



**HAL**  
open science

# Mesure de la distribution des temps de séjour de la poudre dans le procédé de granulation par extrusion

Clémence Lambert

► **To cite this version:**

Clémence Lambert. Mesure de la distribution des temps de séjour de la poudre dans le procédé de granulation par extrusion. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01203509

**HAL Id: dumas-01203509**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01203509v1>**

Submitted on 23 Sep 2015

**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/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

MESURE DE LA DISTRIBUTION DES TEMPS DE SEJOUR DE  
LA POUDRE DANS LE PROCÉDÉ DE GRANULATION PAR  
EXTRUSION

THESE  
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Clémence LAMBERT

Née le 13 octobre 1989 à Saint-Martin d'Hères

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
LE 10 SEPTEMBRE 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de Jury : M. le professeur Denis WOUESSIDJEWÉ  
(Pharmacotechnie)

Membres :

Mme le professeur Véronique FALK (Université de Lorraine – Génie  
des procédés)

Mr Luc CHOISNARD (Maître de conférence - Pharmacotechnie)

*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.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

 Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**
**Année 2014-2015**
**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

[Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT- MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF- CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER [Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr](mailto:Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr)

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWÉ	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

\*\* D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»

D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et  
Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche Institut  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
et de Cognition et Ontogenèse »  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse  
IPB :  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**JR** : Jean Roget  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MCU** : Maîtres de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeurs des Universités  
**PU-PH** : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR**: Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI**: Unit of Virus Host Cell Interactions



# REMERCIEMENTS

---

**A Madame Véronique FALK, professeur,**

Pour m'avoir encadrée et guidée tout au long de mes recherches et de ma rédaction.

Pour votre disponibilité et pour vos conseils tout au long de mon cursus à l'ENSIC.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur Denis WOUESSIDJEWÉ, professeur,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon président de jury et de juger mon travail.

Sincères remerciements.

**A Monsieur Luc CHOISNARD, maître de conférences,**

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail.

Merci.

**A mes amis de la faculté,**

Laura, Marion W., Emilie, Lucile, Sandrine, Marion G., Gwendal, Quentin, Batiste,

Léonie et tous ceux que j'oublie de citer, pour ces 6 années fabuleuses que j'ai

passée à Grenoble, pour votre soutien et nos éclats de rire, mille merci.

**A mes amis Pharma Plus,**

Anissa, Kim, Seb, Aurélien Q. et toute ma promo, pour avoir partagé cette galère avec moi ! Hélène F. et Hélène G. pour votre aide et votre soutien surtout pour la 1A.

Florence et Laurine pour avoir été des fillotes en or.

**A mes amis d'ailleurs,**

**A mes grands-parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines,**

Qui m'entourent et m'encouragent depuis ma plus tendre enfance.

**A mes parents,**

Pour avoir toujours été là pour moi, pour m'avoir soutenue à chaque étape de mes études et de ma vie et pour m'avoir encouragée dans mes choix.

Pour votre amour indéfectible.

Je vous aime.

**A mes 3 sœurs,**

Sophie, Charlotte et Margaux présentes en toutes circonstances et malgré la distance.

Je vous aime.

Enfin à tous ceux que j'ai oublié de mentionner :

*Merci*

# Table des matières

---

Table des matières .....	7
Liste des tableaux et des figures .....	10
Introduction.....	14
Chapitre 1 : Revue générale de la littérature sur le procédé d'extrusion .....	16
1.1 La mise en forme des poudres .....	16
1.1.1 Les technologies classiques de granulation des poudres .....	17
1.1.2 L'extrusion.....	18
1.2 Etat des connaissances sur le sujet .....	25
1.2.1 Impact de la formulation.....	26
1.2.2 Impact des paramètres de fonctionnement de l'extrudeuse.....	29
1.2.3 Propriétés du produit de l'extrusion étudiées .....	35
1.2.4 Résumé des résultats obtenus dans la littérature .....	36
1.3 La distribution des temps de séjour (DTS) [22],[23].....	40
1.4 Les applications pharmaceutiques .....	45
1.4.1 La Mésalazine [25].....	45
1.4.2 Le Diltiazem [27] .....	47
Chapitre 2 : Matériel et méthode .....	49
2.1 Formulation .....	49
2.2 Montage expérimental.....	52
2.2.1 L'extrudeuse .....	53

2.2.2	Le doseur de poudre .....	58
2.2.3	Le pousse-seringue .....	60
2.3	Mesure de la distribution de temps de séjour .....	60
2.3.1	Traceur .....	60
2.3.2	Méthode d'échantillonnage .....	62
2.3.3	Méthode de dosage .....	63
2.3.4	Traitement des données .....	64
2.4	Modelisation .....	65
2.4.1	Logiciel DTSPPro V4.2.....	65
2.4.2	Elaboration du modèle théorique de l'expérience 1 .....	66
2.4.3	Elaboration des modèles théoriques des expériences 2 à 4.....	67
2.4.4	Etude de l'impact des paramètres sur les modèles théoriques.....	67
Chapitre 3 : Résultats .....		68
3.1	Choix de la formulation.....	68
3.1.1	Formulation 1 .....	68
3.1.2	Formulation 2 .....	69
3.1.3	Formulation 3.....	71
3.1.4	Conclusion sur le choix de la formulation.....	72
3.3	Extrusion .....	73
3.2.1	Etalonnage du doseur de poudre.....	73
3.2.2	Produits de l'extrusion.....	75
3.2.3	Problèmes rencontrés lors de la mise en œuvre du procédé.....	76

3.4	Analyse des échantillons .....	79
3.4.1	Spectrophotométrie.....	79
3.4.2	Dosage des échantillons .....	80
3.5	Traitement des données – Modélisation.....	86
3.5.1	Elaboration des modèles .....	86
3.5.2	Etude de l'impact de la variation des paramètres sur le modèle obtenu ....	92
Chapitre 4 : Discussion.....		95
Conclusion.....		100
Bibliographie.....		102
Annexes.....		105

# LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

---

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principe de la granulation humide [2] .....	17
Figure 2 : Schéma général d'un procédé d'extrusion de polymère .....	18
Figure 3 : Schéma de principe d'une extrudeuse bi-vis (d'après [17]) .....	20
Figure 4 : Géométrie d'une vis d'extrusion – Paramètres [17] .....	22
Figure 5 : Géométrie, coupe transversale de la zone d'interpénétration et mode d'écoulement pour trois types de vis [18].....	25
Figure 6 : Age, espérance de vie et temps de séjour d'un élément de fluide dans un réacteur ouvert (d'après [23]) .....	40
Figure 7 : Allure d'une fonction de distribution des temps de séjour (configuration quelconque).....	42
Figure 8 : Impact d'une impulsion (Dirac) sur un réacteur idéal de type piston .....	43
Figure 9 : Impact d'une impulsion (Dirac) sur un réacteur idéal de type RPAC .....	43
Figure 10 : Schéma d'un écoulement avec volumes morts (haut) et avec court-circuit (bas) et signaux correspondants [23].....	44
Figure 11 : Schéma général du procédé de fabrication de la mésalazine en sachet (d'après [26]) .....	45
Figure 12 : Coupe des granulés de diltiazem .....	47
Figure 13 : Schéma du procédé de fabrication des microgranules de Diltiazem .....	48
Figure 14 : Mélangeur interne fermé (haut) et ouvert (bas) .....	49
Figure 15 : Schéma et photos du montage.....	52
Figure 16 : Module de sortie sans restriction de l'extrudeuse .....	53
Figure 17 : Extrudeuse en position fermée (a) et ouverte (b) .....	54

Figure 18 : Photos des 3 types de zones étudiées et schématisation des zones de mélange.....	55
Figure 19 : Eléments de décharge de l'extrudeuse.....	56
Figure 20 : Photo du doseur de poudre .....	59
Figure 21 : Photo du pousse-seringue.....	60
Figure 22 : Structure chimique de la nigrosine .....	61
Figure 23 : Spectre d'absorption de la nigrosine seule et en présence de poudre à 6% m/v (lactose et PVP 2,5% m/m) [29].....	62
Figure 24 : Spectrophotomètre UV-Visible Anthélie Light utilisé.....	63
Figure 25 : Modèle associé à la configuration 1 .....	67
Figure 26 : Modèle associé aux configurations 2, 3 et 4.....	67
Figure 27 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,1.....	68
Figure 28 : Produit du mélange après 14 min d'expérience (formulation 1).....	69
Figure 29 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,3.....	70
Figure 30 : Produit du mélange après 10 min d'expérience (formulation 2).....	70
Figure 31 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,5 (faible taux de remplissage) .....	71
Figure 32 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,5 (faible taux de remplissage) .....	72
Figure 33 : Produit du mélange après 8 min d'expérience (formulation 3).....	72
Figure 34 : Droite d'étalonnage du doseur de poudre.....	74

Figure 35 : Echantillons obtenus en sortie de l'extrudeuse.....	75
Figure 36 : Profils de température des 4 configurations en fin de manipulation .....	78
Figure 37 : Gamme étalon - Absorbance des solutions en fonction de la concentration en nigrosine (avec poudre (6% m/v) ou sans) .....	79
Figure 38 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 1 (convoyage seul) .....	81
Figure 39 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 2 (1 zone de mélange à 60°) .....	82
Figure 40 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 3 (1 zone de mélange à 90°- proche) .....	83
Figure 41 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 4 (1 zone de mélange à 90°- loin).....	84
Figure 42 : Superposition des signaux moyennés et normés des 4 expériences menées sur l'extrudeuse .....	85
Figure 43 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 1 .....	86
Figure 44 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 2 .....	87
Figure 45 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 3 .....	88
Figure 46 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 4 .....	89
Figure 47: Impact de la variation de $\tau$ sur le modèle (configuration 2).....	92
Figure 48: Impact de la variation de J sur le modèle (configuration 2) .....	93
Figure 49 : Impact de la variation de $\alpha$ sur le modèle (configuration 4) .....	94

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de l'extrusion (d'après [17]) .....	21
Tableau 2 : Principales caractéristiques fonctionnelles des extrudeuses bi-vis [18].	24
Tableau 3 : Résumé des différentes formulations les plus fréquemment rencontrées dans la littérature.....	26
Tableau 4 : Paramètres de fonctionnement de l'extrudeuse étudiés dans la littérature	30
Tableau 5 : Liste des mesures effectuées dans la littérature .....	35
Tableau 6 : Résumé des principaux résultats issus de la littérature .....	37
Tableau 7 : Composition des granulés de mésalazine (d'après [25]) .....	46
Tableau 8 : Description et schématisation des différentes configurations de vis étudiées .....	57
Tableau 9 : Caractéristiques principales du module de cascade de RPA du logiciel DTSPPro V4.2 (d'après [30]) .....	65
Tableau 10 : Caractéristiques principales du module de cascade de RPA avec volumes morts du logiciel DTSPPro V4.2 (d'après [30]).....	66
Tableau 11 : Résumé des résultats obtenus .....	90

# INTRODUCTION

---

Les médicaments représentent un élément fondamental de la médecine actuelle et sont au cœur des préoccupations de santé publique. En France, 2800 substances actives, soit 11000 spécialités, étaient disponibles en 2013. En particulier, les formes sèches administrées par voie orale représentaient 68,3 % des boîtes délivrées en ville, et 16,5 % à l'hôpital [1]. La fabrication de ces formes sèches ou même d'autres formes pharmaceutiques passe souvent par l'utilisation de poudres qui nécessitent un traitement préliminaire destiné à faciliter leur manipulation voire à modifier leurs propriétés.

L'extrusion est un procédé de mise en forme des poudres qui suscite un intérêt croissant dans l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'un procédé continu permettant donc une augmentation de la productivité et une réduction de la taille des équipements. Néanmoins, l'influence des paramètres de formulation ou de procédé sur les propriétés du produit final est encore mal connue. Par ailleurs, afin d'utiliser ce type d'équipements en production industrielle, il est indispensable de maîtriser la reproductibilité du procédé et la qualité du produit. La connaissance du comportement des poudres et des liquides lors de leur passage dans l'extrudeuse permettrait ainsi de contribuer à une meilleure maîtrise du procédé.

Le travail présenté dans ce manuscrit vise à étudier expérimentalement ce dernier aspect via des mesures de distribution du temps de séjour (DTS) au cours de la granulation de poudres dans une extrudeuse de taille pilote.

La première partie de cette étude sera consacrée à la présentation du procédé et de quelques applications du domaine pharmaceutique et à une revue des données bibliographiques disponibles sur la granulation en extrudeuse. La seconde partie présentera le travail expérimental réalisé, le matériel et les méthodes d'analyse et de

caractérisation. La troisième partie exposera les résultats obtenus. Enfin, ces résultats seront discutés et interprétés dans une dernière partie.

# CHAPITRE 1 : REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE SUR LE PROCEDE D'EXTRUSION

---

Ce chapitre vise dans un premier temps à situer le procédé de l'extrusion par rapport aux procédés de mise en forme des poudres existants actuellement dans le domaine de l'industrie pharmaceutique puis, dans un second temps, à présenter le principe de l'extrusion. La seconde partie du chapitre sera dédiée à une revue de la bibliographie sur le sujet de l'extrusion des poudres. Le concept de la distribution des temps de séjour sera ensuite expliqué. Pour terminer, deux applications pharmaceutiques du procédé d'extrusion des poudres seront présentées.

## 1.1 LA MISE EN FORME DES POUDRES

La granulation des poudres est un procédé qui consiste à assembler des particules solides pour former des granulés ou agglomérats de poudre. Les granulés sont de petits grains poreux, plus ou moins sphériques et lisses possédant de meilleures propriétés de coulabilité, d'homogénéité et de déformabilité qu'un simple mélange de poudres. Ainsi, le produit granulé est plus facile à manipuler (moins de poussière en suspension, peu ou pas de mottage, moins de risque d'explosion des poudres, etc.) [2]. Ils peuvent être des produits intermédiaires qui serviront à la fabrication d'autres formes galéniques (comme les comprimés par exemple) ou des produits finis qui devront être introduit dans un conditionnement primaire adéquat (par exemple dans des sachets ou des gélules).

Il existe plusieurs procédés permettant de réaliser cette opération unitaire : la granulation par voie humide et la granulation par voie sèche sont des procédés couramment employés dans l'industrie pharmaceutique et bien maîtrisés mais ce sont des procédés discontinus impliquant des étapes de manutention importantes. L'extrusion est une technologie issue de l'industrie des polymères que l'on cherche actuellement à

adapter aux contraintes de la mise en forme des poudres pharmaceutiques. Ce procédé est continu et limite donc le nombre de manipulation des matières premières.

### 1.1.1 Les technologies classiques de granulation des poudres

#### 1.1.1.1 La granulation humide

La granulation humide consiste à mettre en contact un liquide (le liant) et la poudre à granuler. Le principe général de la granulation humide est illustré sur la Figure 1.

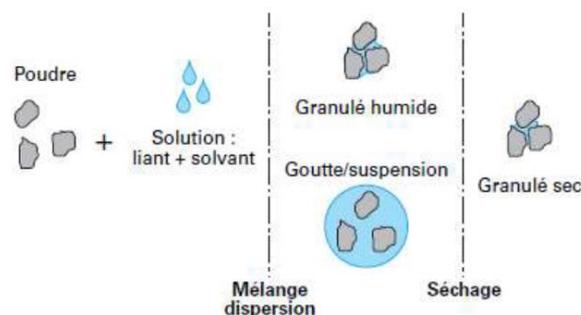


Figure 1 : Principe de la granulation humide [2]

Il existe 2 grandes techniques de granulation humide.

La première technique consiste à pulvériser le liquide sur le solide (c'est l'étape de mouillage). Sous l'effet d'un malaxage mécanique dans les mélangeurs à haut taux de cisaillement ou sous l'effet d'une agitation aéraulique dans les lits d'air fluidisé, les granulés vont croître via la formation de ponts liquides entre les particules solides. Après une étape de tamisage visant à calibrer les granulés, il suffit alors de sécher la masse humide dans une étuve ou à l'aide d'un lit d'air fluidisé. [2]

La seconde technique consiste à pulvériser une suspension liquide sous forme de fines gouttelettes (d'une centaine de micromètres de diamètre). Celles-ci sont dispersées dans un effluent gazeux chaud. Des granulés issus du séchage de chaque gouttelette sont alors obtenus. Ce type d'opération est mené dans un atomiseur. [3]

### 1.1.1.2 La granulation sèche

La granulation par voie sèche n'utilise pas de liant liquide. Les granulés sont obtenus par compression en présence ou non de liants secs tels que l'amidon ou certains dérivés de la cellulose par exemple.

#### 1.1.2 L'extrusion

L'extrusion est en premier lieu un outil de mise en forme des polymères. Le procédé consiste alors à transformer le polymère initialement sous forme de matériau divisé en un produit continu grâce à une étape de fusion du polymère. Le polymère ainsi fondu sort de l'extrudeuse sous la forme d'un jonc et refroidit, sa forme et sa taille sont définies par l'orifice de sortie de l'extrudeuse. Le traitement du produit de l'extrusion implique parfois de couper et de sphéroniser ces joncs, de manière à obtenir des petits granulés qui pourront être utilisés dans d'autres procédés.

L'extrusion est une opération unitaire qui peut s'inscrire dans un procédé à plusieurs étapes comme le montre la Figure 2 :

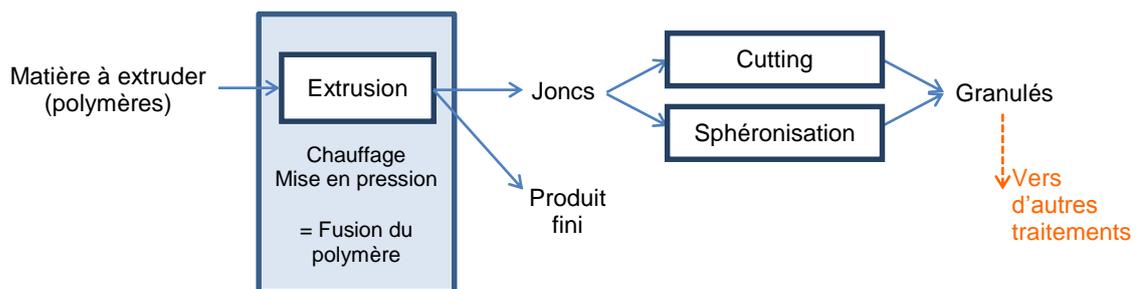


Figure 2 : Schéma général d'un procédé d'extrusion de polymère

Ce procédé initialement développé pour l'industrie des polymères présente un grand intérêt dans le monde pharmaceutique puisqu'il permet de réaliser toutes les étapes de la granulation des poudres et pourrait donc être adapté à leur mise en forme.

En effet, les étapes d'une granulation de poudre en extrudeuse sont les suivantes :

- Prémélange éventuel des poudres ;
- Introduction des poudres et du liquide de mouillage dans l'extrudeuse simultanément ou en deux points différents ;
- Malaxage à l'intérieur de l'extrudeuse ;
- Sortie sous forme d'extrudats humide ;
- Séchage à température ambiante [4]–[6], en étuve [7]–[14] ou en lit d'air fluidisé [15].

La granulation de poudre en extrudeuse se rapproche donc beaucoup d'un procédé de granulation humide.

Ce procédé continu permet une grande productivité et est relativement modulable (choix de la configuration de la vis, de la vitesse de rotation de la vis, etc...). Il est donc utilisé dans de nombreux secteurs tels que l'industrie alimentaire, l'industrie des plastiques ou pour la fabrication de matériaux de construction (briques, tuyaux, etc.). [16]

L'extrusion suscite un intérêt croissant dans l'industrie pharmaceutique qui y voit un moyen de transformer les procédés classiques discontinus de granulation en procédés continus, ayant une meilleure productivité et étant économiquement plus intéressants.

De plus, l'industrie pharmaceutique s'oriente actuellement de plus en plus vers un management de la qualité plus intégré dans le procédé (par l'intermédiaire des normes ICH Q8, Q9 et Q10) avec le concept de la « quality by design » (QbD).

Le but de cette approche est d'être capable d'identifier et de gérer les sources de variabilité (par exemple, variabilité des matières premières) grâce à un procédé capable

de s'adapter pour toujours atteindre le niveau de qualité requis. Ceci est possible grâce à une bonne compréhension du procédé et grâce à l'intégration lors de la conception du procédé de systèmes d'analyse en ligne (process analytical technology (PAT)) performants.

### 1.1.2.1 Principe de l'extrusion

Dans le cas des polymères, l'extrusion permet de transformer par malaxage et chauffage un matériau divisé en un produit continu dont la section est définie grâce à un outillage de mise en forme appelé la « filière ». Dans le cas de son utilisation en granulation de poudres, l'extrudeuse permet à la fois le mélange des poudres et du liquide de mouillage et leur structuration sous forme de grains. L'ensemble des opérations nécessaires à la mise en forme des poudres se fait alors dans un même équipement. Il s'agit des fonctions de transport et de malaxage assurées par la vis, éventuellement de chauffage par le contrôle de la température du fourreau et de mise en pression pour le passage en filière si elle est présente [17].

La Figure 3 illustre les différentes zones dans le cas d'une extrudeuse bi-vis.

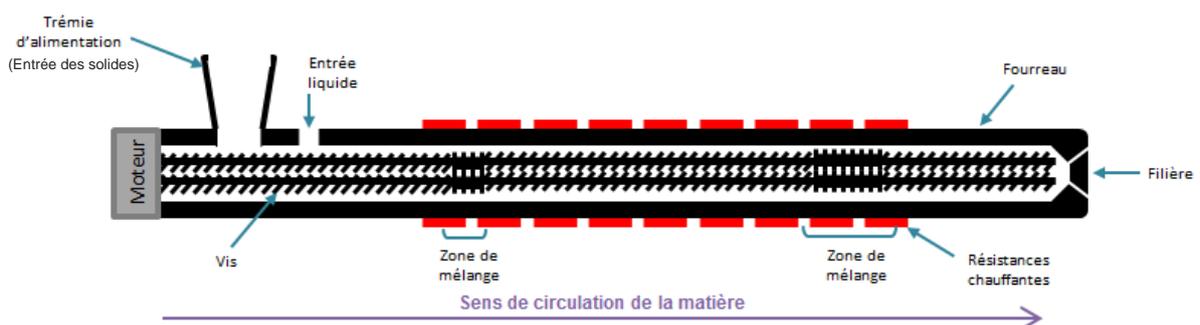


Figure 3 : Schéma de principe d'une extrudeuse bi-vis (d'après [17])

La trémie d'alimentation est remplie de la matière à extruder qui se déverse dans l'extrudeuse, le liquide peut être ajouté par un orifice distinct ou non. Deux vis sans fin poussent alors la matière le long du fourreau jusqu'à la filière. Les extrudats sont

recupérés à la sortie de l'extrudeuse et leur forme dépend de la filière utilisée. Des éléments de chauffage peuvent éventuellement être placés autour du fourreau. [18]

Le Tableau 1 résume les principaux avantages et inconvénients de ce procédé. L'avantage principal de la technique réside dans le régime continu du procédé, qui permet, une fois qu'il est validé, de produire de grandes quantités de produit. Néanmoins, la mise en œuvre du procédé et en particulier le choix des conditions de travail sont difficiles. De plus, il s'agit d'un appareillage difficile à nettoyer, qui présente de nombreuses petites pièces qui peuvent être en contact avec la matière à extruder. Le procédé n'est donc adapté qu'à des fabrications de nouveaux produits à forte valeur ajoutée et à produire en gros tonnage.

**Tableau 1 : Avantages et inconvénients de l'extrusion (d'après [17])**

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
Procédé continu	Obtention d'un produit intermédiaire
Volume produit important	Mise en œuvre et adaptation du procédé parfois difficiles
Faible coût du kilogramme produit	Nettoyage fastidieux
Mélangeage efficace	Systèmes de contrôle de la température du fourreau indispensables
Adaptable à de nombreuses matières premières	
Possibilité de modifier le procédé avec le choix de la filière ou l'ajout ou le retrait d'éléments de malaxage, de transport...	

### **1.1.2.2 Les éléments de l'équipement**

Les extrudeuses sont des équipements complexes comportant de nombreuses pièces qui font la spécificité de la machine.

- **La vis**

La vis sans fin est l'élément indispensable de l'extrudeuse. Différentes géométries de vis existent pour permettre les différentes opérations nécessaires à la fabrication des granulés. Plusieurs paramètres permettent de définir la géométrie de la vis comme le montre la Figure 4 [17] :

- Le diamètre du corps de la vis (qui peut varier le long de la vis),  $D_c$  ;
- Le diamètre de l'extérieur de la vis (constant),  $D_e$  ;
- La longueur de la vis,  $L$  ;
- Le rapport  $L/D_e$  ou  $L/D_c$  ;
- Le pas de la vis,  $p$  ;
- L'épaisseur du filet de la vis,  $e$ .

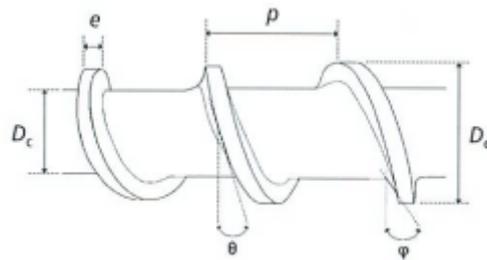


Figure 4 : Géométrie d'une vis d'extrusion – Paramètres [17]

Le rapport  $L/D$  est particulièrement utilisé puisqu'il est un indicateur de la capacité de la vis à mélanger mais également de l'énergie nécessaire au fonctionnement de la machine. Lorsque ce rapport est grand, la machine est généralement très efficace en termes de mélangeage mais la consommation d'énergie associée sera importante.

- **Le fourreau**

Le fourreau est le « tube » à l'intérieur duquel la ou les vis se trouvent et où la matière à extruder circule. Il permet l'installation de différentes sondes de contrôle (température, pression) mais aussi de sondes d'acquisition. Des colliers chauffants

peuvent être ajoutés autour du fourreau et certains équipements disposent d'un système de double-paroi.

- **La filière d'extrusion**

La filière d'extrusion conditionne la forme des extrudats. Elle peut être constituée de plusieurs trous ou d'un seul, les extrudats prendront la forme de cylindres de diamètres plus ou moins importants. Elle peut aussi prendre des formes plus particulières (en T par exemple). Ces filières sont très utilisées dans l'industrie des polymères et dans l'industrie alimentaire mais plus rarement dans l'industrie pharmaceutique. L'ajout d'une telle pièce dans le cas des poudres peut en effet être gênante puisque la filière engendre une montée en pression et en température dans le fourreau avec une compaction des poudres.

### **1.1.2.3 Types de machines**

Il existe 2 grandes familles d'extrudeuses :

- Extrudeuses mono-vis
- Extrudeuses bi-vis (Figure 3) qui peuvent être corotatives (les deux vis tournent dans le même sens) ou contrarotatives (les vis tournent en sens inverse l'une de l'autre). Les vis peuvent être totalement, partiellement ou non interpénétrées.

Le tableau suivant présente les principales caractéristiques fonctionnelles des extrudeuses bivi-vis, en termes de débit, de convoyage, de vitesse de rotation, etc.

**Tableau 2 : Principales caractéristiques fonctionnelles des extrudeuses bi-vis [18]**

Caractéristique	Type d'extrudeuse		
	corotative interpénétrée	contrarotative interpénétrée	contrarotative tangente
Débit	++	+	++
Convoyage	0	++	-
Vitesse de rotation	++	0	++
Capacité de pompage	0	++	-
Caractère autonettoyant	++	+	-
Largeur de distribution des temps de séjour	0	++	0
Mélange distributif	++	+	++
Mélange dispersif	++	0	-

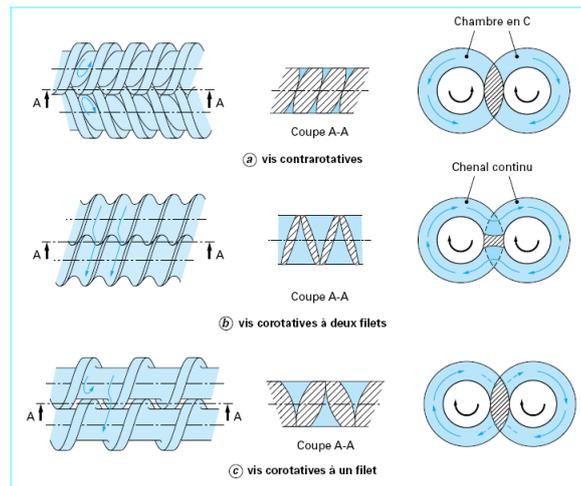
++ : très bon, + : bon, 0 : moyen, - : faible.

D'après ce tableau, ce sont les extrudeuses co-rotatives à vis interpénétrées qui sont les plus adaptées au mélange. Elles peuvent néanmoins présenter une plus grande largeur de la distribution des temps de séjour que les vis contra-rotatives.

Le choix du type d'extrudeuse repose donc sur l'application recherchée [18] :

- Les systèmes contrarotatifs interpénétrés sont très utilisés pour la fabrication de tubes ou de profilés en PVC ;
- Les systèmes corotatifs interpénétrés sont recherchés pour les applications de mélange de deux composés (plastique A et plastique B). C'est donc ce type d'équipement qui est le plus souvent retenu dans le cas de l'extrusion des poudres où un mélange de la matière (solide et liquide de mouillage) est souhaité ;
- Les systèmes tangents (pas d'interpénétration) sont plus rares. Ils sont utilisés principalement dans les opérations mettant en œuvre de réactions chimiques ou visant à un dégazage de la matière.

La Figure 5 schématise différentes géométries de vis. D'après les coupes, il apparaît que la zone de passage de la matière d'une vis à l'autre est très réduite pour la vis contrarotative (a), alors qu'au contraire, la vis corotative à 2 filets (b) permet un passage facile (il s'agit alors d'un écoulement de type « chenal continu » qui ressemble à l'écoulement au sein d'une extrudeuse monovis) [18].



**Figure 5 : Géométrie, coupe transversale de la zone d'interpénétration et mode d'écoulement pour trois types de vis (zone bleue = zone de circulation de la matière) [18]**

Le choix de la machine, de la géométrie de la vis et des paramètres de fonctionnement dépendent de l'application recherchée.

Dans l'ensemble des articles publiés à ce jour sur la granulation humide des poudres en extrudeuse, les extrudeuses utilisées sont des extrudeuses bi-vis corotative, sans filière d'extrusion.

