



HAL
open science

Les méthodes alternatives à la granulation hydro-alcoolique pour la fabrication de comprimés effervescents à base de vitamines et de minéraux

Marie Vleminckx

► **To cite this version:**

Marie Vleminckx. Les méthodes alternatives à la granulation hydro-alcoolique pour la fabrication de comprimés effervescents à base de vitamines et de minéraux. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-01062745

HAL Id: dumas-01062745

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062745>

Submitted on 10 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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>



Ex. 2

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009

N° 7017

**LES METHODES ALTERNATIVES A LA GRANULATION HYDRO-ALCOOLIQUE
POUR LA FABRICATION DE COMPRIMES EFFERVESCENTS A BASE DE
VITAMINES ET DE MINERAUX.**

Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie
Diplôme d'Etat

Par Marie VLEMINCKX
Née le 29 Octobre 1983 à Grande-Synthe

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble
Le 29 Mai 2009

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

- | | | |
|------------------------|-------|--------------------|
| Mr. Aziz BAKRI | _____ | Président du Jury |
| Mme. Stéphanie VINCENT | _____ | Directeur de Thèse |
| Mr. Samd GUIZANI | _____ | Membre du Jury |
| Melle. Nawel KHALEF | _____ | Membre du Jury |

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée **GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme Edwige **NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawel	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL

Christel

Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

NVMC : Nutrition, Vieillesse, Maladies Cardiovasculaires

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée **GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme Edwige **NICOLLE**

Année 2008-2009

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.I.B / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

DEDICACES

*A mon père,
j'espère que tu me regardes de là haut et que tu es fier de moi,
tu me manques.
Je t'aime*

*A ma mère,
tu as toujours sincèrement cru en moi,
tu es ma source de réconfort.
Je t'aime*

REMERCIEMENT

Je tiens dans un premier temps à exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance au Pr. Aziz BARI pour m'avoir donné goût au développement pharmaceutique. Merci de m'avoir pris sous votre aile. Vous avez su me guider et me réconforter dans mes moments de doute et surtout vous avez cru en moi depuis le début.

Je remercie Madame Stéphanie VINCENT qui a encadré ce travail, pour la confiance qu'elle m'a témoignée. Elle a su m'orienter dans mes recherches tout en me laissant une grande autonomie. Par ses compétences et sa disponibilité, elle a su créer un climat de travail agréable et efficace.

Je remercie Monsieur Samd GUIZANI pour l'aide et le soutien qu'il m'a apporté tout au long de mes travaux. Je le remercie également pour la lecture approfondie qu'il a faite de ces pages.

Je remercie Mademoiselle Nawel KHALEF pour le temps qu'elle a consacré à la lecture de ce manuscrit.

Je remercie Monsieur Bruno LEBRUN, Monsieur Bertrand MONTHENOL et Mademoiselle Lydie GATINEAU pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité, leur aide mais également pour leur joie de vivre et la bonne ambiance qu'ils ont su créé au sein du service.

J'adresse tous mes remerciements aux techniciens, chef de projet et stagiaires qui ont apporté de près ou de loin leur contribution au développement de mes travaux de recherche.

Enfin, mes remerciements vont à mes proches, amis et parents qui n'ont peut être pas conscience de l'importance et de leur aide à la réalisation de cette thèse, fût-elle indirecte.

TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS.....	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	17
INTRODUCTION.....	20
A. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	22
1. La granulation	22
1.1. La granulation par voie humide.....	22
1.1.1. Les équipements les plus utilisés.....	23
1.1.1.1. Les granulateurs à fort taux de cisaillement.....	23
1.1.1.2. Les lits fluidisés.....	24
1.1.2. Modes de liaison entre les particules.....	26
1.1.3. Mécanisme d'agglomération	27
1.1.3.1. Mouillage et nucléation.....	28
1.1.3.2. Densification et croissance.....	29
1.1.3.3. Rupture et attrition	30
1.1.4. Autres techniques de granulation	30
1.1.4.1. La granulation par fusion (« melt-granulation »).....	30
1.1.4.2. La granulation par la mousse (« foam-granulation »).....	31
B. PARTIE EXPERIMENTALE	34
1. Formulation du grain minéral et du grain vitamine	34
1.1. Matériel et méthode	34
1.1.1. Méthode.....	34
1.1.2. Matériel.....	35
1.1.2.1. Mélangeur-granulateur-sécheur Zanchetta Roto P10.....	35
1.1.2.2. Lit fluidisé Aeromatic STREA-1	35
1.1.2.3. Broyeur calibre Frewitt GLH002.....	36
1.1.2.4. Presse hydraulique ENERPAC	37
1.1.2.5. Volumétre de tassement Jel Stav 2003.....	37
1.1.2.6. Tamiseur Retsch AS 200 Control	38
1.2. Optimisation du grain minéral.....	39
1.2.1. Granulation aqueuse	39
1.2.1.1. Granulation et séchage en « high shear ».....	39
1.2.1.1.1. Logique de réalisation des essais	39
1.2.1.1.2. Description du procédé	39
1.2.1.1.3. Résultats expérimentaux	40
1.2.1.1.3.1. Humidité	40
1.2.1.1.3.2. Répartition granulométrique	41
1.2.1.1.3.3. Temps d'écoulement.....	41
1.2.1.1.3.4. Densité et indices de Carr et d'Hausner.....	42

1.2.1.1.3.5.	Resistance à la rupture	42
1.2.1.1.4.	Discussion	43
1.2.1.1.4.1.	Déroulement du procédé	43
1.2.1.1.4.2.	Analyse des résultats expérimentaux	44
1.2.1.2.	Granulation en « high shear » et séchage en lit fluidisé	45
1.2.1.2.1.	Logique de réalisation des essais	45
1.2.1.2.2.	Description du procédé	46
1.2.1.2.3.	Résultats expérimentaux	46
1.2.1.2.3.1.	Humidité	46
1.2.1.2.3.2.	Répartition granulométrique	47
1.2.1.2.3.3.	Temps d'écoulement	47
1.2.1.2.3.4.	Densité et indices de Carr et d'Haüsner	48
1.2.1.2.3.5.	Resistance à la rupture	48
1.2.1.2.4.	Discussion	49
1.2.1.2.4.1.	Déroulement du procédé	49
1.2.1.2.4.2.	Analyse des résultats expérimentaux	50
1.2.1.3.	Granulation et séchage en lit fluidisé	50
1.2.1.3.1.	Logique de réalisation des essais	50
1.2.1.3.2.	Description du procédé	51
1.2.1.3.3.	Résultats expérimentaux	51
1.2.1.3.3.1.	Humidité	51
1.2.1.3.3.2.	Répartition granulométrique	52
1.2.1.3.3.3.	Temps d'écoulement	52
1.2.1.3.3.4.	Densité et indices de Carr et d'Haüsner	53
1.2.1.3.3.5.	Resistance à la rupture	53
1.2.1.3.4.	Discussion	54
1.2.1.3.4.1.	Déroulement du procédé	54
1.2.1.3.4.2.	Analyse des résultats expérimentaux	55
1.2.2.	Granulation par la mousse (« foam-granulation »)	55
1.2.2.1.	Granulation en « high-shear » et séchage en lit fluidisé	55
1.2.2.1.1.	Logique de réalisation des essais	55
1.2.2.1.2.	Description du procédé	56
1.2.2.1.3.	Résultats expérimentaux	56
1.2.2.1.3.1.	Humidité	56
1.2.2.1.3.2.	Répartition granulométrique	57
1.2.2.1.3.3.	Temps d'écoulement	57
1.2.2.1.3.4.	Densité et indices de Carr et d'Haüsner	58
1.2.2.1.3.5.	Resistance à la rupture	58
1.2.2.1.4.	Discussion	59
1.2.2.1.4.1.	Déroulement du procédé	59
1.2.2.1.4.2.	Analyse des résultats expérimentaux	60
1.2.3.	Granulation par fusion (« melt-granulation »)	60
1.2.3.1.	Granulation et séchage en « high shear »	60
1.2.3.1.1.	Logique de réalisation des essais	60
1.2.3.1.2.	Description du procédé	61
1.2.3.1.3.	Résultats expérimentaux	61

1.2.3.1.3.1.	Répartition granulométrique	61
1.2.3.1.3.2.	Temps d'écoulement	62
1.2.3.1.3.3.	Densité et indices de Carr et d'Haüsner	62
1.2.3.1.3.4.	Resistance à la rupture	63
1.2.3.1.4.	Discussion	63
1.2.3.1.4.1.	Déroulement du procédé	63
1.2.3.1.4.2.	Analyse des résultats expérimentaux	65
1.3.	Optimisation du grain vitamine	65
1.3.1.	Granulation et séchage en lit fluidisé	65
1.3.1.1.	Logique de réalisation des essais	65
1.3.1.2.	Description du procédé	66
1.3.1.3.	Résultats expérimentaux	66
1.3.1.3.1.	Humidité	66
1.3.1.3.2.	Répartition granulométrique	67
1.3.1.3.3.	Temps d'écoulement	68
1.3.1.3.4.	Densité et indices de Carr et d'Haüsner	68
1.3.1.3.5.	Résistance à la rupture	68
1.3.1.4.	Discussion	69
1.3.1.4.1.	Déroulement du procédé	69
1.3.1.4.2.	Analyse des résultats expérimentaux	70
1.3.2.	Détermination de la cause des phénomènes de collage	70
1.3.2.1.	Méthode	70
1.3.2.2.	Détermination visuelle de la matière responsable du collage	71
1.3.2.3.	Résultats expérimentaux	72
1.3.2.3.1.	Humidité	72
1.3.2.3.2.	Répartition granulométrique	72
1.3.2.3.3.	Temps d'écoulement	73
1.3.2.3.4.	Densité et indices de Carr et d'Haüsner	73
1.3.2.4.	Conclusion	73
2.	Réalisation des lots pilotes	74
2.1.	Matériel et méthode	74
2.1.1.	Méthode	74
2.1.2.	Matériel utilisé	75
2.1.2.1.	Mélangeur-granulateur-sécheur Roto P50	75
2.1.2.2.	Lit fluidisé Aeromatic MP3	76
2.1.2.3.	Broyeur calibre Frewitt GLH 002	77
2.1.2.4.	Mélangeur Servolift MC	77
2.1.2.5.	Presse à comprimer Fette P1000	78
2.2.	Fabrication des grains minéraux	78
2.2.1.	Description des procédés	78
2.2.1.1.	Granulation en « high shear » et séchage en lit fluidisé	78
2.2.1.2.	Granulation et séchage en lit fluidisé	79
2.2.2.	Résultats expérimentaux	80
2.2.2.1.	Humidité	80
2.2.2.2.	Rendements	80
2.2.2.3.	Répartition granulométrique	81

2.2.2.4.	Ecoulement, densité et indices de Carr et d'Haüsner	82
2.2.3.	Discussion.....	82
2.2.3.1.	Déroulement du procédé	82
2.2.3.2.	Analyse des résultats expérimentaux	83
2.3.	Fabrication des grains vitamines	83
2.3.1.	Description du procédé.....	83
2.3.2.	Résultats expérimentaux.....	84
2.3.3.	Discussion.....	86
2.3.3.1.	Déroulement du procédé	86
2.3.3.2.	Analyse des résultats expérimentaux	86
2.4.	Fabrication des mélanges finaux	87
2.4.1.	Description du procédé.....	87
2.4.2.	Résultats expérimentaux.....	87
2.4.2.1.	Humidité.....	87
2.4.2.2.	Répartition granulométrique	88
2.4.2.3.	Ecoulement, densité et indices de Carr et d'Haüsner.....	89
2.4.3.	Discussion.....	89
2.4.3.1.	Analyse des résultats expérimentaux	89
2.5.	Compression	89
2.5.1.	Paramètres de compression	89
2.5.2.	Profils de compression	90
2.5.2.1.	Mélange final n°1	91
2.5.2.2.	Mélange final n°2.....	93
2.5.3.	Résultats expérimentaux.....	94
2.5.3.1.	Uniformité de masse.....	95
2.5.3.2.	Résistance à la rupture.....	96
2.5.3.3.	Epaisseur	97
2.5.3.4.	Friabilité	98
2.5.3.5.	Temps de désagrégation	99
2.5.4.	Discussion.....	99
2.5.4.1.	Déroulement du procédé	99
2.5.4.2.	Analyse des résultats expérimentaux	100
3.	Mise en stabilité.....	102
3.1.	Programme de stabilité.....	102
3.2.	Résultats de stabilité Physique au temps t=0.....	103
3.3.	Résultats de stabilité Chimique au temps t=0.....	103
3.3.1.	Résultats des dosages	104
3.3.2.	Résultats des contrôles unitaires.....	105
3.4.	Discussion.....	106
CONCLUSION GENERALE		108
BIBLIOGRAPHIE		111
ANNEXE 1		113
ANNEXE 2		114
ANNEXE 3		115

ANNEXE 4 116
ANNEXE 5 117
ANNEXE 6 118
ANNEXE 7 119
ANNEXE 8 120
ANNEXE 9 121
ANNEXE 10 122

ABBREVIATIONS

- ATEX : Atmosphère Explosive
- C.I.P : Cleaning In Place
- C.V: Coefficient de Variation
- GM: Grain Minéral
- GV: Grain Vitamine
- H.R: Humidité Relative
- LF: Lit Fluidisé
- LV: Low Viscosity
- MF: Mélange final
- M.O: Manufacturing Overage
- PEG: Polyéthylèneglycol
- PVP: Polyvidone Pyrrolidone
- RPM: Round Per Minute

LISTE DES FIGURES

- Figure 1: Procédé de granulation par voie humide [2]
- Figure 2: Exemple de granulateur à fort taux de cisaillement [2]
- Figure 3: Les différentes fonctions d'un lit fluidisé [4]
- Figure 4: Les différentes parties d'un lit fluidisé [5]
- Figure 5: Les trois étapes élémentaires du processus de granulation [1]
- Figure 6: Cinétique de la nucléation : (a) mécanisme de distribution ; (b) mécanisme d'immersion [1]
- Figure 7: Différents états de saturation en liquide des grains [1]
- Figure 8 : Principe de la granulation par fusion [6]
- Figure 9 : Nucléation au cours de la « foam granulation » [9]
- Figure 10: Représentation de la mousse recouvrant le lit de poudre [9]
- Figure 11: Equipements nécessaires pour le procédé de « foam granulation » [8]
- Figure 12: Mélangeur-granulateur-sécheur Zanchetta Roto P10
- Figure 13: Lit fluidisé Aeromatic strea-1
- Figure 14 : Broyeur/calibreux Frewitt GLH 002
- Figure 15 : Presse hydraulique ENERPAC
- Figure 16: Voluménoètre de tassement Jel Stav 2003
- Figure 17: Tamiseur Retsch AS200 Control
- Figure 18: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.
- Figure 19 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.
- Figure 20: Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.
- Figure 21: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Figure 22 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

- Figure 23: Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Figure 24 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Figure 25 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Figure 26 : Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Figure 27 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Figure 28 : Histogramme de répartition granulométrique du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Figure 29 : Histogramme représentant la résistance à la rupture du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Figure 30: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.
- Figure 31 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.
- Figure 32 : Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.
- Figure 33 : Encrassage de la cuve
- Figure 34: Croûte formée par le produit de fusion
- Figure 35 : Morceaux de « croûte » retrouvés dans le grain
- Figure 36 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Figure 37 : Histogramme de répartition granulométrique des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Figure 38 : Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Figure 39: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.

- Figure 40: Histogramme de répartition granulométrique des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.
- Figure 41 : Mélangeur-granulateur-sécheur Zanchetta Roto P50
- Figure 42: Lit fluidisé Aeromatic MP3
- Figure 43: Mélangeur Servolift MC
- Figure 44 : Presse à comprimer Fette P1000
- Figure 45 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)
- Figure 46 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux n° 1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)
- Figure 47: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains vitamine n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)
- Figure 48: Histogramme de répartition granulométrique des grains vitamine n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)
- Figure 49: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des mélanges finaux n°1 et 2 (lots pilotes)
- Figure 50: Histogramme de répartition granulométrique des mélanges finaux n° 1 et 2 (lots pilotes)
- Figure 51 : Profil de compression du mélange final n°1.
- Figure 52 : Profil de compression du mélange final n°2.
- Figure 53 : Evolution de la masse des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.
- Figure 54: Evolution de la résistance à la rupture des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.
- Figure 55: Evolution de l'épaisseur des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.
- Figure 56: Evolution de la friabilité des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.
- Figure 57: Evolution du temps de désagrégation moyen des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.

- Figure 58: Evolution de la teneur des actifs au cours de la compression du mélange final n°1.
- Figure 59: Evolution de la teneur des actifs au cours de la compression du mélange final n°2
- Figure 60 : Evolution de la teneur en vitamine C au cours de la compression des mélanges finaux

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I: Différents types de liaisons existants entre les particules [1]
- Tableau II : Avantages et inconvénients de la « melt granulation »
- Tableau III : Avantages et inconvénients de la « foam granulation »
- Tableau IV: Résultats d'humidité résiduelle de l'essai 1 (granulation aqueuse en Zanchetta)
- Tableau V: Résultats d'humidité relative de l'essai 3 (granulation aqueuse en Zanchetta)
- Tableau VI: Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.
- Tableau VII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.
- Tableau VIII : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.
- Tableau IX: Résultats d'humidité relative de l'essai 1 (granulation aqueuse en Zanchetta + séchage en lit fluidisé)
- Tableau X: Résultats d'humidité relative de l'essai 2 (granulation aqueuse en Zanchetta + séchage en lit fluidisé)
- Tableau XI : Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Tableau XII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Tableau XIII : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Tableau XIV : Résultats d'humidité relative des essais de granulation aqueuse en lit fluidisé
- Tableau XV : Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Tableau XVI : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse lit fluidisé.

- Tableau XVII : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Tableau XVIII : Résultats d'humidité relative des essais de « foam granulation »
- Tableau XIX : Résultats du temps d'écoulement du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Tableau XX : Volume apparent et écoulement du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Tableau XXI : Résistance à la rupture du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.
- Tableau XXII: Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.
- Tableau XXIII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.
- Tableau XXIV : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.
- Tableau XXV : Résultats d'humidité résiduelle des essais de granulation aqueuse des vitamines.
- Tableau XXVI : Résultats d'humidité relative des essais de granulation aqueuse des vitamines.
- Tableau XXVII : Résultats des temps d'écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Tableau XXVIII : Volume apparent et écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Tableau XXIX : Résistance à la rupture des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.
- Tableau XXX : Résultats d'humidité résiduelle des essais de granulation aqueuse des grains vitamine avec et sans nicotinamide
- Tableau XXXI : Résultats des temps d'écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.
- Tableau XXXII : Volume apparent et écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.

- Tableau XXXIII : Récapitulatif des paramètres de granulation en Zanchetta
- Tableau XXXIV : Récapitulatif des paramètres de séchage en lit fluidisé
- Tableau XXXV : Récapitulatif des paramètres de granulation et séchage en lit fluidisé
- Tableau XXXVI : Résultats d'humidité relative des grains minéraux n°1 et 2 (lots pilotes)
- Tableau XXXVII : Résultats des rendements des grains minéraux (lots pilotes)
- Tableau XXXVIII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)
- Tableau XXXIX : Récapitulatif des paramètres de granulation en lit fluidisé du grain vitamine n°1
- Tableau XL: Récapitulatif des paramètres de granulation en lit fluidisé du grain vitamine n°2
- Tableau XLI: Résultats d'humidité résiduelle des grains vitamine n°1 et 2 (lots pilotes)
- Tableau XLII : Résultats des rendements des grains vitamine (lots pilotes)
- Tableau XLIII : Volume apparent et écoulement des grains vitamine n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)
- Tableau XLIV : Résultats d'humidité relative des mélanges finaux n°1 et 2 (lots pilotes)
- Tableau XLV : Volume apparent et écoulement des mélanges finaux n° 1 et 2 (lots pilotes)
- Tableau XLVI: Paramètres de compression des mélanges finaux n°1 et 2 (lots pilotes)
- Tableau XLVII : Résultats d'uniformité de masse des lots pilotes.
- Tableau XLVIII : Résultats de résistance à la rupture moyenne des lots pilotes.
- Tableau XLIX : Résultats d'épaisseur moyenne des lots pilotes.
- Tableau L: Résultats de friabilité des lots pilotes.
- Tableau LI : Résultats de temps de désagrégation moyen des lots pilotes.
- Tableau LII : Planning de suivi des études de stabilité des comprimés.
- Tableau LIII : Résultats de stabilité physique au temps t=0
- Tableau LIV : Résultats des contrôles unitaires de la vitamine B6 et du Zinc.

INTRODUCTION

Les comprimés effervescents sont des formes galéniques répandues et de plus en plus utilisées. Ce sont des formes populaires du fait de leur facilité de prise, de leur goût et de leur odeur agréables.

Ces comprimés sont composés d'un acide et d'une base qui, en présence d'eau, réagissent ensemble pour dégager du dioxyde de carbone responsable de l'effervescence.

Aujourd'hui, pour des raisons de stabilité et de productivité, certaines entreprises pharmaceutiques utilisent une étape de granulation utilisant une solution hydro-alcoolique pour la fabrication des comprimés effervescents à base de vitamines et minéraux. Les intérêts de l'utilisation de cette solution sont :

- Diminuer les temps de fabrication. L'alcool étant un solvant très volatile, il permet d'obtenir des temps de séchage très courts.
- Augmenter la stabilité des produits finis. La température de vaporisation de l'alcool étant basse, les températures utilisées lors du procédé de granulation n'ont pas besoin d'être élevées ce qui diminue les risques de dégradation des matières premières thermolabiles. C'est le cas de certaines vitamines mais également du bicarbonate de sodium qui se dégrade à une température avoisinant les 50°C.

De plus, l'utilisation d'une solution liante faiblement concentrée en eau diminue les risques de dégradation des matières premières instables en présence d'eau (exemple : la vitamine C).

- Faciliter la granulation. En effet, les comprimés effervescents sont composés d'un acide et d'une base qui, en présence d'eau, réagissent ensemble pour former de l'eau et dégager du dioxyde de carbone responsable de l'effervescence. Lors de la granulation hydro-alcoolique, la faible quantité d'eau présente dans la solution initie une légère réaction effervescente facilement contrôlable et nécessaire à la granulation.

Cependant, l'utilisation d'un liquide inflammable n'est pas anodine et présente quelques contraintes :

- Contraintes **réglementaires** sur l'approvisionnement, l'utilisation, le stockage de l'alcool mais également sur la gestion des déchets.
- Contraintes de **sécurité** sur les règles de manipulation de l'alcool.
- Contraintes **technologiques** car l'utilisation d'un tel solvant nécessite des équipements spécifiques dits ATEX.
- Contraintes **budgétaires** car l'utilisation d'alcool représente un coût non négligeable pour l'entreprise.

Face à ces différents inconvénients, trouver une méthode de granulation supprimant l'utilisation de l'alcool montre tout son intérêt. C'est dans ce cadre que les travaux de recherche se sont intégrés.

Dans une première partie bibliographique, le mécanisme ainsi que les différentes techniques de granulation utilisées dans ce travail seront décrits afin de situer les connaissances actuelles.

Dans une seconde partie, le travail expérimental sera détaillé. Tout d'abord les essais de formulation utilisant les différentes méthodes de granulation (granulation aqueuse, « foam granulation » et « melt granulation ») seront évoqués, puis les essais pilotes et enfin les résultats des études de stabilité physique et chimique à $t=0$.

En conclusion, un bilan sur les différentes manipulations réalisées et les perspectives possibles sera évoqué.

A. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. La granulation

Le procédé de fabrication des comprimés, effervescents ou non, fait souvent intervenir une étape de granulation dans le but d'améliorer les propriétés d'écoulement, de comprimabilité et de cohésion d'un mélange de poudres.

Le terme de granulation ou d'agglomération désigne le mécanisme d'agrégation de fines particules entre elles afin de former de grosses particules appelées agglomérats.

D'une manière générale, il existe différents types de granulation :

- La granulation thermique ou frittage.
- La granulation par voie sèche (compactage, briquetage...).
- La granulation par voie humide.

Parmi ces différentes familles de procédés, celles les plus couramment employées dans l'industrie pharmaceutique sont les méthodes de granulation par voie sèche et par voie humide.

[1]

N'ayant investigué que la méthode de granulation par voie humide, seule celle-ci sera décrite.

1.1. La granulation par voie humide

La granulation par voie humide consiste à pulvériser, sur un lit de poudre, une phase liquide permettant l'obtention d'agglomérats. Les étapes élémentaires consécutives de ce procédé sont:

- 1) *Le mouillage* : la poudre est mouillée par une phase liquide qui peut être un solide fondu, une solution ou une suspension contenant ou non un liant,
- 2) *La croissance des granulés* : sous l'effet de l'addition de liquide et de l'agitation de la masse granulaire, les particules mises en mouvement rencontrent le liquide puis d'autres particules ce qui conduit au phénomène d'agglomération.
- 3) *Le séchage* : cette opération permet l'évaporation du liquide présent dans les agglomérats humides conduisant à la formation de ponts solides. Ces derniers assurent la cohésion finale des agglomérats. Cette étape peut être réalisée dans le même appareil ou dans un appareil annexe. [1]

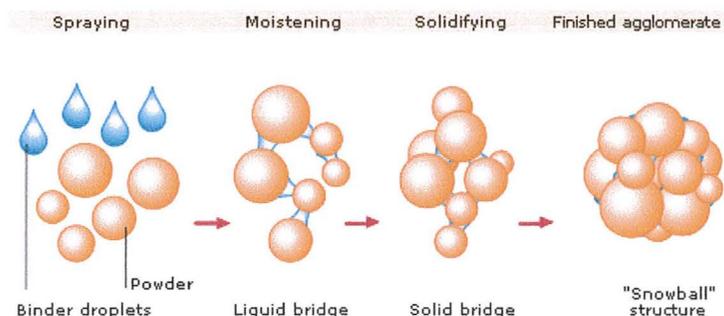


Figure 1: Procédé de granulation par voie humide [2]

1.1.1. Les équipements les plus utilisés

Les granulateurs à fort taux de cisaillement ainsi que les lits fluidisés sont les équipements les plus utilisés pour la réalisation de l'étape de granulation.

1.1.1.1. Les granulateurs à fort taux de cisaillement

Ils sont également appelés « high shear Mixer ». Tous ces équipements ont en commun :

- Une **cuve** dont la géométrie participe, avec l'action de l'outil de mélange, à la qualité de l'homogénéisation. Dans certains cas la présence d'une double enveloppe permet soit de chauffer soit de refroidir le mélange de poudres au cours de la granulation.
- Une **pâle** qui correspond à l'outil de mélange et de granulation. Celle-ci est souvent située au fond de la cuve.
- Un **émoteur** dont le rôle est d'homogénéiser les poudres pendant le mélange à sec et de casser les mottes pendant la granulation.
- Une **vanne de vidange**.

