

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 01

Département de Génie de Procédés  
Option Génie de Procédés de Matériaux  
MEMOIRE DE MASTER 02

## **Les paramètres influençant la granulation humide en Industrie Pharmaceutique**

---

**Elaboré par :**

KERROUCHE SAMAH

BOUDINA WIDAD

**Jury d'évaluation :**

Président

Examinatrice

Encadreur

Co-encadreurs

2019/2020



---

## Remerciement

---

✚ Avant toute chose, nous tenons à remercier notre Dieu tout puissant pour nous donner le courage et la patience pour terminer notre étude.

- Nous tenons à remercier respectueusement notre promoteur M .Damardji Boulem pour ses directives, ses recommandations et ses remarques constructives.
  - Nous tenons à remercier Mdm F .Zerman notre chef d'option pour son orientation.
  - Un grand merci pour notre meilleur enseignant M.Touil pour tous ce qu'il nous donne soit dans le domaine d'étude ou autres .
  - Nous tenons à remercier tous les enseignants du département de génie de procédés et la famille de spécialités de génie des procédés des matériaux, enseignants et étudiants .
  - Nous remercions de tout cœur tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.
-

*À tous ceux qui m'encourage pour arriver à ce jour-là...*

Premièrement, je dédie ce travail avec grand amour à celle qui  
m'embrasse avec ses yeux tous ces années.. **À ma mère..**

À mon trésor, mon support dans la vie qui me donne la force pour  
continuer.. **À mon père**

À mes chers frères ,ma source de force **Abdelmalek ,Zaki et ishak..**

À ma petite coup de cœur ..ma petite sœur **Rahma..**

À mes fleurs cousines **Kaouthar , Houda, Samia et Zola ..**

À ma sœur..ma moitié.. l'amie de situation **Nassima**

À ce qui me soutien tous ces années. **Cher Farouq**

À mon équipe des derniers années Widad ma binôme, Aisha ,Aziza  
,Mimi et Faiza ..

*Samah ..*

# *Dedicace*

***Je dédie ce travail à toute ma famille mais surtout à ma mère  
pour qu'elle puisse être fière de son petite ingénieure***

***A ma sœur Lila qui m'a appris à écrire les alphabets, et  
Warda qui a toujours été là pour moi pendant mes cinq années  
universitaires***

***A Meriem qui sait toujours me fait rire, et ma chère Khadidja  
et à mon petit frère houssine qui est toujours là à deux pas***

***A mes amis et collègues pour les moments inoubliables***

*Widad...*

## Résumé :

- La granulation est une procédé de transformation des particules de poudre en agrégat, c'est une opération d'agrandissement des particules en des grains ou des granulés.
- La granulation humide se réalisera par l'ajout de solution liante et autre adjuvants pour confirmer l'adhésion des petite particules de poudre et la formation des grains plus au moins poreux et plus au moins résistants.
- L'étape majeur de formation des comprime est le mélange de poudre pour assurer la bonne uniformité de composition de chaque unité de comprime.
- L'objectif de notre travail est de déterminer les paramètres influençant les résultats de ce procédé durant et après l'opération.
- On a trouvé que la procédé de granulation humide est une opération difficile à contrôler a cause de l'influence de chaque petit détail durant l'opération sur les résultats obtenue tels que la manière d'ajout de la solution liante et la vitesse de rotation.. , c'est pour cela que les recherches dans ce domaine sont très nombreuses .

## ملخص:

- التحبيب هو عملية تحويل جزيئات المسحوق إلى ركام أو عملية لتوسيع الجزيئات إلى حبيبات أو حبيبات. سيتم تحقيق التحبيب الرطب عن طريق إضافة محلول رابط ومواد مساعدة أخرى لتأكيد التصاق جزيئات المسحوق الصغيرة وتكوين حبيبات مسامية أكثر أو أقل مقاومة.
- الخطوة الرئيسية لتشكيل القرص هي خلط المسحوق لضمان المزيج الصحيح من التركيب لكل وحدة قرص.
- الهدف من عملنا هو تحديد العوامل التي تؤثر على نتائج هذا الإجراء أثناء وبعد العملية.
- لقد وجد أن عملية التحبيب الرطب هي عملية يصعب التحكم فيها بسبب تأثير كل التفاصيل الصغيرة أثناء العملية على النتائج التي تم الحصول عليها مثل معالجة إضافة محلول الموثق وسرعة الدوران. هذا هو السبب في أن البحث في هذا المجال يظل مستمرًا ومتعمقًا في أكثر المعايير تعقيدًا.

## abstract:

- Granulation is a process of converting powder particles into aggregate or it is an operation of enlarging the particles into grains or granules.

- Wet granulation will be achieved by adding a binder solution and other adjuvants to confirm the adhesion of small powder particles and the formation of more or less porous and more or less resistant grains.
  - The major tablet forming step is powder mixing to ensure the right mix of composition for each tablet unit.
  - The objective of our work is to determine the parameters influencing the results of this procedure during and after the operation. It has been found that the wet granulation process is a difficult operation to control because of the influence of every small detail during the operation on the results obtained such as the handling of adding binder solution and the speed of rotation. , this is why research in this area remains continuous and in-depth in the most complex parameters.
-

## Liste des figures

### Chapitre □

---

**Figure I-1 :** Diamètre moyen en masse des grains obtenu en fonction de l'énergie fournie par le mobile d'agitation pour 3 vitesses de rotation.

**Figure □-2:** Résultat d'un essai de granulation humide à trois vitesses d'agitation différentes: a) 300 rpm b) 650 rpm c) 950 rpm.

**Figure I-3:** histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'influence de volume de la solution liante.

**Figure I-4 :** l'effet de la vitesse de rotation sur la densité l'écoulement des grains.

**Figure I-5 :** la distribution granulométrique pour des différent mode d'injection.

**Figure I-6:** évolution de l'indice de friabilité en fonction de la concentration de la solution liante

**Figure I-7 :** photo obtenue au M.E.B des grains d'argile pontée préparée a deux vitesse deux rotation (A : 800tr/min) (B : 100tr/min).

**Figure I-8 :** Deux mécanismes de nucléation en fonction du rapport entre la taille des gouttes de liquide et la taille des particules primaires de poudre a) Nucléation par distribution b) Nucléation par immersion (Schæfer et Mathiesen (1996)).

**Figure I-9:** principe de granulation en lit fluidisé.

**Figure I-10 :** Différents types de porosité dans un arrangement de grains.

**Figure I-11:** Image de l'intérieur d'un Nobilta.

**Figure I-112:** image de la formulation dans la granulation sèche de compactage au rouleau.

**Figure I-13 :** image de la formulation traitée par NOBILTA.

**Figure I-14 :** influence de temps de granulation sur la distribution de taille d'agrégats.

**Figure I-15 :** Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage.

**Figure I-16 :** Schématisation de l'atomisation d'une poudre.

**Figure I-17 :** Schématisation du procédé de granulation par voie colloïdale.

---

Commentaire [Ki1]:



## Chapitre □

---

**Figure □.18 :** Les différentes étapes de la granulation sèche (Lecomte, 2005).

**Figure □.19 :** Granulateur à lit fluidisé.

**Figure □ .20 :** Mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement ;(a): horizontal et (b) : verticale.

**Figure □. 21 :** Mécanisme de la granulation humide (a) Approche classique.

**Figure □. 22 :** Mécanisme de la granulation humide (b) Approche moderne.

**Figure □ .23 :** Mécanisme de formation des nucléis: (a) mécanisme de dispersion; (b) mécanisme d'immersion.

**Figure □. 24 :** Représentation schématique du modèle de coalescence donné par Ennis et al.

**Figure □. 25 :** Carte de croissance des grains d'après Iveson et al. [9]

**Figure . □ 26 :** Effet de la vitesse de cisaillement sur le  $d_{50}$  de grains a) non déformables et b) déformables. (Knight et al., 2000).

**Figure □. 27 :** angle de contact liquide solide.

**Figure □.28 :** effet de la viscosité sur le taux de croissance.

**Figure 1.29 :** Mécanismes de nucléation dépendant de la taille des gouttes

Chapitre 3

**Figure 30 :** Les solides, Les liquides, Les semi-solides

**Figure 31 :** organisation d'une entreprise de production pharmaceutique.

**Figure 32 :** traçabilité de produit pharmaceutique.

---

# Table de matières

---

<b>Introduction générale .....</b>	<b>01</b>
------------------------------------	-----------

<b>Chapitre □ : état de l'art</b>	<b>03</b>
-----------------------------------	-----------

---

## Chapitre □ : granulation 19

<b>□-Granulation .....</b>	<b>19</b>
<b>□.1Granulation sèche.....</b>	<b>19</b>
<b>□.2Granulation humide .....</b>	<b>20</b>
□.2.1Avantages et inconvénients.....	20
□.2.2Equipment utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la granulation humide.....	21
□.2.2.1 Lit fluidisé.....	21
□.2.2.2mélangeur-granulateur à haute taux de cisaillement .....	21
□.2.3 Etapes de granulation humide .....	22
□.2.4 Mécanismes de croissance des granules.....	23
□.2.4.1 Approche classique.....	23
□.2.4.2 Approche moderne.....	24
<b>A. Mouillage et nucléation.....</b>	<b>24</b>
<b>B. Croissance et consolidation.....</b>	<b>25</b>
<b>C. Attrition et fractionnement.....</b>	<b>28</b>
□.2.5 Facteurs influençant la granulation humide .....	29
□.2.5.1 Effet de la vitesse de rotation du mélangeur.....	29
□.2.5.2 Durée de granulation.....	30
□.2.5.3 Concentration du liant.....	30
□.2.5.4 Quantité de la solution liante.....	30
□.2.5.6 La forme des particules.....	30
□.2.5.5 Taille initiale des particules.....	31
□.2.5.7 la surface spécifique .....	31

□.2.5.8 Tension superficielle et interaction poudre / liquide de mouillage.....	31
□.2.5.9 Viscosité du liquide de mouillage.....	31
□.2.5.10 Taille des gouttes.....	33
□.□.2.5.11 Les modes d'ajout du liquide de mouillage ou du liant et les variables qui les contrôlent.....	33
□.2.5.12 Le débit de liquide de mouillage.....	33

## Chapitre □ : les médicaments 34

□.1 Définition des médicaments.....	34
□.2 Formes pharmaceutiques des médicaments .....	34
□.3 Les comprimés.....	35
□.3.1 Définition.....	35
□.3.2 Composition d'un comprimé .....	35
□.3.2.1 Principe actif.....	35
□.3.2.2 Excipient.....	35
a- Les diluants-(Le lactose monohydrate ( $C_{12}H_{24}O_{12}$ )) .....	36
b- L' amidon.....	36
c - La Cellulose Microcristalline (MCC) .....	37
d-Les lubrifiants .....	37
e-Le talc.....	37
f- les liants.....	37
g-Les délitants.....	38
h-Mouillants .....	38
i-Substances tampons.....	38
□.4 Placebo .....	39
□.4.1 L'effet placebo.....	39

□.5 L'industrie pharmaceutique .....	39
□.5.1 Les ateliers de production.....	40
□.5.2 Laboratoires de contrôle qualité.....	40
□.5.3 Evaluation pharmaceutique.....	41

---

## CONCLUSION

## Introduction générale

### Introduction :

De nos jours les milieux granulaires sont présents dans de nombreux secteurs industriels comme le génie civil (route, ponts,...), l'agroalimentaire (silo de maïs, blé,...), les industries chimiques (réactifs, mélanges,...) et pharmaceutiques (comprimés,...). Cette omniprésence est également marquée dans divers milieux naturels (glissements de terrains, lit de rivière, cendre volcaniques, dunes,...). Dans le secteur industriel, ces milieux sont transportés, mélangés et comprimés dans des conditions et grâce à des méthodes plus au moins contrôlées. Cependant l'état final de ces diverses opérations est d'une importance primordiale. La fabrication, le transport et le stockage de ces milieux granulaires représente 20% de l'énergie consommée dans le monde. C'est pourquoi une meilleure connaissance et maîtrise de ces milieux sont vitales pour l'avenir.

L'agglomération est un procédé de mise en forme des poudres et différentes technologies sont susceptibles d'être utilisées pour la mise en œuvre de ce procédé. La granulation peut en effet se dérouler sans adjonction de liquide, par compression et broyage du mélange de poudre ; on parle alors de granulation en voie sèche. Un liquide peut aussi être ajouté à la poudre ou au mélange de poudres, on parle alors de granulation en voie humide.

Nous nous intéressons ici principalement à l'opération de granulation humide des poudres qui reçoit depuis quelques années une attention grandissante de la part de l'industrie, notamment pharmaceutique, et des laboratoires de recherche.

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides.

Parmi ces formes solides, les plus utilisées sont les comprimés qui représentent aujourd'hui environ la moitié des médicaments administrés à l'homme.

Leur volume réduit et leur solidité suffisante pour résister au conditionnement et au transport sont pour beaucoup dans leur succès.

La fabrication d'un comprimé se décompose en une suite d'opérations unitaires pharmaceutiques.

La voie la plus utilisée pour la granulation est celle de la granulation humide. Nous étudierons cette dernière et les facteurs qui l'influencent pour mettre en forme correctement

## **Introduction générale**

des poudres sous forme des comprimées qui présente des propriétés finales acceptables.

Pour cette étude, nous prenons le plan suivant :

