



**HAL**  
open science

# Etude expérimentale et modélisation du procédé de granulation humide

Maroua Rouabah

► **To cite this version:**

Maroua Rouabah. Etude expérimentale et modélisation du procédé de granulation humide. Génie des procédés. Université de Lyon, 2022. Français. NNT : 2022LYSE1061 . tel-04719165

**HAL Id: tel-04719165**

**<https://theses.hal.science/tel-04719165v1>**

Submitted on 3 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT : 2022LYSE1061

## **THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**

Opérée au sein de  
**L'Université Claude Bernard Lyon 1**

**École Doctorale N°206**  
**École Doctorale de Chimie de Lyon**

**Spécialité de doctorat** : Génie des procédés

Soutenue publiquement le 04/04/2022, par :  
**Maroua ROUBAH**

---

# **Étude expérimentale et modélisation du procédé de granulation humide**

---

Devant le jury composé de :

<i>SALEH, Khashayar</i>	<i>PU / TIMR - Université de Technologie de Compiègne</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>SIEPMANN, Juergen</i>	<i>PU / U1008 - Université de Lille</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>JALLUT, Christian</i>	<i>PU / LAGEPP - Université Lyon 1</i>	<i>Président du jury</i>
<i>OULLION, Mathieu</i>	<i>Ingénieur de recherche / SOLVAY Saint Fons</i>	<i>Examineur</i>
<i>COGNÉ, Claudia</i>	<i>MCF / LAGEPP - Université Lyon 1</i>	<i>Directrice de thèse</i>
<i>BOURGEOIS, Sandrine</i>	<i>MCF / LAGEPP - Université Lyon 1</i>	<i>Co-directrice de thèse</i>
<i>BRIANÇON, Stéphanie</i>	<i>PU / LAGEPP - Université Lyon 1</i>	<i>Co-directrice de thèse</i>



## **Université Claude Bernard – LYON 1**

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Études et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

### **COMPOSANTES SANTE**

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directeur : M. Claude DUSSART

### **COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE**

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI



À mes chers parents, mes H2M et mon soleil Luna...

## Remerciements

---

Isaac Newton avait dit un jour : « *Lorsque deux forces sont jointes, leur efficacité est double.* ».

Sa pensée s'applique certes à un large champ d'étude de la physique mais rejoint si bien la définition d'un travail d'équipe pour mener à bien et à terme un travail de thèse. Un projet d'une longueur de trois années mais dans lequel certaines ondes dépassent la notion du temps.

Par la beauté et le sens de cette citation, je tenais vivement à mentionner que ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans la présence, l'aide, l'encouragement et la participation de près ou de loin de nombreuses personnes. C'est ainsi qu'il convient d'adresser mes plus amples et sincères remerciements à chacune d'entre elles m'ayant accompagnées tout au long de ce périple.

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire d'Automatique de Génie des Procédés et de Génie Pharmaceutique (LAGEPP), UMR 5007 CNRS - Université Claude BERNARD Lyon 1. Mes plus vifs remerciements s'adressent en premier lieu à la directrice du laboratoire et en même temps co-directrice de ma thèse Mme Stéphanie BRIANÇON, pour son accueil au sein de la structure, qui de par sa confiance en moi m'a offert la possibilité d'effectuer ce travail de recherche. Je la remercie également pour ses encouragements, ses conseils et les opportunités qu'elle m'a accordées pour la suite de mon parcours académique. Dans le cadre de la direction du laboratoire, je remercie chaleureusement la directrice administrative que je surnomme Soleil du laboratoire Mme Nadia CHAPEL, pour l'énergie positive qu'elle dégage au quotidien, pour son travail, sa réactivité, sa présence et ses encouragements sans faille.

Ce travail a été jugé et validé par l'ensemble des membres du jury qui ont pris le temps d'évaluer cette thèse pour qui j'associe mes plus sincères remerciements : M. Khashayar SALEH et M. Juergen SIEPMANN qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs principaux de mon manuscrit ainsi que M. Christian JALLUT et M. Mathieu OUIILLON en tant qu'examinateurs. Je vous remercie pour vos précieux commentaires bien avisés ainsi que vos compliments sur ce travail.

J'adresse mes chaleureux et spéciaux remerciements à la personne sans qui rien n'aurait été possible ma directrice de thèse Mme. Claudia COGNÉ, pour cette belle opportunité qu'elle m'a offerte de pouvoir travailler à ses coté, d'apprendre et de grandir scientifiquement et humainement en m'inspirant de son professionnalisme, ses compétences, son engagement pour le projet, ses qualités scientifiques et pédagogiques ainsi que ses nombreuses qualités humaines. Ce fut un honneur pour moi d'évoluer sous son encadrement. Je la remercie pour le temps qu'elle m'a accordé, pour sa présence, son aide et soutien inestimables, sa patience et sa compréhension.

Je tiens également à remercier ma co-encadrante Mme. Sandrine BOURGEOIS, de m'avoir accompagné durant ce travail et de m'avoir guidé et aidé sur le plan expérimental pharmaceutique. Grâce à elle mon initiation à la pharmacie galénique fut un succès et mes participations aux enseignements de travaux pratiques au sein de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à la faculté de Pharmacie de Lyon furent un pur plaisir.

Ces travaux n'auraient pas pu être réalisés sans le soutien de M. Roman PECZALSKI, que je tiens à remercier énormément pour l'opportunité qu'il m'a accordé de réaliser mon stage de Master II sous sa direction. Je le remercie pour son aide et de m'avoir si bien formé et partagé son savoir. Un savoir scientifique solide qui m'a permis de passer en immersion directe dans mon sujet de thèse.

Il me doit aussi de remercier l'ensemble des membres du laboratoire où nos chemins se sont croisés d'une longue ou courte durée et où on a partagé des moments conviviaux inoubliables. Mention spéciale pour l'équipe technique M. Olivier GUARRIGUES pour son aide côté informatique (merci également pour les moments de partages musicaux), M. Jean-Pierre VALOUR pour sa présence tout en

sourire, Mme. Géraldine AGUSTI pour son aide, sa disponibilité et ses superbes images au MEB qui n'ont fait qu'embellir mes posters/présentations étoilées, merci également de m'avoir si bien intégrée au laboratoire, Mme. Cynthia BARRATIER pour ses encouragements et pour tous les merveilleux moments qu'on a passé ensemble à l'ISPB et enfin Maria pour son énergie positive contagieuse.

Ce projet de recherche s'est effectué à cheval entre deux équipes ProDis et GePharm. J'adresse ainsi mes remerciements aux membres des deux équipes et spécialement à Mme. Émilie GAGNIÈRE (ma prof préférée), qui a été pour moi une grande source d'inspiration depuis ma licence à l'UCBL de par son professionnalisme et sa détermination mais aussi son soutien et conseils avisés, M. Noureddine LEBAZ d'avoir enrichi ma culture générale lors de nos pauses déjeuner, ainsi que M. Stéphane LABOURET. Je remercie également M. Julien ANDRIEU pour son soutien et suivi jusqu'au jour de ma soutenance mais aussi Mme. Valérie DOS SANTOS pour ses encouragements et sa sympathie.

Durant ces trois années de thèse, ma deuxième maison était le bureau G231 et je peux dire que j'avais une deuxième famille qui y habitait avec des membres qui venait et qui partait. Je tiens à les remercier tous un par un du plus ancien au plus récent survivor, en commençant par le pack'doc : Alinette qui m'avait si bien accueillie lors de mon stage de Master II dans le cadre de sa thèse, Asma, Pierrot, Marie Thé, Fabrice, Maria et par la suite le pack'next'doc : Steeven et Quentin (nos IA genius ! Merci beaucoup pour votre précieuse aide Pythonienne), Fadwa, Lei, et enfin Romanos que je remercie énormément pour son soutien et son écoute spécialement lors de mes derniers mois de thèse. Merci à vous tous, pour tous les merveilleux moments qu'on a pu vivre en doc'habitant ensemble et d'avoir contribué à embellir et ensoleiller mes journées de thèse.

Mes remerciements s'adressent également à tous mes collègues doctorants et permanents du laboratoire, trop nombreux pour tous les citer au risque d'en oublier certains mais je tiens à mentionner le bureau G203 vers lequel j'ai effectué beaucoup de pas pour me dégourdir les jambes entre deux simulations et ne pas manquer de discuter avec les girls. Je remercie ainsi Maya (avec qui j'ai partagé un bateau dans un large scientifique depuis le stage de M1), Carla, Tian, Xiaoqian et surtout Rita (qui ne reste pas au stade de collègue mais upgrade en amie avec succès). Je vous remercie tous pour votre amitié et votre soutien.

Un grand merci à mes amis, pour leurs encouragements, leur motivation quand j'en avais le plus besoin, merci de m'avoir écouté me plaindre quand ça n'allait pas et d'être contents pour moi quand les thèse'days me souriaient. Merci à Rym, Sara, Greta, Chahinez, Rita, Albert, Anis et Romain. Vous êtes les meilleurs.

On dit qu'il faut garder le meilleur pour la fin et le meilleur pour moi c'est ma famille. Si je suis arrivée là aujourd'hui c'est grâce à eux, je tiens alors à les remercier modestement du plus profond de mon cœur car je ne pourrais jamais le faire au degré qu'ils méritent. Merci à mon frère Hamza et ma belle-sœur Cécilia pour leur énorme soutien malgré les kilomètres qui nous séparaient. Merci à ma petite sœur Manar pour sa force et son courage desquels j'ai pu m'inspirer. Merci à ma grande sœur Mouna, grande par sa sagesse et sa générosité, celle qui m'épaula depuis ma naissance mais spécialement par sa présence, son aide et son soutien inconditionnels durant mes années d'études (rien n'aurait pu se passer ainsi sans ta présence). Merci également à mon beau-frère Zine-Eddine et spécialement à notre soleil Luna, ma nièce que j'aime tant.

Enfin, j'adresse le plus beau des remerciements à mes chers parents, pour tout l'amour dans lequel on m'a fait grandir, de m'avoir tant donné, de m'avoir toujours poussé vers le haut et soutenu pour réaliser mes rêves. Je me sens tellement reconnaissante, chanceuse et bénie d'avoir des parents comme vous. Et mon papa, cette thèse on l'a faite ensemble comme tu le sais et elle t'est entièrement dédiée.





## Résumé

---

La granulation humide, procédé couramment utilisé dans différents secteurs industriels (pharmaceutiques, chimiques, cosmétiques, ...) a été abordée dans cette thèse. Ce procédé consiste à fabriquer des agrégats solides (granulés) et constitue une étape intermédiaire à la fabrication de différentes formes pharmaceutiques (comprimés, gélules...). L'industrie pharmaceutique exige des propriétés contrôlées et une très bonne reproductibilité des produits intermédiaires (granulés) et finis (comprimés), il est donc nécessaire de comprendre et de maîtriser le procédé. Des études expérimentales et numériques ont été menées dans cette thèse afin de mieux appréhender le processus de granulation humide à fort taux de cisaillement. Le modèle numérique est basé sur la méthode des éléments discrets (DEM) : ce modèle tient compte des propriétés intrinsèques de la poudre, de la géométrie du procédé ainsi que des conditions opératoires. Il présente l'avantage de prendre en compte la dynamique des particules et d'intégrer des phénomènes complexes entre les particules telles que la cohésion.

Dans un premier temps, un travail préliminaire a été mené pour calibrer les paramètres d'entrée du modèle : il a nécessité l'ajustement du coefficient de frottement statique et de l'énergie de surface à partir de mesures expérimentales d'angles de repos. Cette calibration a été validée par des essais expérimentaux (volumétrie, mélange en tambour) et pour différents types de poudre.

Dans un second temps, le modèle a été déployé pour simuler le comportement des particules au cours du procédé de granulation. Une démarche progressive a été développée afin de tester la robustesse du modèle et un outil de post-traitement a été programmé pour calculer la taille des granulés formés. Deux échelles de granulateurs ont pu être modélisées (0,5L et 4L) et comparées aux résultats expérimentaux. Bien qu'il n'a pas été possible de modéliser des tailles de particules aussi fines que celles expérimentales, nous avons pu conclure que le modèle permet de suivre les cinétiques de croissance des granulés et que les tendances observées sont similaires.

Enfin une étude paramétrique a été menée. Elle a permis de mettre en évidence l'influence des vitesses d'agitation, de la présence de l'émoteur et de la méthode d'ajout du liant, à la fois d'un point de vue numérique et expérimental. Une étude de changement d'échelle a également été développée, permettant de conclure que l'outil élaboré permet de sécuriser les problématiques de changement d'échelle des granulateurs à fort taux de cisaillement.

### Mots-clés :

---

Granulation humide, Granulateur à fort taux de cisaillement, Modélisation et Simulation par DEM, Formation numérique de granulés, Changement d'échelle, Procédé pharmaceutique.

## Abstract

---

Wet granulation, which is a process commonly used in different industrial sectors (pharmaceutical, chemical, cosmetic, ...), has been discussed in this thesis. This process consists of producing solid aggregates (granules) and represents an intermediate step in the manufacturing of different pharmaceutical forms (tablets, capsules...). The pharmaceutical industry requires highly controlled properties and a good reproducibility of the intermediate (granules) and final (tablets) products, so it is necessary to understand and control the process. Experimental and numerical studies were carried out in this thesis to gain a better understanding of the high shear wet granulation process. The numerical model is based on the discrete element method (DEM) that takes into account the intrinsic properties of the powder, the geometry of the process, and the operating conditions. It has the advantage of taking into account the dynamics of the particles and integrating complex phenomena between the particles such as cohesion.

First, preliminary work was carried out to calibrate the input parameters of the model. This required the adjustment of the static friction coefficient and the surface energy based on experimental measurements of the angles of repose. This calibration was validated using experimental tests (volumetry, drum mixing) and for different types of powder.

Second, the model was deployed to simulate the behaviour of the particles during the granulation process. A stepwise approach was developed to test the robustness of the model and a post-processing tool was programmed to calculate the size of the granules formed. Two scales of granulators were modelled (0.5L and 4L) and compared with experimental results. Although it was not possible to model particle sizes as fine as those found in the experiments, we concluded that the model was able to follow the growth kinetics of the granules and that the observed trends were similar.

Finally, a parametric study was carried out. It allowed to highlight the influence of the agitation speeds, the presence of the chopper and the binder addition method, both numerically and experimentally. A scaling study was also developed, concluding that the developed tool can secure the scaling-up to high shear granulators.

### Keywords :

---

Wet granulation, High shear granulator, Modelling and Simulation by DEM, Numerical granule formation, Process Scale-up, Pharmaceutical process.

## Table des matières

---

REMERCIEMENTS .....	6
RÉSUMÉ .....	9
ABSTRACT .....	10
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES TABLEAUX .....	18
NOMENCLATURE .....	19
INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	21
CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE .....	25
PARTIE I : LA GRANULATION HUMIDE : ÉTUDES EXPÉRIMENTALES .....	26
1. ÉTAT DE L'ART SUR LA GRANULATION .....	26
2.1. Méthodes de granulation.....	26
2.1.1. La granulation par voie sèche .....	27
2.1.2. La granulation par voie humide .....	27
2.1.3. Procédés divers .....	27
2.2. La granulation humide et ses différents mécanismes .....	28
2.2.1. Mouillage et nucléation .....	28
2.2.1.1. Régimes de nucléation.....	29
2.2.1.2. Mécanismes de nucléation .....	31
2.2.1.3. Mécanismes de liaison en agglomération .....	32
2.2.2. Consolidation et croissance .....	34
2.2.2.1. Mécanismes de croissance .....	34
2.2.2.2. Propriétés de saturation du liquide liant .....	36
2.2.3. Attrition et rupture .....	38
2.3. Technologies de granulation humide.....	38
2.3.1. Granulateurs mécaniques.....	39
2.3.1.1. Granulateurs à faible taux de cisaillement .....	39
2.3.1.2. Granulateurs à fort taux de cisaillement (GFTS).....	39
2.3.2. Granulateurs à lit fluidisé.....	40
2.4. Méthodes de contrôle du procédé de granulation humide en GFTS .....	41
2.4.1. Mesures indirectes.....	41
2.4.2. Mesures directes.....	43
2.5. Effet des paramètres opératoires sur les granulés produits.....	44
2.5.1. Paramètres de formulation.....	44
2.5.1.1. Caractérisation du liquide liant.....	44
2.5.1.2. Effet de la méthode d'ajout de liant .....	46
2.5.1.3. Effet de la méthode de distribution de liant .....	47
2.5.1.4. Effet du débit d'ajout de liant .....	47
2.5.2. Impact de la géométrie de l'équipement et des paramètres du procédé .....	48
2.5.2.1. Conception et vitesse de rotation de la turbine et de l'émetteur .....	48

2.5.2.2.	Taux de remplissage de la cuve .....	50
2.5.2.3.	Impact des caractéristiques du matériau sur les propriétés des granulés .....	50
2.6.	Propriétés et contrôle des granulés .....	51
2.6.1.	Granulométrie .....	51
2.6.2.	Forme .....	51
2.6.3.	Porosité interne .....	52
2.6.4.	Surface spécifique .....	52
2.6.5.	Densité .....	52
2.6.6.	Teneur en eau .....	53
2.6.7.	Aptitude à l'écoulement .....	53
2.6.8.	Études de tassement .....	54
2.6.9.	Friabilité .....	54
3.	CONCLUSION SUR LES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES DE LA GRANULATION HUMIDE .....	55
	PARTIE II : LA GRANULATION HUMIDE : ÉTUDES NUMÉRIQUES .....	57
1.	INTRODUCTION SUR LA MODÉLISATION ET SIMULATION NUMÉRIQUE .....	57
2.	L'ANALYSE DIMENSIONNELLE .....	58
2.2.	Prédiction des mécanismes de fonctionnement .....	60
3.	MÉTHODES NUMÉRIQUES EN GRANULATION .....	61
3.1.	Modélisation par bilans de populations (PBM) .....	61
3.2.	Modélisation par éléments discrets (DEM) .....	63
3.2.1.	Physique de suivi temporel .....	63
3.2.2.	Modèles de contact .....	66
3.2.2.1.	Modèle de contact de Hertz-Mindlin .....	66
3.2.2.2.	Le modèle Hertz-Mindlin avec JKR .....	69
3.2.2.3.	Le modèle Hertz-Mindlin avec JKR version 2 .....	70
3.2.2.4.	Modèle de contact par ponts liquides .....	71
3.3.	Modèles hybrides .....	73
3.	OUTILS DE CALIBRATION NUMÉRIQUE DES PARAMÈTRES DEM .....	74
4.	APPLICATIONS DE LA DEM EN GRANULATION HUMIDE .....	75
5.	CONCLUSION .....	79
	CHAPITRE II : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET NUMÉRIQUE DE CALIBRATION DES PARAMÈTRES D'ENTRÉE POUR LA SIMULATION DU PROCÉDÉ DE GRANULATION HUMIDE .....	81
1.	INTRODUCTION .....	82
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	83
2.2.	Étude expérimentale .....	83
2.2.1.	Choix des poudres modèles et formation des granulés .....	83
2.2.2.	Caractérisation des poudres .....	84
2.3.	Étude numérique .....	84
2.3.1.	La modélisation par DEM .....	84
2.3.2.	Procédure de simulation par DEM .....	85
3.	RÉSULTATS ET DISCUSSION .....	88

3.1.	Caractérisation des poudres .....	88
3.2.	Étude de calibration des paramètres d'entrées DEM .....	91
3.2.1.	Prédiction du coefficient de frottement statique.....	91
3.3.	Études de cas de validations expérimentales et numériques.....	94
3.3.1.	Applications de compressibilité .....	94
3.3.2.	Influence de la granulométrie sur les propriétés d'écoulement des poudres .....	96
3.3.3.	Étude du mélange de particules .....	102
4.	CONCLUSION.....	104
CHAPITRE III : MODÉLISATION ET SIMULATION DU PROCÉDÉ DE GRANULATION HUMIDE .		107
1.	INTRODUCTION.....	108
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	109
2.1.	Conception d'un granulateur numérique à fort taux de cisaillement. ....	109
2.2.	Modèle des particules simulées.....	111
2.3.	Propriétés mécaniques des matériaux.....	112
2.4.	La méthode DEM adaptée à la modélisation du procédé.....	114
2.5.	Approche de granulation numérique.....	115
2.6.	Outils de post-traitement des granulés .....	116
3.	RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	120
3.1.	Essais avec la grande cuve de 4L.....	120
3.1.1.	Résultats expérimentaux de granulation à fort taux de cisaillement.....	120
3.1.2.	Suivi granulométrique temporel.....	123
3.2.	Résultats numériques des simulations préliminaires .....	125
3.2.1.	Simulation avec 100 particules .....	125
3.2.2.	Simulation avec 10.000 particules .....	128
3.2.3.	Simulation avec 100.000 particules .....	130
3.3.	Validation de la routine de calcul des diamètres d'agglomérats.....	132
3.4.	Influence du taux de remplissage de la cuve sur la répartition granulométrique.....	134
3.4.1.	Post-traitement à 2000 Particules .....	135
3.4.2.	50.000 particules.....	136
3.4.3.	100.000 particules.....	138
3.5.	Comparaison granulométrique expérimentale et numérique pour la cuve de 4L .....	140
3.6.	Essais avec la cuve de 0,5 L .....	144
3.6.1.	Résultats expérimentaux de granulation.....	144
3.6.2.	Résultats numériques .....	147
3.6.2.1.	Simulation avec 20 g (environ 70 000 particules).....	147
3.6.2.2.	Simulation avec 40 g (environ 100 000 particules).....	150
3.6.2.3.	Simulation avec 62 g (environ 385 000 particules).....	153
3.6.3.	Validation du modèle numérique : Comparaison des tests de 62 g.....	154
4.	CONCLUSION.....	156
CHAPITRE IV : ÉTUDE DES EFFETS DES PARAMÈTRES OPÉRATOIRES – APPROCHE DE CHANGEMENT D'ÉCHELLE.....		159

1. INTRODUCTION .....	160
2. ÉTUDE PARAMÉTRIQUE .....	160
2.1. Effet de la vitesse d'agitation de la turbine .....	160
2.2. Effet de l'émoteur .....	163
2.3. Effet de la méthode d'ajout du liant .....	166
3. ÉTUDE DU CHANGEMENT D'ÉCHELLE .....	170
3.1. Rappels des principaux nombres adimensionnels .....	170
3.2. Étude du changement d'échelle.....	172
4. CONCLUSION .....	174
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	177
1. Bilan des travaux .....	178
2. Perspectives de l'étude .....	182
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	185
ANNEXES.....	193

## Liste des figures

---

Figure 1: Représentation des mécanismes de granulation humide ((Kristensen, 1988)).....	28
Figure 2 : Représentation des mécanismes de nucléation ((Narang and Badawy, 2018)) .....	29
Figure 3 : Carte de régimes de nucléation ((Hapgood et al., 2003)).....	32
Figure 4 : Schéma des mécanismes de croissance régulière et par induction ((Narang and Badawy, 2018)).....	35
Figure 5 : Représentation des différents états de saturation en liquide des granulés (Narang and Badawy, 2018).....	36
Figure 6 : Profil de l'énergie de consommation en fonction du liquide ou du temps de granulation ((Betz et al., 2003)). .....	42
Figure 7 : Turbine à deux pales (Gentlewing) avec deux ailes latérales allongées .....	50
Figure 8 : Représentation graphique des pores inter et intra-granulaires ((Le Hir, 2001)).....	53
Figure 9 : Algorithme général de calcul par éléments discrets.....	65
Figure 10 : Schéma descriptif du modèle de Hertz-Mindlin .....	69
Figure 11 : Variation de la force normale en fonction du chevauchement pour le modèle de Hertz-Mindlin et pour le modèle de Hertz-Mindlin avec JKR .....	71
Figure 12 : Exemple de pont liquide ((Zuo <i>et al.</i> , 2006)).....	72
Figure 13 : Exemple de pont liquide ((S. C. Yang & Hsiau, 2001)).....	73
Figure 14 : Schéma d'un granulateur de laboratoire à fort taux de cisaillement (Hofmaier, n.d.) .....	83
Figure 15 : Images du testeur de poudre expérimental HOSOKAWA à gauche et du testeur simulé par EDEM à droite (vues de face et de côté).....	87
Figure 16 : Images du volumétre de tassement expérimental à gauche (© Engelsmann) et de l'appareil simulé par EDEM à droite (vues de face et de côté).....	87
Figure 17 : Images au MEB des particules de lactose ((a) à 50 $\mu\text{m}$ , (b) à 300 $\mu\text{m}$ ).....	89
Figure 18 : Images au MEB des granulés de lactose ((a) à 500 $\mu\text{m}$ , (b) à 1 mm).....	89
Figure 19 : Distribution expérimentale de la taille des particules de Lactose et de MCC avant (a) et après (b) granulation .....	90
Figure 20 : Ajustement du coefficient de frottement statique de la poudre et des granulés de Lactose : Angles de repos expérimentaux (a) poudre : 29,70° ; (c) granulés : 32,00°. Angles de repos numérique (b) poudre : 29,67° ; (d) granulés : 32,07 .....	92
Figure 21 : Ajustement du coefficient de frottement statique de la poudre et des granulés d'MCC : Angles de repos expérimentaux (a) poudre : 28,60° ; (c) granulés : 33,70°.....	92
Figure 22 : Résultats avant et après le tassement des granulés de MCC. ....	96
Figure 23 : Angles de repos expérimentaux et numériques du mélange 1 en fonction du pourcentage croissant de poudre A.....	99
Figure 24 : Angles de repos expérimentaux et numériques du mélange 2 en fonction du pourcentage croissant de poudre B.....	99



Figure 25 : Images de simulations des angles de repos des mélanges 1 (a) et 2 (b) avec coupe intérieures .....	101
Figure 26 : Images de simulation et d'expérience de ségrégation des particules dans un tambour tournant sans ailette centrale .....	102
Figure 27 : Images de simulation et d'expérience de ségrégation des particules dans un tambour tournant avec ailette centrale.....	103
Figure 28 : Représentations tridimensionnelles de la petite (a) et la grande (b) cuves de granulation .....	110
Figure 29 : Dimensions de la cuve de 0,5 L. (a) Vue de côté, (b) vue d'en haut .....	110
Figure 30 : Dimensions de la cuve de 4L. (a) Vue de côté, (b) vue d'en haut .....	110
Figure 31 : Étapes numériques de granulation sous EDEM - (1) : remplissage de la cuve ; (2) : granulation ; (3) : formation des granulés .....	115
Figure 32 : Image illustrant la formation des granulés dans une cuve de granulation avec le modèle JKR .....	116
Figure 33 : Image illustrant la démarche de calcul du diamètre équivalent d'un granulé ....	119
Figure 34 : Algorithme de post-traitement des granulés.....	119
Figure 35 : Vitesses et couples de l'agitateur et l'émoteur .....	122
Figure 36 : Images au MEB du suivi de formation des granulés toutes les 2 minutes .....	124
Figure 37 : Distributions granulométriques des granulés de MCC chaque 2 minutes .....	125
Figure 38 : Image du début et de la fin d'une granulation simulée à 100 particules .....	126
Figure 39 : Nombre de coordination dans la cuve de 100 particules .....	127
Figure 40 : Nombre de coordinations en fonction du temps pour 100 particules .....	127
Figure 41 : Image zoomée sur les vecteurs de contacts entre les particules d'un agglomérat .....	128
Figure 42 : Images d'une granulation simulée à 10.000 particules .....	129
Figure 43 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 10.000 particules .....	129
Figure 44 : Distribution granulométrique initiale des 100.000 particules.....	130
Figure 45 : Vitesses moyennes des 100.000 particules dans la cuve.....	130
Figure 46 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 100.000 particules .....	131
Figure 47 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 100.000 particules .....	132
Figure 48 : Masses des agglomérats par EDEM .....	133
Figure 49 : Distribution granulométrique : Simulation à 2000 particules .....	136
Figure 50 : Distribution granulométrique : Simulation à 50.000 particules .....	137
Figure 51 : Simulation à 100.000 particules : Distributions granulométriques par volume initiale et finale.....	139
Figure 52 : Comparaison des distributions granulométriques expérimentales et numériques pour la poudre initiale et pour les granulés .....	141

Figure 53 : Comparaison des diamètres moyens expérimentaux et numériques au cours du temps.....	143
Figure 54 : Vitesses et couples de l'agitateur et de l'émoteur – Cuve de 0,5 L.....	145
Figure 55 : Distribution granulométrique finale moyenne à 25% de la cuve de 0,5 L.....	146
Figure 56 : Images du début de la simulation à 20g .....	147
Figure 57 : Vitesses moyennes de 20 g de particules dans la cuve.....	148
Figure 58 : Images des particules en nombre coordination - Simulation à 20 g.....	149
Figure 59 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 20 g de particules .....	149
Figure 60 : Cuve de 0,5L remplie à 16% .....	150
Figure 61 : Vitesses moyennes de 40 g de particules dans la cuve.....	151
Figure 62 : Images des particules en nombre coordination - Simulation à 40 g.....	152
Figure 63 : Nombre de coordination moyen au cours du temps - Simulation à 40 g de particules .....	152
Figure 64 : Distribution granulométrique initiale pour la simulation à 62 g .....	153
Figure 65 : Comparaison des distributions granulométriques expérimentales et numériques .....	155
Figure 66 : Distributions granulométriques expérimentales et numériques finales à différentes vitesses d'agitation (trait plein : données expérimentales, pointillés : résultats numériques) .....	161
Figure 67 : Effet de la vitesse de cisaillement sur le d50 (Ramaker et al., 1998) .....	163
Figure 68 : Vitesse moyenne des particules dans la cuve avec et sans émoteur .....	164
Figure 69 : État des particules dans la cuve avec et sans émoteur .....	165
Figure 70 : Distributions granulométriques numériques des granules en fin de granulation avec et sans et sans émoteur.....	165
Figure 71 : Méthode d'ajout par pulvérisation .....	167
Figure 72 : Méthode d'ajout avec la poudre.....	167
Figure 73 : Nombre de coordination par méthode.....	168
Figure 74 : Distributions granulométriques numériques des granules en fin de granulation par deux méthodes d'ajout du liant.....	169
Figure 75 : Répartition granulométrique expérimentale et numérique pour la cuve de 0,5 L (900 tour/min) et pour la cuve de 4L (600 tour/min) .....	173

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Taux d'humidité en fonction des régimes de croissance des granulés.....	37
Tableau 2 : Synthèse bibliographique des effets des paramètres opératoires sur les propriétés des granulés.....	55
Tableau 3 : Nombres adimensionnels utilisés en mise à l'échelle en GFTS.....	59
Tableau 4 : Synthèse bibliographique des avantages et inconvénients des trois méthodes numériques appliquées à la granulation humide .....	79
Tableau 5 : Propriétés mécaniques des matériaux lactose et MCC (G : Granulés, NG : Non granulés).....	86
<i>Tableau 6 : Les coefficients de frottement statique calibrés.....</i>	<i>93</i>
Tableau 7 : Propriétés mécaniques des matériaux pour les essais de compressibilité .....	95
Tableau 8 : Résultats des hauteurs des poudres avant et après tassement pour la poudre et les granulés de MCC, et les granulés de lactose .....	95
Tableau 9 : Nombre de particules par mélange et pourcentage en masse .....	97
Tableau 10 : Simulation des propriétés mécaniques et des angles de repos expérimentaux et numériques pour les mélanges 1 et 2 .....	98
Tableau 11 : Propriétés mécaniques des particules utilisées .....	113
Tableau 12 : Propriétés expérimentales avant et post granulation avec la cuve de 4 L .....	120
Tableau 13 : Résultats de masse de simulation et de code de calcul + diamètre équivalent	134
Tableau 14 : Conditions numériques de la simulation à 2000 particules .....	135
Tableau 15 : Conditions numériques de la simulation à 50.000 particules .....	137
Tableau 16 : Conditions numériques de la simulation à 100.000 particules .....	139
Tableau 17 : Tailles et nombres de cellules de contact par simulation .....	140
Tableau 18 : Résultats statistiques des distributions granulométriques.....	141
Tableau 19 : Propriétés expérimentales avant et post granulation avec la cuve de 0,5L .....	144
Tableau 20 : Conditions numériques de la simulation 20 g .....	148
Tableau 21 : Conditions numériques de la simulation 40 g .....	151
Tableau 22 : Conditions numériques de la simulation 60 g .....	154
Tableau 23 : Résultats statistiques des distributions granulométriques.....	154
Tableau 24 : Résultats statistiques granulométriques aux différentes vitesses.....	162
Tableau 25 : dimensions des cuves de granulation de 0,5 et de 4L.....	170
Tableau 26 : Valeurs des différents nombres sans dimensions.....	172
Tableau 27 : Résultats statistiques granulométriques du changement d'échelle.....	173
Tableau 28 : Étude paramétrique d'établissement d'un protocole expérimental .....	194
Tableau 29 : Résultats de l' étude paramétrique.....	195
Tableau 30 : Images au MEB à différentes échelles.....	196
Tableau 31 : Dimensions et propriétés du tambour tournant:.....	197

## Nomenclature

### Lettres romaines

a	Rayon de contact	m
$d_v$	Diamètre volumique	m
E	Module de Young	Pa
e	Coefficient de restitution	-
F	Force	N
$F_{JKR}$	Force normale de contact JKR	N
$F_{ij}$	Force de contact	N
Fr	Nombre de Froude	-
$F_{rup}$	Force de rupture	N
g	Accélération de la pesanteur	$m.s^{-2}$
G	Module de cisaillement	Pa
$I_c$	Indice de compressibilité	-
$I_h$	Indice d'Hausner	-
$m_i$	Masse d'une particule i	kg
$N_p$	Nombre de Newton	-
R	Rayon équivalent d'une particule donnée	m
Re	Nombre de Reynolds	-
S	rigidité	$N.m^{-1}$
$S_{max}$	Saturation maximale des granulés en liquide	-
$S_{tdef}$	Indice de déformation de Stokes	-
T	Température	°C
$t_c$	Temps de circulation	s
$T_{ij}$	Couple de contact	Nm
$t_p$	Temps de pénétration d'une goutte dans une particule	s
v	Vitesse	tr/min
V	Volume	$m^3$

### Indices

i	Particule i
j	Particule j
n	Normal
t	Tangentiel

## Lettres grecques

$\beta$	Coefficient d'amortissement	$\text{Kg.s}^{-1}$
$\gamma$	Énergie de surface	$\text{J.m}^{-2}$
$\Gamma$	Énergie de surface interfaciale	$\text{J.m}^{-2}$
$\delta$	Chevauchement (Profondeur d'interpénétration)	m
$\mu_s$	Coefficient de frottement statique	-
$\nu$	Coefficient de poisson	-
$\rho$	Masse volumique	$\text{Kg.m}^{-3}$
$\tau_p$	Temps de pénétration adimensionnel	-
$\Psi_a$	Flux de pulvérisation adimensionnel	-

## Acronymes

CCD	Charge Coupled Device
CFD	Computational Fluid Dynamics
DEM	Discrete Element Method
DG	Distribution granulométrique
G	Granulé
GFTS	Granulateurs à fort taux de cisaillement
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
JKR	Johnson-Kendall-Roberts
MCC	Cellulose microcristalline
MEB	Microscopie électronique à balayage
NG	Non granulé
PBM	Balance population model
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
PVP	Polyvinylpyrrolidone

## Introduction générale

---

Dans le cadre de la mise en forme de matériaux pulvérulents, la granulation en voie humide à fort taux de cisaillement est un procédé couramment utilisé dans diverses industries (pharmacie, chimie, alimentaire, ...). Elle permet de transformer des particules de poudres en agrégats solides appelés granulés. Elle est souvent requise pour améliorer les propriétés mécaniques et d'écoulement des particules. Les récentes études sur le procédé de granulation humide ont permis de souligner le caractère complexe du procédé qu'on peut résumer en quatre points :

- Les mécanismes du processus d'agglomération en voie humide ont pu être définis comme une succession de trois étapes : (i) mouillage et nucléation, (ii) consolidation et croissance par coalescence et (iii) rupture et attrition. Néanmoins, la prédominance d'un mécanisme sur les autres est difficile à prédire et la plupart des études sont consacrées à l'investigation d'un seul mécanisme prédominant.
- Des études systémiques permettent d'établir des liens entre les paramètres opératoires (taux de remplissage, vitesse d'agitation, présence d'émoteur, ...), les caractéristiques physico-chimiques du liant (mouillabilité, angle de contact, viscosité, ...) et la qualité du produit final (taille, distribution, aptitude à l'écoulement, ...). Mais l'effet des paramètres opératoires sur les mécanismes de croissance des granulés est fortement dépendant des matières premières et de la technologie utilisée, ce qui rend difficile la généralisation des tendances observées et l'optimisation globale du procédé.
- Des études de suivi en ligne permettent de caractériser l'homogénéité des matériaux en cours de production, mais le caractère très dispersé de la phase solide rend les observations difficiles. Le suivi en ligne est souvent limité à la mesure du couple sur l'arbre d'agitation qui traduit la variation de la consistance de la poudre.
- La prédiction des comportements lors de la granulation est très peu abordée dans la littérature. Les modèles de croissance développés sont de deux types : (i) les modèles empiriques qui cartographient le comportement des grains en fonction de nombres adimensionnels, mais dans lesquels la physique du procédé n'est pas considérée ; (ii) les modèles théoriques de type bilan de population qui permettent de décrire l'évolution cinétique du nombre et de la taille de particules, mais qui nécessitent

l'estimation de paramètres empiriques pas toujours faciles à mesurer et ne tiennent pas compte de la dynamique des particules.

L'objectif de cette étude est de développer des méthodologies prédictives permettant de mieux appréhender les liens qui peuvent exister entre les caractéristiques intrinsèques d'une poudre, les paramètres opératoires de la granulation et la qualité finale des granulés produits. Le nombre important de paramètres du procédé rendant l'étude expérimentale assez lourde, une approche par la simulation numérique de la granulation a été envisagée. Elle a pour objectif de développer un modèle multi-physique et multi échelle capable de prédire l'évolution de la croissance des particules. La méthode retenue est celle des éléments discrets (DEM pour Discrete Element Method). Elle permet de suivre individuellement chaque particule et d'intégrer des interactions complexes entre les particules telles que les forces de cohésion. Ainsi, il est possible de connaître la position et la vitesse de chaque particule, mais également d'identifier les particules agglomérées.

Ce manuscrit s'articule autour de 4 chapitres. Le premier chapitre, consacré à l'étude bibliographique, rappelle les connaissances à ce jour sur la granulation humide à la fois d'un point de vue expérimentale en nous focalisant notamment sur l'influence des paramètres opératoires sur les propriétés d'usage des granulés, mais également d'un point de vue numérique en résumant les principaux modèles de prédiction trouvés dans la littérature et en décrivant la méthode numérique retenue.

Le deuxième chapitre est une étude intermédiaire au développement final du modèle. On y décrit la méthodologie de calibration qui est une étape nécessaire au développement du modèle. Elle consiste à ajuster un (pour des poudres non cohésives) ou deux (pour des poudres cohésives) paramètres numériques sur des valeurs expérimentales. La connaissance de ces paramètres d'entrée nous a permis de valider avec succès le modèle dans des procédés de manipulation de poudres relativement simples à mettre en œuvre : la volumétrie et le mélange en tambour.

Dans le troisième chapitre, nous nous sommes focalisés sur la modélisation du procédé de granulation humide. Le matériel expérimental utilisé y est décrit et reproduit numériquement. Un outil numérique de post-traitement est également développé dans cette partie afin de détecter les agglomérats et de calculer leur volume. Une série de tests numériques sera

présentée avant de terminer par une comparaison expérimentale/numérique des cinétiques de croissance des granulés à deux échelles de procédés.

Enfin dans le dernier chapitre, dans un premier temps, une étude paramétrique sur les effets des paramètres opératoires sur les granulés produits sera développée. Les paramètres testés sont la variation de la vitesse d'agitation de la turbine, la présence ou non de l'émoteur et enfin l'effet de la méthode d'ajout de l'élément liant corrélé à l'énergie de surface. Dans un second temps, une étude de changement d'échelle est explorée par calcul de nombre adimensionnel pour une extrapolation à une similitude physique. Deux échelles de cuves de granulateurs à fort taux de cisaillement de 0,5 et 4L seront traitées.





## **Chapitre I : Synthèse bibliographique**

# Partie I : La granulation humide : études expérimentales

---

## 1. État de l'art sur la granulation

La granulation est un procédé qui prend effet dans plusieurs domaines, tels que les domaines pharmaceutique, chimique, agroalimentaire... Cette opération consiste en l'agglomération de fines particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides de taille plus importante que celle de la poudre initiale appelés grains ou granulés. Ces granulés sont généralement d'aspects plus ou moins résistants et plus ou moins poreux (Le Hir, 2001).

Cette opération intervient dans la fabrication de nombreuses préparations pharmaceutiques où le granulé est souvent considéré comme un stade intermédiaire dans la fabrication des comprimés, mais il peut aussi être réparti en doses unitaires pour remplir des gélules ou des sachets (Bouillon-Camara, 2005).

Dans le domaine pharmaceutique, la granulation est principalement utilisée pour avoir une facilité d'écoulement supérieure, une plus grande densité, une meilleure conservation et une répartition plus homogène des dosages volumétriques, une grande aptitude à la compression et enfin une porosité supérieure mais bien calibrée facilitant la dissolution (Saleh and Guigon, 2009a). À cet effet les propriétés physico-chimiques de la poudre s'améliorent et sa manipulation ultérieure est facilitée. Dans le contexte de l'industrie pharmaceutique destinée à la fabrication de médicaments, la maîtrise du procédé de granulation humide revêt un caractère prépondérant pour garantir la qualité du produit fini dispensé au patient et peut engendrer d'importants enjeux thérapeutiques et économiques. Une bonne reproductibilité de ce procédé est essentielle à l'homogénéité finale de teneur en substance active dans le médicament ainsi qu'à la stabilité de cette dernière. Il convient donc de tenir compte de toutes contraintes supplémentaires spécifiques.

### 2.1. Méthodes de granulation

Le procédé de granulation mis en œuvre dans la fabrication des médicaments comporte différents types, catégorisés comme suit :

### **2.1.1. La granulation par voie sèche**

Cette technique est généralement utilisée dans le cas où les produits modèles sont sensibles à l'humidité et au séchage par chaleur ou lorsqu'ils sont caractérisés par une grande solubilité dans les liquides de mouillage. Des liants sous forme de poudres sèches sont préconisés afin d'assurer une cohésion entre les particules (Parikh, 1997).

La granulation par voie sèche comprend deux étapes : une étape de compression ou de compactage (rollor-compacteur) des poudres suivie d'un broyage-tamissage.

Les principaux avantages de cette méthode sont sa simplicité, sa transposition industrielle et son faible coût, particulièrement dans le cas d'un procédé par compactage. Elle présente toutefois l'inconvénient de produire des granulés plus friables...

### **2.1.2. La granulation par voie humide**

C'est le procédé le plus classique et le plus courant dans le domaine pharmaceutique. Une opération beaucoup plus sollicitée mais complexe à la fois, comportant plusieurs mécanismes. C'est une technique qui consiste en l'agglomération de particules de poudre fine (principes actifs et excipients) en présence d'un agent de mouillage et d'un liant, afin de créer des ponts liquides entre les particules et de provoquer leur croissance (Bouillon-Camara, 2005).

### **2.1.3. Procédés divers**

Il existe d'autres procédés de granulation peu communs dans le domaine pharmaceutique, ou parmi lesquels on peut citer : la granulation par frittage, la granulation par nébulisation et la granulation par extrusion.

Parmi ces méthodes, la granulation humide est la plus courante en pharmacie et est l'objet principal de notre étude. Dans la suite de cette thèse, nous nous focalisons donc uniquement sur la granulation humide.

## 2.2. La granulation humide et ses différents mécanismes

Le procédé de granulation humide fait l'objet de différentes recherches depuis plusieurs années. Le mécanisme des différentes étapes du procédé a notamment été décrit par Ennis *et al.*, (Ennis, 1996), qui a passé en revue l'agglomération et la croissance des particules. Les phénomènes de nucléation, croissance et rupture ont été ensuite étudiés par Iveson *et al.*, (Iveson *et al.*, 2001). Ces études ont permis de distinguer les différents mécanismes de granulation humide, comme illustrés sur la figure 1. Il s'agit du mouillage et nucléation, de la coalescence (ou croissance) et consolidation et enfin de l'attrition et rupture. Ces différentes étapes sont décrites ci-après.

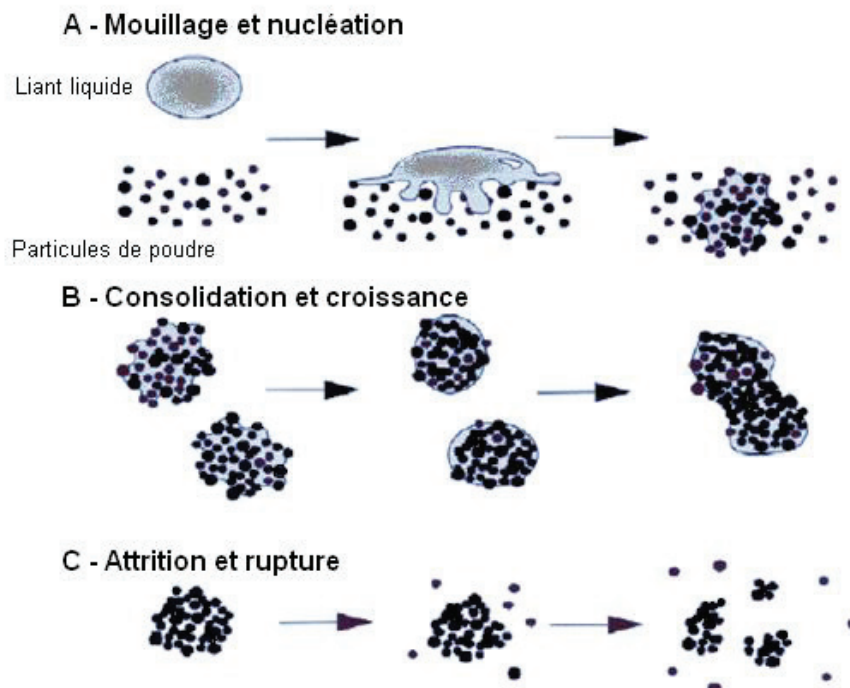


Figure 1: Représentation des mécanismes de granulation humide ((Kristensen, 1988))

### 2.2.1. Mouillage et nucléation

Le mouillage est l'étape qui consiste à mettre le liant liquide en contact avec la poudre sèche dans la zone de mouillage et à tenter de distribuer ce liquide uniformément sur toute la poudre. C'est une étape très importante dans la granulation humide qui est fortement influencée par plusieurs paramètres opératoires comme la méthode et le débit d'ajout du liant, ainsi que de sa distribution dans la cuve (Narang and Badawy, 2018).

L'étape du mouillage favorise la nucléation, qui est définie comme étant l'étape où le liant liquide et la surface de la poudre entrent en contact pour la première fois formant le granulé primaire (noyaux initiaux) dans la zone de nucléation (Iveson *et al.*, 2001). Il existe deux processus très importants dans la zone de nucléation. Premièrement, la formation des noyaux qui est influencée par la thermodynamique et la cinétique de mouillage et deuxièmement la dispersion du liant, qui change suivant les différents paramètres opératoires. Le mécanisme de nucléation est de plus influencé par la taille des gouttelettes du liquide liant par rapport à la taille des particules de poudre sur lesquelles elles se déposent. De ce fait, deux mécanismes de nucléation ont été distingués (Iveson *et al.*, 2001).

Le premier proposé par Kristensen *et al.*, (Kristensen and Schaefer, 1987), et le deuxième proposé par Scott *et al.*, (Scott *et al.*, 2000) comme montré sur la figure 2. Ces mécanismes stipulent que si la gouttelette du liquide liant est plus grosse que les particules de poudre, la nucléation se fait par immersion des particules les plus petites dans la gouttelette la plus grosse. Cela forme des noyaux avec des pores saturés. Autrement, la nucléation avec des gouttelettes relativement petites, se produit par distribution des gouttelettes sur la surface des particules, qui commence alors à coalescer (Hapgood *et al.*, 2003).

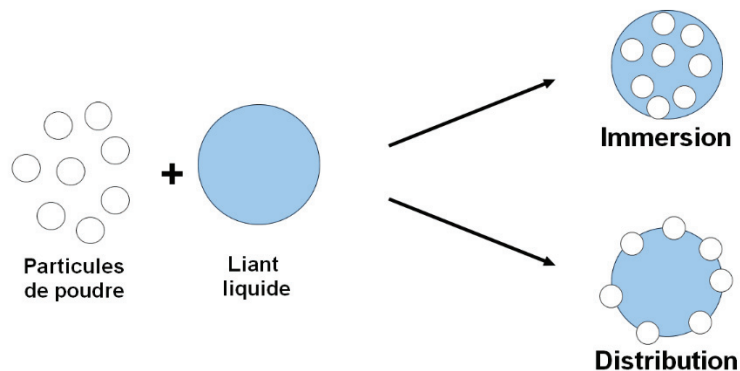


Figure 2 : Représentation des mécanismes de nucléation ((Narang and Badawy, 2018))

#### 2.2.1.1. Régimes de nucléation

Le comportement d'une gouttelette unique, les interactions d'un ensemble de gouttelettes avec la poudre, la formulation ainsi que les conditions opératoires déterminent le régime de

nucléation (Iveson *et al.*, 2001). Parmi les paramètres clés qui contrôlent cette étape, on cite le temps de pénétration de gouttelettes et le débit de pulvérisation de la solution liante. Ces deux propriétés sont détaillées ci-après :

**- Temps de pénétration de gouttelettes**

Lorsqu'un liquide liant entre en contact avec la surface du lit de poudre, il pénètre dans les pores, à l'intérieur et entre les particules pour former des noyaux. Le temps nécessaire pour qu'une goutte pénètre complètement dans un lit de poudre sans qu'il ne reste de liquide à la surface est défini comme étant le temps de pénétration de la goutte (Parikh, 2016).

