/désintégrant.

**Tableau II.10** : Test pharmaco technique sur les comprimés.

TESTS	RESULTATS		NORMES	REFERENCE	OBSERVATION
Dimensions	Diamètre Epaisseur		13,3 - 13,5 4,80 - 5,85	Dossier Technique	conforme
Poids moyen (mg)	Début	766	739 - 800 ,8	Ph .Eur 2011	conforme
	Milieu	748			
	Fin	793			
la dureté (kpa)	Début	13 ,80	12 kp -16 kp	Dossier Technique	conforme
	Milieu	14, 30			
	Fin	14 ,80			
la friabilité (%)	Début	0,109	< à 1 %	Ph .Eur 2011	conforme
	Milieu	0,100			
	Fin	0,119			
le délitement (min)		8	< 15min	Ph Eur 2011	conforme

### II.2.5. Discussion des résultats :

A la lumière des résultats des contrôles pharmaco-techniques des comprimés obtenus à partir des différents essais montrent que les paramètres de poids moyen et de friabilité demeurent conformes pour l'ensemble des essais, ce qui mène à éviter le problème de collage des grains dans la chambre de compression. Par contre pour le paramètre dureté qui est tributaire de la quantité des fines particules dans le grain est resté en dehors des normes et ce pour l'essai 1 où la proportion des fines particules est très importante (35%) ceci s'explique par l'aptitude des fines particules de s'insérer dans les interstices entre les grains et donc de rendre la rupture du comprimé très difficile.

Néanmoins nous avons constaté que seul l'augmentation du rapport concentration en liant/ désintégrant augmente le délitement des grains préparés et ce en raison du pourcentage des fines qui a été réduit jusqu'à une valeur acceptable.

En effet les fines peuvent aussi de part leur taille très réduites retarder la diffusion du liquide et donc la désintégration prolongée ce qui peut se répercuter sur la vitesse de dissolution du principe actif par la diminution de celle-ci. Donc on peut conclure que les conditions optimales de la granulation humide en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement sont :

- Vitesse d'agitation du mélangeur =  $80 \text{ tr. min}^{-1}$
- Volume de la solution liante = 250 ml
- Concentration en solution liante = Povidon 2,5 %, Amidon Prégélatinisé 2,5%

## CONCLUSION

A travers ce travail, nous souhaitons apporter de nouveaux éclairages sur le procédé de granulation par voie humide en granulateur à haute vitesse de cisaillement. En effet, la compréhension de la manière dont le volume et la concentration de la solution de mouillage influe la formation des grains obtenus et la qualité du produit fini permettrait de faciliter la maîtrise de ce procédé. Il a déjà été mis en évidence dans la littérature et par les travaux de thèses précédents que ces propriétés avaient un impact non négligeables dans la mise en œuvre du procédé. De plus, ces résultats sont en accord avec l'approche moderne décrivant la granulation, et ont mis en évidence l'existence de plusieurs mécanismes concomitants dans la formation des grains. Cependant, ces deux paramètres ont toujours été étudiés conjointement.

Dans ce travail, nous nous sommes pu montrer qu'un liquide de mouillage dont le volume est insuffisant (faible) ne semble pas l'idéal. En effet, un abaissement de celle-ci conduit à un signal de mouillage local. Ce phénomène traduit par une hétérogénéité de taille et de consistance des grains présents dans le bol. Ceci est confirmé par l'étude de la distribution granulométrique qui montre que lorsque le volume de la solution de mouillage est insuffisant, les distributions ont tendance à être bimodales et plus larges que lorsque le volume du liquide de mouillage est suffisant (élevée). Concernant le paramètre de la concentration, son influence directe est moins nette. Cependant, l'association d'une concentration élevée et d'un volume de la solution de mouillage élevée semble être le meilleur compromis pour le contrôle des caractéristiques du produit fini granulé.

