

# Granulation

## I définition et intérêts

Opération de transformation de la poudre en agrégat

Poudre pulvérulente → grossir particules en agglomérats ± arrondis, ± allongés

On granule pour obtenir 2 formes :

- grains → arrondi : étape intermédiaire ds la fabrication des comprimés
- granulés → allongé, vermicellé, granulés d'admin = forme galé finale

intérêts :

-niveau admin

svt sucré → saccharure granulé (ds pharmacopée ancienne)

-niveau qualité pharma

associe de façon intime le PA et l'excipient

évite risque de déshomogénéisation

limite les pb d'électricité statique

↑° de la porosité → facilite pénétration ⇒ meilleur dissol du PA

poss protéger désintégration vs composés

-niveau technologique (rhéologie)

prop d'écoulement d'un matériau

↑ rhéologie → permet conduire matériau dans conduits d'alim

meilleur remplissage des gélules

## II formulation

=détermination quali et quantitative de la compo d'un mdt

le PA appartient au domaine médical, l'excipient appartient au domaine pharmaceutique

mise en œuvre excipient et PA

ut essentiellement liants de granulation = ciment ou mortier

### ♦ Liants de granulation :

•sucre : saccharose → sirop

imprégné par poudre de sirop de sucre puis sèche

•polysaccharides :

-amidon ssf d'empois

-amidon pré-gélatinisé (prod prep par hydrolyse)

→ chaîne + courte

manip mieux que amidon simple

-maltodextrines : prod naturel le + ut

ori végétale

-gomme arabique

pb des prod naturels pour avoir production stable, cste

•gélatine : biopolymère d'ori animal issu des os bovins ou porcins

(surtout pour film photographiques)  
 → éliminé en Europe, mais utilisé aux US mais risque mineurs  
 matériau qui implique nombreuses précautions pour éviter contamination bactérienne (utilisé comme excipient pour fabrication capsules molles)

- PVP Kollidon K30® K90  
 polyvinyl pyrrolidone  
 excipient de granulation le + utilisé d'origine chimique  
 K30 : 30 = PM du PVP selon longueur chaîne → viscosité et propriétés

⇒ tous ces liants sont solubles

- cellulose microcristalline : Avicel®  
 très hydrophile → améliore fabrication du comprimé  
 (Avicel ~1970 très répandu, nom de marque → nom d'usage)

utilisé :

- à sec (possibilité voie humide)
- compression directe

granulation quantitative : quantité de liant à utiliser pour fabrication grains  
 → optimisation de la formulation  
 5 à 10% de liant dans formulation

### III Les procédés de granulation

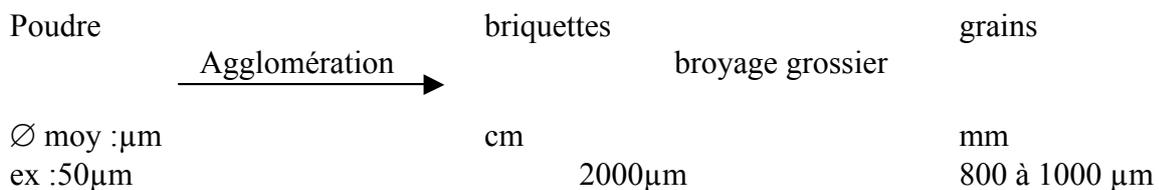
#### A voie sèche

Procédé industriel, nécessite matériel spécifique  
 Utile voie sèche quand voie humide pas possible  
 - PA hydrolysable  
 - PA thermolabile  
 surtout utilisé aux US

#### 1 Agglomération (compression)

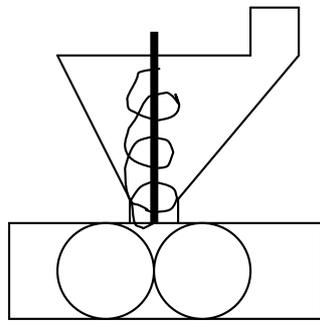
rapprocher part les uns des autres par force de compression importante qui doit aboutir à des agglomérats

