

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵓⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵓⵏⵉⵎ ⵏ ⵓⵏⵉⵎ ⵏ ⵓⵏⵉⵎ ⵏ ⵓⵏⵉⵎ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

Polycopié de cours

Les opérations pharmaceutiques

La pulvérisation des solides, le mélange de poudres, la dessiccation/lyophilisation, la granulation

Module : Pharmacie Galénique

Niveau : Troisième année pharmacie

Réalisé par :

Dr ABBAD Sarra

Année Universitaire : 2023-2024

Sommaire

SOMMAIRE	I
AVANT-PROPOS.....	III
LISTE DES FIGURES.....	V
CHAPITRE I: LA PULVERISATION DES SOLIDES	1
I.1 Introduction.....	1
I.2 Définitions.....	1
I.3 Intérêt de l'opération de pulvérisation.....	2
I.4 Opérations préliminaires	2
I.5 Mécanismes de la pulvérisation	3
I.6 Facteurs intervenants dans le choix de l'appareil de pulvérisation	4
I.7 Appareils de pulvérisation	4
I.7.1 Appareils de laboratoire	4
I.7.2 Appareils industriels	4
I.8 Le tamisage	6
I.9 Contrôle granulométrique des poudres :	7
I.9.1 Analyse granulométrique par tamisage (méthode des tamis superposés).....	7
I.9.2 Analyse granulométrique par microscopie	9
I.9.2.1 Microscope optique	9
I.9.2.2 Microscope électronique à balayage (MEB)	9
I.9.3 Compteur électronique des particules (Compteur coulter)	10
I.9.4 Granulomètre laser	11
CHAPITRE II: LE MELANGE DE POUDRES	12
II.1 Introduction	12
II.2 Définitions	12
II.3 Mécanismes de mélange	12
II.3.1 Mélange par diffusion	13
II.3.2 Mélange par convection	13
II.3.3 Mélange par cisaillement	13
II.4 Mécanisme de ségrégation	14
II.4.1 Ségrégation par percolation	14
II.4.2 Ségrégation due aux trajectoires	14
II.4.3 Ségrégation par élutriation :	14
II.5 Facteurs intervenants dans un mélange de poudre	15
II.5.1 Facteurs liés à la masse de poudre	15
II.5.2 Facteurs liés au matériel	16
II.5.3 Facteurs liés aux conditions opératoires	17
II.6 Le matériel utilisé	17
II.6.1 À l'officine	17
II.6.2 En industrie	18
II.6.2.1 Tambours mélangeurs	18
II.6.2.2 Mélangeurs malaxeurs (convectifs)	18
II.7 Contrôle de l'homogénéité.....	20
II.8 Conservation des mélanges.....	20
II.9 Conclusion	20

CHAPITRE III: LA DESSICCATION-LYOPHYLISATION.....	21
III.1 Introduction	21
III.2 Définition	21
III.3 Intérêt de l'opération de séchage	21
III.4 Différents états de l'eau	22
III.5 Principe de la dessiccation	23
III.6 Procédé de dessiccation.....	23
III.6.1 Séchage à l'air libre	24
III.6.2 Séchage en présence de déshydratants	24
III.6.3 Séchage par convection -Séchage par l'air chaud.....	24
III.6.3.1 Méthodes discontinues.....	25
III.6.3.2 Méthodes continues.....	28
III.6.4 Le séchage par conduction	33
III.6.4.1 Armoire de séchage sous vide	33
III.6.5 Séchage par rayonnement.....	34
III.6.6 La lyophilisation	34
III.6.6.1 Définition.....	34
III.6.6.2 Principe et théorie.....	35
III.6.6.3 Composition d'un lyophilisateur.....	36
III.6.6.4 Réalisation technique de la lyophilisation	38
III.6.6.5 Les avantages et les inconvénients de la lyophilisation.....	41
III.6.6.6 Applications.....	42
III.6.6.7 Contrôle du lyophilisat.....	43
III.7 Conclusion	44
CHAPITRE IV: LA GRANULATION	45
IV.1 Introduction.....	45
IV.2 Définition	45
IV.3 But de la granulation	45
IV.4 Procédés de granulation	46
IV.4.1 Granulation par voie humide.....	46
IV.4.1.1 Définition.....	46
IV.4.1.2 Les procédés de la granulation humide	47
IV.4.1.2.1 Le procédé classique de granulation humide	47
IV.4.1.2.2 Granulation en lit d'air fluidisé	52
IV.4.1.2.3 Granulation à haut taux de cisaillement	53
IV.4.1.2.4 Twin-screw granulator	55
IV.4.2 Granulation par voie sèche.....	55
IV.4.2.1 Presses à comprimés	56
IV.4.2.2 Presses à cylindre (Compacteur à rouleaux).....	56
IV.4.3 Procédés divers.....	56
IV.4.3.1 Extrusion – sphéronisation	56
IV.4.3.2 Nébulisation.....	57
IV.4.3.3 La granulation par fusion	58
IV.5 Contrôle de la granulation	58
IV.6 Conclusion	61
REFERENCES.....	62

Avant-propos

Prendre un médicament peut paraître de prime abord un geste anodin, ordinaire, pour le commun non initié à sa genèse, or, son élaboration passe par de multiples procédés et de nombreuses formes et éléments qui ont contribué à sa production.

En industrie pharmaceutique, les substances actives et les excipients subissent une série de transformations de façon à obtenir des formes galéniques appropriées. Ces transformations, constituant le pivot des opérations pharmaceutiques, englobent une série de manipulations effectuées soit sur des matières premières afin de les rendre adaptées à un processus de fabrication, soit sur un produit à un stade intermédiaire de fabrication, soit sur des produits finis afin de les rendre appropriés à un usage spécifique. Parmi ces opérations, on distingue : la pulvérisation, le mélange, la dessiccation, la granulation, la dissolution, la dispersion, la filtration et la stérilisation. Certaines de ses opérations sont similaires à celles utilisées dans d'autres secteurs industriels comme le secteur agro-alimentaire.

L'art pharmaceutique exige l'emploi de ces diverses opérations pour la fabrication des différentes formes pharmaceutiques, il est de ce fait important pour les étudiants de Pharmacie, futurs professionnels du médicament et acteurs majeurs dans la préparation et la dispensation des médicaments, de connaître les séquences des étapes de fabrication. C'est dans cette optique que nous avons élaboré ce polycopié.

Le polycopié est rédigé à l'intention des étudiants de 3^{ème} année pharmacie et son contenu correspond au programme officiel du module de Pharmacie Galénique. Cela n'empêche qu'il puisse intéresser les étudiants d'autres disciplines ; génie des procédés et génie pharmaceutique, qui intègrent ces opérations dans leurs programmes d'enseignement. Le présent polycopié s'articule autour de quatre chapitres qui sont dans l'ordre: La pulvérisation des solides, le mélange des poudres, la dessiccation/lyophilisation et la granulation des poudres. Quant à la dissolution, la filtration et la stérilisation, elles seront abordées dans un autre polycopié.

Pour chaque opération pharmaceutique décrite dans ce support de cours, nous présentons une définition, les mécanismes intervenants au cours de son déroulement (Ces opérations peuvent souvent résulter d'une action mécanique, physique, chimique ou thermique), ainsi que les différents appareils utilisés à l'échelle du laboratoire et/ou en milieu industriel. Les avantages et les inconvénients des différents procédés étudiés et les contrôles effectués sur les produits obtenus par ces opérations sont évoqués.

Nous visons à faire acquérir aux étudiants des connaissances de base sur les opérations unitaires pharmaceutiques, car la compréhension des principes de fonctionnement de ces opérations est fondamentale pour concevoir un processus de fabrication robuste. En effet, lorsque certaines de ces opérations sont liées entre elles, elles aboutissent souvent à un produit final ou intermédiaire. À l'issue de ces cours, l'étudiant serait en mesure de suivre le reste du programme ou il va être initié aux cours des différentes formes pharmaceutiques.

Dr ABBAD S

Liste des figures

Figure 1: Les différents mécanismes de pulvérisation.	3
Figure 2: Les broyeurs industriels.	5
Figure 3: Schéma d'un tamis.	6
Figure 4: Contrôle granulométrique par tamisage.	8
Figure 5: (a) Courbe de fréquence des % de refus fractionnés en fonction des ouvertures de mailles d'une poudre hétérogène, (b) histogramme et courbe de fréquence des % de refus fractionnés en fonction des ouvertures de mailles d'une poudre homogène.	8
Figure 6: Microscope électronique à balayage : (A) Composants de base, (B) Principe de fonctionnement, (c) Images MEB de poudres utilisées comme excipients.	10
Figure 7: Schéma d'un compteur Coulter.	10
Figure 8: Principe du granulotomètre laser.	11
Figure 9: Mécanismes de mélange de poudres.	13
Figure 10: Les mécanismes de ségrégation.	15
Figure 11: Les tambours mélangeurs industriels.	18
Figure 12: Les mélangeurs malaxeurs.	19
Figure 13: Les phases de séchage- Evolution de la vitesse de séchage en fonction du temps.	23
Figure 14: Les différents procédés de dessiccation.	24
Figure 15: Schéma des étuves à plateaux.	25
Figure 16: Séchoir à lit d'air fluidisé.	26
Figure 17: Séchoir tunnel (à contre-courant).	29
Figure 18: Séchoir par dispersion/nébulisation.	30
Figure 19: Systèmes de dispersion utilisés dans le séchage par nébulisation.	31
Figure 20: Types de flux d'air dans le système de séchage par nébulisation.	32
Figure 21: Armoire de séchage sous vide.	33
Figure 22: Obtention de lyophilisats injectables à partir d'une solution par lyophilisation.	35
Figure 23: Diagramme des phases de l'eau.	35
Figure 24: Les composants d'un lyophilisateur.	36
Figure 25: Les changements d'états de l'eau lors de la lyophilisation.	36
Figure 26: Flacons de lyophilisation.	37
Figure 27: Changement de température et de pression lors d'un cycle de lyophilisation.	38
Figure 28: Congélation par rotation (en coquille).	39
Figure 29: Schéma représentant le transfert de la chaleur et le transfert de la matière lors de l'opération de lyophilisation.	40
Figure 30: La granulation par voie humide.	47
Figure 31: États du liquide en granulation humide.	48
Figure 32: Mécanisme de la formation des granules.	49
Figure 33: Granulateur oscillant.	51

Figure 34: Granulateur rotatif.....	51
Figure 35: Granulation en lit d'air fluidisé à pulvérisation supérieure.....	53
Figure 36: Mélangeur-granulateur.....	54
Figure 37: Mélangeur-granulateur-sécheur type turbine.....	54
Figure 38: Principe de fonctionnement du granulateur à double vis.....	55
Figure 39: Presse à cylindre (Compacteur à rouleaux).....	56
Figure 40: Granulation par extrusion-sphéronisation.....	57
Figure 41: Appareil à oscillation pour la détermination de la friabilité des granules.....	60
Figure 42: Testeur d'écoulement des poudres et granules.....	61

Chapitre I: LA PULVERISATION DES SOLIDES

I.1 Introduction

La réduction de taille ou le broyage des solides fait partie des opérations unitaires les plus largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique, chimique et agroalimentaire. Ce concept de fragmentation des solides n'est pas nouveau car il est utilisé par l'homme depuis l'âge de pierre. Les équipements primitifs de réduction de taille utilisés par nos ancêtres n'étaient guère plus que des pierres utilisées pour pulvériser des plantes pour se nourrir ou se soigner. Ces outils sont devenus plus complexes au fil du temps et des équipements modernes et mécanisés ont vu le jour. Nous décrirons dans ce chapitre les principaux mécanismes impliqués dans cette opération, les équipements employés et les différents contrôles granulométrique des poudres.

I.2 Définitions

➤ Les poudres :

Le terme « Poudre » peut être utilisé pour décrire une forme physique d'un matériau, c'est-à-dire une substance sèche composée de particules finement divisées. Il peut également désigner une forme galénique solide, c'est-à-dire une poudre pharmaceutique destinée à un usage interne ou externe (poudre topique). Cette poudre pharmaceutique est constituée d'un mélange comprenant au moins un PA et des excipients, et dans lequel les particules sèches sont plus ou moins fines et libres. En général, deux opérations sont utilisées pour l'obtention de ces poudres pharmaceutiques, à savoir la pulvérisation et le tamisage».

➤ La pulvérisation des solides

La pulvérisation des solides (broyage) fait référence au procédé visant à surmonter la cohésion des solides par des méthodes mécaniques et à briser des substances solides en particules de taille plus réduite. Atteindre la taille appropriée des particules peut rendre les matériaux plus faciles à manipuler et à améliorer les propriétés des matières premières.

En effet, lorsqu'un matériau solide est soumis à une force croissante, il subit des déformations et finalement se brise. L'objectif du broyage est généralement de réduire la taille des particules du matériau solide afin de les rendre plus fines ou de les transformer en une forme plus adaptée à une utilisation particulière.

I.3 Intérêt de l'opération de pulvérisation:

La pulvérisation est une opération qui revêt une très grande importance en industrie pharmaceutique. En effet, de la taille des particules dépendent notamment la rapidité de dissolution dans un milieu donné, l'homogénéité des mélanges pulvérulents, la stabilité des dispersions, la biodisponibilité des PA, mais aussi les possibilités d'interactions physico-chimiques et la plus ou moins bonne conservation du produit. Cette opération est indispensable car elle permet :

- ✓ De préparer des poudres entrant dans la composition des différentes formes galéniques (comprimés, gélules, suspensions, pommades, collyres ophtalmiques, etc).
- ✓ D'assurer l'homogénéité et la stabilité des mélanges de poudres.
- ✓ De fournir d'excellentes propriétés d'écoulement aux poudres.
- ✓ D'assurer une meilleure dissolution de la substance pulvérisée. En réduisant la taille des particules, la surface du médicament augmente, permettant une dissolution plus rapide et plus efficace.
- ✓ D'améliorer la stabilité des suspensions.
- ✓ D'améliorer la biodisponibilité des principes actifs peu solubles administrés sous forme solide. Des particules de plus petite taille permettent une meilleure dissolution et absorption par le tractus gastro-intestinal, entraînant des concentrations de médicament plus élevées dans la circulation sanguine. Cela permet d'utiliser des doses plus faibles pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, réduisant ainsi le risque d'effets secondaires et améliorant l'observance du patient.

I.4 Opérations préliminaires :

Avant la pulvérisation, différentes opérations préliminaires peuvent être réalisées dans le but de préparer la matière première à être pulvérisée sous une forme appropriée. On distingue :

- **La mondation** : Opération visant à retirer toutes les parties inutiles d'une matière première qui va subir une pulvérisation.
- **La division grossière** : Il est impératif de procéder à cette opération pour les produits volumineux, car les appareils de pulvérisation conventionnels n'acceptent des fragments solides qu'à partir d'une taille spécifique. Plusieurs méthodes existent à savoir : le concassage (marteaux, pilons...), la section (coupe-racine...), la rasion.
- **La dessiccation** : Parfois, avant la pulvérisation, il est nécessaire de procéder à l'élimination de l'excès d'eau contenu dans certaines matières premières d'origine végétale ou animale.

I.5 Mécanismes de la pulvérisation :

Lors d'une opération de broyage, l'énergie mécanique applique une contrainte aux particules, qui sont alors déformées. Lorsqu'elles sont soumises à une contrainte jusqu'au point de rupture, des fissures se forment et peuvent se propager à travers la particule et entraîner une rupture.

Différents mécanismes peuvent être utilisés, séparément ou simultanément, pour diviser mécaniquement une particule solide (Figure 1), tels que :

- Compression (écrasement)
 - Percussion ou choc
 - Abrasion ou usure par frottement
 - Cisaillement
 - Arrachement
- } Substances très dures
- } Substances friables
- } Substances molles

Pour les substances très dures, la compression et la percussion sont fréquemment utilisées, tandis que l'abrasion et le cisaillement sont privilégiés pour les substances friables, et l'arrachement pour les substances molles.

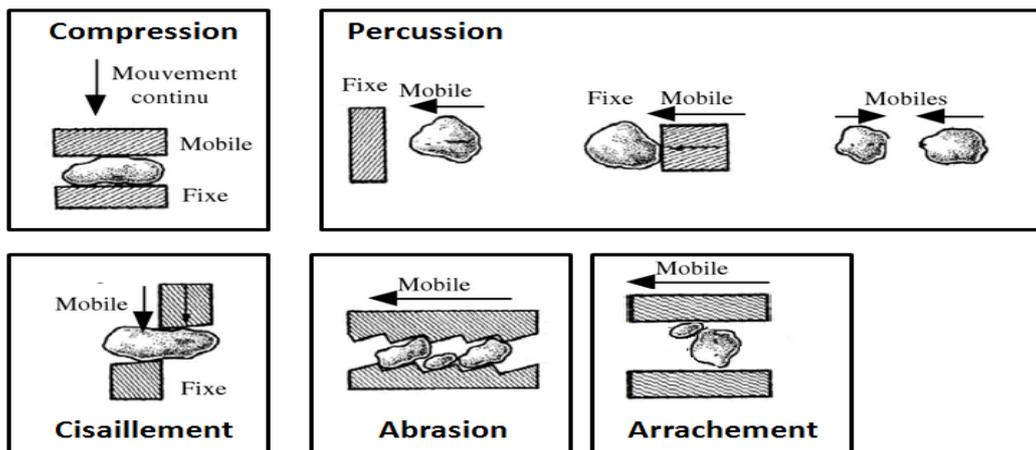


Figure 1: Les différents mécanismes de pulvérisation.

- ✓ **La compression (écrasement)** : la substance à fragmenter est soumise à une pression qui provoque la rupture par écrasement.
- ✓ **La percussion** : le matériau est soumis à des chocs qui provoquent la division.
- ✓ **Cisaillement**: le solide est placé entre deux parties légèrement décalées sur lesquelles on exerce une force opposée qui va partager le matériau (fragmentation par coupe).
- ✓ **Abrasion (usure par frottement, attrition)**: résultant du mouvement obtenu par glissement de deux parties rigides entre lesquelles sont placées des particules solides.
- ✓ **Arrachement** : Pulvérisation en surface par frottement de substances molles.

I.6 Facteurs intervenants dans le choix de l'appareil de pulvérisation :

- Les propriétés de la substance à pulvériser : Il faut tenir compte de certaines caractéristiques tels que la friabilité, la dureté, l'élasticité, le taux d'humidité, la thermosensibilité (les appareils peuvent entraîner une élévation notable de la température).
- La taille des particules à pulvériser et celle des particules à obtenir : chaque appareil de broyage a un rapport de réduction déterminé. Il n'admet que des fragments de taille inférieure à certaine dimension et ne peut les réduire qu'à un certain degré de ténuité.
- La forme des particules à obtenir : Celle-ci peut varier avec le procédé de pulvérisation.
- La quantité à traiter : l'appareil choisi doit assurer un rendement convenable.

I.7 Appareils de pulvérisation :

Il est possible de les diviser en appareils de laboratoire et appareils industriels :

I.7.1 Appareils de laboratoire :

- **Le mortier** : Est un récipient creux, conçu pour broyer de petites quantités de poudre à l'aide d'un pilon. Les mortiers sont de forme ronde ou octogonale, souvent fabriqués en porcelaine, en verre, en agate, en bois ou en acier. Ils sont fournis avec ou sans couvercle.
- **Les porphyres** : C'est une plaque en verre dépoli, en marbre ou en porphyre sur laquelle on frotte une molette (sorte de pilon avec une surface inférieure plane) également en verre ou en porphyre, permettant d'obtenir des poudres très fines.
- **Broyeurs à hélice** : L'exemple type est le moulin à café électrique ou le mixer ménager. Ils sont généralement rapides et permettent de broyer de façon efficace par percussion et cisaillement de petites quantités de substances plus ou moins dures. Ils ne sont pas adaptés au broyage de substances très fibreuses.
- **Tamis et cribles** : Sont utilisés pour la pulvérisation de substances très friables par frottement de la matière sur le tamis afin de détruire les agglomérats.

I.7.2 Appareils industriels :

Il existe plusieurs types de broyeurs industriels (Figure 2). On distingue :

A. Broyeurs à écrasement :

- **Broyeurs à meules** (genre meules de moulin pour céréales): le produit à pulvériser est broyé entre deux meules qui peuvent se déplacer sur leur axe, horizontalement, ou verticalement.

- **Broyeurs à cylindres** : les cylindres peuvent être cannelés ou lisses. La poudre est entraînée et écrasée dans l'intervalle qui sépare les deux cylindres qui tournent au sens inverse. Le réglage de l'écartement des deux cylindres permet de contrôler la ténuité des particules.

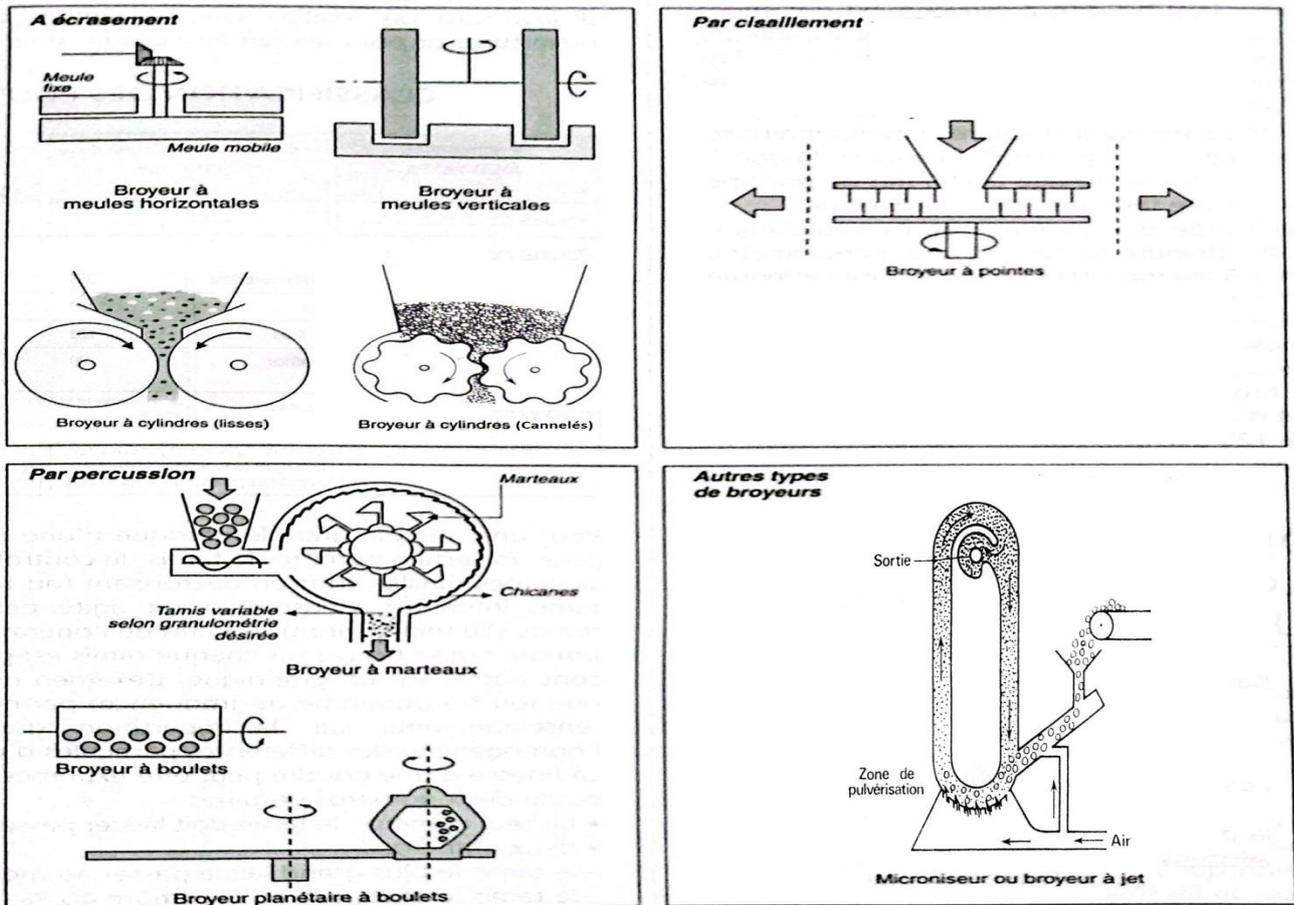


Figure 2: Les broyeurs industriels.