Enfin ce travail ouvre le champ à une suite expérimentale qui pourrait apporter plus d'indications à la discussion notamment les conditions opératoires optimales pour une granulation humide en granulateur à haute vitesse de cisaillement, Les observations faites soulignent également l'importance de la prise en compte de la nature de la poudre à granuler, notamment le volume et la concentration de la solution de mouillage qui est sans doute deux paramètres non négligeable dans l'explication des mécanismes.

## Références bibliographiques

---

- [1]: Arp Z., Smith B., Dycus E., O'Grady D.; Optimization of a High Shear Wet Granulation process using Focused Beam Reflectance Measurement and Particle Vision Microscope Technologies; Journal of Pharmaceutical Sciences; 100(8); 3431-3440; 2011.
- [2]: Pascal WEHELE, PHARMACIE GALENIQUE, Formulation et technologie pharmaceutique, Edition Maloine 2007, pp 17-22, 13,14 ,15.
- [3]: A. Le HIR,J ,-C .CHAUMEL ,and D BROSSARD ,formes Orales ,Pharmacie galénique bonne pratique de fabrication des médicaments, 2009, MASSON PARIS.
- [4]: MORETON ,R.C, Functionality and performance of Excipients ,in Pharmaceutical Technology.2003:USA.P.240-250.
- [5]:M.VEILLARD,La formulation ou le choix des excipients, in S.T.P PHARMA P.29-36.
- [6]:H Rhmpf,the strength of granules and agglomerates,Agglomeration,W.AKnepper (Ed), Wiley,379-414.
- [7]:L.LAugsburger ,M.K.Vuppala,P. Holm, Handbook of pharmaceutical Granulation Technology D.M Parikh ed,M.Dekker,Inc New York P.195-210.
- [8]:M.Ritala,P.Holm,Schaefer,H.G.Kristensen, Influence of liquid bonding strength on power consumption during granulation in high shear mixer,Drug Development of Industrial Pharmacy.14,1041-1060.
- [9]: Rowe R.C., Binder Substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity, International Journal of Pharmaceutics,; 149-154,
- [10]: Johansen A., Schæfer T., Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 12; 297-309; 2001.
- [11]:Holm P., Jungersen O., Schafer T., Kristensen H.G. Granulation in high speed mixers: Part 1. Effects of process variables during kneading Pharm. Ind. p. 806–811.
- [12]: Alkhatib A.K., Briens L., Influence of initial mixing on granule properties; 5th International Granulation Workshop, Lausanne, 20 -22 Juin 2011.

**[13]** :Mangwandi C., Adams M.J., Hounslow.; Effect of batch size on mechanical properties of granules in high shear granulation; Powder Technology; 206; 44-52; 2011 .

**[14]**: Instone T., Pearson J.M.K., Hounslow M.J., An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration, Powder Technology, 97 246-257, 1998.

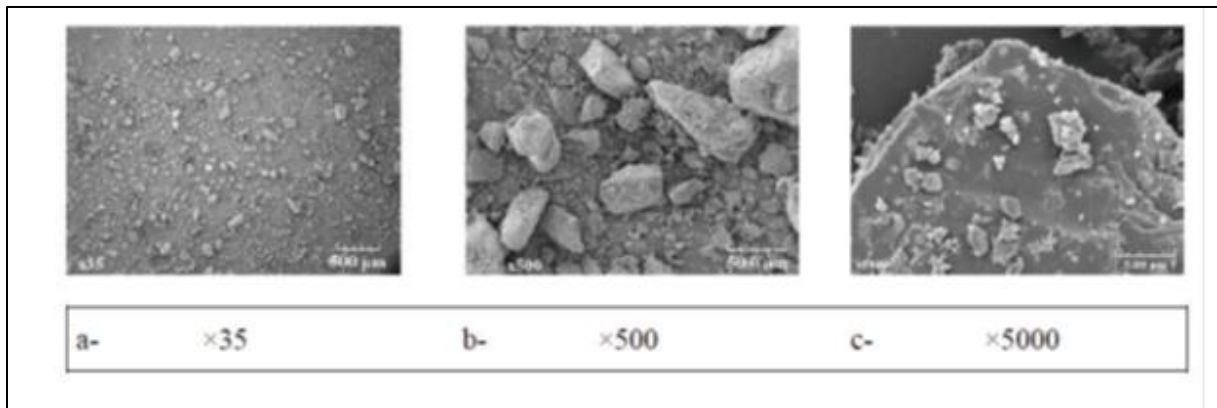
**[15]**: Knight P.C., An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer, Powder Technology, 77 159-169.