En option, on peut rencontrer :

- Une **enceinte étanche** qui va permettre un fonctionnement sous vide ou sous gaz inerte. Le vide est utilisé dans les opérations de chargement et dans l'étape de séchage. L'inertisation de l'enceinte à l'azote est utilisée pour prévenir le risque d'explosion et pour protéger le produit si celui-ci est sensible à l'oxydation.
- Une **double enveloppe** qui va permettre le réchauffement et le refroidissement du contenu de la cuve.

- Le nettoyage en place (C.I.P)

Quand le granulé obtenu est séché, on parle de mélangeur-granulateur-sécheur ou encore « one pot granulators » en anglais. [3]

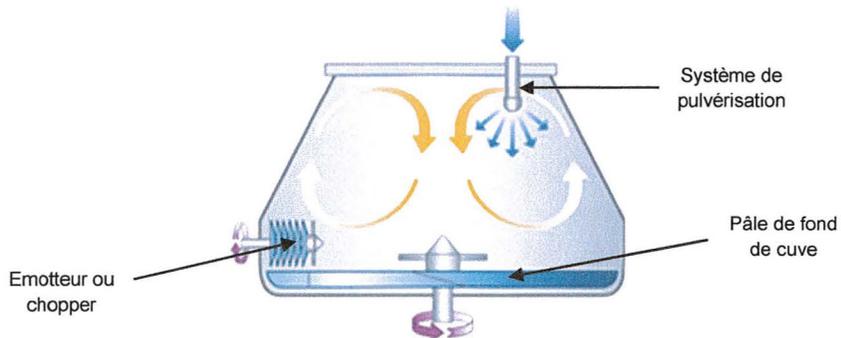


Figure 2: Exemple de granulateur à fort taux de cisaillement [2]

Les différentes étapes du procédé de granulation en « high shear » sont :

1. **Mélange** des poudres à l'aide de la pôle de fond de cuve.
2. **Pulvérisation** de la solution mouillante à l'aide d'une buse de diamètre défini.
3. **Granulation**.
4. **Séchage** grâce à l'utilisation de la double enveloppe chauffante et/ou du vide.
5. **Refroidissement**.
6. **Déchargement**.

1.1.1.2. Les lits fluidisés

Ces équipements sont de plus en plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique du fait de leurs multiples fonctions : séchage, granulation et enrobage.

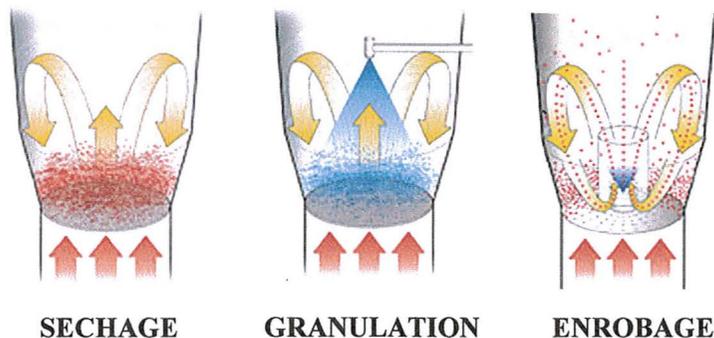


Figure 3: Les différentes fonctions d'un lit fluidisé [4]

Ils sont composés:

- D'un **plénum** d'entrée d'air
- D'une **cuve** à matière
- D'une **chambre d'expansion**
- De **filtres** (filtres cartouches, filtres à manches...)

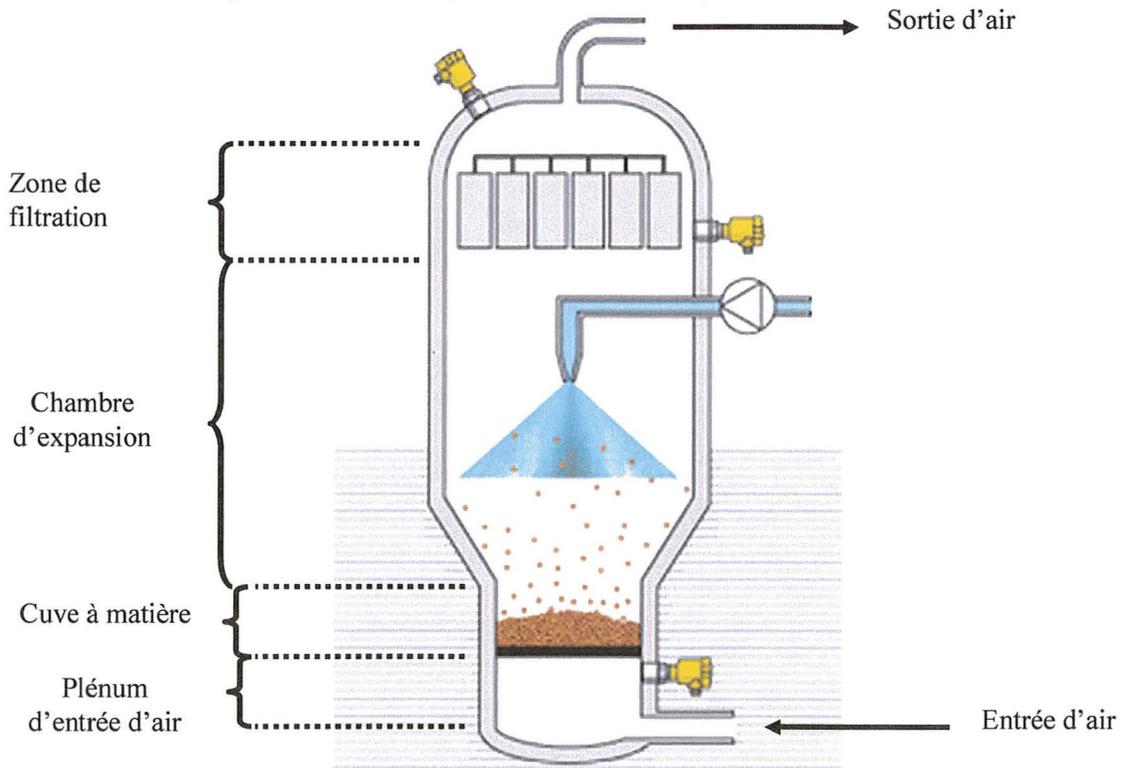


Figure 4: Les différentes parties d'un lit fluidisé [5]

Les étapes du procédé de granulation sont :

1. **Mélange** des poudres : Un débit d'air chaud continu traverse l'équipement de bas en haut permettant la mise en température et le mélange des poudres par fluidisation.
2. **Pulvérisation** de la solution mouillante et **granulation** : A l'aide d'une buse de diamètre défini la phase liquide est pulvérisée de façon continue. Un début de séchage du grain est possible grâce au débit d'air traversant l'équipement.
3. **Séchage** : Cette étape est réalisée grâce au débit d'air chaud.
4. **Refroidissement** : Cette étape est réalisée grâce au débit d'air froid.
5. **Déchargement**.

1.1.2. Modes de liaison entre les particules

L'agglomération des particules dépend des propriétés physico-chimiques des matières premières rentrant dans la composition des grains. La plupart des travaux réalisés dans le domaine de l'agglomération exploitent les conclusions des études de Rumpf [1958, 1974]. Cet auteur a recensé les différentes liaisons existant entre les particules solides, en présence ou non de lien matériel. Il a montré la contribution des forces interfaciales, des couches adsorbées, des liaisons capillaires et des forces intermoléculaires d'attraction. Ces liaisons peuvent être divisées en deux groupes :

Les liaisons existant en présence de lien matériel :

- Les **ponts solides**, créés par transfert de matière (fusion, frittage, recristallisation de substances dissoutes, réaction chimique),
- Les **ponts quasi-liquides**, peu mobiles ou à mobilité restreinte, engendrés par des macromolécules ou des polymères de haute viscosité qui forment des liaisons fortes très proche des ponts solides,
- Les liaisons dues à des liquides mobiles (**ponts liquides**) et créées par des forces de capillarité ou de tension interfaciale.

Les liaisons existant sans lien matériel :

- L'**enchevêtrement mécanique** dû à la forme et à la rugosité de surface des particules,
- Les **liaisons de type Van der Waals, hydrogènes, électrostatiques, magnétiques**. Ces liaisons immatérielles ne peuvent s'établir que si les distances interparticulaires sont faibles. [1]

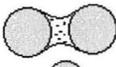
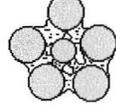
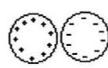
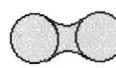
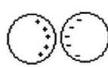
sans lien matériel	avec lien matériel
enchevêtrement 	pont liquide 
Van der Waals 	capillarité liquide 
électrostatique :	
isolant 	pont solide 
conducteur 	frittage 

Tableau I: Différents types de liaisons existants entre les particules [1]

1.1.3. Mécanisme d'agglomération

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

Les travaux récents réalisés dans le domaine de la granulation humide ont permis de séparer le processus de granulation en trois étapes élémentaires pouvant se produire simultanément ou successivement :

- *Le mouillage/nucléation* : Cela consiste à disperser la solution liante dans le milieu granulaire. Cette étape conduit à la formation de fins agglomérats appelés nucléi,
- *La densification/croissance* : Les particules partiellement mouillées et les nucléi coalescent entre eux conduisant ainsi à la formation de granulés.
- *L'attrition/rupture* : Ce phénomène consiste à "casser" les agglomérats obtenus. Il est très important dans le cas où la vitesse d'agitation est importante ou lorsque les granulés sont séchés durant leur croissance. [1]

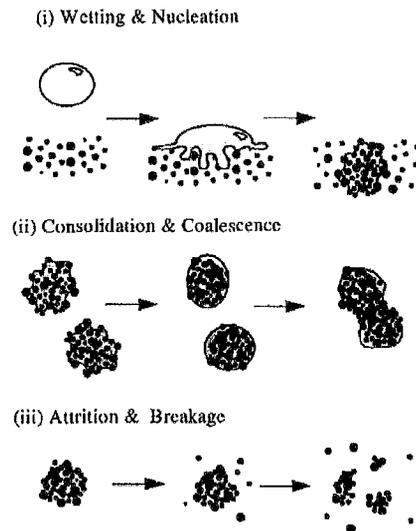


Figure 5: Les trois étapes élémentaires du processus de granulation [1]

1.1.3.1. Mouillage et nucléation

La compréhension du mécanisme de nucléation de particules primaires est primordiale puisque c'est ce mécanisme qui va imposer la distribution granulométrique des nucléi et ainsi conditionner la croissance ultérieure des granulés.

En général, la formation des nucléi dépend fortement des paramètres thermodynamiques et de la cinétique de mouillage ainsi que des paramètres du procédé. La taille des nucléi augmente avec la taille des gouttelettes pulvérisées, la viscosité de la solution liante, la vitesse d'agitation et le pouvoir mouillant de la solution liante.

La taille de la goutte de la solution liante est un paramètre important qui affecte d'une manière considérable la cinétique de mouillage et de nucléation. Schaefer et Mathiesen [1996] ont proposé deux mécanismes de nucléation :

- Si la **taille des gouttes est inférieure à la taille des particules**, la nucléation se passe par la distribution des gouttes à la surface des particules individuelles qui conduit par la suite à la coalescence des particules entre elles.
- Si la **taille de la goutte est supérieure à la taille des particules**, la nucléation se fait par l'immersion de fines particules dans la goutte. Dans ce cas la totalité de l'espace interstitiel des nucléi formés est remplie par le liquide. [1]

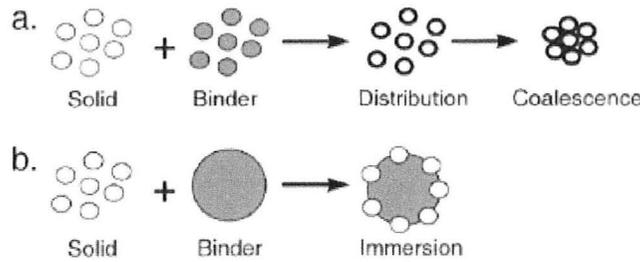


Figure 6: Cinétique de la nucléation : (a) mécanisme de distribution ; (b) mécanisme d'immersion [1]

1.1.3.2. Densification et croissance

Lors de cette étape, les particules solides s'agglomèrent entre elles par des ponts liquides mobiles. Ce mécanisme est considéré comme une étape déterminante du processus de granulation qui contrôle les propriétés mécaniques des agglomérats lors de la croissance.

En granulation on peut distinguer quatre états des granulés formés selon la valeur du degré de saturation en liquide : l'état **pendulaire**, **funiculaire**, **capillaire** et l'agglomérat **liquide** (suspension).

- Dans l'état pendulaire, les particules sont maintenues entre elles par de petits anneaux de liquide. Cette adhésion est le résultat des forces de tension à l'interface liquide/air et de la pression hydrostatique dans le pont liquide.
- L'état funiculaire représente un état intermédiaire.
- L'état capillaire est atteint quand l'air contenu dans les interstices disparaît. Dans cet état, les particules sont maintenues entre elles par succion.
- L'état d'agglomérat liquide n'est jamais recherché car il peut entraîner la prise en masse totale du milieu. [1]

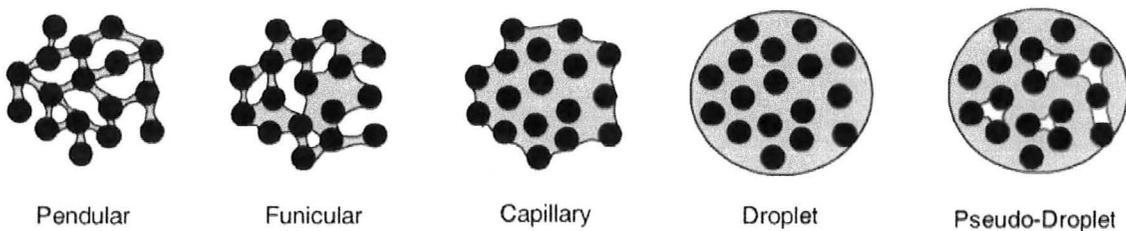


Figure 7: Différents états de saturation en liquide des grains [1]

1.1.3.3. Rupture et attrition

Ce phénomène se produit quand les forces de rupture dues aux chocs répétés au cours du procédé excèdent les forces de consolidation des agglomérats humides. Les conditions de rupture des agglomérats et leurs propriétés mécaniques dépendent notamment du cisaillement et de la résistance des grains. [1]

1.1.4. Autres techniques de granulation

Les techniques décrites ci-dessous sont considérées comme étant des méthodes de granulation par voie humide.

1.1.4.1. La granulation par fusion (« melt-granulation »)

Cette technique de granulation utilise comme phase liquide un solide fondu. Elle a donc pour avantage de ne pas utiliser de solvant. Le principe général réside dans l'ajout d'un produit solide dit « de fusion » au sein du lit de poudre. La caractéristique principale du produit est sa température de fusion. Celle-ci doit être inférieure aux températures de dégradation des matières de la formule.

Cette technique peut être réalisée en « high shear » mais également en lit fluidisé.

Principe de la granulation par fusion :

- Tout d'abord, le mélange de poudre est brassé et chauffé.
- Une fois la température de fusion du produit « de fusion » atteinte, celui-ci va changer d'état et passer sous forme liquide.
- Sous l'état liquide, il va enrober les fines particules qui vont ensuite pouvoir s'agglomérer entre elles pour former des agglomérats ou granulés.
- Ensuite le contenu de la cuve est refroidi ce qui permet au produit de « fusion » de repasser sous forme solide et de former des ponts « solides » entre les particules. La présence de ces ponts est responsable de la bonne cohésion et de la bonne résistance des granulés formés.

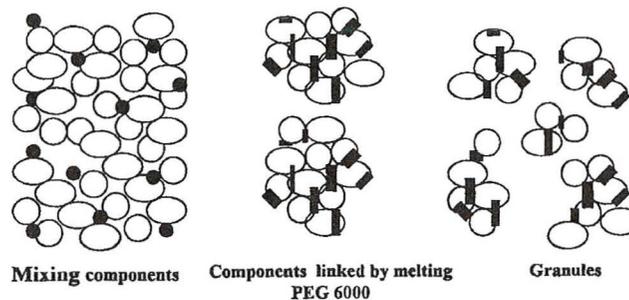


Figure 8 : Principe de la granulation par fusion [6]

Les avantages et inconvénients de cette technique sont résumés dans le tableau ci dessous [7] :

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'utilisation de solvant - Pour les comprimés effervescents, cela évite une trop grande consommation de CO₂ au cours de la granulation. - Peut être réalisée dans des équipements différents - Rapide et économique - Utile pour les produits hydrosensibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté du choix du produit de fusion - Ne convient pas à des produits thermosensibles - Procédé difficile à ajuster et à contrôler

Tableau II : Avantages et inconvénients de la « melt granulation »

1.1.4.2. La granulation par la mousse (« foam-granulation »)

La granulation par la mousse est un procédé assez récent (2003). Les premiers essais réalisés montrent que cette technique a pour avantages de nécessiter moins d'eau et moins de liant.

Le principe est le suivant :

- Une mousse est formée à partir d'une solution aqueuse contenant un agent moussant dans laquelle de l'air est injecté.
- La mousse est ensuite disposée sur le lit de poudre de façon à le recouvrir entièrement.

- Ensuite, grâce à un brassage, la mousse est mélangée aux poudres et vient recouvrir les fines particules qui vont ensuite s'agglomérer entre elles et former des granulés. [8] [9] [10]

Cette technique de granulation peut être réalisée dans des granulateurs à fort taux de cisaillement mais également dans des lits fluidisés.

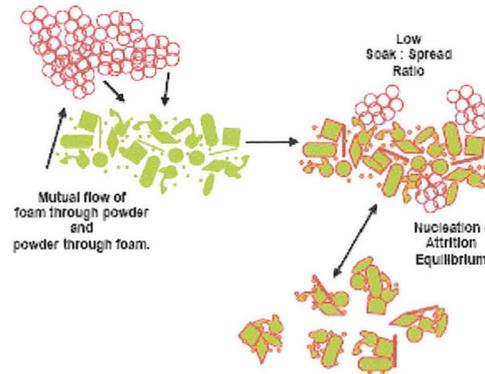


Figure 9 : Nucléation au cours de la « foam granulation » [9]



Figure 10: Représentation de la mousse recouvrant le lit de poudre [9]

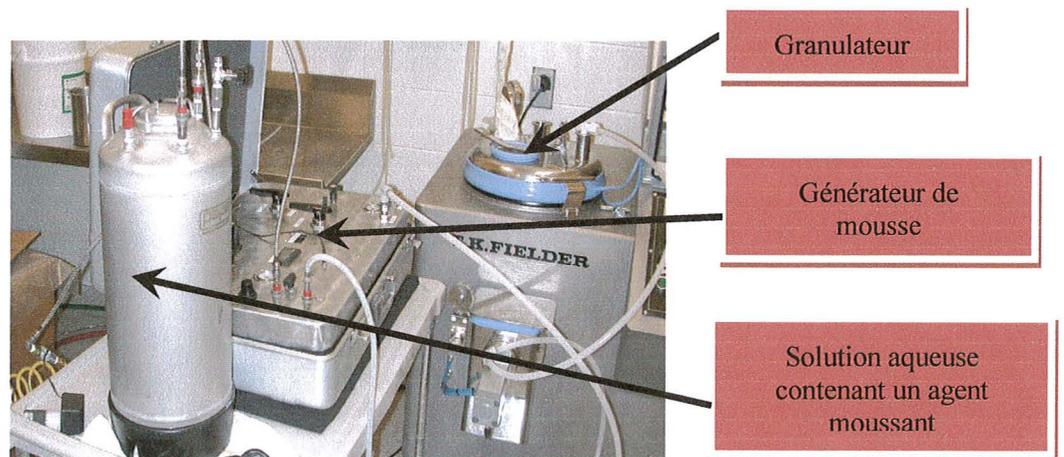


Figure 11: Equipements nécessaires pour le procédé de « foam granulation » [8]

Les avantages et les inconvénients de cette méthode sont récapitulés dans le tableau suivant [11] :

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> - Améliore la distribution du liant - Réduit la quantité de liant requis - Moins d'eau ajoutée sur le lit de poudre - Phénomène de « caking » éliminé - Pas besoin de buse de pulvérisation - Procédé simplifié - Améliore la robustesse du procédé - Réduit les temps de séchage (moins d'eau) - Réduit les temps de fabrication - Réduction des coûts de production 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite des équipements spécifiques pour générer de la mousse. - Il faut une bonne qualité de mousse (viscosité, granulométrie...)

Tableau III : Avantages et inconvénients de la « foam granulation »

B. PARTIE EXPERIMENTALE

1. Formulation du grain minéral et du grain vitamine

1.1. Matériel et méthode

1.1.1. Méthode

Pour réaliser les différents travaux de recherche, une formule de comprimé effervescent composé de vitamines et de minéraux est choisie comme référence. Cette formule sert de base à l'enchaînement des différentes réflexions et manipulations. Celle-ci est composée de 3 grandes parties :

- *Les matières premières composant le "grain minéral"* : Magnésium, zinc, calcium, bicarbonate de sodium, jus de betterave rouge, beta carotène, acide citrique, mannitol, potassium et polysorbate.
- *Les matières premières composant le "grain vitamine"* : Vitamine C, vitamine B1, vitamine B2, vitamine B6, nicotinamide, aspartame, mannitol et polysorbate.
- *Les matières composant le "mélange externe"* : Mélange de vitamines, bicarbonate de sodium et arôme.

La formule de référence étant composée d'un grain minéral et d'un grain vitamine, deux problématiques différentes sont à prendre en compte.

Les premières recherches sont portées sur la granulation des minéraux. Le but étant de déterminer la meilleure technique de granulation, la meilleure formule et les équipements à utiliser. Ici, les différentes techniques de granulation étudiées sont : la granulation aqueuse, la « foam granulation » et la « melt granulation ». Les essais de granulation sont réalisés à l'aide d'un « high shear » seul, d'un lit fluidisé seul ou de l'association de ces deux équipements. Afin de comparer les grains obtenus et de déterminer le meilleur essai, des tests pharmacotechniques sont réalisés: densité et répartition granulométrique des mélanges ainsi que la résistance à la rupture des comprimés. La taille de lot des essais est de 2,5Kg.

Dans un deuxième temps, le travail réalisé consiste à optimiser la granulation des vitamines. Par choix stratégique, seule la granulation aqueuse en lit fluidisé est investiguée. Plusieurs vitamines de la formule sont instables en présence d'eau. L'utilisation d'un lit

fluidisé permet de réduire le temps de contact eau/vitamine et de diminuer les risques de dégradation.

Les mêmes tests pharmacotechniques que précédemment sont réalisés. La taille de lot des essais est de 0,5Kg.

1.1.2. Matériel

1.1.2.1. Mélangeur-granulateur-sécheur Zanchetta Roto P10

Pour certains essais l'équipement est utilisé en tant que mélangeur-granulateur-sécheur. Pour d'autres seules les fonctions de mélange et de granulation sont recherchées.

Les caractéristiques techniques de l'appareil sont :

- Volume de cuve égal à 10L soit une capacité comprise entre 1 et 5Kg.
- Température de la double enveloppe : 10 à 90°C.
- Vitesse de la pâle de fond de cuve : jusque 680 tours/minute.
- Vitesse du chopper : 2700 tours/minute.
- Vide par régulation dynamique.
- 3 diamètres de buse disponibles : 0,8 ; 1 et 1,2 mm.
- Fonction de tilting (mouvement de balancier).



Figure 12: Mélangeur-granulateur-sécheur Zanchetta Roto P10

1.1.2.2. Lit fluidisé Aeromatic STREA-1

Bien que cet équipement soit utilisé en grande majorité en tant que sécheur, ses fonctions de mélangeur et de granulateur sont recherchées pour certaines manipulations.

Les caractéristiques techniques de l'équipement sont :

- Débit d'air de 2m³/minute.
- Capacité de chauffe de 90°C.
- Volume standard de la cuve égal à 16,5L.
- Volume de produit compris entre 200ml et 2L.
- Pompe péristaltique pour le transfert de la solution liante lors de la granulation.
- 3 diamètres de buse disponibles : 0,5 ; 0,8 et 1,1 mm.
- Pulvérisation possible en « top spray », « bottom spray » et « tangentiel spray ».



Figure 13: Lit fluidisé Aeromatic strea-1

1.1.2.3. Broyeur calibreur Frewitt GLH002

Ce broyeur / calibreur est utilisé pour les étapes de calibration sèche et humide. Deux positions de broyage sont disponibles : « couteaux » ou « marteaux ». Seule la position « couteaux » est choisie. Pour le calibrage, plusieurs diamètres de grille de calibrage peuvent être utilisés : 0,5 ; 0,8 ; 1 ; 1,5 ; 2 et 2,5 mm.



Figure 14 : Broyeur/calibreur Frewitt GLH 002

1.1.2.4. Presse hydraulique ENERPAC

Cette presse manuelle sert à transformer une poudre ou un mélange de poudre en un comprimé. Les forces de compression sont comprises entre 0 et 10 000 Kg.



Figure 15 : Presse hydraulique ENERPAC

1.1.2.5. Voluménoètre de tassement Jel Stav 2003

Cet appareil permet de réaliser les tests de tassement nécessaires pour le calcul des densités (densité non tassée et densité tassée) et des indices de Carr et d'Haüsner traduisant l'aptitude à l'écoulement de l'échantillon testé (poudre ou grain).



Figure 16: Voluménoètre de tassement Jel Stav 2003

1.1.2.6. Tamiseur Retsch AS 200 Control

Le tamiseur permet d'obtenir les courbes de répartition granulométriques des grains et des mélanges de poudres. L'amplitude du tamiseur peut être choisie entre 0 et 5 mm et le temps des vibrations peut être paramétré jusque 99 minutes. Pour les tests, la durée des vibrations est de 3 minutes et l'amplitude de 1,5 mm.

Les tamis utilisés pour les répartitions granulométriques ont des tailles de mailles de 90 μ m, 125 μ m, 180 μ m, 250 μ m, 355 μ m, 500 μ m, 710 μ m et 1000 μ m.



Figure 17: Tamiseur Retsch AS200 Control

1.2. Optimisation du grain minéral

1.2.1. Granulation aqueuse

1.2.1.1. Granulation et séchage en « high shear »

1.2.1.1.1. Logique de réalisation des essais

A partir de la formule de base les modifications suivantes sont apportées :

ESSAI 1 : Elimination du bicarbonate de sodium afin d'éviter qu'une réaction effervescente trop importante et non maîtrisable ne se produise au cours de la granulation. Ajout d'un liant à sec, la PVP K30, à une concentration de 3% p/p.