B. Broyeurs par cisaillement :

- **Broyeurs à dents ou à pointes** : Ce broyeur est composé d'une plaque fixe et d'une plaque parallèle mobile tournant autour de son axe. Ces deux plaques métalliques circulaires et parallèles sont hérissées de dents ou de pointes qui permettent de déchiqueter le produit à pulvériser.

C. Broyeurs par percussion :

- **Broyeurs à marteaux** : Ils sont constitués d'une structure fixe, équipée à l'intérieur par des chicanes et d'un rotor tournant qui porte des marteaux articulés ou non. Ces marteaux sont responsables de la percussion et la projection du produit à broyer sur les chicanes. Le produit ainsi pulvérisé passe par un tamis dont les perforations déterminent la ténuité.
- **Broyeurs à boulets** : Ils sont constitués par des récipients cylindriques ou sphériques qui tourne autour d'un axe horizontal. À l'intérieur de ces broyeurs se trouve des boules en métal ou en

porcelaine qui lorsque mises en mouvement réalisent grâce à des frottements et des chocs avec la paroi du broyeur une pulvérisation assez semblable à celle du pilon dans le mortier.

- **Broyeur planétaire à boulets** : Ce broyeur constitue une variante du procédé précédent. Il implique l'ajout d'une force centrifuge significative à la simple force de gravité des boulets. Ce procédé permet de produire en très peu de temps des poudres extrêmement fines, de l'ordre du micromètre, à partir de matériaux très durs.

D. Autres types de broyeurs :

- **Microniseur à air comprimé ou broyeur à jet** : Les particules à pulvériser sont propulsées par un puissant courant d'air dans une enceinte conçue de sorte qu'elles subissent de nombreux chocs. Ces appareils sont très efficaces, n'entraînant pas de chauffage de la poudre, mais ils sont encombrants et consomment une grande quantité d'air comprimé.

I.8 Le tamisage :

La pulvérisation est souvent suivie d'une opération de tamisage. Son objectif est de recueillir les particules de tailles inférieures à la maille du tamis et de récupérer les particules trop grossières qui subiront de nouveau une pulvérisation. Le tamis peut être indépendant du broyeur ou intégré à celui-ci (c'est généralement le cas).

Des tamis de différentes formes (ronds, carrés, rectangulaires, etc.) sont utilisés lors du tamisage. Ils sont formés d'un tissage de fils métalliques ou de nylon, formant des intervalles carrés appelés ouvertures de maille (Figure 3). Chaque tamis est identifié par un numéro correspondant au côté, exprimée en micromètres, du carré formé par le vide intérieur de chaque maille.

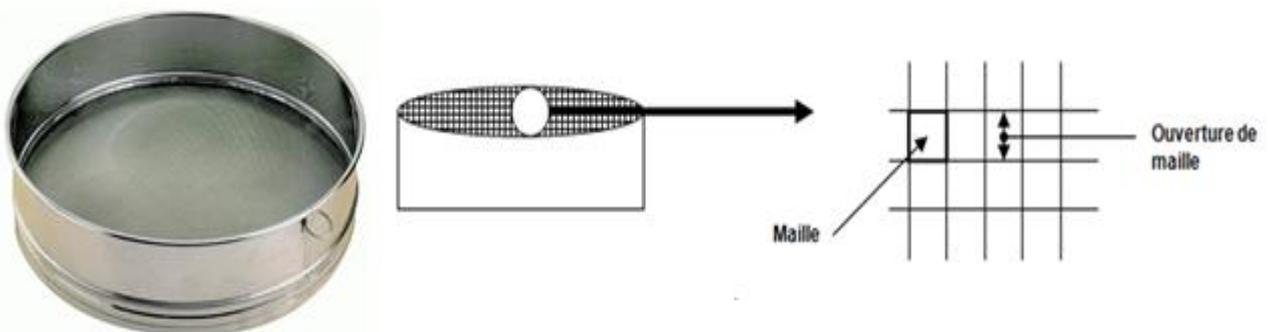


Figure 3: Schéma d'un tamis.

Les tamis peuvent être agités de manière manuelle ou mécanique et ils sont généralement couverts afin d'éviter la dissémination de la poudre dans l'atmosphère.

I.9 Contrôle granulométrique des poudres :

Les dimensions des particules d'une poudre représentent une caractéristique physique principale souvent contrôlée par différents procédés.

Lorsqu'on opère sur de petites quantités, on peut analyser toute la poudre obtenue mais lorsqu'on a affaire à de grandes quantités, on peut opérer le contrôle sur une petite fraction de l'ensemble. Dans ce cas là, il est important d'obtenir un prélèvement qui soit représentatif du lot. Le prélèvement est réalisé au moyen de sondes, à différents points de la préparation.

I.9.1 Analyse granulométrique par tamisage (méthode des tamis superposés):

Afin de déterminer la distribution granulométrique d'une poudre, on a souvent recouru à la méthode d'analyse granulométrique par tamisage qui utilise une colonne constituée de tamis superposés reposant sur un fond récepteur et surmontée d'un couvercle.

Pour garantir un contrôle granulométrique précis, il est essentiel que la maille des tamis soit très régulière et aussi peu déformable que possible. Ainsi, les tamis de contrôle sont fabriqués à partir de fils métalliques fixés à un bord rigide cylindrique.

Au cours du tamisage, il faut imprimer un mouvement régulier et éviter les secousses brusques qui pourraient permettre le passage de particules plus volumineuses à travers les mailles.

Les tamis sont également repérés par un numéro d'ordre appelé module qui correspond à une certaine ouverture de maille.

Exemple : le module 32 correspond à une ouverture de 1,250 mm ou 1250 μm selon la relation suivante : $\text{Log}_{10} 1250 \times 10 = 30,961 \approx 31 + \text{Unité} = 32$

❖ Mode opératoire :

Pour une analyse granulométrique d'une poudre, on superpose un certain nombre de tamis de contrôle, rangés de haut en bas selon un ordre décroissant des dimensions de mailles (Figure 4). On place la poudre à analyser (de masse P_0) dans le tamis supérieur qu'on recouvre à l'aide d'un couvercle. L'ensemble est ensuite agité pendant une durée bien déterminée et à la fin de l'opération, la fraction de poudre refusée qui se trouve sur chaque tamis est pesée (P_1, P_2, \dots, P_n).

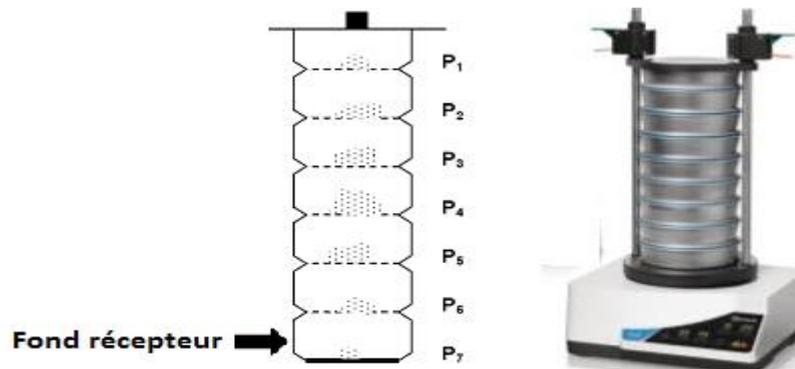


Figure 4: Contrôle granulométrique par tamisage.

❖ **Expression des résultats :**

Les résultats sont représentés à la fois :

- Sous forme d'un tableau exprimant les pourcentages (%) des refus fractionnés pour chaque tamis et pour le fond récepteur ;
- Et sous forme de graphique (histogramme) en représentant, en abscisse, les ouvertures de mailles (classe granulométrique) et, en ordonnées, les pourcentages des refus fractionnés calculés. On trace la courbe de fréquence en joignant le milieu du côté supérieur de chaque rectangle de l'histogramme.

L'examen de la courbe obtenue permet de recueillir des renseignements précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur et sur l'homogénéité d'une poudre (Figure 5):

- Si la courbe est en forme de cloche très étroite, la poudre est dite homogène.
- Si la courbe n'est pas en forme de cloche, la poudre est alors hétérogène.

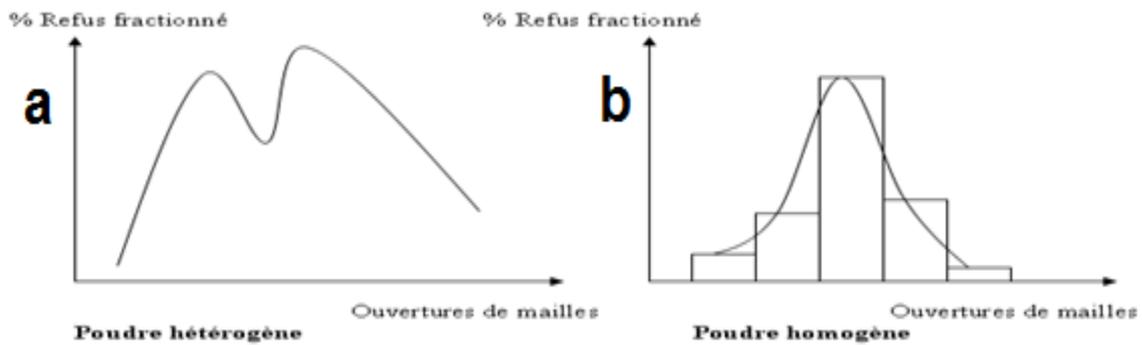


Figure 5: (a) Courbe de fréquence des % de refus fractionnés en fonction des ouvertures de mailles d'une poudre hétérogène, (b) histogramme et courbe de fréquence des % de refus fractionnés en fonction des ouvertures de mailles d'une poudre homogène.

❖ **Expression de la finesse d'une poudre :**

Selon la pharmacopée européenne 10^{ème} édition, lorsque le degré de finesse des poudres est déterminé par tamisage, il est défini par rapport au(x) numéro(s) de tamis utilisé(s) soit au moyen

des termes suivants (ci-dessous), soit, lorsque de tels termes ne peuvent être utilisés, en exprimant la finesse de la poudre sous forme de pourcentage m/m passant à travers le(s) tamis utilisé(s).

La pharmacopée européenne 10^{ème} édition définit les poudres par les qualificatifs suivants :

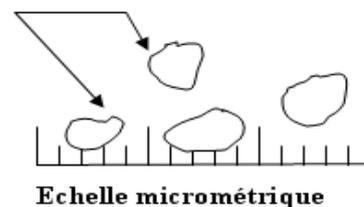
- **Poudre grossière** : Pas moins de 95% en masse passe à travers un tamis numéro 1400 et pas plus de 40% en masse passe à travers un tamis numéro 355.
- **Poudre moyennement fine** : Pas moins de 95 pour cent en masse passe à travers un tamis numéro 355 et pas plus de 40 % en masse passe à travers un tamis numéro 180.
- **Poudre fine** : Pas moins de 95 pour cent en masse passe à travers un tamis numéro 180 et pas plus de 40% en masse passe à travers un tamis numéro 125.
- **Poudre très fine** : Pas moins de 95% en masse passe à travers un tamis numéro 125 et pas plus de 40 % en masse passe à travers un tamis numéro 90.

I.9.2 Analyse granulométrique par microscopie :

I.9.2.1 Microscope optique :

La microscopie optique est utilisée pour étudier l'apparence morphologique et la forme des particules individuelles. Elle permet aussi de mesurer le diamètre des particules et de les compter grâce à l'oculaire qui est muni d'une échelle micrométrique.

Domaine d'utilisation : Il est généralement employé pour examiner les particules de taille comprise entre 0,5 μm à 100 μm .



I.9.2.2 Microscope électronique à balayage (MEB):

L'examen des surfaces de poudres est limité en microscopie optique. À mesure que les particules contenues dans les poudres diminuent en taille, la microscopie optique devient moins efficace pour discerner leurs géométries et morphologies de surface en raison de son pouvoir de résolution limité. Pour surmonter les limites de la microscopie optique, un instrument plus avancé tel que le microscope électronique à balayage (MEB) est nécessaire (Figure 6). La microscopie électronique à balayage est capable de produire des images en haute résolution de la surface des matériaux, elle peut également fournir des informations importantes concernant la taille, la forme et la distribution en taille des particules. Le principe de cette technique est simple, il s'agit d'une interaction électron-matière; un faisceau d'électrons à haute énergie est éjecté sur l'échantillon et les électrons secondaires et rétrodiffusés résultants de cette interaction sont détectés, analysés et transformés en signal qui apporte différents types d'informations sur les particules.

Les avantages uniques du MEB comprennent : l'examen direct, une très grande profondeur de champ, une large gamme de grossissements, une préparation d'échantillon minimale ou nulle, et une résolution suffisante pour la plupart des travaux impliquant un examen direct de la surface de la poudre. De plus, lorsqu'elle est combinée à la spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie (EDS), la technique peut fournir des détails élémentaires sur des particules individuelles.

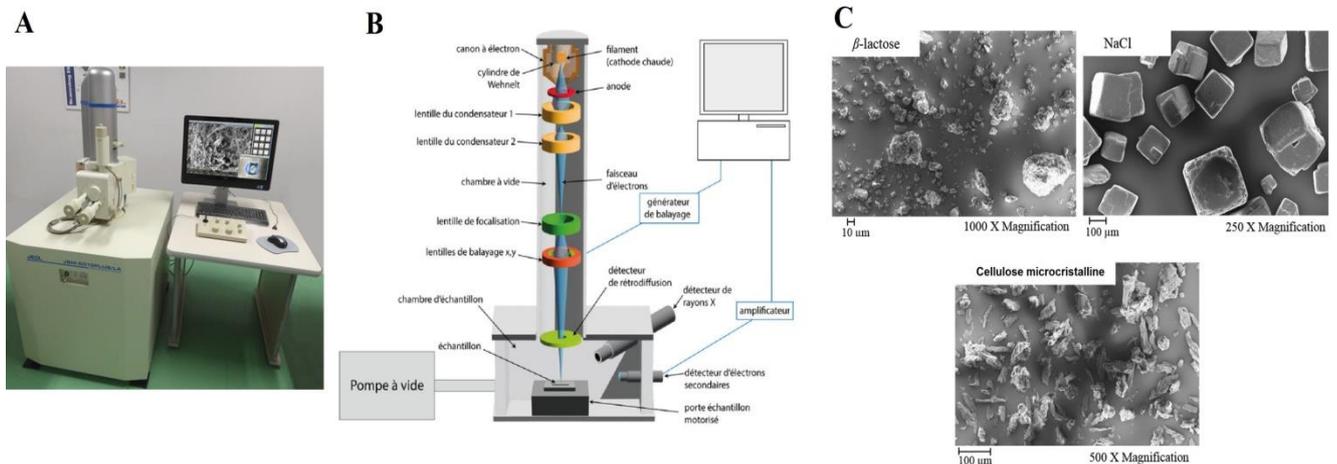


Figure 6: Microscope électronique à balayage : (A) Composants de base, (B) Principe de fonctionnement, (c) Images MEB de poudres utilisées comme excipients.

I.9.3 Compteur électronique des particules (Compteur coulter):

Le compteur électronique détermine le nombre et la taille des particules en suspension dans une solution d'électrolytes. Il suffit de faire circuler la suspension étudié par un orifice entre deux électrodes immergées (Figre 7). Le déplacement d'un volume déterminé de suspension est réalisé à l'aide d'une colonne de mercure et d'une source de vide.

Le passage de chaque particule entre les électrodes entraine une modification du courant électrique qui est fonction du volume de la particule. Chaque impulsion est alors amplifiée puis enregistrée. Le domaine d'utilisation va de 0.5 jusqu'à 1600 μm.

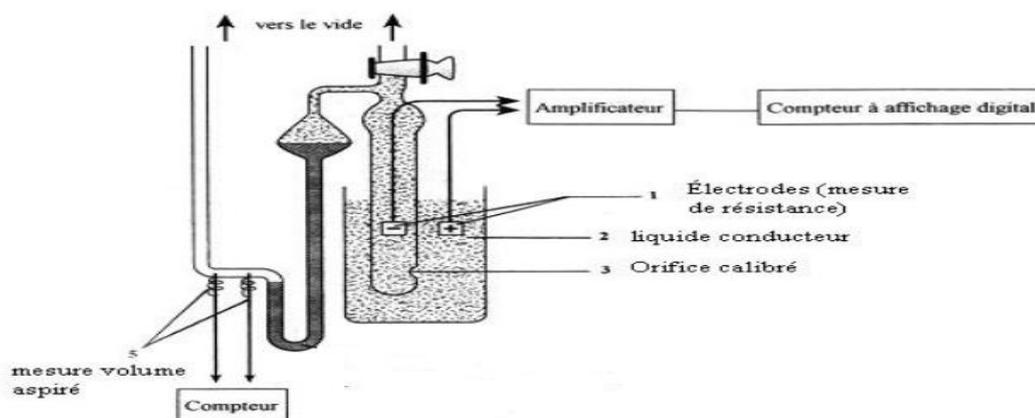


Figure 7: Schéma d'un compteur Coulter.

I.9.4 Granulomètre laser :

Dans cette technique, le principe de la mesure de la distribution granulométrique des particules est basé sur la diffusion de la lumière par les particules suspendues dans un liquide ou dans l'air (dispersion des particules sous air comprimé) lorsque ces dernières sont illuminées par le rayon laser. Chaque taille de particule a son propre chemin de diffraction caractéristique, différent des autres.

Le granulomètre laser est utilisable pour des particules de 40 nm à 2 mm.

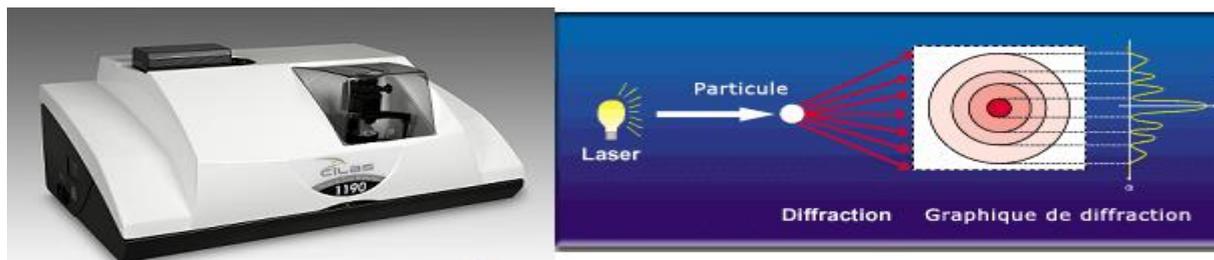


Figure 8: Principe du granulomètre laser.

Il existe d'autres méthodes permettant la caractérisation des poudres, à savoir : l'analyse granulométrique par sédimentation, la mesure de la surface spécifique par la méthode BET (Brunauer, Emmett et Teller, méthode d'adsorption de gaz) selon la Pharmacopée Européenne (2.9.26), l'étude de la structure cristalline par diffraction des rayons X (DRX)...etc

Chapitre II: LE MELANGE DE POUDRES

II.1 Introduction :

Pour la préparation de la plupart des formes pharmaceutiques, il est nécessaire d'effectuer un mélange, soit parce qu'il y a plusieurs substances actives, soit, surtout, parce qu'il faut ajouter des excipients pour la réalisation de ces formes.

Le mélange de solides est un processus important en soi et peut également jouer un rôle essentiel dans la performance d'autres opérations de traitement des particules telles que la granulation et la compression. Par exemple : les caractéristiques du mélange ont une influence importante et directe sur les comprimés fabriqués par compression directe.

Dans les systèmes monophasiques tels que les gaz ou les liquides miscibles, le mélange se déroule de manière spontanée et irréversible, de sorte que des actions telles que l'agitation ne sont nécessaires que pour accélérer le processus. En revanche, les processus de mélange de solides ne sont ni spontanés ni irréversibles : une certaine forme d'agitation mécanique est nécessaire pour que le mélange se produise et une tendance à la ségrégation de différents types de particules est généralement observée.

Le mélange des solides est une opération unitaire essentielle dans la fabrication pharmaceutique, car il constitue une condition préalable à la distribution homogène des composants d'un médicament et assure une uniformité de teneur dans les formes pharmaceutiques.

II.2 Définitions :

Le mélange : Le mélange est une opération fondamentale car elle intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Son objectif est de rendre aussi homogène que possible une association de principes actifs (PA) et d'excipients, quelles soient solides, liquides ou gazeuses. Le résultat de l'opération est une préparation appelée aussi mélange.

Le mélange de poudres : Est une opération qui consiste à combiner deux ou plusieurs substances solides et d'assurer une répartition uniforme des différents composants dans le mélange. C'est-à-dire qu'en tout point de prélèvement de la préparation, les différents composants doivent être également répartis. Un mélange doit également conserver sa stabilité physique et chimique.

II.3 Mécanismes de mélange :

Trois mécanismes interviennent dans la réalisation d'un mélange de poudre (Figure 9). Ces mécanismes sont la convection, le cisaillement et la diffusion. Chacun de ces trois mécanismes est nécessaire pour bien mélanger les poudres. Les mécanismes sont présents dans des proportions

différentes pour chaque type d'équipement de mélange. La prépondérance de l'un ou l'autre dépend aussi de la nature des particules constituant le mélange de poudres (poudre à écoulement libre ou poudre cohésives).

II.3.1 Mélange par diffusion :

Il s'agit d'un déplacement individuel des particules dont le mouvement aléatoire est initié par des chocs et l'agitation. Ce mécanisme est relativement lent, intervient dans les mélanges à petite échelle, et aboutit à une redistribution individuelle des particules.

II.3.2 Mélange par convection :

Il s'agit du mouvement d'un ensemble de particules (déplacement de blocs de particules) d'un endroit à un autre dans la masse du mélange. Ce type de mécanisme est généralement provoqué par les mouvements de rotation du mélangeur ou de l'organe d'agitation (telle qu'une pale d'agitation).

II.3.3 Mélange par cisaillement :

Dans ce cas, on assiste à un glissement des couches de particules les unes par rapport aux autres dans la masse de poudre, sous une action mécanique.