**[16]** : Pharmacopée européenne 6e\_Edition\_6.0\_Tome\_2 (2008) P 1670 -1671 .

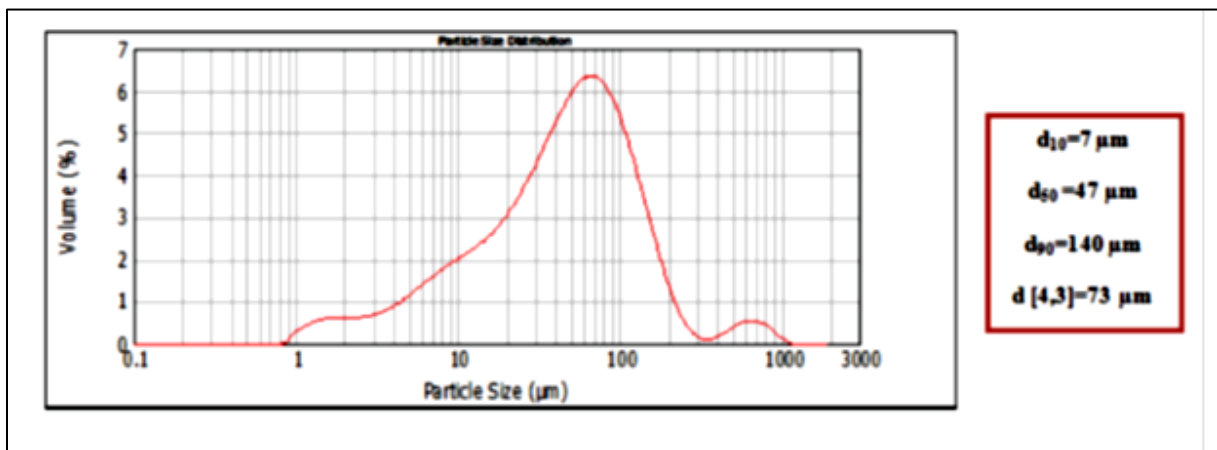
**[17]**: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6e\_Edition Edited by Raymond C Rowe  
Bpharm, PhD, DSC, FRPharmS, FRSC, CPhys, MInstP Chief Scientist

**[18]** :F. RODRIGUEZ and P. MICHAUD, Méthodologie expérimentale et optimisation,  
In Formes Pharmaceutiques pour application locale. 1996: Paris. p. 236-273.

# ANNEXE



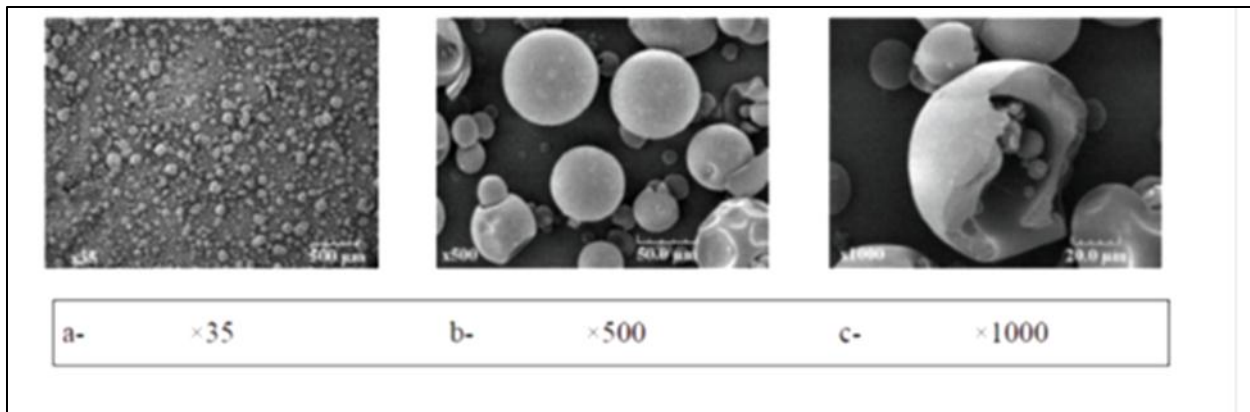
L'observation au MEB (Microscope Electronique à Balayage) de la poudre de lactose



