



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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2003

FACULTE DE PHARMACIE

**PRINCIPE DE TRANSPOSITION D'ECHELLE
DU PROCEDE DE GRANULATION
PAR VOIE HUMIDE
EN MELANGEURS A GRANDE VITESSE**

THÈSE



Présentée et soutenue publiquement

Le 29 septembre 2003

pour obtenir

DS 2003

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Pascal TAILLARDAT
né le 26 septembre 1978

Membres du Jury

Président : Monsieur A. NICOLAS, Professeur
Directeur : Monsieur L. MARCHAL-HEUSSLER, Professeur
Juges : Madame V. FALK, Maître de conférences

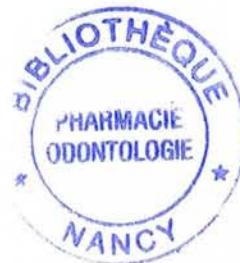
UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2003

FACULTE DE PHARMACIE

**PRINCIPE DE TRANSPOSITION D'ECHELLE
DU PROCEDE DE GRANULATION
PAR VOIE HUMIDE
EN MELANGEURS A GRANDE VITESSE**

THESE



Présentée et soutenue publiquement

Le 29 septembre 2003

pour obtenir

DS 24042

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Pascal TAILLARDAT
né le 26 septembre 1978

Membres du Jury

Président : Monsieur A. NICOLAS, Professeur
Directeur : Monsieur L. MARCHAL-HEUSSLER, Professeur
Juges : Madame V. FALK, Maître de conférences



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

Mme BESSON Suzanne

M. MARTIN Jean-Armand

Mme GIRARD Thérèse

M. MIRJOLET Marcel

M. JACQUE Michel

M. PIERFITTE Maurice

M. LECTARD Pierre

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. LOPPINET Vincent

M. HOFFMAN Maurice

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mle	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
Mle	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 Gérald	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	PERDICAKIS 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 AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme BEAUD Mariette
Mme BERTHE Marie-Catherine
M. DANGIEN Bernard
Mme MOREAU Blandine
Mme PAVIS Annie

Biologie cellulaire
Biochimie
Mycologie
Pharmacognosie, phytothérapie
Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAires



Je 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.

De 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.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

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



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

A mes parents, à ma famille.

A toutes les personnes qui m'ont aidé.

A Emilie.

SOMMAIRE

I Mécanismes d'interaction et modèles de granulation 8

I.1 Mécanismes de liaison sans ponts matériels	8
I.1.1 Les forces d'interactions	8
I.1.2 Les imbrications mécaniques	9
I.2 Mécanismes de liaison avec ponts matériels	9
I.2.1 Les ponts solides	9
I.2.2 Les ponts liquides immobiles	10
I.2.3 Les ponts liquides mobiles	10
I.3 Etat des ponts liquides, puissance consommée et fonction de cohésion	12
I.4 Modèles de granulation.....	15
I.4.1 Modèle « traditionnel » de croissance des granulés	15
I.4.2 Modèle « moderne » des étapes de formation des granulés	17



II Caractéristiques et facteurs influents d'après le modèle moderne du procédé d'agglomération humide..... 19

II.1 Mouillage et nucléation.....	19
II.1.1 Les paramètres thermodynamiques de la nucléation.....	20
II.1.2 Les paramètres cinétiques de la nucléation	21

II.1.3	Les paramètres mécaniques de la nucléation	22
II.1.4	Ségrégation des particules pendant le mouillage	26
II.2	Croissance et consolidation	28
II.2.1	Les propriétés mécaniques de ponts liquides	28
II.2.2	La consolidation des granulés	31
II.2.3	La croissance des granulés	32
II.3	Fractionnement et attrition	43
II.3.1	Fractionnement des granulés humides	43
II.3.2	Attrition des granulés secs.....	44
II.4	Discussion.....	45
III	Principe de transposition d'échelle	47
III.1	Analyse dimensionnelle des systèmes	48
III.1.1	Théorèmes de l'analyse dimensionnelle	48
III.1.2	Principe de similitude.....	49
III.2	Adaptation des outils du génie chimique aux milieux pulvérulents	50
III.2.1	Extrapolation des mélangeurs liquides.....	50
III.2.2	Application à la granulation en mélangeurs rapides verticaux.....	52
CONCLUSION.....	61	
BIBILOGRAPHIE.....	64	

INTRODUCTION

Selon AUGSBURGER L.L. et coll. (1997), la granulation est un procédé d'agglomération de particules, visant à former des agglomérats plus gros, dits granulés, à l'intérieur desquels les particules originales sont encore identifiables.

La granulation par voie humide est réalisée par pulvérisation d'un liquide liant sur une poudre maintenue en mouvement au sein de dispositifs d'agitation tels tambours tournants, lits fluidisés, mélangeurs à grande vitesse ou autres. Le liquide, dans un premier temps, lie les particules entre elles par une combinaison de forces capillaires et visqueuses, puis des liens plus permanents sont formés après le séchage. Les propriétés des granulés produits sont déterminées à la fois par le type de formulation employé (matières premières) et par le procédé choisi (machine et paramètres opératoires).

La granulation trouve application dans un large domaine d'industries incluant le traitement des minéraux, des détergents, et des produits pharmaceutiques, agroalimentaires et chimiques. Dans le domaine de la pharmacie, elle a pour principal but de préparer les poudres à la compression et s'intègre alors dans le procédé de fabrication des comprimés.

Les objectifs de la granulation sont divers :

- réduction de l'état pulvérulent afin de minimiser les pertes, les pollutions, les risques d'inhalation et d'explosion,
- augmentation de la masse volumique de la poudre (facilité de transport, de stockage, de manutention...),
- amélioration de la coulabilité du solide permettant une meilleure reproductibilité des masses unitaires par dosage volumétrique (mise en gélules, remplissage des matrices des comprimeuses),

- dimensions uniformes des grains évitant la ségrégation par tailles des constituants d'un mélange,
- amélioration de la présentation (mise directe en sachets, possibilité de pelliculage),
- modification des propriétés du solide divisé (porosité, cinétique de dissolution).

Le bon déroulement d'une opération de compression dépend non seulement, de la formule employée lors de la granulation (principes actifs, agents de remplissage, agents liants), des phases externes ajoutées après la granulation (agents lubrifiant, d'écoulement, de délitement), mais aussi des propriétés des granulés issus de la granulation: répartition granulométrique, masse volumique, porosité, solidité, teneur en eau résiduelle, etc...

Différentes techniques et différents appareillages sont utilisés suivant le but recherché. L'agglomération par impact s'effectue essentiellement dans des appareils de type « mélangeurs » qui favorisent la mise en contact des particules et dans lesquels la poudre est généralement humidifiée. On parle alors de « granulation par voie humide ». C'est la technique d'accroissement de taille la plus répandue dans l'industrie pharmaceutique. Elle peut être mise en œuvre dans des granulateurs à lit fluidisé, des mélangeurs lents ou des mélangeurs à grande vitesse.

Dans ces derniers, appelés également mélangeurs-granulateurs à taux de cisaillement élevé (de type Diosna, Lödige, Fielder, Zanchetta, Moritz, etc...), il est possible de travailler avec des poudres très cohésives. Les temps d'opération sont courts et l'espace nécessaire aux installations est relativement petit. Les granulés produits sont denses, à cause de la forte intensité de l'agitation, et cela peut avoir par la suite un impact sur la libération des principes actifs lorsqu'ils sont peu solubles dans l'eau.

Les mélangeurs-granulateurs possèdent une pale d'agitation maintenant la poudre en mouvement à l'intérieur d'un récipient clos. L'arbre de l'agitateur peut être horizontal (figure 1) ou vertical (figure 2). L'agitateur possède en général trois pales et l'émotteur, dont le rôle est de prévenir la formation de gros agglomérats, peut avoir des pales multiples.

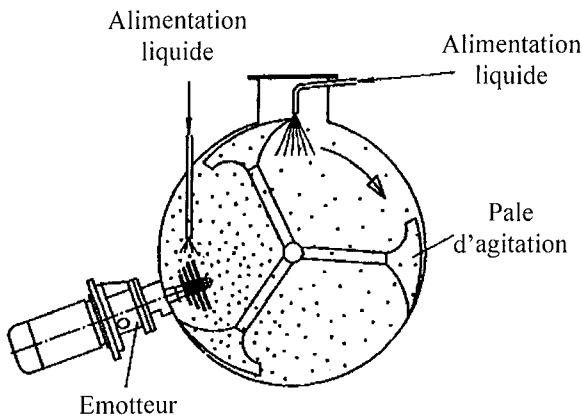


Figure 1: mélangeur horizontal.

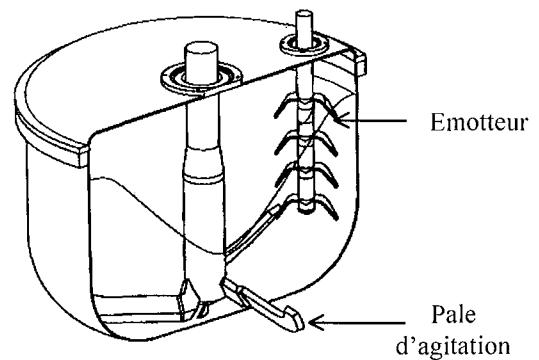


Figure 2: mélangeur vertical.

De façon générale, il est possible de décomposer une opération de granulation en trois séquences:

- La première est le mélange à sec des différentes poudres d'excipient et de principe actif constituant la formule à granuler.
- La deuxième étape est le mouillage du mélange de poudres. Celui-ci intervient en même temps que le malaxage. Il peut être ponctuel ou s'étendre sur un temps plus ou moins long en fonction du mode d'injection. Le liquide de mouillage le plus utilisé est l'eau, du fait de sa forte tension superficielle et de son pouvoir de solvatation.

Un des excipients joue un rôle déterminant dans la formation des grains : le liant. Il peut être incorporé sec, lors du mélange des matières premières, ou en solution dans le liquide de mouillage. Lors de son injection, ce dernier crée des liaisons entre les particules appelées « ponts liquides » et permet ainsi la croissance des granulés par une combinaison de forces capillaires et visqueuses.

- Après le temps de mélange désiré intervient le séchage. Il peut se faire soit dans le même équipement (basse pression accompagnée d'un courant d'air sec, micro-ondes...), soit en lit fluidisé ou encore à l'étuve. Le liquide de mouillage est alors évaporé, laissant les dépôts de liant sous forme de ponts solides, assurant la solidité des agglomérats. Les granulateurs à taux de cisaillement élevé nécessitent moins de liquide de mouillage que les granulateurs à faible cisaillement, type mélangeur planétaire, engendrant des temps de séchage réduits.

Malgré son utilisation industrielle largement répandue et les enjeux économiques sous-jacents, la granulation demeure en pratique plus un art qu'une science. Les ingénieurs ne savent en effet pas prédire le comportement à la granulation d'une nouvelle formule à partir de ses propriétés fondamentales, ni comment modifier une formule afin d'obtenir les changements désirés sur le produit final. De nombreux tests en laboratoire et à l'échelle pilote sont encore nécessaires pour toutes les nouvelles matières, et malgré ces tests, un grand taux d'erreurs persiste lors du passage à l'échelle industrielle.

Les recherches concernant la granulation ont débuté il y a environ 50 ans par des travaux sur le sable en tambours tournants. Depuis, de nombreuses études ont été publiées, concernant des gammes de matières s'étendant des minéraux aux produits pharmaceutiques, granulées dans des équipements allant du lit fluidisé au mélangeur à grande vitesse.

Aujourd'hui, de nombreux rapports empiriques sont publiés concernant les procédés de granulation, mais ils sont souvent limités à une seule formulation dans un type unique d'équipement, ce qui rend chaque transposition d'échelle ou extrapolation difficile et non immédiate.

Les recherches actuelles visent à améliorer la maîtrise du procédé. Les avancées des dix dernières années ont permis de mieux comprendre les effets qualitatifs de divers facteurs sur la granulation. Reste maintenant pour objectif d'établir des prédictions quantitatives basées sur une compréhension scientifique du phénomène sous-jacent.

Pour l'industrie pharmaceutique, la transposition d'échelle entre le laboratoire et l'unité de production étant une étape critique et coûteuse, on cherche par conséquent à la maîtriser le mieux possible. En effet, lors des phases précoces du développement d'un médicament, seule une faible quantité de la substance active à évaluer est disponible. Par conséquent, un équipement de petite taille est utilisé pour la mise au point et l'optimisation de la formulation et du procédé de fabrication des unités thérapeutiques. Dès lors, l'enregistrement de toute nouvelle formule auprès des instances compétentes rend sa modification difficile, comme celle du procédé de fabrication qui lui est associé; c'est dire si la formulation choisie doit être robuste et conduire à la même qualité de produit avec un équipement de taille supérieure.

En effet, la transposition d'échelle est une étape complexe, pouvant entraîner la modification de nombreuses propriétés des granulés: distribution de taille, densité, porosité et friabilité par exemple. Les cinétiques de désintégration et de dissolution du principe actif peuvent ainsi être modifiées et conduire à des problèmes de bio-équivalence entre des produits fabriqués à des échelles différentes.

Pour l'ensemble de ces raisons, il n'est pas étonnant de voir croître le nombre des publications traitant de ce sujet, prenant en compte des théories mathématiques et statistiques, la recherche de paramètres invariants et le développement de méthodes de contrôle. Certains auteurs comme LITSTER J.D. (2003) parviennent désormais à affirmer que « les procédés de conception, de transposition d'échelle et d'opération de granulation humide peuvent maintenant être considérés comme de l'ingénierie quantitative plutôt que comme un art obscur ». Pour lui, « la granulation doit être reconnue comme un exemple de *conception de particules*, c'est-à-dire que des granulés à attributs contrôlés, sont produits par une combinaison de développement des formulations et des procédés d'ingénierie ».

Dans ce travail de thèse, nous nous attacherons dans un premier temps à comprendre comment les mécanismes de liaison interparticulaire ont servi à élaborer un modèle dit « traditionnel » de croissance des granulés. Puis, nous nous intéresserons plus particulièrement à une approche dite « moderne » de la granulation, qui la résume en une combinaison de seulement trois régimes de croissance : le mouillage et la nucléation, la consolidation et la croissance, le fractionnement et l'attrition. A cette occasion, une revue des théories sous-jacentes sera effectuée pour chacun des régimes cités, et les notions en découlant ainsi que les facteurs influents seront présentés. Enfin, nous nous focaliserons sur un principe de transposition d'échelle défendu par de nombreux auteurs, dont le but est d'appliquer la méthodologie de transposition d'échelle des procédés de mélange des liquides, basée sur l'utilisation de nombres adimensionnels développés par le génie chimique, à la granulation humides par agitation mécanique. A cette occasion, divers exemples d'extrapolation de procédés pharmaceutiques seront exposés.

I Mécanismes d'interaction et modèles de granulation

La formation d'agglomérats nécessite des liaisons interparticulaires. La nature et la force de ces liaisons vont déterminer les caractéristiques du produit final (taille, forme, résistance...). RUMPF H. (1962) a introduit une classification en 5 groupes principaux des différents mécanismes de liaison.

I.1 Mécanismes de liaison sans ponts matériels

I.1.1 Les forces d'interactions

Elles comprennent les forces moléculaires qui interviennent à courte distance. Parmi elles, les forces de van der Waals (figure 3.a) qui jouent surtout pour les particules aux dimensions colloïdales et ne jouent plus pour les particules aux dimensions relativement importantes car elles ne contrebalaient plus le poids des particules et ne peuvent suffire à assurer l'adhésion.