Un modèle simple du temps de pénétration des gouttes dans un lit de poudre a été établi par Denesuk *et al.*, Ce modèle tient en compte de la tension superficielle et de la viscosité du liquide, de l'angle de contact solide-liquide et de la taille des pores du lit de poudre (Denesuk *et al.*, 1993).

Cette approche a été réétudiée par la suite par Hapgood *et al.*, en introduisant des termes pour la porosité effective et la taille effective des pores du lit de poudre (Hapgood *et al.*, 2002). Puis Nguyen *et al.*, ont ajouté les effets des composants hydrophobes de la poudre (Nguyen *et al.*, 2009) en définissant le temps de pénétration de la goutte comme suit :

$$t_p = 1,37 \frac{V_d^{2/3}}{\left((1-\xi)\varepsilon_{eff}^*\right)^2 R_{eff}} \frac{\mu}{\gamma \cos\theta} \dots\dots\dots (1)$$

Où  $t_p$  est le temps de pénétration prévu de la goutte,  $V_d$  le volume de la goutte,  $\varepsilon_{eff}$  la porosité effective du lit de poudre,  $R_{eff}$  le rayon effectif des pores,  $\mu$  la viscosité du liquide,  $\gamma$  la tension superficielle du liquide de l'interface solide-liquide,  $\theta$  l'angle de contact liquide/solide et  $\xi$  est la proportion de la surface de la poudre constituée de particules hydrophobes.

Cependant le temps de pénétration le plus souvent utilisé est celui proposé par Hapgood *et al.*, (Hapgood *et al.*, 2003). Il est représenté par un temps de pénétration adimensionnel défini tel que :

$$\tau_p = \frac{t_p}{t_c} \dots\dots\dots (2)$$

Où  $t_p$  est le temps de pénétration de la goutte et  $t_c$  le temps de circulation, qui représente l'intervalle de temps entre le moment où une quantité de poudre quitte la zone de pulvérisation et celui où elle y retourne de nouveau. Le temps de circulation est fonction de l'écoulement de la poudre, du taux de remplissage du granulateur et de la vitesse de rotation de la pale d'agitation (Hapgood *et al.*, 2003).

- **Flux de pulvérisation adimensionnel**

Le flux de pulvérisation du liant fait partie des paramètres clés qui contrôlent la nucléation. Il est défini par Litster *et al.*, comme étant un nombre adimensionnel mesurant le débit de pulvérisation du liant à partir de la buse par rapport au flux de renouvellement à la surface de la poudre (Litster *et al.*, 2001). Ce paramètre aide à quantifier la taille des premiers noyaux formés par nucléation ( $\Psi_a$ ).

$$\Psi_a = \frac{3V}{2d_d v w_s} \dots\dots\dots (3)$$

Où  $V$  est le débit volumétrique du liquide,  $d_d$  la taille moyenne des gouttelettes,  $v$  la vitesse de surface de la poudre sous la buse et  $w_s$  est la largeur de la buse de pulvérisation.

**2.2.1.2. Mécanismes de nucléation**

Selon la formulation et les variables du procédé, deux mécanismes distincts de nucléation ont été proposés par Litster *et al.*, (Litster *et al.*, 2001) : la nucléation par dispersion contrôlée par gouttes et la dispersion mécanique.

Lorsqu'une goutte pénètre assez rapidement et que les différentes gouttes sont bien séparées les unes des autres, la nucléation est contrôlée par la goutte. Ce mécanisme est observé en appliquant un faible flux de pulvérisation et un petit temps de pénétration des gouttes.

Au contraire, si la pénétration des gouttelettes est lente ou si le flux de pulvérisation est trop élevé, le mécanisme de dispersion mécanique domine (Iveson *et al.*, 2001).



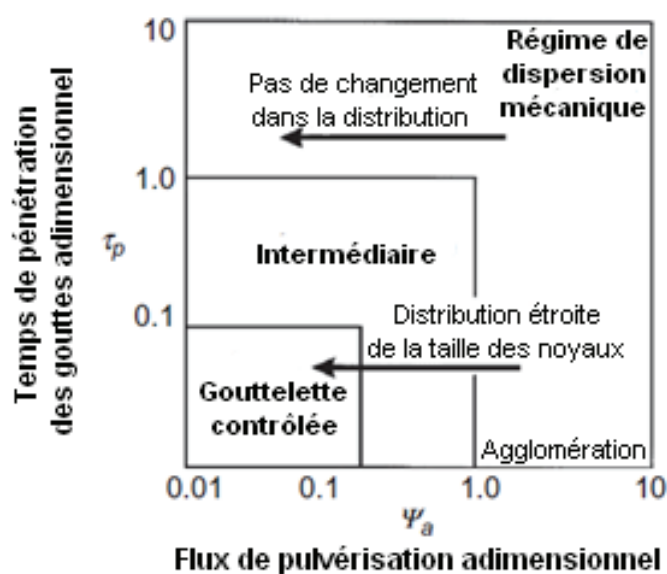


Figure 3 : Carte de régimes de nucléation ((Hapgood et al., 2003))

En se basant sur ces régimes, Hapgood *et al.*, ont proposé une carte de régimes de nucléation représentée en figure 3 (Hapgood *et al.*, 2003). Cette carte trace le temps de pénétration adimensionnel des gouttes en fonction du flux de pulvérisation. Bien que les valeurs exactes des limites de cette carte ne soient pas connues, elle fournit quand même une base logique pour l'étude et le développement des processus de granulation. La quantification des limites de transition de la carte du régime est un domaine clair pour les études futures, ce qui permettrait de faire progresser davantage le domaine de la nucléation contrôlée.

### 2.2.1.3. Mécanismes de liaison en agglomération

Il existe cinq mécanismes responsables des forces qui s'exercent pendant et après l'agglomération. Il s'agit des éléments suivants :

- **Forces d'adhésion et de cohésion dans des liants immobiles :**

L'énergie de cohésion est définie comme le travail nécessaire pour séparer deux surfaces unitaires d'un même matériau. De façon analogue, l'énergie d'adhésion est le travail nécessaire pour séparer deux surfaces de matériau différent.

La résistance d'un pont liquide immobile est liée à la fois à l'action de la tension superficielle du pourtour du ménisque de liquide entre deux particules et à la différence de pression entre l'intérieur du ménisque et l'extérieur.

L'humidité résiduelle après séchage des granulés peut être présente sous forme de couches minces, mais il est peu probable qu'elle contribue de manière significative à la résistance globale des granulés secs. Les films minces et immobiles de liants très visqueux, peuvent parfois former des liaisons solides, dont la résistance peut dépasser celle des couches liquides mobiles (Parikh, 2016).

- **Forces d'adhésion et de cohésion dans des liants mobiles :**

Une problématique en granulation est la qualité de l'étalement du liquide sur la surface des particules. Lorsque le niveau du liquide à la surface augmente au-delà de celui d'un film mince, le liquide mobile forme des ponts où la pression capillaire et les forces interfaciales créent de fortes liaisons (Saleh and Guigon, 2009b). La résistance du pont liquide est liée à la nature du liant (tension de surface), du solide (mouillabilité) et à l'angle solide. Ces liaisons précèdent la formation de ponts solides. Les films liquides mobiles sont une condition préalable aux ponts solides formés par les liants liquides de granulation (Bouillon-Camara, 2005).

- **Les ponts solides :**

Les ponts solides peuvent se développer par diffusion de molécules d'une particule à une autre par fusion partielle à des points de contact où des pressions élevées se développent, en particulier à des températures élevées. Cette augmentation en température peut provenir d'une source externe, d'un frottement durant la granulation ou de la conversion énergétique.

Des ponts solides peuvent également se créer par réactions chimiques, cristallisation des substances dissoutes par le liant, solidification des composants fondus et durcissement des liants (Hadzovic, 2008).

- **Forces d'interaction entre les particules solides :**

Il existe des forces qui s'exercent sur les surfaces des particules, quand elles se rapprochent assez les unes vers les autres. Ces forces interagissent pour lier ces particules même en l'absence de liquide liant. Il s'agit d'interactions de Van Der Waals, des forces électrostatiques ou des interactions de type magnétique. Les deux premiers types de force sont les plus répandus dans le domaine de la granulation humide pharmaceutique (Parikh, 2016).

- **Enclenchement mécanique :**

Plusieurs types de particules telles que les fibres ou les petites plaquettes peuvent s'entrecroiser ou se plier les unes autour des autres, ce qui entraîne des liaisons à forme fermée. Bien que les imbrications mécaniques des particules influencent la résistance des agglomérats, leur contribution est généralement considérée comme faible par rapport aux mécanismes cités précédemment (Parikh, 2016).

## **2.2.2. Consolidation et croissance**

La consolidation des granulés (aussi appelée densification ou compactage) est produite par collision d'un grain avec des grains voisins, avec les pales d'agitation ou les parois du granulateur. Elle résulte donc d'une contrainte externe qui s'applique sur un granulé (Iveson *et al.*, 2001). Cette étape diminue la porosité des granulés, où le liquide liant vient combler les pores en augmentant leur saturation. La consolidation favorise la croissance, où la collision de deux particules ou plus provoque la formation d'un granulé plus gros (Narang and Badawy, 2018).

### **2.2.2.1. Mécanismes de croissance**

Deux mécanismes de croissance ont été distingués par Iveson et Litster : croissance régulière et croissance par induction, avec l'hypothèse que le liant liquide soit déjà réparti uniformément sur la surface de la poudre (Iveson and Litster, 1998).

La croissance régulière se produit lorsque la taille moyenne des granulés augmente régulièrement avec le temps. Cela se fait quand les matériaux sont facilement déformables et que les collisions entraînent de grandes surfaces de contact. Cela engendre une coalescence

facile et rapide (Iveson *et al.*, 2001). Si la collision est suffisamment forte, le liquide liant se disperse rapidement aux points de contact, ce qui favorise la croissance des granulés. Ce processus est caractérisé par un profil de croissance linéaire (figure 4A), où l'augmentation de la taille des granulés commence immédiatement après l'addition du liant liquide (étape confondue avec le mouillage et la nucléation).

La croissance par induction quant à elle, est caractérisée par un retard dans le processus de croissance de la taille des granulés après l'ajout du liquide liant (figure 4B). Ce type de croissance est susceptible de se produire beaucoup plus dans le cas des matériaux non déformables (non élastiques), où les granulés ne se déforment pas suffisamment pour se coalescer au moment de l'impact. Cependant une consolidation très lente au fil du temps s'opère si le liquide est suffisamment présent à la surface des grains (Narang and Badawy, 2018).

Par ailleurs, la croissance des granulés s'arrête lorsqu'une quantité suffisante de liquide liant est disponible à la surface des granulés (Iveson and Litster, 1998).

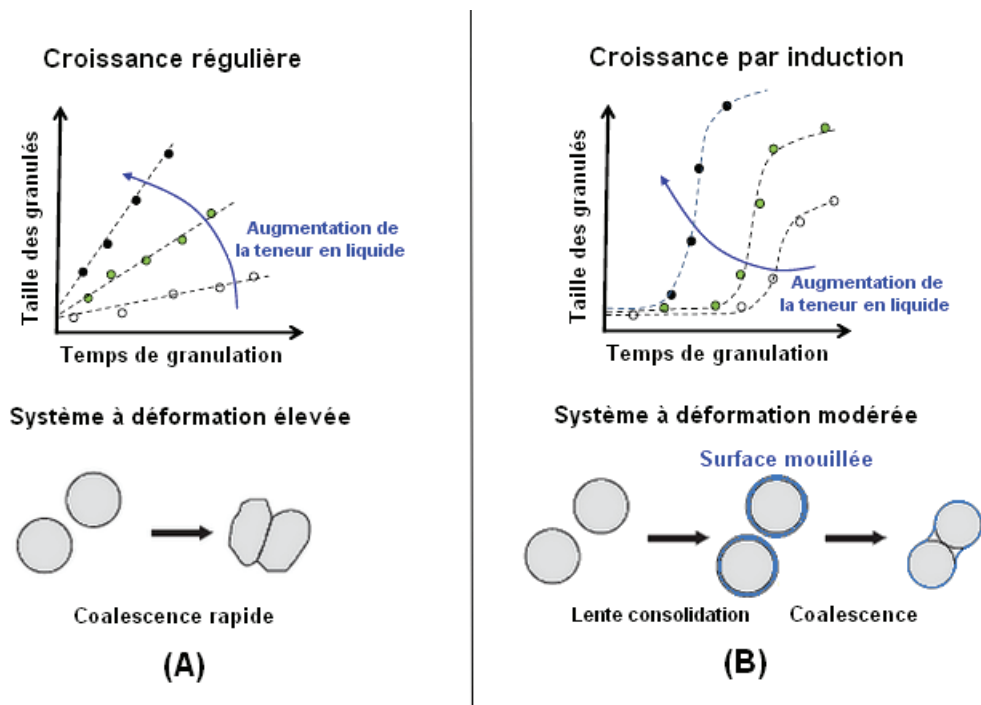


Figure 4 : Schéma des mécanismes de croissance régulière et par induction ((Narang and Badawy, 2018))

### 2.2.2.2. Propriétés de saturation du liquide liant

L'augmentation de la teneur en liquide liant a un effet bien marqué sur la structure des granulés produits lors d'une granulation humide, sachant que les mécanismes de liaison à l'état humide dépendent des forces capillaires et des forces interfaciales entre les particules. Une fois qu'une quantité suffisante de liquide est ajoutée, la formation de granulés passe d'un état liquide à surface immobile à un état de film mobile. Cet effet a tout d'abord été décrit par Newitt et Conway-Jones (Newitt and Conway-Jones, 1958) puis par Barlow (Barlow, 1968) où quatre états de saturation ont été définis et appelés : pendulaire, funiculaire, capillaire et gouttelettes ou suspension. Ces quatre états sont schématisés sur la figure 5.

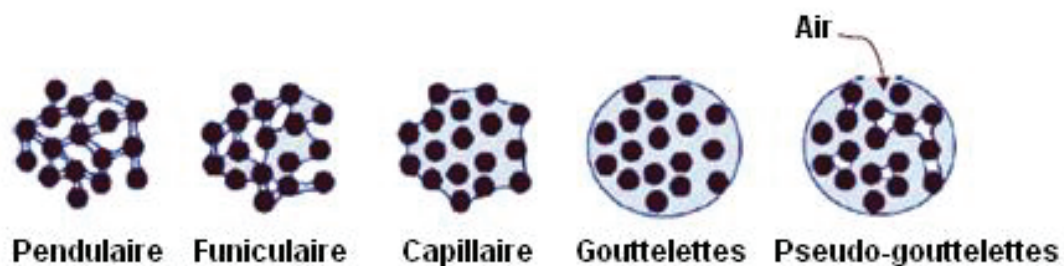


Figure 5 : Représentation des différents états de saturation en liquide des granulés (Narang and Badawy, 2018)

Plus récemment, Iveson *et al.*, ont montré qu'au fur et à mesure que la teneur en liant liquide augmente, le nombre de ponts liquides entre les particules primaires augmente : le granulé passe de l'état primaire « pendulaire » à l'état « funiculaire » (Iveson *et al.*, 2001). Lorsque la teneur en liquide augmente davantage, les ponts liquides se fondent en un réseau continu conduisant à l'état « capillaire ». Une augmentation supplémentaire de la teneur en liquide liant entraîne une sursaturation (Iveson *et al.*, 2002). À ce stade, l'état de gouttelettes est atteint et le liquide entoure complètement le granulé, résultant en une phase externe composée de liquide, avec une phase solide interne (suspension ou état de gouttelettes). La force capillaire (force exercée par un pont liquide reliant deux grains sphériques) dépend de la tension superficielle de la phase liquide (Bocquet *et al.*, 2002) de l'interface solide-liquide. Un état intermédiaire entre l'état capillaire et l'état de gouttelette peut exister, si de l'air reste piégé entre les granulés. Il pourrait donc être possible que le liquide de surface soit à une

saturation légèrement inférieure à 100 % (Iveson *et al.*, 2001). Cet état est nommé pseudo-gouttelettes, comme illustré sur la figure 5.

À partir d'une hypothèse de sphères lisses et monodisperses, Flemmer a rapporté les taux d'humidité (% MC (moisture content)) par volume de poudre sèche pour les trois premiers états de croissance des granulés, comme montré en tableau 1 (Flemmer, 1991).

*Tableau 1 : Taux d'humidité en fonction des régimes de croissance des granulés*

Régime	% MC
Pendulaire	0 - 13,6
Funiculaire	13,6 – 100
Capillaire	100

L'augmentation de la teneur en liquide dans les pores en fonction de la teneur en liquide liant peut varier au cours du processus de granulation selon la formulation et les paramètres opératoires. Ces variables influent toutes les deux sur l'étendue de la consolidation des granulés (Barlow, 1968). Afin de quantifier la teneur en liquide liant, la saturation maximale des granulés en liquide  $S_{max}$  est utilisée comme une mesure adimensionnelle de cette propriété. Elle est généralement utilisée comme un moyen de comparaison entre différents systèmes de granulation. Sa formule a été appuyé par Iveson et Litster (Iveson and Litster, 1998) (Iveson and Litster, 1998), en se basant sur l'étude théorique de Kristensen et Schaefer (Iveson and Litster, 1998; Kristensen and Schaefer, 1987) et est donnée par :

$$S_{max} = \frac{m\rho_s(1-\varepsilon_{min})}{\rho_l\varepsilon_{min}} \dots\dots\dots (4)$$

Où  $m$  est le rapport massique liquide/solide,  $\rho_s$  la masse volumique des particules solides,  $\rho_l$  la masse volumique du liquide, et  $\varepsilon_{min}$  la porosité minimale de la poudre.

### **2.2.3. Attrition et rupture**

Ces deux derniers mécanismes consistent en la brisure, la rupture ou la fracture des granulés humides ou secs à la suite d'un choc, d'une usure ou d'un compactage dans le granulateur voire lors de la manipulation ultérieure du produit.

Deux phénomènes distincts sont à considérer à l'issue de ces deux mécanismes :

- Rupture des granulés humides dans le granulateur.
- Attrition ou fracture des granulés séchés dans ou en dehors du granulateur.

La rupture des granulés humides a une influence directe et peut permettre de contrôler la distribution granulométrique finale, particulièrement dans des granulateurs à fort taux de cisaillement. La rupture peut être utilisée dans certains cas pour réduire la taille maximale des granulés (Narang and Badawy, 2018).

L'attrition des granulés secs entraîne la formation de poudres fines à nature poussiéreuse. Pour la plupart des fabricants, cela représente souvent une situation désastreuse à éviter (Bouillon-Camara, 2005).

L'attrition et la rupture des granulés sont potentiellement des processus très importants en granulation humide, qui affectent directement la dispersion du liant et donc la distribution granulométrique finale des granulés. Il est donc important de bien étudier ce processus et d'établir les conditions dans lesquelles ces mécanismes se produisent (Iveson *et al.*, 2001).

### **2.3. Technologies de granulation humide**

De nombreuses technologies de granulation sont à la disposition de la fabrication de produits pharmaceutiques. Le choix d'un procédé spécifique dépend généralement des propriétés de la matière première, des conditions opératoires, des propriétés et caractéristiques souhaitées du produit fini mais aussi du coût de fabrication, sachant que la production des médicaments repose sur de lourds enjeux économiques (Narang and Badawy, 2018).

La granulation humide peut s'effectuer en trois différents modes : discontinu (batch), semi-continu (semi-batch) et continu. Deux grandes catégories de technologies ont été répertoriées

et sont les plus souvent utilisées actuellement à savoir : les granulateurs mécaniques (à faible ou fort taux de cisaillement) et les granulateurs à lit fluidisé. Les deux catégories fonctionnent dans les deux modes continu ou discontinu (Suresh *et al.*, 2017).

### **2.3.1. Granulateurs mécaniques**

Les granulateurs mécaniques regroupent les deux types à faible et fort taux de cisaillement. Les mécanismes de ce type de granulateurs se basent sur des forces mécaniques comme le cisaillement et sont généralement utilisés en mode discontinu (batch) (Narang and Badawy, 2018).

#### **2.3.1.1. Granulateurs à faible taux de cisaillement**

Les granulateurs à faible taux de cisaillement souvent utilisés pour le traitement de matériaux sensibles au cisaillement et fonctionnent généralement à une vitesse inférieure à 150 tr/min. Parmi les granulateurs de ce type couramment utilisés, on peut citer : les granulateurs à ruban, les granulateurs planétaires, à vis en orbite et à lame sigma (Suresh *et al.*, 2017).

#### **2.3.1.2. Granulateurs à fort taux de cisaillement (GFTS)**

Les granulateurs à fort taux de cisaillement intègrent une turbine à la base de la cuve et un broyeur (émotteur) généralement monté verticalement, fonctionnant à des vitesses de rotation très élevées. La turbine fournit l'énergie mécanique nécessaire à l'alimentation du mélange de poudre tandis que l'émotteur sert à briser les gros agglomérats qui se créent et ainsi réduire leur granulométrie. À une énergie suffisamment importante, le mécanisme de rupture des granulés domine. Ainsi une augmentation de la vitesse de rotation de turbine et de l'émotteur, entraîne une diminution de la taille des granulés (Kristensen and Schaefer, 1987) (Suresh *et al.*, 2017).

Les paramètres qui ont une influence majeure sur les granulés produits par cette méthode, sont : les propriétés géométriques de la turbine et de l'émotteur ainsi que leurs vitesses d'agitation, la géométrie de la cuve de granulation (la forme, la taille) et le taux de remplissage de la cuve (Badawy *et al.*, 2012) (Chitu *et al.*, 2011a).

Grace à l'agitation continue de la turbine, le liant se répartit uniformément sur les surfaces de la poudre, ce qui provoque les différents mécanismes de granulation cités précédemment, à



savoir la nucléation, la consolidation et la croissance des particules en agglomérats de taille plus importante. Ceux-ci sont brisés par les lames de l'émetteur pour réduire leur taille et ainsi contrôler leur croissance.

Ce type de granulateurs est le plus souvent utilisé dans l'industrie pharmaceutique et fait le support de notre étude expérimentale. Il présente tout de même certains inconvénients tels que :

- La dégradation mécanique des particules fragiles
- La dégradation chimique des matériaux thermiquement sensibles à des températures élevées
- La formation probable de grumeaux dus à un mouillage excessif

Un bon contrôle des paramètres clés est donc nécessaire.

### **2.3.2. Granulateurs à lit fluidisé**

Ce type de granulateurs se compose généralement d'une chambre de fluidisation renfermant la poudre, d'une turbine permettant de faire circuler l'air et d'un dispositif de chauffage de ce dernier, d'une buse d'atomisation bi-fluide de la solution liante reliée à un système de distribution de la solution liante et de l'air comprimé pour atomiser le liant. La poudre est initialement chargée dans le système à lit fluidisé et l'air est envoyé dans le système par le fond du granulateur. Une fois la poudre fluidisée, la solution liante est pulvérisée sous forme de gouttelettes liquides à l'aide de la buse d'atomisation pour amorcer le revêtement en formant des granulés. La pulvérisation de la solution liante se fait généralement par le haut à contre-courant (top-spray). Les granulés sont séchés par la suite avec un flux d'air passant à travers le système (Rajniak *et al.*, 2007).

Les granulateurs à lit fluidisé fonctionnent sur les deux modes batch et continu. Une première étape en batch consiste en la formation des granulés suivie d'une deuxième étape en continu où le produit fini est déchargé à travers une vanne de sortie (Suresh *et al.*, 2017).

Ce type de granulateurs est polyvalent vu qu'il permet la granulation et le séchage dans le même système, bien que les granulés produits sont souvent plus poreux, moins denses, plus compressibles et plus friables que ceux produits par la granulation à fort taux de cisaillement. (Horisawa *et al.*, 2000).

## 2.4. Méthodes de contrôle du procédé de granulation humide en GFTS

La granulation à fort taux de cisaillement demande un suivi et un contrôle tout au long du processus. Sachant que les propriétés des granulés produits dépendent des paramètres du procédé tels que la vitesse de rotation de la turbine, la quantité du liquide liant ainsi que son temps et son débit d'ajout, connaître le temps nécessaire pour arrêter la granulation devient critique (Badawy *et al.*, 2012). Le but principal de la détermination du point d'arrêt du processus de granulation est d'obtenir une indication de la formation de granulés ayant les propriétés physiques souhaitées. Cela contribuera à évaluer la matière première, à assurer une reproductibilité et une uniformité entre les lots et enfin à détecter les problèmes mécaniques dans le granulateur (Suresh *et al.*, 2017). Il existe dans la littérature deux méthodes de contrôle et de détermination du point d'arrêt de granulation. Ces méthodes sont classées en deux catégories : méthodes de mesures indirectes et méthodes de mesures directes.

### 2.4.1. Mesures indirectes

Dans la mesure indirecte, les propriétés et caractéristiques mécaniques (le couple et la tachymétrie) et électriques du moteur (le courant moteur et la consommation électrique) sont mesurées.

La consommation d'énergie du moteur du granulateur est liée à la résistance du mélange aux pales du granulateur, qui varie avec la résistance du mélange de poudre (Badawy *et al.*, 2012). La consommation d'énergie a été le paramètre utilisé par Betz *et al.* pour contrôler le point d'arrêt de granulation en fonction de la quantité de liquide liant ajoutée (niveaux de saturation), ce qui est relié aussi à la croissance des granulés (Betz *et al.*, 2003).

Le profil typique de la consommation d'énergie en fonction de la quantité de liquide liant ou du temps obtenu par une granulation à fort taux de cisaillement est tracé sur la figure 6.

D'après Betz *et al.*, ce profil se compose de cinq phases distinctes durant un processus classique de granulation humide (Betz *et al.*, 2003).

La **phase I** représente les débuts des mécanismes de mouillage et nucléation, où le mélange de poudre commence à s'humidifier en ajoutant le liquide liant. Dans cette phase, il n'y a pas

encore de formation de ponts liquide entre les particules primaires. On remarque donc que la consommation d'énergie n'augmente pas.

Dans la **phase II**, les ponts liquides entre les particules commencent à se former, ce qui fait référence au début du mécanisme de consolidation avec la formation des premiers granulés. L'énergie de consommation quant à elle augmente considérablement avec l'augmentation de la quantité du liant ajouté.

Dans la **phase III**, le mécanisme de croissance prend le relais, avec la formation de granulés plus gros grâce à la multiplication de ponts liquides entre les particules et le remplissage des vides interparticulaires. La consommation d'énergie reste relativement constante dans cette phase.

La **phase IV** connaît à nouveau une augmentation de l'énergie de consommation avec l'augmentation de la quantité de liquide liant ajoutée. La saturation en liquide atteint l'état capillaire et les granulés deviennent de plus en plus gros.

Dans la **V<sup>ème</sup> et dernière phase**, à mesure où le liquide liant est ajouté, des suspensions se forment, où les particules s'entourent complètement de liquide. Dans cette phase la saturation en liquide arrive à l'étape de gouttelettes. Cette phase est caractérisée par une diminution de l'énergie de consommation (Rondet *et al.*, 2012).

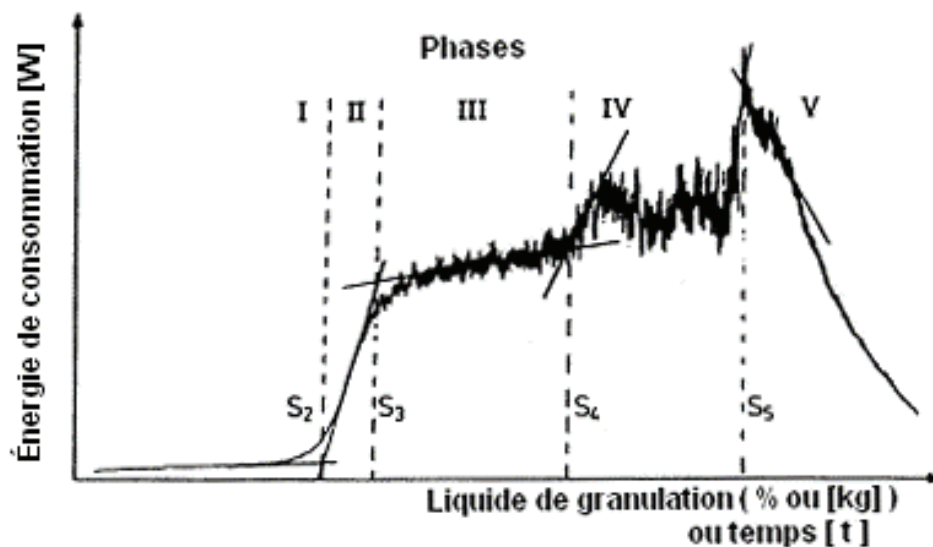


Figure 6 : Profil de l'énergie de consommation en fonction du liquide ou du temps de granulation ((Betz *et al.*, 2003)).

Par ailleurs, Betz *et al.*, stipulent que seuls les granulés formés au cours de la phase III avec une saturation en liquide à l'état funiculaire sont utilisables pour le développement ultérieur de la forme posologique (Betz *et al.*, 2003).

Ainsi, le profil de consommation d'énergie peut être utilisé pour surveiller le processus de granulation humide et déterminer le point optimal d'arrêt.

Une autre méthode citée dans la littérature, consiste à mesurer en ligne la distribution granulométrique et la forme des granulés. Un premier cas d'étude a été élaboré par Watano et Miyunami, où un système de contrôle a été mis au point pour le suivi de la croissance des granulés dans un granulateur à lit fluidisé (Watano and Miyunami, 1995). Le dispositif expérimental doté d'une sonde d'image comprenant une caméra CCD (Charge Coupled Device – Récepteur à transferts de charge qui convertit les signaux lumineux en signaux électriques) a permis de photographier en continu les granulés pendant la granulation. Les photos ont été alors stockées, numérisées puis traitées par un système de traitement d'image. Ainsi, grâce à l'analyse statique des images, la taille (médiane), le facteur de forme (par circularité et rapport d'aspect) et le nombre de granulés ont été déterminés. Les résultats de cette étude ont montré que cette méthode a permis de détecter avec précision la croissance des granulés dans des plages à faible et forte teneur d'humidité lors de la granulation ainsi que leur forme.

Cette méthode a été également appliquée dans les granulateurs à fort taux de cisaillement par Watano *et al.*, (Watano *et al.*, 2001).

#### **2.4.2. Mesures directes**

Durant un processus de granulation humide à fort taux de cisaillement, le liquide liant est dispersé dans le mélange de poudre. Des ponts liquides se créent entre les particules afin de former des agglomérats. Ainsi les propriétés physiques du mélange de poudre telles que la taille des particules, la forme, la porosité, la densité et la consistance du mélange changent avec le temps au cours du processus de granulation. Les modifications constatées sur les particules/granulés, peuvent être utilisées comme méthode de mesure directe pour indiquer et déterminer le point d'arrêt de granulation (Parikh, 2016).

## 2.5. Effet des paramètres opératoires sur les granulés produits

Plusieurs paramètres du procédé ont des effets sur les granulés produits en granulateur à fort taux de cisaillement. Parmi ces paramètres, on retrouve essentiellement les caractéristiques de formulation, dont le choix du liant et sa concentration ainsi que son débit et sa méthode d'ajout, mais aussi les paramètres de l'équipement et des variables du procédé, comme la vitesse de rotation de la turbine ou de l'émetteur. Ces propriétés influent sur le produit fini par sa distribution granulométrique, sa forme, sa porosité et sa fluidité.

### 2.5.1. Paramètres de formulation

#### 2.5.1.1. Caractérisation du liquide liant

Le liant est un composant très important en granulation humide. Il favorise la cohésion et aide à la transformation de la poudre en granulés. Il peut être ajouté au mélange de poudre sous forme de poudre sèche ou de solution dissoute dans un solvant (généralement de l'eau ou de l'éthanol ou un mélange de ces deux substances) (Li *et al.*, 2013). La distribution granulométrique, la dureté et la compressibilité des granulés dépendent du type et de la quantité de liant ajouté ainsi que de sa méthode et son débit d'ajout. Plusieurs facteurs influencent l'efficacité d'un liant dans une formulation, sachant que certains sont liés aux principes actifs et aux excipients utilisés (Rajniak *et al.*, 2007).

Les propriétés des liquides liants doivent être caractérisées et bien étudiées avant d'essayer de concevoir un procédé de granulation humide. Ces dernières incluent la tension superficielle, la viscosité et l'angle de contact entre le liquide et le solide :

- **Tension superficielle** : également appelée tension de surface, énergie d'interface ou énergie de surface. C'est une force s'exerçant sur toutes interfaces entre deux milieux différents. D'un point de vue énergétique, c'est l'énergie nécessaire pour augmenter l'aire de l'interface d'une unité. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mesurer la tension superficielle d'un liquide, comme la méthode de la remontée capillaire et la méthode de la goutte pendante (Narang and Badawy, 2018). Dans le cas de la granulation humide, les tensions superficielles gaz/liquide, solide/liquide et liquide/gaz vont intervenir.

- **Viscosité** : La viscosité d'un liquide est la mesure de sa résistance à l'écoulement et est généralement mesurée à l'aide d'un rhéomètre rotatif à cisaillement continu (Parikh, 1997).
- **Angle de contact** : L'angle entre la surface d'un liquide et le plan du solide est appelé angle de contact. Cet angle est le résultat des énergies interfaciales. C'est une mesure de la mouillabilité d'un solide par un liquide. Un angle de contact entre le liquide liant et la poudre inférieur à 90 degrés, implique un mouillage presque total de la surface de la poudre, ce qui peut favoriser la distribution du liquide liant (Hapgood *et al.*, 2002).

L'influence de la tension superficielle solide/liquide a été étudiée par Ennis *et al.*, et ensuite par Iveson *et al.*, (Ennis *et al.*, 1991) et (Iveson *et al.*, 2001). Ils ont constaté qu'une tension superficielle minimale était nécessaire pour favoriser l'agglomération.

Iveson *et al.*, ont stipulé qu'une diminution de la tension superficielle du liant peut entraîner une diminution de la limite d'élasticité dynamique dans l'agglomérat, mais qu'à des viscosités plus élevées, la viscosité du liant domine la limite d'élasticité dynamique du granulé humide (Iveson *et al.*, 2001).

Ritala *et al.*, ont constaté que la consommation d'énergie du granulateur augmente avec l'augmentation de la tension superficielle du liant (Ritala *et al.*, 1988). Et enfin Ennis *et al.*, ont étudié l'effet couplé de la viscosité et de la tension superficielle (Ennis *et al.*, 1991). Ils ont constaté que les mécanismes de granulation dépendent essentiellement de la concurrence entre les forces capillaires et visqueuses. Ils ont ainsi défini un nombre capillaire visqueux ( $Ca_{vis}$ ) en relation avec ces forces tel que :

$$Ca_{vis} = \frac{\mu_L U}{\gamma_L} \dots\dots\dots (5)$$

Où  $U$  est la vitesse des particules,  $\mu_L$  la viscosité du liant et  $\gamma_L$  la tension superficielle du liquide.

Ils ont conclu que :

- Si  $Ca_{vis} < 10^{-3}$ , la dissipation d'énergie due à la viscosité peut être négligée par rapport aux forces capillaires et que l'adhésion est le produit des forces interfaciales.
- Si  $Ca_{vis} > 1$ , les forces visqueuses dominent les forces statiques.

L'impact de la viscosité du liant sur les granulés produits a été examiné dans la littérature et est souvent controversé. La viscosité gouverne le temps d'étalement du liquide sur la poudre sèche lors de la phase de nucléation, mais affecte également les mécanismes de croissance et de consolidation des granulés.

Chitu *et al.*, ont étudié l'influence des propriétés du liant à différentes concentrations de povidone (PVP) et d'hypromellose (HPMC), afin de couvrir différentes valeurs de viscosité et d'adhérence sur les courbes de couple de granulation, de cinétique de croissance et de résistance des granulés (Chitu *et al.*, 2011a). Il a été constaté que le besoin optimal en liquide durant la granulation varie selon le type de liant et diminue avec l'augmentation de la viscosité, tandis que la cinétique de croissance des granulés est plutôt liée au travail d'adhésion des liants à faible viscosité.

#### **2.5.1.2. Effet de la méthode d'ajout de liant**

Bien que la granulation humide puisse s'effectuer en utilisant seulement des solvants purs tels que l'eau comme liant liquide, dans la majorité des cas, des liants en poudre sont ajoutés pour améliorer le processus de granulation (Tamrakar *et al.*, 2018). Généralement ces liants sont ajoutés au système par deux méthodes :

- **Méthode d'ajout de liant humide** : dans cette méthode le liant est dissous dans un fluide de granulation approprié à la formule pour former une solution liante, qui est ensuite pulvérisée sur le lit de particules.

- **Méthode d'ajout de liant à sec** : dans ce cas, les particules de liant solide sont directement mélangées avec l'ensemble de poudre (principes actifs et excipients), puis un solvant (habituellement de l'eau) est pulvérisé sur le lit de particules pour dissoudre ces liants.

La méthode d'ajout de liant humide est la plus favorisée en granulation humide à fort taux de cisaillement, tandis que la méthode d'addition à sec est généralement utilisée dans les procédés de granulation par voie sèche, tels que le compactage par rouleaux ou dans les procédés de granulation par fusion (Suresh *et al.*, 2017). Plusieurs études ont été effectuées sur l'effet de la méthode d'addition de liants sur les propriétés des granulés finaux.

Chaturdedi *et al.*, ont conclu que la croissance des granulés formés par la méthode d'ajout humide est mieux maîtrisée et que les granulés finaux sont plus calibrés que par la méthode

d'ajout à sec (Chaturbedi *et al.*, 2017). Des résultats similaires ont été également observés par D'alonzo *et al.*, et Osborne *et al.*, à travers des expériences de granulation à fort taux de cisaillement (D'alonzo *et al.*, 1990) (Osborne *et al.*, 2011).

### **2.5.1.3. Effet de la méthode de distribution de liant**

Trois méthodes d'addition de liant existent dans la littérature, à savoir : pulvérisation, égouttement et versement. Plusieurs études ont examiné l'impact de ces différentes méthodes sur les propriétés des granulés produits par granulation humide à fort cisaillement. Morkhade a étudié cet effet en utilisant deux types de diluants (lactose monohydraté et mannitol) ainsi que deux types de liants (l'hypermellose (HPMC E5) et la povidone (PVP K30)) (Morkhade, 2017). Les granulés ont été caractérisés par la suite selon leur granulométrie, forme, densité, écoulement, ségrégation et friabilité. Les résultats ont montré que la méthode de distribution de liant modifie la forme des granulés, agissant principalement sur les propriétés d'écoulement. L'addition de liant par pulvérisation augmente la présence de fines particules, le potentiel de ségrégation du mélange, la friabilité des granulés, la résistance à la rupture du comprimé et son temps de désintégration. Tandis que l'addition de liant par égouttement a un impact opposé : les granulés obtenus présentent une densité apparente plus faible, un débit supérieur, un potentiel de ségrégation plus faible et une friabilité plus élevée (Tan *et al.*, 2014).

### **2.5.1.4. Effet du débit d'ajout de liant**

Le débit d'ajout du liant peut avoir des effets sur la qualité des granulés finaux. Cependant, en granulation humide, il est préférable d'ajouter le liquide liant à des vitesses relativement faibles, pour éviter des surhumidifications locales (Morkhade, 2017). Afin d'assurer une régularité de débit, il est conseillé par Narang et Badawy d'utiliser des buses pneumatiques ou une pulvérisation par buse à pression (Narang and Badawy, 2018).

À grande échelle, des périodes d'addition de liquide plus longues sont favorisées également pour éviter la sur-humidification locale du produit. Afin de maintenir un temps et un débit d'ajout de liquide liant similaires à ceux d'une machine à petite échelle. Une approche sur le temps d'addition de liant à grande échelle peut être calculée comme suit : Tour par minute

$$\text{Vitesse d'addition de liant (grande échelle)} = \text{temps d'addition de liant à petite échelle} \times \frac{\text{petite échelle (tour/min)}}{\text{grande échelle (tour/min)}}$$



Tan *et al.*, ont étudié l'effet du débit d'ajout du liant liquide sur les granulés. Il a été retenu que la distribution du liant à un faible débit est plus rentable, vu l'uniformité du liant à la fois à l'intérieur d'un lot et entre des lots différents (Tan *et al.*, 2014).

### **2.5.2. Impact de la géométrie de l'équipement et des paramètres du procédé**

Les variables de procédé jouent un rôle critique dans la finalité de production de granulés. Certaines influent majoritairement sur les propriétés des granulés finaux. Les études des impacts de ces variables sur le granulé produit sont généralement faites à l'échelle du laboratoire avant de passer à l'échelle de production, sachant qu'il existe des différences significatives entre les deux échelles en termes de conception, de forme, de taille, de vitesse et de géométrie de la cuve du granulateur. Bien que la formulation soit similaire, les propriétés physiques des granulés obtenues pourraient être radicalement différentes en raison de ces différences. Cela pourrait directement influencer sur les propriétés et le rendement des produits finis (comprimés par exemple).

La compréhension de ces différentes variables de procédé, à savoir la conception et la vitesse de rotation des turbines et des émotteurs, la conception de la cuve de granulation, le temps de mouillage, ainsi que le niveau de remplissage de l'enceinte, est la clé pour améliorer la production de granulés et des différentes formes pharmaceutiques tout en assurant un changement d'échelle réussi dans le processus de développement de produits.

#### **2.5.2.1. Conception et vitesse de rotation de la turbine et de l'émotteur**

Un granulateur à fort taux de cisaillement est généralement composé d'une turbine et d'un émotteur. La turbine assure le mélange et donc le mouvement du lit de poudre à l'intérieur de la cuve de granulation, alors que l'émotteur, a pour fonction de réduire la taille des gros agglomérats et aide à homogénéiser la distribution du liant à l'intérieur du granulateur.

Les différentes conceptions de la turbine et de l'émotteur peuvent avoir un impact majeur sur le volume de poudre balayé (par la turbine et l'émotteur), la température du produit, l'adhérence du matériau et l'attrition pendant le processus de granulation (Badawy *et al.*,

2012). Oulahna *et al.*, ont étudié l'effet du cisaillement sur les propriétés de granulés formés sous différentes vitesses de rotation de turbine (Oulahna *et al.*, 2003). Les granulés produits ont été examinés en termes de porosité, friabilité et teneur en liant. Ils ont constaté que l'augmentation de la vitesse de rotation de la turbine entraîne une diminution de la proportion des particules fines et une diminution du rapport liquide/solide nécessaire pour atteindre le point de granulation optimal (point d'arrêt). Il est donc recommandé d'après cette étude de travailler à des vitesses de rotation élevées de la turbine pour avoir un bon contrôle de la croissance des granulés.

Chitu *et al.*, ont aussi examiné l'effet de la vitesse d'agitation de la turbine dans un granulateur à fort taux de cisaillement avec et sans présence d'émoteur, en effectuant des cycles de granulation avec une poudre fine de cellulose microcristalline cohésive (Avicel 105,  $d_{50} = 20 \mu\text{m}$ ) (Chitu *et al.*, 2011b). Il a été constaté qu'à des faibles vitesses de rotation de turbine, la présence d'un émoteur s'avère nécessaire pour une meilleure distribution du liant. Tandis qu'à des vitesses de rotation plus élevées avec ou sans émoteur, des granulométries et des mécanismes de croissance similaires ont été observés entre les différents lots produits. Il a été aussi retenu que la résistance des granulés secs augmente avec l'augmentation de la vitesse de rotation de la turbine.

Plus récemment, Börner *et al.*, ont étudié la conception des pales de la turbine, sachant que les turbines à trois pales sont souvent utilisées en GFTS. Ces dernières nécessitent des vitesses de rotation élevées pour un meilleur mélange et homogénéité du lit de poudre, ce qui engendre un grand besoin en énergie s'accompagnant d'une contrainte thermique indésirable. Pour y remédier Börner *et al.*, ont proposé une turbine à deux pales d'agitation avec des ailes latérales allongées comme illustré sur la figure 7, fonctionnant à des vitesses de rotation faibles. Leurs résultats ont montré que la turbine est performante à grande échelle comme à l'échelle de laboratoire et que le comportement de croissance des granulés est plus robuste (Börner *et al.*, 2016).

Badawy *et al.*, Mangwandi *et al.*, Mirza *et al.*, et Rahmanian *et al.*, ont aussi étudié l'effet de la conception et de la vitesse de rotation de la turbine (Badawy *et al.*, 2012; Mangwandi *et al.*, 2010; Mirza *et al.*, 2015; Rahmanian *et al.*, 2011). Des résultats similaires à ceux de Oulahna *et al.*, Et Chitu *et al.*, (Oulahna *et al.*, 2003) (Chitu *et al.*, 2011b) ont été obtenus.



Figure 7 : Turbine à deux pales (Gentlewing) avec deux ailes latérales allongées ((Börner *et al.*, 2016)).

### 2.5.2.2. Taux de remplissage de la cuve

Le taux de remplissage de la cuve est un paramètre très important en granulation humide. Bock et Kraas ont étudié l'effet de ce paramètre sur la taille de granulés produits à petite échelle (avec une cuve d'une capacité de 1L). Le taux de remplissage variait entre 10 et 80%. Il a été observé que pour des taux entre 10 et 20%, les distributions granulométriques étaient proches et semblables entre les lots. À des taux entre 50 et 70%, les similitudes étaient moins marquées et à des taux encore plus élevés, une augmentation relative de la proportion de poudres fines a été observée (Bock and Kraas, 2001).

Mangwandi ont étudié l'effet de la taille des lots sur les propriétés mécaniques des granulés lors d'une GFTS, telles que la résistivité et le module de Young. Leurs résultats ont montré qu'une augmentation de la taille des lots entraîne une réduction de l'efficacité du mélange et une plus grande distribution de la poudre dans la cuve. Ils ont également souligné l'influence de la taille des lots sur les propriétés d'écoulement (Mangwandi *et al.*, 2011).

### 2.5.2.3. Impact des caractéristiques du matériau sur les propriétés des granulés

Le choix du matériau des parois de la cuve peut influencer sur la qualité et les propriétés des granulés finaux. Bouwman *et al.*, ont étudié l'impact de différents matériaux de parois de cuves sur les distributions granulométriques des granulés lors d'une GFTS. Les types de matériaux utilisés sont le verre, l'acier inoxydable, le PMMA (polyméthacrylate de méthyle) et

le PTFE (polytétrafluoroéthylène). Il a été retenu que les distributions granulométriques des granulés diffèrent d'un matériau à un autre. L'angle de contact élevé du PMMA aide à avoir un mouillage plus rapide du lit de poudre, ce qui conduit à des distributions granulométriques plus étroites. Tandis que pour les cuves en verre ou en acier inox à faible angle de contact, une couche de liquide peut se former sur la surface de la paroi, ce qui mène à la formation de zones de sur-humidification locales, conduisant à une distribution granulométrique plus large et hétérogène (Bouwman *et al.*, 2004).

## 2.6. Propriétés et contrôle des granulés

Les granulés produits par tous les types de procédés de granulation doivent représenter et respecter un certain nombre de propriétés d'usage selon les exigences et les attentes des fabricants ainsi que leur utilisation ultérieure. Une série d'essais s'effectue sur les granulés surtout en recherche et développement afin de garantir un procédé de granulation fiable avec une bonne reproductibilité. Parmi ces contrôles, on retrouve classiquement les mesures granulométriques, rhéologiques, la teneur en eau, l'écoulement et l'aptitude à la compression...

### 2.6.1. Granulométrie

Il existe de différentes techniques pour l'analyse granulométrique des granulés, telles que :

- **Le tamisage** : une technique manuelle, très simple à utiliser mais ne peut être précise pour des particules à forme allongée.
- **Diffraction laser** : plus facile et rapide que le tamisage, mais qui peut être inadaptée pour des particules sphériques (Collet *et al.*, 2010).

### 2.6.2. Forme

La forme des granulés est un paramètre très important, car elle a un effet sur plusieurs autres paramètres tels que la fluidité ou son aptitude à l'écoulement. Parmi les techniques d'analyse de la forme, on cite :

- **L'œil nu** : la forme des granulés peut être déterminée à l'œil nu, si ces derniers représentent une taille macroscopique.

- Microscopie optique : plusieurs paramètres sont proposés pour déterminer la forme des granulés par microscopie optique, tel que le facteur isométrique Q, qui est égal à 1 quand le granulé est de forme sphérique.

$$Q = \frac{4\pi A_g}{P_g^2} \dots\dots\dots (6)$$

Avec  $A_g$  et  $P_g$  la surface et le périmètre du granulé respectivement (Vandewalle *et al.*, 2007).

