Introduction :

Lors de la mise en forme pharmaceutique, nombreuses poudres présentent de mauvaises propriétés technologiques (manque de cohésion interparticulaire, mauvaises propriétés rhéologiques) qui peuvent être améliorées en transformant cette poudre en un « grain ».

I. Définition de la granulation :

La granulation est une opération qui a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains.

II. Intérêt de la granulation :

Par rapport à un mélange de poudres, le grain présente un certain nombre d'avantages :

- meilleure conservation de l'homogénéité ;
- plus grande densité ;
- facilité d'écoulement supérieure ;
- répartition plus homogène pour les dosages volumétriques ;
- plus grande aptitude à la compression ;
- porosité supérieure facilitant la dissolution ;
- réduction des poussières et des risques de contaminations croisées.

La granulation intervient dans la fabrication de plusieurs formes pharmaceutiques. Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut aussi être utilisé directement soit sous formes multidoses, soit réparti en doses unitaires telles que gélules, sachets ou paquets.

III. Procédés de granulation :

III.1. Granulation par voie sèche :

La voie sèche est utilisée lorsque le PA ne supporte ni l'humidité, ni la température de séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables.
Pour assurer une cohésion convenable entre les particules, il est nécessaire d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, sous forme de poudres sèches.
Elle comporte deux phases : la compression et le broyage–tamisage.

- **Compression :** Réalisée à l'aide de presses :

Presses à comprimer : Ce sont des machines à comprimer alternatives très puissantes capables de faire de gros comprimés très durs de 2 à 5 cm de diamètre appelés «briquettes».
Cette technique désignée par la double compression ou briquettage est extrêmement influencé par les propriétés des matières premières : la densité, la cohésion, les caractéristiques d'écoulement et la granulométrie de la poudre à granuler, et elle présente de nombreux inconvénients : fonctionnement en discontinu, maintenance et réparation fréquentes, faible rendement, peu économique et bruyante.
Presses à cylindres ou compacteur : comprend deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles et tournant en sens inverse. La poudre est amenée par une vis qui l'oblige à passer entre les deux cylindres qui la transforment en une plaque très dure.
Dans cette technique appelée compactage, le processus de compactage est commandé par des facteurs tels que : Surface, diamètre et vitesse périphérique des rouleaux, force de pression, conception du système d'alimentation et caractéristiques propres du matériau à compacter. Le rendement du compactage est supérieur à celui du briquetage et la procédure est simple et économique.

- **Broyage–tamisage :**

Son but est d'obtenir une distribution granulométrique uniforme. Les briquettes ou les plaques sont concassées dans des broyeurs classiques et le grain obtenu tamisé.

NB: Il existe des appareils appelés Compacteurs – Granulateurs qui réalisent successivement toutes les opérations de la granulation sèche :
compactage – broyage – tamisage.

Compacteur – granulateur

Inconvénients de la granulation sèche :
Procédé poussiéreux, cohésion moins importante par rapport à la voie humide, usure prématurée des équipements (poinçons…)

III.2. Granulation par voie humide :
C'est la plus courante en pharmacie, elle utilise des agents liants ou agglutinants en solution pour donner de la cohésion au mélange pulvérulent, assurant ainsi une agglomération plus efficace. Cependant, c'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases.

A/ Principe de la formation du grain :

- **Solutions de mouillage:**

Le mouillage est effectué à l'aide d'un liant liquide, soit un solvant, directement versé ou pulvérisé sur le mélange, contenant déjà éventuellement des agents favorisant la cohésion, soit une solution d'agent (s) agglutinant(s) dans un solvant approprié.
Le choix du solvant se fait en fonction des solubilités du produit, de façon à ce qu'une dissolution superficielle provoque un collage des particules entre elles, formant au séchage une liaison solidifiée. La quantité de solvant ou d'agglutinant à ajouter est à rechercher par tâtonnement.
-Exemples de solvants : l'eau, l'alcool plus ou moins dilué, acétone…
-Exemples de liants: la polyvinyl pyrrolidone (PVP ou povidone), des dérivés de la cellulose (méthyl cellulose, carboxymethyl cellulose), des amidons (de mais, de pomme de terre),des sucres, la gélatine, des gommes (arabique et adragante), des alginates.

