



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2003

FACULTE DE PHARMACIE



# **COMPARAISON DE DEUX TECHNIQUES DE SECHAGE EN GRANULATION HUMIDE.**

## **THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 septembre 2003

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Xavier GAUTHIER

né le 22 janvier 1977

DB 29073

Membres du Jury

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme Véronique FALK, Maître de Conférences à l'Ecole Nationale

Supérieure des Industries Chimiques, Nancy

Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie  
de Nancy

PPN 07443A19

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 063724 4

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

Présenté par Xavier GAUTHIER

Sujet : Comparaison de deux techniques de  
séchage en granulation humide.Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT

Juges : Mme Véronique FALK  
Mme Colette ZINUTTI

Vu,


Nancy, le 21 Août 2003

Le Président du Jury, Le Directeur de Thèse

*Philippe MAINCENT*

Vu et approuvé.

Nancy, le 21 août 2003

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université Henri Poincaré –  
Nancy I  
*Chantal FINANCE*

Vu,

Nancy, le 8 Septembre 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré –  
Nancy I*Claude BURLET*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**J**e jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## Membres du personnel enseignant 2002/2003

**Doyen**

Chantal FINANCE

**Vice Doyen**

Anne ROVEL

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Responsable de la Filière officine**

Gérald CATAU

**Responsable de la Filière industrie**

Jeffrey ATKINSON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

**PROFESSEURS EMERITES**

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

**PROFESSEURS**

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

## PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	VISVIKIS Athanase	Biologie moléculaire
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

## PROFESSEUR AGREGÉ

M. COCHAUD Christophe

Anglais

## ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

*à ma famille*

*à mes amis*

*à Diane*



*Je remercie M. Philippe MAINCENT d'avoir accepté d'être mon Président et Directeur de thèse*

*Je remercie également Mme Colette ZINUTTI d'avoir accepté de faire partie de ce jury*

*Je remercie enfin Mme Véronique FALK pour l'enseignement reçu d'elle lors de ma scolarité à l'Ensic et pour sa participation à ce jury*

*Je remercie les Laboratoires Pierre Fabre de m'avoir accueilli pour réaliser le travail expérimental décrit dans cette thèse.*

*Merci à M.M Avan et Bougaret ainsi que M.M Raffault et Basquin pour le savoir faire et l'expérience qu'ils me transmettent.*

Introduction.....	3
1. Partie bibliographique.....	6
1.1 Granulation humide.....	6
1.1.1 Principe.....	6
1.1.1.1 Définition.....	6
1.1.1.2 Objectifs.....	6
1.1.1.3 Avantages et inconvénients.....	6
1.1.1.4 Différents types de granulation.....	7
1.1.2 Mécanismes de l'agglomération des particules.....	8
1.1.2.1 Mécanismes de liaison pour l'agglomération.....	8
1.1.2.2 Mécanismes de liaison en granulation humide.....	10
1.1.3 Mécanismes de croissance des granules.....	14
1.1.4 Mise en œuvre de la granulation humide.....	16
1.1.5 Technologie des granulateurs humides.....	17
1.1.5.1 Les mélangeurs granulateurs à agitation mécanique.....	17
1.1.5.1.1 Mélangeurs – Malaxeurs ( MM ).....	17
1.1.5.1.2 Mélangeurs – Granulateurs ( MG ).....	18
1.1.5.1.3 Mélangeurs – Granulateurs – Sécheurs ( MGS ).....	19
1.1.5.2 Les lits fluidisés ( LF ).....	24
1.1.5.2.1 Principe.....	24
1.1.5.2.2 LF conventionnel.....	25
1.1.5.2.3 Rotogranulateur à LF.....	26
1.2 Le séchage en pharmacie.....	28
1.2.1 Définition de la notion de séchage.....	28
1.2.1.1 Approche pharmaceutique.....	28
1.2.1.2 Approche physique.....	28
1.2.2 Rappel de quelques notions élémentaires.....	28
1.2.2.1 L'eau dans un matériau.....	28
1.2.2.2 Principe du séchage.....	30
1.2.2.3 Types de séchage.....	32
1.2.3 Méthodes de séchage.....	33
1.2.3.1 Séchage convectif.....	33
1.2.3.2 Séchage par conduction.....	33
1.2.3.3 Séchage par rayonnement thermique.....	34
1.2.3.4 Séchage par chauffage diélectrique.....	35
1.2.3.4.1 Définition.....	35
1.2.3.4.2 Comportement des matériaux vis à vis des micro-ondes.....	36
1.2.4 Technologie du séchage en pharmacie [9].....	37
1.2.4.1.1 Etuve à plateaux.....	37
1.2.4.1.2 Lit d'air fluidisé.....	38
1.2.4.1.3 Mélangeur-Granulateur-Sécheur.....	38
1.2.4.1.4 Micro-ondes.....	39
2 Partie expérimentale.....	41
2.1 Matériel et méthodes.....	41
2.1.1 Procédé.....	41
2.1.2 Protocole expérimental.....	42
2.1.2.1 Matières premières.....	42
2.1.2.1.1 Formule.....	42
2.1.2.1.2 Poudres étudiées.....	43
2.1.2.2 Matériel.....	46

2.1.2.2.1	Mélangeur-Granulateur-Sécheur Rotolab Zanchetta .....	46
2.1.2.2.2	Lit d'air fluidisé Glatt .....	53
2.1.2.3	Contrôle des granulés .....	54
2.1.2.3.1	Humidité résiduelle : Dessiccateur à IR METTLER TOLEDO LP 16..	54
2.1.2.3.2	Granulométrie .....	55
2.1.2.3.3	Ecoulement.....	56
2.2	Résultats expérimentaux .....	68
2.2.1	Séchage en Rotolab.....	68
2.2.1.1	Lot XG002 .....	68
2.2.1.1.1	Cinétique de séchage.....	68
2.2.1.1.2	Analyse granulométrique .....	69
2.2.1.1.3	Ecoulement.....	69
2.2.1.2	lot XG003.....	70
2.2.1.2.1	Cinétique de séchage.....	70
2.2.1.2.2	Ecoulement.....	71
2.2.1.3	Lot XG005 .....	72
2.2.1.3.1	Cinétique de séchage.....	72
2.2.1.3.2	Analyse granulométrique .....	73
2.2.1.3.3	Ecoulement.....	73
2.2.2	Séchage en lit d'air fluidisé.....	74
2.2.2.1	Lot XG007 .....	74
2.2.2.1.1	Cinétique de séchage.....	74
2.2.2.1.2	Analyse granulométrique .....	75
2.2.2.1.3	Ecoulement.....	75
2.2.2.2	Lot XG008 .....	76
2.2.2.2.1	Cinétique de séchage.....	76
2.2.2.2.2	Analyse granulométrique .....	77
2.2.2.2.3	Ecoulement.....	77
2.2.2.3	Lot XG009 .....	78
2.2.2.3.1	Cinétique de séchage.....	78
2.2.2.3.2	Analyse granulométrique .....	79
2.2.2.3.3	Ecoulement.....	79
2.3	Discussion .....	80
2.3.1	Comparaison des résultats expérimentaux .....	80
2.3.2	Commentaires .....	80
2.3.2.1	Efficacité de séchage.....	80
2.3.2.2	Granulométrie .....	81
2.3.2.3	Ecoulement.....	82
3	Conclusion .....	83
4	Perspectives.....	84

## Introduction

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.

Pourtant ils sont une forme pharmaceutique relativement récente et jusqu'à la moitié du XX<sup>e</sup> siècle leur usage n'était pas très répandu, les prises se faisant plutôt sous forme de cachet ou de pilules.

La raison en est principalement technologique : on ne savait tout simplement pas mettre en forme correctement des poudres sous forme la forme de comprimé qui présente des propriétés finales de forme et de taille acceptables.

L'essor du génie de la formulation a permis de maîtriser les procédés de mise en forme des poudres.

La fabrication d'un comprimé se décompose en une suite d'opérations unitaires pharmaceutiques. Cette suite d'étape est présentée en figure 1.

La voie la plus utilisée pour la granulation est celle de la granulation humide. Nous étudierons une étape clé de la fabrication : le séchage du granulé.

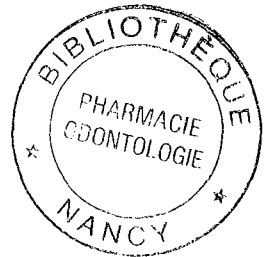
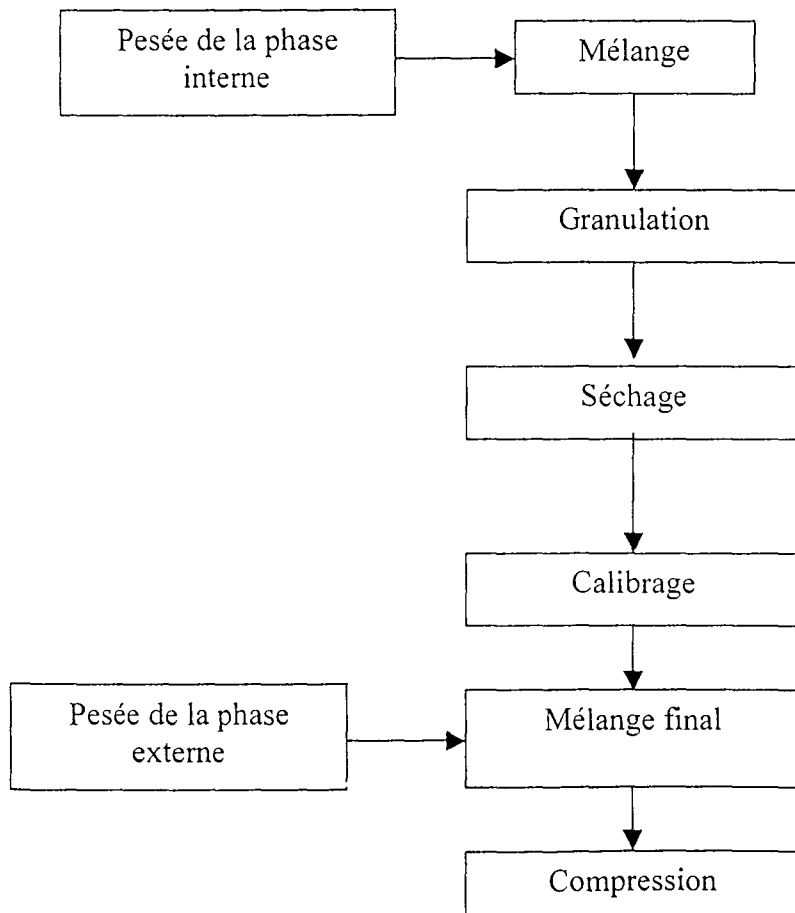


Figure 1 : Les étapes du process de mise en comprimé

La problématique de l'étude sera de comparer deux modes de séchage et de montrer dans quelle mesure cette opération a un retentissement direct sur la qualité du médicament.

La problématique de l'étude revêt deux aspects :

- un aspect qui concerne le devenir du médicament après sa fabrication :

Le pharmacien est garant de produire les médicaments dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Il est donc primordial dans une telle étude de mettre en évidence les avantages et les points critiques de chaque process dans un référentiel Bonnes Pratiques de Fabrication.

- un aspect génie pharmaceutique :

le produit formulé que nous étudions ( mélange de poudres pharmaceutiques ) présente par nature une structure complexe et discontinue.

Le génie de la formulation a pour objet l'étude rationnelle de tels produits de structure complexe et dont les propriétés finales recherchées guident le procédé de fabrication :

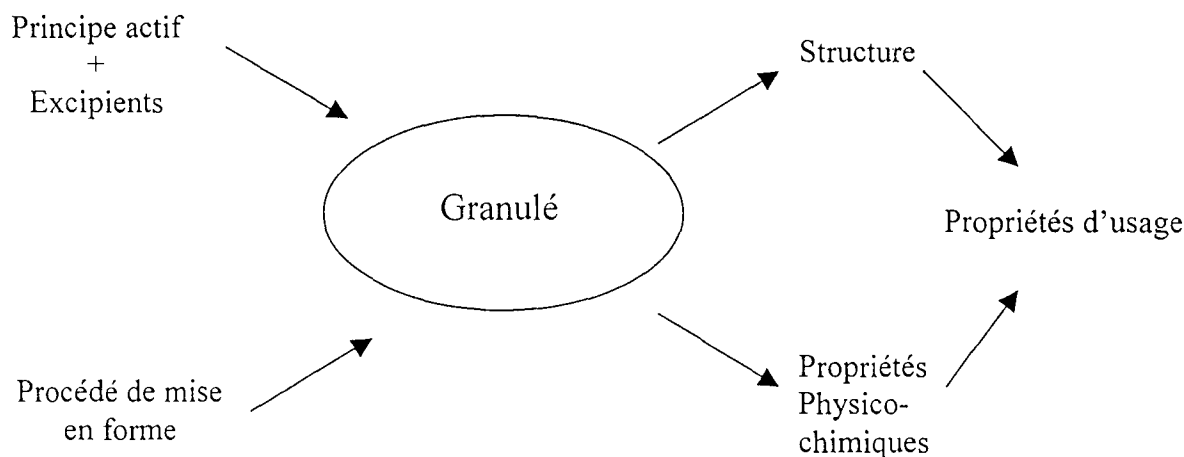


Figure 2 : Vue d'ensemble de la formulation, génie de la formulation et produit formulé

La réussite du développement d'un médicament dépend, au stade de la formulation, de plusieurs étapes :

- choix des excipients
- choix du process de fabrication

Une approche intégrée de ces deux aspects doit permettre d'obtenir les propriétés voulues pour le médicament.

Notre étude se place dans la situation où le formulateur a sélectionné les excipients et a transféré le projet aux développeurs du process.

L'exemple que nous allons traiter – séchage du granulé – illustre l'importance de la compréhension du process pour obtenir la qualité souhaitée.

On conçoit en effet *a priori* que deux techniques de séchage différentes mèneront à des granulés différents en terme de solidité, de taille, d'aptitude à la compression et finalement qui se traduiront au niveau du patient par des produits de qualité différentes. ( vitesse de dissolution, solidité du comprimé... )

On recherche donc un process fiable, reproductible et compétitif.

Plusieurs outils issus du génie des procédés sont introduits dans cette étude [1] :

- Equation de conservation de la masse, de l'énergie et de la quantité de mouvement

L'étude est difficile en raison de la complexité du produit et de l'existence d'une phase de régime transitoire : on travaille en batch et non en continu.

- Thermodynamique ( transfert de chaleur ) couplé à du transfert de matière.

Le séchage combine transfert de matière et de chaleur, c'est une opération typique où les transferts sont couplés.

Le problème est que l'on s'intéresse à une distribution de particules autour d'une valeur moyenne ( pour la taille des granulés par exemple ).

Le cadre de travail étant défini, on réalisera dans une première partie un état des connaissances actuelles sur la granulation humide et le séchage dans l'industrie pharmaceutique.

On présentera ensuite dans la deuxième partie l'étude expérimentale avant de discuter des résultats obtenus.

# 1. Partie bibliographique

## 1.1 Granulation humide

### 1.1.1 Principe

#### 1.1.1.1 Définition

La granulation est l'opération au cours de laquelle de petites particules s'associent entre elles pour former des agglomérats solides dans lesquels les particules originales peuvent encore être identifiées.

La granulation est utilisée dans beaucoup d'industries allant de l'industrie des minerais à celle des engrais, de l'agroalimentaire et de l'industrie pharmaceutique.

Même si la granulation de poudres pharmaceutiques est d'abord utilisée pour préparer des comprimés, la forme granule est aussi utilisée telle quelle ou mise en gélule.

#### 1.1.1.2 Objectifs

- Améliorer les propriétés d'écoulement et de compressibilité du mélange de poudres.
- Eviter les phénomènes de ségrégation du mélange.

#### 1.1.1.3 Avantages et inconvénients

Les avantages et inconvénients de la granulation humide sont résumés dans le tableau I.

Tableau I. Avantages et inconvénients de la granulation humide [2]

Avantages	Inconvénients
Amélioration des propriétés d'écoulement	Process multi étapes : augmentation de la complexité de la validation et du contrôle
Densification du mélange	Coûteux en temps, locaux et matériel
Amélioration de la compressibilité	Problèmes de stabilité à considérer pour les produits sensibles à l'humidité ou thermolabiles
Diminution de l'émission de poussières	Perte de matière au cours des différentes étapes du process
Prévention de la ségrégation du mélange	



#### 1.1.1.4 Différents types de granulation

La granulation pharmaceutique peut être divisée en trois catégories :

- granulation humide
- granulation sèche
- autres process

En granulation humide un liquide mouillant est utilisé pour faciliter l'agglomération des particules.

En granulation sèche les particules de poudre sèche sont agglomérées par compression dans des presses ou plus fréquemment par passage dans des rouleaux compresseurs.

Le tableau II subdivise ces différentes méthodes.

**Tableau II. Méthodes de granulation [2]**

Méthode	Procédé
Granulation humide	Malaxage humide
	Granulation en lit fluidisé
	Atomisation
	Extrusion
Granulation sèche	Rouleaux compresseurs
	Presses
Autres méthodes	Prilling ou trempage

Bien que la plupart de ces méthodes soient utilisées dans l'industrie pharmaceutique, la granulation humide est le process le plus couramment utilisé.

Classiquement le mélangeage humide des poudres pharmaceutiques est effectué dans des mélangeurs à forte vitesse de cisaillement, avant le calibrage du mélange humide et souvent les granules humides sont séchés dans un lit d'air fluidisé.

Il arrive aussi fréquemment que la granulation humide soit effectuée dans un lit d'air fluidisé dans lequel le liquide de mouillage est répandu sur les poudres en suspension alors qu'un courant d'air chaud sèche simultanément les granules qui se forment.

Ce dernier procédé nécessite moins d'équipement et diminue l'espace et le temps nécessaires à la granulation.

De plus il peut être facilement automatisé.

### 1.1.2 Mécanismes de l'agglomération des particules

Pour comprendre le mécanisme de la granulation il est utile de considérer les forces donnant naissance à la cohésion de particules humides et les phénomènes d'adhésion et de cohésion.

L'adhésion est définie comme la liaison de matériaux différents

La cohésion est définie comme la liaison de matériaux identiques.

Les formes pharmaceutiques unitaires sont hétérogènes et contiennent des poudres aux propriétés physiques différentes.

Les liens doivent être formés entre des particules de poudre de sorte qu'elles adhèrent entre elles pour former des granules et ces liens doivent être suffisamment forts pour empêcher la rupture des granules au cours du séchage.

L'amplitude de ces forces est déterminée par :

- la taille des particules
- la structure des granules
- l'humidité des granules
- la tension de surface du liquide de mouillage

#### 1.1.2.1 Mécanismes de liaison pour l'agglomération

Rumpf [3] identifie cinq mécanismes à l'origine des forces agissant pendant et après l'agglomération mais il conclut qu'habituellement au moins deux interviennent pour un système donné.

Ces mécanismes sont les suivants :

1. Forces d'adhésion et de cohésion provoquées par les films liquides immobiles qui agissent comme des ponts liants :

La présence d'humidité suffisante pour produire une fine couche immobile adsorbée peut contribuer à la liaison de fines particules en diminuant la distance entre les particules et en augmentant la zone de contact interparticulaire.

Ce mécanisme explique la cohésion de poudres légèrement humides.

L'humidité résiduelle après séchage du grain humide peut être suffisante pour créer de tels films minces mais ceux-ci sont peu susceptibles de contribuer de manière significative à la résistance globale du grain.

Des films immobiles fins de liquide mouillant hautement visqueux peuvent former des liens particulièrement forts, la force de ceux-ci pouvant dépasser celle produite par des couches mobiles liquides.

## 2. Forces interfaciales et pression capillaire à la surface de liquide librement mobile :

Quand le niveau de liquide sur les surfaces dépasse celui d'un film mince, le liquide mobile forme des ponts dans lesquels la pression capillaire et les forces interfaciales forment des liaisons fortes.

Bien qu'ils soient réversibles au séchage, ces liens précèdent la formation de ponts solides.

Les films liquides mobiles sont pré-requis pour former les ponts solides créés par les liants ou autres substances dissoutes dans le fluide granulant.

## 3. Ponts solides

Les ponts solides peuvent se développer par diffusion de molécules d'une particule à l'autre par mélange partiel aux points de contact où de hautes pressions s'exercent, surtout à haute température. Cette température élevée peut provenir d'une source extérieure de chaleur ou de la friction au cours de l'agglomération ou de conversion d'énergie.

Les ponts solides peuvent aussi être créés par réaction chimique, cristallisation de substances dissoutes, durcissement des liants et solidification des composants mélangés.

## 4. Forces d'attraction entre particules solides

Si les particules s'approchent suffisamment, les forces de surface peuvent interagir pour lier les particules, même en l'absence de liquide de mouillage ;

Ces forces incluent les forces typiques agissant à courte distance que sont :

- les forces de Van der Waals
- les forces électrostatiques

Comme ce sont des forces de surface, diminuer la taille des particules favorise ce mécanisme.

De plus l'amplitude des forces de Van der Waals qui sont plus importantes que les forces électrostatiques peut augmenter significativement quand la distance entre les particules décroît et ceci est mis en application dans la granulation sèche par l'application de pression comme par exemple dans les rouleaux compresseurs.

## 5. Liens par imbrication de particules entre elles

Les fibres, les petits bâtonnets ou les particules volumineuses peuvent s'imbriquer entre elles. Bien que l'imbrication mécanique des particules influence la force des agglomérats, sa contribution est généralement considérée comme faible en comparaison avec d'autres mécanismes.

### 1.1.2.2 Mécanismes de liaison en granulation humide

Les forces de cohésion qui interviennent pendant la granulation humide sont principalement dues aux ponts liquides qui se développent entre les particules solides, même si les forces d'attraction intermoléculaires, les forces de Van der Waals et les forces électrostatiques jouent aussi un rôle initial.

Les forces d'attraction intermoléculaires sont des interactions à courte échelle.

Les forces de Van der Waals en général représentent la plus grosse contribution aux interactions intermoléculaires en raison de leur action à plus longue distance.

Les forces électrostatiques sont générées lors de la friction entre les particules, qui altère l'état des charges de surface. La contribution globale des forces électrostatiques est de garder les particules en contact suffisamment longtemps pour permettre à d'autres mécanismes de conduire à l'agglomération [3].

En pratique au moins deux mécanismes sont susceptibles d'agir simultanément.

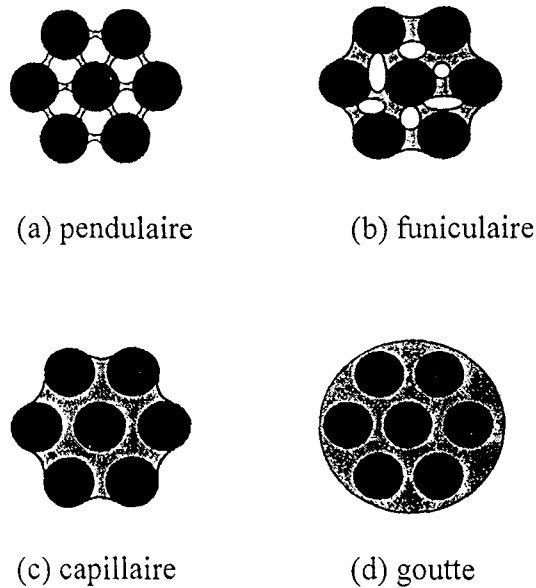
Avec des poudres très fines, il est difficile de déterminer si la liaison se fait via les forces agissant à longue distance ou via les mécanismes d'adsorption.

Les mécanismes de liaison à l'état humide dépendent de la capillarité et des forces interfaciales entre les particules.

Le liquide immobile, adsorbé à la surface sert à réduire les imperfections de surface et augmente le contact particule à particule en diminuant la distance effective interparticulaire.

Une fois qu'une quantité suffisante de liquide est ajoutée, la granulation passe d'un état de liquide immobile à la surface à un état de film liquide mobile.

On définit quatre états de la granulation humide représentés dans la figure : pendulaire, funiculaire, capillaire et goutte.



**Figure 3. Etats de la granulation humide [2]**

Le mécanisme d'agglomération peut être considéré comme un changement graduel d'un état triphasique ( gaz – liquide – solide ) dans lequel la plupart des granules sont dans les états pendulaire et funiculaire, à un mélange biphasique ( liquide – solide ) dans lesquels les granules seront dans les états capillaire et de goutte.

Chacun des quatre états représente une augmentation progressive de la teneur en liquide, avec un changement correspondant dans les forces capillaires jusqu'à ce que l'état de goutte soit atteint.

Dans l'état de goutte seule la tension de surface maintient les gouttes ensemble il n'y a plus de forces internes interfaciales.