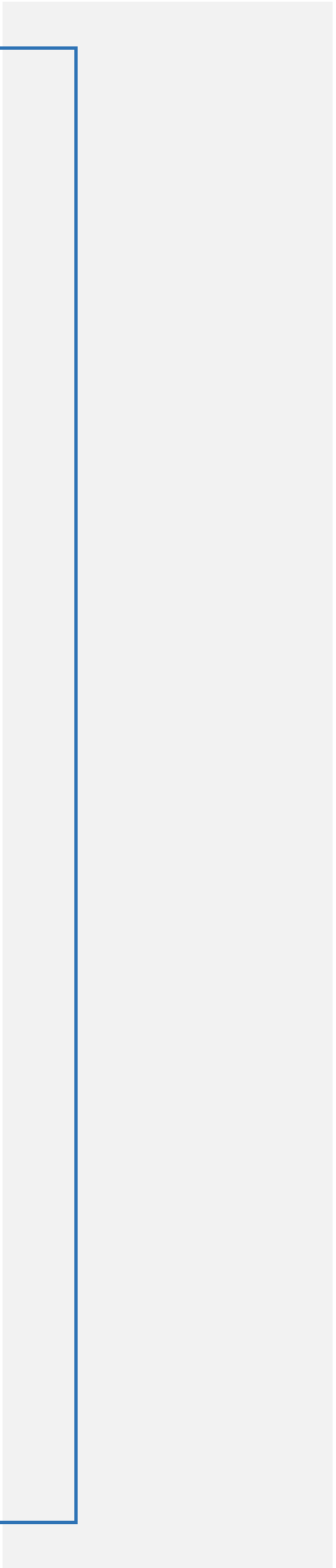
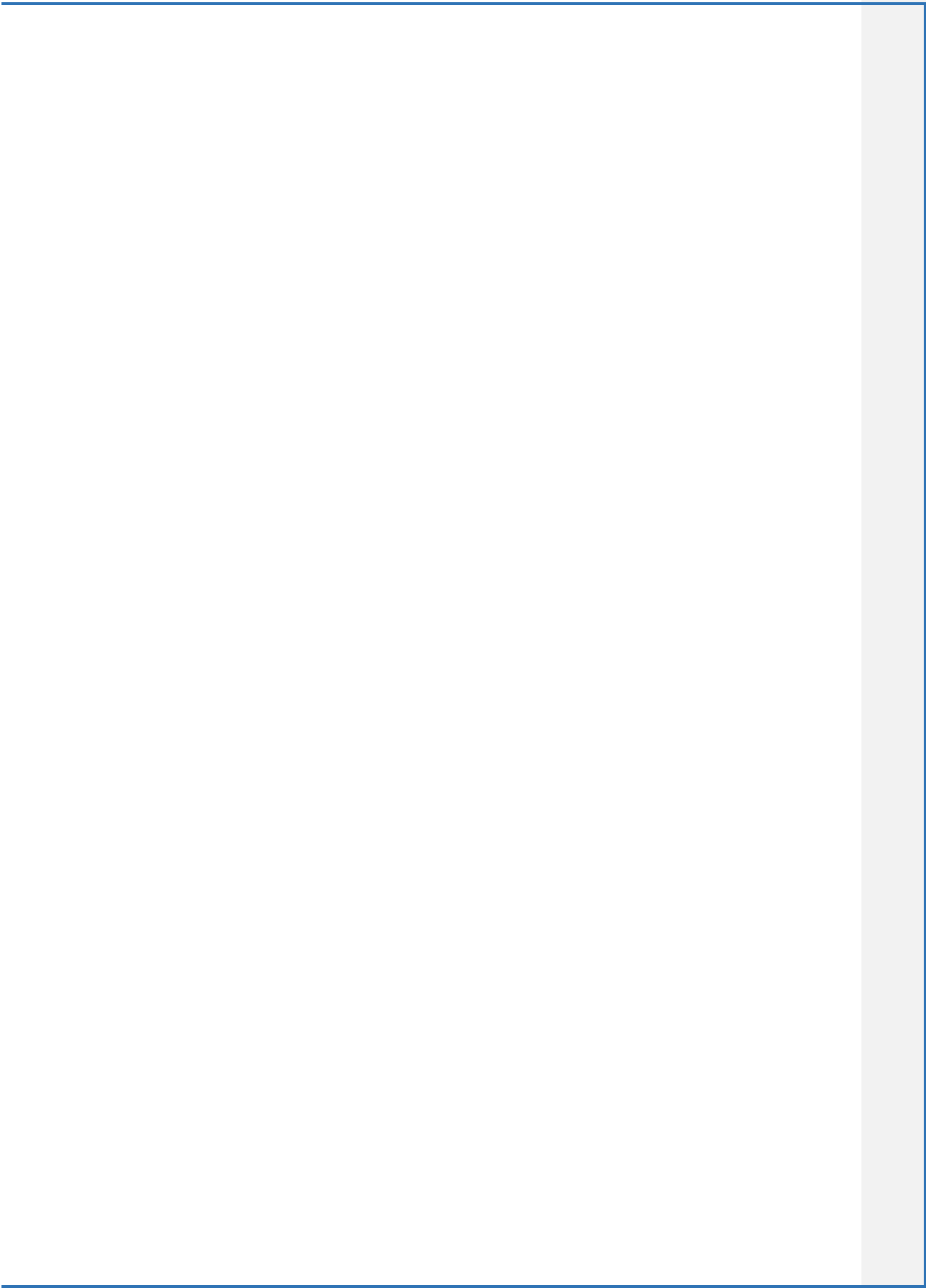
Une partie bibliographique qui contient trois chapitres

- Un premier chapitre qui résume une synthèse des travaux antérieurs effectués dans le domaine de la granulation.
  
- Un deuxième chapitre qui regroupe des généralités sur la granulation humide, l'appareillage utilisés et les paramètres opératoires influençant sur le procédé de granulation par voie humide.
  
- Un troisième et dernier chapitre est consacré aux médicaments en général et forme solide (comprimés) et sa composition particulièrement
  
- Finalement, nous terminons par une conclusion nous citons l'essentiel de notre étude.

---

## Chapitre □ : Etat de l'Art

---





## Chapitre □ : Etat de l'Art

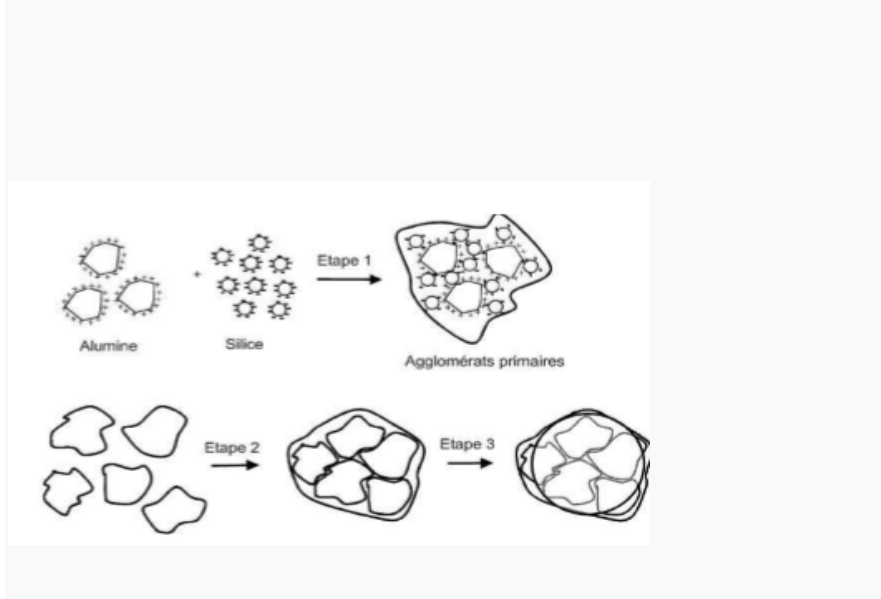
## Chapitre □ : Etat de l'art

La granulation en voie humide est un procédé courant dans divers industries (chimie fine, pharmacie, alimentaire et minérale), plusieurs travaux de recherche depuis ces vingt dernières années portent sur l'étude et la compréhension des processus mis en jeu et les facteurs influençant la granulation humide.

Le procédé de granulation étudié dans cette thèse est **la Granulation par voie colloïdale** entre une poudre d'alumine et une poudre de silice nanométrique introduite dans un agitateur basculant pendant 7 jour, la poudre contenue dans le flacon est agglomérée en sphères très homogènes en termes de taille et de forme, une partie est présente sous la forme d'agglomérats inférieurs à 100  $\mu\text{m}$  et les objets macroscopiques ne sont ni cohésifs, ni sphériques.

Elle a montré aussi que cette méthode de granulation passe pas 3 étapes (figure I-1):

- 1- la formation des agglomérats primaires mixtes entre l'alumine et les Nanoparticules de silice par hétérocoagulation.
- 2- ces agglomérats primaires coalescent entre eux par un phénomène d'attractions électrostatiques.
- 1- la croissance des agglomérats se poursuit par le mouvement de rotation et le frottement des grains entre eux et avec les parois leur confère une surface lisse et une forme sphérique.



### Figure I-1 : Schématisation du procédé de granulation par voie colloïdale

Comme résultat elle a remarqué que la granulation par voie colloïdale présente l'avantage de mettre en forme des sphères homogènes en termes de taille et de forme sans l'utilisation d'équipements lourds. Karine GIRY dans sa thèse de doctorat a travaillé sur l'impact du changement de procédé de granulation humide sur les caractéristiques pharmaco techniques des grains et des comprimés [1].

L'étude bibliographique a démontré la complexité et la multiplicité des paramètres de procédé et de formulation jouant un rôle dans la qualité finale des grains et des comprimés.

Elle a travaillé sur l'influence de l'équipement de granulation (granulation dans un mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement et la granulation en un seul pot comprenant le séchage) et l'effet du mode de séchage, en lit fluidisé.

Elle a trouvé que les paramètres de granulation ont un fort impact sur les propriétés finales des granulés. Ces paramètres peuvent être liés à l'équipement, En effet, la conception du bol et de la roue ont un effet sur la distribution granulométrique et la densité des granulés, du fait de son influence sur l'hydrodynamique de la masse de poudre et sur la répartition du liquide liant.

la méthode d'ajout du liant affecte la croissance des granulés, car elle affecte la distribution du liant.

La vitesse de la turbine et le temps de granulation doivent être ajustés en même temps pour obtenir des granulés avec une sphéricité, une densité, une porosité et une distribution de taille optimisées.

L'optimisation de plusieurs paramètres est nécessaire pour obtenir des propriétés d'utilisation finale appropriées des granulés.

Comme résultat final pour ce travail elle a cité « Les propriétés finales des granulés résultant de l'interaction complexe entre tous ces paramètres. La bonne connaissance de leur apport est donc essentielle pour garantir une qualité reproductible des granulés et ainsi faciliter les changements d'équipement ou la mise à l'échelle. »

PAGNOUX C. a travaillé sur une thèse de granulation d'une poudre par voie colloïdale [2]. Ce travail se base sur le développement du procédé de **granulation** par voie colloïdale et notamment son utilisation pour la mise en forme d'une poudre de **TiO<sub>2</sub>** (sous la forme

## Chapitre □ : Etat de l'Art

crystalline anatase) à surface spécifique élevée, en rajoutant des additifs organiques utilisés comme agent agglomérant.

Elle s'est également intéressée à l'étude de la croissance des agglomérats. L'échantillon étant soumis à un mouvement de rotation, et à l'influence des additifs sur les propriétés des objets.

Dans l'industrie de céramique, les procédés de granulation utilisés sont :

- 1- **Granulation par voie humide** utilisant des dispositifs comme les mixeurs à tambour rotatif ou les granulateurs à hautes contraintes de cisaillements.
- 2- **Granulation par atomisation d'une suspension** qui se base sur la pulvérisation d'une suspension concentrée, le séchage ou la déshydrations se fait par un courant d'air chaud, la poudre sèche agglomère sur les parois inférieure de cyclon. (figure I-2)

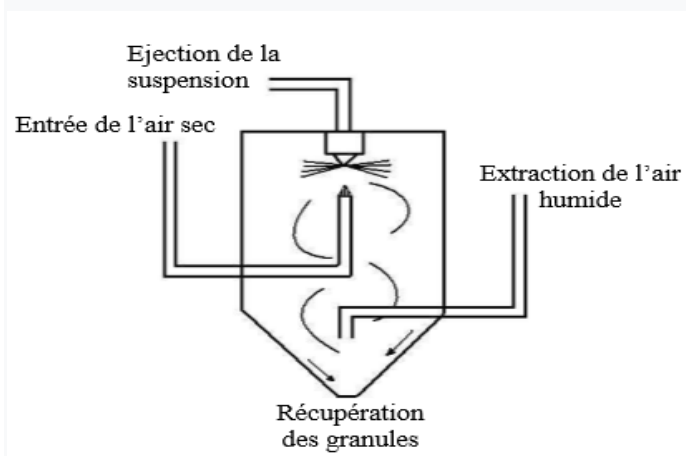
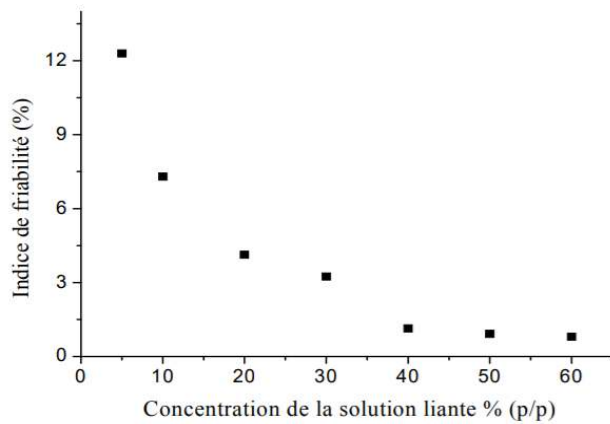


Figure I-2 : Schématisation de l'atomisation d'une poudre

B. CHEKNANE a étudié la granulation de support hydrophobe à base de l'argile pontée et de matériau inerte [3]. L'objectif de ce travail est la préparation des grains cohérents et uniforme à base de complexe organ-inorgano-argileux (COI AG) destiné à éliminer certains polluants dans l'eau.

Il a trouvé que la viscosité de liant a une influence sur le comportement de rupture de grains à l'intérieur du mélangeur granulateur (une viscosité élevée augmente la force des grains, réduit le comportement de rupture, réduit la friabilité figure I-3).

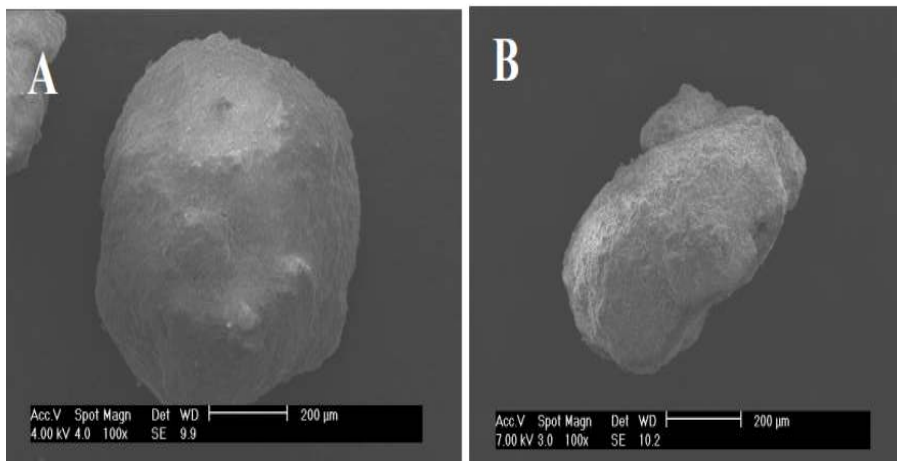


**Figure I-3: évolution de l'indice de friabilité en fonction de la concentration de la solution liante**

La vitesse de rotation intervient à deux niveaux :

- 1- Distribution et répartition de liquide dans le milieu granulaire.
- 2- Existence de choc entre (particule- particule), (paroi-particule) et l'augmentation de la fréquence qui donnerait des particules plus denses.

Il a également montré que les grains préparés à des vitesses de rotation de mélangeur plus élevées sont plus sphériques que ceux préparés avec des vitesses plus faibles. (figure I-4)

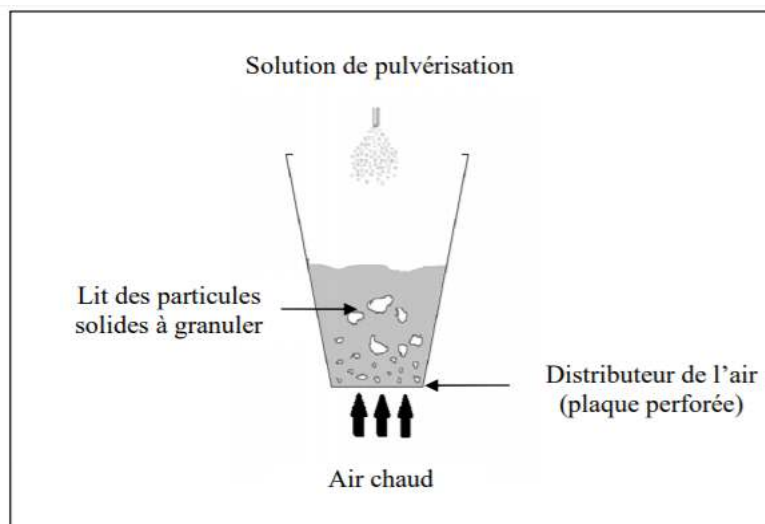


**Figure I-4 : photo obtenue au M.E.B des grains d'argile pontée préparée à deux vitesses de rotation (A : 800tr/min) (B : 100tr/min).**

## Chapitre □ : Etat de l'Art

SOUMAYA REZZAK a étudié la granulation humide en lit fluidisé [4]. Ce travail constitue une contribution à l'étude de la granulation humide dans un lit fluidisé conique appliqué pour deux poudres de céréales par pulvérisation.