- **Mécanisme de la formation du grain:**

Le liquide de mouillage va créer des liaisons entre les particules, que l'on appelle des « ponts liquides », formant un véritable ciment inter particulaire. La croissance des grains sera à la fois proportionnelle à la quantité de solution de mouillage, et fonction de l'agitation mécanique.

B/ Différents procédés de la granulation humide :

B-1-Procédé classique : comporte plusieurs phases :

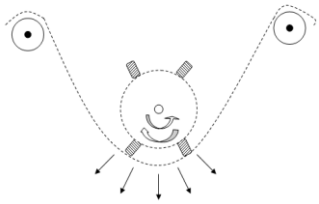
- **Humidification ou mouillage :**

La poudre ou mélange pulvérulent à granuler est additionné d'un liquide de mouillage. Ceci est réalisé dans des mélangeurs– malaxeurs : planétaires, type pétrin, à projection et tourbillonnement, …etc. Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur avec ou sans précautions particulières ou bien avec un système de pulvérisation.

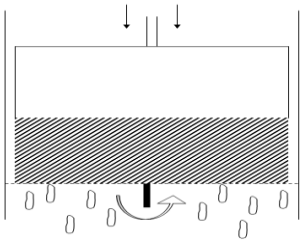
- **Granulation proprement dite :**

Cette opération s'effectue au moyen de « granulateurs » dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée. La qualité du granulé varie avec les caractéristiques des appareils : type, dimensions des perforations, pression exercée, vitesse des rotations ou des oscillations, etc.
Dans l'industrie, on a surtout recours à deux types de granulateurs :

- Granulateurs rotatifs.
- Granulateurs oscillants.



Granulateurs oscillants



Granulateurs rotatifs

- **Séchage :**

Le granulé humide subit un séchage par l'une des méthodes de séchage (étuves à plateaux, séchoirs à lits fluidisés..) afin d'évaporer le solvant et transformer les ponts liquides en ponts solides. Pour chaque type de grain, un taux optimal d'humidité est défini.
Pour un grain destiné à la compression:

- si le grain est trop sec, les comprimés vont manquer de cohésion et la friabilité sera importante ;
- si l'humidité est trop forte, il y aura collage du grain sur les poinçons.

- **Calibrage : Broyage et tamisage :**

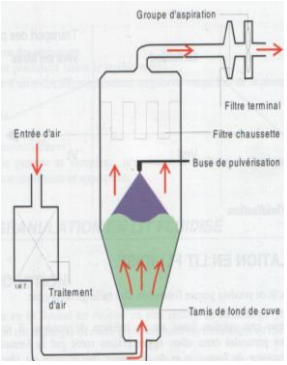
Pour avoir des grains de dimensions bien déterminées, il est nécessaire d'effectuer un tamisage. Ce tamisage peut éventuellement être précédé d'un léger broyage pour réduire et homogénéiser la taille des grains. Différents types de broyeurs sont utilisables. Un granulateur oscillant peut souvent convenir pour réaliser simultanément le broyage et le tamisage.

B.2. Granulation par fluidisation ou en lit d'air fluidisé (LAF) :

De plus en plus utilisée en technologie pharmaceutique.

- **Principe de la fluidisation :**

La poudre à granuler est placée dans le récipient à fond perforé à travers lequel passe un courant d'air qui la maintient sous agitation. Sur la poudre ainsi agitée, on pulvérise lentement un liquide de mouillage convenable. Les particules s'agglomèrent ainsi en grains qui sont ensuite séchés par un courant d'air chaud.