Figure 3: forces de van der Waals et électrostatiques.

Les forces électrostatiques et magnétiques (figure 3.b) interviennent également au niveau des dimensions colloïdales, mais à plus longue distance que les forces de van der Waals (de l'ordre du micromètre).

I.1.2 Les imbrications mécaniques

Elles interviennent surtout lors du mélange ou de la compression et résultent d'enchevêtrements causés par la forme et la rugosité des particules (figure 4).

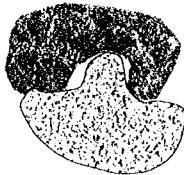


Figure 4: agglomération par imbrication mécanique.

I.2 Mécanismes de liaison avec ponts matériels

I.2.1 Les ponts solides

Ils peuvent se former par diffusion de molécules d'une particule à l'autre, lors d'une solubilisation partielle et recristallisation durant le séchage, ou par solidification d'agents de liaison externes. Ce cas peut par exemple se présenter lorsque les particules, liées par un pont liquide, sont solubles dans ce liquide. Lors du séchage, la matière dissoute se recristallise et forme un pont solide (figure 5).

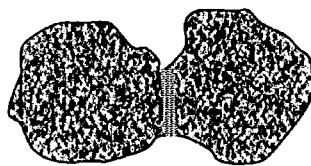


Figure 5: pont solide liant deux particules.

Le frottement peut également entraîner la fusion de rugosité de surface et engendrer des micro-ponts liquides qui se resolidifient rapidement. La force d'adhésion dépend dans ce cas des aires de contact mises en cause.

I.2.2 Les ponts liquides immobiles

Ils résultent de forces d'adhésion et de cohésion dans les liants non mobiles. C'est le cas pour les liants enrobants, durcissants, très visqueux ou adhésifs (figure 6.a). Ce peut être le cas de liants engendrant des ponts liquides puis subissant un durcissement, une cristallisation de substances dissoutes ou un dépôt de micro-particules en suspension (figure 6.b).

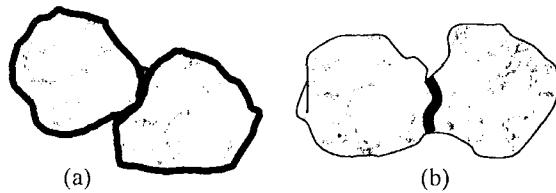


Figure 6: ponts créés par des liants immobiles.

I.2.3 Les ponts liquides mobiles

Ils se produisent avec des liquides de faible viscosité et engendrent des forces de cohésion par l'intermédiaire des forces de tension interfaciale et par surpression capillaire. La résistance d'un pont liquide dépend principalement de la nature du liquide (tension superficielle), du solide (mouillabilité) et donc de l'angle de contact entre le solide et le liquide conditionnant la structure de l'empilement.

En général le liquide est éliminé au séchage provoquant une densification des granulés avec l'intervention des forces de van der Waals. Un liant matriciel peut également être utilisé, laissant des agents liants après le séchage.

Même si tous les mécanismes de liaison cités ci-dessus peuvent avoir un rôle lors de la granulation humide, les ponts liquides sont dans ce cas les principaux responsables du processus d'agglomération.

BARLOW C.G. (1968) a défini cette théorie de granulation selon quatre états: pendulaire, funiculaire, capillaire et gouttelettes, dans lesquelles la quantité de liquide de mouillage augmente progressivement avec une évolution des forces capillaires (figure 7).

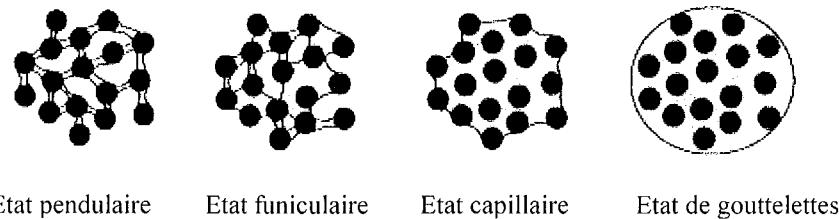


Figure 7: les états des ponts liquides.

- Aux faibles taux d'humidité, il y a formation de lentilles de liquide aux points de contact entre les particules. C'est l'état pendulaire. Les particules sont rassemblées par la tension de surface à l'interface solide-liquide-air et par la pression hydrostatique du pont liquide.
- Lorsque l'humidification augmente, les lentilles de liquide coalescent pour former un réseau continu de liquide entremêlé d'air. C'est l'état funiculaire.
- L'état capillaire est atteint lorsque tout l'espace entre les particules d'un même granulé est rempli par du liquide de mouillage. Un ménisque concave se forme à la surface de l'agglomérat.
- Enfin, l'état de gouttelettes ou état dispersé, apparaît lorsque le liquide entoure complètement l'agglomérat.

Remarque: Un agglomérat à l'état pendulaire peut voir ses pores se saturer sans ajout de liquide, par simple rapprochement particulaire dû à l'action malaxante de l'agitateur.

L'étude du taux de saturation S , peut permettre de suivre le remplissage des pores des granulés. Il dépend de la quantité de liquide de mouillage et de la porosité intragranulaire et est défini selon l'équation :

$$S = w \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \times \frac{\rho_s}{\rho_l}$$

avec w ratio de mouillage (masse de liquide sur masse de poudre sèche),

ε porosité intragranulaire,

ρ_s densité des particules solides,

ρ_l densité du liquide.

Les contraintes de cisaillement, inhérentes à l'agitation dans les granulateurs, peuvent briser les ponts liquides. Pour cette raison, le procédé de granulation est souvent considéré comme une balance entre la croissance et la dissociation des agglomérats.

I.3 Etat des ponts liquides, puissance consommée et fonction de cohésion

La plupart des opérations de granulation en industrie pharmaceutique font appel à des procédés discontinus. Il est alors extrêmement difficile de connaître l'évolution du produit en temps réel. Par exemple, il est très difficile de prédire la quantité de liquide nécessaire tant elle dépend d'un grand nombre de paramètres, relatifs à la poudre (distribution de taille, forme des particules, rugosité des particules, solubilité dans le liquide...), au liquide (viscosité, tension de surface...), à l'outil de granulation, au mode d'introduction du liquide, etc...

Une variable très fréquemment enregistrable sur les granulateurs rapides commerciaux est la puissance consommée par le moteur. Celle-ci peut être utilisée pour calculer le couple agissant sur l'arbre d'agitation grâce à la formule :

$$P = 2\pi \cdot N \cdot C$$

avec P puissance consommée (W),

N vitesse de rotation du mobile d'agitation (s^{-1}),

C couple agissant sur l'arbre d'agitation (Nm).

La granulation se fait généralement à vitesse d'agitation constante. En conséquence, lorsque la résistance de la poudre augmente sur la pale, le couple et la puissance consommée par le moteur augmentent de façon proportionnelle. De telles mesures permettent de refléter les propriétés rhéologiques de la masse granulaire humide, qui varient vraisemblablement en fonction de l'humidité et de la cohésion des granulés.

Selon ces considérations, LEUENBERGER H. et coll. proposèrent dès 1979 une méthode de suivi de la granulation humide. L'auteur présente une courbe qui relie la puissance consommée à la quantité de liquide ajoutée (figure 8). Ainsi, il détermine différentes étapes dans ce processus et introduit la notion de point de fin de granulation ou « end point ».

Les essais ont été effectués sur une formule couramment rencontrée en industrie pharmaceutique, composée de 10% d'amidon de maïs, 4% de polyvinylpyrrolidone, 86% de lactose et utilisant l'eau comme liquide de mouillage.

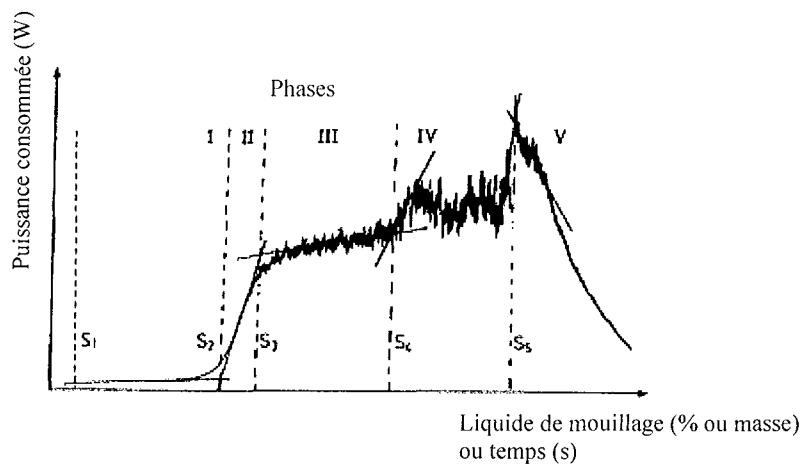


Figure 8: divisions de la courbe puissance consommée, selon LEUENBERGER H. (1979).

- Pendant la première phase (S_1-S_2), les composants solides sont mouillés sans augmentation de la puissance. Cela correspond à une adsorption du liquide à la surface des particules en couche trop mince pour qu'il y ait formation de ponts liquides.
- Lors de la deuxième phase (S_2-S_3), la puissance augmente rapidement au fur et à mesure de la formation des ponts liquides. Les premiers granulés sont formés (état pendulaire).
- La troisième phase (S_3-S_4) présente un palier de la puissance électrique consommée. Les agglomérats sont constitués et la porosité intragranulaire se sature progressivement (état funiculaire). Le liquide étant absorbé au fur et à mesure de son introduction, la puissance évolue modérément durant cette phase primordiale pour la qualité de la granulation. C'est durant cette période que la distribution de taille s'uniformise et que les granulés

commencent à se densifier. En principe, c'est à la fin de cette phase que les granulés présentent les meilleures caractéristiques (état capillaire).

- Pendant la quatrième phase (S_4-S_5), la puissance électrique consommée augmente à nouveau avec de grandes oscillations et atteint un pic. Le degré de saturation en liquide est proche de 100 %.
- La cinquième phase (après S_5) est une diminution très rapide de la puissance électrique qui correspond à la dispersion progressive du solide dans le liquide.

Le comportement général observé et décrit ci-dessus suppose qu'il n'existe pas de phénomène parasite comme la dissolution forte de la poudre dans la phase liquide, de réaction chimique ou physique (comme une hydratation) du liquide avec la poudre, pouvant conduire à des phénomènes de gonflement ou de prise en masse.

Depuis l'état pendulaire jusqu'à la dispersion, la variation du couple en fonction de la quantité de liquide ajoutée semble être une signature du procédé, appelée par GOLDSZAL A. et BOUSQUET J. (2001), *fonction de cohésion*.

Il est ainsi possible d'obtenir la taille d'agglomérat désirée en suivant le niveau de puissance à condition d'avoir identifié le système au préalable. Il s'agit d'une méthode de suivi et non d'une méthode de prédiction.

La variation du couple peut avoir des allures différentes. La figure 8 présente un comportement de croissance par palier, avec un plateau dans le couple lors de la saturation progressive des agglomérats. Dans certains cas, la fonction de cohésion ne présente pas de palier. Le comportement de croissance est alors dit continu. Une pâte est formée à l'état pendulaire, puis le couple continue à augmenter pendant la saturation des agglomérats (état funiculaire), avant de chuter lorsque la teneur en eau est trop élevée. Les formules montrant ce type de comportement nécessitent des procédés de mise en forme adaptés, afin d'obtenir des granulés à partir d'une pâte.

Il y a avantage à conduire la granulation en arrosant tout d'abord à débit constant durant la phase de croissance des granulés. Durant cette période, la puissance croît progressivement. Puis, l'alimentation en liquide est coupée durant une seconde phase de densification. La

puissance continue de croître jusqu'à la fin de la densification. Elle est ensuite constante. Il est facile de repérer ce point en évaluant la dérivée de la puissance par rapport au temps.

I.4 Modèles de granulation

I.4.1 Modèle « traditionnel » de croissance des granulés

De nombreux travaux ont été publiés sur la formation et la croissance des granulés. SASTRY K.V.S. et FUERSTENAU D.W. (1973) ont étudié la croissance pendant l'agglomération et ont résumé cinq mécanismes principaux (figure 9).

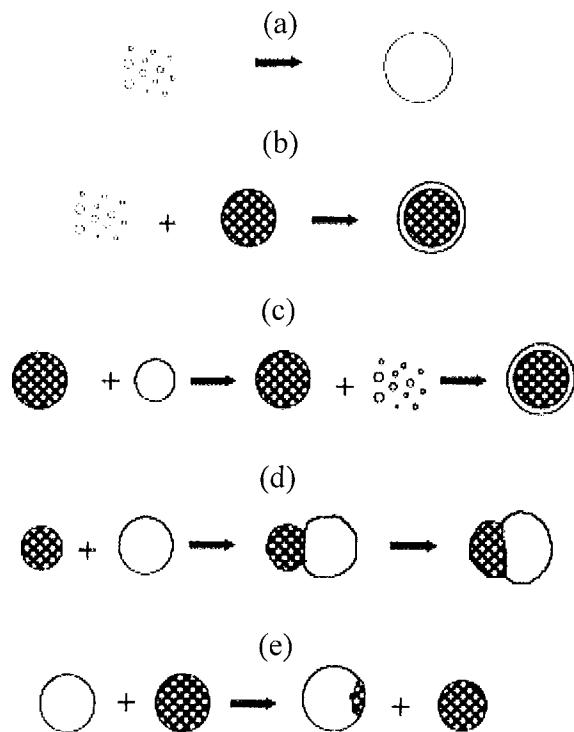


Figure 9: les mécanismes d'agglomération d'après SASTRY K.V.S. et FUERSTENAU D.W. (1973).

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

Les phénomènes réciproques de désagrégation sont :

- l'éclatement quand l'agglomérat se désintègre en granulés plus petits ou en particules élémentaires,
- le broyage si l'agglomérat donne deux granulés plus petits,
- l'attrition lorsque l'agglomérat donne un agglomérat plus petit et des particules,
- l'abrasion, mécanisme partiel du mécanisme « e » d'agglomération.

Cependant, les différents auteurs ayant travaillé sur le sujet n'ont pas toujours mis en évidence les mêmes comportements.

LINKSON P.B. et coll. (1973) ont montré que la raison de ces divergences provenait de l'utilisation de poudres ayant des distributions de tailles différentes.

Une distribution étroite contenant peu de fines particules, comme l'ont utilisée CAPES C.E. et DANCKWERTS P.V. (1965), produit des granulés ouverts, peu résistants, pouvant être

détruits par d'autres granulés. Ainsi le mécanisme de croissance prépondérant est le broyage-enrobage.

En revanche, une distribution large, utilisée par KAPUR P.C. et FUERSTENAU D.W. (1964), produit des granulés denses et résistants. Ces granulés ne peuvent pas se détruire entre eux. Par conséquent le mécanisme de croissance mis en jeu est celui de la coalescence, jusqu'à une certaine taille limite. Ensuite, le mécanisme prépondérant est le transfert par abrasion.

Ils ont également montré que le ratio de mouillage est un facteur déterminant des mécanismes de croissance mis en jeu.

Plus récemment, KNIGHT P.C. (1993) a étudié les mécanismes de croissance à l'intérieur d'un mélangeur à taux de cisaillement élevé. Après nucléation et densification des agglomérats primaires, une troisième phase de grossissement est dominée par la coalescence préférentielle entre petits granulés ainsi qu'entre petits et gros granulés.