- briquetage : utilisation machine à comprimer (cf TP) → briquettes (gros comprimés)
- compactage : utilisation compacteur



#### ◆ compacteur :

2 cylindres qui tournent en sens inverse



- tremis d'alim
- vis de précompression
- chambre de dégazage
- organe de compaction

## B Par voie humide

### 1 procédé classique (polyphysique)

le + ut

#### 1.1 mouillage

◆principe : humidifier ou mouiller le mélange PA + excipient avec eau de façon adaptée à la phase suivante

on veut associer les particules par des points liquides :liaison par solvant ut qui seront transformés en particules solides par séchage

liq ut :eau si le liant a été incorporé à sec } solvants  
 solution alcoolique ou hydroalcoolique }

il faut un liq légèrement solvant :qui dissolvent une partie du prod

•agglutinants :sirop ,solution colloïdale (gélatine ,amidon ,maltodextrines ,PVP.....)

#### ◆ Matériel

en officine :mortier + agitateur

en industrie :mélangeurs –malaxeurs

liq peut être versé à la louche ou avec une buse qd procédé par pulvérisation

◆optimisation du procédé :défini la quantité de liq ,vit à laquelle on l'ajoute ,vit de brassage ds le mélangeur

ex : pour granuler la cellulose ,il faut 50 à 60% d'eau mais si est très hydrophile :ne se solubilise pas même si absorbe l'eau

#### 1.2 division (granulation proprement dite)

=faire passer la masse humide sur un crible pour séparer les particules

on exerce une P°

en officine ,ut d'un tamis

si trop mouillé → »boudins « de pâte « spaghettis »

phase de mouillage est importante pour diviser

filaments qui passent à travers =vermicules =vermicelles =vermicellés

→principe de l'extrusion

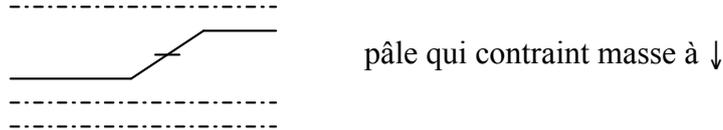
#### ◆ matériel :

labo ,officine :tamis

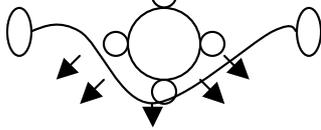
industrie :mvmt pièces mobiles

3 types d'appareil :

- à caractère rotatif (pâle)

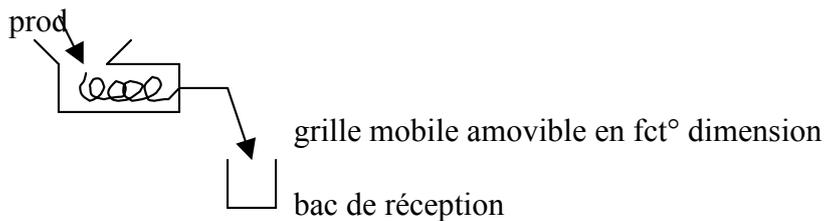


- oscillant (barres cylindriques) le + répandu



grille étendue sur 2 axes  
granulateur oscillant parfois appelé calibreur qd masse sèche  
Erwekh® Frewitt®

- extrudeur (vis sans fin)



P°> aux appareils oscillants et rotatifs

Mouiller un peu + la masse pour obtenir des filaments (extrudats) qu'on met ds un appareil de sphéronisation → grains projetés sur parois s'arrondissent : grains extrudés sphéronisés (« sphéroïdes » pour mdt)

### 1.3 séchage

-élimination de l'eau ut pour le mouillage

un matériau paraît sec à 3-4% d'humidité : ceux-ci sont utiles pour maintenir cohésion, résistance méca de la forme : l'eau résiduelle a un pouvoir liant