⇒ Cet essai va permettre de voir s'il est possible d'obtenir un granulé par la technique de granulation aqueuse avec ajout de liant.

ESSAI 2 : Elimination du bicarbonate de sodium et ajout, à sec, d'un autre type de liant, la maltodextrine, à une concentration de 10% p/p.

⇒ Cet essai va permettre de comparer les deux types de liants différents.

ESSAI 3 : Utilisation du bicarbonate de sodium à hauteur de 50mg/comprimé.

⇒ Cet essai va permettre de voir si l'intensité de la réaction effervescente, engendrée une fois le couple acide/base en contact avec l'eau, n'est pas trop importante et permet de granuler.

1.2.1.1.2. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 1*.

- **Etape 1** : Pesée des matières premières en salle sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot pour les essais est de 2,5Kg.
- **Etape 2** : Préparation de la solution liante. Ne connaissant pas la quantité de solution nécessaire à la granulation, le polysorbate est dissout dans une petite fraction d'eau et si besoin, de l'eau supplémentaire est pulvérisée en « extra water ».
- **Etape 3-4-5-6** : Mélange, granulation, séchage et refroidissement. La vitesse de la pale de fond de cuve du Zanchetta est augmentée de façon progressive allant de 50 rpm pour le mélange, 100 rpm pour la pulvérisation à 150 rpm pour la granulation. La

double enveloppe chauffante et le vide sont utilisés au cours du séchage ainsi que la fonction « tilting » quand cela été possible.

- Etape 7 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 1.5 mm.

1.2.1.1.3. Résultats expérimentaux

1.2.1.1.3.1. Humidité

Pour la mesure de l'humidité deux techniques peuvent être utilisées :

- Mesure de l'humidité relative à l'équilibre. Cette mesure est réalisée à l'aide d'un appareil appelé Rotronic. La valeur cible à atteindre est \leq à 15%.
- Mesure de l'humidité résiduelle par la technique de perte à la dessiccation. Cette mesure est réalisée à l'aide d'une thermobalance infra-rouge. Cette technique consiste à mesurer la variation de poids d'un échantillon après une exposition à une température donnée. Pour les mesures, un échantillon de grain minéral d'environ 10g est placé à 90°C pendant 5 minutes. La valeur cible à atteindre est \leq 1%.

Pour les formules contenant du bicarbonate de sodium la mesure de l'humidité se fait par la technique de mesure de l'humidité relative à l'équilibre. La technique de perte à la dessiccation ne pouvant pas être utilisée car au-delà de 50°C, le bicarbonate de sodium se dégrade et dégage du CO₂ ce qui fausse les résultats.

ESSAI 1 :

Durée du séchage (min)	Humidité résiduelle (%)
T278	1.7

Tableau IV: Résultats d'humidité résiduelle de l'essai 1 (granulation aqueuse en Zanchetta)

ESSAI 3 :

Durée du séchage (min)	Humidité relative (% à °C)
T104	20 à 20°C

Tableau V: Résultats d'humidité relative de l'essai 3 (granulation aqueuse en Zanchetta)

1.2.1.1.3.2. Répartition granulométrique

Afin de mettre en évidence la granulation, des tests sont réalisés sur le mélange de poudres.

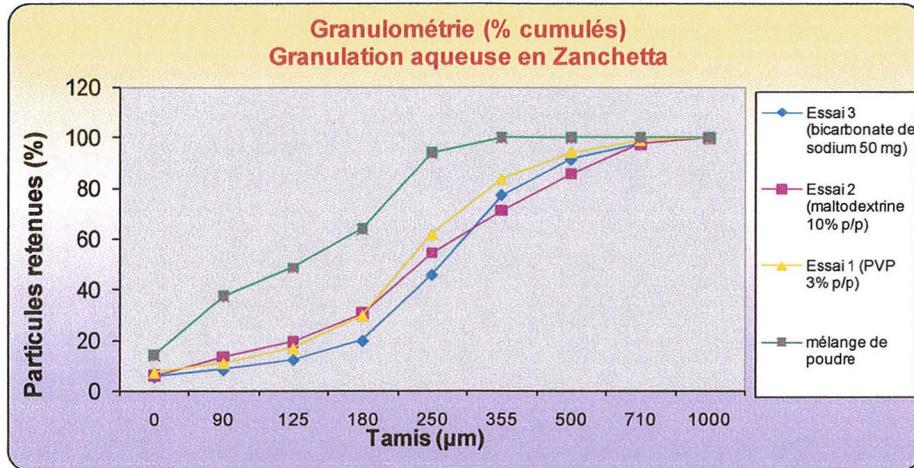


Figure 18: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.

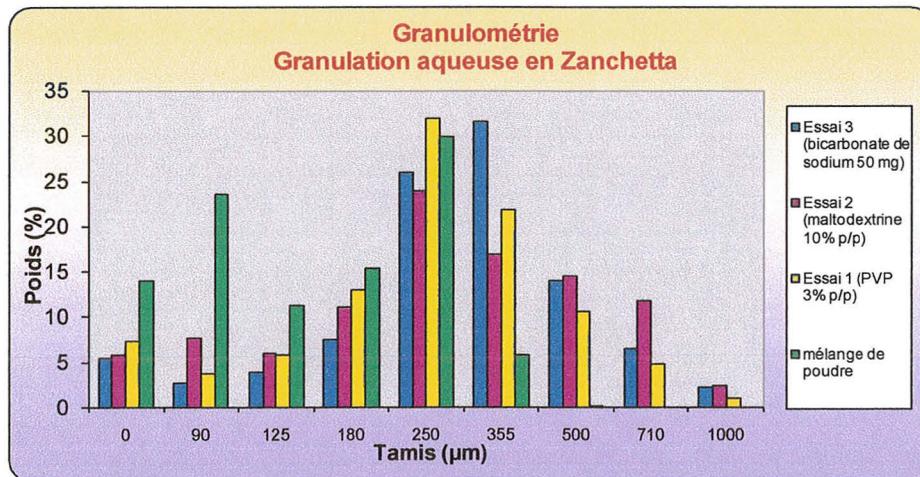


Figure 19 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.

1.2.1.1.3.3. Temps d'écoulement

Ce test est réalisé sur un échantillon de 100g. L'écoulement est considéré comme libre si l'échantillon s'écoule en moins de 10 secondes.

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Temps d'écoulement (s)	9	5	6	5

Tableau VI: Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.

1.2.1.1.3.4. Densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Masse d'échantillon M (g)	100	101	100	100
V_0 (ml)	116	133	136	136
V_{10} (ml)	109	126	129	130
V_{500} (ml)	92	117	117	119
$V_{10}-V_{500}$ (ml)	17	9	12	11
V_{1250} (ml)	90	116	114	117
Densité non tassée = M/V_0 (g/ml)	0.86	0.76	0.74	0.74
Densité tassée = M/V_{1250} (g/ml)	1.11	0.87	0.88	0.86
Indice d'Haüsner = V_0/V_{1250}	1.29 Écoulement passable	1.15 Écoulement bon	1.19 Écoulement moyen	1.16 Écoulement bon
Indice de Carr = $100 \times (V_0 - V_{1250})/V_0$ [%]	22 Écoulement passable	13 Écoulement bon	16 Écoulement moyen	14 Écoulement bon

Tableau VII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.

1.2.1.1.3.5. Resistance à la rupture

Pour les tests de résistance à la rupture, la presse hydraulique ENERPAC est utilisée. La taille du diamètre du poinçon est de 25 mm et le revêtement est en adoprène.

Dans chaque cas, le test est réalisé sur 3 comprimés ayant une masse de 4 g et composés uniquement du grain minéral sec.

Force de compression (Kg)	RESISTANCE A LA RUPTURE (N)			
	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
1000	6	15	15	29
2000	13	33	40	51
3000	22	41	47	92
4000	28	40	77	98
5000	30	87	66	90
6000	38	53	79	87

Tableau VIII : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.

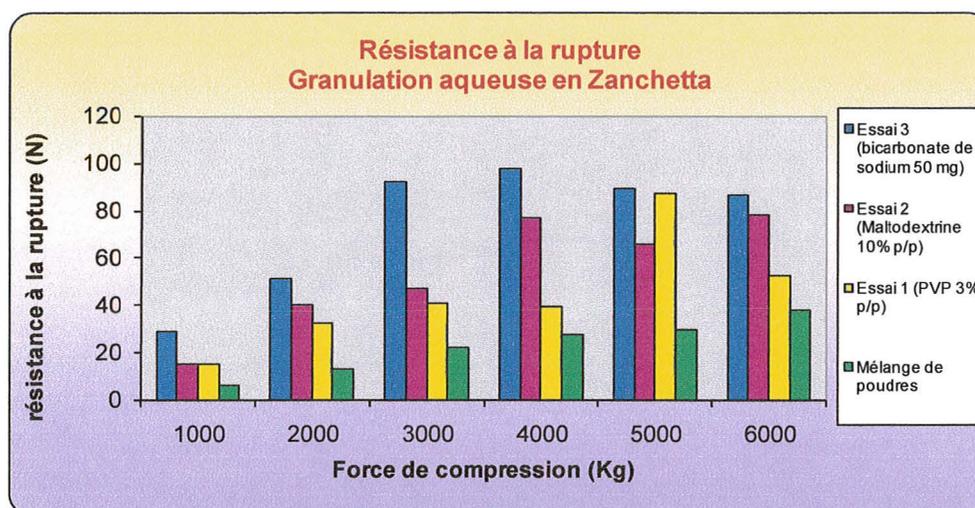


Figure 20: Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta.

1.2.1.1.4. Discussion

1.2.1.1.4.1. Déroulement du procédé

✓ **Essai 1 :** L'ajout de la PVP K30 à la concentration de 3% (p/p) permet l'obtention de granulés. La quantité d'eau pulvérisée est de 5,57% (p/p). Le temps de séchage en « high shear » est long. Même après 4 heures de séchage l'humidité du grain est toujours supérieure à la valeur cible. A la fin de la granulation, des phénomènes de grippage de la pale de fond de cuve sont observés et causent l'arrêt de celle-ci. Cette caractéristique est très importante à prendre en compte car cela rend une industrialisation impossible. En effet, il n'est pas

envisageable de réaliser un nettoyage de l'équipement après chaque grain produit car cela augmenterait de façon considérable les temps de production.

✓ *Essai 2* : L'ajout de maltodextrine à la concentration de 10% (p/p) permet l'obtention de granulés. La quantité d'eau pulvérisée est de 4,45% (p/p). Comme précédemment des phénomènes de grippage de la pâle apparaissent et celle-ci se bloque à la fin de la granulation.

✓ *Essai 3* : L'ajout de bicarbonate de sodium au sein de la formule permet de déclencher une légère réaction effervescente permettant la granulation. La quantité d'eau pulvérisée est de 4,72% (p/p). Au cours du séchage la pâle de fond de cuve s'est encore une fois bloquée. Le temps du procédé dans son ensemble est long et ceci s'explique par le fait que le Zanchetta n'est pas un équipement conçu pour le séchage d'un grain obtenu par granulation aqueuse. Le chauffage par la double enveloppe associé au vide ne suffit pas à évaporer l'eau assez rapidement.

L'analyse du déroulement des différents essais montre que le procédé réalisé en « high shear » seul n'est pas optimal car les temps de séchage sont longs et la pâle se bloque au cours de cette étape. Pour les essais suivants, l'étape de séchage se fera dans un lit fluidisé.

1.2.1.1.4.2. Analyse des résultats expérimentaux

Pour avoir un bon écoulement du grain, le pourcentage de « fines » particules doit être inférieur à 20% après la granulation. Obtenir un grain possédant de bonnes caractéristiques d'écoulement est important notamment pour : une alimentation correcte des machines (bon écoulement dans la trémie d'alimentation d'une presse à comprimer par exemple), la reproductibilité de la dose, une bonne homogénéité des comprimés ...

En théorie :

- Si taux de fines > 20% : les fines particules vont former un réseau continu empêchant le bon écoulement du grain.
- Si taux de fines < 20% : le nombre de points de contact entre les particules est faible ce qui favorise l'écoulement.

Le taux de « grosses » particules a également son importance. S'il est trop élevé des problèmes de démélangement et de mauvaise uniformité de teneur des comprimés peuvent se produire.

Selon leur taille les particules sont classées de la façon suivante :

- Les particules de taille \leq à 125 μm sont considérées comme « fines ».
- Les particules de taille \geq à 355 μm sont considérées comme « grosses ».
- Les particules de taille comprise entre 125 et 355 μm sont considérées comme « intermédiaires ».

En comparant les courbes de granulométrie des différents essais avec celle du mélange de poudres, la granulation est mise en évidence. On voit que le taux de « fines » est diminué et que les taux de « grosses » particules et de taille intermédiaire sont augmentés.

L'essai 3 présente les meilleurs résultats. C'est avec cette formule qu'il reste le moins de « fines » après granulation et que l'on obtient les meilleures caractéristiques d'écoulement et de compression.

L'analyse du graphique de résistance à la rupture montre que, pour l'essai 3, il n'y a pas besoin d'appliquer une force de compression importante pour avoir une résistance à la rupture convenable. A une force de compression de 3000 Kg les comprimés contenant du bicarbonate de sodium sont environ deux fois plus durs que ceux contenant un liant et environ cinq fois plus durs que le mélange de poudres.

Au vu de ces résultats, l'utilisation d'un liant est abandonnée, il n'est pas nécessaire à la granulation et son ajout induirait un coût supplémentaire.

1.2.1.2. Granulation en « high shear » et séchage en lit fluidisé

1.2.1.2.1. Logique de réalisation des essais

A partir de la formule de base les modifications suivantes sont apportées :

ESSAI 1 : Ajout du bicarbonate de sodium à la concentration de 50 mg par comprimé. Cet essai est identique à l'essai 3 de la granulation aqueuse en « high shear » seul.

⇒ Cet essai va permettre d'observer une diminution ou non du temps de séchage.

ESSAI 2 : Ajout de bicarbonate de sodium à la concentration de 200 mg par comprimé.

⇒ Cet essai va permettre d'évaluer l'impact de l'augmentation de la concentration de bicarbonate de sodium.

1.2.1.2.2. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 2*.

- Etape 1 : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot pour les essais est de 2,5 Kg.
- Etape 2 : Préparation de la solution liante. Ne connaissant pas la quantité de solution nécessaire à la granulation, le polysorbate est dissout dans une petite fraction d'eau et si besoin, de l'eau supplémentaire est pulvérisée en « extra water ».
- Etape 3-4 : Mélange et granulation dans le Zanchetta. Pour ces étapes les mêmes vitesses que pour les essais précédents ont été utilisées.
- Etape 5 : Calibration humide. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 1,5 mm.
- Etape 6-7 : Séchage et refroidissement. Ces étapes sont réalisées dans un lit fluidisé.
- Etape 8 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 1,5 mm.

1.2.1.2.3. Résultats expérimentaux

1.2.1.2.3.1. Humidité

La capacité de la cuve du Strea-1 étant inférieure à celle du Zanchetta, le lot est séché en trois fractions.

ESSAI 1 :

	Durée du séchage (min)	Humidité relative (% à °C)
Première fraction	20	6 à 20°C
Deuxième fraction	15	8 à 20°C
Troisième fraction	15	7 à 20°C

Tableau IX: Résultats d'humidité relative de l'essai 1 (granulation aqueuse en Zanchetta + séchage en lit fluidisé)

ESSAI 2 :

	Durée du séchage (min)	Humidité relative (% à °C)
Première fraction	15	6 à 20°C
Deuxième fraction	10	10 à 20°C
Troisième fraction	10	6 à 20°C

Tableau X: Résultats d'humidité relative de l'essai 2 (granulation aqueuse en Zanchetta + séchage en lit fluidisé)

1.2.1.2.3.2. Répartition granulométrique

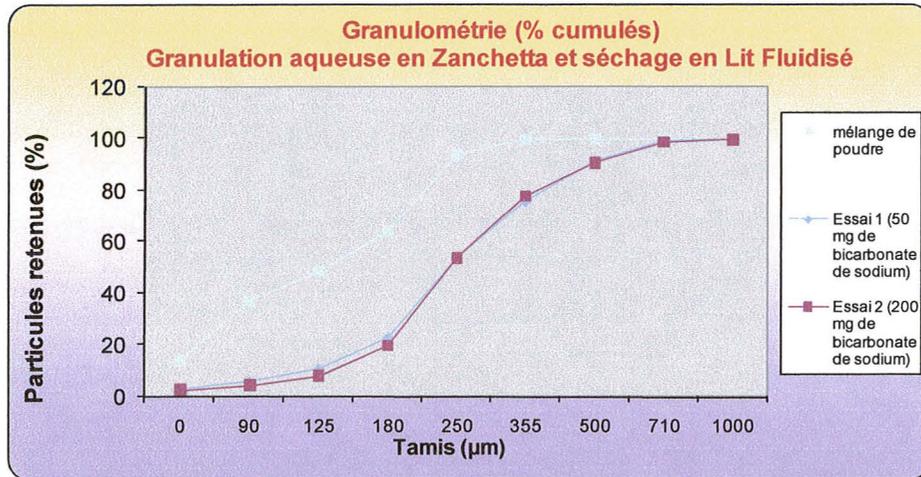


Figure 21 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

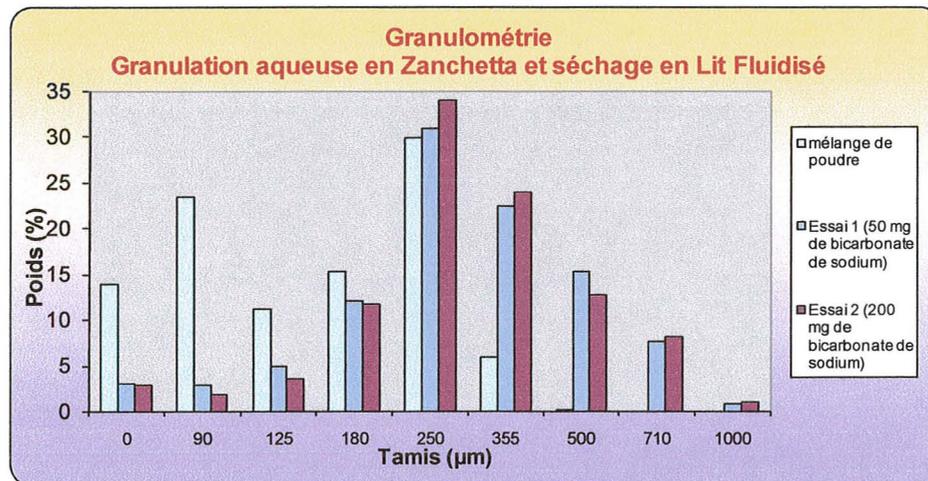


Figure 22 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.1.2.3.3. Temps d'écoulement

	Mélange de poudre	Essai 1	Essai 2
Temps d'écoulement (s)	9	6	5

Tableau XI : Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.1.2.3.4. Densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2
Masse d'échantillon M (g)	100	100	100
V ₀ (ml)	116	139	131
V ₁₀ (ml)	109	132	124
V ₅₀₀ (ml)	92	120	113
V ₁₀ -V ₅₀₀ (ml)	17	12	11
V ₁₂₅₀ (ml)	90	118	111
Densité non tassée = M/V ₀ (g/ml)	0.86	0.72	0.76
Densité tassée = M/V ₁₂₅₀ (g/ml)	1.11	0.85	0.9
Indice d'Haüsner = V ₀ /V ₁₂₅₀	1.29 Ecoulement passable	1.18 Ecoulement bon	1.18 Ecoulement bon
Indice de Carr= 100x (V ₀ -V ₁₂₅₀)/V ₀ [%]	22 Ecoulement passable	15 Ecoulement bon	15 Ecoulement bon

Tableau XII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.1.2.3.5. Résistance à la rupture

Force de compression (Kg)	RÉSISTANCE A LA RUPTURE (N)		
	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2
1000	6	24	24
2000	13	54	44
3000	22	72	63
4000	28	91	83
5000	30	110	100
6000	38	116	119

Tableau XIII : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

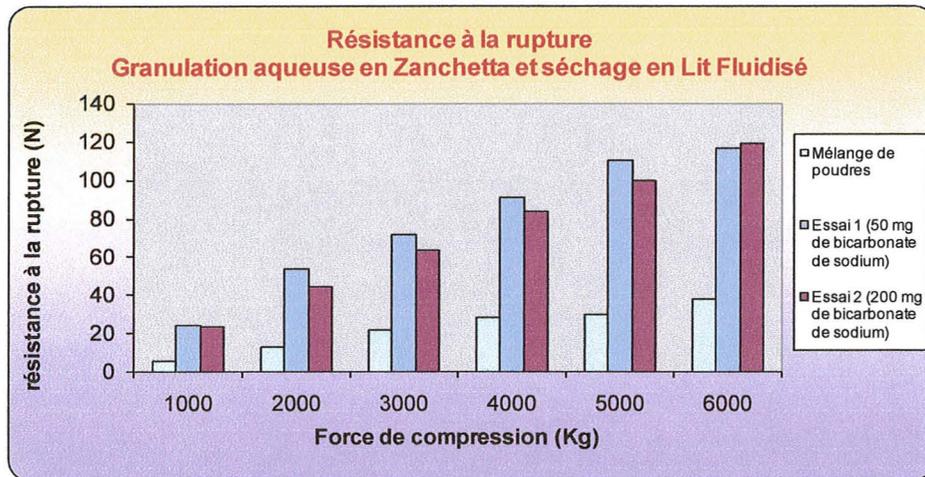


Figure 23: Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.1.2.4. Discussion

1.2.1.2.4.1. Déroulement du procédé

✓ *Essai 1* : Pas de problème particulier rencontré au cours de la granulation en « high shear ». La quantité d'eau pulvérisée est de 4,72% (p/p). Pour la calibration sèche et humide une grille de diamètre égal à 1.5 mm est utilisée. En général, la grille de calibration humide est de taille supérieure à celle utilisée pour la calibration sèche. Il aurait donc été préférable d'utiliser une grille de diamètre de 2 ou 2,5 mm.

Le temps de séchage est considérablement raccourci. En effet, l'humidité du grain atteint une valeur inférieure à la valeur cible en 15 minutes environ. L'association d'un « high shear » avec un lit fluidisé permet donc de réduire le temps de fabrication et montre son intérêt.

✓ *Essai 2* : La quantité d'eau pulvérisée est de 4,40% (p/p). Comme précédemment, pas de problème particulier observé au cours de la granulation. Le temps de séchage est plus court que l'essai 1. Ceci peut s'expliquer par l'augmentation de la quantité de bicarbonate utilisée. Sa concentration au sein de la poudre étant plus importante, la quantité d'eau à ajouter pour déclencher la réaction effervescente, responsable de la cohésion des particules, est plus faible. La quantité d'eau à évaporer étant diminuée, le temps de séchage est plus court (5 minutes de moins que l'essai 1). Comme précédemment, le même diamètre de grille est utilisé pour la calibration humide et sèche. L'utilisation d'une grille de 2 ou 2,5 mm pour la calibration humide aurait été plus adaptée.

L'utilisation d'un lit fluidisé apparaît comme une évidence pour le séchage d'un grain obtenu par granulation aqueuse. Cependant l'association de plusieurs équipements peut être contraignante :

- Nécessité d'un transfert de l'un à l'autre équipement. Ceci est réalisable soit par transfert pneumatique soit par gravité...
- Il faut que le site industriel possède les deux types d'équipements.
- Augmentation du travail logistique : gestion des flux matières, nettoyage...

Face à ces différentes problématiques, les essais suivants seront réalisés en lit fluidisé seul.

1.2.1.2.4.2. Analyse des résultats expérimentaux

La granulation est bien mise en évidence grâce aux courbes de granulométrie.

Après granulation, les taux de fines particules pour l'essai 1 et 2 sont similaires (respectivement 10.9% et 8.2%). Concernant les caractéristiques d'écoulements, il n'y a pas de différence significative entre les deux essais. L'écoulement est considéré comme bon.

Les valeurs de résistance à la rupture augmentent de façon progressive en fonction de la force de compression et restent dans un même ordre de grandeur pour les deux formules.

Après la réalisation de ces essais, c'est la formule contenant **200 mg de bicarbonate de sodium** qui est retenue.

1.2.1.3. Granulation et séchage en lit fluidisé

1.2.1.3.1. Logique de réalisation des essais

Le raisonnement de la réalisation des différents essais est le suivant : augmentation progressive des quantités de bicarbonate de sodium afin de déterminer la quantité optimale à incorporer au grain minéral.

ESSAI 1 : Ajout de bicarbonate de sodium à la concentration de **50 mg** par comprimé

ESSAI 2 : Ajout de bicarbonate de sodium à la concentration de **200 mg** par comprimé

ESSAI 3 : Ajout de bicarbonate de sodium à la concentration de **840 mg** par comprimé

1.2.1.3.2. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 3*.

- Etape 1 : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot pour les essais est de 0,5 Kg.
- Etape 2 : Préparation de la solution liante. Ne connaissant pas la quantité de solution nécessaire à la granulation, le polysorbate est dissout dans une petite fraction d'eau et si besoin, de l'eau supplémentaire est pulvérisée en « extra water ».
- Etape 3-4-5-6 : Mélange, granulation, séchage et refroidissement. L'étape de mélange consiste en réalité à faire monter en température le produit. La température choisie est comprise entre 40 et 45°C afin de ne pas dégrader le bicarbonate de sodium. La pulvérisation est faite à l'aide d'une buse de diamètre égale à 2,5 mm, placée en position basse.
- Etape 7 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 1,5 mm.