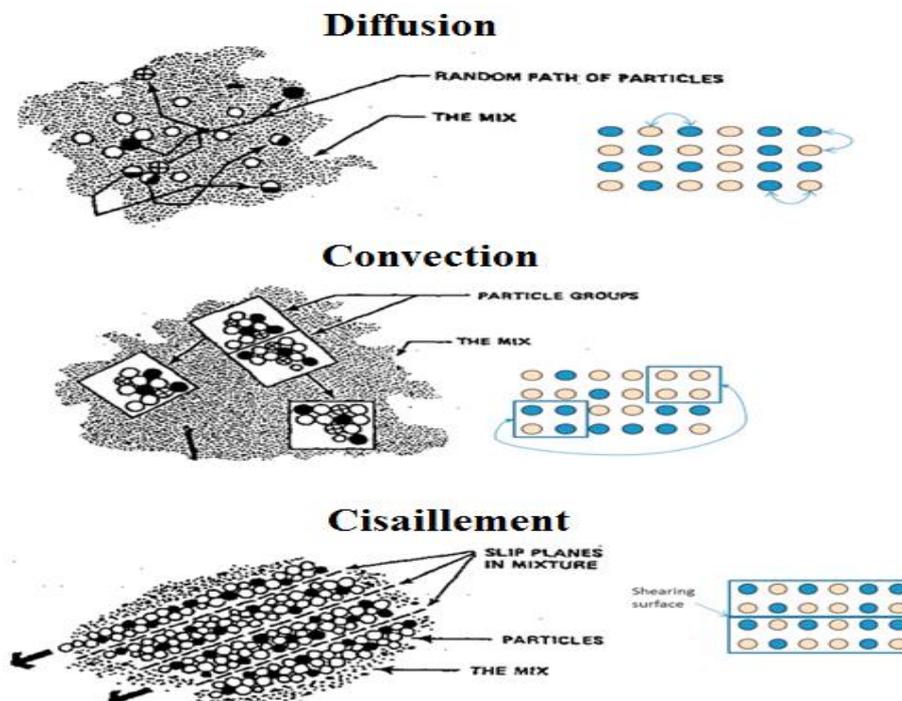


Figure 9: Mécanismes de mélange de poudres.

L'importance relative de ces mécanismes dépend à la fois des propriétés physico-chimiques des particules et des caractéristiques mécaniques ; c'est-à-dire la géométrie et le comportement dynamique du mélangeur et de ses composants mobiles.

II.4 Mécanisme de ségrégation:

Pour obtenir un mélange homogène, il serait idéal de mélanger des poudres de propriétés voisines, car des différences de tailles, de formes et de densités entre les particules de poudres constituant le mélange peuvent engendrer un processus de séparation des particules. Ce processus de séparation, connu sous le nom de démélange ou de ségrégation, est compétitif à l'opération de mélange et constitue un défi majeur dans les processus de fabrication des médicaments. La séparation des particules peut apparaître sur l'ensemble de la chaîne de fabrication ; dans les mélangeurs eux-mêmes durant l'opération de mélange (vibrations), au moment où le mélange glisse sur un plan incliné lors de la vidange du mélangeur ou au cours du transport et du stockage. On distingue trois principaux mécanismes de ségrégation (Figure 10):

II.4.1 Ségrégation par percolation :

Pendant le processus de mélange, le mouvement de particules entraîne l'apparition d'espaces vides entre elles, facilitant ainsi le déplacement des particules fines à travers les espaces entre les particules plus grossières. Cette ségrégation en fonction de la taille s'accroît lorsque le mélange est soumis à des vibrations où les plus grosses particules se retrouvent alors à la surface. Par la suite, ces dernières exercent une pression sur les particules fines, ce qui entraîne une consolidation de leur arrangement et donc un blocage du système.

II.4.2 Ségrégation due aux trajectoires :

Lorsqu'un mélange de particules est projeté horizontalement dans l'air dans un mélangeur et que la vitesse diminue plus rapidement pour les petites particules que pour les grosses ; les particules plus grosses atteignent de plus grandes distances ; cela provoque le regroupement des particules de taille similaire en tas.

II.4.3 Ségrégation par élutriation :

Lorsqu'un mélange de poudre comprenant des particules de différentes tailles, est chargé dans une trémie ou un récipient de stockage et que l'air dans le conteneur est poussé vers le haut, la vitesse de l'air circulant ascendant est plus rapide que la vitesse de chute des particules plus petites (l'air chassé par les grosses particules ralentit la chute des fines); par conséquent, déplaçant les particules plus petites, qui se déposent ensuite sur les particules plus grosses, ce qui entraînera une ségrégation. Cet effet s'accroît dans une enceinte fermée sans circulation d'air.

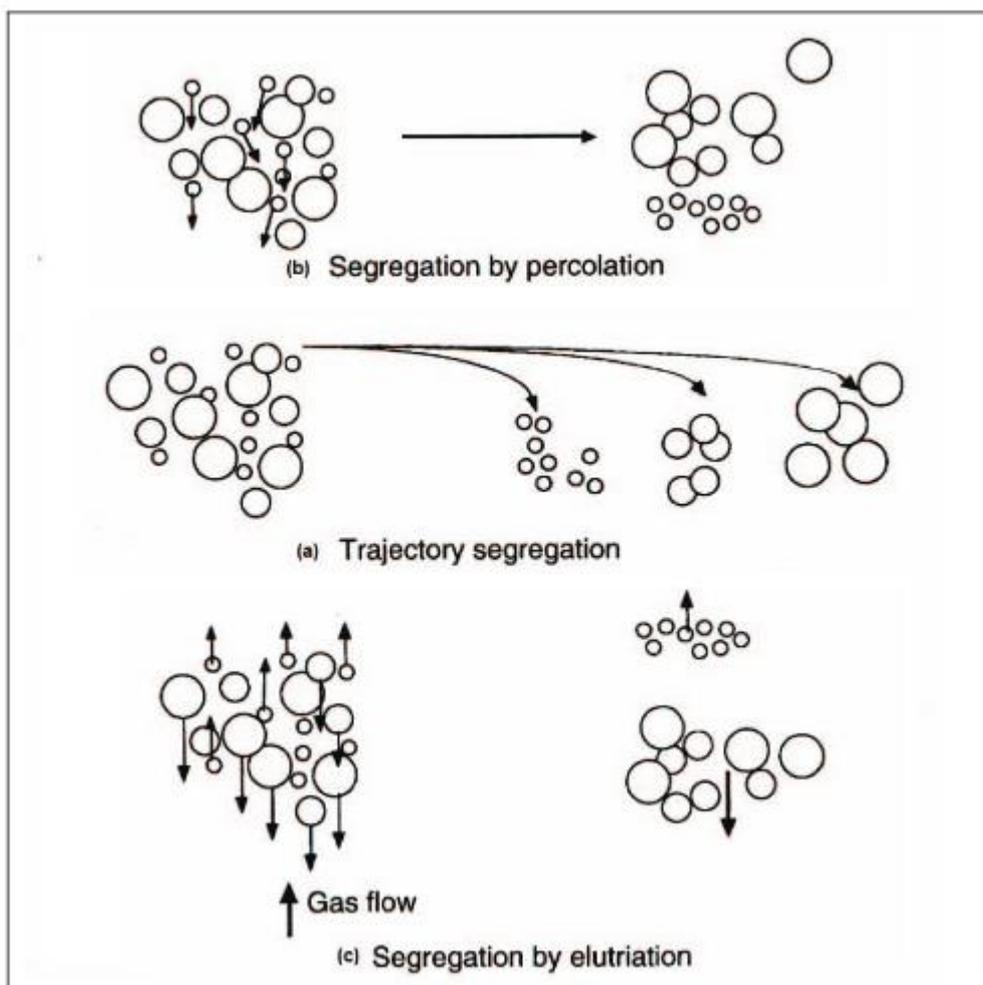


Figure 10: Les mécanismes de ségrégation.

II.5 Facteurs intervenants dans un mélange de poudre :

II.5.1 Facteurs liés à la masse de poudre :

- a. **La ténuité des composants :** Les mélanges contenant des particules de tailles sensiblement différentes peuvent se séparer selon leur taille pendant ou après le mélange. En général, plus la différence de taille des particules est grande, plus la ségrégation est importante. Par conséquent, il est généralement souhaitable que les dimensions des matériaux constitutifs du mélange soient similaires, ce qui implique la nécessité de broyer convenablement les matières premières et de les tamiser avant d'effectuer le mélange. Plus la distribution granulométrique est étroite, plus le mélange est facile. Par contre, une large distribution granulométrique peut conduire à une ségrégation.
- b. **La densité :** Une différence de densité vraie entre les constituants est défavorable au mélange. Les plus lourdes particules ont tendance à se déplacer vers le fond des récipients tandis que les plus légères remontent à la surface. La densité des particules peut potentiellement allonger les

temps de mélange et constituer une source de ségrégation. Cependant, ces effets nécessitent généralement des différences de densité de l'ordre de 4 ou plus entre les composés avant qu'une ségrégation significative ne soit observée.

- c. **Formes des particules :** La forme des particules affecte le frottement inter-particulaire de la poudre et par conséquent ces propriétés d'écoulement. La vitesse d'écoulement est plus grande pour les particules sphériques que pour les particules de formes irrégulières. Cependant, les propriétés d'écoulement avantageuses augmentent le potentiel de ségrégation basée sur la taille et la densité. Les particules irrégulières réduisent l'écoulement, augmentent les temps de mélange, mais diminuent le potentiel de ségrégation. En conséquence, une forme sphérique conduit à une ségrégation plus élevée qu'une forme irrégulière, ceci bien sûr si l'on exclut l'effet de distribution granulométrique en comparant deux poudres de distribution granulométrique similaire, mais de forme de particules différente.
- d. **Les proportions des différents composants :** Les mélanges complexes qui incluent des composants dans différentes proportions requièrent parfois la préparation d'un ou plusieurs prémélanges, où les matières présentes en faibles proportions (PA, colorants) sont mélangées en premier avant d'ajouter progressivement les autres constituants.
- e. **Humidité :** en forte proportion empêche le glissement des particules et peut être un obstacle à l'opération de mélange. Les propriétés d'écoulement des poudres peuvent être inversement affectées par la teneur en humidité, c'est-à-dire qu'une teneur en humidité plus élevée peut conduire à une plus faible fluidité de la poudre.

II.5.2 Facteurs liés au matériel :

Un mélangeur idéal doit être capable de produire un mélange homogène dans un délai raisonnable sans endommager le produit. De plus, il doit être étanche à la poussière, nécessite peu d'entretien et d'énergie, et peut être déchargé et nettoyé facilement. Toutes ces propriétés ne peuvent être trouvées dans un seul mélangeur. Cependant, une sélection logique d'un mélangeur peut être effectuée en fonction des : • Caractéristiques des poudres constituants le mélange • Exigences de qualité du produit • Exigences et limites du procédé. En effet, le choix exact de l'équipement dépend très fortement des propriétés particulières des matériaux impliqués, de leur sensibilité à l'humidité, du degré d'agglomération des particules, des quantités d'ingrédients à mélanger, du mode de fonctionnement (batch ou continu) et des exigences de qualité fixés au produit final.

Des recherches approfondies sont nécessaires pour trouver l'équipement et les conditions optimales. De telles recherches devraient inclure des recherches visant à mieux contrôler le processus de mélange et le produit final.

L'efficacité d'un mélangeur dépend des poudres à mélanger, du temps de mélange, du nombre de tours du mélangeur et d'autres facteurs, qui peuvent être caractérisés par des relations mathématiques complexes.

II.5.3 Facteurs liés aux conditions opératoires :

- a. La vitesse de rotation du mélangeur :** Elle doit être bien réglée car une vitesse trop rapide crée une force centrifuge qui casse les particules ce qui est généralement indésirable, par contre, une vitesse trop lente provoque une abrasion des particules.
- b. Le volume de poudre dans le mélangeur (la charge optimale) :** la quantité de poudre à traiter doit être de 40-60% de la capacité du mélangeur, s'il est trop ou peu plein il n'y aura pas de mélange. Un mélangeur trop rempli est une raison fréquente pour des temps de mélange prolongés ou une mauvaise homogénéité du produit. Le niveau de remplissage des équipements de mélange de poudre est important. Chaque type d'équipement de mélange a une plage de volumes qui doit être respectée pour un mélange réussi.
- c. Le temps de mélange :** si la durée du mélange est trop faible, il n'y aura pas de mélange et trop mélanger conduit au démélange. Un temps plus long n'est pas toujours souhaitable et la plupart des lots se mélangent rapidement. Les particules fragiles peuvent être brisées lors d'un mélange plus long, entraînant la formation de poussière et des différences de taille susceptibles de provoquer une ségrégation. L'objectif doit être de trouver le temps nécessaire pour assurer un mélange complet, puis de s'arrêter.

II.6 Le matériel utilisé :

II.6.1 À l'officine :

À l'officine, cette opération est le plus souvent réalisée en utilisant un mortier et un pilon en imprimant des mouvements circulaires, en alternances avec des mouvements en forme de trèfle et en huit jusqu'à l'obtention d'une poudre composée homogène.

Il est aussi possible d'utiliser des flacons hermétiquement clos pour mélanger par agitation les poudres volatiles ou toxiques et les poudres qui ont tendance à s'agglomérer par trituration.

II.6.2 En industrie :

Il convient de souligner que pour chaque type de mélangeur, il existe différentes tailles d'appareils et que chaque taille ne convient qu'à des quantités spécifiques de poudres. Le niveau optimal de remplissage correspond à une quantité précise de poudre. La taille du mélangeur dépend aussi de la capacité de production de l'entreprise. Les mélangeurs peuvent être classés en:

II.6.2.1 Tambours mélangeurs :

Ce sont des enceintes closes (cuves mobiles sans organe d'agitation à l'intérieur) qui tournent sur elles mêmes pour assurer le mélange (fonctionnant par retournement). Ainsi, ils sont aussi appelés mélangeurs à chute libre ou à retournement. Le mélange se fait principalement par diffusion et convection. Pour ce type de mélangeur, le mélange n'est pas très intéressant dans le cas des poudres qui ont tendance à se séparer, ils conviennent plus pour les produits fragiles ou des produits granulés qui s'écoulent bien. Bien qu'ils soient efficaces, la durée de mélange doit être bien optimisée et respectée : une durée trop courte peut conduire à une mauvaise homogénéité tandis qu'une durée trop longue peut entraîner un démélange. L'homogénéité doit donc toujours être contrôlée. Ils peuvent être de formes très diverses : cylindriques (A et B), parallélépipèdes ou cubiques (C), mélangeurs en V ou en Y (D) (Figure 11).

Ces mélangeurs présentent l'avantage d'être hermétiquement clos, par conséquent, aucune dissémination de poudre dans l'atmosphère pendant l'opération n'est observée et sont faciles à nettoyer. Cependant, leur efficacité est limitée lorsque la séparation de poudres est facilitée en raison de tailles et de densités très différentes.

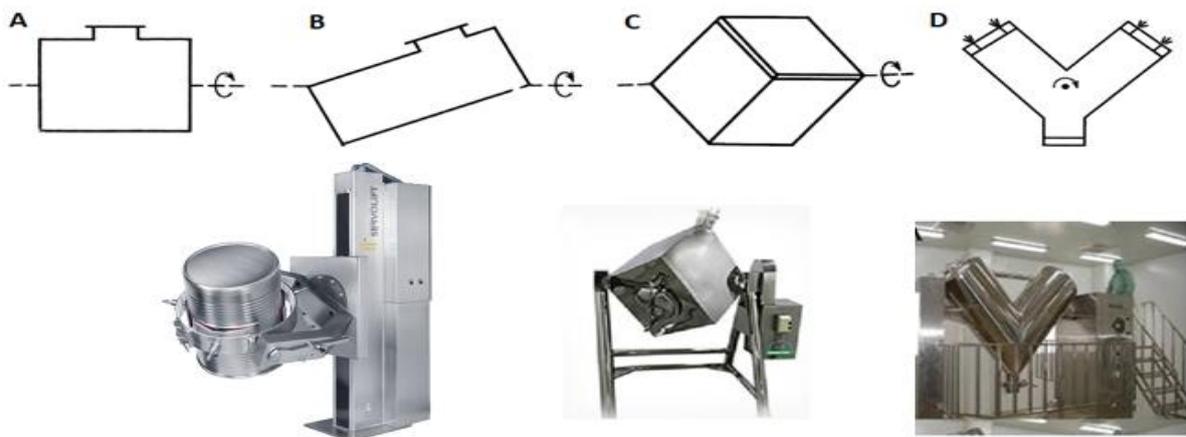


Figure 11: Les tambours mélangeurs industriels.

II.6.2.2 Mélangeurs malaxeurs (convectifs):

Ce sont des mélangeurs à cuves fixe avec organe d'agitation (Figure 12). Ces mélangeurs sont adaptés pour les poudres qui ont des difficultés à se mélanger. Ils peuvent causer une diminution de

la taille des particules. Dans ces mélangeurs, les produits sont malaxés par des bras, des hélices ou des raclettes de formes diverses, on rencontre :

▪ **Système d'agitation vertical :**

- *Mélangeurs planétaires à bras* : le bras, de nature interchangeable selon la préparation à réaliser, tourne à l'intérieur de la cuve et sur lui-même ;
- *Mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale* : constitué d'une cuve conique et d'une vis sans fin le long de la paroi. Le produit est monté par la vis puis retombe sous l'action de son propre poids.

▪ **Système d'agitation horizontal :**

- *Mélangeurs à vis hélicoïdale* : constitué par une vis pleine ou par des rubans hélicoïdaux et peuvent être équipés d'une double enveloppe de chauffage ou de refroidissement ;
- *Mélangeurs type pétrin* : deux bras de forme complexe ressemblant à un Z ou un S, tournent en sens inverse autour de leurs axes parallèles et horizontaux.
- *Mélangeurs à projection et tourbillonnement (à socs)* : dans un cylindre horizontal tournent à grande vitesse des pales en forme de socs de charrue disposées en spirale sur l'axe du cylindre et qui projettent le produit en le faisant tourbillonner de la périphérie vers le centre.

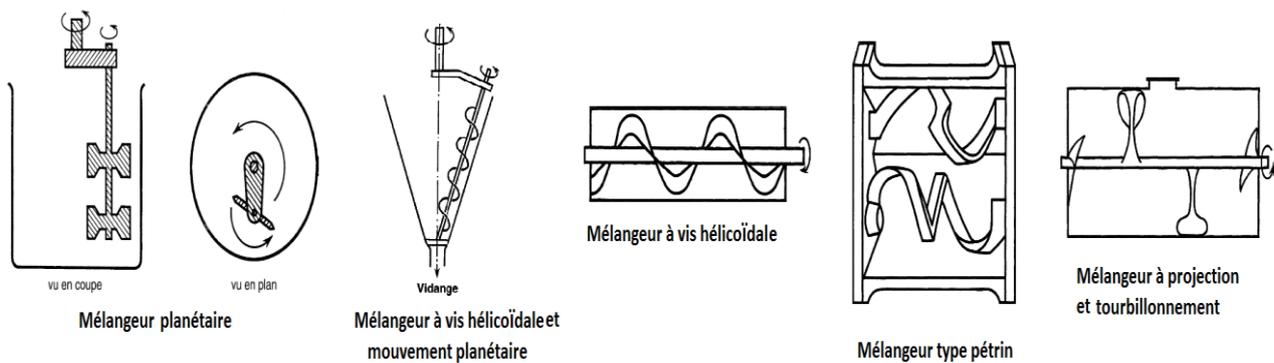


Figure 12: Les mélangeurs malaxeurs.

Le succès de l'opération de mélange dépend de la combinaison de l'équipement utilisé pour mélanger les poudres et des propriétés physiques des poudres. Le mélangeur contrôle les forces que la poudre subira et donc le mécanisme dominant utilisé dans le mélange. Par exemple, les mélangeurs à tambour mélangent par les mécanismes de diffusion et de convection ; tandis qu'un mélangeur planétaire provoque le mélange principalement par convection et cisaillement.

II.7 Contrôle de l'homogénéité

Un examen visuel peut donner une idée sur l'homogénéité d'un mélange de poudre à différentes couleurs.

La confirmation qu'un mélange a atteint un état d'homogénéité adéquat fait l'objet d'un débat important dans l'industrie pharmaceutique. Il existe deux approches principales pour déterminer l'état d'un mélange. Ces approches ont en commun l'objectif de déterminer la répartition du PA dans tout le volume du mélange. La méthode traditionnelle d'évaluation d'un mélange consiste à l'arrêter à différents moments et à analyser le contenu des échantillons prélevés à des endroits spécifiques du volume. Chaque échantillon du mélange est ensuite soumis à une analyse chimique (par chromatographie liquide à haute performance, CLHP) pour déterminer la concentration du constituant d'intérêt (généralement PA). L'uniformité du mélange est ensuite définie comme l'écart type relatif de ces échantillons. Une deuxième approche pour déterminer la progression de l'opération de mélange consiste à effectuer des mesures sur la poudre tout au long du processus de mélange (mesure en ligne), en faisant appel à des techniques de pointes comme la spectroscopie dans le proche infrarouge, technique d'analyse d'image, techniques tomographiques, etc. Ces mesures sont généralement limitées à un seul point sur une surface du mélange. Cette approche est communément appelée, dans l'industrie pharmaceutique, technologie d'analyse de processus, ou PAT (process analytical technology). Ces deux méthodes cherchent à déterminer l'état du mélange à un moment donné.

II.8 Conservation des mélanges

Il est important de conserver rapidement le mélange de poudre après son obtention afin de préserver son homogénéité et sa stabilité face à l'humidité, à la lumière en cas de sensibilité, ou à tout autre facteur environnant qui peut l'altérer. Pour se faire, il est nécessaire de répartir la poudre en dose unitaire tel que paquet, gélules, comprimés, ou en multidose dans des récipients bien secs, hermétiquement clos.

II.9 Conclusion

L'homogénéité d'un mélange revêt une importance capitale dans la fabrication, car une distribution non uniforme des composants dans un mélange peut conduire à un produit non-conforme, réduisant ainsi la qualité et altérant l'efficacité de la forme pharmaceutique.

Le choix judicieux du mélangeur et de ses conditions opératoires, la connaissance des propriétés physicochimiques des poudres, la maîtrise et la validation de l'opération de mélange sont les éléments clés dans l'obtention d'un mélange homogène.

Chapitre III: LA DESSICCATION-LYOPHYLISATION

III.1 Introduction :

La dessiccation (ou séchage) est un procédé critique dans la fabrication pharmaceutique car elle affecte les caractéristiques physiques et chimiques des matériaux et joue un rôle central pour garantir la stabilité, la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Cela implique l'élimination de l'humidité ou des solvants de diverses formulations médicamenteuses, produits intermédiaires ou matières premières. Le procédé de séchage est une étape pratiquement toujours indispensable dans l'industrie pharmaceutique que ce soit pour l'obtention de produits lyophilisés, dans le cadre du procédé de granulation humide ou en pelliculage et pour le séchage de poudres.

La sélection du système de séchage le plus adapté à une application particulière est une tâche difficile et doit prendre en compte des facteurs liés au coût du produit à traiter, aux propriétés physiques et chimiques, à la sensibilité thermique et à l'utilisation finale du produit, ce qui imposera généralement l'emploi de méthodes faisant appel à la chaleur, ou au froid sous pression réduite.

Dans ce chapitre, nous explorerons l'importance du séchage en pharmacie, ses différentes méthodes et les appareils les plus utilisés en industrie pharmaceutique en présentant le mode de fonctionnement ainsi que les avantages et inconvénients de chacune d'entre-elles.

III.2 Définition :

La dessiccation ou séchage est une opération qui consiste à éliminer totalement ou partiellement un corps liquide volatil contenu dans un autre corps non volatil dans des conditions qui respectent l'intégrité de ce dernier. En industrie pharmaceutique, le produit volatil à éliminer est le plus souvent l'eau et le corps à sécher est un solide.

III.3 Intérêt de l'opération de séchage:

Le séchage pharmaceutique revêt une importance significative dans la fabrication de médicaments pour plusieurs raisons :

- ❖ Stabilité améliorée : l'humidité peut causer une dégradation des ingrédients pharmaceutiques actifs et des excipients, entraînant une réduction de l'efficacité et de la durée de conservation. Le séchage atténue ces problèmes et améliore la stabilité des médicaments, garantissant leur efficacité tout au long de la durée de conservation prévue.
- ❖ Élimination du liquide résiduel qui peut être incompatible avec la suite du procédé de fabrication.