### 2.6.3. Porosité interne

La porosité des granulés peut être décrite comme étant le pourcentage des espaces vides d'un granulé tel que :

$$Porosité = \frac{Volume\ des\ pores}{Volume\ apparent} \times 100 \dots\dots\dots (7)$$

Elle peut être déterminée avec :

- *Un porosimètre à hélium* : la méthode consiste à déterminer la distribution des tailles des pores en injectant de l'hélium dans les pores de l'échantillon (la méthode est aujourd'hui obsolète dû à l'utilisation du mercure).
- *BJH (Barrett, Joyner et Halenda)* : une technique qui permet la détermination de la taille et la distribution des pores dans le granulé grâce à l'adsorption d'un gaz neutre comme l'azote à la surface (McMillan and Teller, 1951).

### 2.6.4. Surface spécifique

Elle représente la surface totale d'une poudre par unité de masse tel que :

$$Surface\ spécifique = \frac{Surface\ totale}{Masse} \text{ en } m^2/g \dots\dots\dots (8)$$

Elle peut aussi être déterminée avec la technique BET par l'adsorption d'un gaz neutre (azote)

### 2.6.5. Densité

- *Densité apparente* : elle correspond au volume apparent d'un granulé

$$\text{Densité apparente} = \frac{\text{Masse}}{\text{Volume apparent}} \dots\dots\dots (9)$$

- *Densité granulaire* : correspond au volume d'un granulé avec le vide intragranulaire :

$$\text{Densité granulaire} = \frac{\text{Masse}}{\text{Volume apparent} - \text{Volume des pores intergranulaires}} \dots\dots\dots (10)$$

- *Densité vraie* : correspond au volume d'un granulé à l'exception de porosité :

$$\text{Densité vraie} = \frac{\text{Masse}}{\text{Volume apparent} - \text{Volume des pores intragranulaires intergranulaires}} \dots\dots\dots (11)$$

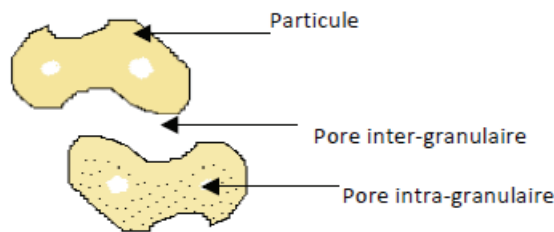


Figure 8 : Représentation graphique des pores inter et intra-granulaires ((Le Hir, 2001))

Le volume apparent peut être mesuré à l'aide d'un volumétre de tassement ou avec une simple éprouvette graduée

### 2.6.6. Teneur en eau

L'humidité résiduelle est un facteur qui peut influencer certains paramètres comme la cohésion, l'adhésion ou l'électricité statique des granulés, ainsi que la stabilité et la conservation du principe actif (Gabbott *et al.*, 2016). Elle peut être quantifiée à l'aide d'une thermo-balance infrarouge.

### 2.6.7. Aptitude à l'écoulement

Ce paramètre est très important lors du traitement ultérieur des granulés comme lors du passage des granulés à travers la trémie pour la compression. La forme et la taille des granulés peuvent faire varier ce facteur qui peut être déterminé à l'aide du testeur de poudre (Hosokawa) en mesurant l'angle de repos statique des particules par exemple. Cette aptitude

peut aussi être déterminée selon différentes méthodes décrites à la Pharmacopée Européenne en évaluant par exemple le débit d'écoulement à travers un orifice ou encore par des études de tassements.

### 2.6.8. Études de tassement

Ces études consistent à déterminer les masses volumiques apparentes vracs et tassées des granulés à l'aide d'un volumétre de tassement. Cela permet ainsi de calculer les indices de compressibilité (ou indice de Carr) et d'Hausner. Le calcul se fait en déterminant les volumes vracs  $V_0$  (Volume sans tassement) et les volumes apparents  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  et  $V_{1250}$  (obtenus après 10, 500 et 1250 tassements).

Indice de compressibilité (%) :

$$Ic = \frac{V_0 - V_{total}}{V_0} \times 100 \dots\dots\dots (12)$$

Indice d'Hausner

$$Ih = \frac{V_0}{V_{tassé}} = \frac{\rho_{tassé}}{\rho_{vrac}} \dots\dots\dots (13)$$

Ces indices permettent de caractériser l'aptitude à l'écoulement d'une poudre (Ph. Eur, 2017).

### 2.6.9. Friabilité

Les granulés produits doivent présenter une certaine résistance et dureté pour ne pas retourner à l'état de poudre initial au cours de traitements ultérieurs. Les tests de friabilités peuvent être effectués dans un petit tambour tournant à des vitesses variables mais pas trop élevées (Ph. Eur, 2017).

### 3. Conclusion sur les études expérimentales de la granulation humide

Dans cette première partie de rapport bibliographique, les aspects expérimentaux de la granulation en général et de la granulation humide à fort taux de cisaillement plus particulièrement ont été abordés.

Cette synthèse a permis de souligner la complexité du procédé de granulation humide et de décrire les mécanismes clefs : (i) mouillage et nucléation, (ii) consolidation et croissance et (iii) rupture et attrition. De plus, l'influence de certains paramètres sur les principales caractéristiques des agglomérats obtenus a été étudiée, comme synthétisé dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Synthèse bibliographique des effets des paramètres opératoires sur les propriétés des granulés

Paramètres			Caractéristiques du granulé				Références
			Distribution granulométrique + : étroite	Porosité + : faible	Dureté / Résistance + : élevée	Forme « sphéricité » + : élevée	
Propriétés du liant	Méthode d'ajout	Sec	-	-			(D'alonzo et al., 1990; Osborne et al., 2011; Chaturbedi et al., 2017)
		Humide	+	+			
	Débit d'ajout		-	-	-	-	(Badawy et al., 2012; Morkhade, 2017)
Propriétés du procédé	Vitesse d'agitation	Turbine	+	+	+	+	(Badawy et al., 2000; Chitu et al., 2011; Rahmanian et al., 2011)
		Émoteur	+	+	+	+	
	Taux de remplissage		-	-			(Mangwandi et al., 2011)
	Caractérisation du matériau « Angle de contact »		+	+			(Bouwman et al., 2004)

Néanmoins, la prédominance d'un mécanisme sur les autres est difficile à prédire et la plupart des études sont consacrées à l'investigation d'un seul mécanisme prédominant. Par ailleurs, l'effet des paramètres opératoires sur les mécanismes de croissance des granulés est fortement dépendant des matières premières et de la technologie utilisée, ce qui rend difficile la généralisation des tendances observées et la transposition d'échelle du procédé.

Il convient donc en parallèle de l'approche expérimentale, de s'intéresser aux outils qui permettent d'approfondir la compréhension fondamentale des différents mécanismes de la granulation humide et de sécuriser le changement d'échelle.



---

## Partie II : La granulation humide : études numériques

---

### 1. Introduction sur la modélisation et simulation numérique

La modélisation permet généralement une compréhension fondamentale de différents procédés tels que la granulation. Cela offre une meilleure analyse de la dynamique du système, afin d'améliorer la conception des équipements, de formuler une stratégie de contrôle efficace pour valider l'efficacité de l'opération et de sécuriser la mise à l'échelle.

L'utilisation de divers outils de modélisation des processus devient de plus en plus courante et joue un rôle essentiel dans la compréhension de ces processus. En effet l'approche basée sur un modèle est toujours pratique quand l'étude expérimentale devient trop pesante, demandant beaucoup d'expérimentations et d'un coût important pour comprendre les multiples facettes d'un procédé dynamique comme la granulation. C'est pour cela que les industries pharmaceutiques suscitent beaucoup d'intérêts à la modélisation et la simulation numérique, car il est devenu possible de traiter avec précision les phénomènes de granulation réels, en tenant compte des propriétés de la poudre, de sa distribution granulométrique, de sa forme sphérique ou irrégulière et du nombre important de particules, mais aussi la conception du procédé dont l'équipement. Des simulations à l'échelle macroscopique (comportement de l'écoulement global du procédé), mésoscopique (ensembles de poudre et de granulés) et microscopique (poudre ou granulés étudiés individuellement) pourront considérablement aider à comprendre ce procédé.

Il existe différents niveaux de complexités dans les études numériques, dépendant du niveau d'informations que nous souhaitons obtenir. Dans une première partie, nous développerons quatre types de modèles : (i) l'analyse dimensionnelle, (ii) les bilans de population, (iii) la méthode par éléments discrets, (iv) les modèles couplés.

Dans un second temps, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux travaux de modélisation en DEM appliqués à la granulation humide.

## 2. L'analyse dimensionnelle

L'analyse dimensionnelle est souvent utilisée pour la mise à l'échelle de différents systèmes tels que la granulation humide à fort taux de cisaillement. Pour deux systèmes dynamiquement similaires, les nombres adimensionnels nécessaires pour décrire le processus ont la même valeur numérique, où leur représentation sans dimension reste invariante (Narang and Badawy, 2018).

### 2.1. Prédiction du changement d'échelle

En granulation à fort taux de cisaillement, plusieurs variables doivent être prises en compte lors du changement d'échelle, à savoir : la vitesse de rotation de la turbine et de l'émoteur, le débit d'ajout de liant et le taux de remplissage de la cuve. Les nombres adimensionnels les plus couramment utilisés pour décrire le procédé de granulation humide et interagissent en changement d'échelle sont : les nombres de Newton, Froude et Reynolds, résumés dans le tableau 3 (Faure *et al.*, 2001).

$P$ ,  $\rho$ ,  $n$ ,  $d$ ,  $\eta$ ,  $g$ , sont respectivement, la puissance requise par la turbine ou le moteur [W], la densité spécifique des particules [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ], la vitesse de la turbine [tr/s], diamètre ou rayon des pales de la turbine [m], viscosité dynamique [Pa.s] et gravité [ $\text{m}/\text{s}^2$ ].

Bouillon Camara a montré la pertinence de la démarche de l'analyse dimensionnelle pour le changement d'échelle d'un GFTS de petite échelle (250 mL) vers une échelle 20 fois plus grande (Bouillon-Camara, 2005).

Tableau 3 : Nombres adimensionnels utilisés en mise à l'échelle en GFTS

Nombre adimensionnel	Équation	Définition
<p><b>Nombre de Newton</b></p> <p><b>(Np)</b></p>	$N_p = \frac{P}{(\rho \times n^3 \times d^5)} \quad (14)$	<p>Le nombre de Newton représente une mesure de la puissance nécessaire pour surmonter la friction dans le flux de fluide en réacteur agité. Ce nombre relie la force de traînée agissant sur une unité de surface de la turbine et la contrainte d'inertie.</p>
<p><b>Nombre de Froude</b></p> <p><b>(Fr)</b></p>	$F_t = \frac{n^2 \times d}{g} \quad (15)$	<p>Le nombre de Froude est souvent utilisé en mise à l'échelle pour des applications de mélange et de granulation. Il peut être calculé à partir de la consommation d'énergie de la turbine ou du moteur.</p>
<p><b>Nombre de Reynolds</b></p> <p><b>(Re)</b></p>	$R_e = \frac{d^2 \times n \times \rho}{\eta} \quad (16)$	<p>Le nombre de Reynolds relie la contrainte d'inertie à la force gravitationnelle par unité de surface agissant sur le matériau. La mécanique du phénomène a été décrite comme l'interaction de la force centrifuge (poussée des particules contre la paroi du granulateur) et de la force centripète produite par la paroi, créant une zone de compactage.</p> <p>Les nombres de Reynolds relient aussi la force d'inertie à la force visqueuse. Il est fréquemment utilisé pour décrire les processus de mélange et les écoulements visqueux.</p>

## 2.2. Prédiction des mécanismes de fonctionnement

Les processus qui se produisent en GFTS, sont classés dans les différents mécanismes cités en section (2.3). Des cartes de régimes adimensionnelles ont été développées pour la croissance et la consolidation (Iveson *et al.*, 2001). Les principaux groupes adimensionnels qui définissent les mécanismes de fonctionnement sur ces cartes de régime sont la saturation en liquide maximale ( $S_{max}$ ), l'indice de déformation de Stokes ( $St_{def}$ ), le flux de pulvérisation ( $\psi_a$ ) et le temps de pénétration ( $\tau_p$ ) adimensionnels (Hapgood *et al.*, 2003). Ces quatre groupes adimensionnels sont définis comme suit :

$$\psi_a = \frac{3\dot{V}}{2\dot{A}d_d} \dots\dots\dots (17)$$

$$\tau_p = \frac{t_p}{t_c} \dots\dots\dots (18)$$

$$S_{max} = \frac{\omega \rho_s (1 - \varepsilon_{min})}{\rho_l \varepsilon_{min}} \dots\dots\dots (19)$$

$$St_{def} = \frac{\rho_g U_c^2}{2Y_d} \dots\dots\dots (20)$$

Où  $\dot{V}$ ,  $\dot{A}$ ,  $d_d$ ,  $t_p$ ,  $t_c$ ,  $\omega$ ,  $\varepsilon_{min}$ ,  $\rho_s$ ,  $\rho_l$ ,  $\rho_g$ ,  $U_c$ ,  $Y_d$  sont respectivement : le flux de pulvérisation, le flux de poudre, le diamètre de la gouttelette, le temps de pénétration de la goutte, le temps de circulation à l'intérieur du granulater, le rapport masse liquide/solide, la porosité minimale que la formulation atteint en conditions opératoires précises, la densité du liquide, la densité du granulé, la vitesse de collision et enfin la limite élastique dynamique.

Ces groupes adimensionnels sont utilisés pour les cas d'étude prédiction de fonctionnement optimale (Hapgood *et al.*, 2003), (Iveson *et al.*, 2001), (Kayrak-Talay and Litster, 2011).

Cette méthodologie est simple à mettre en œuvre mais ne permet pas d'obtenir des informations pertinentes à l'échelle de la particule, telles que l'évolution de la taille des particules au cours du temps qui permettrait d'identifier les paramètres clés du procédé.

### 3. Méthodes numériques en granulation

#### 3.1. Modélisation par bilans de populations (PBM)

Au cours du processus de granulation humide, plusieurs propriétés des granulés changent avec le temps, telles que la distribution granulométrique, la forme et la porosité. La modélisation par bilans de population est souvent utilisée afin de prédire la croissance des granulés et d'analyser leur mécanisme, car il est très important de comprendre ces changements temporels des propriétés des granulés (Suresh *et al.*, 2017).

Les bilans de populations sont des bilans de matière, souvent appliqués aux systèmes granulaires. Le bilan représente un équilibre numérique autour de chaque fraction de distribution granulométrique basé sur une loi de "conservation des nombres". Cette loi sert à suivre le nombre de particules ayant un ensemble donné de propriétés, telles que la taille, la porosité et la forme, tout en tenant compte des changements qui peuvent survenir au cours de la croissance, la rupture, ou d'autres phénomènes. L'équation générale de l'équilibre de bilan de population est donnée par Ramkrishna (Ramkrishna, 2000) :

$$\frac{\partial F(x,t)}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left[ F(x,t) \frac{dx(x,t)}{dt} \right] = \mathfrak{R}_{formation}(x,t) - \mathfrak{R}_{déplétion}(x,t) \dots\dots\dots (21)$$

Avec,  $F$  la densité des particules,  $x$  le vecteur qui représente les caractéristiques d'un granulé. Le terme de différence partielle par rapport à  $x$  tient compte des changements de propriété dus à la stratification, à l'addition de liquide ou à la consolidation.  $\mathfrak{R}_{formation}(x,t)$  et  $\mathfrak{R}_{déplétion}(x,t)$  sont des fonctions représentant les taux de croissance et de disparition des particules décrites par la propriété interne  $x$ . En granulation, ces deux taux sont régis par les processus d'agrégation, de nucléation et de rupture.

Cependant, il existe plusieurs types de modèles unidimensionnels bidimensionnels et tridimensionnels (Iveson, 2002) (Poon *et al.*, 2008) (Poon *et al.*, 2009) pour caractériser les granulés selon plusieurs propriétés intrinsèques.

Pour les modèles unidimensionnels (1D), les granulés sont caractérisés par une seule propriété. Ils sont traditionnellement utilisés pour modéliser de simples processus de

granulation (Iveson, 2002) (Biggs *et al.*, 2003). Ces modèles partent de l'hypothèse qu'un granulé peut être suffisamment décrit seulement par sa taille comme propriété indépendante qui affecte significativement le comportement de croissance des granules et qu'il n'y a pas de variations considérables des autres caractéristiques au sein d'une classe de taille.

Plusieurs autres propriétés granulaires indépendantes pouvant influencer les différents mécanismes de granulation dont la croissance, sont à prendre en compte. Elles peuvent également influencer fortement le comportement de granulation, comme la teneur en liant et la porosité. La plupart des modèles de bilan population supposent aussi implicitement que les conditions sont uniformes dans l'ensemble du granulateur. Par conséquent, les modèles unidimensionnels de granulation humide sont souvent inadéquats. Ces modèles doivent être étendus à trois ou quatre dimensions pour inclure la taille, la porosité, la teneur en liant et la composition en tant que propriétés granulaires indépendantes et doivent également inclure les effets du mélange et de la ségrégation dans le granulateur (Poon *et al.*, 2009).

Immanuel et Doyle ont pu développer une technique efficace et robuste pour la modélisation tridimensionnelle par bilan de population décrivant les processus de granulation. La méthode se base sur l'extension d'un modèle unidimensionnel simple comme montré sur l'équation classique donnée par Ramkrishna (Ramkrishna, 2000). Elle repose sur une stratégie de solution hiérarchique à deux niveaux, qui détermine le phénomène de nucléation, de croissance, d'agrégation/rupture dans un premier temps, et la mise à jour de la distribution de la taille des particules dans un deuxième temps. Leurs résultats de calculs ont montré que l'application de cette technique au modèle de granulation tridimensionnelle permet d'obtenir un calcul très efficace avec un temps de simulation plus court.

Récemment, des équations multidimensionnelles de modèles de bilans de population ont été proposés pour suivre d'autres propriétés des granules en plus de leur distribution granulométrique (Barrasso and Ramachandran, 2012), (Barrasso *et al.*, 2015), (Poon *et al.*, 2008) et (Poon *et al.*, 2009).

Un exemple d'équation tridimensionnelle de bilan de population pouvant suivre l'évolution temporelle de la taille des granules, de la teneur en liant liquide et de la porosité, proposé par Watano et Nakamura (Watano and Nakamura, 2019) décrit comme suit :

$$\frac{\partial}{\partial t} F(s, l, g, t) + \frac{\partial}{\partial g} \left( F(s, l, g, t) \frac{dg}{dt} \right) + \frac{\partial}{\partial s} \left( F(s, l, g, t) \frac{ds}{dt} \right) + \frac{\partial}{\partial l} \left( F(s, l, g, t) \frac{dl}{dt} \right) = \mathfrak{R}_{nuc} + \mathfrak{R}_{agr\acute{e}} + \mathfrak{R}_{rup} \dots\dots\dots (22)$$

Où  $F$ ,  $s$ ,  $l$  et  $g$  représentent respectivement le nombre de particules, la taille des particules, le volume de liquide et volume de gaz.  $\mathfrak{R}_{nuc}$ ,  $\mathfrak{R}_{aggre}$  et  $\mathfrak{R}_{rup}$  représentent la nucléation, l'agrégation, et la rupture. Les mécanismes de formation des granulés plus détaillés tels que la nucléation, l'agrégation et la rupture peuvent être pris en compte grâce à ce modèle.

Les bilans de population multidimensionnel fournissent des informations détaillées sur la consolidation, mais ils ne peuvent toujours pas fournir d'informations sur la collision physique des particules telles que le nombre de collisions, la vitesse relative de deux particules en contact ou l'énergie d'impact, sachant que la consolidation et la rupture sont fortement affectées par la collision des particules à l'intérieur de la cuve de granulation.

## 2.2. Modélisation par éléments discrets (DEM)

La méthode des éléments discrets est une méthode numérique qui présente l'avantage de pouvoir décrire avec précision le caractère discontinu du milieu granulaire en tenant compte de la géométrie, du comportement des éléments composant le milieu et des lois d'interaction entre les éléments. Elle a été proposée à l'origine par Cundall et Strack, à l'idée qu'un milieu granulaire peut être prédit si le mouvement individuel des particules peut être modélisé (Cundall and Strack, 1979). La méthode est basée sur les interactions entre un nombre fini de particules en contact et le mouvement individuel de chaque particule.

À partir de ce concept, la détermination de la position et de la vitesse d'une particule solide individuelle donnée est la solution temporelle de la seconde loi de Newton pour les mouvements de translation et de rotation (bilan de quantité de mouvement).

### 2.2.1. Physique de suivi temporel

La trajectoire d'une  $i$  particule est décrite par les équations dynamiques suivantes :

Mouvement de translation :



$$m_i \frac{d^2 \vec{x}_i}{dt^2} = \sum_j \vec{F}_{ij} + m_i \vec{g} \dots\dots\dots (23)$$

Mouvement de rotation :

$$I_i \frac{d\omega}{dt} = \sum_j T_{ij} \dots\dots\dots (24)$$

Où  $m_i$ ,  $\vec{x}_i$ ,  $t$ ,  $\vec{g}$ ,  $\omega$ ,  $I$  sont respectivement la masse d'une particule, son vecteur de position, le temps, la gravité, la vitesse angulaire et le moment d'inertie d'une particule.  $\vec{F}_{ij}$  et  $T_{ij}$  sont les forces et le couple de contact résultants de toutes les interactions avec les particules voisines et la paroi de la géométrie utilisée. Et enfin  $d^2x_i/dt^2$  et  $d\omega/dt$  représentent respectivement l'accélération translationnelle et angulaire d'une particule (Cundall and Strack, 1979).

En utilisant la deuxième loi de Newton qui tient compte des forces externes agissant sur la particule, la DEM permet de décrire le mouvement de chaque particule individuelle, sa trajectoire et sa vitesse. En ajoutant des équations de transfert, on peut également tenir compte de l'état physique, thermique ou chimique de chaque particule (Mesnier *et al.*, 2019)

Parmi les forces externes, on retrouve les forces de contact particule-particule et particule-paroi. Ces deux forces sont les plus dominantes lors des écoulements granulaires.

La force de contact agissant sur une particule est calculée à l'aide d'un modèle à sphères dites molles ou souples (Johnson and Johnson, 1987; Luding, 1998; Stevens and Hrenya, 2005). Dans ce modèle, trois types de forces de contact mécaniques sont calculées, à savoir : la force de rebond élastique, la force d'amortissement visqueuse et la force de frottement entre les particules en contact. Lors d'un contact particule-particule, une déformation résultante du choc entre les deux particules est exprimée par une distance de chevauchement  $\delta$ . Le contact particule-paroi est traité de la même manière que le contact particule-particule (Cundall and Strack, 1979).

En plus de ces différentes forces de contact mécaniques, la DEM peut prendre en compte d'autres forces externes telles que les forces interparticulaires cohésives (Forces de Van Der Waals, Forces de ponts liquides et forces électrostatiques).

L'algorithme général de calcul typique pour la réalisation d'une simulation DEM est schématisé dans la figure 9 comme suit pour un cas limité de la mécanique :

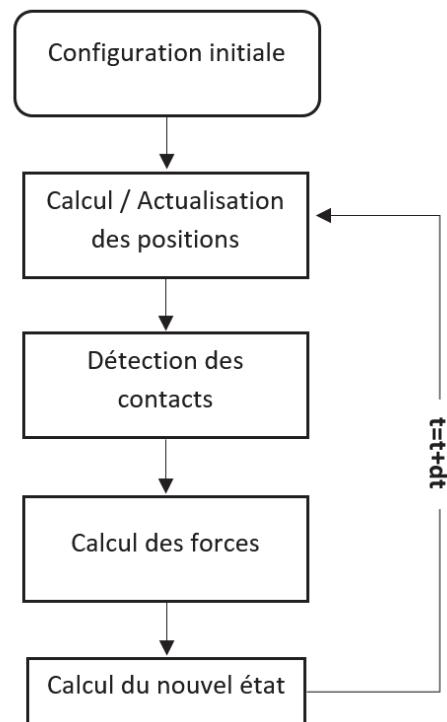


Figure 9 : Algorithme général de calcul par éléments discrets

Le calcul débute par une configuration initiale du système où à  $t_0$  l'ensemble des positions, accélérations et vitesse des différents éléments est supposé être connu. Ensuite, vient l'étape de prédiction des mouvements des particules et de la configuration du système sur un intervalle de temps donné. Les contacts sur l'ensemble du système sont par la suite détectés sans connaître réellement les forces de contact. Enfin, les forces agissant sur une seule particule sont calculées, avec une correction de la configuration du système faite par prédiction.

Cette étape est répétée  $N$  fois ou  $N$  représente le nombre total des particules. Ceci permet de calculer les forces et les couples de contact sur toutes les particules individuellement. Les vitesses et positions des particules sont alors calculées en résolvant numériquement les équations de la loi de Newton par rapport au temps, avec un pas de temps donné. Ces étapes sont répétées pendant la durée requise, pour le nombre de particules simulées, ce qui

entraîne la simulation du flux granulaire pendant une certaine durée de temps à déterminer (Watano and Nakamura, 2019).

### **2.2.2. Modèles de contact**

La modélisation par la méthode des éléments discrets nécessite un certain nombre de modèles de contact pour la bonne application de l'algorithme de calcul.

Un modèle de contact décrit le comportement des différents éléments lorsqu'ils entrent en contact les uns avec les autres. Les modèles sont généralement développés grâce à des langages de programmation informatique puis implémenter par la suite sur les différentes interfaces dédiées aux simulations par DEM (Narang and Badawy, 2018).

Les modèles de contact sont généralement divisés en modèles de base, modèles de friction par roulement et modèles supplémentaires.

Un modèle de base définit la collision physique entre les particules d'un milieu granulaire ou les particules et les parois. Généralement un seul modèle de base peut être ajouté par simulation et sert à calculer les différentes forces de contacts qui se créent entre les particules dans les directions normale et tangentielle (Thapa *et al.*, 2018).

Les calculs des résistances à la rotation et de pertes de puissance pendant les mouvements de rotation sont importants en modélisation par DEM. La plupart des modèles incluent un composant de friction par roulement pour tenir compte de la résistance des matériaux au roulement.

Ci-après sont détaillés quelques modèles de base avec certains modules physiques de plus comme la cohésion.

#### **2.2.2.1. Modèle de contact de Hertz-Mindlin**

Ce modèle de contact est considéré parmi les modèles de base en modélisation par DEM. Dans ce modèle, la composante de force normale est basée sur la théorie de contact hertzien (Hertz,

1882). Elle décrit une relation entre la force normale  $F_n$  et le chevauchement normale  $\delta_n$  à l'interface de contact entre deux sphères.

Le modèle de Hertz est basé sur de nombreuses hypothèses :

- La surface de contact entre les deux particules est continue et conforme.
- Les déformations sont petites et élastiques.
- Les matériaux des objets sont isotropes et homogènes.
- Les dimensions des corps sont beaucoup plus grandes que celles de la surface de contact.

Le modèle de force tangentielle est basé sur les travaux de Mindlin-Deresiewicz (Mindlin, 1949), (Mindlin and Deresiewicz, 1953). Pour mieux expliquer le comportement élastique des grains en contact, le modèle de contact normal de Hertz a été couplé au modèle de Mindlin, afin de mesurer le contact tangentielle entre deux sphères sous contrainte de cisaillement.

Les forces normales et tangentielles ont toutes deux des composantes d'amortissement dont le coefficient d'amortissement est lié au coefficient de restitution décrit par Tsuji *et al.*, (Tsuji *et al.*, 1992). Enfin, la force de frottement tangentielle suit le modèle de la loi de Coulomb comme a été décrit par Cundall et Strack (Cundall and Strack, 1979).

La force normale de contact  $F_n$  est donc exprimée en fonction du chevauchement normal  $\delta_n$  et est donnée par :

$$F_n = \frac{4}{3} E^* \sqrt{R^*} \delta_n^{\frac{3}{2}} \dots\dots\dots (25)$$

Où le module de Young équivalent  $E^*$  et le rayon équivalent  $R^*$  sont définis comme suit :

$$\frac{1}{E^*} = \frac{(1-\nu_i^2)}{E_i} + \frac{(1-\nu_j^2)}{E_j} \dots\dots\dots (26)$$

$$\frac{1}{R^*} = \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_j} \dots\dots\dots (27)$$

Avec  $E_i$ ,  $\nu_i$ ,  $R_i$  et  $E_j$ ,  $\nu_j$ ,  $R_j$  les modules de Young, les coefficients de Poisson et le rayon de deux particules en contact.

De plus, la force d'amortissement,  $F_n^a$  est donnée par :

$$F_n^a = 2 \sqrt{\frac{5}{6}} \beta \sqrt{S_n m^*} v_n^{rel} \dots\dots\dots (28)$$

$$m^* = \left( \frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right)^{-1} \dots\dots\dots (29)$$

Où  $v_n^{rel}$  est la composante normale de la vitesse relative et  $m^*$  la masse équivalente.

$\beta$  et  $S_n$  (coefficient d'amortissement et la rigidité normale) sont donnés par :

$$\beta = \frac{-\ln e}{\sqrt{\ln e^2 + \pi^2}} \dots\dots\dots (30)$$

$$S_n = 2E^* \sqrt{R^* \delta_n} \dots\dots\dots (31)$$

Où  $e$  est le coefficient de restitution.

La force tangentielle  $F_t$  dépend du chevauchement tangentiel  $\delta_t$  et de la rigidité tangentielle  $S_t$ .

$$F_t = -2S_t \delta_t \dots\dots\dots (32)$$

Avec :

$$S_t = 8G^* \sqrt{R^* \delta_n} \dots\dots\dots (33)$$

Avec  $G^*$  le module de cisaillement équivalent.

Enfin, l'amortissement tangentiel est donné par :

$$F_t^a = 2 \sqrt{\frac{5}{6}} \beta \sqrt{S_t m^*} v_t^{rel} \dots\dots\dots (34)$$

Où  $v_t^{rel}$  est la vitesse tangentielle relative.

La force tangentielle est limitée par la friction de Coulomb  $\mu_s F_n$  où  $\mu_s$  est le coefficient de frottement statique (Tsuji *et al.*, 1992).

$$F_t = \mu_s F_n \dots\dots\dots (35)$$

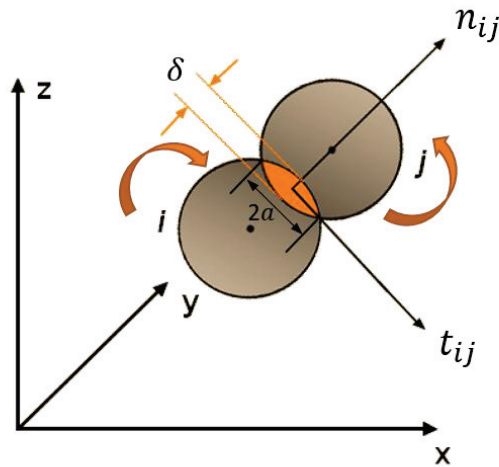


Figure 10 : Schéma descriptif du modèle de Hertz-Mindlin

### 2.2.2.2. Le modèle Hertz-Mindlin avec JKR

Le modèle Hertz-Mindlin avec JKR (Johnson-Kendall-Roberts) est un modèle de contact de cohésion qui tient compte de l'influence des forces de Van der Waals dans la zone de contact et permet de modéliser des systèmes fortement adhésifs, comme des poudres sèches cohésives ou des matériaux humides. Dans ce modèle, la mise en œuvre de la force de contact élastique normale est basée sur la théorie de Johnson-Kendall-Roberts (Kendall, 1971).

Ce modèle de contact utilise les mêmes calculs que le modèle de contact Hertz-Mindlin pour les types de force suivants :

- Force élastique tangentielle.
- Force de dissipation normale.
- Force de dissipation tangentielle.

La force normale JKR dépend du chevauchement  $\delta$  et de l'énergie de surface  $\gamma$  (élément d'interaction) comme suit :

$$F_{JKR} = -4\sqrt{\pi\gamma E^*} a^{\frac{3}{2}} + \frac{4E^*}{3R^*} a^3 \dots\dots\dots (36)$$

$$\delta = \frac{a^2}{R^*} - \sqrt{4\pi\gamma a/E^*} \dots\dots\dots (37)$$

Avec  $E^*$ ,  $R^*$  et  $a$  sont le module de Young équivalent, le rayon équivalent et le rayon de contact définis dans le modèle de contact Hertz-Mindlin.

Pour une énergie de surface nulle, la force normale de contact JKR se transforme en force normale Hertz-Mindlin telle que :

$$F_{Hertz} = \frac{4}{3} E^* \sqrt{R^*} \delta_n^{\frac{3}{2}} \dots\dots\dots (38)$$

La plupart des simulations utilisant ce modèle de contact ne prennent en compte qu'une version simplifiée de la physique de cohésion ne dépendant que de l'énergie de surface entre les particules. Cela engendre quelques limitations comme : une application du modèle qu'aux systèmes monodisperses ; les forces d'attraction sont qualifiées de courte portée et la physique du module de rupture de contact n'est pas prise en compte.

### 2.2.2.3. Le modèle Hertz-Mindlin avec JKR version 2

Le modèle Hertz-Mindlin avec JKR 2 (Thornton, 2015) a été proposé en complément du modèle JKR avec une implémentation plus complète et plus précise de la théorie de JKR (Kendall, 1971). Dans cette version, l'énergie de surface interfaciale entre deux particules est prise en compte en plus d'un travail supplémentaire, fourni afin de rompre le contact entre les particules sous l'effet de contrainte externe. Le comportement de plusieurs matériaux de systèmes polydisperses est aussi capturé.

La force de contact normale JKR 2 en fonction de l'énergie de surface interfaciale  $\Gamma$  est représentée par l'équation suivante :

$$F_{JKR2} = \frac{4E^* a^3}{3R^*} - (8\pi\Gamma E^* a^3)^{1/2} \dots\dots\dots (39)$$

$$\delta = \frac{a^2}{R^*} - \left( \frac{2\pi\Gamma a}{E^*} \right)^{1/2} \dots\dots\dots (40)$$

$\delta$  et  $a$  sont respectivement le chevauchement entre deux particules et le rayon de contact

$$\Gamma = \gamma_1 + \gamma_2 - \gamma_{1,2} \dots\dots\dots (41)$$

$\gamma_1$  et  $\gamma_2$  sont les énergies de surfaces des particules 1 et 2 et  $\gamma_{1,2}$  est l'énergie de surface de l'interface.

Dans le cas d'un système monodisperse où deux particules de même taille et du même matériau se chevauchent, l'énergie de surface de l'interface  $\gamma_{1,2}$  devient nulle et ainsi l'énergie de surface interfaciale devient  $\Gamma = 2\gamma$ .

La force de rupture, force nécessaire pour rompre le contact entre deux particules est :

$$F_{rup} = -\frac{3}{2}\pi R^* \Gamma \dots\dots\dots (42)$$

La figure 11 représente la force normale en fonction du chevauchement  $\delta$  pour le modèle de Hertz-Mindlin et pour le modèle de Hertz Mindlin avec JKR. Le point 1 représente l'équilibre dans le cas d'un milieu cohésif. Au point 2, le contact est établi (le chevauchement est nul). Au point 3, la force de retrait est atteinte. Au-delà (zone 4), le contact est rompu.

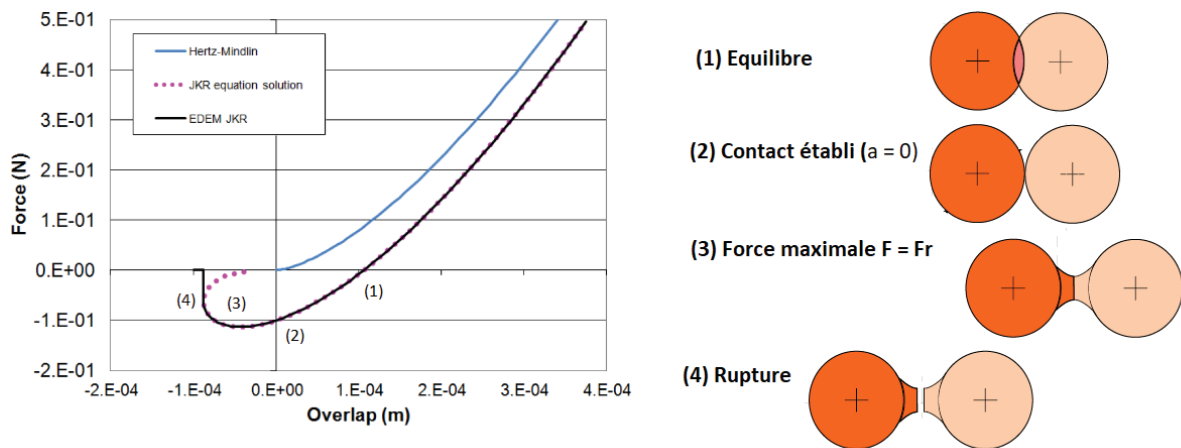


Figure 11 : Variation de la force normale en fonction du chevauchement pour le modèle de Hertz-Mindlin et pour le modèle de Hertz-Mindlin avec JKR (E. Simulation, <https://www.edemsimulation.com/>, 26/10/2021)

#### 2.2.2.4. Modèle de contact par ponts liquides

Lorsque des surfaces liquides se trouvent à proximité, un pont liquide se crée entre elles, ce qui engendre une force d'attraction due à la tension superficielle et à la pression



hydrostatique à l'intérieur du pont. L'équation de Laplace-Young peut permettre de calculer la différence de pression entre deux surfaces séparées par un liquide.

$$\Delta P = \gamma \left( \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) \dots\dots\dots (43)$$

Où  $\gamma$  est la tension de surface et  $R_1$  et  $R_2$  les rayons de courbures.

La force capillaire est quant à elle estimée par l'équation suivante :

$$F_{cap} = 2\pi \gamma a \sin(\phi) \sin(\phi + \Theta) + \pi a^2 \Delta P \sin^2(\phi) \dots\dots\dots (44)$$

Où  $\phi$  est l'angle de demi-remplissage et  $\Theta$  l'angle de contact entre le pont liquide et la particule, comme schématisé sur la figure 12 ci-dessous :

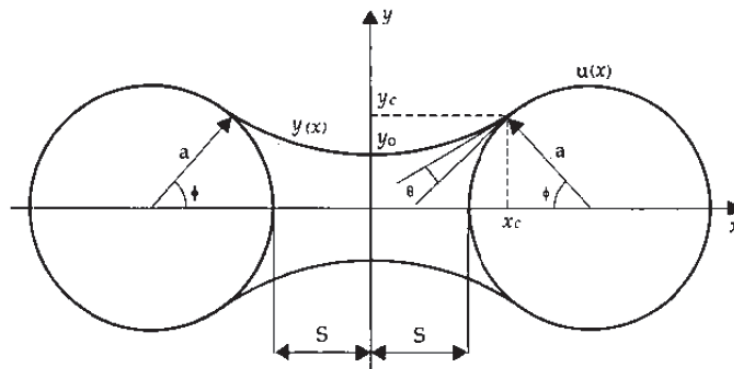


Figure 12 : Exemple de pont liquide ((Zuo *et al.*, 2006))

Une problématique de ce modèle de cohésion réside dans la détermination des rayons de courbures qui peut s'avérer complexe selon la géométrie du pont et des propriétés du liant.

Pour pallier cette problématique, il existe des modèles largement utilisés qui consistent à établir une relation entre la force, le volume du pont liquide, l'angle de contact et la distance entre les particules. Ce modèle a été écrit et validé Remy *et al.*, (Remy *et al.*, 2011) pour des particules de même taille avec la même teneur en eau.

Une seconde méthode, souvent utilisée due à sa simplicité est l'utilisation de l'approximation toroïdale de Fisher :

$$F_{cap} = \pi \gamma \rho_2 \frac{\rho_1 + \rho_2}{\rho_1} \dots\dots\dots (45)$$

Avec les rayons de courbures spécifiques  $\rho_1$  et  $\rho_2$  représentés sur la figure ci-dessous :

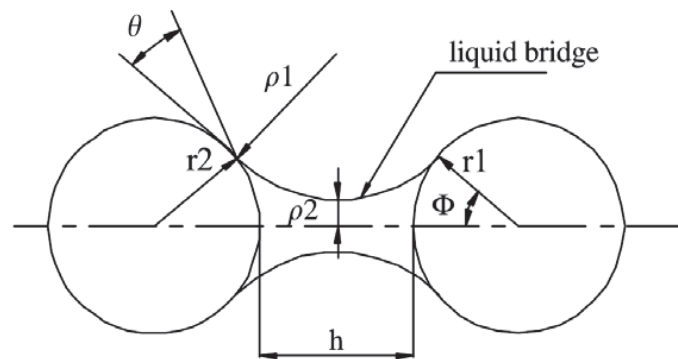


Figure 13 : Exemple de pont liquide ((S. C. Yang & Hsiau, 2001))

### 2.3. Modèles hybrides

En plus des modèles de bilans de population et des éléments discrets, il existe des modèles hybrides, offrant l'avantage de combiner deux ou plusieurs modèles et donc de minimiser les limites de chacun individuellement.

Sachant que le procédé de granulation humide se compose de phases solide et liquide, il est préférable de modéliser les deux phases individuellement, ce qui peut être réalisé en utilisant des modèles hybrides (Thapa *et al.*, 2018).

Parmi les différents modèles hybrides les plus utilisés, on cite les modèles DEM couplés aux PBM. Comme mentionné précédemment, la modélisation par bilans de population est souvent utilisée pour étudier les différents mécanismes de granulation humide. Ces mécanismes sont directement affectés par les comportements intra et interparticulaires.

Ce modèle hybride peut donc être utilisé pour déterminer l'effet des collisions particules-particules et particules-équipements tout en contrôlant chaque mécanisme individuellement (Reinhold and Briesen, 2012). Barrasso *et al.*, ont utilisé ce modèle hybride afin de développer la modélisation PBM-DEM multi-échelle prenant en compte les fréquences de collisions et la distribution des liquides pour expliquer les sous-processus complexes de la granulation humide. Ils ont démontré l'effet de la distribution granulométrique sur la fréquence des collisions et l'augmentation de la taille des particules dans le temps (Barrasso *et al.*, 2015).

Il existe aussi un autre modèle hybride couplant la DEM avec la CFD, la Mécanique des Fluides Numériques (MFN), plus souvent désignée par le terme anglais Computational Fluid Dynamics (CFD). Mais ce modèle est plus utilisé dans les procédés de granulation en lit fluidisé (Börner *et al.*, 2017).

### **3. Outils de calibration numérique des paramètres DEM**

L'usage de la DEM est souvent rapporté aux problèmes de traitement de poudres dans différents domaines, tels que les industries pharmaceutiques où la poudre fait partie des matériaux de base pour la fabrication de différentes formes pharmaceutiques. Ces poudres ont souvent assez sensible et nécessite généralement un traitement rigoureux pour la bonne conduite de la chaîne de fabrication tout en assurant une bonne répétabilité des différentes expériences menant au produit final.

Afin de prédire le comportement physique d'une poudre par la DEM lors du fonctionnement d'un procédé donné, il est nécessaire d'entamer une étape de calibration afin de valider le modèle numérique utilisé. Plusieurs tests expérimentaux et reproductibles numériquement peuvent être utilisés selon les mécanismes critiques qui se reproduisent dans les réelles applications. Cela mène au choix de tests expérimentaux simples qui seront en mesure d'englober ces mécanismes et paramètres en question. Une procédure de calibration est alors à suivre selon des étapes précises et pouvant être utilisée tout en assurant la reproductibilité du test expérimental en question. Le but est de prédire numériquement le système tout en s'approchant au mieux de l'expérience. Les paramètres en question seront alors calibrés. Les étapes à suivre lors d'une calibration sont les suivantes.

Le choix d'un test expérimental simple et reproductible qui fera office d'un test d'étalonnage approprié et parmi ces tests nous retrouvons : l'angle de repos statique ou dynamique (Mesnier *et al.*, 2019), les tests de densité aérée ou tapée (compressibilité) (Jager *et al.*, 2015), les tests en cellule de cisaillement annulaire (Salústio *et al.*, 2020) et les tests avec le rhéomètre FT4 Freeman (Hare *et al.*, 2015; Vivacqua *et al.*, 2019; Wilkinson *et al.*, 2017).

- Les tests cités ci-dessus mènent à la calibration de différents paramètres et le choix du test dépend du paramètre sollicité lors d'un procédé. Il est donc nécessaire d'identifier

les paramètres au préalable et les quantifier soit expérimentalement par des tests de calibration simples ou les récupérer de la littérature. Parmi les paramètres qui peuvent être identifiés au préalable nous retrouvons : la distribution granulométrique des particules, le module de cisaillement qui est relié au module d'élasticité (module de Young (Bassam *et al.*, 1990; Perkins *et al.*, 2007)), les coefficients de frottement statique et au roulement (Baxter *et al.*, 2000), les coefficients de restitution (Crüger *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2019), la masse volumique des particules et l'énergie de surface (Spillmann *et al.*, 2008). D'autres paramètres peuvent être calibrés en fonction de la nature du système.

- Une fois que les expériences de calibrations préliminaires sont faites, les données obtenues seront utilisées afin de démarrer les simulations de calibrations numériques. Le choix d'un modèle numérique permettant de bien décrire le contact entre les particules et les phénomènes d'interaction est très important et dépend forcément des paramètres à calibrer.
- Une calibration réussie part d'une distribution granulométrique appropriée en s'approchant au mieux de l'expérience et d'un ajustement des paramètres de contact particule-particule et particule-paroi de la géométrie. Cela peut être fait en exécutant un certain nombre de simulations DEM à petite échelle en plus des paramètres ciblés pour chaque procédé. Et ainsi la combinaison des paramètres qui fournit les résultats les plus proches des données expérimentales dans une marge d'erreur acceptable est celle qui est choisie.

Ces outils de calibration nous fournissent ainsi une prédiction des paramètres DEM en passant par une étape de mesure expérimentale avec des tests de répétabilité et une étape de modélisation avec le choix du modèle physique adéquat.

#### **4. Applications de la DEM en granulation humide**

La compréhension des propriétés d'écoulement granulaire et du comportement de mélange des poudres à l'intérieur des granulateurs peut contribuer de manière significative à la conception rationnelle d'un bon processus de granulation. C'est pour cela que nous nous

sommes orientées dans cette étude vers une approche DEM. Elle représente un outil puissant et un véritable atout pour le calcul et la représentation quantitative de ces propriétés. Elle est classée parmi les approches les plus prometteuses pour la modélisation et l'analyse des processus de granulation. Toutefois, son application soulève certaines contraintes cruciales comme la limitation du nombre de particules, qui est souvent très inférieur à celui des processus réels de granulation. La méthode des éléments discrets a néanmoins été considérée jusqu'à présent comme un très bon outil qui peut fournir des informations importantes sur la conception des processus de granulation. Par ailleurs, cette méthode reste en bonne voie d'exploitation pour une meilleure prédiction du phénomène réel de granulation humide (Suresh *et al.*, 2017).

Plusieurs études ont appliqué la DEM à la compréhension du procédé de granulation. Des exemples d'application ont tourné autour de l'analyse et à la conception de granulateurs typiques tels que les granulateurs à fort taux de cisaillement. D'autres exemples ont étudié des systèmes de granulation humide très simplifiés. Muguruma *et al.*, ont été parmi les premiers à utiliser la méthode des éléments discrets dans le cadre de la granulation humide. Ils ont pu réaliser une simulation numérique de l'écoulement de particules mono-sphériques avec une petite quantité d'eau dans un granulateur centrifuge à tambour en utilisant la DEM (Muguruma *et al.*, 2000). Un modèle de force d'adhérence agissant sur deux particules a été formulé en utilisant la théorie du pont liquide. Dans ce modèle le comportement des particules en contact avec l'eau est prédit lorsque des ponts sont formés sur leurs couches externes. Une fois que l'emplacement du pont a été déterminé, il a été supposé que l'eau se répartissait uniformément entre les particules. Les simulations ont indiqué que la force d'adhérence due aux ponts liquides affecte largement l'écoulement des particules. Des mesures de la vitesse des particules en mouvement ont été effectuées et celles-ci ont bien été validé par les résultats de la simulation. Litster *et al* ont tout de même appuyé cette approche, où la DEM a été exploité pour l'analyse d'un flux granulaire dans un mélangeur granulateur (Litster *et al.*, 2002).

Terashita *et al* ont étudié un mélange de poudres dans un mélangeur granulateur à cisaillement élevé au moyen d'une simulation DEM (Terashita *et al.*, 2002). Ils se sont concentrés sur le mélange/séparation de poudres hétérogènes avec des densités différentes.

La cinétique de mélange et de ségrégation à l'intérieur de la cuve a été étudiée et analysée quantitativement.

En 2003 Sinnott et Cleary ont utilisé la DEM pour étudier la conception et l'optimisation des broyeurs mélangeurs à fort taux de cisaillement, où l'effet de la géométrie de l'enceinte sur les particules a été relevé (Sinnott and Cleary, 2003).