1.2.1.3.3. Résultats expérimentaux

1.2.1.3.3.1. Humidité

	Durée du séchage (min)	Humidité relative (% à °C)
Essai 1	3	3 à 20°C
Essai 2	2,5	4 à 20°C
Essai 3	1	11 à 20°C

Tableau XIV : Résultats d'humidité relative des essais de granulation aqueuse en lit fluidisé

1.2.1.3.3.2. Répartition granulométrique

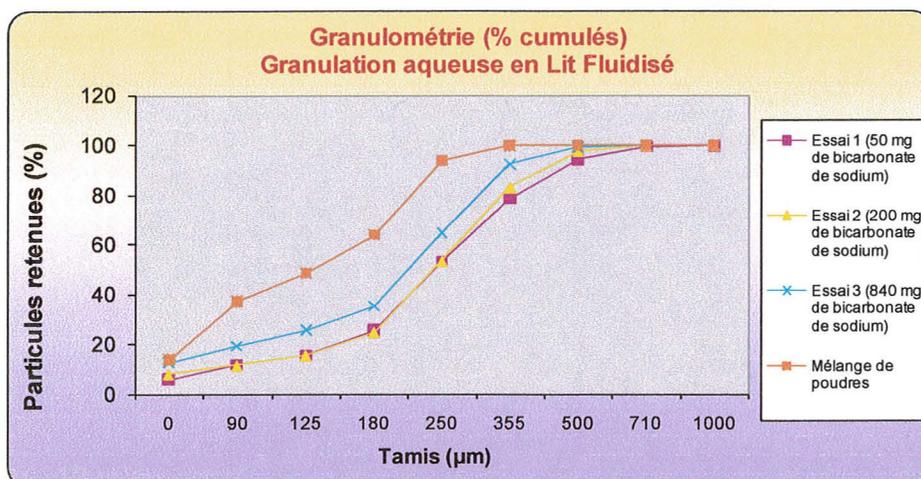


Figure 24 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

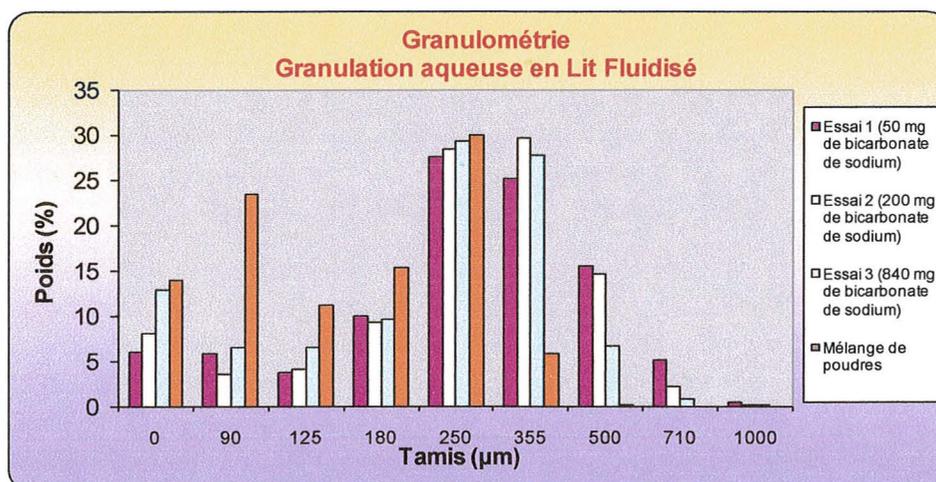


Figure 25 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

1.2.1.3.3.3. Temps d'écoulement

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Temps d'écoulement (s)	9	4	5	4

Tableau XV : Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

1.2.1.3.3.4. Densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Masse d'échantillon M (g)	100	100	100	100
V ₀ (ml)	116	139	141	133
V ₁₀ (ml)	109	130	134	122
V ₅₀₀ (ml)	92	119	123	114
V ₁₀ -V ₅₀₀ (ml)	17	11	11	8
V ₁₂₅₀ (ml)	90	117	121	111
Densité non tassée = M/V ₀ (g/ml)	0.86	0.72	0.71	0.75
Densité tassée = M/V ₁₂₅₀ (g/ml)	1.11	0.85	0.83	0.90
Indice d'Haüsner = V ₀ /V ₁₂₅₀	1.29 Ecoulement passable	1.19 Ecoulement moyen	1.17 Ecoulement bon	1.20 Ecoulement moyen
Indice de Carr= 100x (V ₀ -V ₁₂₅₀)/V ₀ [%]	22 Ecoulement passable	16 Ecoulement moyen	14 Ecoulement bon	16 Ecoulement moyen

Tableau XVI : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse lit fluidisé.

1.2.1.3.3.5. Resistance à la rupture

Force de compression (Kg)	RESISTANCE A LA RUPTURE (N)			
	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
1000	6	13	17	11
2000	13	30	33	27
3000	22	42	49	44
4000	28	61	65	69
5000	30	72	81	76
6000	38	85	72	93

Tableau XVII : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

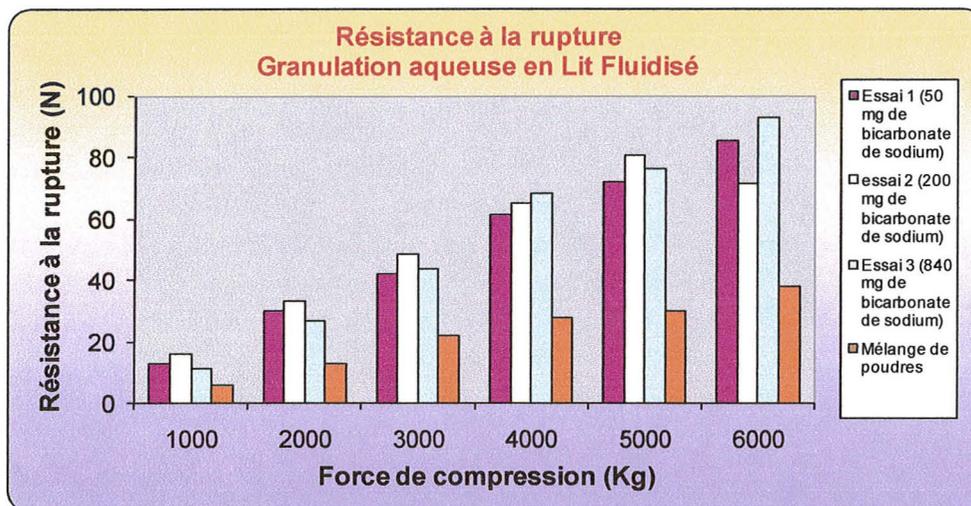


Figure 26 : Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

1.2.1.3.4. Discussion

1.2.1.3.4.1. Déroulement du procédé

✓ *Essai 1* : Pas de problème rencontré au cours de la granulation. La quantité d'eau pulvérisée est de 7,63% (p/p). Les fines particules restent collées aux filtres malgré la pression de décolmatage. Au moment du déchargement du grain, elles retombent dans le produit. Cette caractéristique est à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats granulométriques.

Le collage peut être causé par :

- La présence d'un ou plusieurs produits collants au sein du mélange de poudres.
- La pression de soufflage des filtres est insuffisante.
- La nature des filtres utilisés
- Le débit d'air trop puissant.

✓ *Essai 2* : Le temps du procédé dans sa totalité est plus court que celui réalisé en « high shear » seul ou en l'association « high shear » / lit fluidisé. Ceci est également vrai pour l'essai 1. Encore une fois, les fines particules restent collées sur les filtres à manche. Pour cet essai 1, 73% (p/p) d'eau ont été pulvérisés.

✓ *Essai 3* : Le même phénomène de collage est observé. La quantité d'eau pulvérisée est de 7,04% (p/p).

L'apparition de collage est observé pour tous les essais, ce paramètre est donc indépendant de la quantité de bicarbonate de sodium utilisée au sein de la formule. De plus, la quantité de bicarbonate de sodium n'apparaît pas comme un paramètre critique car quelle que soit sa valeur l'obtention d'un grain est possible.

1.2.1.3.4.2. Analyse des résultats expérimentaux

Les courbes granulométriques mettent en évidence la granulation.

A cause du collage sur les filtres, les taux de « fines » sont élevés. L'histogramme de répartition granulométrique montre que les meilleurs résultats sont obtenus dans les essais 1 et 2 contenant respectivement 50 et 200 mg de bicarbonate de sodium.

Les résultats d'aptitude à l'écoulement sont satisfaisants pour l'ensemble des essais.

Concernant la résistance à la rupture, les valeurs augmentent de façon progressive en fonction de la force de compression appliquée. Tous les essais donnent des valeurs comprises dans un même ordre de grandeur.

Comme pour le procédé de granulation aqueuse associant un « high shear » et un lit fluidisé, **la formule retenue est celle contenant 200 mg de bicarbonate de sodium.**

Les différentes possibilités de granulation aqueuse ayant été investiguées, la granulation par la mousse va maintenant être étudiée. Grâce aux résultats précédents, la formule de base pour la réalisation des essais contiendra 200 mg de bicarbonate de sodium.

1.2.2. Granulation par la mousse (« foam-granulation »)

1.2.2.1. Granulation en « high-shear » et séchage en lit fluidisé

1.2.2.1.1. Logique de réalisation des essais

ESSAI 1 : Présence de **200 mg** de bicarbonate de sodium. Utilisation d'une mousse produite à l'aide d'une solution aqueuse à **1% de Methocel E6-LV** (agent moussant à faible viscosité).

⇒ Cet essai va permettre de voir s'il est possible d'obtenir un grain acide/base avec la méthode de « foam granulation ».

1.2.2.1.2. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 4*.

- Etape 1 : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot pour les essais est de 2,5 Kg.
- Etape 2 : Préparation de la mousse à l'aide d'une solution aqueuse de Methocel E6-LV à 1%. Utilisation d'un flacon pompe de débit égal à 0.75 ml/pression et ayant un diamètre de tamis de 200/100.
- Etape 3-4 : Mélange et granulation. La mousse est ajoutée progressivement à l'aide du flacon pompe.
- Etape 5 : Calibration humide. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 2,5 mm.
- Etape 6-7 : Séchage et refroidissement. Pour ces étapes le grain est transféré dans un lit fluidisé.
- Etape 8 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 1,5 mm.

1.2.2.1.3. Résultats expérimentaux

1.2.2.1.3.1. Humidité

La capacité de la cuve du Strea-1 étant inférieure à celle du Zanchetta, le lot est séché en trois fractions.

	Durée du séchage (min)	Humidité relative (% à °C)
Première fraction	15	6 à 20°C
Deuxième fraction	15	1 à 20°C
Troisième fraction	15	10 à 20°C

Tableau XVIII : Résultats d'humidité relative des essais de « foam granulation »

1.2.2.1.3.2. Répartition granulométrique

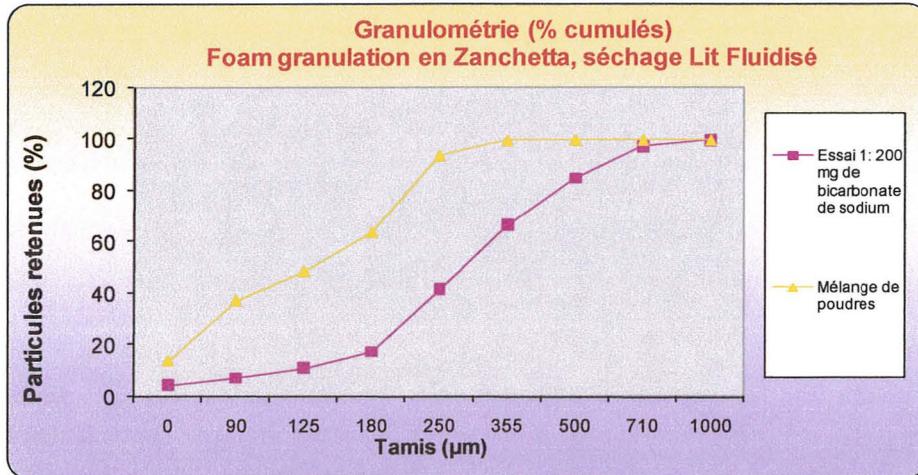


Figure 27 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

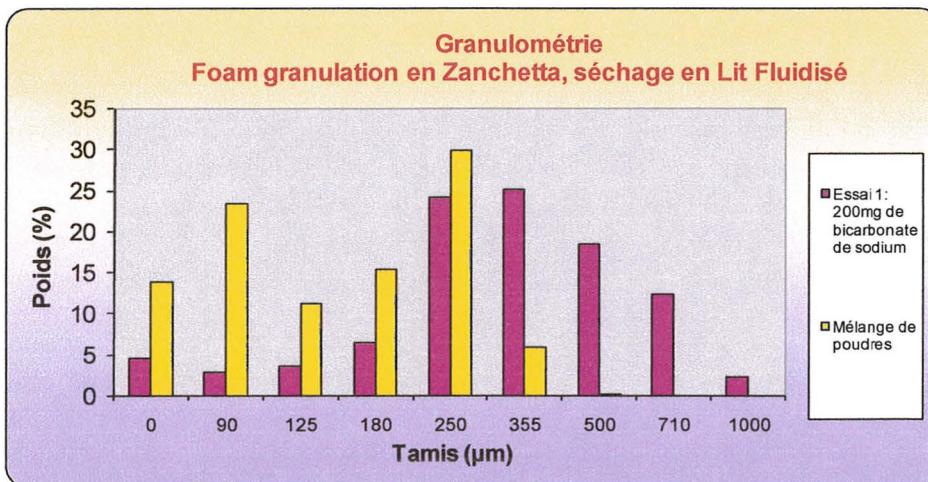


Figure 28 : Histogramme de répartition granulométrique du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.2.1.3.3. Temps d'écoulement

	Mélange de poudres	Essai 1
Temps d'écoulement (s)	9	7

Tableau XIX : Résultats du temps d'écoulement du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.2.1.3.4. Densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Mélange de poudres	Essai 1
Masse d'échantillon M (g)	100	100
V ₀ (ml)	116	138
V ₁₀ (ml)	109	132
V ₅₀₀ (ml)	92	120
V ₁₀ -V ₅₀₀ (ml)	17	12
V ₁₂₅₀ (ml)	90	117
Densité non tassée = M/V ₀ (g/ml)	0.86	0.72
Densité tassée = M/V ₁₂₅₀ (g/ml)	1.11	0.85
Indice d'Haüsner = V ₀ /V ₁₂₅₀	1.29 Ecoulement passable	1.18 Ecoulement bon
Indice de Carr= 100x (V ₀ -V ₁₂₅₀)/V ₀ [%]	22 Ecoulement passable	15 Ecoulement bon

Tableau XX : Volume apparent et écoulement du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.2.1.3.5. Resistance à la rupture

	RESISTANCE A LA RUPTURE (N)	
Force de compression (Kg)	Mélange de poudres	Essai 1
1000	6	21
2000	13	46
3000	22	69
4000	28	109
5000	30	118
6000	38	150

Tableau XXI : Résistance à la rupture du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

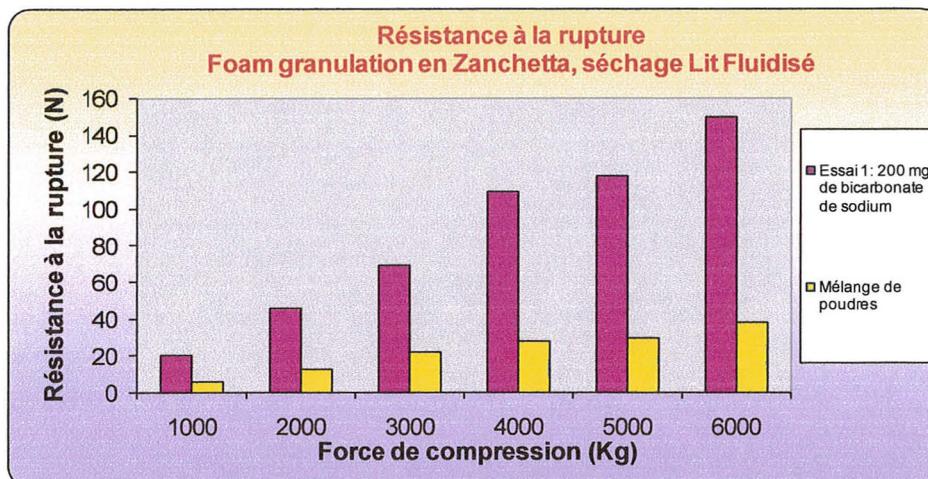


Figure 29 : Histogramme représentant la résistance à la rupture du grain minéral obtenu par « foam granulation » en Zanchetta et séchage en lit fluidisé.

1.2.2.1.4. Discussion

1.2.2.1.4.1. Déroulement du procédé

✓ *Essai 1* : L'obtention d'un grain acide/base par ajout de mousse est possible. Au cours de la granulation aucun problème n'est rencontré. Aucun phénomène de collage des particules sur la cuve ou sur les filtres du Strea-1 observé. L'intérêt majeur de la méthode de granulation par la mousse est d'incorporer moins d'eau au sein du lit de poudre permettant ainsi de réduire le temps de séchage et les risques de dégradation des actifs. Pour cet essai la quantité de mousse ajoutée est de 5% (p/p) ce qui correspond à une quantité d'eau de 4.95% (p/p). Si l'on compare ce résultat avec celui de l'essai 2 (granulation aqueuse en « high shear » + lit fluidisé) on remarque que la quantité d'eau ajoutée n'est pas diminuée : 4.95% (p/p) contre 4.40% (p/p). L'intérêt de la méthode n'a pas été vérifié. Ceci peut s'expliquer par le mode d'incorporation de la mousse.

En effet, les articles bibliographiques décrivent que la mousse est transférée au dessus du lit de poudre de manière à le recouvrir intégralement. Ne possédant pas les équipements nécessaires, l'ajout de la mousse s'est fait manuellement et progressivement à l'aide d'un flacon pompe. Cette méthode d'incorporation étant différente de celle décrite dans la bibliographie cela explique pourquoi les avantages de la méthode n'ont pas pu être démontrés.

[11]

L'obtention d'un grain est possible par la technique de « foam granulation » cependant cette technique reste à approfondir.

1.2.2.1.4.2. Analyse des résultats expérimentaux

La répartition granulométrique (% cumulés) du grain met en évidence la granulation. Le taux de « fines » après granulation est tout à fait acceptable et reste inférieure à 20% (valeur égale à 11.1%).

Le grain obtenu a de bonnes caractéristiques d'écoulement : le temps d'écoulement est inférieur à 10 secondes et les indices de Carr et d'Haüsner sont faibles.

La résistance à la rupture augmente de façon progressive en fonction de la force de compression appliquée. Les comprimés sont assez durs, il n'y a pas besoin d'appliquer une force de compression importante pour obtenir des comprimés ayant une résistance à la rupture convenable.

1.2.3. Granulation par fusion (« melt-granulation »)

1.2.3.1. Granulation et séchage en « high shear »

1.2.3.1.1. Logique de réalisation des essais

ESSAI 1 : Ajout de 840 mg de bicarbonate de sodium (présence de l'intégralité du couple acide/base). Utilisation du PEG 6000 en tant que produit de fusion à la concentration de 8% (p/p). [6] [12] [13]

⇒ Cet essai va permettre de voir s'il est possible d'obtenir un grain avec la méthode de melt-granulation.

ESSAI 2 : Ajout de 840 mg de bicarbonate de sodium et utilisation du DUB SE 16 P en tant que produit de fusion à la concentration de 16% (p/p).

⇒ Le PEG 6000 étant interdit dans la réglementation « food », un autre produit de fusion est testé.

Pour information :

- Le PEG 6000 a un intervalle de fusion compris entre 55 et 60 °C.
- Le DUB SE 16 P est un sucroester de palmitate soluble dans l'eau à température ambiante et qui a un intervalle de fusion compris entre 62 et 65 °C.

1.2.3.1.2. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 5*.

- Etape 1 : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot pour les essais est de 2,5 Kg.
- Etape 2-3-4 : Mélange, granulation et refroidissement. L'étape de mélange consiste à monter en température les poudres jusqu'à ce que le produit de fusion change d'état et passe sous forme liquide.
- Etape 5 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 1,5 mm.

1.2.3.1.3. Résultats expérimentaux

1.2.3.1.3.1. Répartition granulométrique

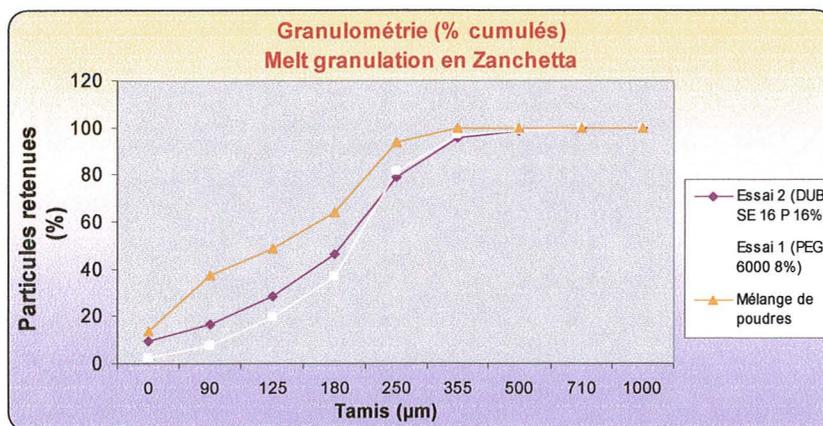


Figure 30: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.

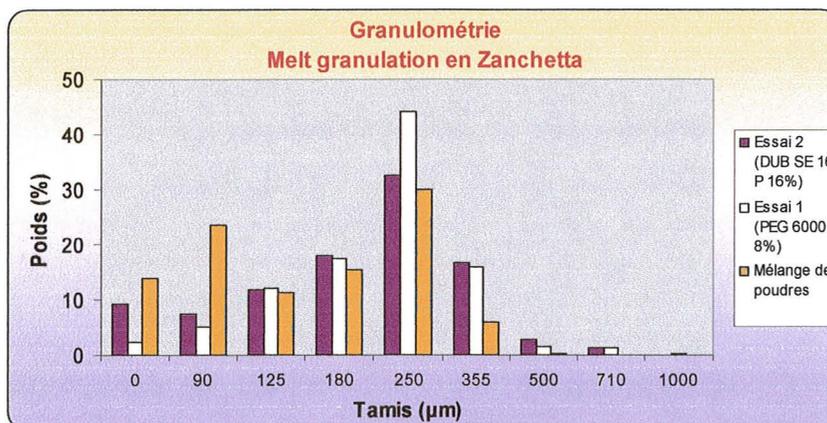


Figure 31 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.

1.2.3.1.3.2. Temps d'écoulement

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2
Temps d'écoulement (s)	9	5	6

Tableau XXII: Résultats des temps d'écoulement des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.

1.2.3.1.3.3. Densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2
Masse d'échantillon M (g)	100	100	100
V ₀ (ml)	116	129	121
V ₁₀ (ml)	109	123	115
V ₅₀₀ (ml)	92	115	107
V ₁₀ -V ₅₀₀ (ml)	17	8	8
V ₁₂₅₀ (ml)	90	114	105
Densité non tassée = M/V ₀ (g/ml)	0.86	0.78	0.83
Densité tassée = M/V ₁₂₅₀ (g/ml)	1.11	0.88	0.95
Indice d'Haüsner = V ₀ /V ₁₂₅₀	1.29 Ecoulement passable	1.13 Ecoulement bon	1.15 Ecoulement bon
Indice de Carr= 100x (V ₀ -V ₁₂₅₀)/V ₀ [%]	22 Ecoulement passable	12 Ecoulement bon	13 Ecoulement bon

Tableau XXIII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.

1.2.3.1.3.4. Resistance à la rupture

Force de compression (Kg)	RESISTANCE A LA RUPTURE (N)		
	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2
1000	6	120	21
2000	13	179	44
3000	22	229	63
4000	28	243	72
5000	30	273	86
6000	38	288	100

Tableau XXIV : Résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.

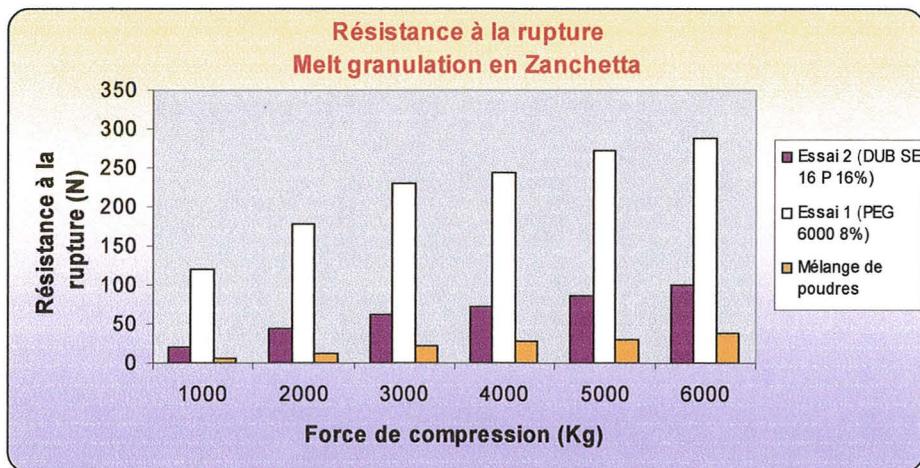


Figure 32 : Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains minéraux obtenus par « melt granulation » en Zanchetta.

1.2.3.1.4. Discussion

1.2.3.1.4.1. Déroulement du procédé

✓ *Essai 1* : L'obtention d'un grain est possible avec la méthode de granulation par fusion utilisant le PEG 6000. Au cours du procédé, des phénomènes de collage sur la paroi de la cuve ont été observés. Au fur et à mesure de la montée en température du lit de poudre, le PEG

6000 commence à fondre au contact de la paroi chaude et forme une croûte. Après déchargement, la cuve reste très encrassée.



Figure 33 : Encrassage de la cuve

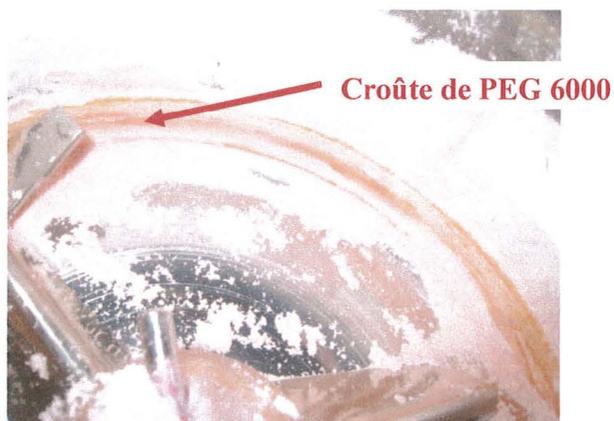


Figure 34: Croûte formée par le produit de fusion

Cette caractéristique rend une industrialisation impossible. En effet, la cuve nécessiterait un nettoyage entre chaque lot ce qui augmenterait les temps et coûts de production et diminuerait la rentabilité.

✓ Essai 2 : L'obtention d'un grain est également possible par « melt granulation » avec le DUB SE 16 P. Comme pour l'essai précédent, le produit de fusion forme une croûte tout le long de la paroi de la cuve. Au cours du refroidissement, celle-ci se décolle en formant des morceaux que l'on retrouve au sein du grain formé. Après le déchargement la cuve reste très encrassée.