- ❖ Le séchage transforme les formulations liquides en poudres ou granulés secs, ce qui les rend plus faciles à manipuler, à conditionner et à transporter. En effet, en réduisant la teneur en liquide, le séchage réduit le poids et le volume des médicaments, améliorant ainsi l'efficacité du transport, du stockage et de la manipulation. Ceci permet aussi de réduire les coûts de transport de matériaux de gros volume (liquides).
- ❖ Solubilité améliorée : Certains médicaments présentent une meilleure solubilité sous leur forme sèche, conduisant à une biodisponibilité et à une efficacité thérapeutique améliorée.
- ❖ Permet de concentrer le PA dans le produit desséché.
- ❖ Pour améliorer ou conserver les bonnes propriétés d'un matériau, par ex. fluidité, compressibilité. Formation d'une poudre ou d'une forme granulaire fluide et uniforme.
- ❖ Prévenir la décomposition en inhibant la croissance microbienne.

III.4 Différents états de l'eau :

On est parfois amené à éliminer l'eau d'un produit, car celle-ci peut favoriser une dégradation par réaction enzymatique ou par hydrolyse et le développement de microorganismes, constituant ainsi un facteur principal d'altération.

L'eau à éliminer peut être présente sous différents états, qui sont :

➤ Eau de constitution :

Il s'agit des molécules d'eau de cristallisation, c'est-à-dire de l'eau liée chimiquement à la molécule, souvent difficile à éliminer sans altérer le produit. Par exemple le lactose qui est un excipient utilisé comme diluant existe sous forme de lactose anhydre et de lactose monohydraté.

➤ Eau d'adsorption :

Une substance placée dans une atmosphère à humidité relative déterminée acquiert une humidité en équilibre avec cette humidité atmosphérique. L'eau va s'adsorber en surface des particules de solides et chaque substance possède un pouvoir d'adsorption propre en fonction du temps d'exposition.

➤ Eau libre :

C'est l'eau qui imprègne un produit à sécher selon les conditions opératoires. Par exemple : l'eau ou un liquide de mouillage ajoutés à une poudre lors de la granulation par voie humide.

La dessiccation élimine l'eau qui se trouve à l'état libre et, plus ou moins, l'eau d'absorption. En général, on n'élimine pas l'eau de constitution.

III.5 Principe de la dessiccation:

Pendant la dessiccation, le solvant à la surface des granules (ou poudre) s'évapore. Ensuite, le solvant migre par capillarité de l'intérieur vers l'extérieur de la masse, remplaçant ainsi celui qui a été éliminé en surface.

Si on décrit la courbe qui représente les variations de la vitesse de séchage en fonction du temps d'un solide humide placé dans un courant gazeux, on observe trois périodes distinctes (Figure 13):

- ✓ Phase AB : phase de mise en température du solide. Il s'agit de la période où la température de l'air augmente à l'intérieur de l'enceinte de séchage et pendant laquelle l'air asséchant fournit la chaleur nécessaire pour élever la température du liquide jusqu'à sa vaporisation.
- ✓ Phase BC : phase de séchage à vitesse constante pendant laquelle la vitesse d'évaporation du solvant et sa vitesse de migration sont égales.
- ✓ Phase CD : Une phase de séchage à vitesse décroissante où le liquide à l'état libre dans le produit se raréfie, il est de ce fait moins aisé d'extraire le liquide à l'état adsorbé.

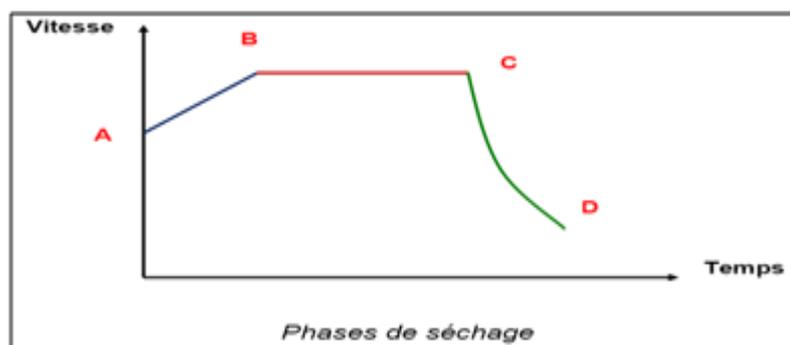


Figure 13: Les phases de séchage- Evolution de la vitesse de séchage en fonction du temps.

III.6 Procédé de dessiccation:

Les procédés de séchage peuvent être classés de plusieurs manières différentes ; selon la méthode de transfert de chaleur : convection, conduction, rayonnement, ou bien selon la méthode de manipulation des solides : statique ou dynamique. Lorsque les séchoirs sont classés selon la méthode de manipulation des solides, le critère majeur à considérer est la présence ou l'absence d'agitation du matériau à sécher. Dans les séchoirs statiques, il n'y a pas de mouvement parmi les particules solides lors du séchage. Dans les systèmes dynamiques, le mouvement des particules peut être induit par la gravité, mécaniquement ou par un courant de gaz ou d'air.

En général, la dessiccation peut se faire par la chaleur (convection, conduction, rayonnement), par le froid, par l'utilisation de déshydratants et à l'air libre (Figure 14).

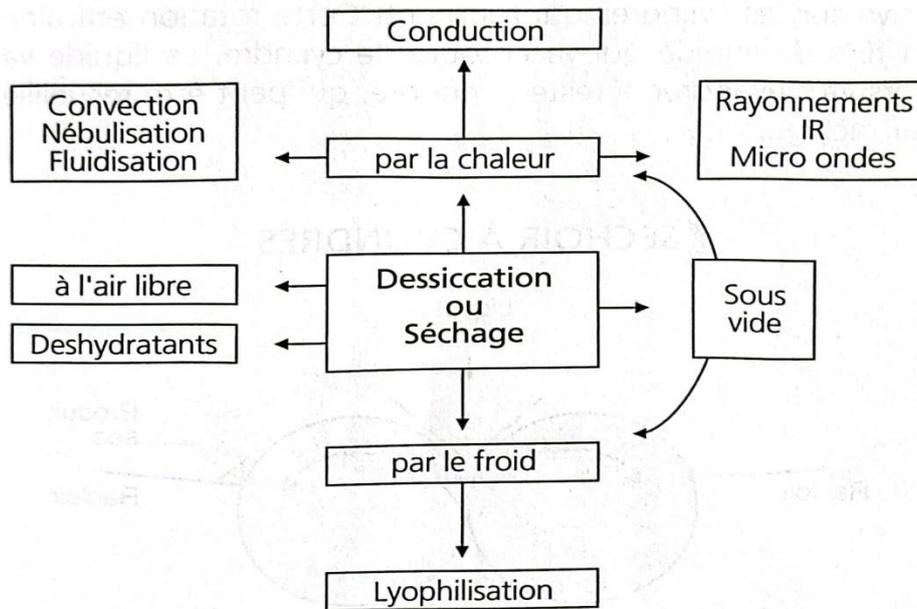


Figure 14: Les différents procédés de dessiccation.

III.6.1 Séchage à l'air libre :

Ce procédé est utilisé pour les plantes dont les PA ne sont pas fragiles. Il est réalisé à l'aide de claies sur lesquelles les substances à dessécher sont étalés en couches peu épaisses. Bien que facile, cette technique de séchage présente l'inconvénient d'être longue, avec un risque de dégradation et de pollution par des insectes.

III.6.2 Séchage en présence de déshydratants :

Les déshydratants sont des produits chimiques avides d'eau capables de capter la vapeur d'eau dégagée lors du séchage. En général, le séchage en présence de déshydratants se fait sous vide et à une température ambiante. Étant donné leur faible capacité d'absorption, ils ne peuvent être utilisés que pour compléter une dessiccation ou déshydrater des substances peu riches en eau. Ils ne sont donc utilisés qu'au niveau du laboratoire.

On cite : le gel de silice, sulfate de calcium (gypse), chlorure de calcium, hydroxyde de sodium.

III.6.3 Séchage par convection -Séchage par l'air chaud:

Le séchage par convection est une méthode couramment utilisée dans de nombreuses industries, notamment l'industrie pharmaceutique, et qui implique l'utilisation de l'air sec et chaud pour éliminer l'humidité de la surface du produit à sécher, généralement par évaporation. Le transfert de chaleur s'effectue par contact direct entre un solide humide et l'air chaud. Le liquide vaporisé est emporté par le milieu de séchage, c'est-à-dire l'air chaud.

Ce procédé est utilisé pour le séchage des granules et des poudres et fait appel à des méthodes discontinues et continues.

III.6.3.1 Méthodes discontinues:

Ces des méthodes où l'appareil est chargé par la totalité du produit à dessécher avant le lancement de l'opération, on distingue :

a. Les étuves à température constantes (étuves à plateaux):

Dans lesquelles les produits à sécher sont placés, en faible épaisseur sur des plateaux superposés, entre lesquels circule de l'air sec et chaud qui élimine l'eau qui imprègne le produit (Figure 15).

L'air est introduit dans l'étuve, il passe par des résistances électriques qui le réchauffent, puis il est poussé par un ventilateur. Cet air circule généralement autour du matériau pour maximiser l'exposition et l'évaporation, il se charge d'humidité avant d'être évacué par la sortie et est remplacé par l'air sec et chaud pour éviter la saturation en vapeur d'eau.

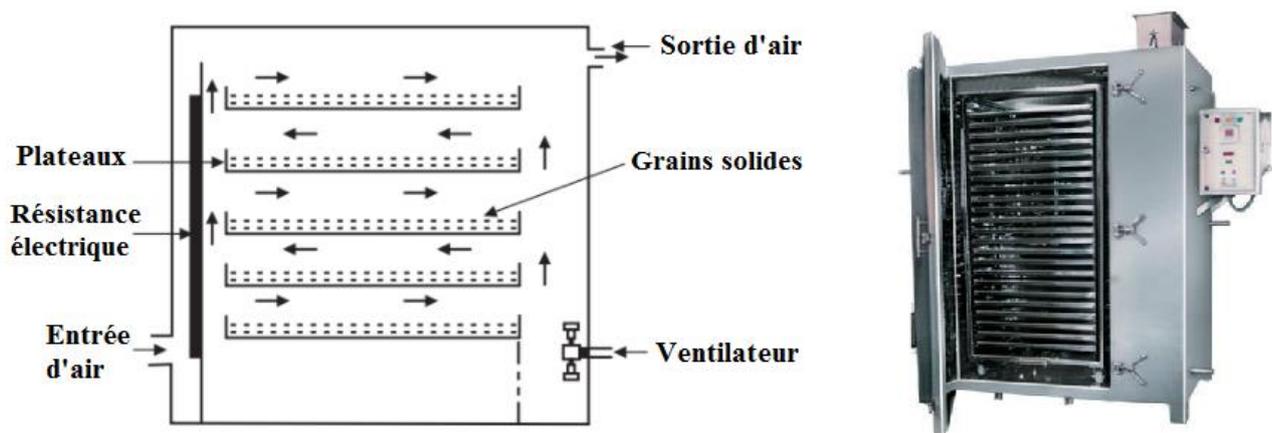


Figure 15: Schéma des étuves à plateaux.

❖ Les avantages du séchage dans les étuves à plateaux:

- Bonne ventilation : lors du séchage l'air chargé par la vapeur d'eau s'échappe de la sortie et est remplacé par l'air sec et chaud, il est ainsi primordial de changer l'air dans l'enceinte pour éviter la saturation en vapeur d'eau.
- Température facile à régler (température doit être homogène dans toute l'enceinte).
- Méthode simple et peu coûteuse : Elle ne nécessite aucun équipement spécialisé et la seule énergie nécessaire est la circulation de l'air et le maintien de la température. De plus sa maintenance est aisée.
- Le séchage à l'étuve ne produit aucun sous-produit nocif, ce qui en fait une méthode de séchage respectueuse de l'environnement.
- Peut être utilisée pour une large gamme de matériaux.

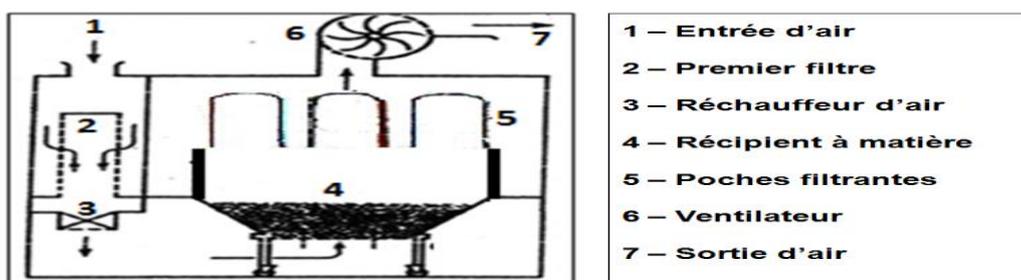
- Absence d'attrition du solide car il s'agit d'un processus statique.

❖ **Inconvénients du séchage dans l'étuve à plateaux:**

- Elles occupent beaucoup d'espace et l'opération de manutention est relativement importante (chargement et déchargement de plateaux).
- Le séchage à l'étuve est une opération longue et discontinue et peut prendre plusieurs heures, voire plusieurs jours, selon la taille et l'épaisseur du matériau à sécher.
- Le taux de séchage peut varier en fonction de l'humidité et de la température de l'environnement, ce qui peut conduire à des résultats incohérents.
- L'exposition des matériaux à l'air peut augmenter le risque de contamination par des microorganismes ou d'autres facteurs environnementaux.
- Méthode de séchage non appropriée pour les produits thermosensibles.

b. Les séchoirs à lit fluidisé:

Ces sécheurs se retrouvent dans la majorité des industries pharmaceutiques car ils constituent une méthode efficace de séchage de poudres ou de granulés. Il s'agit d'un processus dans lequel des particules solides sont librement mises en suspension dans un courant de fluide ascendant (état fluidisé), principalement de l'air. Les granules ou la poudre sont déposés dans un récipient à matière dont le fond perforé permet d'assurer une répartition uniforme de l'air à travers le lit. L'air provoque un brassage de la masse humide, et le séchage se termine lorsque l'humidité finale souhaitée est atteinte (Figure 16).



Séchoirs à lit fluidisé

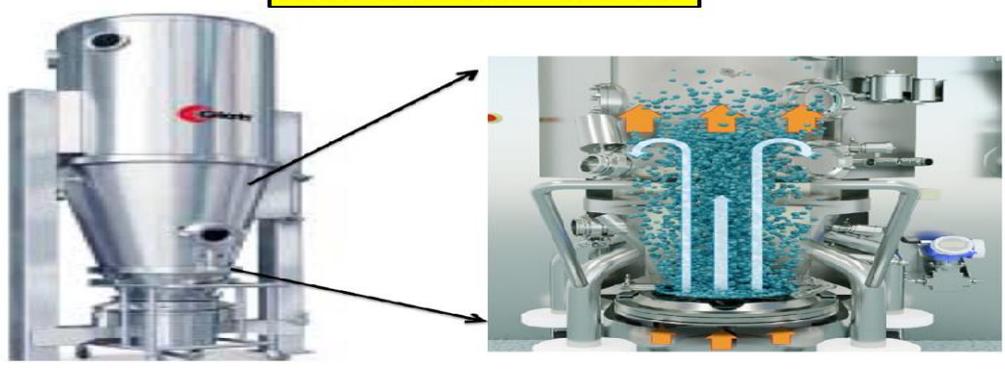


Figure 16: Séchoir à lit d'air fluidisé.

Un paramètre critique pour un séchage approprié du produit est la vitesse de l'air pendant la fluidisation. Il s'agit de la vitesse à laquelle le produit est librement suspendu dans l'air. À cette vitesse, les particules sont en mouvement continu et toutes les surfaces sont exposées à l'air de séchage.

Après avoir traversé le lit de particules, le flux de gaz entre dans le système de filtration pour séparer les particules fines du flux de gaz sortant pour une évacuation externe. Parfois, le flux gazeux sortant est partiellement recyclé pour économiser de l'énergie. La cinétique de séchage des granulés pharmaceutiques comprend deux étapes :

(i) l'étape 1 qui est limitée par le transfert de chaleur et implique l'évaporation de l'eau de surface ou faiblement liée de la surface des granulés et (ii) l'étape 2 qui est l'étape de diffusion de l'humidité du noyau du granulé vers sa surface avant son évaporation.

❖ **Les caractéristiques des matériaux adaptés au séchage en lit fluidisé :**

(1) Bien qu'une grande variété de matériaux soient séchés par fluidisation, les particules aérées et ressemblant à du sable sont plus faciles à fluidiser, tandis que les fines et les solides denses sont difficiles à fluidiser en raison des fortes forces de cohésion dans les premières et bullage du lit des solides denses.

(2) La distribution granulométrique doit être suffisamment étroite pour garantir que la majorité des particules sont fluidisées et que la perte par entraînement est minimisée.

(4) Les agrégats ou grumeaux durs ne sont pas souhaitables car ils peuvent nuire à la fluidité du lit de poudre.

(5) Les particules doivent avoir une résistance mécanique suffisante pour tolérer l'action vigoureuse de mélange par brassage dans le séchoir.

(6) Le produit final ne doit pas être collant pour une décharge efficace du produit séché.

Le lit fluidisé a trouvé des applications dans un large éventail d'industries telles que la pétrochimie, la transformation des matériaux, l'alimentation et la pharmacie. Dans l'industrie pharmaceutique, un lit fluidisé est utilisé non seulement pour le séchage, mais également pour le mélange, la granulation et l'enrobage.

❖ **Les avantages des séchoirs à lit fluidisé :**

Les principaux avantages sont :

- Un système de séchage à grande échelle, rapide.
- Grâce au principe de fluidisation, les particules solides sont intimement mélangées au flux d'air, permettant ainsi un transfert efficace de chaleur et de masse, ce qui conduit également

à un temps de séchage plus court et à un lit de solide résultant homogène.

- L'efficacité du transfert de chaleur et de masse par la fluidisation permet également de sécher des substances sensibles à la chaleur, à des températures plus basses sur des périodes de temps relativement plus courtes par rapport aux autres séchoirs.
- De plus, en raison de la présence de moins de composants mécaniques, le coût de maintenance de l'appareil est faible. La facilité de manipulation lors de l'alimentation en poudre, le transfert de chaleur rapide entre le gaz et les particules fluidisées qui minimisent la surchauffe et la facilité de transport des matériaux dans le séchoir en font un choix attrayant pour l'industrie.
- Un séchoir à lit fluidisé peut être modifié de plusieurs manières pour s'adapter à différents types de solides à sécher. Des vibrations peuvent être appliquées aux matériaux trop humides pour être fluidisés, et un mode de pulvérisation (utilisation d'un jet de gaz à grande vitesse pour déloger les particules) peut être ajouté pour les particules plus grosses qui présentent des irrégularités de surface.
- Etant un système fermé il n'engage aucun contact entre la matière et le manipulateur.

❖ Inconvénients des séchoirs à lit fluidisé:

Les inconvénients du séchage sur lit fluidisé sont les suivants :

- Nécessité des locaux adaptés et consommation électrique élevée,
- Les granulés ne doivent pas être trop humides ;
- Une inadaptation au séchage de particules très fines ou grosses et aux matériaux collants,
- Possibilité de pulvérisation par attrition durant le brassage. Cela provoque la génération de fines particules et l'entraînement de ces dernières par l'air, conduisant à une perte substantielle de produit.

III.6.3.2 Méthodes continues:

Lors du séchage par ces méthodes, l'appareil est alimenté en continu en produits à sécher.

a. Séchoirs continus (séchoirs-tunnels ou séchoirs à contre-courant):

Ce sont des séchoirs composés de bandes transporteuses sur lesquelles les substances à sécher se déplacent à une vitesse choisie. À l'intérieur du séchoir, un courant d'air chaud est pulsé en sens inverse du déplacement de produit, assurant un séchage régulier et progressif (voir Figure 17). En se rapprochant de la sortie, le produit se trouve en contact avec de l'air plus sec, qui éliminera des traces d'humidité les plus difficiles à éliminer.

L'avantage de ces séchoirs est la continuité et la progressivité de la dessiccation. De plus, ils sont intéressants pour le séchage en milieu industriel en raison de leur rendement important.

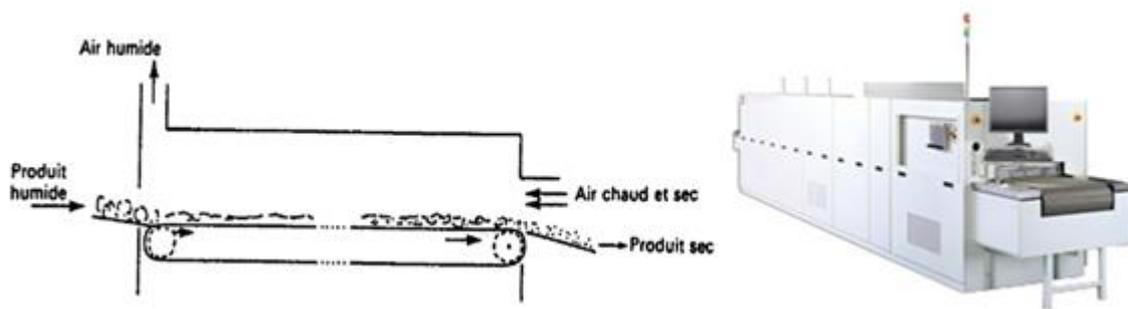


Figure 17: Séchoir tunnel (à contre-courant).

b. Séchage par dispersion (nébulisation):

L'invention du séchage par nébulisation moderne remonte à 1872 par Samuel Percy qui, décrit le processus de séchage par nébulisation comme « le processus de dispersion et de séchage simultanés de substances fluides, et son application dans le but d'épuiser l'humidité de ces substances et de prévenir tout changement chimique destructeur ». La Seconde Guerre mondiale a été une fois de plus le moteur important du développement et de l'adoption du séchage par nébulisation pour la production continue de lait en poudre. Le processus a subi un certain nombre de modifications de conception et est désormais largement utilisé pour convertir des liquides en poudres fluides destinées à des applications diverses. Il s'agit donc de l'une des formes de séchage les plus anciennes et de l'une des rares technologies disponibles pour la conversion d'un liquide en solide sec en une seule opération.

Le séchage par nébulisation est une méthode largement utilisée en industrie pharmaceutique pour convertir une solution ou une suspension en poudre sèche. Le processus consiste à disperser le liquide en un spray de petites gouttelettes, qui sont ensuite séchées par des flux d'air chaud. Au fur et à mesure que les gouttelettes traversent le sécheur, le solvant s'évapore rapidement, laissant derrière lui une poudre sèche. Le produit sec est transporté par l'air et le flux gravitaire dans un système de collecte.

Dans ce procédé de séchage, les gouttelettes sont séchées de façon instantanée car le liquide n'a pas le temps d'atteindre la température de l'air chaud. En effet, un liquide introduit à 25 °C est pulvérisé dans une enceinte où l'air est à 150 °C ce qui le transforme en nébulisats qui n'atteignent pas 60 °C à la sortie de l'appareil. Ceci permet de sécher des substances fragiles, sensibles à la chaleur, à l'oxydation et à l'hydrolyse.

Un séchoir par dispersion typique se compose de trois composantes principales, à savoir une chambre de séchage, un système de dispersion du liquide (buse) et un cyclone de collecte (Figure 18).

Le produit à sécher est acheminé vers le système de dispersion par écoulement par gravité ou par l'utilisation d'une pompe appropriée. Le débit d'alimentation en liquide est ajusté de manière à ce que chaque gouttelette de liquide dispersée soit complètement séchée avant d'entrer en contact avec les parois de la chambre de séchage. L'ensemble de l'opération se déroule en quelques secondes. Les propriétés de la poudre finale peuvent être modifiées par la variation des paramètres de procédé et de formulation.