Shi et McCarthy ont développé un modèle dynamique de transfert de liquide à utiliser dans la modélisation par éléments discrets, de systèmes à particules hétérogènes. Ce modèle a été couplé avec une simulation DEM d'une pulvérisation de liquide sur un lit de poudre dans un tambour rotatif (principe utilisé en granulation humide). Leur modèle a notamment été validé par des essais expérimentaux (Shi and McCarthy, 2008).

Ketterhagen *et al.*, se sont intéressés à différentes approches pour la modélisation par DEM de plusieurs procédés pharmaceutiques dont la granulation (Ketterhagen *et al.*, 2009). La revue de Cameron *et al.*, sur le même sujet y a été citée (Cameron *et al.*, 2005), notamment les travaux de Gantt *et al.*, qui ont simulé un granulateur à fort taux de cisaillement en utilisant une approche avec des conditions limites périodiques pour représenter un flux granulaire (Gantt and Gatzke, 2005) (Gantt *et al.*, 2006).

Les travaux de Antonyuk *et al.*, Sato *et al.*, Hassanpour *et al.*, Liu *et al.*, et Nguyen *et al.*, ont aussi utilisé la DEM pour simuler de simples systèmes autour de la granulation humide (Antonyuk *et al.*, 2006), (Sato *et al.*, 2008), (Hassanpour *et al.*, 2009), (Liu *et al.*, 2013), (Nguyen *et al.*, 2014). Notamment Nakamura *et al.*, et Nasato *et al.*, qui l'ont utilisé pour des études de mise à l'échelle (Nakamura *et al.*, 2013) et (Nasato *et al.*, 2015).

Récemment, Sarkar et Chaudhuri ont fait une étude d'un système simple de granulation humide à fort taux de cisaillement (Sarkar and Chaudhuri, 2018). Le but était de mettre en place un modèle DEM dans des conditions dynamiques de procédé pour améliorer la compréhension du processus. Le modèle utilisé suit la formation dynamique et la rupture des ponts liquides entre les particules au fur et à mesure de l'ajout du liant dans le système. Le produit type utilisé pour les études expérimentales et numériques est le Lactose Fast Flo (316 NF Kerry Inc) de taille ( $d_{50} = 67 \mu\text{m}$ ), avec de l'eau comme liant. Les expériences de granulations ont été réalisées dans une cuve de 1 L fixée à un granulateur KG5 (Key

International, NJ). Le système a été ensuite modélisé avec les mêmes caractéristiques de géométrie et propriétés des paramètres d'entrée. L'approche utilisée a été celle des ponts liquides avec des teneurs en liquide entre 5 et 10 %. Les effets du débit d'addition de liquide et de la vitesse de rotation de la turbine ont été examinés en suivant la formation dynamique et la rupture des ponts liquides. De plus, les résultats expérimentaux et numériques se sont comparés favorablement donnant une validité au modèle.

Les simulations par éléments discrets nécessitent généralement une connaissance de certains paramètres d'entrée. Alizadeh *et al.*, ont mis en place une méthodologie d'étalonnage des paramètres d'entrée DEM avec des simulations de poudres cohésives (Alizadeh *et al.*, 2018). Un mélange contenant trois particules modèles a été utilisé afin de simuler leur ségrégation lors de la formation d'un tas. Les particules ont été enrobées de polyéthylène glycol 400 (PEG 400) afin d'augmenter leur paramètre de cohésion. L'adhérence résultante a été exprimée en termes d'énergie interfaciale équivalente pour les simulations par DEM et a été réglée par un étalonnage minutieux en utilisant la méthode de l'angle de repos. Il a été conclu que la méthodologie d'étalonnage proposée a permis de prévoir les tendances expérimentales de près et de parvenir à un accord raisonnable par le biais de simulations DEM.

Bien que plusieurs systèmes complexes aient fait l'objet de nombreuses études récentes, il reste encore beaucoup à faire pour mieux comprendre le procédé de granulation humide et mieux l'exploiter numériquement à l'échelle mésoscopique mais aussi à l'échelle microscopique.

## 5. Conclusion

Cette deuxième partie bibliographique a rassemblé les différentes notions en introduction à la simulation et modélisation du procédé de granulation humide. Les modèles les plus couramment utilisés de ce procédé ont été détaillés, à savoir l'analyse dimensionnelle, la modélisation par bilans de population, les modèles par la méthode des éléments discrets, ainsi que quelques modèles hybrides. Si l'analyse dimensionnelle et les modèles par bilan de population sont relativement simples à mettre en œuvre, ils ne permettent pas de tenir compte de la dynamique du procédé. Les modèles hybrides sont quant à eux plus complexes à mettre en œuvre, et ne se justifient pas pleinement dans ce cas. Les méthodes en DEM semblent plus pertinentes dans un premier temps pour appréhender les problématiques de modélisation d'un procédé de granulation humide à fort taux de cisaillement. Les principaux modèles de contact, avec ou sans cohésion, ont été discutés. L'étude bibliographique s'est portée plus spécifiquement sur les travaux menés par DEM en granulation humide.

Enfin, les avantages et les inconvénients des trois modèles les plus utilisés à savoir la PBM, la DEM et les modèles hybrides sont résumés dans le tableau 4 suivant :

*Tableau 4 : Synthèse bibliographique des avantages et inconvénients des trois méthodes numériques appliquées à la granulation humide*

Modèle	Avantages	Limitations	Références
<b>Modélisation par bilan de population (PBM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simulation d'un très grand nombre de particules</li> <li>- Prise en compte des systèmes multidimensionnels et multi-composants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Approche semi-mécanique</li> <li>- Manque d'informations sur les mécanismes</li> <li>- Simulations statiques</li> <li>- Ne convient pas aux systèmes à particules denses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Ramkrishna, 2000)</li> <li>(Iveson, 2002)</li> <li>(Poon et al., 2008)</li> </ul>
<b>Méthode des éléments discrets (DEM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Approche mécanique</li> <li>- Prise en compte de la dynamique des particules</li> <li>- Suivi individuel de la physique des particules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diamètres initiales des particules</li> <li>- Nombre de particules généré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Cameron et al., 2005)</li> <li>(Suresh et al., 2017)</li> <li>(Sarkar and Chaudhuri, 2018)</li> </ul>
<b>Modèles hybrides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modélisation de mécanismes dynamiques complexes</li> <li>- Amélioration du passage de la micro-échelle à la méso-échelle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficultés de mise en œuvre, de combinaison et de calcul des différentes propriétés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Reinhold and Briesen, 2012)</li> <li>(Barrasso et al., 2015)</li> <li>(Börner et al., 2017)</li> </ul>





**Chapitre II : Étude expérimentale et numérique de  
calibration des paramètres d'entrée pour la simulation  
du procédé de granulation humide**

## 1. Introduction

Les solides divisés sont une part importante des produits, finis ou intermédiaires, utilisés dans un grand nombre d'industries (chimique, pharmacie, agroalimentaire, ...). Néanmoins, la production et la manipulation des poudres (mélange, transformation, stockage, transport, écoulement, ...) engendrent un certain nombre de difficultés de mises en œuvre dans la chaîne de fabrication : on peut citer les problèmes de ségrégation lors des opérations de mélange, d'écoulement lors du stockage et du transport, d'hétérogénéités pour différentes applications telles que la granulation ou la compression.

Ces problématiques peuvent être liées soit aux propriétés intrinsèques de la poudre (taille, forme, ...) mais également aux paramètres du procédé (géométrie, agitation, conditions opératoires, ...). S'il est possible de multiplier les expériences pour vérifier la faisabilité de l'opération de manipulation, la démarche reste néanmoins coûteuse à la fois en temps et en quantité de poudre qui peut être à haute valeur ajoutée. L'objectif de ce chapitre est une étude préliminaire pour développer un outil capable de prédire le comportement de poudre cohésive et non cohésive lors de manipulations relativement simples à mettre en œuvre numériquement. La méthode des éléments discrets a été utilisée avec les modèles de contact Hertz-Mindlin et Hertz-Mindlin avec JKR. Dans un premier temps, nous mettrons en place la méthodologie en étudiant les paramètres clés qui régissent l'écoulement tels que le coefficient de frottement statique, l'énergie de surface, ainsi que la granulométrie des poudres traitées. Des tests de calibration ont été fait au moyen d'essais d'angles de repos statique. Dans un second temps, des essais de tassement ont été validés avec des mesures expérimentales.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.2. Étude expérimentale

#### 2.2.1. Choix des poudres modèles et formation des granulés

Expérimentalement, deux types de poudres pharmaceutiques (excipients) ont été sélectionnés, à savoir la cellulose microcristalline (MCC Vivapur®, sphères de 100 µm de diamètre moyen, JRS) et le lactose monohydraté (FlowLac® 100 µm de diamètre moyen, Meggle) qui ont été utilisés séparément à l'état de poudre fine et de granulés. La granulation des deux excipients MCC et lactose, a été réalisée séparément selon un protocole expérimental choisi suite à une étude paramétrique de granulation humide (voir Annexe I) dans un granulateur de laboratoire à fort taux de cisaillement Glatt TMG 1/6 (figure 14) équipé d'un bol de 1/2 L ou de 4L. Le protocole expérimental comprend : un pré-mélange à sec pendant 2 minutes à 100 tours par minute avec la turbine uniquement, la pulvérisation goutte à goutte d'une solution liante de povidone K30 (PVP K30, BASF) à 3% (m/v), puis une granulation à 600 tours par minute avec l'utilisation de la turbine et de l'émetteur à lame croisée pendant 10 minutes, suivie de 5 minutes de maturation. Les granulés sont ensuite séchés à l'air libre.

Les attributs des différents lots ont été caractérisés en termes de distribution granulométrique à l'aide d'un granulomètre par diffraction laser (Mastersizer 3000, Malvern), de forme par microscopie électronique à balayage (MEB), de fluidité avec un testeur de poudre (Hosokawa PT-X) et de propriétés de compressibilité au moyen d'un volumétre de tassement (JEL STAV II).

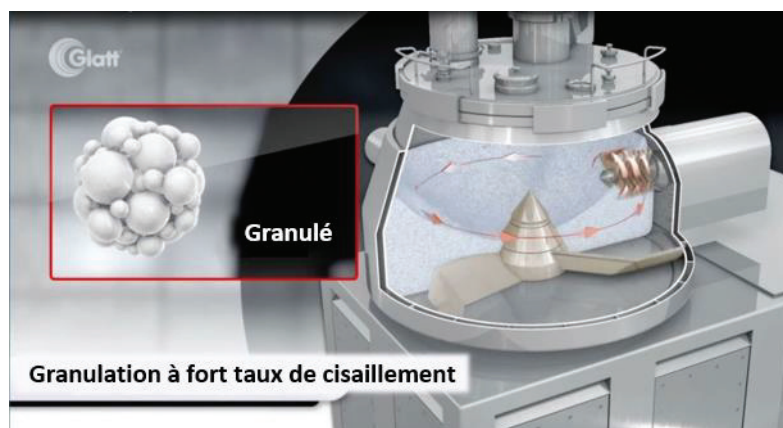


Figure 14 : Schéma d'un granulateur de laboratoire à fort taux de cisaillement (Hofmaier, n.d.)

### **2.2.2. Caractérisation des poudres**

Des tests d'écoulement ont été réalisés en utilisant des essais d'angle de repos statique avec trois tests de répétabilité, pour les poudres de lactose et de MCC non granulées et granulées. L'équivalent de 200 g de poudre de chaque échantillon a été versé dans la trémie de mesure du testeur de poudre Hosokawa et l'angle de repos a été évalué. Le testeur de poudre Hosokawa, développé à l'origine par Hosokawa Micron corporation, est basé sur la théorie de Carr de Ralph L. Carr (Hosokawa *et al.*, 1988) et sert à caractériser la fluidité et l'écoulement des poudres sèches. Dans notre cas, les mesures statiques de l'angle de repos ont été effectuées avec des vibrations de la trémie à une fréquence de 50 Hz et une amplitude de déplacement de 1 mm. Les amas de poudre sont formés sur une coupelle de 80 mm de diamètre par chute libre. L'angle de repos est mesuré par une technologie de traitement d'image, en injectant une source de lumière LED à travers l'échantillon. L'angle formé par les lignes de crête de la zone où la lumière de la source est obstruée par l'échantillon est capturé, la valeur de l'angle est alors donnée par la forme du triangle donné.

Dans un deuxième temps, des tests de compressibilité ont été effectués avec un volumétre de tassement (Jel STAV II). Il est utilisé pour déterminer le volume d'un produit avant et après tassement afin d'obtenir les densités apparentes vrac et tassée. Les mesures sont effectuées à l'aide d'une éprouvette graduée de 250 mL après 500 tassements d'une hauteur de  $3 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ . La compressibilité est déterminée en mesurant la hauteur de la poudre dans l'éprouvette graduée avant et après tassement.

## **2.3. Étude numérique**

### **2.3.1. La modélisation par DEM**

La méthode des éléments discrets détaillée en section 2.2 (Chap1. Partie II) a été utilisée pour l'étude de calibration numérique. Le modèle de base de contact Hertz-Mindlin a été repris pour les particules non-granulées et le modèle de contact Hertz-Mindlin avec JKR a été utilisé pour les particules granulés.

### 2.3.2. Procédure de simulation par DEM

Les simulations ont été réalisées sur une station de calcul DELL (T7910) avec deux processeurs à 10 cœurs (Intel Xeon E5-2660v3) en utilisant le logiciel commercial Académique EDEM 2020.1. Les paramètres de simulation ont été définis pour chaque matériau, c'est-à-dire les paramètres mécaniques du lactose et de la MCC résumés dans le tableau 5.

Ces paramètres d'entrée de la simulation ont été généralisés pour toutes les simulations. Le pas de temps qui a été fixé à 20% du pas de temps théorique de Rayleigh pour les particules d'un diamètre inférieur à 0,7 mm et porté à 40% comme valeur maximale pour celles d'un diamètre de 1 mm. Ce paramètre dépend de la taille et des propriétés mécaniques des particules car il caractérise le temps nécessaire à une onde de cisaillement de se propager à travers une particule. Nous avons bien conscience que pour quelques applications de transformation, certains de ces paramètres pourraient varier au cours du temps. Néanmoins, la valeur des coefficients de roulement a été minimisée et la valeur des coefficients de restitution est peu affectée par la taille des particules. Par ailleurs, une étude paramétrique sur certains d'entre eux n'a pas montré d'influence significative.

En revanche, les coefficients de friction statique particule-particule sont dépendants de la nature des particules. Ils seront représentés dans la section résultats et discussion car ils ont fait l'objet d'une étude de calibration. Enfin, la grille des cellules a été fixée à 3 fois le rayon minimal ( $3R_{\min}$ ), ce qui garantit que la distance de recherche des particules voisines est supérieure à 3 fois le rayon de la plus petite particule. Pour le modèle de contact, comme décrit précédemment, le "modèle de contact de Hertz-Mindlin" et le "modèle de contact de JKR Hertz-Mindlin" ont été sélectionnés pour les simulations de particules non granulées et granulées.

Une configuration de simulation DEM pour le testeur de poudre Hosokawa et le volumétre de tassement a été établie en utilisant le logiciel académique EDEM, en représentant numériquement les dispositifs expérimentaux avec la même géométrie et les mêmes dimensions (figures 15 et 16).

Les angles de repos de nos différentes poudres ont été mesurés par la même méthode expérimentale (méthode triangulaire), tandis que la compressibilité a été mesurée en

capturant le volume et la hauteur de la poudre dans le cylindre de 250 mL avant et après le tassement.

*Tableau 5 : Propriétés mécaniques des matériaux lactose et MCC (G : Granulés, NG : Non granulés)*

Propriétés des matériaux	Unités	NG - lactose	G - Lactose	NG - MCC	G – MCC
Distribution granulométrique des particules ***	[mm]	0,456 – 0,789	0,546 – 2,541	0,421 – 0,636	0,692 – 1,777
Coefficient de Poisson ( $\nu$ ) ***	[-]	0,25			
Masse volumique ( $\rho$ ) **	[kg/m <sup>3</sup> ]	590	644	460	687
Module de Young (E)*	[GPa]	11,4	1,14	8,67	8,67
Module de Cisaillement (G)*	[GPa]	4,54	4,54	3,47	3,47
<b>Coefficients Particule – Particule</b>					
Coefficient de restitution ***	[-]	0,35	0,15	0,35	0,15
Coefficient de friction au roulement ***	[-]	0,01	0,05	0,01	0,05
<b>Coefficients Particule – Paroi</b>					
Coefficient de restitution***	[-]	0,50			
Coefficient de frottement statique ***	[-]	0,45			
Coefficient de friction au roulement ***	[-]	0,15			

\* Données de (Bassam *et al.*, 1990; Perkins *et al.*, 2007)

\*\* Données expérimentales

\*\*\* Paramètres estimés



Figure 15 : Images du testeur de poudre expérimental HOSOKAWA à gauche et du testeur simulé par EDEM à droite (vues de face et de côté)

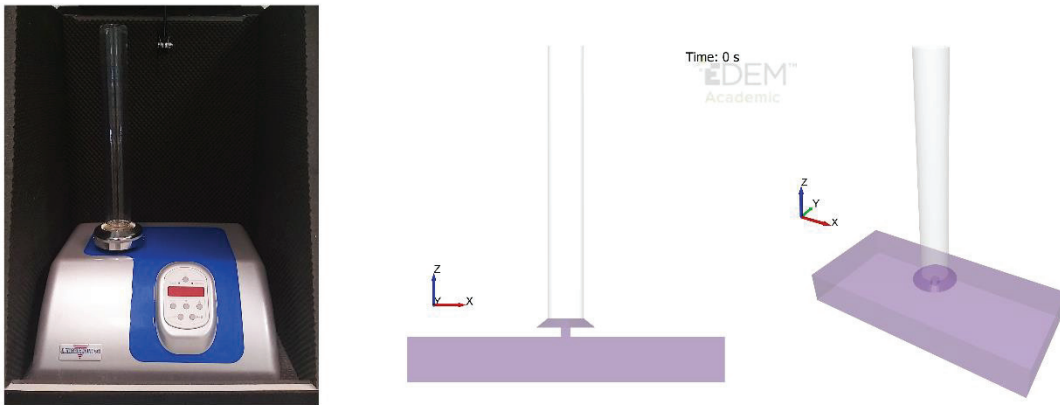


Figure 16 : Images du volumétre de tassement expérimental à gauche (© Engelsmann) et de l'appareil simulé par EDEM à droite (vues de face et de côté)



### **3. Résultats et discussion**

#### **3.1. Caractérisation des poudres**

Les excipients pharmaceutiques utilisés dans cette étude sont fondamentalement des poudres fines non-granulées. Nous avons donc procédé à une granulation humide selon le protocole expérimental décrit précédemment, à la fois pour le Lactose et la MCC séparément, afin de les tester sous forme non granulée et granulée.

Les résultats de caractérisation des poudres et granulés ont permis d'avoir une idée sur leur forme, taille et propriétés d'écoulement. Les images au microscope électronique à balayage (figure 18) montrent l'aspect granulaire après 10 minutes de granulation (Voir en Annexe II pour d'autres images à différentes échelles). D'un point de vue numérique, ces deux types de particules sont représentées par des sphères, ce qui semble adapté pour la MCC, beaucoup moins pour le lactose au regard des photos de MEB montrant des amas de particules. Il en est de même pour les particules non granulées (figure 17). C'est pourquoi la plupart de nos tests numériques ont été réalisés avec la poudre de MCC.

Quant à la polydispersité des particules, elle a été numériquement prise en compte en suivant les résultats des distributions granulométriques expérimentales (figure 19). On note que la distribution de la MCC granulée est plus resserrée. Par la suite, les différentes études de calibration ont été réalisées sur les 4 types de poudre : Lactose ou MCC granulés et non-granulés, en considérant les conditions susmentionnées, particulièrement la polydispersité.

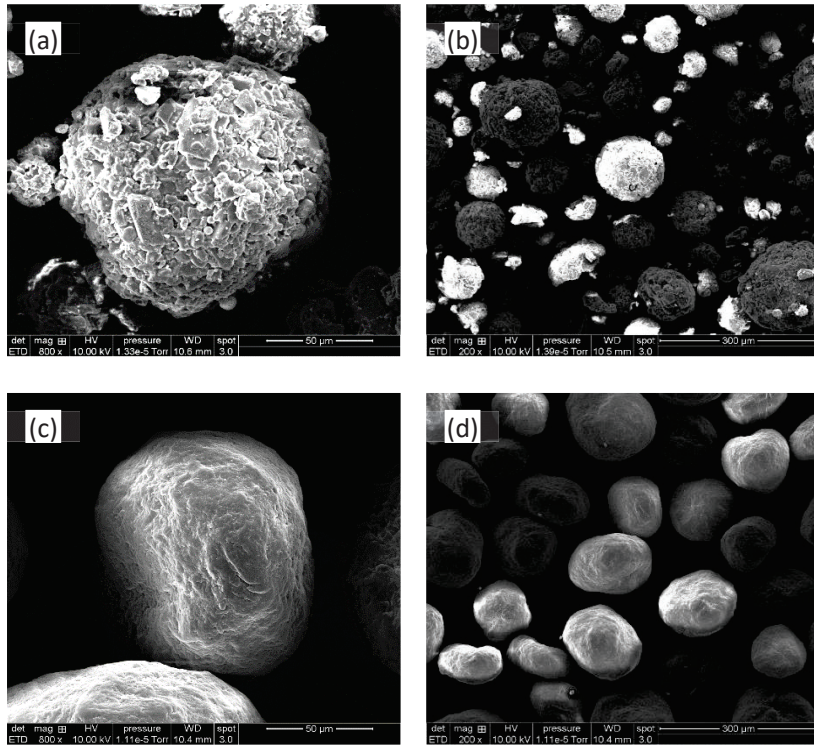


Figure 17 : Images au MEB des particules de lactose ((a) à 50  $\mu\text{m}$ , (b) à 300  $\mu\text{m}$ ) et de MCC ((c) à 50  $\mu\text{m}$ , (d) à 300  $\mu\text{m}$ ) avant granulation

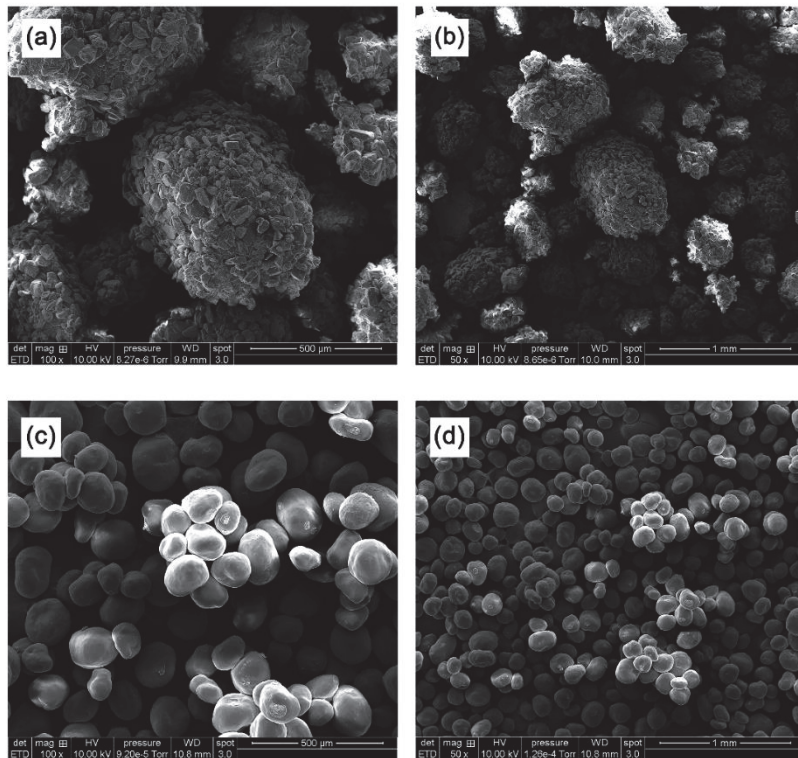


Figure 18 : Images au MEB des granulés de lactose ((a) à 500  $\mu\text{m}$ , (b) à 1 mm) et de MCC ((c) à 500  $\mu\text{m}$ , (d) à 1 mm) après 10 minutes de granulation

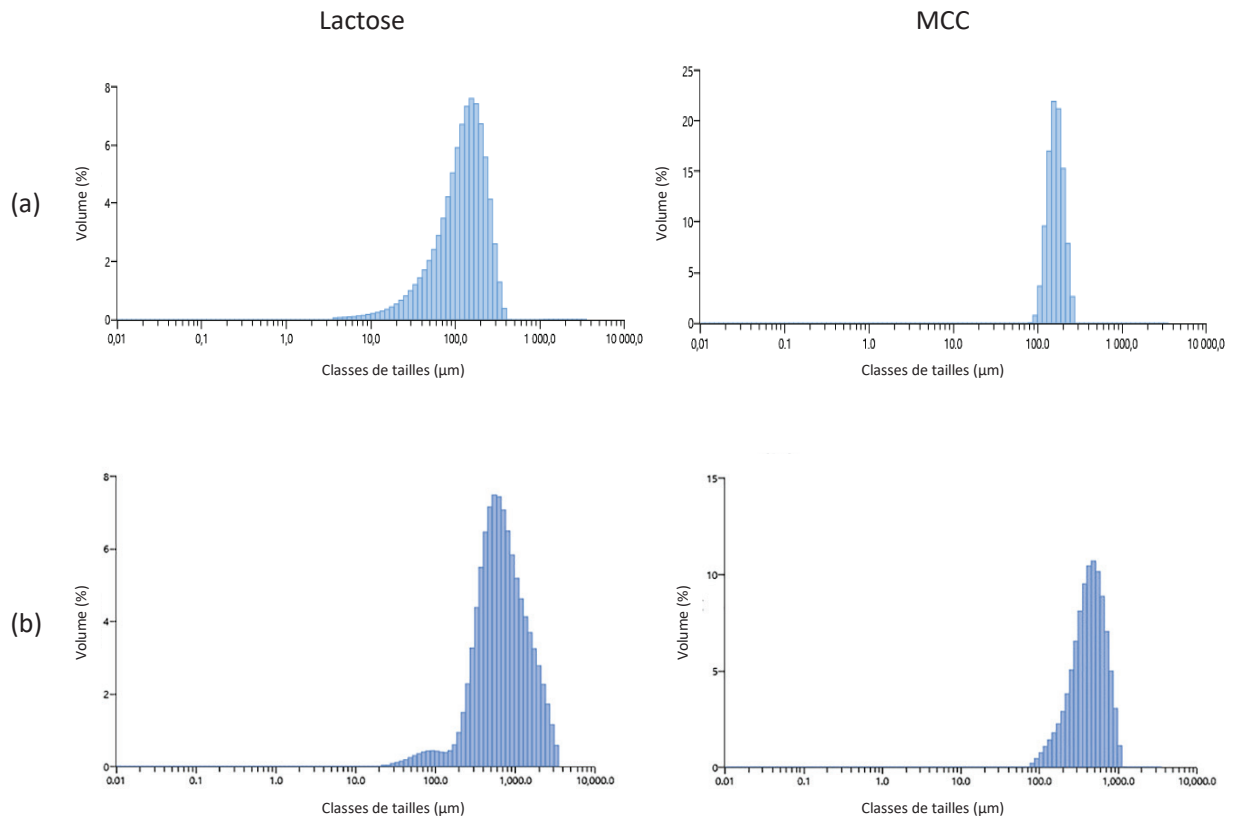


Figure 19 : Distribution expérimentale de la taille des particules de Lactose et de MCC avant (a) et après (b) granulation

## 3.2. Étude de calibration des paramètres d'entrées DEM

### 3.2.1. Prédiction du coefficient de frottement statique

Dans le cadre d'une simulation DEM, il convient de prendre en compte un certain nombre de paramètres d'entrée afin d'assurer le bon déroulement du modèle. Certains de ces éléments peuvent être identifiés facilement dans la littérature, à savoir le module d'Young ou le module de cisaillement, d'autres, comme on l'a déjà discuté en 1.1.2, peuvent évoluer au cours de la granulation, mais ont une faible influence sur les applications visées (coefficient de frottement au roulement ou le coefficient de restitution). Le modèle DEM nécessite toutefois une connaissance précise de :

- Un paramètre pour les simulations de poudre sèche : le coefficient de frottement statique  $\mu_s$  (Eq. 35)
- Deux paramètres pour les simulations de poudre cohésive : le coefficient de frottement statique et l'énergie de surface  $\gamma$  (Eq. 36).

Même si certaines données peuvent être trouvées dans la littérature, une calibration par l'expérimentation est privilégiée pour l'estimation de ces deux paramètres. La démarche consiste à ajuster le coefficient de frottement statique à des résultats expérimentaux. On trouve notamment dans la littérature des calibrations avec des mesures d'angle de repos (Mesnier *et al.*, 2019), avec des mesures de contrainte tangentielle (Bednarek *et al.*, 2017; Simons *et al.*, 2015). Nous avons retenu la mesure de l'angle de repos, qui était plus simple à mettre en œuvre à la fois expérimentalement et numériquement. Nous avons donc ajusté les coefficients de frottement statique et d'énergie de surface par des essais d'angle de repos statique. Cette étude a d'abord été réalisée d'un point de vue expérimental afin de se positionner sur une gamme donnée d'angle de repos statique expérimental. À partir de ces valeurs, nous avons procédé à des essais numériques prédictifs afin de se rapprocher le plus possible des valeurs expérimentales et d'ajuster les paramètres qui nous font revenir à la juste valeur de l'angle expérimental.

Cette méthodologie a été adoptée pour des poudres de lactose et de MCC granulées et non-granulées tout en assurant une bonne répétabilité. Les résultats de cette première étude préliminaire sont présentés sur les figures 20 et 21. De plus, le tableau 6 montre les résultats des coefficients ajustés pour chaque type de poudre ou de granulés.

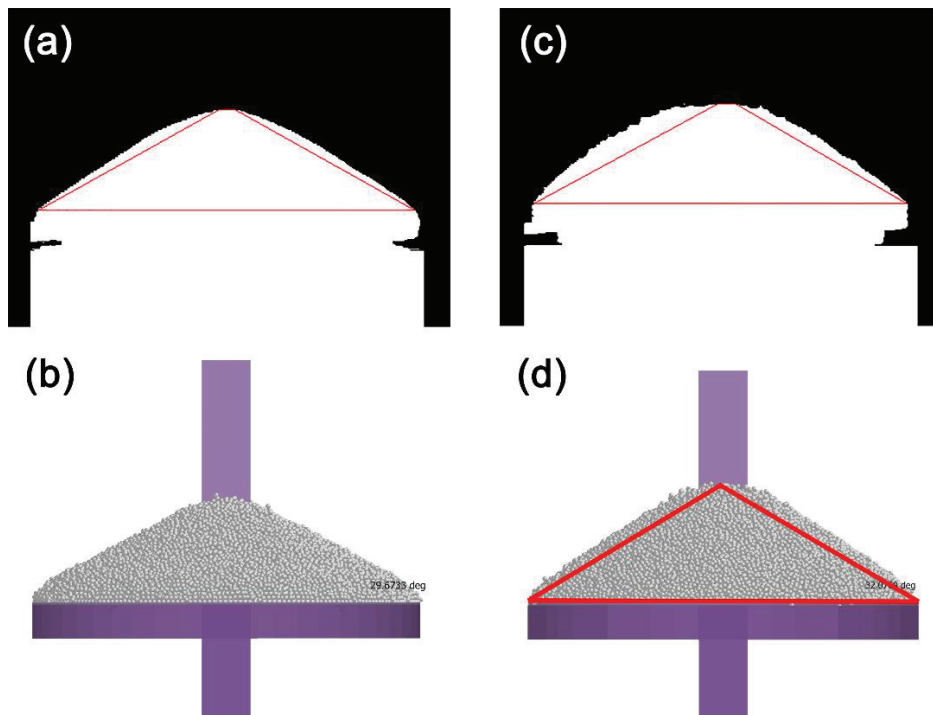


Figure 20 : Ajustement du coefficient de frottement statique de la poudre et des granulés de Lactose : Angles de repos expérimentaux (a) poudre :  $29,70^\circ$  ; (c) granulés :  $32,00^\circ$ . Angles de repos numérique (b) poudre :  $29,67^\circ$  ; (d) granulés :  $32,07^\circ$

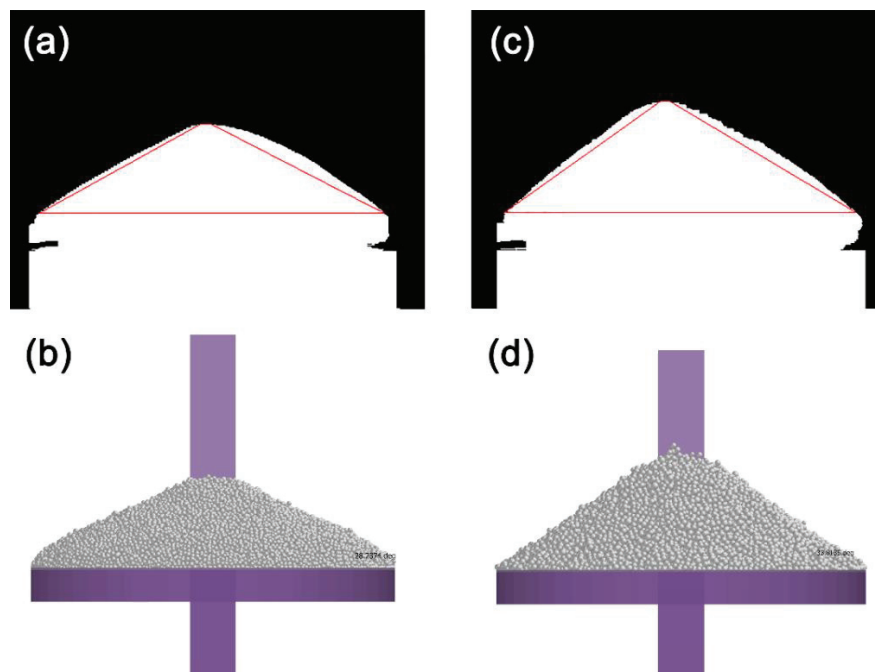


Figure 21 : Ajustement du coefficient de frottement statique de la poudre et des granulés d'MCC : Angles de repos expérimentaux (a) poudre :  $28,60^\circ$  ; (c) granulés :  $33,70^\circ$ .

La figure 20d illustre la méthode numérique de mesure de l'angle en faisant une coupe au milieu du tas et en traçant un triangle qui relie les trois extrémités du tas. L'angle est ainsi donné par le rapporteur directement sur l'interface EDEM. Grâce à cette étude de calibration, nous avons pu calibrer les coefficients des matériaux relatifs aux poudres de lactose et de MCC (granulé et non granulé) et cela a été validé par les résultats des tests expérimentaux et de simulations qui sont en parfait accord.

Il a été observé que plus l'angle de repos est élevé, plus le coefficient de frottement statique est élevé. Cela s'explique par le fait que pour former un amas plus élevé et plus stable, la force qui tend à maintenir un corps dans un état statique doit être élevée. Ces coefficients sont spécifiques à chaque type de poudre, donc la comparaison avec la littérature est compliquée. On peut citer, tout en restant prudent sur la comparaison, les travaux de Zafar *et al.*, (Zafar *et al.*, 2014) qui ont mesuré par une méthode de chute de particules sur un substrat, une énergie interfaciale du lactose de l'ordre de 10 mJ/m<sup>2</sup> correspondant à l'ordre de grandeur de nos mesures.

La calibration est une étape importante pour la fiabilité du modèle qui sera utilisé dans diverses applications de ces produits telles que la granulation humide par exemple. Elle est nécessaire, doit être précise et nécessite une mesure expérimentale. Néanmoins, un seul test expérimental est requis, et il peut être assez simple à mettre en œuvre.

Tableau 6 : Les coefficients de frottement statique calibrés

<b>Propriétés des matériaux</b>	<b>Unités</b>	<b>NG - lactose</b>	<b>G - Lactose</b>	<b>NG - MCC</b>	<b>G - MCC</b>
<b>Coefficient de frottement statique</b>	[-]	0,25	0,80	0,40	0,95
<b>Énergie de surface</b>	[J/m <sup>2</sup> ]	0,00	0,09	0,00	0,09
<b>Angle de repos expérimental</b>	[°]	29,70	32,00	28,60	33,70
<b>Angle de repos numérique</b>	[°]	29,60	32,07	28,70	33,80

### **3.3. Études de cas de validations expérimentales et numériques**

Afin de tester la fiabilité de l'étape de calibration, nous avons simulé des essais de compressibilité en utilisant les mêmes paramètres d'entrée du modèle (tableau 5) et les mêmes coefficients de calibration (tableau 6) pour la poudre et les granulés de MCC ainsi que de lactose. Nous avons ensuite confronté les résultats numériques aux valeurs expérimentales.

#### **3.3.1. Applications de compressibilité**

Les essais de compressibilité expérimentaux et numériques ont été réalisés en utilisant un volumétre de tassement. Lors de ces essais, 100 g de MCC granulée ont été utilisés et les mêmes coefficients particule-particule que ceux utilisés lors de l'essai de calibration de l'angle de repos statique ont été considérés. Le tableau 7 résume les propriétés mécaniques des granulés retenus pour cet essai de validation. Les essais ont été effectués avec des vibrations rotatives de 1 mm d'amplitude pendant une minute.

Les résultats expérimentaux et numériques avant et après compressibilité sont présentés sur la figure 22. Suite aux essais de compressibilité expérimentaux et numériques, nous avons mesuré les hauteurs des poudres contenues dans les éprouvettes de mesure avant et après tassement. Ceci a montré que les résultats expérimentaux et numériques sont en parfaite concordance avec une marge d'erreur maximale de  $\pm 0,2$  cm.

Ceci confirme la bonne précision de nos résultats de prédiction des coefficients de frottement statique issus de l'étude de calibration. Ce qui signifie que le modèle est capable de prédire le comportement d'une poudre monodisperse ou bien polydisperse. Ces résultats peuvent être utilisés dans d'autres simulations, telles que des études de l'influence de la granulométrie sur l'écoulement de la poudre ou dans des simulations plus avancées de granulation humide.

D'autres essais de validation ont été effectués avec la poudre de MCC ainsi que les granulés de Lactose. Le tableau 8 résume les résultats expérimentaux et numériques des hauteurs de poudre avant et après tassement. Ceci montre une encore une fois la cohérence entre les résultats expérimentaux et numériques.

Tableau 7 : Propriétés mécaniques des matériaux pour les essais de compressibilité

Propriétés des matériaux	Unités	G – MCC
Distribution granulométrique des particules	[mm]	0,692 – 1,777
Coefficient de Poisson ( $\nu$ )	[-]	0,25
Masse volumique ( $\rho$ )	[kg/m <sup>3</sup> ]	687
Module de Young (E)	[GPa]	8,67
Module de Cisaillement G)	[GPa]	3,47
Énergie de surface	[J/m <sup>2</sup> ]	0,09
Coefficients Particule – Particule		
Coefficient de frottement statique	[-]	0,95
Coefficient de restitution	[-]	0,15
Coefficient de friction au roulement	[-]	0,05

Tableau 8 : Résultats des hauteurs des poudres avant et après tassement pour la poudre et les granulés de MCC, et les granulés de lactose

	Unité	Avant tassement		Après tassement	
		Expérience	Simulation	Expérience	Simulation
Poudre de MCC	[cm]	11,00	12,00	6,80	6,10
MCC Granulée		12,00	11,80	9,00	8,60
Lactose Granulée		13,00	12,60	11,80	11,20



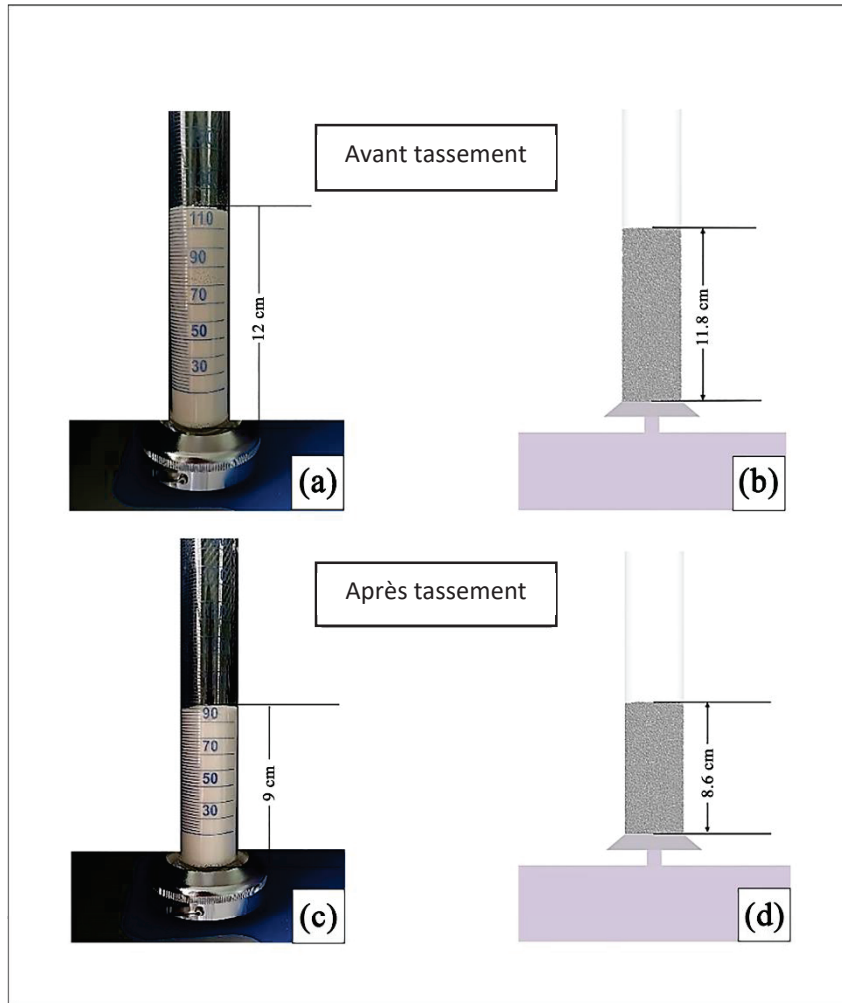


Figure 22 : Résultats avant et après le tassement des granulés de MCC.

### 3.3.2. Influence de la granulométrie sur les propriétés d'écoulement des poudres

La distribution granulométrique est l'un des paramètres qui régit le comportement d'écoulement des poudres. Il est connu que les angles de repos statiques changent en fonction de la taille des particules. Pour en savoir plus, nous avons réalisé une série de tests expérimentaux et numériques de l'angle de repos statique.

Nous avons utilisé 3 tailles différentes de poudre de MCC, à savoir : poudre (A) : 0,1 mm ; poudre (B) 0,5-0,7 mm ; poudre (C) : 1 mm.

Deux mélanges différents ont été réalisés avec ces poudres : mélange 1 : poudre A + poudre C ; mélange 2 : poudre B + poudre C. Pour ces deux mélanges, 4 mesures expérimentales de

l'angle de repos statique ont été réalisées de manière récurrente avec un pourcentage croissant de poudre A pour le mélange 1 et de poudre B pour le mélange 2. Afin de mieux connaître le comportement de ces différents mélanges, nous avons simulé numériquement les mêmes essais en utilisant uniquement le modèle de contact de Hertz-Mindlin. Pour des raisons d'accélération du temps de calcul, nous avons augmenté la taille des particules de la poudre A de 0,1 mm à 0,4 mm afin que le nombre de grilles de cellules ne soit pas trop élevé. Les différents pourcentages en masse ainsi que le nombre de particules par essai sont présentés dans le tableau 9, sachant que le nombre total de particules par mélange est équivalent à 100 grammes de poudre.

*Tableau 9 : Nombre de particules par mélange et pourcentage en masse*

% en masse	Mélange 1		Mélange 2	
	Poudre A 0,4 mm	Poudre C 1 mm	Poudre B 0,5 – 0,7 mm	Poudre C 1 mm
0 %	0	161214	0	161214
30 %	34291	97495	38960	89690
70 %	77769	38280	90839	38933
100 %	679000	0	209975	0

Comme pour la première étude de calibration, les coefficients de frottement statique ont été déterminés à partir des angles de repos expérimentaux par test de calibration pour chaque mélange mais conduisent aux mêmes résultats. Ces coefficients de frottement statique ne sont pas influencés par la granulométrie. Les différents coefficients, les angles expérimentaux et numériques ainsi que les propriétés mécaniques pour les 4 pourcentages de chaque mélange sont résumés dans le tableau 10. Les résultats montrent une fois de plus que le coefficient de frottement statique est spécifique à chaque mélange de poudre sachant que cette calibration a été faite pour les mélanges 1 et 2.

Tableau 10 : Simulation des propriétés mécaniques et des angles de repos expérimentaux et numériques pour les mélanges 1 et 2

	Unités	0%	30%	70%	100%
<b>Coefficient de Poisson (<math>\nu</math>)</b>	[-]			0.25	
<b>Module de Young (E)</b>	[GPa]			8.67	
<b>Module de cisaillement (G)</b>	[GPa]			3.47	
<b>Coefficient de frottement statique</b>	[-]			0.40	
<b>Coefficient de Restitution</b>	[-]			0.35	
<b>Coefficient de frottement au roulement</b>	[-]			0.01	
<b>Mélange 1</b>					
<b>Angle de repos expérimental</b>	[°]	32.80	29.00	28.56	27.80
<b>Angle de repos numérique</b>	[°]	32.80	29.07	26.99	27.58
<b>Mélange 2</b>					
<b>Angle de repos expérimental</b>	[°]	32.80	31.50	29.84	27.73
<b>Angle de repos numérique</b>	[°]	32.24	31.11	29.84	27.66

Les graphiques des figures 23 et 24 représentent les angles de repos expérimentaux et numériques des deux mélanges réalisés avec des tailles différentes de poudre de MCC en fonction de l'augmentation des pourcentages des plus fines particules.

Le graphique de la figure 23 correspond au mélange 1. Dans ce mélange, les particules de poudre de 0,4 mm ont été introduites en pourcentage croissant, on peut voir que lorsque seules des particules de 1 mm sont présentes, les angles expérimentaux et numériques correspondent à une valeur de 33,80°. Avec la présence de 30% de poudre plus fine, le mélange donne un angle de repos légèrement plus bas, et on remarque une légère stabilisation entre 30 et 70% lorsque les poudres sont en quantités presque égales.

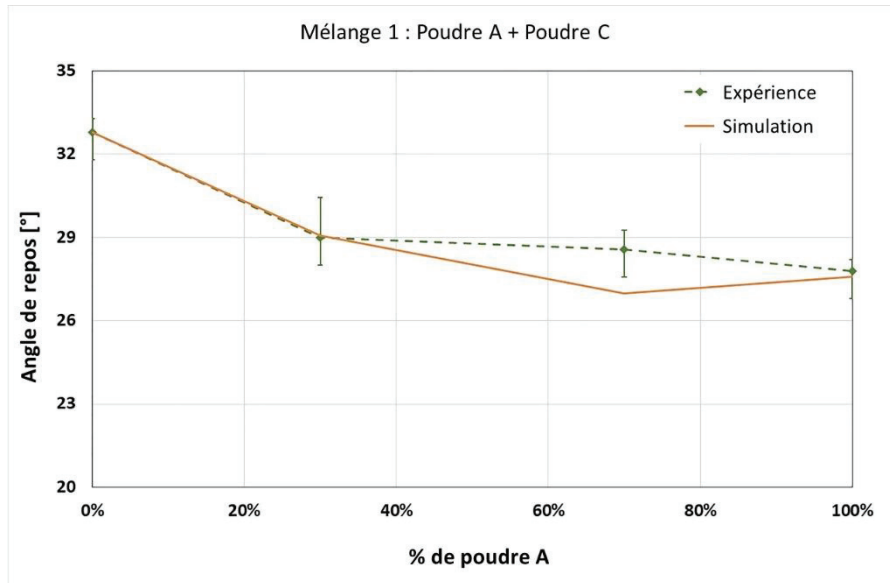


Figure 23 : Angles de repos expérimentaux et numériques du mélange 1 en fonction du pourcentage croissant de poudre A

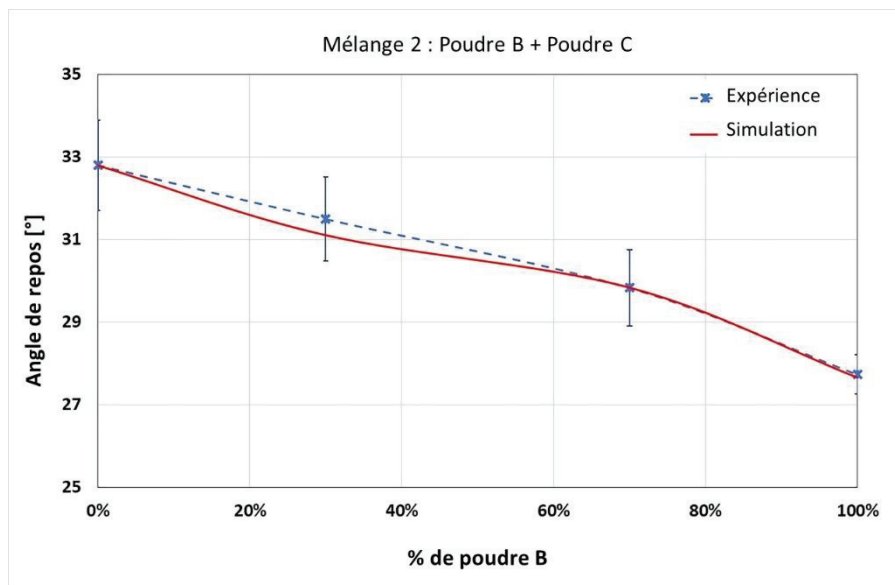


Figure 24 : Angles de repos expérimentaux et numériques du mélange 2 en fonction du pourcentage croissant de poudre B

À 100% l'angle de repos reste le même. Cela peut indiquer que les tas formés avec des particules de 1 mm sont beaucoup plus grands, en raison du fait que des particules sphériques monodisperses ont été utilisées, ce qui facilite l'empilement les unes sur les autres. La présence de poudre plus petite a dû déstabiliser la formation des tas dans un système polydisperse, puisque les plus petites particules ont tendance à glisser entre les plus grandes et à se concentrer sur la surface du verre de mesure (un cas concret de ségrégation). Dans ce cas de mesure de l'angle de repos, la valeur de l'angle peut bien impliquer un bon écoulement de la poudre, mais cela est souvent trompeur lors des manipulations ultérieures ou ce phénomène de ségrégation tend toujours à limiter le traitement des poudres. Sur la figure 25 (a), on peut clairement voir le dépôt de poudre de taille 0,4 mm à l'intérieur du tas (particules orange) alors que l'extérieur reste couvert de particules plus grosses (particules blanches).