-se fait par apport de chaleur

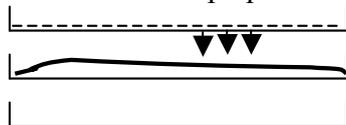
2 objectifs : rapidité et garder qualité du prod

généralement se fait à 50-60°, T° + basse si fragilité des m\* l'exige

-séchage en étuve

\*étuve à plateaux superposés couches les + fines poss : étaler

→ éviter masses trop épaisses : séchage en surface de la poudre = croûte



\*ut étuve ventilées : où syst de circulation d'air ; permet élim air ambiant au dessus du grain et accélère le séchage

\*étuves sous vide : qd nécessite T° basse, pls prod qui se dessèchent ≠ ment

- lit d'air ou lit fluidisé

colonne fixe ds laquelle on met en suspension dans l'air le prod à traiter

poudre à traiter à la base de l'appareil

soufflerie importante à T° régulée ; séchage instantané car particules isolées →poss sécher à + haute T° sans détruire la m\* (aussi tôt particules sèche ,elles retombent au fond et sont élim donc ne sont + en contact avec la chaleur )

application :lait en poudre

inconvenients : coût +++ mais rendement élevé

avantage : buse de pulvérisation →permet à la fois mouillage et séchage

appareil :Glatt® Aéromatic®

- Micro ondes :

peu ut en pharmacie car altération m\*

srtt en agro alim (pâtes alimentaires)

### 1.4 Démottage (calloibrage)

après séchage , ∃ agglomérats de grains =mottes

→démottages ;peut être fait à la main

en indus ,on repasse la masse sur un tamis

→grains + homogènes

∃ légère ↓ de la taille du grain pour ↓ maille tamis

### 1.5 tamissage

opération de contrôle

série de tamis superposés →un certains % de grains de chaque dimension

=élimination des fines (<<0.2 mm) (si besoin)

1mm

0.8 mm

0.6 mm

0.4 mm

0.2 mm

la fraction élim doit être < à 10%

le procédé classique a été adapté dans un seul type d'appareil (au lieu de pls) = appareil « one point »

### C thermogranulation

Substance lyoc

Excipient en fusion à θ basses 40 à 60°max

Incorp au produit à mel

Mélangeur haute vitesse à force de cisaillement importante →excipient en fusion qui accroche les particules →dépôt

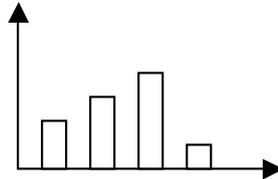
- PEG 4000 à 6000 (PM)      glycéride de l'acide palmitique ou stéarique  
rendement de fusion  $\sim 60^\circ$

→Precirol®

méthode récente en cours d'essai

#### IV Contrôles

- contrôle d'aspect morphologique
- contrôle granulométrique  
tamis de 0.8 ,0.6 ,0.4 ,0.2 →histogramme de répartition des grains



- friabilité  
grains secoués ds appareil qui va les casser puis pèse qité de poudre générée par les sollicitation mécaniques
- humidité résiduelle
- rhéologie  
vitesse d'écoulement du grain à travers un entonnoir

#### V Contrôle ds mise au point de nvelles formules ou de recherche

- det porosité d'un grain en fct° de sa destination
- évaluation surf externe d'un grain en  $m^2$  ,absorption en surface d'un gaz
- essai de désagrégation →aptitude du grain à céder le PA (biodispo)
- essais de dissolution
- dosage PA

#### Appellation voisine de formes ≠tes

- grains :forme intermédiaire
- granulés :forme d'administration  
saccharures  
granulation classique
- granules allopathiques  
pilules  
prep ancienne faites à la main
- granules homéopathiques  
billes neutres :montage en turbine(sirop de saccharose) puis imprégnation  
méthode très longue ( $\sim 10J$  à partir de cristaux de sucre)
- minigranules :       $1mm < \varnothing < 2.8 mm$   
sphéroïdes      extrusion ,sphéronisation (arrondi)
- microgranules       $1\mu m < \varnothing < 1 mm$
- nanogranules       $\varnothing < 1 \mu m$

→méthode à partir d'essence en phase liquide  
insolubilisation d'un polymère en faisant varier paramètre physicochimique