A basse teneur en liquide, l'eau forme des lentilles aux points de contact entre les particules : ceci définit l'état pendulaire (a). Dans cet état les particules sont maintenues entre elles par la tension superficielle à l'interface air – liquide – solide et par la pression hydrostatique de succion des ponts liquides.

Quand la teneur en eau augmente, les anneaux coalescent pour former une réseau continu de liquide dispersé avec de l'air. Cet état est l'état funiculaire (b).

Avec une augmentation de la teneur en liquide, l'état capillaire (c) est atteint : tous les pores du granule sont complètement remplis d'eau, et des ménisques concaves se développent à la surface des agglomérats.

L'état de goutte (d) apparaît quand le liquide entoure complètement le granule, donnant une phase externe de liquide et une phase interne solide. La force des gouttes dépend de la tension de surface de la phase liquide.

Une granule consiste initialement en des particules humides qui ont partiellement coalescé pour former des agglomérats lâches tenus entre eux par des liens pendulaires.

L'action malaxante du granulateur rapproche les particules de sorte que l'espace interne occupé par les pores est réduit et, si la teneur en liquide est suffisante les pores deviennent saturés.

On note  $\alpha$  la fraction volumique de la porosité du granule occupée par de l'eau.

Les différents domaines sont déterminés par la teneur en eau dans les pores du granule :

$0 \leq \alpha \leq 0,25 \Rightarrow$  état pendulaire

$0.25 \leq \alpha \leq 0,8 \Rightarrow$  état funiculaire

$\alpha > 0,8 \Rightarrow$  état capillaire

Le tableau III résume les caractéristiques des granules au cours des différentes étapes de la granulation :

**Tableau III : Caractéristiques des granules à différentes étapes de la granulation [2]**

Type d'agrégat	Caractéristiques
Pendulaire	Typiquement non sphérique, surface « sèche », douce, faible densité
Funiculaire	Plus proche de la sphère, surface « sèche », ferme, plus dense que le pendulaire
Capillaire	Tend vers le sphérique, surface normalement mouillée, dense, plastique
Goutte	Densité et consistance maximales

L'unité de base de l'agglomérat humide peut être représenté comme deux particules et un pont liquide qui sert à tenir les particules ensemble par la tension de surface à l'interface air liquide et par la succion hydrostatique.

La plupart des mélangeurs appliquent différents degrés de contraintes à la masse humide. Les forces de cisaillement appliquées provoquent le mouvement différentiel des particules et peuvent casser le pont liquide. On considère souvent que la plupart des processus de granulation humide sont un équilibre entre le phénomène de croissance des granules et la cassure.

Pour initier la granulation, on doit trouver dans le milieu des nucléi au niveau desquels des particules se rassemblent autour d'une goutte du liquide mouillant.

La nucléation est suivie de la consolidation provoquée par la tension de surface du liquide.

La croissance des granules peut aussi venir de la coalescence entre des agglomérats qui se rencontrent. Les granules ainsi formés peuvent être considérés comme étant approximativement saturés et ayant un léger excès d'humidité à leur surface. Ceci permet un certain degré de plasticité de surface, qui autorise une déformation partielle quand deux granules entrent en collision et l'excès d'humidité disponible effectue la coalescence à travers la plus large zone de contact ainsi produite par la déformation.

D'un autre côté, un granule contenant moins d'humidité est plus rigide et, sans humidité excédentaire à la surface, ne pourrait pas lors de la collision avec un autre granule coalescer. Cependant, de tels granules à « surface sèche » pourraient être capables de retenir de plus petites particules individuelles si ces dernières étaient suffisamment humides pour former un lien pendulaire au point de contact. Un granule avec une haute teneur en humidité peut coalescer avec un plus petit granule.

Habituellement l'agglomérat humide est simplement une transition avant le produit final. Avec le séchage, le liquide est enlevé et des ponts solides se formeront par cristallisation ou durcissement du liant, donnant un agglomérat significativement plus résistant. La formation de liaisons solides peut aussi se produire dans la situation où la soudure localisée ou la fusion localisée ( déformation de particules suivie d'agglomération et de réaction chimique ) a lieu. La fusion de particules ou la soudure localisée peut apparaître à des points de contact où la fusion des aspérités sous la pression conduit à la formation d'un liquide qui se resolidifie pour former des liens solides.

L'agglomération décrit la liaison de surfaces adjacentes qui peut être dû à un écoulement visqueux ou plastique, à l'évaporation et la condensation ou la diffusion.

Warren et Price [4] 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.

En pratique on peut observer pendant le mouillage que pour une quantité donnée de liquide la force de tension, la densité et l'humidité apparente augmente quand le mélange progresse. Alors que le mouillage continue, la force de tension atteint finalement un maximum et ensuite

diminue, probablement en raison en raison d'un effet lubrifiant de la quantité de liquide présente; la masse peut alors être comparée à une pâte.

Ces changements proviennent des forces capillaires, qui tendent à rapprocher les particules et à l'élimination progressive d'air du mélange sous l'effet combiné du cisaillement et des forces de compression produites par l'appareil.

### **1.1.3 Mécanismes de croissance des granules**

Le mécanisme de croissance des particules a été étudié en utilisant un tambour rotatif pour granuler des distributions étroites et larges de poudres. Kapur [5] divise la granulation en trois étapes :

1. Nucléation : la nucléation est le départ de la granulation, les particules entre en contact et adhèrent grâce aux ponts liquides
2. Transition : les nucléi croissent par deux mécanismes possibles : soit des particules seules peuvent rejoindre les nucléi par des ponts pendulaires, ou bien deux ou plusieurs nucléi peuvent s'associer. Les nucléi combinés seront remodelés par l'agitation du lit de poudre. Cet état est caractérisé par la présence d'un grand nombre de petits granules avec une large distribution de taille. Si la distribution de taille n'est pas excessivement large, cette étape représente une fin convenable pour les granules utilisés dans les gélules et pour la fabrication de comprimés.
3. Croissance des sphères : une croissance plus poussée des granules conduit à de grands granules sphériques et la taille moyenne des particules du système augmente avec le temps. Si l'agitation est poursuivie, la coalescence des granules continue et produit un système surchargé inutilisable.

L'agglomération des particules venant au contact a lieu tant que les forces d'attraction sont supérieures aux forces de séparation. En tant que forces de séparation, on peut mentionner:

- les forces élastiques,
- les forces dues à l'écoulement (pression, inertie),
- les forces dues aux frottements et aux collisions.



Ces forces peuvent provoquer une désagrégation de sorte que l'agrégation globale résulte de la compétition entre la vitesse d'agrégation et celle de désagrégation.

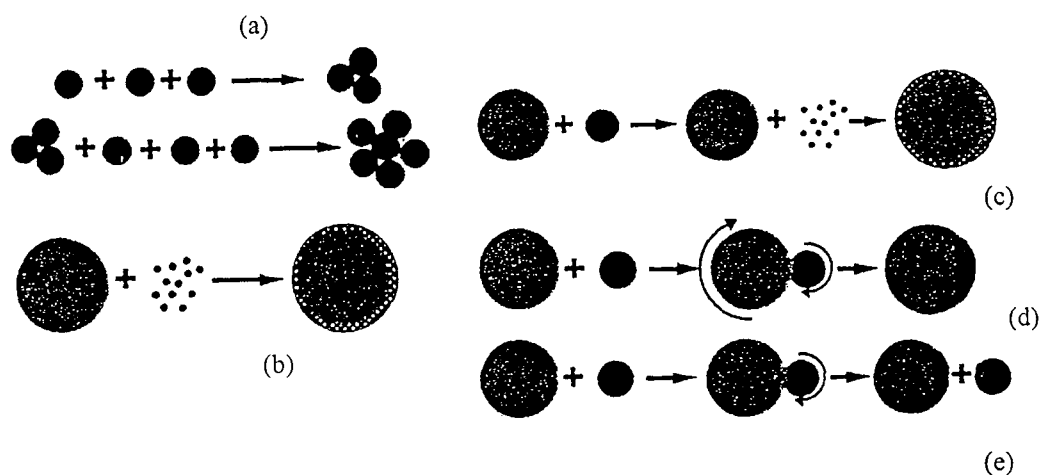


Figure 4: mécanismes de croissance des agglomérats, [6].

Les phénomènes élémentaires ont été décrits par Sastry et coll. (1977).[6]

En ce qui concerne les mécanismes d'agglomération, on distingue ( figure 4 ) :

(a): la nucléation qui est le rassemblement de particules isolées en un agrégat élémentaire

(b): l'effet boule de neige où les particules individuelles sont collectées par les agrégats existants. Cet effet est utilisé pour faire des granules composés de différentes couches (pharmacie). Il est notable dans le cas de l'utilisation de disque à granulation de liquide.

(c) le broyage avec enrobage. Ce mécanisme n'est pas très différent du précédent. Dans le cas de l'effet boule de neige, en l'absence de nucléation, le nombre des agrégats demeure constant alors qu'il diminue lors du mécanisme de broyage- enrobage. L'utilisation de ce processus est toutefois le même. Il apparaît lorsque les granules sont cassants et susceptibles de se briser dans des conditions de travail. Ce mécanisme a également été proposé dans le cas de granulation à sec de poudres fines lorsque les forces de Van der Waals sont prédominantes.

(d) : la coalescence. Il s'agit de la "fusion" de deux particules. Ce mécanisme est généralement utilisé pour expliquer la nucléation. Il est important lorsque les granules sont

plastiques, déformables ou onctueux. Mais il intervient également de façon aléatoire entre agrégats conduisant à des distributions de tailles extrêmement disparates.

(e): le transfert par abrasion. C'est un mécanisme mineur qui n'intervient guère que si les autres sont défaillants. Il s'agit du "piquage" lors d'un choc d'une certaine quantité de matière de l'une des particules par l'autre.

Les phénomènes réciproques de désaggrégation sont:

- l'éclatement: l'agglomérat se désintègre en particules plus petites ou en granules élémentaires.
- le broyage: l'agglomérat donne deux agglomérats plus petits.
- l'attrition: l'agglomérat donne un agglomérat plus petit et des granules
- l'abrasion: mécanisme partiel du mécanisme (e) d'agglomération.

#### **1.1.4 Mise en œuvre de la granulation humide**

L'eau est le liant le plus couramment utilisé en granulation.

Une granulation correcte n'est possible que pour une teneur en eau assez bien déterminée.

On définit le taux d'humidité  $X_L$ , rapport du volume d'eau au volume de solide.

Elle est généralement de 59 à 73% pour les poudres faiblement dispersées en taille et de l'ordre de 40 à 55% pour les larges distributions[7].

En théorie, la quantité correcte d'eau doit être identique à la porosité de l'empilement.

En pratique les quantités utilisées varient entre 90 et 110% de cette valeur par suite :

- d'un réajustement partiel de la porosité en fonction de la quantité d'eau
- de la pénétration dans les interstices de granule
- de l'intersection d'air ( 6 à 12% du volume vide ) dans la porosité intragranulaire.

Dans de nombreux cas, la vitesse de croissance croît exponentiellement avec la teneur en eau.

En pratique un contrôle strict de la teneur en eau est nécessaire pour éviter les instabilités au voisinage de la teneur critique.

Si la quantité d'eau est trop faible, les granules sont trop petits et le système est dit conditionné par la granulation. Il suffit d'augmenter la quantité de liquide progressivement.

Si la quantité d'eau est trop forte, les granules sont trop gros et doivent être recyclés après le broyage. Le système est dit conditionné par le bilan en eau. Le système est beaucoup plus difficile à contrôler.[8]

### 1.1.5 Technologie des granulateurs humides

Hormis certains procédés qui concernent essentiellement de petites particules et qui peuvent fonctionner par voie sèche, la granulation requiert au moins un liant. Ainsi, les appareils de granulation fonctionnant par agitation et collision peuvent être classés schématiquement en deux catégories :

- les appareils qui fonctionnent en phase dense ; le mouvement est communiqué à l'ensemble des agglomérats qui restent plus ou moins en contact
- les appareils qui fonctionnent en phase fluidisée, les agglomérats étant suspendus soit dans un gaz, soit dans un liquide.

Dans tous les cas, on retrouve un certain nombre de séquences :

1. Mise en contact des granules et du liant et fabrication des agglomérats bruts
2. Consolidation des agglomérats par compaction, séchage et tout moyen susceptible de fixer et renforcer les liaisons intragranulaires
3. Tri du produit

#### 1.1.5.1 Les mélangeurs granulateurs à agitation mécanique

La granulation par mélange mécanique a été utilisée très tôt par l'industrie pharmaceutique ( dès le début du XX<sup>e</sup> siècle ) par l'industrie pharmaceutique. Elle s'est ensuite développée au milieu du XX<sup>e</sup> siècle dans le domaine de la granulation des engrais.

Elle est particulièrement bien adaptée à la granulation par coalescence. La tâche du mélangeur est d'assurer un mélange aussi correct que possible de la poudre à granuler et du liant. Un transfert thermique est souvent associé, il ne peut être d'excellente qualité par suite du mouvement rapide des agglomérats vis à vis des surfaces chauffées et du faible rapport de surface de chauffe par rapport au volume de l'appareil.[8]

##### 1.1.5.1.1 Mélangeurs – Malaxeurs ( MM )

Dans le même appareil on effectue successivement :

- le mélange des poudres à sec pour homogénéiser la répartition du PA au sein des excipients
- le mouillage par le liant liquide

Le grain humide obtenu devra être ensuite transféré et granulé sur une grille de maille assez large pour être « émotté » avant son séchage, soit en étuve ventilée, soit en lit fluidisé.

#### **1.1.5.1.1.1 Mélangeurs planétaires type Artofex**

Le mouvement de rotation planétaire du bras de mélange peut être associé avec un racleur, qui ramène la masse des bords de la cuve vers le centre.

#### **1.1.5.1.1.2 Mélangeurs à vis hélicoïdale type Nautamix**

Le mouvement est horizontal ou planétaire vertical.

#### **1.1.5.1.1.3 Mélangeurs à socs type Lodige**

Dans une cuve horizontale, des pales en forme de soc de charrue fixées sur un arbre axial brassent le mélange dans la cuve en décrivant un mouvement en 8. Ce type de mélangeur est aussi appelé mélangeur par « projection et tourbillonnement ».

#### **1.1.5.1.1.4 Mélangeurs-malaxeurs type Collette, LB Bohle**

Ils peuvent être utilisés pour la fabrication de crèmes ou de pommades.

Ils sont constitués d'une cuve ( généralement mobile ) placée sur un bras de mélange vertical équipé de pales. L'arbre et le moteur sont montés sur colonne pour permettre l'ouverture et la sortie de la cuve.

### ***1.1.5.1.2 Mélangeurs – Granulateurs ( MG )***

Ces appareils intègrent dans la cuve de malaxage un autre arbre muni de couteaux rotatifs, dont le rôle sera de casser les mottes de granulé au fur et à mesure de leur formation, et d'éviter une prise en masse du mélange humide.

Un bon paramétrage des temps de mélange et des vitesses de pales et couteaux permet d'obtenir un grain humide granulé en « semoule », évitant le passage du grain humide à travers une grille de calibration avant le séchage.

Les moteurs de l'arbre de mélange et du granulateur peuvent être équipés de variateurs de vitesse.

En développement on peut visualiser la phase de prise du grain en faisant monter un ampèremètre sur le moteur principal de l'arbre. L'ampèremètre permet de mesurer la puissance mécanique qu'oppose le grain à la rotation de l'arbre. On peut alors subdiviser la

granulation en ses différentes phase : pendulaire, granulaire, funiculaire et goutte. Ceci permet de suivre l'atteinte du point de granulation. Lorsque l'on dépasse ce point la puissance mécanique chute : on a trop mouillé le grain.

Ce système permet donc d'éviter un surmouillage du grain et d'arrêter la granulation à un stade optimal.

Le schéma de principe est illustré sur la figure 5.

Les principaux fabricants sont : Diosna, Fielder, Glatt, Lodige, Collette.

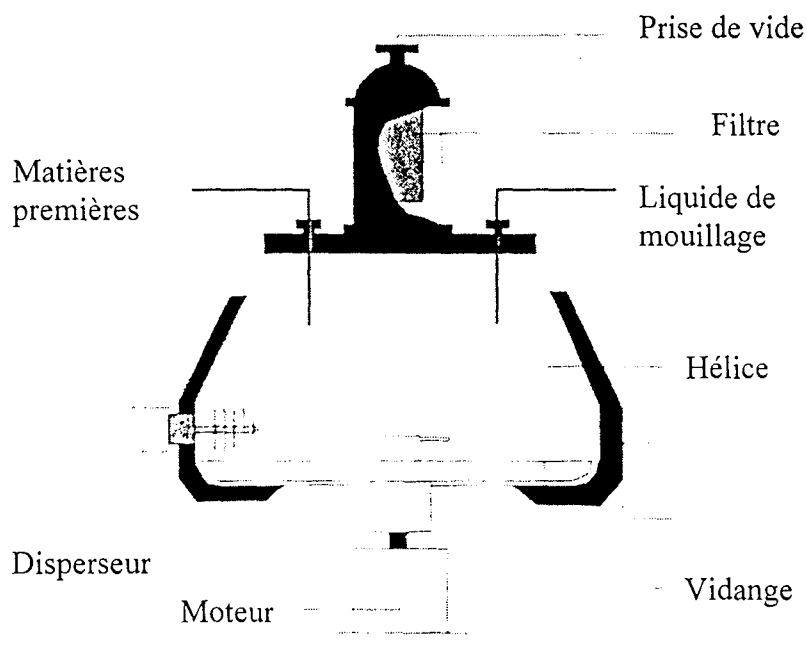


Figure 5. Schéma de principe d'un mélangeur-granulateur

#### 1.1.5.1.3 Mélangeurs – Granulateurs – Sécheurs (MGS)

Il s'agit d'appareils « tout en un » ( one pot granulation ) qui ont été développés pour répondre à des exigences d'augmentation de la productivité et de sécurité pour le produit en diminuant le nombre d'opérations, notamment les transferts d'un appareil à l'autre. Ils limitent les risques de contamination croisée.

Ces appareils tout en un permettent le mélange, la granulation et le séchage des préparations à mouillage par solvants ou solution liante en une seule étape.

#### 1.1.5.1.3.1 MGS à mouvement pendulaire type Rotogranulateur.

##### 1.1.5.1.3.1.1 Description

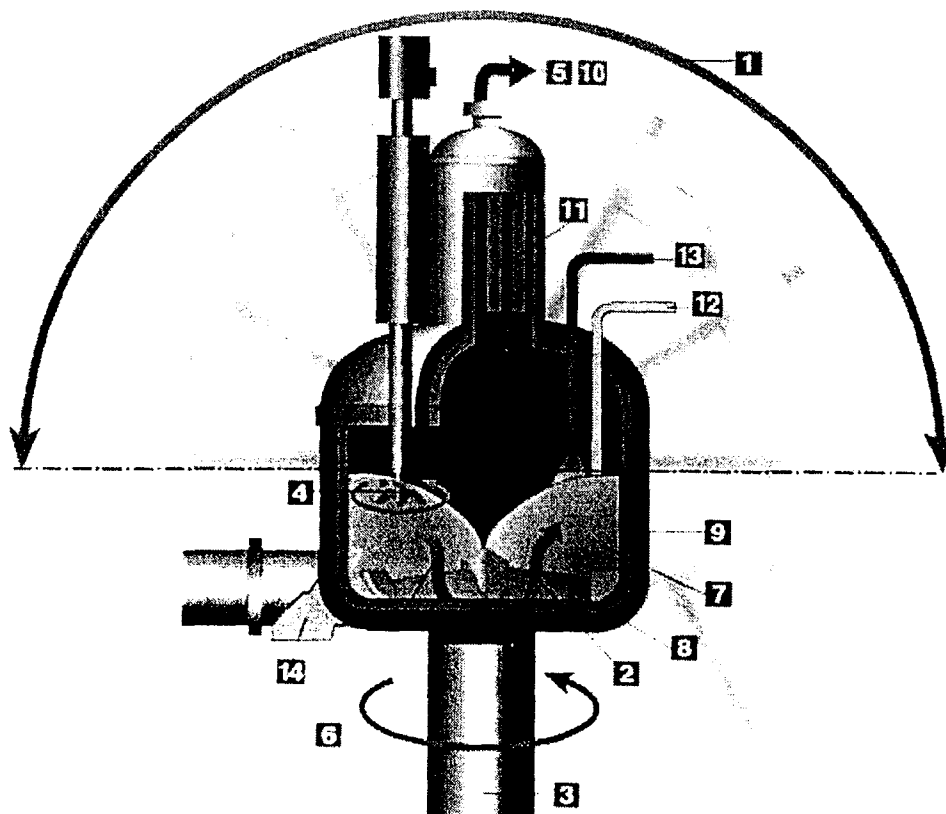


Figure 6. Mélangeur-granulateur-sécheur Roto P de Zanchetta [10]

1. Amplitude d'oscillation du bol
2. Système d'entraînement du liquide par circulation d'un courant gazeux ( séchage )
3. Commande hydraulique
4. Démoteur
5. Unité de recyclage du solvant
6. Système de refroidissement à l'azote liquide
7. Bol
8. Agitateur
9. Etanchéité du bol
10. Mise sous vide pour le séchage
11. Filtre
12. Charge par aspiration
13. Dispersion de la solution liante
14. Vanne de décharge

#### 1.1.5.1.3.1.2 Mode opératoire

##### - Chargement

Le chargement des poudres se fait par aspiration sous vide.

Le taux de remplissage est généralement de 70% du volume utile.

##### - Mélange

Le mélange s'effectue grâce à la mise en rotation de la pale de fond de cuve.

##### - Mouillage

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

##### - Granulation

A la fin du mouillage la turbine continue à fonctionner à la même vitesse pendant quelques minutes jusqu'à la formation du grain.

##### - Séchage

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

A cette technique s'ajoutent deux particularités:

-un mouvement pendulaire de la cuve à 90° ou « Tilting »

Ce système permet de mettre le grain en contact avec une surface de cuve plus importante, d'où un séchage plus rapide.

Pour les produits fragiles, le mouvement pendulaire permet de mélanger les granulés - durant le séchage - sans l'intervention de la pale, génératrice de fines.

-une circulation de gaz au sein du produit ou «GAs STRipping system (GA.ST.) »

Cette circulation se fait par l'intermédiaire du joint soufflant de fond de cuve ou, au cas où une garniture mécanique (ou une tresse) est installée, par l'intermédiaire d'un distributeur circulaire placé sous la pale.

Le gain en temps de séchage généré par cette technique est fonction du produit, mais en

général très sensible.

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

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

#### - Vidange-Calibrage

Le produit granulé est déchargé par une vanne et homogénéisé par un calibreux pouvant être monté en ligne.

### 1.1.5.1.3.2 MGS sphérique type Turbosphère

#### 1.1.5.1.3.2.1 Description

La Turbosphère est constituée ( voir figure 7 ) :

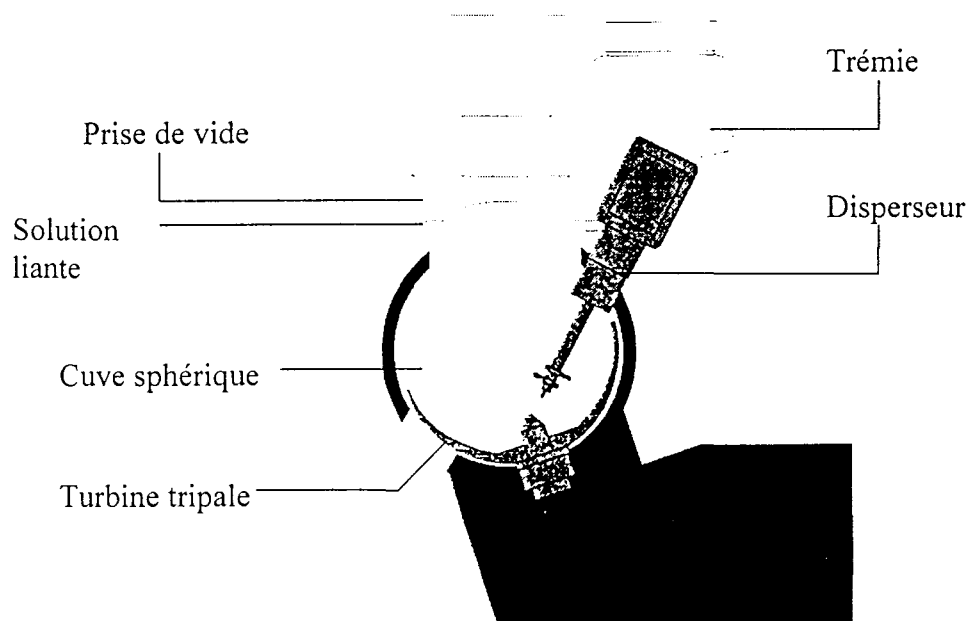


Figure 7. Schéma de principe d'une Turbosphère[9]

- d'une cuve sphérique qui confère à la cuve une haute résistance mécanique et une grande facilité de nettoyage. Cette géométrie est de plus favorable au brassage de poudres.