Une installation de lit d'air fluidisé a été dimensionnée, construite et testée au laboratoire, la partie principale de l'installation est la cuve de fluidisation en laiton, le diffuseur est une plaque perforée, dans ce cas la granulation est réalisée pour un faible taux de cisaillement où le mouvement des particules est induit par le courant d'air. (Figure I-5)



**Figure I-5: principe de granulation en lit fluidisé**

A partir de l'étude de l'influence des paramètres opératoires ils ont trouvé que le débit de liquide de pulvérisation a une grande influence sur la taille des agglomérats dus à la taille des gouttelettes produites.

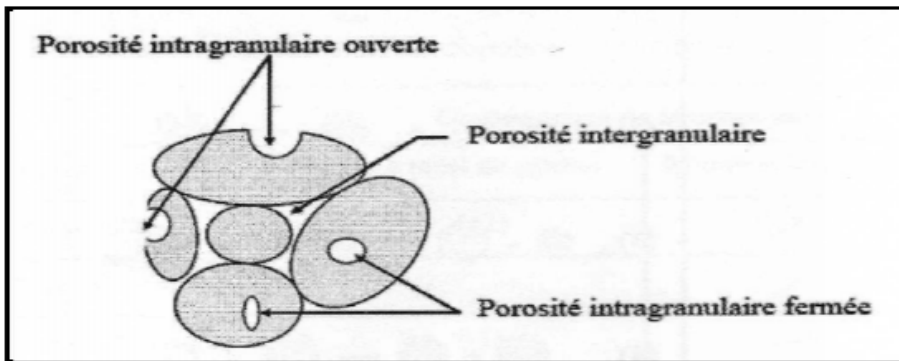
La nature de la solution liante influe sur la taille des grains, dus à la viscosité de la solution.

L'augmentation de débit de l'air de fluidisation entraîne une agitation importante des particules dans le lit, ce qui peut conduire à des problèmes d'attrition des particules ce qui diminue l'efficacité de procédé de granulation.

L'augmentation de débit de pulvérisation de liquide de mouillage conduit à une augmentation de la taille des agglomérats.

## Chapitre □ : Etat de l'Art

D'après l'observation des grains fabriqués ils ont étudié la porosité des agglomérats, ils ont constatés que la porosité des grains se décompose en deux , porosité intergranulaire (entre les grains) , porosité intragranulaire (à l'intérieur de grains) (figure I-6)



**Figure I-6 : Différents types de porosité dans un arrangement de grains**

THIBAUT Lecompte et al ont travaillé sur l'influence des paramètres du procédé de granulation sèche des poudres pour l'optimisation du procédé.[5]

Une presse à rouleaux instrumentée a été développée. Une première campagne d'essais a permis de visualiser le profil des contraintes à la surface des rouleaux en fonction de l'angle de rotation, ainsi que l'allure des différents paramètres (couple, effort, entrefer) au cours de l'essai.

Les paramètres étudiés sont :

- 1-le couple exercé par chaque rouleau sur le lit de poudre.
- 2-l'effort exercé par la presse.
- 3-la pression exercée par la poudre à la surface des rouleaux et l'entrefer.

Après l'exercice d'une contrainte de presse radiale sur les rouleaux ils ont remarqué qu'il existe un angle neutre avant lequel la poudre avancerait plus vite que les rouleaux et aussi d'une autre part ils ont mesuré le couple et l'entrefer en faisant varier la vitesse de rotation de

## Chapitre □ : Etat de l'Art

la vis pour trois vitesses de rotation des rouleaux différentes, ils ont trouvé comme résultat que pour un même rapport des vitesses, une variation de la vitesse de rotation des rouleaux n'a

pas d'influence sur les valeurs du couple et de l'entrefer.

Afin que les résultats obtenus puissent être extrapolés sur des presses de production. Elle permet d'élargir le domaine d'étude expérimental et d'avoir une idée plus précise de l'influence du diamètre des rouleaux et de la nature physique et microstructurale de la poudre sur la valeur de l'angle de pincement, la contrainte maximale subie dans la zone inter-rouleaux, la cohésion des compacts réalisés, l'allure du profil des contraintes.

CHESSE Baptiste (2013) a étudié l'influence de la viscosité et de la tension superficielle de liquide de mouillage sur la maîtrise du procédé de granulation humide à fort taux de cisaillement [6], il a fait une synthèse sur le comportement des poudres formulées. L'objectif visé dans cette étude de thèse est de donner une synthèse du comportement de poudres formulées lors de la granulation dans la partie bibliographique, aussi une analyse des paramètres influençant et régissant la granulation est réalisée. Par la suite, les méthodes envisagées pour le contrôle du procédé de granulation sont explicitées.

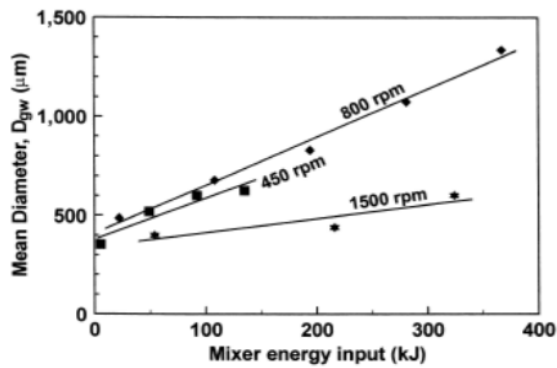
Ils ont fait aussi une étude expérimentale sur la granulation humide en mélangeur granulateur à haut degré de cisaillement et une analyse de l'influence de la viscosité du liquide de mouillage, Deux composés sont utilisés pour modifier les paramètres du liquide de mouillage afin de pouvoir comparer leur impact propre sur le procédé et le produit.

L'analyse des résultats montre que l'augmentation de la viscosité entraîne une diminution marquée de la qualité du grain dans le cas de l'introduction du glycérol pour l'augmentation de la viscosité du liquide liant.

D'une autre part, ils ont étudié l'effet de changement de vitesse de rotation sur les grains produits et ils ont trouvés :

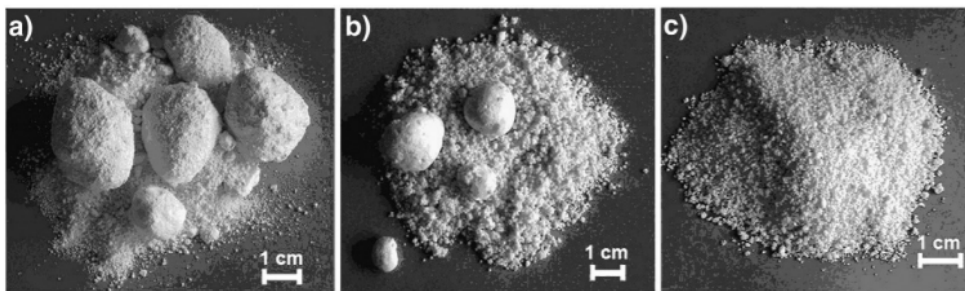
- 1- le diamètre des grains augmente proportionnellement à l'énergie consommée par l'agitateur comme montre la figure I.7 :





**Figure I-7 : Diamètre moyen en masse des grains obtenu en fonction de l'énergie fournie par le mobile d'agitation pour 3 vitesses de rotation**

- 2- la consommation de particules fines et la formation de granules intermédiaires est accélérée par l'augmentation de la vitesse d'agitation, les grosses particules sont détruites à cause d'une grande vitesse de cisaillement (Figure 1-8).



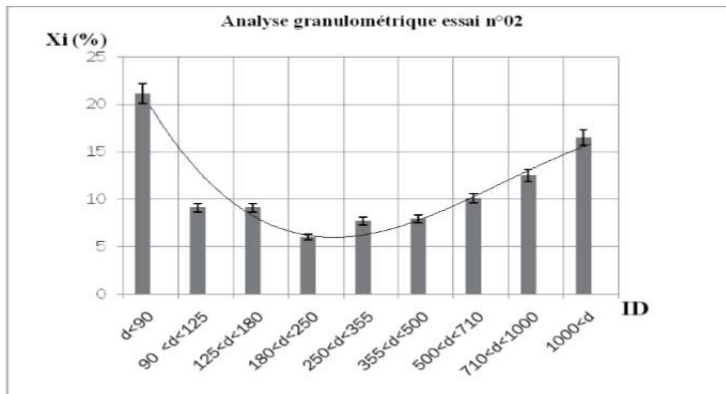
**Figure I-8: Résultat d'un essai de granulation humide à trois vitesses d'agitation différentes: a) 300 rpm b) 650 rpm c) 950 rpm**

HAMADI Y. et al (2014) ont étudié la granulation humide en mélangeur granulateur à haut taux de cisaillement du MEFLOX 500mg [7]. Cette étude est consacrée au suivi du procédé de granulation par voie humide en mélangeur granulateur à haut taux de cisaillement, la poudre ciblée est MEFLOX 500mg destinée à la préparation des comprimés pelliculés.

Dans la seconde partie ils ont suivi l'influence d'un certain nombre de paramètres au cours de la granulation comme le volume de solution liante, la vitesse de rotation et le temps volumétrique.

## Chapitre □ : Etat de l'Art

Concernant le volume de solution liante, ils ont trouvé que l'augmentation de la solution mouillante permet de créer des ponts liquide entre les particules ce qui implique l'augmentation du diamètre des grains et disparition des particules, alors favorise l'Agglomération de poudre dans certaines limites optimales, comme le montre figure I-9:



**Figure I-9: histogramme de l'analyse granulométrique relatif à l'influence de volume de la solution liante**

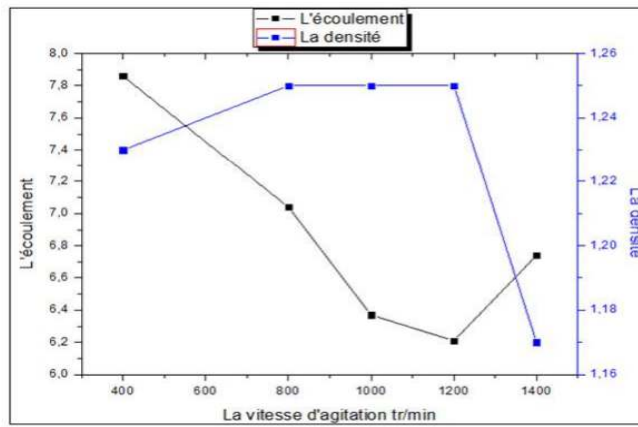
Un autre essai a été fait pour déterminer la concentration optimale de la solution liante par l'ajout de liant dans la solution liante, ils ont observé que les ponts liants formés lors de granulation sont plus résistants et plus rigides.

AOUCHA T. et al (2015) ont réalisé la conception d'un mélangeur granulateur à haut taux de cisaillement : application à la granulation humide d'une poudre pharmaceutique.[8]

L'objectif de ce travail est la conception et la réalisation d'un mélangeur granulateur à haut taux de cisaillement à petite échelle (échelle de laboratoire). Ils ont trouvé que l'accroissement de la vitesse d'agitation favorise la croissance de la taille des grains et améliore l'écoulement et la friabilité.

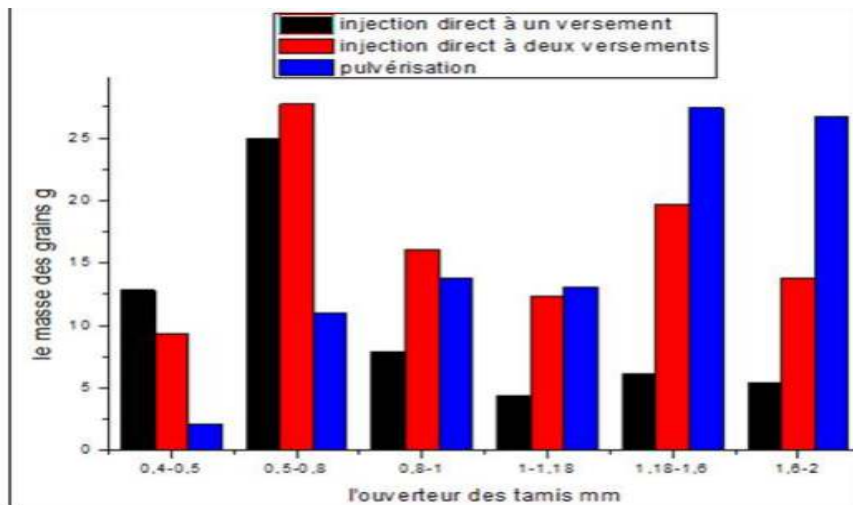
Un test d'écoulement a été réalisé en fonction de densité, ils ont trouvé que l'augmentation de la densité entraîne la diminution de l'écoulement, ils ont montré que l'augmentation de vitesse de rotation augmente la densité (figure I-10)

## Chapitre □ : Etat de l'Art



**Figure I-10 : l'effet de la vitesse de rotation sur la densité et l'écoulement des grains**

L'étude de l'influence du mode d'injection a montré que l'utilisation de système de pulvérisation par la buse donne des gouttes du liquide à une taille faible, cette dernière permet l'augmentation de l'efficacité de la granulation (figure I-11)



**Figure I-11 : la distribution granulométrique pour des différents modes d'injection**

L'augmentation de la quantité de liquide de mouillage favorise la croissance des graines,

## Chapitre □ : Etat de l'Art

mais dans une certaine limite optimale. L'effet de la concentration de liquide est attribuée à une modification de l'état de surface des paramètres par la présence d'un film liquide collant à la surface qui modifie la friabilité.

SAMAOUNE A. et al (2016) ont contribué Contribution de l'étude des mécanismes de surmouillage d'une poudre pharmaceutique en granulation humide [9]. L'objectif de ce travail est de mettre en place une méthodologie d'identification des mécanismes de granulation et contrôle des taux du liant en tenant compte des variables intrinsèques des poudres .

Ils ont fait des essais concernant la quantité rajoutée de la solution liante, ils ont remarqué que si on dépasse une quantité optimale de solution mouillante on va avoir une forme pâteuse (cas de surmouillage).

Ils ont montré que le mécanisme de croissance des particules reste encore mal connu à cause de l'interaction entre les paramètres thermodynamiques et ceux du procédé.

La méthode de sauvetage de la pâte n'a pas un effet important sur les tests de tassement, ils ont trouvé que tous les résultats des tests pharmaceutiques sont conformes avec les normes. La méthode de sauvetage passe par quatre étapes:

- 1-fragmentation de la pâte humide
- 2-séchage
- 3-concassage et broyage
- 4-séchage de grains obtenus

On peut éviter le surmouillage avec des conditions optimales de volume de solution liantes, durée d'agitation, vitesse d'agitation.

La possibilité de sauvetage de la pâte est possible mais dans des limites optimales de surmouillage .

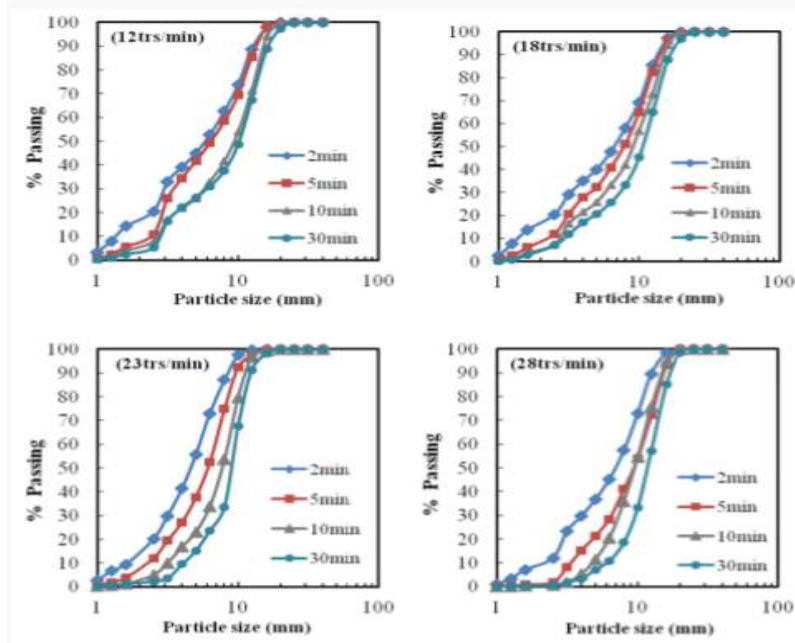
Hassane AZRAR et al, ont étudié l'effet du temps de la granulation en bac sur les caractéristiques des agrégats contenant des sédiments de Dunkerque.[10]

L'objectif de cette étude est de fournir une nouvelle méthode de réutilisation des sédiments dragués dans les travaux marins.