Figure 35 : Morceaux de « croûte » retrouvés dans le grain

L'obtention d'un grain est possible par la technique de granulation par fusion. Cependant, cela reste un procédé très complexe et difficilement maîtrisable qui présente de nombreux désavantages. L'étude de cette technique est à approfondir.

1.2.3.1.4.2. Analyse des résultats expérimentaux

Contrairement aux essais précédents la granulation n'est pas aussi marquée. Les taux de « fines » restent élevés, 19.6 % pour l'essai 1 et 28.5 % pour l'essai 2. L'ajout d'une quantité plus importante de produit de fusion pourrait remédier à cela.

La proportion élevée de fines particules n'a pas d'impact sur l'aptitude à l'écoulement des grains car les temps d'écoulement et les valeurs d'indices de Carr et d'Haüsner sont satisfaisants.

L'étude de la résistance à la rupture des comprimés de PEG 6000 est intéressante car les résultats sont élevés. Pour une faible force de compression appliquée (1000 Kg), la valeur est déjà de 120 Newtons. Pour expliquer ce phénomène des études complémentaires sont à réaliser.

1.3. Optimisation du grain vitamine

Certaines vitamines de la formule de référence sont instables en présence d'eau. C'est notamment le cas de l'acide ascorbique (réaction d'oxydation). Malgré cela, la granulation aqueuse est investiguée. Afin de diminuer les temps de contact eau/ vitamines et de ce fait les risques de dégradation, les essais sont réalisés dans un lit fluidisé seul.

1.3.1. Granulation et séchage en lit fluidisé

1.3.1.1. Logique de réalisation des essais

A partir de la formule de base les modifications suivantes sont faites :

ESSAI 1 : Utilisation de la formule d'origine.

⇒ Cet essai va permettre de voir si une granulation aqueuse sans liant est possible.

ESSAI 2 : Ajout d'un couple acide/base dans la proportion de 10,5g de bicarbonate de sodium pour 100 g d'acide citrique.

⇒ Cet essai va permettre de voir si la réaction effervescente provoquée au cours de la pulvérisation est suffisante pour granuler.

ESSAI 3 : Ajout d'un liant, la maltodextrine, à la concentration de 10% (p/p).

⇒ Cet essai va permettre de comparer deux moyens différents permettant la cohésion des particules entre elles.

1.3.1.2. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 6*.

- **Etape 1** : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot pour les essais est de 0,5 Kg.
- **Etape 2** : Préparation de la solution liante (eau uniquement).
- **Etape 3-4-5-6** : Mélange, granulation, séchage et refroidissement. Le mélange consiste à monter en température le produit. La température choisie est de 30°C afin de ne pas dégrader les vitamines sensibles à la chaleur. Utilisation d'une buse de diamètre égal à 2,5 mm, placée en position basse, pour la pulvérisation.
- **Etape 7** : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 1,5 mm.

1.3.1.3. Résultats expérimentaux

1.3.1.3.1. Humidité

Pour les essais 1 et 3, l'humidité est mesurée par la technique de perte à la dessiccation. L'essai 2 contenant du bicarbonate, c'est la technique de mesure de l'humidité relative à l'équilibre qui a été utilisée.

	Durée du séchage (min)	Humidité résiduelle (%)
Essai 1	10	0,8
Essai 3	18	0,95

Tableau XXV : Résultats d'humidité résiduelle des essais de granulation aqueuse des vitamines.

	Durée du séchage (min)	Humidité relative (% à °C)
Essai 2	39	15 à 20°C

Tableau XXVI : Résultats d'humidité relative des essais de granulation aqueuse des vitamines.

1.3.1.3.2. Répartition granulométrique

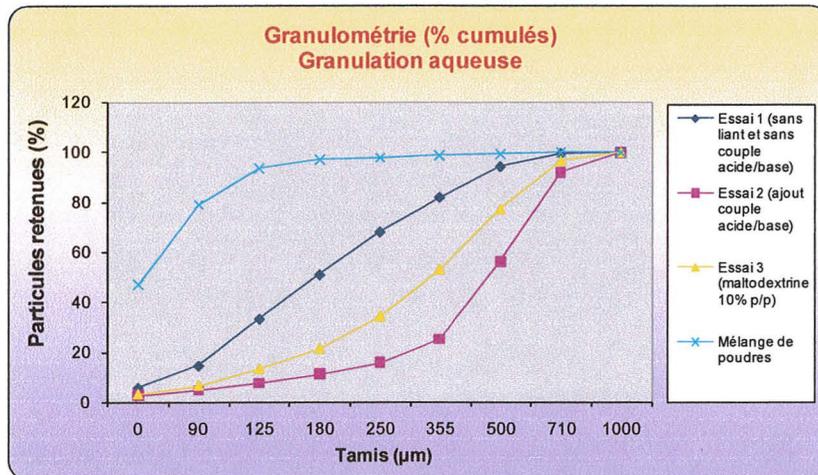


Figure 36 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

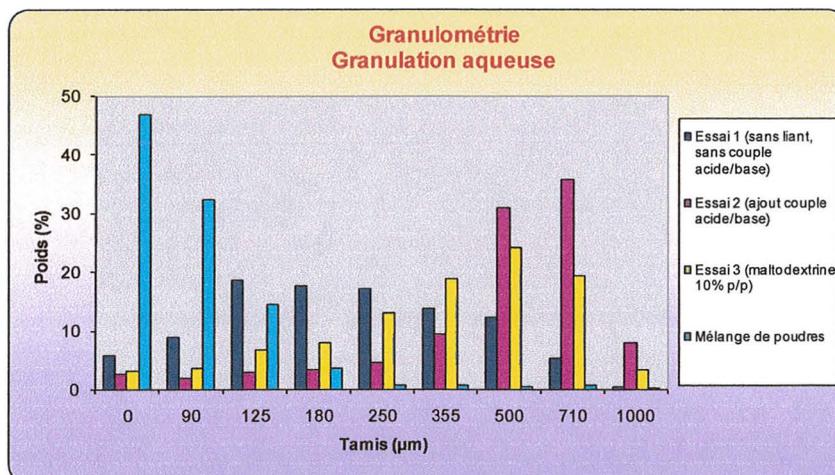


Figure 37 : Histogramme de répartition granulométrique des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

1.3.1.3.3. Temps d'écoulement

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Temps d'écoulement (s)	29	10	10	13

Tableau XXVII : Résultats des temps d'écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

1.3.1.3.4. Densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Masse d'échantillon M (g)	100	100	100	100
V ₀ (ml)	145	192	163	208
V ₁₀ (ml)	134	182	159	202
V ₅₀₀ (ml)	108	163	146	179
V ₁₀ -V ₅₀₀ (ml)	26	19	13	23
V ₁₂₅₀ (ml)	105	158	142	172
Densité non tassée = M/V ₀ (g/ml)	0.69	0.52	0.61	0.48
Densité tassée = M/V ₁₂₅₀ (g/ml)	0.95	0.63	0.70	0.58
Indice d'Haüsner = V ₀ /V ₁₂₅₀	1.38 Ecoulement faible	1.22 Ecoulement moyen	1.15 Ecoulement bon	1.21 Ecoulement moyen
Indice de Carr = 100x(V ₀ -V ₁₂₅₀)/V ₀ [%]	28 Ecoulement faible	18 Ecoulement moyen	13 Ecoulement bon	17 Ecoulement moyen

Tableau XXVIII : Volume apparent et écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

1.3.1.3.5. Résistance à la rupture

Pour les tests de résistance à la rupture, la presse hydraulique ENERPAC est utilisée. La taille du diamètre du poinçon est de 25 mm et le revêtement est en adiprène.

Dans chaque cas, le test est réalisé sur 3 comprimés ayant une masse de 4 g et composés uniquement du grain vitamine sec.

Force de compression (Kg)	RESISTANCE A LA RUPTURE (N)			
	Mélange de poudres	Essai 1	Essai 2	Essai 3
1000	10	86	210	50
2000	28	149	258	111
3000	10	191	283	180
4000	17	235	300	263
5000	6	268	309	270
6000	27	293	307	329

Tableau XXIX : Résistance à la rupture des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

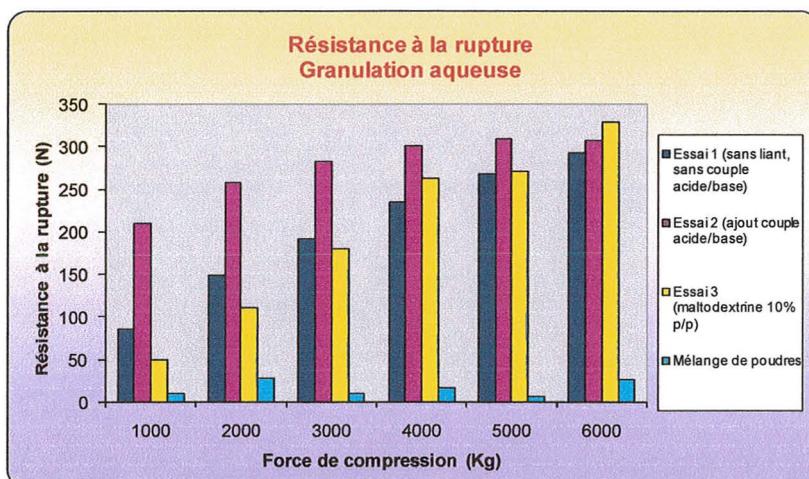


Figure 38 : Histogramme représentant la résistance à la rupture des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé.

1.3.1.4. Discussion

1.3.1.4.1. Déroulement du procédé

✓ *Essai 1* : Il est possible de granuler les vitamines par granulation aqueuse sans ajout de liant. Ceci est possible grâce au pouvoir collant de la nicotinamide. La quantité d'eau pulvérisée est de 5,04% (p/p). Au cours du procédé les fines particules restent collées aux filtres et forment une couche d'épaisseur non négligeable. Ce problème est à résoudre avant la réalisation de lots pilotes car cela peut avoir une influence dans les résultats d'uniformité de teneur des comprimés. Au cours du déchargement, il se dégage une légère odeur désagréable pouvant être significative de la dégradation d'un actif.

✓ *Essai 2* : Cet essai permet la granulation des vitamines. Des phénomènes de collage sur les filtres et sur la paroi de la cuve sont observés. La quantité d'eau ajoutée, égale à 12,03% (p/p), est environ deux fois et demie plus importante que l'essai précédent. En augmentant la quantité d'eau, on augmente les risques de dégradation des actifs. Il n'y a donc pas d'avantages à ajouter le couple acide/base.

✓ *Essai 3* : L'ajout d'un liant a permis l'obtention d'un grain vitamine. La quantité d'eau pulvérisée est de 8,05% (p/p). Les mêmes phénomènes de collage que les deux essais précédents se sont produits. Une odeur désagréable se dégage au cours du séchage. Très bon aspect et cohésion du grain.

1.3.1.4.2. Analyse des résultats expérimentaux

Les trois essais donnent des courbes de granulométrie différentes. L'essai 1 n'est pas assez granulé alors que les essais 2 et 3 sont à l'inverse sur-granulés. Les proportions de grosses particules sont élevées ce qui peut provoquer des risques de démélange et de mauvaise uniformité de teneur des comprimés. Il est donc préférable d'utiliser la technique de granulation aqueuse sans couple acide/base et sans liant. De plus c'est avec cette méthode que la quantité d'eau pulvérisée est la plus faible.

Les indices de Carr et d'Haüsner traduisent un écoulement moyen pour l'essai 1.

Les résultats de résistance à la rupture des comprimés issus de l'essai 2 sont trop élevés alors qu'ils sont satisfaisants pour les essais 1 et 3. Il n'y a pas besoin d'une force de compression élevée pour obtenir une dureté convenable des comprimés.

Au vu de ces résultats et malgré le brunissement et l'odeur désagréable du grain vitamine, la granulation aqueuse sans couple acide/base et sans liant est retenue. Cependant la cause des phénomènes de collage est à déterminer avant la réalisation de lots pilotes (risque de rendements hors spécifications).

1.3.2. Détermination de la cause des phénomènes de collage

1.3.2.1. Méthode

Tout d'abord, des recherches sur les matières premières de la formule du grain vitamine sont réalisées afin d'identifier lesquelles sont susceptibles d'être responsables des

phénomènes de collage observés au cours des essais précédents. Les matières premières retenues sont :

- L'aspartame qui peut engendrer du collage par électricité statique.
- La riboflavine
- La thiamine
- La nicotinamide (pouvoir collant connu)
- La vitamine C

La vitamine C constituant la grande majorité du grain, il n'y a aucun intérêt à réaliser une granulation aqueuse si celle-ci est éliminée de la formule. C'est pourquoi seulement quatre essais de granulation en lit fluidisé seul ont été réalisés. Dans chaque essai, une matière première de la formule du grain vitamine est supprimée.

ESSAI 1 : Elimination de l'aspartame.

ESSAI 2 : Elimination de la riboflavine.

ESSAI 3 : Elimination de la thiamine.

ESSAI 4 : Elimination de la nicotinamide.

Pour chaque essai la même quantité de solution liante (5% (p/p) d'eau) est utilisée au cours de la pulvérisation. Chaque grain est séché de façon à obtenir une humidité résiduelle inférieure à 0,5% à la thermobalance.

Après chaque essai, les filtres du lit fluidisé ont enlevés et observés visuellement. La comparaison de l'encrassage des filtres permet d'identifier la matière responsable des phénomènes de collage.

Enfin, plusieurs analyses (granulométrie, écoulement, densités...) sont réalisées sur le grain retenu afin de le comparer au grain vitamine obtenu par granulation aqueuse sans liant et sans couple acide base.

1.3.2.2. Détermination visuelle de la matière responsable du collage

Avant et après chaque essais, les filtres sont observés

Conclusion : Visuellement, c'est avec la formule sans nicotinamide que les filtres du lit fluidisé sont le moins encrassés. Cette conclusion semble logique sachant que cette matière possède des propriétés collantes.

Les analyses expérimentales sont faites sur le grain issu de l'essai 4.

1.3.2.3. Résultats expérimentaux

1.3.2.3.1. Humidité

	Durée du séchage (min)	Humidité résiduelle (%)
Grain vitamine contenant de la nicotinamide	10	0.80
Essai 4	20	0.49

Tableau XXX : Résultats d'humidité résiduelle des essais de granulation aqueuse des grains vitamine avec et sans nicotinamide

1.3.2.3.2. Répartition granulométrique

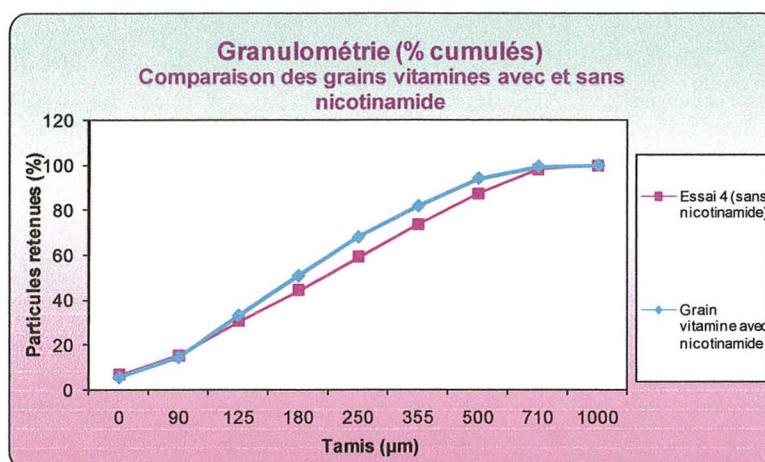


Figure 39: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.

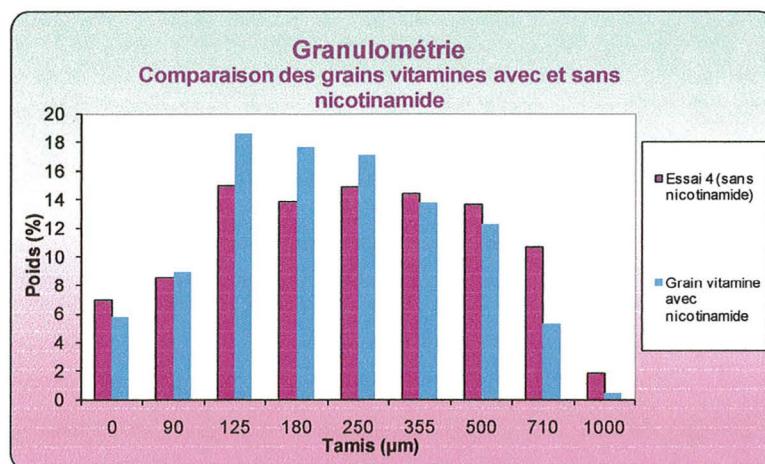


Figure 40: Histogramme de répartition granulométrique des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.

1.3.2.3.3. Temps d'écoulement

	Grain vitamine contenant de la nicotinamide	Essai 4
Temps d'écoulement (s)	10	7

Tableau XXXI : Résultats des temps d'écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.

1.3.2.3.4. Densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Grain vitamine contenant de la nicotinamide	Essai 4
Masse d'échantillon M (g)	100	100
V ₀ (ml)	192	174
V ₁₀ (ml)	182	159
V ₅₀₀ (ml)	163	140
V ₁₀ -V ₅₀₀ (ml)	19	19
V ₁₂₅₀ (ml)	158	137
Densité non tassée = M/V ₀ (g/ml)	0.52	0.58
Densité tassée = M/V ₁₂₅₀ (g/ml)	0.63	0.73
Indice d'Haüsner = V ₀ /V ₁₂₅₀	1.22 Ecoulement moyen	1.27 Ecoulement passable
Indice de Carr = 100x(V ₀ -V ₁₂₅₀)/V ₀ [%]	18 Ecoulement moyen	21 Ecoulement passable

Tableau XXXII : Volume apparent et écoulement des grains vitamines obtenus par granulation aqueuse en lit fluidisé avec et sans nicotinamide.

1.3.2.4. Conclusion

La nicotinamide est la matière première responsable des phénomènes de collages observés au cours des essais d'optimisation.

Les analyses expérimentales effectuées sur le grain sans nicotinamide montrent que celui-ci est moins granulé. Ceci s'explique par la perte des propriétés collantes de la nicotinamide. Les deux grains présentent des propriétés d'écoulement similaires.

L'absence de nicotinamide permet de diminuer de façon évidente les phénomènes de collage et n'a pas d'effet néfaste sur la qualité du grain obtenu. Nous retiendrons cette formule pour la réalisation des lots pilotes.

2. Réalisation des lots pilotes

2.1. Matériel et méthode

2.1.1. Méthode

Les essais d'optimisation ont permis de choisir les formules, la méthode de granulation ainsi que les procédés à utiliser pour la réalisation des lots pilotes :

Grain Minéral :

- Formule : Magnésium, Zinc, Calcium bicarbonate de sodium (200 mg par comprimé), jus de betterave rouge, beta carotène, acide citrique, mannitol, acesulfame de potassium et polysorbate.
- Procédés :
 - Granulation en Zanchetta et séchage en lit fluidisé
 - Granulation et séchage en lit fluidisé

Grain Vitamine

- Formule : Vitamine C, vitamine B1, vitamine B2, vitamine B6, aspartame, mannitol.
- Procédé : Granulation et séchage en lit fluidisé

Description de la réalisation des grains :

- Grain minéral n°1, taille de lot de 18 kg, granulé en Zanchetta Roto P50 et séché en lit fluidisé Aeromatic MP3.
- Grain minéral n°2, taille de lot de 30 kg, granulé et séché en lit fluidisé Aeromatic MP3.
- Grains vitamines n°1 et 2, taille de lots de 30 kg, granulés et séchés en lit fluidisé Aeromatic MP3.

Ensuite 2 mélanges finaux ont été réalisés :

Mélange final 1

- **Formule** : Grain vitamine n°1, grain minéral granulé n°2, mélange externe de vitamines, arôme et bicarbonate de sodium.
- **Taille du lot** : 43Kg

Mélange final 2

- **Formule** : Grain vitamine n°2, grain minéral n°1, mélange externe de vitamines, arôme et bicarbonate de sodium.
- **Taille du lot** : 26Kg

Chaque mélange final est comprimé grâce à la Presse Fette P1000 et pour chaque lot un profil de compression est réalisé.

Afin d'analyser le déroulement de la compression, des échantillons de comprimés sont prélevés au début, milieu et fin du procédé.

2.1.2. Matériel utilisé

2.1.2.1. Mélangeur-granulateur-sécheur Roto P50

Cet équipement est utilisé en tant que mélangeur et granulateur pour la granulation du grain minéral n°1.

Les caractéristiques techniques de l'appareil sont :

- Volume de cuve égale à 50L soit une capacité comprise entre 15 et 20Kg.
- Température de la double enveloppe : 10 à 80°C.
- Vitesse de la pâle de fond de cuve : jusque 420 tours/minute.
- Vitesse du chopper pouvant aller de 750 à 1500 tours/minute.
- Vide par régulation dynamique.
- 2 diamètres de buse disponibles : 1 et 1,5 mm.
- Fonction de tilting (mouvement de balancier).



Figure 41 : Mélangeur-granulateur-sécheur Zanchetta Roto P50

2.1.2.2.Lit fluidisé Aeromatic MP3

Le lit fluidisé est utilisé en tant que mélangeur, granulateur et sécheur pour la fabrication des grains vitamines n°1 et 2 et du grain minéral n°2. Seule sa fonction de sécheur est recherchée pour le grain minéral granulé en Zanchetta Roto P50.

Les caractéristiques techniques de l'équipement sont :

- Débit d'air pouvant atteindre 1200m³/heure.
- Capacité de chauffe de 120°C.
- Cuve pouvant accueillir entre 40 et 50Kg de produit.
- Pompe péristaltique pour le transfert de la solution liante lors de la granulation.
- 3 diamètres de buse disponibles : 1,2 ; 1,4 et 1,6 mm.
- Pulvérisation possible en top spray.



Figure 42: Lit fluidisé Aeromatic MP3

2.1.2.3. Broyeur calibreur Frewitt GLH 002

Cf 1.1.2.3

2.1.2.4. Mélangeur Servolift MC

Cet équipement est utilisé pour l'obtention des mélanges finaux.

Les caractéristiques techniques de l'équipement sont :

- Temps de mélange de 1 à 99 minutes.
- Vitesse de mélange de 5 à 25 tours/minute.
- Possibilité de changement de sens de rotation.
- Cuves disponibles : 30, 75 et 200L



Figure 43: Mélangeur Servolift MC

2.1.2.5. Presse à comprimer Fette P1000

Cet équipement est utilisé pour la compression des mélanges finaux n°1 et 2.

Les caractéristiques techniques de l'équipement sont :

- Nombre de station de poinçons égal à 22.
- Nombre de comprimés par heure de 5000 à 75000 cprs/h.
- Force de compression : max 80KN.
- Force de pré-compression : max 20KN.
- Diamètre des comprimés : max 25mm.
- Profondeur de remplissage : max 22mm.
- Epaisseur des comprimés : max 10,5mm.
- Vitesse de rotation des plateaux matrices de 25 à 100 tours/min.



Figure 44 : Presse à comprimer Fette P1000

2.2. Fabrication des grains minéraux

2.2.1. Description des procédés

2.2.1.1. Granulation en « high shear » et séchage en lit fluidisé

Flowchart du procédé voir *Annexe 7*. (Grain Minéral n°1)

- Etape 1 : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot est de 18 Kg.

- Etape 2 : Préparation de la solution liante. Ne connaissant pas la quantité de solution nécessaire à la granulation, le polysorbate est dissout dans une petite fraction d'eau et si besoin, de l'eau supplémentaire est pulvérisée en « extra water ».
- Etape 3 : Mélange des poudres pendant 15 minutes à une vitesse de 100 tours/minute.
- Etape 4 : Pulvérisation et granulation.
- Etape 5 : Séchage après transfert dans le lit fluidisé.
- Etape 6 : Refroidissement du grain jusqu'à ce que celui-ci atteigne une température voisine des 25°C.
- Etape 7 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 2 mm.

	T° produit. (°C)	T° double enveloppe (°C)	Vitesse Pâle (rpm)	Vitesse Chopper (rpm)	Energie pâle (bars)	Vide. (mbar)	Durée. (min)
Mélange	21.4	20.5	100	0	31	971	15
Pulvérisation et granulation	25.5	20	300	0	57	600	5

Tableau XXXIII : Récapitulatif des paramètres de granulation en Zanchetta

	T° air entrant (°C)	T° air sortant (°C)	Débit d'air (m ³ /h)	Durée. (min)
Séchage	65	45	300	27
Refroidissement	20	26	300	35

Tableau XXXIV : Récapitulatif des paramètres de séchage en lit fluidisé

2.2.1.2. Granulation et séchage en lit fluidisé

Flowchart du procédé voir *Annexe 8*. (Grain Minéral n° 2)

- Etape 1 : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot est de 30 Kg.
- Etape 2 : Préparation de la solution liante. Ne connaissant pas la quantité de solution nécessaire à la granulation, le polysorbate est dissout dans une petite fraction d'eau et si besoin, de l'eau supplémentaire est pulvérisée en « extra water ».
- Etape 3-4-5-6 : Mélange, granulation, séchage et refroidissement. Le mélange consiste en réalité monter en température le produit. La température choisie est

comprise entre 40 et 45°C afin de ne pas dégrader le bicarbonate de sodium. La pulvérisation est réalisée à l'aide d'une buse de diamètre égal à 1,2 mm, placée en position basse.

- Etape 7 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 2 mm.

	T° air entrant (°C)	T° air sortant (°C)	Débit d'air (m ³ /h)	Durée. (min)
<i>Mélange</i>	65	43	300	15
<i>Pulvérisation et granulation</i>	65	29	400	14
<i>Séchage</i>	65	44	400	25
<i>Refroidissement</i>	20	27	300	37

Tableau XXXV : Récapitulatif des paramètres de granulation et séchage en lit fluidisé

2.2.2. Résultats expérimentaux

2.2.2.1. Humidité

	Humidité relative (% à °C) après séchage	Humidité relative (% à °C) après calibrage
Grain minéral n°1	4 % à 21°C	11 % à 20°C
Grain minéral n°2	8 % à 20°C	14 % à 20°C

Tableau XXXVI : Résultats d'humidité relative des grains minéraux n°1 et 2 (lots pilotes)

2.2.2.2. Rendements

Afin d'éviter les risques de mauvaise teneur en actifs des comprimés, les rendements doivent être supérieurs à 90%.