- d'une double enveloppe qui sera utilisée dans l'étape de séchage du granulé pour apporter des calories nécessaires à la diminution de son humidité et dans l'étape de refroidissement à l'apport de frigories nécessaires à la diminution de température.
- d'une turbine située en fond de cuve. Cette turbine refoulante type TRF est constituée de trois pales reliées entre elles au niveau de l'axe de rotation. Sa géométrie joue un rôle fondamental dans la granulation : elle provoque un cheminement de la poudre lors de la granulation tel que sa circulation est d'abord à composante centrifuge jusqu'à l'équateur de la sphère puis centripète permettant la réalimentation de la turbine.
- d'un disperseur rapide à couteaux. Placé latéralement il permet un démottage de la poudre et la fragmentation des agglomérats.
- d'un filtre généralement situé sur le couvercle de la cuve de manière à capter les particules les plus fines générées pendant la phase de mise sous vide, notamment pendant le chargement et le séchage.
- d'un système de mise sous vide équipé d'une pompe à vide, d'un condenseur permettant de piéger les vapeurs du liquide de granulation pendant le séchage et d'une recette permettant de recueillir les condensats.
- d'un système de chauffage et de refroidissement du fluide circulant dans la double enveloppe équipé d'un échangeur et d'un groupe frigorifique.

#### 1.1.5.1.3.2.2 Mode opératoire

##### - Chargement

De la même manière que le Rotolab, le chargement des poudres se fait par aspiration sous vide, ce qui minimise l'émission de poussières qui se produit généralement lors d'un transvasement d'un contenant à un autre. Le filtre situé sur le circuit d'aspiration est décolmaté régulièrement.

Le taux de remplissage est généralement de 70% du volume utile.

##### - Mélange :

Le mélange s'effectue grâce à la mise en rotation de la turbine tripale.

##### - Mouillage

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

Cette phase est aussi appelée granulation primaire.

- Granulation

A la fin du mouillage la turbine continue à fonctionner à la même vitesse pendant quelques minutes jusqu'à la formation du grain.

Cette phase est aussi appelée granulation secondaire.

- Séchage

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

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

- Refroidissement

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

- Vidange-Calibrage

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

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

### **1.1.5.2 Les lits fluidisés ( LF )**

#### ***1.1.5.2.1 Principe***

Le principe repose sur le passage d'un gaz, en l'occurrence l'air, à travers un lit de poudres au repos sur un fond perforé.

Lorsque la vitesse et le débit d'air varient, une différence de pression se crée entre le haut et le bas du lit de poudres ( $\Delta P$ ).

La  $\Delta P$  augmente proportionnellement à la vitesse de l'air jusqu'à ce que la force de l'air soit égale à la masse apparente des particules à fluidiser. A cette vitesse, vitesse minimale de fluidisation ( $V_{mf}$ ), le lit de poudre est en mouvement. Jusqu'à une vitesse  $V_t$  (vitesse d'entraînement des particules) la  $\Delta P$  est constante. Au-dessus de cette vitesse, les particules montent dans les filtres et il y a diminution de la  $\Delta P$ .

La fluidisation du lit de poudres permet l'obtention d'un mélange homogène.

Lorsqu'on pulvérise une solution liante sur ce mélange de poudres, il se produit une agglomération des particules entre elles, agglomération créée par la formation de ponts liquides. Le mécanisme de formation et de croissance des granulés est identique à celui observé en granulation humide classique, En évaporant le solvant, on provoque la solidification des ponts liquides avec pour conséquence l'obtention des granulés. La granulation en L.F. due à la pulvérisation d'une solution liante sur des poudres en suspension, dans un courant d'air, est donc le résultat de deux opérations concomitantes: le mouillage et le séchage.

#### *1.1.5.2.2 LF conventionnel*

L'appareil est constitué: ( voir figure 8).

- en partie basse d'une cuve à matière tronconique à fond perforé (tamis d'ouverture de maille généralement proche de 100 micromètres) permettant une distribution uniforme de l'air. C'est dans cette partie que se produit la fluidisation.
- en partie intermédiaire d'une zone d'expansion de hauteur variable selon les équipements.
- un système de pulvérisation est adapté dans cette partie : il est constitué d'une buse de pulvérisation alimentée en liquide de mouillage par une pompe péristaltique ou à engrenage.

Ce procédé de granulation est appelé procédé Wurster.

- en partie haute par le système de filtration permettant la retenue des particules et l'évacuation de l'air. Ces filtres sont constitués de 2 chambres de manches filtrantes secouées alternativement de manière à garder une pression constante durant la fluidisation, et à diminuer les risques de prise en masse.

De part et d'autre de cet appareil se trouvent différents équipements assurant le traitement de l'air:

- ventilateur permettant de créer une dépression à l'intérieur ;
- systèmes permettant la filtration, la déshumidification, le chauffage de l'air ;

- clapets permettant de moduler le débit d'air.

La conduite et le contrôle du process se font généralement à partir d'un micro-ordinateur dont le logiciel comporte tous les paramètres nécessaires.

Généralement, l'appareil est muni d'un système antidéflagrant permettant son utilisation avec des solvants organiques. En cas de surpression, celle-ci est évacuée par un canal d'explosion.

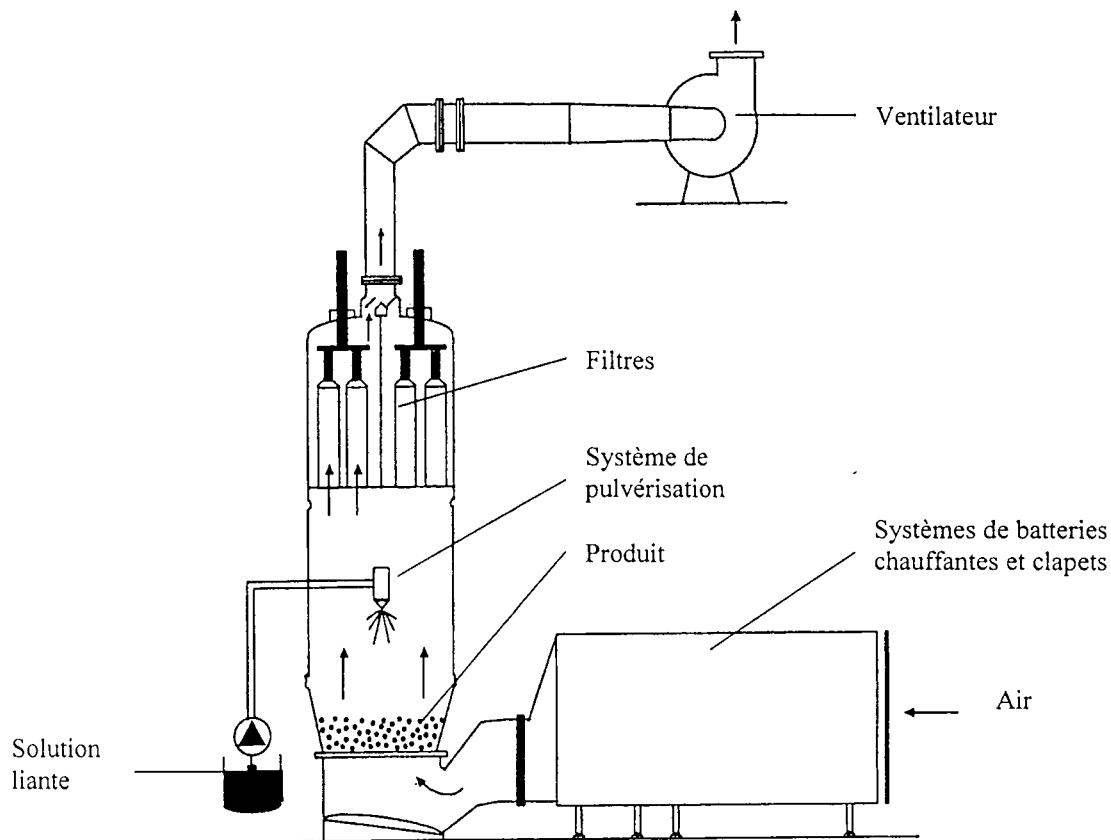


Figure 8. Lit fluidisé pour granulation humide [2]

#### 1.1.5.2.3 Rotogranulateur à LF

Le rotogranulateur ( voir figure 9 ) est constitué d'éléments semblables à ceux du granulateur à L.F. conventionnel, il diffère du précédent par le fait que le produit subit à la fois:

- un mouvement vertical dû au courant d'air,

- un mouvement horizontal provoqué par la rotation de la plaque de fond de cuve

L'air traverse la cuve en passant entre la paroi de la cuve et le disque rotatif. La pulvérisation s'effectue dans le lit de poudres tangentielle- ment à son mouvement.

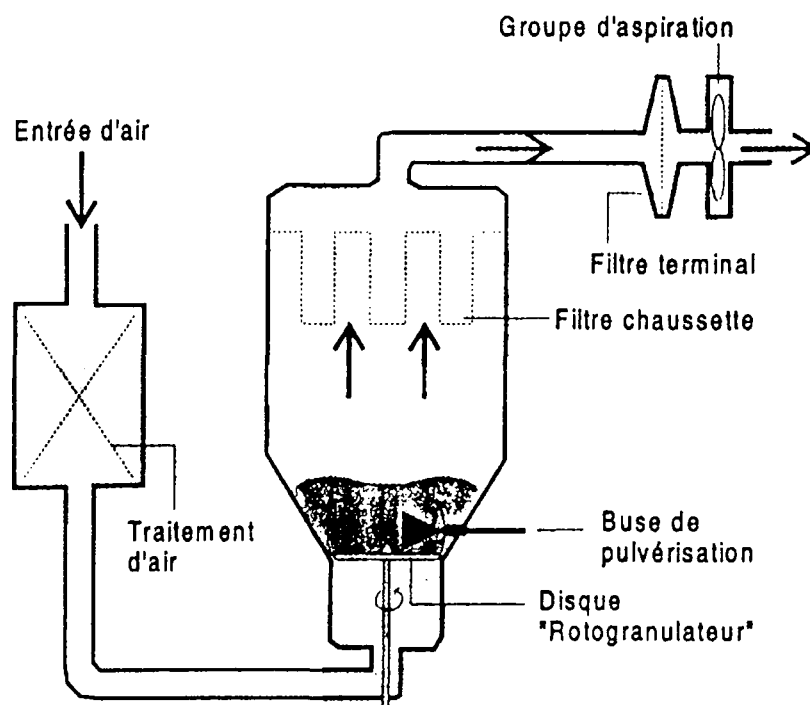


Figure 9 : schéma de principe d'un rotogranulateur à lit fluidisé [9]

## **1.2 Le séchage en pharmacie**

Le séchage est primordial dans les procédés faisant appel à la granulation humide. En effet, le granulé terminé, il va falloir le sécher. Cette opération est importante, car de sa bonne réalisation dépendra notamment la bonne conservation des comprimés obtenus.

De nombreux modes de séchage sont disponibles mais ils sont rarement utilisés de façon optimale dans l'industrie pharmaceutique.

### **1.2.1 Définition de la notion de séchage**

#### **1.2.1.1 Approche pharmaceutique**

En règle générale, en pharmacie, le séchage entre principalement en jeu dans le cadre de la fabrication de formes comprimés ou granulés après l'étape de granulation humide.

C'est dans ce cas une opération destinée à éliminer les solvants, le plus fréquemment l'eau ou l'éthanol jusqu'à atteindre une humidité résiduelle adaptée à la suite du procédé (compression-conditionnement). De nombreuses autres applications du séchage sont exploitées en pharmacie, parmi lesquelles l'atomisation d'excipients, la préparation d'extraits de poudres, le séchage des extraits de plantes et la lyophilisation.[11]

#### **1.2.1.2 Approche physique**

En physique, le séchage est l'opération unitaire consistant à extraire d'un matériau tout ou partie d'un solvant. Le cas de l'élimination de l'eau est le cas le plus couramment rencontré dans notre domaine.

### **1.2.2 Rappel de quelques notions élémentaires**

#### **1.2.2.1 L'eau dans un matériau**

L'eau titrable dans un matériau existe sous trois états ( voir figure 10 ) comme le rappellent Nadeau et coll.. [12] :

- la plus grande partie de l'eau contenue dans un matériau se présente sous l'état d'eau libre, elle se trouve dans les espaces libres existant à l'intérieur de la structure. Elle est piégée sous

forme liquide par des forces d'origine capillaire et la quantité maximale d'eau libre est directement liée à la porosité du milieu.

- l'eau liée : elle est adsorbée sur la surface interne et dans les parois des structures grâce aux propriétés hydrophiles de leur constituants.

- la vapeur d'eau : elle occupe en mélange avec de l'air sec les espaces vides non saturés par l'eau liquide

L'ensemble de ces 3 types d'eau représente l'eau titrable dont l'élimination est le but de l'opération de séchage.

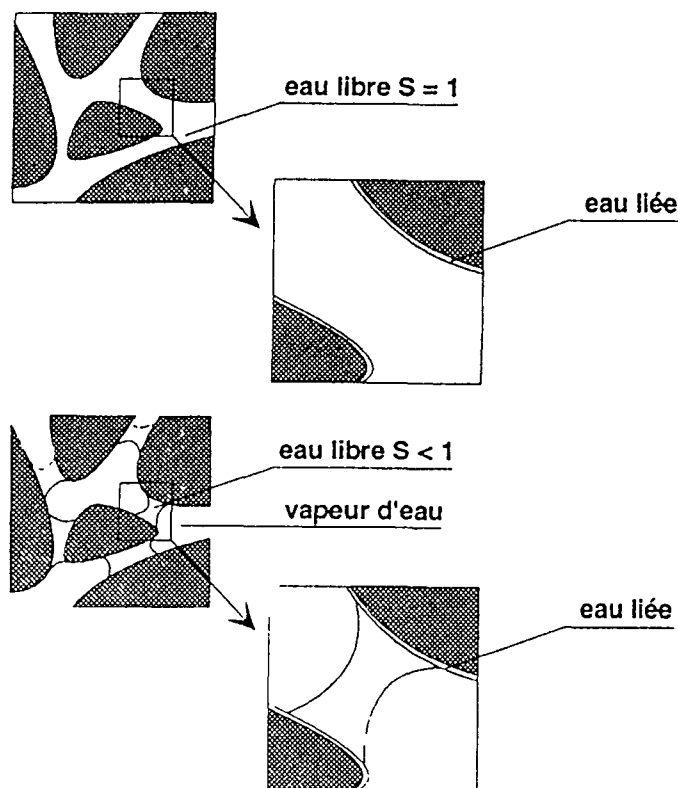


Figure 10. Les différents types d'eau présents dans les matériaux [12]

Il est nécessaire de rappeler qu'une opération de séchage ne vise pas à éliminer l'eau de constitution du matériau. En effet cela peut induire un changement des caractéristiques du produit ( changement d'hydrates, propriétés physico-chimiques différentes ) voire une détérioration.

### 1.2.2.2 Principe du séchage

Le séchage est gouverné par 2 mécanismes: le transfert de chaleur et le transfert de masse. Ces deux transferts peuvent être décrits à l'aide des lois fondamentales décrivant les phénomènes de transport [12] :

- loi de Fourier caractérisant la diffusion de la chaleur dans le milieu
- loi de Fick ou loi de la diffusion moléculaire d'un fluide dans un milieu
- les lois de Darcy caractérisant la diffusion d'ensemble d'un fluide dans un milieu poreux ;

L'objet de l'étude expérimentale sera la compréhension des mécanismes qui gouvernent l'opération de séchage.

Comme le conseillent Nadeau et coll., une approche globale de type génie des procédés sera privilégiée. Dans ce cadre, la visualisation de l'évolution globale de séchage se fait grâce à un ensemble de représentations appelées cinétiques de séchage [12].

Ces cinétiques de séchage décrivent l'évolution au cours du temps, par exemple, de la teneur en eau d'un matériau, ou l'évolution de la perte en solvant du produit par le suivi du flux spécifique de matière exprimé en kg de solvant par m<sup>2</sup> de surface de produit et par seconde.

Les mécanismes qui entrent en jeu lors du séchage sont nombreux. Une bonne maîtrise du séchage passe par la bonne connaissance de ces cinétiques et de l'état de l'eau dans le matériau en fonction du temps.

En fonction des conditions de température et de pression, l'eau peut se trouver dans différents états comme le montre la figure 11.

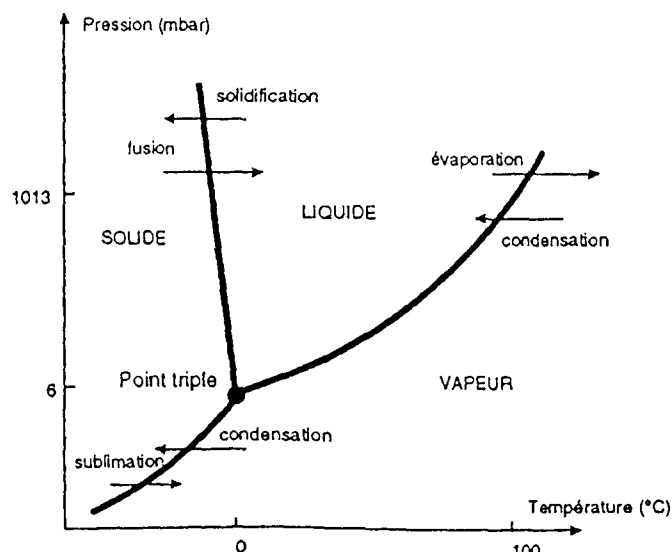


Figure 11. Diagramme d'état de l'eau.



La plupart du temps, lors de l'opération de séchage, l'eau liquide est éliminée à l'intérieur du matériau en étant transformée en eau sous forme gazeuse. Ce changement d'état est la **vaporisation** de l'eau. Cependant il nécessite des conditions de température et de pression particulières. A une pression donnée, le produit doit se trouver à une température supérieure à la température d'ébullition pour permettre la vaporisation de l'eau.

Dans la majorité des cas il n'est pas possible de se mettre dans les conditions exactes permettant une bonne vaporisation de l'eau, le produit à sécher se trouvant à une température inférieure à la température d'ébullition de l'eau à la pression de l'enceinte. Dans ce cas, le séchage est guidé par l'**évaporation** de l'eau.

Lors de l'opération de séchage, il n'y a jamais seulement évaporation de l'eau, le phénomène de vaporisation reste toujours présent.

Parfois afin d'atteindre plus facilement la température d'ébullition de l'eau on procède à un abaissement de la pression de l'enceinte de séchage. Cette baisse de pression entraîne un abaissement de la température d'ébullition de l'eau. C'est le principe du séchage sous pression réduite ou séchage sous vide.

Ainsi, comme le montre la figure 12, dans une enceinte soumise à une pression atmosphérique de 1000 mbar, une température ambiante de 100°C est nécessaire pour que la vaporisation de l'eau puisse avoir lieu. Pour une pression de 100 mbar, une température de 48°C suffit à la vaporisation de l'eau.

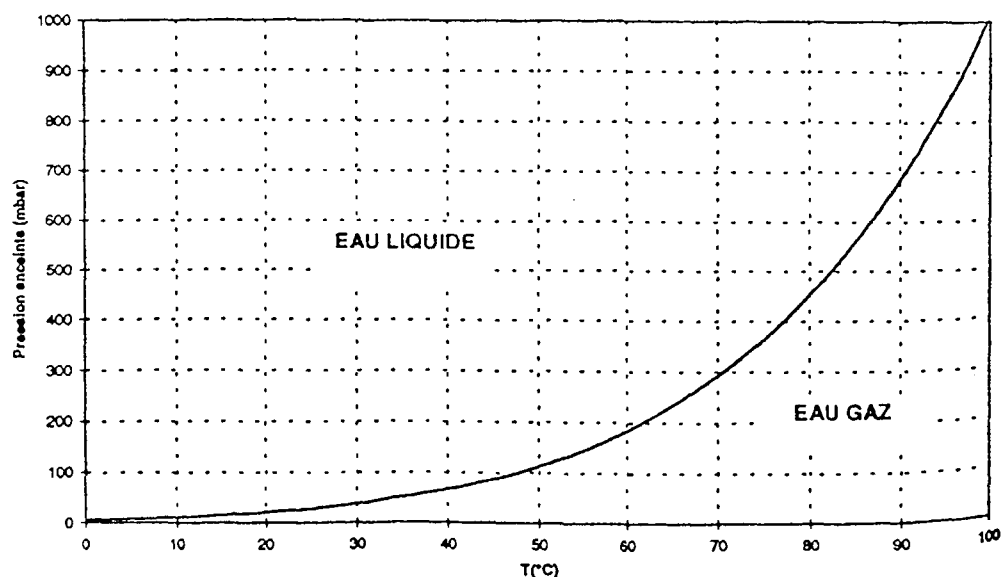


Figure 12. Courbe de vaporisation de l'eau

Le séchage sous vide est couramment employé pour protéger les produits thermosensibles ou sensibles à l'oxydation par l'air ambiant. Toutefois il est rarement utilisé seul car un apport de chaleur est souvent nécessaire pour obtenir une température permettant la vaporisation.

Par ailleurs une difficulté technologique demeure dans la mise en place de procédés de séchage utilisant le vide. Il s'agit de l'établissement de conditions aux limites de l'enceinte de séchage. La transposition d'échelle est en effet difficile à modéliser. Plusieurs auteurs s'y sont intéressés et c'est un facteur à ne pas négliger lors de la mise au point de procédés. [14]

La plupart des opérations de séchage joue sur le changement d'état liquide-gaz pour mener à bien l'élimination de l'eau. Néanmoins dans certains cas, l'opération de séchage peut passer par d'autres étapes : solidification de l'eau par un procédé de congélation puis élimination de celle-ci par une sublimation, passage direct de l'état solide à l'état gazeux : c'est le principe de la lyophilisation. Cette technique reste réservée à des applications particulières, par exemple lorsque l'on doit répartir un solide en doses unitaires de prise dans des flacons : le solide est mis en solution puis réparti dans les flacons, le solvant est ensuite éliminé par lyophilisation. Ceci est appliqué par exemple en zone d'atmosphère contrôlée pour la fabrication des lyophilisats injectables.

### **1.2.2.3 Types de séchage**

L'élimination de l'eau au cours du séchage peut se faire par apport d'énergie mécanique ou thermique. En ce qui concerne l'apport d'énergie mécanique, il s'agit par exemple de l'élimination de l'eau, par expression du solide, pressage ou centrifugation.[11]

Ce type de séchage n'est pas utilisé pour le séchage de nos granulés, les techniques que nous utiliserons font appel à un apport de chaleur.

Concernant cet apport de chaleur, on distingue différents modes : séchage par convection, par conduction, par rayonnement thermique et par chauffage diélectrique.

En règle générale le choix du type de séchage est fonction de la nature du produit à sécher, des quantités de solvant à évaporer, de la nature du solvant.

### **1.2.3 Méthodes de séchage**

#### **1.2.3.1 Séchage convectif**

La chaleur est apportée par convection au produit, c'est à dire à l'aide d'un gaz vecteur. C'est en général de l'air sec chaud. Il vient au contact du produit et lui transmet de la chaleur. En pharmacie c'est le mode de séchage le plus utilisé. Il existe différents matériels utilisant ce mode de transfert d'énergie. Rankell et coll. les divisent en deux groupes selon que l'apport de chaleur se fait sur des produits statiques ou sur des produits mis en mouvement.[11]

On peut citer comme exemple de sécheur statique les étuves et comme exemple de sécheur avec produit en mouvement les tunnels de séchage ou les lits d'air fluidisés.

Les sécheurs mettant en mouvement le produit à sécher sont plus efficaces que les sécheurs statiques. En effet ils permettent une augmentation de la surface d'échange entre le gaz vecteur chaud et le produit à sécher et donc optimisent le transfert de chaleur.

Le séchage par convection nécessite un apport énergétique important et demande pour être efficace une température relativement élevée quand on élimine de l'eau ( 60-80°C ), ce qui peut poser des problèmes avec les produits thermosensibles dégradables à ces niveaux de température.

Pour y remédier, ce mode d'apport de chaleur peut être couplé au séchage sous pression réduite afin d'abaisser la température des produits.

Le séchage convectif est le mode de séchage le plus répandu aujourd'hui. Néanmoins nous retiendrons que l'apport de chaleur est surfacique, ce qui peut dans le cas de produit épais entraîner une hétérogénéité de séchage ( croûtage, apparition d'un film en surface, voire d'une couche isolante ).