## Chapitre □ : Etat de l'Art

Les résultats trouvés montrent que la combinaison entre les sédiments de dragage et le ciment peut être utilisée dans la production d'agrégats artificiels légers en utilisant la granulation en bac.

Ils ont également étudié l'effet de temps de procédé de granulation sur les propriétés physiques des granulats, par l'observation de changement de taille de particule en fonction du temps et des vitesses de rotation. (Figure I-12)



**Figure I-12 : influence de temps de granulation sur la distribution de taille d'agrégats**

Autre point qui concerne l'effet de temps de granulation sur l'adsorption d'eau par les granulats fabriqués après une immersion de 24h

Ils ont trouvé comme résultat global que l'augmentation du temps de granulation conduit à l'amélioration de la stabilité des granulats dans des conditions d'immersion et une diminution progressive de l'absorption d'eau. L'augmentation du temps de granulation conduit à une réduction de la porosité qui améliore les caractéristiques des granulats.

## Chapitre □ : Etat de l'Art

Sophie Hudon a contribué à l'étude comparative d'une opération d'enrobage à sec et de granulation à sec par un compacteur à rouleaux en vue d'une application de granulation à sec en mignature à opération continue.[11]

Donc l'objectif des travaux présentés dans ce mémoire est de concevoir une opération unitaire destinée à une application dans le milieu pharmaceutique permettant de remplacer les opérations de granulation à sec, qui regroupent la compaction d'une poudre en un ruban, la comminution de ce ruban en granules et le tamisage des granules. Ces opérations sont regroupées dans un compacteur à rouleaux.

Le but recherché est que La technologie utilisée doit permettre d'obtenir des caractéristiques égales ou supérieures aux caractéristiques du procédé actuel .

L'étude est basée sur la comparaison entre les performances de l'enrobage à sec et de granulation par compacteur à rouleaux. Les essais ont été organisés en utilisant une formulation témoin placebo représentative des formulations qui sont granulées par compacteur à rouleaux.

La technologie qui a été testée est NOBILTA comme équipement d'enrobage à sec (figure I-13)

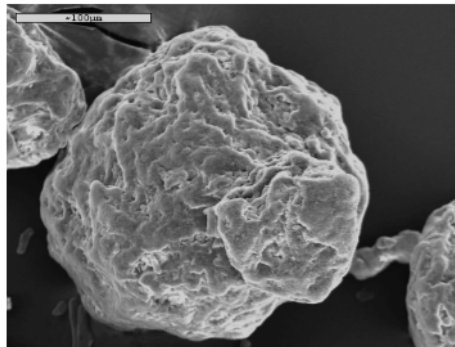
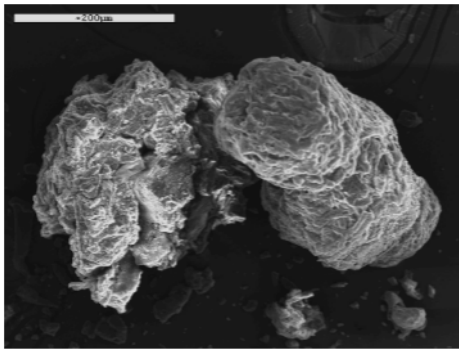


**Figure I-13: Image de l'intérieur d'un Nobilta**

## Chapitre □ : Etat de l'Art

Le Nobilta est un mélangeur à sec intensif qui permet de faire de l'enrobage à sec si le ratio des diamètres entre les particules fines et les particules hôtes est d'au minimum de 10 pour 1, dans ce cas il a été évalué pour l'agglomération de poudre sèche.

Les résultats ont démontré que les propriétés d'écoulement et le profil de compression des mélanges fabriqués par le Nobilta sont supérieurs aux mélanges fabriqués par compacteur à rouleaux, aussi il offre une compressibilité améliorée pour les poudre traitées et une bonne régularité de surface des grain par rapport au grain formé par le compacteur à rouleaux (figure I-14) (figure I-15).



**Figure I-14: image de la formulation traitée dans la granulation sèche de compactage au rouleau**      **figure I-15 : image de la formulation traitée par NOBILTA**

AMANDIN MARTHS et al ont étudié la cinétique de granulation humide en mélangeur haute vitesse en présence d'un tensioactif non ionique [12]

Cette étude est consacrée au suivi de la cinétique de granulation et la qualité du produit obtenu généralement et observer l'influence de la viscosité et de la tension superficielle du liquide de mouillage sur les résultats particulièrement.

Comme information sur l'influence de taille de goutte de solution liante, il ont cité que La taille des gouttes du liquide de mouillage est liée au mode d'ajout de ce liquide, et cette dernière influe directement sur la nucléation et plus particulièrement la distribution en taille des nuclei. (Figure I-16)

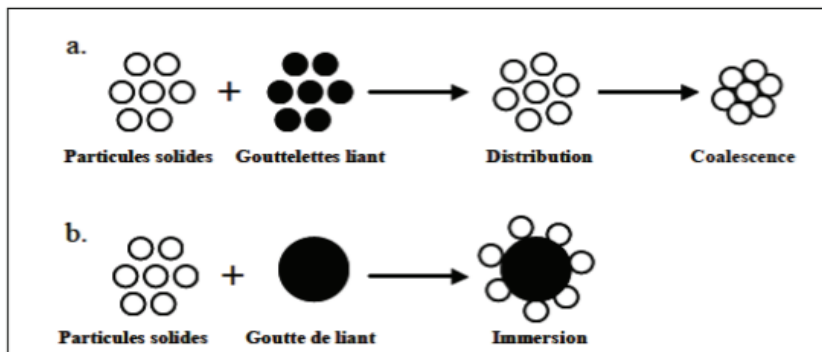


Figure I-16 : Deux mécanismes de nucléation en fonction du rapport entre la taille des gouttes de liquide et la taille des particules primaires de poudre a) Nucléation par distribution b) Nucléation par immersion (Schæfer et Mathiesen (1996)).

Commentaire [Ki2]:

Ils ont trouvé comme résultat que si la tension superficielle est faible, elle conduit à un signal de couple très bruité, ce phénomène de bruit traduit une hétérogénéité de taille et de consistance du grain. Une tension superficielle également faible freinerait cette distribution des grains

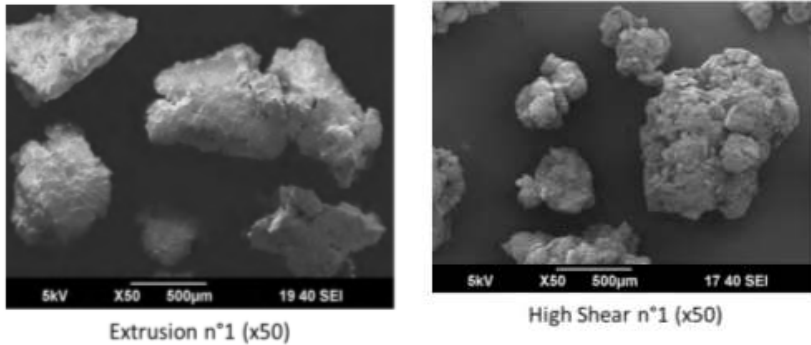
D'un autre côté l'association d'une viscosité élevée et une tension superficielle élevée semble être le meilleur compromis pour le contrôle des caractéristiques de produit fini granulé.

LEGUILLON Ludovic a étudié le procédé de granulation humide en continu dans un granulater à haut taux de cisaillement et par extrusion des poudres.[13] Le but principal de ce travail est de comparer les propriétés d'usage de comprimés produits à partir de grains fabriqués par voie humide à l'aide de deux équipements, le mélangeur-granulater à fort taux de cisaillement et l'extrudeuse bisco-rotatives.

Au cours de ces essais, il a étudié la variation de certains paramètres liés au procédé de granulation par différents dispositifs, en évaluant les caractéristiques intrinsèques aux grains et aux comprimés.

Concernant la caractérisation des gains, il a fait une analyse structurale par **microscopie électronique à balayage**, pour la comparaison de taille et de forme des grains produits. Il a remarqué que les grains produits en mélangeur granulater high shear présentent une forme et surface plus régulière et sphérique que les grains obtenus par extrusion. Comme le montre la figure I-17





**Figure I-17: Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (x50)**

La porosité en surface des grains produits à partir de l'highshear semble plus importante lorsque l'on compare les photos

Il a fait aussi l'analyse de distribution granulométrique des grains fabriqués par les deux appareils mentionnés, il a remarqué qu'après le séchage et calibrage Les grains obtenus ne correspondaient pas aux spécifications attendues pour le highshear.

Par contre l'extrudeuse, Les phénomènes d'adhérence et d'agglomération de la matière humide lors de la granulation peuvent participer à une croissance excessive du grain conduisant à une sur-granulation, donc elle subit des changements structurales des grains et les rendant un peu plus compact.

Comme résultat final il a trouvé que la reproductibilité des essais en extrudeuse est significative en comparant les différents graphiques. Si l'on considère la Production de grains répondant aux spécifications attendues pour passer à l'étape deCompression, l'extrudeuse apparaît comme l'équipement le plus efficace dans la fabrication des comprimés.

## Chapitre □ : Etat de l'Art

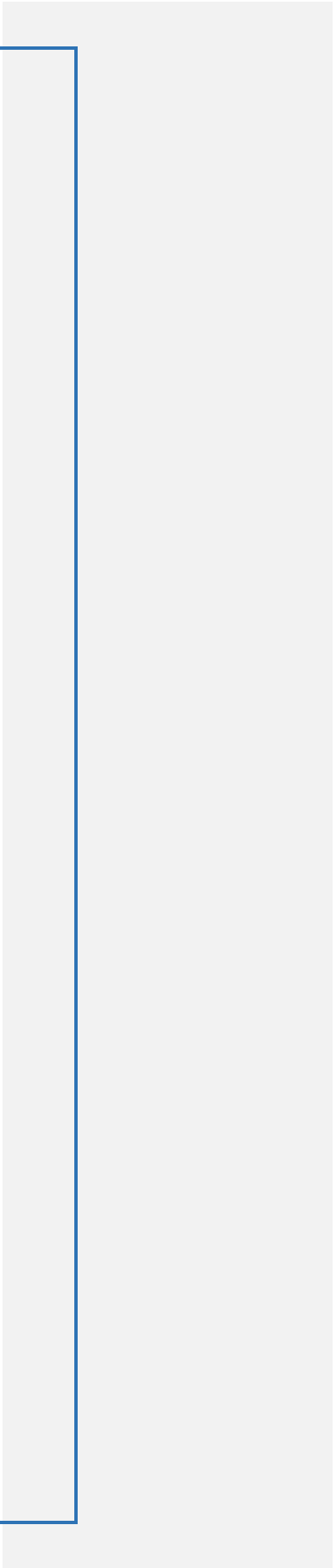
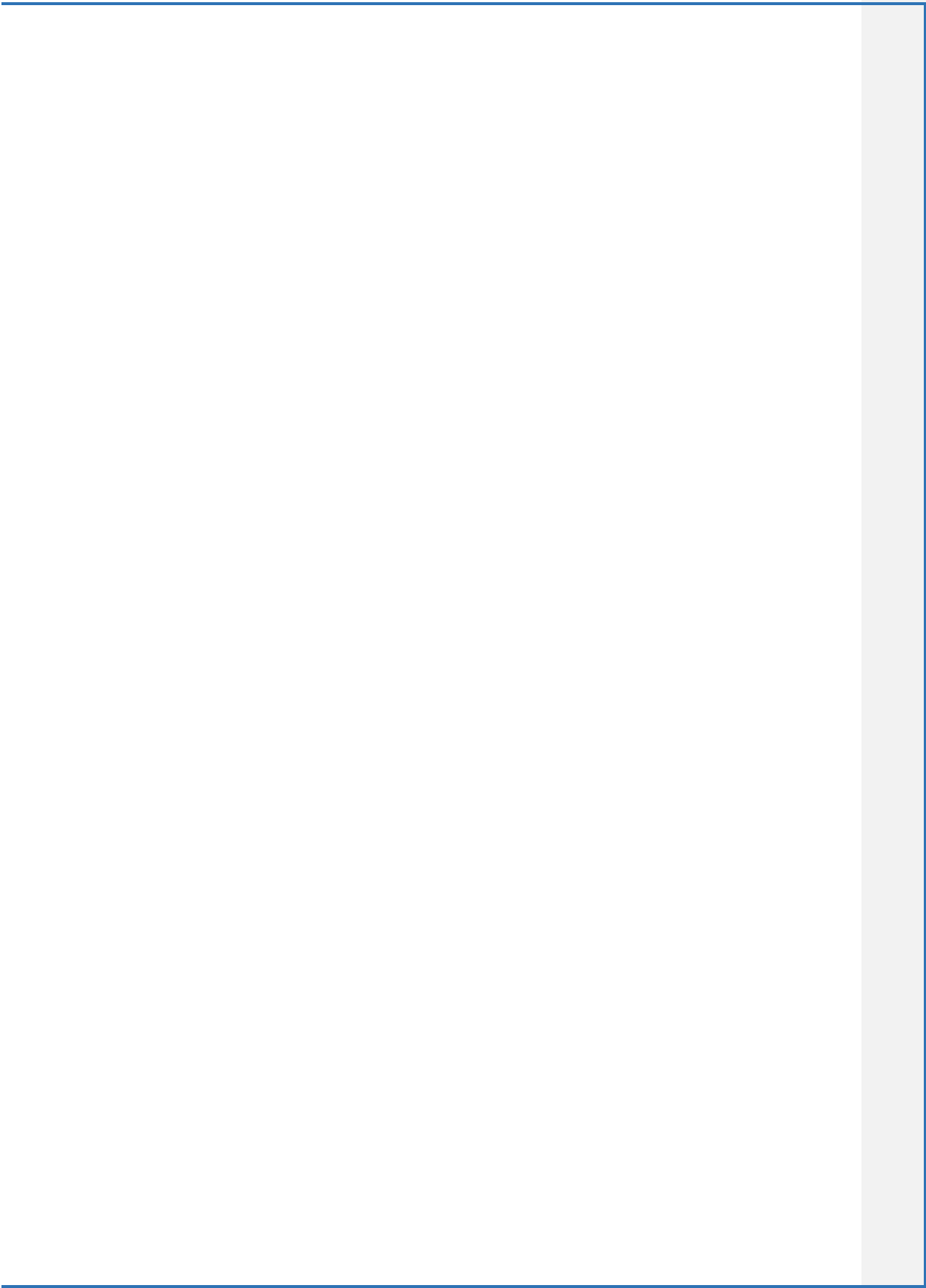
### Conclusion :

La granulation humide est une opération essentielle dans plusieurs secteurs d'activité industriels ; et quel que soit le domaine d'application , l'objectif de cette opération est d'obtenir des produits finis stable et avec la répartition la plus homogène possible des différents constituants, pour achever cet objectif plusieurs études sont fait dans cette vaste domaine, et des essais sont fait changèrent les différent facteurs et paramètres autour de le processus, l'étude suivant représenta les résultats trouver dans ces expriment, et l'ensemble des conditions que il faux mettre en vue pour arriver à une bonne granulation humide.

