

Pharmacie galénique 3^{ème} année pharmacie

LA GRANULATION

Dr. HAMICI A.



Université Moustefa Benboulaïd Batna -2-
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Année universitaire 2020/2021

La Granulation

Plan

- ❖ Introduction
- ❖ Définition et Objectifs
- ❖ Différents procédés de granulation
 - Granulation humide
 - Procédé classique
 - Granulation en lit d'air fluidisé
 - Granulation en turbine
 - Granulation par voie sèche
 - Autres procédés de granulation
- ❖ Propriétés et contrôle du grain
- ❖ Conclusion

Introduction

La voie orale représente la voie la plus couramment utilisée pour l'administration des médicaments.

Lors des opérations de mise en forme des formes pharmaceutiques sèches, on est confronté à de nombreux problèmes qui risqueraient de nuire à la qualité des produits finis.

Pour résoudre ces différents problèmes, la granulation constitue une des étapes les plus importantes permettant d'obtenir une forme sèche convenable.

I. Définition et objectifs

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

Les granulés peuvent subir un enrobage, ils constituent surtout un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés, mais ils peuvent aussi être utilisés directement soit sous forme multidoses, soit en doses unitaires telles que : gélules, sachets, etc....

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

Ces différentes propriétés sont fonction des adjuvants utilisés et du mode de préparation qui sont donc à choisir en tenant compte du type d'utilisation envisagé. Ses avantages peuvent être résumés comme suit :

- Conservation de l'homogénéité du mélange.
- Plus grande densité.
- Facilité d'écoulement.
- Répartition homogène pour les dosages volumétriques.
- Plus grande aptitude à la compression.
- Porosité supérieure facilitant la dissolution...

II. Différents procédés de granulation :

- Granulation humide
 - *Procédé classique*
 - *Granulation en lit d'air fluidisé*
 - *Granulation en turbine*
- Granulation par voie sèche
- Autres procédés extrusion, frittage, nébulisation

A. Granulation par voie humide :

- **Granulation par la méthode classique :**

La granulation classique est une opération complexe qui comporte plusieurs phases :

- Humidification ou mouillage.
- Granulation proprement dite.
- Séchage.
- Broyage et tamisage.

1. Humidification ou mouillage :

La poudre ou mélange pulvérulent à granuler est additionné d'un liquide de mouillage, ceci est réalisé dans un mélangeur : **planétaires, type pétrin, etc.**

Le Liquide de mouillage peut être :

Un solvant : (eau, alcools)

Liquide agglutinant : solution ou pseudo-solution à base d'agglutinant tels que : PVP, CMC sodique (avicel), gélatine, gomme (arabique ou adragante).

Pour une optimisation de cette phase on doit maîtriser la :

- **Quantité de liquide à ajouter ;**
- **Vitesse à laquelle est ajouté le liquide ;**
- **Vitesse du mélangeur ;**
- **Durée de l'opération.**

N.B/ on choisit un liquide qui ne dissout que légèrement la poudre.

Avec un solvant convenable, ce qui forme le ciment entre les particules c'est la petite fraction dissoute qui se solidifie ou recristallise à la surface des particules voisines qui se trouvent ainsi soudées les unes aux autres.

2. Granulation proprement dite :

Cette opération s'effectue au moyen d'appareils qui favorisent la granulation « 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. Il en existe 02 sortes :

- Granulateurs rotatifs :
- Granulateurs oscillants :

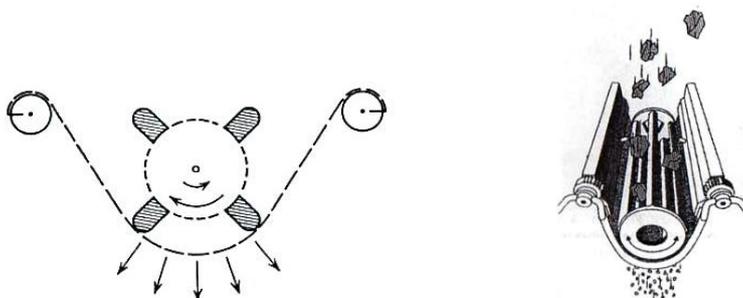


Fig. 01 granulateur oscillant FREWITT

Dans tous les cas, la qualité du granulé varie avec les caractéristiques de l'appareil.