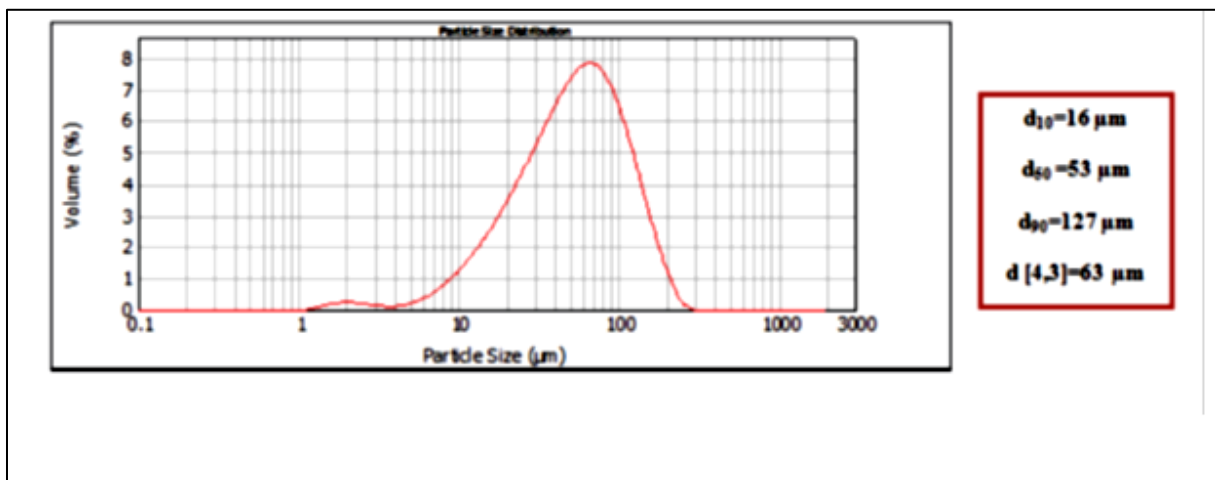
La distribution granulométrique lactose

Le diamètre moyen des particules composant la poudre de lactose est de l'ordre de 47  $\mu\text{m}$  (Figure 27). En outre, la polydispersité constatée par observation au MEB est aussi visible par la distribution granulométrique où est observé un pic de petites particules probablement dû au décollement des fines particules adsorbées sur les plus grosses.