---

## Chapitre □ : Granulation

---



## Chapitre □ : granulation

### □ Granulation :

La granulation de particules consiste en l'accroissement de la taille de celles □ ci, dans le but d'obtenir des agglomérats. Les raisons traditionnelles de granuler un matériau sont notamment l'amélioration des propriétés d'écoulement et de stockage et l'augmentation de la densité intrinsèque des particules, la réduction de la formation de poussières ou la diminution de la ségrégation des matériaux. De grands progrès ont été faits dans la compréhension et le contrôle de mécanismes de granulation, permettant d'obtenir une production de granules avec une distribution de taille cohérente et reproductible. Ces avancées ont pu être appliquées à beaucoup de procédés de granulation industrielle, y compris des produits pharmaceutiques et des détergents, afin d'améliorer les performances des produits comme le contrôle de la vitesse de dissolution.

Nous allons détailler ici les deux principales méthodes de granulation : la granulation par voie sèche et la granulation humide.

### □ .1 Granulation sèche

La granulation en voie sèche, dont les étapes sont décrites sur la (Figure 18) est généralement appliquée aux matériaux sensibles à la chaleur. Ce procédé permet donc d'éviter l'étape de séchage. Il est mis en œuvre dans des presses à rouleaux. La poudre ou le mélange de poudres est alimenté via une trémie avec une vis sans fin entre deux rouleaux qui entraînent et compriment la poudre en réduisant le volume disponible et en exerçant une force déterminée sur le matériau. En général, des plaquettes ou des filières sont obtenues, qui sont ensuite concassées et tamisées. [14]

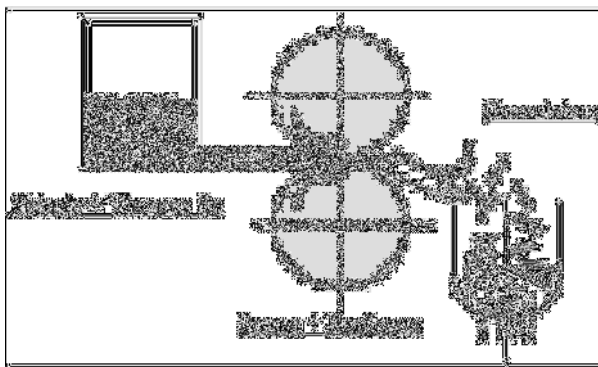


Figure □ -18 Les différentes étapes de la granulation sèche (Lecomte, 2005)

## Chapitre □ : Procédé de Granulation

### □. 2 Granulation humide :

La granulation humide est un procédé de granulation conventionnel, c'est le plus répandu dans l'industrie pharmaceutique. 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 permettent de créer des liaisons entre les particules par des « ponts liquides » qui, après séchage, donnent naissance à des ponts solides entre les particules assurant la cohésion. [15]

La qualité de formation des grains est fortement influencée par le mode d'ajout du liquide de mouillage, le mode d'agitation du lit de poudre et l'interaction entre la poudre et le liquide liant ; celle-ci peut notamment être caractérisée par l'angle de contact statique entre la poudre et le liquide.

La maîtrise du procédé assimilable à l'obtention de granulés ayant les caractéristiques désirées nécessite donc de maîtriser l'influence conjuguée et non indépendante de la formulation (choix des poudres et des liquides) et des variables du procédé (choix du type de granulateur et des paramètres opératoires)

#### □.2.1 Avantages et inconvénients :

Il y a de nombreux avantages à produire et utiliser des agglomérats plutôt que des poudres finement divisées :

- Réduction de l'état pulvérulent afin de minimiser les pertes, les pollutions, les risques d'inhalation et d'explosion.
- Amélioration des propriétés d'écoulement du solide permettant une meilleure reproductibilité des masses unitaires (par dosage volumétrique).
- Augmentation de la densité apparente des grains (facilité de stockage, de transport, de manutention...).
- Minimisation des phénomènes de ségrégation des particules d'un mélange.
- Meilleur contrôle des cinétiques de dissolution.
- Meilleure cohésion au cours de la compression.
- Possibilité de pelliculage.

L'utilisation de cette technologie permet donc de concevoir des grains qui ont des propriétés physiques différentes des produits de départ.

En contrepartie, la granulation humide est un procédé multi-étapes dont la validation, le contrôle et l'optimisation sont complexes. Son coût est important (besoin de temps, d'espace, d'équipement, et perte de produit possible au cours des différentes étapes). L'introduction de liquide, la dissipation de chaleur consécutive à une agitation intense ainsi que l'opération de séchage peuvent impacter directement la stabilité des médicaments. [16]

## Chapitre □ : Procédé de Granulation

### □.2.2 Equipement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour une granulation humide :

Deux types de systèmes fermés seront envisagés pour la granulation humide à proprement dite les lits fluidisés ou les mélangeurs à haute taux de cisaillement

#### □.2.2.1 Lit fluidisé :

Principes :

- Pulvérisation d'une solution liante sur un mélange de poudres en suspension dans l'air et agglomération des particules entre elles par formation de ponts liquides.
- mécanisme de formation et de croissance du granulé identique à la granulation conventionnelle.
- l'évaporation du solvant provoque la transformation des ponts liquides en ponts solides avec pour conséquence l'obtention du granulé

Intérêts

- système assimilé à un système ONE POT (mouillage/granulation/séchage)
- système moins consommateur d'énergie
- système clos évitant les contaminations croisées

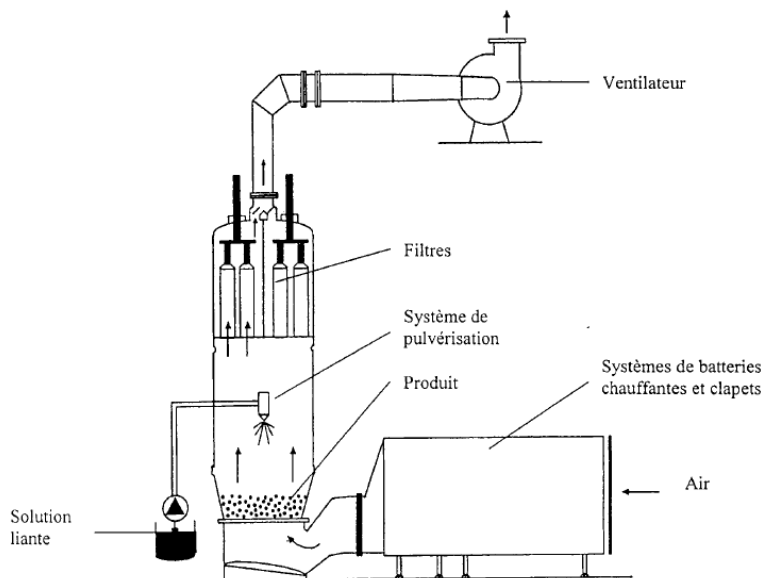


Figure □. 19 : Granulateur à lit fluidisé.

#### □.2.2.2 mélangeur-granulateur à haute taux de cisaillement :

La poudre à granuler est maintenue en mouvement dans un récipient clos grâce à un mobile d'agitation souvent accompagné d'un émetteur qui prévient la formation de gros agglomérats. Il existe différents appareillages selon la morphologie du récipient de granulateur, horizontale ou verticale. Cette technologie est en plein développement dans l'industrie pharmaceutique

## Chapitre □ : Procédé de Granulation

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 certain cas, un séchage sous vide avec chauffage des parois du bol par une double enveloppe peut être réalisé. [17]

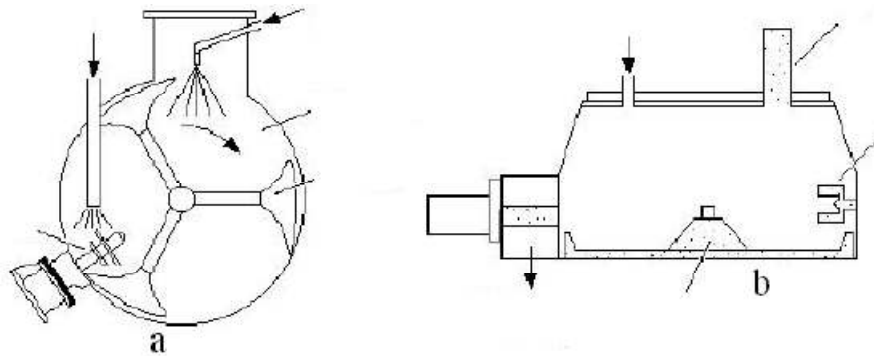


Figure □ .20 : Mélanges-granulateur à haut taux de cisaillement ;  
(a) : horizontal et (b) : verticale.

### □.2.3 Etapes de granulation humide :

La granulation humide est un enchaînement de plusieurs étapes, nécessaires à la formation des granulés.

- ✓ La première est le mélange à sec des différentes poudres d'excipient et de principe actif constituant la formule à granuler. Un des excipients joue un rôle déterminant dans la formation du grain : le liant. Il peut être incorporé à sec lors du mélange des matières premières ou en solution dans le liquide de mouillage. D'autres excipients peuvent jouer le rôle de liant tel que l'amidon de maïs prégélatinisé utilisé aussi tant que diluant. Le principe actif utilisé en très petite quantité peut être incorporé dans le liquide de mouillage afin d'améliorer sa distribution homogène dans le mélange de poudres granulées.
- ✓ La deuxième étape est le mouillage du mélange de poudres. Celui-ci intervient en même temps que le malaxage. Il peut être ponctuel ou s'étendre sur un temps plus ou moins long en fonction du mode d'injection. Le mode d'ajout le plus utilisé est la pulvérisation du liquide en fines gouttelettes. Le liquide de mouillage le plus utile est l'eau. Malgré les inconvénients qu'il procure (forte réactivité, développement de germe dans le grain et les comprimés, difficulté à l'extraire des granulés), il est le liquide de mouillage qui peut être utilisé en toute sécurité, écologique et économique. L'éthanol est aussi utilisé mais son utilisation est régit par des normes strictes et coûteuses.
- ✓ Le séchage intervient après le mouillage et le malaxage des poudres. Il peut se faire en lit



## Chapitre 1 : Procédé de Granulation

fluidisé, à l'étuve ou par micro-ondes. Le liquide de mouillage est alors évaporé, laissant les dépôts de liant sous forme de ponts solides, assurant la solidité des agglomérats. Le mode de séchage doit être choisi avec précaution car certains procédés tels que le lit fluidisé, peuvent favoriser l'abrasion des particules.

### 1.2.4 Mécanismes de croissance des granules

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 et Fuerstenau [18], alors que la seconde plus moderne est proposée par Iveson et al. [19].

#### 1.2.4.1 Approche classique

L'agglomération selon Sastry et Fuerstenau [18] se déroule en trois étapes (Figure 4). La première est relative à la nucléation, c'est-à-dire, le rassemblement des particules élémentaires isolées en un agrégat élémentaire. Elle entraîne une réduction du nombre de particules élémentaires. Ensuite, vient la croissance des agglomérats élémentaires qui peut se faire par les deux mécanismes suivants :

- Par coalescence: La croissance est due à l'adhésion de deux ou plusieurs agrégats élémentaires pour former des granulés dont la porosité sera plus importante.
- Par enrobage: La croissance est due à l'adhésion de particules élémentaires sur des granulés déjà existants afin d'obtenir, des granulés moins poreux et plus grands en tailles. Dans ce cas, le nombre de granulés diminue alors que celui de particules reste le même.

Certains auteurs [18] ont montré qu'il existe une limite entre la nucléation et la croissance qui se situerait aux environs de 70 % de liant.

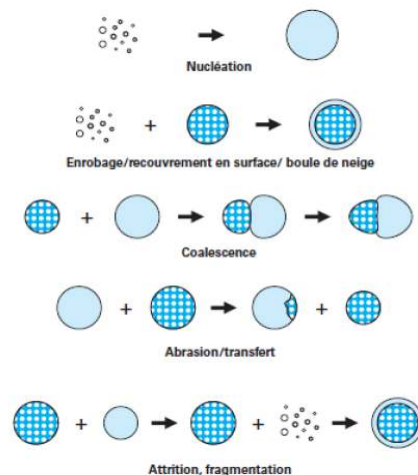


Figure 1.21: Mécanisme de la granulation humide

### (a) Approche classique

#### 4.2.4.2 Approche moderne

L'approche moderne concernant l'augmentation de taille par agglomération a été développée récemment par Iveson et Lister [19].

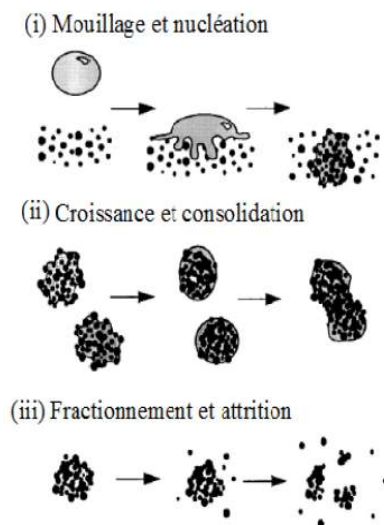


Figure 4.22 : Mécanisme de la granulation humide  
(b) Approche moderne.

#### A. Mouillage et nucléation

Dans une opération de granulation humide, c'est la nucléation qui reste l'étape initiale de la formation de grains. Cette étape consiste à former des nucléis à travers la mise en contact de la solution liante avec la poudre sèche.

En se basant sur des expériences faites en lit de poudre tournant, Lister et al. [20] ont montré, pour leur part, que les cinétiques de nucléation dépendent du rapport entre la taille des gouttes et celle des particules. Ils ont montré, en effet, que si la taille des gouttes est supérieure à celle des particules, la nucléation se ferait par immersion des petites particules dans les gouttes et les pores du nucléis deviendront saturés.

Si par contre, la taille des gouttes est inférieure à celle des particules, la nucléation se fera grâce à la distribution des gouttes à la surface des solides. Ainsi donc, la cinétique de mouillage dépend essentiellement de la pénétration du liquide dans le lit de particules comme le montre la (Figure 6)

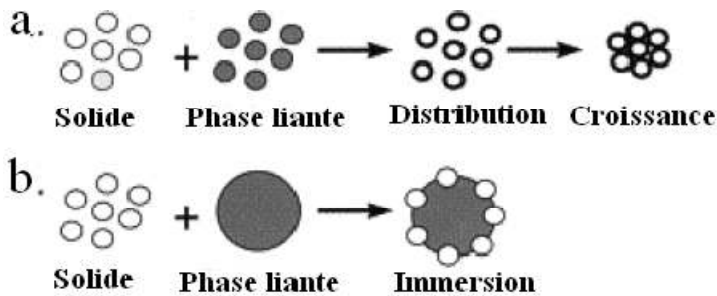


Figure 4.23 : Mécanisme de formation des nucléis: (a) mécanisme de dispersion; (b) mécanisme d'immersion.

### B. Croissance et consolidation

Lors du mouillage initial de la poudre suivi par la formation des premiers nucléis, la consolidation et la croissance des grains auront lieu grâce à la formation des ponts liquides mobiles entre eux. Ce mécanisme est considéré comme une étape déterminante du processus de granulation qui contrôle les propriétés mécaniques des agglomérats lors de la croissance.

En se basant sur la dissipation de l'énergie cinétique des particules par le pont liquide dynamique et afin d'établir les régimes de croissance, Ennis et al. [21] ont proposé un modèle qui décrit l'influence de la viscosité sur la croissance des granulés. Selon ce modèle, la croissance se produit par coalescence de la surface de granulés humides. Ainsi, lorsque deux granulés entrent en collision, la couche de liquide visqueux qui les entoure dissiperait l'énergie d'impact. En conséquence, si cette énergie est élevée, la couche de liquide visqueuse ne pourrait pas dissiper toute l'énergie mise en jeu, les granulés en collision rebondiraient. En revanche, si toute l'énergie est absorbée les granulés pourraient s'adhérer entre eux. Le nombre de Stocks visqueux ( $St_v$ ) qui représente le rapport entre l'énergie cinétique des particules en collision et la dissipation visqueuse est donné par la relation suivante :

$$St_v = \frac{4\rho p d p U_0}{9\mu L} \quad \text{Eq.1.1}$$

Où :

$U_0$  : représente la vitesse relative des particules avant la collision

$\rho p$ : la masse volumique des granules

$\mu L$ : la viscosité de liquide et  $d p$ : le diamètre de l'agglomérat.