#### **1.2.3.2 Séchage par conduction**

Il s'agit d'un séchage par contact direct du produit à traiter avec la source de chaleur à l'aide d'une surface conductrice de chaleur. Ce phénomène est couramment utilisé en pharmacie. Toutefois la conduction est peu utilisée comme mode de séchage seul mais plutôt comme une aide au séchage-chauffage.

---

Une des applications les plus importantes se trouve dans les mélangeurs granulateurs sécheurs sous vide qui utilisent les avantages combinés du séchage sous vide et de l'apport d'énergie thermique par conduction.

Les deux modes de séchage décrits ci-dessus apportent l'énergie thermique à la surface du produit à sécher. Les durées de séchage sont souvent longues, les températures élevées et la qualité du produit pas toujours optimale ( croûtage ).

Ainsi un intérêt grandissant pour un apport de chaleur volumique a permis le développement du séchage par rayonnement thermique ou chauffage diélectrique.

### **1.2.3.3 Séchage par rayonnement thermique**

Ce mode de séchage est basé sur le rayonnement de chaleur à partir d'une source infrarouge ( IR ) ou une paroi chaude vers la surface du produit à sécher.[15]

Le domaine IR concerne les rayonnements de longueur d'onde  $\lambda$  compris entre 760 et 15000 nm.

Trois types d'IR sont définis :

- IR courts ( IRC ) :  $760 < \lambda < 2000$  nm
- IR moyens ( IRM ) :  $2000 < \lambda < 4000$  nm
- IR longs ( IRL ) :  $4000 < \lambda < 15000$  nm

La profondeur de pénétration dépend de la longueur d'onde du rayonnement : elle augmente lorsque la longueur d'onde diminue. Les IRC sont donc plus pénétrants que les IRM, eux-mêmes plus pénétrants que les IRL.

Le rayonnement est absorbé sur une profondeur pouvant atteindre, pour certains produits, plusieurs millimètres en IRC. Mais il n'est quasiment pas absorbé en IRL.

Par ailleurs dans le cas de produit peu absorbant, c'est à dire de forte réflectivité et transmittivité, de géométrie complexe non plane, l'application du séchage peut être limitée. En effet l'apport de chaleur n'est plus dans ce cas que surfacique.

Le séchage par IR permet un apport de chaleur beaucoup plus puissant que le séchage convectif et permet un séchage rapide. C'est d'ailleurs cette technique qui est utilisée dans l'industrie papetière ainsi que dans l'industrie automobile pour le séchage des peintures.

Compte tenu de la puissance fournie, les températures atteintes par le produit peuvent devenir rapidement très élevées. C'est pourquoi le séchage par IR est peu employé en pharmacie ou les produits sont souvent thermosensibles.

Toutefois des travaux entrepris ces dernières années y ont fait appel pour le séchage d'enductions pharmaceutiques dans le cadre de la fabrication de dispositifs transdermiques. Une utilisation bien gérée des IR a permis un séchage efficace d'enductions.[16]

#### 1.2.3.4 Séchage par chauffage diélectrique

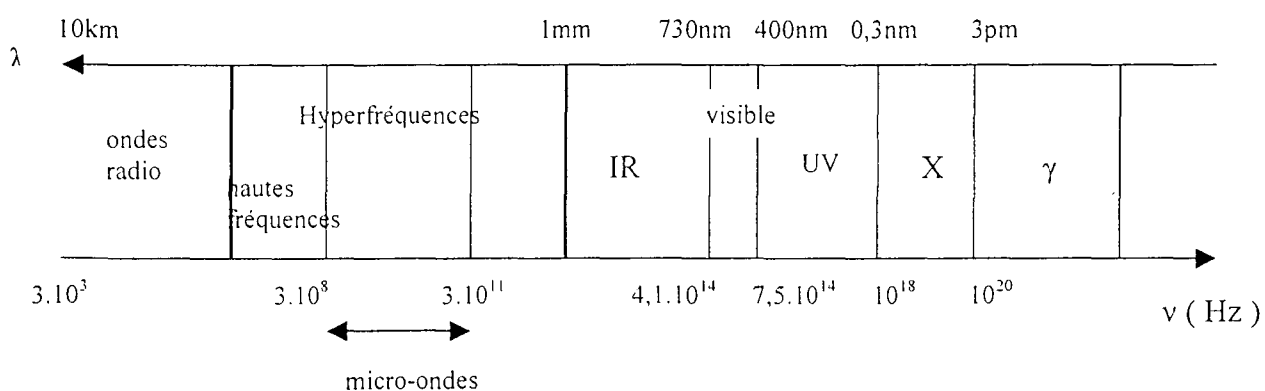
On entend par chauffage diélectrique le chauffage par apport d'énergie électromagnétique à un produit qui absorbe cette énergie grâce à ses propriétés diélectriques.

Les sources de cette énergie sont les hautes fréquences ou les micro-ondes. Nous aborderons le chauffage par micro-ondes, qui trouve des applications dans l'industrie pharmaceutique.

##### 1.2.3.4.1 Définition

On entend par chauffage diélectrique le chauffage par apport d'énergie électromagnétique à un produit qui absorbe cette énergie grâce à ses propriétés diélectriques.

Les sources de cette énergie sont les hautes fréquences ou les micro-ondes. Nous aborderons le chauffage par micro-ondes, qui trouve des applications dans l'industrie pharmaceutique.



**Figure 13. Spectre électromagnétique**

La place des micro-ondes dans le spectre électromagnétique est représentée dans la figure 13.

Les micro-ondes sont définis comme les ondes électromagnétiques de fréquence  $\nu$  comprise entre 300MHz et 300GHz. Pour les utilisations industrielles des micro-ondes, les seules fréquences autorisées à ce jour sont : 915MHz et 2,45GHz.

#### *1.2.3.4.2 Comportement des matériaux vis à vis des micro-ondes*

Lorsqu'une onde électromagnétique traverse un milieu, elle peut être soit réfléchi par le milieu à la surface, soit transmise vers le milieu, soit absorbée en partie par le milieu. En fonction de leur comportement vis à vis des micro-ondes, les matériaux sont répartis en trois catégories.[15] :

- les conducteurs : il s'agit de matériaux contenant des électrons libres, de conductivité importante. Les ondes électromagnétiques ne peuvent pas s'y propager, elles sont réfléchies en totalité ( exemple : les métaux ).
- les isolants : ces matériaux ont une conductivité et des pertes par polarisation nulles. La permittivité est dans ce cas réelle, il n'y a pas de perte dans le matériau et l'onde est transmise intégralement sans atténuation. Ces matériaux sont dits transparents aux ondes ( exemple : l'air, le Téflon, la silice ).
- les diélectriques : ces matériaux absorbent l'énergie des ondes et la convertissent en chaleur par des mécanismes de polarisation ( exemple : l'eau ).

Une molécule présentant un moment dipolaire non nul, lorsqu'elle est soumise à un champ électrique tend à s'orienter selon le sens du champ. Si l'on modifie l'orientation de ce dernier, la molécule suit le mouvement. Ainsi une partie de l'énergie électrique se dissipe en frottement moléculaire.

Si ce changement d'orientation se produit très rapidement, la rotation des molécules permet la dissipation d'une quantité importante de chaleur. C'est ce comportement qui permet d'expliquer la génération de chaleur par les micro-ondes.

En fonction des fréquences, plus les molécules tournent vite, plus il y a de frottements et plus l'énergie dégradée en chaleur est importante. Dans ce cas la conductivité diélectrique du matériau devient fonction de la fréquence  $f$  des rotations mais aussi des capacités du matériau à se polariser, caractérisées par la notion de permittivité.

La puissance volumique dissipée au sein du matériau s'écrit [17] :

$$p = 2\pi f \varepsilon_0 \varepsilon E^2 \quad (\text{E.1})$$

avec  $p$  : puissance volumique dissipée en  $\text{W/m}^3$

$E$  : valeur efficace du champ électrique en  $\text{V/m}$

$\varepsilon$  : facteur de perte diélectrique

L'équation ( E.1 ) montre donc que le chauffage, à fréquence fixée et pour une valeur de champ fixée est sélectif. Il est directement fonction du facteur de perte diélectrique qui est caractéristique du produit exposé à l'onde.

La valeur de ce facteur de perte pour un matériau quantifie son aptitude à absorber les micro-ondes et donc son aptitude à s 'échauffer et à sécher.

Les matériaux dits « transparents » présentent un faible facteur de perte aux micro-ondes. Un séchage performant peut alors être obtenu sans une élévation importante de température du solide, l'énergie électromagnétique étant absorbée de manière sélective par l'eau.

Les substances qui au contraire absorbent les micro-ondes présentent un facteur de perte élevé et chauffent très rapidement.[18]

Les méthodes de détermination de  $\epsilon$  restent complexes. Cependant dans la littérature les facteurs de perte de certains produits ont été déterminés.

Un solvant comme l'eau qui absorbe facilement les micro-ondes présente un facteur de perte de 12, à 20°C à 2,45GHz.

Celui du téflon est voisin de  $10^{-5}$  dans les mêmes conditions.[19]

Les constantes diélectriques d'excipients pharmaceutiques couramment utilisés ont aussi été déterminées[15, 20].

Il a ainsi été montré que le lactose, le mannitol ou le phosphate calcique dihydraté n'absorbent pas les micro-ondes. Au contraire l'amidon et le sorbitol par exemple absorbent très fortement les micro-ondes et de façon moindre la PVP ( polyvinylpyrrolidone ).

On en déduit que le lactose pourra sécher sans que sa température ne s'élève trop ; au contraire l'amidon s'échauffera rapidement.

## **1.2.4 Technologie du séchage en pharmacie [9]**

### ***1.2.4.1.1 Etuve à plateaux***

Le principe est relativement simple: un fluide gazeux ( généralement de l'air ) sec et chaud capable de céder ses calories aux substances au contact desquelles il se trouve, vaporise l'eau qui les imprègne. L'air saturé d'humidité est ensuite extrait en continu de l'enceinte.

Le matériel utilisé est généralement simple et robuste.

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

Les zones de température utilisables s'étalent de 30°C à 220°C. Les étuves peuvent être équipées de système de régulation soit électronique, soit mécanique. On choisira l'électronique ( plus coûteux ) lorsqu'il s'agira d'atteindre aussi rapidement que possible la température de consigne et lorsque la précision sera un élément déterminant.

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

L'équipement devra faire l'objet de programmes de qualification et validation bien définis comprenant non seulement la vérification des températures mais aussi la vérification de l'homogénéité de température à l'intérieur de l'étuve.

#### ***1.2.4.1.2 Lit d'air fluidisé***

Lorsque la granulation humide est effectuée en lit fluidisé, le séchage suit cette étape sans discontinuité.

Dans le cas où la granulation est effectuée selon un autre principe et dans d'autres appareils (mélangeur-granulateur), la masse humide est transférée dans la cuve du sécheur à lit fluidisé.

#### ***1.2.4.1.3 Mélangeur-Granulateur-Sécheur***

Ce type d'appareil, présenté au 1.1.5.1.3 est généralement équipé d'une cuve double enveloppe, grâce à laquelle le séchage est réalisé.

Ce dernier peut être également effectué à basse pression (vide).

Le système de chauffage est constitué d'un circuit de vapeur ou d'une centrale pour fluide caloporteur.

Une pompe à vide protégée par un filtre installé en amont permet la récupération des fines.

Un condenseur permet éventuellement la récupération des solvants.



#### **1.2.4.1.4 Micro-ondes**

##### **1.2.4.1.4.1 Configuration d'une installation micro-ondes**

Une installation micro-ondes est constituée de 2 éléments :

- le générateur avec son alimentation
- l'applicateur.

Le **générateur micro-ondes ou magnétron** est un tube électronique hyperfréquences qui, à partir d'un courant électrique 50Hz, utilise la modulation de vitesse pour transformer un faisceau continu d'électrons émis à la cathode vers une anode concentrique, en une onde électromagnétique.[21]

L'**applicateur** est la surface conductrice nécessaire au confinement des ondes ( four, enceinte, cavité, cage de Faraday, guide d'ondes ). Il doit assurer une distribution stationnaire des champs électriques et magnétiques adaptée au produit en question.[22]

L'applicateur est la structure dans laquelle se trouve le produit à traiter.

Il est conçu de manière à ce que le maximum de micro-ondes soit absorbé par le produit et à éviter toute fuite de micro-ondes vers l'extérieur.

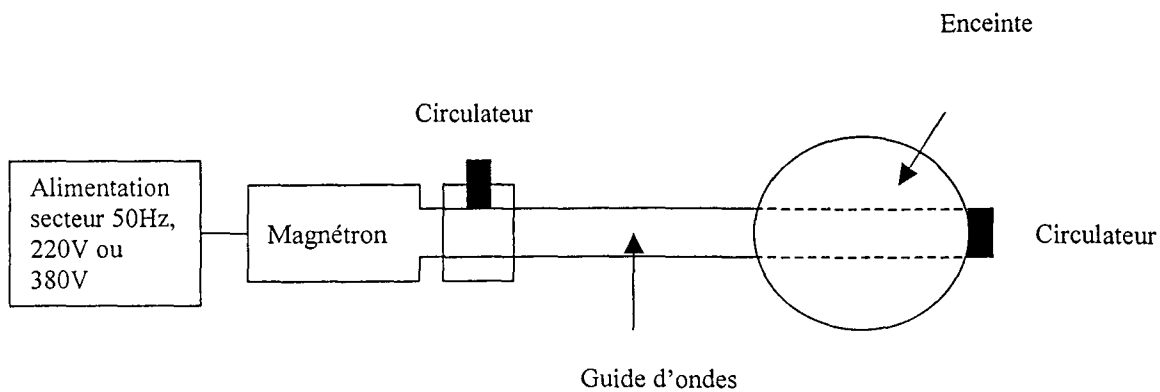
Il existe deux grands types d'installation micro-ondes selon le type d'applicateur, monomode ou multimode :

- dans le cas d'une installation de type **monomode** ( voir figure 14 ), le transport de l'énergie rayonnée par le magnétron se fait grâce à des conducteurs creux appelés guides d'ondes. Dans la continuité du guide d'onde se trouve le produit à sécher.

A la sortie d'un guide d'onde monomode, il n'existe qu'un seul mode de propagation de l'onde. La répartition du champ électrique est parfaitement calculable et celui-ci se trouve dans un plan défini connu.

Un guide monomode peut fonctionner suivant deux principes :

- en ondes progressives. L'énergie micro-ondes non consommées par le matériau est absorbée par une charge à eau. L'applicateur fonctionne sans onde de retour.
- en ondes stationnaires. Une plaque métallique, en bout d'enceinte, induit une réflexion totale des ondes non absorbées. On parle alors de cavité résonnante.



**Figure 14. Schéma simplifié d'une installation micro-ondes monomode progressive**

- s'il existe plusieurs modes de propagation de l'onde à l'intérieur de l'applicateur, celui-ci est dit multi-mode. Il est dans ce cas difficile de connaître la répartition spatiale instantanée du champ électromagnétique. La propagation des ondes s'effectue dans toutes les directions de l'espace, l'objectif étant de créer un champ de micro-ondes distribués avec la meilleure répartition possible dans le volume du produit.

Les installations industrielles sont de type multimode.

#### 1.2.4.1.4.2 Utilisation des micro-ondes en mélangeurs-granulateurs - sécheurs

La durée de séchage des granulés étant souvent longue, certains constructeurs ont optimisé leurs appareils par l'installation de générateurs de micro-ondes, de manière à apporter de l'énergie supplémentaire et réduire ainsi la durée du séchage.

On constate généralement suite à l'utilisation de ces systèmes un gain de temps important de la phase de séchage ( jusqu'à 50% ).

Cette solution présente néanmoins deux problèmes majeurs:

- le risque d'altération du produit (la température de séchage étant souvent limitée par la thermosensibilité des principes actifs) ;
- l'augmentation du coût des appareils.

Diverses sociétés proposent des MGS utilisant les micro-ondes comme seule source de chaleur à la place d'un séchage par convection.

On trouve par exemple des turbosphères intégrant un séchage par micro-ondes.[23]

Cette utilisation représente avec le séchage d'extraits de plantes les seules applications à base de micro-ondes utilisées fréquemment dans l'industrie pharmaceutique.

## 2 Partie expérimentale

### 2.1 Matériel et méthodes

#### 2.1.1 Procédé

Les expériences effectuées pour ce travail s'inscrivent dans l'application de la démarche présentée en figure 15 qui reprend le schéma général de fabrication des comprimés présenté en introduction.

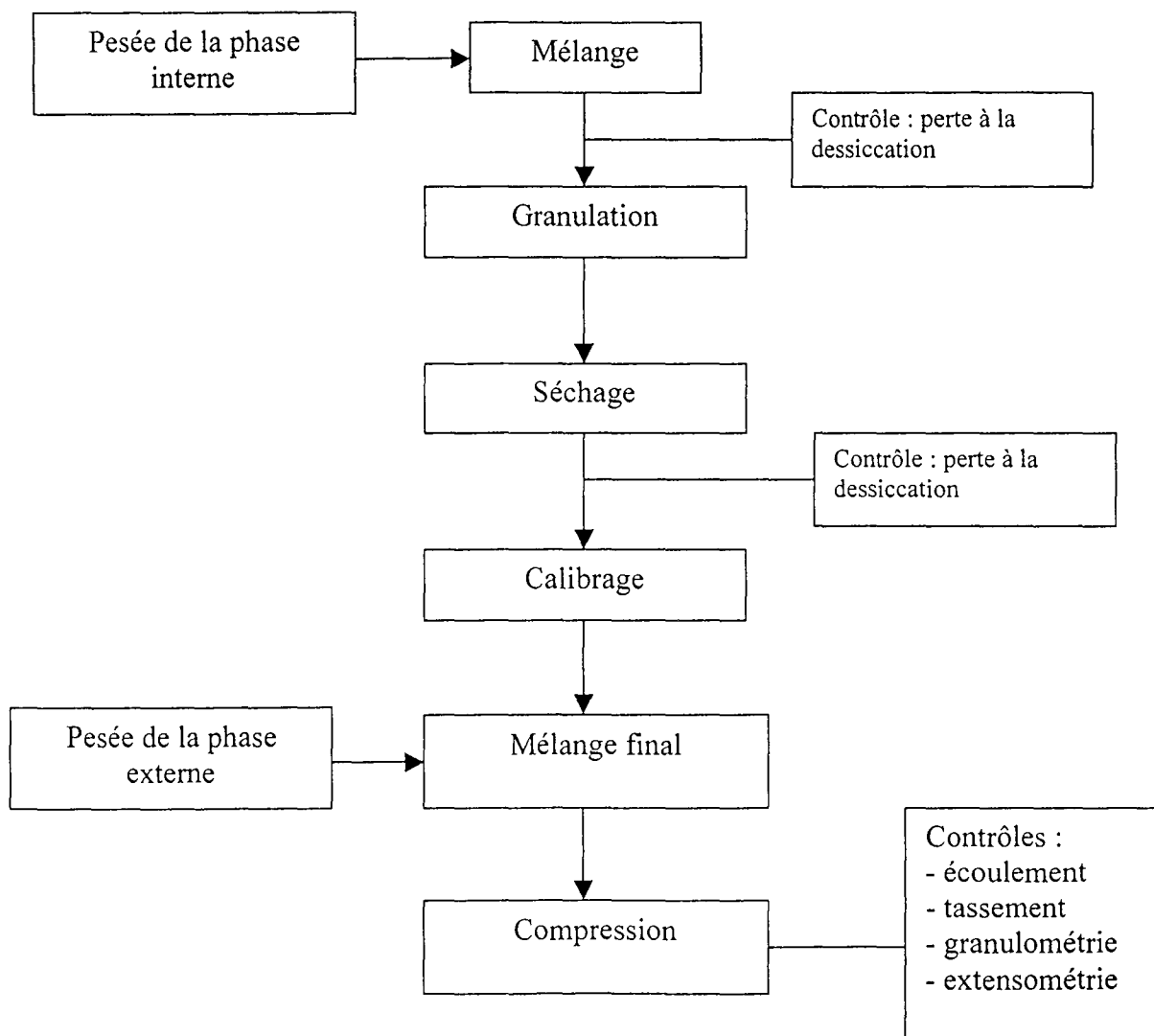


Figure 15. Procédé suivi pour la fabrication des comprimés

Ce procédé est décliné en deux méthodes dans le but de comparer le séchage en lit fluidisé et en Mélangeur Granulateur Sécheur Rotolab.

Afin de pouvoir comparer au mieux les performances des deux appareils la granulation humide est effectuée dans les deux cas dans le Rotolab en appliquant strictement les mêmes paramètres opératoires afin d'obtenir un grain identique.

Ensuite le grain humide est séché :

- soit dans le Rotolab,
- soit dans le lit d'air fluidisé. Dans ce dernier cas le grain humide doit être retiré du Rotolab après granulation et transporté immédiatement au lit d'air fluidisé pour le sécher.

## 2.1.2 Protocole expérimental

### 2.1.2.1 Matières premières

#### 2.1.2.1.1 Formule

Le mélange utilisé pour cette étude est un mélange placebo : il est constitué d'excipients pharmaceutiques selon la formule présentée dans le tableau IV :

**Tableau IV. Composition du mélange**

	Constituant	Quantité
Phase interne	Lactose	650g
	Amidon	350g
	Polyvinylpyrrolidone	50g
Phase externe	Stéarate de Magnésium	5%
	Crospovidone	1%

- Phase interne :

Il s'agit des poudres qui vont être granulées et séchées.

- Phase externe :

Ces poudres sont ajoutées au mélange pour lui apporter diverses propriétés avant la compression.

Les quantités de constituant de la phase externe sont exprimées en % du poids total du mélange. Ne connaissant pas *a priori* la masse de phase interne qui sera récupérée après le séchage, on ne peut exprimer les quantités de phase externe qu'en %.

Ce sont des pourcentages du mélange total, c'est à dire que si l'on récupère par exemple  $m_i = 800g$  de phase interne après séchage et calibrage, on ajoutera :

$$m_2 = 0,05 \times \frac{800}{0,940} = 42,55g \text{ de crospovidone}$$

$$\text{et } m_3 = 0,01 \times \frac{800}{0,940} = 8,51g \text{ de stéarate de magnésium.}$$

### **2.1.2.1.2 Poudres étudiées**

#### **2.1.2.1.2.1 Phase interne**

##### **2.1.2.1.2.1.1 Lactose**

##### **2.1.2.1.2.1.1.1 Structure :**

Le lactose est un sucre.

Il existe sous deux formes anomériques :  $\alpha$  et  $\beta$  lactose.

Il est obtenu à partir du lait de vache.

Le lactose est utilisé comme diluant.

De nombreuses formes commerciales sont disponibles, les qualités de lactose dépendant des procédés de cristallisation et de séchage.

Les formes commerciales varient selon leur teneur en forme cristalline et amorphe, le rapport de  $\alpha$  et de  $\beta$  lactose et l'état chimique ( anhydre ou non ).

La forme utilisée est le  $\alpha$  lactose.

Le lactose a l'apparence de particules de poudre blanches à blanches crémeuses non odorantes et au goût sucré.

Le lactose utilisé dans les expériences décrites ici est du lactose EFK : c'est un variété à cristaux « extra fins ».

Il s'agit d'un lactose  $\alpha$  monohydraté.

##### **2.1.2.1.2.1.1.2 Utilisation**

Le lactose est utilisé comme diluant dans les formes solides.

Il est souvent utilisé comme c'est le cas dans notre formule avec de l'amidon et un lubrifiant ( le stéarate de magnésium ).

Les concentrations habituellement utilisées en lactose vont de 65 à 85%. [24]

Les variétés de lactose à fins cristaux comme le EFK sont utilisés dans la préparation des comprimés par granulation humide.

Pendant la compression les granules se fragmentent en particules individuelles au cours de la première phase de compaction.

Pour cela les granules ne doivent pas être trop durs et d'un autre côté des granules trop peu solides ont une coulabilité moindre.

Dans les granules les particules individuelles doivent présenter une bonne compactibilité.

Le lactose extra fin contient pour la plupart des particules de taille inférieure à 45 µm et présente un comportement plastique sous compression. Il lui confère une bonne compactibilité et en fait un des produits les plus appropriés pour la granulation humide.

#### 2.1.2.1.2.1.2 Amidon

##### 2.1.2.1.2.1.2.1 Structure

Polymère composé de 300 à 1000 unités glucose.

Poudre fine, blanche, sans saveur formée de très petits granules sphériques ou ovoïdes dont la taille et la forme sont caractéristique de l'origine.

L'amidon utilisé ici est de l'amidon de blé.