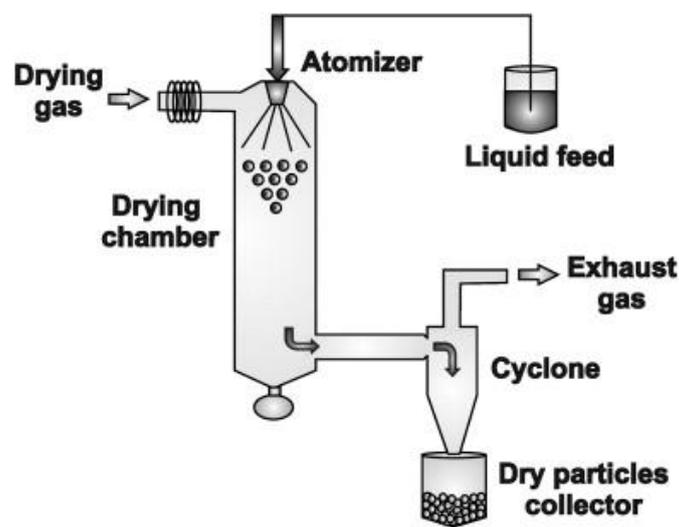


Figure 18: Séchoir par dispersion/nébulisation.

❖ **Système dispersif :**

En termes de processus de séchage par nébulisation, la dispersion est une étape critique dans la production de gouttelettes avec une distribution de taille spécifique et une morphologie souhaitée. La dispersion influence les propriétés physiques du produit final, notamment la taille des particules, le temps de séjour dans la chambre de séchage et la morphologie du produit. Quel que soit le type de buse utilisé, cette dispersion est affectée par des facteurs complexes interdépendants tels que les forces de cisaillement la tension superficielle, la viscosité des gouttelettes et la distribution de la taille des gouttelettes, qui affectent tous la vitesse du jet. La géométrie interne du système de dispersion a également une grande influence sur la définition des propriétés finales des poudres. Il existe plusieurs types de buses/systèmes de dispersion (Figure 19), dont les plus répandus sont décrits comme suit :

- **Système de dispersion à disque rotatif** : le liquide est acheminé vers le centre d'un disque en rotation rapide (3 000 à 50 000 tr/min), où la force centrifuge brise le fluide en gouttelettes. Ils sont largement utilisés dans le séchage par nébulisation de produits pharmaceutiques en raison de leur capacité à traiter tous les types de liquides, y compris les liquides à haute viscosité et suspension qui obstrueraient d'autres buses.
- **Buses sous pression (hydraulique)** : Ces buses fonctionnent en pompant le fluide à travers un orifice sous pression et sont généralement utilisées lorsqu'une distribution étroite de la taille des gouttelettes (taille moyenne de 10 à 400 μm) est requise. Le liquide tourbillonne et quitte la buse sous la forme d'un jet en forme de cône. La taille moyenne des gouttelettes dépend du débit du liquide, de la viscosité et de la pression. Pour les produits très visqueux, des pressions allant jusqu'à 800 atm sont nécessaires pour une nébulisation appropriée.
- **Buse pneumatique (multi-fluide)** : Dans une buse pneumatique ou multi-fluide, le liquide est pulvérisé par un flux de gaz (air ou un gaz inerte tel que l'azote) qui brise le flux d'alimentation en gouttelettes à l'extrémité de la buse. Dans ce cas, la taille moyenne des gouttelettes est contrôlée par le débit d'alimentation en préparation, le débit de gaz et la pression. Les buses pneumatiques sont utilisées pour produire des gouttelettes extrêmement fines (10-100 μm) et pour pulvériser des liquides plus visqueux, qui ne peuvent être traités par les buses à pression.

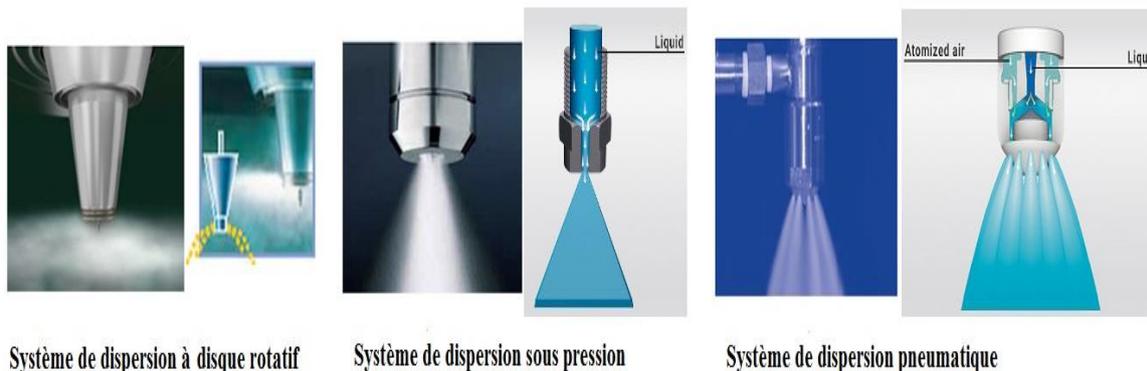


Figure 19: Systèmes de dispersion utilisés dans le séchage par nébulisation.

❖ Flux d'air:

Les séchoirs par dispersion sont classés en fonction du mode d'écoulement dans la chambre de séchage. Il s'agit d'un facteur important définissant l'interaction air-gouttelette. Il est basé sur la position de la buse par rapport au débit d'air d'entrée.

La figure 20 montre trois types de flux d'air couramment utilisés, à savoir le flux à co-courant, à contre-courant et mixte. Dans la configuration à co-courant, l'air de séchage et les gouttelettes se déplacent dans la même direction du haut de la chambre de séchage vers le bas. Dans la configuration à contre-courant, le flux produit et l'air de séchage s'écoulent dans des directions

opposées. Le flux mixte est une combinaison de flux d'air à co-courant et à contre-courant, où le système de dispersion est placé dans la partie centrale de la chambre de séchage et la solution est pulvérisée vers le haut et vers le bas tandis que le flux d'air se déplace vers le bas.

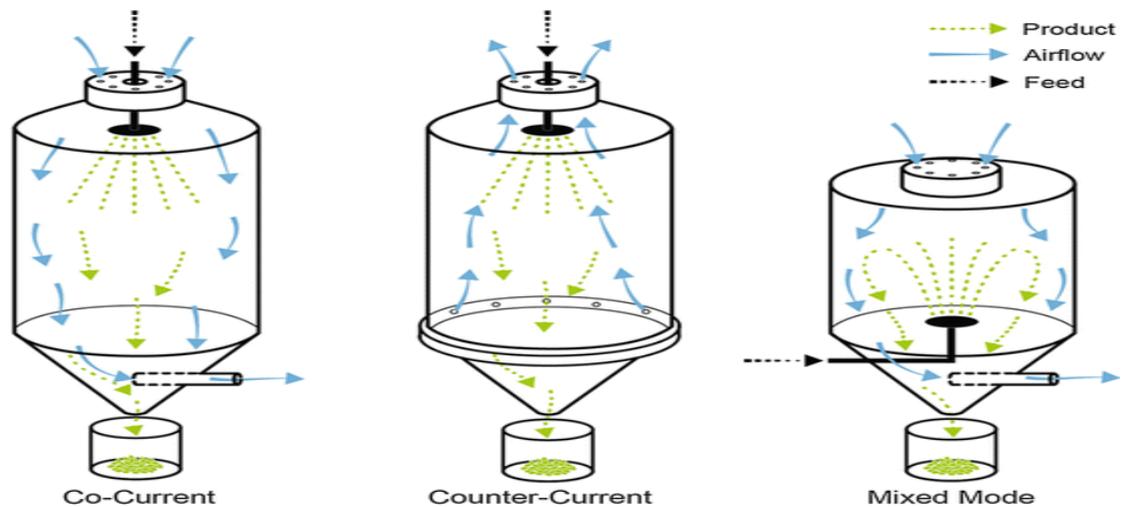


Figure 20: Types de flux d'air dans le système de séchage par nébulisation.

❖ **Avantages de la méthode de séchage par nébulisation:**

Les avantages de cette technique de séchage comprennent un fonctionnement continu, une automatisation complète de l'opération, une flexibilité du processus.

En raison du contact intime entre les gouttelettes et l'air chaud, les taux de transfert de chaleur et de masse sont élevés. Ces facteurs permettent un temps de séjour très court des gouttelettes (5 à 30 secondes). Ce faible temps de contact permet de préserver l'intégrité de la matière (même si celle-ci est relativement sensible à la chaleur).

Des temps de séjour courts conduisent à une préservation efficace des propriétés organoleptiques des particules séchées obtenues, qui sont généralement poreuses avec une faible densité, de forme sphérique et d'une distribution granulométrique étroite. Grâce au séchage par nébulisation, on peut influencer la taille des grains de poudre obtenus en agissant sur la taille des gouttelettes dispersées : plus celles-ci seront fines plus les particules de poudre seront petites.

❖ **Inconvénients de la méthode de séchage par nébulisation:**

Une consommation d'énergie élevée, un coût de maintenance élevé dû au colmatage des buses et une utilisation inadaptée aux matériaux hygroscopiques, sont quelques-uns des inconvénients associés à cette technique de séchage.

❖ **Applications de la méthode de séchage par nébulisation:**

Le séchage par nébulisation est de plus en plus reconnu comme une technique de séchage et de formulation efficace pour le développement pharmaceutique de médicaments et de biomédicaments.

Le séchage par pulvérisation a principalement été utilisé dans la formulation de médicaments à petites molécules hydrophobes, mais il est de plus en plus appliqué au développement de grosses molécules et de biomédicaments.

Dans l'industrie pharmaceutique, le séchage par nébulisation est utilisé pour fabriquer des particules qui entrent dans la composition de formes pharmaceutiques destinées à une administration parentérale, nasale ou pulmonaire, et sont administrées sous forme de suspensions, de poudres ou d'aérosols.

Le séchage par nébulisation peut être utilisé pour produire des formes posologiques solides telles que des comprimés et des capsules en utilisant des granulés séchés ou en comprimant directement la poudre séchée obtenus par cette technique. Les particules sphériques produites par nébulisation s'écoulent généralement mieux que les particules séchées par d'autres procédures conventionnelles (pour le même produit), car les particules sont plus uniformes en taille et en forme.

III.6.4 Le séchage par conduction :

Le séchage par conduction consiste à déposer le produit à sécher sur une paroi solide portée à une température élevée par chauffage.

L'armoire de séchage sous vide est l'appareil statique le plus couramment utilisé pour ce mode de séchage.

III.6.4.1 Armoire de séchage sous vide :

Les produits à sécher sont placés en faible épaisseur sur des plateaux où la chaleur est transmise par des résistances électriques ou par un fluide chaud circulant dans des tubes constituant les étagères (Figure 21). L'abaissement de la pression permet d'effectuer l'opération à une température plus basse, sans mettre en danger les matériaux à sécher. Les chambres sont sous vide et à température douce.

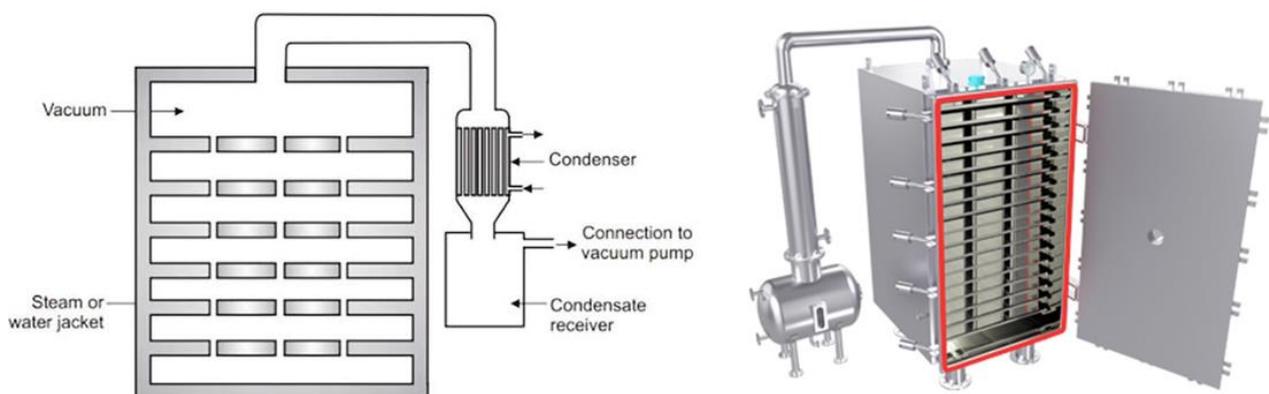


Figure 21: Armoire de séchage sous vide.

❖ **Avantages de la méthode de séchage sous vide :**

- Est plus rapide que le séchage à l'air car elle utilise une pression réduite pour éliminer l'humidité des matériaux.
- Fournit un taux de séchage uniforme dans tout le matériau, ce qui donne des résultats cohérents et reproductibles.
- S'effectue à température modérée, ce qui évite la dégradation ou la dénaturation des matériaux sensibles à la chaleur.
- Est effectuée dans un système fermé, ce qui réduit le risque de contamination par des facteurs environnementaux.
- Consomme moins d'énergie que les autres méthodes de séchage car elle nécessite des températures plus basses.

III.6.5 Séchage par rayonnement:

- **Infrarouges :** Le séchage infrarouge (IR) utilise l'énergie du rayonnement infrarouge pour chauffer directement le matériau. L'énergie appliquée accroît l'agitation moléculaire dans le produit, ce qui entraîne un dégagement de chaleur, et par conséquent, la vaporisation de l'eau. Cet échange d'énergie s'effectue sans qu'aucun contact ne soit nécessaire. Le produit est déposé sur un convoyeur à bande équipé de lampes infrarouges situées à environ 30 cm au-dessus du produit. Ce séchage peut aussi être appliqué dans des étuves. Il s'agit d'un système de dessiccation statique spécialement utilisé pour le séchage d'herbes et de substances végétales. Bien que ce mode de dessiccation assure un séchage régulier, il est relativement long et présente l'inconvénient d'un prix de revient élevé.
- **Séchage par micro-ondes :** Ce procédé consiste à placer le produit à dessécher dans un champ électromagnétique élevé. L'énergie de séchage est provoquée par la vibration et la rotation à très grande vitesse des molécules d'eau sur elles mêmes. Ce mouvement de rotation génère une friction moléculaire et produit une augmentation de la température. Cette technique peut être utilisée pour la dessiccation de granules ou d'extraits de végétaux.

III.6.6 La lyophilisation

III.6.6.1 Définition:

La lyophilisation est un procédé de déshydratation basé sur le principe physique de sublimation. Cela signifie que lors de cette opération, l'eau contenue dans le produit à dessécher, préalablement transformée en glace, est directement vaporisée sans passer par l'état liquide.

Étymologiquement, le mot « lyophile », de racines grecques « lyo- » et « -phile », signifie «ami des solvants» ou « qui aime les solvants ». En effet, le produit résultant de la lyophilisation, appelé lyophilisat, se présente sous forme solide, poreuse et friable. Il se caractérise par son avidité importante en eau (Figure 22). La lyophilisation est aussi appelée **cryodessiccation**, voire **cryosublimation**.

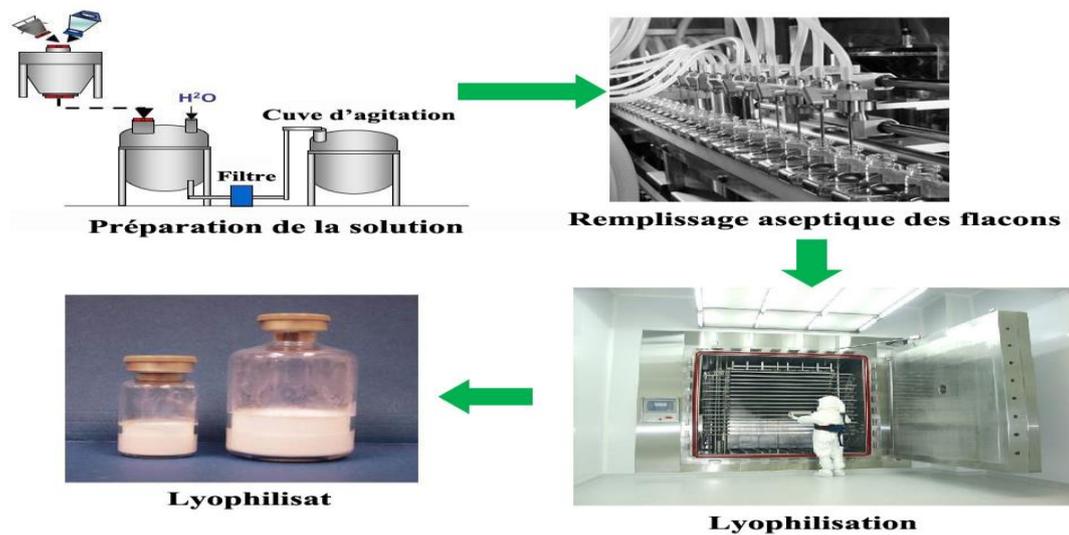


Figure 22: Obtention de lyophilisats injectables à partir d'une solution par lyophilisation.

III.6.6.2 Principe et théorie:

Les corps purs peuvent exister sous trois états différents: solide, liquide et gazeux. Le passage d'un état physique à l'autre dépend de la température et de la pression (Figure 23). Le point triple est un élément clé du diagramme température/pression de l'eau. Au niveau de ce point triple, l'eau peut se présenter sous forme solide, liquide et gazeuse (Coexistence des trois états), et en modifiant la température et la pression autour de ce point, on fait passer l'eau d'un état à un autre. En effet, lorsque la pression et la température sont basses, l'eau congelée (solide) peut être directement transformée en gaz.

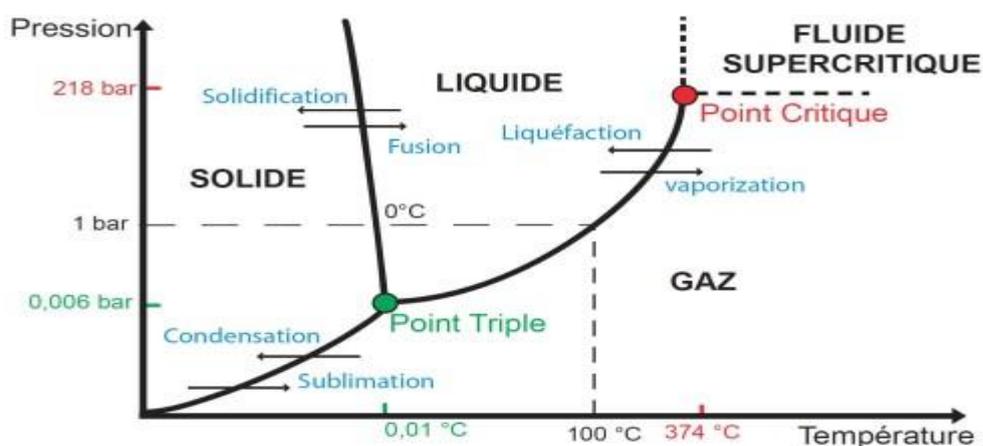


Figure 23: Diagramme des phases de l'eau.

Soit deux enceintes A et B (Figure 24):

- ✓ Enceinte A (chambre de lyophilisation) : refroidie à une température T_A de telle sorte que le produit à dessécher soit congelé.
- ✓ L'enceinte B (condenseur) : est amenée à une température T_B encore plus basse ($T_B < T_A$).

Une large tubulure relie les deux enceintes.

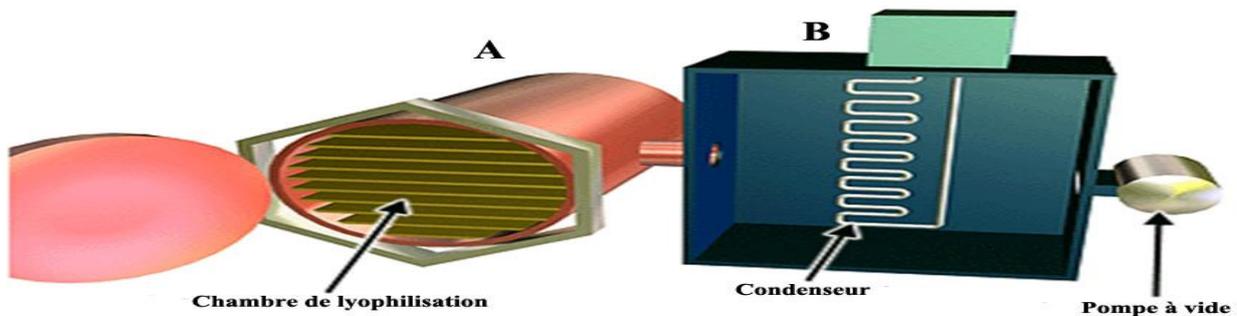


Figure 24: Les composants d'un lyophilisateur.

La congélation, étant une étape de solidification, elle se déroule à pression atmosphérique. Pour initier la sublimation, il est nécessaire en premier lieu d'abaisser la pression de vapeur d'eau dans l'enceinte au-dessous du point triple en créant le vide ($P_B < P_A$).

La différence de pression de vapeur entre l'enceinte A et l'enceinte B est le moteur de la lyophilisation. Elle provoque le déplacement de vapeur de A vers B ou elle se transforme en glace (la glace est sublimée en maintenant la température de celle-ci inférieure à sa température de fusion). Ceci continue jusqu'à ce que toute la vapeur d'eau de A soit transférée dans B, ne laissant qu'un résidu sec en A.

Pendant la lyophilisation, l'eau passe d'un état liquide à un état solide par congélation. L'eau à l'état solide passe ensuite à l'état gazeux par sublimation et cette vapeur d'eau dégagée est condensée en solide (Figure 25).

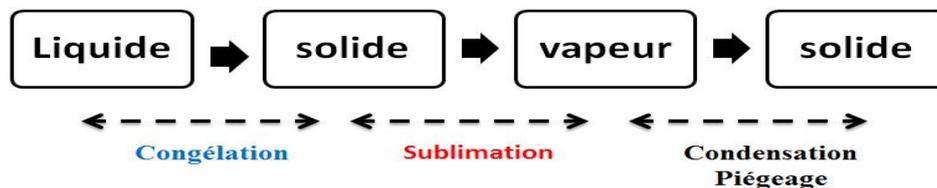


Figure 25: Les changements d'états de l'eau lors de la lyophilisation.

III.6.6.3 Composition d'un lyophilisateur:

Un lyophilisateur est généralement constitué d'une chambre de séchage (chambre de lyophilisation) pour déposer le produit à lyophiliser, d'un condenseur qui sert à piéger la vapeur d'eau et d'un système de pompage. En plus, d'un système de réfrigération et d'une source de chaleur.

a. Une chambre de lyophilisation: qui doit être construite à partir de matériaux faciles à nettoyer et non corrosifs ; généralement en acier inoxydable. On peut accéder à cette chambre par une porte battante, et elle est dotée d'un dispositif de bouchage des flacons. La chambre de lyophilisation remplit deux fonctions principales : fournir un environnement sûr pour le produit pendant tout le processus de lyophilisation et fournir la température et la pression nécessaires pour conduire chaque étape du procédé de lyophilisation. Cette chambre contient des étagères qui sont des supports sur lesquels sont posés les produits à lyophiliser et qui sont contrôlées par le fluide caloporteur (sublimation) ou réfrigérant (congélation) : les étagères nécessitent un contrôle de la température puisque les processus de chauffage et de refroidissement ont lieu à l'intérieur de la chambre. Les flacons munis de bouchons entrouverts (Figure 26); qui facilitent le passage de la vapeur d'eau, sont placés sur ces étagères.