Dans le cas de la granulation humide en mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement, la vitesse de l'impact  $U$  est égale à la vitesse périphérique de l'agitateur :

$$P_{\text{périphérique}} = \pi N D \quad \text{Eq.1.2}$$

Où

$N$  : représente la vitesse de rotation des pales

$D$  : le diamètre du granulateur.

## Chapitre □ : Procédé de Granulation

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 :

$$Stv^* = (1 + \frac{1}{e}) \ln \left( \frac{h}{h_a} \right) \text{ Eq.1.3}$$

Où

E : représente le coefficient de restitution,

h : l'épaisseur de la couche de liquide formée à la surface des particules,

h<sub>a</sub> : la hauteur caractéristique des aspérités de la surface.

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

- $Stv \ll Stv^*$  : le régime est non inertiel et la coalescence des granules aura lieu.
- $Stv \approx Stv^*$  : le régime est inertiel où même si certaines collisions sont réussies, la plupart des granules en collision rebondiraient.
- $Stv \gg Stv^*$  : le régime d'enrobage et la croissance des granules ne pourraient s'effectuer que par enrobage.

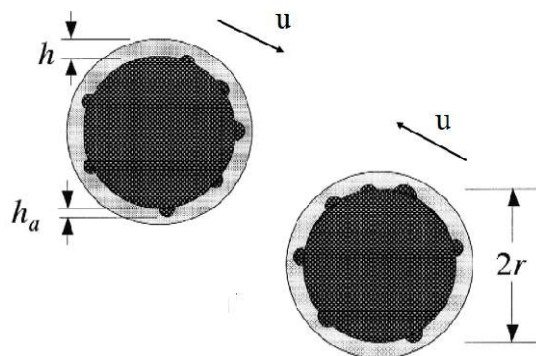


Figure □. 24 : Représentation schématique du modèle de coalescence donné par Ennis et al.

L'application de modèle proposé par Ennis et al reste limitée et ne prend pas en considération la déformabilité du milieu lors de la collision dans le cas de la granulation humide en mélangeur-granulateur. De plus, les expériences relatives aux collisions entre les granules secs montrent qu'ils sont déformables. Ce phénomène de déformabilité pourrait, lui aussi, être responsable de la dissipation d'énergie lors des collisions intergranulaire.

En s'appuyant sur l'approche d'Ennis et al. Iveson et Lister [22] ont pu établir une carte correspondant aux différents régimes de croissance. Dans leurs travaux, ils ont pris en considération la déformation plastique des granules subie lors des collisions.

## Chapitre □ : Procédé de Granulation

Celle-ci montre que le comportement de croissance des granulés dépend fortement, à la fois, du nombre de déformation  $St_{def}$  du taux de saturation (le pourcentage de volume interstitiel occupé par le liquide). Le nombre de déformation de Stokes est défini comme le rapport entre l'énergie cinétique et la force dynamique des granulés.

La (Figure8) 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. :

- 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 entraînerait la formation de conglomérats de grandes tailles humides et collants.

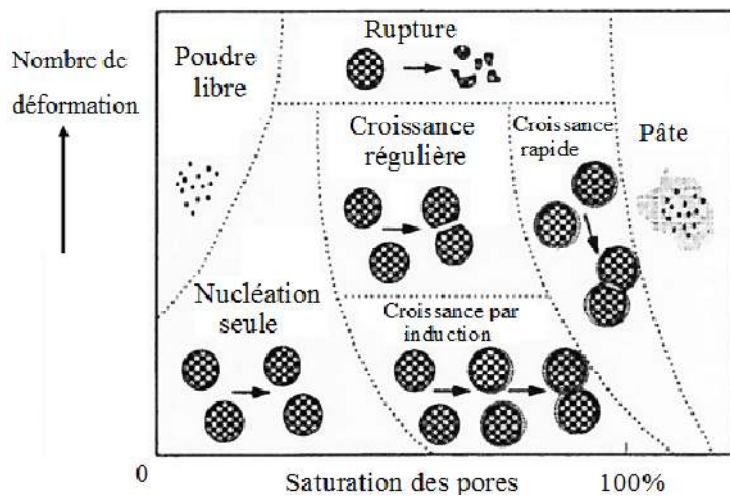


Figure □. 25 : Carte de croissance des grains d'après Iveson et al. [9]

### C. Attrition et fractionnement

Dans la granulation, l'attrition et le fractionnement des granulés humides constituent la dernière étape. Celle-ci se produit lorsque les forces de rupture, dues aux chocs répétés, sont plus importantes que celles de consolidation des agglomérats humides.

La rupture des agglomérats à l'intérieur du mélangeur-granulateur est gouvernée par les forces de cisaillement et la résistance des grains.

En se basant sur des considérations énergétiques, dans le cas de la granulation humide en mélangeur-granulateur, Thornton et Vonk [23] ont pu développer des modèles qui quantifient les phénomènes de rupture grâce à la détermination de la pression de l'impact « $\sigma_{\text{impact}}$ » selon l'équation suivante :

$$\sigma_{\text{impact}} = \frac{F}{A} = \frac{4ma}{\pi d_p^2} \approx \frac{2}{3} \rho v_{\text{peri}}^2 \text{Eq.}$$

Avec  $V_{\text{peri}}^2 = \pi ND$

Où

$\sigma_{\text{impact}}$  : la pression de l'impact (kPa)

F : la force d'accélération ( $\text{kg.m/s}^2$ )

A : la surface projetée de particule ( $\text{m}^2$ )

$d_p$  : le diamètre de particules primaires (m)

$\rho_a$  : la masse volumique d'agglomérat ( $\text{kg/m}^3$ )

D : le diamètre du récipient (m)

N : la vitesse de rotation (tr/s)

$v_{\text{peri}}$  : la vitesse périphérique (m/s)

Plus la valeur de  $\sigma_{\text{impact}}$  est élevée et plus l'attrition est beaucoup plus importante.

D'une manière générale, la taille des particules et sa distribution dépendent de la compétition

## Chapitre 2 : Procédé de Granulation

entre la force de désintégration (pression, impact) et la force de cohésion (résistance à la traction des granulés).

Dans ce contexte, la connaissance des mécanismes de rupture permet d'obtenir plus facilement la distribution de taille plus resserrée. [24]

### 2.5 Facteurs influençant la granulation humide :

Le processus de la granulation humide est complexe et peut être influencé par plusieurs facteurs. Dans cette section, nous jugeons utile de discuter certains effets liés aux paramètres du procédé, aux propriétés de la solution liante et aux propriétés physiques du solide.

#### 2.5.1 Effet de la vitesse de rotation du mélangeur

D'après certains auteurs, en particulier Oulahna ; Vialatte et Knight, [25] la vitesse de rotation du mélangeur semble être le paramètre clef dans le contrôle de la croissance des particules. En effet, ce paramètre affecte directement les propriétés des granulés à l'intérieur du granulateur-mélangeur. Son choix est important dans la prévision de la stabilité de l'opération de la granulation humide en mélangeur-granulateur.

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 » [26]

Dans le même contexte, Knight et al ont montré clairement que le choix de la vitesse de rotation du mélangeur dépendrait essentiellement de l'équipement et de la formulation des produits mis en jeu. Cependant, la vitesse de rotation du mélangeur ne doit pas dépasser au-delà d'un seuil afin d'éviter de réduire le taux de croissance des granulés à travers le phénomène de rupture. [27]

Aussi ils ont montré que la granulation humide en mélangeurs-granulateur haute vitesse et montrent qu'une augmentation de la vitesse de l'agitateur coïncide avec une augmentation du diamètre moyen des grains en fin de granulation (figure 9) uniquement pour les grains déformables. [28]

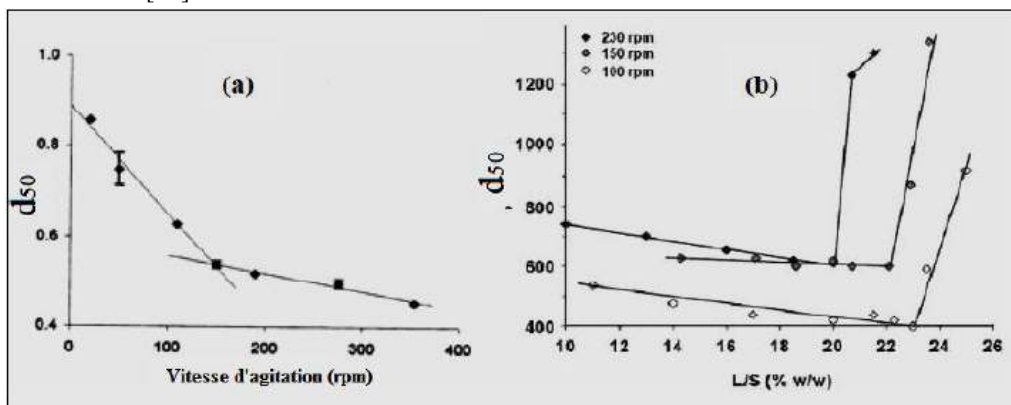


Figure 26 : Effet de la vitesse de cisaillement sur le d50 de grains a) non déformables et b) déformables. (Knight et al., 2000).

## Chapitre □ : Procédé de Granulation

### 1.2.5.2 Durée de granulation

La durée de l'opération de la granulation est l'un des paramètres les plus importants dans le processus de la granulation humide en mélangeur-granulateur. C'est pourquoi son contrôle devient donc nécessaire. Selon Schaefer [29], la force des granulés augmente par densification progressive au fur et à mesure que la durée de l'opération de la granulation reste prolongée.

Le processus de densification conduit donc à une réduction de la porosité de granulés, à une augmentation en emballage primaire de particules et au transport du liant à la surface de granulés. Pour leur part, Fu et al. [30] ont noté que la porosité de granulés humides réduit avec la durée de l'opération de granulation due essentiellement aux processus de consolidation ou de densification.

Dans le même contexte, Fu et al. [31] ont étudié l'effet de la durée de l'opération de granulation sur la rupture des granulés humides. A travers les résultats obtenus, ils ont constaté une relation proportionnelle entre la vitesse critique d'impact exigée pour la rupture et la durée de l'opération de granulation.

### □.2.5.3 Concentration du liant

L'augmentation de la concentration du liant en solution, lors de la granulation, peut conduire aux effets suivants :

- La modification des propriétés de la solution (viscosité, tension superficielle);
- L'augmentation de la matière sèche dans les ponts liquides.

Dans leur étude relative à l'effet de la viscosité du liant (en changeant la concentration) dans un mélangeur granulateur à fort taux de cisaillement, Eliassen et al. [32] ont constaté que le liant de basse viscosité réduit la force des granulés et les rendent plus susceptibles du morcellement durant le procédé de granulation.

De leur côté, Keningley et al [33] ont montré qu'une viscosité critique du liant de l'ordre de 1 Pa.s est nécessaire pour pouvoir former des granulés ayant une taille donnée. Van den Dries et al. [34] ont constaté que la viscosité du liant a une influence plus importante sur la rupture et l'homogénéité des granulés. Ainsi, une viscosité élevée conduirait à la formation de granulés plus résistants grâce à la réduction des phénomènes de rupture à l'intérieur du mélangeur-granulateur.

### □.2.5.4 Quantité de la solution liante

L'augmentation du taux de mouillage pourrait faciliter le réarrangement des particules et donc la densification à travers la diminution des frictions inter-particulaires à l'intérieur des agglomérats. Ceci se traduit par un accroissement de la vitesse de consolidation. Selon Hoornaert et al. [35], plus le taux de mouillage est importants et plus les granulés sont déformables et se densifient plus vite

### □.2.5.5 Taille initiale des particules

En granulation humide, le diamètre moyen des particules primaires a une influence primordiale. Une étude approfondie, relative à l'effet du diamètre moyen des particules



## Chapitre □ : Procédé de Granulation

primaires établie par Saleh et al. [36], a démontré que la réduction du diamètre moyen des particules entraînerait l'augmentation des frictions inter-particulaires. Ceci a pour effet une diminution de la mobilité des particules à l'intérieur des granules et donc un ralentissement de la densification de ces granules.

Dans une autre étude, Johansen et Schæfer [37] a démontré que la taille initiale des particules pourrait affecter considérablement la viscosité critique nécessaire pour assurer la croissance des granules. En guise de conclusion, ces auteurs ont conclu que les mécanismes de formation et de croissance des agglomérats, par granulation humide en mélangeur-granulateur, dépendent fortement des interactions entre la taille initiale des particules et la viscosité du liant

### □.2.5.6 La forme des particules

La forme des particules est un paramètre important qui peut avoir un effet significatif sur la plupart des propriétés de la poudre ; des particules sphériques ont un meilleur flux, il est alors intéressant d'étudier au préalable de toute formulation de la forme des particules des matières premières [38]

### □.2.5.7 la surface spécifique

Plus la surface spécifique est grande, plus la quantité de solution liante nécessaire va être importante [20]

Warren et Priece [39] en étudiant les effets de la migration des liquides remarquèrent que la plus importante apparaissait avec les particules les plus petites composant l'agglomérat en résultat d'une plus grande pression de succion et d'une aire de contact intergranulaire augmentée. Plus la surface de contact est grande, plus de tels effets sont importants pendant le mouillage et ceci se répercute sur la plus grande résistance de la masse humide.

### □.2.5.8 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. [38]

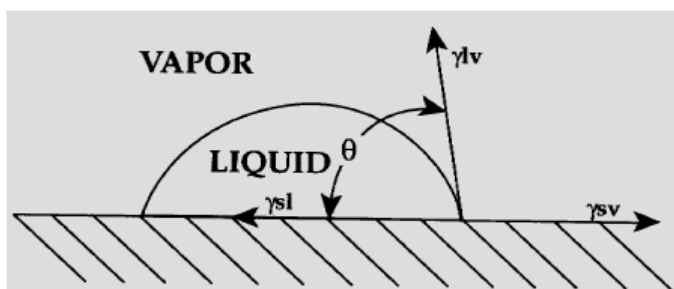


Figure □. 27 : angle de contact liquide solide.

### 1.2.5.9 Viscosité du liquide de mouillage

## Chapitre □ : Procédé de Granulation

Face au modèle moderne de granulation humide, la viscosité du liquide de mouillage apparaît comme un paramètre clef dans la consolidation du grain et la qualité du grain obtenu. Les travaux d'Iveson et al. montrent que la viscosité du liquide de mouillage peut agir sur deux étapes clefs de la granulation : **la dispersion du liquide et la croissance du grain** [40]. Schaefer et al. ont étudié l'impact de la viscosité sur la durée de dispersion du liquide de mouillage [18]. Une viscosité élevée du liquide de mouillage tend à favoriser des gouttes plus larges qui ont plus de difficultés à se disperser uniformément dans la poudre. Ainsi l'augmentation de la viscosité tend à augmenter la durée de dispersion du liquide de mouillage à travers la poudre et donc retarde l'initiation de la croissance uniforme du grain. Néanmoins l'influence de la viscosité du liquide de mouillage sur la croissance des grains apparaît plus complexe. Des travaux sur le sujet ont montré que l'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage favorise la croissance des grains au sein d'un mélangeur granulateur aussi bien qu'au sein d'un lit fluidisé. Il a été notamment montré qu'une augmentation de la viscosité de 3,4 à 9 mPa.s améliore la croissance des grains.