NB/ produit obtenu à ce stade de la fabrication : **granulé ou grain humide.**

3. Séchage :

Le granulé humide subit un séchage, celui-ci doit être mené de façon à avoir un taux d'humidité bien déterminé (généralement entre 2 % et 6%).

Les appareils les plus utilisés sont :

- Les étuves à plateaux.
- Les lits d'air fluidisé.

Lors de cette opération, certains paramètres sont à contrôler : temps, température et le taux de séchage.

1- Broyage et tamisage :

Il est nécessaire d'effectuer un tamisage qui permet d'une part, de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux et d'autre part, d'obtenir des grains de dimensions bien déterminées. Le tamisage peut éventuellement être précédé d'un léger broyage pour réduire la taille des grains.

Exemple d'appareil : FREWITT granulateur, c'est un granulateur oscillant qui peut parfois convenir pour assurer simultanément le broyage et le tamisage.

- Granulation par fluidisation :

- Etapes du procédé :

- Placement de la poudre à granuler dans un récipient à fond perforé à travers lequel passe un courant d'air qui maintient la poudre sous agitation.
- Pulvérisation du liquide de mouillage sur la poudre ainsi agité.
- Agglomération des particules de poudre en grains.
- Séchage des grains par un courant d'air chaud.

NB / L'opération est très rapide et permet d'obtenir des grains bien calibrés.

L'appareil utilisé est un séchoir à lit fluidisé il peut être conçu pour travailler en continu.

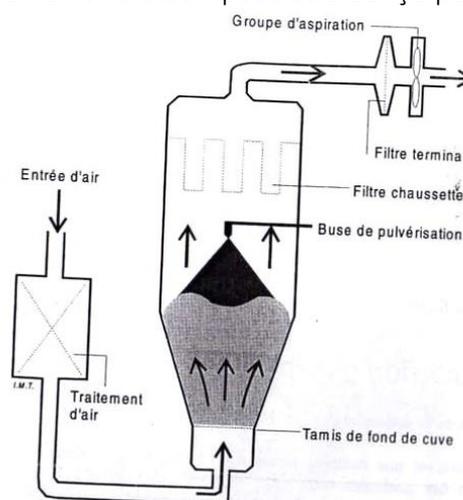


Fig. 02 schéma d'un séchoir à lit fluidisé

- Lors de la granulation en lit d'air fluidisé certains paramètres sont à contrôler tels que :

- ✓ Débits (air et liquide de mouillage)
- ✓ Température
- ✓ Durée des opérations.

- **Granulation en turbine**

C'est une variante du procédé classique de granulation humide :

- Placer la poudre à granuler soit dans une turbine d'enrobage, soit dans un mélangeur.
- Ajouter le liquide de mouillage dans des conditions bien déterminées, ce qui permet d'obtenir directement, un granulé bien calibré.
- Sécher et tamiser.

B. Granulation par voie sèche :

Dans quels cas ?

- ✓ Principe actif ne supporte pas l'humidité ou la chaleur (ou les deux à la fois)
- ✓ Principe actif trop soluble dans les liquides de mouillage utilisés.

- Comment allons-nous opérer ?

Comme dans la granulation humide, pour assurer une cohésion convenable entre particules, il est généralement nécessaire d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants ; mais dans ce cas, c'est-à-dire dans la granulation par voie sèche, ils seront introduits sous forme sèche.

Ce mode de granulation comporte 02 phases :

1. Compression :

Elle est réalisée à l'aide de presses :

- Presse à comprimer : ce sont des machines alternatives puissantes capable de faire de gros comprimés « briquettes »
- Presse à cylindre : l'appareil utilisé ou compacteur comprend 02 cylindres d'acier horizontaux parallèles équipés d'un moteur puissant et tournant en sens inverse ; la poudre est amenée à passer entre les 02 cylindres qui la transforment en « plaque » très dure.

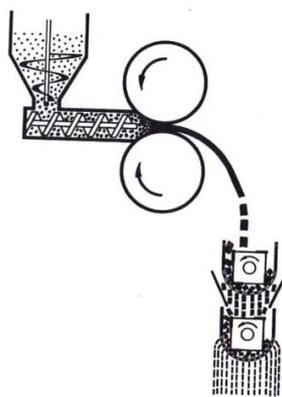


Fig. 03 Schéma d'un compacteur a cylindres

2. Broyage et tamisage :

Les briquettes ou les plaques sont concassées et le grain obtenu est tamisé.