	Grain minéral n°1	Grain minéral n°2
Quantité mise en œuvre (Kg)	18,0	30,0
Quantité obtenue (Kg)	17,0	28,6
Rendement (%)	94,6	95,3

Tableau XXXVII : Résultats des rendements des grains minéraux (lots pilotes)

2.2.2.3. Répartition granulométrique

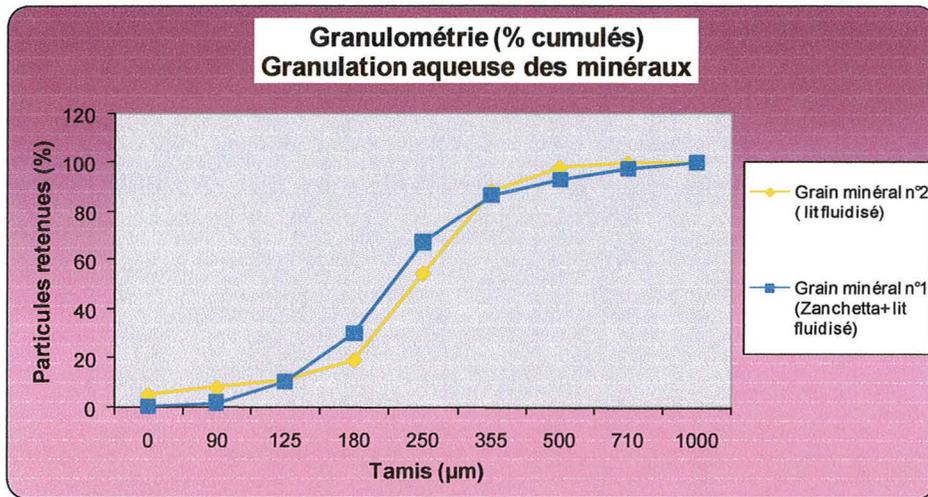


Figure 45 : Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains minéraux n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)

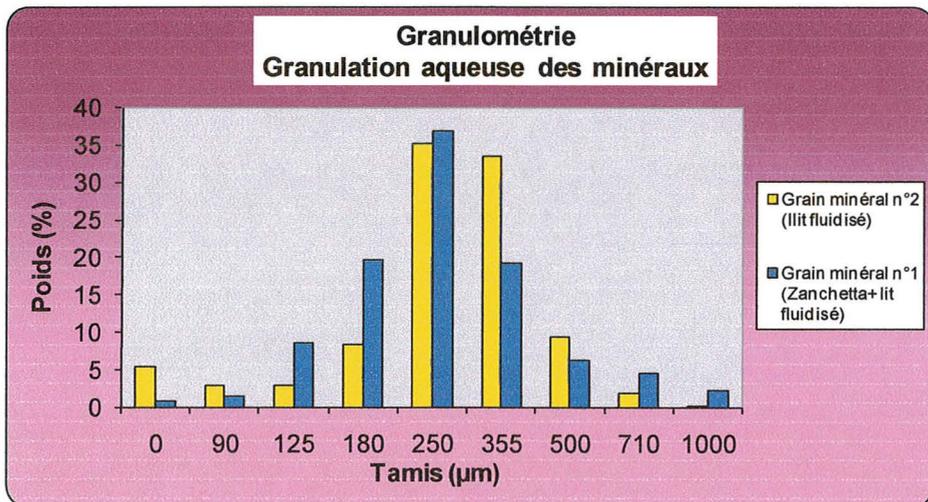


Figure 46 : Histogramme de répartition granulométrique des grains minéraux n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)

2.2.2.4. Ecoulement, densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Densité non tassée (g/ml)	Densité tassée (g/ml)	Indice de Carr (%)	Indice d'Haüsner	Temps d'écoulement (s)
Grain minéral n°1	0.77	0.90	14 Ecoulement bon	1.16 Ecoulement bon	5
Grain minéral n°2	0.69	0.82	16 Ecoulement moyen	1.19 Ecoulement moyen	5

Tableau XXXVIII : Volume apparent et écoulement des grains minéraux n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)

2.2.3. Discussion

2.2.3.1. Déroulement du procédé

✓ Grain minéral n°1 (Zanchetta + lit fluidisé) : Le procédé de granulation est difficile à maîtriser. Dès le début de la pulvérisation, une réaction effervescente virulente apparaît. Afin de diminuer la virulence de cette réaction la cuve du high shear est mise sous vide statique (600 mbars).

L'importance de la réaction effervescente peut être expliquée par :

- L'augmentation de la taille de lot. En effet, les paramètres cinétiques et thermodynamiques n'étant plus les mêmes on peut observer un phénomène qui n'apparaît pas à petite échelle.
- La fuite observée au niveau de la buse (grosses gouttes).

La quantité de solution ajoutée est de 3.92% (p/p). Une fois la granulation terminée, le grain humide prend en masse ce qui rend le déchargement difficile et la calibration humide impossible. Pour la même raison, le transfert du grain humide dans la cuve du lit fluidisé n'est pas réalisé par aspiration mais manuellement.

Enfin, la mise en fluidisation du grain humide est également difficile et nécessite un débit d'air élevé de l'ordre de 900 mbars.

- ✓ Grain minéral n°2 (lit fluidisé) : Pas de problèmes particuliers rencontrés au cours du procédé. Un bon réglage des débits d'air est nécessaire afin d'éviter l'attrition du grain formé. La quantité d'eau pulvérisée est de 10,68% (p/p).

2.2.3.2. Analyse des résultats expérimentaux

Les résultats granulométriques des grains minéraux obtenus sont satisfaisants. La majorité des granulés ont une taille comprise entre 180 et 355 μ m et les taux de fines particules sont inférieurs à 20% (environ 5,5% pour le grain obtenu en lit fluidisé et de 0,9% pour celui obtenu en Zanchetta).

Les temps d'écoulement ainsi que les indices de Carr et d'Haüsner traduisent une aptitude à l'écoulement similaire pour les deux grains minéraux.

En conclusion, c'est le procédé de granulation des minéraux en lit fluidisé seul qui est préféré.

2.3. Fabrication des grains vitamines

2.3.1. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 9*. (Grain vitamine n°1 et 2)

- Etape 1 : Pesée des matières premières en salle dite sèche (hygrométrie contrôlée). La taille de lot est de 30 Kg.
- Etape 2 : Préparation de la solution liante.
- Etape 3 : Mélange des poudres jusqu'à atteindre une température produit comprise entre 30 et 35°C.
- Etape 4 : Pulvérisation et granulation.
- Etape 5 : Séchage.
- Etape 6 : Refroidissement du grain jusqu'à ce que celui-ci atteigne une température voisine des 25°C.
- Etape 7 : Calibration sèche. Utilisation d'une grille de diamètre égal à 2 mm.

	T° air entrant (°C)	T° air sortant (°C)	Débit d'air (m ³ /h)	Durée. (min)
<i>Mélange</i>	70	37	300	10
<i>Pulvérisation et granulation</i>	70	31	500	9
<i>Séchage</i>	50	42	400	26
<i>Refroidissement</i>	20	28	400	25

Tableau XXXIX : Récapitulatif des paramètres de granulation en lit fluidisé du grain vitamine n°1

	T° air entrant (°C)	T° air sortant (°C)	Débit d'air (m ³ /h)	Durée. (min)
<i>Mélange</i>	60	38	300	15
<i>Pulvérisation et granulation</i>	60	29	500	11
<i>Séchage</i>	50	43	400	37
<i>Refroidissement</i>	20	25	300	55

Tableau XL: Récapitulatif des paramètres de granulation en lit fluidisé du grain vitamine n°2

2.3.2. Résultats expérimentaux

2.3.2.1. Humidité

Les grains vitamine n°1 et 2 ne contenant pas de bicarbonate de sodium la mesure de l'humidité est réalisée à la thermobalance (5 minutes à 90°C).

	Humidité résiduelle (%) après séchage	Humidité résiduelle (%) après calibrage
Grain Vitamine n°1	0,4	0,5
Grain Vitamine n°2	0,4	0,7

Tableau XLI: Résultats d'humidité résiduelle des grains vitamine n°1 et 2 (lots pilotes)

2.3.2.2. Rendements

Afin d'éviter les risques de mauvaise teneur en actifs des comprimés, les rendements doivent être supérieurs à 90%.

	Grain vitamine n°1	Grain vitamine n°2
Quantité mise en œuvre (Kg)	30	30
Quantité obtenue (Kg)	27,4	26,9
Rendement (%)	91,4	89,7

Tableau XLII : Résultats des rendements des grains vitamine (lots pilotes)

2.3.2.3. Répartition granulométrique

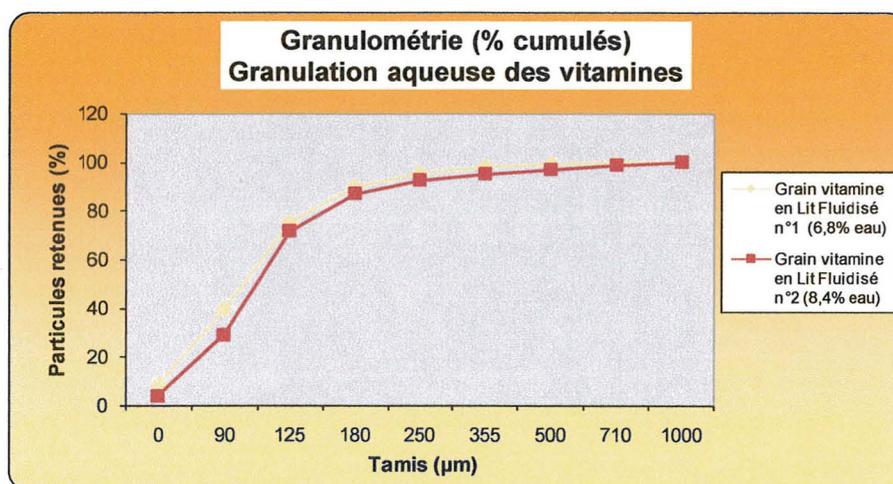


Figure 47: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des grains vitamine n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)

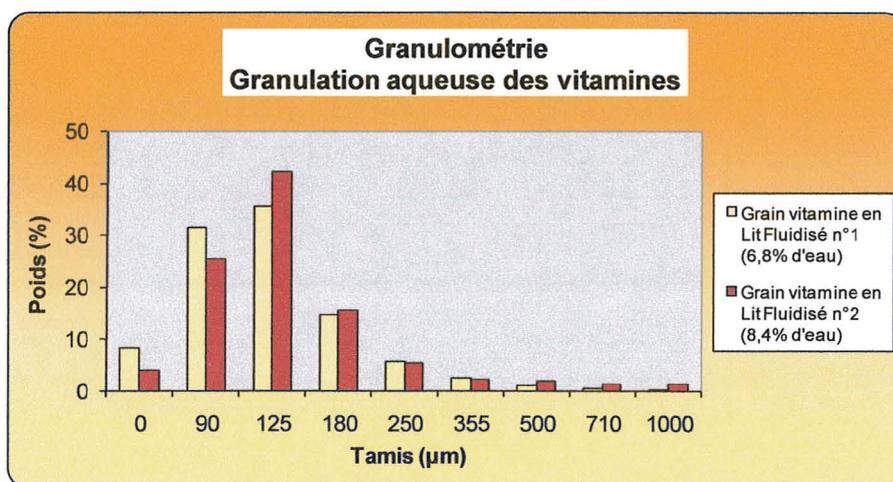


Figure 48: Histogramme de répartition granulométrique des grains vitamine n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)

2.3.2.4.Écoulement, densité et indices de Carr et d'Haüsner

	Densité non tassée (g/ml)	Densité tassée (g/ml)	Indice de Carr (%)	Indice d'Haüsner	Temps d'écoulement (s)
Grain minéral n°1	0.63	0.78	20 Écoulement moyen	1.24 Écoulement moyen	4
Grain minéral n°2	0.64	0.77	17 Écoulement moyen	1.20 Écoulement moyen	5

Tableau XLIII : Volume apparent et écoulement des grains vitamine n°1 et 2 obtenus par granulation aqueuse. (lots pilotes)

2.3.3. Discussion

2.3.3.1. Déroulement du procédé

✓ *Grain vitamine n°1* : Pas de problèmes particuliers rencontrés au cours de la granulation. Pas de phénomène de collage observé sur les filtres et la cuve de l'équipement. La quantité d'eau utilisée au cours de la pulvérisation est de 6,82% (p/p). L'aspect du grain obtenu étant très fin, la quantité d'eau est augmentée pour le grain n°2. A la fin du procédé, on retrouve de la poudre dans le plénum du lit fluidisé. Ceci n'a pas d'impact sur le rendement car celui-ci est conforme.

✓ *Grain vitamine n°2* : La quantité d'eau pulvérisée est de 8,38% (p/p). On observe un léger phénomène de collage sur les filtres et la cuve du lit fluidisé. Ceci s'explique probablement par l'augmentation de la quantité de solution liante ajoutée. Contrairement à l'essai précédent, une odeur désagréable se dégage du grain obtenu. Paramètre très important à prendre en compte car il traduit la dégradation d'un composant. Les tests de stabilité pourront nous en dire plus quant à l'importance et aux conséquences de cette caractéristique.

2.3.3.2. Analyse des résultats expérimentaux

Les grains vitamine n°1 et 2 présentent des résultats de granulométrie et d'écoulement similaires. Les résultats granulométriques mettent en évidence une proportion élevée de « fines ». L'aptitude à l'écoulement reste acceptable (écoulement moyen).

2.4. Fabrication des mélanges finaux

2.4.1. Description du procédé

Flowchart du procédé voir *Annexe 10*.

Mélange final n°1 :

- Il est composé du grain minéral n°2 (procédé en lit fluidisé seul) et du grain vitamine n°1 (6,8% d'eau).
- La taille de lot est de 43Kg.

Mélange final n°2 :

- Il est composé du grain minéral n°1 (procédé en Zanchetta + lit fluidisé) et du grain vitamine n°2 (8,4% d'eau).
- La taille de lot est de 26 Kg.

Pour les deux mélanges, toutes les matières sauf l'arôme sont tamisées sur un tamis de 1mm. Après un transfert dans une cuve de 75 litres (sans ordre d'incorporation précis), les matières sont mélangées pendant 20 minutes à une vitesse de 20 tours/min.

2.4.2. Résultats expérimentaux

2.4.2.1. Humidité

	Humidité relative (% à °C)
Mélange final n°1	12% à 20°C
Mélange final n°2	14% à 20°C

Tableau XLIV : Résultats d'humidité relative des mélanges finaux n°1 et 2 (lots pilotes)

2.4.2.2. Répartition granulométrique

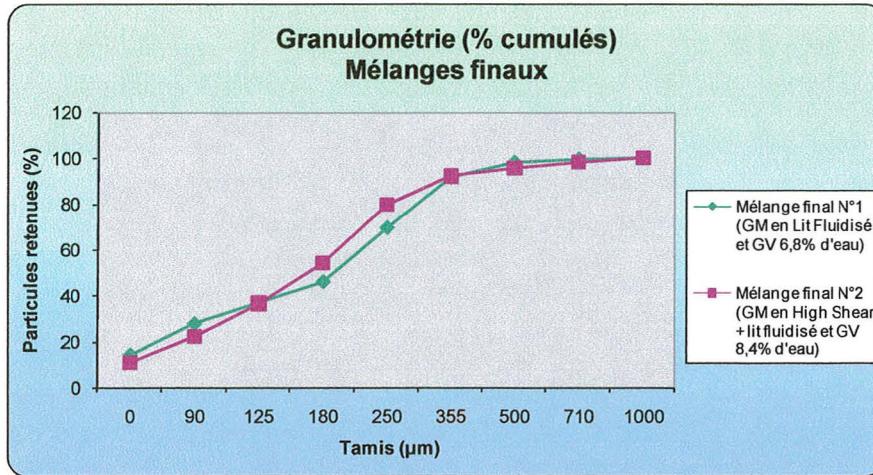


Figure 49: Graphique de répartition granulométrique (% cumulés) des mélanges finaux n°1 et 2 (lots pilotes)

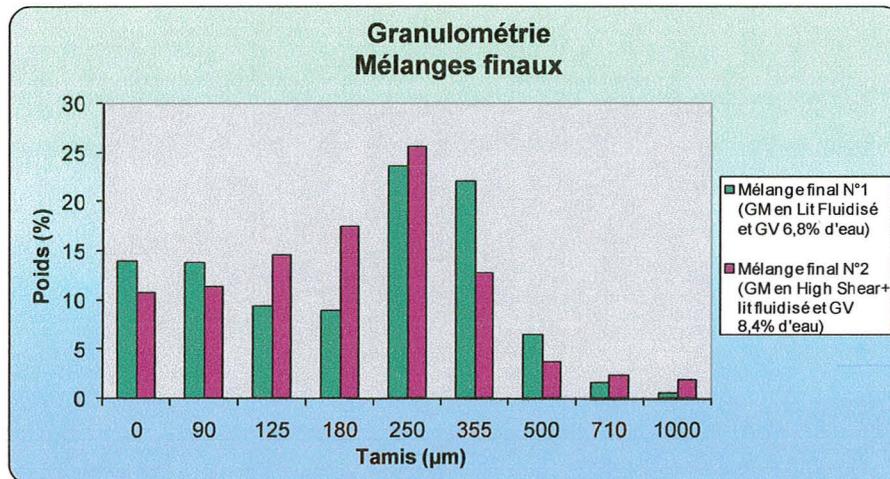


Figure 50: Histogramme de répartition granulométrique des mélanges finaux n° 1 et 2 (lots pilotes)

2.4.2.3. Ecoulement, Densité et indices de Carr et d'Hausner

	Densité non tassée (g/ml)	Densité tassée (g/ml)	Indice de Carr (%)	Indice d'Hausner	Temps d'écoulement (s)
Mélange final n°1	0.77	0.95	18 Écoulement moyen	1.23 Écoulement moyen	4
Mélange final n°2	0.81	0.98	18 Écoulement moyen	1.22 Écoulement moyen	3

Tableau XLV : Volume apparent et écoulement des mélanges finaux n° 1 et 2 (lots pilotes)

2.4.3. Discussion

2.4.3.1. Analyse des résultats expérimentaux

Les humidités des mélanges finaux sont assez faibles. En général, afin d'éviter l'apparition de phénomènes de grippage et/ou de clivage lors de la compression, les mélanges doivent avoir une humidité relative proche de 15%. Il faudra faire attention à l'apparition de ces phénomènes.

Les deux courbes de répartition granulométrique (% cumulés) sont pratiquement superposées. Les granulométries ainsi que l'aptitude à l'écoulement des deux mélanges finaux sont similaires.

Cependant, les taux de fines particules restent élevés (de l'ordre de 30%). Cette caractéristique peut être la cause d'un démélangement dans la trémie de la presse à comprimer et de ce fait d'une mauvaise uniformité de teneur des comprimés obtenus.

2.5. Compression

2.5.1. Paramètres de compression

Les deux lots sont comprimés à l'aide de la presse FETTE P1000. Les poinçons utilisés ont un diamètre de 25mm et un revêtement en adoprène. Lors de la compression, à cause d'un mauvais réglage, il n'y a pas eu de lubrification externe des outillages de compression.

Les paramètres de compression des deux lots sont :

	Mélange final n°1	Mélange final n°2
Humidité de l'air ambiant	3% à 20°C	4% à 20°C
Nombre de comprimés par heure	15000 cps/h	20000 cps/h
Vitesse de l'agitateur du système de distribution	22 rpm	22 rpm
Profondeur de remplissage	15 mm	14 mm
Profondeur poinçon supérieur matrice	4 mm	4 mm
Epaisseur comprimé	4 mm	4.15 mm
Force de compression	50 KN	55 KN
Force d'éjection	127 N	177 N

Tableau XLVI: Paramètres de compression des mélanges finaux n°1 et 2 (lots pilotes)

2.5.2. Profils de compression

Avant de comprimer, il est nécessaire de déterminer la force de compression la plus adaptée afin d'obtenir des comprimés conformes aux spécifications pharmacotechniques demandées.

Pour la formule, les comprimés doivent avoir :

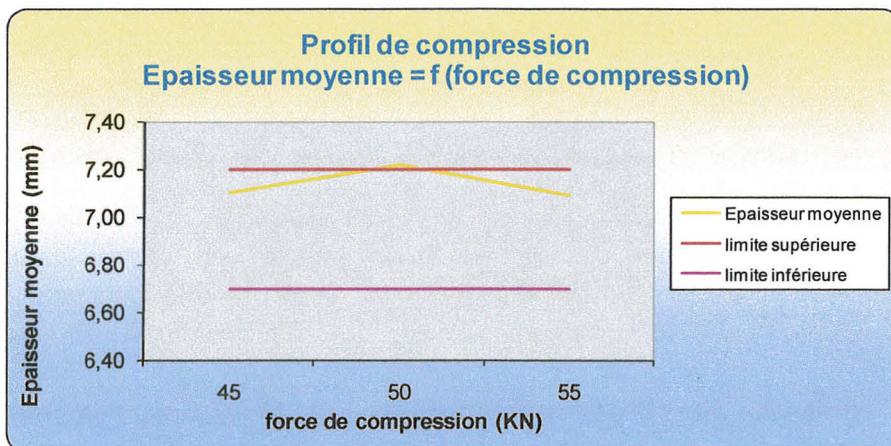
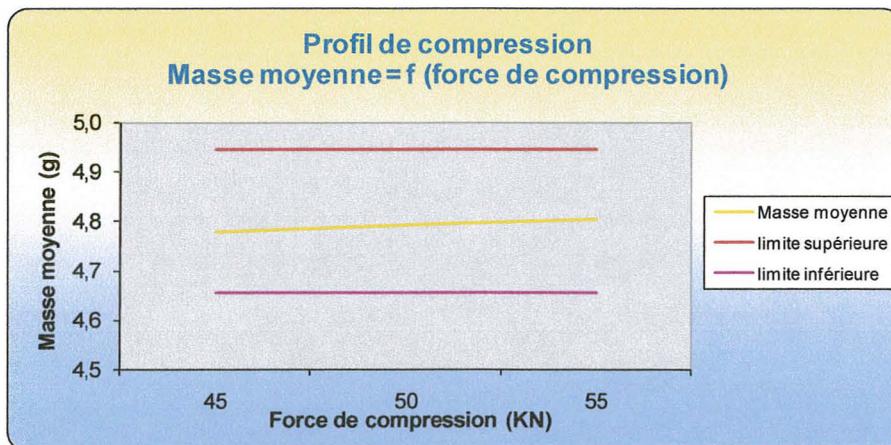
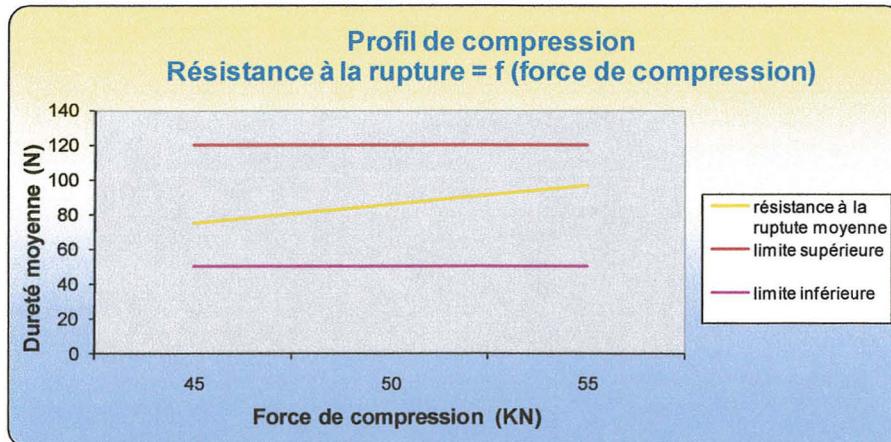
- Une résistance à la rupture comprise entre 50 et 120 N
- Une masse moyenne de +/- 3% de la masse théorique égale à 4,800g
- Une épaisseur comprise entre 6,7 et 7,2 mm
- Un temps de désagrégation inférieur à 180s
- Une friabilité inférieure à 1%.