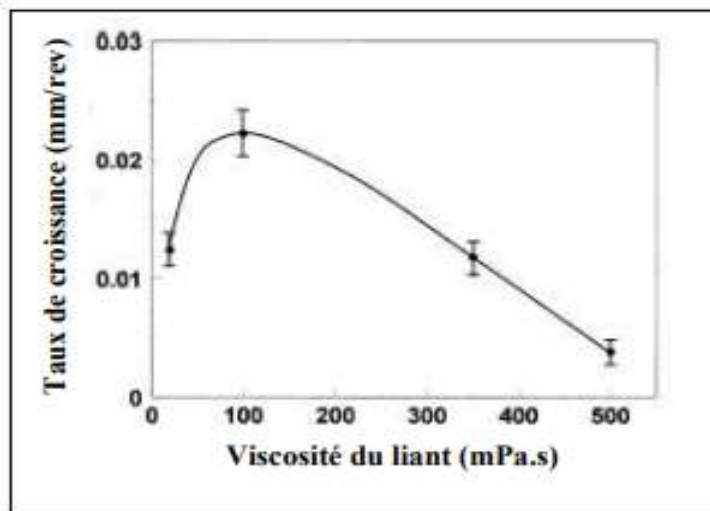


Figure □.28 : effet de la viscosité sur le taux de croissance .

## Chapitre 1 : Procédé de Granulation

### 1.2.5.10 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. Selon Schaefer et Mathiesen (1996) deux mécanismes différents (Figure 12) peuvent être rattachés à la phase de nucléation en fonction de la taille des gouttes du liquide de mouillage.[18]

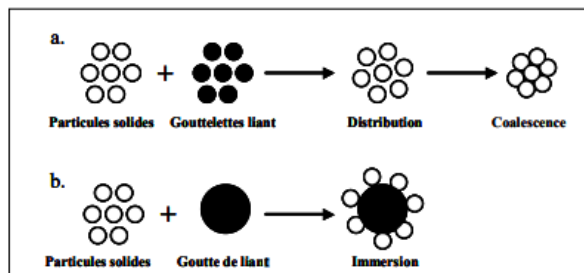


Figure 1.29 : Mécanismes de nucléation dépendant de la taille des gouttes.

### 1.2.5.11 Les modes d'ajout du liquide de mouillage ou du liant et les variables qui les contrôlent

Les trois méthodes principales d'ajout du liquide de mouillage ou du liant au cours du procédé de granulation humide sont : un ajout direct du liquide de mouillage en une seule fois sans précaution particulière, un ajout du liquide de mouillage par pulvérisation en continu ou dispersion du liant en chauffant le bol et en faisant fondre le liant incorporé dans le lit de poudre dans le cas de la granulation par fusion du liant ou « the melt granulation »[41]

### 1.2.5.12 Le débit de liquide de mouillage

C'est une variable souvent étudiée. La plupart des études montrent que lorsque le débit augmente, la taille des grains augmente. Par contre, l'importance de cet effet est difficile à déterminer, en raison du fait que la taille des gouttes évolue avec le débit. Wan a montré que l'augmentation du débit à pression d'atomisation constante générerait des gouttes plus grosses et inversement, si la pression d'atomisation augmente à débit constant, la taille des gouttes diminue [41]

---

## Chapitre □ : les Médicaments

---

## Chapitre □ : les médicaments

### □.1 Définition des médicaments :

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Le médicament est rarement une substance seule, il s'agit généralement d'un produit multi composants plus ou moins complexe.

Les composants ou matière première :

- Le(s) principe actif(s)/ substance(s) bioactive(s) / molécule(s) active(s): en abrégé P.A. Responsables de l'activité pharmacologique
- les excipients... / adjuvants / véhicules

Excipient vient du latin '*excipere*' qui signifie 'recevoir'. Ce sont des substances '*non actives pharmacologiquement*', dont les rôles sont multiples dans le médicament [42]

### □.2 Forme pharmaceutiques des médicaments :

Les formes galéniques sont généralement regroupées sous trois principales présentations physiques : Les solides, Les liquides, Les semi-solides



Figure30: Les solides : comprimé    Les liquides : sirop    Les semi-solides : pommade  
Gélules

## Chapitre □ : les Médicaments

### □.3 Les comprimés

Les médicaments sont des substances ou des compositions qui sont utilisées dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies.

#### □.3.1 Définition :

La pharmacopée européenne définit les comprimés comme : "des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs .Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particule. [43]

#### □.3.2 Composition d'un comprimé :

Dans la formulation, on distingue deux sortes de composés le principe actif qui généralement est responsable des effets sur l'organisme et les excipients qui sont généralement inactifs.[44]

##### □.3.2.1 Principe actif :

Le principe actif d'un médicament correspond à l'ensemble des espèces chimiques qui sont responsables de l'action de ce médicament sur l'organisme.

Ces espèces chimiques peuvent être de nature ionique ou moléculaire et elles sont censées réagir au sein du corps humain avec organes ou éléments précis. Les principes actifs sont toujours indiqués sur les notices des médicaments. [45]

Les principes actifs sont destinés à traiter ou à prévenir une maladie ; leur dosage est réalisé en fonction de la puissance de leur action, de leur devenir dans l'organisme et de la tolérance du sujet vis-à-vis de cette action [46]

##### □.3.2.2 Excipient :

Les excipients sont des substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. Elles sont inactives vis à vis de la pathologie, mais elles ont pour rôle de faciliter l'administration, la conservation et la préservation du principe actif. [47]

## Chapitre □ : les Médicaments

Les excipients utilisés pour les comprimés sont choisis en fonction des qualités et des défauts de la poudre. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacun au principe actif les qualités qui lui manquent. [41]

### a- Les diluants :

Ils jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants.

Ce sont des poudres dites inertes, choisies en fonction de leur propriétés secondaires, hydro solubilités, pouvoir absorbant ou adsorbant, pH, neutralité, l'acidité...etc. Parmi les diluants on trouve :

#### -Le lactose monohydrate ( $C_{12}H_{24}O_{12}$ ) :

Il est soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool et possède un pouvoir réducteur. Le lactose est employé comme diluant. On l'utilise, par exemple, dans la préparation des comprimés et des granules, pour ajuster le titre de certains extraits végétaux, dans la préparation de poudres antibiotiques [48]

Le lactose monohydraté est la forme cristalline du lactose, le principal glucide du lait de vache.

Le lactose est composé des sucres simples galactose et glucose liés ensemble. Il existe sous deux formes qui ont des structures chimiques différentes - l'alpha et le bêta-lactose.

Le lactose monohydraté est produit en exposant l'alpha-lactose du lait de vache à de basses températures jusqu'à la formation de cristaux, puis en séchant tout excès d'humidité.

Le produit résultant est une poudre sèche, blanche ou jaune pâle qui a un goût légèrement sucré et une odeur similaire au lait. [49]

### b- Les amidons :

A la Pharmacopée, sont inscrits l'amidon de blé, l'amidon de maïs, et l'amidon ou fécule de pomme de terre. Ce sont des poudres blanches très fines, insipides et inodores. Insolubles dans l'eau à froid, elles gonflent dans l'eau au-dessus de 80° sans se dissoudre totalement, pour donner une sorte de gelée: l'empois d'amidon. Comme excipients, on les utilise sous forme de poudre pour diluer les principes actifs, dans la fabrication des comprimés, comme diluant, lubrifiant et délitant; dans la composition des

## Chapitre □ : les Médicaments

enveloppes de cachets et sous forme d'empois comme excipients pour pommades et comme liant dans la fabrication des comprimés. [50]

### **c - La Cellulose Microcristalline (MCC) :**

Elle est largement utilisée comme liant / diluant dans les formulations de comprimés oraux et de capsules, typiquement dans les procédés de granulation sèche, de granulation humide et de compression directe. En outre, le MCC peut également réduire la friction pendant l'éjection du comprimé et faciliter sa désintégration [51]

La principale source de cellulose microcristalline est la fibre végétale. La cellulose y est présente comme composante de la paroi cellulaire, sous forme de faisceaux de microfibrilles. Une partie de ces microfibrilles est composée de cellulose amorphe, alors qu'une seconde partie est constituée de cellulose cristalline [52]

### **d-Les lubrifiants**

Les agents lubrifiants sont utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques, soit pour assurer une régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons soit enfin pour améliorer les transmissions des pressions au sein de la masse de la poudre. [53]

### **e-Le talc**

Est un silicate de magnésium hydraté naturel, contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer. C'est une poudre blanche, onctueuse au toucher, insoluble dans l'eau et inattaquable par les acides. Sa propriété la plus intéressante est son excellent pouvoir lubrifiant dû à sa structure lamellaire.

Le talc est utilisé principalement dans la préparation des poudres pour usage externe pour son onctuosité au toucher et des comprimés pour son pouvoir lubrifiant [51]

### **f- les liants**

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'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, soit, le plus souvent, en solutions (ou pseudo solutions) aqueuses ou alcooliques. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces.



## Chapitre □ : les Médicaments

La quantité de liants à ajouter est variable selon la nature du liant et du principe actif. Le plus souvent, le pourcentage de liant sec par rapport à la masse du comprimé est de l'ordre de 2 à 10%. [54]

### **g-Les délitants**

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 gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain.
- 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 de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide.

Un bon désintégrant quant à lui assure une disponibilité rapide des substances actives, tout en présentant des propriétés rhéologiques satisfaisantes [55].

### **h-Mouillants :**

Pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants, on peut ajouter des surfactifs comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif. [56]

### **i-Substances tampons :**

Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH, soit pour les protéger de l'action hydrolysante des sucs digestifs, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. [57]

## Chapitre □ : les Médicaments

### □.4 Placebo :

Est un procédé thérapeutique n'ayant pas d'efficacité propre ou spécifique mais agissant sur le patient par des mécanismes physiologiques et psychologiques.

Il existe divers formes de placebo (médicament physique, chirurgicales). Dans le domaine des médicaments un placebo pur est un traitement sans aucune substance active, un placebo impur est un produit actif sur le plan pharmacologique mais dépourvu d'effet sur la pathologie traitée, ou bien dont l'efficacité a été insuffisamment démontrée.

Les placebos sont utilisés en recherche médicale dans les groupes contrôles pour l'évaluation de traitements médicaux. Un médicament efficace est défini par son efficacité supérieure au médicament de référence. Tout traitement peut cependant à la fois avoir un effet spécifique et un effet placebo. [43]

#### □.4.1 L'effet placebo :

Correspond au résultat psychophysiologique positif constaté après l'administration d'une substance ou la réalisation d'un acte thérapeutique, indépendamment de l'efficacité intrinsèque attendue du traitement. Il a été observé chez des patients ou sujets d'expérience pour un groupe varié de symptômes et maladies. Cet effet serait de l'ordre 30% et pourrait atteindre 60-70% dans les migraines ou les dépressions. Néanmoins, globalement, l'effet placebo comparé à une absence de traitement ne se traduit par aucun effet clinique important.

Dans les cas où les patients rapportent une diminution de douleur.

L'effet psychologique ou physiologique lié à la prise d'une substance inerte n'est pas toujours bénéfique, il peut être dommageable pour l'individu : c'est l'effet nocebo [43]

### □.5 L'industrie pharmaceutique

Est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et un important moteur de croissance de l'économie mondiale. Néanmoins, perte

## Chapitre □ : les Médicaments

de brevets sur les médicaments-vedettes qui basculent progressivement et à grande vitesses dans le domaine public, mesures nationales de régulation des prix, poids de la crise économique sur les recettes, cette industrie vacille plus que jamais vers **un nouveau modèle économique**, dans lequel les pays émergents et en voie de développement pourraient bien jouer un rôle majeur. (55)

Un produit pharmaceutique homologué (ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché) ne peut être fabriqué que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication, dont les activités sont inspectées régulièrement par l'autorité nationale compétente. Ce guide des BPF servira de référence pour juger de la conformité aux BPF, qui est l'un des éléments du Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :

### □.5.1 Les ateliers de production :

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer : \*Formes sèches (comprimés, gélules). \*Formes liquides (sirops, ...). \* Formes pâteuses (pommades, suppositoires). Des ateliers doivent être totalement séparés des autres : Des parties communes : \*La centrale de pesée. \* La laverie. \* Le conditionnement secondaire.

### □.5.2 Laboratoires de contrôle : Comportent aussi plusieurs unités :

- Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage.
- Le contrôle galénique.
- Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres. Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement [47].

## Chapitre □ : les Médicaments

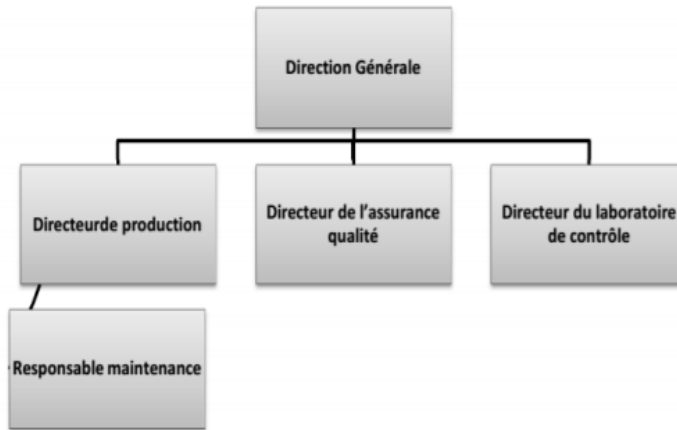


Figure 31 : Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique [55]

### □.5.3 Evaluation pharmaceutique :

L'évaluation pharmaceutique a pour objet de s'assurer de la qualité pharmaceutique. Autrement dit, le médicament tel qu'il est remis au malade, doit être bien ce qu'il prétend être. C'est le domaine par excellence de la pharmacie et des pharmaciens. On se borne ici à quelques indications succinctes. La qualité pharmaceutique porte sur :

- l'origine des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d'extraction et de purification à partir de matériels biologiques.
- les méthodes de fabrication et de mise en forme pharmaceutique. \*les méthodes de contrôle à tous les stades de fabrication, la qualité des ingrédients, la nature et la teneur maximale des impuretés.

## Chapitre □ : les Médicaments

- la conservation et la péremption ; la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur. \* la date de péremption figure en clair sur le conditionnement.
- Les conditionnements : ils sont enregistrés et comportent un certain nombre de mentions légales.

La fabrication d'un médicament comporte deux étapes :

- la fabrication des matières premières, principes actifs et excipients, dans des usines chimiques.
- la fabrication du médicament (mise en forme pharmaceutique) dans des usines pharmaceutiques [56].

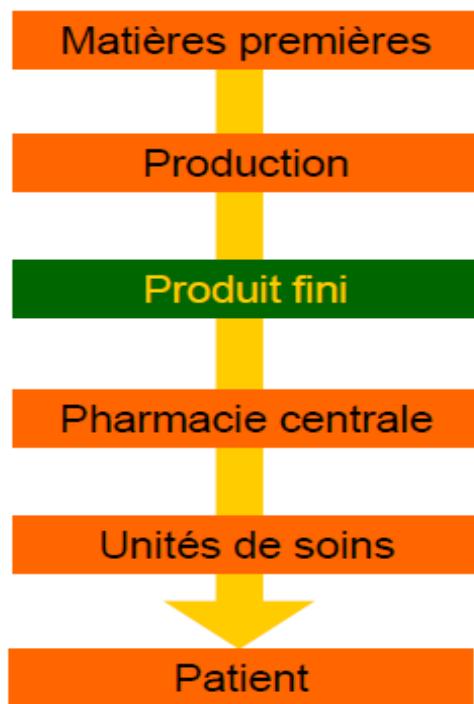


Figure 32 : Traçabilité de produit pharmaceutique

## Chapitre □ : les Médicaments

## CONCLUSION

### Conclusion :

---

AFIN d'éviter le problème d'écoulement et l'adhérence des poudre de particule de petites taille ; les chercheurs ont fournies l'effort pour trouver une solution et au même temps garder les propriétés de composition, ils ont découvertes le procédé de granulation.

