

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Constantine 3



Faculté du Génie des Procédés
Département du Génie Pharmaceutique

Mémoire de Master

Filière : **Génie des Procédés**

Spécialité : **Génie Pharmaceutique**

Intitulé

**Etude expérimentale de la granulation humide des
poudres à usage pharmaceutique**

Dirigé par :

Dr. W.Louaer

Présenté par :

Djabekhir Fatine

Bourabaa Nardjesse

Benelhadj Imène

Année Universitaire 2015/2016

Session : Juin

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
I.1 Principe de la granulation.....	3
I.1.1 Définition de la granulation	3
I.1.2 Objectif de la granulation.....	3
I.1.3 Différents types de granulation	4
I.2 Granulation Humide.....	6
I.2.1 Définition.....	6
I.2.2 Etapes du procédé	7
I.2.3 Avantages et inconvénients.....	8
I.2.4 Mécanismes d'interaction et modèles de granulation	8
I.2.5 Différents états de granulation de particule	12
I.2.6 Modèles de granulation.....	14
I.2.7 Paramètres influençant la granulation humide.....	16
.....	18
II.1. Définition de la poudre	18
II.2. Caractérisation des poudres	18
II.2.1. Caractéristiques intrinsèques.....	18
II.2.1.1. Taille.....	18
II.2.1.2. Forme.....	19
II.2.1.3. Masses volumiques	19
II.2.1.4. Porosité.....	19

II.2.2. Propriétés relatives à une population de particules	20
II.2.2.1. Surface spécifique	20
II.2.2.2. Distribution de taille.....	20
II.2.2.3. Homogénéité	21
II.2.3. Propriétés comportementales des poudres	21
II.2.3.1. Mouillabilité des poudres	21
II.2.3.2. Coulabilité des poudres	22
II.3. Propriétés des poudres influençant leur écoulement	22
II.3.1. Cohésion	22
II.3.2. Humidité	22
III.1. Matières premières	23
III.1.1. Principe actif	23
III.1.2. Excipients	23
III.1.2.1. Farine.....	23
III.1.2.2. Lactose	23
III.1.3. Liants.....	24
III.1.3.1. Gélatine	24
III.1.3.2. Amidon.....	24
III.2. Présentation du Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS-MP411).....	25
III.2.1. Système d'agitation	25
III.2.2. Couvercle	26
III.2.3. Cuve	26
III.2.4. Groupe de chauffe (UT403).....	27
III.2.5. Armoire électrique.....	27

III.2.6. Centrale de mise sous vide (UT404)	28
III.3. Préparation des solutions liantes	29
III.3.1. Solution liante de Gélatine.....	29
III.3.2. Solution liante d'Amidon.....	30
III.4.1. Etape de granulation	31
III.4.2. Etape de séchage.....	33
III.4.3.Récupération des grains	34
III.4.4. Procédure de nettoyage.....	34
III.5. Présentation des plans d'expériences	34
III.5.1. Plan d'expérience factoriel complet.....	35
III.5.2. Construction du plan d'expérience.....	35
III.5.2.1. Choix des paramètres influençant le temps d'écoulement	35
III.5.2.2. Modélisation du plan factoriel.....	35
III.5.2.3. Représentation du plan et son domaine d'étude	36
III.6. Tests d'écoulement.....	37
III.7. Granulométrie	39
IV.1. Détermination de quelques propriétés des matières premières	41
IV.1.1. Humidité	41
IV.1.2. Granulométrie	42
IV.1.3. Ecoulement.....	42
IV.2. Détermination des propriétés des grains obtenus	42
IV.2.1. Humidité	42
IV.2.1.1.Discussion	45
IV.2.2. Distribution granulométrique.....	46

IV.2.2.1. Discussion des résultats	53
IV.2.3. Ecoulement.....	54
IV.2.3.1. Temps d'écoulement.....	54
IV.2.3.2. Angle de repos	57
V.1. Laboratoire de production pharmaceutique « BIOGALENIC »	59
V.1.1. Présentation de l'Unité.....	59
V.1.2. Hygiène	59
V.1.3. Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments	59
V.1.4. Contrôle qualité	60
V.2. Trimébutine B	60
V.2.1. Principe actif.....	60
V.2.2. Excipients du Trimebutine B	60
V.2.3. Production du Trimébutine B :.....	61
V.2.3.1. Zone de production	61
V.2.3.2. Zone de conditionnement.....	64
V.2.4. Techniques de contrôle du produit fini.....	64
V.2.4.1. Analyse qualitative	64
V.2.4.2. Analyse quantitative.....	67
CONCLUSION GENERALE	72
Résumé.....	92

Résumé

L'objectif de notre étude est la mise en marche d'un pilote « Mélangeur-Granulateur-Sécheur » ainsi que l'analyse des paramètres influençant la granulation humide à savoir : la vitesse d'agitation, le volume de la solution liante et la nature de la solution liante. Un plan factoriel complet à 2^3 expériences a été appliqué pour évaluer les résultats obtenus et déterminer les facteurs optimaux. Une analyse des caractéristiques, des poudres avant, et des grains après granulation tels que l'écoulement des particules a été réalisé, induisant à son amélioration. Afin de compléter l'étude de granulation humide, on a effectué un stage au sein de l'entreprise de production pharmaceutique « BIOGALENIC » où nous avons suivi la production du « Trimebutine B » et réalisé son contrôle physico-chimique selon la Pharmacopée européenne.

Mots clés : Granulation humide, pilote, plan factoriel, Trimebutine B.

ملخص

الغرض من دراستنا هو توضيح كيفية تشغيل واستخدام المنتج النموذجي "الخلاط-المحبب-الجفاف" ولا سيما في ذلك تحليل العوامل المؤثرة في التحبيب الرطب التي تتمثل في: سرعة التحريك، حجم وطبيعة المحلول الملزم. كما قمنا بتطبيق نموذج عملي كامل (2^3 تجربة) بهدف تقييم النتائج المتحصل عليها وتحديد العوامل المثالية. حقق تحليل خصائص المساحيق الأولية والحبوب بعد التحبيب مثل قدرتها على التساقط وصولاً لتحسنها. لإنهاء الدراسة حول التحبيب الرطب أجرينا دورة تدريبية على مستوى مؤسسة الإنتاج الصيدلانية "بيوغالينيك" أين قمنا بتتبع إنتاج "تريميبيوتين ب المحبب" وتحقيق مراقبته الفيزيو كيميائية على أساس الصيدلة الأوروبية.

الكلمات المفتاحية: التحبيب الرطب، المنتج النموذجي، نموذج عملي، تريميبيوتين ب.