La même tendance a été observée avec le mélange 2 où des particules de MCC légèrement plus grandes (entre 0,5 et 0,7 mm) que celles du mélange 1 ont été utilisées. Cependant, une diminution linéaire de l'angle de repos a été observée avec l'augmentation du pourcentage d'ajout de poudre de plus petite taille (figure 24). Une ségrégation locale est également présente dans ce cas comme le montre la figure 25 (b) (particules jaunes pour les plus fines et blanches pour les plus grosses). De plus, les résultats expérimentaux et numériques se suivent généralement à une mesure près et sont en parfait accord.

La granulométrie des particules a une influence importante sur l'écoulement de la poudre, mais elle est parfois source de confusion comme nous l'avons constaté avec les essais numériques. La présence de particules trop fines entraîne souvent la présence de phénomènes de ségrégation mais aussi de cohésion. De manière générale, plus les particules sont de taille moyenne et sphérique, meilleur est l'écoulement.

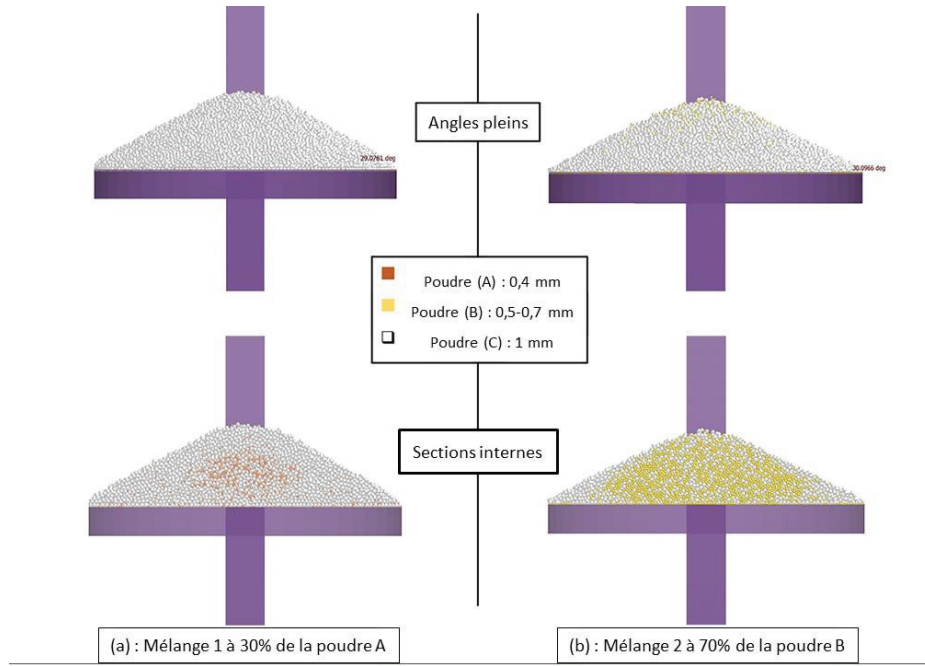


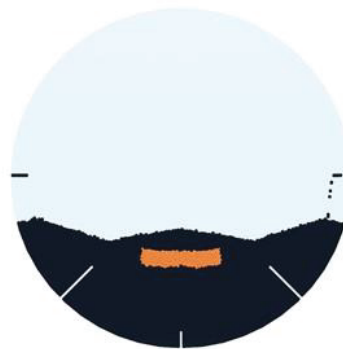
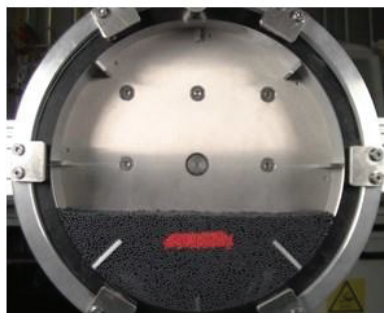
Figure 25 : Images de simulations des angles de repos des mélanges 1 (a) et 2 (b) avec coupe intérieure

### 3.3.3. Étude du mélange de particules

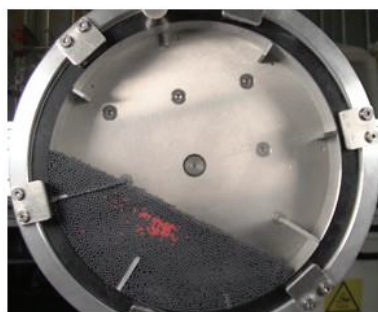
La DEM peut également être utilisée pour prédire l'influence des ailettes ou du taux de remplissage pour limiter les phénomènes de ségrégation. Dans la continuité des travaux d'A. Mesnier (Mesnier, 2019), nous avons étudié le mélange de particules au sein d'un lit granulaire dans un tambour oscillant. Le lit granulaire est composé de particules calibrées d'acétate de cellulose, de 2 mm (particules orange) et de 3 mm (particules noires). L'étude de calibration a permis d'estimer le coefficient de frottement statique à 0,3. Les dimensions et la rotation du tambour ainsi que la taille des ailettes sont présentées en Annexe III.

Les images du tambour expérimental et de la simulation après cinq balancements sont présentées sur la figure 26. Le modèle DEM conduit à une bonne prédiction de la ségrégation des petites particules (orange) au cœur du tambour, par rapport aux données expérimentales.

À  $t = 0$  min



À  $t = 10$  min



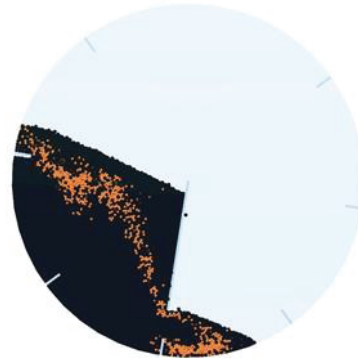
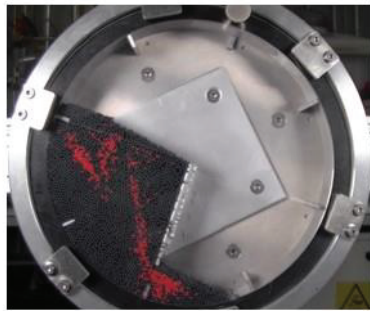
Expérience

Simulation

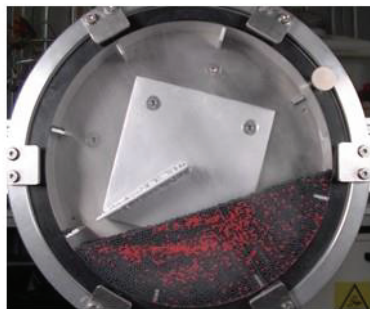
Figure 26 : Images de simulation et d'expérience de ségrégation des particules dans un tambour tournant sans ailette centrale

Le modèle ainsi que l'expérience ont permis de montrer le très mauvais mélange du lit en tambour oscillant malgré la présence d'ailettes de différentes tailles. L'ajout d'une ailette centrale a permis d'améliorer le mélange. En effet comme montré en figure 27 après 10 minutes de mélange, les particules orange sont cette fois réparties de façon plus homogène au sein du mélange.

À  $t = 30 \text{ sec}$



À  $t = 10 \text{ min}$



Expérience

Simulation

*Figure 27 : Images de simulation et d'expérience de ségrégation des particules dans un tambour tournant avec ailette centrale*



#### 4. Conclusion

Ce chapitre a d'abord permis de développer une méthodologie pour calibrer des paramètres d'entrée d'un modèle DEM.

Pour cela, la fluidité de deux types de poudres pharmaceutiques granulées et non-gratulées a été étudiée par des essais expérimentaux et numériques. L'étude expérimentale a consisté tout d'abord à préparer des lots de granulés par granulation à fort taux de cisaillement. Les poudres granulées et non-gratulées ont été ensuite caractérisées par leur distribution granulométrique par diffraction laser et leur forme par microscopie électronique à balayage.

Les produits obtenus ont ensuite été utilisés comme modèles de poudre pour une étude de calibration par des essais d'angle de repos au moyen de tests expérimentaux et numériques utilisant la DEM. Pour des poudres non cohésives, seul un paramètre est à ajuster (coefficient de frottement statique). Pour des poudres cohésives, deux paramètres sont à ajuster (coefficient de frottement statique et énergie de surface). Le développement d'un modèle DEM ne permet donc pas de s'affranchir de mesures expérimentales. Mais le dispositif expérimental peut être simple à mettre en œuvre, rapide à exploiter et une seule mesure permet de prédire le comportement de la poudre dans diverses configurations.

Ainsi, après la calibration de 4 échantillons (2 lots de poudres et 2 lots de granulées), le modèle a été validé avec succès pour différentes manipulations ou processus couramment utilisés dans le domaine pharmaceutique.

Les résultats des études de compressibilité réalisées avec les mêmes propriétés physiques que la poudre utilisée dans la partie de calibration, c'est-à-dire le coefficient de frottement statique et l'énergie de surface ont validé l'étude de calibration avec une bonne adéquation des mesures expérimentales et numériques. L'effet du coefficient de friction statique sur l'écoulement de la poudre a été démontré.

En plus de cela, l'influence de la distribution de la taille des particules a été étudiée plus en détail avec une série de tests expérimentaux et numériques d'angle de repos en utilisant deux mélanges de poudre de MCC avec 3 tailles différentes et un pourcentage de masse croissant de la plus petite taille de poudre. Les résultats ont montré l'influence et l'importance de la distribution granulométrique sur l'écoulement de la poudre, où une distribution

granulométrie plus étroite avec des poudres non fines est recommandée pour éviter l'effet des forces cohésives non désirées entre les particules. Cela a déjà été démontré expérimentalement, mais avec la modélisation DEM et les résultats de la simulation, nous avons pu observer des cas de ségrégation, qui peuvent systématiquement influencer les résultats de mesures de l'angle de repos. Cela ne peut pas vraiment être observé lors de l'expérience, par conséquent, ceci montre la capacité de la modélisation DEM à détecter de tels cas de ségrégation, où les trajectoires des particules étaient suivies pendant tout le processus.

Cet outil numérique a également permis de prédire le mélange de particules dans un tambour rotatif et de mettre en évidence l'influence de la taille, du nombre et de la position des ailettes.

Ainsi, des prédictions de mesures d'angle solide en fonction de la granulométrie, (ii) des prédictions de compressibilité, (iii) des prédictions de mélange en tambour oscillant en fonction de la taille et du nombre d'ailettes ont été réalisées.

La bonne adéquation des résultats numériques avec les valeurs expérimentales pour différentes configurations permet de conclure que la méthodologie est validée et que le modèle est prédictif.

Il peut donc être envisagé d'extrapoler la démarche à des applications plus complexes telles que la granulation humide à fort taux de cisaillement.



## **Chapitre III : Modélisation et simulation du procédé de granulation humide**

## 1. Introduction

Comme mentionné au chapitre I, la granulation en voie humide à fort taux de cisaillement est un procédé complexe mettant en œuvre des phénomènes microscopiques (forces d'interaction) et des phénomènes macroscopiques (agitation). La problématique est d'obtenir des propriétés d'usage bien maîtrisées. Les facteurs principaux à contrôler sont les cinétiques de croissance et la distribution granulométrique des agglomérats. Dans l'industrie pharmaceutique, l'enjeu est important car les produits granulés sont souvent à haute valeur ajoutée.

Ainsi, la prédiction de la croissance des granulés au cours de la granulation s'avère donc nécessaire pour (1) asseoir la connaissance des phénomènes mis en jeu lors du procédé, (2) quantifier l'influence des paramètres opératoires sur les propriétés d'usage du produit fini, (3) faciliter l'extrapolation du procédé et sa transposition à l'échelle industrielle. Un modèle de granulation par la méthode des éléments discrets a donc été élaboré pour répondre à ces 3 points. Il s'appuie sur les résultats de calibration développés au chapitre 2 mais également sur la géométrie d'une cuve de granulation et les paramètres opératoires du procédé.

Ainsi, la première partie de ce chapitre se consacre au développement du modèle. Nous y décrirons la géométrie de la cuve, les propriétés des particules utilisées, le modèle de cohésion. Nous nous focaliserons plus spécifiquement sur le développement d'un outil de post-traitement permettant d'obtenir la taille moyenne d'un agglomérat et le suivi de la cinétique de croissance.

Dans une seconde partie, les résultats numériques seront présentés puis discutés pour différents taux de remplissage. Par ailleurs, ils seront comparés aux essais expérimentaux pour une cuve de 4L et de 0,5L.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Conception d'un granulateur numérique à fort taux de cisaillement.

L'étude expérimentale de granulation humide a été réalisée dans un granulateur commercial de laboratoire (Glatt TMG 1/6). Ce type de granulateur à fort taux de cisaillement est très répandu dans les industries pharmaceutiques. Afin d'approcher les essais expérimentaux, nous avons conçu et simulé une géométrie de granulateur numérique proche du dispositif expérimental afin de nous assurer de la fiabilité des résultats. Le granulateur expérimental ou numérique est constitué d'une cuve de granulation de forme conique munie d'un rotor à trois pales d'agitation avec un angle d'incidence de  $35^\circ$  par rapport au fond de la cuve. Le rotor tourne à une vitesse entre 50 et 1000 tours/minutes. La cuve dispose également d'un émotteur tournant sur un axe horizontal à une vitesse entre 300 et 3000 tours/minutes positionné sur la paroi latérale du granulateur. Cet émotteur sert à casser et réduire les gros agglomérats qui se forment au cours du processus. L'appareil de granulation contient deux cuves interchangeables de 0,5 et de 4 Litres en acier inoxydable 316L (acier avec une faible teneur en carbone) ce qui permet de faire des tests sur une large gamme de produits à différents taux de remplissage. Nous présentons ici les deux cuves.

Le granulateur simulé a été créé à l'aide d'un logiciel de conception assistée par ordinateur (Logiciel open source FreeCAD V.0.18, sous licence LGPLv2+). Les géométries en 3 dimensions des cuves ont été ensuite importées et complétées sur le logiciel de simulation EDEM (Détails sur le logiciel en Annexe IV). La figure 28 montre les représentations tridimensionnelles des deux cuves de granulation de 0,5L (a) et de 4L (b) à l'échelle avec le couvercle, les pâles et la présence de l'émotteur en périphérie en forme de deux lames croisées pour la cuve de 0,5L et deux lames parallèles à 1cm de distance pour la cuve de 4L.

Les dimensions des deux cuves simulées sont illustrées en figure 29 pour la cuve de 0,5 et 30 pour la cuve de 4L. Pour les deux cuves, le rotor avec les trois pales d'agitation est coloré en rouge, l'émotteur en bleu et la buse de pulvérisation en vert.

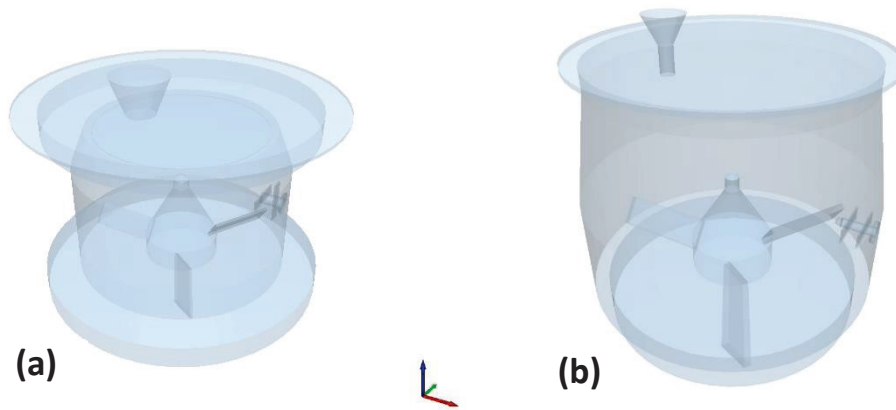


Figure 28 : Représentations tridimensionnelles de la petite (a) et la grande (b) cuves de granulation

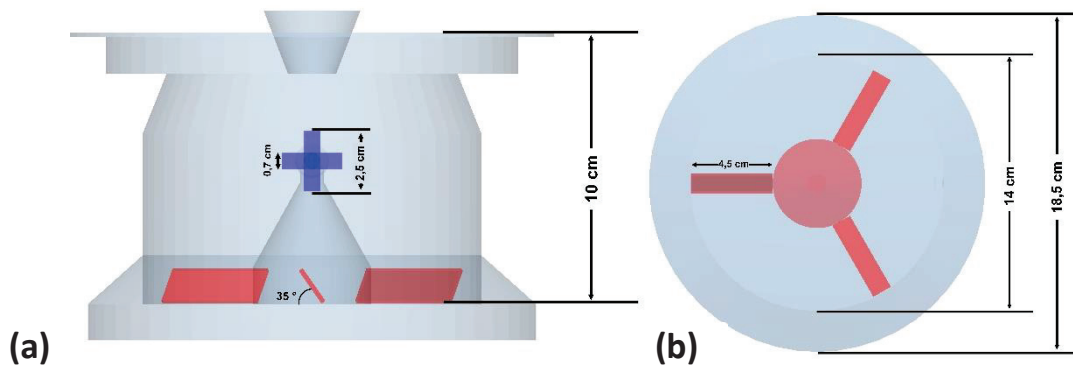


Figure 29 : Dimensions de la cuve de 0,5 L. (a) Vue de côté, (b) vue d'en haut

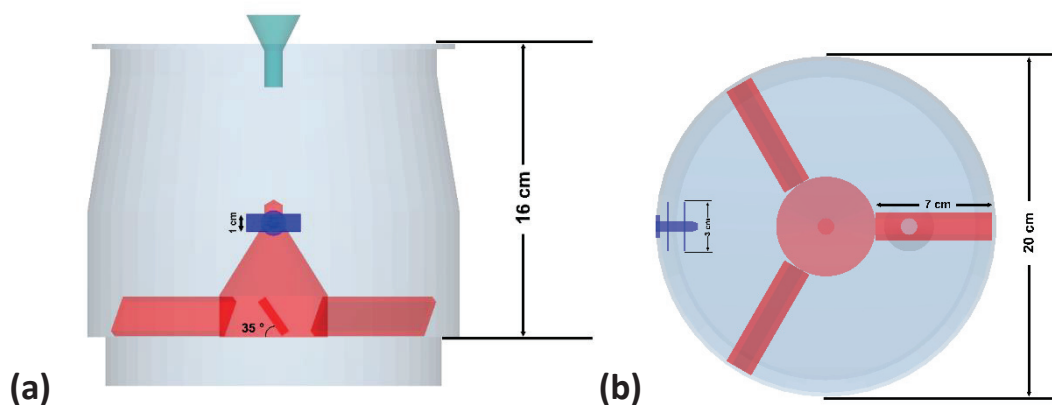


Figure 30 : Dimensions de la cuve de 4L. (a) Vue de côté, (b) vue d'en haut

## 2.2. Modèle des particules simulées

Les particules utilisées dans les simulations DEM sont des particules à sphères molles. Le terme sphères molles « soft-particle » en anglais, fait référence au fait que les particules peuvent se déformer lors d'un contact, autrement dit, ce contact engendre un chevauchement entre les particules. C'est le type le plus courant des modèles de particules DEM. Les particules restent géométriquement rigides mais la déformation lors du chevauchement est prise en compte sachant que plusieurs contacts peuvent se produire simultanément. Ce type de particules permet d'appliquer des modèles de contact variés où les forces de contact sont typiquement résolues en forces normales et forces tangentielles en prenant en compte des forces supplémentaires comme la cohésion dans notre cas.

Parmi les hypothèses prises en compte pour ce type de particules, on retrouve le facteur de sphéricité en partant du principe que les poudres modèles utilisées sont de forme sphérique, ce qui veut dire que les particules sont des mono-sphères. Cette hypothèse nous permet de faire un gain sur le temps de calcul. Nous avons montré dans le chapitre II, suite à des observations en MEB que les granulés de lactose étaient plutôt sous forme d'amas, alors que les granulés de MCC avaient une forme assez sphérique. Afin d'avoir une meilleure adéquation modèle/expérience, nous avons donc préféré de travailler avec de la poudre de MCC, ce qui nous permet de simuler des particules sphériques.

Dans le modèle, nous avons intégré une population de particules polydisperse en taille. Cela a été rendu possible dans EDEM grâce à un diamètre moyen de particules et un écart type représentatif de la répartition de la poudre expérimentale. La plus grande difficulté du modèle qui en sera sans aucun doute sa limite principale réside dans le diamètre moyen des particules. Au cours de tests préliminaires qui seront présentés par la suite, nous avons diminué progressivement la taille moyenne des particules, mais il n'a pas été possible de descendre à la taille réelle de la poudre (100  $\mu\text{m}$ ). En effet, la résolution numérique nécessite une détection des contacts particules/particules en découpant la géométrie sous forme de cellules. Leurs dimensions sont calculées grâce au rayon de la plus petite particule (taille de cellule = 2,5 du plus petit rayon au maximum). Le fait de diminuer la taille des particules engendre une augmentation du nombre des cellules, et par conséquent une augmentation très significative du temps de calcul. Le but a été de faire un compromis entre la taille minimale de particules



que l'on peut atteindre en fonction du nombre maximal de cellules de détection de contacts, tout en respectant un temps de calcul réalisable.

### 2.3. Propriétés mécaniques des matériaux

Les propriétés mécaniques de la poudre de MCC utilisée sont répertoriées dans le tableau 11. Nous y retrouvons les différents paramètres ajustés lors de l'étude de calibration, les paramètres qui ont été trouvés dans la littérature, ainsi que les paramètres estimés ou ajustés pour des fins d'amélioration du temps de calcul.

Le nombre de particules diffère par simulation en fonction du taux de remplissage en faisant le lien avec la masse de poudre utilisée dans l'étude expérimentale.

Le coefficient de Poisson ( $\nu$ ) qui est une propriété élastique caractérisant la contraction de la matière a été fixée à une valeur de 0,25 pour toutes les simulations par recommandation d'EDEM en tenant compte de l'hypothèse d'une valeur expérimentale proche de la valeur théorique indiquée pour un matériau idéalement isotrope. Ce coefficient est en fonction du module de Young (E) et du module de cisaillement (G) tel que :  $E=2(1+\nu) \cdot G$ .

Pour les coefficients de frottement au roulement et les coefficients de restitution, leur calibration n'a pas été effectuée expérimentalement. Afin de tester leurs effets, une étude paramétrique a été effectuée. Ceci nous a amené à conclure que ces paramètres ne sont pas vraiment influents sur les opérations testées.

En ce qui concerne le pas de temps « Time Step » qui représente le temps entre les itérations (pas de calcul des différentes propriétés physico-chimiques des particules), pour toutes les simulations, il prend une valeur allant de 30 à 40 % au maximum sur un pas de temps critique de Rayleigh  $\Delta T_R$  (le temps nécessaire pour qu'une onde de cisaillement se propage à travers une onde solide). Cette valeur  $\Delta t$  est calculée comme suit :

$$\Delta T_R = \frac{\pi r \sqrt{\rho/G}}{0,1634\nu+0,8766} \dots\dots\dots (46)$$

Tableau 11 : Propriétés mécaniques des particules utilisées

Propriétés de matériaux	Unités	Poudre de MCC
Coefficient de poisson ( $\nu$ )	[-]	0.25
Masse volumique ( $\rho$ )	[kg/m <sup>3</sup> ]	460
Module de Young (E)	[GPa]	8.67
Module de cisaillement (G)	[GPa]	3.47
Énergie de surface	[J/m <sup>2</sup> ]	1,7 (sauf partie 3.2)
<b>Coefficients Particule – Particule</b>		
Coefficient de frottement statique	[-]	0.40
Coefficient de restitution	[-]	0.35
Coefficient de frottement au roulement	[-]	0.01
<b>Coefficients Particule – Parois</b>		
Coefficient de frottement statique	[-]	0.50
Coefficient de restitution	[-]	0.45
Coefficient de frottement au roulement	[-]	0.15

Où  $r$  est le rayon de la plus petite particule dans le système. De ce fait plus le pas de temps est petit, plus le nombre de points de calcul de données est élevé, ce qui nécessite un temps réel de calcul supplémentaire. Il s'agit donc d'un pas de temps théorique maximal pour une simulation DEM d'une sélection de particules quasi-statique dans laquelle le nombre de coordination pour chaque particule reste supérieur à 1.

Le nombre de coordination est défini comme étant le nombre total de contacts que peut avoir une particule donnée dans un milieu granulaire. Ce nombre est directement corrélé à la valeur d'énergie de surface utilisée. Donc plus l'énergie de surface est grande, plus le nombre de coordination par particule est élevé. Concernant l'énergie de surface, nous avons montré au chapitre II qu'une plage de valeur permettait de prédire correctement l'angle solide de particules cohésives. Une étude préliminaire (paragraphe 3.2) nous a permis d'étudier plus spécifiquement ce paramètre et d'affiner sa valeur à 1,7 J/m<sup>2</sup> pour la suite des simulations.

#### 2.4. La méthode DEM adaptée à la modélisation du procédé

Les simulations par la méthode des éléments discrets menées pour la modélisation de ce procédé ont été faites en utilisant le modèle cohésif Hertz-Mindlin avec JKR 2 comme mentionné précédemment. Le modèle JKR utilise la propriété de cohésion entre les particules en plus de la théorie de contact de la sphère molle. L'approche numérique adoptée consiste en la détection de toutes les interactions de surface telles que les interactions de Van Der Waals et surtout les interactions adhésives de contact. La force de cohésion entre les particules est prise en compte suite à l'utilisation du modèle JKR en fonction de la taille, et l'énergie de surface entre les particules. Lors d'une granulation humide typique expérimentale, la cohésion entre les particules est due à la présence du liquide liant qui sert à mouiller la surface solide des particules pour les faire coller entre elles d'où les mécanismes de mouillage, nucléation, consolidation et croissance.

Ainsi, pour les simulations numériques, quelques hypothèses ont été prises en compte afin d'assurer une bonne application du modèle JKR pour ce procédé :

- La présence du liquide liant en expérience joue sur la surface des particules, ce qui enrobe en partie les rugosités et l'aspect poreux de certaines particules. Ceci couvre donc généralement les aspérités de surface, d'où la négligence dans un premier temps des effets de rugosité et de porosité lors des simulations numériques.
- La taille des particules, comme mentionné au paragraphe 2.2 de ce chapitre, n'est pas tout à fait représentative des résultats de granulométries expérimentales. La taille moyenne a été diminuée progressivement en approchant au fur et à mesure le diamètre moyen numérique à celui obtenu expérimentalement et en tenant en compte la polydispersité du système.
- Généralement pour les simulations en DEM, la modification de certains paramètres physiques est récurrente telle qu'un module d'élasticité plus élevé et un pas de temps plus important. Les premières simulations menées dans le cadre de notre étude ont été faites en calibrant numériquement l'énergie de surface mais le module d'élasticité a été maintenu aux valeurs trouvées dans la littérature pour des poudres de MCC.
- La démarche suivie pour la formation des granulés est basée sur la théorie de JKR comme cité précédemment. Dans notre cas, l'énergie de surface est implémentée

numériquement afin de couvrir les forces de tensions de surfaces qui opèrent à l'échelle expérimentale. Quant aux forces visqueuses, de faibles valeurs du coefficient de restitution sont utilisées afin de tenir compte de la dissipation visqueuse qui est justifiée dans notre cas par un faible rebond des particules au sein de la cuve.

## 2.5. Approche de granulation numérique

La modélisation de la granulation nécessite de découper le processus en trois grandes étapes comme montré sur la figure 31. L'étape (1) représente le remplissage, (2) la granulation avec l'utilisation de la turbine et l'émetteur à lame croisée et (3) la formation des granulés. À l'étape (3), le modèle JKR est actif pour prendre en compte la formation des granulés par cohésion entre les particules.

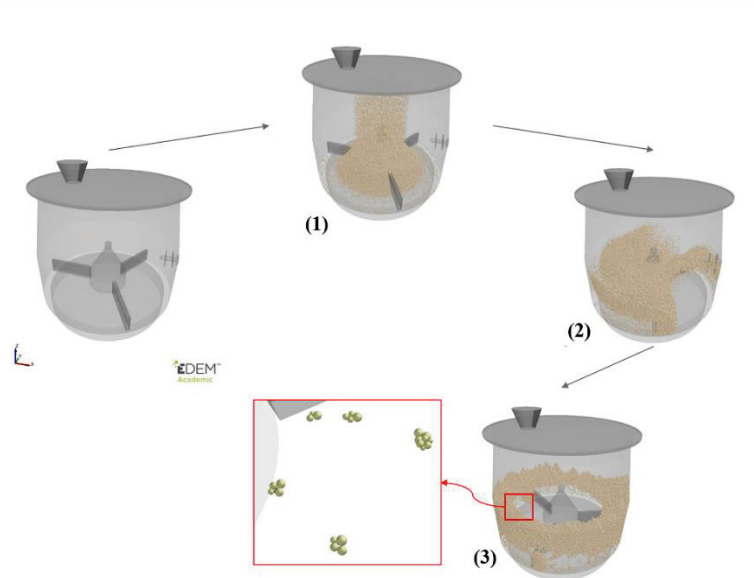


Figure 31 : Étapes numériques de granulation sous EDEM - (1) : remplissage de la cuve ; (2) : granulation ; (3) : formation des granulés

Toute particule en mouvement est dotée d'une énergie cinétique. Cette énergie se perd au fur et mesure des collisions qui se produisent dans une cuve de granulation, ce qui est traduit par une diminution de la vitesse. Lors de l'étape 3, la perte de vitesse est essentiellement due à l'activité locale de l'énergie de surface. La condition pour que l'opération d'agglomération soient réussie est que l'énergie de surface doit être suffisamment grande proportionnellement à la taille des particules. Dans ce cas, les particules perdent alors leur énergie cinétique en atteignant une vitesse relative nulle suite aux collisions. Elles se collent

alors les unes aux autres, ce qui engendre la formation de granulés. Ce mécanisme est illustré en figure 32, où on peut voir les étapes de formation des granulés dans la cuve.

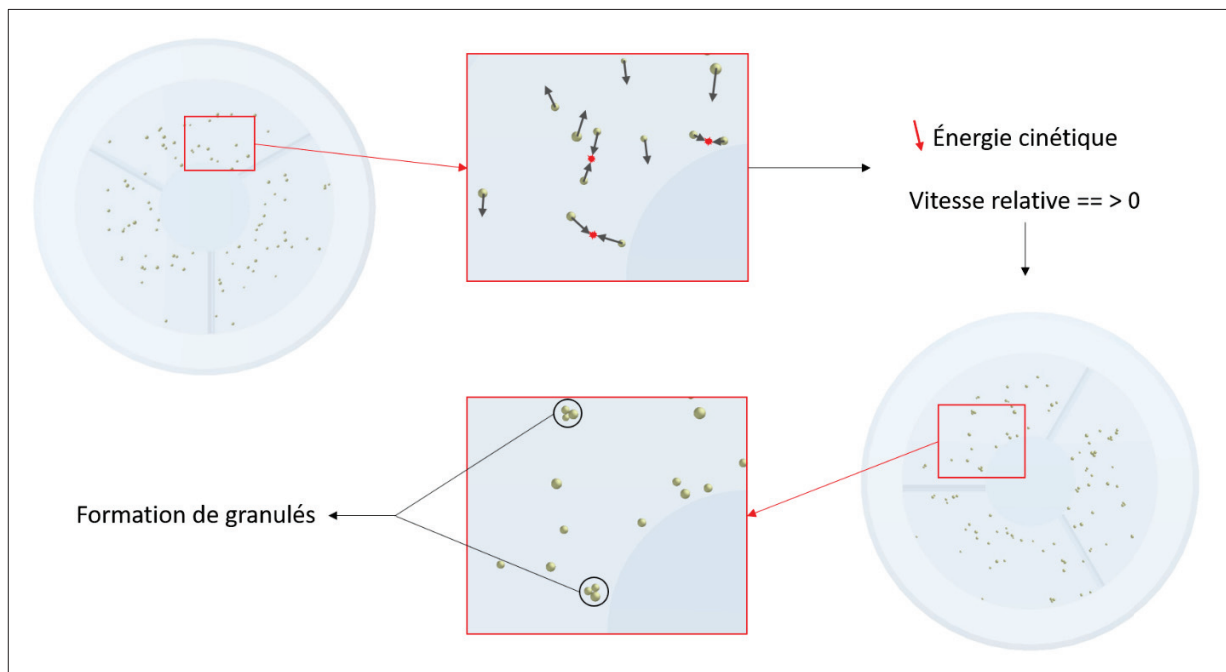


Figure 32 : Image illustrant la formation des granulés dans une cuve de granulation avec le modèle JKR

## 2.6. Outils de post-traitement des granulés

Les granulés obtenus suite aux différentes simulations effectuées avec notre logiciel EDEM ont fait l'objet d'un traitement de données sous deux unités. EDEM a permis dans un premier temps d'accéder directement aux données collectées lors des granulations numériques au cours du temps comme les vitesses relatives, le nombre de collisions, le nombre de contacts et le nombre de coordinations. Ces données ont pu être traitées et exploitées sous EDEM. Néanmoins, les distributions granulométriques des particules n'ont été accessibles qu'avant granulation (taille des particules individuelles de départ seulement). Le suivi de la cinétique de croissance des granulés n'a pas été possible vu que l'outil de simulation ne prend en compte que les interactions individuelles des particules en contact et non les propriétés d'un amas de particules agglomérées. Ceci a été problématique dans un premier temps vu que la quantification de la taille des granulés obtenus est nécessaire pour vérifier le modèle numérique et le faire valider expérimentalement. Pour y remédier, l'utilisation d'un tierce outil a été indispensable pour traiter les résultats de tailles des granulés obtenus. Cela a été

fait par le biais d'un package Python nommé EDEMPy. Cette extension permet un post-traitement et une analyse de données des simulations DEM en récupérant tous les fichiers de simulation sous une structure de fichiers d'extension « .hdf5 ». Grâce à cet outil, nous avons développé un code numérique de tri des granulés sous Python (Logiciel Spyder 4.0.1 – Python version 3.7.6). Ce code permet dans un premier temps de récupérer les données de contact brutes en paires types/indices de particules puis de faire un tri entre les paires de particules agglomérées (contact permanent) et les paires de particules en collision (contact éphémère). En partant d'un pas de temps donné, la première liste des particules en contact parcourt celles qui se suivent au pas de temps suivant, ce qui permet une sortie de données finales avec une liste des agglomérats formés dite « liste de cluster ». Si deux particules n'ont pas de cluster associé, une création d'un nouveau cluster pour les deux particules est exécutée. Une des étapes de calcul du code consiste à échanger et trier en croissance les paires permanentes en contact afin d'éviter les doublons lors du tri. Suite à ce tri, deux fonctions de calcul sont appliquées pour quantifier la taille des granulés :

1. La première fonction retourne les dimensions de la petite enveloppe qui contient toutes les particules détectées dans un cluster donné. Cette enveloppe est synchronisée avec les axes de la simulation et permet de calculer le volume équivalent à une sphère d'agglomérat (voir figure 33).
2. La deuxième fonction retourne la masse d'un agglomérat de particules, ainsi que le centre de masse du cluster. Ceci étant relié aux types et aux identifiants des particules dans chaque cluster pour un pas de temps donné.

Les deux fonctions sont reliées par la masse volumique intrinsèque de la poudre. Le calcul de la masse d'agglomérats nous a permis de faire un certain nombre de vérifications préalables dans notre démarche de détermination des clusters. Ils seront expliqués par la suite (paragraphe 3.3).

Le calcul des volumes des clusters permet de calculer le diamètre de sphère équivalent en volume par granulé :

$$d_v = \left( \frac{6V}{\pi} \right)^{1/3} \dots\dots\dots (47)$$

(V étant le volume de l'enveloppe contenant l'ensemble des particules agglomérées).

L'outil présenté avec son code de calcul en Annexe V nous semble innovant, puisque à notre connaissance, aucun outil similaire n'a été trouvé dans la littérature. À titre d'exemple, le temps de calcul nécessaire pour trier 100.000 particules et en déduire les tailles des agglomérats est de 3 heures.

Sur le même principe, en estimant l'aire de l'enveloppe du cluster, nous pouvons calculer le diamètre équivalent en surface ou en surface spécifique. Par la suite, nous avons exploité les résultats avec le diamètre équivalent en volume, permettant une comparaison plus directe avec les résultats expérimentaux issus du granulomètre.

Les diamètres sont ensuite triés et tracés en classes de tailles pondérées avec le logiciel Matlab. Une représentation des distributions granulométriques en échelle logarithmique a été adoptée par la suite.

Afin de mieux comprendre la démarche que nous avons développée et adoptée, une explication schématisée en algorithme est montrée en figure 34.

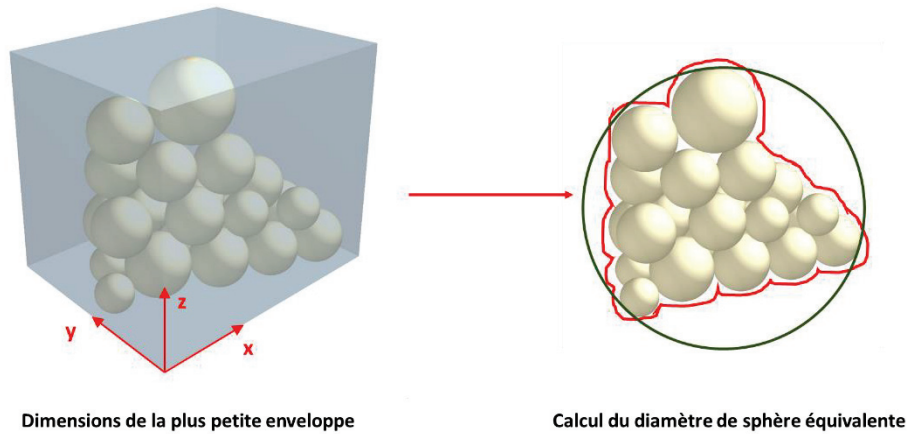


Figure 33 : Image illustrant la démarche de calcul du diamètre équivalent d'un granulé

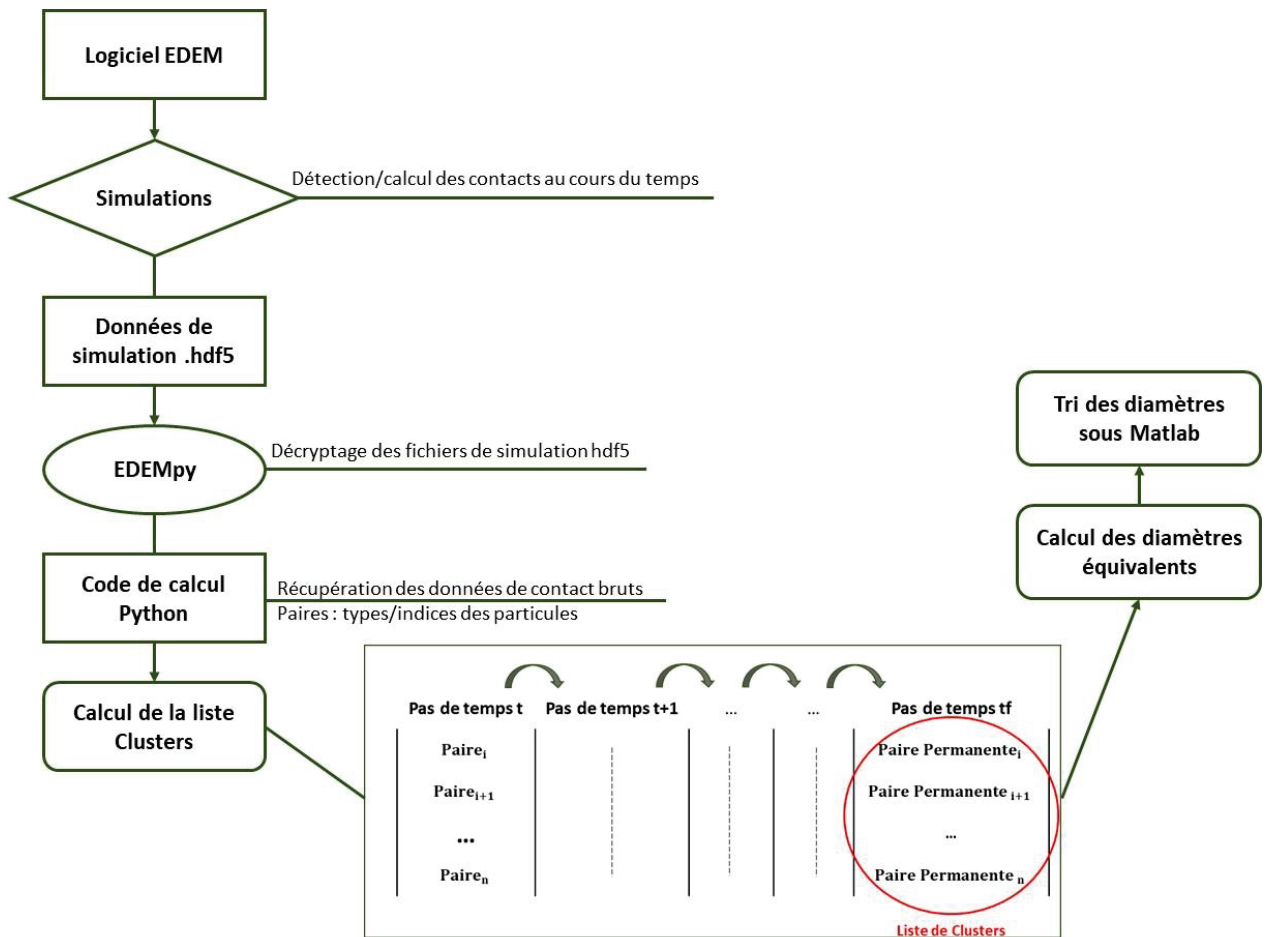


Figure 34 : Algorithme de post-traitement des granulés



### 3. Résultats et discussions

#### 3.1. Essais avec la grande cuve de 4L

##### 3.1.1. Résultats expérimentaux de granulation à fort taux de cisaillement

Plusieurs essais de granulation humide ont été effectués dans le granulateur de laboratoire à fort taux de cisaillement Glatt TMG 1/6 décrit dans la section 2.1 de ce chapitre. Comme déjà mentionné, ce granulateur est muni de deux cuves de granulation de 4L et de 0,5L.

Les premières expériences ont été menées dans la cuve de 4L (pour des raisons de logistique, il n'a pas été possible de commencer avec la cuve de 0,5L). Ces tests ont été effectués avec de la poudre de MCC comme excipient et une solution aqueuse de PVP K30 à 3% m/v de comme liant. Cette formule a été validée dans les travaux du chapitre II lors de l'étude de calibration des paramètres d'entrées pour les simulations DEM. Le choix de la MCC comme poudre modèle s'est basé sur la sphéricité des particules de départ comme détaillé en hypothèses. Les différentes propriétés expérimentales avant et post-granulation sont résumées en tableau 12.

Tableau 12 : Propriétés expérimentales avant et post granulation avec la cuve de 4 L

		Unités	
Masse excipient		[g]	48,5
Débit du liant		[ml/min]	7
Taux de remplissage		[%]	25
Vitesse	Turbine	[tr/min]	600
	Émoteur		600
Durée de granulation		[min]	10
Durée de maturation			5
Température initiale		[°C]	22,4
Température finale			28,8
Taux d'humidité après séchage		[%]	2,87

Parmi ces expériences, nous retrouvons des essais moyennés avec des prélèvements de la matière lors de la granulation sur des intervalles de temps de 2 min jusqu'à 10 minutes. Le but étant de faire un suivi granulométrique de la matière au cours du temps et ainsi voir l'évolution de la distribution granulométrique moyenne des granulés. La vitesse d'agitation pour l'agitateur et l'émoteur a été fixée à 600 tr/min. Les profils des couples et des vitesses agitateur / émoteur sont illustrés en figure 35, avec les vitesses portées en ordonnée en axe primaire, et les couples en axe secondaire en fonction du temps. Le maximum de vitesse du rotor est limité à 1000 tr/min et à 3000 tr/min pour l'émoteur.

Les arrêts pour les prélèvements affectent certes directement la stabilité du couple agitateur / émoteur, ce qui est marqué par des paliers croissants pour les vitesses agitateur / émoteur et des paliers décroissants pour les couples, mais cela a permis de faire un suivi granulométrique temporel sans avoir recours à un outil spécifique.

On voit néanmoins qu'il est très difficile de faire un suivi en ligne avec la valeur du couple que ce soit pour l'agitateur principal ou l'émoteur. Il est difficile de corrélérer ces valeurs à la croissance des particules.

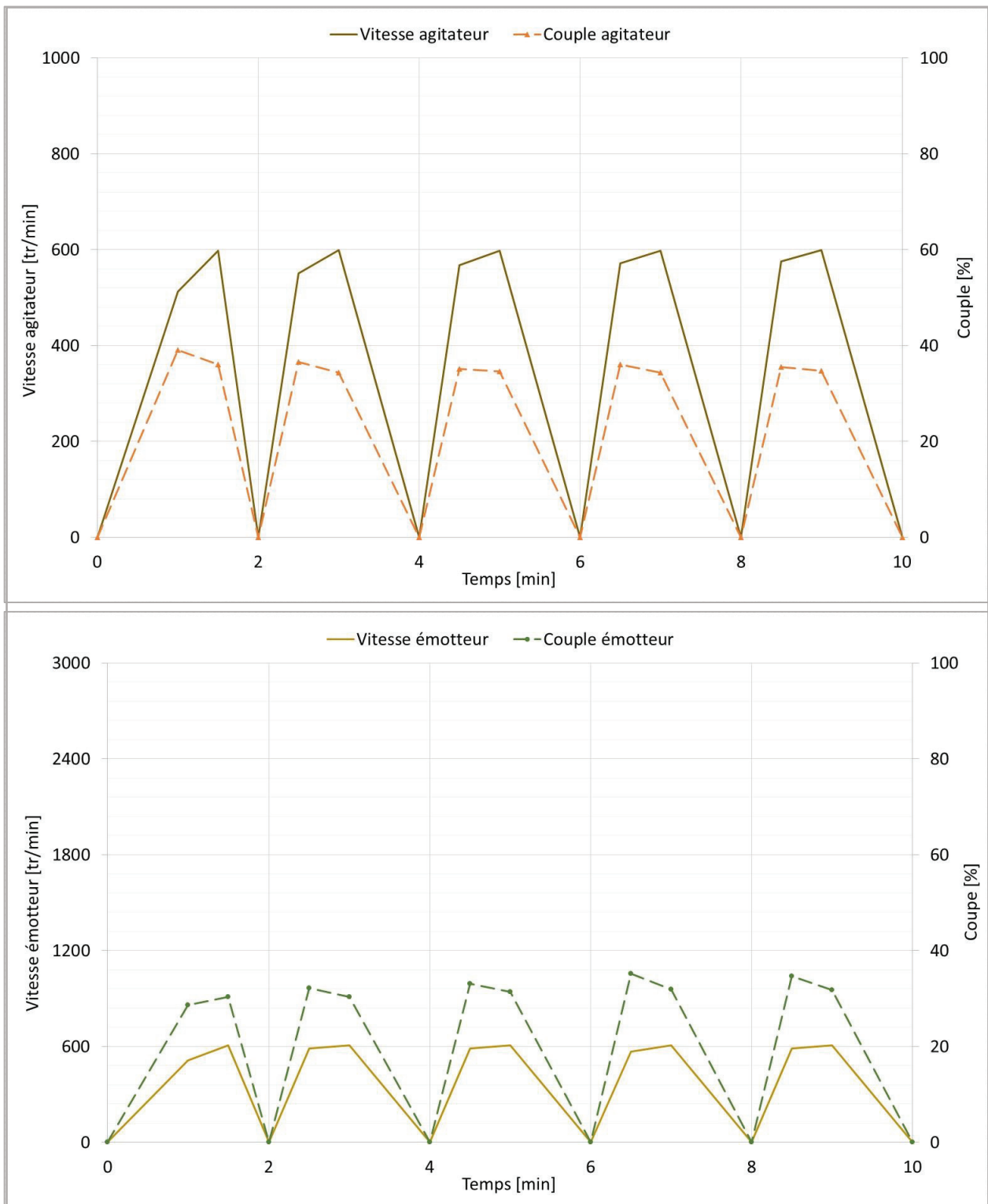


Figure 35 : Vitesses et couples de l'agitateur et l'émetteur

### 3.1.2. Suivi granulométrique temporel

Les granulés prélevés lors de l'essai précédent ont été caractérisés par leur forme sous microscopie électronique à balayage (MEB) et par leur taille par diffraction laser. Ces granulés ont été traités après un séchage à l'air libre pendant 48h. Le taux d'humidité d'un échantillon de ces granulés a été estimé à 2,87 % après 6 minutes d'analyse en utilisant un analyseur d'humidité (Sartorius MA37) à 120°C en dessiccation standard.