## 1.2 ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LE SUJET

La granulation des poudres par extrusion est un procédé qui suscite un grand intérêt pour les industriels et fait l'objet de publications scientifiques depuis une dizaine d'années. Plusieurs paramètres peuvent influencer la qualité du produit final et ont donc été étudiés dans la littérature.

Cette partie présente ces différents paramètres et expose les résultats issus d'études scientifiques en particulier concernant l'impact de ces paramètres sur la qualité du produit final.

### 1.2.1 Impact de la formulation

Le Tableau 3 liste les différentes formulations qui ont pu être rencontrées dans la littérature.

**Tableau 3 : Résumé des différentes formulations les plus fréquemment rencontrées dans la littérature**

Solide	%	Liquide de mouillage	Taux de liquide	Ref
α-lactose monohydraté (Pharmatose 100,200, 450 M) Cellulose microcristalline (PH 101) CMC Sodique réticulée	80	Eau distillée	0.25 / 0.3 / 0.4 (L/S)	[7], [14], [19]
	18.5	HPC <sup>1</sup> 3 % (w/v) + eau distillée (+SDS <sup>2</sup> 0.03 % (w/w) (a))		[14], [19]
	1.5	HPC 6 % (w/v) + eau distillée (+SDS 0.03 % (w/w) (a))		[7], [8], [14], [19]
α-lactose monohydraté (Pharmatose 200 M)	100	Eau distillée	2.3 % (w/w) 6.7 % (w/w) 3.8-9.0 % (w/w)	[9]
α-lactose monohydraté (Pharmatose 200 M) Hydrochlorothiazide	90	Eau distillée	8.5 % (w/w) – calculé sur la masse humide	[4], [5]
	10	PVP <sup>3</sup> 2.5 % (w/w) (Kollidon 30) + Eau distillée – calculé sur la masse sèche	7.5 % (w/w) – calculé sur la masse humide	
α-lactose monohydraté (Pharmatose 200 M) Teophylline anhydrate ± PVP	70 30	Eau distillée (9%)	9 % - calculé sur la masse humide	[10], [11]
		PVP 2.5 % (w/w) (Kollidon 30) + Eau distillée – calculé sur la masse sèche		
		PVP 2.5 % (w/w) (Kollidon 30) + Eau distillée + SDS		
Teophylline anhydrate α-lactose monohydraté (Pharmatose 200 M) ± PVP	30	Eau distillée	Non précisé	[20]
	67.5 2.5	PVP 2.5 % (Kollidon 30) + Eau distillée		
α-lactose monohydraté (Pharmatose 200 M) Cellulose microcristalline (PH 101) CMC Sodique réticulée Chlorure de sodium HPC	73 20 1.5 0.5 5	Eau distillée	0.3 (L/S)	[12], [13]

<sup>1</sup> Hydroxypropylcellulose (HPC)

<sup>2</sup> Laurylsulfate de sodium (SDS)

<sup>3</sup> Polyvinylpyrrolidone (PVP)

Solide	%	Liquide de mouillage	Taux de liquide	Ref
$\alpha$ -lactose monohydraté (Pharmatose 200 M) Cellulose microcristalline HPMC CMC Sodique réticulée	73.5	Eau distillée	0.15 à 0.45 (intervalle 0 .05)	[6]
	20	Eau distillée + HPMC (7.7 % à 14.3 %)	Ratio 1:1	
$\alpha$ -lactose monohydraté (Pharmatose 200 M) Cellulose microcristalline (PH 101) Ibuprofène USP + $\alpha$ -lactose monohydraté (Pharmatose 200 M) + silice (0.5 wt%)	100	Eau distillée + HPMC 4 wt%	L/S = 8 / 16 / 60	[21]
42				
15				
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	20			
$\alpha$ -lactose monohydraté	80			

- **Formule**

L'objectif des formules utilisées dans la littérature est de se rapprocher des formulations pharmaceutiques. Ainsi, les principaux produits retrouvés sont le lactose et la cellulose, des liants peuvent être également ajoutés (polyvinylpyrrolidone [10], [11], [20], hydroxypropylcellulose [12], [13]). Le liant peut être introduit avec la masse sèche [6], [12], [13], [15], avec le liquide de mouillage [4], [5] ou à la fois dans la masse sèche et dans le liquide de mouillage [6]–[8], [10], [11], [14], [20]. Les formules utilisées vont du plus simple avec des formules ne comportant que du lactose [9] au plus compliqué avec des formules à 5 constituants [12], [13]. Dans certaines études, des produits ont été ajoutés pour mimer le comportement d'un principe actif et ainsi étudier l'avantage de l'extrusion par rapport à d'autres procédés sur la libération de la molécule. Il s'agit par exemple de chlorure de sodium [12], [13], d'hydrochlorothiazide [4], [5], de théophylline [10], [11], [20] ou d'ibuprofène [15].

- **Quantité de liquide de mouillage**

D'une manière générale, la granulation en extrudeuse permet un meilleur mélange et la quantité de liquide de mouillage à introduire est donc réduite. Le bénéfice de cette

minimisation réside principalement dans la diminution du coût du procédé de séchage nécessairement associé à la granulation humide.

Le taux de liquide est le rapport de la masse de liquide sur la masse de solide. Plusieurs études se sont concentrées sur de très petits taux de liquide (inférieurs à 10%) [4], [5], [9]–[11]. Mais la plupart des études se placent sur un intervalle plus large (15 à 40 %) [6]–[8], [12]–[14]. Il est possible de travailler à des taux de liquide important (jusqu'à 60%) mais ceci est moins répandu [15].

D'une manière générale, la quantité de liquide de mouillage dépend des matières premières utilisées (par exemple, il est nécessaire d'ajouter plus d'eau en présence de cellulose microcristalline qu'en présence de lactose), c'est donc la composition de la poudre à granuler qui impose le taux de liquide.

- **Impact de la formulation :**

- Granulométrie des poudres :

En l'absence d'éléments de mélange et pour une formulation donnée, plus la taille initiale des poudres est importante, plus les granulés obtenus seront gros. [8]

- Quantité de liquide de mouillage :

D'après plusieurs études ([6], [9], [14]), l'augmentation du taux de liquide dans la formulation améliore l'homogénéité du produit final en diminuant le pourcentage de fines, néanmoins, si ce taux est trop élevé, des phénomènes de surgranulation peuvent alors être observés (le  $d_{50}$ <sup>4</sup> augmente) et la distribution des tailles s'élargit de nouveau. Cela augmente également la dureté du produit final et diminue sa porosité.

---

<sup>4</sup> Le  $d_{50}$  correspond au diamètre pour lequel 50% des particules de la population sont plus grosse, et 50% des particules plus petites.

Néanmoins, une étude contredit une partie de ces résultats : les travaux de Dhenge et al. ([13]) montrent au contraire qu'une augmentation du taux de liquide diminue le  $d_{50}$ .

- Composition du liquide de mouillage :

Les études sur la composition du liquide de mouillage ont pu montrer que l'augmentation de la quantité de liant dans le liquide de mouillage augmente la taille des granulés et leur dureté et diminue leur friabilité ([4], [10], [14]). Cependant, ces constatations n'ont pas été faites dans toutes les études publiées puisque dans certains cas ([6]), aucun effet significatif des variations de composition du liquide de mouillage n'est visible. Les comprimés fabriqués à partir de produits issus de la granulation en extrudeuse ont également été étudiés : l'augmentation des quantités de liant dans le liquide de mouillage augmente le temps de désintégration et la dureté des comprimés ([4], [10]).

### 1.2.2 *Impact des paramètres de fonctionnement de l'extrudeuse*

Les 5 paramètres de fonctionnement de l'extrudeuse les plus couramment étudiés sont la température du fourreau, la configuration des vis, la vitesse de rotation des vis, les débits de poudre et l'utilisation de filières d'extrusion. Dans un premier temps, les différents réglages utilisés dans la littérature vont être présentés puis des résultats montrant l'impact de la modification de ces paramètres de fonctionnement sur les propriétés des produits seront résumés.

Le Tableau 4 résume les différentes configurations étudiées dans la littérature.

Tableau 4 : Paramètres de fonctionnement de l'extrudeuse étudiés dans la littérature

Taille extrudeuse	Vitesse de rotation de la vis	Débit (kg/h)	Géométrie de la vis	Remarque	Ref
25:1	400 rpm	2 / 5		Introduction du liquide de mouillage à distance de la trémie d'alimentation T = 25°C	[7]
		3,5			[14], [19]
					[19]
25:1	200 rpm	1		Idem cas précédent	[8], [19]
	75 rpm				
20:1	600 rpm	25		T = 25°C	[9]
	900 rpm				
	600 – 950 rpm	15 - 25			
25:1	250 rpm	5,6		10 min d'attente avant les prélèvements (régime stationnaire) T = 25°C Utilisation de filière de Ø 1mm et 1 et 2 mm de longueur et sans filière	[4], [5]
25:1	600 / 775 / 900 rpm	10 / 17 / 20		Nb d'élé <sup>ts</sup> de mélange : 2 / 4 / 12 Angles : 30 / 60 / 90° T°C : 25 / 32,5 / 40 Suivi couple et T°C	[10]
25:1	950 rpm	10 / 17,5 / 25	Non précisé	T°C : 25 / 32,5 / 40	[11]
20:1	900 rpm	20		T = 25 °C	[15]
25:1	400 rpm	3,5 / 5 / 6,5		T = 25 °C	[6], [12]
40:1	400 rpm	4		T = 25 °C Alimentation en liquide de mouillage variable (de 0,6 à 1,8 kg/h)	[9][21]
27 mm 40 L/D	220 rpm	10 / 20 / 30		T = 35 °C	[21]

<sup>5</sup> Petits éléments de convoyage (PEC) : L ≈ D

<sup>6</sup> Longs éléments de convoyage (LEC) : L ≈ 2D

<sup>7</sup> Éléments de mélange (EM) : L ≈ D/4 ; θ = 60°

↓ Ajout de la poudre    ↓ Ajout du liant

<sup>8</sup> Zone de transition (ZT)

<sup>9</sup> Éléments de décharge (ED)

- **Température** :

La plupart des travaux ont été menés à une température de 25°C (température contrôlée et stable au cours du temps pour assurer une maîtrise des conditions de travail) [4]–[9], [12]–[15]. Il existe néanmoins quelques études où la température a été élevée jusqu'à 40°C de façon à voir l'impact de cette variation de paramètre [10], [11], [21]. Pour l'ensemble de ces études, il s'agit des températures de consigne mais le profil réel de température au cours du temps n'a pas été exposé.

- **Configuration de la vis** :

La géométrie de la vis est l'un des paramètres qui a le plus d'impact sur les propriétés finales du produit. Dans la plupart des études, une seule configuration de vis est utilisée et ce sont les autres paramètres (débit de poudre, proportion de liquide de mouillage, vitesse de rotation par minute) qui sont modifiés, néanmoins, quelques études ont comparé plusieurs profils de vis [4], [5], [8]. Il ressort de ces travaux que la granulation est principalement assurée par la présence d'éléments de mélange, bien que certaines configurations ne comportent pas de zone de mélange [8] ; d'autres en présentent une [6], [8], [15] ou deux [4], [5], [9], [10], [12]–[15].

- **Vitesse de rotation des vis** :

L'intérêt de l'extrudeuse est qu'elle permet d'adapter les conditions de travail au produit à fabriquer. En particulier, la vitesse de rotation de la vis peut être modifiée. Plus la vitesse de rotation de la vis est importante, meilleur est le mélange, néanmoins, la puissance à fournir et donc le coût du procédé augmentent également. Il est possible d'avoir de bons résultats avec une faible vitesse (75 rpm à 200 rpm) [4], [5], [8] mais la plupart des études ont été menées à des vitesses plus élevées (de 400 à 600 rpm [6], [7],

[9], [10], [12]–[14] voire même près de 900 rpm [9]–[11], [15]). La vitesse de rotation a un impact très important sur le taux de remplissage de la vis, mais aussi sur le temps de séjour des produits dans l'extrudeuse.

- **Débits** :

Le débit de produit (poudre et liquide de mouillage) a également un impact important sur le taux de remplissage de la vis. Il est possible de faire varier le débit entre de très petites valeurs (1-2 kg/h [7], [8]) et au contraire des débits très importants (25-30 kg/h [11], [21]).

- **Filière** :

La granulation humide en extrudeuse n'admet pas l'utilisation de filières restrictives (plaque perforée d'un trou d'1 mm de diamètre et de 1 à 2 mm de longueur). En effet, l'usage de ce genre de sortie entraîne la compaction de la poudre à la sortie de l'extrudeuse et à terme, le blocage de la vis entière [4], [5].

- **Impact de la configuration de la machine** :

- Vitesse de rotation de la vis :

Augmenter la vitesse de rotation a un effet inversement proportionnel sur le temps de séjour moyen [4], [9], [10], [13]. De plus, plusieurs études ont montré qu'une augmentation de la vitesse de rotation des vis diminue le taux de granulation en augmentant la quantité de particules surgranulées et de fines [4], [9], [10].

- Méthode d'alimentation en liquide :

Une seule étude s'est intéressée au mode d'alimentation en liquide et a montré que les caractéristiques technologiques de l'alimentation en liquide de mouillage sont des paramètres critiques de l'extrusion [9]. Ainsi,

il est préférable d'utiliser un système d'alimentation sans périodicité, en particulier lorsqu'il n'y a pas d'éléments de mélange. En effet, si la pompe présente une périodicité, celle-ci peut être retrouvée dans la composition des granulés produits.

- Configuration de la vis :

Il a été montré que la présence d'éléments de mélange améliore l'homogénéité des granulés obtenus [4], [7], [9], [10]. En revanche, l'augmentation du nombre d'éléments de mélange augmente le couple, la température et les frictions à l'intérieur du fourreau. Ainsi, un compromis entre l'amélioration de l'homogénéité et les contraintes techniques doit être trouvé. Enfin, lorsque le trajet dans l'extrudeuse est long (grand nombre d'éléments de convoyage), le rendement de la granulation est diminué à cause de la présence d'un phénomène de surgranulation [5].

- Taux de remplissage :

Le taux de remplissage ne semble pas avoir un effet important sur l'homogénéité des produits et sur le couple [9], [10]. L'effet de ce paramètre sur la granulométrie n'a pas été étudié.

- Débit d'alimentation en poudre :

Selon les travaux de Dhenge et al. ([12] et [13]), l'augmentation du débit de poudre provoque une diminution des temps de séjour moyen et une augmentation du couple. Dans ce cas, les granulés obtenus sont de plus petite taille et sont plus denses.

- Température :

L'augmentation de la température semble augmenter la taille des particules (via une meilleure solubilisation du liant dans le liquide) et diminuer leur friabilité [10].

- **Autres observations** :

Keleb et al. ([4]) se sont intéressés au fonctionnement de la granulation en extrudeuse sur de longues périodes (8h), les résultats ont montré un rendement constant au cours du temps mais une instabilité entre fines et grosses particules a pu être observée (écarts d'environ 10%) [4].

Les étapes de la granulation au sein de l'extrudeuse ont également été étudiées. En effet, en prélevant des échantillons le long de la vis et en les caractérisant, il est possible de suivre l'évolution des granulés au sein de l'extrudeuse. Ainsi, la dureté et la sphéricité des granulés produits augmentent le long de la vis. Les éléments de mélange semblent induire un équilibre croissance/fragmentation des granulés alors que les éléments de convoyage participent uniquement au phénomène croissance des granulés [7]. Les valeurs de pression autour des zones de mélange ont également été relevées : la pression augmente dans la première moitié de la zone de mélange puis elle chute dans la deuxième partie. C'est donc la première partie qui peut être responsable de la compression des poudres [15].

### 1.2.3 Propriétés du produit de l'extrusion étudiées

Le Tableau 5 liste les différents types de mesure qui ont pu être effectués tant sur le produit que sur le procédé.

Tableau 5 : Liste des mesures effectuées dans la littérature

Catégorie	Mesure	Ref
Caractéristiques physiques des <b>granulés</b>	Granulométrie	[4], [6]–[15], [19], [21]
	Dureté	[7], [12]–[14], [19]
	Friabilité	[4], [5], [10], [15]
	Coulabilité	[10], [11], [15]
	Porosité	[5], [6], [21]
	Densité (aérée et tassée)	[4]–[6]
	Temps de dissolution	[12]–[14]
	Structure (tomographie RX)	[7], [19]
	Compressibilité	[4]
	Forme et rugosité	[11]
Composition des <b>granulés</b>	Caractérisation de la surface	[12]–[14]
	Spectroscopie Raman	[11], [20]
	Humidité résiduelle	[11]
	Perte au séchage	[15]
	Spectroscopie NIR	[11]
<b>Comprimés</b> fabriqués à partir des granulés	Dureté	[4], [5], [10], [15]
	Friabilité	[4], [5], [10], [15]
	Temps de désintégration	[4], [5], [15]
	Temps de dissolution	[4], [15]
	Uniformité de teneur et de masse	[10], [15]
<b>Procédé</b>	Couple	[12]–[14]
	Rendement	[4]
	Taux de surgranulation	[5]
	Elaboration d'un profil d'humidité en sortie de l'extrudeuse en fonction du temps	[9]
	Granulés contenant un traceur (Erythrosine B) – Prélèvement à la fin de chaque compartiment de la vis pour voir l'évolution en microscopie optique	[7]

La plupart des études ont basé leurs résultats sur les propriétés physiques des granulés. La granulométrie, la dureté et la friabilité des granulés obtenus sont les paramètres étudiés le plus souvent dans la littérature.

D'autre part, dans l'ensemble de la littérature, des tests et des analyses sont menés sur les produits de la granulation en extrudeuse. Dans la plupart des cas, ces analyses interviennent après une étape de séchage (à température ambiante [4]–[6], en étuve [7]–[14] ou en lit d'air fluidisé [15]).

La plupart des analyse sont faites sur les granulés directement, mais quelques études se sont également intéressées au comprimé produit à partir de cette granulation (ajout de stéarate de magnésium pour faciliter l'étape de compression (0,5% w/w)) [4], [5], [10], [15].

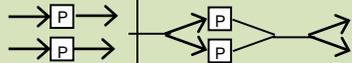
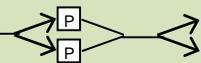
#### *1.2.4 Résumé des résultats obtenus dans la littérature*

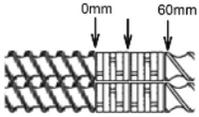
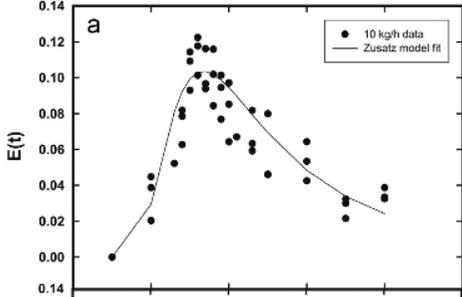
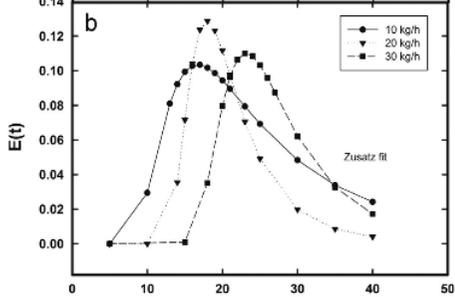
Les études qui ont été menées à ce jour sur la granulation en extrudeuse ont permis de mieux comprendre le procédé. Le Tableau 6 résume les résultats issus de la littérature et en particulier, l'impact de la formulation et de la configuration de la machine.

Tableau 6 : Résumé des principaux résultats issus de la littérature

Formulation

Paramètre étudié		Impact	Ref
Granulométrie des granulés produits à partir de différentes poudres ⇒ Variation L/S	Pharmatose 100M (d <sub>50</sub> = 189 µm)	<u>Avec éléments de mélange</u> Pour L/S : 0.047 et 0.096 → Pas d'impact de la granulométrie	[8]
	Pharmatose 450M (d <sub>50</sub> = 21 µm) Lactochem (d <sub>50</sub> = 8 µm)	<u>Sans éléments de mélange</u> Pharmatose 100M fait des granulés plus gros quel que soit le ratio L/S. L'écart de taille croît entre les différentes poudres d'origine avec le ratio L/S et ↗ L/S = ↗ taille des granules	
Quantité de liquide de mouillage		La diminution du pourcentage de liquide dans la vis diminue le temps de séjour, présence de beaucoup de fines, mouillage non homogène, croissance des granulés limitée L'augmentation du taux de liquide ↗ homogénéité ↘ fines ↗ surgranulation Si trop de liquide, croissance rapide, agglomérats, large distribution des tailles, présence de granulés trop mouillés.	[14],[9],[6]
		L'augmentation du taux de liquide ↗ temps de séjour moyen, ↗ couple, ↘ d <sub>50</sub> (à L/S = 0.4, distribution monomodal), ↘ Angle de repos et ↗ dureté	[13]
		L/S ↗ → ↗ d <sub>50</sub> , ↗ dureté, ↗ angle de repos, ↘ porosité	[14],[6]
Composition du liquide de mouillage		L'ajout de liant ↘ la friabilité, ↗ la taille des granulés ; sur les comprimés obtenus à partir des granulés produits : ↗ liant → ↗ le temps de désintégration ↗ la dureté ↘ la friabilité	[4],[10]
		L'ajout de liant n'a pas d'effet sur la taille et la porosité des granulés obtenus	[6]
		L'ajout de SDS n'a pas d'effet sur la tension de surface ou sur la viscosité sauf en l'absence de HPC où l'ajout de SDS ↘ tension de surface (SDS => 0 – 0.01 – 0.03 %). Pas d'effet non plus sur le couple et le temps de séjour moyen. Pas d'effet du SDS sur la dureté et le d <sub>50</sub>	[14]
		↗ HPC → ↗ d <sub>50</sub> , ↗ dureté, ↗ angle de repos, ↗ temps de séjour moyen et ↗ couple	[14]
Vitesse de rotation de la vis		↗ de la vitesse → ↘ le temps de séjour moyen. ↗ de la vitesse (en présence de liant) → Pas d'influence sur la friabilité des comprimés, ↘ le taux de granulation, ↗ la quantité de particules de grosse taille et de fines	[9],[4][10]
		↗ de la vitesse → ↘ le temps de séjour moyen, ↘ couple et ↘ le d <sub>50</sub> Pas d'effet sur la distribution bimodale de la granulométrie	[13]

Paramètre étudié		Impact	Ref
<p>①</p> <p><b>Méthode d'alimentation en liquide</b></p>	<p>1 pompe</p> <p>2 pompes</p>	<p>1 zone d'alim</p> <p>2 zones d'alim</p>	<p><u>1 pompe</u> : Périodicité temporel dans la composition (cartographie de l'humidité) correspondant au rythme de la pompe (relation linéaire entre vitesse du liquide et fréquence des oscillations)</p> <p><u>2 pompes</u> : Si déphasées, la périodicité disparaît</p> <p>Pas de différence importante entre les 2 configurations de pompes et tubes</p> <p><u>Nombre de zones d'alimentation</u> : 1 ou 2 zones ont un effet comparable sur l'homogénéité.</p> <p>Pas d'avantage des pompes type piston par rapport aux pompes péristaltiques</p> <p>L'alimentation goutte-à-goutte produit une plus large distribution de taille qu'en pulvérisation</p>
			
<p><b>Configuration de la vis</b></p>		<p>Les zones de mélange augmentent l'homogénéité des granulés obtenus. Elles diminuent la quantité de fines en augmentant les plus gros agglomérats mais moins de surgranulation. Présence néanmoins constante de la distribution bimodale.</p>	[7],[9],[4],[10]
		<p>Avec filière et taux de liquide d'environ 8 % → Echec (↗ T°C, ↗ Couple, blocage de la vis, déformation de la filière) ↗ taux de liquide évite ces problèmes mais granulés trop humide</p>	[4]
		<p>Augmenter le nombre d'EM → ↗ le couple ↗ frictions ↗ densité ↗ température ; ↗ le temps de désintégration et dureté des comprimés</p> <p>Changement des angles entre EM → Pas d'effet sur le couple (valable pour des forts remplissages de l'extrudeuse) <b>mais</b> si angle trop grand et trop d'EM → Blocage de la vis</p>	[10]
		<p>Long trajet dans l'extrudeuse = ↗ éléments de convoyage → ↗ surgranulation ↘ rendement</p> <p>Pas d'effet sur la friabilité, la compressibilité, la porosité et la granulométrie</p>	[5]
<p><b>Taux de remplissage</b></p>		<p>La variation du taux de remplissage (par la vitesse d'alimentation ou par le débit de poudre) n'améliore pas l'homogénéité</p>	[9]
		<p>L'augmentation du taux de remplissage ne semble pas avoir d'effet sur le couple</p>	[10]
<p><b>Débit d'alimentation (poudre)</b></p>		<p>En augmentation le débit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps de séjour moyen ↘</li> <li>- Tendence : Couple ↗ (Délai avant équilibre [≈ 20 sec])</li> <li>- Dureté ↗</li> <li>- Temps de dissolution ↗</li> </ul> <p>Faible débit → grains rugueux et poreux</p> <p>Fort débit → grains lisses et denses</p>	[12],[13]
		<p>L'augmentation du débit entraîne ↘ d<sub>50</sub>, ↗ petites particules et ↗ sphéricité des granulés produits ; semble aussi augmenter l'angle de repos (mais peu marqué)</p>	[13]

Paramètre étudié	Impact	Ref
Température	$\nearrow$ température $\rightarrow$ $\nearrow$ grosses particules $\searrow$ fines (meilleure solubilité de la poudre dans le liquide de mouillage ; $\searrow$ friabilité des comprimés	[10]
Test sur une longue durée (8h)	Rendement et friabilité des granules constants au cours du temps. Mais présence d'une instabilité entre fines et grosses particules (écart d'environ 10% en 1h). Présence d'une période.	[4]
Distribution du liant dans le granulé	Malgré un temps de séjour court, bonne répartition en surface du grain obtenu. La répartition de taille bimodale n'est pas causée par un défaut d'homogénéité.	[20]
Etapas de granulation au sein de l'extrudeuse	En début d'extrudeuse : gros amas ensuite cassé en plus petit le long de la vis. Dureté $\nearrow$ le long de la vis (+ marqué pour des rapports LS élevé (0.4 vs 0.3 et 0.25). Granules de plus en plus sphérique le long de la vis. EM semble causer croissance et cassure des agglomérats. Convoyage semble plutôt favoriser la croissance des granules.	[7]
Pression le long des éléments de mélange 	La pression augmente depuis l'arrivée dans les éléments de mélange jusqu'au milieu des éléments de mélange, puis elle chute dans la deuxième partie de la zone. L'augmentation du débit d'alimentation augmente la valeur des pics et la profondeur des vallées des pressions mesurées hormis pour le dernier point de mesure qui reste toujours inférieur au bruit de fond.	[21]
⚠ Distribution des temps de séjour	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Résultats brut</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Modèle de Zusatz appliqué aux données (<math>R^2 = 0.86</math>)</p> </div> </div> <p>10 kg/h et 20 kg/h <math>\rightarrow \bar{t}_s = 19.5</math> et <math>19.2</math> sec alors que 30 kg/h <math>\rightarrow \bar{t}_s = 24.6</math> sec Les temps de séjour long aboutissent à une élévation de la température et à une augmentation de la puissance nécessaire. Pour des <math>t_s</math> trop court, l'équilibre de la température avec le fourreau n'est pas atteint.</p>	[21]

### 1.3 LA DISTRIBUTION DES TEMPS DE SEJOUR (DTS) [22],[23]

La notion de temps de séjour est utilisée en génie des procédés pour caractériser l'hydrodynamique globale des installations traversées par un fluide en circulation. Cette notion a été introduite en 1953 par Danckwerts [24] qui a proposé une approche systématique pour décrire le comportement des fluides dans les réacteurs réels.

La Figure 6 représente l'écoulement d'un fluide dans un réacteur ouvert de section d'entrée E et de section de sortie S. L'élément M du fluide est caractérisé par un âge  $\alpha$  (temps écoulé entre son entrée dans le réacteur et l'observation), une espérance de vie  $\lambda$  (temps qu'il lui reste à passer dans le réacteur) et un temps de séjour  $\tau$  dans le réacteur (somme de  $\alpha$  et  $\lambda$ ), le temps de séjour moyen est également défini comme étant égal à  $\frac{V}{Q}$  (où V est le volume occupé par le fluide et Q est le débit de fluide), ce temps est généralement appelé le temps de passage.

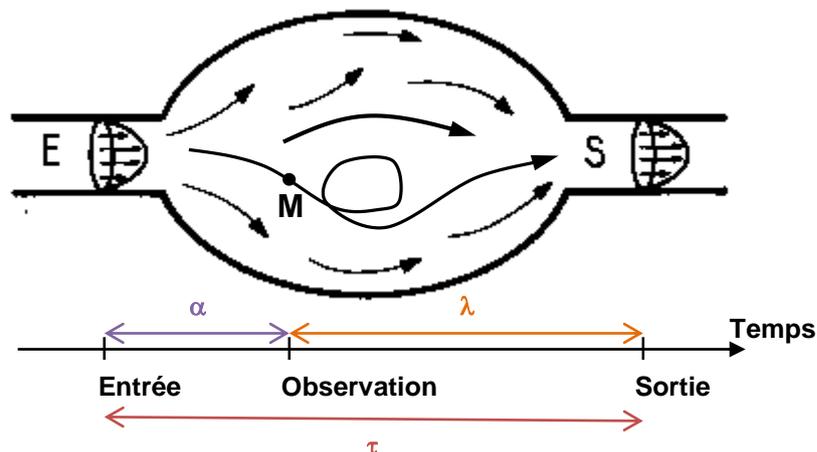


Figure 6 : Age, espérance de vie et temps de séjour d'un élément de fluide dans un réacteur ouvert (d'après [23])

La distribution des temps de séjour consiste à étudier les caractéristiques de l'ensemble de la population qui traverse le réacteur, on parle alors de bilan de population.

Le fonctionnement, l'optimisation, la commande et la régulation des procédés requièrent la connaissance du comportement des produits à l'intérieur des systèmes. Il faut alors traduire la dynamique du milieu en un modèle mathématique qui permettra dans un premier temps la comparaison avec le comportement réel et dans un second temps la prévision des variations de comportement face à des perturbations subies par le milieu.