##### 2.1.2.1.2.1.2.2 Utilisation

L'amidon est utilisé en tant que diluant et sert notamment à faciliter le mélange des constituants de la formule.

L'amidon est aussi le désintégrant le plus utilisé dans la fabrication des comprimés, habituellement de 3 à 15%. [24]

L'amidon ne se comprime pas bien et tend à augmenter la friabilité et le grippage des comprimés quand il est utilisé en trop forte proportion.

#### 2.1.2.1.2.1.3 Polyvinylpyrrolidone ( PVP )

##### 2.1.2.1.2.1.3.1 Structure

Polymère de n motifs vinylpyrrolidone, le poids moléculaire moyen des PVP s'étale de 10000 à 700000.

Il s'agit d'une poudre blanche, sans odeur et hygroscopique.

##### 2.1.2.1.2.1.3.2 Utilisation

La PVP est utilisée dans différentes applications selon la concentration à laquelle elle est utilisée. En granulation humide elle joue le rôle d'agent liant à des concentrations de 0,5 à 5%.

On peut soit l'incorporer telle quelle au mélange de poudres dans la phase interne et granuler in situ en ajoutant de l'eau ou la dissoudre dans de l'eau pour en faire une solution liante. Dans notre procédé la PVP est mélangée à l'état sec au lactose et à l'amidon.

#### **2.1.2.1.2.2 Phase externe**

##### **2.1.2.1.2.2.1 Stéarate de Magnésium**

###### *2.1.2.1.2.2.1.1 Structure*

Il est obtenu par réaction de solutions de chlorure de magnésium sur du stéarate de sodium ou par réaction d'oxyde, hydroxyde ou carbonate de magnésium avec de l'acide stéarique à haute température.[24]

Il s'agit d'une poudre fine, blanche, impalpable très volatile.

L'odeur et le goût sont légers mais caractéristiques.

La poudre adhère à la peau.

###### *2.1.2.1.2.2.1.2 Utilisation*

Le stéarate de magnésium est couramment utilisé dans les formes solides en tant que lubrifiant de compression.

Après plusieurs essais de mise au point il a été décidé de l'utiliser à une concentration de 1% dans la formule : les premiers essais effectués avec des concentrations de 0,5 puis 0,75% ont montré un grippage trop important lors du passage dans la machine à comprimer. A la concentration de 1% les propriétés du mélange se sont avérées satisfaisantes pour comprimer. Si l'on utilise des concentrations trop importantes de stéarate de magnésium, on risque de produire une surlubrification du mélange.

##### **2.1.2.1.2.2.2 Crospovidone**

###### *2.1.2.1.2.2.2.1 Structure*

La crospovidone est une PVP réticulée : grâce à sa structure particulière elle crée un réseau hygroscopique qui attire l'eau.

#### 2.1.2.1.2.2.2 Utilisation

Le réseau hygroscopique formé crée des fragilités dans le comprimé et qui permet ainsi son délitement.

La crospovidone est donc un délitant ou désintégrant.

### 2.1.2.2 Matériel

#### 2.1.2.2.1 Mélangeur-Granulateur-Sécheur Rotolab Zanchetta

##### 2.1.2.2.1.1 Partie technique

Le Mélangeur Granulateur Sécheur ( MGS ) Rotolab de Zanchetta est le plus petit appareil de granulation séchage « tout en un » de la gamme de ce constructeur. Il est spécialement conçu pour des applications en R&D et permet de tester de la mise en forme d'un produit se trouvant encore en phase de formulation.

Cet appareil a été conçu pour répondre à une idée reçue selon laquelle les appareils tout en un ne permettent de granuler que certains types de mélange spécialement adaptés à cette technologie. La photo 1 représente celui qui a été utilisé pour nos expériences au Centre de Recherche Pierre Fabre.

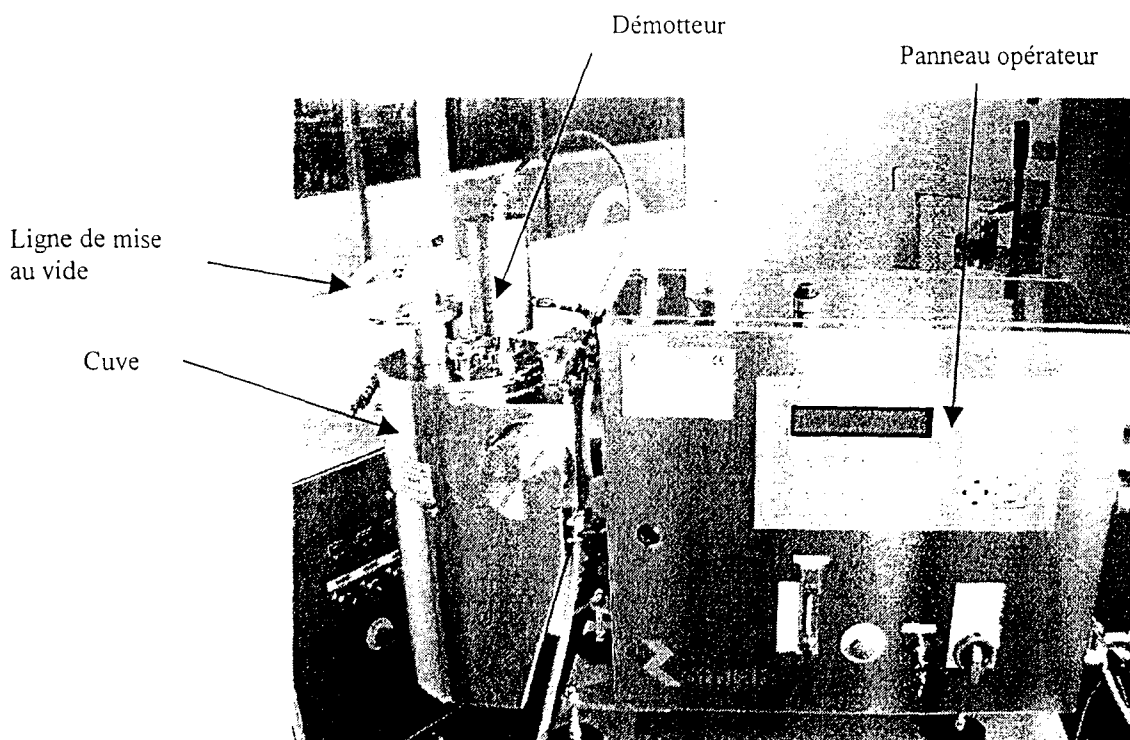


Photo 1 : Appareil de laboratoire Rotolab



Composition de l'appareil :

- Agitateur :

Il assure un compromis entre les besoins des différentes phases du process :

Le malaxage produit pendant la phase de granulation doit être intense

Les contraintes mécaniques doivent être réduites durant la phase de séchage : on utilise alors l'agitateur en mode on-off à faible vitesse .

Entraînement par un moteur électrique : vitesse d'agitation de 120 à 1200 rpm

L'arbre de l'agitateur est gardé propre par la circulation d'un léger débit d'air qui le protège des dommages causés par le collage des poudres.

La photo 2 montre cet agitateur installé au fond du bol.

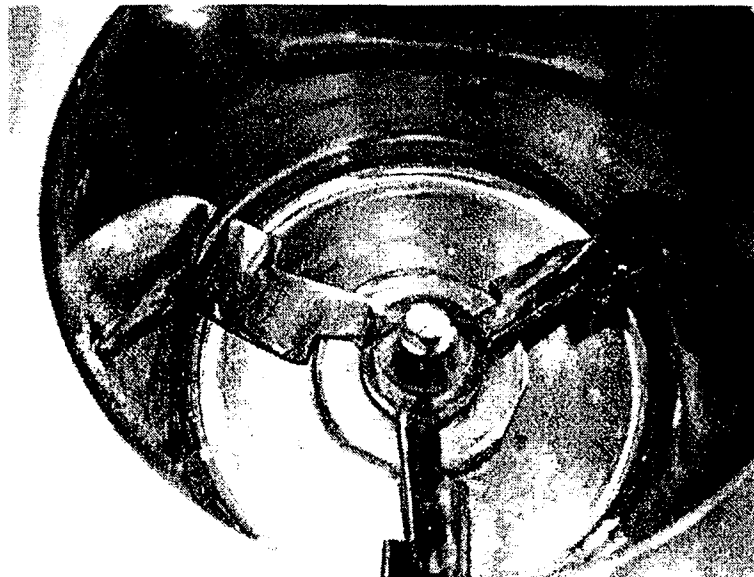


Photo 2 : Agitateur du Rotolab

- Démoteur :

Une seule vitesse de rotation est possible : 6000 rpm, contrairement aux modèles industriels pour les quels cette vitesse est réglable.

Il peut être utilisé pendant le séchage pour casser des morceaux qui se seraient formés.

- Injection du liquide de mouillage :

Le système est réduit au plus simple dispositif sur cet appareil : il s'agit d'une burette.

Ce système ne reproduit pas la fine distribution de liquide de mouillage demandée au niveau industriel.

- Bol à double enveloppe :

utilisé normalement pour chauffer le produit pendant la phase de séchage et pour le refroidir juste avant de le décharger.

- Sonde de température de produit :

elle permet de contrôler au cours du process la température du produit.

On peut fixer la température maximale que le produit peut supporter.

- Bol oscillant :

il est utile pendant la phase de séchage pour éviter la cassure des granules puisqu'il réduit le besoin d'utilisation de l'agitateur.

Il favorise le transfert de chaleur entre les parois du bol et le produit et accélère donc le séchage et la phase de refroidissement.

De plus il peut être utile pour décharger le produit et lors du nettoyage de l'appareil.

L'angle d'oscillation est de  $180^\circ$  et n'est pas modifiable contrairement aux modèles industriels

- Système gas stripping « GA.ST »

il s'agit d'un débit d'air entrant par l'arbre de l'agitateur et qui agit comme un transporteur des vapeurs de solvant pendant que le bol est sous vide au cours de la phase de séchage.

#### 2.1.2.2.1.2 Phases du process et conditions expérimentales :

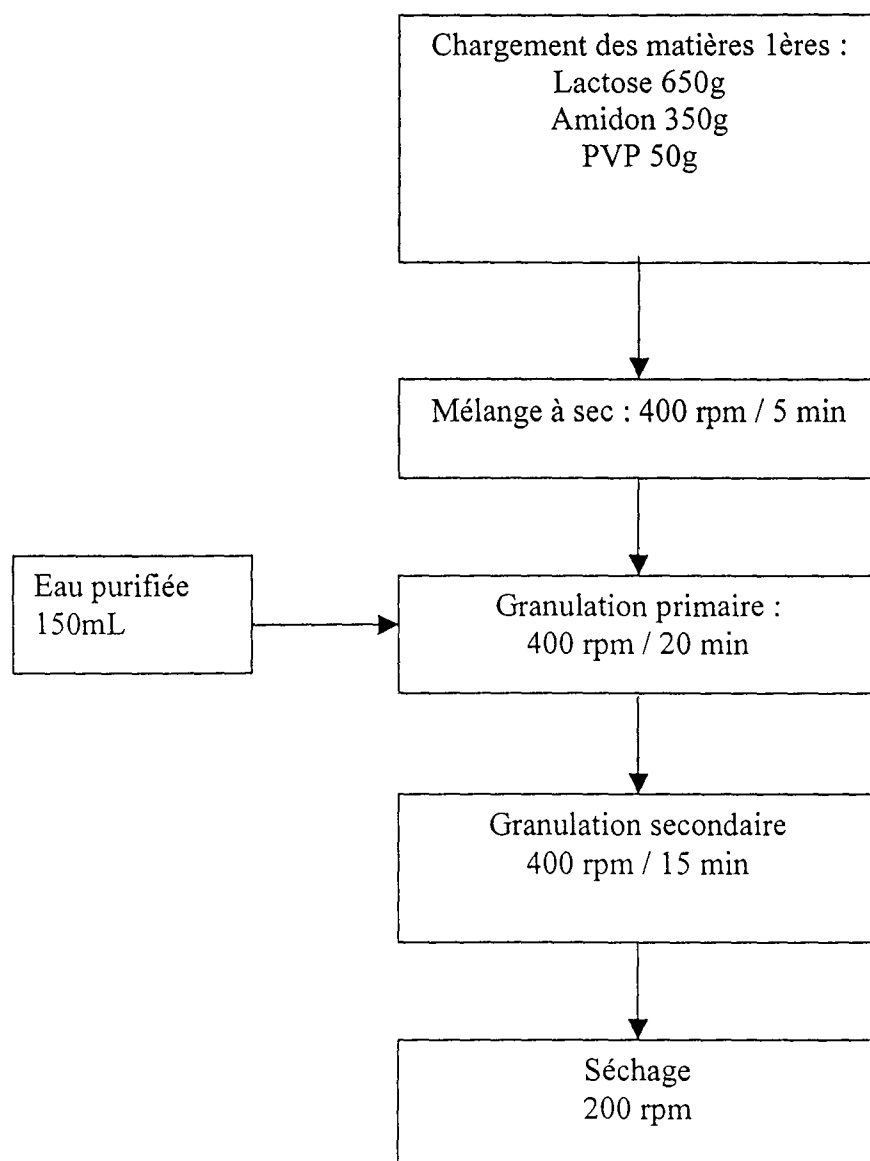


Figure 16. Phases du process en MGS Rotolab

##### 2.1.2.2.1.2.1 Chargement du produit

La capacité de travail du Rotolab se situe entre 1/3 et 2/3 de la capacité totale du bol ie de 0,8 à 1,6L.

Le chargement des matières se fait par le haut, en ouvrant le couvercle surmontant le bol.

#### 2.1.2.2.1.2.2 Mélange à sec

On travaille à haute vitesse d'agitation ( 400 rpm ).

Lors du mélange le constructeur décrit 2 zones ( non visibles car pas de hublot sur le Rotolab ) :

- à la périphérie : mouvement périphérique qui est le plus intense ( dû à l'action des pales de l'agitateur)
- au centre : mouvement moins intense et différent qui forme un cône renversé.

Quand on diminue la vitesse d'agitation la zone centrale rétrécit et le cône central tend à disparaître.

Le constructeur recommande environ 5 minutes de mélange, plus rarement 10 minutes dans le cas de substances faiblement dosées.

L'augmentation de la durée du temps de mélange peut apparaître comme une sécurité mais ne doit pas faire oublier qu'il existe toujours une possibilité de démélange. Parfois l'oscillation perturbe l'écoulement 3D pendant le mélange qui est déjà de lui-même suffisamment intense. L'oscillation est donc déconseillée. Le démotteur n'est pas utilisé dans la mesure où il perturbe l'opération de mélange. Son utilisation est justifiée uniquement quand il y a des morceaux dans les matières premières chargées dans l'appareil.

#### 2.1.2.2.1.2.3 Granulation primaire

Cette phase conduit à la formation de granules en ajoutant un liquide mouillant qui est dans notre cas de l'eau.

Le débit de liquide de mouillage peut être ajusté approximativement par la burette.

Nous introduisons 150 mL d'eau sur une durée totale de 20 min.

L'addition de liquide de mouillage ne doit se faire seulement que quand l'agitateur est mis en route et atteint sa vitesse de consigne qui assure un mouvement homogène du produit avec le centre des pales non recouvert.

Le démotteur n'est en général pas utilisé pendant cette phase car le liquide n'est pas encore bien distribué et cela pourrait générer des agglomérats avec les particules qui sont déjà mouillées.

On peut l'utiliser dans des cas très particuliers : quand le produit n'est pas mouillable facilement ou quand la solution de mouillage est très visqueuse ( ex : empois d'amidon )

#### 2.1.2.2.1.2.4 Granulation secondaire

Après avoir ajouté le liquide, le malaxage du produit est réalisé par l'agitateur dans le but de faire croître les granules, pendant que le démotteur peut être utilisé pour les densifier.

Les règles suivantes sont employées pour réaliser un bon malaxage :

- haute vitesse d'agitation pour une distribution rapide et homogène du liquide.
- utilisation du démotteur qui améliore le malaxage.

Cette phase peut prendre de 10 à 15 minutes selon le produit et les caractéristiques voulues.

La granulométrie dépend de :

- la taille des particules de matières premières
- l'énergie apportée par l'agitateur

L'énergie apportée par l'agitateur dépend elle-même de :

- la vitesse périphérique des pales: 
$$v_p = \frac{v_r \cdot D \cdot \pi}{60}$$

avec  $v_p$  : vitesse périphérique (  $\text{m.s}^{-1}$  )

$v_r$  : vitesse de rotation

D : diamètre intérieur du bol

- l'angle d'inclinaison de pales
- le temps de cette phase

#### 2.1.2.2.1.2.5 Séchage

La phase de séchage dans le Rotolab est réalisée avec la contribution des dispositifs suivants :

- Vide dans le bol
- Chauffage de la double enveloppe du bol
- Balancement du bol
- Stripage au gaz

L'intérêt du séchage sous vide est illustré dans le tableau suivant : baisse du point de bulle des solvants à sécher lorsque l'on abaisse la pression.

**Tableau VI. Points de bulle des principaux solvants utilisés dans l'industrie pharmaceutique**

Solvant	T <sub>eb</sub> ( °C ) à 1013 mbar	T <sub>eb</sub> ( °C ) à 20 mbar
Eau purifiée	100,0	17,2
Isopropanol	82,4	2,4
Ethanol	78,5	-2,3
Hexane	68,8	-25,0
Acetone	56,5	-31,1
Chlorure de méthylène	40,7	-43,3

- Chauffage par la double enveloppe :

Pour évaporer le solvant on doit apporter l'énergie thermique au solvant à l'intérieur du bol.

L'énergie thermique est transférée à la masse humide par les parois chauffées du bol. Pour permettre la conduction thermique il est nécessaire de mettre le produit en contact avec les parois. Ceci est réalisé grâce à l'agitateur ou grâce au mouvement oscillant du bol.

L'action de l'agitateur doit être aussi douce que possible ; il peut être utilisé de façon intermittente à très basse vitesse.

Dans certains cas quand l'humidité initiale des granulés est élevée, l'agitation se doit d'être plus intense ( l'agitateur tournant continûment ), le transfert thermique étant alors augmenté.

- Oscillations du bol :

La résistance des granules séchés peut devenir fragile et l'utilisation trop brusque de l'agitateur pourrait les endommager suite aux contraintes mécaniques.

Il est donc conseillé lors de l'utilisation du Rotolab de faire fonctionner l'agitateur seulement par intermittence et de faire bouger les granulés majoritairement par les oscillations du bol.

- Stripage au gaz : Gas stripping ( GA.ST )

Le GA.ST consiste en une petite injection d'air sec ou d'azote à travers le produit et qui provoque le phénomène de stripage ou entraînement des vapeurs.

L'entraînement ainsi accéléré du solvant s'évaporant de la surface des granules accroît la différence de pression entre la tension du solvant à l'intérieur des granules et l'atmosphère environnante à l'intérieur du bol ; ceci est fondamental pour augmenter la vitesse d'évaporation et réduire le temps de séchage.

Le débit de gaz peut être régulé en tournant la mollette située sous le panneau opérateur du Rotolab.

La plage de valeurs est 5 – 15 L/min.

Quand on opère une granulation à base de solution mouillante aqueuse, l'utilisation du GA.ST réduit d'après le constructeur le temps de séchage d'environ 50%.

Dans la plupart des cas le GA.ST peut être utilisé tout au long du séchage.

Dans le cas d'utilisation de solvants organiques hautement volatiles il est conseillé de commencer à utiliser le GA.ST après environ 5-10 minutes de séchage, lorsque le plus gros du taux d'évaporation est passé.

En cas de fort taux de fines dans le mélange, le colmatage des filtres peut se produire et un passage d'air à contre courant est nécessaire.

Lorsque ceci se produit très souvent il est conseillé de réaliser le séchage sans utiliser le GA.ST.

#### **2.1.2.2.2 Lit d'air fluidisé Glatt**

L'appareil utilisé est similaire à l'appareil type présenté sur la figure 7.

##### **2.1.2.2.2.1 Caractéristiques techniques**

- Consommation en air comprimé :  $\approx 5 \text{ m}^3/\text{h}$
- air comprimé alimenté sous 6 bars
- l'air comprimé doit être exempt de particules, d'huiles et d'humidité résiduelle :

Humidité résiduelle  $< 5,5 \text{ g} / \text{m}^3$

Epuration par filtre  $0,1 \text{ } \mu\text{m}$

Taux d'huile résiduelle  $< 1 \text{ mg} / \text{m}^3$

- Ventilateur :

Débit d'air maximal  $Q_{\text{max}} = 200 \text{ m}^3/\text{h}$ , nous utiliserons  **$125 \text{ m}^3/\text{h}$**

Dépression  $\Delta P = 800 \text{ daPa}$

---

#### **2.1.2.2.2 Description**

Le process est piloté par un automate et l'appareil est équipé d'une interface qui permet de rentrer les paramètres de consigne.

Préparation de l'arrivée d'air :

Un échangeur de chaleur fonctionnant à la vapeur permet de réchauffer l'air entrant. Sa capacité permet de réchauffer au maximum 200m<sup>3</sup>/h d'air de -10°C à 70 °C.

La régulation se fait par un système de clapets qui dosent la quantité d'air chaud et d'air froid à laisser passer pour atteindre la température de consigne voulue.

L'air circule ensuite dans la tour de travail.

La sortie d'air :

En haut de l'appareil se trouve un boîtier de filtrage qui contient l'unité de filtrage, reliée à un cylindre de secouage. Ceci permet d'éviter le colmatage du filtre pendant le process.

Le secouage est commandé automatiquement. Le filtre peut être secoué à intervalles précis pré-réglés.

Pendant ce temps les clapets de sortie d'air se ferment automatiquement.

Pour garantir le fonctionnement correct du LAF, les filtres ne doivent pas être obstrués. L'obstruction du filtre est identifiable aux pressions différentielles trop élevées. Si cet état persiste, cela peut aboutir au déchirement du filtre.

### **2.1.2.3 Contrôle des granulés**

#### ***2.1.2.3.1 Humidité résiduelle : Dessiccateur à IR METTLER TOLEDO LP 16***

L'humidité résiduelle de la poudre est mesurée par la méthode de la perte à la dessiccation. L'appareil est constitué d'une balance, d'un système de chauffage par lampe infra-rouge et d'une imprimante.

La poudre à analyser est mise sur un plateau en aluminium avec lequel on a précédemment taré la balance.



Une prise d'essai d'environ 10g est placée sous la balance. L'appareil réalise ensuite la mesure de la perte de masse de l'échantillon chauffé à 105°C pendant 30 minutes.

### **2.1.2.3.2 Granulométrie**

#### **2.1.2.3.2.1 Colonne de tamis Retsch**

L'analyse granulométrique est réalisée le plus facilement en utilisant une colonne à tamis. La colonne est constituée de tamis d'ouverture de maille 0 (fond), 63, 90, 125, 180, 250, 355, 500, 710 et 1000µm.

Une prise d'essai d'environ 100g est placée sur le tamis 1000µm et la colonne est mise à vibrer à 50Hz pendant 15 minutes.

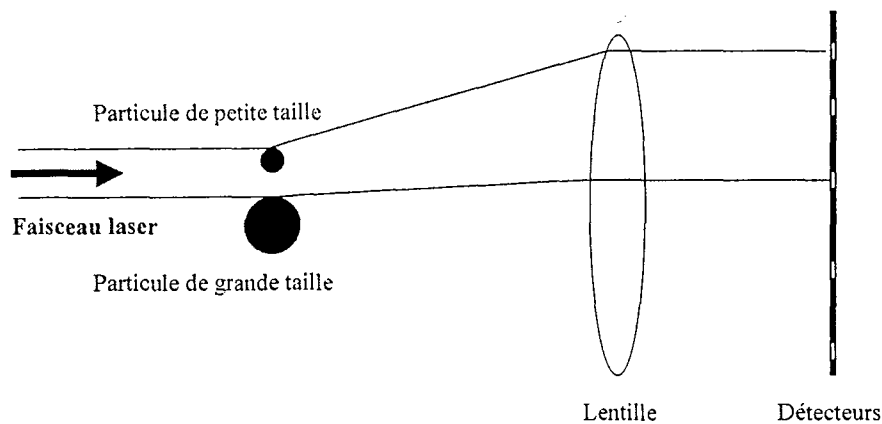
Par la différence de masse des tamis avant et après vibration on construit la courbe d'analyse granulométrique.

#### **2.1.2.3.2.2 Granulomètre laser CoulterLS**

L'appareil est un granulomètre laser Coulter utilisé en voie sèche. Le principe illustré figure 17 repose sur la différence de diffraction d'un faisceau laser en fonction de la taille des particules de l'échantillon qui sont mises en suspension.

