

Les opérations pharmaceutiques : La granulation

1. Définition

La granulation 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.

Cette opération 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.

Les particules y sont liées par des liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses : forces de Van der Waals, liaisons hydrogènes avec la formation de ponts liquides et solides.

2. Avantage de granulés par rapport à un simple mélange de poudres

- *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.

3. Différents modes de granulation

3.1. Granulation par voie humide

La granulation par voie humide est la plus courante en pharmacie, c'est une opération qui comporte plusieurs phases :

3.1.1. Humidification ou mouillage : la poudre ou mélange pulvérulent à granuler est additionné d'un liquide de mouillage. Ceci est réalisé dans un des mélangeurs-malaxeurs : planétaires, type pétrin, à projection et tourbillonnement, à meules, etc. Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur avec ou sans précautions particulières ou bien avec un système de pulvérisation. Les liquides de mouillage sont généralement composés d'un solvant et d'une substance possédant des propriétés agglutinantes appelée **liant**. L'ensemble se présente sous forme d'une solution ou d'une pseudosolution.

– Comme solvants utilisables on peut citer : l'eau, l'alcool plus ou moins dilué...

– Comme liant, on utilise des macromolécules qui après évaporation du solvant agglutinent les particules entre elles pour donner des grains. Les principaux liants utilisés sont : la polyvidone (liant de référence), des dérivés de la cellulose comme la méthylcellulose, des amidons sous forme d'empois, la

Les opérations pharmaceutiques : La granulation

gélatine, des gommes (arabique et adragante), des alginates. La quantité de solvant ou d'agglutinant à ajouter est à rechercher par tâtonnement.

-Granulation proprement dite : cette opération s'effectue au moyen de «granulateurs».

Dans l'industrie, on a deux types de granulateurs :

***Granulateurs rotatifs** : la surface perforée constitue soit la paroi cylindrique, soit la partie plane de l'extrémité d'un cylindre à l'intérieur duquel la pression est exercée dans le premier cas par une vis sans fin et dans le second cas par un rotor à pales.

***Granulateurs oscillant** : des barres métalliques parallèles et animées d'un mouvement de va-et-vient obligent le mélange humide à passer à travers une grille semi-cylindrique dont l'axe est horizontal. Ces granulateurs donnent un granulé plus court et plus poreux que celui qui est obtenu avec les granulateurs rotatifs. Ils sont de plus en plus utilisés.

Séchage : le granulé humide subit un séchage étuves à plateaux et les séchoirs à lits fluidisés. Ces derniers assurent un séchage plus rapide mais risquent de trop pulvériser le grain si l'opération n'est pas bien réglée.

De toute façon, le séchage doit être mené de façon à avoir un taux d'humidité adapté à l'usage prévu, de l'ordre de quelques pour cent.

Broyage et tamisage : pour avoir des grains de dimensions bien déterminées.

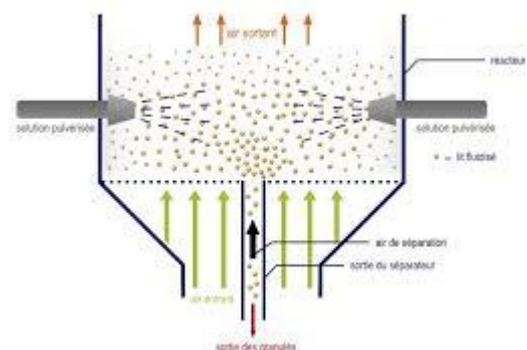
3.1.2. Granulation en turbine ou mélangeur : dans ce procédé, la poudre à granuler est placée soit dans une turbine d'enrobage, soit dans un mélangeur. Le liquide de mouillage est ajouté dans des conditions bien déterminées, ce qui permet d'obtenir directement, pour certains mélanges tout au moins, un granulé bien calibré qu'il suffit de sécher et de tamiser.



Dans le cas de la turbine, le séchage peut être réalisé dans

l'appareil lui-même avec un courant d'air chaud, ce qui réduit encore le nombre de manipulations.

3.1.3. Granulation par fluidisation : l'appareil utilisé est un séchoir à lit fluidisé. 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.



Les opérations pharmaceutiques : La granulation

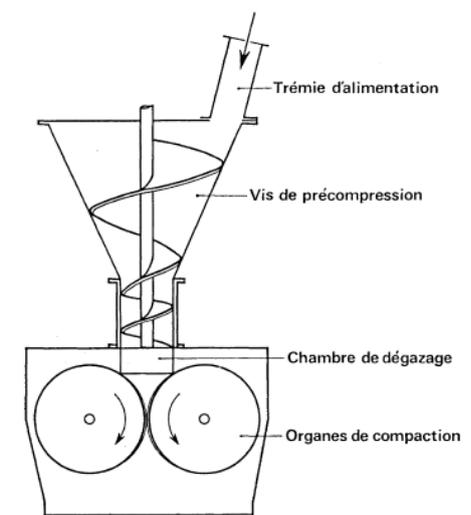
3.2. Granulation par voie sèche

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte ni l'**humidité**, ni la **température** de séchage ou lorsqu'il est trop soluble dans les liquides de mouillage utilisables. Dans ce cas, il est nécessaire, comme dans la granulation par voie humide, d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants, mais ici sous forme de poudres sèches. La granulation par voie sèche comporte deux phases : la compression et le broyage-tamissage.

3.2.1. Compression : celle-ci est réalisée à l'aide de presses :

**presses à comprimer* : ce sont des machines à comprimer alternatives, faire de gros comprimés très durs appelés « briquettes ». C'est la technique classique pour la voie sèche.

**presses à cylindres* : l'appareil utilisé est le compacteur comprend deux cylindres d'acier horizontaux, parallèles, mus par un moteur puissant 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. Le rendement du compactage est supérieur à celui du briquetage.



3.2.2. Broyage-tamissage : les briquettes ou les plaques sont concassées et le grain obtenu tamisé. Le broyage est effectué avec les broyeurs déjà vus.

3.3. 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.

3.4. Granulation par nébulisation :

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

3.5. Granulation par extrusion :

Les opérations pharmaceutiques : La granulation

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

4. Contrôle des granulés

-**Granulométrie** : la forme des particules 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.

-**Densité apparente et volume apparent** : la mesure de densité apparente se fait à l'aide d'un densimètre et la mesure du volume apparent se fait à l'aide d'un volumétre.

-**Porosité** : elle peut être déterminée à l'aide d'un porosimètre à mercure.

-**Friabilité** : les grains doivent être suffisamment résistants pour ne pas retourner à l'état de poudre au cours des manipulations et transports.

-**Fluidité** : elle conditionne l'uniformité de masse des comprimés et des gélules.

-**Humidité** : les méthodes classiques de dosage de l'eau sont utilisables mais pour une détermination rapide, il existe des balances à humidité conçues de telle sorte que le séchage se fasse sur le plateau par infrarouge

-**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.

-**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.