C'est pourquoi, il est intéressant de connaître la distribution des temps de séjour (DTS) des matières au sein des procédés pour modéliser le comportement des poudres. En effet, l'étude de la distribution des temps de séjour peut permettre l'amélioration du procédé via la mise en évidence puis la correction d'anomalies dans le cheminement.

Pour étudier la DTS, il est nécessaire de répondre à un certain nombre de conditions visant à permettre une bonne analyse :

- Le système étudié est une enceinte fermée, comportant une entrée et une sortie et n'ayant aucune fuite ;
- Le système est en régime permanent ;
- L'écoulement à l'entrée et à la sortie se fait par convection forcée et sans rétro-mélange ou diffusion ;
- L'expérience est reproductible.

### *1.3.1 Mise en œuvre de la méthode*

La méthode la plus couramment employée consiste à injecter un traceur à un temps  $t_0$  et à suivre sa concentration en sortie du système considéré. Il est alors possible d'obtenir la distribution des temps de séjour,  $E(t_s)$ , en normant la courbe représentant la concentration en traceur en fonction du temps,  $C(t_s)$ .

La fonction distribution des temps de séjour  $E(t_s)$  est définie comme suit :

$$E(t_s) = \frac{c(t)}{\int_0^\infty c(t).dt} \quad \text{et} \quad \int_0^\infty E(t_s).dt_s = 1$$

L'allure de cette fonction est présentée sur la Figure 7 pour un réacteur quelconque. La fraction du débit qui sort entre les temps  $t_s$  et  $t_s + dt_s$  contient la quantité de traceur qui a séjourné un temps  $t_s$  dans le système.

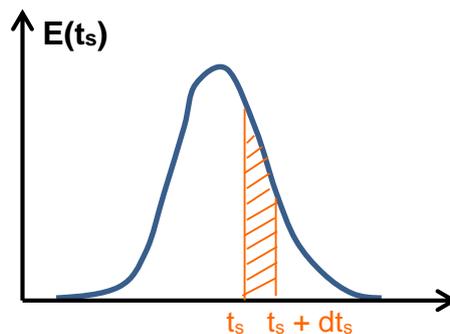


Figure 7 : Allure d'une fonction de distribution des temps de séjour (configuration quelconque)

Pour mettre en œuvre cette méthode d'injection d'un traceur, la première étape est le choix du produit qui va être utilisé pour tracer la matière étudiée. Ce traceur doit être détectable par les systèmes de mesures, mais également avoir les mêmes propriétés d'écoulement que la matière étudiée. Il ne doit pas interagir avec le milieu. De plus, le traceur doit être le plus facile possible à manipuler, il doit être facile à éliminer du système (par exemple, pas de collage sur les parois du réacteur étudié).

Dans un second temps, il faut s'intéresser au mode d'injection du traceur. En effet, le cas idéal est l'injection instantanée à l'entrée du système, il s'agit alors d'un signal impulsion, ou  $\delta$  de Dirac, imposé au système. Il faut introduire une quantité  $n_0$  de traceur pendant un temps bref ( $< 1\%$  du temps de séjour moyen du système).

### 1.3.3 Analyse des résultats

Il est intéressant d'essayer de comparer le système étudié aux réacteurs dont le comportement est considéré comme idéal. En effet, pour décrire au mieux le système

réel, des combinaisons de réacteurs idéaux peuvent être utilisées. Les deux réacteurs idéaux de référence sont le réacteur piston et le réacteur parfaitement agité continu.

- Le réacteur piston :

Dans un réacteur piston, le fluide considéré avance par tranche, sans se mélanger avec la tranche précédente ou la tranche suivante. Ainsi, comme le montre la Figure 8 lorsqu'un traceur est injecté au temps  $t_0$ , il ressort sous la même forme (impulsion) après un temps de passage  $\tau$  (tel que  $\tau = \frac{V}{Q}$  où  $V$  est le volume du système et  $Q$ , le débit d'alimentation).

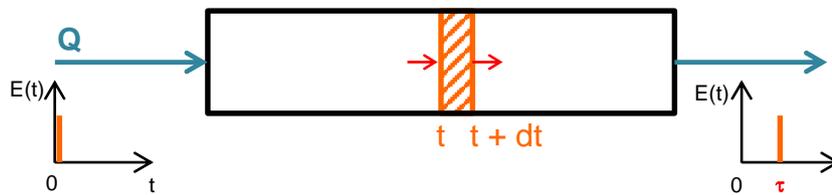


Figure 8 : Impact d'une impulsion (Dirac) sur un réacteur idéal de type piston

- Le réacteur parfaitement agité continu (RPAC) :

Dans un réacteur parfaitement agité continu, le traceur se mélange instantanément dans tout le système. Il est éliminé graduellement (selon une loi de décroissance exponentielle). La Figure 9 schématise la réponse mesurée à la sortie d'un réacteur idéal de type parfaitement agité continu lors d'un signal d'entrée de type impulsion.

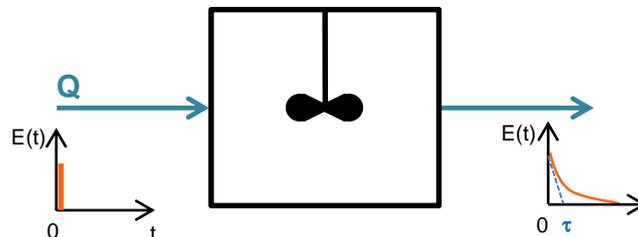


Figure 9 : Impact d'une impulsion (Dirac) sur un réacteur idéal de type RPAC

Ainsi, en obtenant la distribution des temps de séjour à partir d'expérimentations, il est possible de construire un modèle mathématique cohérent, qui correspond à une réalité physique.

- Anomalies détectables de l'écoulement :

La Figure 10 schématise certaines anomalies qui peuvent être rencontrées dans les écoulements. Le premier exemple est celui de la présence d'un volume mort où le fluide stagne sans participer à l'écoulement. Le signal se caractérise alors par un pic suivi d'une longue traîne (liée au transport lent du fluide présent dans les volumes morts). Le second exemple correspond à la présence de court-circuit. Dans cette configuration, une partie du fluide va emprunter un circuit beaucoup plus rapide au sein du réacteur, le signal présentera alors 2 pics correspondant chacun aux différents circuits empruntés par le fluide. Ces anomalies posent des problèmes d'homogénéité du mélange en sortie du réacteur et limitent la maîtrise de l'opération considérée.

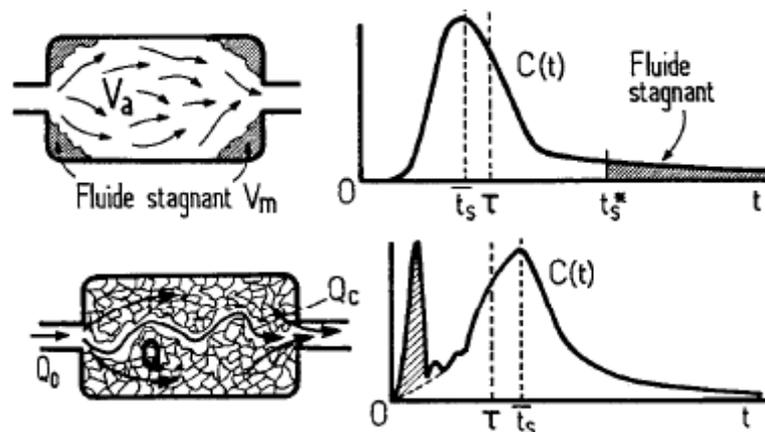


Figure 10 : Schéma d'un écoulement avec volumes morts (haut) et avec court-circuit (bas) et signaux correspondants [23]

## 1.4 LES APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES

L'extrusion des poudres présente plusieurs intérêts pour l'industrie pharmaceutique :

- Réduction du nombre d'étapes pour produire un médicament ;
- Formulation de médicaments hautement dosés en principe actif ;
- Amélioration du profil de dissolution de médicaments.

Dans cette partie, 2 exemples de médicaments pour lesquels l'extrusion est utilisée vont être présentés.

### 1.4.1 La Mésalazine [25]

La mésalazine (ou acide 5-aminosalicylique) est un anti-inflammatoire utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. Dans cet exemple, l'extrusion permet d'obtenir une forme hautement dosée en principe actif avec une teneur en poids allant jusqu'à 96% en mésalazine. L'extrusion améliore également la biodisponibilité. Le procédé de fabrication doit permettre d'obtenir des granulés résistants aux différentes étapes de production, lisses et avec une distribution de taille étroite et reproductible.

Les étapes nécessaires à la fabrication de tels granulés sont présentées sur la Figure 11 :

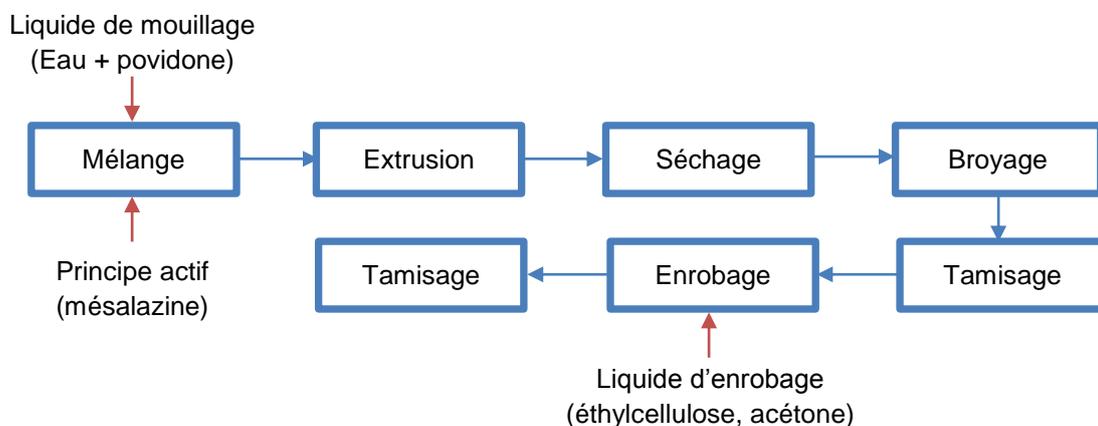


Figure 11 : Schéma général du procédé de fabrication de la mésalazine en sachet (d'après [26])

L'une des particularités du procédé est qu'il ne nécessite pas d'étape de sphéronisation, ce qui permet de limiter la génération de fines. Les particules dont la taille est trop faible sont écartées lors des étapes de tamisage. Le liquide de mouillage est composé d'eau et de povidone, l'agent d'enrobage est l'éthylcellulose qui modifie la cinétique de libération du principe actif (en fonction de la quantité d'éthylcellulose introduite dans le liquide d'enrobage). La taille finale des granulés est comprise entre 850 et 1000  $\mu\text{m}$ , la distribution de taille est contrôlée à l'aide de la filière d'extrusion utilisée. Pour la fabrication de la méosalazine, l'extrudeuse est munie d'une filière d'épaisseur 1,5 mm, percée de trou d'environ 0,9 mm de diamètre. L'usage de ce type de filière implique un bon contrôle des pressions tout au long du procédé [25].

Le Tableau 7 présente la composition des granulés de méosalazine obtenus par l'extrusion :

**Tableau 7 : Composition des granulés de méosalazine (d'après [25])**

Produit	Quantité ajoutée au début du procédé (kg)	Composition finale des granulés (%)
Méosalazine	180	94,3
Povidone	9	4,7
Eau purifiée	33,3	(évaporée au cours du procédé)
Ethylcellulose	1,9	1
Acétone	188	(évaporée au cours du procédé)

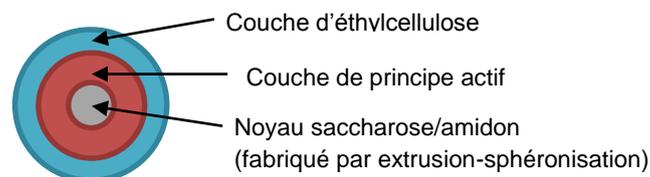
L'extrusion permet ici d'obtenir des granulés hautement dosés en principe actif, ce qui n'est pas réalisable par les procédés classiques. Néanmoins, la présence d'acétone en grande quantité dans la formulation implique de maîtriser le traitement des vapeurs d'acétone tout au long du procédé. Ces granulés pourront être utilisés

bruts (dans des sachets) ou après une étape de compression supplémentaire (formation de comprimés).

#### 1.4.2 Le Diltiazem [27]

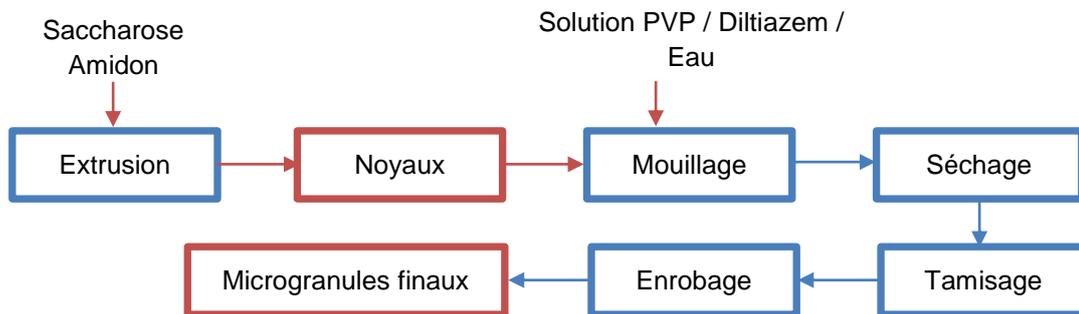
Le diltiazem est un inhibiteur calcique notamment utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor. Une optimisation de la forme galénique était ici nécessaire de manière à obtenir une forme à libération prolongée : le profil de dissolution obtenu avec des formes comprimées classiques n'était pas satisfaisant. La fabrication de micro-granules par le procédé d'extrusion a donc été développée. Les micro-granules ainsi fabriquée permettent une meilleure dissolution du principe actif par augmentation de la surface de contact entre le principe actif et les liquides digestifs.

Les micro-granules sont constituées d'un noyau diltiazem enrobé par une couche permettant la libération prolongée du principe actif. Le noyau présente un diamètre de 0,2 à 0,5 mm et est constitué de saccharose (75 %) et d'amidon (25 %). Ce noyau est produit par un procédé d'extrusion-sphéronisation puis il est recouvert par une couche de principe actif (mouillage dans une turbine de dragéification par une solution de PVP, de diltiazem et d'eau). Les noyaux ainsi recouverts sont ensuite séchés et tamisés avant d'être enrobés par une dernière couche comportant de l'éthylcellulose et visant à maîtriser la libération du principe actif (voir Figure 12).



**Figure 12 : Coupe des granulés de diltiazem**

La fabrication de tel granule nécessite plusieurs étapes détaillées sur la Figure 13.



**Figure 13 : Schéma du procédé de fabrication des microgranules de Diltiazem**

L'extrusion est donc à présent également utilisée dans l'industrie pharmaceutique et permet de résoudre des problèmes technologiques ou de formulation tout en respectant les contraintes économiques et de qualité du domaine de la santé.

## CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODE

---

Après cette étude théorique du sujet, une série d'expériences a été menée pour mesurer la distribution des temps de séjour du solide dans une extrudeuse. Ce chapitre présente donc les conditions de réalisation de ces expériences et les différents équipements qui ont été utilisés.

### 2.1 FORMULATION

Le choix de la formulation finale, utilisée dans l'ensemble des mesures de DTS, a été fait, d'une part à partir des données trouvées dans la littérature, et d'autre part grâce à des tests de faisabilité menés sur un mélangeur interne (Haake – Rheomix 600). Ce type de mélangeur reproduit le comportement des matériaux entre les vis d'une extrudeuse bien que les contraintes imposées dans le mélangeur interne ne soient pas aussi importantes que celles imposées dans une extrudeuse.

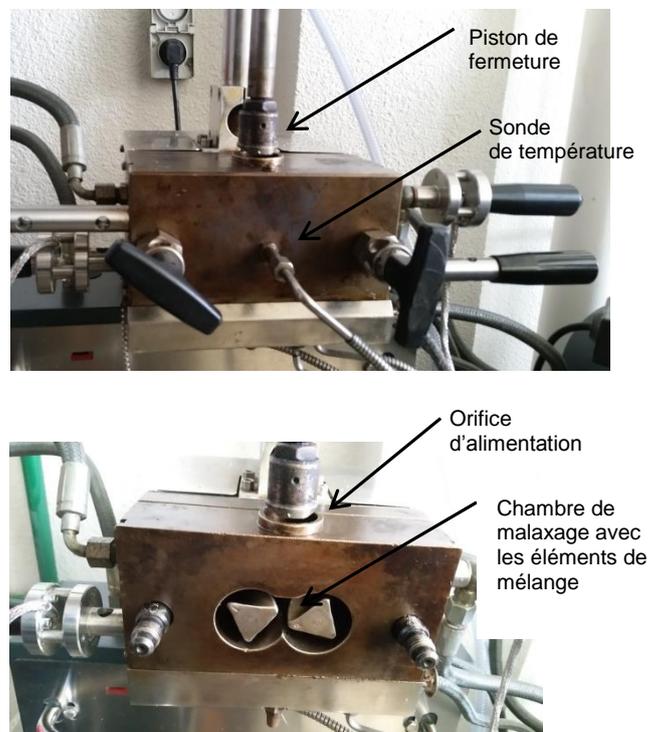


Figure 14 : Mélangeur interne fermé (haut) et ouvert (bas)

Le mélangeur comporte une chambre de malaxage d'environ 90 cm<sup>3</sup> dans laquelle se trouvent 2 éléments de mélange co-rotatifs (Figure 14). En fonctionnement, le mélangeur est fermé, la matière peut être ajoutée par l'orifice d'alimentation situé sur le dessus. Un piston pneumatique permet d'ouvrir ou de fermer cet orifice. Une sonde de température est fichée dans le capot du mélangeur interne, ce qui permet d'avoir une mesure au sein même de la chambre. L'équipement est piloté par ordinateur.

### **Protocole d'étude en mélangeur interne :**

- Introduction de la poudre sèche dans la chambre ;
- Mise en marche du moteur à 50 trs/min pendant 30 secondes (poudre seule) avec suivi du couple et de la température ;
- Introduction du liquide de mouillage (eau déminéralisée) en une seule fois à l'aide d'une seringue ;
- Augmentation de la vitesse de rotation des éléments de mélange par palier de 50 trs/min toutes les 2 min (50, 100, 150 trs/min) ;
- Arrêt du moteur ;
- Recueil du produit de l'opération et des données mesurées (couple et température dans la chambre).

### **Formulation étudiées dans le mélangeur interne :**

Plusieurs formulations ont été étudiées selon ce protocole. Partant d'une formule très simple, elle est devenue plus complexe pour corriger les problèmes rencontrés (présentés dans le chapitre 3) :

- Formulation 1 : Cellulose microcristalline (Avicel PH 102, FMC BioPolymer) et eau déminéralisée (10, 15 et 20 %) ;
- Formulation 2 : Cellulose microcristalline, polyvinylpyrrolidone (PVP, Kollidon 30, BASF) (5 %), et eau déminéralisée (30 et 50 %) ;
- Formulation 3 : Lactose (Pharmatose 200M) (75 %), PVP (5 %) et eau déminéralisée (15 %, 30 % et 50 %).

### **Etude de l'impact du taux de remplissage :**

Pour les 2 dernières formulations, une étude de l'impact du taux de remplissage sur le couple et la température a été menée. Pour cela, les expérimentations ont été doublées : le premier essai a été fait avec une quantité de poudre initiale de 12 g (faible taux de remplissage), le deuxième essai a été fait avec une quantité de poudre initiale de 20 g (fort taux de remplissage).

### **Critère de choix de la formulation :**

Pour sélectionner la formulation finale, 3 critères ont été étudiés :

- Evolution du couple : Le couple nécessaire pour malaxer la formulation en présence du liquide de mouillage (eau distillée) doit rester en dessous de 3 Nm et ne pas subir d'augmentation brusque (qui signifierai un blocage de l'équipement) ;
- Evolution de la température : La température au sein de la chambre ne doit pas trop augmenter ( $\Delta T < 10^{\circ}\text{C}$ ) ;
- Qualité du produit final : A la sortie du mélangeur interne, la poudre doit avoir un aspect granulé.

## 2.2 MONTAGE EXPERIMENTAL

La Figure 15 schématise le montage qui a été utilisé pour réaliser la granulation en extrudeuse. Le système global va être décrit puis les différents éléments seront détaillés.

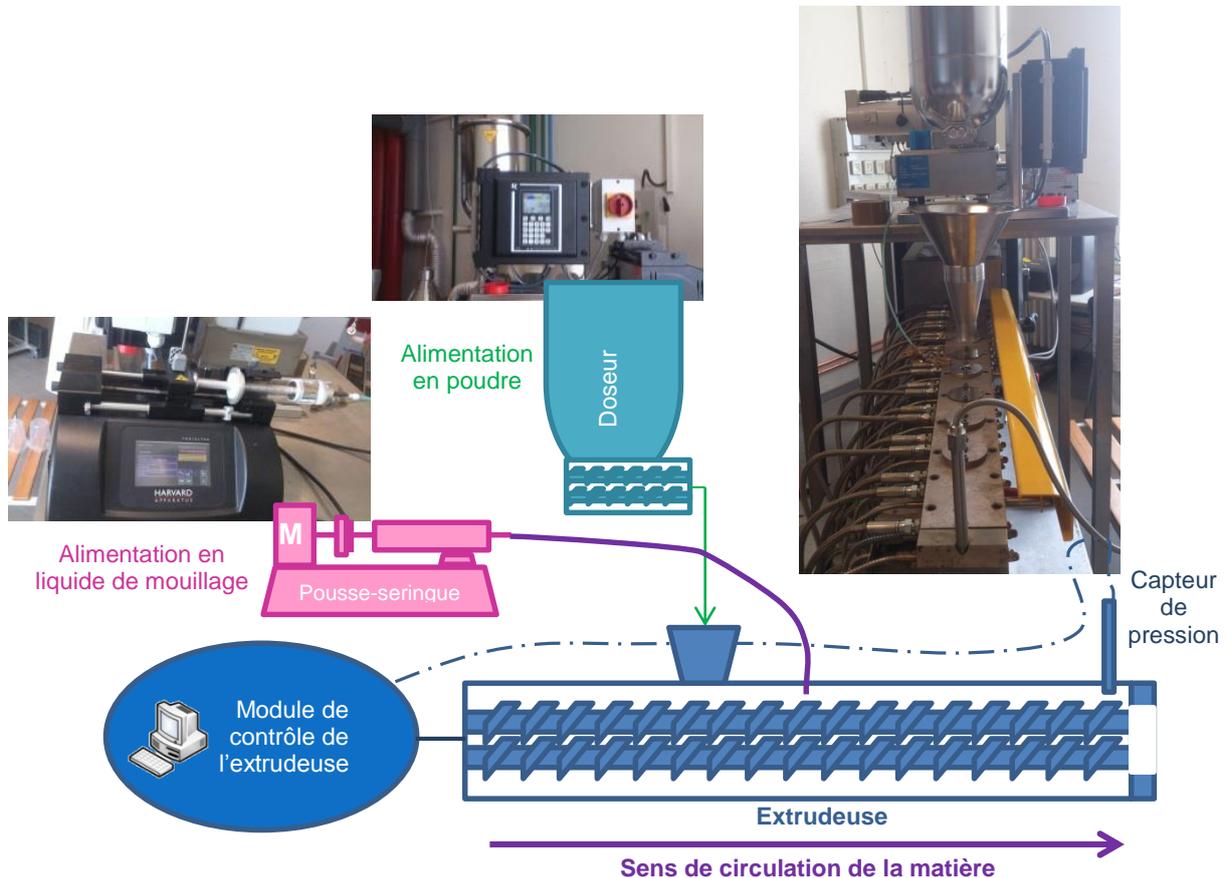


Figure 15 : Schéma et photos du montage

Le cœur du procédé est l'extrudeuse qui est contrôlée par ordinateur. Le système d'acquisition permet le suivi de la température du fourreau et du couple. L'équipement est alimenté en poudre par un doseur et en liquide de mouillage par un pousse-seringue. Les points d'entrée de la poudre et du liquide sont dissociés. Un capteur de pression est placé à la sortie de l'extrudeuse.

### 2.2.1 L'extrudeuse

Dans cette étude, une extrudeuse bi-vis co-rotative dont la vis a un diamètre de 16 mm (Haake – PTW 16/25) est utilisée. La machine est contrôlée par un ordinateur qui permet l'enregistrement au cours du temps de la température tout le long de la vis via des thermocouples placés régulièrement sur le fourreau et du couple nécessaire pour mettre en mouvement les vis. Ce dernier paramètre est un élément critique qu'il faut surveiller lorsque la machine est en route, il permet de détecter les blocages éventuels de la vis et l'apparition de bouchons dans le fourreau. Une augmentation importante et soudaine du couple est significative d'un blocage de la vis et entraîne l'arrêt de l'équipement.

L'extrémité de l'extrudeuse comporte un module sans restriction (Figure 16) de façon à permettre la sortie du produit de la granulation sans compression. Un capteur de pression est néanmoins placé en sortie de l'extrudeuse de façon à s'assurer qu'il n'y a pas d'augmentation trop importante de la pression (formation d'un bouchon empêchant la sortie de la poudre).



Figure 16 : Module de sortie sans restriction de l'extrudeuse

La Figure 17 présente des photos de l'extrudeuse fermée (a) et ouverte (b). Les localisations des entrées de poudre et de liquide de mouillage sont indiquées par des flèches.

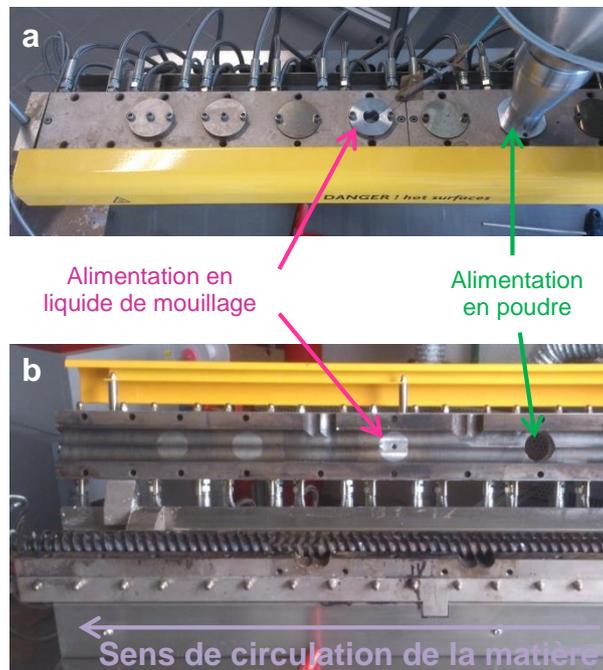


Figure 17 : Extrudeuse en position fermée (a) et ouverte (b)

#### 2.2.1.1 Condition de fonctionnement de l'extrudeuse :

Les conditions de fonctionnement de l'extrudeuse ont été choisies d'après la littérature :

- Température de travail : 25 °C
- Vitesse de rotation de la vis : 75 rpm
- Débit de poudre : 1 kg/h
- Débit de liquide de mouillage : 0,15 kg/h

### 2.2.1.2 Profils de vis étudiés

Dans le cadre de ce travail, l'étude du comportement des poudres au sein de l'extrudeuse est basée sur les distributions des temps de séjour pour différents profils de vis.

L'objectif est de caractériser l'effet des différents éléments qui peuvent être présents sur les vis lors de la granulation de poudre via l'extrusion. Les 3 types de zone qui ont été étudiés sont présentées Figure 18. Il s'agit d'éléments de convoyage seul (a) (conçus pour transporter la matière), de zone de mélange dont les éléments sont décalés de  $60^\circ$  (b) et de zone de mélange dont les éléments sont décalés de  $90^\circ$  (c).

Les zones de mélange à  $60^\circ$  peuvent être orientées en pas direct (l'orientation des éléments suit le filet de la vis de convoyage), le transport de la matière est alors aisée mais ne permet pas beaucoup de malaxage de la matière ; ou en pas indirect (orientation des éléments dans le sens opposé au filet de la vis), le transport de la matière est alors plus difficile (augmentation de température et de pression) mais permet un très bon mélange de la matière. La configuration 2 est ici construite en pas indirect.

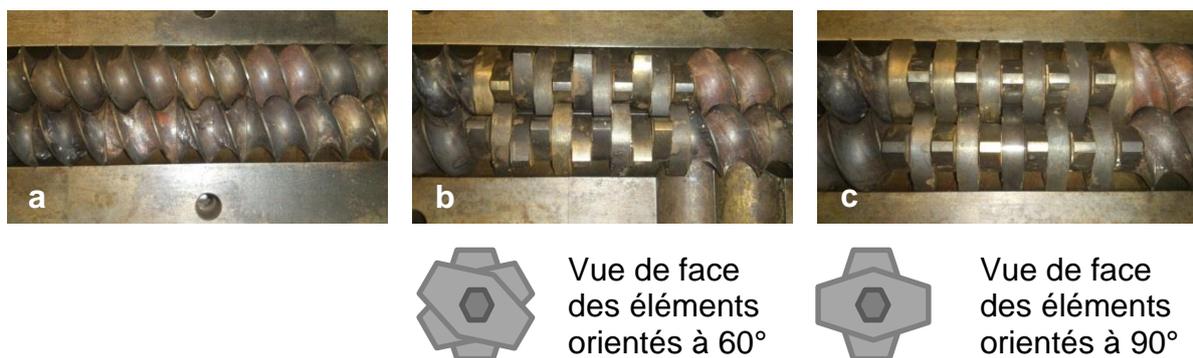


Figure 18 : Photos des 3 types de zones étudiées et schématisation des zones de mélange. a. Convoyage. b. Zone de mélange (éléments orientés à  $60^\circ$ ). c. Zone de mélange (éléments orientés à  $90^\circ$ )

Pour cela, 4 profils de vis ont été élaborés, du plus simple au plus complexe, ils sont présentés dans le Tableau 8. Le liquide de mouillage et le mélange de poudre sont introduits avant les zones de mélange (au même endroit pour les 4 profils). Le 1<sup>er</sup> profil comporte 32 éléments de convoyage (vis à 2 filets). Le 2<sup>nd</sup> profil comporte à partir de l'entrée de poudre : 13 éléments de convoyage puis 11 éléments de mélange orientés à 60° (en pas indirect) puis 10 éléments de convoyage. Le 3<sup>ème</sup> profil est identique mais comporte 11 éléments de mélange orientés à 90°. Enfin, le 4<sup>ème</sup> profil comporte 20 éléments de convoyage, 11 éléments de mélange orientés à 90° puis 3 éléments de convoyage. L'ensemble des configurations comporte au niveau de la sortie de l'extrudeuse des éléments dits « de décharge » (vis à 1 filet) qui garantissent le débit de sortie (Figure 19).