Un logiciel intégré trace la courbe d'analyse granulométrique.

L'intérêt dans notre cas par rapport à l'analyse granulométrique est que le logiciel calcule automatiquement des diamètres de coupure qui sont demandés par le testeur de poudre Hosokawa que nous utilisons également pour analyser le produit.



**Figure 17 . Schéma de principe de la granulométrie laser.**

#### **2.1.2.3.3 *Ecoulement***

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

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

S'il est difficile de mettre en évidence l'influence exacte de chacun de ces facteurs, il est possible de le faire au niveau de certains, notamment de la cohésion.

Le comportement rhéologique d'une poudre peut se définir comme étant la résultante entre la force de pesanteur des particules d'une part et les forces d'adhésion et de cohésion d'autre part.

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

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

On distingue différents types d'écoulement :

- écoulement de la masse « mass flow »

la totalité de la masse est en mouvement, le matériau supérieur a tendance à former un dôme.

- écoulement bouchonnant « core flow »:

- écoulement d'une cheminée centrale sans cesse renouvelé car les zones latérales s'écoulent.

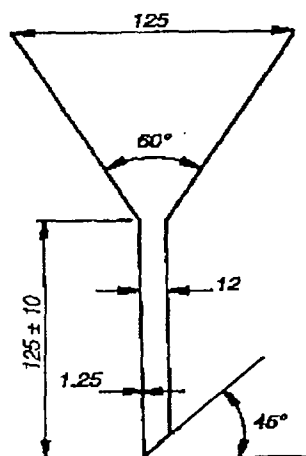
Le niveau supérieur s'écoule en cuvette.

- écoulement composé:

le niveau supérieur demeure horizontal.

La régularité de l'écoulement dépend des propriétés rhéologiques de la poudre et des caractéristiques de stockage. ( géométrie des trémies d'alimentation ).

#### 2.1.2.3.3.1 Tests pharmacopée



On chronomètre le temps que met une prise d'essai d'environ 100g de poudre à s'écouler dans un entonnoir du type de celui présenté sur la figure 18.

Pour présenter un bon écoulement la prise d'essai doit s'écouler en moins de 10s.

Figure 18. Entonnoir pour mesure de l'écoulement [25]

L'autre test effectué et décrit par la pharmacopée est la mesure du tassement de la poudre dans un voluménoètre :

Une prise d'essai de 100 g est placée dans une éprouvette graduée. On mesure le volume avant tassement  $V_0$ , puis les volumes  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  et  $V_{1250}$  après 10, 500 et 1250 tassements.

L'appareil utilisé est du type de celui présenté figure 19.

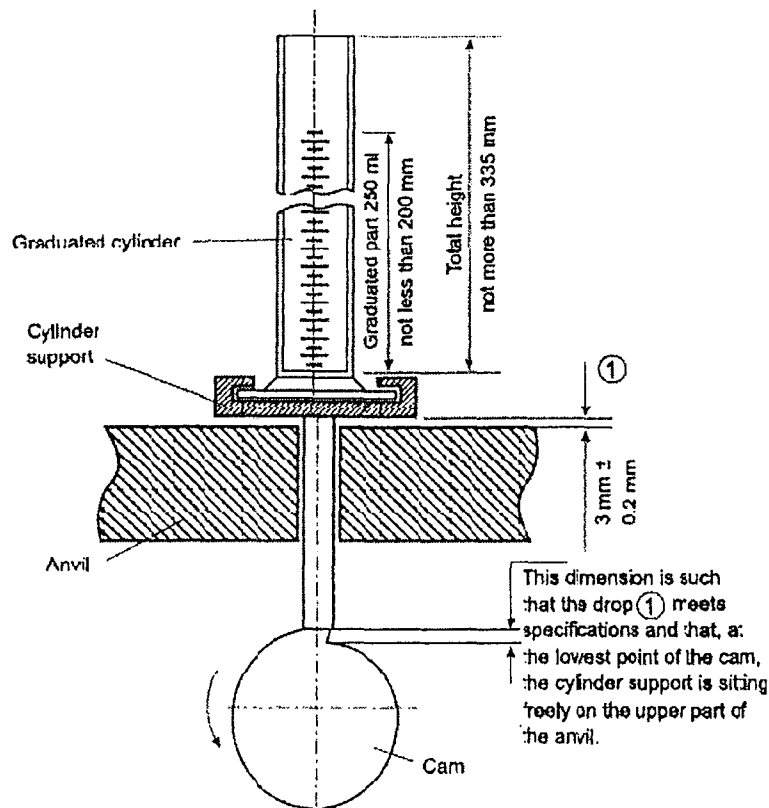


Figure 19. Voluménomètre. [25]

Ces mesures permettent de calculer la densité vrac de la poudre et la densité tassée.

On peut à partir de ces mesures calculer deux indices représentatifs de l'aptitude à l'écoulement de la poudre :

- l'indice d'Hausner :

Le principe de la mesure de l'Indice d'Hausner est décrit dans la norme DIN 53194. :

Un tube supporté sur une enclume contient 250 cm<sup>3</sup> de poudre non tassée.

On mesure le tassement progressif en fonction du nombre de frappes sur l'enclume.

L'indice ou rapport de Hausner HR est :

$$HR = \frac{H_0}{H} = \frac{1 - \varepsilon}{1 - \varepsilon_0} = \frac{\rho_a}{\rho_{a0}}$$

avec  $H_0$  : hauteur initiale de poudre

$\varepsilon_0$  : porosité initiale

$\rho_{a0}$  : masse volumique apparente initiale.

H : hauteur après tassement

L'indice d'Hausner renseigne sur la fluidisabilité, la coulabilité et le comportement des poudres dans les appareils doseurs.

$HR > 1,4 \Rightarrow$  poudre cohésive

$HR < 1,25 \Rightarrow$  poudre coulante

Exemple de valeurs [26] :

Talc : 1,92

Lactose 70 $\mu$ m : 1,65

Lactose 375 $\mu$ m : 1,30

- Indice de Carr :

Cet indice se calcule de même que l'indice d'Hausner avec les résultats de la densitométrie.

L'indice de Carr C est défini par :

$$C = \left( \frac{H_0 - H}{H_0} \right) \times 100$$

Il est exprimé en %.

$5 < C < 18 \Rightarrow$  très bonne coulabilité

$18 < C < 22 \Rightarrow$  bonne coulabilité ( poudre qui contient en général peu de fines : moins de 20% )

$22 < C < 33 \Rightarrow$  coulabilité médiocre ( poudre qui contient en général plus de 20% de fines )

$33 < C < 38 \Rightarrow$  mauvaise coulabilité ( poudre cohésive )

$C > 38 \Rightarrow$  très mauvaise coulabilité

En conclusion de ces tests décrits dans la pharmacopée européenne, on retient que lorsqu'un mélange présente un temps d'écoulement libre inférieur à 10s pour 100g de poudre et une valeur  $V_{10}-V_{500} < 20\text{mL}$ , alors le mélange présentera un bon écoulement et l'on peut espérer un remplissage régulier de la chambre de compression.

#### 2.1.2.3.3.2 Testeur de poudres Hosokawa

En complément des tests pharmacopée, le mélange granulé a été caractérisé sur le testeur de poudre Hosokawa.

Deux grandeurs sont évaluées par cet appareil.

La fluidité ( flowability ) ou capacité d'écoulement indique l'aptitude d'une poudre à l'écoulement sans voûtage ni mottage.

Le déferlement ( floodability ) ou capacité d'inondation indique la tendance d'une poudre à s'écouler comme un liquide sous l'effet d'une fluidisation naturelle dans un écoulement.

Une poudre inondable va s'écouler de manière discontinue, incontrôlable et peut jaillir ou éclabousser.

Un matériau sera très inondable si les particules :

- ont une grande surface
- adsorbent l'air de préférence
- ont une forme sphérique et une taille uniforme
- existe en tant que particules individuelles
- ne sont pas agglomérées
- ont une faible densité
- sont non hygroscopiques
- sont poreuses

Pour caractériser ces propriétés, des tests furent mis au point par R.L. Carr il y a plus de 20 ans. Ces tests attribuent à chaque produit en vrac une valeur de 0 à 100 permettant d'évaluer la fluidité ( flowability ) et le déferlement des poudres ( floodability ). [27]

La société HOSOKAWA s'est basé sur ces travaux pour mettre au point un appareil de laboratoire permettant de réaliser ce type de tests.

Cet appareil réalise 10 mesures:

- angle de repos
- angle d'inclinaison
- angle différentiel

- masse volumique apparente non tassée
- masse volumique apparente comprimée
- capacité de compression
- cohésion
- angle de spatule
- capacité de dispersion
- homogénéité

#### 2.1.2.3.3.2.1 L'angle de repos

Il est défini comme l'angle entre l'horizontale et la pente d'un tas de poudre ayant chuté d'une certaine hauteur. L'angle de repos est déterminé à partir d'une surface libre d'un tas de poudre statique soumis seulement à la gravité.

Plus l'angle est faible, plus le produit s'écoule facilement et plus il est fluide.

C'est une indication directe de la fluidité potentielle d'un matériel et sa détermination est une mesure indirecte des propriétés suivantes affectant l'écoulement :

- la forme
- la taille
- la porosité
- la cohésion
- la fluidité
- la surface

Les poudres peuvent être classées selon le tableau suivant : [27]

**Tableau VII. Correspondance entre angle de repos et écoulement de la poudre**

Angle de repos	Caractéristiques de la poudre
25-30°	Ecoulement très libre
30-38°	Ecoulement libre
38-45°	Ecoulement favorable à passable
45-55°	Poudre fine, cohésive
>70°	Poudre très cohésive

Il s'agit d'une méthode parmi d'autres pour caractériser l'écoulement des poudres.

#### 2.1.2.3.3.2.2 L'angle d'inclinaison ou angle de chute

Après la mesure de l'angle de repos, le tas de poudre est soumis à des secousses, un nouvel angle est alors mesuré, appelé angle de chute.

Plus le matériau s'écoule, plus l'angle de chute est faible.

Cet angle est très important pour indiquer la capacité d'inondation d'une substance.

C'est une mesure directe de l'écoulement relatif et de la stabilité d'un matériel sec et une mesure indirecte de :

- la fluidité
- l'uniformité
- la forme
- l'air emprisonné
- la taille
- la cohésion

#### 2.1.2.3.3.2.3 L'angle de différence

Il est défini comme la différence entre l'angle de repos et l'angle de chute.

Plus l'angle est grand, plus le matériel s'écoule et présente des propriétés de liquéfaction.

C'est une mesure indirecte des propriétés d'écoulement suivantes:

- la fluidité
- la surface
- la cohésion

#### 2.1.2.3.3.2.4 La masse volumique apparente non tassée

Elle est obtenue en versant la poudre par l'intermédiaire d'une goulotte vibrante dans un contenant d'un volume déterminé.



#### 2.1.2.3.3.2.5 La masse volumique apparente tassée

Elle est obtenue en appliquant un nombre de secousses déterminé (la valeur de 180 est appliquée par défaut par l'appareil, mais peut être modifiée) au niveau du contenant rempli de poudre.

#### 2.1.2.3.3.2.6 La capacité de compression

Le pourcentage de compressibilité d'une poudre est défini par la formule suivante :

$$C (\%) = ((\text{densité vrac} - \text{densité tassée}) / \text{densité vrac}) * 100$$

On retrouve le test de l'indice d'Hausner.

C% = 5-15%: écoulement excellent

12-16% : bon écoulement

18-21 % : écoulement favorable à passable

23-28% : écoulement faible

28-35% : écoulement faible, poudre fine et cohésive

33-38% : écoulement très faible, poudre fine et cohésive

>40% : écoulement nul, poudre cohésive

Elle mesure la force potentielle d'un matériel à construire un pont (une voûte) dans une trémie et la facilité avec laquelle ce pont peut être rompu. C'est un bon indicateur de la nécessité d'appliquer des vibrations au niveau d'une trémie pour faciliter l'écoulement d'un mélange.

La compressibilité est une mesure indirecte des caractéristiques d'écoulement suivantes:

- densité vrac
- taille des particules
- uniformité de taille
- surface des particules
- uniformité de forme

- humidité relative
- dureté des particules
- cohésion d'une masse de particules

#### 2.1.2.3.3.2.7 La cohésion

Le test de cohésion est la détermination directe de la quantité d'énergie nécessaire pour séparer les agrégats de particules.

Des facteurs comme l'adhésion, l'attraction électrostatique, le collage de petites particules en amas, peuvent donner des résultats erronés lors du test de cohésion.

Plus la cohésion est élevée, moins la capacité d'écoulement est bonne.

Ce n'est pas la cohésion entre les atomes qui est mesurée mais les forces apparentes de cohésion à la surface des fines particules de poudre.

Cette cohésion de surface est le résultat d'une combinaison des paramètres suivants:

- forces de Van der Waals
- activité de surface
- friction
- humidité
- température élevée
- rupture de liaison

#### 2.1.2.3.3.2.8 L'angle de spatule

C'est une évaluation rapide de l'angle relatif de friction interne d'un matériau donné.

Une poudre à écoulement libre forme un angle de repos sur la lame de la spatule.

Une poudre cohésive forme plusieurs angles de repos irréguliers sur la lame.

Plusieurs mesures de l'angle sont réalisées et la moyenne représente l'angle de spatule de la matière sèche:

Plus cet angle est élevé, plus la capacité d'inondation est faible.

Un matériel sec est considéré comme s'écoulant librement pour un angle compris entre 25° et 40°.

L'angle de spatules est une mesure des propriétés d'écoulement suivantes :

- cohésion
- uniformité
- surface
- fluidité
- taille
- densité vrac
- forme
- porosité

#### 2.1.2.3.3.2.9 La capacité de dispersion

Elle est obtenue en pesant sur un verre le résidu d'un certain volume de poudre versé depuis une hauteur constante.

Cette donnée exprime les propriétés d'émottage, de pulvérisation et de liquéfaction d'une poudre.

Si l'indice de capacité de dispersion est supérieur à 50%, la poudre présente des caractéristiques élevées de liquéfaction.

La dispersibilité, l'état poudreux et la capacité d'inondation sont des notions reliées entre elles.

Plus une poudre est dispersible, plus elle est à l'état poudreux et plus elle déferle.

La capacité de dispersion est une mesure directe de la tendance d'un matériau à être fluide.

#### 2.1.2.3.3.2.10 L'homogénéité

Elle est définie comme le rapport de la taille des particules  $d_{60}/d_{10}$

Avec  $d_{60}$  : dimension de particule tel que 60% des particules passent à travers le tamis présentant l'ouverture de maille ( en  $\mu\text{m}$ ) correspondante.

$d_{10}$  : dimension de particule tel que 10% des particules passent à travers le tamis présentant l'ouverture de maille ( en  $\mu\text{m}$ ) correspondante.

Plus la distribution de taille des particules est étroite (la valeur d'homogénéité tend vers 1), plus la capacité de fluage est élevée.

#### 2.1.2.3.3.2.11 Appréciation des indices d'écoulement ( flowability ) et de déferlement ( floodability )

L'appréciation numérique de la capacité d'écoulement (flowability) est évaluée grâce à:

- l'angle de repos
- la capacité de compression
- l'angle de spatule
- l'homogénéité

La valeur de la capacité d'écoulement représente la somme des valeurs des 4 indices ci-dessus. Chacun de ces 4 indices est noté sur 25, la valeur de l'indice de fluidité est donc une note sur 100.

Plus l'indice de fluidité est proche de 100, meilleure sera la capacité d'écoulement du matériau.

Cependant, il est important de noter que le comportement des poudres lors de l'écoulement dépend non seulement des propriétés physiques du matériel mais aussi de l'équipement utilisé pour le transport, le stockage ou la fabrication.

Une importance égale doit être accordée aux caractéristiques du produit et à l'équipement.

En effet, une même poudre peut s'écouler correctement à partir d'une trémie et pas d'une autre.

L'appréciation numérique de la capacité d'inondation (floodability) est évaluée grâce à:

- la capacité de fluage
- l'angle d'inclinaison
- l'angle différentiel
- la capacité de dispersion

La valeur de l'indice de déferlement représente la somme; des valeurs des 4 indices ci-dessus.

Chacun de ces indices est noté sur 25, la valeur de l'indice de déferlement est donc une note sur 100.

Un matériau qui possède une capacité d'inondation élevée nécessite la mise en œuvre de mesures préventives contre la« liquéfaction» (comportement se rapprochant de celui d'un liquide).

Une poudre très inondable présente une capacité d'écoulement passable à acceptable, mais instable et possède un faible angle de chute, un grand angle de différence et une dispersibilité élevée.

Le design des systèmes d'alimentation pour les matériaux inondables comporte:

- une vanne pour décharger le matériel sous contrôle
- une absence de vide dans la trémie lors de l'alimentation car pour des vitesses élevées la poudre pourrait déferler dans un espace d'air.
- une agitation effective, car un matériel inondable peut déferler à partir d'une arche (d'un pont).
- un orifice dans la trémie d'alimentation, car dans certains cas, l'air forcé dans la trémie peut entraîner des difficultés d'écoulement.

## 2.2 Résultats expérimentaux

### 2.2.1 Séchage en Rotolab

#### 2.2.1.1 Lot XG002

##### 2.2.1.1.1 Cinétique de séchage

La figure 20 représente respectivement la teneur en eau (A) et la température du produit (B) au cours du séchage du lot XG 002.

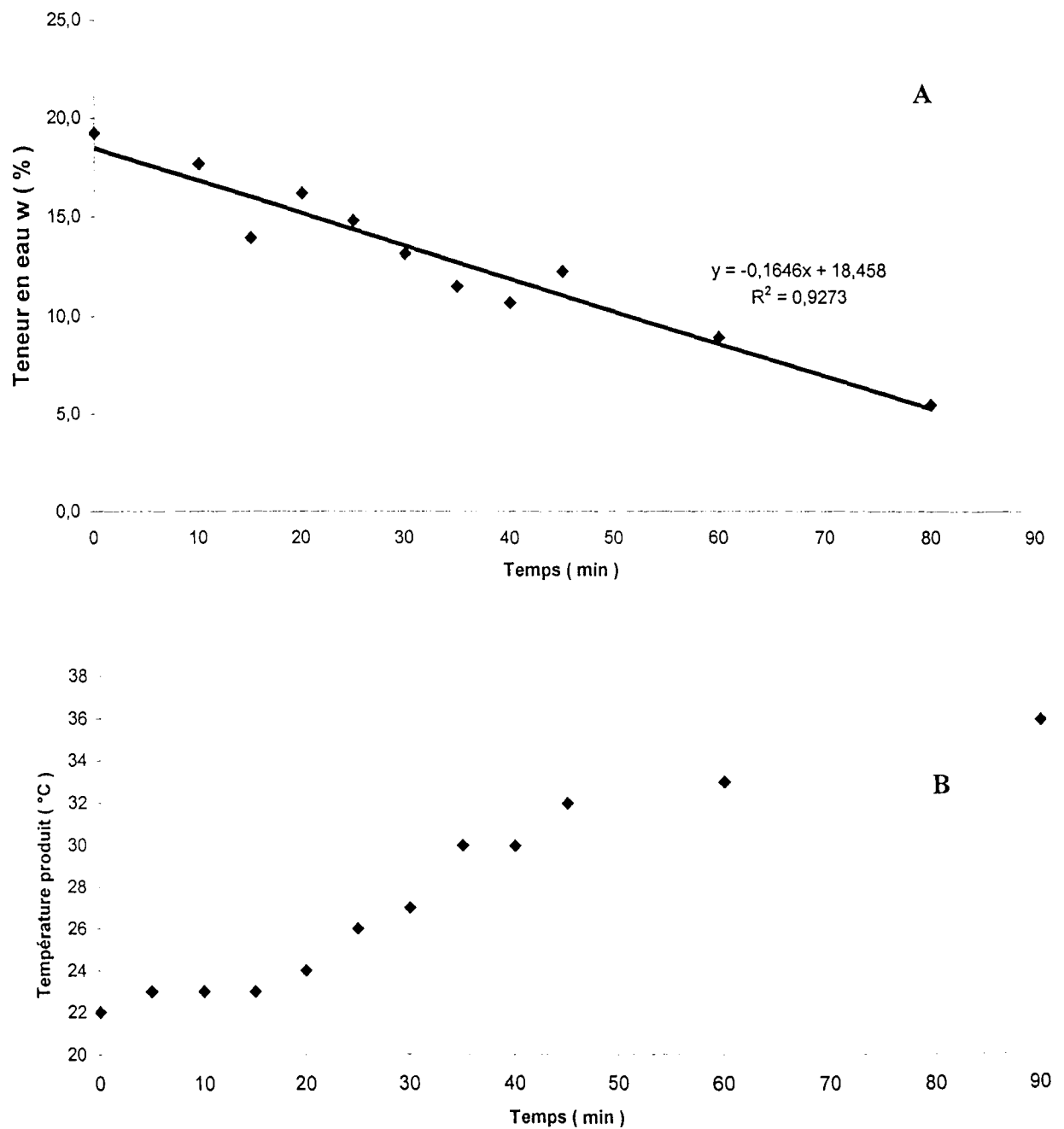


Figure 20. Cinétique de séchage du lot XG002

### 2.2.1.1.2 Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique de ce lot est présentée en figure 21.

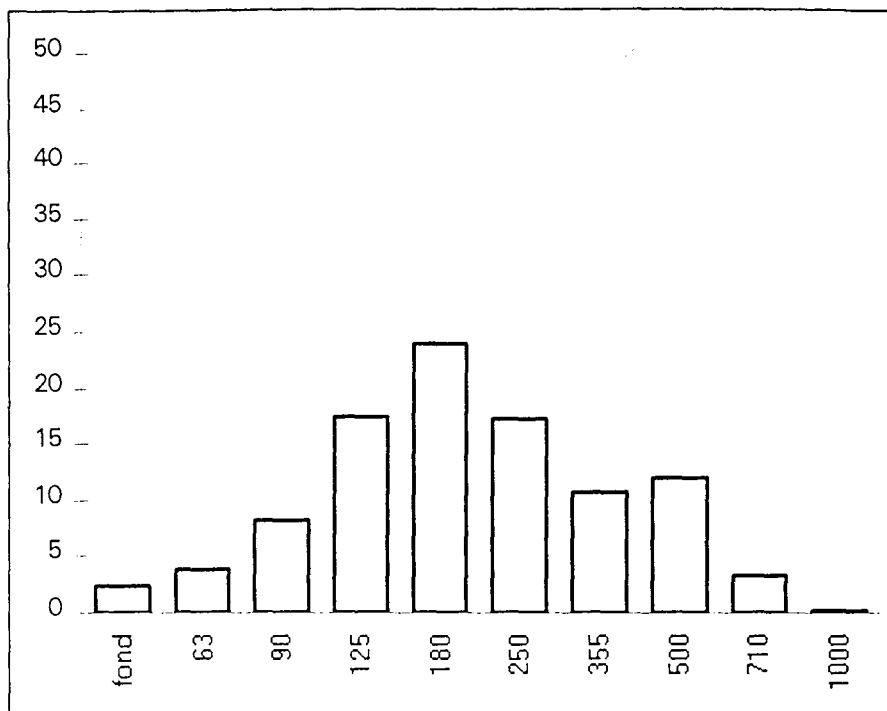


Figure 21. Analyse granulométrique du lot XG002

Le diamètre moyen des particules est de 290,3μm.

### 2.2.1.1.3 Ecoulement

Le tableau suivant présente les propriétés d'écoulement du mélange obtenu pour ce lot.

Tableau VIII : Propriétés d'écoulement du mélange XG002

Tests pharmacopée	Temps d'écoulement	10s98	Indice d'Hausner = 1,23 Indice de Carr = 22,80	
	V <sub>0</sub> ( mL )	140		
	V <sub>10</sub> ( mL )	133		
	V <sub>500</sub> ( mL )	119		
	V <sub>1250</sub> ( mL )	114		
Hosokawa	<b>Ecoulement</b>		Indice	
	Angle de repos	43,6	16	Indice d'écoulement : 80
	Densité vrac ( g/mL )	0,775		
	Densité tassée ( g/mL )	0,773		
	Compressibilité ( % )	2,3	25	
	Angle de spatule avant impact	52,2		
	Angle de spatule après impact	46,4		
	Angle de spatule moyen	49,3	16	
	Uniformité ( % )	3,3	23	
	<b>Fluidisation</b>			Indice de fluidisation : 59.25
	Angle de chute	36,8	16	
	Angle de différence	6,8	6,25	
	Dispersibilité	12,1%	12	
	Écoulement	80	25	

## 2.2.1.2 lot XG003

### 2.2.1.2.1 Cinétique de séchage

La figure 22 représente respectivement la teneur en eau (A) et la température du produit (B) au cours du séchage du lot XG003.