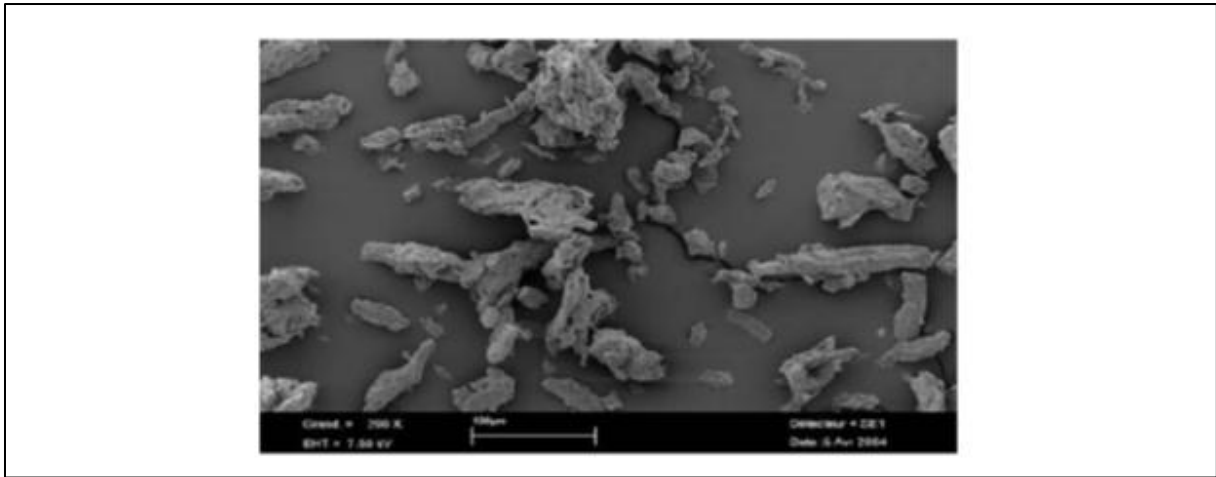


Les observations au MEB de la poudre de PVP

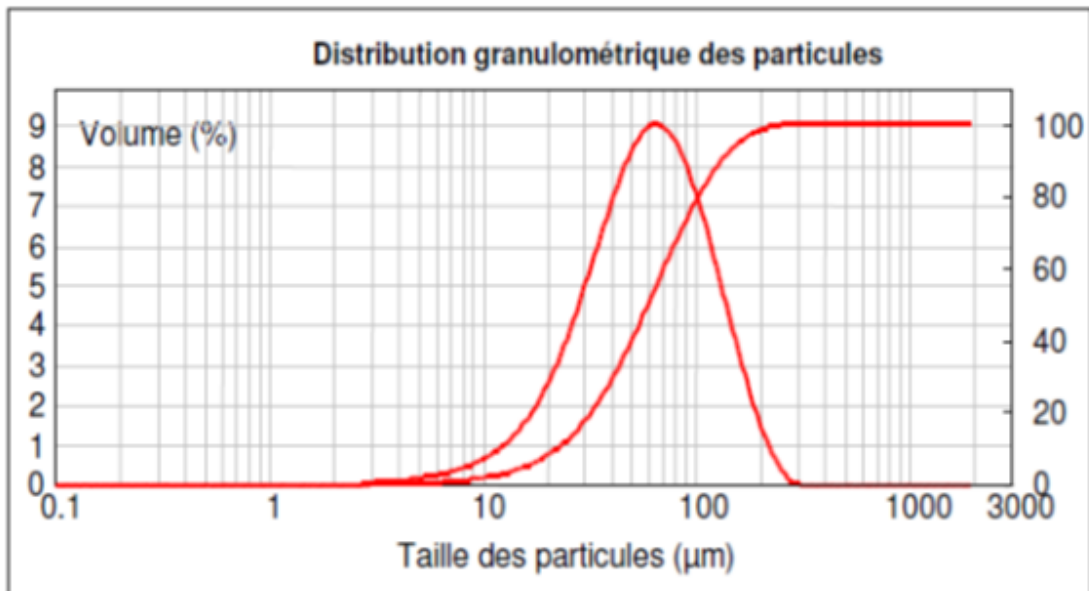


La distribution granulométrique de la poudre de PVP

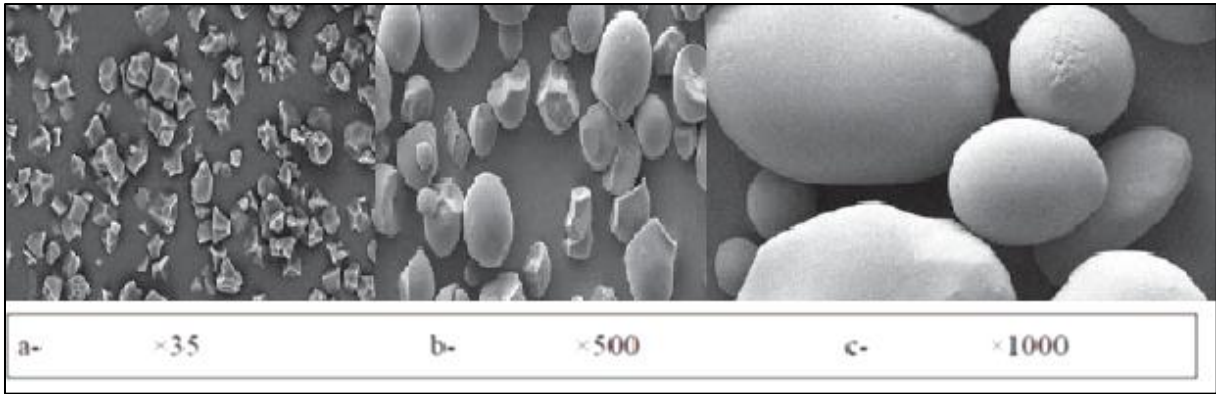
Le diamètre moyen des particules composant la poudre de PVP est de l'ordre de 53 µm. La poudre de PVP présente