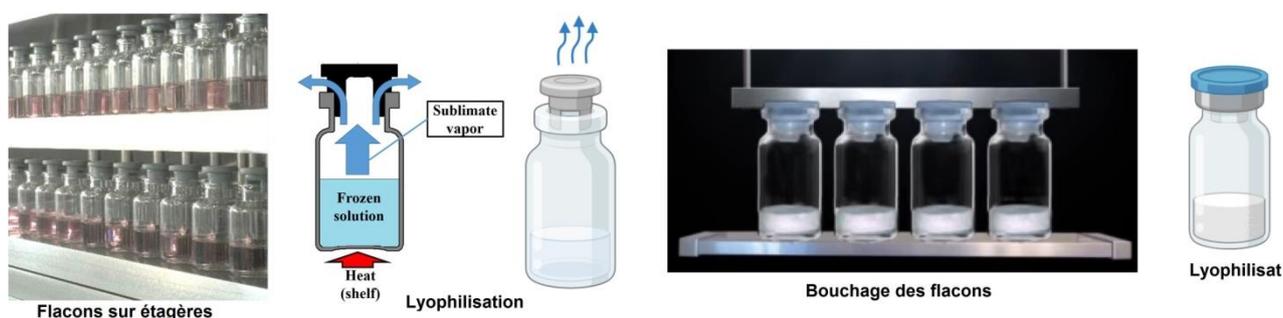


Figure 26: Flacons de lyophilisation.

À l'échelle industrielle, les lyophilisateurs peuvent être équipés d'un système de nettoyage et de stérilisation pour les zones de traitement aseptique et de systèmes de décontamination du système, permettant d'obtenir un environnement sec et stérile.

b. Condenseur: Tous les lyophilisateurs sont équipés de condenseur dont la fonction principale est de collecter la vapeur d'eau libérée par la sublimation de la glace. Le condenseur doit avoir une surface et une capacité de refroidissement suffisantes pour geler toute la vapeur générée pendant le processus de sublimation. La vapeur d'eau entre en contact avec la surface du condenseur et se transforme en cristaux de glace. Le condenseur est aussi appelé piège à froid car en condensant les vapeurs d'eau il régule le volume des gaz à l'intérieur de l'enceinte.

c. Pompe à vide: La pompe à vide est reliée au condenseur. Elle assure le vide dans tout le système. Elle sert à vider les gaz non condensables et limitent l'échange thermique entre le produit à lyophiliser et le milieu. L'air et la vapeur d'eau sont retirés de l'enceinte grâce à cette pompe à vide. Sa caractéristique principale réside donc dans le degré de vide qu'elle peut générer.

III.6.6.4 Réalisation technique de la lyophilisation

Typiquement, un cycle de lyophilisation est composé de trois phases principales : La congélation, la dessiccation primaire et la dessiccation secondaire. Ces phases sont successives et indissociables.

1. L'étape de congélation : transforme l'eau à l'état libre (liquide) en cristaux de glaces (solide);
2. L'étape de dessiccation primaire (sublimation) : permet de sublimer les cristaux de glace formés;
3. L'étape de dessiccation secondaire (désorption) qui élimine l'eau liée et non congelée adsorbée à la surface des pores de la matière sèche ou incluse dans la masse du lyophilisat.

La figure 27 représente schématiquement les variations de la température des étagères et la pression de la chambre lors des différentes étapes de la lyophilisation.

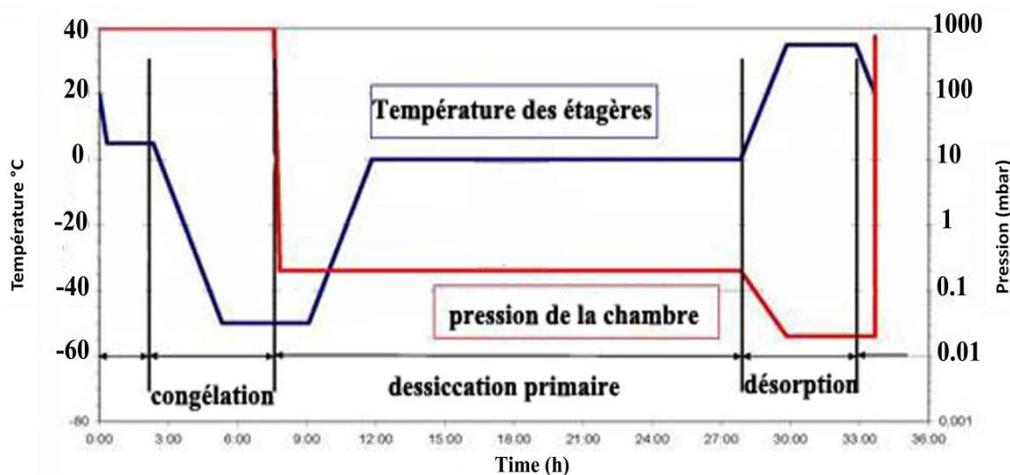


Figure 27: Changement de température et de pression lors d'un cycle de lyophilisation.

a. La congélation:

La congélation joue un rôle capital dans la lyophilisation. Deux paramètres maîtrisables sont à prendre en compte durant cette étape: la température minimale de congélation et la vitesse de refroidissement. Cette étape doit être conduite à une température suffisamment basse (entre -40°C et -80°C) et dans un temps relativement court pour atteindre rapidement le point eutectique de cristallisation des mélanges, ainsi que pour éviter l'altération du produit. En effet, la taille des cristaux de glace formés a un impact significatif sur la qualité du produit final.

En règle générale, une congélation rapide favorise la formation de petits cristaux de glace ce qui permet de préserver la structure du produit et de prévenir son effondrement pendant ou après la lyophilisation. Le produit final serait donc poreux et de la qualité requise. En revanche, la congélation lente produit des cristaux de glace de grande taille. Cela endommage mécaniquement le produit.

La congélation peut être effectuée sur les étagères du lyophilisateur ou dans une unité de congélation externe. Les options pour la congélation externe incluent les congélateurs de laboratoire, les appareils de congélation par rotation ou en coquille, et la congélation par immersion.

- ✓ **Congélation sur des étagères pré-refroidies (*Pre-cooled shelf method*)** : les flacons sont placés sur les étagères du lyophilisateur qui ont déjà été refroidies à une température de - 40 °C à - 45 °C.
- ✓ **Congélation progressive (*Shelf-ramped freezing*)**: Ici, les flacons contenant le produit sont placés sur les étagères du lyophilisateur, et la température des étagères diminue ensuite linéairement (0,1 °C/min jusqu'à 5 °C/min, en fonction de la capacité du lyophilisateur) dans le temps.
- ✓ **Congélation par immersion (*Quench freezing*)** : est réalisée par immersion des flacons dans de l'azote liquide ou du propane liquide (environ -200°C) ou dans un bain de glace carbonique/acétone ou de glace carbonique/éthanol (environ - 80 °C), assez longtemps pour une solidification complète. Les flacons sont ensuite placés sur une étagère pré-refroidie. Bien qu'il ait été rapporté que la congélation externe par immersion pourrait être avantageuse pour certaines applications, cette méthode de congélation incontrôlée favorise la formation de cristaux de glace hétérogènes et n'est pas applicable à la fabrication à grande échelle.
- ✓ **Congélation par rotation (*en coquille*)** : deux méthodes existent; la congélation par rotation horizontale et la congélation par rotation verticale (Figure 28). Dans la première méthode, le flacon est à moitié immergé dans un bain frigorifique où il est animé d'un mouvement de rotation horizontale lent. Lors de la deuxième méthode, de l'air ou de l'alcool à très basse température est envoyé sur un flacon animé de mouvement de rotation verticale.

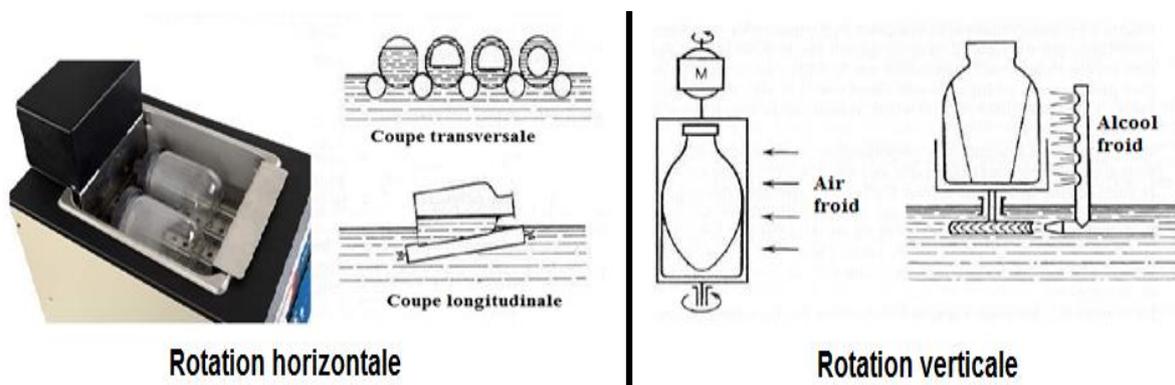


Figure 28: Congélation par rotation (en coquille).

D'autres méthodes de congélation existent : Brouillard de glace (Ice fog), ultrason (Ultrasound-controlled ice nucleation) et l'électrocongélation (electrofreezing).

b. La sublimation (dessiccation primaire):

La sublimation désigne un phénomène physique de passage d'un corps de l'état solide à l'état gazeux, sans qu'il y ait passage intermédiaire par l'état liquide. Cette étape correspond à l'élimination du solvant (congelé) par sublimation sous vide avec piégeage des vapeurs au niveau d'un condenseur (basse T°C). Une pompe à vide maintient une pression basse à l'intérieur de cet ensemble.

La sublimation est une réaction qui consomme de la chaleur ou des calories, c'est-à-dire une réaction endothermique. Il est donc essentiel de fournir de la chaleur au produit congelé afin d'éviter un refroidissement excessif, qui pourrait entraîner un blocage de la réaction de sublimation. Les plateaux de la chambre de séchage peuvent être chauffés par une résistance électrique ou par un fluide circulant à l'intérieur des plateaux (Il faut impérativement que la température de la masse soit maintenue en dessous de sa température de fusion).

La sublimation se produit grâce à l'énergie fournie au produit à l'état congelé, et aussi grâce à la différence de pression entre la pression de vapeur d'eau du front de sublimation (interphase entre la couche sèche et la couche congelée du produit) et la pression de la vapeur d'eau dans la chambre de séchage.

Durant ce processus deux phénomènes thermodynamiques sont observables: **les transferts de chaleur** et **les transferts de matière (masse)**. Le transfert de la chaleur se fait par chauffage des étagères. Pour le transfert de la matière, il se fait par mouvement de la vapeur d'eau allant du cœur de la masse congelée à la périphérie. On observe aussi un transfert des vapeurs d'eau vers l'enceinte du lyophilisateur qui sont ensuite piégées par le condenseur (Figure 29).

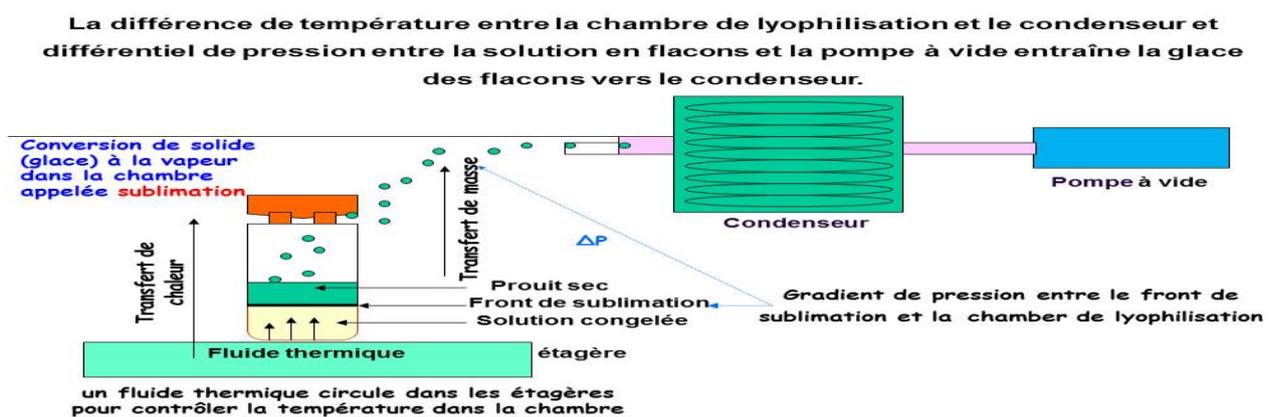


Figure 29: Schéma représentant le transfert de la chaleur et le transfert de la matière lors de l'opération de lyophilisation.

La maîtrise de la sublimation, une phase très complexe, est essentielle. Si la chaleur fournie est trop élevée, le flux de vapeur emportera avec lui un peu du produit à lyophiliser. Si la sublimation est trop rapide, il restera de l'eau dans le produit final, ce qui entrainera une altération de la structure

poreuse à l'arrêt de l'opération. Au contraire, si l'étape est trop longue, des molécules actives seront altérées. Seule l'optimisation assurera une sublimation réussie.

c. La désorption ou dessiccation secondaire:

Après la sublimation des cristaux de glace, des molécules d'eau restent fixées sur le produit. Il est nécessaire d'éliminer cette eau, car sa présence pourrait nuire à la qualité du produit lyophilisé. Une dernière étape de désorption appelée phase de dessiccation secondaire est donc réalisée à une très basse pression. Cette dernière commence lorsque toute la glace a été sublimée. Dans cette étape, il est important de maintenir la température des étagères au-dessous de 30 °C (pouvant aller jusqu'à 50 °C), afin de conférer suffisamment d'énergie aux molécules d'eau restantes pour favoriser leur élimination.

Une attention particulière est accordée pour garantir que la température ne dépasse pas les valeurs auxquelles les composants du produit sont dégradés ou modifiés (ceci est particulièrement important pour les produits thermosensibles comme les produits biologiques).

III.6.6.5 Les avantages et les inconvénients de la lyophilisation:

❖ Avantages du séchage par lyophilisation:

- Le processus s'effectue à une température basse et convient donc aux substances médicamenteuses sensibles à la chaleur et à la dégradation par hydrolyse.
- Étant donné que les matériaux séchés ont une structure poreuse, le produit peut être instantanément reconstitué par l'ajout d'un simple diluant stérile.
- Le processus réduit le poids et le volume des échantillons, ce qui facilite le stockage et réduit les coûts de transport.
- Augmente la stabilisation des substances actives: les matériaux lyophilisés ont une durée de conservation plus longue que les produits séchés par d'autres méthodes, car ils sont moins sujets à la dégradation au fil du temps.
- Améliore la solubilisation de la substance traitée.
- Obtention de formes sèches stériles : Le produit est traité dans un environnement aseptique, ce qui réduit le risque de contamination par des facteurs environnementaux.
- La lyophilisation préserve l'intégrité physique et chimique des matériaux en éliminant l'humidité sans provoquer de dommages thermiques.
- Conserve la vie des microorganismes et tissus biologiques.
- Étant donné que le produit est scellé sous vide, la dénaturation par oxydation est considérablement réduite.

❖ Inconvénients du séchage par lyophilisation:

- La lyophilisation est un processus complexe qui nécessite une expertise, une installation complexe et coûteuse et un équipement spécialisé.
- Cycle de lyophilisation long (fonction du volume à traiter) avec coûts énergétiques élevés.
- Les paramètres à maîtriser sont nombreux (Le développement du cycle de lyophilisation peut également être un défi, nécessitant une expertise approfondie)
- Produits de lyophilisation onéreux.
- Les composés volatils peuvent être éliminés par aspiration sous vide poussé, ce qui peut entraîner des modifications du pH du produit final.

III.6.6.6 Applications:

Le champ d'application de la lyophilisation se concentre principalement dans le domaine pharmaceutique et de la microbiologie, le domaine médical et le domaine agro-alimentaire.

A. Le domaine pharmaceutique et de la microbiologie:

- Conservation de souches microbiennes, virales ou bactériennes. On cherche ici à garder en vie un nombre d'éléments suffisants pour que, placés dans des conditions favorables, ils se multiplient et redonnent la souche de départ. Conserver sans altération leur morphologie, leurs propriétés biochimiques et biologiques, particulièrement leur pouvoir pathogène et leurs caractéristiques antigéniques.
- Lyophilisation de produits pharmaceutiques tels que des composés chimiques, des formulations parentérales, des vaccins, ainsi que les produits de diagnostic et les formes phytogaléniques. Inclus dans cette catégorie les produits de biotechnologie qui se composent principalement de produits à base de protéines.
- La lyophilisation garantit la conservation de produits qui pourraient être instables en solution (antibiotiques par exemple).
- La lyophilisation permet d'obtenir un produit poreux facile à reconstituer en solution ou en suspension.
- Fabrication des lyocs, à dissoudre instantanément dans un peu d'eau ou fondre dans la bouche.
- Conservation de produits biologiques altérables tels que les vaccins, les enzymes.

B. Le domaine de la médecine:

- Préparation de plasma sec et des produits de fractionnement plasmatique tels que l'albumine, les globulines, le fibrinogène.
- Conservation des greffons d'origines animales ou humaines: artères, fragments de peau, cornée, os, la dure-mère, cartilages.

- En médecine vétérinaire: la lyophilisation des vaccins et la lyophilisation de tissus et de cellules.

III.6.6.7 Contrôle du lyophilisat:

1. Propriétés physiques du lyophilisat:

La morphologie du lyophilisat, sa couleur ainsi que sa texture, sa porosité font partie intégrale des critères de qualité recherchés. Ils sont directement liés aux conditions opératoires du procédé. Par exemple : une congélation incomplète provoque la formation d'une croûte à la surface du lyophilisat, formation liée à l'hétérogénéité de la structure congelée.

Le lyophilisat doit être de couleur uniforme, suffisamment sec, suffisamment poreux, stérile et apyrogène, libre de particules et chimiquement stable.

2. Mesure du pH :

Le pH est mesuré avant la lyophilisation et lors de la reconstitution du produit fini. Tout changement de pH justifie une enquête plus approfondie car il peut être signe de non-conformité du produit final.

3. L'humidité résiduelle du lyophilisat:

Le contrôle de l'humidité résiduelle établit la quantité d'humidité restante dans le produit après lyophilisation. Cette analyse apportera une preuve du succès et de l'efficacité du processus de lyophilisation et déterminera la durée de conservation du produit fini.

- La méthode la plus ancienne est la méthode gravimétrique qui consiste à peser le lyophilisat avant et après séchage à l'étuve à 100 °C.

- La méthode la plus recommandée est celle de la détermination de la teneur en eau de Karl Fischer. Elle consiste à faire réagir l'eau résiduelle du lyophilisat avec un réactif iodo-sulfureux en présence d'une base et de méthanol suivant une réaction d'oxydo-réduction. La quantité d'eau est calculée à partir de la quantité d'iode consommée afin d'atteindre le point final de la réaction suivante :

$$\text{CH}_3\text{OH} + \text{SO}_2 + 3 \text{RN (base)} + \text{H}_2\text{O} + \text{I}_2 \rightarrow 2 [\text{RNH}]\text{I} + [\text{RNH}]\text{SO}_4\text{CH}_3$$

4. Un essai de dissolution (reconstitution): pour s'assurer d'une mise à disposition efficace et rapide du principe actif.

5. Dosage du principe actif: grâce à la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

6. L'analyse thermogravimétrique (ATG) peut être utilisée pour déterminer les changements physico-chimiques lorsque l'échantillon commence à se décomposer lorsqu'il est exposé à des températures élevées.

III.7 Conclusion :

Le séchage est une étape vitale qui influence la stabilité, la qualité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. Il joue un rôle essentiel en garantissant que les médicaments restent sûrs et efficaces tout au long de leur durée de conservation. Les fabricants de produits pharmaceutiques doivent sélectionner soigneusement la méthode de séchage appropriée en fonction des caractéristiques de leur produit et respecter des exigences réglementaires strictes. À mesure que la recherche pharmaceutique continue de progresser, des technologies de séchage innovantes sont susceptibles d'émerger, améliorant encore l'efficacité et la précision de cette étape essentielle de fabrication.

En résumé, chaque méthode de séchage a ses avantages et ses inconvénients, et le choix de la méthode dépend de la nature du matériau à sécher et des caractéristiques souhaitées du produit final.

Chapitre IV: LA GRANULATION

IV.1 Introduction

Dans l'industrie pharmaceutique, où la plupart des produits fabriqués sont de formes solides, la manipulation et le transport des poudres sont particulièrement importants. Lors de la fabrication des comprimés par exemple, les caractéristiques de la poudre influencent fortement la qualité du produit fini. Deux des propriétés les plus essentielles d'une poudre sont sa coulabilité et sa compressibilité. La première propriété est importante lors de l'opération de mélange et les deux caractéristiques affectent la procédure de compression. Or, nombreuses sont les poudres ou mélanges de poudres qui présentent de mauvaises propriétés d'écoulement, une déformation plastique réduite lors de la compression, en plus du risque de ségrégation, ce qui posent des problèmes lors des opérations de mise en forme pharmaceutique. Pour y remédier, on fait souvent appel au procédé de granulation qui permet de minimiser la ségrégation, de faciliter la manutention et éventuellement d'obtenir une meilleure coulabilité des poudres.

IV.2 Définition

La granulation est une opération pharmaceutique permettant d'agrandir la taille des particules par un processus d'agglomération. Autrement dit, la granulation est un procédé dans lequel des particules de poudre cristallisées or amorphes sont assemblées pour former des particules solides de plus grosses tailles (entités multiparticulaires) plus ou moins résistantes et poreuses appelés grains ou granules/granulés et dans lesquels les particules initiales originales peuvent encore être identifiées. Ces grains ont des propriétés physiques différentes des produits de départ. Le processus de granulation transforme les poudres en granules à écoulement libre, sans poussière et faciles à compresser.

La granulation constitue alors une des étapes les plus importantes de l'ensemble des opérations pharmaceutiques, en effet, elle s'intègre comme étape intermédiaire dans le procédé de fabrication des comprimés. Toutefois, elle permet aussi de concevoir des granulés qui peuvent également être conditionnés directement en gélules ou en sachets.

IV.3 But de la granulation

Cette opération présente un certain nombre d'avantages :

- ✓ La granulation permet d'obtenir des grains de taille et de composition homogène en cas de mélange de particules de tailles et/ou de densité différente. Elle permet d'assurer un dosage

précis du PA dans la forme pharmaceutique (gélule, comprimé) et de maintenir l'homogénéité et la stabilité du mélange.

- ✓ La granulation va permettre d'améliorer les propriétés d'écoulement de la matière, grâce à la transformation des particules irrégulières de tailles très variables et de composition hétérogène en particules de plus grandes tailles (calibrés) qui sont assez semblables (sphériques) et de même composition.
- ✓ La granulation permet d'effectuer une densification de la poudre ce qui peut avantageusement réduire l'émanation de poussières lors de la manipulation et donc le risque de contamination croisée et d'exposition des opérateurs à des substances toxiques.
- ✓ La granulation assure une agglutination plus forte des particules donc une cohésion suffisante pour favoriser une compression aisée avec obtention de comprimés durs et peu friables résistants aux sollicitations mécaniques de transport, pelliculage et conditionnement.
- ✓ Garantie une biodisponibilité adéquate du principe actif ; en effet la porosité des grains favorise la pénétration de l'eau à travers les pores donc facilité de la désagrégation, et meilleure dissolution.