I.4.2 Modèle « moderne » des étapes de formation des granulés

La description traditionnelle de la granulation humide en différents mécanismes compétitifs rend difficile les prédictions quantitatives concernant les propriétés des granulés. De plus, la démarcation entre ces mécanismes dépend d'une limite de taille arbitraire définie entre granulés et particules non granulées.

Si l'on considère, selon la théorie développée par IVESON S.M. et coll. (2001), que tous ces mécanismes précédemment définis ne sont en fait que des cas d'agglomération ou de dissociation pour lesquels seules changent la taille des particules en contact et la surface humide disponible, la granulation peut alors être décrite par une combinaison de trois opérations à l'intérieur du granulateur (figure 10):

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

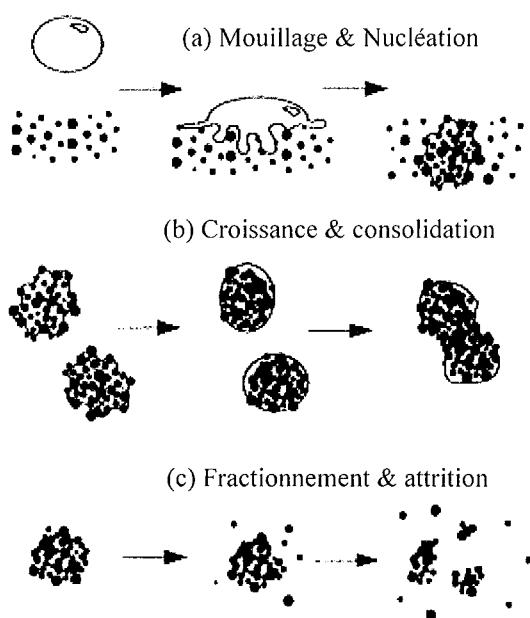


Figure 10: les trois régimes de granulation selon ENNIS B.J. et LITSTER J.D. (1997).

La majorité des travaux récents utilisent comme base cette déclinaison moderne des mécanismes de la granulation humide. Par conséquent, nous conserveront ce modèle dans la suite de cette thèse, afin de décrire pour chaque mécanisme les théories sous-jacentes et de mettre en évidence les facteurs influents du procédé de granulation humide en mélangeurs rapides.

II Caractéristiques et facteurs influents d'après le modèle moderne du procédé d'agglomération humide

Si les modèles "aveugles", illustrés ici par le modèle traditionnel, peuvent effectivement rendre compte du comportement des granulateurs, ils ne présentent ni caractère prédictif ni caractère explicatif du comportement des granulations. La prise en compte des aspects mécaniques permet de substituer à des approches purement statistiques dans leurs modélisations, une approche déterministe fondée sur des lois physiques. Cette approche permet d'établir un lien entre le mécanisme local de granulation et les paramètres opératoires macroscopiques.

Dans cette partie, une attention particulière a été portée afin à mettre en parallèle les régimes de granulation, définis selon le modèle moderne du procédé de granulation humide, et les aspects mécaniques correspondants, afin d'en faire ressortir, à chaque étape, les principaux facteurs influents.

II.1 Mouillage et nucléation

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

Trois groupes de paramètres sont importants à cette étape de nucléation: des paramètres thermodynamiques et des paramètres cinétiques relatifs au mouillage, et des paramètres mécaniques, variables du procédé.

II.1.1 Les paramètres thermodynamiques de la nucléation

La question est de savoir si le liquide est apte à mouiller le lit de poudre et à y pénétrer. Les études de mouillage, réalisées à ce sujet, concernent essentiellement l'angle de contact entre le solide et le liquide, ainsi que le coefficient d'étalement de la phase liquide sur la phase solide.

- **L'angle de contact poudre-liant θ** (figure 11) affecte directement les caractéristiques des granulés produits.

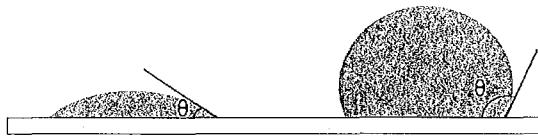


Figure 11: raccordement entre surface solide et interface liquide selon l'angle de contact θ .

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

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

- **Le coefficient d'étalement λ** permet de mesurer l'aptitude du liant à s'étaler sur le solide. Il dépend des énergies libres de surface.

$$\lambda = \sigma_{LV}(\cos\theta - 1) + \pi^S$$

avec θ angle de contact liquide-solide,

σ_{LV} tension superficielle du liquide,

π^S pression d'étalement.

ROWE R.C. (1989) a fait l'hypothèse qu'il existe deux modes de formation des nucléi en fonction des valeurs des coefficients d'étalement:

- $\lambda > 0$, étalement spontané du liant, avec formation d'un film à la surface de la poudre et de ponts liquides entre les particules en contact: granulés denses et résistants.
- $\lambda < 0$, le liquide se dispose en gouttes, les ponts liquides ne se forment qu'aux endroits où la poudre et le liquide étaient initialement en contact: granulés poreux et friables.

II.1.2 Les paramètres cinétiques de la nucléation

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

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

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

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

$$\tau = \frac{2V_0^2}{\pi^2 \varepsilon^2 r_d^4 R_{pore}} \frac{\mu}{\sigma_{Ll} \cos \theta}$$

avec V_0 volume total des gouttes,

ε porosité de surface,

r_d rayon de l'empreinte d'une goutte sur la surface de la poudre,
 R_{pore} rayon effectif des pores, basé sur des pores cylindriques,
 μ viscosité du liquide,
 σ_{LV} tension superficielle du liquide,
 θ angle de contact liquide-solide.

Dans ce cas, nous constatons que le temps de pénétration dépend à la fois de paramètres thermodynamiques ($\sigma_{LV} \cos \theta$) et de paramètres cinétiques affectés par la viscosité du liquide et la taille des pores du lit de poudre.

II.1.3 Les paramètres mécaniques de la nucléation

Le degré de dispersion du liquide est évidemment lié à la méthode d'ajout du liquide, mais aussi à l'efficacité du mélange.

Il existe trois façons principales d'ajouter le liquide liant en granulation humide: simple addition liquide sous forme non dispersée, addition par atomisation, et enfin addition d'un liant sec en poudre, suivi de sa fusion par augmentation de la température.

- L'ajout simple, par versement du liquide liant, crée des points d'humidité élevée et des zones de croissance préférentielle. Ainsi, comme l'ont fait remarqué KNIGHT P.C. et coll. (1998), la fraction des particules grossières augmente en comparaison à ce qui se produit dans le cas où le liant est pulvérisé.
- Pour l'addition liquide sous forme de gouttelettes, cas le plus courant, trois variables opératoires sont à prendre en compte: la distribution de taille des gouttes, le débit liquide et la taille de la zone de pulvérisation. Une distribution de taille des gouttes contrôlée par pulvérisation semble conduire à une distribution de taille des granulés mieux contrôlée, car la taille et la distribution des gouttes déterminent la répartition de taille des nucléi. Cependant, dans les mélangeurs à taux de cisaillement élevé, la taille des granulés produits paraît quasi indépendante de la taille des gouttes atomisées, car les forces de cisaillement sont si fortes qu'elles brisent les gros agglomérats formés pendant la phase de nucléation. Le seul cas pour lequel la méthode d'addition du liant influence de façon

conséquente la distribution de taille des granulés dans les mélangeurs rapides, concerne la granulation par fusion du liant lorsque ce dernier est très visqueux.

Un mélange efficace de la poudre est essentiel à la dispersion du liant. Par exemple, l'augmentation de la vitesse de rotation de la pale d'agitation facilite cette dispersion, car les forces de cisaillement, comme le flux de poudre passant sous la zone de pulvérisation, augmentent. Le niveau de dispersion du liant reflète donc la qualité du mélange entre poudre et liquide, et a un impact direct sur la distribution de taille des nucléi et du produit final.

De nombreux auteurs ont cherché à mesurer l'ajout de liant en terme de débit comparé à la taille de la zone de pulvérisation et au flux de poudre la traversant. LITSTER J.D. et coll. (2001) ont quantifié les conditions de pulvérisation en fonction des principales variables opératoires et ont défini *un indice adimensionnel de recouvrement des particules par le liant*: ψ_a , correspondant au rapport de l'aire projetée des gouttes par la surface de poudre traversant la zone de pulvérisation.

$$\boxed{\psi_a = \frac{3\dot{V}}{2\dot{A}d_d}}$$

avec \dot{V} débit volumique d'alimentation liquide (m^3/s),

\dot{A} flux surfacique de poudre traversant la zone de pulvérisation (m^2/s),

d_d taille moyenne des gouttes du liant pulvérisé (m).

- Pour $\psi_a \ll 1$, chaque goutte laisse à la surface de la poudre une empreinte distincte et forme un nucléus. La dispersion du liant est bonne et résulte en une distribution de taille resserrée des nucléi produits. Nous pouvons ici parler de *régime de goutte* ($\psi_a < 0,1$), pour lequel chaque goutte donne naissance à un seul nucléus.
- Lorsque ψ_a augmente, le risque que deux gouttes se recouvrent et donnent un agglomérat plus gros augmente.
- Quand $\psi_a \approx 1$, la surface du lit de poudre peut former une croûte. Dans ce cas, la nucléation ne se fait plus selon le régime de goutte, devient plus difficile à contrôler, et la distribution de taille des nucléi produits s'élargit.

La figure 12 montre de façon nette cet impact de l'indice adimensionnel de recouvrement. Elle résulte d'expériences menées hors granulateur, lors desquelles la vitesse de passage d'une poudre de lactose sous une zone de pulvérisation d'eau est modifiée. La distribution de taille la plus resserrée est obtenue pour le ψ_a le plus bas (flux de poudre élevé), tandis qu'à ψ_a élevé (flux de poudre faible) elle s'élargit, à cause d'une formation d'agglomérats par chevauchement de gouttes.

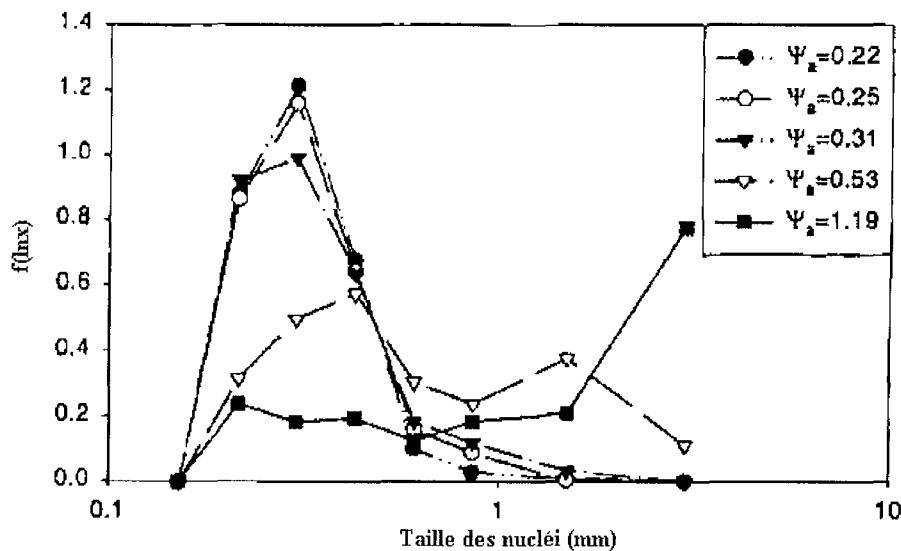


Figure 12: impact des variations de ψ_a sur la distribution de taille des nucléi, selon LITSTER J.D. et coll. (2001).

ψ_a doit donc être maintenu à une valeur faible afin d'assurer une nucléation contrôlée par les gouttes. Ce groupe adimensionnel caractérise la nucléation grâce à des variables opératoires et pourrait par conséquent constituer une base de transposition d'échelle.

La nucléation résulte, comme nous l'avons vu, d'une combinaison entre le comportement d'une goutte isolée au contact de la poudre (paramètres thermodynamiques et cinétiques) et l'interaction de l'ensemble de la matière (paramètres mécaniques opératoires). En fonction de la formulation et des conditions opératoires, différents mécanismes peuvent dominer. A ce propos, HAPGOOD K.P et LITSTER J.D. ont bâti l'hypothèse d'une carte des régimes de nucléation (figure 13), faisant apparaître les zones suivantes:

- Régime de goutte: la distribution de taille des gouttes contrôle celle des nucléi.
- Régime mécanique: le mélange et les paramètres relatifs à la pression capillaire et à la viscosité du liant dominant. Si le liant est visqueux ou peu mouillant, il sera long à pénétrer dans les pores de la poudre et les gouttes auront tendance à coalescer. Les nucléi obtenus auront une distribution de taille très large. La dispersion du liant et la nucléation se font alors grâce à l'agitation mécanique.
- Régime intermédiaire: les paramètres dynamiques de la pénétration des gouttes comme les forces mécaniques de dispersion sont importants.

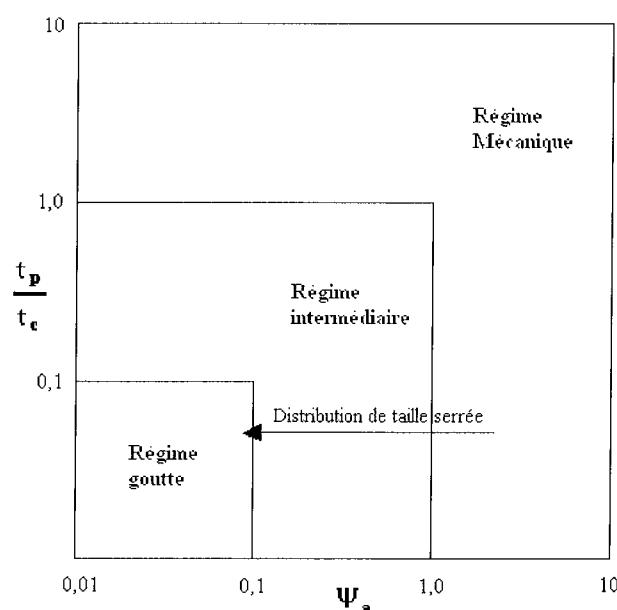


Figure 13: carte des régimes de nucléation proposée par HAPGOOD K.P. et LITSTER J.D.

L'axe vertical correspond à un rapport adimensionnel entre le temps de pénétration d'une goutte de liant dans la poudre (t_p) et le temps de circulation de la poudre dans la zone de nucléation (t_c). Après validation et détermination de l'emplacement exact des différentes frontières, ce type de carte aurait pour but de prédire des modifications nécessaires en terme de formulation et de conditions opératoires.

II.1.4 Ségrégation des particules pendant le mouillage

La ségrégation des mélanges multi-composants est un problème couramment rencontré dans l'industrie pharmaceutique.