une distribution en taille beaucoup plus étroite que celle de la poudre de lactose pour un diamètre moyen quasi équivalent.



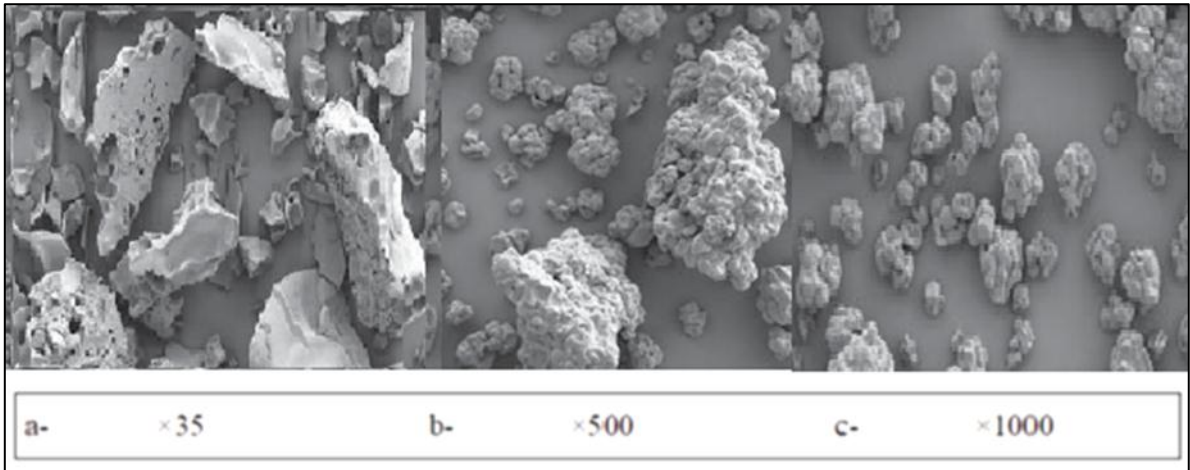
Les observations au MEB de la Cellulose microcristalline



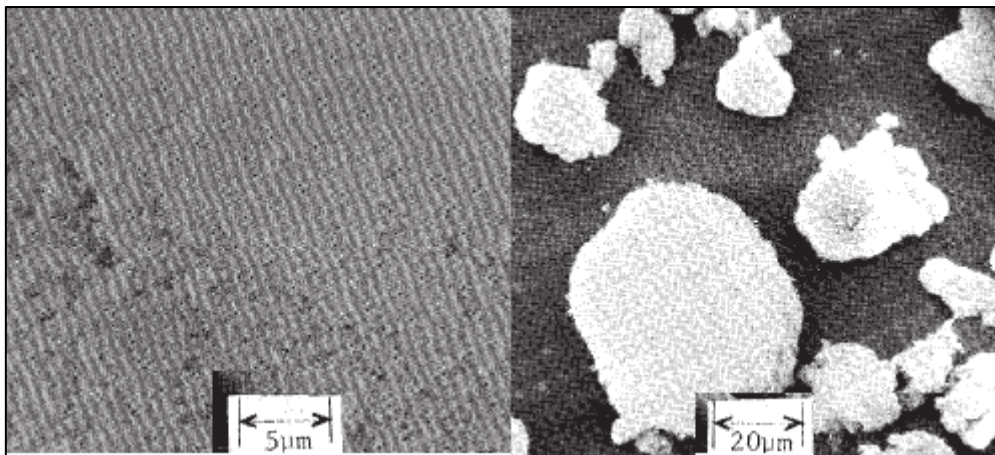
La distribution granulométrique de la Cellulose microcristalline