Les résultats des images au MEB sont représentés en figure 36, où nous retrouvons un suivi de formations des granulés chaque 2 minutes.

Les images montrent l'aspect de forme sphérique des granulés de MCC acquis par la forme de poudre de base et conservée au cours du temps, ce qui nous conforte dans le choix de poudre afin de supposer une sphéricité de départ des particules lors de l'étude numérique. Ces résultats sont complétés par un suivi granulométrique représenté à la figure 37 qui regroupe un graphique de distribution moyenne pour chaque prélèvement à 2 minutes d'écart avec une répétabilité à  $n = 3$ . Les tracés montrent une granulométrie monomodale et assez étroite pour les différents temps. Ces résultats sont comparés à la granulométrie de départ des particules de MCC sphere 100 non granulées (à temps 0). Nous remarquons que plus la granulation avance, plus les classes de tailles s'élargissent et les volumes correspondant diminuent. Ceci confirme les mécanismes de consolidation et croissance des granulés comme montré sur le graphique à 10 minutes où les granulés finaux ont une taille entre 89  $\mu\text{m}$  pour les particules les plus petites et 3086  $\mu\text{m}$  pour la plus grande classe de tailles.

Les résultats de ces essais serviront de base pour les tests numériques qui vont suivre dans le but de faire une validation des données de simulation expérimentalement.

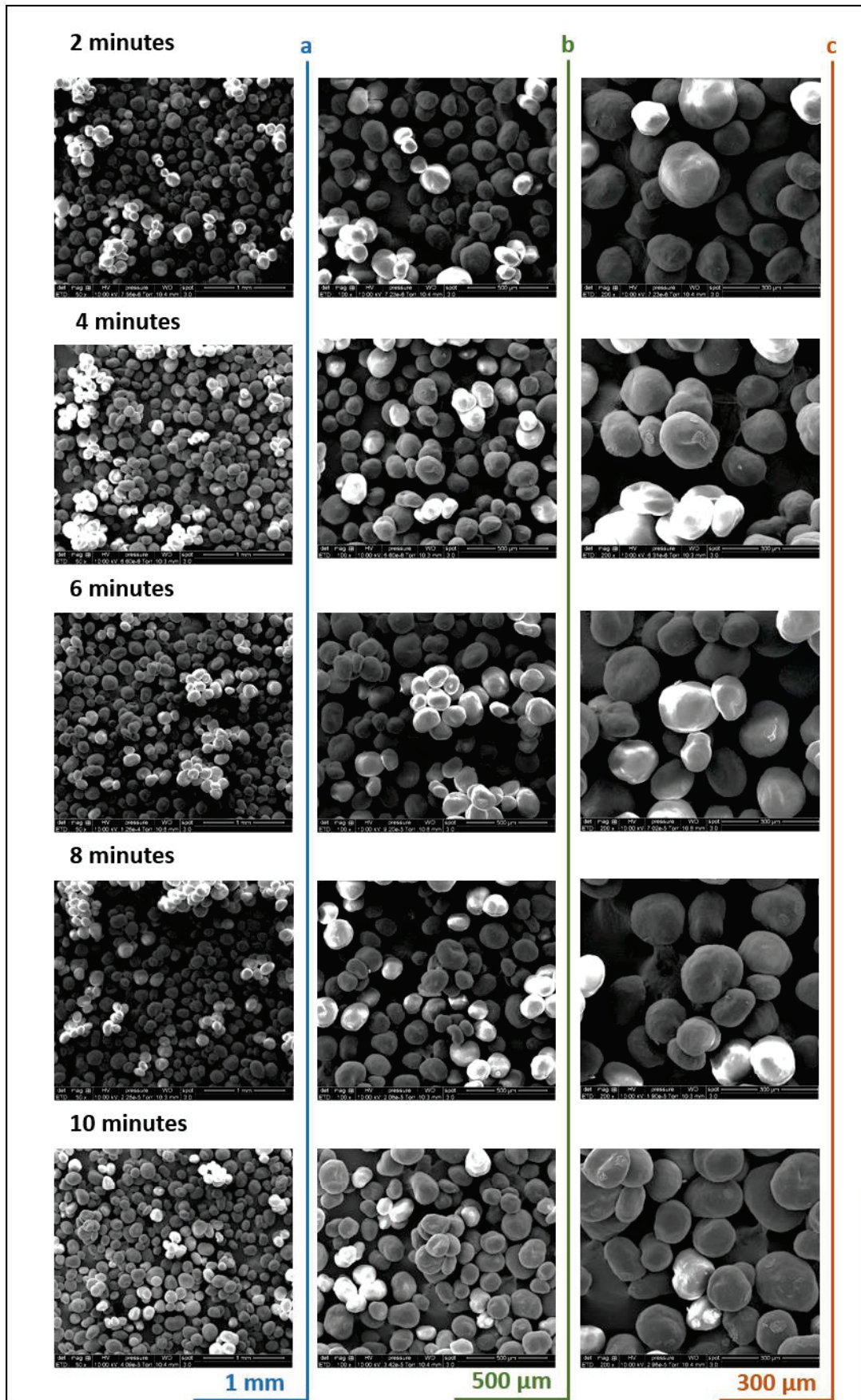


Figure 36 : Images au MEB du suivi de formation des granulés toutes les 2 minutes

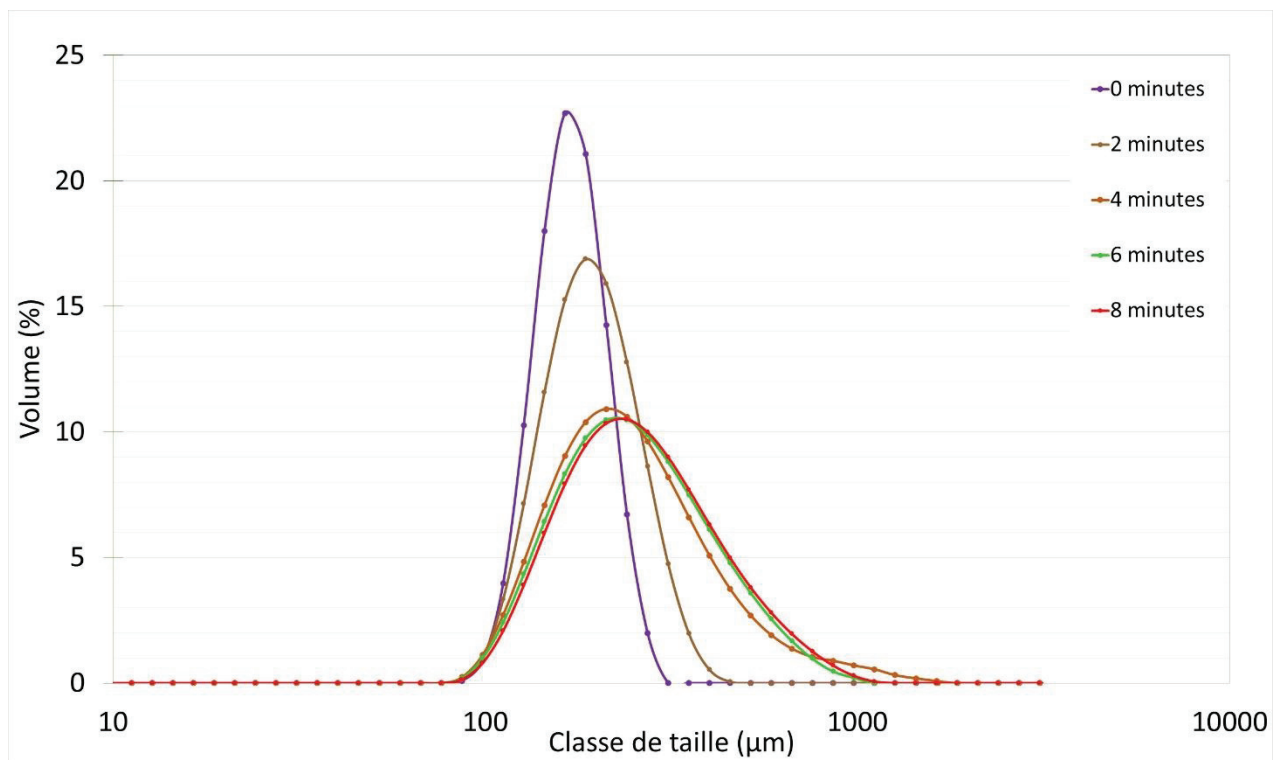


Figure 37 : Distributions granulométriques des granulés de MCC chaque 2 minutes

### 3.2. Résultats numériques des simulations préliminaires

Avant de modéliser le dispositif expérimental de granulation, une étude préliminaire a été conduite afin d'effectuer des tests numériques sur l'influence de l'énergie de surface. Dans cette partie, un certain nombre de données ne sont pas représentatives de l'expérience, le modèle sera complexifié progressivement.

#### 3.2.1. Simulation avec 100 particules

Dans ce premier test numérique, nous avons utilisé un très petit nombre de particules, avec un diamètre plus grand que celui de la poudre expérimentale afin de tester l'environnement de simulation et de voir l'effet de la marge de valeurs d'énergie de surface utilisées sur le déroulement du procédé. Une toute première simulation a été menée avec un nombre total de 100 particules de 6 mm de diamètre, une énergie de surface de 5 J/m<sup>2</sup> et une vitesse de rotation de la turbine à 100 tour/min comme dans l'étape expérimentale de pré-mélange.

La figure 38 montre la disposition des particules dans le granulateur qui a été effectuée de manière aléatoire avant de démarrer la granulation. Après une minute de mélange, une formation de trois gros agglomérats a été remarquée aux extrémités de chacune des pales d'agitation. Ce phénomène est d'ailleurs très souvent observé lors de l'étude expérimentale, où les granulés ont tendance à être formés à proximité des pales, notamment en présence d'un surmouillage. Ceci est directement corrélé dans ce cas à la valeur de l'énergie de surface utilisée.

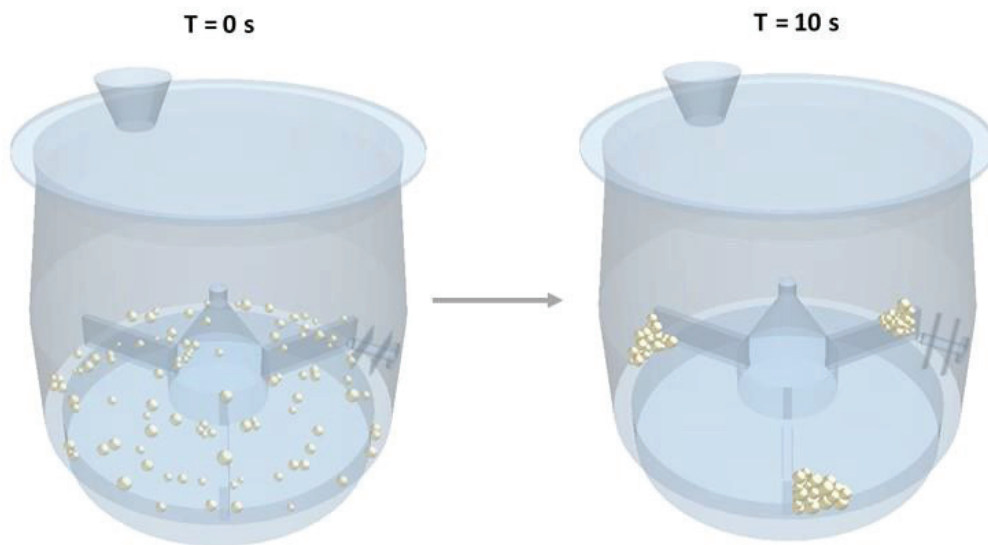


Figure 38 : Image du début et de la fin d'une granulation simulée à 100 particules

Afin de mieux expliquer le phénomène, cette particularité a été caractérisée par le nombre de coordination, qui est le nombre de particules en contact avec une particule donnée. Ce nombre peut dépendre de la définition de la distance de séparation critique en dessous de laquelle deux particules sont considérées comme étant en contact (Nan *et al.*, 2016).

La figure 39 représente la variation du nombre de coordination dans la cuve à la fin du mélange. Sa valeur varie entre 1 et 9 avec plus d'accentuation entre 4 à 7 contacts par particule.

En général, le nombre de coordination diminue fortement lorsque les contacts formés entre les particules dans un lit sont rompus sous l'effet d'une forte interaction particules-parois des pales d'agitation ou de l'émoteur (non utilisé dans ce cas).

La quantification du nombre de coordination moyen du lit en fonction du temps est illustrée sur la figure 40. On remarque qu'après un petit temps de calcul à valeur presque nulle due à l'introduction des particules dans la cuve, ce nombre fluctue à des valeurs entre 4 et 5 contacts par particule.

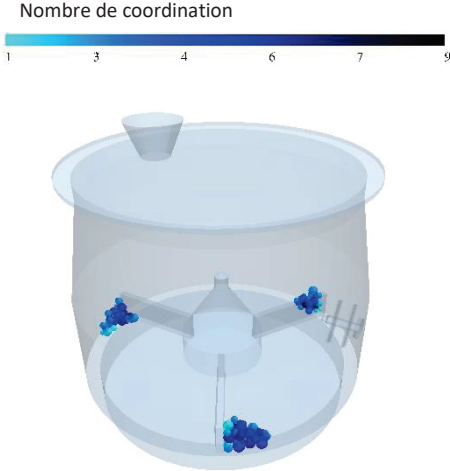


Figure 39 : Nombre de coordination dans la cuve de 100 particules

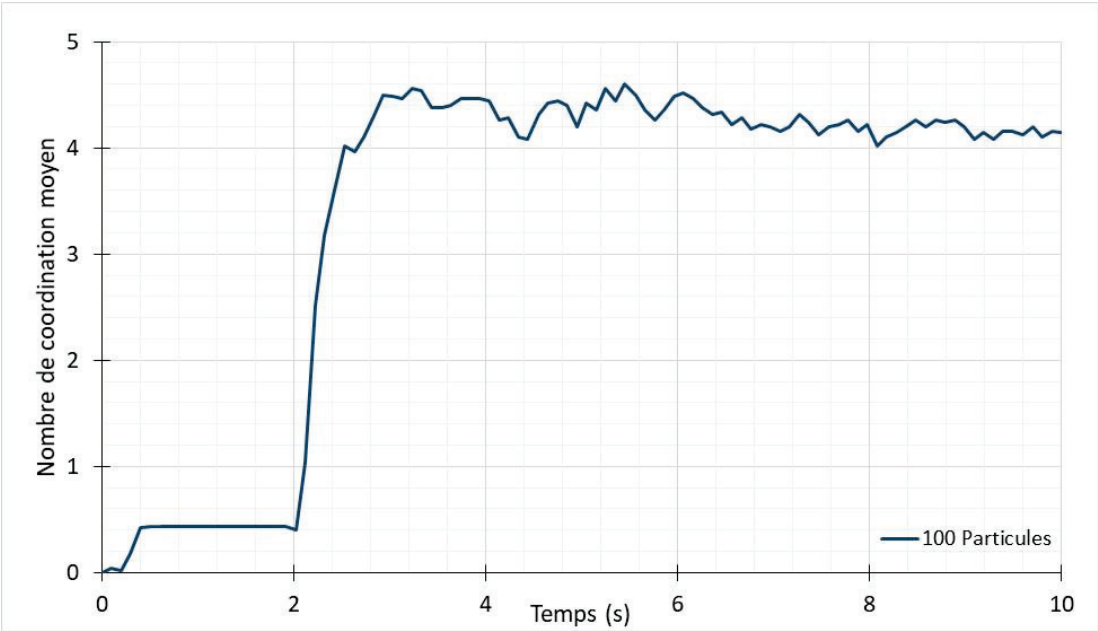


Figure 40 : Nombre de coordinations en fonction du temps pour 100 particules



La formation de ces gros agglomérats est observée de près dans la cuve par le vecteur de contacts entre les particules. La figure 41 montre tous les vecteurs créés entre deux particules en contact, sur une échelle de 1 à 4 millimètre. Ces vecteurs de contact vont d'un centre d'une particule à une autre si un contact a lieu.

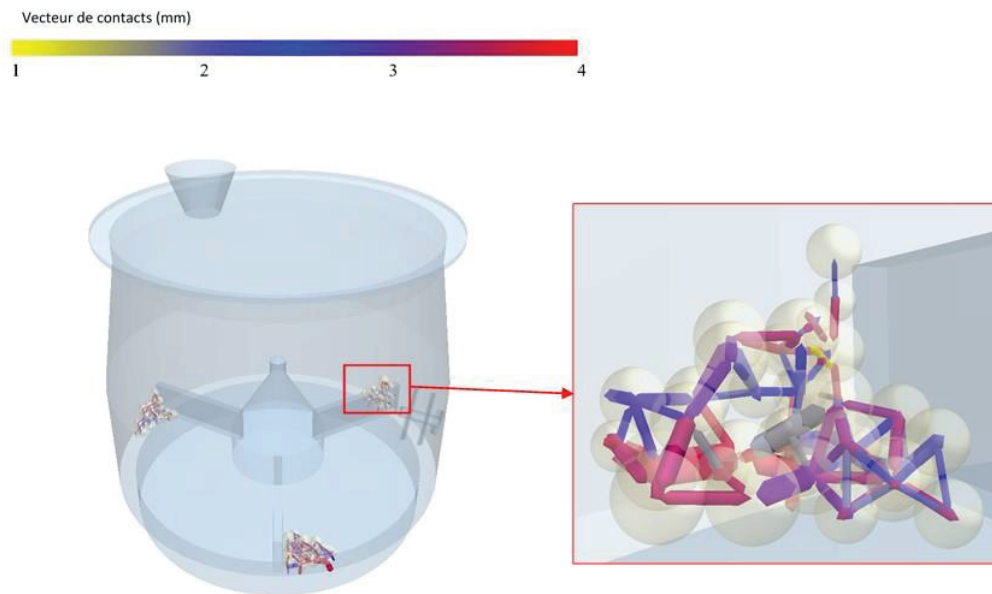


Figure 41 : Image zoomée sur les vecteurs de contacts entre les particules d'un agglomérat

Ces vecteurs sont accentués aux valeurs élevées entre 3 et 4 mm, sachant que les particules ont un diamètre de 6 mm. L'aspect très cohésif entre les particules est donc confirmé. La formation instantanée des agglomérats n'est pas réaliste, ceci s'expliquant par une valeur de l'énergie de surface trop élevée.

### 3.2.2. Simulation avec 10.000 particules

L'essai suivant a été mené avec 10.000 particules d'un diamètre moyen de 1,27 mm et une distribution de taille initiale allant de 0,55 à 1,78 mm avec un écart type de 0,20 mm, une énergie de surface à 3 J/m<sup>2</sup> et une vitesse d'agitation à 600 tr/minute pour le mobile d'agitation et l'émetteur. L'utilisation de particules de tailles plus petites permet d'avoir un meilleur mélange à fort taux de cisaillement ce qui engendre une formation de granulés plus lente. Les images sur la figure 42 montrent cet effet au cours du temps où une simulation de 70 sec a été effectuée.



Figure 42 : Images d'une granulation simulée à 10.000 particules

Le suivi du nombre de coordination au cours du temps illustré sur la figure 43 permet de confirmer l'effet corrélé entre les valeurs d'énergie de surface et de vitesse de rotation. En effet, le fait d'avoir utilisé une valeur d'énergie de surface plus faible ( $3 \text{ J/m}^2$ ) conduit à une formation de granulés plus régulière dans la cuve et pas directement en agglomérats comme observé dans l'essai à 100 particules.

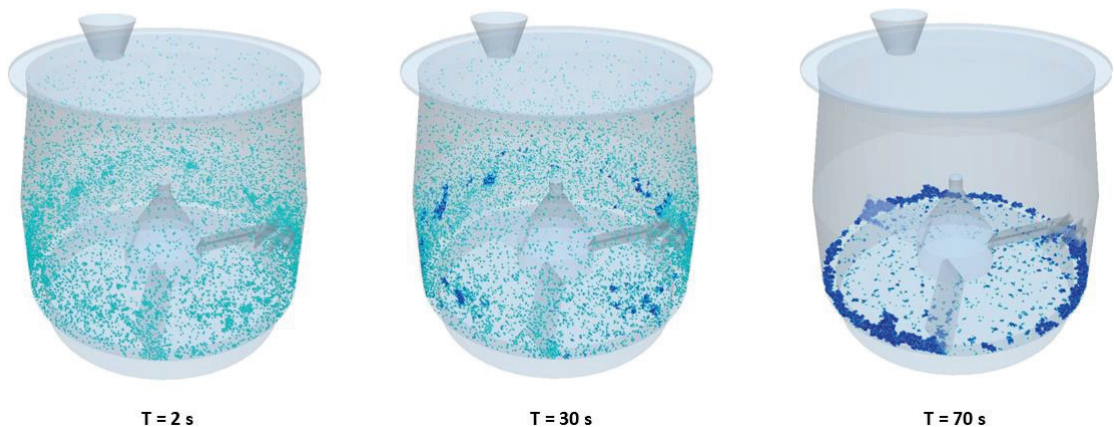


Figure 43 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 10.000 particules

### 3.2.3. Simulation avec 100.000 particules

Les essais de simulations se sont ensuite poursuivis avec un nombre plus important de particules, passant à 100.000, afin de voir le comportement de granulation dans une cuve plus remplie. L'essai a été effectué sous les mêmes conditions que la précédente simulation avec une distribution granulométrique initiale allant de 0,55 à 1,78 mm et un diamètre moyen de 1,27 mm et un écart type de 0,20 mm (figure 44), sauf l'énergie de surface qui a été fixée à 1,7 J/m<sup>2</sup>.

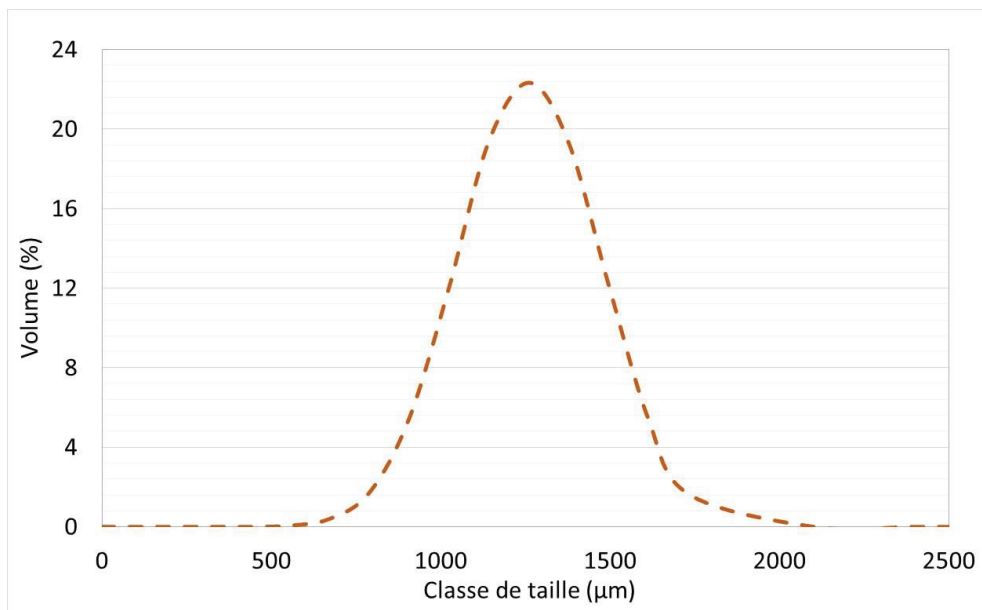


Figure 44 : Distribution granulométrique initiale des 100.000 particules

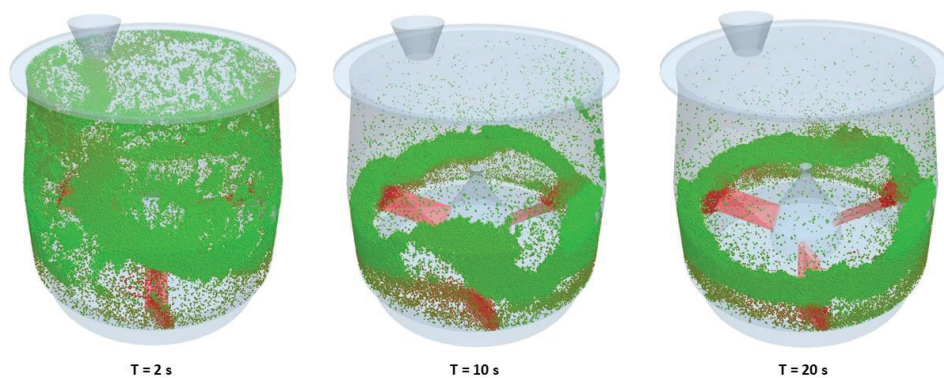
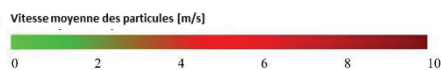


Figure 45 : Vitesses moyennes des 100.000 particules dans la cuve

L'effet de la granulation à fort taux de cisaillement a été mieux observé avec un taux de remplissage plus important. Les images de la figure 43 montrent cet aspect à travers les vitesses moyennes des particules constituant le lit dans la cuve, capturées à différents temps de granulation.

Cette particularité est reliée à la formation des granulés et est corrélée au nombre de coordination entre les particules. Ceci augmente relativement avec l'augmentation du nombre de particules dans la cuve comme on peut le voir sur les images de la figure 44 mais reste faible aux passages des pâles d'agitation, ce qui permet une formation progressive des granulés.

Le tracé graphique du nombre de coordination en fonction du temps (figure 47), montre une certaine stabilité du nombre aux alentours de 4 contacts par particule jusqu'à la fin de la granulation.

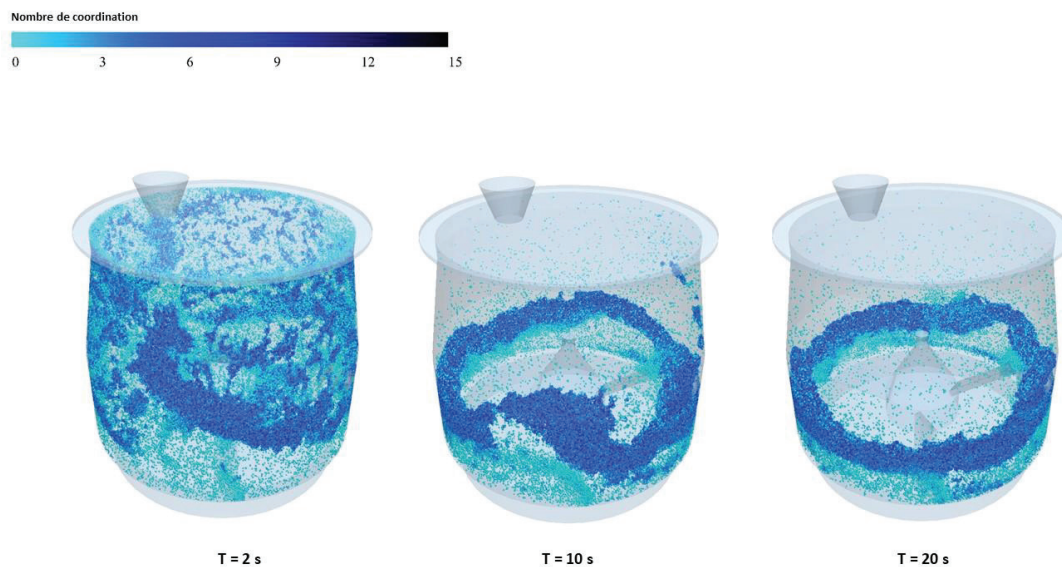


Figure 46 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 100.000 particules

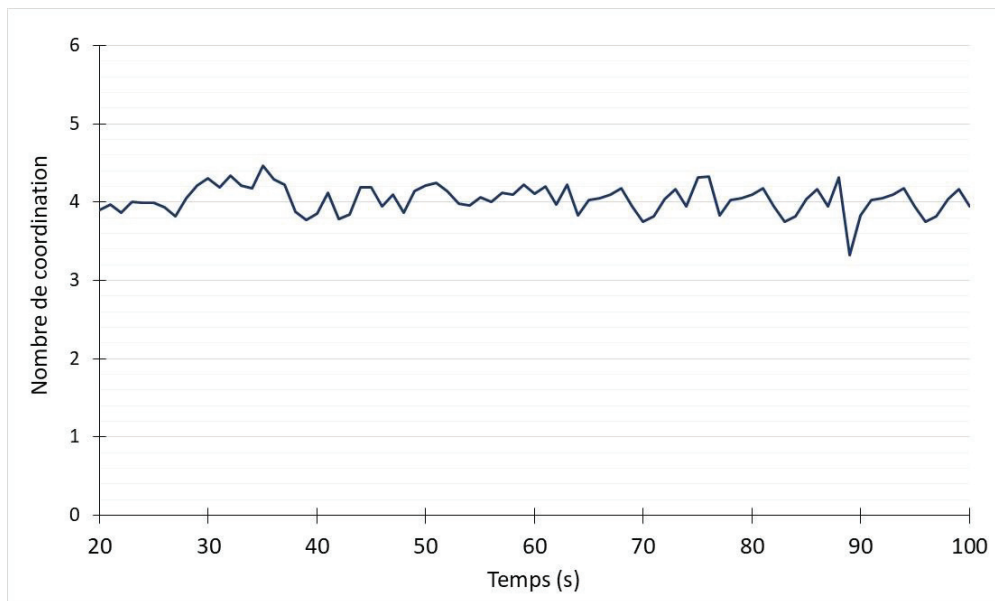


Figure 47 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 100.000 particules

### 3.3. Validation de la routine de calcul des diamètres d'agglomérats

Les essais préliminaires dans la cuve de 4L de la partie 3.2.1 (100 particules de MCC de 6 mm de diamètre, énergie de surface de 5 J/m<sup>2</sup>, vitesse de rotation turbine 100 tour/min) ont été utilisés pour valider la routine de post-traitement de détermination de diamètre équivalent. Cette routine a été décrite à la section 2.6.

Dans un premier temps, les données de masses des trois gros agglomérats obtenus ont été récupérées du logiciel de simulation EDEM comme montré sur la figure 48.

Ce test a permis de vérifier les résultats du « détecteur de masse » d'EDEM qui donne automatiquement le nombre de particules et la masse d'un cluster. Ceci a été réalisable du fait que les agglomérats sont séparés sachant que le détecteur de masse ne fonctionne qu'à cette condition, sinon toutes les particules seront considérées comme un seul amas. Dès que le nombre de particules est important, la détermination de la masse d'un cluster avec ce détecteur devient problématique car les amas sont en contact.

Dans un second temps, un calcul manuel a été réalisé en comptant individuellement le nombre de particules d'un cluster. Connaissant le volume élémentaire d'une sphère de diamètre 6mm et de masse volumique 460 kg/m<sup>3</sup>, on a estimé la masse du cluster.

Dans un troisième temps, le code de calcul a été appliqué en récupérant les données de cette simulation sur le script python. Le code a bien détecté les 3 agglomérats et a identifié le même nombre de particules par cluster que la détermination manuelle.

On note une parfaite concordance des résultats obtenus avec les 3 méthodes (tableau 13). Pour un nombre important de particules par cluster ou pour une population de particules polydisperse, la masse donnée par le code Python pourrait être surestimée par rapport au calcul manuel car la détermination de l'enveloppe contenant N particules conduit à un volume supérieur au volume élémentaire de N sphères.

Par la suite, il n'est pas envisageable d'appliquer un comptage manuel des particules pour chaque simulation. Par ailleurs, le résultat donné par EDEM est erroné dès lors que deux amas sont en contact sans être agglomérés. Par conséquent, le calcul de la masse et du volume d'un agglomérat par la routine Python sera adopté pour la suite de l'étude.

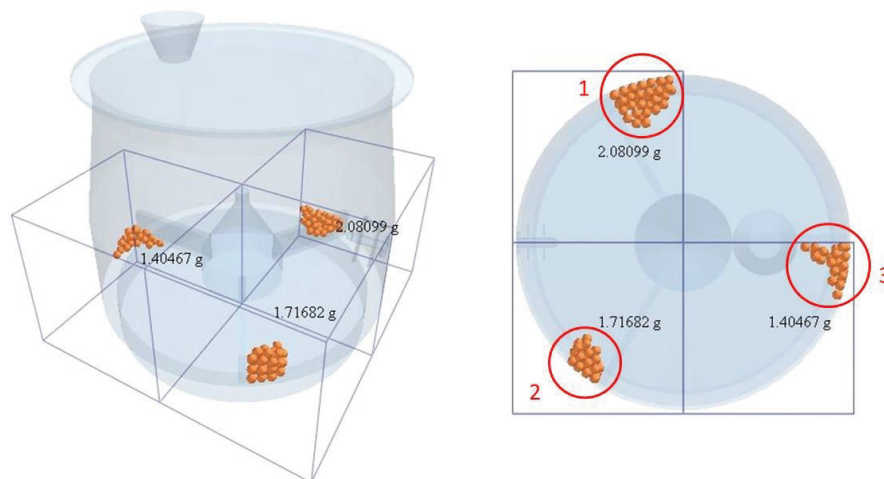


Figure 48 : Masses des agglomérats par EDEM

Tableau 13 : Résultats de masse de simulation et de code de calcul + diamètre équivalent

	Nombre de particules	Masse [g]		
		Calcul manuel	Simulation EDEM	Calcul code Python
Agglomérat 1	40	2,081	2,081	2,081
Agglomérat 2	33	1,717	1,717	1,717
Agglomérat 3	27	1,405	1,405	1,405

Par la suite, le diamètre d'un agglomérat est donné par l'équation :

$$d = \left[ \frac{6V}{\pi} \right]^{(1/3)}$$

V étant le volume de l'agglomérat issue du code Python et  $\rho$  ( $m = \rho.V$ ) la masse volumique de la poudre de MCC.

Les représentations graphiques des différentes distributions granulométriques seront traitées en volume. La détermination du diamètre d'un agglomérat à tout pas de temps permettra alors de modéliser la cinétique de croissance des agglomérats.

### 3.4. Influence du taux de remplissage de la cuve sur la répartition granulométrique

La calibration de la routine de suivi de la cinétique de croissance des granules a permis de post-traiter les résultats de simulations à différents taux de remplissage de la cuve tout en diminuant au fur et à mesure le diamètre des particules initiales afin de se rapprocher des conditions expérimentales. Ce post-traitement donne accès aux diamètres équivalents des granules obtenus numériquement, suite au tri des paires permanentes sur un pas de temps donné, le but étant d'approcher au mieux les distributions granulométriques expérimentales.

### 3.4.1. Post-traitement à 2000 Particules

La simulation présentée ici a été lancée avec 2000 particules d'une distribution granulométrique à 1,5 mm de diamètre moyen. Les conditions de simulation sont résumées dans le tableau 14.

Le nombre de granulés obtenus est de 125. Les résultats du post-traitement de ces données sont représentés sur la figure 49 où la distribution granulométrique numérique des granulés obtenus a été tracée.

Cette distribution est pondérée par un calcul de fractions de volume (%) en fonction des classes de tailles. Les particules de départ ont une distribution granulométrique allant de 0,6 à 1,9 mm. Les granulés formés ont des tailles entre 1,627 et 10,904 mm avec plus de population sur les classes de grandes valeurs. Ceci est corrélé encore une fois à la valeur de l'énergie de surface utilisée (3 J/m<sup>2</sup> dans ce cas d'étude). La formation de gros agglomérats est donc favorisée.

Tableau 14 : Conditions numériques de la simulation à 2000 particules

		Unités
Nombre de particules	2000	/
Diamètre moyen initial	1,5	[mm]
Énergie de surface	3	[J/m <sup>2</sup> ]
Pas de temps	30	%
Taille de la cellule de contact	2,5 Rmin	/
Temps de simulation	10	min
Granulés formés	125	/



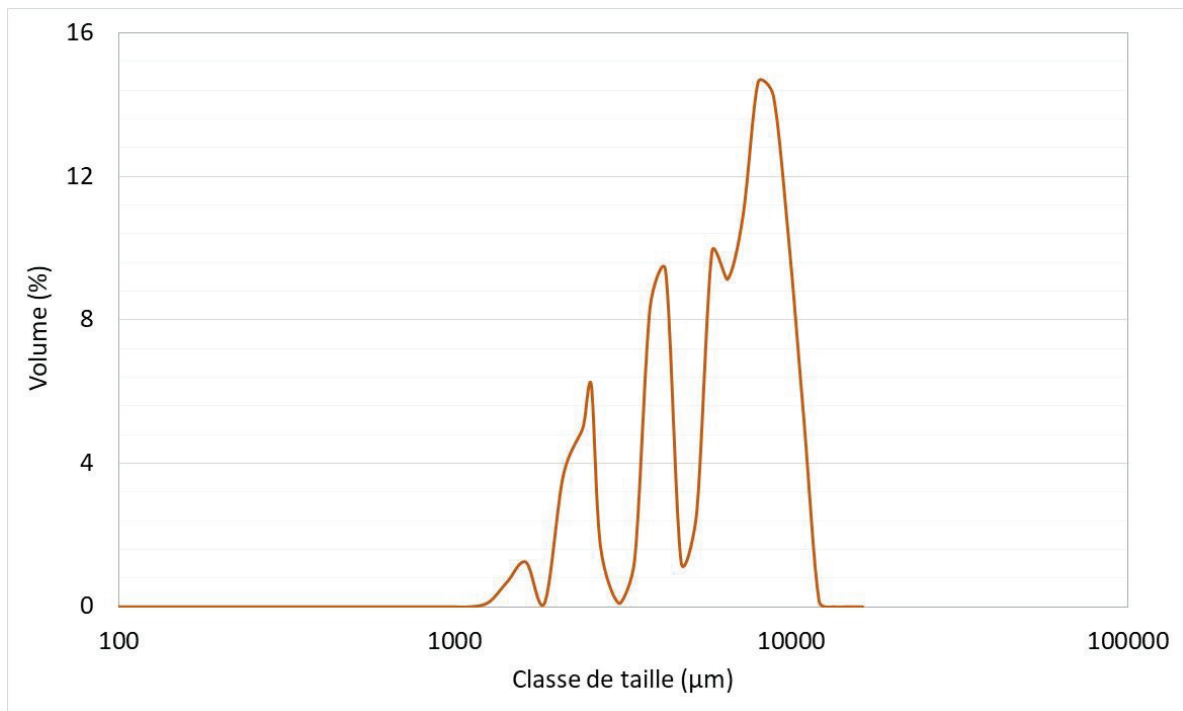


Figure 49 : Distribution granulométrique : Simulation à 2000 particules

Le nombre de particules étant faible, la distribution granulométrique présente des discontinuités car certaines classes sont sous-représentées. Néanmoins on note la croissance des particules de 1,5 mm initialement à 7,439 mm après 10 minutes de granulation.

### 3.4.2. 50.000 particules

Dans ce deuxième cas, une simulation de 50.000 particules a été traitée. Les conditions de départ sont résumées dans la tableau 15. Le nombre de granulés obtenus est de 4154 en partant d'une granulométrie à 1,27 mm de diamètre moyen et 0,20 d'écart type. La distribution granulométrique de ce test est représentée par le graphique des fractions de volume (%) en fonction des classes de tailles en figure 50. Les granulés formés à l'issue de cette simulation ont une taille entre 1,442 et 7,172 mm avec des classes de tailles peu peuplées entre 1,442 et 3,424 mm et plus denses entre 3,424 et 7,172 mm. L'effet de l'énergie de surface revient encore affecté la formation des granulés suite à l'utilisation d'une valeur de  $2,7 \text{ J/m}^2$  pour cette simulation. La distribution granulométrique n'est donc pas homogène et est concentrée à des classes plutôt grandes par rapport au diamètre moyen des particules de départ qui va de 1,2 en début de simulation à 5,5 comme diamètre moyen final, confirmant ainsi la formation de gros agglomérats.

Tableau 15 : Conditions numériques de la simulation à 50.000 particules

		Unités
Nombre de particules	50.000	/
Diamètre moyen initial	1,2	[mm]
Énergie de surface	2,7	[J/m <sup>2</sup> ]
Pas de temps	30	%
Taille de la cellule de contact	3 Rmin	/
Temps de simulation	7	min
Granulés formés	4154	/

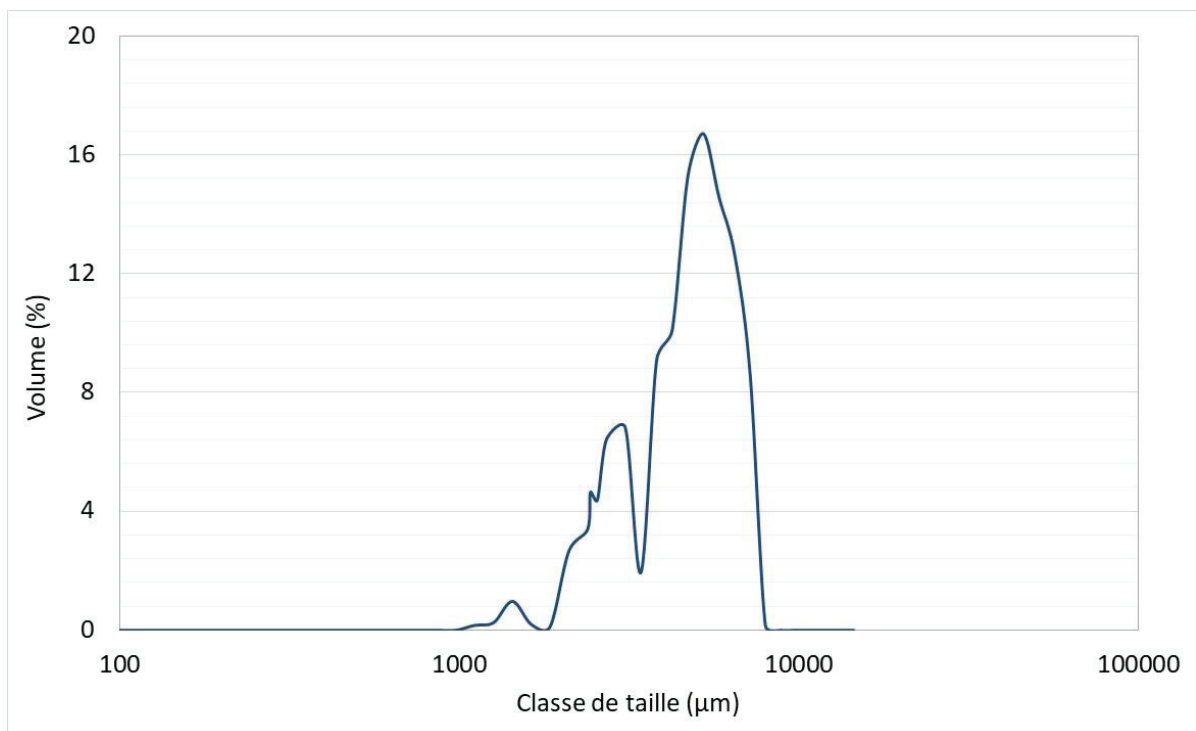


Figure 50 : Distribution granulométrique : Simulation à 50.000 particules

### 3.4.3. 100.000 particules

Ce troisième cas d'étude représente une simulation lancée avec 100.000 particules de 1278  $\mu\text{m}$  de diamètre moyen, entre 552 et 1782  $\mu\text{m}$  et avec un écart type de 202  $\mu\text{m}$ . L'ensemble correspond à une masse de poudre de 42g. La distribution granulométrique de départ est illustrée en figure 44 de la section 3.2.3 de ce chapitre. Les conditions de simulation sont répertoriées dans le tableau 16.

Après plus de 6 minutes de simulation, 9652 granulés ont été formés. Les données à l'issue de cet essai ont été traitées par le code de tri et les diamètres équivalents des granulés produits ont été calculés. Les résultats de distribution granulométrique sont représentés sur la figure 51.

Cette représentation présente la même allure qu'une répartition granulométrique expérimentale issue d'un spectre de diffraction laser, comme les résultats des essais expérimentaux que nous avons traité par granulométrie à diffraction laser Mastersizer 3000 (Malvern Instrument Ltd.). Cet appareil se limite à une détection de particules de tailles inférieures à 3500  $\mu\text{m}$  ce qui veut dire que les classes de tailles issues d'une distribution subdivisées par défaut en 101 classes se limitent à l'avant dernière classe de 3080  $\mu\text{m}$ .

Néanmoins, les 9652 granulés obtenus de cette simulation ont des tailles entre 1260 et 5500  $\mu\text{m}$ . Ceci dépasse alors les normes d'une distribution obtenue par diffraction laser (Mastersizer 3000). Afin d'y remédier, un calcul de raison de la suite géométrique avec laquelle la distribution expérimentale subdivisée est tracée a été fait (Lebaz, 2015). Cette raison  $q$  a été donc estimée à 1,1364. En partant du premier terme  $u_0 = 0,010 \mu\text{m}$ , nous avons pu calculer la suite des classes de tailles. Chaque classe fait référence à la fraction volumique, surfacique ou par nombre des particules d'un diamètre équivalent issu de nos données de simulation traitées avec une représentation logarithmique.

Ceci nous a permis d'homogénéiser les résultats et de les représenter de la même manière en vue d'une validation expérimentale des données numériques.

À l'issue de cette simulation, les granulés obtenus ont un diamètre équivalent moyen de 2654  $\mu\text{m}$  avec un écart type de 565  $\mu\text{m}$ . Ceci est justifié par la valeur d'énergie de surface utilisée

(1,7 J/m<sup>2</sup>), permettant une formation de granulés plus lente, tout en évitant la formation de gros agglomérats avec une dense population.

Tableau 16 : Conditions numériques de la simulation à 100.000 particules

		Unités
Nombre de particules	100.000	/
Diamètre moyen initial	1,15	[mm]
Énergie de surface	1,7	[J/m <sup>2</sup> ]
Pas de temps	40	%
Taille de la cellule de contact	4 Rmin	/
Temps de simulation	6	min
Granulés formés	9652	/

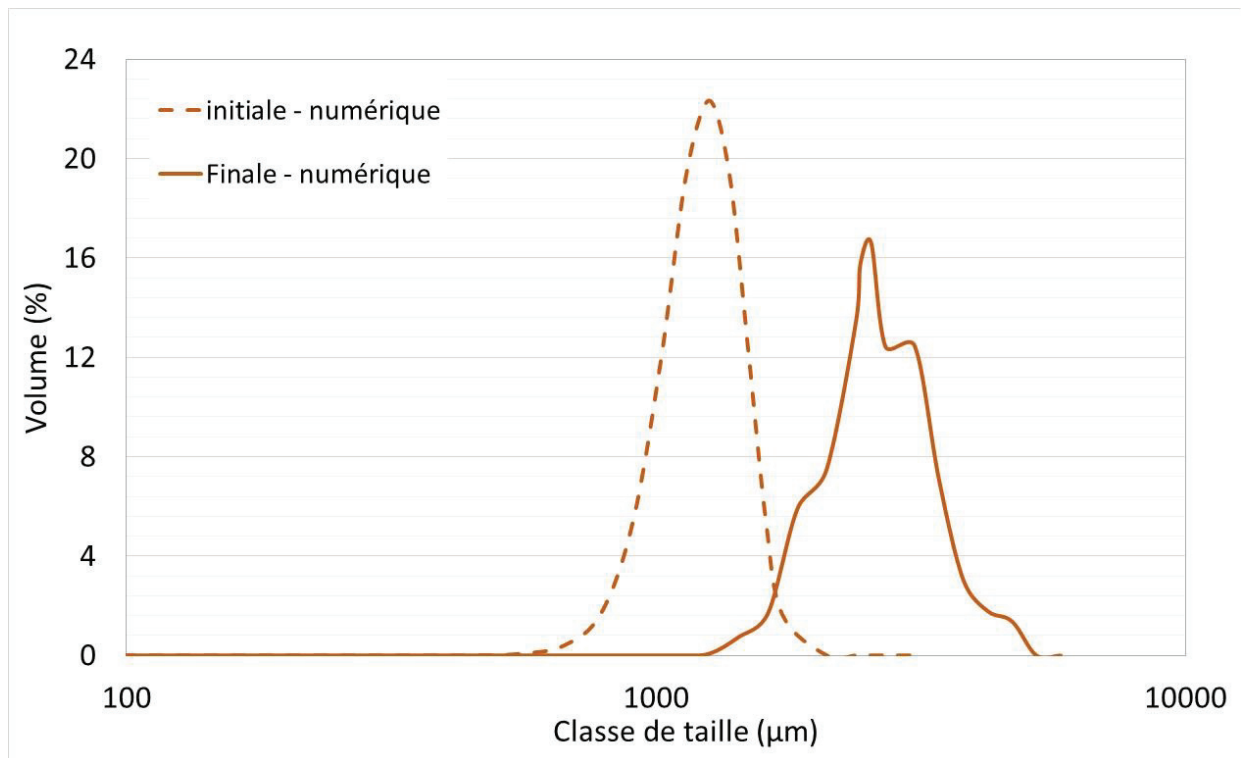


Figure 51 : Simulation à 100.000 particules : Distributions granulométriques par volume initiale et finale

### 3.5. Comparaison granulométrique expérimentale et numérique pour la cuve de 4L

L'objectif de ce paragraphe est de confronter les résultats expérimentaux aux données numériques. La partie expérimentale a constitué à granuler 42g de poudre tel que présenté dans la section 3.1.1. Les particules de MCC sphere 100 de départ ont une distribution granulométrique avec un diamètre moyen à 151  $\mu\text{m}$ . Les essais expérimentaux ont engendré des granulés avec un diamètre moyen à 273  $\mu\text{m}$ .