La plupart des principes actifs sont hydrophobes, utilisés en faible proportion et ont des tailles inférieures à 30 µm afin d'améliorer leur biodisponibilité. En revanche, les excipients sont généralement plus gros afin de faciliter leur manipulation. Le double problème de la différence de taille et de l'hydrophobicité des principes actifs fait de la ségrégation un phénomène difficile à éviter. De nombreuses autres hypothèses ont été faites pour l'expliquer:

- Migration de composants solubles vers les couches externes du granulé pendant le séchage. Certains composants sont entraînés par le flux de liquide et se déposent à la surface du granulé lors de l'évaporation. Par la suite, une abrasion de la surface des granulés peut créer de fines particules enrichies en composant ayant migré.
- Mouillage préférentiel par le liant liquide des particules les plus hydrophiles. La figure 14 présente une étude menée par CROOKS M.J. et SCHADE H.W. (1978) sur un mélange contenant 5 % de phénylbutazone dans 95 % de lactose, granulé avec une solution aqueuse à 10 % de polyvinylpyrrolidone, pulvérisée à débit variable. Dans ce cas, les granulés les plus mouillés (hydrophiles) grossissent par adhésion de la poudre non granulée (riche en phénylbutazone) sur leurs surfaces humides. A faible débit de pulvérisation (5ml/min) le principe actif est concentré dans les grosses et les petites particules. L'homogénéité ne s'améliore que lorsque le débit augmente, ce qui suggère que le mouillage préférentiel contrôle en partie la ségrégation, même si à haut débit, la fraction des fines particules est encore la plus riche en principe actif.

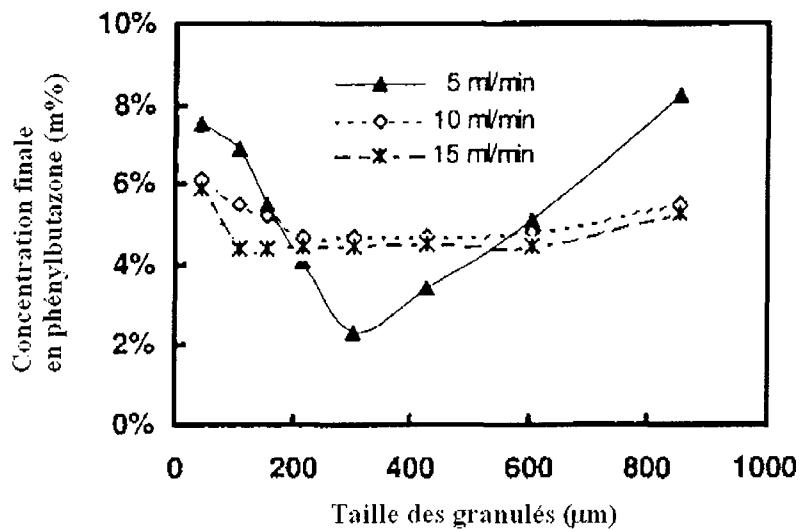


Figure 14: ségrégation des composants d'un mélange en fonction du débit de pulvérisation.

Comme le débit de pulvérisation, la viscosité du liquide liant permet de limiter la ségrégation. WARREN J. et PRICE J. (1997) ont montré que la migration des principes actifs diminue lorsque la viscosité du liant augmente et est quasi entièrement éliminée au dessus de 90 cps. Les liquides de faible viscosité peuvent être conduits à la surface des granulés lors de leur séchage, entraînant avec eux les principes actifs solubles; l'abrasion consécutive forme alors les fines particules riches en principes actifs. La viscosité élevée de certains liants retarde ce flux liquide au sein des granulés. L'évaporation du fluide intervient avant la migration, laissant les principes actifs intacts, à l'intérieur des granulés.

Les avancées récentes en granulation ont démontré l'importance du contrôle de la nucléation. Les variables du système ainsi que leurs interactions sont mieux connues et des outils mathématiques sont mis au point en vue de les contrôler. L'importance des paramètres cinétiques de la nucléation a été constatée. Enfin, tout travail sur la granulation ne doit jamais occulter le fait que les paramètres thermodynamiques, paramètres d'équilibre, sont sans cesse perturbés voire dépassés par le déroulement du procédé lui-même.

II.2 Croissance et consolidation

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

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

II.2.1 Les propriétés mécaniques de ponts liquides

La résistance mécanique des granulés humides est déterminée principalement par deux catégories de forces: les ponts liquides et les frictions inter-particulaires. Les ponts liquides peuvent générer à la fois des forces statiques de tension de surface et des forces dynamiques, dues à la viscosité du liant.

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

La pression capillaire, ΔP_{cap} , liée à la courbure de l'interface du pont liquide, est donnée par l'équation de Laplace-Young:

$$\Delta P_{cap} = \frac{2\sigma_{LV}}{r} = \sigma_{LV} \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right)$$

avec σ_{LV} tension superficielle du liquide,

r_1 et r_2 les deux rayons de courbure principaux du ménisque (figure 15).

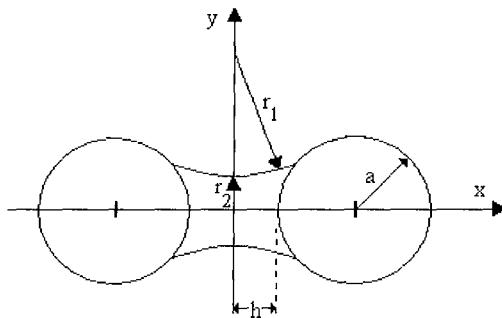


Figure 15: schéma d'un pont liquide entre deux particules de tailles identiques.

WILLET C.D. et coll. (2001) ont résolu numériquement cette équation et ont ajusté une expression empirique aux résultats. Pour $V/a^3 < 0,001$:

$$\frac{F}{2\pi a \sigma_{LV}} = \frac{\cos \theta}{1,0 + 2,1 \left(\frac{h^2 a}{V} \right)^{1/2} + 10,0 \left(\frac{h^2 a}{V} \right)}$$

avec V volume du pont liquide,

a rayon d'une particule,

$2h$ distance séparant les surfaces de deux sphères.

La résistance des agglomérats humides augmente lorsque la taille des particules qui les constituent diminue, car la densité des contacts inter-particulaires est plus grande et la taille moyenne de pores plus petite. De même, la résistance d'un granulé est plus grande si les particules qui le constituent ont une distribution de taille large et si le liquide liant possède une tension de surface élevée.

RUMPF H. (1962) a développé un modèle prédictif de la contrainte limite de rupture reflétant d'une façon satisfaisante ces effets. Pour un granulé à l'état funiculaire ou capillaire, cette contrainte est donnée par:

$$\sigma_t = SC \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \frac{\sigma_{L'} \cos \theta}{d_p}$$

avec S degré de saturation des pores en liquide,

C constante liée à la matière,

ε porosité des granulés,

d_p diamètre moyen des particules.

➤ **La résistance dynamique** d'un pont liquide entre deux particules sphériques, F_v , peut être approchée en utilisant la théorie de la lubrification:

$$F_v = \frac{3\pi\mu r_p^2}{2h} \frac{dh}{dt}$$

avec r_p rayon d'une particule,

$2h$ distance séparant les surfaces de deux sphères,

μ viscosité dynamique du liquide liant.

ENNIS B.J. et coll. (1990) ont vérifié expérimentalement cette expression et ont été les premiers à souligner que la résistance dynamique des ponts visqueux pouvait largement dépasser la résistance statique. On peut noter également que la résistance maximum diminue lorsque la vitesse de séparation des particules augmente.

La résistance des granulés est contrôlée par des forces capillaires, visqueuses et de friction. Par conséquent, les modèles qui ne tiennent pas compte de ces trois forces sont incomplets. Le modèle de RUMPF H., par exemple, peut être appliqué à des particules grossières liées par un liquide non visqueux, mais n'est plus valable pour des granulés formés de petites particules, liées par un liant visqueux, ou déformées à vitesse élevée.

II.2.2 La consolidation des granulés

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

- Tout d'abord, elle modifie leurs propriétés mécaniques. Par exemple, la contrainte seuil de déformation augmente généralement lorsque la porosité diminue, ce qui réduit la déformation subie par deux granulés entrant en collision, donc la probabilité de coalescence correspondante.
- Secondairement, la consolidation contrôle les mécanismes de croissance. En effet, les granulés connaissent dans de nombreux systèmes de longues périodes pendant lesquelles leur croissance est faible, périodes diversement nommées: phase de "compaction" ou "d'induction". Si la consolidation entraîne la remontée du liquide liant vers l'extérieur des granulés (drainage), elle peut être suivie d'une phase de croissance rapide par coalescence.

Considérant que tous les facteurs qui diminuent la vitesse de consolidation des granulés sont également ceux qui augmentent leur résistance, IVESEN S.M. et LITSTER J.D. (1998) ont établi la corrélation suivante, lors de comparaisons entre la résistance dynamique Y et la constante de vitesse de consolidation k de granulés faits de billes de verre, d'eau et de glycérol.

$$k \propto e^{-Y/B}$$

La résistance dynamique des granulés est, selon ces mêmes auteurs, la résultante de forces capillaires et visqueuses du liquide liant, et de forces de friction interparticulaire. Ces forces ont des natures très différentes. Les forces capillaires sont conservatrices: elles rassemblent toujours les particules. Les forces visqueuses et de friction sont quant à elles dissipatives: elles résistent à la déformation des agglomérats. De plus, toutes ces forces sont reliées entre elles. En effet, les forces capillaires génèrent des forces normales entre les particules, activant par ailleurs des forces de friction. C'est certainement cette complexité qui peut expliquer que l'on ne trouve pas, dans la littérature, de modèle de consolidation faisant intervenir les trois forces.

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

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

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

La vitesse de rotation du mélangeur a un effet variable sur la consolidation. En mélangeurs rapides, une accélération de la pale d'agitation comme l'action de l'émetteur augmentent la compaction des granulés. En revanche, pour des liants de viscosité trop faible, ces mêmes paramètres peuvent augmenter le fractionnement des granulés et contrarier la densification.

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

II.2.3 La croissance des granulés

Comme il est écrit précédemment, les nombreux mécanismes de croissance décrits traditionnellement peuvent être résumés par des combinaisons de phénomènes de coalescence et/ou de fractionnement. Dans ce cas, le principe global de la croissance des granulés peut être schématisé comme il suit (figure 16):

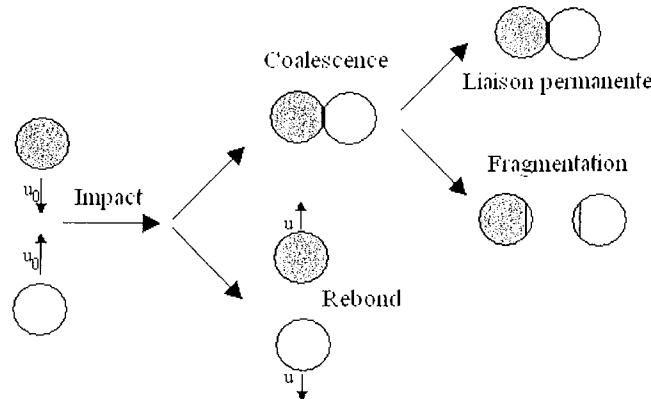


Figure 16: schéma simplifié de la croissance des granulés.

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

➤ **Coalescence des granulés non déformables.**

Dans les systèmes où les forces d'impact sont faibles et/ou les granulés rigides, ceux-ci subissent très peu de déformation permanente. La coalescence n'est alors possible que si une couche de liquide est présente à la surface des granulés et des particules entrant en collision. A ce moment seulement, l'énergie cinétique des particules peut être dissipée par dissipation visqueuse dans le liquide et par pertes élastiques dans la phase solide.

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

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

$$St_v = \frac{8\rho r u}{9\mu} \quad \text{et} \quad St_v^* = \left(1 + \frac{1}{e}\right) \ln\left(\frac{h}{h_a}\right)$$

avec ρ densité de la particule,

r rayon moyen des particules,

u vitesse de collision,

μ viscosité du liant,

e coefficient de restitution,

h épaisseur de la couche de liquide,

h_a hauteur caractéristique des aspérités de surface.

Durant la granulation, St_v augmente en même temps que la taille des granulés. Ceci induit trois régimes de croissance:

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

Ce modèle peut donc être utilisé uniquement pour prédire la taille maximale des granulés susceptibles de coalescer. De manière générale, la croissance par agglomération sera favorisée par les facteurs pouvant abaisser St_v et augmenter St_v^* . Ce modèle est intéressant car il fut le premier à prendre en compte des effets dynamiques, mais il est limité par ses nombreuses hypothèses de travail.

➤ **Coalescence des granulés déformables.**

Lorsque les conditions de travail engendrent la déformation des granulés entrant en collision, la coalescence est favorisée à la fois par la dissipation de l'énergie cinétique par déformation plastique et par la création d'une surface de contact importante.

De nombreux auteurs ont développé des modèles afin de prédire les conditions selon lesquelles des granulés déformables peuvent coalescer. Leurs hypothèses de travail sont pour la plupart: granulés déformables à surfaces sèches, subissant une force de compression axiale les déformant et créant une surface de contact déterminant la force de cohésion. Les forces de compression sont considérées comme indépendantes de la taille des granulés, mais les forces de dissociation sont elles proportionnelles au volume des granulés en contact. Enfin, la force des liaisons entre les granulés est considérée comme égale à la limite d'élasticité des granulés.

Selon ces hypothèses, la probabilité que deux granulés de taille D_1 et D_2 coalescent, est estimée par une taille caractéristique limite D^* . KRISTENSEN H.G. et coll. (1985) ont obtenu pour de faibles déformations de sphères plastiques:

$$(D^*)^{2/\alpha} = A \frac{(\Delta l_c/D)^3}{\sigma_{cr}}$$

avec A et α constantes d'un système donné,

D diamètre de l'agglomérat,

$\Delta l_c/D$ déformation critique normalisée,

σ_{cr} contrainte critique.

Cette équation montre que des granulés coalesceront plus facilement si leur contrainte critique est faible et leur déformation critique est élevée.

➤ **Evolution de la croissance des granulés**

IVESON S.M. et LITSTER J.D. (1998) proposent deux catégories principales de croissance pour les granulés: les systèmes à croissance continue pour lesquels la taille augmente de façon linéaire dans le temps, et les systèmes à croissance à induction pour lesquels il existe un laps de temps durant lequel la croissance est lente.

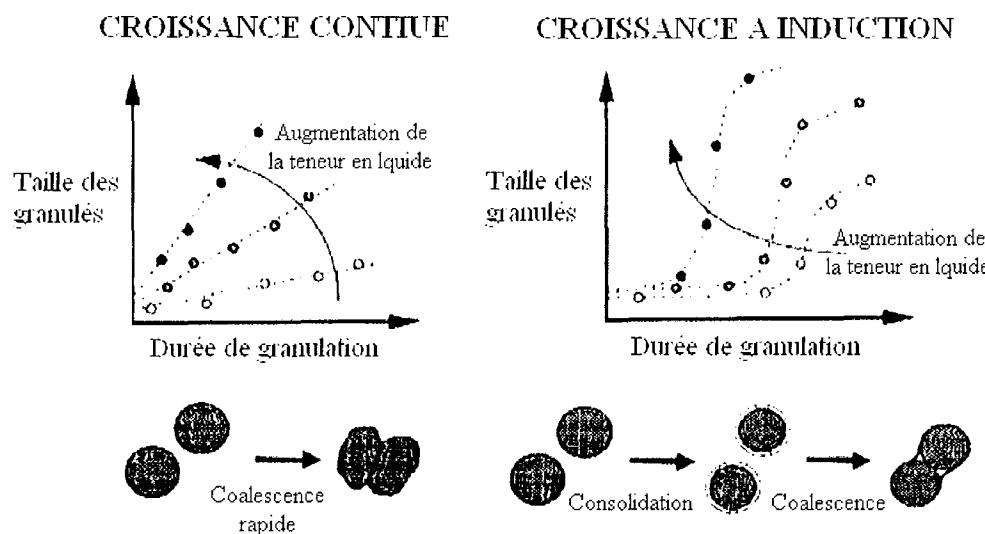


Figure 17: croissance continue et à induction.