**Figure 19 : Eléments de décharge de l'extrudeuse**

Tableau 8 : Description et schématisation des différentes configurations de vis étudiées

N°	Description	Schéma	Photo
1	Eléments de convoyage seuls		
2	Une zone de mélange (éléments orientés à 60°)		
3	Une zone de mélange (éléments orientés à 90°) en 2 positions		
4			

Sens de circulation de la matière



Sens de circulation de la matière



NB : La position des zones de mélange est celle présentée sur les schémas (le décalage observé sur les photos n'est dû qu'à la prise de vue).

### 2.2.1.3 Protocole de démarrage de l'extrudeuse :

Pour éviter tout risque de blocage au démarrage de l'extrudeuse, un protocole doit être respecté :

- Démarrage du pousse-seringue en premier : le liquide de mouillage aide la rotation des vis en lubrifiant le métal ;
- Démarrage de la vis à une vitesse de 1 tr/min, en l'absence de bruits ou d'élévation du couple, augmentation de la vitesse à 30 puis à 75 trs/min en moins d'1 min ;
- Démarrage du doseur de poudre.

A partir du moment où la poudre est introduite dans le fourreau, il faut être extrêmement vigilant en ce qui concerne le couple, qui doit augmenter progressivement (en particulier lors de l'arrivée dans la zone de mélange) mais ne doit jamais monter brusquement. En cas de blocage de la vis ou d'élévation trop importante du couple, il faut couper l'alimentation de l'extrudeuse, puis arrêter le doseur de poudre et le pousse-seringue (l'objectif est d'éviter les dommages sur le moteur de l'extrudeuse), il faut ensuite vider intégralement le fourreau et le nettoyer puis recommencer la procédure avec une vis vide.

### 2.2.2 *Le doseur de poudre*

Le doseur est illustré Figure 20. Il est composé d'une petite cuve en acier qui alimente par gravité 2 vis sans fin. Les 2 vis, en tournant, poussent la poudre. La poudre tombe alors dans une trémie et est guidée jusqu'à l'orifice d'entrée de la poudre de l'extrudeuse.

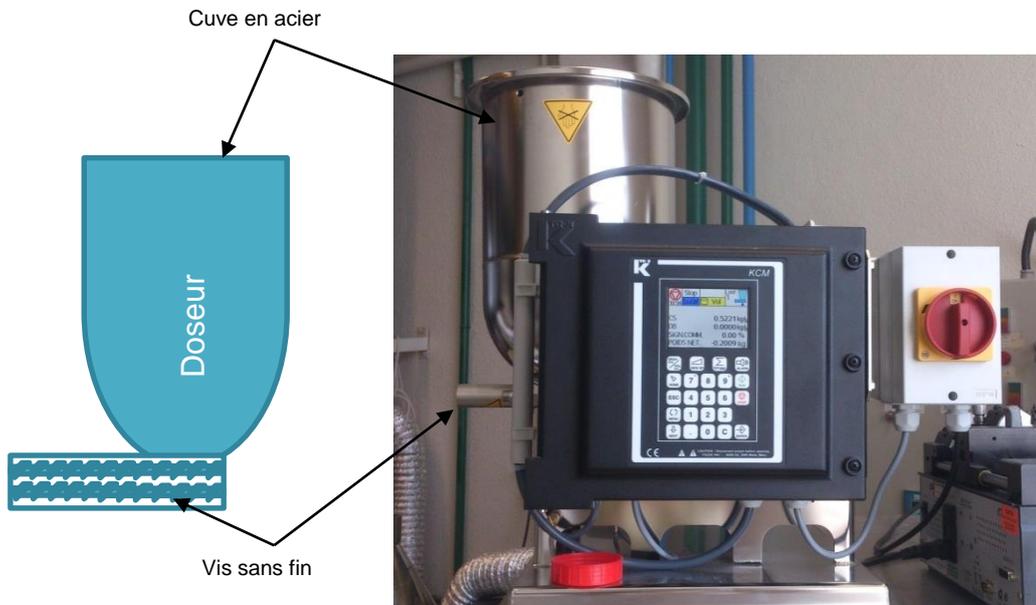


Figure 20 : Photo du doseur de poudre

Pour délivrer un débit de poudre donné, le doseur doit être étalonné :

Le système électronique permet de choisir des débits exprimés. Le débit choisi pour les expériences est de 1 kg/h soit 16,67 g/min.

Dans un premier temps, pour déterminer la gamme dans laquelle la droite d'étalonnage doit être réalisée, une première mesure est réalisée en indiquant 1 kg/h sur le moniteur. La poudre est recueillie dans un flacon taré pendant 2 min. Il est alors possible d'estimer le débit en g/min :

$$\text{Débit réel (g/min)} = \frac{\text{masse pesée (g)}}{\text{temps de mesure (min)}}$$

Dans un second temps, 5 consignes encadrant la valeur cible (16,67 g/min) sont choisies. Pour chaque consigne, le poids de poudre dosé en 2 min est pesé. Et chaque essai est répété 3 fois.

### 2.2.3 Le pousse-seringue

La Figure 21 représente le pousse-seringue. Le pousse-seringue est pré-étalonné pour l'eau, il n'est donc pas nécessaire de l'étalonner. Il suffit de renseigner le type de seringue : dans le cas présent, une seringue de 100 mL en verre.



Figure 21 : Photo du pousse-seringue

La seringue est reliée à l'entrée de liquide de l'extrudeuse à l'aide d'un capillaire de 1 m de long. Le taux de liquide a été fixé à 0,15 à l'aide des données issues de la littérature, pour un débit de poudre 1 kg/h ; il faut donc prévoir un débit de liquide de 0,15 kg/h soit 2,3 mL/min.

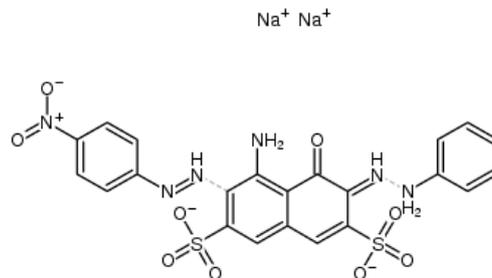
Dans la mesure où la seringue a une capacité de 100 mL, le temps maximum disponible entre deux remplissages est de 40 min.

## 2.3 MESURE DE LA DISTRIBUTION DE TEMPS DE SEJOUR

### 2.3.1 Traceur

Le traceur utilisé pour l'étude de la distribution des temps de séjour est la nigrosine. Ce composé peut être utilisé pour le traçage des solides ou des liquides.

Dans le cadre de ce travail, il a été choisi de tracer le solide. La nigrosine est un mélange de colorants noirs (numéro CAS : 8005-03-6), dont la structure chimique est donnée sur la Figure 22.



**Figure 22 : Structure chimique de la nigrosine**

Le dosage de la nigrosine peut être réalisé en spectroscopie. D'après des travaux réalisés précédemment au laboratoire [28] sur une formule très proche de celle retenue dans cette étude (lactose-PVP), la nigrosine présente 2 pics d'absorption intéressants : l'un à une longueur d'onde de 305 nm et l'autre à une longueur d'onde de 575 nm. D'après la Figure 23, qui présente les spectres d'absorption de solution aqueuse de nigrosine à 4, 20 et 40 mg/L en présence ou non d'un mélange de lactose (Pharmatose 200M) et de PVP (Kollidon 30), la poudre induit une modification du signal à la plus petite longueur d'onde, il faut donc se placer à 575 nm pour obtenir un signal correct.

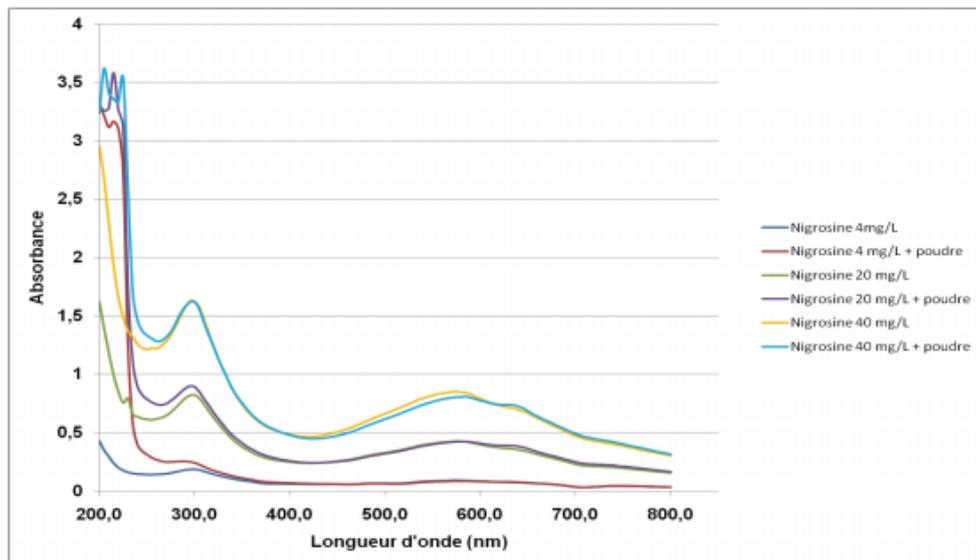


Figure 23 : Spectre d'absorption de la nigrosine seule et en présence de poudre à 6% m/v (lactose et PVP 2,5% m/m) [29]

### 2.3.2 Méthode d'échantillonnage

La mesure de DTS se fait par échantillonnage des produits de la granulation. Le traceur est introduit dans la trémie d'alimentation en poudre à un temps  $t = 0$  sec.

Pour effectuer une mesure de DTS, le traceur devrait, idéalement, être introduit instantanément et sans perturber l'écoulement. D'un point de vue pratique, on considère que l'écoulement n'est pas perturbé lorsqu'une masse inférieure à 1% de la masse totale présente dans le système est ajoutée.

Dans le cas présent, le temps de séjour moyen  $\tau$  est estimé à 60 sec en première approximation. Pour un débit de 1 kg/h, il y a donc 16,7 g de solide dans l'extrudeuse. Il est donc possible d'introduire jusqu'à environ 0,2 g sans modifier l'écoulement. De manière à s'assurer du bon mélange du traceur à la poudre, un prémélange est préparé. Pour cela, 2 g de nigrosine sont mélangés à 8 g du mélange de poudre (Lactose – Cellulose – PVP). Puis, environ 0,1 g (une pointe de spatule) de ce mélange est introduit à un temps  $t = 0$  sec dans l'extrudeuse. Le signal étant normé, la quantité exacte de produit introduite n'a, en réalité, pas d'importance.

Des échantillons sont ensuite prélevés à la sortie de l'extrudeuse (un échantillon toutes les 3, 5, 10 ou 20 secondes selon la configuration choisie et le moment de l'expérience) jusqu'à ce que la couleur bleue du traceur ne soit plus visible à l'œil nu. Les plans d'échantillonnage sont présentés en Annexe 3.

Les échantillons ainsi prélevés sont ensuite laissés à l'air libre et à température ambiante pendant environ 48h, puis ils sont stockés dans des tubes hermétiques maintenus à température ambiante jusqu'à leur analyse par spectrophotométrie d'absorption UV-Visible.

### 2.3.3 Méthode de dosage

Le dosage de la nigrosine présente dans chaque échantillon se fait par spectrophotométrie UV-Visible (spectrophotomètre UV-Vis Anthélie light, Secomam, Figure 24).

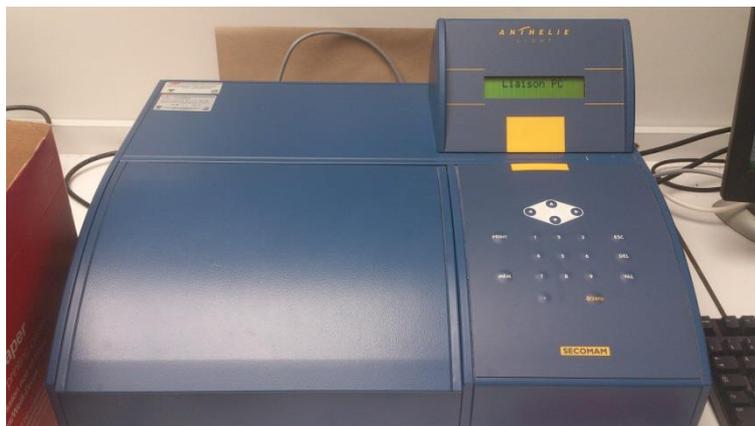


Figure 24 : Spectrophotomètre UV-Visible Anthélie Light utilisé

Dans un premier temps, des gammes étalons ont été réalisées en vue de vérifier la linéarité du signal et de permettre la traduction de la valeur d'absorbance en une valeur de concentration. Pour cela, deux gammes (avec (6% m/v) de poudre et sans poudre) ont été réalisées à partir de solutions mère dosées à 0.5, 1 et 2 g/L. La plage

étudiée s'étend de 0.012 g/L à 0.04 g/L de nigrosine, les valeurs d'absorbance associées se situent entre 0.2 et 1.

Le dosage des échantillons se fait en différentes étapes :

- **Mise en solution** : une masse connue de l'échantillon est introduite dans une fiole jaugée et est mise en suspension dans de l'eau déminéralisée. L'ensemble est laissé sous agitation pendant 12h environ (1 nuit) à température ambiante. Cette étape permet de s'assurer que toute la nigrosine présente dans l'échantillon se désorbe des grains de poudre pour se mettre en solution.
- **Repos** : la fiole est ensuite laissée au repos 24h environ, de cette façon, toutes les particules de poudre non dissoutes se déposent au fond de la fiole. La nigrosine, ayant une très grande affinité pour l'eau, reste en solution.
- **Dosage** : le surnageant est ensuite prélevé et analysé au spectrophotomètre, à la longueur d'onde de 575 nm.

Chaque échantillon est dosé 3 fois (3 mises en suspension différentes pour chaque échantillon).

#### 2.3.4 *Traitement des données*

Pour chacun des échantillons, une masse connue de poudre a été mise en solution. A partir de la mesure d'absorbance et de la gamme étalon, il est possible de calculer la concentration en nigrosine dans la fiole jaugée.

Puis, en connaissant le volume de la fiole, il est possible de calculer la quantité de nigrosine présente initialement dans la poudre pesée. Pour s'affranchir de la masse de la prise d'essai initiale, c'est le rapport  $\frac{\text{quantité de nigrosine (g)}}{\text{quantité de poudre pesée (g)}}$  qui est considéré.

Une fois que chaque échantillon a été dosé, il faut uniformiser les intervalles de temps entre chaque mesure (qui ne sont pas réguliers). Pour cela, une interpolation linéaire est réalisée entre chaque point, de façon à avoir une valeur par seconde pour chaque essai.

Enfin, pour pouvoir comparer toutes les expériences, il faut normer les courbes en appliquant la formule suivante :  $\frac{c(t)}{\int_0^{\infty} c(t)}$ .

## 2.4 MODELISATION

### 2.4.1 *Logiciel DTSPro V4.2*

Au cours de ce projet, le logiciel DTSPro V4.2 a été utilisé. Il s'agit d'un logiciel permettant de simuler les profils de distribution de temps de séjour de modèles d'écoulement élaborés par l'utilisateur et de les comparer à des données expérimentales.

Les modèles sont constitués d'un enchaînement de module choisis par l'utilisateur.

Le logiciel DTSPro V4.2 propose de nombreux modules permettant de décrire un grand nombre de système. Dans le cas présents, 2 modules ont été utilisés :

- Cascade de réacteurs parfaitement agités

Ce type de module a été utilisé pour simuler le comportement de la poudre au sein des éléments de convoyage. Le Tableau 9 présente les paramètres à renseigner pour modéliser un tel système.

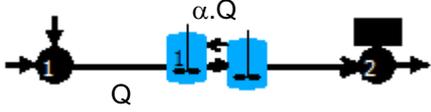
**Tableau 9 : Caractéristiques principales du module de cascade de RPA du logiciel DTSPro V4.2 (d'après [30])**

Schéma du module sur le logiciel	Paramètres à définir sur le logiciel
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps de passage, <math>\tau</math></li> <li>- Nombre de réacteurs dans la cascade, J</li> </ul>

- Cascade de réacteurs parfaitement agités avec rétro-mélange

Ce type de module a été utilisé pour simuler le comportement de la poudre au sein des éléments de mélange. Le Tableau 10 présente les paramètres à renseigner pour modéliser un tel système.

**Tableau 10 : Caractéristiques principales du module de cascade de RPA avec volumes morts du logiciel DTSPPro V4.2 (d'après [30])**

Schéma du module sur le logiciel	Paramètres à définir sur le logiciel
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps de passage, <math>\tau</math></li> <li>- Nombre de réacteurs dans la cascade, <math>J</math></li> <li>- Taux de rétro-mélange, <math>\alpha</math> (lorsqu'il tend vers 0, le modèle est équivalent au modèle précédent) <math>\alpha</math> peut être supérieur à 1</li> </ul>

Après l'élaboration du schéma du système (enchaînement de modules), il est possible d'ajuster les paramètres de chaque module en comparant le signal expérimental au signal théorique issu du logiciel. L'objectif étant d'obtenir un signal théorique le plus proche possible du signal expérimental. En agissant sur chaque paramètre (manuellement ou à l'aide de la fonction d'optimisation du logiciel), l'allure du signal théorique obtenu est modifiée. Il est alors possible d'associer des valeurs de paramètres théoriques au système expérimental et ainsi de le caractériser.

#### 2.4.2 *Elaboration du modèle théorique de l'expérience 1*

La configuration 1 est une vis comportant 32 éléments de convoyage. Le module de modélisation choisi est une cascade de réacteur parfaitement agité caractérisé par  $\tau_1$  et  $J_1$ , comme le montre la Figure 25. La fonction optimisation du logiciel permet d'obtenir des valeurs de paramètres ajustées par rapport aux valeurs expérimentales.

La valeur de  $\tau$  peut également être estimée à l'aide de la formule du moment d'ordre

$$1 : \bar{t}_s = \mu_1 = \int_0^{\infty} t \cdot E(t) \cdot dt$$



Figure 25 : Modèle associé à la configuration 1

Les éléments de convoyage n'offrant aucune possibilité de mélange, il n'y a pas de rétro-mélange, la configuration 1 devrait donc également correspondre à une cascade de réacteurs parfaitement agités avec un taux de rétro-mélange égal à 0.

#### 2.4.3 *Elaboration des modèles théoriques des expériences 2 à 4*

Les configurations 2, 3 et 4 comportent à la fois des éléments de mélange et des éléments de convoyage. Chaque configuration est donc modélisée par des modules de cascades de RPA avec rétro-mélange (Figure 26).



Figure 26 : Modèle associé aux configurations 2, 3 et 4

#### 2.4.4 *Etude de l'impact des paramètres sur les modèles théoriques*

Les paramètres de chacun des modules ainsi fixés, l'impact de chaque paramètre sur l'allure des modèles est étudié.

Pour cela, chaque paramètre est individuellement diminué puis augmenté par rapport à la valeur trouvée à l'aide des expériences sur les 4 configurations. Les valeurs de  $\tau$  et  $J$  sont augmentées ou diminuées de 10 tandis que la valeur de  $\alpha$  est modifiée par paliers de 0,5.

## CHAPITRE 3 : RESULTATS

Ce chapitre présente les résultats obtenus. Dans un premier temps, le choix de la formulation sera expliqué. Dans un second temps, les résultats obtenus sur l'extrudeuse puis les résultats de l'analyse des échantillons seront montrés. Enfin, une dernière partie présentera le travail réalisé en modélisation (élaboration des modèles et étude des paramètres).

### 3.1 CHOIX DE LA FORMULATION

L'étude des formulations a été menée en batch, sur un mélangeur interne (Haake – Rheomix 600).

#### 3.1.1 Formulation 1

La première formulation est composée de cellulose microcristalline et d'eau. La Figure 27 montre l'évolution de la température, du couple et de la vitesse de rotation des éléments de mélange en fonction du temps.

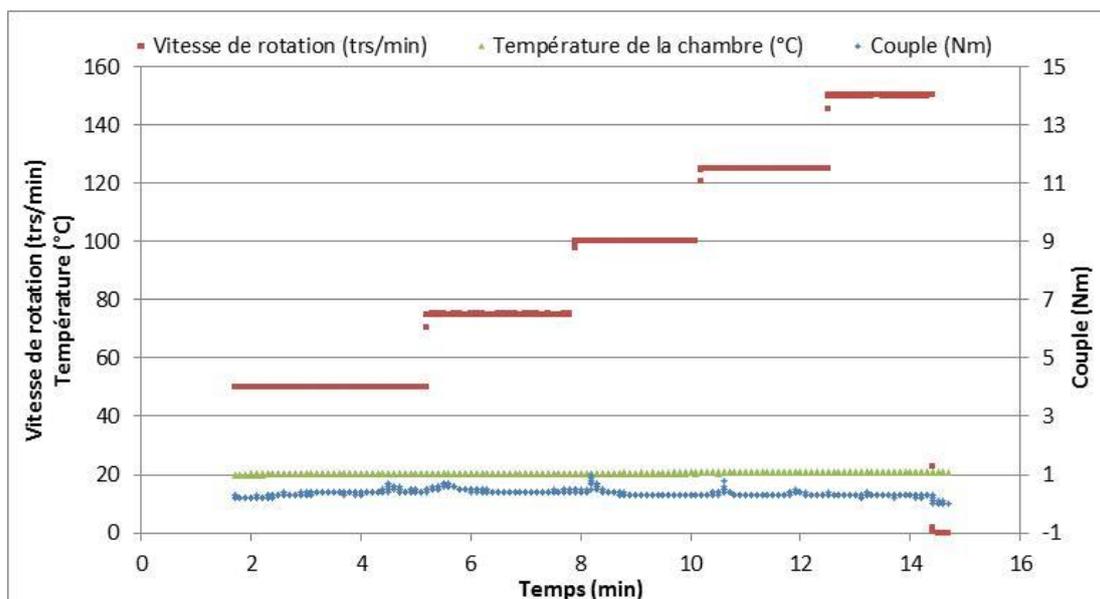


Figure 27 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,1

D'après ce graphique, le couple mesuré est toujours inférieur à 1 N.m et la température de la chambre n'a pas augmenté après 14 min d'expérience.

La Figure 28 montre l'aspect de la poudre après l'expérience : la granulation n'a pas eu lieu et la poudre ne s'est pas agglomérée. La cellulose seule semble, dans ces conditions ne pas pouvoir granuler dans le mélangeur interne.



**Figure 28 : Produit du mélange après 14 min d'expérience (formulation 1)**

Les résultats pour des taux de liquide de 15 et 20 % étant similaire à ceux présentés ici, la formulation 1 est écartée.

### *3.1.2 Formulation 2*

Le problème supposé de la formulation 1 étant l'absence de granulation de la cellulose seule, la formule a été modifiée pour tenter de résoudre ce problème par l'ajout d'un liant, la polyvinylpyrrolidone (PVP) à un taux de 5% (taux usuel, fixé ici arbitrairement). La Figure 29 montre l'évolution de la température, du couple et de la vitesse de rotation des éléments de mélange en fonction du temps.

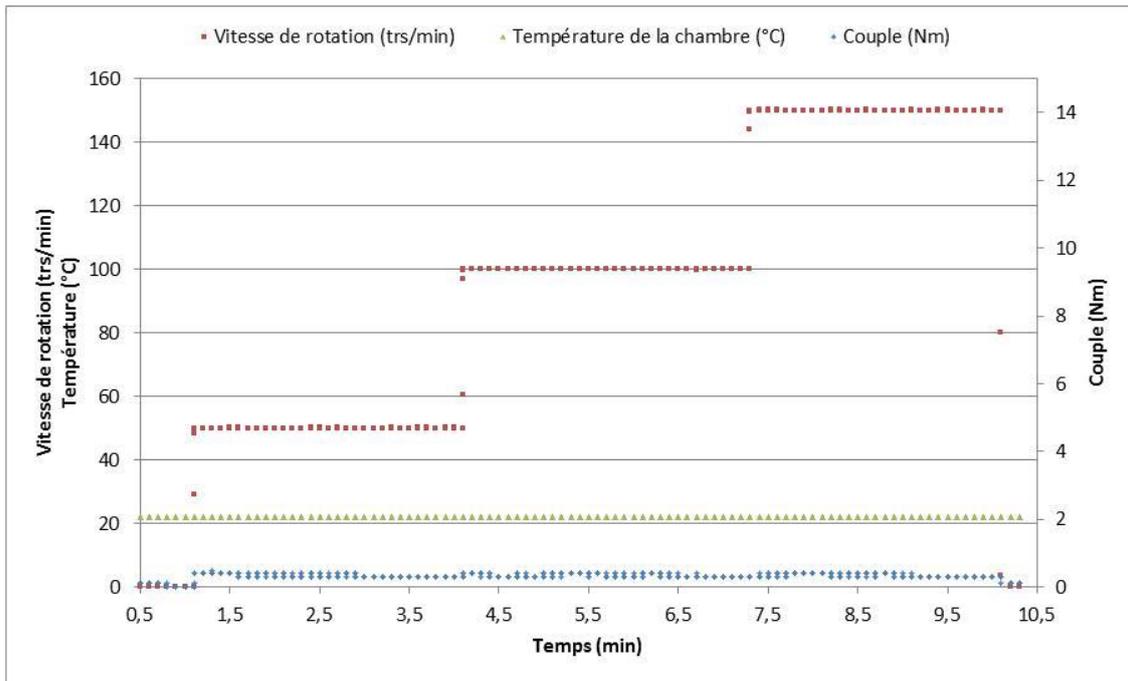


Figure 29 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,3

Comme précédemment, le couple reste bien inférieur à 1 N.m et la température n'a pas augmenté après 10 min d'expérience.

La Figure 30 montre le produit de l'expérience, l'ajout PVP n'a pas amélioré la granulation de la poudre.



Figure 30 : Produit du mélange après 10 min d'expérience (formulation 2)

Les résultats pour un taux de mouillage de 0,5 étant similaire, la formulation 2 est écartée également.

### 3.1.3 Formulation 3

La formulation 2 ne répondant pas au critère de granulation, la formule a été de nouveau modifiée. Il a été décidé d'utiliser en majorité un solide dont la granulation est aisée : le lactose.

La formulation 3 se compose donc de 75 % en masse de lactose, 20 % en masse de cellulose microcristalline et 5 % en masse de PVP.

La Figure 31 montre l'évolution de la température, du couple et de la vitesse de rotation des éléments de mélange en fonction du temps pour un faible taux de remplissage, la Figure 32 montre la même chose mais cette fois pour un fort taux de remplissage. Le tracé du couple en fonction du temps est un peu moins linéaire que pour les 2 expériences précédentes mais la valeur du couple n'excède pas 2 Nm quel que soit le taux de remplissage. Le risque de blocage de l'extrudeuse avec cette formulation est donc également faible.

La température est stable, il ne semble pas y avoir d'échauffement malgré la granulation de la poudre. L'objectif de granulation est donc atteint avec l'utilisation de cette formulation.

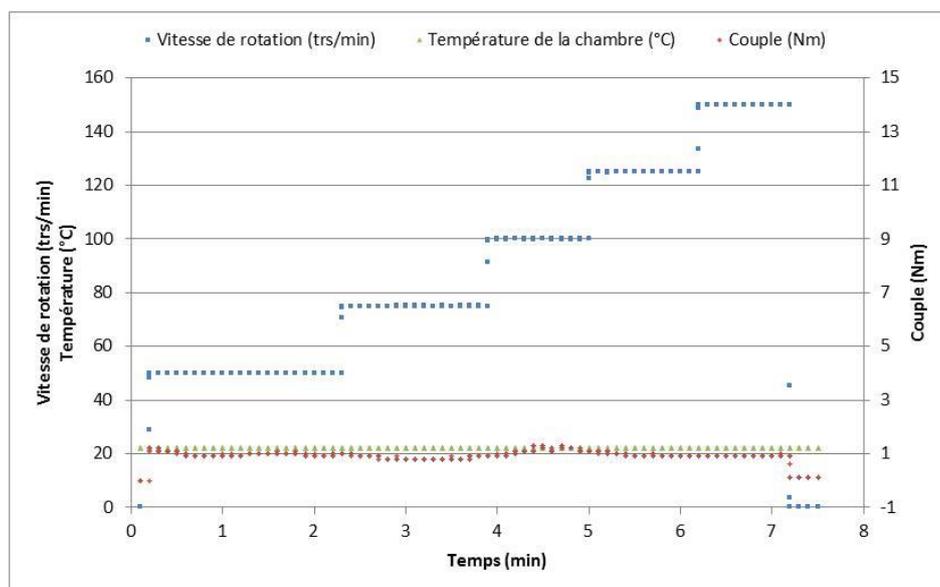


Figure 31 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,5 (faible taux de remplissage)

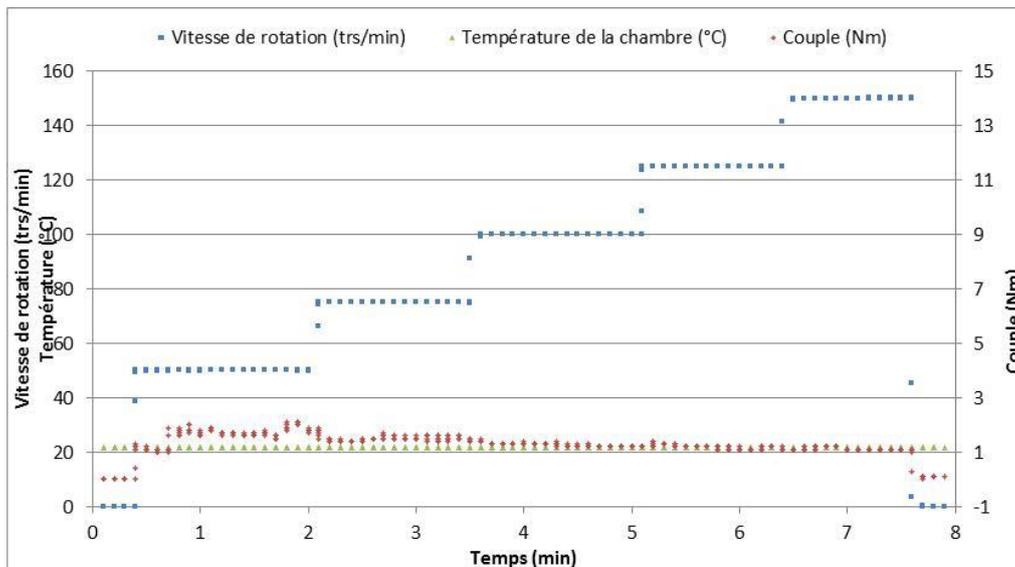


Figure 32 : Evolution de la température et du couple dans le mélangeur interne en fonction du temps et de la vitesse de rotation pour un taux de liquide de 0,5 (faible taux de remplissage)

La Figure 33 montre le produit de la granulation pour un fort taux de remplissage après 8 min d'expérience. La granulation n'est pas flagrante mais elle existe, les forces de cisaillement étant bien plus importante dans une extrudeuse, la formulation est retenue.