Alors le procédé de granulation ou agglomération porte les particules les plus petites à adhérer les unes aux autre pour produire des particules plus grands, dits agglomérats, afin d'améliorer le flux d'écoulement, la capacité de compression, la biodisponibilité, l'homogénéité et les propriétés électrostatique, et propriété mécanique de médicament.

Ce travail est une étude bibliographique concernant la procédée de granulation, leur équipements et le mécanisme de croissance des granulées, nous nous somme intéressées surtout aux facteurs influençant la granulation par voie humide précisément.

Dans le premier chapitre on a récapitulé les divers travaux fait dans le domaine de granulation. Le recherche dans ce domaines est vaste et illimité à cause de l'influence de cette procédé par chaque détail ou changement avant et au cour de l'opération.

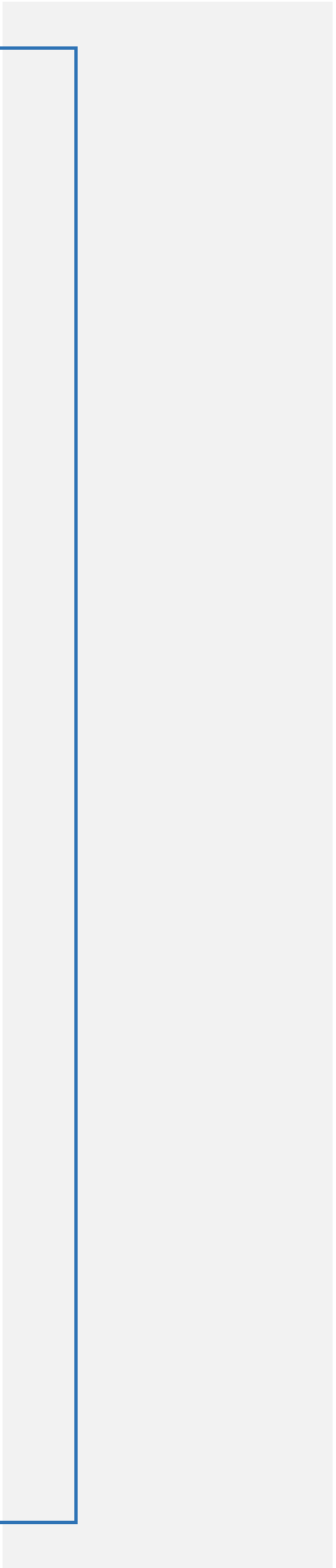
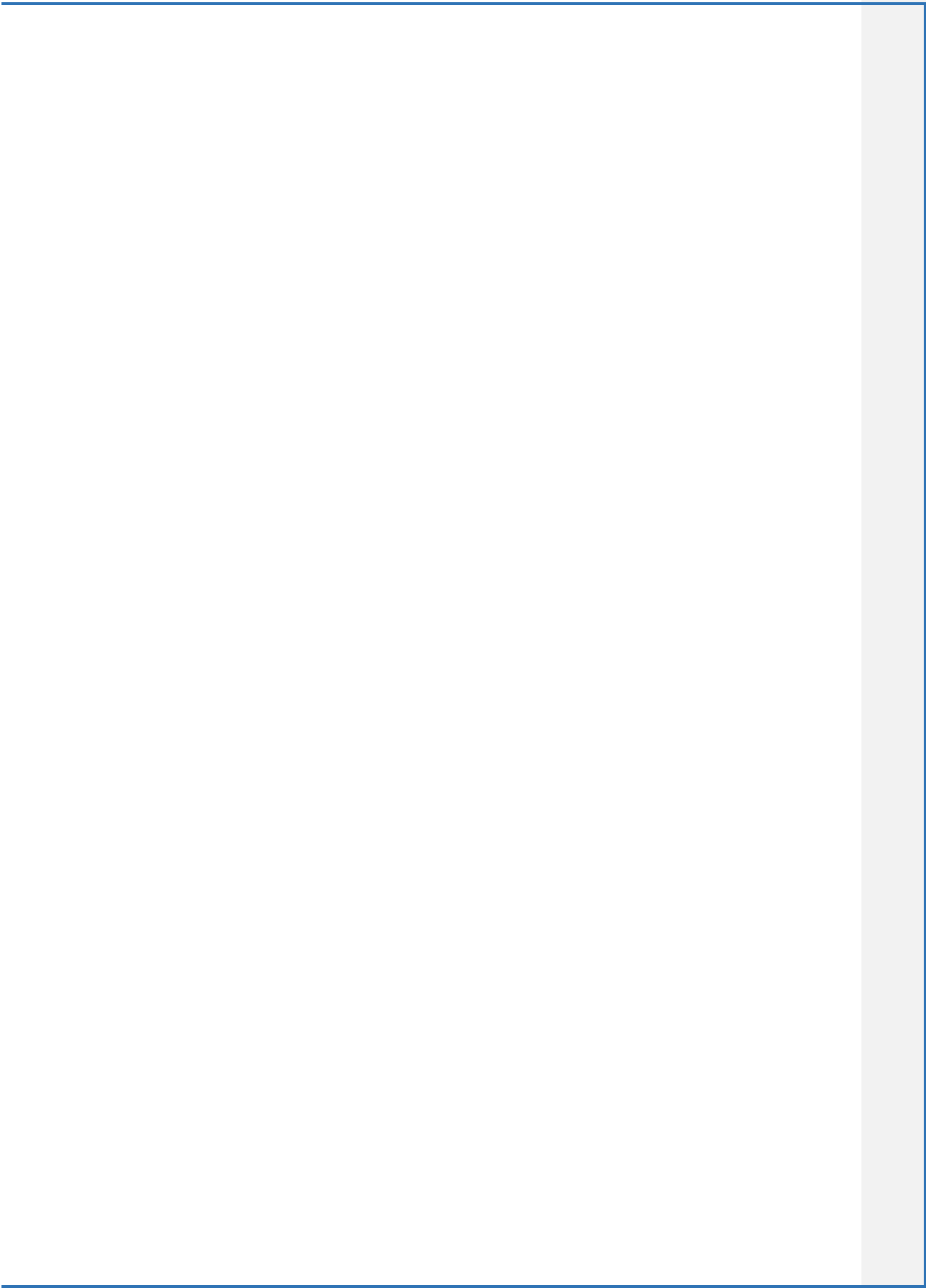
Dans le deuxième chapitre, On a trouvé que la granulation par voie humide est une procédée industriel très délicat a appliquée dans le domaine pharmaceutique, car il y a plusieurs paramètres de différent nature (cinétique, physiologique, thermodynamique...) qui il faut bien comprendre pour arriver à contrôler mieux le fonctionnement de notre système et en résultat on obtient des médicaments avec des propriétés désiré sans danger pour les humains.

Dans le dernier chapitre on a concentre sur la fabrication de forme solide des médicament (comprimés ) par granulation humide , les ajouts et l'influence de chaque excipient ;la fabrication de forme solide de médicament est une processus complexe a plusieurs étapes (mélange ,granulation , séchage....) .dans lesquelles la composition de départ changent leur caractéristique finales

De nombreux procédés unitaires sont impliqués dans la fabrication de comprimés , y compris la réduction des taille des particules et le collage ,de mélange ,granulation séchage ,compactage et revêtement ; divers factures a ces processus peuvent sérieusement affecter l'uniformité de contenu , la biodisponibilité ou la stabilité.

POUR CONCLURE, le recherche qui concerne le procédé de granulation est toujours continue revient a le changement énorme qui est exprimée par ce procédé dans le domaine industrielle , et aussi son influence sur le marché dans divers produit .

---





## Les Références

[1] thèse de doctorat IMPACT DU CHANGEMENT DE PROCÉDE DE GRANULATION HUMIDE SUR LES CARACTERISTIQUES PHARMACOTECHNIQUES DES GRAINS ET DES COMPRIMES--Karine GIRY-12 décembre 2007.

[2] Thèse de doctorat -Granulation d'une poudre d'anatase par voie colloïdale. Etude de formulations pour l'élaboration de sphères poreuses millimétriques.- -Mlle Cecile PAGNOUX-18 Janvier 2010.

[3] thèse de DOCTORAT, étude de granulation de support hydrophobe à base de l'argile pontée et de matériau inerte : application à la mobilité à l'adsorption dynamique-BENAMAR CHEKNAN- 8 nov. 2010

[4] contribution à l'étude de granulation humide en lit fluidisé - SOUMAYA REZZAK-20 dec 2012.

[5] Granulation sèche des poudres : influence des paramètres du procédé -L'archive ouverte HAL -THIBAUT Lecompte et al- 27 Sep 2013.

[6]Thèse de doctorat "Influence de la viscosité et de la tension superficielle de liquide de mouillage sur la maîtrise du procédé de granulation humide à fort taux de cisaillement", par Monsieur CHESSE Baptiste en décembre 2013

[7]Etude de la granulation humide en mélangeur granulateur à haute taux de cisaillement du MEFLOX 500mg, par HAMMADI Youcef en 2014.

[8] Conception d'un mélangeur granulateur à haute taux de cisaillement : application à la granulation humide d'une poudre pharmaceutique, par AOUCHA TOUFIK en 2015.

[9] Thèse de doctorat "Contribution de l'étude des mécanismes de sur mouillage d'une poudre pharmaceutique en granulation humide "- SAMAOUNE AHMED-2015/2016.

[10] article -Effet du temps de granulation de la granulation en bac sur les caractéristiques des agrégats contenant des sédiments de Dunkerque -Hassane AZRAR, Rachid ZENTAR and Nor-Edine ABRIAK-2016.

[11] ÉTUDE COMPARATIVE D'UNE OPÉRATION D'ENROBAGE À SEC ET DE GRANULATION À SEC PAR COMPACTEUR À ROULEAUX EN VUE D'UNE APPLICATION DE GRANULATION À SEC MINIATURE À OPÉRATION CONTINUE-DÉCEMBRE -Sophie Hudon-2016

[12] Etude de cinétique de granulation humide en mélangeur haute vitesse en présence d'un tensioactif non ionique --AMANDIN MARTHS- 14 mars 2018.

[1] Thèse de doctorat PROCÉDE DE GRANULATION HUMIDE EN CONTINU- ÉTUDE DES TEMPS DE DISSOLUTION DE COMPRIMÉS D'ALFUZOSINE PRODUITS EN GRANULATEUR À HAUT TAUX DE CISAILLEMENT ET PAR EXTRUSION DE POUDRES --Ludovic LEGUILLON-26/09/2019.

[14] : Granulation sèche :(Lecompte, 2005).Amal TITA-GOLDSTEIN Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage, p17-18

[15] : granulation humide : pascal WRHELE GALENIQUE, formulation et technologie pharmaceutique, Édition Maloine 2007, p 17-22

[16] : Anne-Laure BOUILLON – CAMARA, extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur à haute vitesse, pp18-19-20

[17] : mélangeur granulateur à haute taux de cisaillement H Ramph, the streanth of granules and agglomérâtes, Agglomération, W.AKneeper(Ed), wiley, 379-414

[18]: Sastry, K.V.S., Fuestenau, D.W., “Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization”. Powder Technol., 7, (1973), 97-105.

[19]: Iveson, S. M., Litster, J. D., Hapgood, K., Ennis B. J., “Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review” Powder Technol., 117, (2001), 3–39

[20]: Litster, J.D., Hapgood, K.P., Michaels, J.N., Sims, A., Roberts, M., Kameneni, S.K., Hsu, T., “Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux”. Powder Technol., 114, (2001), 29-32

[21]: Ennis, B.J., Tardos, G., Pfeffer, R. “A microlevel-based characterization of granulation phenomena”. Powder Technol., 7, (1991), 97-105.

[22]: Iveson,S.M., Lister, J.D., “Growth regime map for liquid-bound granules”. AICHE J., 44, ( 1998b), 1510-1518.

[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]: Vonk P., Ramaker J.S., Vromans H., Kossen N.W.F., “Growth mechanisms of high shear pelletisation”. Int. J. Pharm., 157, (1997), 93–102.

[25]: Oulahna, D., Cordier, F., Galet, L., Dodds. J.A., “Wet granulation: the effect of shear on granule properties” Powder Technol., 130, (2003), 238–246.

[26]: Vialatte, L., (1998). Mécanismes de granulation. application à la granulation par agitation mécanique. Thèse de Doctorat, université de Technologie Compiègne.

[27]: Knigh, P.C., Johansen,A., Kristensen,H.G, Schaefer,T., Seville, J.P.K “An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer” Powder Technol., 110 (2000), 204–209.

[28]: Knigh, P.C., “Effect of binder viscosity on agglomeration processes”, world Congr. Part.Technol. (1998), 3, p.118.

[29]: Schaefer, T. and C. Mathiesen, *Melt pelletization in a high shear mixer .9. Effects of binder particle size*. International Journal of Pharmaceutics, 1996. **139**(1-2): p. 139-148.

[30]: Fu.,J, Cheong,Y., Reynolds,G., Adams,M., Salman, A., Hounslow,M., “An experimental study of the variability in the proprieties and quality of wet granules”. Powder Technol., 140, ( 2004), 209-216.

[31]: Fu.,J, Salman,A, Reynolds,G., Adams,M., Hounslow,M., ”An experimental study of the impact breakage of wet granules. Chemical Eng. Sci., 60, (2005), 4005-4018.

[32]: Eliassen, H., Schæfer, T., Kristensen., H. G. “Effects of binder rheology on melt agglomeration in a high shear mixer” Interat J. Pharmac., 176, (1998), 73-83.

[33]: Keningley, S. T., Knight, P. C., Marson, A. D. “An investigation into the effects of binder viscosity on agglomeration behaviour ” Powder Technol., 91, (1997), 95-103.

[34]: van den Dries, K., de Vegt, O. M., Girard, V., Vromans, H. “Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity” Powder Technol., 133, (2003), 228-236.

[35]: Hoornaert, F., Wauters, P. A. L., Meesters, G.M. H., Sotiris E. Pratsinis, Brian Scarlett “Agglomeration behaviour of powders in a Lödige mixer granulator” Powder Technol., 96, (1998), 116-128.

[36]: Saleh, K., Vialatte, L., Guigon, P., “Wet granulation in a batch high shear mixer” Chemical. Eng. Sci., 60, (2005), 3763 – 3775.

[37]: Johansen, A., Schæfer, T., “ Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer” European J Pharmac Sci., 12,(2001), 297-309.

[38]:<file:///C:/Users/kerrouch/Downloads/PHguerir.pdf>

[39]: J. Warren, J. Price, Drug migration during drying of tablet granulations II: effect of binder solution viscosity and drying temperature, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, 1409-1412, 1977.

[40]: Iveson, S.M., et al., *Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review*. Powder Technology, 2001. **117**(1-2): p. 3-39.

[41]: S. Bouriche et N. Ifourah, « contribution au développement galénique d’un comprimé à base de deux principes actifs cardiovasculaires », A. Mira Bejaia, 2010.

[42] : [www.medatice-grenoble.fr](http://www.medatice-grenoble.fr)

[43] :wekipidia

[44] :La pharmacopée européenne, 6èmeédition 2008.

[45][46] : <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/seconde/familles-chimiques/formulation-medicament.html>

[47] : K.Abadi, R.Omri, « Etude vérification de la validité des concentrations des quelques commercialisés », Université d'oud, 2014

[48] : <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie.htm>

[49] : <https://fr.roquette.com/pharma/formes-galeniques-orales/agents-remplissage-liants-diluents>

[50] : <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie.htm>

[51] : <https://fr.roquette.com/pharma/formes-galeniques-orales/agents-remplissage-liants-diluents>

[52] <https://www.healthline.com/nutrition/lactose-monohydrate#what-it-is>

[53] [https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no\\_produit=9068](https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=9068)

[54][55][56][57] : <https://www.ingenieurs.com/documents/cours/excipients-pharmaceutiques-117.php>