- La croissance continue intervient pour des granulés fragiles et déformables, qui grossissent alors par broyage et enrobage, ou bien suite à leur déformation, engendrant une grande surface de contact, propice à la coalescence.
- La croissance à induction, quant à elle, est observée avec des granulés relativement solides, pour lesquels une phase de consolidation, permettant le drainage de liquide à la surface, précède toute coalescence.

Selon ces deux mêmes auteurs, le type de croissance présenté par un système dépend uniquement de deux paramètres:

- La saturation maximum des pores:

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

avec w rapport de masse liquide sur solide,

ρ_s densité des particules solides,

ρ_l densité du liquide,

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

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

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

avec U_c vitesse de collision au sein du granulateur,

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

La porosité des granulés varie tout au long de la granulation. C'est pourquoi la porosité minimale atteinte par le système a été choisie pour calculer une saturation dite maximale. De même, ρ_g et Y_g varient en fonction de la porosité et doivent être mesurés sur des granulés ayant atteint ε_{\min} .

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

La figure 18 présente une répartition des régimes de croissance en fonction de S_{\max} et St_{def} . Bien que ces différents régimes de croissance soient appropriés pour expliquer qualitativement les effets observés des paramètres opératoires, des validations expérimentales sont nécessaires pour chaque nouvelle formule, afin de placer convenablement les frontières. IVESON S.M. et coll. (2001) ont effectué ce type d'expériences. Ils en concluent que sous cette forme, il s'agit plus d'un outil de description que de prédiction, car la croissance dépend de paramètres supplémentaires.

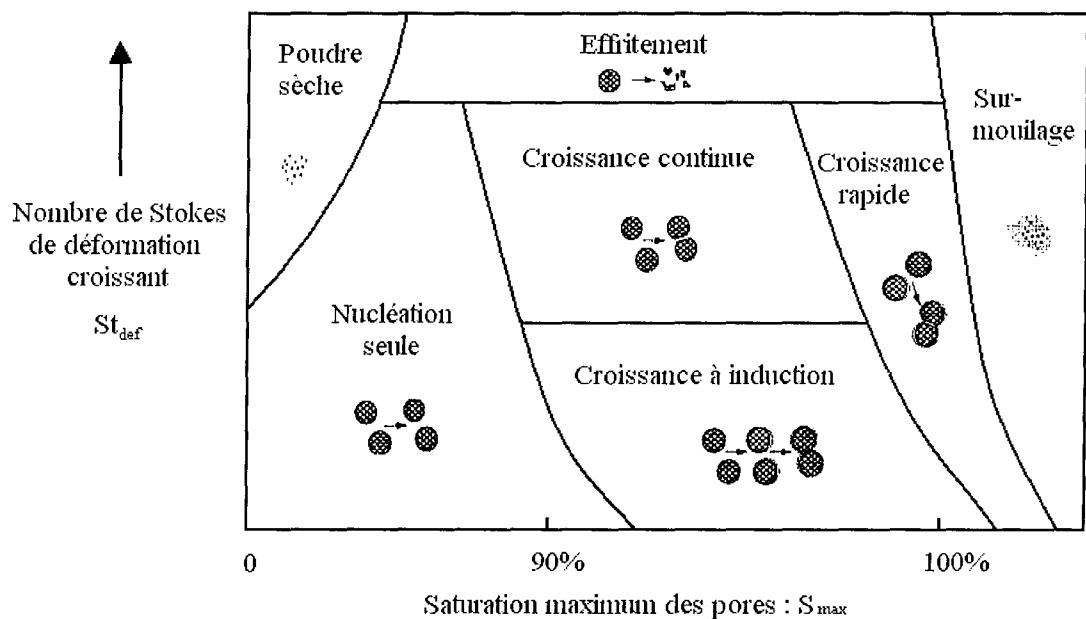


Figure 18: régimes de croissance des granulés, adapté de IVESON S.M. et LITSTER J.D. (1998).

➤ Facteurs influents sur la croissance.

L'augmentation de la teneur en liant augmente la saturation maximale des pores, ce qui déplace le régime de croissance des granulés vers la droite de la figure précédente. Le niveau de consolidation que les granulés doivent atteindre pour être saturés est plus faible. Par conséquent, la période d'induction est moins longue, la croissance par coalescence est favorisée, et la taille finale atteinte par le système sera habituellement supérieure.

La figure 19, résultat d'une étude menée par NEWITT D.M. et CONWAY-JONES J.M. (1958), illustre cette augmentation de la vitesse de croissance pour un système à croissance continue.

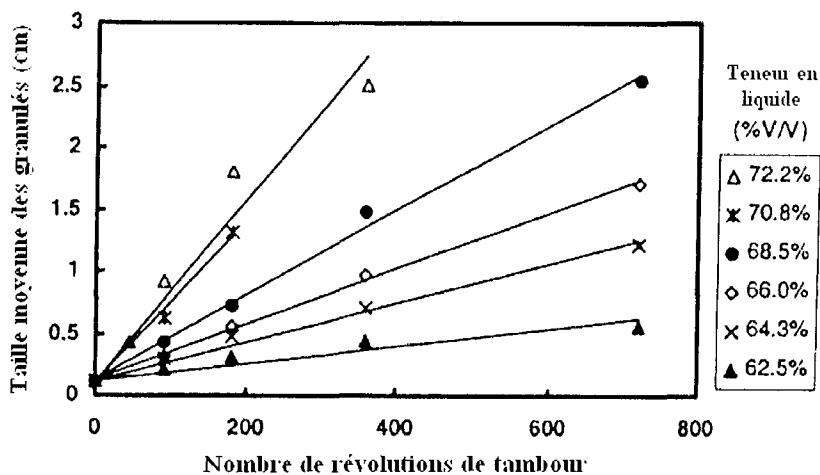


Figure 19: Evolution de la taille de granulés de silice (67µm) en fonction du nombre de révolutions, pour une granulation en tambour à différentes teneurs en liquide.

RITALA M. et coll. (1988) ont montré que le facteur critique est en fait la saturation liquide des pores. Les courbes de croissance qu'ils ont tracées, pour des granulations de phosphate dicalcique avec toute une gamme de liants en mélangeurs à taux de cisaillement élevé, se superposent toutes lorsqu'elles sont représentées en fonction de la saturation des pores (figure 20).

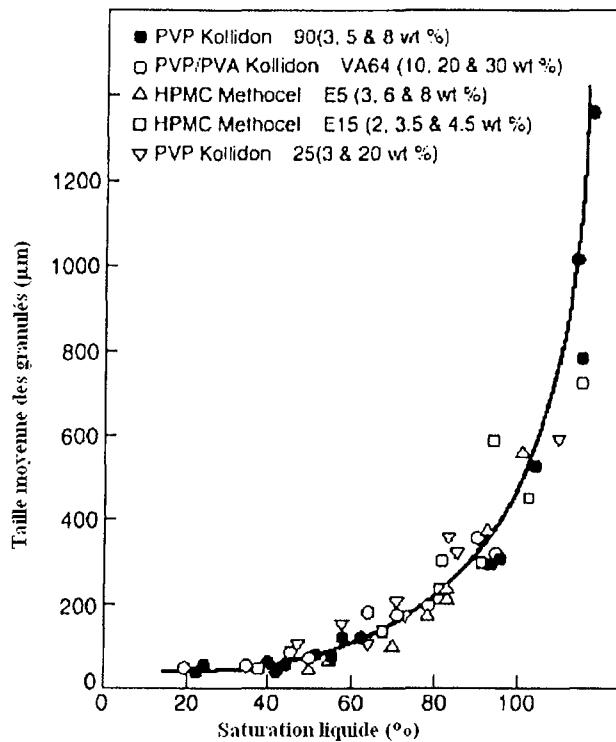


Figure 20: influence de la saturation liquide en mélangeurs rapides.

La diminution de la taille des particules entraîne une augmentation de la résistance des granulés et donc un déplacement vers le bas des régimes de croissance.

Il existe une taille limite (fonction de la tension de surface du liant, de sa viscosité, de la distribution de taille des particules, de leur morphologie et régularité de surface) au dessus de laquelle les liaisons sont trop faibles pour former des granulés (effritement). Au dessous de cette limite, plusieurs cas se présentent:

- Les granulés formés à partir de particules grosses et/ou mono-dispersées, ont tendance à être fragiles, déformables, et par conséquent à avoir une croissance rapide, par coalescence. Ces granulés pourront subir un fractionnement qui permettra d'achever la croissance par un effet boule de neige.
- Les granulés formés à partir de particules fines ou dont la distribution de taille est plus large, sont plus solides et moins déformables. Ils ont besoin d'une période d'induction leur permettant de se couvrir d'une fine couche de liquide puis de coalescer.

Une diminution de la tension de surface du liquide liant réduit la résistance de la formule concernée, ce qui augmente le nombre de Stokes de déformation.

L'augmentation de la viscosité du liant, selon SCHAAFSAMA S.H. et coll. (1998), limite son atomisation et sa dispersion. Les nucléi formés seront souvent plus gros et l'uniformité de taille sera plus difficile à obtenir. La vitesse de consolidation des granulés est également réduite et leur résistance plus grande. Ces deux facteurs limitent la croissance des granulés lorsque les forces visqueuses deviennent prédominantes.

L'intensité de l'agitation a des effets complexes sur la croissance, car elle agit à la fois sur la fréquence et sur l'énergie des collisions. Elle peut directement affecter la cinétique et le niveau de croissance atteint, mais aussi certaines propriétés des granulés, comme la saturation de leurs pores, en jouant sur la consolidation. De plus, une vitesse de rotation élevée de l'agitateur entraîne un échauffement de la masse granulaire humide, conduisant à une augmentation de la déformabilité des granulés par réduction de la viscosité du liant, et à une évaporation croissante par exemple.

KNIGHT P.C. et coll. (2000) ont étudié les effets de la vitesse de rotation de l'agitateur sur la croissance et la distribution de taille de granulés. La formule testée est constituée de carbonate de calcium non poreux de taille médiane $23\mu\text{m}$, et de polyéthylène glycol, liant peut visqueux se liquéfiant dès $43\text{-}46^\circ\text{C}$. L'intérêt d'utiliser un tel liant est qu'il se solidifie rapidement après refroidissement, ce qui facilite la caractérisation des granulés. Le granulateur utilisé, un Niro Pellmix PL 1/8 de 8 litres, possède un agitateur à deux pales assurant un apport d'énergie élevé. Les vitesses d'agitation testées s'échelonnent de 450 à 1500 $\text{trs}.\text{min}^{-1}$, correspondant à des vitesses en bout de pales de 5,2 à $17,3\text{ m.s}^{-1}$, et à des nombres de Froude de 24 à 270.

Une fois le solide chauffé à 55°C en mélange à sec, le liant liquéfié (60°C) est ajouté directement sans agitation. Puis l'agitation reprend immédiatement et des granulés sont prélevés à différents temps, refroidis et analysés.

La cinétique de croissance des granulés est plus rapide à $800\text{ trs}.\text{min}^{-1}$ qu'à $450\text{ trs}.\text{min}^{-1}$. En revanche, à $1500\text{ trs}.\text{min}^{-1}$ le résultat est intermédiaire, à cause d'un fractionnement important des granulés. La conclusion principale de ce travail est que la croissance peut être limitée en introduisant une grande quantité d'énergie dans le système. Cependant, la température du produit augmente rapidement dans ces conditions, modifiant le volume du liant et sa viscosité, ce qui empêche l'atteinte d'un état d'équilibre.

Une étude récemment publiée par OULAHNA D. et coll. (2003) s'intéresse également aux effets du cisaillement sur les propriétés des granulés. Ces travaux ont été réalisés sur une fine poudre cosmétique mouillée par une phase liquide composée d'éthanol, de polyéthylène glycol et d'eau. Le procédé est mené dans un mélangeur rapide Diosna de 6 litres, muni d'un agitateur à 4 pales montées sur un axe vertical et d'un émotteur en forme de tulipe.

Le liquide est pulvérisé à travers le couvercle du granulateur sur la poudre en mouvement. Trois vitesses de rotation ont été testées: 100, 500 et $1000 \text{ trs} \cdot \text{min}^{-1}$.

Les conclusions majeures de cette étude sont les suivantes:

- L'augmentation de la vitesse d'agitation conduit à une diminution de la proportion des fines particules, à une augmentation de la population comprise entre $50 \mu\text{m}$ et 4 mm , et à une diminution de la quantité de liquide nécessaire pour atteindre le point optimum de granulation.
- Une vitesse d'agitation de $100 \text{ trs} \cdot \text{min}^{-1}$ conduit à une proportion de fines particules plus élevée et à une distribution de taille plus large, sans doute à cause d'une mauvaise dispersion du liquide dans le lit de poudre. A 500 et $1000 \text{ trs} \cdot \text{min}^{-1}$ les diamètres médians sont similaires et élevés, mais la distribution de taille est plus étroite pour la vitesse supérieure, malgré la présence de fines particules signant un fractionnement des granulés.
- La porosité résultante est inférieure après une action mécanique intense, donnant ainsi des grains moins friables.

Dans les mélangeurs à taux de cisaillement élevé, l'importance relative de l'effet de l'agitateur et de l'émotteur sur la croissance semble dépendre de la géométrie de l'appareil et de la formule utilisée. KNIGHT P.C. (1993) a montré que la vitesse de rotation de l'émotteur à couteaux n'avait pas d'effet sur la vitesse de croissance des granulés en mélangeurs verticaux, bien qu'il réduise le nombre des gros agglomérats.

Le niveau de compréhension des mécanismes qui contrôlent la croissance, et des effets des variables du procédé sur ces mécanismes, s'est largement amélioré. Cependant, aucun des modèles de croissance proposés n'est actuellement utilisé de façon industrielle. Cela est dû à divers éléments de ces modèles, trop complexes à étudier. Ils requièrent entre autre la connaissance des propriétés mécaniques dynamiques des granulés (coefficient de restitution, contrainte seuil, module élastique, déformation critique, etc...), ce qui nécessiterait le développement de techniques expérimentales standard pour mesurer ces valeurs aux taux de

déformation impliqués. De plus, les modèles actuels se basent uniquement sur l'énergie de collision pour prédire une éventuelle coalescence, tandis que l'on peut penser que la cinétique de croissance réelle dépend également de la fréquence des impacts.

II.3 Fractionnement et attrition

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

II.3.1 Fractionnement des granulés humides

PEARSON J.M.K. et coll. (1998) ont ajouté de fines fractions de taille de granulés traceurs à des lots de granulés en mélangeurs rapides. Les fragments de traceur coloré présents dans la fraction des granulés de petite taille sont révélateurs de la fragmentation, touchant particulièrement les gros granulés ($> 1\text{mm}$).

KNIGHT P.C. et coll. (2000) ont montré une diminution de la taille moyenne des granulés après une augmentation de la vitesse de rotation de l'agitateur d'un granulateur rapide, révélant l'action destructrice d'un cisaillement trop élevé.

La figure 21 représente différentes phases de fragmentation, décrites par VONK P. et coll. (1997), rassemblées sous le terme de *nucléation destructrice*, pouvant expliquer son rôle dans la distribution du liant. La mise en évidence de ces phénomènes passe par l'utilisation de nucléi initiaux, fragiles et de grande taille (5 mm de diamètre), formés grâce à un liant coloré.