La partie numérique a consisté à exploiter la simulation de la partie 3.1.2 correspondant à 100.000 particules (1278  $\mu\text{m}$  de diamètre moyen, entre 552  $\mu\text{m}$  et 1782  $\mu\text{m}$  et avec un écart type de 202  $\mu\text{m}$ ), correspondant également à une masse de poudre de 42g. Les simulations numériques, ont conduit à des granulés de diamètre moyen de 2654  $\mu\text{m}$  avec un écart type de 565  $\mu\text{m}$ . Numériquement, l'utilisation d'une plage plus petite des particules de départ est conditionnée par la limite imposée par le logiciel de calcul EDEM, à savoir la plus petite cellule de contact détectée. Le nombre de cellules de contact créées pour les différentes simulations post-traitées est résumé en tableau 17. De plus, le nombre de particules générées dans la cuve est corrélé à la taille des particules pour un remplissage optimal. La reproduction des conditions opératoires expérimentales en simulation numérique est donc à ce niveau plus dure à réaliser, du fait que la plus petite taille des particules générées que nous avons réussi à créer est de 552  $\mu\text{m}$ .

Tableau 17 : Tailles et nombres de cellules de contact par simulation

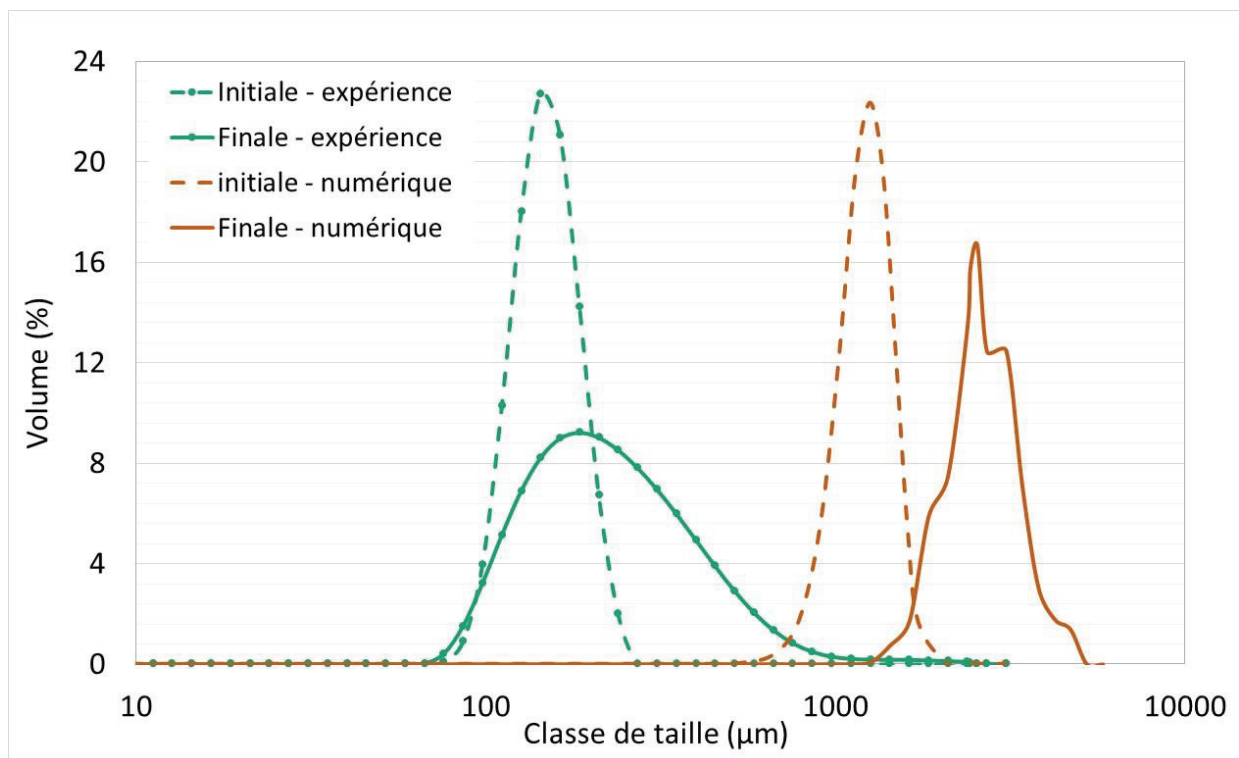
	Simulation 1	Simulation 2	Simulation 3
Nombre de particules	2000	50.000	100.000
Taille de cellule	2,5 Rmin	3 Rmin	4 Rmin
Nombres de cellules de contact	1845240	3604224	6967300

Les répartitions en volume sont présentées sur la figure 51 à la fois pour la poudre initiale et les granulés finis.

La figure 52 représente les distributions granulométriques expérimentales et numériques des granulés obtenus en fin de granulation et l'ensemble des résultats statistiques est résumé dans le tableau suivant :

*Tableau 18 : Résultats statistiques des distributions granulométriques*

	Début de granulation		Fin de granulation	
	Moyenne ( $\mu\text{m}$ )	Écart type ( $\mu\text{m}$ )	Moyenne ( $\mu\text{m}$ )	Écart type ( $\mu\text{m}$ )
Expérience	152	32	273	215
Simulation	1278	202	2654	565



*Figure 52 : Comparaison des distributions granulométriques expérimentales et numériques pour la poudre initiale et pour les granulés*

Bien que les problématiques de temps de calcul nous ont contraint à augmenter arbitrairement la granulométrie de la poudre initiale, nous pouvons tout de même observer un certain nombre de tendance :

- La forme de la distribution en volume des granulés issus des calculs numériques ressemble en représentation semi-logarithmique à une distribution expérimentale, même si certaines classes peuvent être sous représentées.
- L'augmentation du diamètre moyen entre l'état initial et l'état final des particules est de 1,8 fois pour les essais expérimentaux et de 2 fois pour la simulation, donc le rapport est du même ordre.
- Le suivi temporel des diamètres moyens expérimentaux et numériques est présenté en figure 53. Ce suivi a été réalisé à l'issue des prélèvements chaque 2 min comme montré en section 3.1.2 de ce chapitre pour la partie expérimentale. Le même procédé a été appliqué à l'étude numérique. Nous notons une allure de cinétique assez similaire avec une inflexion de courbe à environ 3 minutes. Le palier en diamètre atteint expérimentalement à environ 4 minutes n'est pas aussi marqué numériquement, pouvant traduire une énergie de surface trop élevée.
- Au regard de l'écart type, la granulométrie finale numérique est moins étalée que la granulométrie expérimentale (rapport écart type final/initial de 6,7 pour la granulométrie expérimentale et 2,8 pour la granulométrie numérique), traduisant peut-être une énergie de surface ( $1,7 \text{ J/m}^2$ ) un peu trop faible.

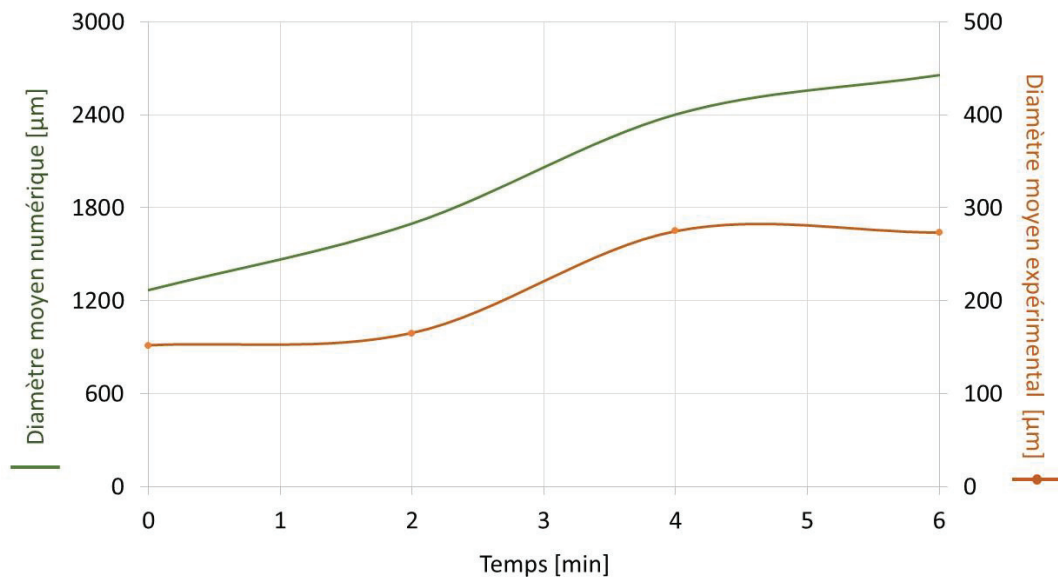


Figure 53 : Comparaison des diamètres moyens expérimentaux et numériques au cours du temps

Afin de tester la robustesse du modèle face à des problématiques de changement d'échelle, nous allons effectuer la même étude comparative sur une cuve de 0,5L.



### 3.6. Essais avec la cuve de 0,5 L

#### 3.6.1. Résultats expérimentaux de granulation

Les essais de granulation ont été poursuivis avec une série d'expériences dans la petite cuve d'une contenance maximale de 0,5 L. Cette cuve interchangeable sur le granulateur à fort taux de cisaillement Glatt TMG 1/6 est également décrite dans la section 2.1 de ce chapitre.

Les expériences faites avec cette cuve ont repris la même formule utilisée précédemment mais adaptée niveau masse/taux de remplissage aux dimensions de la petite cuve avec utilisation de la turbine et de l'émotteur. Les différentes propriétés expérimentales avant et post-granulation sont résumées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Propriétés expérimentales avant et post granulation avec la cuve de 0,5L

		Unités	
Masse excipient		[g]	62,5
Débit liant		[ml/min]	0,8
Taux de remplissage		[%]	25
Vitesse	Turbine	[tr/min]	600
	Émotteur		600
Durée de granulation		[min]	10
Durée de maturation			5
Température initiale		[°C]	20,8
Température finale			25,6
Taux d'humidité après séchage		[%]	3,02

Ces expériences ont été menées en suivant les mêmes étapes du protocole expérimental établi précédemment avec un taux de remplissage de 25% équivalent à 62,5 g de poudre de MCC et de 8 ml de liant pulvérisé sur les 10 premières minutes à un débit volumique de 0,8 ml/min.

La série des 3 essais expérimentaux a été alors moyennée et les résultats sont décrits par la suite.

La moyenne des profils de granulation par suivi de couples/vitesses agitateur/émoteur est illustrée sur les graphiques de la figure 54, où on peut voir une certaine stabilité des couples suite à l'arrêt de pulvérisation du liant entre 9 et 10 min. Le palier de stabilité de 10 à 15 min représente l'étape de maturation.

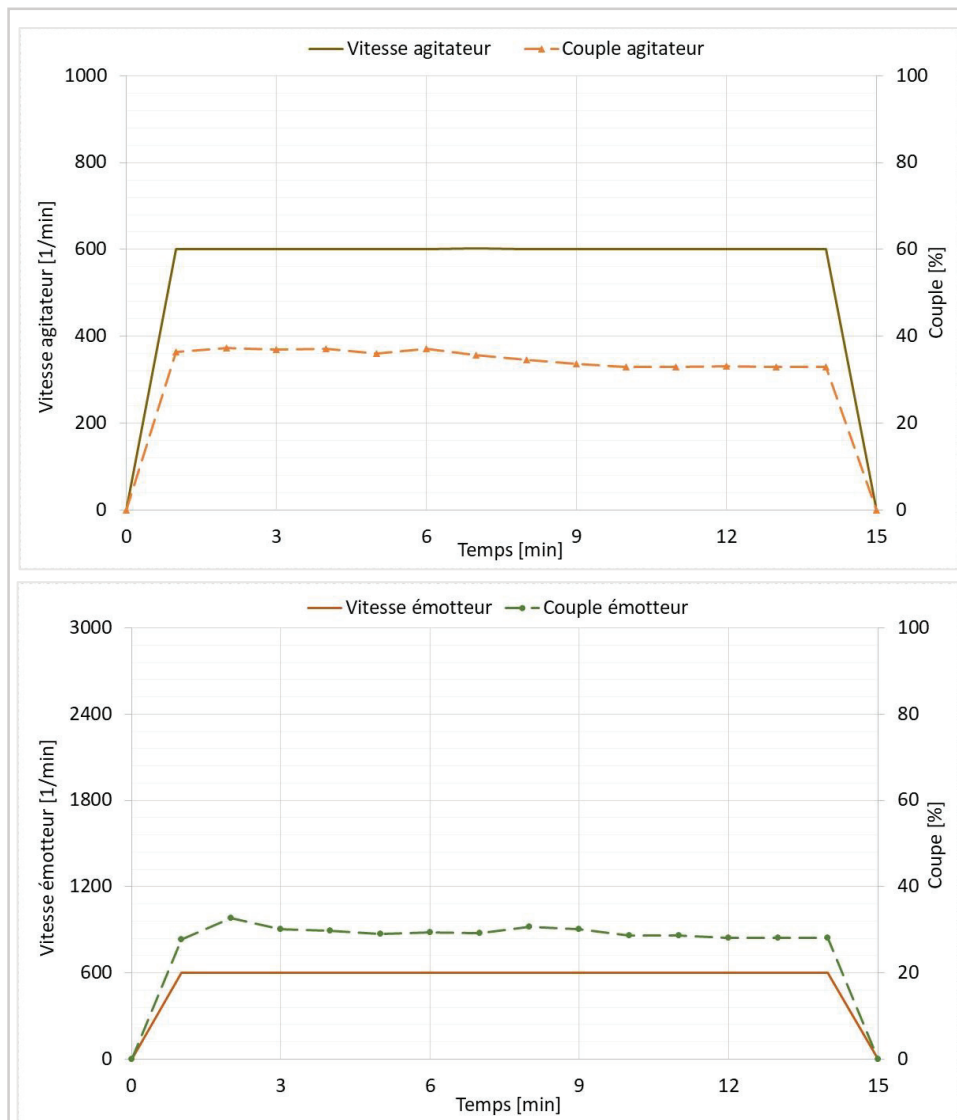


Figure 54 : Vitesses et couples de l'agitateur et de l'émoteur – Cuve de 0,5 L

À la fin des granulations, un séchage à l'air libre a eu lieu. Le taux d'humidité d'un échantillon de ces granulés a été mesuré avec l'analyseur d'humidité (Sartorius MA37) à 120°C en dessiccation standard. Il a été estimé à 3,02 % après 5 min d'analyse.

Les granulés obtenus ont été traités et caractérisés de la même manière que les granulés des lots précédents avec la cuve de 4L par taille en diffraction laser. Les résultats ont été représentés par classes de tailles pondérées par fractions de volume. Cette distribution granulométrique est illustrée à la figure 55 et montre un résultat moyenné des tailles des granulés obtenus par la série de granulations. Les granulés ont des tailles entre 160 et 2400  $\mu\text{m}$  avec une distribution granulométrique monomodale, resserrée et pas très éloignée de la gamme de tailles des distributions engendrées par la cuve de 4L (populations de tailles entre 89 et 3086  $\mu\text{m}$ ).

Ces résultats serviront comme modèle de comparaison pour les essais numériques qui suivent.

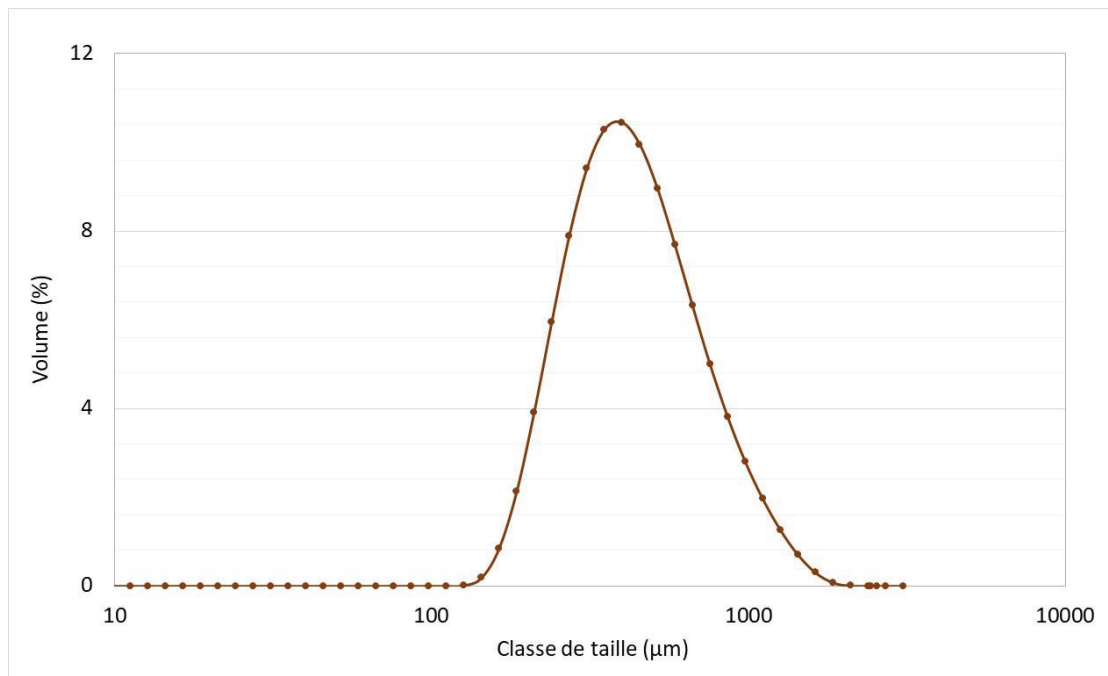


Figure 55 : Distribution granulométrique finale moyennée à 25% de la cuve de 0,5 L

### 3.6.2. Résultats numériques

Suite aux différentes expériences de granulation humide effectuées avec la cuve de 0,5 L, des tests numériques avec la petite cuve simulée sous EDEM ont été faits à différents taux de remplissage. Cette démarche numérique suit la même que celle menée avec la cuve de 4 L, afin de voir dans un premier temps le comportement des granulés à l'intérieur de la cuve en faisant augmenter le nombre de particules au fur et à mesure. Le but est de faire une validation expérimentale des données numériques.

#### 3.6.2.1. Simulation avec 20 g (environ 70 000 particules)

Le premier test numérique avec la cuve de 0,5 L a été fait avec une quantité de poudre simulée à 20 g, équivalente à un taux de remplissage de 8 % comme montré sur la figure 56 où on voit la disposition des particules aléatoirement dans la cuve avant (a) et au démarrage de la granulation (b). Le nombre de particules générées a été estimée à 69.644 particules, d'une distribution granulométrique entre 350 et 1098  $\mu\text{m}$  avec un diamètre moyen de 722  $\mu\text{m}$ , une énergie de surface à 1,7  $\text{J}/\text{m}^2$  et une vitesse d'agitation de l'agitateur et l'émoteur à 600 tr/min. Les conditions numériques de départ sont résumées en tableau 20.

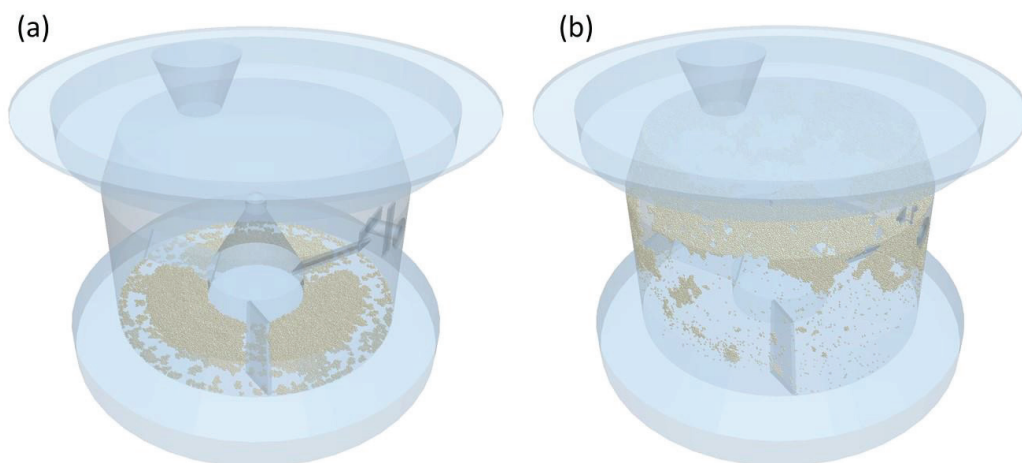


Figure 56 : Images du début de la simulation à 20g

Tableau 20 : Conditions numériques de la simulation 20 g

		Unités
Nombre de particules	69.644	/
Diamètre moyen initial	0,7	[mm]
Énergie de surface	1,7	[J/m <sup>2</sup> ]
Pas de temps	30	%
Taille de la cellule de contact	2,5 Rmin	/
Temps de simulation	4	minutes
Granulés formés	7850	/

La figure 57 représente les profils de vitesses simulées en début, milieu et fin de simulation, où on voit bien l'effet de la granulation à fort taux de cisaillement avec l'accentuation des vitesses des particules en contact avec les pales d'agitation. La vitesse de rotation des particules augmente au milieu de la granulation et se stabilise vers la fin en atteignant un régime stationnaire dû à la formation des granulés.

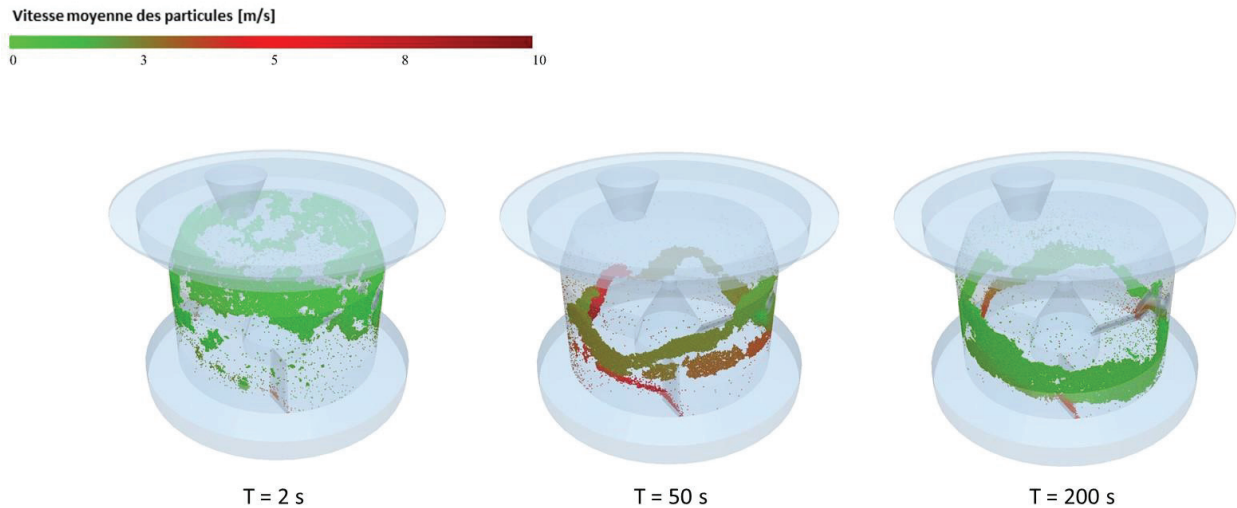


Figure 57 : Vitesses moyennes de 20 g de particules dans la cuve

Ces profils de vitesses sont corrélés au nombre de coordination décrit précédemment comme le nombre de particules en contact avec une particule donnée. Les figures 58 et 59 montrent successivement des images de la cuve avec les particules colorées en nombre de coordination au début, milieu et fin de granulation ainsi que le tracé du nombre de coordination au cours du temps avec une valeur maximale de 11 contacts par particule. Le tracé du nombre de coordination moyen montre une stabilité autour de 5 contacts moyen par particule.

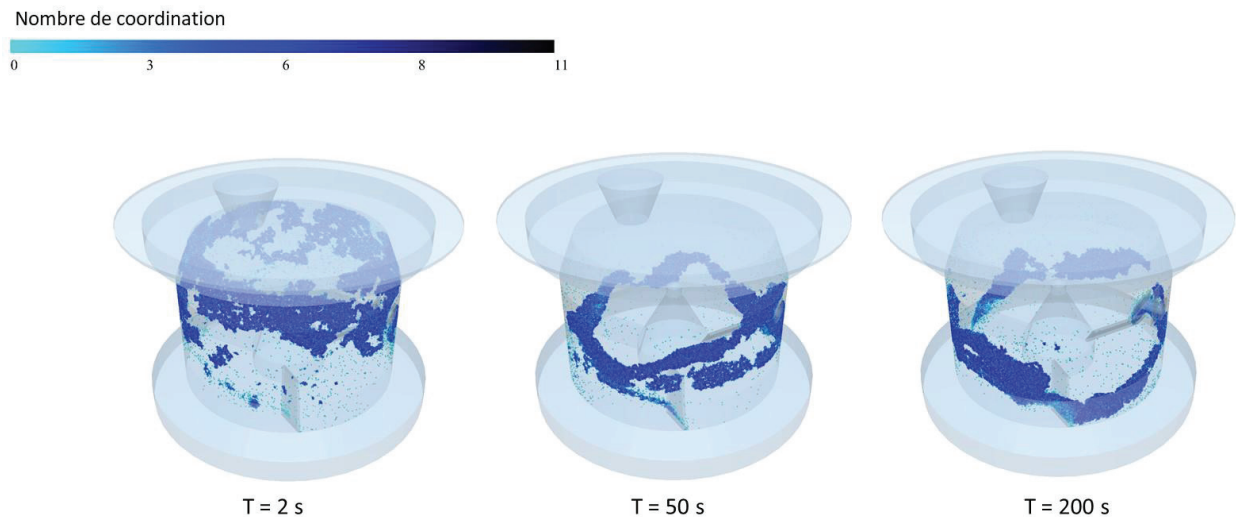


Figure 58 : Images des particules en nombre coordination - Simulation à 20 g

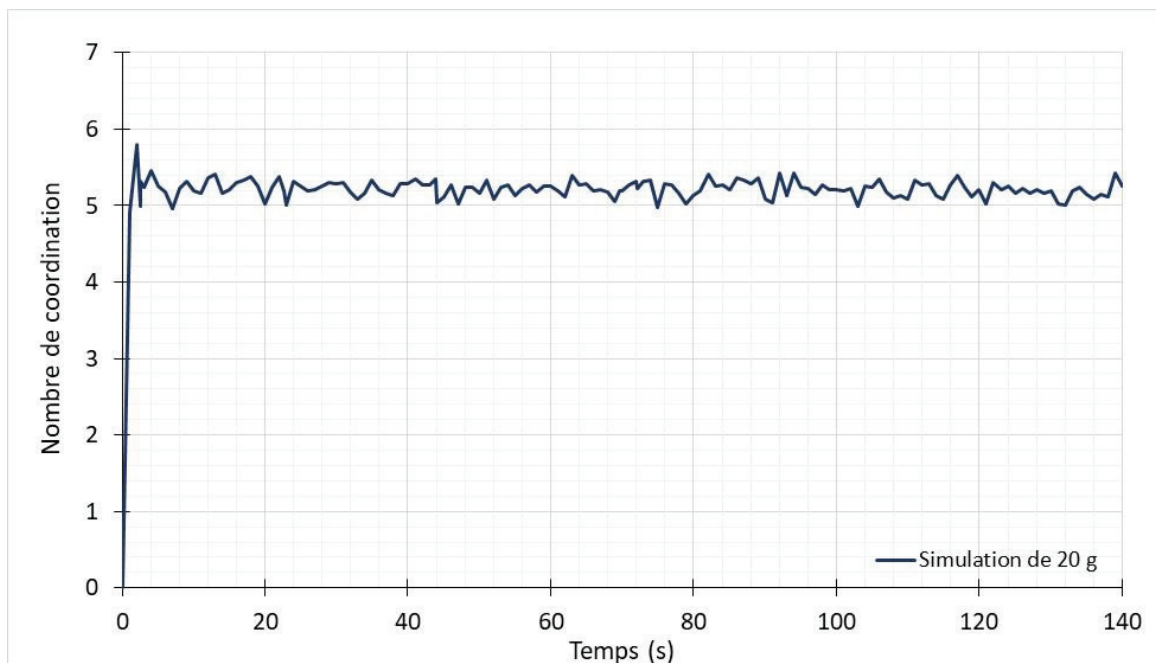


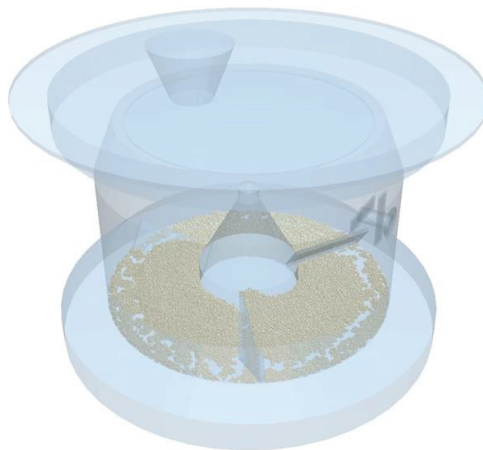
Figure 59 : Nombre de coordination au cours du temps de la simulation à 20 g de particules

### 3.6.2.2. Simulation avec 40 g (environ 100 000 particules)

Un deuxième essai de granulation numérique a été fait avec un taux de remplissage de 16 %, l'équivalent de 40g de poudre. Les particules ont une distribution granulométrique entre 311 et 956  $\mu\text{m}$ , avec un diamètre moyen initial équivalent en volume de 658  $\mu\text{m}$ . Les particules générées sont d'un nombre de 132.289. La disposition des particules dans la cuve avant granulation est montrée sur la figure 60. Cette simulation a été lancée avec les mêmes conditions numériques que précédemment avec une vitesse de rotation de la turbine et de l'émetteur à 600 tr/min (voir tableau 21), sauf pour le nombre et la taille des particules de départ dans le but de tester la limite de contenance de la cuve en fonction du nombre de cellules de contact générée. Ce nombre a été estimé à 10.668.998 pour cette simulation.

Les profils de vitesses au début, milieu et fin de granulation sont illustrés sur la figure 61. On peut voir que la vitesse moyenne des particules diminue au court du temps en fonction de la création des granulés.

Le nombre de coordination est aussi représenté sur la figure 62 par le nombre de particules en contact avec une particule donnée. Ce nombre est maximisé à 10 contacts par particule pour cette simulation, ce qui veut dire que par moment, une particule peut former un granulé avec un maximum de 10 particules. Le profil du nombre de coordination moyen est tracé en figure 63, où la moyenne de contact par particule est au tour de 5.



*Figure 60 : Cuve de 0,5L remplie à 16%*

Tableau 21 : Conditions numériques de la simulation 40 g

		Unités
Nombre de particules	132.289	/
Diamètre moyen initial	0,66	[mm]
Énergie de surface	1,7	[J/m <sup>2</sup> ]
Pas de temps	30	%
Taille de la cellule de contact	3 Rmin	/
Temps de simulation	4	min
Granulés formés	10589	/

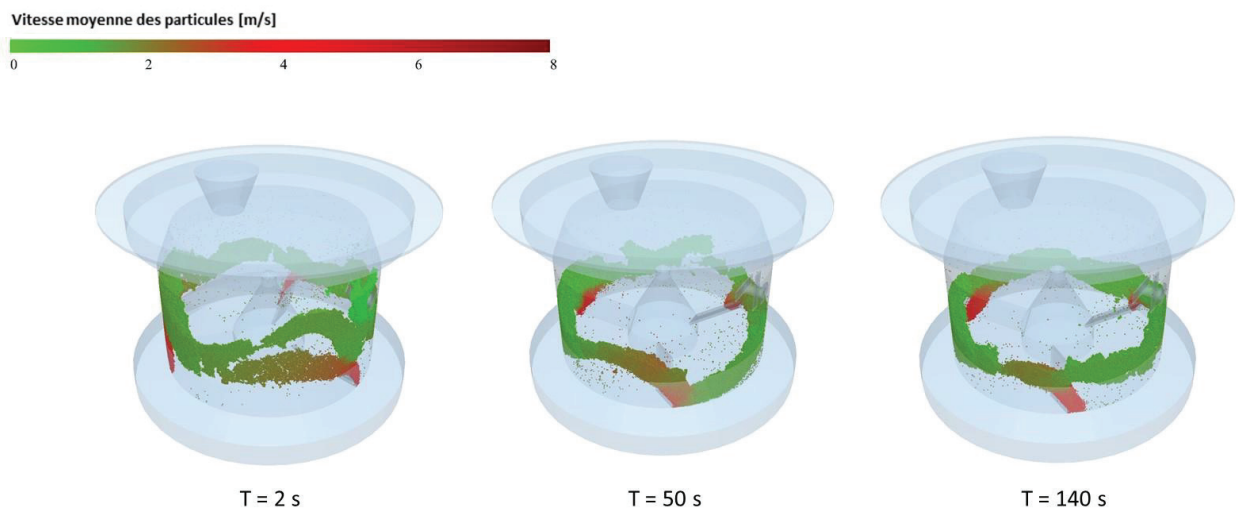


Figure 61 : Vitesses moyennes de 40 g de particules dans la cuve

À l'issue de cette simulation 10.589 granulés ont été formés. Le post-traitement granulométrique a été effectué et est exploité dans le chapitre suivant.



Nombre de coordination

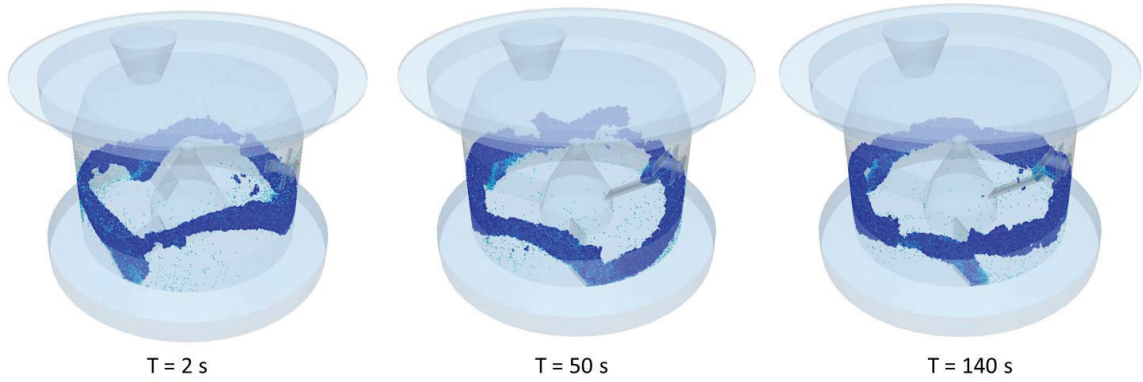


Figure 62 : Images des particules en nombre coordination - Simulation à 40 g

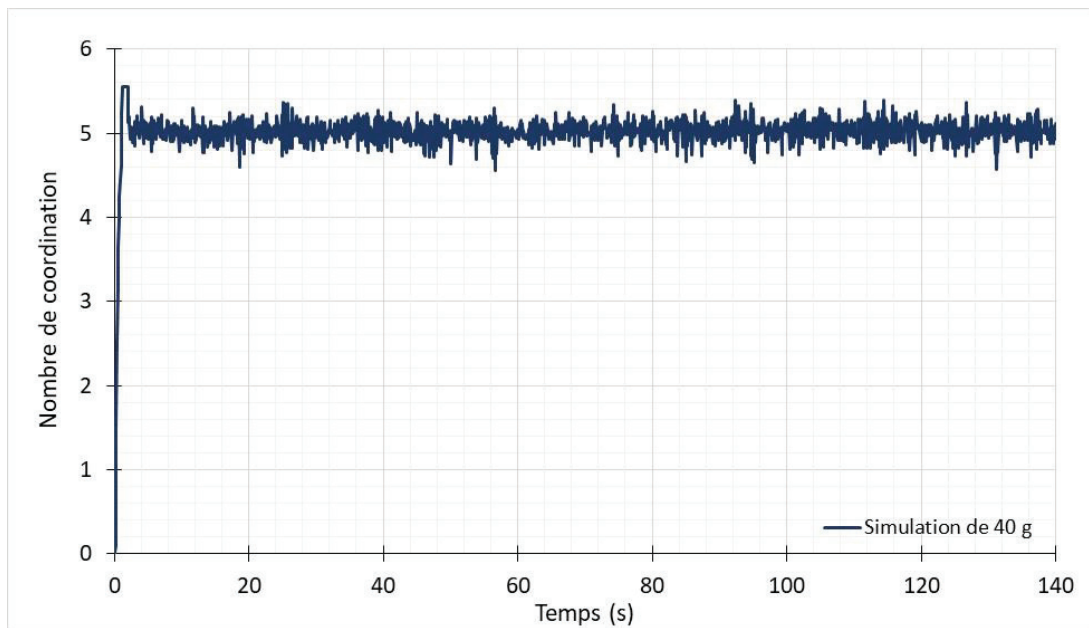


Figure 63 : Nombre de coordination moyen au cours du temps - Simulation à 40 g de particules

### 3.6.2.3. Simulation avec 62 g (environ 385 000 particules)

Le dernier essai numérique exploité dans ce chapitre a rassemblé les mêmes conditions opératoires expérimentales, avec une quantité de poudre simulé estimée à 62 g pour un taux de remplissage de 25 %. Le nombre de particules générées pour cette simulation est de 385.078 avec une distribution granulométrique initiale entre 258 et 822  $\mu\text{m}$  et un diamètre moyen de 592  $\mu\text{m}$ . Cette distribution se rapproche le plus de la distribution granulométrique expérimentale avec un écart type de 95  $\mu\text{m}$ . Le nombre de cellules de contact maximal obtenu avec cette configuration a été estimé à 42.340.320 avec une taille de cellule à 4 fois le rayon minimum (128  $\mu\text{m}$ ). Ce nombre a été considéré comme valeur limite pour la capacité de calcul de notre station.

La distribution granulométrique des particules de départ est tracée en figure 64 et les conditions de simulation sont résumées au tableau 22.

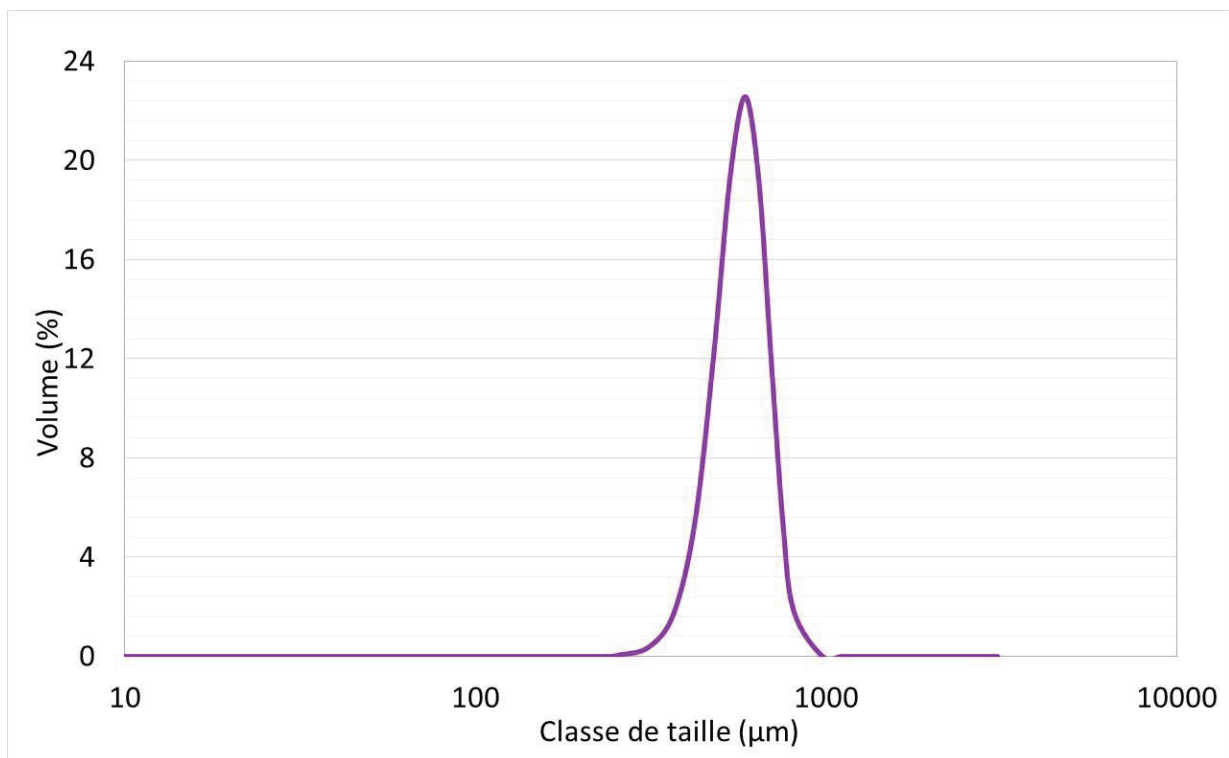


Figure 64 : Distribution granulométrique initiale pour la simulation à 62 g

Tableau 22 : Conditions numériques de la simulation 60 g

		Unités
Nombre de particules	385.078	/
Diamètre moyen initial	0,59	[mm]
Énergie de surface	1,7	[J/m <sup>2</sup> ]
Pas de temps	30	%
Taille de la cellule de contact	4 Rmin	/
Temps de simulation	7	min
Granulés formés	23.256	/
Nombre de cellule de contact	42.340.320	/

À la fin de cette granulation 23.256 granulés ont été formés. Les différents diamètres équivalents ont été calculé par notre routine de post-traitement et les distributions granulométriques sont tracés et comparés aux résultats expérimentaux dans la section suivante.

### 3.6.3. Validation du modèle numérique : Comparaison des tests de 62 g

Les distribution expérimentales et numériques des granulés obtenus avec 62 g de poudre initiale ont été tracées par classes de tailles adimensionnalisées (mode normé) par le diamètre initiale moyen de chaque résultat (expérimental ou numérique) en échelle logarithmique pondérées en fractions de volume comme montré sur la figure 65. Par ailleurs, le tableau 23 résume les résultats statistiques :

Tableau 23 : Résultats statistiques des distributions granulométriques

	Début de granulation		Fin de granulation	
	Moyenne (µm)	Écart type (µm)	Moyenne (µm)	Écart type (µm)
Expérience	185	50	488	254
Simulation	592	95	974	417

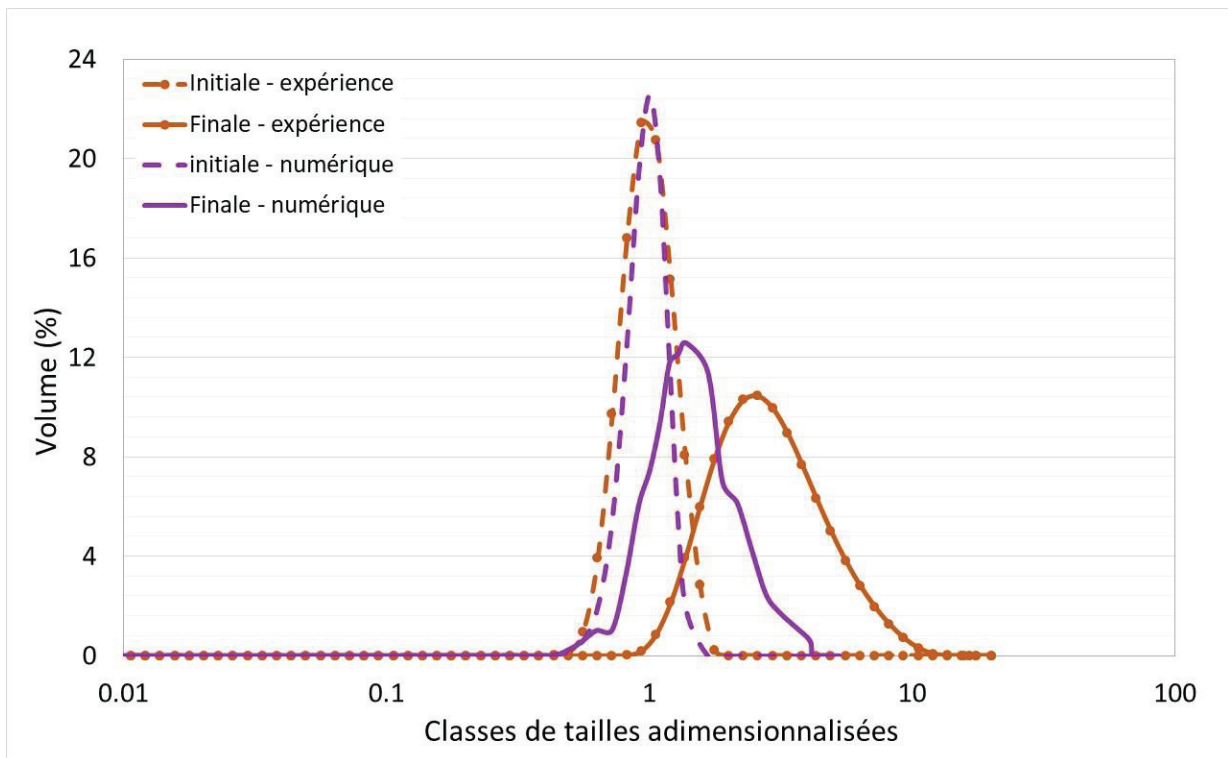


Figure 65 : Comparaison des distributions granulométriques expérimentales et numériques

On peut tirer le même genre de conclusions que pour l'étude de la cuve de 4L. La forme des distributions granulométriques simulées ressemble à celles expérimentales. En terme d'augmentation du diamètre moyen, il a augmenté de 2,6 fois expérimentalement et 1,6 fois en numérique. En terme d'écart type traduisant l'étalement de la distribution, il a augmenté de 5 fois expérimentalement et de 4,4 fois numériquement, traduisant un étalement de distribution assez similaire. Les ratios sont toujours plus faibles en numérique, on peut de nouveau en conclure que l'énergie de surface a peut-être été sous-estimée.

En ce qui concerne la différence de classes, un indice de dispersion a été calculé avec la différence des fractions volumiques de chaque distribution et cet indice a été estimé à 2,43. On peut alors dire que les distributions se suivent à un écart près dû à la limitation des distributions granulométriques de départ par limite de capacité de la station de calcul à générer les cellules de contacts.

#### 4. Conclusion

Pour conclure, dans ce chapitre nous avons abordé la modélisation et la simulation du procédé de granulation humide à fort taux de cisaillement, avec dans un premier temps une étude expérimentale avec deux cuves de granulation à 4 et ensuite 0,5 L. Les essais expérimentaux ont servi à obtenir des données de distributions granulométriques des différents granulés obtenus, mais également des cinétiques de croissance en vue de les comparer aux résultats numériques par la suite.

La partie numérique a consisté à mettre en œuvre un modèle de granulation humide. Il est basé sur la méthode des éléments discrets qui tient compte de la physique du procédé, à la fois des propriétés mécaniques des particules, de la dynamique du procédé lié à l'agitation, mais également des forces de cohésion entre les particules. La résolution numérique a été réalisée à l'aide d'un logiciel commercial EDEM. L'exploitation des données brutes issues du logiciel a permis d'obtenir des profils de vitesse, des forces de cohésion ou encore les évolutions du nombre de coordinations, mais il s'agit de données difficiles à exploiter en vue d'une validation expérimentale.

C'est pourquoi nous avons développé un outil original de post-traitement permettant de récupérer les contacts entre les particules, de les trier, et d'en extraire les contacts permanents caractéristiques des agglomérats afin d'en calculer le volume. Ce code a été développé sous python et a été validé numériquement à l'aide de décompte manuel sur un faible nombre de particules.