- **Facteurs déterminant la taille du grain:**

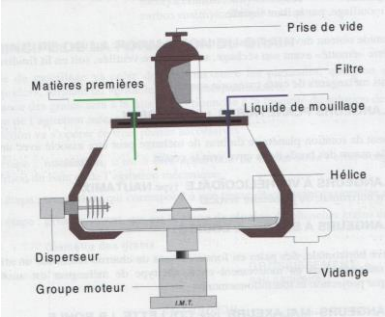
La taille du grain peut être augmentée en réduisant la température de l'air de fluidisation, ou en augmentant : l'humidité de l'air de fluidisation, le débit et la concentration en liant de la solution, la quantité du liant ou la taille des gouttelettes.

- **Avantages :** Technique de choix grâce à ses nombreux avantages:

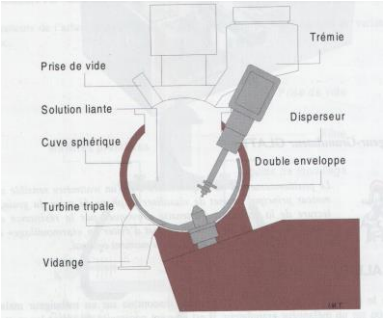
- Utilisation d'un seul équipement pour effectuer plusieurs opérations (mélange, granulation, séchage), d'où économie de temps, de matériel, de locaux, d'énergie et de main d'œuvre.
- Obtention d'un produit homogène et reproductible quant à la répartition du PA.
- Système totalement clos.
- Possibilité de concevoir l'enceinte pour travailler en continu.

B.3. Granulation à grande vitesse de cisaillement :

*<u>Dans des Mélangeurs – granulateurs :</u> Intégration dans la cuve de malaxage d'un autre arbre muni de couteaux rotatifs, dont le rôle sera de casser les mottes de granulé au fur et à mesure de leur formation et d'éviter une prise en masse du mélange humide.
*<u>Dans des Mélangeurs – granulateurs - sécheurs:</u> Dans le cas de ces turbines monophasiques, le séchage peut être réalisé dans l'appareil lui-même avec un courant d'air chaud, ce qui réduit encore le nombre de manipulations.



Mélangeur-Granulateur



Mélangeur-granulateur-sécheur-sphérique type Turbosphere

III.3.Procédés divers :

Granulation par frittage, granulation par nébulisation, granulation par extrusion…

IV. Contrôle des grains :

1. Granulométrie : Les différentes techniques de l'analyse granulométrique sont utilisables. Dans la majorité des cas, les particules doivent être de dimensions homogènes mais dans celui des grains pour comprimés, une certaine proportion de « fines » peut être souhaitable.

2. Essai d'écoulement (Fluidité) : La facilité d'écoulement d'un grain est importante pour leur répartition volumétrique, elle conditionne l'uniformité de masse des comprimés et des gélules. L'essai consiste à déterminer la vitesse d'écoulement d'une quantité donnée de grain au travers d'un entonnoir normalisé.

3. Volume apparent (L'aptitude au tassement) : La mesure du volume apparent se fait à l'aide d'un voluménomètre ou tout simplement dans une éprouvette graduée, avant et après tassement. Cette détermination est importante pour la répartition volumétrique des grains.

4. Humidité résiduelle : L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés (écoulement, compression..) et la conservation du PA. Pour une détermination rapide, on utilise des thermobalances à infrarouge.

5. Porosité : Elle peut être définie comme le pourcentage des espaces vides d'une poudre ou d'un grain et déterminée à l'aide d'un porosimètre à mercure. Sa valeur influence la vitesse de désagrégation dans l'eau.

6. Surface spécifique : C'est la surface externe des grains plus celle des pores par unité de masse. Elle est mesurée en ayant recours à l'adsorption d'un gaz neutre. Sa valeur influence la vitesse de dissolution.

7. Mouillabilité, désagrégation, dissolution : Le comportement dans l'eau est important car il conditionne l'efficacité des grains, ils doivent se désagréger et libérer rapidement le PA.

8. Friabilité : Les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et transports. Elle est déterminée par agitation pendant un temps donné dans une enceinte close suivie d'un nouveau contrôle de la granulométrie par tamisage.

9. Aptitude à la compression : Pour les grains destinés à la fabrication des comprimés, leurs qualités sont appréciées d'après les propriétés des comprimés obtenus : dureté, désagrégation, poids, etc.