Figure 33 : Produit du mélange après 8 min d'expérience (formulation 3)

### 3.1.4 Conclusion sur le choix de la formulation

Ces tests ont permis de choisir la formulation la plus adaptée à l'extrusion de poudre, en accord avec les données bibliographiques.

D'après les résultats, le risque de blocage de l'extrudeuse avec la formulation considérée semble être limité.

Des formules à base de cellulose seule ou avec de la polyvinylpyrrolidone (PVP) ont été testées, mais il était difficile d'obtenir la granulation des poudres. Il a donc été décidé de mettre en majorité du lactose, qui est un solide qui granule facilement, tout en conservant une part de cellulose microcristalline. Un liant a été ajouté pour faciliter l'opération, il s'agit de la PVP.

La formulation retenue est la suivante :

- 75 % en masse de lactose (Pharmatose 200M) ;
- 20 % en masse de cellulose microcristalline (PH 102, FMC BioPolymer) ;
- 5 % en masse de PVP (Kollidon 30, BASF).

Le liquide de mouillage utilisé est de l'eau déminéralisée. Différents taux de liquide ont été testés pour cette formulation (0,15 ; 0,3 ; 0,5). Le taux le plus élevé s'est révélé être trop important, les deux autres taux sont adaptés. Pour faciliter les manipulations et pour se placer dans les conditions habituellement recherchées dans l'industrie pharmaceutique, il a été décidé de se placer au minimum possible, c'est-à-dire à un taux de 0,15.

### 3.3 EXTRUSION

#### *3.2.1 Etalonnage du doseur de poudre*

Dans un premier temps, une mesure du débit réel obtenu pour une consigne de 1 kg/h a été faite : on obtient un débit réel de 30,60 g/min.

La gamme étalon est donc réalisée sur une fourchette de consigne allant de 0,2 à 1,3 kg/h (intervalle de 0,3 kg/h entre chaque consigne). Le tableau des résultats

numériques de l'étalonnage est présenté en Annexe 4. La Figure 34 montre la droite d'étalonnage obtenue.

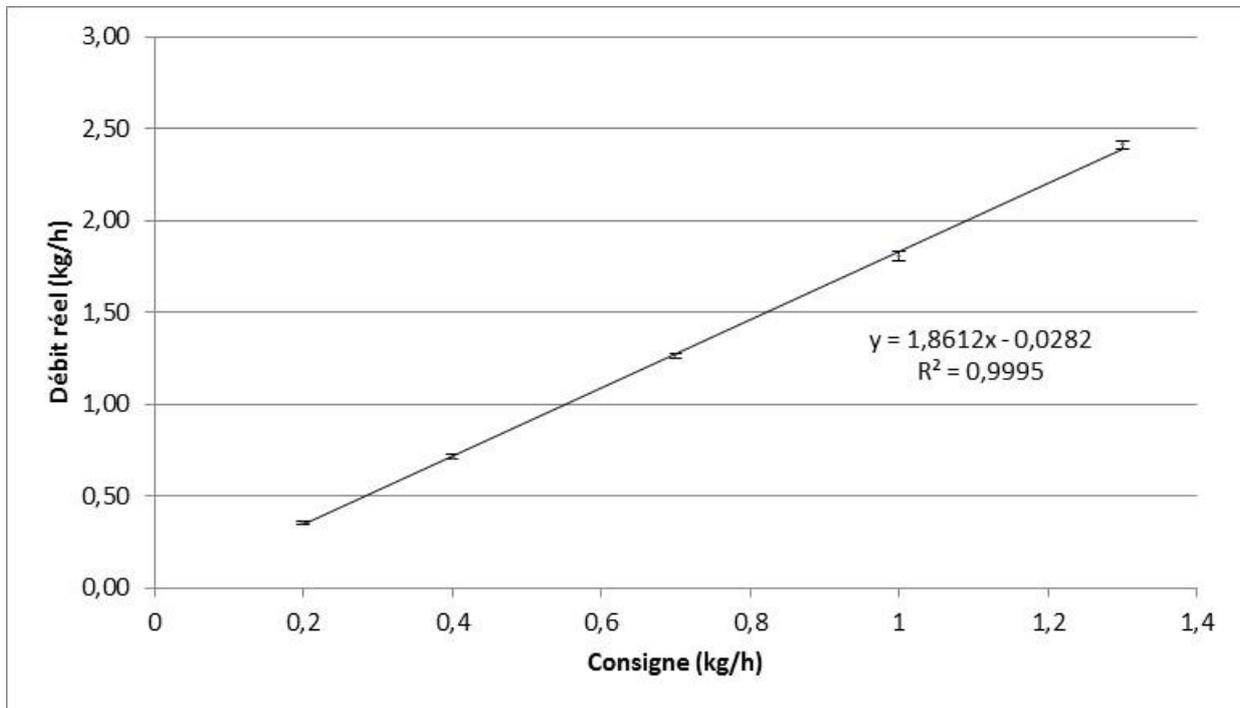


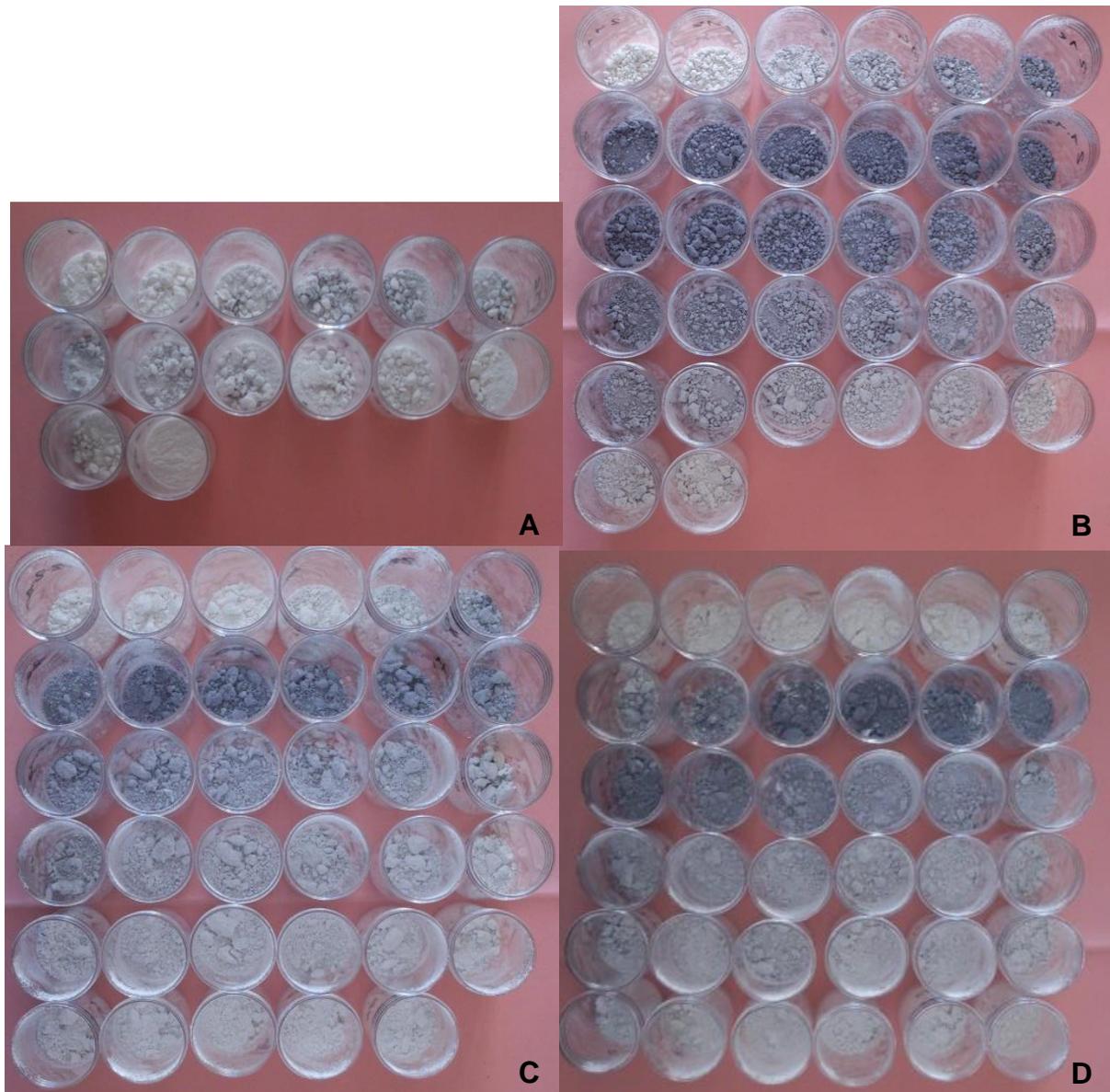
Figure 34 : Droite d'étalonnage du doseur de poudre

Ainsi, pour avoir un débit de 1 kg/h, la consigne à indiquer est :

$$\text{Consigne} = \frac{\text{Débit réel} - \text{ordonnée à l'origine}}{\text{pente}} = \frac{1 + 0,0282}{1,8612} = 0,5224 \text{ kg/h}$$

### 3.2.2 Produits de l'extrusion

La Figure 35 représente les échantillons obtenus pour chacune des configurations.



**Figure 35 : Echantillons obtenus en sortie de l'extrudeuse (rangés de gauche à droite et de bas en haut). A – Configuration 1 (convoyage seul). B – Configuration 2 (1 zone de mélange 60°). C – Configuration 3 (1 zone de mélange 90° proche). D – Configuration 4 (1 zone de mélange 90° loin).  
Ordre des échantillons : de gauche à droite et de haut en bas.**

Les profils de distribution sont très différents les uns des autres. Tout d'abord, les échantillons issus de la configuration 1 (photo A) sont peu colorés. Ceci vient du fait que les éléments de convoyage n'ont pas d'effet de malaxage de la matière, l'eau

et la nigrosine n'entrent pas en contact et la nigrosine est « masquée » au sein de la poudre.

Concernant la configuration 2 (photo B), le mélange du traceur avec la poudre est bien présent et le phénomène de granulation est observé. La coloration liée à la présence de nigrosine apparaît dès le 3<sup>ème</sup> tube pour atteindre une intensité maximale dans les tubes 6 à 12. La coloration s'atténue ensuite régulièrement jusqu'à un retour à l'absence de couleur.

Pour la configuration 3 (photo C), la coloration apparaît plus tardivement (tube 6) pour atteindre un maximum d'intensité au tube 8. La coloration s'atténue plus rapidement que pour la configuration 2 : à partir du 20<sup>ème</sup> tube, la coloration est nettement moins importante.

Enfin, pour la configuration 4 (photo D), la coloration apparaît au 7<sup>ème</sup> tube avec un maximum d'intensité aux tubes 9 et 10. La coloration est bien moins importante à partir du 25<sup>ème</sup> tube.

### *3.2.3 Problèmes rencontrés lors de la mise en œuvre du procédé*

Durant la mise en place des expérimentations, un certain nombre de problèmes ont été rencontrés et devront être résolus pour une mise en œuvre du procédé à plus grande échelle.

- **L'alimentation en liquide de mouillage** est l'un des paramètres critiques de la granulation humide en extrudeuse. Deux problèmes particuliers liés au liquide ont été rencontrés lors du fonctionnement de l'extrudeuse.

Tout d'abord, les premières expériences sur la machine ont été menées sans séparation des alimentations en poudre et en liquide de mouillage. Le liquide de mouillage rencontrait alors la poudre avant d'entrer dans l'extrudeuse. Des noyaux de granulation se formaient alors au-dessus de la vis et croissaient

très rapidement, jusqu'à former une masse humide de poudre empêchant l'entrée de la poudre ou du liquide de mouillage. Il apparaît donc indispensable de séparer les alimentations en liquide de mouillage et en poudre.

Le second problème rencontré avec l'alimentation en liquide de mouillage présente des similarités avec le problème précédemment décrit. En effet, dans l'état actuel du montage, l'orifice d'entrée en eau a un diamètre d'environ 0,5 cm et le capillaire d'alimentation a un diamètre de 400  $\mu\text{m}$ . Ainsi, au cours des expérimentations, une remontée de la poudre hors de l'extrudeuse, autour du capillaire d'alimentation en liquide, a été observée, avec une granulation en surface pouvant former un bouchon au niveau de cet orifice d'alimentation. Pour corriger ce problème, une adaptation de l'orifice d'alimentation en liquide est à prévoir (actuellement, formation du bouchon empêchée manuellement en introduisant régulièrement une tige dans l'orifice pour casser le bouchon qui se forme).

- Lors du mélangeage au sein de l'extrudeuse, il existe des contraintes de cisaillement, plus ou moins importante (suivant l'orientation des éléments de mélange). Ces phénomènes de cisaillement provoquent **une élévation de température** qu'il faut contrôler. L'extrudeuse utilisée dans cette étude possède un système de refroidissement mais celui-ci ne refroidit que l'extrémité proximale de la vis, ce qui n'est pas suffisant pour contrôler la température. En effet, pour les configurations 2, 3 et 4, la température avait largement augmenté en fin de manipulation malgré une consigne fixée à 25°C (Figure 36). Cette extrudeuse est prévue pour extruder des polymères et ne possède qu'un système de chauffage constituant le fourreau de la vis. L'installation d'un système de refroidissement plus performant sera indispensable pour contrôler

la température (actuellement, les expérimentations ont été fractionnées de façon à ménager des temps de refroidissement des équipements).

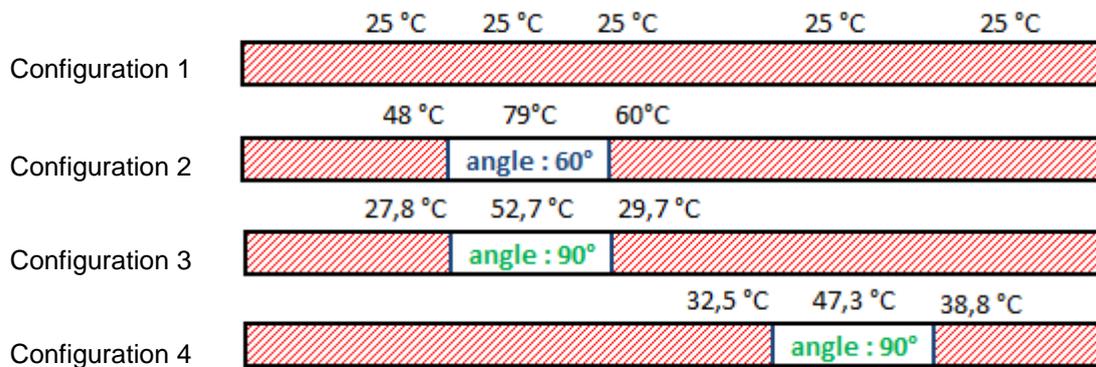


Figure 36 : Profils de température des 4 configurations en fin de manipulation

- Un dernier point a nécessité une attention constante au cours des manipulations : il s'agit **du couple nécessaire** au fonctionnement de la machine. En effet, bien que le moteur de l'extrudeuse soit protégé par un fusible mécanique, une augmentation du couple n'est pas souhaitable puisqu'elle traduit souvent le bouchage de la machine et l'élévation trop importante de la pression dans le fourreau est à éviter. Il convient donc de respecter les consignes suivantes lors de la mise en œuvre de l'extrudeuse :
  - Le démarrage de la vis doit donc toujours se faire à vide.
  - Le liquide de mouillage doit être introduit en premier, puis après quelques secondes seulement, l'alimentation en poudre peut être démarrée.
  - L'alimentation en liquide de mouillage ne doit jamais être interrompue (le liquide de mouillage semble avoir un effet lubrifiant sur les vis, qui facilite leur rotation).

### 3.4 ANALYSE DES ECHANTILLONS

#### 3.4.1 Spectrophotométrie

Le dosage par spectrophotométrie a nécessité une validation de la méthode. Dans le cas présent, le seul élément important est la linéarité du signal, c'est-à-dire l'existence d'une proportionnalité entre la quantité de traceur et l'absorbance mesurée.

Les gammes obtenues sont présentées à la Figure 37.

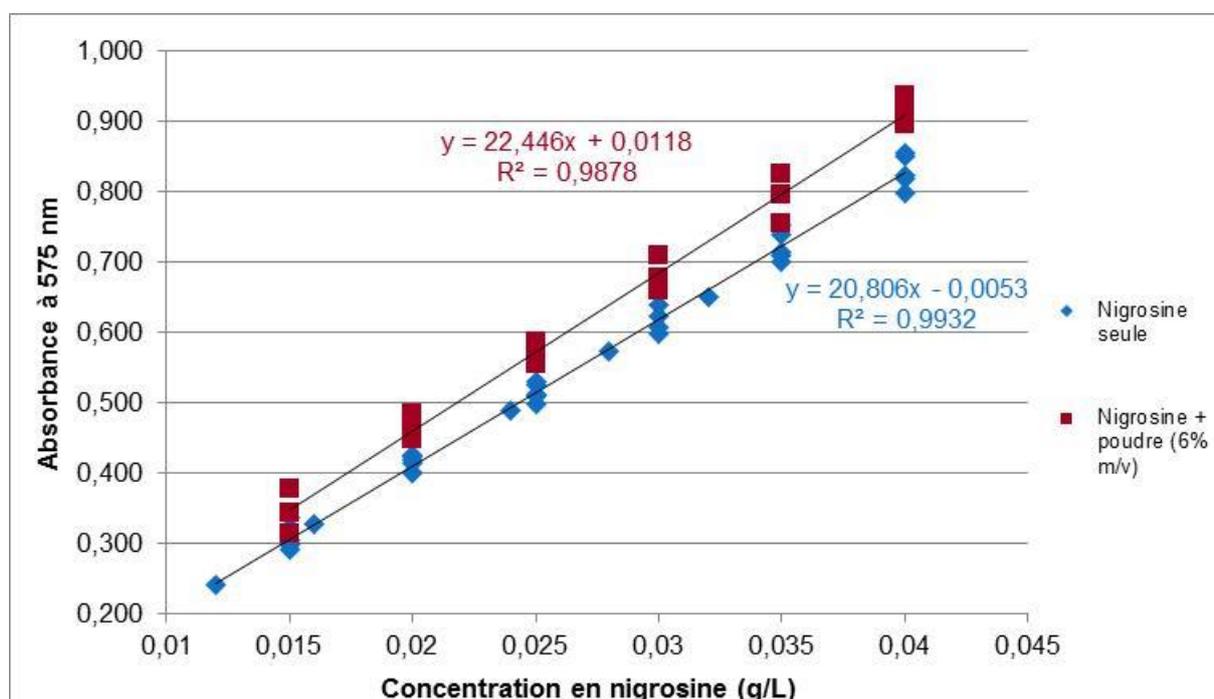


Figure 37 : Gamme étalon - Absorbance des solutions en fonction de la concentration en nigrosine (avec poudre (6% m/v) ou sans)

D'après la Figure 37, la présence de poudre entraîne un léger décalage de la droite d'étalonnage permettant d'obtenir la concentration en nigrosine dans la solution en fonction de l'absorbance. Néanmoins, la courbe obtenue est bien une droite dont le  $R^2$  est de 0,9878. Il existe donc bien une proportionnalité entre l'absorbance et la quantité de nigrosine en solution. Pour les dosages, il faudra donc se baser sur la droite d'étalonnage réalisée en présence de poudre dont l'équation est la suivante :

$$C_{nigrosine} = f(Abs) = \frac{Abs - 0,0118}{22,446}$$

### 3.4.2 *Dosage des échantillons*

Pour chacune des expérimentations, un certain nombre d'échantillons a été prélevé, de façon à observer l'ensemble du signal dans la mesure du possible. Pour l'analyse, les échantillons sont considérés comme homogènes quelle que soit la durée sur laquelle ils ont été prélevés.

Dans les 4 sous-parties suivantes, les résultats bruts des 3 essais menés sur chacune des 4 séries d'échantillons sont présentés.

### 3.4.2.1 Configuration 1

La Figure 38 représente l'évolution de la quantité de nigrosine dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 1 (convoyage seul). L'injection du traceur se fait à  $t = 0$  sec.

Cette configuration présente un pic de concentration à 32,5 secondes (ce qui correspond au 4<sup>ème</sup> tube, c'est-à-dire entre 31 et 34 secondes après l'injection). Le signal se présente donc sous la forme d'un pic avec une légère dispersion à gauche et à droite du maximum d'intensité et avec un signal de traîne jusqu'à la fin de la mesure.

Le signal se rapproche du zéro après 80 secondes d'expérience, le passage de la poudre dans l'extrudeuse est donc rapide.

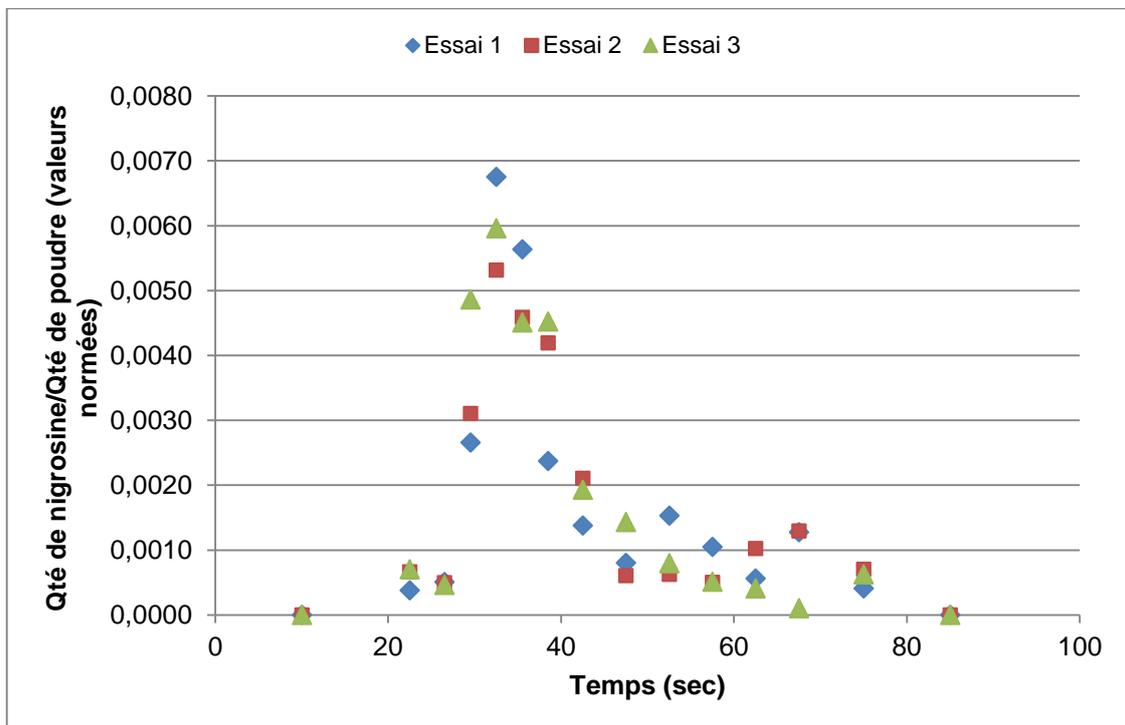


Figure 38 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 1 (convoyage seul)

### 3.4.2.2 Configuration 2

La Figure 39 représente l'évolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en sortie d'extrudeuse en fonction du temps dans le cas de la configuration 2 (une zone de mélange à 60° en pas indirect).

Pour cette configuration, le premier signal de nigrosine mesuré apparaît après 50 secondes. Le pic de concentration est plus diffus que pour le convoyage seul et se situe bien plus tardivement (tubes 7 à 12, entre 80 et 100 secondes environ). Le signal disparaît à partir du 30<sup>ème</sup> tube (environ 220 sec).

La zone de mélange provoque donc une augmentation importante du temps de séjour de la poudre au sein de l'extrudeuse.

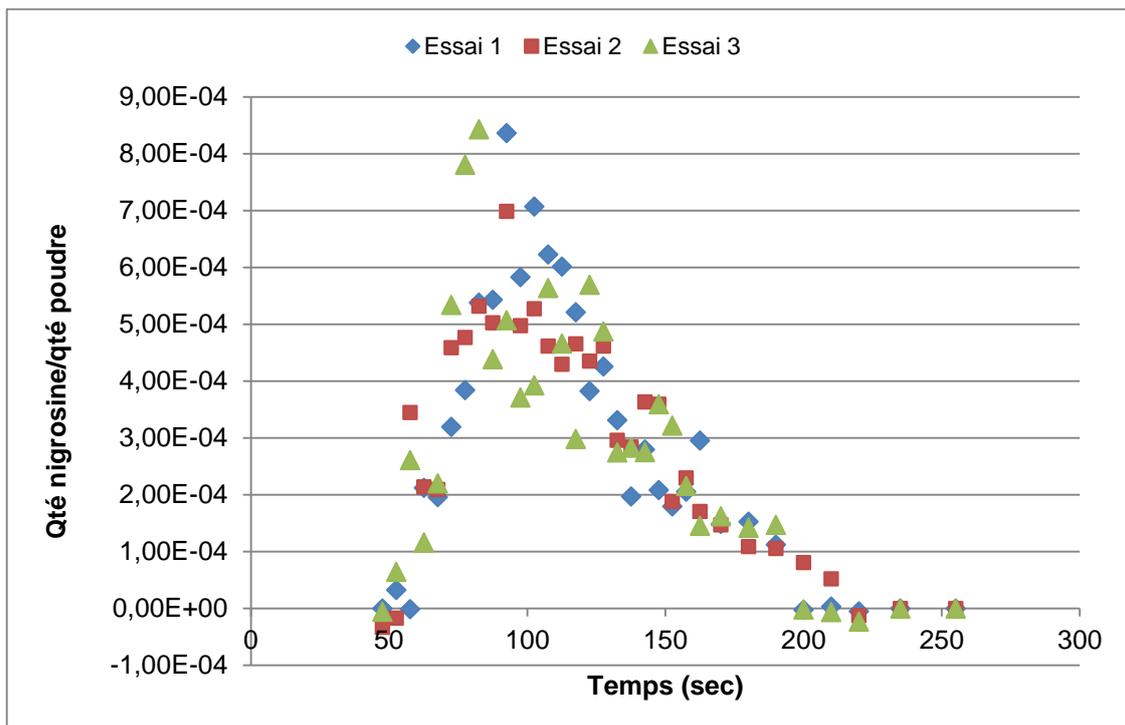


Figure 39 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 2 (1 zone de mélange à 60°)

### 3.4.2.3 Configuration 3

La Figure 40 représente l'évolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en sortie d'extrudeuse en fonction du temps dans le cas de la configuration 3 (une zone de mélange à 90° proche de l'alimentation en eau).

Pour cette configuration, le premier signal de nigrosine mesuré apparaît après 55 secondes. Le pic de concentration est relativement resserré, il apparaît entre 65 secondes et 80 secondes (tubes 8 à 10). La décroissance du signal est assez rapide mais on constate la présence d'une importante traîne à partir de 250 secondes.

La zone de mélange provoque une augmentation du temps de séjour de la poudre au sein de l'extrudeuse avec en particulier la présence d'une concentration résiduelle après la sortie du pic.

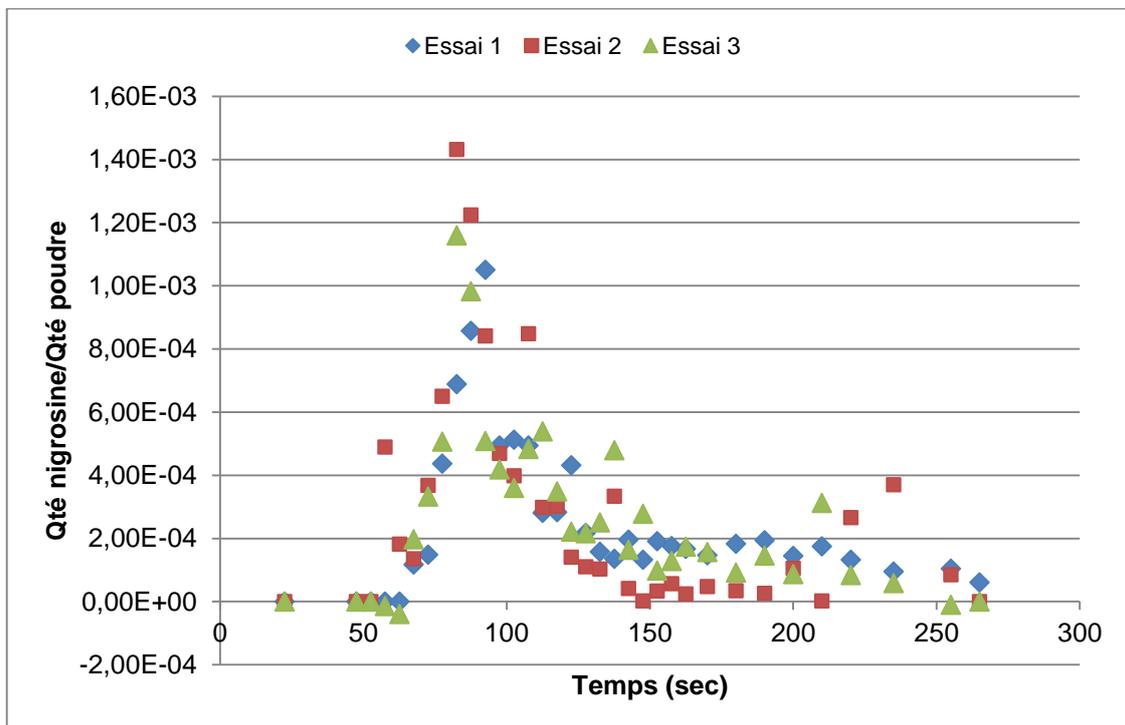


Figure 40 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 3 (1 zone de mélange à 90°- proche)

### 3.4.2.4 Configuration 4

La Figure 41 représente l'évolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en sortie d'extrudeuse en fonction du temps dans le cas de la configuration 4 (une zone de mélange à 90° loin de l'alimentation en eau).