C. Autres procédés de granulation

- **Granulation par frittage :**

Cette méthode assez particulière utilise l'eau de cristallisation de certains cristaux pour réaliser l'agglomération.

L'acide citrique, par exemple, contient une molécule d'eau de cristallisation. Si un mélange de poudres à granuler contient de l'acide citrique, il suffit de le porter à une température de 90–105 °C. La molécule d'eau est alors libérée et joue à la surface des particules le rôle d'un solvant qui assure leur agglomération.

- **Granulation par nébulisation :**

La poudre à granuler est mise en suspension et traitée ensuite dans un séchoir par dispersion.

- **Granulation par extrusion :**

Le principe est celui d'une presse à filer. Le fil obtenu à partir d'une poudre humide est fractionné et les fragments obtenus, arrondis par sphéronisation en sphères et séchés.

III- Propriétés et contrôle du grain :

Les propriétés à exiger d'un grain dépendent de son utilisation, parmi les principales on peut citer :

- Granulométrie
- Volume apparent
- Surface spécifique
- Fluidité et écoulement
- Mouillabilité, désagrégation et dissolution
- Aptitude à la compression
- Forme
- Porosité
- Friabilité
- Densité.

a. Granulométrie :

Les différentes techniques de l'analyse granulométrique sont utilisables, mais le plus souvent on a recours au tamis.

Dans la majorité des cas, les particules doivent être de dimensions homogènes. La présence d'une certaine proportion de « fines » peut être souhaitable pour améliorer l'écoulement des grains pour comprimés.

b. Forme des particules :

Elle est importante car elle a une influence sur la plupart des autres propriétés du granulé. Elle peut être appréciée à l'œil nu ou à l'aide d'un système optique approprié. Elle peut être selon les cas plus ou moins régulière, arrondie ou allongée.

c. Densité apparente et volume apparent :

Densité apparente : (Masse / Volume apparent).

La mesure du volume apparent se fait à l'aide d'un volumétre ou tout simplement dans une éprouvette graduée, avant et après tassement.

Cette détermination est importante pour la répartition volumétrique des grains.

d. Porosité :

Elle peut être définie comme le pourcentage des espaces vides d'une poudre ou d'un granulé :

Porosité = (Volume des pores *100 / Volume apparent)

Elle peut être déterminée à l'aide d'un porosimètre à mercure.

Sa valeur influence la vitesse de désagrégation dans l'eau.

e. Friabilité :

Les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et transports.

La friabilité peut être déterminée par agitation pendant un temps donné dans une enceinte close suivie d'un nouveau contrôle de la granulométrie par tamisage

f. Fluidité :

La facilité d'écoulement d'un granulé est importante pour leur répartition volumétrique surtout lorsque celle-ci doit être rapide.

Elle conditionne l'uniformité de masse des comprimés et des gélules.

Détermination :

- ✓ vitesse d'écoulement : d'une quantité donnée de grain à travers une section horizontale (un entonnoir).
- ✓ Mesure de tas conique : écoulement du grain sur la section horizontale d'un cylindre et mesure de la hauteur du tas conique formé. Plus la fluidité est grande et moins le tas est élevé.

g. Humidité

L'humidité résiduelle d'un granulé influence un certain nombre de ses propriétés et la conservation du principe actif.

Les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables mais pour une détermination rapide, un dessiccateur à infrarouge peut être utilisé par exemple.

h. Mouillabilité, désagrégation, dissolution :

Le comportement dans l'eau des granulés est important car il conditionne leur efficacité. Dans l'eau ou dans un suc digestif, ils doivent se désagréger et libérer rapidement le principe actif.

i. Aptitude à la compression

Pour ce qui est des granulés destinés à la fabrication des comprimés, leurs qualités sont appréciées d'après les propriétés des comprimés obtenus : dureté, désagrégation, poids, etc.

Conclusion :

Selon la densité du grain celui-ci doit présenter un certain nombre de propriétés. S'il est destiné à la fabrication des comprimés il doit posséder les propriétés suivantes :

- Propriétés rhéologique adéquates (fluidité écoulement et volume apparent)
- Non friable et bonne aptitude à la compression
- Granulométrie homogène
- Humidité résiduelle très faible.