IV.4 Procédés de granulation

Plusieurs procédés de granulation existent et peuvent être catégorisés en méthodes de granulation par voie humide, granulation par voie sèche et autres process (extrusion-sphéronisation, granulation par fusion et nébulisation).

La technologie de granulation pharmaceutique continue d'évoluer et diverses techniques et technologies améliorées, modifiées et nouvelles ont été mises à disposition de l'industrie tout au long de cette évolution.

IV.4.1 Granulation par voie humide

La granulation humide est la technique de granulation la plus répandue et la plus couramment utilisée malgré le fait qu'elle implique plusieurs étapes tels que l'humidification, le séchage et le broyage/tamassage, qui sont complexes, longs et coûteux nécessitant un grand espace et plusieurs équipements.

IV.4.1.1 Définition

Le processus consiste à ajouter un liant liquide au lit de poudre en mouvement permettant aux particules de poudre de s'agglutiner ensemble pour produire des granulés. Le liquide contient un solvant volatil qui est éliminé par séchage afin d'obtenir des granules secs. Cette opération consiste à créer des ponts liquides entre les particules solides, de manière à pouvoir agglomérer celles-ci en

petits granulés humides ; puis au cours du séchage, ces ponts liquides se transforment en ponts solides par élimination du solvant et cristallisation du liant dissous entre les particules (Figure 30).

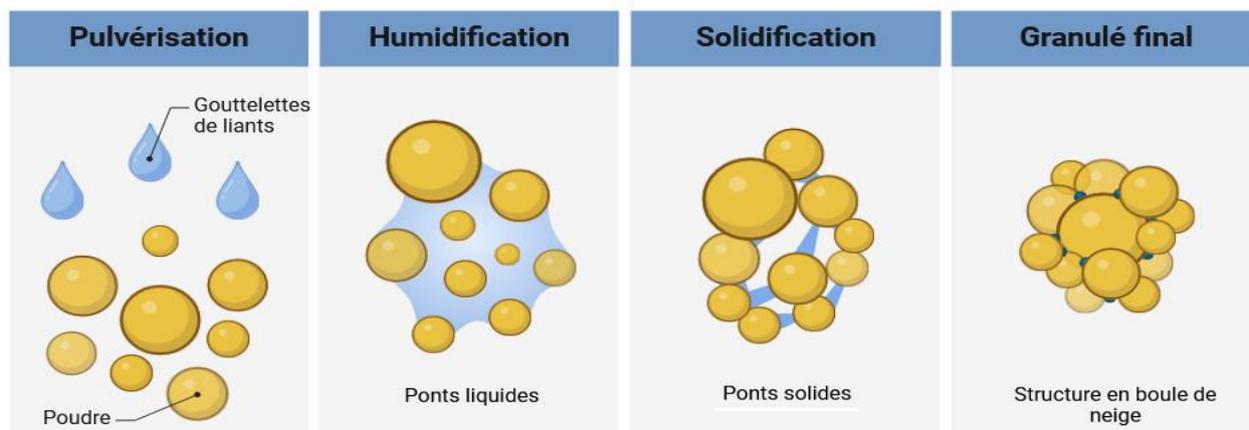


Figure 30: La granulation par voie humide.

IV.4.1.2 Les procédés de la granulation humide :

On distingue : le procédé classique de granulation, la granulation en systèmes fermés notamment en lit d'air fluidisé et la granulation à grande vitesse de cisaillement (à haut taux de cisaillement).

IV.4.1.2.1 Le procédé classique de granulation humide :

Ce procédé fait intervenir plusieurs étapes :

A. Mélange PA et excipients

B. Mouillage ou humidification

Le liant liquide est d'abord ajouté directement au lit de poudre par versement ou pulvérisation pour former une masse humide. Cette étape est réalisée dans un des mélangeurs malaxeurs : planétaire, type pétrin, etc.

Le liant liquide se répartit dans le lit de poudre en mouvement et la particule mouillée va former des noyaux qui se déforment et se densifient lorsqu'ils entrent en collision avec la paroi de la cuve, la pale et les particules voisines. Le processus de densification forcera ensuite le liquide à migrer vers la surface du noyau, ce qui favorisera la coalescence et la liaison avec d'autres particules pour former un agrégat plus grand.

La formation de ponts liquides lors du mouillage est le mécanisme de liaisons le plus important en granulation humide. Il est à l'origine de la première agglomération des particules formants le noyau primaire. En fonction de la quantité du liquide à la surface des particules, plusieurs états peuvent être distingués (Figure 31).

- ✓ L'état pendulaire est constaté en début de granulation humide : l'espace vide entre les particules n'est occupé que partiellement par le liquide de granulation formant des ponts liquides. L'arrêt

de l'opération de mouillage et la mise en œuvre du séchage à ce stade conduit généralement à des granulés insuffisamment liés proche de l'état pulvérulent initial.

- ✓ L'état funiculaire est obtenu quand la quantité de liquide est plus importante et provoque la coalescence des ponts liquidiens : l'air et le liquide constituent deux phases continues. C'est généralement cet état qui conduit après séchage au granulé le plus satisfaisant.
- ✓ L'état capillaire est celui pour lequel le liquide remplit totalement l'espace inter-grains au sein d'un granulé humide ; les grains sont maintenus ensemble par succion capillaire.
- ✓ Lorsque la quantité de liquide est trop importante, les particules ne sont plus maintenues ensemble mais forment une suspension liquide. Cet état n'est jamais recherché en granulation humide.

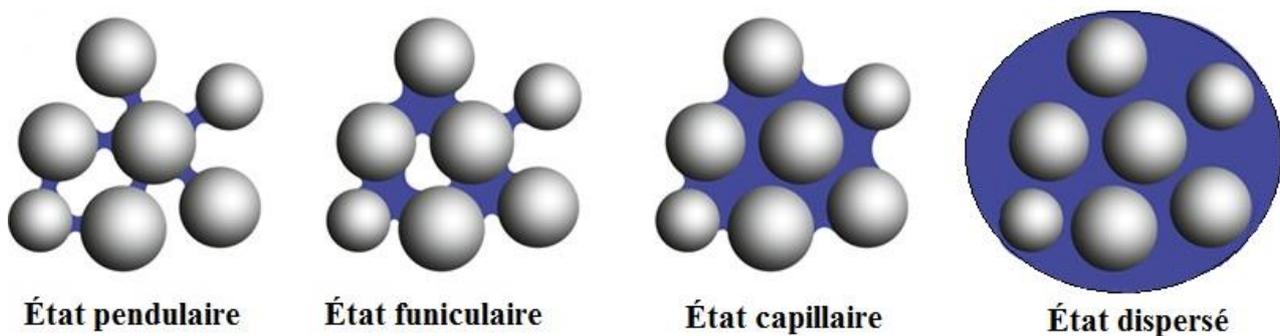


Figure 31: États du liquide en granulation humide.

✓ **Mécanisme de formation des granules :**

Généralement, le processus de granulation humide peut se dérouler en une série d'étapes : (a) mouillage et nucléation, (b) croissance et consolidation, et (c) attrition et rupture, comme le montre la figure 32.

- **Le mouillage/nucléation:** est l'étape initiale au cours de laquelle le liant liquide entre en contact avec le lit de poudre sèche et est distribué à travers le lit, provoquant l'adhésion des particules afin d'obtenir une répartition de petits agrégats (noyaux).
- **Croissance et consolidation:** Pendant la phase de consolidation et de croissance, les particules entrent en collision dans le granulateur et les noyaux commencent à croître (les particules augmentent en taille et en volume) par le dépôt de matière supplémentaire sur les noyaux. Sous l'effet de l'agitation, les granulés se consolident progressivement ce qui augmente la saturation de leurs pores liquides.
- Enfin, la phase **d'attrition et de rupture** est caractérisée par la rupture des granulés, due à la fois aux contraintes mécaniques induites par l'agitation dans le granulateur et aux chocs avec

d'autres granulés. Cette phase peut influencer ou contrôler la distribution granulométrique du produit granulé, car le processus fixe des limites sur la taille maximale possible à obtenir.

(a) Mouillage et nucléation



(b) Croissance et consolidation



(c) Attrition et rupture



Figure 32: Mécanisme de la formation des granules.

✓ Les liants (Binders):

Le processus de granulation implique l'ajout d'un liquide de mouillage au mélange pulvérulent. Ce liquide peut être ajouté directement dans le mélangeur ou distribué à l'aide d'un système de pulvérisation. Il est crucial que ce liquide ne dissout que légèrement la poudre ; une dissolution excessive risquerait de former une masse compacte.

Ces liquides de mouillage peuvent être un solvant ou un liquide agglutinant (solution ou pseudo-solution de liant).

Bien qu'il soit possible d'effectuer des granulations humides avec uniquement un solvant et des principes actifs avec ou sans excipients (par exemple, la glucosamine et la chondroïtine peuvent être granulées avec succès avec uniquement de l'eau), la plupart des principes actifs et des excipients manquent à la fois de capacité de liaison humide pour former une masse cohérente et de degré élevé de plasticité nécessaire pour garantir des granulés homogènes, denses, secs, peu friable et ayant une excellente aptitude à la compression. Dans la plupart des cas, il est nécessaire d'ajouter un liant, avec une capacité de mouillage de surface appropriée pour assurer une excellente adhérence et cohésion entre les surfaces interparticulaires à l'état humide, ainsi qu'une excellente plasticité, compactibilité et capacité de liaison après que les granulés sont séchés et réduits en taille.

Actuellement, le solvant de choix pour les procédés de granulation humide est l'eau. Il est toutefois nécessaire de minimiser le risque de contamination et de croissance microbienne en éliminant rapidement l'eau une fois les granules formés.

L'éthanol et les mélanges hydroéthanoliques sont des solvants alternatifs, qui peuvent être utilisés lors du développement d'un médicament sensible à l'hydrolyse. Cependant, l'utilisation de tels solvants présente certains inconvénients. En raison de leur lipophilie accrue, ils ont un impact sur les propriétés de mouillage de la poudre et des granulés. En outre, il existe un risque accru de détonation pendant le séchage, ce qui nécessite des installations de ventilation adaptées ainsi qu'un matériel antidéflagrant. De plus, les préoccupations environnementales et les contraintes réglementaires qui limitent les composés organiques volatils, ainsi que la présence de l'option d'utilisation des techniques de granulation sèche, ont limité leur utilisation ; de sorte qu'aujourd'hui, le processus de granulation humide est en grande partie aqueux, utilisant de l'eau ou bien des solutions hydroalcooliques contenant plus d'eau que d'alcool.

Les matériaux traditionnels utilisés comme liants comprennent des polymères naturels tels que la gélatine, la gomme arabique, la gomme adragante, l'amidon, la gomme guar et les sucres (tels que le saccharose et le glucose). Pour l'essentiel, la pratique pharmaceutique actuelle favorise l'utilisation de matières synthétiques et semi-synthétiques, telles que divers dérivés de cellulose, dérivés de vinylpyrrolidone et les amidons modifiés. Parmi les liants les plus fréquemment utilisés figurent la povidone (également connue sous le nom de polyvinylpyrrolidone, PVP), la copovidone (copolymère PVP-acétate de polyvinyle (PVA)), l'amidon partiellement gélatinisé (PGS) et divers éthers de cellulose tels que l'hydroxypropylcellulose (HPC), le méthyle cellulose (MC), l'hypromellose (également connue sous le nom d'hydroxypropylméthylcellulose, HPMC) et occasionnellement l'éthylcellulose (EC) et la carboxyméthylcellulose sodique (NaCMC).

C. Granulation proprement dite :

Un granulateur exerce une pression mécanique sur la masse humidifiée, la faisant passer de force à travers une surface perforée. Deux types de granulateurs sont utilisés :

▪ Granulateur oscillant :

Le granulateur oscillant développé au milieu des années 1920 a été largement adopté par les entreprises pharmaceutiques qui produisaient des comprimés. Le mélange humide (les grosses particules, les grumeaux ainsi que les matières premières compactées) est chargé dans la trémie d'alimentation du granulateur oscillant. Un rotor à barre métallique oscillante, alternant des rotations dans le sens des aiguilles d'une montre et le sens inverse des aiguilles d'une montre, écrasent les gros agglomérats et force les particules contre une grille semi cylindrique (tamis)

soutenue par un support (Figure 33). La réduction de la taille se produit par l'attrition des particules contre le tamis métallique. La taille des ouvertures du tamis, ainsi que la vitesse des oscillations et l'angle de rotation du rotor, sont tous les principaux facteurs qui influencent la taille des particules.



Figure 33: Granulateur oscillant.

▪ **Granulateur rotatif :**

La masse humide est introduite par gravité dans le panier du granulateur où se trouvent deux rotors qui tournent en sens inverse (Figure 34). Le rotor supérieur assure un bon mélange et transporte le mélange vers le bas. Le rotor d'extrusion inférieur comprime le matériau et l'extrude à travers la grille du tamis. Les granulés sont ensuite coupés par des couteaux pour obtenir des particules de longueur uniforme.



Figure 34: Granulateur rotatif.

D. Séchage :

Le granulé humide est séché jusqu'à ce qu'il atteigne un taux d'humidité résiduelle déterminé favorisant son passage à la compression. En évaporant le liquide de mouillage, les dépôts de liant se transforment en ponts solides, assurant ainsi la solidité des agglomérats.

Le séchage intervient après le mouillage et la granulation proprement dite. Il peut se faire en séchoirs continus ou en séchoirs discontinus tels que en lit fluidisé ou à l'étuve à plateaux.

E. Broyage et tamisage :

Le matériau granulé peut être broyé (dans un granulateur oscillant par exemple) pour réduire la taille du grain. Il est ensuite tamisé pour séparer les grains qui ont collé les uns aux autres et pour obtenir des granules ayant une répartition granulométrique aussi uniforme que possible pour faciliter l'écoulement du matériau lors du processus de fabrication des comprimés.

IV.4.1.2.2 Granulation en lit d'air fluidisé:

La fluidisation est l'opération unitaire par laquelle les particules solides sont transformées en un état fluide par contact avec un gaz. À certaines vitesses du gaz, le lit de poudre est en mouvement et les particules ont une liberté de mobilité sans entraînement vers les filtres. Un tel lit fluidisé ressemble à un fluide en ébullition vigoureuse, avec des particules solides soumises à un mouvement extrêmement turbulent, qui augmente avec la vitesse du gaz.

La granulation en lit fluidisé est un processus par lequel des granulés sont produits dans un seul équipement en pulvérisant une solution de liant sur un lit de poudre fluidisé grâce à une buse (Figure 35). L'objectif est de former des particules agglomérées en utilisant des ponts liants entre les particules. Ce processus d'agglomération est similaire à celui observé dans la granulation humide classique. En faisant évaporer le solvant par un courant d'air chaud, les ponts liquides se solidifient, ce qui entraîne la formation des granulés. Ainsi, la granulation en lit fluidisé, est le résultat de deux opérations concomitantes : le mouillage et le séchage. Ces deux opérations sont précédées par le mélange à sec du PA et des excipients qui peut aussi se dérouler dans le même lit d'air fluidisé. Cela-dit, cette technique présente plusieurs avantages :

- Utilisation d'un seul équipement pour effectuer le mélange à sec, la granulation humide et le séchage, d'où l'économie de temps, de matériel, de locaux, d'énergie et de main d'œuvre.
- Un système clos qui permet d'éviter la dissémination de la poudre dans l'air.
- L'obtention d'un mélange homogène de grains de forme sensiblement sphérique de grande porosité.

Les paramètres affectant le processus de granulation en lit fluidisé et ayant un impact significatif sur la qualité du produit peuvent être divisés en trois grandes catégories :

- (1) Paramètres liés à la formulation : Propriétés physique des produits de départ, type et quantité du liant, solvant du liant, etc.
- (2) Paramètres liés à l'équipement : conception, filtres, plaque de répartition de l'air fluidisées, etc
- (3) Paramètres opératoires: charge du lit, débit et pression de l'air de fluidisation, débit du liquide de mouillage, humidité de l'air, la température (température du produit, température de l'air à l'entrée et température de l'air évacué).

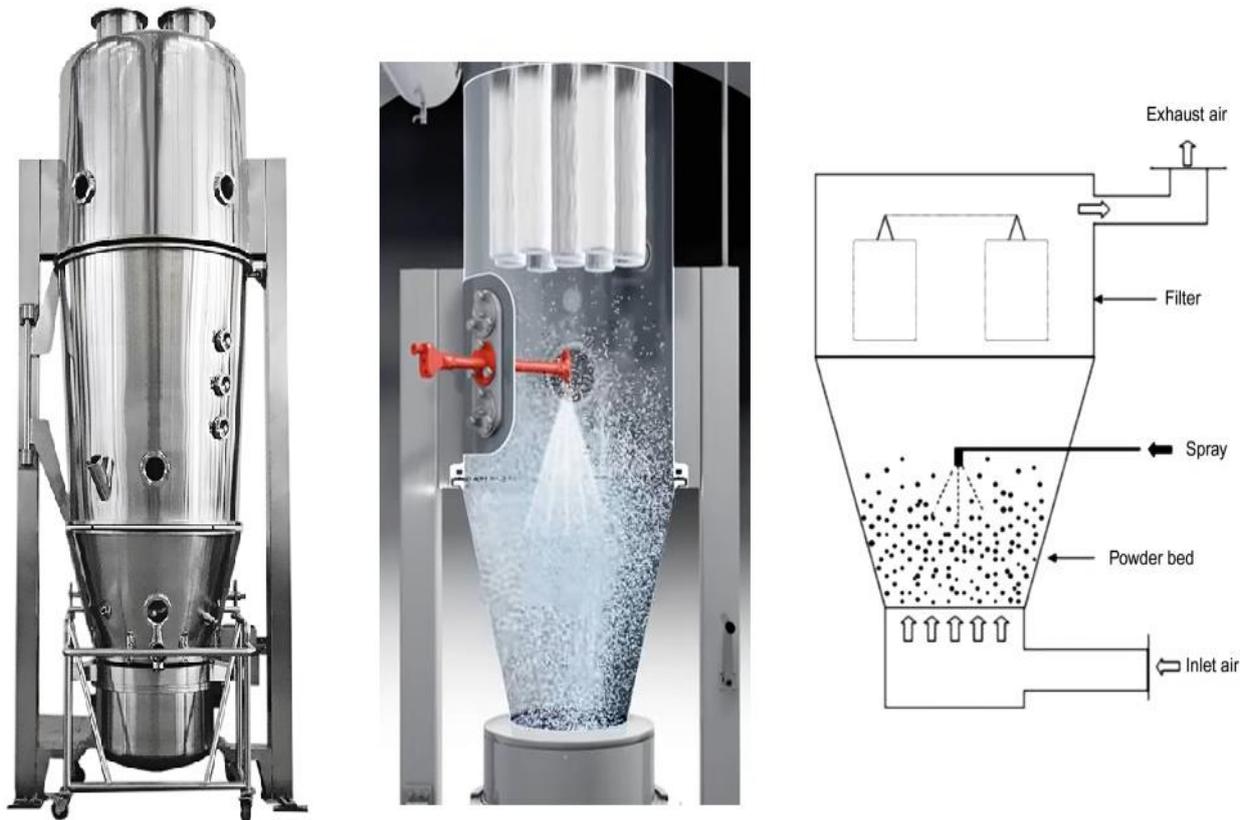


Figure 35: Granulation en lit d'air fluidisé à pulvérisation supérieure.

IV.4.1.2.3 Granulation à haut taux de cisaillement :

❖ Les mélangeurs granulateurs:

Le plus grand avantage offert par cette technologie est qu'elle est relativement simple et que son temps de traitement est court par rapport aux autres techniques de granulation. La conception typique du granulateur à cisaillement élevé se compose d'une cuve de mélange, d'une buse de pulvérisation, d'une pale et d'un émoteur. La pale est utilisée pour mélanger la poudre sèche et répandre le fluide de granulation, quant à l'émoteur, il facilite la fragmentation des agglomérats qui se forment au cours du processus. Un schéma simplifié du mélangeur-granulateur est illustré sur la figure 36. Dans le processus de granulation humide à cisaillement élevé, tous les constituants sont

chargés dans le mélangeur, et le mélange de ces ingrédients est effectué à l'aide de la pale et de l'émoteur pendant une courte période. Le liant liquide (soit une solution de liant, soit un solvant) est ensuite ajouté au mélange de poudre pendant que la pale et l'émoteur sont en marche. Le liant contribue à la formation de ponts liquides qui constituent la principale force de liaison entre les particules. À mesure que la quantité de liquide augmente et que l'énergie transmise par le mélangeur et l'émoteur s'accumule, la consistance du matériau change et la formation de granulés commence à avoir lieu. Une fois que tout le liant liquide est ajouté, un mélange supplémentaire peut être effectué pour répartir davantage le liquide. Le matériau obtenu à partir du mélangeur-granulateur est ensuite séché séparément dans un autre équipement qui peut être soit un séchoir à lit fluidisé, soit un séchoir à plateaux.

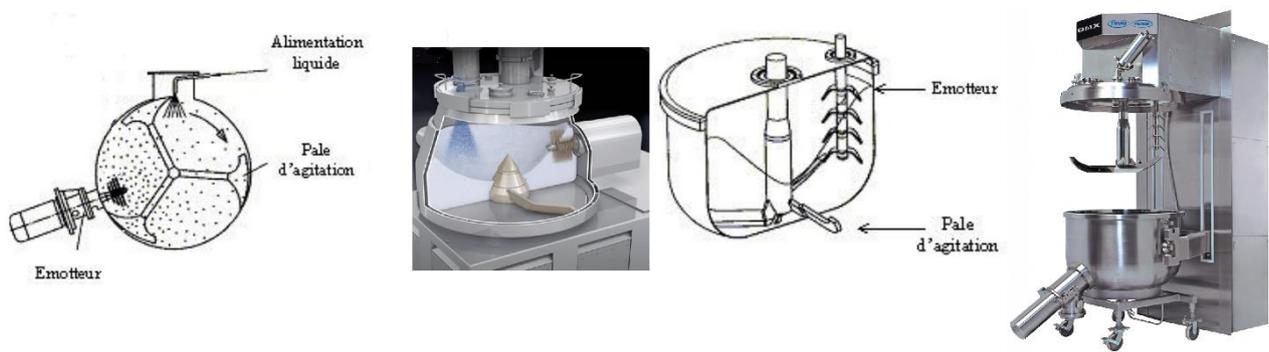


Figure 36: Mélangeur-granulateur.

❖ **Les mélangeur-granulateur-sécheur :**

Il s'agit d'appareils dits «tout-en-un, one pot» ou monophasiques permettant le mélange, la granulation humide à haut cisaillement et le séchage des préparations dans une seule enceinte. Ces appareils permettant de réduire les transferts de produit entre différents appareils, répondent aux préoccupations constantes des industriels concernant l'augmentation de la productivité. Le séchage est effectué par l'action combinée du chauffage des parois de la cuve et le vide réalisé dans cette dernière. On cite comme exemple le mélangeur-granulateur-sécheur type turbine (Figure 37).