Le signal subit une augmentation très importante pour atteindre un pic entre 65 secondes et 90 secondes après l'introduction du traceur. Puis le signal décroît jusqu'à environ 150 secondes après l'injection. On note ensuite la présence d'une seconde élévation de la quantité de nigrosine aux alentours de 200 secondes. Enfin, le signal tend vers zéro.

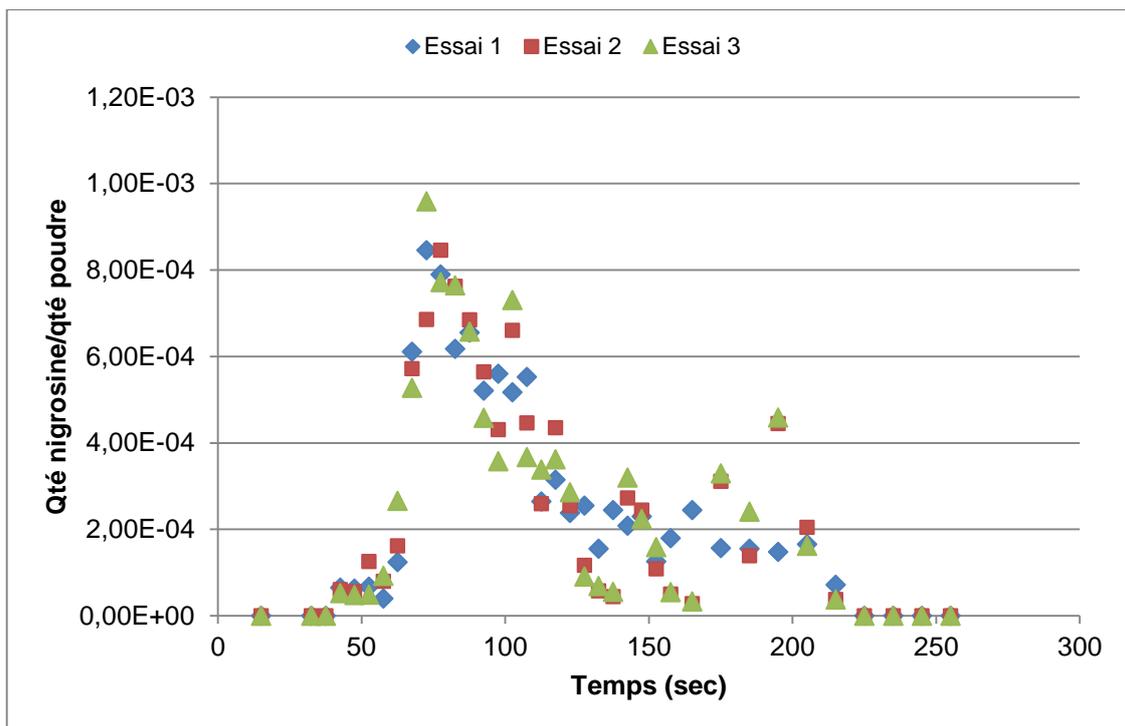


Figure 41 : Evolution de la quantité de nigrosine présente dans la poudre en fonction du temps pour la configuration 4 (1 zone de mélange à 90°- loin)

### 3.4.2.5 Comparaison des 4 configurations

La Figure 42 montre les signaux obtenus pour les 4 expériences. Les valeurs des résultats des 3 essais réalisés pour chaque condition expérimentale ont été moyennées pour plus de lisibilité. Pour que les signaux soient comparables, ils ont été également été normés.

Pour le convoyage seul un signal très étroit et très haut est observé. La poudre passe beaucoup moins de temps dans l'extrudeuse que pour les autres expériences. Le signal de la configuration 2 semble être plus aplati que les deux autres signaux, et le signal de la configuration 4 présente un pic plus rapidement après l'injection.

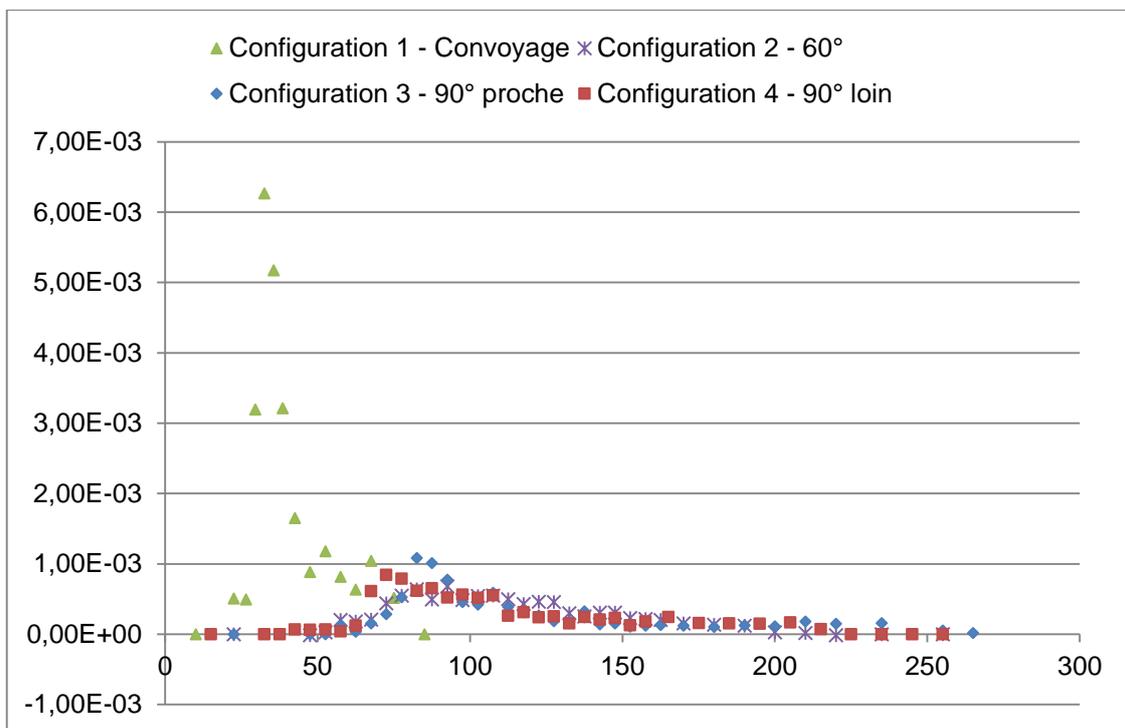


Figure 42 : Superposition des signaux moyennés et normés des 4 expériences menées sur l'extrudeuse

## 3.5 TRAITEMENT DES DONNEES – MODELISATION

### 3.5.1 *Elaboration des modèles*

#### 3.5.1.1 Configuration 1

Le premier modèle élaboré est celui de la configuration 1 qui ne comporte que des éléments de convoys. Le choix des valeurs des paramètres est basé d'une part, sur l'absence de recirculation dans les éléments de convoys (valeur d' $\alpha$  à zéro) et d'autre part sur la qualité de la représentation du pic du signal en terme de position et d'allure ( $\tau$  et  $J$ ). Les paramètres obtenus grâce au logiciel DTSPro V4.2 sont les suivants :

$$\tau_1 = 35 \text{ sec}, J_1 = 25 \text{ et } \alpha_1 = 0$$

La Figure 43 représente le modèle ainsi obtenu superposé aux valeurs expérimentales qui avaient été mesurées.

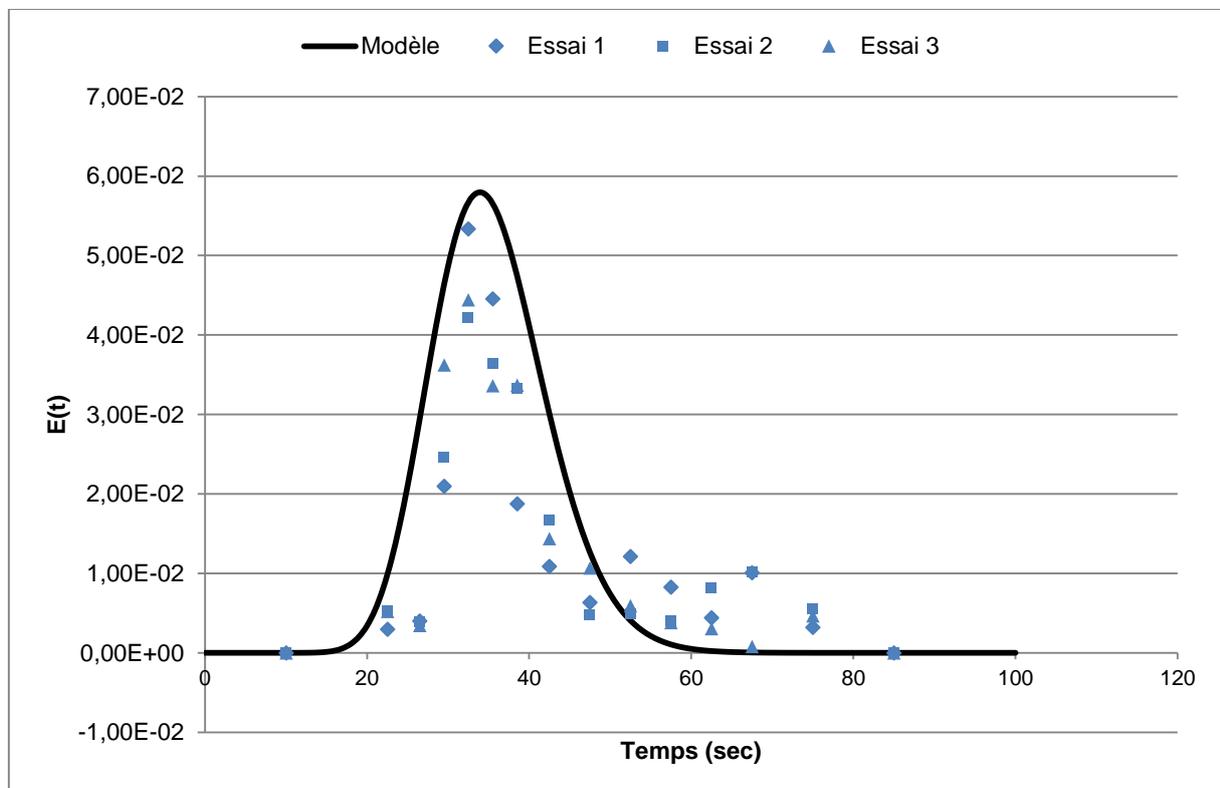


Figure 43 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 1

### 3.5.1.2 Configuration 2

La fonction optimisation du logiciel DTSPro V4.2 permet d'obtenir les valeurs des paramètres de la cascade de RPA avec rétro-mélange correspondant à la zone de mélange de la configuration 2 :

$$\tau_2 = 125 \text{ sec} ; J_2 = 33 \text{ et } \alpha_2 = 2,5$$

La Figure 44 représente le modèle ainsi obtenu superposé aux valeurs expérimentales qui avaient été mesurées. Les points apparaissant en gris sont des points qui ont été écartés lors de la modélisation de la zone de mélange. En effet, ils ne semblaient pas refléter la réalité (points issus de l'incertitude expérimentale). La valeur de  $\alpha$  est plus importante que pour la configuration précédente, en effet, la présence d'éléments à pas inversé augmente le taux de recirculation (la matière est repoussée vers l'amont de la vis).

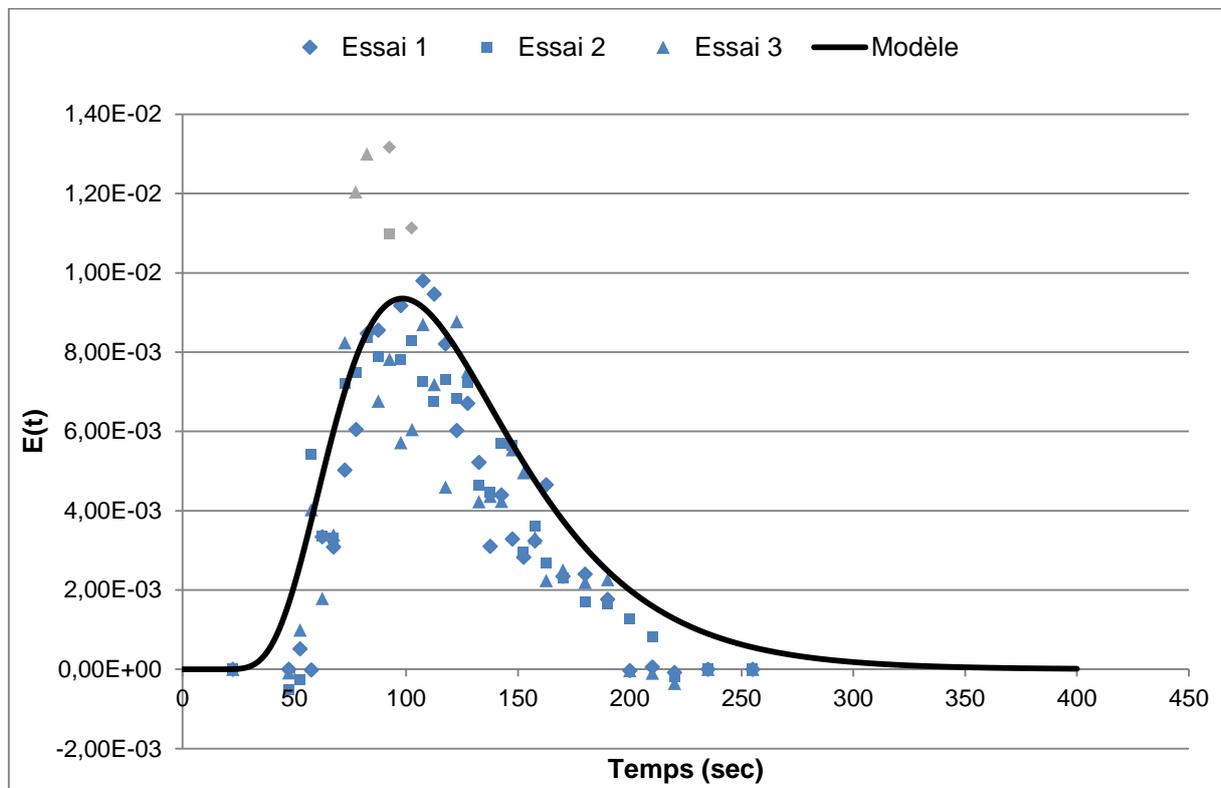


Figure 44 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 2

### 3.5.1.3 Configuration 3

La fonction optimisation du logiciel DTSPro V4.2 permet d'obtenir les valeurs des paramètres de la cascade de RPA avec rétromélange correspondant à la zone de mélange de la configuration 3 :

$$\tau_3 = 92 \text{ sec} ; J_3 = 75 \text{ et } \alpha_3 = 1$$

La Figure 45 représente le modèle ainsi obtenu superposé aux valeurs expérimentales qui avaient été mesurées. Pour les mêmes raisons que celles évoquées pour la configuration 2, les points apparaissant en grisé sont des points qui ont été écartés lors de la modélisation de la zone de mélange.

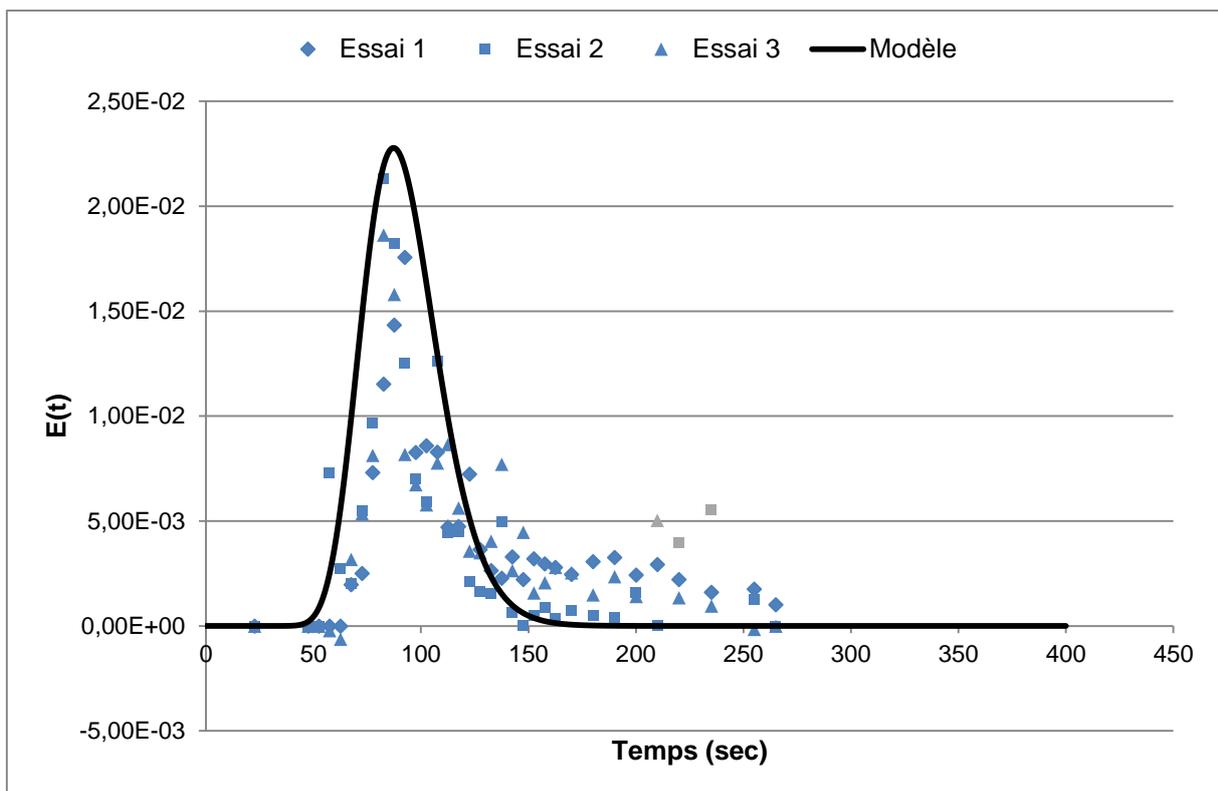


Figure 45 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 3

### 3.5.1.4 Configuration 4

La fonction optimisation du logiciel DTSPro V4.2 permet d'obtenir les valeurs des paramètres de la cascade de RPA avec rétro-mélange correspondant à la zone de mélange de la configuration 4 :

$$\tau_4 = 93 \text{ sec} ; J_4 = 30 \text{ et } \alpha_4 = 0,9$$

La Figure 46 représente le modèle ainsi obtenu superposé aux valeurs expérimentales qui avaient été mesurées. Pour les mêmes raisons que celles évoquées pour les configurations 2 et 3, les points apparaissant en grisé sont des points qui ont été écartés lors de la modélisation de la zone de mélange.

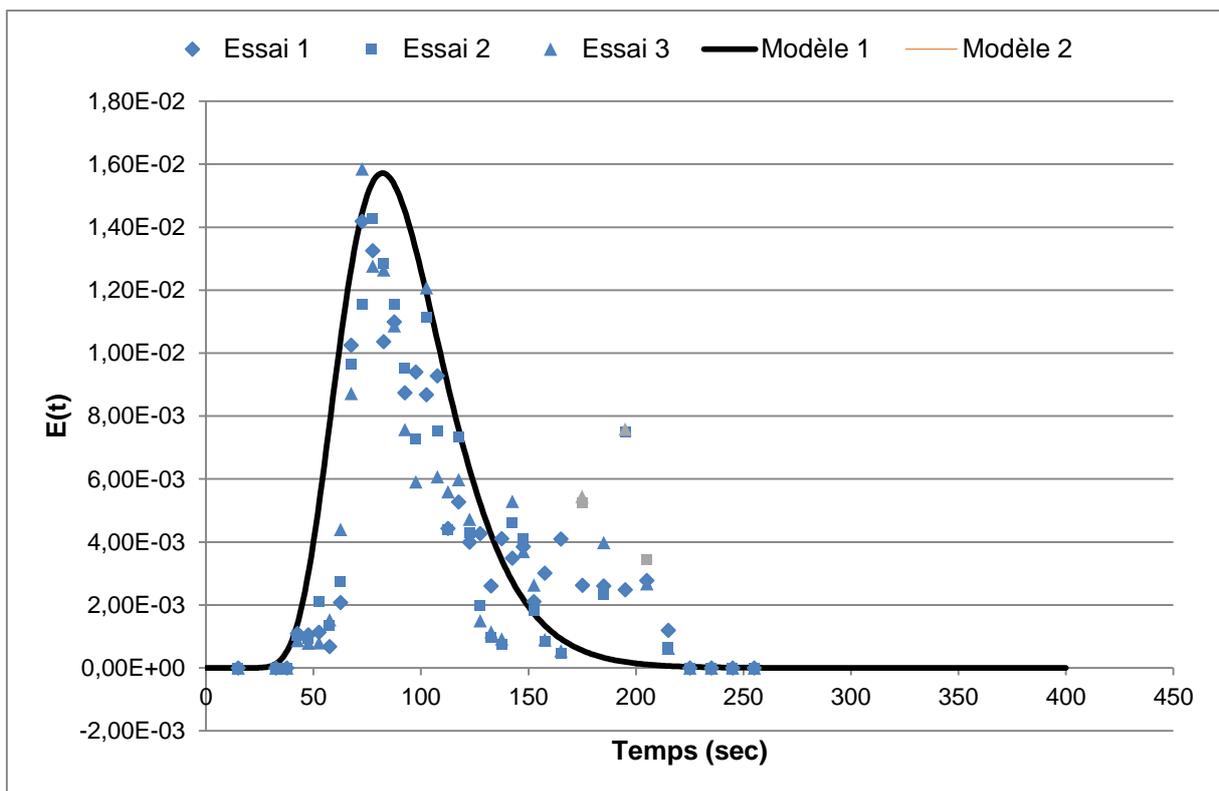


Figure 46 : Graphique représentant le modèle théorique et les valeurs expérimentales de la configuration 4

### 3.5.1.5 Comparaison des paramètres obtenus pour chaque configuration

Les résultats obtenus pour chaque configuration sont rassemblés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Résumé des résultats obtenus

		$\tau$	J	$\alpha$
Configuration 1	Convoyage seul	35	25	0
Configuration 2	Mélange 60°	125	33	2,5
Configuration 3	Mélange 90° proche	92	75	1
Configuration 4	Mélange 90° loin	93	30	0,9

L'ajout d'une zone de mélange (comparaison des expériences 1 et 2/3/4) augmente considérablement le temps de séjour dans l'extrudeuse (passant de 35 secondes à plus de 90 secondes). Il n'y a aucun rétro-mélange dans la configuration 1, ce qui est cohérent dans la mesure où les éléments de convoyage constituent une simple vis sans fin.

- Impact de l'ajout d'une zone de mélange à pas indirect (configuration 2)

Le temps de séjour est le plus important pour l'expérience 2. Ceci est cohérent avec la valeur du  $\alpha$  qui est également très importante.

En revanche, le nombre de réacteur en cascade n'est pas très augmenté par rapport à la vis de convoyage seul.

- Impact de la position de la zone de mélange (comparaison des configurations 3 et 4)

La comparaison des expériences 3 et 4 nous permet de mesurer l'impact de la position de la zone de mélange sur le comportement de la poudre au sein de l'extrudeuse. Le temps de séjour et le taux de rétro-mélange ne sont pas modifiés par la position de la

vis. En revanche, le nombre de réacteurs en cascade  $J$  est doublé lorsque la zone de mélange est proche de l'entrée de poudre. Une hypothèse serait que lorsque la zone de mélange est proche, les granulés sont très vite formés et avancent de façon assez rassemblée (peu de diffusion à l'avant et à l'arrière du front) alors que lorsque la zone de mélange est éloignée, la poudre reste libre et a tendance à se diffuser plus largement au sein de l'extrudeuse, aboutissant à un signal plus large (et donc à un  $J$  plus faible). De plus, le temps de séjour  $\tau$  correspond à  $V/Q$ . Si le débit  $Q$  est constant, l'augmentation de  $\tau$  peut également être liée à une augmentation du volume occupé par la poudre au sein de l'extrudeuse (aucune mesure des quantités de poudre au sein de l'extrudeuse n'ont été menées au cours de ce travail).

### 3.5.2 Etude de l'impact de la variation des paramètres sur le modèle obtenu

L'étude de l'impact de chacun des paramètres sur la réponse obtenue permet d'affiner les résultats.

#### 3.5.2.1 Impact de la variation de $\tau$

La Figure 47 représente l'impact de la modification de la valeur du paramètre  $\tau$  sur l'allure du modèle.

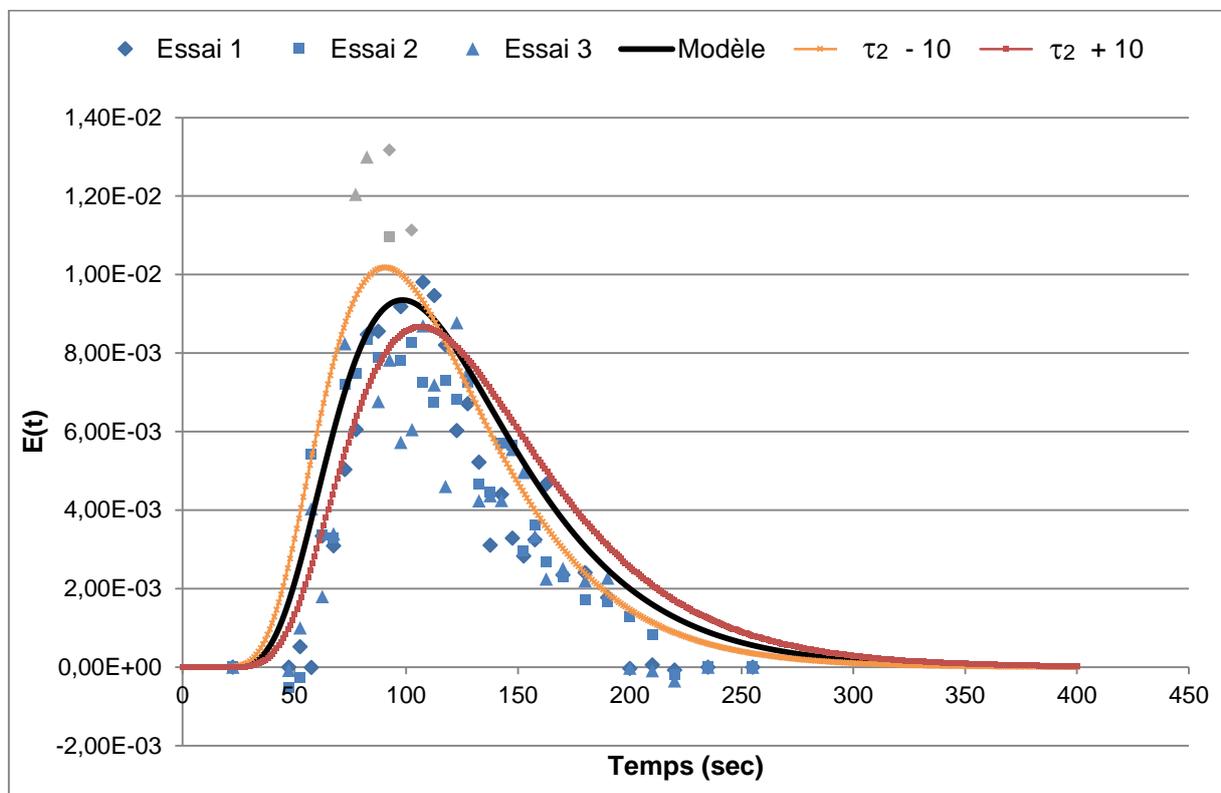


Figure 47: Impact de la variation de  $\tau$  sur le modèle (configuration 2)

Quelle que soit la configuration (voir Annexe 5), l'augmentation du temps de séjour dans le modèle provoque un décalage de la courbe vers des temps plus grands. Une telle modification a également un effet sur la largeur du pic qui est plus importante lorsque  $\tau$  augmente.

### 3.5.2.2 Impact de la variation de J

La Figure 48 représente l'impact de la modification de la valeur du paramètre J sur l'allure du modèle.