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

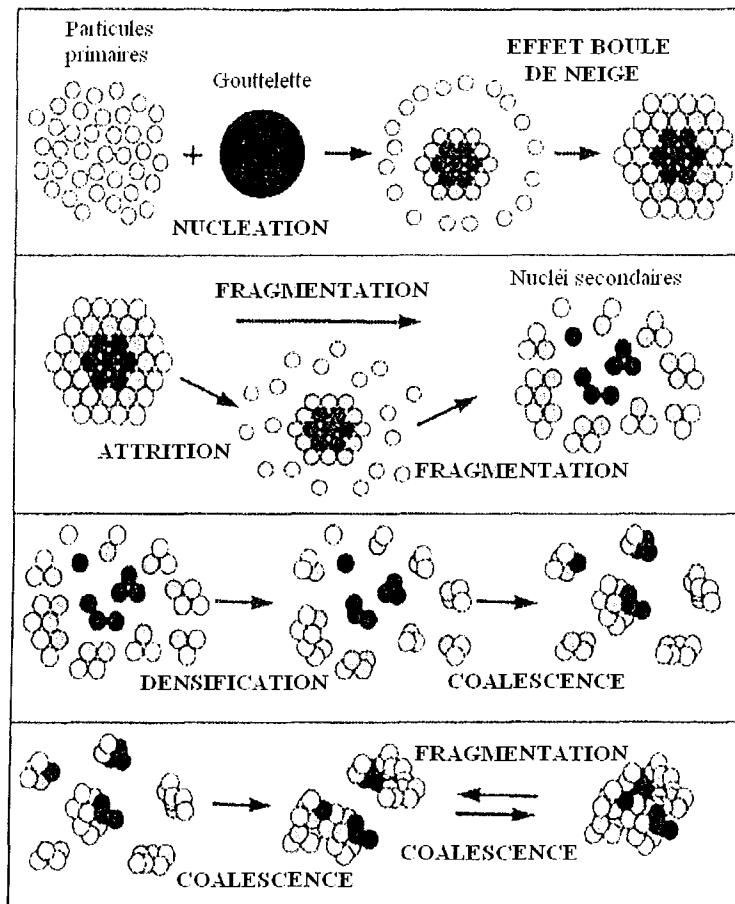


Figure 21: mécanisme de la nucléation destructrice, par VONK et coll. (1997).

II.3.2 Attrition des granulés secs

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

II.4 Discussion

Les progrès des dix dernières années permettent désormais de mieux comprendre et de quantifier les mécanismes qui contrôlent les attributs des granulés. Des nombres adimensionnels ont été développés pour chaque mécanisme et pour certains d'entre eux, des cartographies des régimes impliqués sont disponibles. Ces voies de recherches sont toujours à l'étude afin qu'elles puissent être applicables industriellement, pour la conception et la transposition d'échelle des procédés de granulation. Leurs limites actuelles sont dues à la quantités d'informations complexes qu'elles nécessitent: caractérisation de chaque formulation (contrainte de déformation, angle de contact, etc), caractérisation du procédé (caractéristiques de pulvérisation, quantité d'énergie transmise à la matière, etc...), calcul des paramètres adimensionnels clefs (indice adimensionnel de recouvrement, nombre de Stokes visqueux et de déformation, etc...).

L'approche moderne de la granulation par voie humide proposée récemment par IVESEN S.M. et LITSTER J.D. est très séduisante car elle permet de décrire l'évolution de la matière pendant le procédé, selon l'interaction de quelques mécanismes clefs: mouillage et nucléation, croissance et consolidation, fractionnement et attrition. Ces mécanismes peuvent être décrits séparément de façon relativement détaillée. Cependant, ils interviennent généralement tous simultanément, avec des importances relatives variables, et leurs imbrications deviennent alors plus difficiles à décrire. Dès lors, la théorie développée pour un phénomène isolé n'est plus applicable et les systèmes étudiés deviennent très complexes à caractériser.

De même, les cartes de régimes de croissance développées par ces auteurs formalisent les comportements des systèmes en fonction de paramètres comme le nombre de Stokes de déformation et la saturation minimale des pores, dont le sens physique est aisément compréhensible. Elles constituent donc des outils descriptifs attrayants. En revanche, l'utilisation concrète de ces cartes semble difficile voir impossible. C'est certainement pour cette raison que l'on ne trouve pas de travaux appliquant ces avancées théoriques à des procédés industriels.

Seuls IVESON et coll. (2001) eux même ont présenté une étude visant à valider leur carte de régimes de croissance, avec différentes poudres, différents liants et dans différents appareils. Ils soulignent que cette représentation en deux dimensions est incomplète. En particulier, la croissance des granulés dépend de la viscosité du liant, qui n'intervient ni dans le nombre de Stockes de déformation ni dans la saturation minimale des pores. Ils ajoutent aussi que d'un point de vue pratique, il est impossible de déterminer tous les paramètres des régimes de croissance sans réaliser auparavant des granulations de la formulation donnée dans l'équipement donné. Autrement dit, ce modèle n'est pas prédictif.

Nous pouvons ajouter pour conclure que ce modèle semble difficile à exploiter quantitativement, particulièrement d'un point de vue industriel, tant les paramètres qu'il est nécessaire de déterminer sont difficiles d'accès.

III Principe de transposition d'échelle

Plusieurs approches, décrites dans la littérature et reprises par FAURE A. et coll. (2001), sont développées en vue de contrôler le procédé de granulation par voie humide à une échelle et de le transposer à une autre échelle. Parmi celles-ci, il est possible de citer :

- Les méthodes basées sur le suivi d'un paramètre, représentatif d'une ou de plusieurs propriétés de la masse humide ou des granulés secs, comme par exemple la puissance consommée par le mobile d'agitation.
- La modélisation du procédé à l'aide d'un plan d'expériences. Elle permet d'estimer la qualité des granulés produits lorsque les conditions opératoires sont modifiées à l'intérieur du domaine étudié.
- La modélisation des bilans de population. Actuellement, ces modèles sont utilisés comme outils d'étude. Ils semblent prometteurs pour le contrôle de procédé, mais n'ont jamais été utilisés pour la transposition d'échelle.

Pour ce travail de thèse, nous nous intéresserons à l'approche visant à appliquer la méthodologie de transposition d'échelle des procédés de mélange des liquides, basée sur l'utilisation de nombres adimensionnels, à la granulation humide par agitation mécanique.

Le principe de base de cette méthode est l'établissement d'une relation adimensionnelle entre la puissance consommée et un paramètre caractéristique des granulés humides. Elle s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques. La pertinence de l'utilisation de cette méthodologie pour la granulation humide a été traitée dans de nombreuses publications, en particulier dans le cas des mélangeurs-granulateurs verticaux à taux de cisaillement élevé.

III.1 Analyse dimensionnelle des systèmes

L'analyse dimensionnelle a pour but de fournir certaines informations sur les relations qui existent entre les différentes grandeurs mesurables associées à un phénomène physique.

La technique utilisée consiste à regrouper les grandeurs impliquées dans le problème en expressions adimensionnelles, de telle sorte que les résultats des observations expérimentales puissent être exprimés en fonction de ces expressions. Elle permet d'une part de simplifier l'étude des systèmes en réduisant le nombre des variables et d'autre part de généraliser les observations effectuées à des systèmes similaires.

III.1.1 Théorèmes de l'analyse dimensionnelle

La première règle ou théorème de BUCKINGHAM s'énonce sous la forme:

Toute relation physique entre n grandeurs physiques (variables et/ou constantes dimensionnelles) peut se mettre sous la forme d'une relation entre un ensemble complet de rapports Π_i adimensionnels de ces variables. L'ensemble est complet s'il permet d'expliciter la relation physique comme une fonction nulle des Π_i .

Si l'équation contient n variables et constantes dimensionnelles séparées, et si ces variables sont dimensionnellement dépendantes de q grandeurs fondamentales, le nombre de rapports Π_i constituant un ensemble complet est $p = n - q$.

Une méthode de détermination mathématique des groupements Π_i n'est pas indispensable. Il est possible de faire appel à des principes physiques élémentaires. La solution sera toujours correcte si :

- on obtient $n - q$ nombres adimensionnels Π_i ,
- ces nombres font intervenir toutes les variables du problème,
- ils sont indépendants.

Le théorème de FEDERMAN-BUCKINGHAM vient compléter le précédent en définissant son champ d'application:

Les résultats quantitatifs issus d'expérimentations sur des systèmes physiques, peuvent être représentés en fonction de rapports adimensionnels des variables qui conditionnent le système.

L'analyse dimensionnelle est donc un outil mathématique destiné à simplifier l'exploration des phénomènes physiques. Afin de généraliser les observations effectuées à des systèmes d'échelle différente, il ne faut pas perdre de vue la notion de similitude.

III.1.2 Principe de similitude

Il s'agit d'un principe physique capital pour la transposition d'échelle, qui concerne les relations existant entre les grandeurs de même nature observées sur des systèmes de taille différente.

Schématiquement, un système physique est caractérisé par des grandeurs extensives qui se déplacent: notion de flux. Dans une géométrie donnée, indépendamment de la taille du système, une configuration de ce système correspondra à une certaine distribution de ces flux. Le principe de similitude postule que:

La configuration spatio-temporelle d'un système physique dépend du rapport des grandeurs qui conditionnent ce système et ne dépend pas de la taille du système ou des unités employées pour mesurer ces grandeurs.

Il existe quatre similitudes essentielles en génie des procédés:

- la similitude géométrique,
- la similitude mécanique, incluant la statique, la cinématique et la dynamique,
- la similitude thermique,
- la similitude chimique.

L'extrapolation des mélangeurs se fait, en règle générale, selon les principes de similitude géométrique et mécanique.

Deux corps matériels sont en similitude géométrique si les points matériels qui les constituent se correspondent deux à deux.

Deux corps solides géométriquement similaires sont statiquement similaires, s'ils restent géométriquement similaires lorsqu'ils sont soumis à des forces constantes.

Deux corps solides géométriquement similaires en mouvement sont cinématiquement similaires, si des points similaires décrivent des trajectoires similaires en des intervalles de temps correspondants.

Deux corps solides géométriquement similaires en mouvement sont dynamiquement similaires, si les rapports en des points similaires des forces de même nature sont égaux.

III.2 Adaptation des outils du génie chimique aux milieux pulvérulents

Afin de mieux comprendre la façon dont les auteurs ont déterminé les relations adimensionnelles utilisables pour la transposition d'échelle du procédé de granulation humide en mélangeurs rapides, nous allons dans un premier temps rappeler que cette approche s'appuie sur les corrélations établies par le génie chimique pour l'agitation des systèmes liquides monophasiques.

III.2.1 Extrapolation des mélangeurs liquides

Pour simplifier l'étude de ces problèmes, il est commode de considérer que l'on travaille avec des fluides homogènes athermiques. Ainsi, les variables indépendantes caractéristiques du système sont les suivantes:

Variable géométrique:

D , diamètre du mobile d'agitation (m) [L],

Variables physiques:

ρ , masse volumique du liquide (kg.m^{-3}) [M.L $^{-3}$],

μ , viscosité du liquide (Pa.s) [M.L $^{-1}.T^{-1}$].

Variable opératoire:

N , vitesse de rotation du mobile (s^{-1}) [T $^{-1}$].

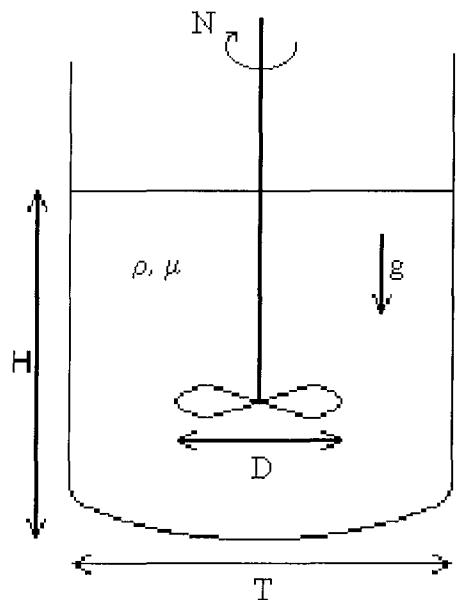


Figure 22: schéma d'un réacteur muni d'un mobile d'agitation.

Variable extérieure:

g , constante gravitationnelle (9.81 m.s^{-2}) [L.T $^{-2}$].

Ces cinq variables dépendent de trois grandeurs physiques, à savoir : longueur-masse-temps. Le théorème de BUCKINGHAM indique alors qu'il suffit de deux rapports adimensionnels pour caractériser le système. Ces rapports ont pour but de définir le régime de fonctionnement des installations, c'est à dire de caractériser leur dynamique. C'est pourquoi les nombres adimensionnels utilisés sont des rapports de forces (d'inertie, visqueuses et gravitationnelles).

Rapports adimensionnels	Signification	Expression
Nombre de Reynolds Relatif à la turbulence	$\text{Re} = \frac{F_I}{F_\mu} = \frac{F_{inertie}}{F_{visqueuses}}$	$\text{Re} = \frac{\rho N D^2}{\mu}$
Nombre de Froude Relatif à la centrifugation	$Fr = \frac{F_I}{F_g} = \frac{F_{inertie}}{F_{gravitationnelles}}$	$Fr = \frac{N^2 D}{g}$

Afin de relier à ces paramètres dynamiques l'énergie transmise au système par agitation, une nouvelle variable est introduite : P , puissance consommée (W) [M.L².T⁻³]. Elle nécessite un nouveau nombre adimensionnel : le nombre de puissance.

$$N_p = \frac{P}{\rho N^3 D^5}$$

La courbe $N_p = f(Re)$ permet de mettre en évidence les régimes de fonctionnement du système étudié et de comparer différents systèmes.

Pour les systèmes cuve-agitateur, il est possible de tracer une courbe appelée courbe caractéristique du système, à partir de la relation :

$$N_p = k \cdot Re^x \cdot Fr^y \text{ ou encore } \Phi = \frac{N_p}{Fr^y} = k \cdot Re^x$$

Ce type de relation adimensionnelle relie donc la puissance administrée au liquide par l'agitateur, aux paramètres dynamiques résultants dans la cuve. Ainsi, connaissant la courbe caractéristique d'un système, il sera possible d'obtenir les mêmes paramètres dynamiques dans un système similaire de taille différente, en adaptant la puissance administrée au système.

III.2.2 Application à la granulation en mélangeurs rapides verticaux

Le procédé de granulation humide peut s'apparenter à une opération de mélange en réacteur. Par conséquent, les relations issues de l'agitation des systèmes monophasiques liquides lui ont été appliquées.

Si une relation adimensionnelle de la puissance est établie avec suffisamment de précision, il suffit de définir l'état final de la masse de granulats en terme de masse volumique et de viscosité, état relié aux propriétés des granulés secs. Pour une vitesse de travail fixée et un volume d'appareil donné, il est possible de calculer ΨRe et Fr et d'en déduire le niveau de la puissance auquel il convient d'arrêter la granulation.

➤ Problématique.

Avant d'exposer les travaux correspondants recensés dans la littérature, il est intéressant de se demander si les lois de mélange des milieux continus peuvent être directement applicables aux milieux particulaires, discontinus.

En premier lieu, les lois de mélange du génie chimique ont été développées pour des milieux homogènes, c'est-à-dire monophasiques. Or, la granulation humide concerne un système polyphasique (solide-liquide-gaz). Par conséquent, les forces appliquées au système ne peuvent pas être transmises de proche en proche comme dans un milieu continu, mais sont transmises de façon ponctuelle, par le choc des éléments solides, impliquant une dissipation énergétique supérieure. Le mélange ne se fait pas au niveau moléculaire, mais à un niveau particulaire.