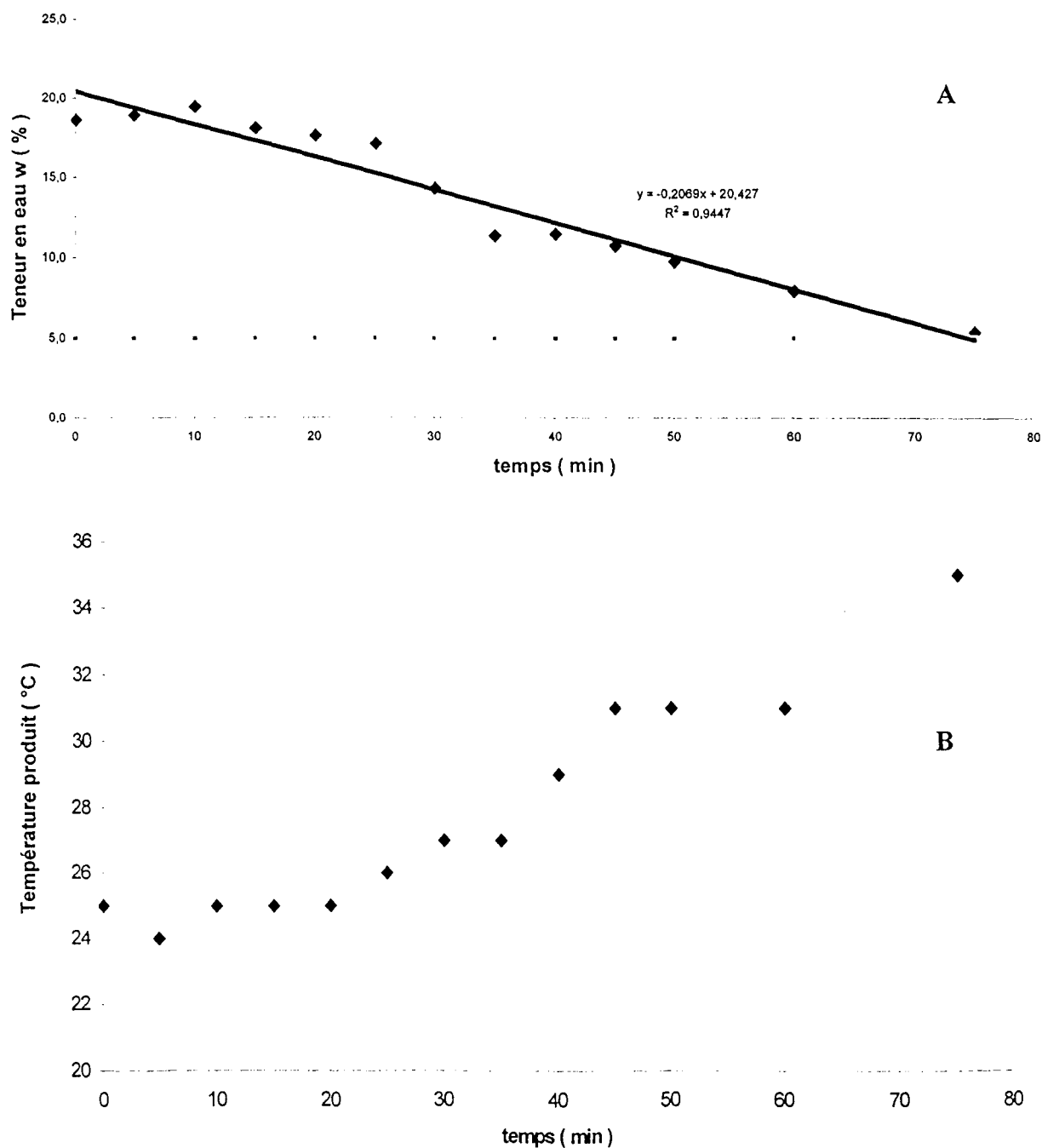


Figure 22. Cinétique de séchage du lot XG003



### 2.2.1.2.1.1 Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique de ce lot est présentée en figure 23.

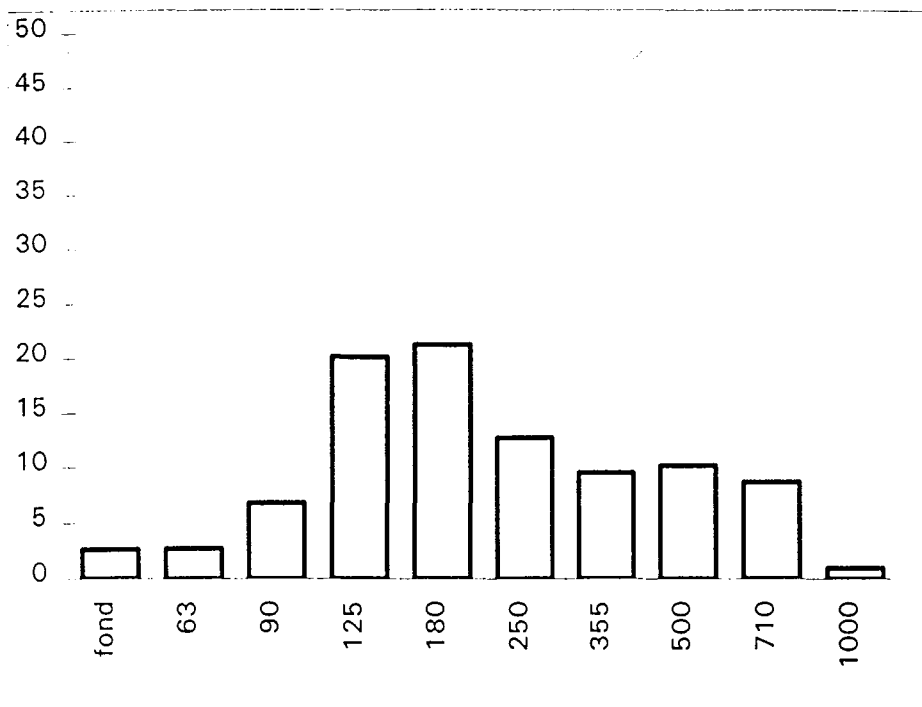


Figure 23. Analyse granulométrique du lot XG003

Le diamètre moyen des particules est de 378,0μm.

### 2.2.1.2.2 Ecoulement

Le tableau suivant présente les propriétés d'écoulement du mélange obtenu pour ce lot.

Tableau IX. Propriétés d'écoulement du mélange XG003

Tests pharmacopée	Temps d'écoulement	7s84		Indice d'Hausner = 1,17 Indice de Carr = 14,7
	V <sub>0</sub> ( mL )	143		
	V <sub>10</sub> ( mL )	136		
	V <sub>500</sub> ( mL )	123		
	V <sub>1250</sub> ( mL )	122		
Hosokawa	Écoulement		Indice	Indice d'écoulement : 73
	Angle de repos	50,6	12	
	Densité vrac ( g/mL )	0,695		
	Densité tassée ( g/mL )	0,781		
	Compressibilité ( % )	11	22	
	Angle de spatule avant impact	55		
	Angle de spatule après impact	51,1		
	Angle de spatule moyen	53	16	
	Uniformité ( % )	2	23	
	Fluidisation			Indice de fluidisation : 59
	Angle de chute	44,9	12	
	Angle de différence	5,7	6	
	Dispersibilité	26,4	16	
	Écoulement	73	25	

### 2.2.1.3.2 Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique de ce lot est présentée en figure 25.

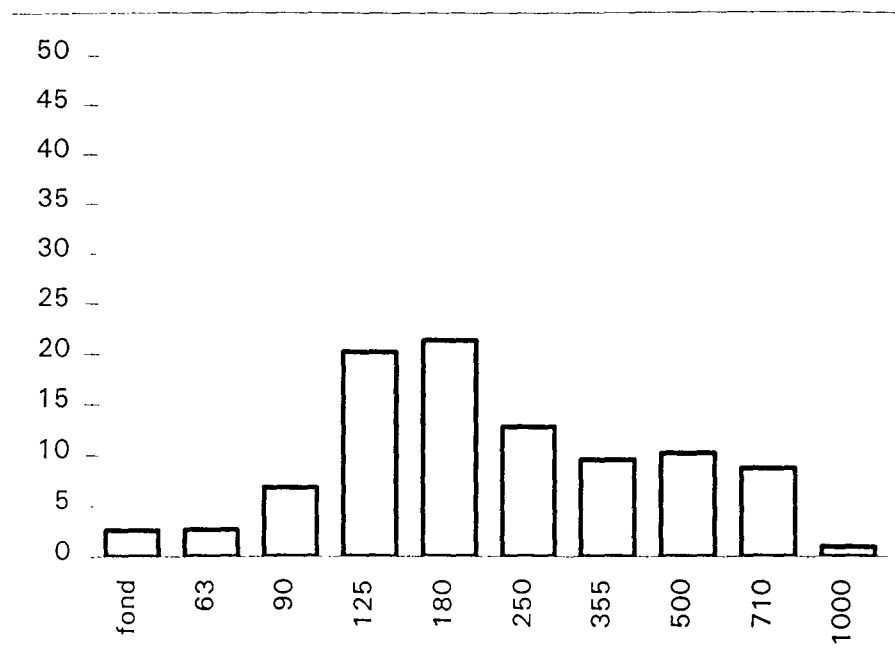


Figure 25. Analyse granulométrique du lot XG005

Le diamètre moyen des particules est de 311,5 μm.

### 2.2.1.3.3 Ecoulement

Le tableau suivant présente les propriétés d'écoulement du mélange obtenu pour ce lot.

Tableau X. Propriétés d'écoulement du mélange XG005

Tests pharmacopée	Temps d'écoulement	6s07		Indice d'Hausner = 1,23 Indice de Carr = 19,0
	V <sub>0</sub> ( mL )	153		
	V <sub>10</sub> ( mL )	142		
	V <sub>500</sub> ( mL )	127		
	V <sub>1250</sub> ( mL )	124		
Hosokawa	<b>Ecoulement</b>		Indice	Indice d'écoulement : 77
	Angle de repos	37,5	18	
	Densité vrac ( g/mL )	0,648		
	Densité tassée ( g/mL )	0,764		
	Compressibilité ( % )	15,2	20	
	Angle de spatule avant impact	48,4		
	Angle de spatule après impact	45,3		
	Angle de spatule moyen	46,9	16	
	Uniformité ( % )	3,1	23	
	<b>Fluidisation</b>			Indice de fluidisation : 53,5
	Angle de chute	32,2	16	
	Angle de différence	5,3	3	
	Dispersibilité	8,5	9,5	
	Ecoulement	77	25	

## 2.2.2 Séchage en lit d'air fluidisé

### 2.2.2.1 Lot XG007

#### 2.2.2.1.1 Cinétique de séchage

La figure 26 représente respectivement la teneur en eau (A) et la température (B) du produit au cours du séchage du lot XG 007 ainsi que ces paramètres en entrée et en sortie de l'appareil.

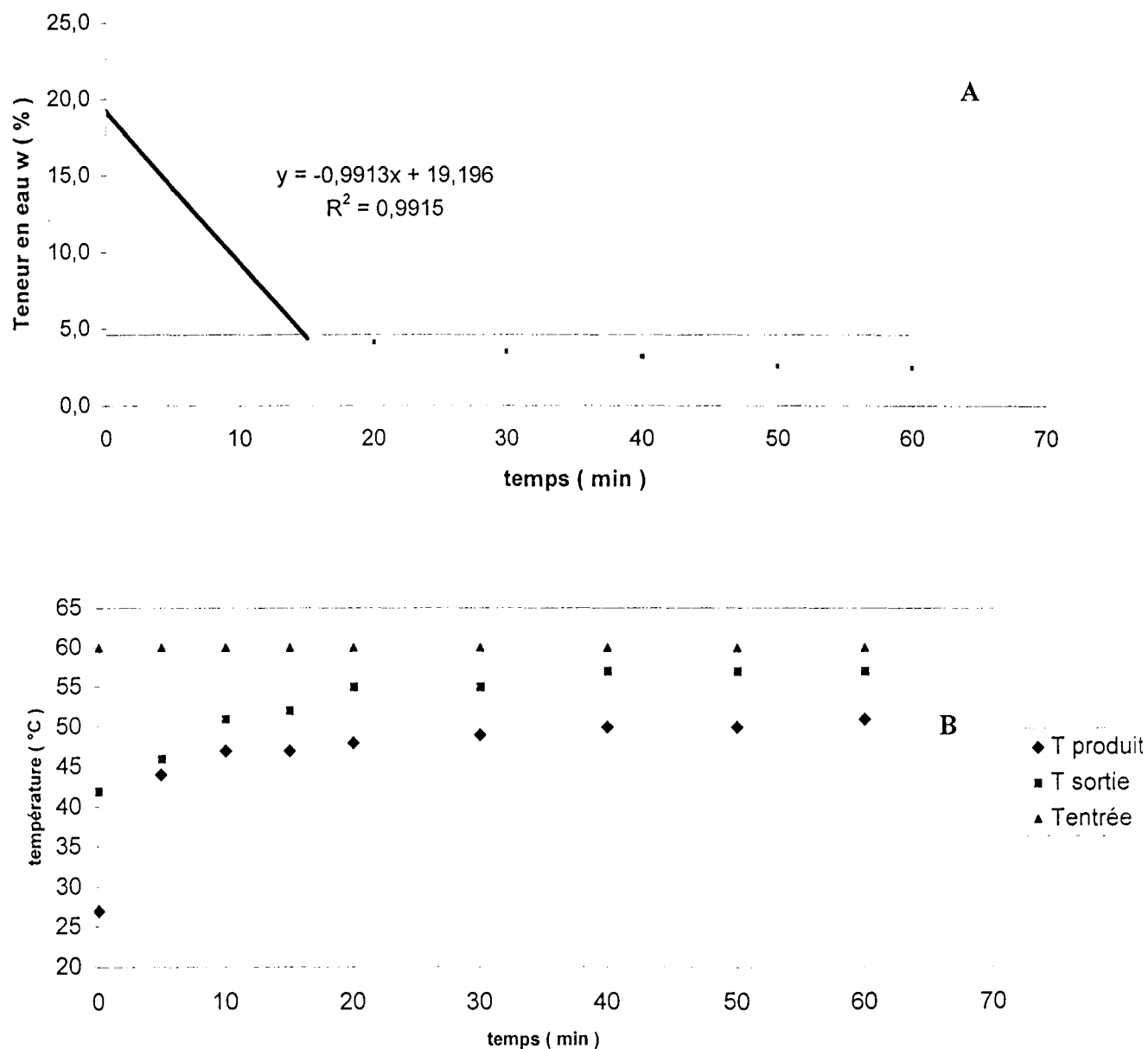


Figure 26. Cinétique de séchage du lot XG007

### 2.2.2.1.2 Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique de ce lot est présentée en figure 27.

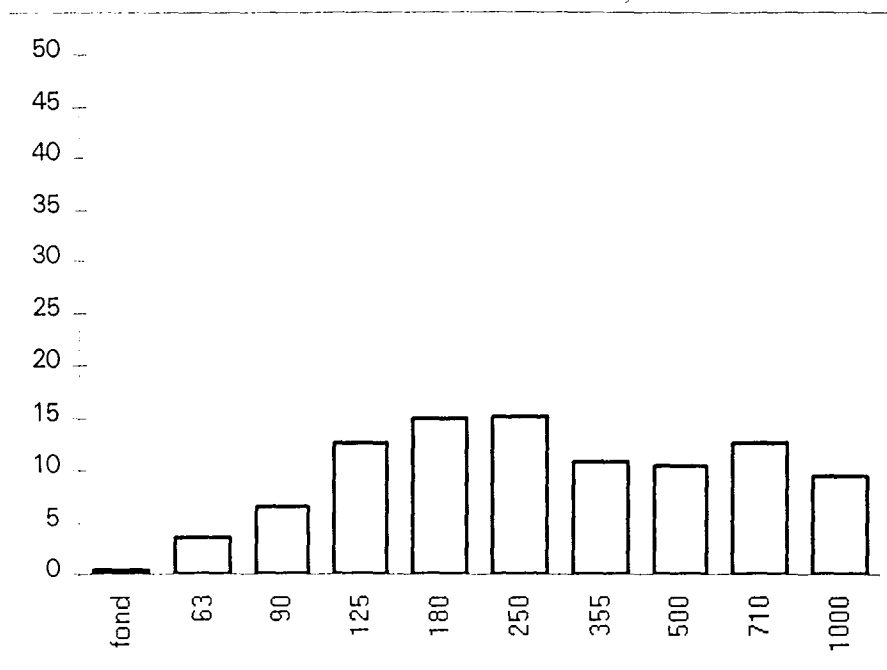


Figure 27. Analyse granulométrique du lot XG007

Le diamètre moyen des particules est de 417,7μm.

### 2.2.2.1.3 Ecoulement

Le tableau suivant présente les propriétés d'écoulement du mélange obtenu pour ce lot.

Tableau XI. Propriétés d'écoulement du mélange XG007

Tests pharmacopée	Temps d'écoulement	7s69		Indice d'Hausner = 1,13 Indice de Carr = 11,18
	V <sub>0</sub> ( mL )	143		
	V <sub>10</sub> ( mL )	138		
	V <sub>500</sub> ( mL )	128		
	V <sub>1250</sub> ( mL )	127		
Hosokawa	<b>Ecoulement</b>		Indice	Indice d'écoulement : 81,5
	Angle de repos	38,8	18	
	Densité vrac ( g/mL )	0,693		
	Densité tassée ( g/mL )	0,772		
	Compressibilité ( % )	10,2	22,5	
	Angle de spatule avant impact	45,1		
	Angle de spatule après impact	41,8		
	Angle de spatule moyen	43,4	18	
	Uniformité ( % )	3,5	23	
	<b>Fluidisation</b>			Indice de fluidisation : 54
	Angle de chute	36,2	16	
	Angle de différence	2,6	3	
	Dispersibilité	10,1	10	
	Ecoulement	81,5	25	

## 2.2.2.2 Lot XG008

### 2.2.2.2.1 Cinétique de séchage

La figure 28 représente respectivement la teneur en eau (A) et la température (B) du produit au cours du séchage du lot XG 008 ainsi que ces paramètres en entrée et en sortie de l'appareil.

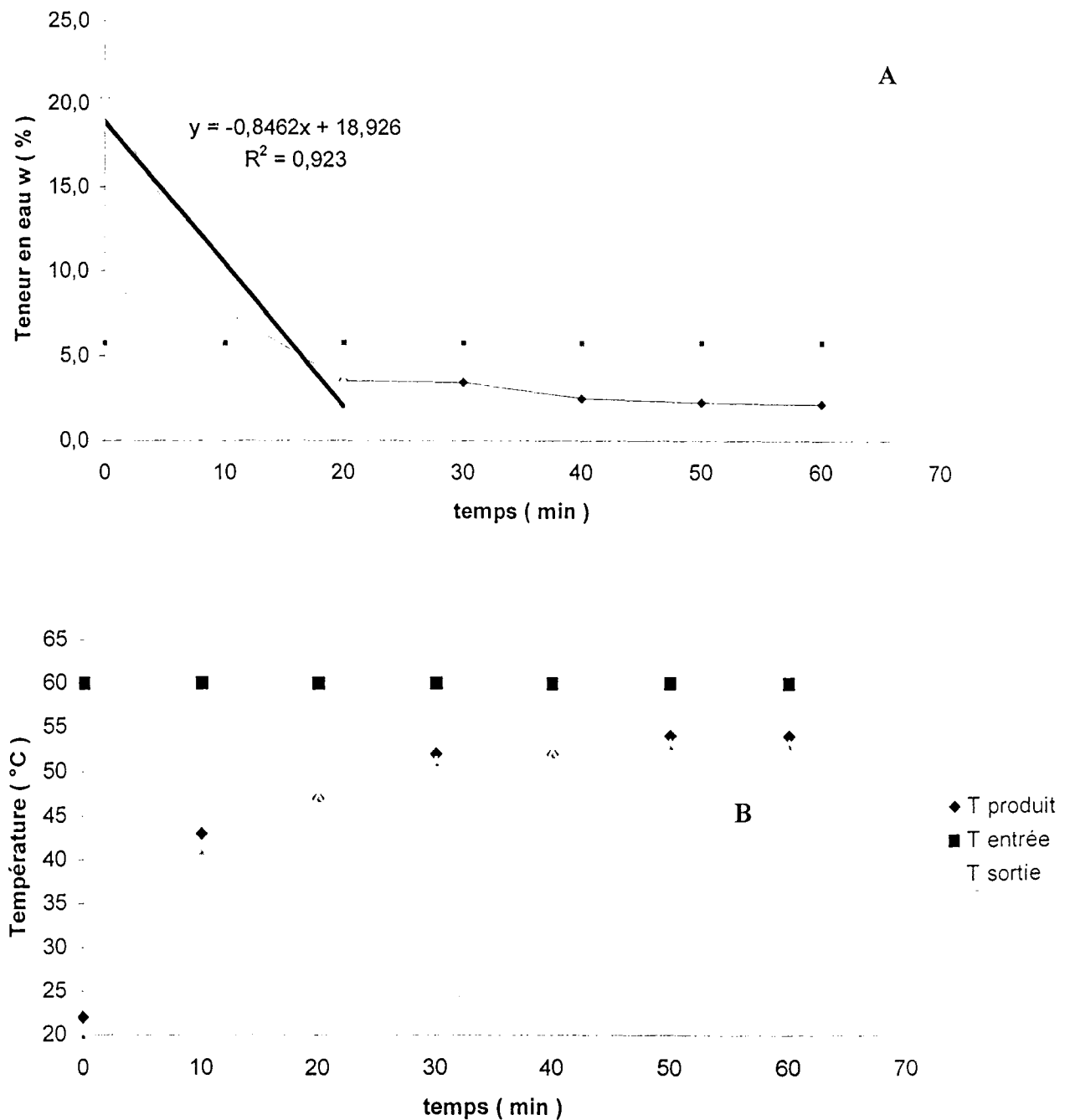


Figure 28. Cinétique de séchage du lot XG008

#### 2.2.2.2.2 Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique de ce lot est présentée en figure 29.

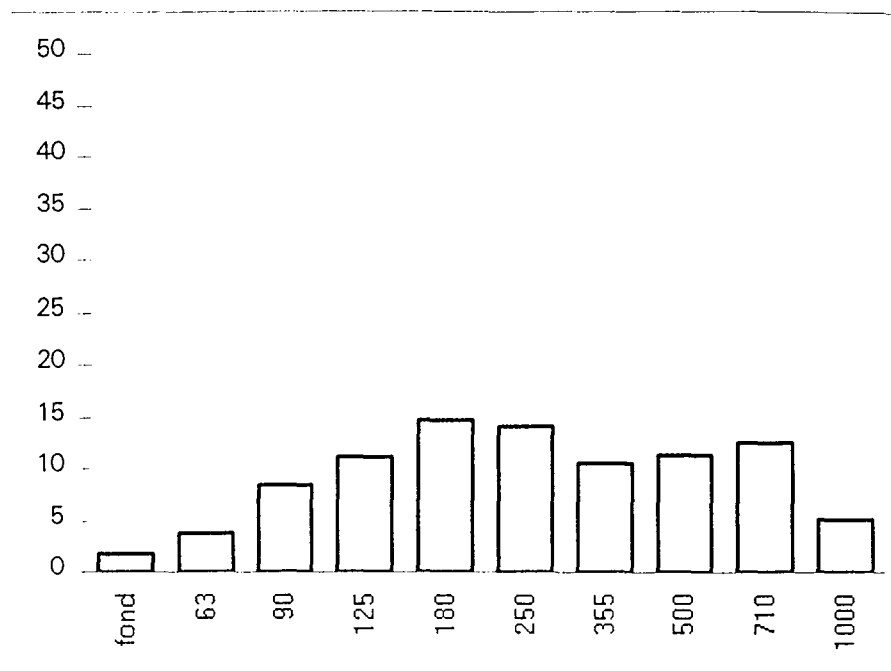


Figure 29. Analyse granulométrique du lot XG008

Le diamètre moyen des particules est de 375,2μm.

#### 2.2.2.2.3 Ecoulement

Le tableau suivant présente les propriétés d'écoulement du mélange obtenu pour ce lot.