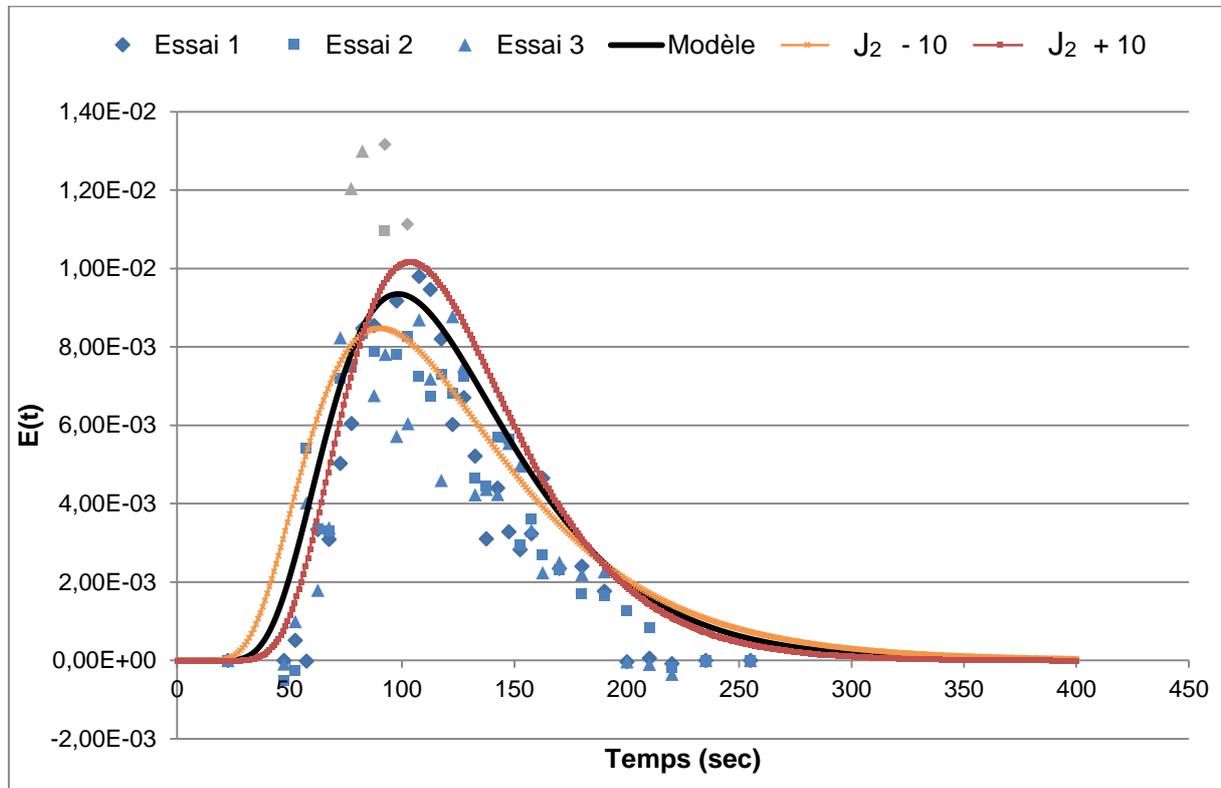


Figure 48: Impact de la variation de J sur le modèle (configuration 2)

Quelle que soit la configuration étudiée (voir Annexe 6), l'augmentation du nombre de réacteur dans la cascade du modèle provoque une augmentation du maximum du signal ainsi qu'un « amincissement » du pic avec une montée plus rapide du signal.

### 3.5.2.3 Impact de la variation de $\alpha$

La Figure 49 représente l'impact de la modification de la valeur du paramètre  $\alpha$  sur l'allure du modèle.

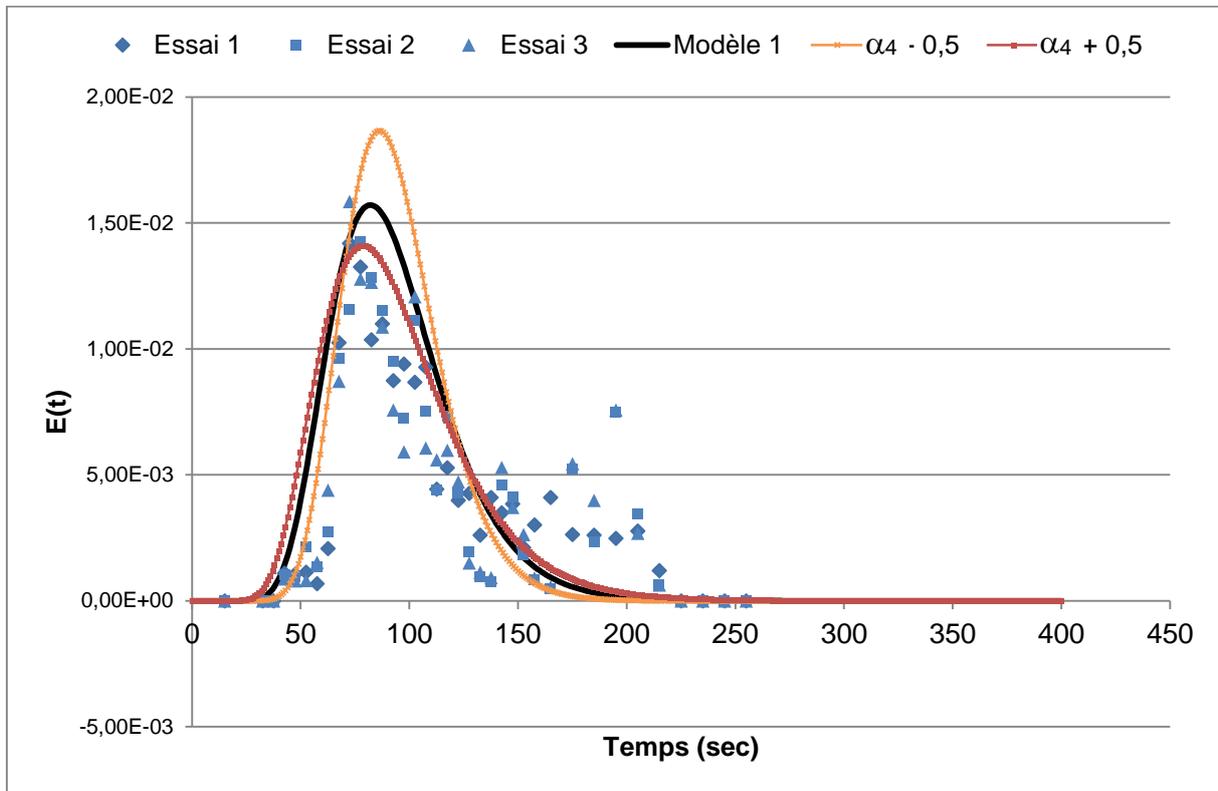


Figure 49 : Impact de la variation de  $\alpha$  sur le modèle (configuration 4)

Quelle que soit la configuration étudiée (voir Annexe 7), l'augmentation du taux de rétro-mélange a un effet inverse par rapport au nombre de réacteurs en cascade,  $J$  : l'augmentation du taux de rétro-mélange,  $\alpha$ , provoque une diminution du maximum du signal ainsi qu'un « épaissement » du pic.

## CHAPITRE 4 : DISCUSSION

---

L'objectif de ce travail était d'étudier expérimentalement le comportement des poudres au sein de l'extrudeuse. Pour cela, il a fallu mener 3 séries de manipulations :

- Choix des paramètres de fonctionnement et de la formule :

La première partie des manipulations a permis d'examiner et de choisir les meilleures conditions expérimentales en fixant la formule et le taux de liquide. D'après les expériences en mélangeur interne, la formulation retenue (75% m/m lactose, 20% m/m cellulose microcristalline, 5% m/m PVP) réduisait le risque de blocage de la vis avec une granulation aisée des poudres. L'ensemble des paramètres de fonctionnement (vitesse de rotation de la vis, débit de poudre, etc.) ont été déterminé à partir de la littérature.

- Expériences sur l'extrudeuse :

Quatre expériences ont été menées sur l'extrudeuse. La 1<sup>ère</sup> expérience (sur une vis de convoyage uniquement) visait à caractériser les éléments de convoyage qui sont les éléments de base de la vis, puis d'étudier 3 configurations plus complexes dans les 3 autres expériences en s'intéressant à l'impact des zones de mélange sur l'extrusion. Les expériences 2, 3 et 4 visaient à étudier des profils de vis comportant des éléments de mélange ayant différentes orientations et différentes positions sur la vis.

- Analyse des échantillons :

L'étude de la distribution des temps de séjour était basée sur l'utilisation d'un traceur coloré, la nigrosine. Il a fallu développer la méthode d'analyse des échantillons contenant la poudre et la nigrosine. L'analyse des échantillons était basée sur de la

spectrophotométrie. Le traitement des échantillons consistait à mettre en solution toute la nigrosine présente et à obtenir des échantillons limpides.

Ces expériences ont permis d'obtenir les profils expérimentaux de distribution des temps séjour. En comparant ces profils à des profils théoriques, il a été possible de proposer une méthode permettant d'obtenir un modèle correspondant à chaque zone de la vis : les zones de convoyage semblent se rapprocher de cascades de réacteurs parfaitement agités ; les zones de mélange sont également des cascades de réacteurs parfaitement agités mais elles possèdent des zones dites « mortes » où la matière s'accumule et recircule.

Ces modèles ont permis d'affecter à chaque zone : un temps de séjour  $\tau$ , un nombre de réacteurs en cascade  $J$ , et pour les zones de mélange, un taux de rétro-mélange,  $\alpha$ .

D'après les résultats obtenus, le temps de séjour est d'environ 35 sec pour la vis de convoyage seul alors qu'il atteint plus de 90 secondes pour les vis comportant des zones de mélange. L'augmentation significative de ce temps de séjour peut être liée à une augmentation des contraintes subies par la poudre dans les zones de mélange. Il y aurait alors une légère accumulation de poudre à l'entrée de la zone de mélange.

D'autre part, les 3 dernières configurations ont des taux de rétro-mélange importants, en particulier pour la configuration 2. Ceci s'explique par l'utilisation d'une zone en pas indirect, qui rejette la matière en arrière. L'avancée n'est garantie que par la poussée de la matière qui entre dans l'extrudeuse

Les zones de mélange à 60° à pas indirect se caractérisent par de très fortes contraintes de cisaillement (une augmentation de température jusqu'à près de 80°C

avait été observée contre 50°C pour les zones de mélange à 90°). Le taux de rétro-mélange important implique une augmentation du temps de séjour de la poudre au sein de la vis : il faut plusieurs tours de vis pour que la matière avance jusqu'à l'élément de mélange suivant.

Enfin, la modification de la position de la zone de mélange sur la vis semble avoir un impact sur le comportement de la poudre au sein de l'extrudeuse : le temps de séjour et le taux de rétro-mélange ne varient pas, en revanche, le nombre de réacteurs en cascade augmente considérablement lorsque que la zone est proche de l'entrée de poudre. De tels résultats suggèrent que le volume occupé par la poudre n'est pas constant tout au long de la vis. Le taux de remplissage de la vis modifie donc les caractéristiques de mélange de la zone.

Ces résultats représentent une première approche de la distribution des temps de séjour au sein de l'extrudeuse, cependant ils ne permettent pas de tirer de conclusions formelles :

En effet, chaque expérience n'a été menée qu'une seule fois, il n'est donc pas possible de s'assurer de la reproductibilité des résultats. Il serait nécessaire de refaire les expériences et de comparer les résultats aux profils obtenus présentés dans ce travail. Le second biais possible vient de la méthode de traçage utilisée : la nigrosine est un colorant soluble dans l'eau, donc même s'il est introduit avec la poudre, une partie du traceur se solubilise probablement dans le liquide de mouillage. Le traçage n'est donc plus exclusivement un traçage du solide. Enfin, le troisième biais possible est la méthode d'analyse des échantillons. Pour ce travail, l'analyse des échantillons était basée sur de la spectrophotométrie. Les échantillons étaient mis en solution puis le

surnageant était prélevé. Un système de filtration des échantillons aurait garanti (après validation de la méthode) une meilleure limpidité des solutions à tester.

Aujourd'hui, il existe, dans la littérature, peu d'études de la distribution des temps de séjour lors de la granulation humide des poudres en extrudeuse. Kumar et al. ([31]) ont proposé des modèles mathématiques pour décrire le comportement des poudres au sein d'une extrudeuse dans différentes conditions (débit de poudre, configuration de la vis, vitesse de rotation de la vis). D'après cette étude, le meilleur modèle pour caractériser la distribution des temps de séjour est la cascade de RPA avec des zones « mortes ». Cette étude est basée sur une analyse en proche infrarouge qui a l'avantage de pouvoir être installée en ligne. En revanche, il ne s'agit pas d'une méthode d'analyse volumique contrairement à un dosage par spectrophotométrie. La comparaison des profils de distribution des temps de séjour obtenus en modifiant les paramètres de fonctionnement ont permis de montrer que l'équilibre entre zones de mélange et zones « mortes » est influencé par le taux de remplissage de la vis et par le débit de solide dans l'extrudeuse. Le type de modèle qui a été choisi dans l'étude de Kumar et al. ne semble cependant pas être adapté à l'extrusion, en effet, les vis utilisées sont des vis autonettoyante (les vis frottent l'une contre l'autre à chaque tour, décollant toute la matière qui aurait pu rester collée) donc l'existence de zones mortes ne semble pas cohérente avec la réalité physique (bien que les modèles soient effectivement très proches de l'expérience). La dissymétrie des signaux obtenus n'est due qu'à la présence d'un rétro mélange plus ou moins important selon la configuration, c'est ce constat qui a induit la proposition du modèle avec rétro-mélange décrit dans ce travail.

Pour poursuivre les investigations sur le sujet, les problèmes rencontrés lors des expérimentations devraient être solutionnés : l'alimentation en liquide de mouillage devrait être modifiée de façon à éviter le bouchage par de la poudre humide de l'orifice d'entrée du liquide dans l'extrudeuse ; la température du fourreau devrait être contrôlée et devrait rester constante tout au long de chacune des expériences.

D'autre part, une nouvelle méthode d'analyse en ligne devrait être développée pour permettre la réalisation d'un plus grand nombre d'expériences en un temps plus faible. Chaque expérience devrait être doublée voire triplée de manière à s'assurer que les résultats obtenus sont caractéristiques de la configuration étudiée.

Il pourrait également être intéressant de tracer le liquide de mouillage plutôt que la poudre de façon à comparer les profils du liquide et de la poudre pour comprendre comment le mélange se produit au sein de l'extrudeuse.

Enfin, afin d'aller plus loin dans l'analyse, il faudrait étudier chaque configuration (zone de mélange à 60°, à 90°) seule. C'est-à-dire en utilisant sur tout le long de la vis que ces éléments. Dans un second temps, il serait alors possible d'élaborer des modèles plus complexes où chaque type de zone serait dissocié.

## CONCLUSION

---

Au cours de ce projet de recherche et développement, une étude bibliographique de la granulation humide des poudres a été menée puis des expériences de granulation humide ont été réalisées sur une extrudeuse de taille pilote. Ces expériences ont nécessité la réalisation de travaux préliminaires pour le choix de la formulation, le développement de la méthode de traçage et d'analyse des échantillons.

Des profils de distribution des temps de séjour de la masse dans l'extrudeuse ont été élaborés et comparés à des profils théoriques. Il a ainsi été possible de proposer une méthode pour modéliser les différentes parties de la vis sans fin et de les définir grâce à des paramètres caractéristiques ( $\tau$ ,  $J$ ,  $\alpha$ ) et ceci en proposant d'autres hypothèses que celles évoquées dans la littérature.

Afin de mieux maîtriser ce procédé, d'autres expérimentations seraient nécessaires : la formulation, les profils de vis sans fin, les paramètres de fonctionnement (vitesse de la vis, débit de la masse à extruder, etc.) pourraient être modifiés de façon à caractériser précisément chaque module de la vis sans fin. La méthode d'analyse des échantillons devrait être améliorée pour permettre une détection en ligne du traceur choisi.

En multipliant les données sur le sujet, le procédé de granulation humide en extrudeuse pourrait être mieux maîtrisé, et ainsi utilisé facilement dans l'industrie pharmaceutique.

**THESE SOUTENUE PAR : Clémence LAMBERT**

**TITRE :**

## **MESURE DE LA DISTRIBUTION DES TEMPS DE SEJOUR DE LA POUDRE DANS LE PROCÉDÉ DE GRANULATION PAR EXTRUSION**

**CONCLUSION :**

Au cours de ce projet de recherche et développement, une étude bibliographique de la granulation humide des poudres a été menée puis des expériences de granulation humide ont été réalisées sur une extrudeuse de taille pilote. Ces expériences ont nécessité la réalisation de travaux préliminaires pour le choix de la formulation, le développement de la méthode de traçage et d'analyse des échantillons. Des profils de distribution des temps de séjour de la masse dans l'extrudeuse ont été élaborés et comparés à des profils théoriques. Il a ainsi été possible de proposer une méthode pour modéliser les différentes parties de la vis sans fin et de les définir grâce à des paramètres caractéristiques ( $\tau$ ,  $J$ ,  $\alpha$ ) et ceci en proposant d'autres hypothèses que celles évoquées dans la littérature.

Afin de mieux maîtriser ce procédé, d'autres expérimentations seraient nécessaires : la formulation, les profils de vis sans fin, les paramètres de fonctionnement (vitesse de la vis, débit de la masse à extruder, etc.) pourraient être modifiés de façon à caractériser précisément chaque module de la vis sans fin. La méthode d'analyse des échantillons devrait être améliorée pour permettre une détection en ligne du traceur choisi.

En multipliant les données sur le sujet, le procédé de granulation humide en extrudeuse pourrait être mieux maîtrisé, et ainsi utilisé facilement dans l'industrie pharmaceutique.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le :** 9/7/2015

**LE DOYEN**



**Pr. Christophe RIBUOT**

**CYRS**  
UNIVERSITE  
**JOSEPH FOURIER**  
UPR DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Dépt. de Pharmacochimie Moléculaire - DPM  
UMR 5063 - Pharmaceutotechnie  
**Pr. D. WOUESSIDJEWE**  
Bât E André Rassat  
14 rue de l'Université - BP 53  
38041 GRENOBLE Cedex 9

**LE PRESIDENT DE LA THESE**



**Pr. Denis WOUESSIDJEWE**

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] ANSM, « Rapport : Analyse des ventes de médicaments en 2013 », juin 2014.
- [2] K. Saleh et P. Guignon, « Mise en oeuvre des poudres - Granulation humide : Bases et théorie. », *Tech. Ing.*, n° j2253, p. 1 - 18, sept. 2009.
- [3] P. Arlabosse, « Séchage industriel - Aspects pratiques », *Tech. Ing.*, n° j2455, p. 1 - 29, déc. 2008.
- [4] E. I. Keleb, et al., « Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation », *Int. J. Pharm.*, vol. 273, n° 1-2, p. 183-194, avr. 2004.
- [5] B. Van Melkebeke, et al., « Validation of a continuous granulation process using a twin-screw extruder », *Int. J. Pharm.*, vol. 356, n° 1-2, p. 224-230, mai 2008.
- [6] A. S. El Hagrasy, et al., « Twin screw wet granulation: Influence of formulation parameters on granule properties and growth behavior », *Powder Technol.*, vol. 238, p. 108-115, avr. 2013.
- [7] R. M. Dhenge, et al., « Twin screw granulation: Steps in granule growth », *Int. J. Pharm.*, vol. 438, n° 1-2, p. 20-32, nov. 2012.
- [8] R. B. Al-Asady, et al., « Twin screw granulator: Effect of primary particle size », présenté au 6th International Granulation Workshop, Sheffield, UK, 2013.
- [9] J. Vercruyssen, et al., « Visualization and understanding of the granulation liquid mixing and distribution during continuous twin screw granulation using NIR chemical imaging », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 86, n° 3, p. 383-392, avr. 2014.
- [10] J. Vercruyssen, et al., « Continuous twin screw granulation: influence of process variables on granule and tablet quality », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 82, n° 1, p. 205-211, sept. 2012.
- [11] M. Fonteyne, et al., « Prediction of quality attributes of continuously produced granules using complementary pat tools », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 82, n° 2, p. 429-436, oct. 2012.

- [12] R. M. Dhenge, et al., « Twin screw wet granulation: Effect of powder feed rate », *Adv. Powder Technol.*, vol. 22, n° 2, p. 162-166, mars 2011.
- [13] R. M. Dhenge, et al., « Twin screw wet granulation: Granule properties », *Chem. Eng. J.*, vol. 164, n° 2-3, p. 322-329, nov. 2010.
- [14] R. M. Dhenge, et al., « Twin screw wet granulation: Effects of properties of granulation liquid », *Powder Technol.*, vol. 229, p. 126-136, oct. 2012.
- [15] J. Vercruyssen, et al., « Stability and repeatability of a continuous twin screw granulation and drying system », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 85, n° 3 Pt B, p. 1031-1038, nov. 2013.
- [16] A. Barbarit, « Extrusion », *Tech. Ing.*, vol. a3650a, p. 1-20, août 1987.
- [17] S. Nigen et G. Chaidron, *Technologie de l'extrusion*, Dunod / L'Usine Nouvelle. Paris, 2006.
- [18] B. Vergnes et M. Chapet, « Procédés d'extrusion baxis », *Tech. Ing.*, vol. am3653, p. 1-23, janv. 2001.
- [19] R. M. Dhenge, et al., « Twin screw wet granulation: Regime maps », présenté à 6th International Granulation Workshop, Sheffield, UK, 2013.
- [20] M. Fonteyne, et al., « Distribution of binder in granules produced by means of twin screw granulation », *Int. J. Pharm.*, vol. 462, n° 1-2, p. 8-10, févr. 2014.
- [21] H. Li, M. R. Thompson, et K. P. O'Donnell, « Understanding wet granulation in the kneading block of twin screw extruders », *Chem. Eng. Sci.*, vol. 113, p. 11-21, juill. 2014.
- [22] J.-L. Houzelot, « Distribution des temps de séjour et efficacité des réacteurs chimiques », *Tech. Ing.*, vol. j4014, p. 1 - 18, sept. 2013.
- [23] J. Villermaux, *Génie de la réaction chimique : conception et fonctionnement des réacteurs*, 2e édition, Édition : 2e éd. revue et augmentée. Paris; Londres; New York: Tec & Doc Lavoisier, 1993.
- [24] P. V. Danckwerts, « Continuous flow systems. Distribution of residence times. », *Chem. Eng. Sci.*, n° 2, p. 1, 1953.

- [25] S. K. Jepsen, « High Drug Load Mesalazine Sachet », WO 2004/093884 A2, 04-nov-2004.
- [26] S. K. Jepsen, « Method for the preparation of a Pharmaceutical Composition Comprising 5-Aminosalicylic Acid For Use in Treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease », WO 03/032952 A1, 24-avr-2003.
- [27] P. Debregeas, G. Leduc, et P. Oury, « Forme à Libération Prolongée du Diltiazem, et son Médicament ainsi Obtenu », WO 9723219, 03-juill-1997.
- [28] N. Smirani, « Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement », Thèse, Institut national polytechnique de Lorraine, Ecole Nationale Supérieure des Industries chimiques, Nancy, France, 2008.
- [29] A. Martin, « Etude cinétique de la granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse en présence d'un tensioactif non ionique », Thèse d'exercice, Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie, Nancy, France, 2012.
- [30] Sysmatec et Progepi, « Instruction Manual : Software "DTSPPro V4.2". » janv-2000.
- [31] A. Kumar, et al., « Conceptual framework for model-based analysis of residence time distribution in twin-screw granulation », *Eur. J. Pharm. Sci.*, n° 71, févr. 2015.

# ANNEXES

---

ANNEXE 1 : TABLEAU PRESENTANT LES DIFFERENTES METHODES D'ETUDE DES DISTRIBUTIONS DES TEMPS DE SEJOUR UTILISEES DANS LA LITTERATURE

ANNEXE 2 : TABLEAU PRESENTANT LES PROPRIETES DU PRODUIT ETUDIEES DANS LA LITTERATURE

ANNEXE 3 : PLANS D'ECHANTILLONNAGE DES 4 EXPERIENCES MENEES SUR L'EXTRUDEUSE

ANNEXE 4 : TABLEAU PRESENTANT LES RESULTATS NUMERIQUES DE L'ETALONNAGE DU DOSEUR DE POUDRE

ANNEXE 5 : IMPACT DE LA VARIATION DE  $\tau$  POUR LES CONFIGURATIONS 1, 3 ET 4

ANNEXE 6 : IMPACT DE LA VARIATION DE J POUR LES CONFIGURATIONS 1, 3 ET 4

ANNEXE 7 : IMPACT DE LA VARIATION DE  $\alpha$  POUR LES CONFIGURATIONS 1, 3 ET 4

ANNEXE 1 :TABLEAU PRESENTANT LES DIFFERENTES METHODES D'ETUDE DES DISTRIBUTIONS DES TEMPS DE SEJOUR UTILISEES DANS LA LITTERATURE

Produit tracé	Traceur ( $\lambda$ )	Type de modélisation	Ref
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liquide (0.5 % w/v)</li> <li>- Poudre (10 mg pré-mélangés à 1 g de poudre – Prélèvement en sortie toutes les 5 secondes</li> </ul>	Erythosine B (527 – 530 nm)	$E(t) = \frac{C}{\sum_0^{\infty} C_i \Delta t_i}$ $t_m = \int_0^{\infty} t \cdot E(t) \cdot dt$	[19],[7],[14],[12]
Poudre (75 mg introduit manuellement)	Téophylline Déshydratée	NIR (Spectroscopie en proche infrarouge / 970 – 2500 nm)	[9]
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liquide (0.05 % w/w)</li> <li>- Poudre (2.5 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riboflavine (267 nm)</li> <li>- Hydrochlorothiazide (272 nm)</li> </ul>	(prélèvement après 5 min, pendant 15 min à 1 min d'intervalle) Concentration exprimée en %age par rapport à un signal cible Concentration en traceur en fonction du temps de mélange / Concentration en traceur en fonction de la taille des granulés	[5]
/	Bleu indigo	Injection de 0.2 mL d'une solution à 0.5 % Chronométrage du temps de sortie de la couleur bleue	[13]
Poudre (40 mg directement ajouté à la poudre)	Bleu indigo (600 nm)	Prélèvement toutes les 2 sec pendant 24 sec	[6]
Poudre	1 g de cacao alimentaire introduit en pseudo-Dirac	Suivi par camera et analyse des images $E(t) = a \cdot t^{-c-1} \cdot b^{c+1} \cdot \exp \left[ (b^c \cdot t^{-c} - 1) \cdot \left( \frac{-c-1}{c} \right) \right]$ Avec a = hauteur du pic b = temps correspondant au pic c = paramètre lié à la largeur du pic	[21]

ANNEXE 2 : TABLEAU PRESENTANT LES PROPRIETES DU PRODUIT ETUDIEES DANS LA LITTERATURE

Etapes de traitement du granulé	Sur grain	Sur comprimé	Ref
Séchage 40°C – 48h	Granulométrie Structure (tomographie RX) Dureté	/	[19],[7]
Séchage 40°C – 12h	Granulométrie	/	[8]
Séchage 40°C – 24h	Granulométrie Largeur à mi-hauteur du profil d'humidité	/	[9]
Séchage 25°C – 20h	Compressibilité Granulométrie Rendement du procédé Friabilité Densité aérée et tassée	Friabilité Dureté Temps de désintégration Test de dissolution	[4]
Séchage 40°C – 24h	Granulométrie Friabilité Coulabilité	Friabilité Diamètre Dureté	[10]
/	CARS <sup>10</sup> (étude de la répartition du liant sur le grain)	/	[20]
Séchage à 35 / 55 / 75 °C	Granulométrie Forme et rugosité Spectroscopie Raman Spectroscopie NIR Humidité résiduelle Coulabilité	/	[11]
Séchage en lit d'air fluidisé (45 °C / humidité : 10 % / débit d'air : 420 m <sup>3</sup> /h / Temps de séchage : 790 s)	Perte au séchage Granulométrie Friabilité Coulabilité	Uniformité de masse Dureté Friabilité Temps de désintégration Test de dissolution Uniformité Dosage des PA	[15]

<sup>10</sup> Hyperspectral coherent anti-Stokes Raman scattering

ANNEXE 2 : TABLEAU PRESENTANT LES PROPRIETES DU PRODUIT ETUDIEES DANS LA LITTERATURE

Etapes de traitement du granulé	Sur grain	Sur comprimé	Ref
Prélèvement après une période de 5 min Séchage 25 °C – 24h	Taux de surgranulation Friabilité Densité aérée et tassée Porosité	Friabilité Dureté Temps de désintégration	[5]
Séchage 40 °C – 24h	Granulométrie Caractérisation de la surface Temps de dissolution Dureté [ + Couple]	/	[14],[12],[13]
Stockage à 5 °C (pour minimiser les pertes d'eau) Tamisage (sélection de taille : 1000 – 1180 µm)	Granulés contenant un traceur (Erythrosine B) – Prélèvement à la fin de chaque compartiment de la vis pour voir l'évolution en microscopie optique	/	[7]
Séchage à T <sub>ambiante</sub> un nuit	Granulométrie Densité Porosité	/	[6]
/	Granulométrie Porosité	/	[21]

ANNEXE 3 : PLANS D'ÉCHANTILLONNAGE DES 4 EXPERIENCES MENEES SUR L'EXTRUDEUSE

**Configuration 1 :**

Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement	Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement
/	0'00 - 0'20	8	0'45 - 0'50
1	0'20 - 0'25	9	0'50 - 0'55
2	0'25 - 0'28	10	0'55 - 1'00
3	0'28 - 0'31	11	1'00 - 1'05
4	0'31 - 0'34	12	1'05 - 1'10
5	0'34 - 0'37	13	1'10 - 1'20
6	0'37 - 0'40	14	1'20 - 1'30
7	0'40 - 0'45		

**Configuration 2 :**

Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement	Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement	Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement
/	0'00 - 0'45	11	1'35 - 1'40	22	2'30 - 2'35
1	0'45 - 0'50	12	1'40 - 1'45	23	2'35 - 2'40
2	0'50 - 0'55	13	1'45 - 1'50	24	2'40 - 2'45
3	0'55 - 1'00	14	1'50 - 1'55	25	2'45 - 2'55
4	1'00 - 1'05	15	1'55 - 2'00	26	2'55 - 3'05
5	1'05 - 1'10	16	2'00 - 2'05	27	3'05 - 3'15
6	1'10 - 1'15	17	2'05 - 2'10	28	3'15 - 3'25
7	1'15 - 1'20	18	2'10 - 2'15	29	3'25 - 3'35
8	1'20 - 1'25	19	2'15 - 2'20	30	3'35 - 3'45
9	1'25 - 1'30	20	2'20 - 2'25	31	3'45 - 4'05
10	1'30 - 1'35	21	2'25 - 2'30	32	4'05 - 4'25

**Configuration 3 :**

Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement	Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement	Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement
/	0'00 - 0'30	12	1'25 - 1'30	24	2'25 - 2'30
1	0'30 - 0'35	13	1'30 - 1'35	25	2'30 - 2'40
2	0'35 - 0'40	14	1'35 - 1'40	26	2'40 - 2'50
3	0'40 - 0'45	15	1'40 - 1'45	27	2'50 - 3'00
4	0'45 - 0'50	16	1'45 - 1'50	28	3'00 - 3'05
5	0'50 - 0'55	17	1'50 - 1'55	29	3'05 - 3'15
6	0'55 - 1'00	18	1'55 - 2'00	30	3'15 - 3'20
7	1'00 - 1'05	19	2'00 - 2'05	31	3'20 - 3'30
8	1'05 - 1'10	20	2'05 - 2'10	32	3'30 - 3'40
9	1'10 - 1'15	21	2'10 - 2'15	33	3'40 - 3'50
10	1'15 - 1'20	22	2'15 - 2'20		
11	1'20 - 1'25	23	2'20 - 2'25		