De plus, les relations adimensionnelles définies précédemment font intervenir des paramètres physiques du milieu, à savoir sa viscosité et sa masse volumique. Ces grandeurs peuvent être considérées comme constantes pour des fluides newtoniens en l'absence de réaction chimique. Il n'en est rien concernant la granulation humide, lors de laquelle le milieu granulaire est mouillé et voit donc ses propriétés évoluer sans cesse.

La détermination de paramètres rhéologiques de granulés humides, s'apparentant à une mesure de viscosité, est toujours un problème d'actualité.

➤ Méthodologie

LANDIN M. et coll. (1996) présentent une méthodologie de transposition d'échelle du procédé de granulation humide en mélangeurs à taux de cisaillement élevé. Elle est basée sur la détermination d'une relation adimensionnelle entre la puissance électrique consommée et une combinaison de paramètres aussi bien relatifs aux conditions de mélange (taille et vitesse de rotation de la pale) qu'aux caractéristiques de la masse humide (densité et viscosité).

Une telle méthodologie dérive directement des relations utilisées pour l'extrapolation des mélangeurs liquides. Toutefois, dans le cas de la granulation humide, la détermination de la

viscosité pose problème. Elle passe par une détermination de la consistance de la poudre humide grâce à un rhéomètre mélangeur à couple (Caleva MTR, Sturminster Newton). ROWE R.C. et PARKER M.D. (1994) ont démontré précédemment que viscosité et consistance étaient directement liées. Cependant, l'unité de la consistance étant celle d'un couple (N.m), le nombre de Reynolds dans lequel elle apparaît n'est plus adimensionnel et on parle de « pseudo nombre de Reynolds »: ΨRe .

Les relations utilisent par conséquent les nombres de puissance, de $\Psi\text{Reynolds}$, de Froude et un quatrième nombre : le taux de remplissage S , permettant de prendre en compte la hauteur de poudre dans le granulateur.

Ce taux de remplissage est généralement exprimé par :

$$S = \frac{h}{D} \quad \text{ou par} \quad S = \frac{m}{\rho D^3}$$

avec h hauteur du lit de poudre dans le bol (m),

D diamètre du bol (m),

m masse totale de granulés humides (kg).

La relation qui lie ces nombres sans dimension est du type :

$$N_p = f(\Psi \text{Re}.Fr.S)$$

Elle est généralement étudiée sous la forme :

$$N_p = k \cdot (\Psi \text{Re}.Fr.S)^{-n}$$

où k et n sont des constantes qui dépendent à la fois de la formulation et du mélangeur utilisés. Pour déterminer leurs valeurs, la fonction linéarisée : $\text{Log}(N_p) = f[\text{Log}(\Psi\text{Re}.Fr.S)]$ est tracée. $\text{Log}(k)$ est donnée par l'ordonnée à l'origine de la droite et $(-n)$ par sa pente.

Le principe de la méthodologie est de résoudre la relation adimensionnelle pour une échelle, puis de l'utiliser pour calculer la puissance requise à une autre échelle, afin d'obtenir

les mêmes viscosité et densité de masse humide. Cette méthode permet donc uniquement de reproduire ces deux caractéristiques, ce qui implique qu'elles doivent être suffisantes pour décrire à la fois une masse humide de composition donnée et les propriétés des grains secs qui en découlent.

En fait, il a été montré par FAURE et coll. (1998), que d_{50} , indice de Haussner et index de friabilité des granulés secs varient linéairement avec la consistance de la masse humide dont ils proviennent, jusqu'à une certaine consistance qui est fonction de la formule étudiée.

➤ Résultats publiés

CLIFF M.J. et PARKER M.D. (1990) ont suggéré une approche basée sur les relations adimensionnelles nombre de puissance / nombre de Reynolds, utilisées pour les systèmes de mélange liquide, afin de prédire le comportement d'un équipement industriel à partir d'informations générées grâce à un équipement de laboratoire.

Dans leur travail, la viscosité du fluide, nécessaire au calcul du nombre de Reynolds, est remplacée par la valeur d'un couple, déterminée sur un rhéomètre mélangeur à couple.

Leurs résultats montrent qu'il existe une relation logarithmique entre le nombre de puissance et le nombre de Reynolds et ce indépendamment des deux mélangeurs utilisés.

Leur conclusion est qu'une courbe maîtresse peut être utilisée pour considérer les facteurs de transposition d'échelle et définir les conditions optimales de fin de granulation sur différentes échelles.

LANDIN et coll. (1996) ont travaillé sur trois tailles de mélangeurs-granulateurs à bols fixes verticaux (Fielder PMA-Aeromatic Fielder Ltd), de volumes : 25-100-600 litres.

Les trois granulateurs sont géométriquement similaires dans toutes leurs dimensions. Le mélange, composé de lactose, d'amidon de maïs et d'amidon prégélatinisé, est mouillé par de l'eau à un débit constant. Des échantillons sont prélevés à différentes puissances électriques consommées. Leur densité apparente et leur consistance (MTR) sont mesurées pour finalement tracer les droites de régression de chaque bol (figure 23), d'équation générale :

$$\text{Log}(N_p) = a \cdot \text{Log}(\Psi \cdot \text{Re} \cdot \text{Fr} \cdot h/D) + b$$

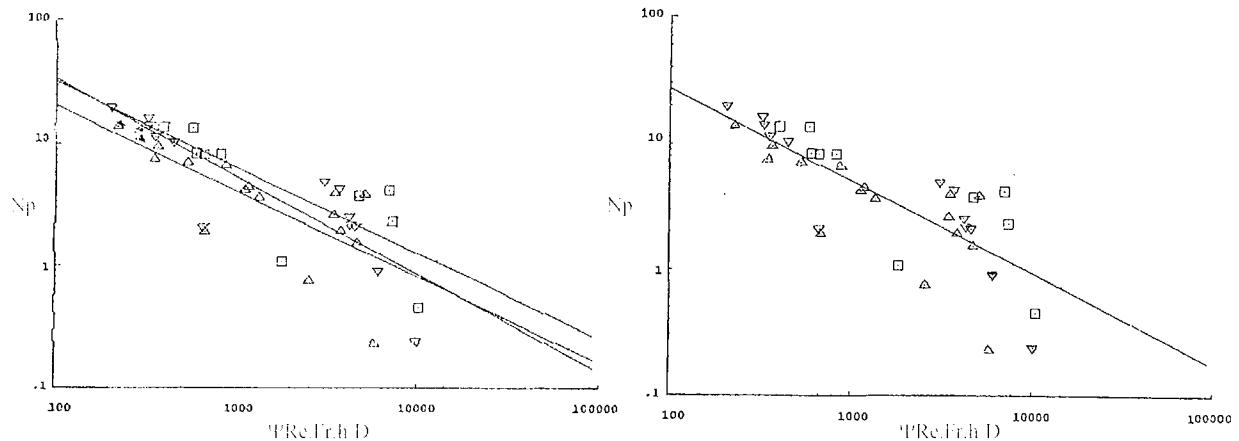


Figure 23 : Relations linéarisées du nombre de puissance pour les granulateurs
PMA 25 (□), 100 (△) et 600 (▽) litres.

Les trois droites ont des ordonnées à l'origine et des pentes similaires. Une relation globale pour les trois granulateurs peut donc être utilisée pour prédire le point final de granulation de l'un à l'autre. Elle possède l'équation :

$$N_p = 7.96 \cdot 10^2 [\text{Re} \cdot \text{Fr} \cdot h / D]^{-0.732}$$

Cette relation numérique est déterminée avec un coefficient de corrélation de 0.78 et sera différente d'une formulation à l'autre, la relation entre valeur du couple mesuré et viscosité étant différente.

Une étude plus récente, publiée par FAURE A. et coll. (1999), vérifie la possibilité d'appliquer une relation adimensionnelle du type:

Puissance électrique consommée = f(conditions opératoires, caractéristiques produit), à une série de mélangeurs-granulateurs Collette Gral (Collette Machines, Wommelgem, Belgique), avec des bols de capacité : 8, 25, 75 et 600 litres. Les quatre granulateurs sont en quasi

similitude géométrique. Les axes du mobile d'agitation et de l'émetteur sont fixés verticalement à travers le couvercle (figure 24).

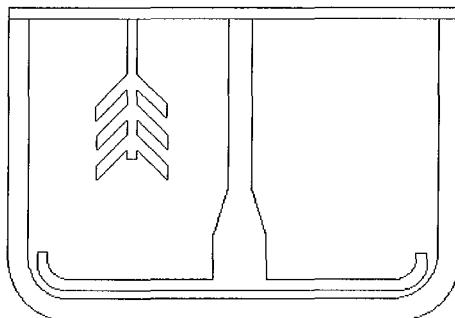


Figure 24: représentation schématique d'un mélangeur-granulateur Collette Gral.

La formulation utilisée est la même que celle de LANDIN et al., à savoir en pourcentages massiques: 80% de lactose, 18% d'amidon de maïs et 2 % d'amidon pré gélatinisé.

Après cinq minutes de mélange à sec, l'eau est pulvérisée à un débit constant. La puissance consommée par le mobile d'agitation est mesurée, tandis que des échantillons sont prélevés sans arrêter la machine. La consistance est mesurée comme décrit précédemment au MTR Caleva.

A partir des données générées, une relation adimensionnelle de la puissance de la forme suivante est calculée pour chaque granulateur.

$$\text{Log}_{10} (N_p) = a \cdot \text{Log}_{10} [\Psi \text{Re} \cdot \text{Fr} \cdot (\rho \cdot T^3 / m)] + b$$

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- La poudre humide adhère aux parois des granulateurs, particulièrement aux faibles vitesses de mélange et sur les bols de petite taille (inférieure ou égale à 75 litres). Pour ces bols, une couche de 0.75 mm d'épaisseur de PTFE (PolyTetraFluoroEthylène) est insérée sur leurs parois verticales et permet de les lubrifier.
- L'étude de la consistance en fonction du taux d'humidité révèle qu'aux faibles teneurs en eau, les consistances observées en présence de PTFE sont supérieures, certainement grâce à une meilleure distribution des ponts liquides. En revanche, aux plus fortes teneurs

en eau, les consistances les plus élevées sont obtenues en l'absence de PTFE, sans doute suite à un surmouillage local entraînant la dissolution partielle du lactose dans le solvant.

- Lorsque du PTFE recouvre les parois latérales des bols, une quantité inférieure de liquide est nécessaire pour atteindre la même qualité de granulés. De plus, pour une même consistance, la puissance consommée par le mobile d'agitation est inférieure en présence de PTFE.

La réduction d'échelle semble limitée à un point où les effets de paroi commencent à dominer. Le PTFE permet une meilleure homogénéité de la poudre humide, grâce à une meilleure distribution du liquide. Il permet de maintenir le même schéma d'écoulement entre les différents granulateurs, ce qui semble un paramètre primordial pour la transposition d'échelle.

Capacité du bol	a	b	r^2	Nombre de données
8 L avec PTFE	- 0.932	3.846	0.892	8
25 L avec PTFE	- 0.964	3.889	0.842	10
75 L avec PTFE	- 1.071	4.034	0.808	7
75 L sans PTFE	- 0.706	3.476	0.928	8
600 L sans PTFE	-1.054	3.990	0.938	11
Courbe maîtresse 8, 25, 75 L avec PTFE et 600 L	-0.926	3.758	0.887	36

La courbe maîtresse fournit, pour les granulateurs de cette série, l'équivalence entre la consistance des granulés humides à reproduire et la puissance consommée indiquant le point de fin de granulation.

➤ Discussion

Pour les résultats présentés ci-dessus, les droites de régression des granulateurs comparés ont des pentes et des ordonnées à l'origine très proches et ont ainsi tendance à se superposer.

La procédure de transposition d'échelle basée sur l'utilisation des nombres adimensionnels semble donc applicable à la granulation humide en mélangeurs rapides, dans la mesure où ces nombres donnent une relation adimensionnelle de la puissance commune.

Cependant, ces divers travaux ne prolongent pas l'expérimentation jusqu'à comparer, par exemples, la distribution de taille de granulés obtenus à deux échelles différentes avec des paramètres opératoires ajustés en fonction de la courbe maîtresse. Ils se contentent de constater que différentes tailles d'équipements peuvent donner des relations adimensionnelles de la puissance similaires.

Par conséquent, il paraît légitime de se demander si la superposition des droites de régression de différents granulateurs suffit réellement à obtenir des granulés de propriétés semblables, et en particulier, si les paramètres caractéristiques des granulés humides, à savoir leur consistance et leur masse volumique, sont bien représentés à travers une relation du type:
 $\text{Log}_{10} \text{Np} = f[\text{Log}_{10} (\Psi \text{Re} \cdot \text{Fr})]$.

La remise en question de cet aspect de la méthodologie de transposition d'échelle reviendrait à penser que la superposition des droites de régression obtenues à partir de la relation précédente permettrait de travailler selon des similitudes dynamiques d'un bol à l'autre, mais qu'elle ne permettrait pas encore la transposition d'échelle des opérations de granulation humide, car la reproduction des mêmes caractéristiques de grains humides n'est pas assurée.

A ce niveau, un retour sur la problématique de départ peut être judicieux afin de comprendre les limites atteintes. Peut-on appliquer à un milieu particulaire des relations développées sur les milieux continus ?

L'agitation d'un fluide continu, dans des conditions dynamiques déterminées, semble assurer, pour des échelles variables, la similitude du macro-mélange réalisé, pourvu que le couple Reynolds-Froude soit constant. Nous pouvons en effet imaginer que si l'énergie apportée à deux systèmes continus est dissipée de façon identique, les résultats macroscopiques observés dans ces systèmes seront identiques.

En revanche, en granulation humide, dans un milieu polyphasique, discontinu et dont les propriétés sont sans cesse modifiées, il n'est pas encore démontré qu'il suffit de travailler selon des similitudes dynamiques pour assurer la transposition d'échelle du procédé.

CONCLUSION

L'utilisation d'équipements miniaturisés est devenue de plus en plus populaire pour les travaux de développement pharmaceutique. Comme les principes actifs sont habituellement disponibles en petite quantité pendant les phases initiales du développement, les études préliminaires concernant les formulations et les procédés de fabrication tendent à être effectuées à très petite échelle.

De nombreuses entreprises commercialisent désormais des équipements de laboratoire et suggèrent une transposition d'échelle rapide et facile si les équipements utilisés lors des étapes initiales du développement et ceux de production proviennent du même fabricant et fonctionnent selon le même principe.

Lorsqu'un mélange de principes actifs et d'excipients n'est pas adapté à la compression directe, la granulation est souvent employée afin de préparer un produit intermédiaire susceptible d'être comprimé. L'une des méthodes communément appliquée est la granulation par voie humide en mélangeurs-granulateurs à taux de cisaillement élevé. Des mini-granulateurs opérant selon ce principe sont disponibles auprès de différentes entreprises comme Diosna, Bohle, Zanchetta et Pro-C-epT (figure 25) par exemple. Ils sont utilisés pour le suivi de l'évolution du procédé de granulation et la caractérisation des propriétés d'écoulement de la matière. Idéalement, ils devraient permettre un transfert quasi immédiat vers des équipements de taille supérieure.