Pour chaque lot, trois forces de compression sont testées : 45, 50 et 55KN. Pour chaque force :

- La masse moyenne est mesurée sur 10 comprimés
- Le temps de désagrégation moyen est mesuré sur 2 comprimés
- La résistance à la rupture moyenne est mesurée sur 10 comprimés

- La friabilité moyenne est mesurée sur 10 comprimés (100 tours à 25 tours/min)
- L'épaisseur moyenne est mesurée sur 5 comprimés

2.5.2.1. Mélange final n°1



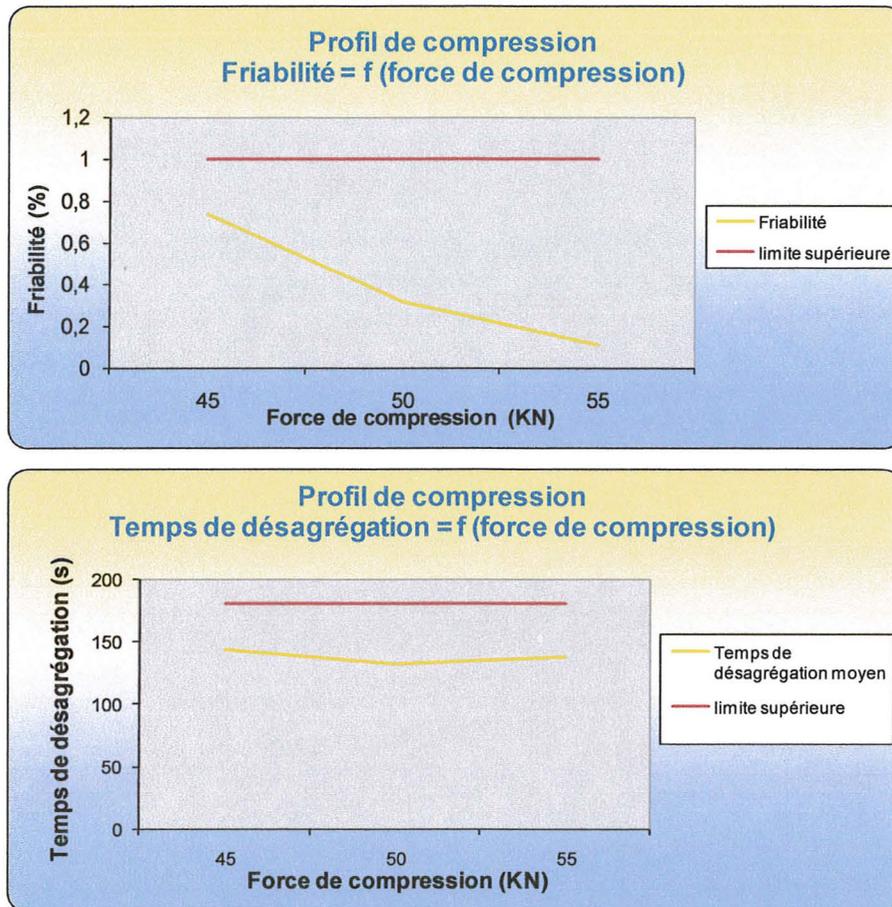
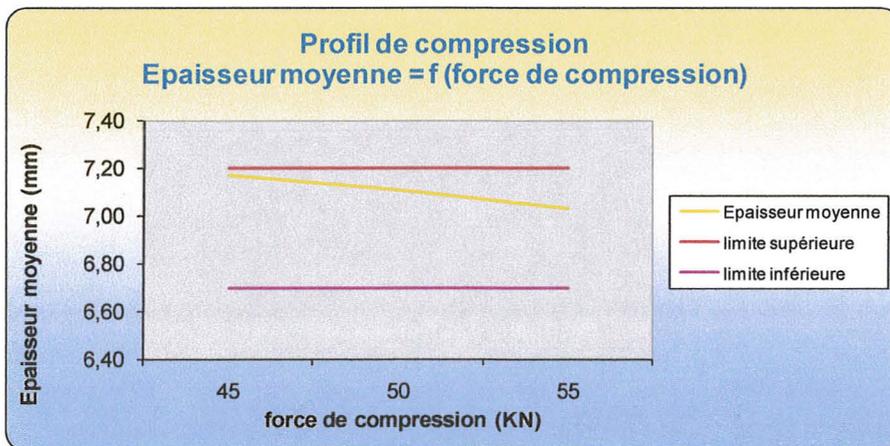
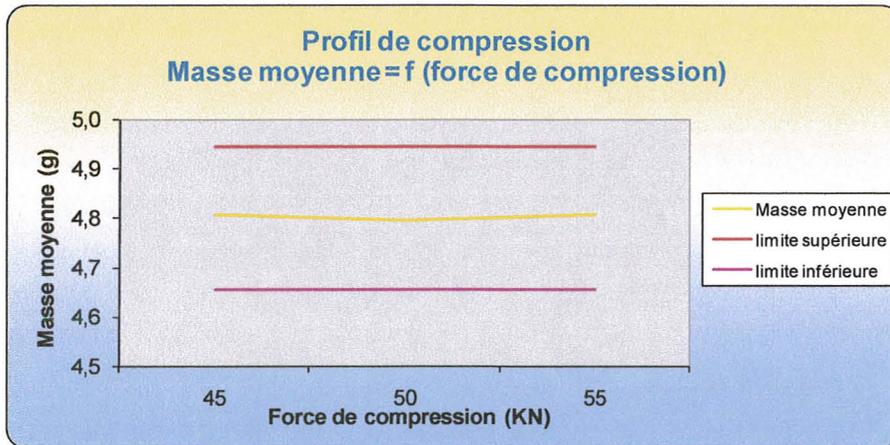
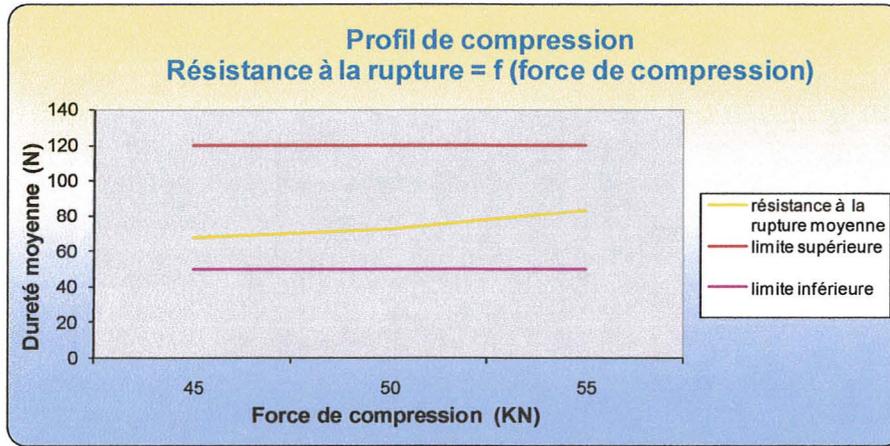


Figure 51 : Profil de compression du mélange final n°1.

Malgré des résultats d'épaisseur situés dans la limite supérieure de spécification, la force de compression retenue est de 50KN.

2.5.2.2. Mélange final n°2



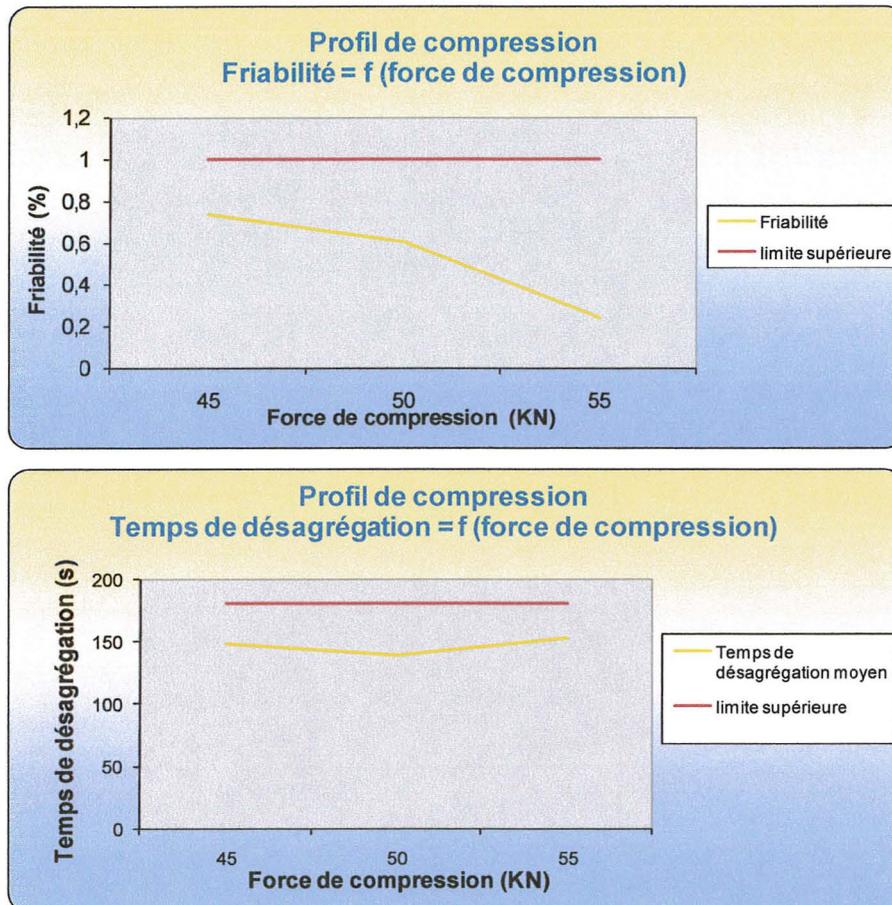


Figure 52 : Profil de compression du mélange final n°2.

Après analyse et interprétation des ces différents graphiques la force de compression retenue est de 55KN.

2.5.3. Résultats expérimentaux

Un échantillon de comprimés est pris au début, au milieu et à la fin de la compression afin d'étudier les variations possibles au cours du procédé.

2.5.3.1. Uniformité de masse

L'uniformité de masse est mesurée à partir de 20 comprimés.

		Masse moyenne (g)	Ecart type	Coefficient de variation (%)
Mélange final n°1	DEBUT	4,828	0,09	1,80
	MILIEU	4,841	0,05	1,11
	FIN	4,689	0,10	2,20
Mélange final n°2	DEBUT	4,812	0,05	1,07
	MILIEU	4,826	0,06	1,21
	FIN	4,831	0,05	1,10

Tableau XLVII : Résultats d'uniformité de masse des lots pilotes.

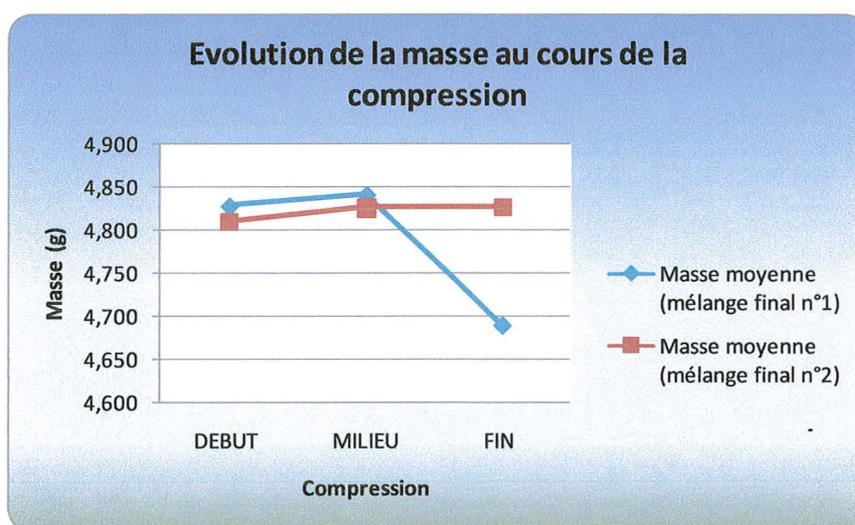


Figure 53 : Evolution de la masse des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.

2.5.3.2. Résistance à la rupture

La mesure de résistance à la rupture moyenne est réalisée avec 10 comprimés.

		Résistance à la rupture moyenne (N)	Coefficient de variation (%)
Mélange final n°1	DEBUT	93	10,9
	MILIEU	92	5,7
	FIN	85	10,3
Mélange final n°2	DEBUT	79	12,2
	MILIEU	73	12,7
	FIN	73	8,0

Tableau XLVIII : Résultats de résistance à la rupture moyenne des lots pilotes.

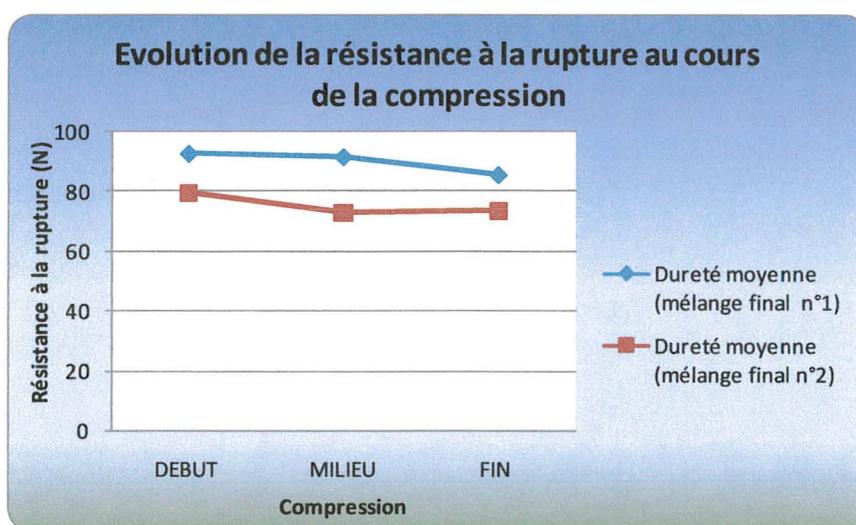


Figure 54: Evolution de la résistance à la rupture des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.

2.5.3.3. Epaisseur

La mesure de l'épaisseur moyenne est réalisée avec 10 comprimés.

		Epaisseur moyenne (mm)
Mélange final n°1	DEBUT	7,06
	MILIEU	7,18
	FIN	6,99
Mélange final n°2	DEBUT	7,09
	MILIEU	7,11
	FIN	7,13

Tableau XLIX : Résultats d'épaisseur moyenne des lots pilotes.

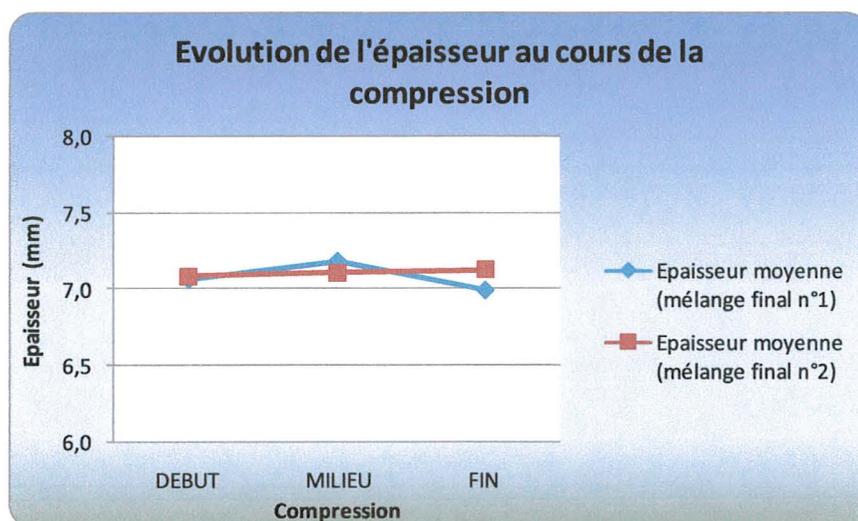


Figure 55: Evolution de l'épaisseur des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.

2.5.3.4. Friabilité

La mesure de la friabilité est réalisée avec 10 comprimés.

		Friabilité (%)
Mélange final n°1	DEBUT	0,31
	MILIEU	0,23
	FIN	0,22
Mélange final n°2	DEBUT	0,33
	MILIEU	0,41
	FIN	0,41

Tableau L: Résultats de friabilité des lots pilotes.

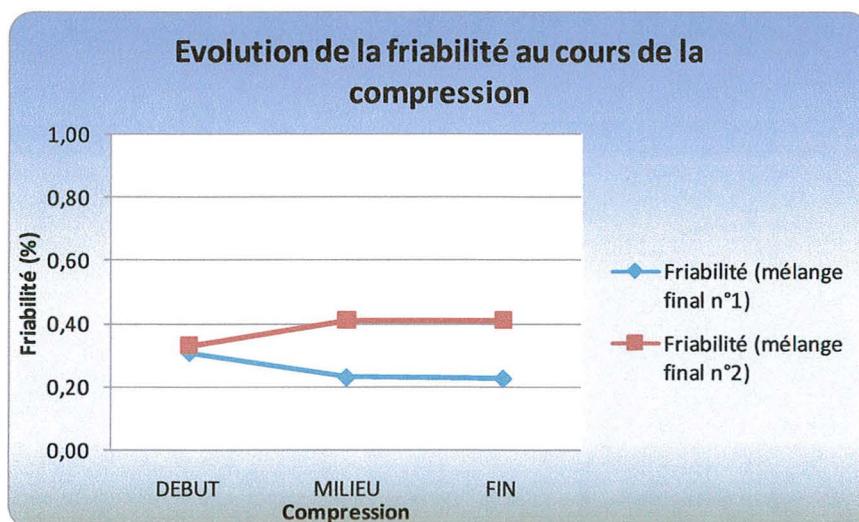


Figure 56: Evolution de la friabilité des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.

2.5.3.5. Temps de désagrégation

La mesure du temps de désagrégation moyen est réalisée avec 6 comprimés.

		Temps de désagrégation moyen (s)
Mélange final n°1	DEBUT	150
	MILIEU	163
	FIN	163
Mélange final n°2	DEBUT	145
	MILIEU	147
	FIN	157

Tableau LI : Résultats de temps de désagrégation moyen des lots pilotes.

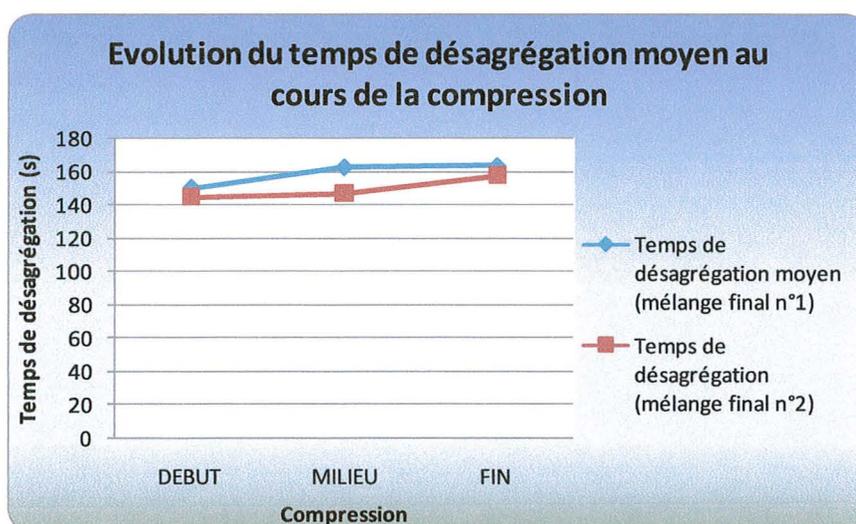


Figure 57: Evolution du temps de désagrégation moyen des comprimés au cours de la compression des lots pilotes.

2.5.4. Discussion

2.5.4.1. Déroulement du procédé

Mélange final n°1 : Dans l'ensemble, le procédé de compression s'est bien déroulé. La force de compression reste constante tout au long de la compression. On remarque une augmentation de la force d'éjection des comprimés. Ceci s'explique par l'erreur de réglage de lubrification externe des outillages de compression. Malgré cela, pas de clivage, croûtage ou collage observé au cours de la compression.

Mélange final n°2 : Comme précédemment, la force de compression est constante tout au long du procédé et la force d'éjection des comprimés augmente. Pas de croûtage ni de collage observé, par contre il y a une tendance au clivage des comprimés. En effet, de façon périodique, un comprimé clivé sort de la presse à comprimer. Plusieurs hypothèses peuvent être faites :

- Absence de lubrification externe.
- Humidité du mélange trop faible. Le fait qu'il n'y ait pas assez d'eau empêche la création de liaisons hydrogène au sein du comprimé. Ces liaisons étant responsables, avec d'autres, de sa bonne cohésion.
- Mauvais réglage de la force de précompression. La précompression a pour but de commencer à éliminer l'air contenu au sein du mélange de poudre présent dans la matrice de la presse à comprimer. Plus on enlève cet air, meilleure sera la cohésion du comprimé.

2.5.4.2. Analyse des résultats expérimentaux

Uniformité de masse : Les résultats sont satisfaisants. La masse des comprimés est régulière tout au long de la compression pour les deux lots pilotes. C'est ce que traduisent les coefficients de variation (1 et 2%).

Cependant, on remarque une chute de la masse des comprimés (pour le mélange final n°1) à la fin de la compression. Ceci s'explique probablement par une prise trop tardive de l'échantillon « fin de compression ». La masse de poudre présente dans la trémie n'est pas suffisante ce qui engendre un mauvais remplissage des matrices et donc un poids légèrement plus faible.

Résistance à la rupture : Les valeurs moyennes de résistance à la rupture sont comprises dans l'intervalle de spécification (50 à 120N). Cependant pour que les résultats soient conformes, il faut également que les coefficients de variations soient inférieurs ou égaux à 10%. Pour les deux lots pilotes, plusieurs coefficients de variation sont non conformes ce qui traduit des valeurs de résistance à la rupture très dispersées entre les 10 comprimés testés. Trois hypothèses peuvent être faites :

1. Variation de masse des comprimés entraînant une variation de la résistance à la rupture. Cette hypothèse est exclue car la masse est constante au cours de la compression.
2. Hétérogénéité du mélange final. Présence de grosses particules impactant les valeurs de résistance à la rupture. Cette hypothèse est probable car :
 - La calibration des grains minéraux et vitamine s'est faite à l'aide d'une grille de diamètre égal à 2mm.
 - Les répartitions granulométriques montrent un taux de particules ayant une taille supérieure à 1000 μ m d'environ 2%.
3. Absence de lubrification externe des outillages de compression. Ce paramètre impacte le déplacement des poinçons dans la matrice et de ce fait la répartition des forces dans le comprimé au moment de la compression.

Enfin, les valeurs de résistance à la rupture chutent légèrement tout au long de la compression de façon acceptable.

Épaisseur : Les résultats d'épaisseur sont conformes. Pour le mélange final n°2 les valeurs d'épaisseur des comprimés augmentent légèrement. Par contre, pour le mélange final n°1, les résultats diffèrent beaucoup tout au long de la compression. La chute de l'épaisseur en fin de compression peut s'expliquer par une prise trop tardive de l'échantillon « fin de compression ».

Friabilité : Les valeurs de friabilité sont conformes car inférieures à 1%.

Temps de désagrégation : Les résultats, bien que situés dans la limite supérieure de spécification, sont conformes. Pas de variations importantes au cours de la compression.

3. Mise en stabilité

3.1. Programme de stabilité

Après avoir été conditionnés dans des tubes « aluminium » avec desséchant, les comprimés des deux lots pilotes sont mis en stabilité dans le but d'étudier leur évolution physique et chimique dans des conditions de température et d'humidité bien déterminées.

Voici le planning de stabilité choisi :

Conditions	T= 0 mois	T= 3 mois	T=6 mois	T=12 mois	T=24 mois	T=36 mois
25°C/60%HR	Physique Chimie	/	/	/	/	Physique Chimie
30°C/65%HR	Physique Chimie	/	/	Physique Chimie	Physique Chimie	Physique Chimie
40°C/75%HR	/	Physique Chimie	Physique Chimie	/	/	/

Tableau LII : Planning de suivi des études de stabilité des comprimés.

Les tests physiques réalisés sur les comprimés sont les suivants :

- La résistance à la rupture (test réalisé sur 10 comprimés)
- L'odeur des comprimés
- Le goût de la solution
- L'apparence des comprimés
- L'aspect de la solution
- La couleur des comprimés
- Le temps de désintégration (test réalisé sur 6 comprimés)

Concernant la chimie, les matières qui seront dosées sont :

- La vitamine B5
- La nicotinamide
- La vitamine B6
- La vitamine B2
- La vitamine B1
- La vitamine C

Pour les dosages unitaires, les traceurs choisis sont :

- Le zinc (pour les grains minéraux)
- La vitamine B6 (pour les grains vitamines)

3.2. Résultats de stabilité Physique au temps t=0

	Mélange final n°1	Mélange final n°2
	GV 6,8% eau +GM en lit fluidisé	GV 8,4% eau et GM en High Shear + lit fluidisé
Résistance à la rupture (N)	MOY=111N CONFORME	MOY=117N CONFORME
Temps de désagrégation (s)	MOY=168 s CONFORME	MOY=152 s CONFORME
Odeur	Odeur d'orange du comprimé et de la solution CONFORME	Odeur d'orange du comprimé et de la solution CONFORME
Goût	Goût sucré d'orange. Pétillant en bouche. CONFORME	Goût d'orange légèrement sucré. Pétillant en bouche. CONFORME
Apparence du comprimé	Couleur orange pâle, cylindrique, odeur d'orange CONFORME	Couleur orange pâle, cylindrique, odeur d'orange CONFORME
Aspect de la solution	Couleur orange foncé, odeur d'orange, petit résidu en fond de bécher CONFORME	Couleur orange foncé, odeur d'orange, petit résidu en fond de bécher CONFORME
Couleur du comprimé	Orange pâle CONFORME	Orange pâle CONFORME

Tableau LIII : Résultats de stabilité physique au temps t=0

3.3. Résultats de stabilité Chimique au temps t=0

Pour l'analyse des résultats de stabilité chimique il faut bien différencier les dosages réalisés sur des échantillons Début/Milieu/Fin de la compression et les contrôles unitaires.

- Pour les dosages Début/Milieu/Fin, plusieurs comprimés sont mis en solution et les analyses sont effectuées à partir d'une prise d'essai de cette solution. Ces dosages permettent d'évaluer l'évolution de la teneur moyenne des actifs au cours de la compression.
- Pour les contrôles unitaires, l'analyse se fait sur un comprimé entier mis en solution. Ils permettent de calculer les coefficients de variation, l'uniformité de teneur et de vérifier l'homogénéité du lot.

3.3.1. Résultats des dosages

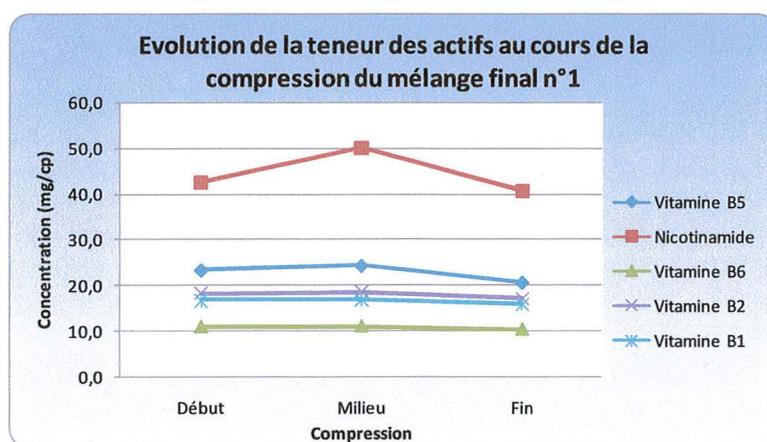


Figure 58: Evolution de la teneur des actifs au cours de la compression du mélange final n°1.

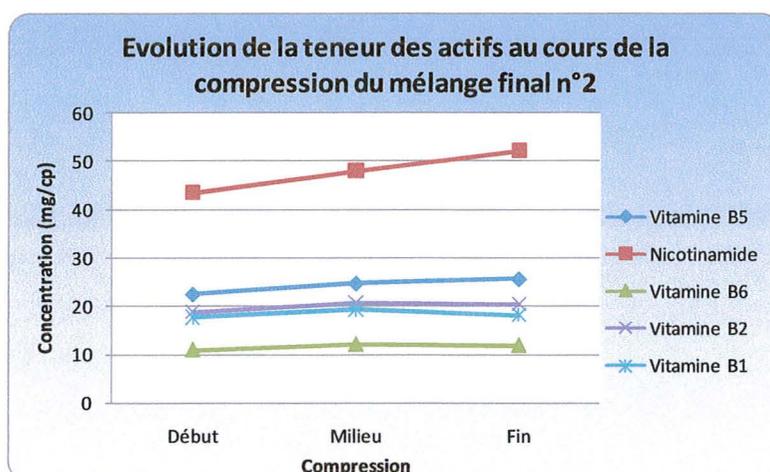


Figure 59: Evolution de la teneur des actifs au cours de la compression du mélange final n°2.