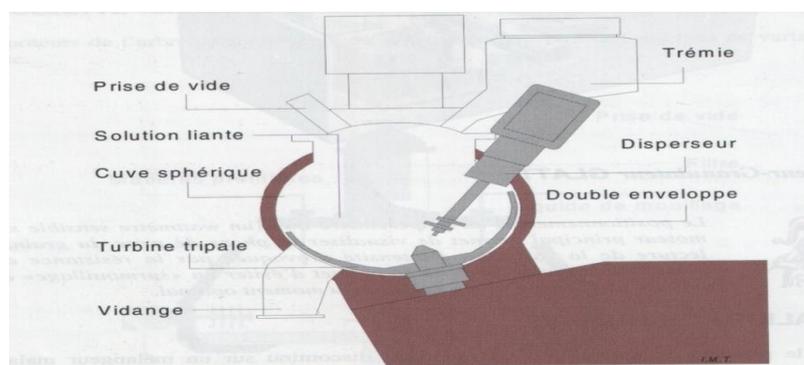


Figure 37: Mélangeur-granulateur-sécheur type turbine.

IV.4.1.2.4 Twin-screw granulator :

Cette technique connaît actuellement un succès considérable dans les lignes de fabrication en continue en industrie pharmaceutique. La poudre à granuler est entraînée par deux vis, qui tournent dans le même sens à l'intérieur d'un cylindre, transportant ainsi le matériau à travers la zone de traitement en le malaxant et le mélangeant en même temps.

Le principe de cette technique est illustré dans la figure 38. Une poudre solide est automatiquement introduite dans le granulateur à double vis. Cela peut être fait selon ce que l'on appelle une alimentation fractionnée : alimenter le PA et les excipients séparément, ou sous forme de mélange de poudre. Une pompe ajoute le liant liquide séparément. Le matériau est mélangé, malaxé et sa température ajustée dans le cylindre jusqu'à une température cible. Il pourrait y avoir plusieurs mécanismes de granulation dominants possibles existant dans chacune des régions ou compartiments le long de la vis. Des processus tels que la nucléation, la croissance et la rupture se produisent successivement sur toute la longueur des vis.

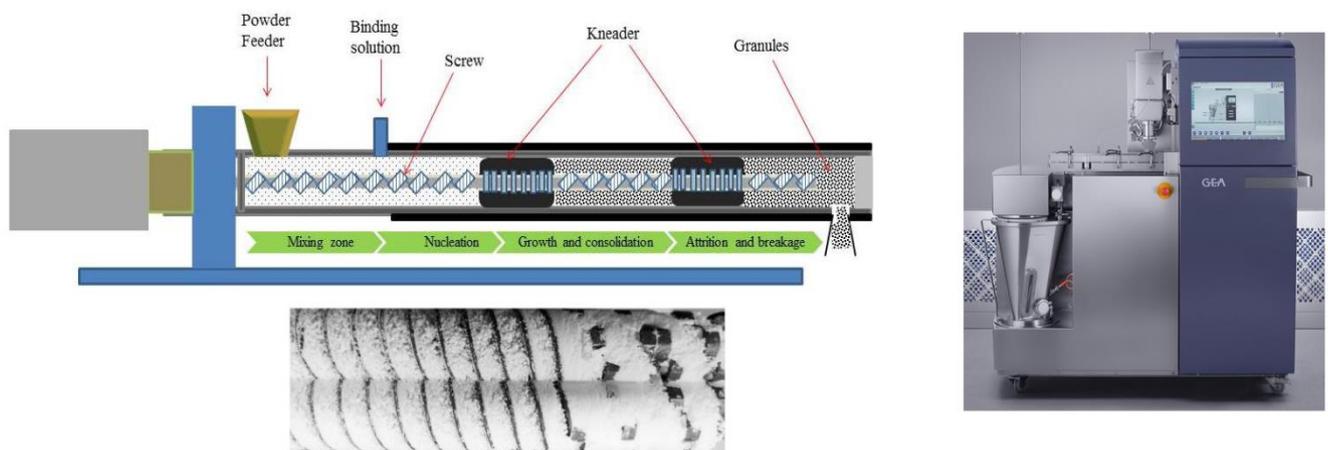


Figure 38: Principe de fonctionnement du granulateur à double vis.

IV.4.2 Granulation par voie sèche

Dans cette catégorie, la granulation est réalisée en utilisant un agent liant sec. Les granulés sont formés par compression, et leur cohésion est garantie par la diminution de l'écartement entre les particules et l'augmentation de leur surface de contact.

Cette voie est utilisée pour les PA sensibles à la chaleur et/ou à l'humidité, et pour les PA trop solubles dans les liquides de mouillage.

La granulation par voie sèche se déroule en deux phases : la compression ou compactage et le broyage-tamassage.

La compression se déroule la plus part du temps sur deux types d'appareils :

IV.4.2.1 Presses à comprimés :

Ce sont des machines à comprimés alternatives ou rotatives très puissantes capables de produire des briquettes ; gros comprimés très durs. Ces briquettes sont ensuite cassées et le grain tamisé. Le broyage s'effectue dans l'un des appareils de division connus.

IV.4.2.2 Presses à cylindre (Compacteur à rouleaux):

L'appareil comprend (Figure 39):

- Un système d'alimentation composé d'une vis sans fin qui achemine la poudre vers la zone de compactage entre les rouleaux.
- Une unité de compactage, où la poudre est forcée dans l'espace entre deux rouleaux horizontaux contrarotatifs, pour former des rubans ou des flocons.
- Une unité de réduction de taille (broyeurs à marteaux/couteaux, granulateur oscillant), pour broyer les plaques en granulés de la taille de particule souhaitée.

L'opération consiste à faire passer le mélange de poudres entre deux rouleaux horizontaux et parallèles, mus par un moteur puissant et tournant en sens inverse.

En éliminant le besoin de liant liquide pendant la granulation, le compacteur à rouleaux évite l'étape de séchage, rationalisant ainsi considérablement les opérations.



Figure 39: Presse à cylindre (Compacteur à rouleaux).

IV.4.3 Procédés divers

IV.4.3.1 Extrusion – sphéronisation

Ce type de granulation fait intervenir les étapes suivantes (Figure 40):

- ✓ Préparation des poudres et ingrédients (principe actif + excipients) : Broyage, tamisage et homogénéisation. Les poudres sont mélangées à sec pour obtenir une dispersion uniforme avant la granulation humide.

- ✓ Préparation de la masse humide : C'est l'étape au cours de laquelle une masse humide présentant les caractéristiques de plasticité ou de déformation requises est préparée. La préparation de la masse se fait à l'aide de mélangeurs.
- ✓ La troisième étape est l'étape d'extrusion qui transforme la masse humide en agglomérats en forme de bâtonnets (filaments). La masse humide est forcée à travers des filières et façonnée en petites particules cylindriques ayant un diamètre uniforme. Les particules extrudées se brisent à des longueurs similaires sous l'effet de leur propre poids. L'extrudat formé doit avoir suffisamment de plasticité pour se déformer.
- ✓ La quatrième étape du processus est l'étape de sphéronisation. Elle est réalisée à l'aide d'un équipement relativement simple ; le sphéroniseur qui est constitué d'un cylindre vertical ayant des parois latérales fixes avec une plaque inférieure ou un disque à rotation rapide. Le sphéroniseur transforme les particules de forme irrégulières en particules sphériques en les soumettant à des forces centrifuges lors de la rotation du disque. L'arrondissement de l'extrudat en sphères dépend des forces de friction générées par des collisions particule-particule et particule-équipement. Pour cette raison, le disque est généralement conçu pour avoir une surface rainurée qui augmente les forces générées lorsque les particules se déplacent sur sa surface.
- ✓ Séchage : Le séchage est la dernière étape de l'opération. Ceci peut être accompli dans n'importe quel séchoir, y compris les séchoirs à plateaux et les lits fluidisés.

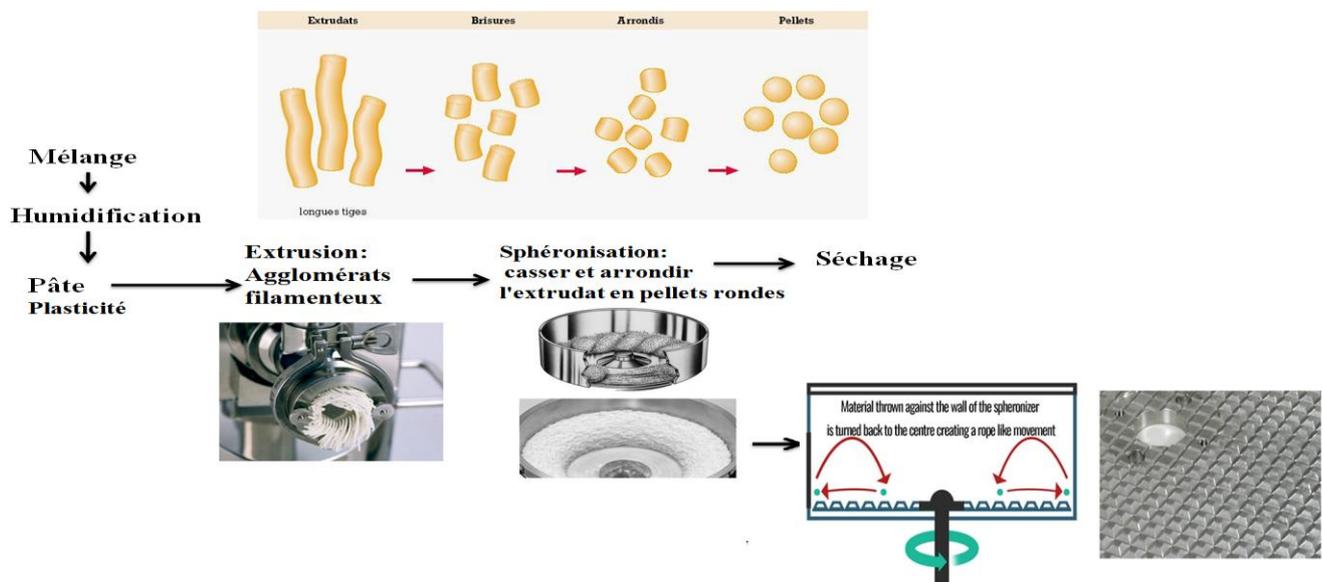


Figure 40: Granulation par extrusion-sphéronisation.

IV.4.3.2 Nébulisation

Lors de ce procédé, la poudre est mise en suspension dans un liquide qui est dispersé en fines gouttelettes dans un courant de gaz chaud. En raison de cet échange thermique élevé, les solvants

aqueux ou organiques s'évaporent et les solides forment de petites particules. Ce procédé facilite le traitement des produits thermosensibles.

IV.4.3.3 La granulation par fusion :

La technique de granulation par fusion (melt-granulation) est une opération par laquelle les poudres pharmaceutiques sont agglomérées efficacement grâce à l'utilisation de liants caractérisés par de bas point de fusion (50–90 °C). À l'état fondu, le liant agit comme un liquide de mouillage. Ces liants peuvent être ajoutés lors de l'opération de granulation soit sous forme de particules solides introduites dans le mélange de poudres et qui fondent au cours du processus (granulation par fusion in situ), soit sous forme de liquide fondu pulvérisé sur un mélange de poudres chauffés. Le refroidissement de la poudre et la solidification consécutive du liant fondu ou ramolli favorise la formation des grains.

Les équipements qui pourraient être utilisés pour la granulation par fusion sont le mélangeur-granulateur à cisaillement élevé et le granulateur à lit fluidisé. L'intérêt pour cette technique a augmenté ces dernières années, en raison de ces nombreux avantages par rapport au procédé de granulation humide conventionnel. En effet, les solvants organiques ou aqueux ne sont pas requis pour ce type de granulation ce qui permet d'exclure l'étape de séchage, et par conséquent elle peut être utilisée pour la granulation de PA sensibles à l'humidité.

L'inconvénient majeur de ce procédé est la nécessité d'une température élevée pendant le procédé, ce qui peut provoquer une dégradation et/ou une instabilité des ingrédients, en particulier des médicaments thermolabiles.

IV.5 Contrôle de la granulation :

Beaucoup d'essais peuvent être effectués sur le grain :

A. La granulométrie :

Elle permet de connaître la répartition des grains en fonction de leurs tailles.

Bien que différentes techniques d'analyse granulométrique puissent être utilisées, on a souvent recours à l'analyse par tamisage, car elle présente plusieurs avantages à savoir, une manipulation facile, des coûts d'investissement faibles, des résultats précis et reproductibles dans un temps relativement court.

B. La morphologie :

L'évaluation de la morphologie peut être appréciée à l'oeil nu ou à l'aide d'un système optique ou électronique approprié tel que le microscope électronique à balayage (MEB). L'observation

microscopique est complémentaire à la granulométrie car elle permet de mesurer les dimensions et d'enrichir l'analyse des grains en rendant compte de l'état de surface, la rugosité, la porosité.

C. Le volume apparent :

Ce test vise à déterminer l'aptitude de la matière à se réarranger sous l'effet de vibrations.

Le volume apparent peut être mesuré par un volumétre ou simplement à l'aide d'une éprouvette graduée, avant et après tassement. Cette détermination est importante pour l'évaluation de la répartition volumétrique des grains dans les matrices.

Mesure du:

- Volume occupé par 100 g de grains avant tassement.
- Volume occupé par 100 g de grains après 10, 500 secousses.

Déterminer:

- L'aptitude au tassement: (V10 -V500) mL

< 20 mL

Bon réarrangement particulaire

Remplissage régulier des Gélules/matrices

> 20 mL

Mauvais réarrangement particulaire

Problèmes au cours de la répartition volumétrique



Volumétre

D. La porosité :

Est évaluée par un porosimètre à mercure. Cette méthode consiste en l'intrusion progressive de mercure dans les pores sous l'effet d'une augmentation de pression. Le volume d'intrusion est enregistré en fonction de la pression.

La valeur de cette porosité conditionne la désagrégation des grains dans l'eau.

$$\text{Porosité} = \frac{\text{Volume des pores}}{\text{Volume apparent}} \times 100$$

E. La friabilité :

C'est la propriété d'un grain de se réduire en fragments ou en poudre sous l'effet de choc ou de frottement. Il est essentiel que les granules soient assez résistants pour ne pas revenir à l'état de poudre lors des manipulations et des transports.

Selon la Pharmacopée Européenne (2.9.41. Friabilité des granulés et des sphéroïdes) : La friabilité est définie comme une diminution de la masse des granules ou de la formation de fragments de granules, se produisant lorsque ces derniers sont soumis à des contraintes mécaniques lors de manipulations (culbutage, vibration, fluidisation, etc.).

Technique:

L'appareil est constitué d'un récipient en verre, contenant les granules à examiner, qui est soumis à des oscillations horizontales (Figure 41). La fréquence et la durée des oscillations peuvent varier en continu. La fréquence peut être ajustée, à l'aide d'une échelle, à une valeur comprise entre 0 et 400 oscillations/min. La durée peut également être réglée.

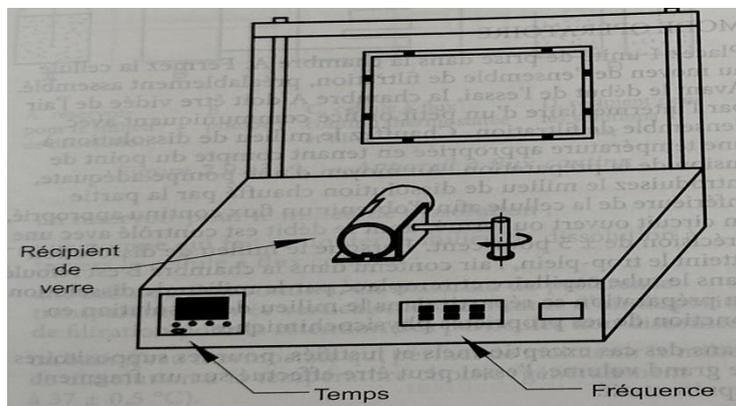


Figure 41: Appareil à oscillation pour la détermination de la friabilité des granules.

Procédure : Eliminer les fines particules par tamisage (tamis ayant une ouverture de 355 µm ou tout autre tamis adapté). Dans le récipient de verre, pesez environ 10,00 g (m1) de granulés. Installez le récipient dans l'appareil. Agiter pendant 240 s à la fréquence la plus élevée pour les granules durs, ou pendant 120 s à une fréquence inférieure (par exemple 140 oscillations/min) pour les granules mous. Tamiser (355 µm, ou le même tamis que celui utilisé précédemment) et peser à nouveau les granulés (m2). Testez 3 échantillons et calculez la valeur moyenne.

Perte à la dessiccation : Sauf indication contraire, séchez à l'étuve à 105 °C.

Calcul :

$$F = \frac{m1 (100 - T1) - m2 (100 - T2)}{m1} \times 100$$

F= friabilité (doit être <1%)

T1 = perte à la dessiccation avant l'essai, en pour cent

T2 = perte à la dessiccation après l'essai, en pour cent

m1 = masse des granulés avant l'essai, en grammes

m2 = masse des granulés après l'essai, en grammes

F. Uniformité de teneur

Le test se fait par dosage du PA suivant un prélèvement représentatif.

G. Humidité résiduelle

On utilise la méthode de séchage à l'aide d'une balance d'humidité infrarouge (dessiccateur infrarouge) pour estimer ce paramètre. Le produit est séché puis la perte de poids, interprétée comme une perte d'eau, est déterminée. L'humidité résiduelle influence l'écoulement et la résistance du grain, ainsi que la conservation du PA.

Si le taux d'humidité est:

Trop élevée : Mauvais écoulement dans la chambre de compression « Grippage, collage »

Trop faible : Cohésion insuffisante, comprimés plus friables, décalottage.

H. Aptitude à l'écoulement

La facilité d'écoulement d'un granule est importante pour un remplissage précis et régulier des gélules et des matrices de compression.

- ✓ Méthode d'écoulement à travers un orifice (Pharmacopée Européenne, 2.9.16. Écoulement) : l'aptitude à l'écoulement consiste à déterminer, dans des conditions définies, l'aptitude des grains à s'écouler verticalement sous l'effet de la gravité à travers un orifice calibré d'un entonnoir normalisé en verre, exprimé par le débit ($\text{g} \cdot \text{s}^{-1}$). Un écoulement est considéré satisfaisant lorsque le temps est inférieur à 10 s pour 100 g de substance.



Figure 42: Testeur d'écoulement des poudres et granules.

IV.6 Conclusion

Même si toutes les opérations unitaires ont un objectif et une importance clairs, la granulation, qui constitue souvent un stade intermédiaire de la fabrication pharmaceutique, joue un rôle crucial dans la qualité du produit pharmaceutique final. Les attributs de qualité critiques des granulés secs obtenus tels que la forme, la taille, la distribution granulométrique, la densité, la porosité, l'humidité, les propriétés mécaniques, l'hygroscopie et les forces de surface (telles que capillaires, Van der Waals et les forces électrostatiques) déterminent à la fois les performances des unités intermédiaires (telles que l'humidification, le séchage, le broyage, la compression/le compactage) et même les attributs de qualité critiques du produit final en contrôlant sa désintégration et sa dissolution.

Références:

- [1] C.A. Anderson, N.L. Velez, Blending and characterization of pharmaceutical powders, *Particles and Nanoparticles in Pharmaceutical Products: Design, Manufacturing, Behavior and Performance* (2018) 233-275.
- [2] B.J. Inkson, Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) for materials characterization, *Materials characterization using nondestructive evaluation (NDE) methods*, Elsevier 2016, pp. 17-43.
- [3] O. Allo, P. Blanc, M.-A. Dalmaso, *Pharmacie galénique BP*, Wolters Kluwer France 2005.
- [4] D. Brossard, C. Charrueau, J.-C. Chaumeil, et al., *Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, Elsevier Health Sciences 2016.
- [5] P. Wehrlé, *Pharmacie galénique, Formulation et technologie pharmaceutiques [Galénical pharmacy, Pharmaceutical formulation and technology]* (2007).
- [6] K.D. Seibert, P.C. Collins, C.V. Luciani, et al., Milling operations in the pharmaceutical industry, *Chemical engineering in the pharmaceutical industry: active pharmaceutical ingredients* (2019) 861-879.
- [7] A.-S. Persson, G. Alderborn, A hybrid approach to predict the relationship between tablet tensile strength and compaction pressure using analytical powder compression, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 125 (2018) 28-37.
- [8] J.-M. Aiache, J.-M. Cardot, V. Hoffart, *Médicaments et autres produits de santé (Cours+ QCM)*, Elsevier Masson 2012.
- [9] E. Levacher, I. Groupe, *Pharmacotechnie industrielle Phi 41*, Vendôme Impressions, Vendôme (2006).
- [10] M. Asachi, E. Nourafkan, A. Hassanpour, A review of current techniques for the evaluation of powder mixing, *Adv. Powder Technol.* 29 (2018) 1525-1549.
- [11] A. Crouter, L. Briens, Methods to assess mixing of pharmaceutical powders, *AAPS PharmSciTech* 20 (2019) 1-16.
- [12] P.J. Cullen, R.J. Romañach, N. Abatzoglou, et al., *Pharmaceutical blending and mixing*, John Wiley & Sons 2015.
- [13] R. Hogg, Mixing and segregation in powders: evaluation, mechanisms and processes, *KONA Powder and Particle Journal* 27 (2009) 3-17.
- [14] Z. Pakowski, A.S. Mujumdar, Drying of pharmaceutical products, *Handbook of Industrial Drying 2* (1995) 743-773.

- [15] W.P. de Oliveira, L.A.P. de Freitas, J.T. Freire, Drying of pharmaceutical products, *Transport Phenomena in Particulate Systems*, Freire, JT, Silveira, AM, Ferreira, MC, eds., Bentham Science (2012) 148-171.
- [16] S. Ohtake, K.-i. Izutsu, D. Lechuga-Ballesteros, *Drying technologies for biotechnology and pharmaceutical applications*, John Wiley & Sons 2020.
- [17] S. Kothawade, V. Pande, V. Wagh, et al., *Perspective Chapter: Pharmaceutical Drying*, (2023).
- [18] M. Guerrero, C. Albet, A. Palomer, et al., Drying in pharmaceutical and biotechnological industries, *Food Sci. Technol. Int.* 9 (2003) 237-243.
- [19] L. Garcia-Amezquita, J. Welte-Chanes, F. Vergara-Balderas, et al., *Freeze-drying: the basic process*, (2016).
- [20] Z. Berk, Freeze drying (lyophilization) and freeze concentration, *Food process engineering and technology* 2 (2018) 567-581.
- [21] D.S. Pržić, N.L. Ružić, S.D. Petrović, Lyophilization: The process and industrial use, *Hemijska industrija* 58 (2004) 552-562.
- [22] M. Singh, S. Shirazian, V. Ranade, et al., Challenges and opportunities in modelling wet granulation in pharmaceutical industry—a critical review, *Powder Technol.* 403 (2022) 117380.
- [23] S. Shanmugam, Granulation techniques and technologies: recent progresses, *BioImpacts: BI* 5 (2015) 55.
- [24] T. Dürig, K. Karan, Binders in wet granulation, *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*, Elsevier 2019, pp. 317-349.
- [25] S.L. Cantor, L.L. Augsburger, S.W. Hoag, et al., Pharmaceutical granulation processes, mechanism, and the use of binders, *Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets*, CRC Press 2008, pp. 277-318.
- [26] P. Thapa, J. Tripathi, S.H. Jeong, Recent trends and future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understanding and product development, *Powder Technol.* 344 (2019) 864-882.
- [27] K.A. Mehta, G.S. Rekhi, D.M. Parikh, Extrusion/spheronization as a granulation technique, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, CRC Press 2005, pp. 361-392.
- [28] K.P. Hapgood, R.M. Smith, Wet granulation and mixing, *Pharmaceutical Blending and Mixing* (2015) 153-182.
- [29] S. Bandari, D. Nyavanandi, V.R. Kallakunta, et al., Continuous twin screw granulation—An advanced alternative granulation technology for use in the pharmaceutical industry, *Int. J. Pharm.* 580 (2020) 119215.