Tableau XII. Propriétés d'écoulement du mélange XG008

Tests pharmacopée	Temps d'écoulement	9s50		Indice d'Hausner = 1,14 Indice de Carr = 11,97
	V <sub>0</sub> ( mL )	142		
	V <sub>10</sub> ( mL )	137		
	V <sub>500</sub> ( mL )	126		
	V <sub>1250</sub> ( mL )	125		
Hosokawa	<b>Ecoulement</b>		Indice	Indice d'écoulement : 84
	Angle de repos	41,2	17	
	Densité vrac ( g/mL )	0,724		
	Densité tassée ( g/mL )	0,777		
	Compressibilité ( % )	6,8	23	
	Angle de spatule avant impact	40		
	Angle de spatule après impact	31,2		
	Angle de spatule moyen	35,6	21	
	Uniformité ( % )	3,6	23	
	<b>Fluidisation</b>			Indice de fluidisation : 58
	Angle de chute	37,5	16	
	Angle de différence	3,7	3	
	Dispersibilité	14,7	14	
	Ecoulement	84	25	

### 2.2.2.3 Lot XG009

#### 2.2.2.3.1 Cinétique de séchage

La figure 30 représente respectivement la teneur en eau (A) et la température (B) du produit au cours du séchage du lot XG 009 ainsi que ces paramètres en entrée et en sortie de l'appareil.

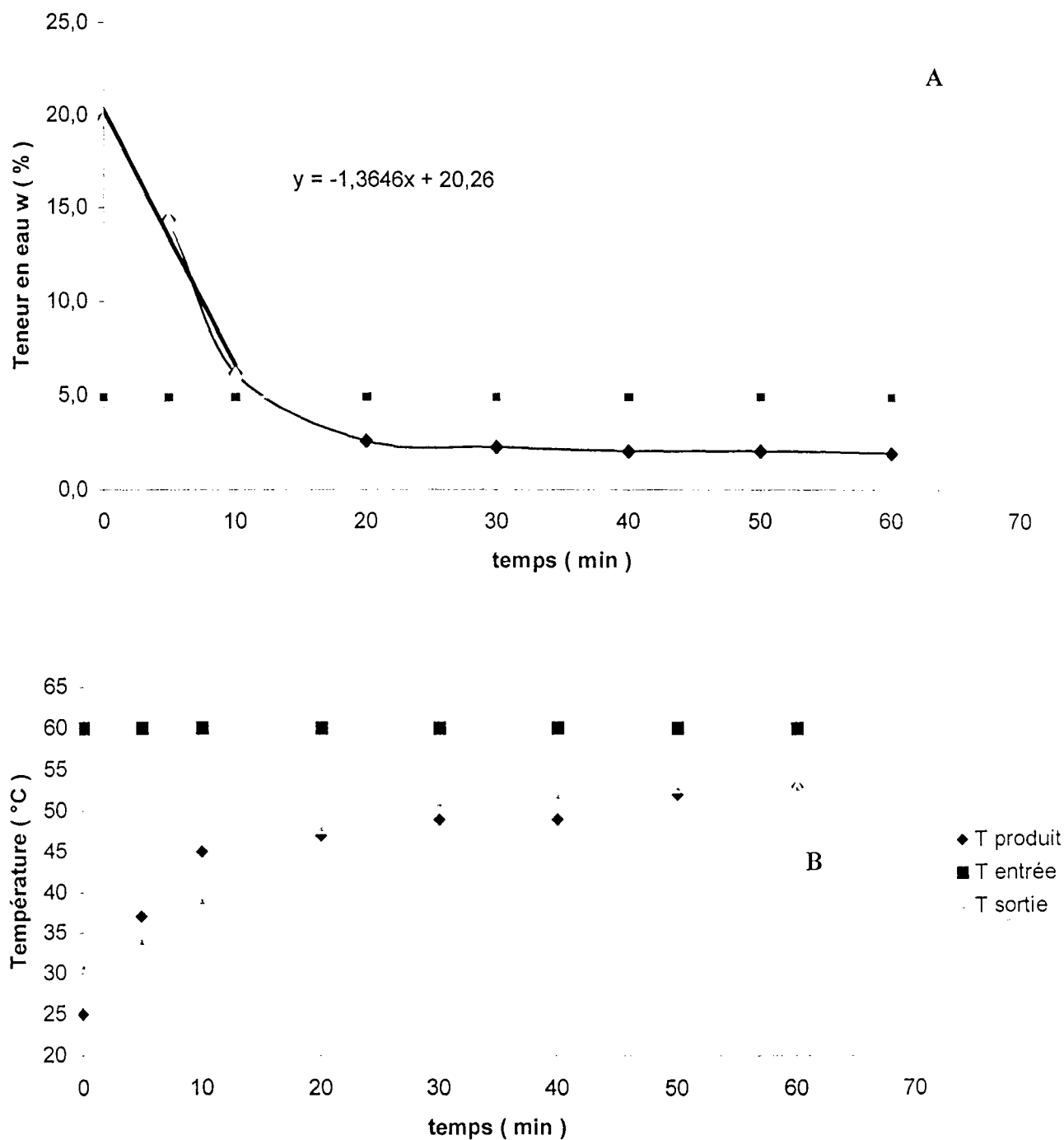


Figure 30. Cinétique de séchage du lot XG009

### 2.2.2.3.2 Analyse granulométrique

L'analyse granulométrique de ce lot est présentée en figure 31.

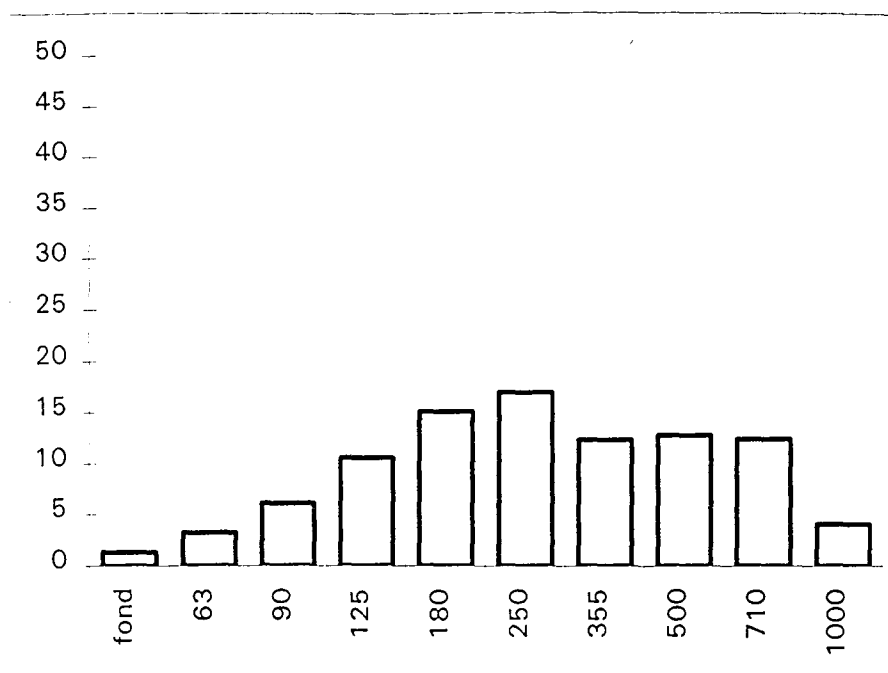


Figure 31. Analyse granulométrique du lot XG009

Le diamètre moyen des particules est de 386,6μm.

### 2.2.2.3.3 Ecoulement

Le tableau suivant présente les propriétés d'écoulement du mélange obtenu pour ce lot.

Tableau XIII. Propriétés d'écoulement du mélange XG009

Tests pharmacopée	Temps d'écoulement	9s97		Indice d'Hausner : 1,11 Indice de Carr : 10,1
	V <sub>0</sub> ( mL )	148		
	V <sub>10</sub> ( mL )	146		
	V <sub>500</sub> ( mL )	134		
	V <sub>1250</sub> ( mL )	133		
Hosokawa	Écoulement		Indice	Indice d'écoulement : 83
	Angle de repos	35,5	19,5	
	Densité vrac ( g/mL )	0,679		
	Densité tassée ( g/mL )	0,758		
	Compressibilité ( % )	10,4	22,5	
	Angle de spatule avant impact	41,8		
	Angle de spatule après impact	37,4		
	Angle de spatule moyen	39,6	18	
	Uniformité ( % )	3,4	23	
	Fluidisation			Indice de fluidisation : 68
	Angle de chute	33,6	16	
	Angle de différence	1,9	3	
	Dispersibilité	47,3	24	
	Écoulement	83	25	



## 2.3 Discussion

### 2.3.1 Comparaison des résultats expérimentaux

Le tableau suivant présente la synthèse des différents résultats expérimentaux obtenus.

**Tableau XIV. Synthèse des résultats expérimentaux**

lot XG00	Temps séchage (min)	Granulométrie ( $\mu\text{m}$ )	Dispersion granulométrique (%)	Temps écoulement (s)	Hausner	Carr	Hosokawa	
							Flow ability	Flood ability
2	83,6	290,33	3,3	10,98	1,23	22,8	80	59,2
3	75,0	378,02	2,0	7,84	1,17	14,7	73	59
5	72,8	311,48	3,1	6,07	1,23	19,0	77	53,5
Moyenne	77,1	326,61	2,8	8,30	1,21	18,8	76,7	57,2
7	14,72	417,71	3,5	7,69	1,13	11,2	81,5	54
8	15,6	375,22	3,6	9,50	1,14	12,0	84	58,7
9	11,3	386,64	3,4	9,97	1,11	10,1	83	68
Moyenne	13,9	393,19	3,4	9,05	1,13	11,1	82,8	60,2
Comparaison R-G*	cf 4.2.1	G > R +18,49%	G > R +19,35%	G > R +8,65 %	R > G +6,83%	R > G +51%	G > R +7,6%	G > R +5,11%

\* R : Rotolab

G : Glatt

### 2.3.2 Commentaires

#### 2.3.2.1 Efficacité de séchage

La détermination expérimentale du temps de séchage met en évidence un séchage plus rapide en LAF qu'en Rotolab. Pour déterminer ce temps de séchage on a choisi comme définition du temps de séchage le temps au bout duquel le granulé a atteint sa teneur en eau  $w$  de départ +1%. En effet c'est en général cette norme qui est retenue dans la pratique en séchage pharmaceutique : on cherche à être en fin d'opération de séchage à  $\pm 1\%$  de l'humidité initiale du mélange de poudres.

Pour le séchage en LAF ( XG007, 008 et 009 ) la courbe présente deux parties distinctes où l'on retrouve comme exposé dans la théorie du séchage batch la zone à vitesse constante et la zone à vitesse décroissante. On linéarise la zone à vitesse constante et l'on détermine l'intersection avec  $w ( t=0 ) + 1\%$ .

Pour le séchage en Rotolab l'allure de la courbe est moins conventionnelle ; la courbe est linéarisable avec une moins bonne corrélation qu'en LAF. On détermine également l'intersection de la courbe linéarisée avec la droite  $w(t=0) + 1\%$ .

Il est cependant difficile de transposer les conditions de séchage entre les deux appareils : la température de paroi du Rotolab et celle d'entrée du gaz dans le LAF sont les mêmes ( 60°C) mais les mécanismes de séchage ne sont pas les mêmes.

D'autre part un bilan de chaleur sur le Rotolab nous donne une relation permettant de déterminer le temps de séchage :

en écrivant que le flux de chaleur échangé à la paroi est égal au flux de chaleur servant à évaporer l'eau (on néglige les pertes thermiques), il vient :

$$t = \frac{H_v \cdot m \cdot \Delta x}{A \cdot H_t \cdot \Delta T}$$

avec  $H_v$  : chaleur latente de vaporisation de l'eau

$m$  : masse de produit sec chargé au départ

$\Delta x = m_{\text{eau}} / m_{\text{solide sec}}$

$H_t$  : coefficient global de transfert de chaleur fourni par le fabricant,

$H_t = 350 \text{ kcal.m}^{-2}.\text{h}^{-1}.\text{K}^{-1}$

$\Delta T$  : différence de température moyenne entre paroi et produit

$A$  : aire de contact entre produit et paroi

On trouve avec cette relation :

**$t = 31 \text{ min } 46\text{s}$**

Les temps expérimentaux sont plus longs, on a observé la formation pendant le séchage d'une croûte contre la paroi qui retarde le séchage de la partie centrale de la poudre.

La longueur des temps de séchage rencontrés en LAF s'explique par le fait qu'avec notre appareil nous atteignons au maximum un vide aux alentours de 70 mbars, ce qui est très voisin de la courbe d'équilibre liquide vapeur à 40°C ( cf figure 5 ), la force motrice pour le transfert de matière est donc faible.

### 2.3.2.2 Granulométrie

- L'analyse montre une granulométrie plus fine en Rotolab ( -18,69% ).

Cette différence pourrait être la conséquence de l'effet destructeur du vide.

Selon Groselj [28], cet effet ne dépendrait ni du niveau de vide ni de la vitesse d'agitation, il résulterait simplement de la baisse rapide de pression dans le MGS au début du séchage.

- La répartition granulométrique est bonne avec les deux process ( uniformité comprise entre 2 et 4%, ce qui représente d'après la grille du fournisseur Hosokawa une très bonne uniformité ). Qualitativement on observe cependant une allure plus proche d'une courbe gaussienne avec le Rotolab qu'avec le Glatt qui donne une courbe plus aplatie. Une bonne uniformité est recherchée dans la mesure où il s'agit d'un paramètre important pour réussir la compression du mélange de poudres. Si la granulométrie est trop dispersée on risque pendant l'étape de compression un réarrangement infini du mélange et les comprimés poseront des problèmes d'uniformité de masse.

### 2.3.2.3 Ecoulement

- Le temps d'écoulement des granulés est meilleur avec ceux issus du LAF : -8,65%  
Avec les deux process le temps d'écoulement est bon sauf sur le 1<sup>er</sup> lot du Rotolab qui présente un temps d'écoulement légèrement  $> 10s$  ( 10,98s )

- Indice d'Hausner ( HR ): supérieur de 6,83% avec le Rotolab.

L'indice d'Hausner est important à comparer car il est un indicateur de l'aptitude à l'écoulement du mélange.

Avec le Rotolab  $1,2 < HR < 1,4$  : les granulés se situent dans le domaine des poudres à comportement intermédiaire en terme d'écoulement.

On peut donc s'attendre à un écoulement meilleur avec les granulés issus du LAF.

- Indice de Carr : supérieur de 54,5% avec le Rotolab.

D'après cet indicateur la coulabilité est très bonne avec le LAF, bonne avec le Rotolab.

- Résultats Hosokawa :

L'indice d'écoulement est meilleur avec le LAF ( +7,65% ) ainsi que l'indice de fluidité ( +5,11% ), ce qui confirme de meilleures propriétés d'écoulement avec le LAF.

Groselj [23] constate qu'indépendamment des conditions de séchage ( niveau de vide et agitation ) le séchage en MGS conduit à une baisse de la coulabilité des granulés. Il observe également des différences dans la morphologie des particules ( baisse de la porosité avec le MGS ).

### 3 Conclusion

Cette étude nous a permis de mettre en œuvre deux techniques de séchage et de comprendre que les propriétés du produit fini médicament sont la résultante d'une formulation rationalisée et d'un procédé maîtrisé.

L'étude montre en particulier que le LAF a permis un séchage plus efficace et conduit à un mélange aux propriétés d'écoulement sensiblement meilleures.

Malgré ces avantages apparents avec le séchage en LAF, plusieurs éléments nous rappellent que les procédés de mélange-granulation-séchage tout en un ( single pot granulation ) sont des procédés d'avenir [29]:

- risque de contamination croisée diminuée en MGS
- nettoyage facilité
- protection opérateur accrue
- procédé plus respectueux de l'environnement :

La tendance depuis quelques années est l'utilisation de plus en plus systématique de l'eau comme solvant de granulation : la granulation aqueuse est plus sûre pour l'environnement et offre une meilleure sécurité : le risque d'explosion est considérablement diminué comparé à la granulation avec un solvant organique [30].

Les normes environnementales vont vers une contrainte de plus en plus accrue en terme de rejet des effluents gazeux. L'industriel doit donc repenser son process en tentant de remplacer un solvant de granulation organique en reformulant éventuellement. Le MGS offre un avantage important puisqu'il permettrait de continuer à travailler avec un solvant organique dans la mesure où il existe des systèmes adaptables de récupération du solvant. Ceci a été réalisé avec succès sur le modèle Roto P de Zanchetta.[31]

## 4 Perspectives

Pour résoudre les problèmes techniques rencontrés avec le Rotolab ( formation d'une croûte pendant le séchage, collage du granulé sur les parois et sur les pales de l'agitateur ), il serait intéressant d'améliorer le système de pulvérisation du liquide qui est réduit à une simple burette sur cet appareil de laboratoire.

Une proposition serait de réaliser le mouillage en mettant la cuve sous vide afin de réaliser une réelle pulvérisation du liquide mouillage, ce qui n'était pas le cas dans notre mode opératoire.

De même sur les MGS de taille supérieure au Rotolab ( par exemple le modèle Roto P ), la buse de pulvérisation est montée sur une rotule qui permet d'incliner la buse et de diriger le liquide mouillant plus vers le centre du bol pour éviter que le granulé ne colle sur les parois.[32]

Au cours de cette étude nous avons mis au point un process de granulation en jouant sur plusieurs paramètres. Ce process peut être amélioré en étudiant l'influence des paramètres suivants :

- quantité de liquide de mouillage
- durée de granulation
- temps de séchage

Il est nécessaire de trouver un modèle qui permette de transposer les conditions opératoires du Rotolab au LAF : niveau de vide + température double enveloppe + vitesse agitateur → débit d'air + température air entrée correspondants. Ce modèle peut être développé en faisant comme hypothèse que l'essentiel du process est conduit sous limitation du transfert de chaleur, le transfert de matière n'étant limitant qu'en fin de process quand on enlève l'eau emprisonnée dans les pores des granules.

L'idéal pour caractériser le produit issu de cette étude comparative serait d'incorporer dans le mélange de poudres un principe actif facilement dosable par exemple en spectrométrie UV. Ceci permettrait de faire des études comparatives de cinétique de libération du principe actif et de déterminer ainsi si le process utilisé influe sur la libération du médicament.

## Bibliographie

**1 Favre E, Kind M.**

Formulation engineering : towards a multidisciplinary and integrated approach of the training of chemical engineers.

Récents progrès en génie des procédés, 1999 ; 64, 404-11.

**2 Handbook of pharmaceutical granulation technology.**

Drugs and the pharmaceutical sciences Vol.81. pp 512.

Ed. Dilip M.Parikh 1997.

**3 Rumpf H.**

The Strength of Granulates and Agglomerates

"Agglomeration", W.A. Knepper, ed., Proceedings of First Int. Symp. On Agglomeration, 1962, Philadelphia, Wiley, 379-418.

**4 Warren JW, Price JC.**

Granule growth in wet granulation.

J Pharm Sci. 1977 ; 66, 1406-9.

**5 Kapur PC, Fuerstenau DW.**

Kinetics of green pelletization.

Trans AIME 1964; 229, 348-55.

**6 Sastry K.V.S., Fuerstenau D. W.**

Kinetic and process Analysis of the Agglomeration of Particulate Materials by Green Pelletization

"Agglomeration77", vol.1 et 2, K. V.S. Sastry ed., Proc. 2nd Int. Symp. Agglomeration, Atlanta, 381-402.

**7 Linkson PB, Glastonbury JR, Duffy GF.**

The mechanism of granule growth in wet pelletizing.

Trans. Inst. Chem. Eng. 1973 ; 51, 251-9.

**8 Midoux Noël**

Accroissement de taille et mise en forme des solides dispersés

Filière Formulation. Cours de caractérisation des solides dispersés.

Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques, Nancy. 2003.

**9   φ41 Pharmacotechnie industrielle**

Yves Rosseto avec la collaboration de 40 professionnels de l'industrie pharmaceutique  
pp 523  
IMT Editions, 1998.

**10   [http://www.romaco.com/Zanchetta/\\_website/ben\\_tech.html](http://www.romaco.com/Zanchetta/_website/ben_tech.html)**

**11   Drying, the theory and practice of industrial pharmacy**

Rankelli AS, Lieberman HA, Schiffman RF.  
pp 327.  
Editions Lea&Febiger, Philadelphia, 1986.

**12   Séchage, des processus physiques aux processus industriels**

Nadeau JP, Puiggali JR  
pp307  
Editions Lavoisier Tec Doc, 1995.

**13   Thuery J**

Les micro-ondes et leurs effets sur la matière  
pp 224.  
Editions Lavoisier Tec Doc, 1989.

**14   Jomaa W, Baixeras O**

Discontinuous vacuum drying of oak wood : modelling and experimental investigations.  
Drying technology journal, 1997; 15, 2129, 44.

**15   Baillon B**

Séchage sous vide micro-ondes combinés de granulés pharmaceutiques.  
Thèse de doctorat, Université de Pau et des pays de l'Adour, 1996.

**16   Le Person S**

Séchage sélectif d'enductions pharmaceutiques.  
Thèse de doctorat, Université de Pau et des pays de l'Adour, 1996.

**17   Meisel N**

Microwave applications to food processing and food systems in Europe,  
Journal of microwave power, 1973; 8, 143-8.

**18   Waldron MS**

Microwave vacuum drying of pharmaceuticals : development of a process  
Pharm.Eng, 1988; 8, 9-12.

**19 Les applications innovantes des micro-ondes et des hautes fréquences dans l'industrie.**

Guide de l'innovation EDF-GDF, 1990.

**20 Vromans H**

Microwave drying of pharmaceutical excipients : comparison with conventional conductive drying.

Eur.J.Pharm and Biopharm, 1994; 40, 333-6.

**21 Vialard-Goudou A, Maupas P, Carlier A, Mothiron JC**

Les micro-ondes : technologie et recherche sur les applications en pharmacie.

Sciences et techniques Pharmaceutiques, 1976, 5, 493-501.

**22 Berteaud AJ, Delmotte M**

Les micro-ondes de la cuisine à l'industrie.

La Recherche, 1993 ; 24, 286-94.

**23 Goua N**

Etude de l'apport des micro-ondes pour le séchage en turbosphère.

Thèse de Pharmacie, Université de Limoges, 1992.

**24 Handbook of pharmaceutical excipients**

A joint publication of the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

pp375.

Ed. The pharmaceutical press, 1987.

**25 Pharmacopée européenne 3è édition 1997**

**26 Hoffmann AC, Finkers HJ, Seegers JA**

Predicting the behaviour of industrial powders in precision handling equipment

1th Int. Part. Technol. Forum, August 17 – 19 1994, Denver ( USA ), Part III, 88-93.

**27 Carr RL**

Particle behavior storage and flow

British Chemical Engineering, 1965; 18, 163-168.

**28 Groselj J, Srcic S**

Fluid bed vacuum drying of agglomerates

The first central european symposium on pharmaceutical technology

Farm-Vestn, 1995; 46, 273-274



**29 Smart I**

Single pot processing.  
Pharm. Eng, 13, 76-86

**30 Hlinak AJ, Saleki A**

Pharmaceutical development and technology, 2000; 5, 11-17

**31 [http://www.airproducts.com/cryogenics/tech\\_papers.asp](http://www.airproducts.com/cryogenics/tech_papers.asp)**

**32 Ghys W**

Validation d'un procédé de fabrication : prévalidation d'une granulation par Mélangeur  
Granulateur Sécheur Zanchetta  
Thèse de pharmacie, 1998. Université de Clermond-Ferrand.



N° d'identification PH Nanuy 03 n° 50

TITRE :

## Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide

Thèse soutenue le 18 septembre 2003

Par Xavier GAUTHIER

RESUME :

La granulation des poudres pour produire des formes pharmaceutiques solides est une opération essentielle. Elle a des répercussions immédiates sur la qualité du médicament : uniformité de teneur en principe actif, taille des particules, humidité, densité, porosité, comprimabilité.

La voie la plus utilisée, celle de la granulation humide, fait appel à un liquide de mouillage qui sert à lier les particules de poudre entre elles. Ce liquide de mouillage doit ensuite être retiré du mélange : c'est l'opération de séchage.

Cette étude compare deux techniques de séchage d'un grain humide, la fluidisation et le gas stripping. Les appareils pour étudier ces deux techniques sont le lit d'air fluidisé et le Rotolab.

Plusieurs critères pharmaceutiques sont retenus pour réaliser la comparaison.

La fluidisation s'avère plus efficace en terme de rapidité de séchage et conduit à un mélange aux propriétés d'écoulement meilleures, le gas stripping présentant quant à lui des avantages qui pourraient en faire une technique d'avenir.

MOTS CLES :

Granulation, séchage, lit d'air fluidisé

Directeur de Thèse	Intitulé du Laboratoire	Nature
M. Philippe MAINCENT, Professeur	Laboratoire de Pharmacie Galénique et Pharmacie Clinique	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1- Sciences Fondamentales  
3- Médicaments  
5- Biologie

2- Hygiène/Environnement  
4- Alimentation - Nutrition  
6- Pratique professionnelle