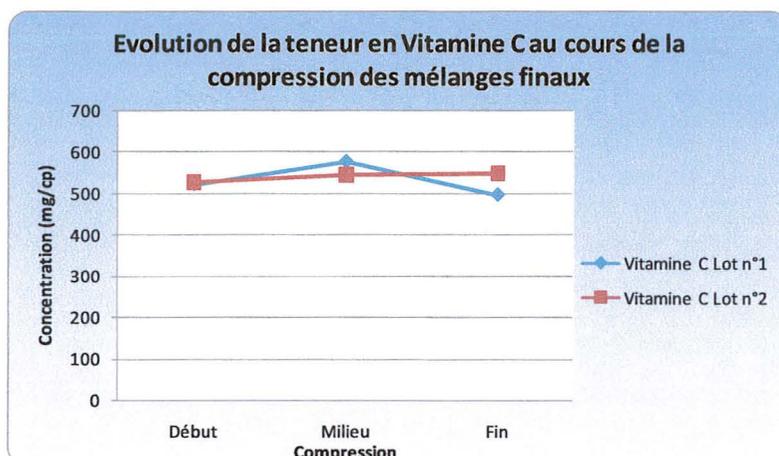


Figure 60 : Evolution de la teneur en vitamine C au cours de la compression des mélanges finaux

3.3.2. Résultats des contrôles unitaires

	Vitamine B6 [9 -12,1] mg/comprimé		Zinc [9-11] mg/comprimé	
	Lot n°1	Lot n°2	Lot n°1	Lot n°2
Comprimé 1	12,60	12,00	11,08	11,13
Comprimé 2	12,30	12,20	11,03	10,98
Comprimé 3	11,20	12,10	10,98	10,68
Comprimé 4	12,70	10,90	11,08	10,55
Comprimé 5	11,10	12,20	10,90	11,23
Comprimé 6	13,20	11,20	10,78	10,80
Comprimé 7	12,30	12,50	11,33	10,68
Comprimé 8	10,60	11,70	10,55	10,88
Comprimé 9	10,00	12,00	10,93	10,68
Comprimé 10	10,60	13,00	11,00	10,45
CV (%)	9,3	5	1,9	2,3

Tableau LIV : Résultats des contrôles unitaires de la vitamine B6 et du Zinc.

3.4. Discussion

Stabilité physique : La dureté des comprimés augmente fortement après quelques jours de stockage. Augmentation de 90 à 111N pour le mélange final n°1 et de 75 à 117N pour le mélange final n°2. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées : Cinétique lente d'établissement des liaisons interparticulaires, présence d'eau résiduelle permettant la création de ponts solides (recristallisation). Afin de valider ces hypothèses et déterminer la matière en cause des études supplémentaires sont à faire sur les comprimés.

Le goût et l'odeur de la solution des comprimés, issus de la compression du mélange final n°2, est moins agréable que ceux du mélange final n°1. La solution est moins sucrée et l'arôme est moins prononcé. Ces résultats sont cohérents puisque le mélange final n°2 est composé du grain vitamine le plus « mouillé » et donc probablement le plus dégradé.

Malgré ces différences, Les résultats de stabilité physique au temps t=0 sont conformes.

Stabilité chimique : Concernant l'évolution de la teneur des actifs au cours de la compression il est possible de tirer les mêmes conclusions pour les deux lots pilotes. Les vitamines B5, B6, B2 et B1 sont en concentration constante tout au long de la compression. Ce qui n'est pas le cas pour la nicotinamide et la vitamine C. Ceci peut traduire un défaut d'homogénéité des mélanges finaux.

Les concentrations de vitamine C, bien que fluctuantes, sont conformes. Malgré son instabilité en présence d'eau, cette vitamine est peu dégradée lors de la granulation aqueuse. L'analyse des contrôles unitaires montre que l'uniformité de teneur du Zinc est conforme. Les coefficients de variation obtenus sont inférieurs à 3% et traduisent une bonne homogénéité du Zinc dans les comprimés testés. Pour cet actif, un « manufacturing overage » (=MO) est prévu dans le but de compenser une éventuelle perte de l'actif au cours du procédé. Les valeurs individuelles sont supérieures ou dans la limite supérieure de l'intervalle de spécification ce qui laisse penser que ce MO n'est pas nécessaire. Pour confirmer cette hypothèse, un dosage moyen est à réaliser.

L'analyse des contrôles unitaires de la vitamine B6, montre l'hétérogénéité des mélanges finaux. Les coefficients de variation sont élevés et traduisent une dispersion des valeurs individuelles. Les résultats sont non conformes.

L'interprétation des résultats de stabilité au temps $t=0$ permet de mettre en évidence l'hétérogénéité des mélanges finaux. Pour en déterminer la cause, des études complémentaires sont à réaliser. Cependant, il est possible d'émettre plusieurs hypothèses :

- Les paramètres de mélange ne sont pas optimaux (vitesse, durée, taux de remplissage de la cuve de mélange...)
- Les taux de fines particules, au sein des mélanges finaux, sont trop importants. Ceci pouvant être à l'origine d'un démélange dans la trémie de la presse à comprimer (électricité statique). Dans ce cas, il est nécessaire d'optimiser la granulation des vitamines et des minéraux. Il est également important de revoir la composition du mélange externe et peut être de changer la qualité de certaines matières afin d'améliorer la granulométrie.
- Les paramètres machines au cours de la compression ne sont pas adaptés au mélange à comprimer et sont à redéfinir.

CONCLUSION GENERALE

Les comprimés effervescents sont des formes galéniques répandues et de plus en plus utilisées du fait de leur facilité de prise et de leurs caractères organoleptiques agréables. Actuellement, essentiellement pour des raisons de stabilité et de productivité, leur fabrication industrielle passe par une étape de granulation utilisant une solution hydro-alcoolique comme solution liante. Cependant, l'utilisation d'un solvant organique présente des contraintes non négligeables. Ainsi, le recours à des méthodes alternatives à la granulation hydro-alcoolique présente tout son intérêt et s'inscrit dans une logique de continuité d'amélioration des procédés.

Les différentes étapes des travaux effectués ont permis d'étudier plusieurs techniques de granulation (granulation aqueuse, « foam granulation » et « melt granulation ») ainsi que plusieurs types et combinaisons d'équipement (« high shear » seul, lit fluidisé seul et « high shear » + lit fluidisé).

A partir des résultats obtenus il est possible de faire les conclusions suivantes :

Concernant la granulation des minéraux :

- L'obtention d'un grain minéral sans utiliser de solution hydro-alcoolique est possible. La meilleure façon pour cela est d'effectuer une granulation acide/base en pulvérisant de l'eau comme solution liante.
- L'étude à montrer que l'utilisation d'un lit fluidisé seul ou en combinaison avec un « high shear » permet d'obtenir les meilleurs résultats de granulation.
- L'utilisation d'un « high shear » pour le séchage d'un grain obtenu par granulation aqueuse n'est pas du tout adaptée. Les temps de séchage sont trop longs.
- Les techniques de « melt » et « foam granulation » permettent l'obtention de grains minéraux. Cependant, celles-ci présentent de nombreux inconvénients (croûtage, robustesse du procédé...) et restent encore à approfondir.

Concernant la granulation des vitamines :

- L'obtention d'un grain vitamine sans utiliser de solution hydro-alcoolique est possible. La meilleure façon pour cela est d'effectuer une granulation aqueuse par simple pulvérisation d'eau.
- La réalisation de la granulation aqueuse a permis de mettre en évidence un phénomène de collage causé par la présence de nicotinamide.
- La quantité d'eau à pulvériser au cours de la granulation des vitamines est un paramètre critique. Il faut trouver le bon compromis permettant d'obtenir la granulométrie désirée tout en évitant une trop forte dégradation des actifs.

Concernant la réalisation des lots pilotes :

- Les procédés retenus lors des essais de formulation sont réalisables à plus grande échelle.
- La granulation des minéraux en lit fluidisé est plus facilement maîtrisable.
- Les résultats de compression sont assez satisfaisants mais le procédé reste encore à optimiser à cause de la tendance au clivage et au grippage des comprimés.

Concernant les études de stabilité au temps $t=0$:

- La granulation aqueuse en lit fluidisé ne dégrade pas ou très peu la vitamine C. Les résultats de dosage sont conformes.
- La granulation aqueuse permet d'obtenir des comprimés ayant des caractères organoleptiques conformes à $t=0$.
- Beaucoup de résultats de dosage et de contrôles unitaires mettent en évidence l'hétérogénéité des mélanges finaux. Des recherches complémentaires sont à réaliser afin d'en déterminer la cause exacte.
- Les résultats de résistance à la rupture sont à surveiller car les valeurs se situent au niveau de la borne supérieure de l'intervalle de spécification dès les premiers jours de stockage.

Les résultats de ces travaux de recherche montrent que les comprimés effervescents à base de vitamines et minéraux peuvent être obtenus par d'autres techniques que la granulation utilisant une solution hydro-alcoolique. Bien que les paramètres du procédé soient encore à approfondir et à optimiser, la granulation aqueuse en est une.

Le travail effectué dans cette thèse permet d'avoir un premier regard critique sur le sujet. Il reste encore de nombreuses choses à investiguer notamment : interpréter les résultats de stabilité des lots pilotes aux temps $t=3, 6$ et 12 mois, déterminer la cause de la non-conformité des résultats d'uniformité de teneur, améliorer les paramètres de granulation et de compression, approfondir les techniques de « melt granulation », « foam granulation » et enfin investiguer la technique de granulation par voie sèche.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Thèse de Benali M.
Institut National Polytechnique de Toulouse
Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation: Etude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement-Approches thermodynamiques par simulation moléculaire.(2006)
- [2] Présentation « Principes de base des techniques de granulation humide et sèche » par Samd Guizani, Chef de projet Scale-up chez Bayer Santé Familiale
- [3] Cours « La granulation en pharmacie » de Valery Lebigot, industriel
- [4] <http://www.glatt.com> consulté le 29/05/09
- [5] www.vega.com/fra/1798.htm consulté le 29/05/09
- [6] Yanze FM., Duru C., Jacob M.
A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation
Drug Development and Industrial Pharmacy, 26,(11), 1167-1176, (2000)
- [7] Wong TW, Cheong WS, Heng PW.
Melt Granulation and Pelletization
Handbook of pharmaceutical granulation technology seconde edition
Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 154, 385-406, (2005)
- [8] Sheskey P., Keary C., Shrestha U., Becker J.
Use of a novel foam granulation technique to incorporate low drug loading into immediate-release tablet formulations.
The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674
- [9] Sheskey P., Keary C., Inbasekaran P., Deyarmond V., Balwinski K.
Foam technology: the development of a novel technique for the delivery of aqueous binder systems in high-shear and fluid-bed wet granulation applications.
The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674
- [10] Sheskey P., Keary C., Clark D.
Foam granulation technology: scale-up of immediate release and controlled release formulations from laboratory scale to manufacturing scale.
The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674
- [11] Sheskey P., Keary C.
Preliminary report of the discovery of a new pharmaceutical granulation process using foamed aqueous binders.
Drug Development and Industrial Pharmacy, 30, (8), 831-845,(2004)

- [12] Kidokoro M., Haramiishi Y., Sagasaki S., Shimizu T., Yamamoto Y.
Application of fluidized Hot-Melt granulation (FHMG) for the preparation of granules for
tableting; properties of granules and tablets prepared by FHMG.
Drug Development and Industrial Pharmacy, 28, (1), 67-76, (2002)
- [13] Schaefer T., Holm P., Kristensen H.G.
Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer
Drug Development and Industrial Pharmacy, 16, (8), 1249-1277, (1990)

ANNEXE 1

Flowchart du procédé de granulation aqueuse des minéraux en « high shear » seul

Etapes	Opération	Equipement	Paramètres	IPC
1	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Pesée des matières premières</div>	Balances		
2	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Mélange à sec</div>			
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Calcium Magnesium Zinc citrate Citric acid Beta-caroten Beet-red Mannitol Potassium Sodium bicarbonate (1) Polyvidone K30 (2) Matodextrine (3) </div>	Zanchetta Roto P10	Durée: 10 min vitesse : 50 rpm	
4	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Granulation humide</div>	Zanchetta Roto P10	vitesse:150 rpm	
5	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Séchage</div>	Zanchetta Roto P10		RH< 15% (rotronic) ou dessicateur < 1%
6	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Refroidissement</div>	Zanchetta Roto P10		Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
7	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Calibration sèche</div>	Frewitt GLH 002	Grille Ø 1.5mm	

(1) Essai 3

(2) Essai 1

(3) Essai 2

ANNEXE 2

Flowchart du procédé de granulation aqueuse des minéraux en « high shear » + lit fluidisé

Etapas	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	Pesée des matières premières	Balances		
2	Mélange à sec			
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> Calcium Magnesium Zinc Citric acid Beta-caroten Beet-red Mannitol Potassium Sodium bicarbonate </div>	Zanchetta Roto P10	Durée: 10 min Vitesse : 50 rpm	
4	Granulation humide	Zanchetta Roto P10	Vitesse: 150 rpm	
5	Calibration humide	Frewitt GLH 002	Grille Ø 1.5mm	
6	Séchage	Strea -1		RH < 15% (rotronic)
7	Refroidissement	Strea -1		Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 5°C
8	Calibration sèche	Frewitt GLH 002	Grille Ø 1.5mm	

ANNEXE 3

Flowchart du procédé de granulation aqueuse des minéraux en lit fluidisé seul

Etapes	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 10px;">Pesée des matières premières</div>	Balances		
2	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 10px;">Mélange à sec</div>			
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> Calcium Magnesium Zinc Citric acid Beta-caroten Beet-red Mannitol Potassium Sodium bicarbonate </div>			
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: 100px; margin-top: 10px;"> Solution liante Eau + Polysorbate 60 </div>			
4	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: 100px;">Granulation humide</div>	Strea -1	Cibler une température produit d'environ 45°C	
5	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: 100px;">Séchage</div>	Strea-1		RH < 15% (rotronic) ou ≤ 1% (dessiccateur)
6	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: 100px;">Refroidissement</div>	Strea-1		Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
7	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: 100px;">Calibration sèche</div>	Frewitt GLH 002	Grille Ø 1.5 mm	

ANNEXE 4

Flowchart du procédé de « foam granulation » des minéraux en « high shear » seul

Etapas	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	Pesée des matières premières	Balances		
2	Mélange à sec			
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Calcium Magnesium Zinc Citric acid Sodium bicarbonate Beta-caroten Beet-red Mannitol Potassium </div>	Zanchetta roto P10	Durée: 10 min vitesse : 50 rpm	
4	Foam granulation	Zanchetta roto P10		
5	Calibration humide	Frewitt GLH 002	Grille Ø 2.5 mm	
6	Séchage	Strea-1		RH< 15% (rotronic)
7	Refroidissement	Strea-1		Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
8	Calibration sèche	Frewitt GLH 002	Grille Ø 1.5 mm	

ANNEXE 5

Flowchart du procédé de « melt granulation » des minéraux en « high shear » seul

Etapas	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Pesée des matières premières</div>	Balances		
2	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p style="text-align: center;">Mélange à sec</p> <p>Calcium Magnesium Zinc Citric acid Sodium bicarbonate Beta-caroten Beet-red Mannitol Potassium</p> <p>PEG 6000 (1) DUB SE 16P (2)</p> </div>	Zanchetta roto P10	Durée: 10 minutes vitesse : 50 rpm	
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Melt granulation</div>	Zanchetta roto P10		
4	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Refroidissement</div>	Zanchetta roto P10		Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
5	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Calibration sèche</div>	Frewitt GLH 002	Grille Ø 1.5 mm	

(1) Essai 1

(2) Essai 2

ANNEXE 6

Flowchart du procédé de granulation aqueuse des vitamines en lit fluidisé seul

Etapas	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	Pesée des matières premières	Balances		
2	Mélange à sec	Strea -1	Cibler une température produit d'environ 30°C	
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> Vitamine C Nicotinamide Vitamine B2 Vitamine B1 Vitamine B6 Mannitol Aspartame Sodium bicarbonate (1) Acide citrique (1) Maltodextrine (2) </div>			
4	Granulation humide	Strea -1		
5	Séchage	Strea-1		RH < 15% (rotrotronic) ou ≤ 1% (dessiccateur)
6	Refroidissement	Strea-1		Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
7	Calibration sèche	Frewitt GLH 002	Grille Ø 1.5 mm	

(1) Essai 2

(2) Essai 3

ANNEXE 7

Flowchart du procédé de granulation aqueuse du grain minéral n°1

Etapes	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	Pesée des matières premières	Balances		
2	Solution liante Eau + Polysorbate 60			
3	Mélange à sec Calcium Magnesium Zinc Acide citrique Beta-caroten Jus de betterave rouge Mannitol Potassium Sodium bicarbonate	Zanchetta Roto P50	Durée:15 min Vitesse : 100 rpm	
4	Granulation humide	Zanchetta Roto P50	Durée : 5 min Vitesse: 300 rpm	
5	Séchage	Aeromatic MP3	Durée:27 min Débit d'air : 300 m3/h)	RH< 15% (rotronic)
6	Refroidissement	Aeromatic MP3	Durée:35 min Débit d'air : 300 m3/h)	Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
7	Calibration sèche	Frewitt GLH 002	Grille Ø 2.0mm	

ANNEXE 8

Flowchart du procédé de granulation aqueuse du grain minéral n°2

Etapas	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Pesée des matières premières</div>	Balances		
2	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Solution liante</div>			
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Eau + Polysorbate 60 </div>			
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Mélange à sec Calcium Magnesium Zinc Acide citrique Beta-caroten Jus de betterave rouge Mannitol Potassium Sodium bicarbonate </div>	Aeromatic MP3	Durée: 15 min Débit : 300 m3/h	
4	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Granulation humide</div>	Aeromatic MP3	Durée: 14 min Débit : 400 m3/h	
5	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Séchage</div>	Aeromatic MP3	Durée: 25 min Débit d'air : 400 m3/h	RH < 15% (rotronic)
6	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Refroidissement</div>	Aeromatic MP3	Durée: 37 min Débit d'air : 300 m3/h	Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
7	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Calibration sèche</div>	Frewitt GLH 002	Grille Ø 2.0mm	

ANNEXE 9

Flowchart du procédé de granulation aqueuse des grains vitamines n°1 et 2

Etapas	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	Pesée des matières premières	Balances		
2	Solution liante			
3	Mélange à sec Acide ascorbique Vitamine B2 Vitamine B1 Vitamine B6 Mannitol Aspartame	Aeromatic MP3	Cibler une température produit d'environ 30-35°C	
4	Granulation humide	Aeromatic MP3		
5	Séchage	Aeromatic MP3		≤ 0.50% au dessiccateur
6	Refroidissement	Aeromatic MP3		Refroidissement jusqu'à ce que le produit atteigne environ 25°C
7	Calibration sèche	Frewitt GLH 002	Grille Ø 2.0 mm	

ANNEXE 10

Flowchart du procédé de fabrication des mélanges finaux n°1 et 2

Etapas	Operation	Equipement	Paramètres	IPC
1	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Pesée des matières premières </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Grain Vitamine</p> <p style="margin: 0;">Acide ascorbique Vitamine B2 Vitamine B1 Vitamine B6 Mannitol Aspartame</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Grain Minéral</p> <p style="margin: 0;">Calcium Magnesium Zinc Acide citrique Beta-caroten Jus de betterave rouge Mannitol Potassium Bicarbonate de sodium Polysorbate</p> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 20px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Mélange final</p> <p style="margin: 0;">Vitamines Bicarbonate de sodium Arôme</p> </div>	Balances		
2	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Tamisage </div>	Tamis :1 mm		
3	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Mélange </div>	Servolift Cuve de 75 L	Vitesse : 20 rpm Durée: 20 min	Humidité
4	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> Compression </div>	Fette P1000		Apparence Masse Dureté Friabilité Epaisseur

Thèse soutenue par Melle Marie VLEMINCKX

Titre : Les méthodes alternatives à la granulation hydro-alcoolique pour la fabrication de comprimés effervescents à base de vitamines et de minéraux.

Conclusion :

Les comprimés effervescents sont des formes galéniques répandues et de plus en plus utilisées du fait de leur facilité de prise et de leurs caractères organoleptiques agréables. Actuellement, essentiellement pour des raisons de stabilité et de productivité, leur fabrication industrielle passe par une étape de granulation utilisant une solution hydro-alcoolique comme solution liante. Cependant, l'utilisation d'un tel solvant organique présente des contraintes réglementaires (approvisionnement, manipulation et stockage de l'alcool), des contraintes de sécurité et des contraintes techniques (équipements ATEX).

C'est pour ces raisons que le recours à des méthodes alternatives à la granulation hydro-alcoolique présente tout son intérêt et s'inscrit dans une logique de continuité d'amélioration des procédés. C'est dans ce cadre que le travail rapporté dans ce manuscrit a été effectué.

Après une partie bibliographique traitant du procédé de granulation, une partie expérimentale rapporte les travaux de recherche. Une formule composée de minéraux, de vitamines et d'excipients divers a été choisie comme référence. A partir de celle-ci, des essais de formulation ont été réalisés permettant d'étudier plusieurs techniques de granulation : aqueuse, à la mousse dite « foam granulation » et par fusion « melt granulation ». Plusieurs types et combinaisons d'équipement (« high shear », lit fluidisé et « high shear » + lit fluidisé) ont également été étudiés.

Les différents essais réalisés ont permis de conclure sur le fait qu'il est possible de granuler les minéraux ainsi que les vitamines autrement qu'en pulvérisant une solution hydro-alcoolique.

Pour la granulation des minéraux, c'est la méthode de granulation aqueuse qui a été retenue. En effet, bien que les techniques de « foam » et « melt granulation » fonctionnent, celles-ci présentent de nombreux inconvénients et restent encore à approfondir. Concernant les équipements, l'étude a montré que l'utilisation d'un lit fluidisé seul ou en combinaison avec un « high shear » permet d'obtenir les meilleurs résultats de granulation. Le « high shear » seul a été abandonné du fait de ses temps de séchage trop longs.

Les essais montrent que le granulé à base de vitamines peut être obtenu par simple granulation aqueuse en lit fluidisé évitant ainsi les inconvénients de la solution hydro-alcoolique. Pour les vitamines instables en présence d'eau, la quantité d'eau à pulvériser au cours de la granulation est un paramètre critique. Il est donc important de trouver le bon compromis permettant d'obtenir la granulométrie désirée tout en évitant une trop forte dégradation des actifs.

Après avoir déterminé les formules et les procédés de granulation optimaux, plusieurs essais pilotes ont été réalisés. Les résultats obtenus à plus grande échelle sont assez satisfaisants. Pour les minéraux on observe une meilleure robustesse du procédé en lit fluidisé seul.

Les essais pilotes ont également permis de mettre en évidence l'apparition de clivage et de grippage des comprimés au cours de la compression.

Les comprimés obtenus lors des essais pilotes ont été conditionnés dans des tubes « aluminium » avec desséchant et suivis en stabilité. Les caractères organoleptiques des comprimés et de la solution (obtenue après désagrégation d'un comprimé) sont conformes au temps $t=0$. Seuls les résultats de résistance à la rupture sont à surveiller car les valeurs se situent au niveau de la borne supérieure de l'intervalle de spécification dès les premiers jours de stockage.

Les dosages réalisés au temps $t=0$ montrent de façon évidente que la vitamine C a été très peu dégradée au cours de la granulation aqueuse. Enfin, l'uniformité de teneur des comprimés est non conforme et devra faire l'objet d'une étude approfondie.

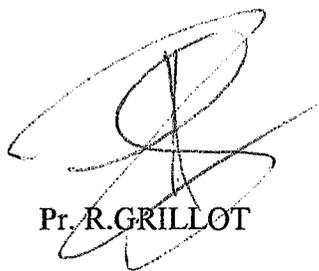
Les différents travaux de recherches évoqués dans cette thèse permettent d'avoir un premier regard critique sur le sujet.

Il reste encore de nombreuses choses à investiguer notamment : interpréter les résultats de stabilité des lots pilotes aux temps $t=3, 6$ et 12 mois afin de confirmer la pertinence de la poursuite de l'étude de la granulation aqueuse, déterminer la cause de la non conformité des résultats de l'uniformité de teneur, améliorer les paramètres de granulation et de compression, approfondir les techniques de « melt granulation », « foam granulation » et enfin investiguer la technique de granulation par voie sèche.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble, le 15 Mai 2009

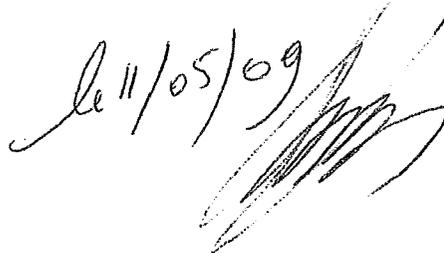
LE DOYEN

LE PRESIDENT DE THESE


Pr. R. GRILLOT



Pr. A. BAKRI

le 11/05/09




Serment des Apothicaire

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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Thèse soutenue par Melle Marie VLEMINCKX

Titre : Les méthodes alternatives à la granulation hydro-alcoolique pour la fabrication de comprimés effervescents à base de vitamines et de minéraux.

Résumé :

Actuellement, essentiellement pour des raisons de stabilité et de productivité, la fabrication industrielle des comprimés effervescents à base de vitamines et de minéraux passe par une étape de granulation utilisant une solution hydro-alcoolique comme solution liante. Cependant, l'utilisation d'un tel solvant organique présente des contraintes réglementaires (approvisionnement, manipulation et stockage de l'alcool), des contraintes de sécurité et des contraintes techniques (équipements ATEX). C'est pour ces raisons que le recours à des méthodes alternatives à la granulation hydro-alcoolique présente tout son intérêt. Pour les travaux de recherche, des essais de formulation ont été réalisés permettant d'étudier plusieurs techniques de granulation: aqueuse, à la mousse dite « foam granulation » et par fusion « melt granulation ». Plusieurs types et combinaisons d'équipement (« high shear », lit fluidisé et « high shear + lit fluidisé) ont également été étudiés. Après avoir déterminé les formules et les procédés de granulation optimaux, des essais pilotes ont été réalisés. Enfin les comprimés obtenus ont été suivis en stabilité (physique et chimique) .

Ces différents travaux de recherches ont permis d'avoir un premier regard critique sur les méthodes alternatives à la granulation utilisant une solution hydro-alcoolique.

Mots-clés : comprimé effervescent, alcool, vitamines, minéraux, « foam granulation », « melt granulation », granulation aqueuse, « high shear », lit fluidisé.

Jury :

M. Aziz BAKRI	Président du Jury
Mme. Stéphanie VINCENT	Directeur de Thèse
M. Samd GUIZANI	Membre du Jury
Melle. Nawel KHALEF	Membre du Jury

Date de soutenance : 29 Mai 2009

Adresse :

Melle Marie VLEMINCKX
77 impasse des espélugues
84800 ISLE-SUR-LA-SORGUE