Des travaux expérimentaux traitant de ce sujet sont présentés dans la littérature. Leur but est en général d'estimer la faisabilité d'une transposition d'échelle entre les différentes tailles d'équipements d'une même série. Trois de ces études seront passées en revue dans cette conclusion.

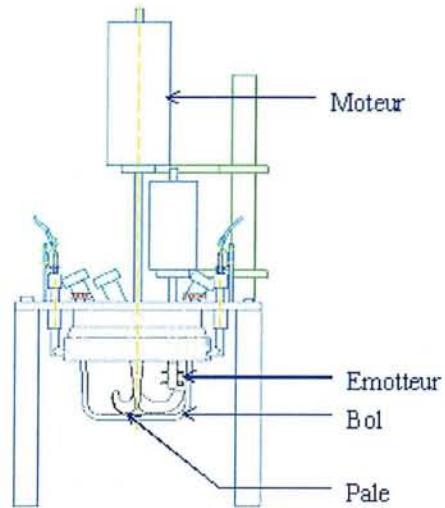


Figure 25: vue de l'installation et schéma du mini-granulateur Mi-Pro (Pro-C-epT, Zelzate, Belgique).

HORSTHUIS G.J.B. et coll. (1993) ont comparé des granulations de lactose dans trois granulateurs rapides commerciaux de types Gral 10, 75 et 300 (machines Collette, Wommelgem, Belgique), dans le but d'identifier les paramètres de transposition d'échelle. Une solution liante composée de 30% de polyvinylpyrrolidone dans l'eau est ajoutée en une fois à la poudre, puis la puissance consommée et la température du produit sont suivies pendant le mélange. Les trois granulateurs utilisés ne sont pas géométriquement similaires et les courbes de puissance consommée diffèrent pour chacun. Selon les expériences, il semble que les granulations menées à nombre de Froude égaux résultent en des procédés comparables en terme de température et de distribution de taille des granulés. En revanche, ni un volume relatif de poudre déplacé constant, ni une vitesse en bout de pale constante ne semblent donner des procédés comparables. La température semble reliée à la distribution de taille des granulés, d'où l'intérêt de la suivre.

BOCK T.K. et KRAAS U. (2001) ont utilisé des formules faisant intervenir du lactose, du phosphate de calcium, de la Copovidone, de la cellulose micro-cristalline et de l'eau dans des granulateurs Diosna, dans le but de comparer des équipements à des échelles différentes et d'en ressortir des paramètres invariants de transposition d'échelle. Selon ces auteurs, le procédé à petite échelle est influencé par la durée de la granulation, la quantité de liant, la vitesse de rotation du mobile d'agitation et la taux de remplissage du bol par la poudre. Dans les équipements de grande taille, une tendance à obtenir des particules fines est relevée.

AMEYE D. et Coll. (2002) ont étudié la réduction d'échelle d'une granulation humide d' α lactose depuis un granulateur Collette Gral 10 (8 litres) à un granulateur Mi-Pro de Pro-C-epT ayant des bols de volumes différents: 5 litres et 1900, 900 et 250 millilitres. Le procédé optimisé sur le Gral 10 a fait l'objet d'un plan d'expériences à deux facteurs: vitesse en bout de pale de l'agitateur et teneur en eau, chacun ayant trois niveaux. La granulation est réalisée grâce à une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone. Pour tous les mélangeurs testés, la vitesse en bout de pale ne semble pas influencer les propriétés des granulés ni des comprimés en découlant. L'influence de la teneur en eau sur la distribution de taille des granulés et leur friabilité est similaire pour les Mi-Pro et le Gral 10. Les comprimés issus de toutes les tailles de lot ont des qualités similaires.

L'ensemble des données présentées ci-dessus semble confirmer la possibilité de procéder à l'extrapolation des équipements de taille réduite vers des équipements similaires de taille supérieure. En revanche, elles montrent la diversité des voies de travail explorées et les contradictions existant entre les conclusions des différents auteurs. Afin de rendre ces transposition les plus immédiates possibles, il est encore nécessaire de développer des outils manipulables dans un contexte industriel. Cela nécessitera vraisemblablement un fort partenariat entre des équipes de développement et d'industrialisation de procédés, et les fabricants d'équipements pharmaceutiques.

BIBILOGRAPHIE

AMEYE D., KELEB E., VERVAET C., REMON J.P., ADAMS E., MASSART D.L.
Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers.
Eur. J. Pharm. Sci. 17, pp 247-251, 2002.

AUGSBURGER L.L., VUPPALA M.K., HOLM P.
Handbook of pharmaceutical granulation technology.
New York, D.M. Parikh, 1997.

AULTON M.E., BANKS M.
Influence of the hydrophobicity of the powder mix on fluidised bed granulation.
International Conference on Powder Technology in Pharmacy, Basel, Powder Advisory
Centre, 1979.

BARLOW C.G.
Granulation of powders.
Chem. Eng., Londres, CE196/CE201, 1968.

BOCK T.K., KRAAS U.
Experience with Diosna mini-granulator and assessment of process scalability.
Eur. J. Pharm & Biopharm. 52, pp. 297-303, 2001.

CAPES C.E., DANCKWERTS P.V.
Granule formation by agglomeration of damp powders, part I: the mechanism of granule
growth.
Trans. Inst. Chem. Eng. 43, pp. T116-T124, 1965.

CLIFF M.J., PARKER M.D.
Scale-up of mixer-granulators.
Proceeding of the 12th Interphex Conference, NEC, Birmingham, pp. 5/12-5/32, 1990.

CROOKS M.J., SCHADE H.W.

Fluidized bed granulation of a microdose pharmaceutical powder.

Powder Technol. 19, pp. 103-108, 1978.

ENNIS B.J., LI J., TARDOS G.I., PFEFFER R.

The influence of viscosity on the strength of an axially strained pendular liquid bridge.

Chem. Ing. Sci. 45, pp.3071-3088, 1990.

ENNIS B.J., TARDOS G.I., PFEFFER R.

A microlevel based characterisation of granulation phenomena.

Powder Technol. 65, pp. 257-272, 1991.

ENNIS B.J., LITSTER J.D.

Particle size enlargement.

Perry's Chemical Engineers' Handbook, New York, McGraw-Hill, pp. 20.56-20.89, 1997.

FAURE A., GRIMSEY I.M., YORK P., CLIFF M.J., ROWE R.C.

Mixer torque rheometry : relationships between wet mass consistency in pharmaceutical wet granulation processes and subsequent dry granule properties.

World Congress on Particle Technology 3, Inst. Chem. Eng., Rugby, pp. 1183-1194, 1998.

FAURE A., GRIMSEY I.M., ROWE R.C., YORK P., CLIFF M.J.

Applicability of a scale-up methodology for wet granulation processes in Collette Gral high shear mixer-granulators.

Eur. J. Pharm. Sci. 8, pp.85-93, 1999.

FAURE A., YORK P., ROWE R.C.

Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation process: a review.

J. Pharm. & Biopharm 52, pp. 269-277, 2001.

GOLDSZAL A., BOUSQUET J.

Wet agglomeration of powders: from physics toward process optimisation.

Powder Technol. 117, pp. 221-231, 2001.

GLUBA T., HEIM A., KOCHANSKI B.

Application of the theory of moments in the estimation of powder granulation of different wettabilities.

Powder Handl. Process. 2, pp. 323-326, 1990.

HAPGOOD K.P., LITSTER J.D.

Nucleation regime map for liquid bond granules.

Soumis à AIChE J. (en impression).

HORSTHUIS G.J.B., VAN LAARHOVEN J.A.H., VAN ROOIJ R.C.B.M., VROMANS H.

Studies on upscaling parameters of the Gral high shear granulation process.

Int. J. Pharm. 92, pp 143-150, 1993.

IVESON S.M., LITSTER J.D., ENNIS B.J.

Fundamental studies of granulation consolidation: Part 1. Effects of binder viscosity and binder content.

Powder Technol. 88, pp. 15-20, 1996.

IVESON S.M., LITSTER J.D.

Fundamental studies of granule consolidation: Part 2. Quantifying the effects of particle and binder properties.

Powder Technol. 99, pp. 243-250, 1998.

IVESON S.M., LITSTER J.D.

Growth regime map for liquid-bound granules.

AIChE J. 44, pp. 1510-1518, 1998.

IVESON S.M., LITSTER J.D., HAPGOOD K., ENNIS B.J.

Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes.

Powder Technol. 117, pp. 3-39, 2001.

IVESON S.M., WAUTERS P.A.L., FORREST S., LITSTER J.D., MEESTERS G.M.H., SCARLET B.

Growth regime map for liquid-bond granules: further development and experimental validation.

Powder Technol. 117, pp. 83-97, 2001.

KAPUR P.C., FUERSTENAU D.W.

Kinetics of green pelletization.

Trans. AIME 229, pp. 348-355, 1964.

KNIGHT P.C.

An investigation of the kinetics of granulation using high shear mixer.

Powder Technol. 77, pp. 159-169, 1993.

KNIGHT P.C., INSTONE T., PEARSON J.M.K., HOUSLOW M.J.

An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration.

Powder Technol. 97, pp. 246-257, 1998.

KNIGHT P.C., JOHANSEN A., KRISTENSEN H.G., SCHAEFER T., SEVILLE J.P.K.

An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer.

Powder Technol. 110, pp.204-209, 2000.

KRISTENSEN H.G., HOLM P., SCHAEFER T.

Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms: Part 2.

Effects of particle size distribution.

Powder Technol. 44, pp. 239-247, 1985.

LANDIN M., YORK P., CLIFF M.J., ROWE R.C., WIGMORE A.J.

Scale-up of a pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators.

Int. J. Pharm. 133, pp. 127-131, 1996.

LEUENBERGER H., BIER H.P., SUCKER H.B.

Theory of the granulating-liquid requirement in the conventional granulation process.

Pharm. Technol. 3, pp. 61-68, 1979.

LINKSON P.B., GLASTONBURY J.R., DUFFY G.J.

The mechanism of granule growth in wet pelletisation.

Trans. Inst. Chem. Eng. 51, pp. 251-259, 1973.

LITSTER J.D., HAPGOOD K.P., MICHAELS J.N., SIMS A., ROBERTS M., KAMENENI S.K., HSU T.

Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux.

Powder Technol. 114, pp. 32-39, 2001.

LITSTER J.D.

Scale-up of wet granulation processes: science not art.

Powder Technol. 130, pp. 35-40, 2003.

NEWITT D.M., CONWAY-JONES J.M.

A contribution to the theory and practice of granulation.

Trans. I. Chem. Eng. 36, pp. 422-441, 1958.

OULAHNA D., CORDIER F., GALET L., DODDS J.A.

Wet granulation: the effect of shear on granule properties.

Powder Technol. 130, pp. 238-246, 2003.

PEARSON J.M.K., HOUNSLOW M.J., INSTONE T., KNIGHT P.C.

Granulation kinetics: the confounding of particle size and age.

World Congress on Particle Technology, Brighton, UK, IChemE, papier #86, 1998.

RITALA M., HOLM P., SCHAEFER T., KRISTENSEN H.G.

Influence of liquid bonding strength on power consumption during granulation in high shear mixer.

Drug Dev. Ind. Pharm. 14, pp.1041-1060, 1988.

ROWE R.C.

Binder-substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity.

Int. J. Pharm. 52, pp. 149-154, 1989.

ROWE R.C., PARKER M.D.

Mixer torque rheometry: an update.

Pharm. Tech. Eur. 6 (3), pp. 27-36, 1994.

RUMPF H.

The strength of granules and agglomerates.

Agglomeration, New York, W.A. Knepper, pp. 379-418, 1962.

SASTRY K.V.S., FUERSTENAU D.W.

Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization.

Powder technol. 7, pp. 97-105, 1973.

SCHAAFSAMA S.H., VONK P., SEGERS P., KOSSEN N.W.F.

Description of agglomerate growth.

Powder Technol. 97, pp.183-190, 1998.

SCOTT A.C., HOUNSLOW M.J., INSTONE T.

Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation.

Powder Technol. 113, pp. 205-213, 2000.

VONK P., CPF G., RAMAKER J.S., VROMANS H., KOSSEN N.W.F.

Growth mechanisms of high-shear pelletisation.

Int. J. Pharm. 157, pp. 93-102, 1997.

WARREN J., PRICE J.

Drug migration during drying of tablet granulations II: effect of binder solution viscosity and drying temperature.

J. Pharm. Sci. 66, pp. 1409-1412, 1977.

WILLET C.D., ADAMS M.J., JOHNSON S.A., SEVILLE J.P.K.
Capillary bridges between two spherical bodies.
Langmuir 16, pp. 9396-9405, 2001.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Pascal TAILLARDAT

Sujet : Principe de transposition d'échelle du procédé de granulation par voie humide en mélangeurs à grande vitesse.

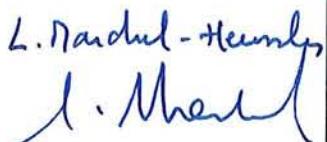
Jury :

Président : M. Alain NICOLAS, Professeur.
Directeur : M. Laurent MARCHAL-HEUSSLER, Professeur.
Juges : Mme Véronique FALK, Maître de conférences.

Vu,

Nancy, le 08 septembre 2003

Le Président du Jury, le Directeur de Thèse,

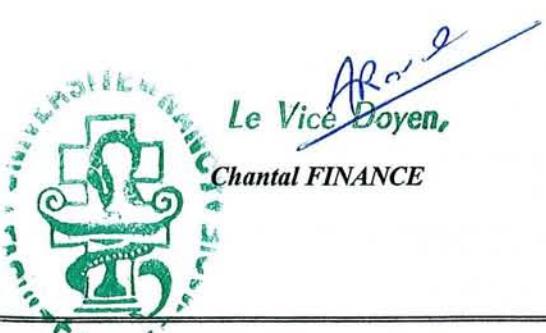

A. Nicolas
L. Marchal-Heussler
L. Marchal

N°1737

Vu et approuvé,

Nancy, le 9 septembre 2003

P/ Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,



Vu,

Nancy, le 14 Septembre 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1



N° d'identification : PH Manu 03 n° 56

TITRE

**PRINCIPE DE TRANSPOSITION D'ECHELLE DU PROCEDE DE
GRANULATION PAR VOIE HUMIDE EN MELANGEURS A GRANDE VITESSE**

Thèse soutenue le 29 septembre 2003

Par Pascal TAILLARDAT

RESUME

Les forces d'interaction particulières dominantes, en granulation humide, sont dues à la formation de ponts liquides au fur et à mesure du mouillage. Les granulés résultants subissent des réarrangements sous l'impact de l'agitation, d'où une évolution de leurs propriétés tout au long de la granulation.

Selon un modèle moderne de description, la granulation peut être résumée en trois mécanismes principaux: mouillage et nucléation, croissance et consolidation, fractionnement et attrition. En fonction du mécanisme concerné, divers modèles sont proposés afin de mettre en évidence les facteurs influents du système.

La méthodologie de transposition d'échelle basée sur des relations adimensionnelles de la puissance, initialement développées pour l'agitation liquide, a été appliquée à la granulation par voie humide en mélangeurs rapides. Sur quelles bases repose cette méthodologie ? Peut elle être adaptée à un milieu granulaire humide ? Quelles sont ses limites ?

MOTS CLES : Granulation humide – Mélangeurs rapides – Interactions particulières – Régimes de croissance – Facteurs influents – Transposition d'échelle.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament 4 – Alimentation/Nutrition
5 – Biologie 6 – Pratique professionnelle