**Configuration 4 :**

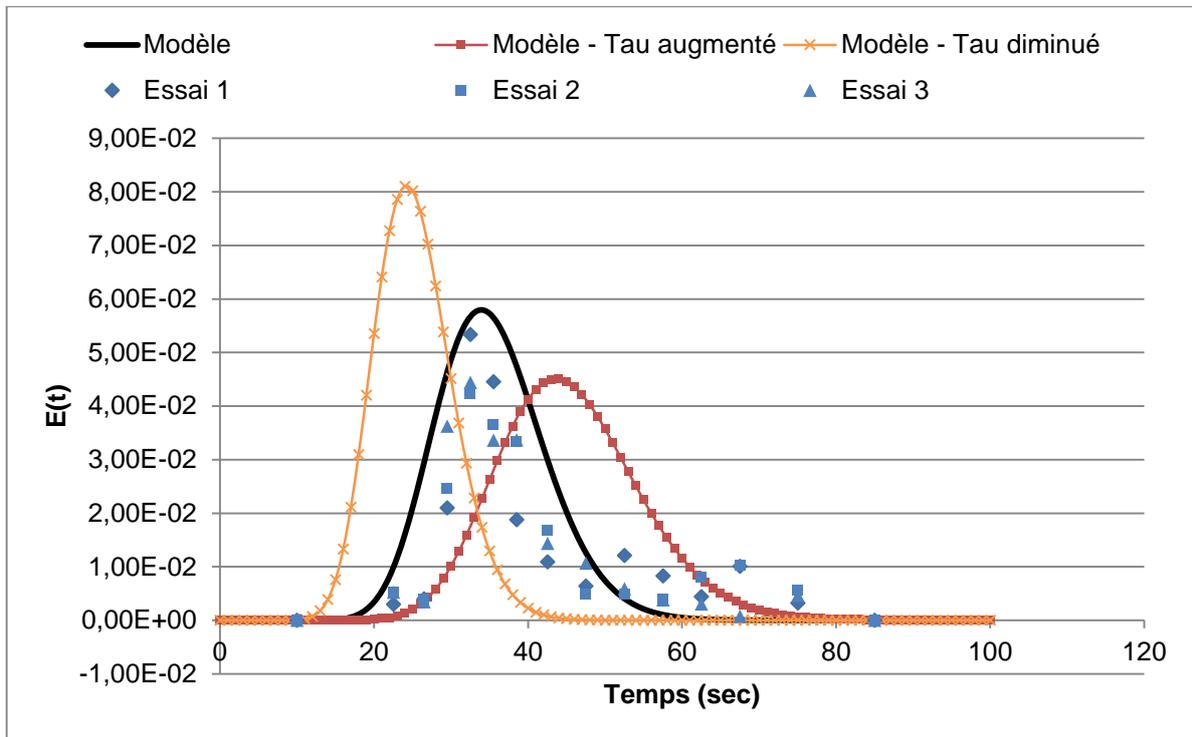
Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement	Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement	Numéro d'échantillon	Temps de prélèvement
/	0'00 - 0'30	13	1'30 - 1'35	26	2'35 - 2'40
1	0'30 - 0'35	14	1'35 - 1'40	27	2'40 - 2'50
2	0'35 - 0'40	15	1'40 - 1'45	28	2'50 - 3'00
3	0'40 - 0'45	16	1'45 - 1'50	29	3'00 - 3'10
4	0'45 - 0'50	17	1'50 - 1'55	30	3'10 - 3'20
5	0'50 - 0'55	18	1'55 - 2'00	31	3'20 - 3'30
6	0'55 - 1'00	19	2'00 - 2'05	32	3'30 - 3'40
7	1'00 - 1'05	20	2'05 - 2'10	33	3'40 - 3'50
8	1'05 - 1'10	21	2'10 - 2'15	34	3'50 - 4'00
9	1'10 - 1'15	22	2'15 - 2'20	35	4'00 - 4'10
10	1'15 - 1'20	23	2'20 - 2'25	36	4'10 - 4'20
11	1'20 - 1'25	24	2'25 - 2'30		
12	1'25 - 1'30	25	2'30 - 2'35		

ANNEXE 4 : TABLEAU PRESENTANT LES RESULTATS NUMERIQUES DE L'ETALONNAGE DU  
DOSEUR DE POUVRE

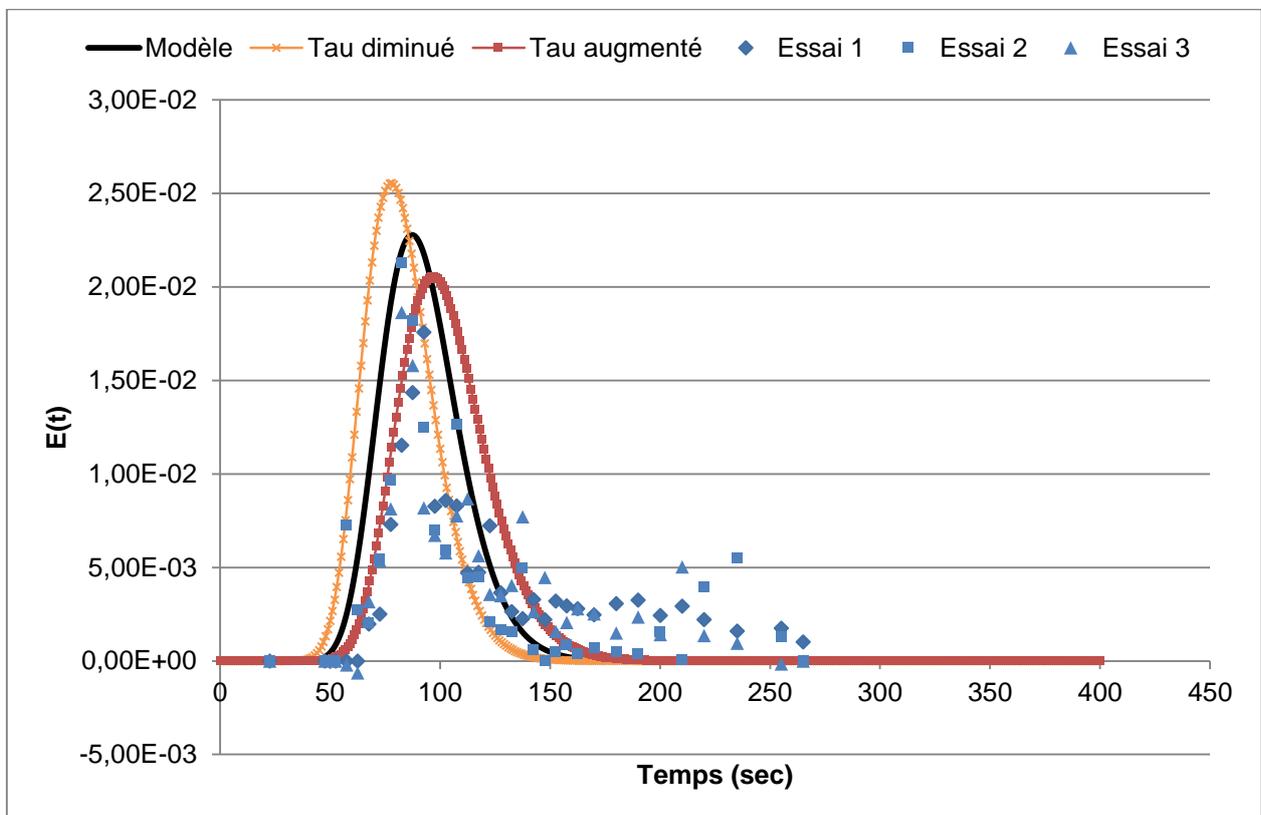
Consigne (kg/h)	Tare (g)	Poids (g)	Débit (g/min)	Moyenne	Ecart-type
1,3	92,46	173,22	40,38	40,23	0,32578111
	92,46	173,38	40,46		
	92,46	172,18	39,86		
1	92,46	153,66	30,60	30,13	0,41186567
	92,47	152,17	29,85		
	92,46	152,32	29,93		
0,7	92,46	134,78	21,16	21,11	0,23243279
	92,47	135,08	21,31		
	92,46	134,16	20,85		
0,4	92,52	116,35	11,92	11,92	0,19487175
	92,45	116,56	12,06		
	92,45	115,79	11,67		
	92,46	116,52	12,03		
0,2	92,47	104,17	5,85	5,94	0,11499094
	92,46	104,24	5,89		
	92,48	104,7	6,11		
	92,47	104,32	5,93		

ANNEXE 5 : IMPACT DE LA VARIATION DE  $\tau$  POUR LES CONFIGURATIONS 1, 3 ET 4

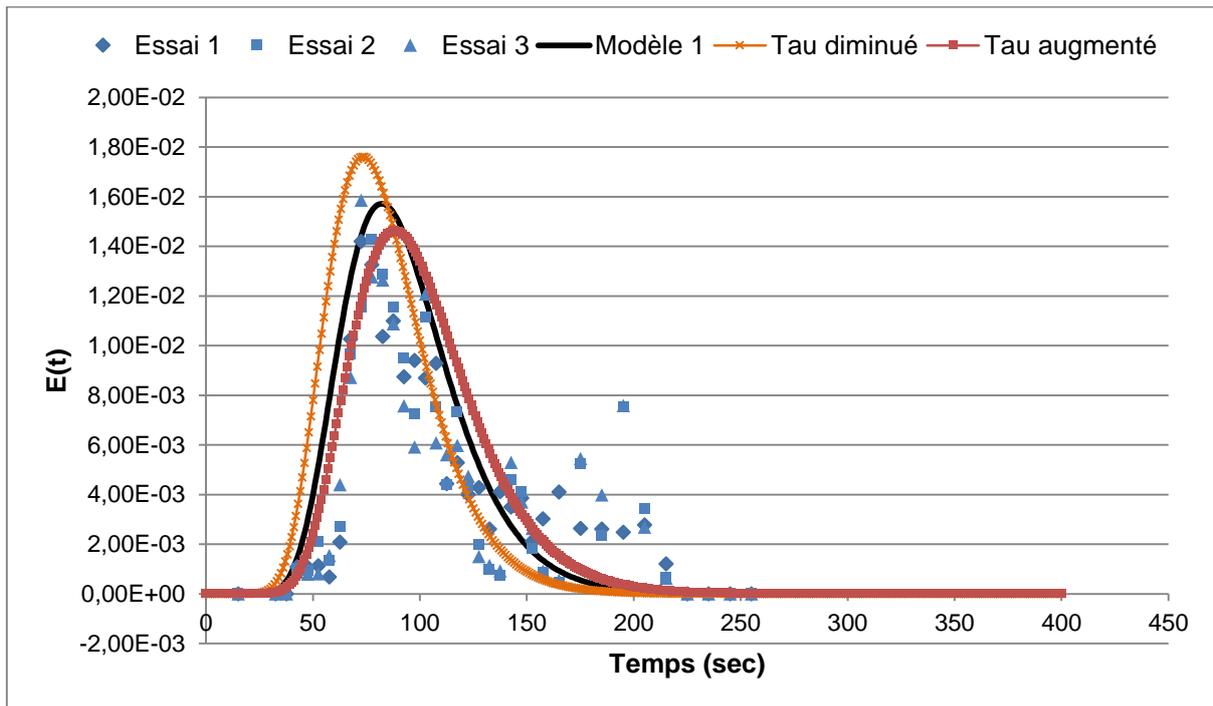
• Configuration 1



• Configuration 3

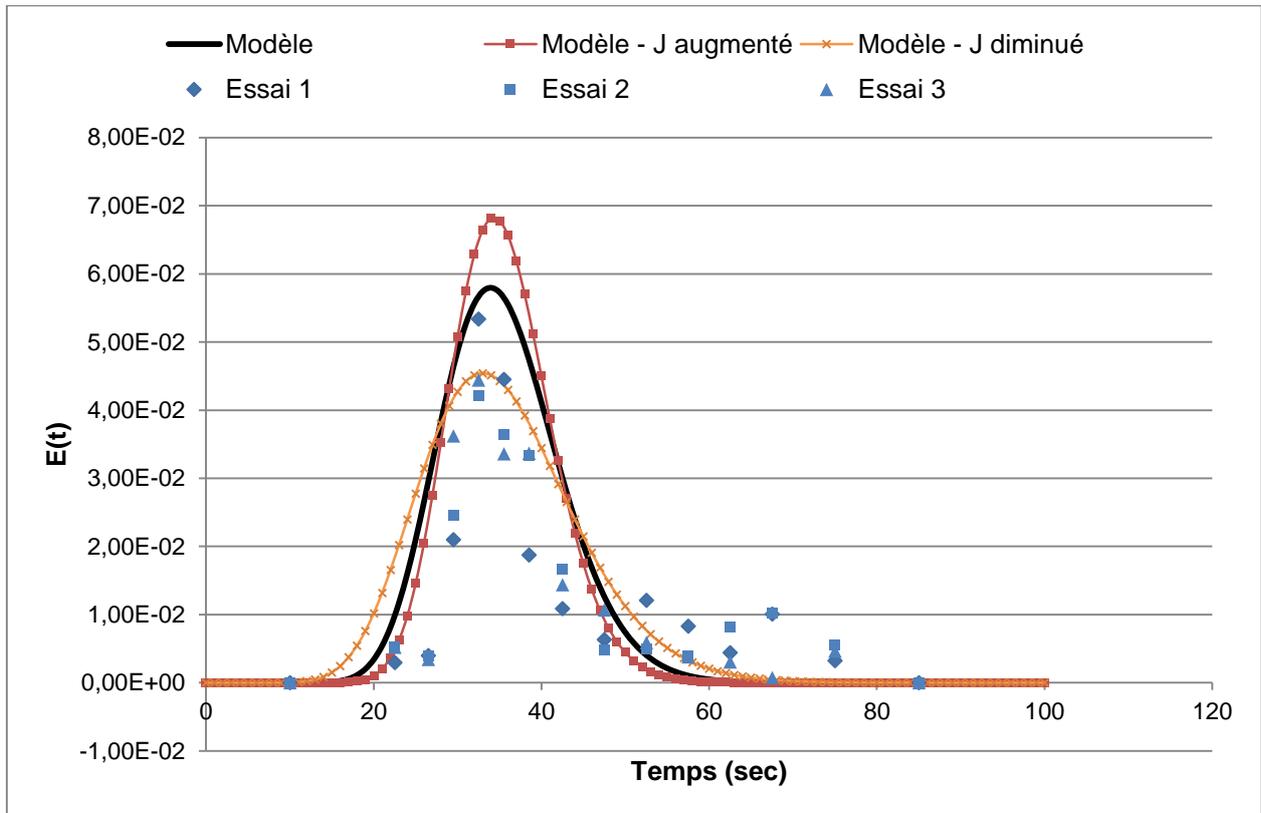


- Configuration 4

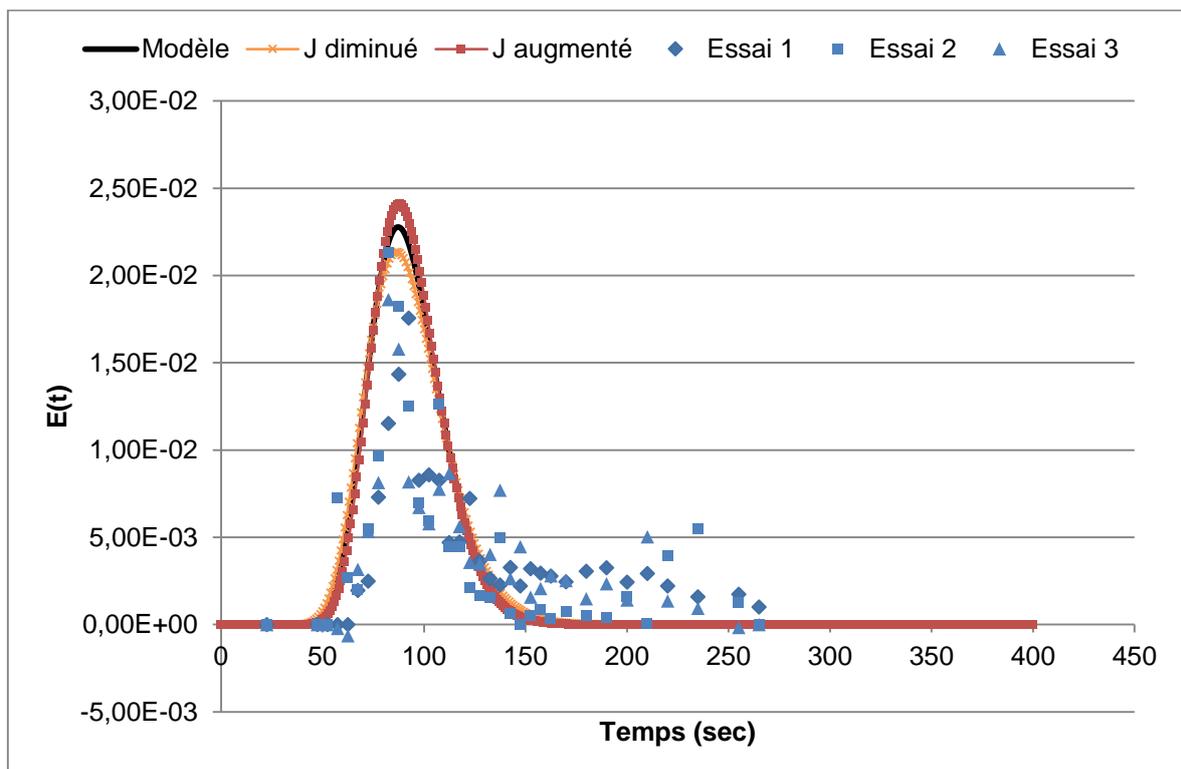


## ANNEXE 6 : IMPACT DE LA VARIATION DE J POUR LES CONFIGURATIONS 1, 3 ET 4

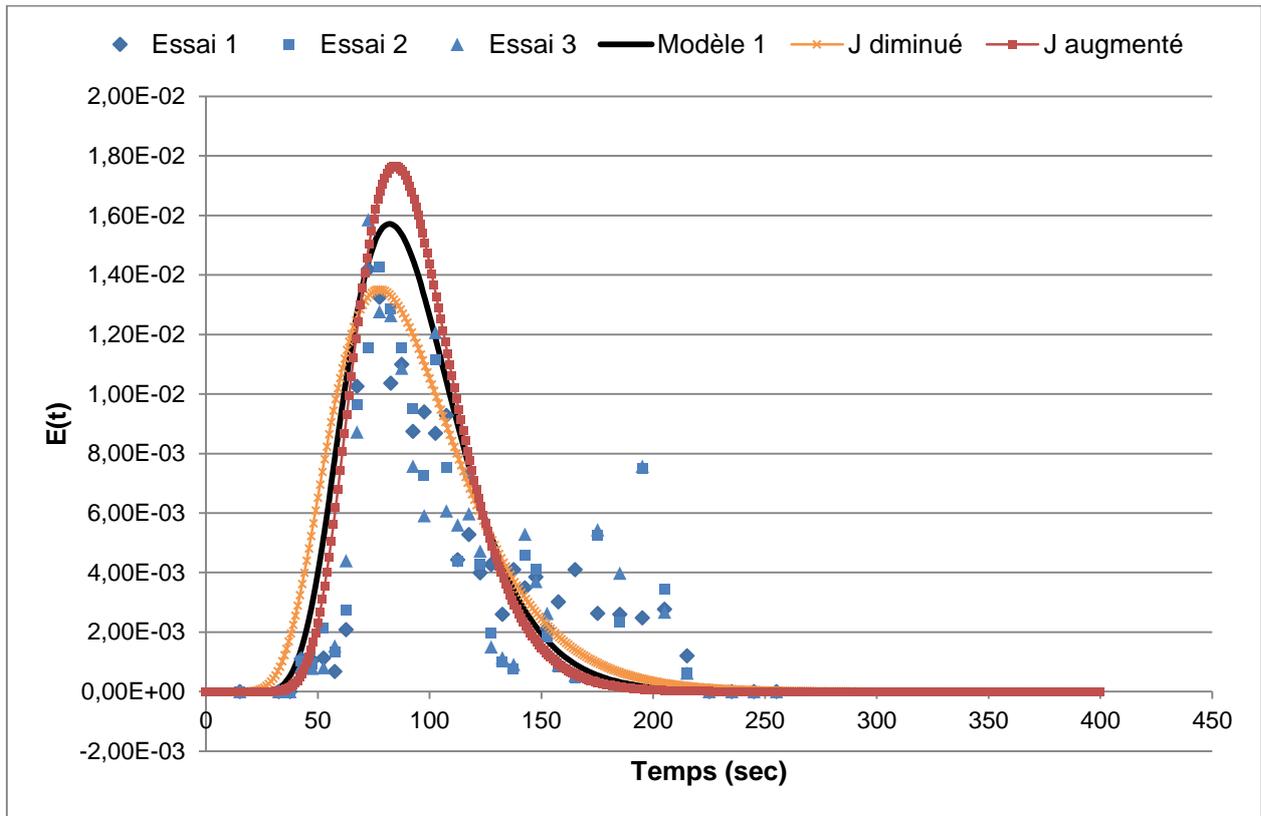
### • Configuration 1



### • Configuration 3

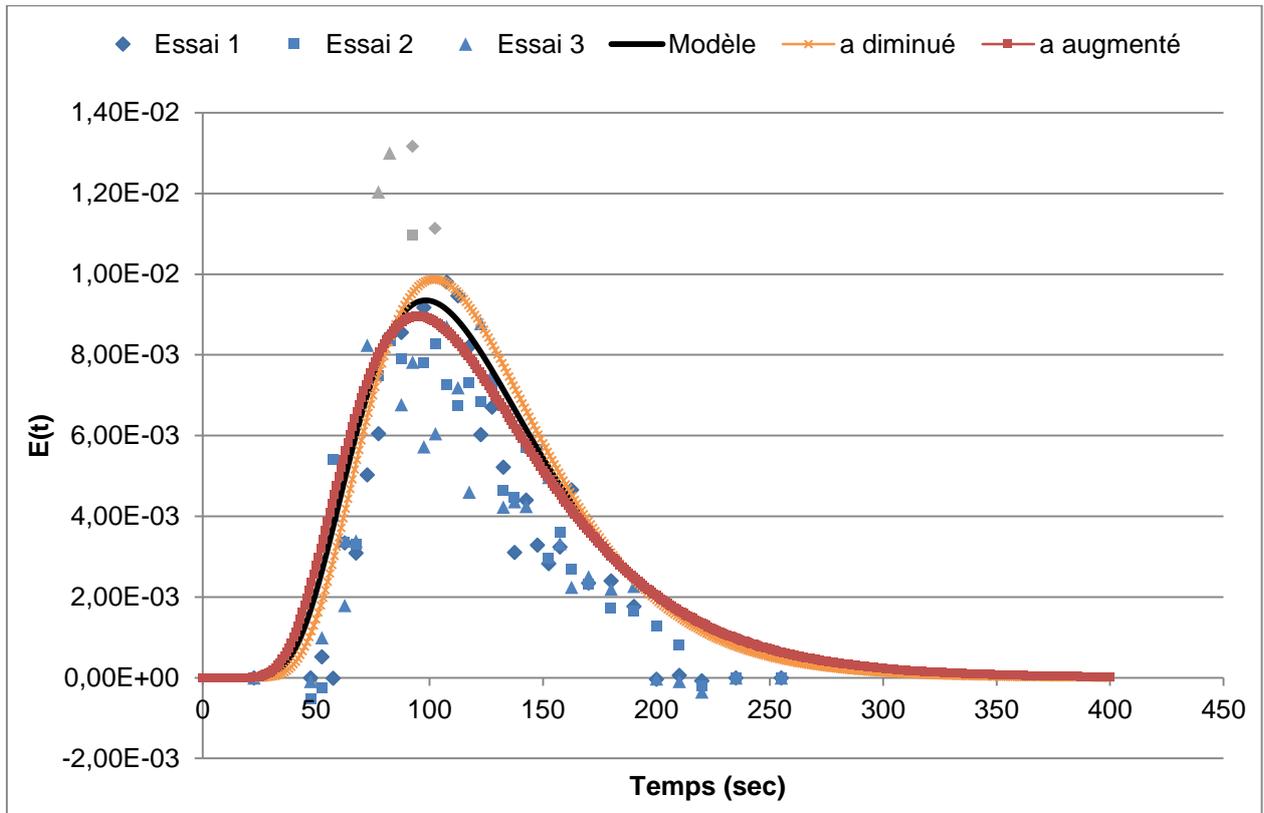


- Configuration 4

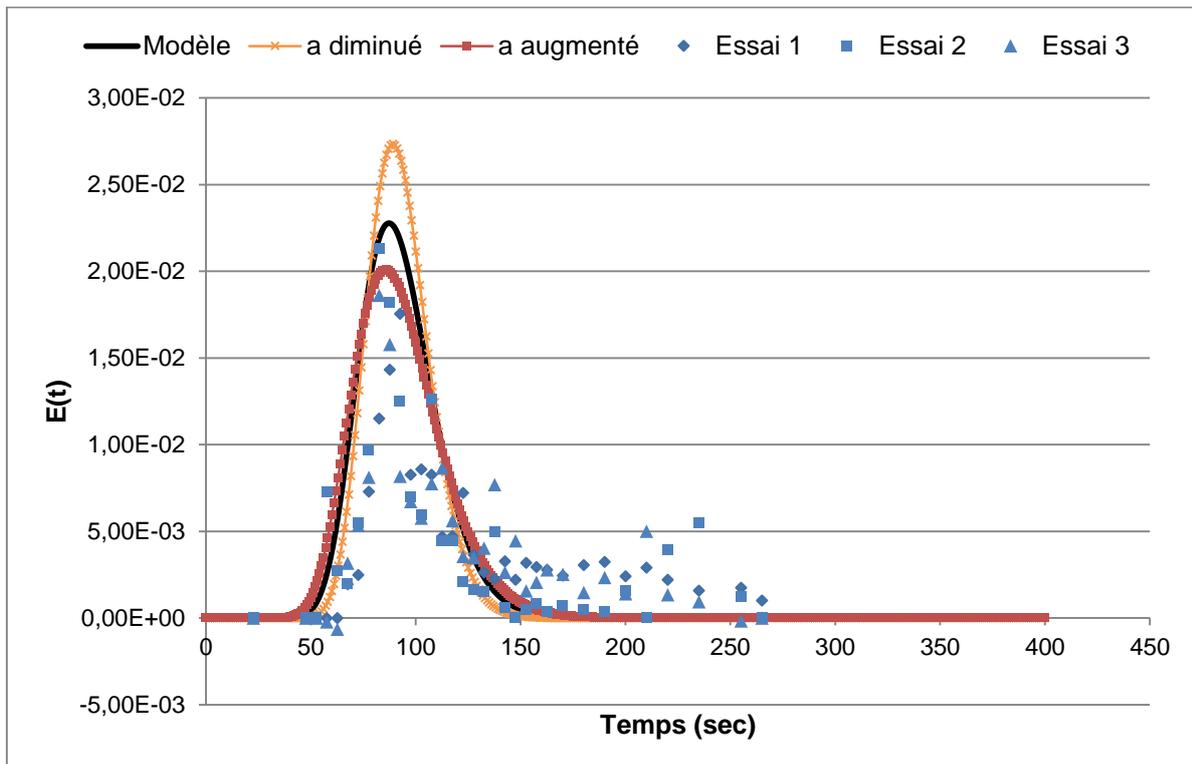


## ANNEXE 7 : IMPACT DE LA VARIATION DE $T_M$ POUR LES CONFIGURATIONS 3 ET 4

### • Configuration 2



### • Configuration 3





# Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# Mesure de la Distribution des Temps de Séjour de la poudre dans le procédé de granulation par extrusion

## **Résumé :**

Les médicaments représentent un élément fondamental de la médecine actuelle et sont au cœur des préoccupations de santé publique. En France, 2800 substances actives, soit 11000 spécialités, étaient disponibles en 2013. En particulier, les formes sèches administrées par voie orale représentaient 68,3 % des boîtes délivrées en ville, et 16,5 % à l'hôpital. La fabrication de ces formes sèches ou même d'autres formes pharmaceutiques passe souvent par l'utilisation de poudres qui nécessitent un traitement préliminaire destiné à faciliter leur manipulation.

L'extrusion est un procédé de mise en forme des poudres qui suscite un intérêt croissant dans l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'un procédé continu permettant donc une augmentation de la productivité et une réduction de la taille des équipements. Néanmoins, l'influence des paramètres de formulation ou de procédé sur les propriétés du produit final est encore mal connue. Par ailleurs, afin d'utiliser ce type d'équipements en production industrielle, il est indispensable de maîtriser la reproductibilité du procédé et la qualité du produit. La connaissance du comportement des poudres et des liquides lors de leur passage dans l'extrudeuse permettrait ainsi de contribuer à une meilleure maîtrise du procédé.

Le travail présenté dans ce manuscrit vise à étudier expérimentalement ce dernier aspect via des mesures de distribution du temps de séjour (DTS) au cours de la granulation de poudres dans une extrudeuse de taille pilote. Après une revue des données bibliographiques, une série d'expérimentations a été menée pour étudier le comportement de la poudre pour différentes configurations des vis d'extrusion. Des mesures de distribution des temps de séjour ont été réalisées et comparées à des profils théoriques. Il a ainsi été possible de proposer une méthode pour modéliser les différentes parties de la vis et de les définir grâce à des paramètres caractéristiques ( $\tau$ ,  $J$ ,  $\alpha$ ) et ceci en utilisant une approche différente de celles existant dans la littérature.

**Mots clefs :** Extrusion, poudre, distribution des temps de séjour, DTS

SOUTENUE LE 10 AVRIL 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de jury :

M. Denis WOUESSIDJEW (Professeur - Pharmacotechnie)

Membres :

M. Luc CHOISNARD (Maître de conférence – Pharmacotechnie)

Mme Véronique FALK (Professeur – Génie des Procédés)

**Contact :**

Clémence LAMBERT  
174 rue du 19 mars 1962  
38360 NOYAREY

clemence-lambert@outlook.fr