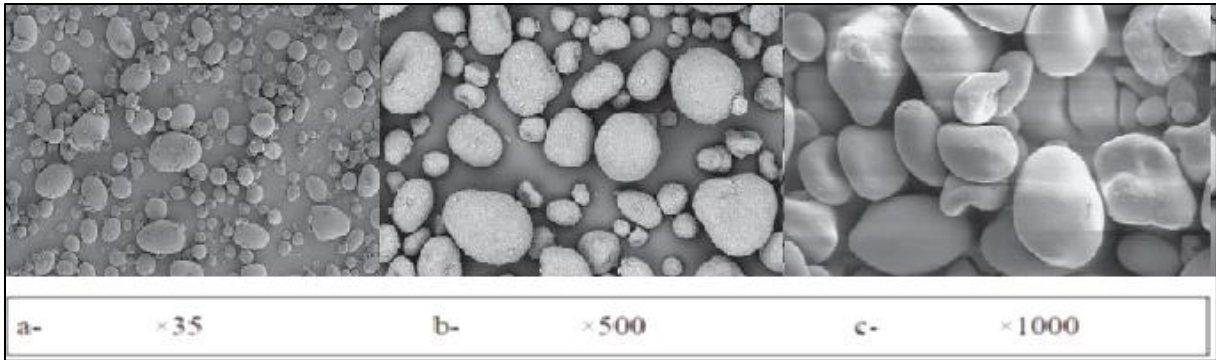
Les observations au MEB de la Amidon de maïs



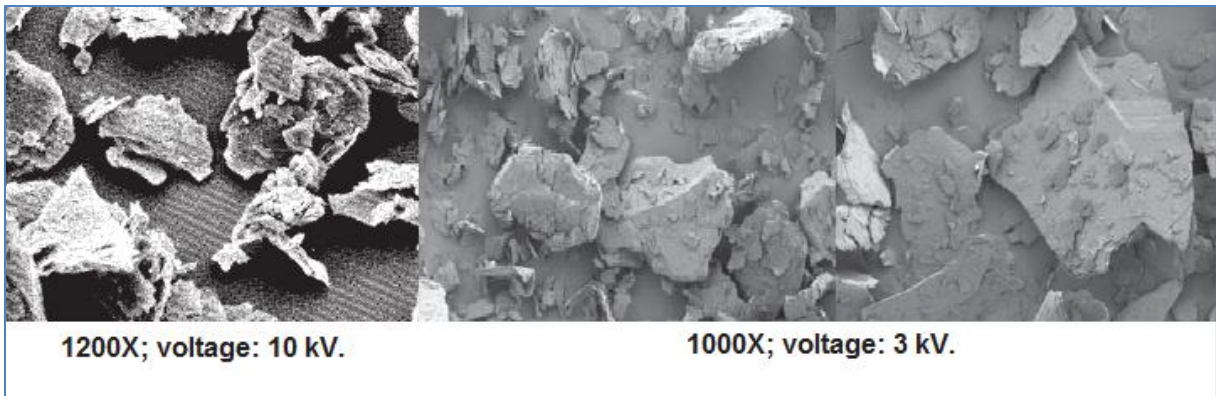
Les observations au MEB de l'Amidon Prégélatinisé



Les observations au MEB de la Silice Colloïdale (Aérosil200)



Les observations au MEB de la Carboxyméthyl Amidon sodique



Les observations au MEB de la Talc