En parallèle de cet outil, nous avons effectué un certain nombre de simulations pour tester progressivement la robustesse du modèle face au nombre de particules et à leur taille. Si la gestion du nombre de particules n'a pas engendré de problèmes majeurs, il n'a en revanche pas été possible d'approcher la taille expérimentale de la poudre utilisée, ce qui constitue la limite de la machine de calcul.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons comparé la croissance des granulés à la fois d'un point de vue expérimentale et d'un point de vue numérique à deux échelles de procédé (0,5L et 4L). On a pu observer une répartition granulométrique numérique des granulés tout à fait réaliste de forme gaussienne en semi logarithmique, mais il est nécessaire d'avoir

suffisamment de particules pour être statistiquement représentatifs. Par ailleurs, les ratios de croissance entre la poudre finale et les granulés finis sont d'ordre comparables aux deux échelles, tout comme l'étalement de la distribution granulométrique. Il a également été possible pour certaines expérimentations de suivre les cinétiques de croissance des granulés au cours du procédé et de les comparer à notre modèle. Nous avons conclu à des tendances similaires entre l'expérience et la modélisation, permettant ainsi d'obtenir des informations au cours du temps complémentaire à celles obtenues par mesure du couple sur l'arbre d'agitation.



## **Chapitre IV : Étude des effets des paramètres opératoires – approche de changement d'échelle**



## **1. Introduction**

Dans le chapitre précédent, la modélisation du procédé de granulation humide a été exposée, en mettant au point une méthode de suivi numérique de la cinétique de croissance des granulés. Dans ce chapitre, nous allons simuler différents protocoles de granulation. Une étude paramétrique sera ainsi développée afin de déterminer l'influence des paramètres opératoires principaux sur la distribution de tailles des granulés.

Des essais numériques ainsi qu'expérimentaux ont été réalisés afin de traiter l'effet de la vitesse d'agitation du rotor à trois pales d'agitation, l'effet de l'utilisation ou non de l'émoteur et la méthode d'ajout du liant corrélée à l'énergie de surface.

Dans un deuxième temps et dans le but de faire une validation du changement d'échelle, une approche de mise à l'échelle a été développée, basée sur le calcul des nombres adimensionnels qui influencent cet aspect. Les propriétés géométriques, cinétiques et dynamiques ont été mises en examen.

L'étude de ce chapitre a utilisé le même matériel mis en œuvre lors de l'étude de granulation, à savoir un granulateur de laboratoire à fort taux de cisaillement (Glatt TMG 1/6). Ce dispositif expérimental comme décrit précédemment est doté de deux cuves interchangeables de 0,5 et de 4L. Ce granulateur a été modélisé numériquement pour les simulations sur EDEM par la méthode des éléments discrets comme détaillé en chapitre III section 2.1.

## **2. Étude paramétrique**

### **2.1. Effet de la vitesse d'agitation de la turbine**

Dans ce cas d'étude, la turbine a été sollicitée à trois vitesses différentes, expérimentalement et numériquement. Des granulations dans la cuve de 0,5 L ont alors été faites expérimentalement à 300, 600 et 900 tr/min en la présence de l'émoteur tournant à 600 tr/min, avec un débit de pulvérisation du liant fixé à 7,5ml/min et un temps de granulation de 10 min suivi des 5 minutes de maturation. Les granulés obtenus à l'issue de chaque test ont été caractérisés selon leurs tailles par diffraction laser.

Numériquement, les mêmes tests ont été réalisés avec les mêmes conditions numériques utilisées en simulation dans la cuve de 0,5 L à 62 g détaillée en section 3.3.2.3 du chapitre III. Seule la vitesse d'agitation de la turbine changeait d'une simulation à une autre entre de 300, 600 puis 900 tr/min. Les granulés obtenus ont également été caractérisés selon leurs tailles par la routine de suivi de la taille des particules et les résultats obtenus ont été tracés et comparés aux résultats expérimentaux pour chaque cas de vitesse.

La figure 66 résume ainsi les distributions de tailles expérimentales et numériques par fractions de volume en fonction des classes de taille ( $\mu\text{m}$ ). Les tailles des granulés expérimentaux, présentés en trait plein, sont issues d'une distribution granulométrique expérimentale de départ avec des classes de tailles entre 86 et 272  $\mu\text{m}$  alors que les distributions initiales numériques, en pointillé, partent de 256 à 830  $\mu\text{m}$ . Le choix de cette plage de données initiales a été justifié dans le chapitre précédent pour cause de limite de calculs du logiciel EDEM de simulation utilisé.

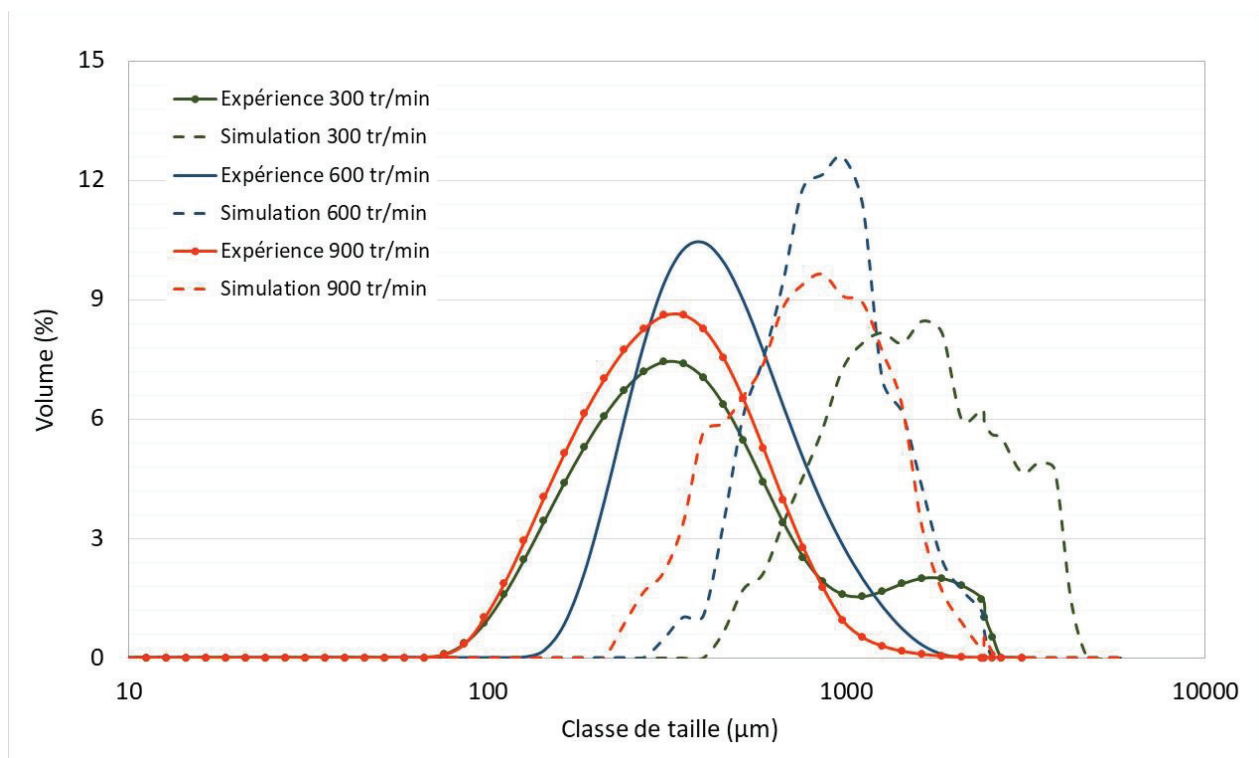


Figure 66 : Distributions granulométriques expérimentales et numériques finales à différentes vitesses d'agitation (trait plein : données expérimentales, pointillés : résultats numériques)

Les résultats reprennent la même conclusion émise en chapitre III en ce qui concerne l'indice de dispersion entre les résultats expérimentaux et numériques, dû à la distribution

granulométrie numérique de départ qui est limitée par la génération des cellules de contacts engendrant l'augmentation du temps de calcul. Mais hormis ce point, nous remarquons des tendances assez similaires entre l'expérience et la simulation pour chaque vitesse d'agitation (cf. Tableau 24)

Tableau 24 : Résultats statistiques granulométriques aux différentes vitesses

	300 tr/min		600 tr/min		900 tr/min	
Unité ( $\mu\text{m}$ )	Moyenne	Écart type	Moyenne	Écart type	Moyenne	Écart type
Expérience	556	547	488	254	364	211
Simulation	2057	996	974	417	864	419

On note les observations suivantes :

- Pour la vitesse à 300 tr/min, les résultats obtenus montrent la formation de granulés assez gros avec un tracé de distribution granulométrique bimodale, où deux diamètres moyens sont retenus, un à 400  $\mu\text{m}$  expérimentalement et 1627  $\mu\text{m}$  numériquement puis 2100  $\mu\text{m}$  expérimentalement et 3800 numériquement.
- À 600 tr/min, des distributions granulométriques plus resserrées sont obtenues, avec une bonne concordance entre les résultats expérimentaux et numérique. Les diamètres moyens retenus sont de 488  $\mu\text{m}$  en expérience et 974  $\mu\text{m}$  en simulation.
- Pour le cas d'étude à 900 tr/min, une distribution granulométrique plus resserrée a été remarquée, avec un diamètre moyen expérimental à 364  $\mu\text{m}$  et numérique à 864  $\mu\text{m}$ .

Nous pouvons donc conclure que le cisaillement, directement reliée à la rotation de la pale d'agitation a un effet notable sur la répartition granulométrique finale. Il apporte l'énergie au système et agit sur les fréquences de collisions entre particules, puis entre les grains permettant les phases de croissance et d'attrition.

Il est à noter que dans la littérature, ce paramètre fait débat au niveau expérimental. Les travaux de Saleh *et al.*, ont montré qu'une augmentation de la vitesse de l'agitateur engendre une augmentation du diamètre moyen des grains (Saleh *et al.*, 2005), alors que l'étude de Ramaker *et al.*, (Ramaker *et al.*, 1998) irait dans notre direction (cf. figure 67).

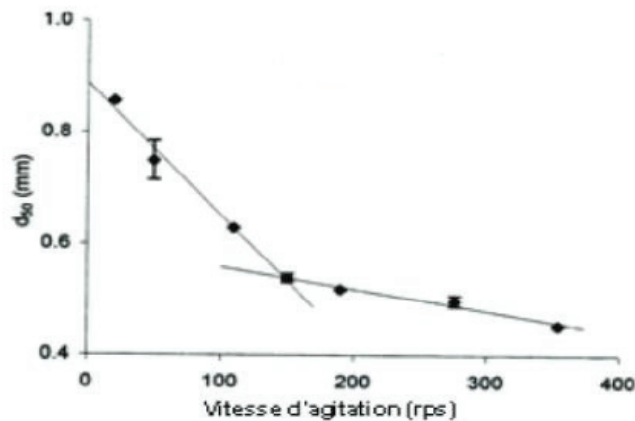


Figure 67 : Effet de la vitesse de cisaillement sur le  $d_{50}$  (Ramaker *et al.*, 1998)

Pour aller plus loin, il conviendrait d'étudier l'influence du cisaillement au cours du temps, pour comprendre plus précisément l'influence de ce paramètre à la fois sur les mécanismes de nucléation puis croissance/attribution.

## 2.2. Effet de l'émoteur

Dans cette étude, l'effet de l'utilisation de l'émoteur a été traité. Pour rappel, le granulateur utilisé est doté d'un émoteur tournant à une vitesse entre 300 et 3000 tr/min. Son utilité principale c'est de casser les gros agglomérats qui se forment au cours du temps. Pour voir cela plus en détails, des simulations ont été menées dans la cuve de 0,5 L à une vitesse d'agitation de la turbine constante à 600 tr/min, ainsi, deux cas d'études ont été pris, avec ou sans émoteur tournant à une vitesse de 600 tr/min. Les profils de vitesses des particules sont tracés en figure 68 pour un certain pas de temps. Ceci montre dans un premier temps l'importance de la présence de l'émoteur, vu que les particules qui granulent sans émoteur tournent à une vitesse moyenne aux alentours de 1,28 m/s tandis que celle qui granulent avec émoteur ont un profil de vitesse plus rapide avec une moyenne à 10,14 m/s. Ce phénomène

est relié à l'énergie de surface appliquée entre les particules où de gros agglomérats se forment et alourdissent le mouvement des petits granules formés dans la cuve. Les images sur la figure 69 montrent l'état des granules dans la cuve avec et sans émotteur où l'impression qu'un seul agglomérat est formé dans la cuve sans émotteur, tandis que pour l'autre, les particules passent au contact de l'émotteur pour rupture.

La figure 70 illustre la répartition granulométrique numérique avec et sans émotteur : le diamètre moyen et l'écart type sont respectivement 974 et 417 avec émotteur ainsi que 1394 et 741 sans émotteur. On note l'effet de l'émotteur qui conduit à une taille moyenne plus petite et à une répartition granulométrique plus resserrée, effet bien connu expérimentalement. Numériquement, c'est le critère de rupture du modèle du modèle JKR présenté dans la partie bibliographique 2.2.2.c qui permet de tenir compte des forces de cisaillement engendrées par l'agitateur et l'émotteur, et donc de rompre partiellement les contacts entre les gros agrégats.

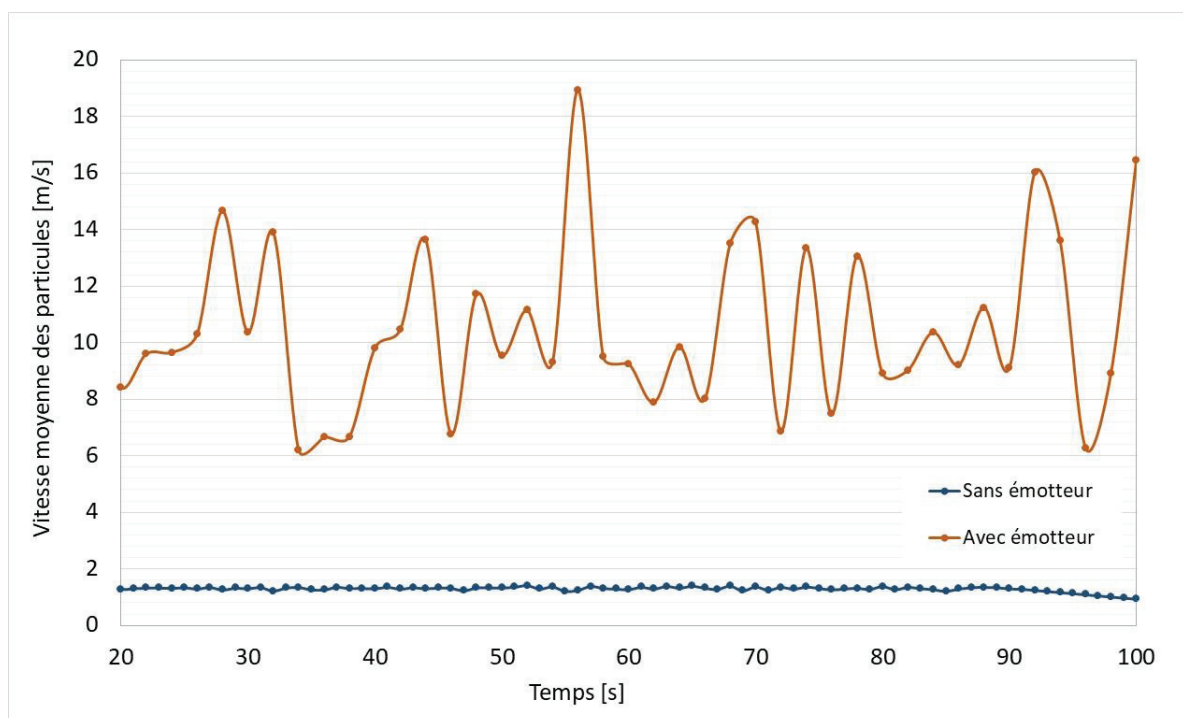


Figure 68 : Vitesse moyenne des particules dans la cuve avec et sans émotteur

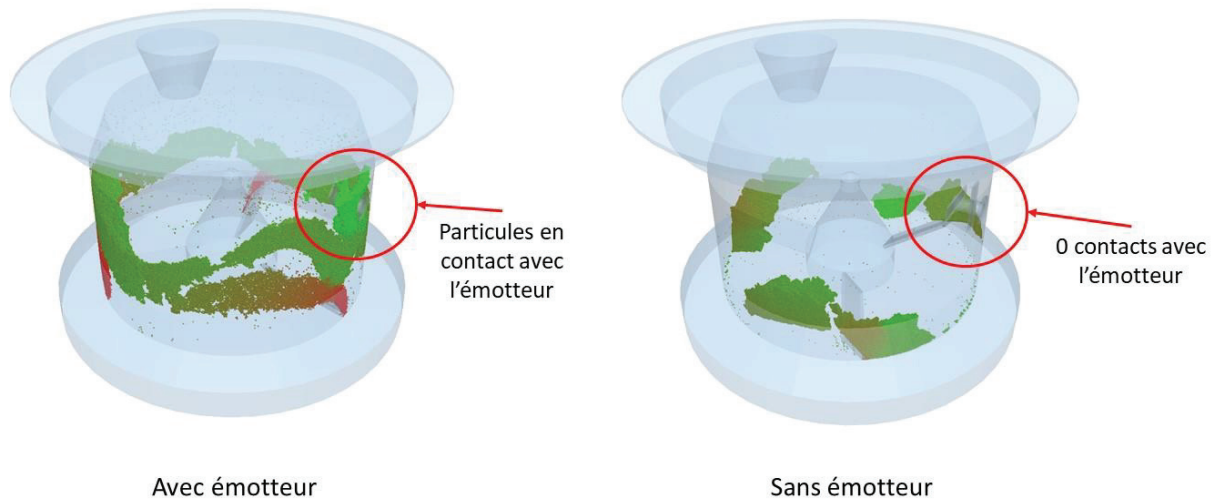


Figure 69 : État des particules dans la cuve avec et sans émotteur

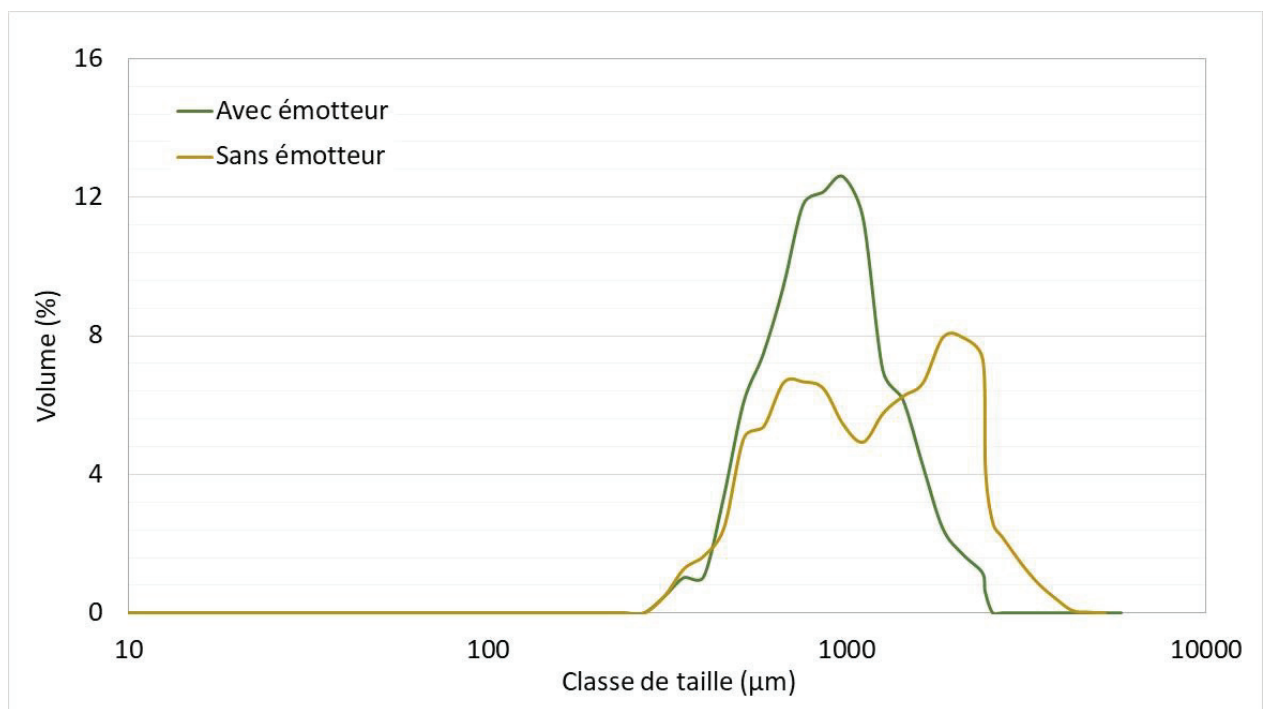


Figure 70 : Distributions granulométriques numériques des granulés en fin de granulation avec et sans et sans émotteur

### 2.3. Effet de la méthode d'ajout du liant

La méthode d'ajout du liant représente une propriété très importante dans le procédé de granulation humide pour une production optimale de granulés aux propriétés voulues. Ce paramètre opératoire a été également étudié par simulations dans ce chapitre pour faire une évaluation numérique de son effet à l'intérieur de la cuve ainsi que sur la taille des granulés obtenus.

Deux méthodes d'ajout ont été testées dans la cuve de 4L avec une vitesse d'agitation du rotor et de l'émetteur à 600 tr/min pour 100.000 particules simulées dans les deux cas. Le diamètre moyen de départ ainsi que l'écart type sont respectivement de 1269  $\mu\text{m}$  et 203  $\mu\text{m}$ .

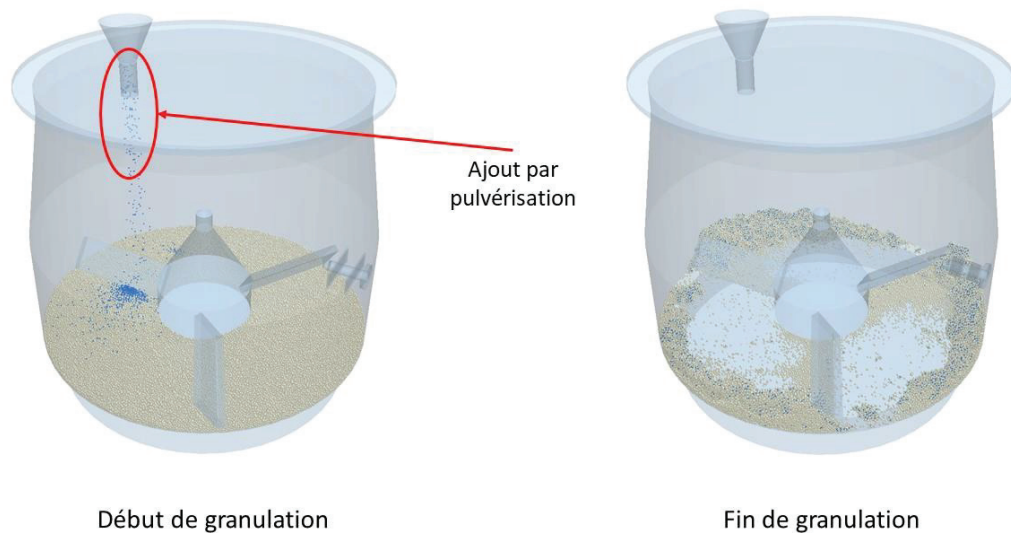
La première méthode a été utilisée lors des essais du chapitre III et a consisté en l'ajout du liant par pulvérisation comme montré sur la figure 71 sous forme de particules de poudre qui font office de liquide de mouillage. Les particules de liant sont au nombre de 20.000 particules et ont les mêmes propriétés de taille que celles de la poudre. Ces 20.000 particules sont comprises dans les 100.000 particules au total. L'énergie de surface dans ce cas est donc appliquée aux particules liantes.

La deuxième méthode a considéré la méthode classique d'ajout du liant entièrement dans la cuve directement avec la poudre. Celle-ci est corrélée numériquement à l'application de l'énergie de surface directement entre les particules (figure 72).

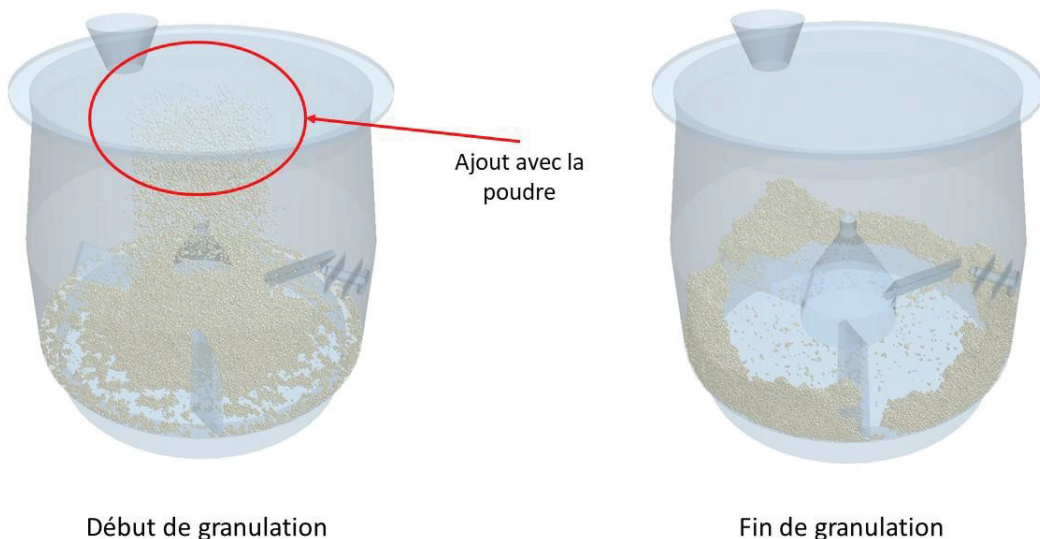
Les premiers résultats ont caractérisé les nombres de coordination en fonction du temps par méthode tracés en figure 73.

Pour la méthode d'ajout par pulvérisation, le nombre de coordination moyen est aux alentours de 4. Ce qui veut dire que chaque particule est en contact en moyenne avec plus au moins 4 particules au cours de la granulation. En ce qui concerne la méthode d'ajout avec la poudre, son tracé de nombre de coordination montre une moyenne entre 2 à 3 contacts par particules.

Le fait d'appliquer l'énergie de surface directement entre les particules dans la cuve fait augmenter certes l'effet de cohésion entre les particules, mais par effet de rupture avec l'utilisation de l'émoteur le nombre de coordination ne fluctue pas énormément. En ce qui concerne la méthode d'ajout par pulvérisation, le nombre de coordination est légèrement plus élevé d'un contact par particule vu que la formation des granules se fait lors d'un contact direct d'une particule de liant avec plus au moins 4 particules de poudre.



*Figure 71 : Méthode d'ajout par pulvérisation*



*Figure 72 : Méthode d'ajout avec la poudre*



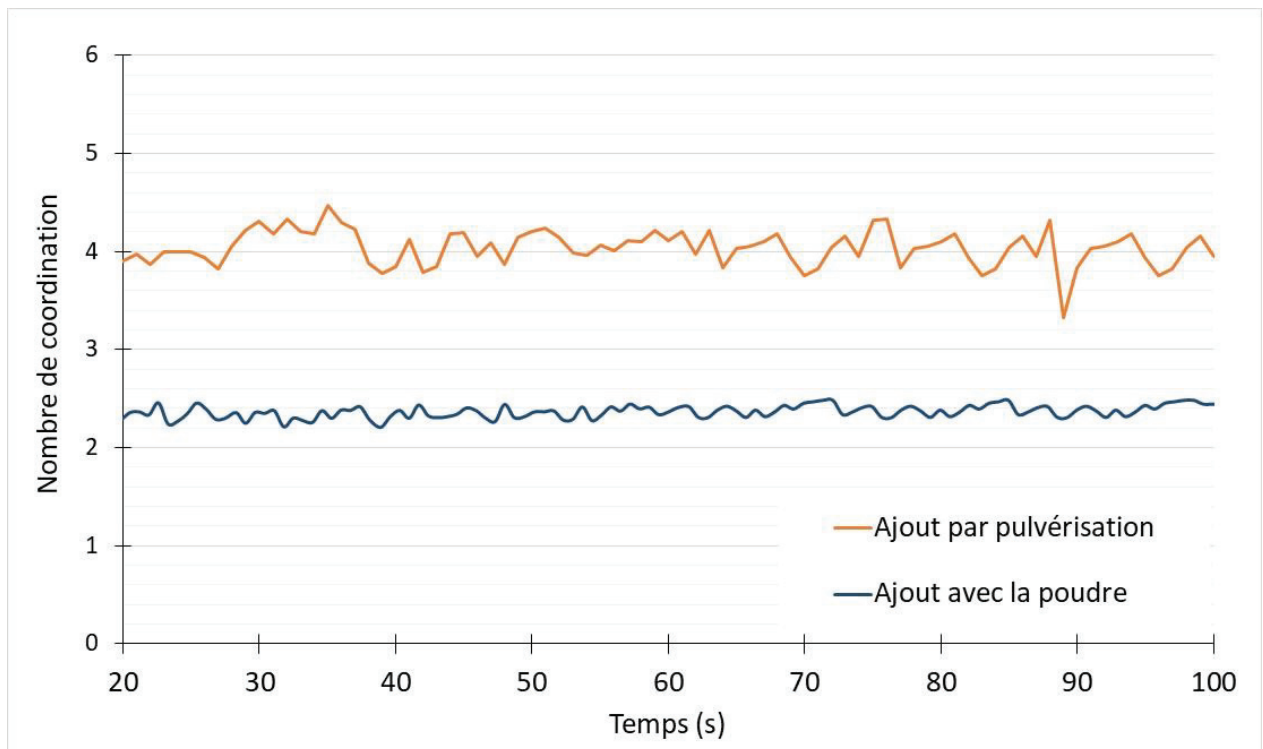


Figure 73 : Nombre de coordination par méthode

Les résultats des distributions granulométriques pour les deux méthodes sont tracés en figure 74. On note donc une distribution plus resserrée et monomodale pour la méthode d'ajout par pulvérisation avec une répartition granulométrique d'un diamètre moyen de 2654  $\mu\text{m}$  et un écart type de 565. Quant à la méthode d'ajout avec la poudre, elle est marquée par une répartition granulométrique bimodale avec un diamètre moyen global de 2702  $\mu\text{m}$  et un écart type à 733  $\mu\text{m}$ . Ces résultats mènent à conclure que les deux méthodes donnent des distributions à des diamètres moyens assez proches en nombres mais pas en forme.

Cet essai a également été marqué par le temps de calcul pour chaque méthode. Ceci a légèrement été plus important pour la méthode d'ajout avec la poudre, vu que le temps de contact entre les particules est plus élevé, ce qui engendre une formation de cellule de contacts plus importante.

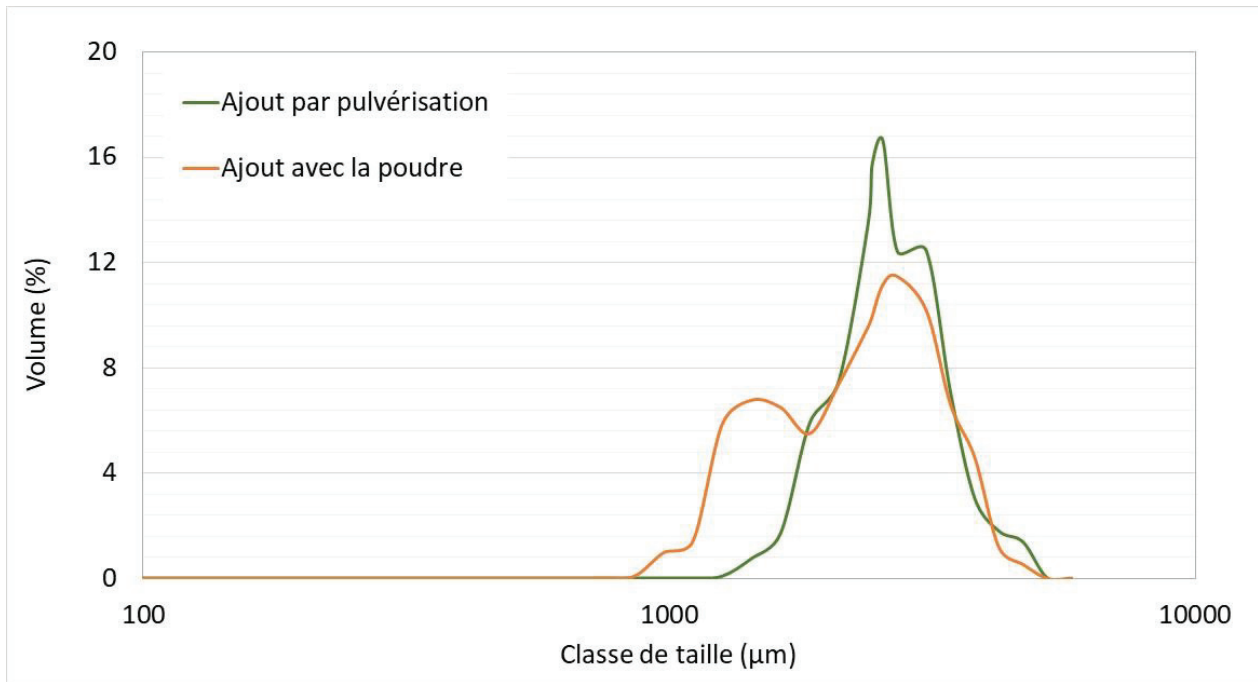


Figure 74 : Distributions granulométriques numériques des granulés en fin de granulation par deux méthodes d'ajout du liant

### 3. Étude du changement d'échelle

L'objectif de cette partie est d'étudier les possibilités du modèle en vue de l'utiliser comme un outil d'aide à des problématiques de changement d'échelle. Les deux volumes de cuves de granulateur à fort taux de cisaillement de 0,5 L et de 4 L ont été exploitées.

Les diamètres ainsi que les hauteurs des deux cuves sont resumés dans le tableau 25.

Tableau 25 : dimensions des cuves de granulation de 0,5 et de 4L

	Unité	Cuve de 0,5 L	Cuve de 4L
Hauteur	[cm]	14	20
Diamètre		10	16
Taille agitateur		4,5	7

#### 3.1. Rappels des principaux nombres adimensionnels

La condition de fonctionnement de cette démarche est de vérifier les aspects de similitude à prendre en compte. Parmi ces similitudes, on retrouve classiquement :

Les similitudes géométriques : celles-ci sont souvent connues et imposées par le fabricant avec une précision sur le diamètre et la hauteur de la cuve ainsi que les dimensions de la turbine et de l'émoteur ;

Les similitudes cinématiques permettant de caractériser le mouvement et les trajectoires des particules à différentes échelles ;

Les similitudes dynamiques permettant d'avoir des rapports de forces constants à différentes échelles ;

Les similitudes thermiques et chimiques : ceci n'est pas exploité dans ce cas, vu qu'aucune réaction chimique ou transfert thermique ne soit pris en compte.

Cela mène donc aux calculs des nombres adimensionnels qui sont le nombre de Newton ( $N_p$ ), le nombre de Froude ( $Fr$ ), le nombre de Reynolds ( $Re$ ) ainsi que la vitesse en bout de pale, où pour des systèmes similaires comme annoncé dans les conditions, ces nombres doivent avoir les mêmes valeurs numériques.

- Nombre de Newton :

$$N_p = \frac{P}{(\rho \times n^3 \times d^5)} \dots\dots\dots (48)$$

- Nombre de Froude :

$$Fr = \frac{n^2 \times d}{g} \dots\dots\dots (49)$$

- Nombre de Reynolds :

$$Re = \frac{d^2 \times n \times \rho}{\eta} \dots\dots\dots (50)$$

- Vitesse en bout de pale :

$$\pi n d = cste \dots\dots\dots (51)$$

Avec  $P$ ,  $\rho$ ,  $n$ ,  $d$ ,  $\eta$ ,  $g$ , respectivement : la puissance requise par la turbine ou le moteur [W], la densité spécifique des particules [ $\text{kg/m}^3$ ], la vitesse de la turbine [tr/s], diamètre ou rayon des pales de la turbine [m], viscosité dynamique [Pa.s] et gravité [ $\text{m/s}^2$ ].

Excepté pour le nombre de Newton, les critères de changement d'échelle reviennent à écrire:

$$\frac{n_2}{n_1} = \left[ \frac{d_1}{d_2} \right]^a \dots\dots\dots (52)$$

1 et 2 étant les deux échelles d'étude. La valeur de  $a = 2$  correspond à maintenir le nombre de Reynolds constant,  $a = 1$  correspond à maintenir la vitesse en bout de pale constante, alors que  $n = 0,5$  correspond à un nombre de Froude constant. Dans leur étude, Tao *et al.*, préconisent  $a = 0,8$  qui a été montré expérimentalement pour fournir une contrainte de cisaillement similaire à différentes échelles, avec des résultats de mise à l'échelle plutôt convaincants (Tao *et al.*, 2015).

### 3.2. Étude du changement d'échelle

Dans cette étude, nous avons choisi comme critère d'extrapolation la vitesse en bout de pale. Ca se rapproche des conditions préconisées par Tao *et al.*, tout en gardant un rapport de similitude purement physique (Tao *et al.*, 2015).

Le tableau 26 résume les valeurs des nombres sans dimensions (uniquement la partie  $nd^a$ ,  $a=2, 1$  et  $0,5$  correspondant à maintenir constant respectivement le nombre de Reynolds, la vitesse en bout de pale et le nombre de Froude) aux deux échelles de travail.

Tableau 26 : Valeurs des différents nombres sans dimensions

	d (cm)	N (tr/min)	a = 2 (Re)	a = 1 (vitesse)	a = 0,5 (Fr)
<b>4L</b>	7	600	2,94E+04	4,20E+03	1,59E+03
<b>0,5L</b>	4,5	900	1,82E+04	4,05E+03	1,91E+03

On a donc cherché à comparer la taille finale des granulés et leur écart type pour une production de lots à une échelle laboratoire (0,5L avec une vitesse d'agitation de 900 tour/min) et pilote (4L avec une vitesse d'agitation de 600 tour/min). Dans les 2 cas, la vitesse de l'émoteur a été maintenue à 600 tour/min.

Nous pouvons donc tracer la répartition granulométrique des agglomérats finaux, à la fois d'un point de vue expérimentale et numérique (cf. figure 75).

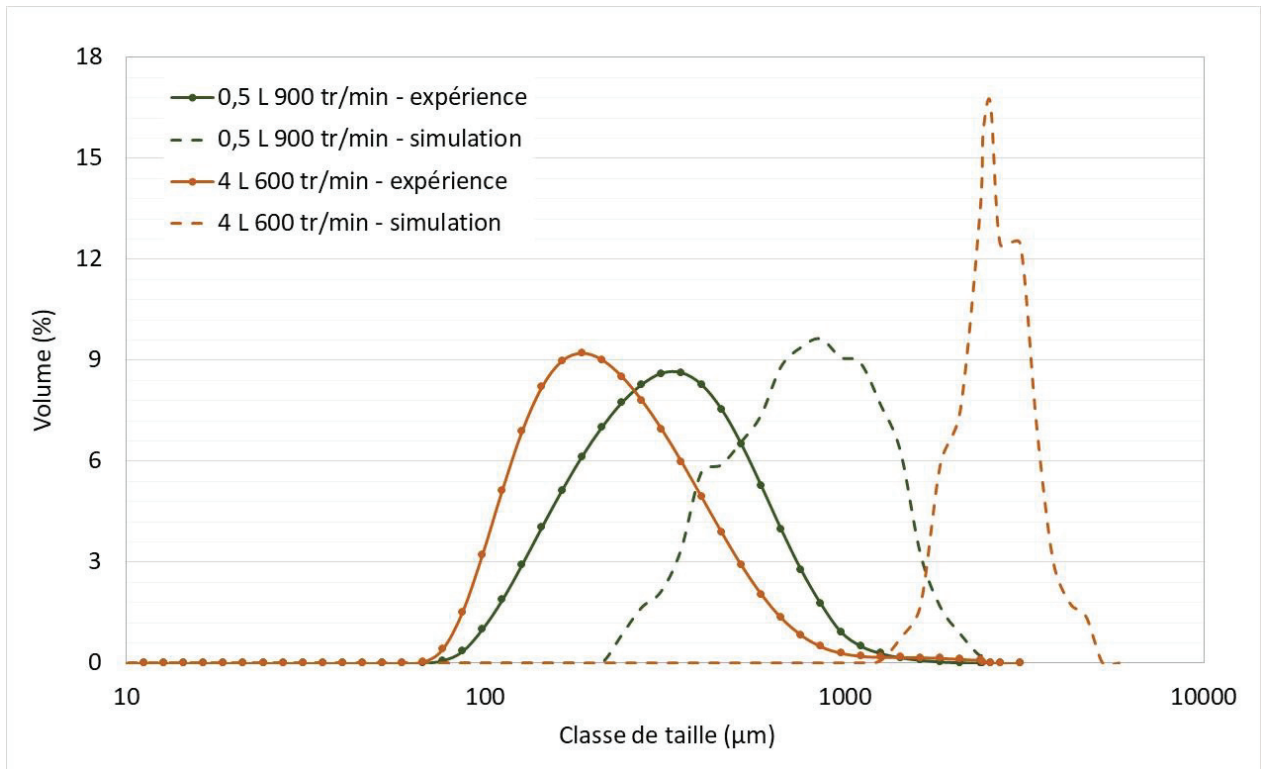


Figure 75 : Répartition granulométrique expérimentale et numérique pour la cuve de 0,5 L (900 tour/min) et pour la cuve de 4L (600 tour/min)

Le tableau suivant résume les diamètres moyens et les écarts type.

Tableau 27 : Résultats statistiques granulométriques du changement d'échelle

	(µm)	Début granulation		Fin granulation		Rapport fin/début	
		moyenne	Écart type	moyenne	Écart type	moyenne	Écart type
4L	expérimentale	152	32	273	215	1,8	6,7
	numérique	1269	203	2654	565	2,1	2,8
0,5 L	expérimentale	185	50	363	231	2,0	4,6
	numérique	596	95	864	419	1,4	4,4

On peut déduire de ce tableau que quelque soit le volume de la cuve, la taille moyenne du granulé est d'environ deux fois la taille de la particule initiale (entre 1,4 et 2,1) et ce à la fois expérimentalement et numériquement.

Au niveau de l'étalement de la distribution, l'écart type lié au changement d'échelle n'est pas identique, mais l'ordre de grandeur reste respecté. Il conviendrait désormais d'ajuster sur la même méthodologie de similitude afin d'affiner les résultats.

Ainsi le modèle développé semble pertinent pour prédire la taille finale des granulés à 0,5L et 4L. Il peut donc être utilisé comme un outil pour sécuriser le changement d'échelles. Il conviendrait par la suite de consolider les résultats en s'intéressant à d'autres critères d'extrapolation (géométrique, dynamique, ...).

#### **4. Conclusion**

Dans ce dernier chapitre, deux études autour de la granulation humide ont été exposées. La première partie a consisté en une étude paramétrique sur l'effet de trois différents paramètres opératoires où dans un premier temps l'effet de la vitesse d'agitation de la turbine a été traité dans la cuve de 4L. Dans cette étude, des essais expérimentaux et numériques de granulation humide ont été menés à trois vitesses d'agitation de la turbine à savoir 300, 600 et 900 tr/min. Les résultats ont caractérisé les granulés obtenus par répartitions granulométriques, où les données expérimentales et numériques ont vu une bonne concordance malgré la présence d'un indice de dispersion dû à un écart entre les tailles des particules de départ.

Par la suite, une étude de l'effet de l'émetteur a été exposée par deux simulations avec et sans émetteur dans la cuve de 0,5L. Les résultats de distributions granulométriques de cette étude ont montré numériquement le rôle de l'émetteur dans l'obtention de granulés de taille moyenne plutôt petite. Ceci étant déjà bien démontré expérimentalement, le but était de voir l'effet de la rupture présente dans le modèle JKR numériquement.

Enfin, l'effet de la méthode d'introduction du liant a été exploité numériquement avec des simulations dans la cuve de 4L. Deux méthodes d'ajout ont été essayées. La première par ajout direct du liant sous forme de particules directement avec la poudre de MCC, la fonction de

liant est donc appliquée directement entre les particules par énergie de surface entre les particules. La deuxième méthode a consisté en l'ajout des particules de liant par pulvérisation au cours du temps sur le lit de poudre où l'énergie de surface est appliquée à ce niveau. Les résultats de distributions granulométriques des granulés ont montré de meilleures tendances avec la méthode d'ajout par pulvérisation.

Dans la deuxième partie, une étude sur le changement d'échelle a été menée par l'exploitation de la vitesse en bout de pale de deux volumes de cuves de granulateur à fort taux de cisaillement à 0,5L et 4L.

Nous avons calculé différents nombres adimensionnels caractéristiques et nous avons choisi de maintenir constant celui caractéristique de la vitesse d'agitation en bout de pales.

Par la suite les calculs d'extrapolation ont mené à une comparaison des tailles finales des granulés pour des productions de lots de granulés à l'échelle laboratoire 0,5 L à 900 tr/min et pilote 4L à 600 tr/min. Vu les résultats obtenus, nous avons pu conclure que l'extrapolation a permis de conduire à des granulés de propriétés d'usage similaires en terme de répartition granulométrique. Ainsi, le modèle développé peut également être utilisé à différentes échelles.





## **Conclusion générale**

## 1. Bilan des travaux

Ce travail de thèse a porté sur l'étude du procédé de granulation humide d'un point de vue expérimental et numérique. Le but était de développer des méthodes de calculs prédictives qui viennent appuyer les conclusions tirées des récentes études expérimentales, mais aussi d'essayer de mieux appréhender tous les phénomènes complexes autour du procédé de granulation humide qui rendent difficiles la compréhension expérimentale et le changement d'échelle.

Lors d'une granulation humide, les attributs obtenus doivent être quantifiés et qualifiés dans un besoin industriel précis. Donc l'amélioration des propriétés physiques, mécaniques et d'écoulement des granulés est nécessaire. Expérimentalement, le suivi du couple de l'arbre d'agitation donne des informations temporelles, mais elles restent limitées par rapport à la qualité finale des granulés. De ce fait, un suivi temporel de la cinétique de croissance des granulés s'avère nécessaire.

Les méthodologies prédictives adoptés pour ce travail ont donc consisté en le développement d'un modèle multi-physique/échelle par la méthode des éléments discrets (DEM) pour modéliser et simuler le procédé dans un premier temps, et par la suite mettre en avant un outil numérique pour la prédiction de la croissance des particules de poudres testées. Pour réaliser ce modèle, le travail a été divisé en plusieurs parties.

Dans le premier chapitre de cette thèse, une synthèse bibliographique a été divisée en deux parties. La première a permis de mettre en évidence les aspects expérimentaux de la granulation en général et de la granulation humide à fort taux de cisaillement plus en détails. Un rappel sur les travaux récents sur ce sujet a été exposé. De cette partie, nous avons conclu et souligné la complexité du procédé de granulation humide reliée à ses différents mécanismes. Cette complexité s'articule également autour des effets des paramètres opératoires qui entrent en jeu. La nécessité de s'intéresser à une approche numérique pour compléter l'approche expérimentale a été abordée.

Dans la seconde partie bibliographique, la granulation humide a été synthétisée d'un point de vu numérique. Les différentes notions et méthodes en introduction à la simulation et la modélisation de ce procédé ont été décrites. Nous avons retenu que quatre méthodes numériques permettent de modéliser ce procédé, à savoir : l'analyse dimensionnelle, la

modélisation par bilans de population, la modélisation par éléments discrets et enfin les modèles hybrides qui consistent à coupler deux ou plusieurs méthodes à la fois. Les conclusions nous ont mené à dire que malgré la facilité de mise en œuvre de l'analyse dimensionnelle ainsi que la pertinence de la modélisation par bilans de population, leurs applications nous semblaient limitantes pour ce procédé où la dynamique des particules joue un rôle essentiel. La modélisation par éléments discrets a retenu notre attention car elle permet de tenir compte de la trajectoire des particules et d'ajouter des phénomènes complexes au niveau de chaque contact entre particules. Nous avons donc décrit le principe de la méthode, ainsi que le modèle de cohésion que nous avons retenu pour cette étude (modèle JKR). Enfin, nous nous intéresserons aux travaux récents de modélisation en DEM en granulation humide.

L'objectif du deuxième chapitre est de décrire la méthodologie de calibration nécessaire au développement du modèle. Cette calibration repose sur l'ajustement de paramètres numériques à l'aide de résultats expérimentaux liés à la mesure de la fluidité des poudres. La méthode a consisté à tester dans un premier temps la fluidité de poudres pharmaceutiques non granulées et granulées en mesurant les angles de repos statique au moyen d'un testeur de poudre (Hosokawa Powder Tester). Numériquement, un paramètre pour les poudres non cohésives (coefficient de frottement statique) et deux paramètres pour les poudres cohésives (énergie de surface et coefficient de frottement statique) sont nécessaires pour la calibration du modèle.

Les résultats de cette étude de calibration ont été validés par la suite avec succès au moyen d'essais de volumétrie et de mélange de particules dans un tambour tournant. Cette validation nous a permis de conclure que nous ne pouvions pas nous affranchir d'essais expérimentaux pour la calibration, mais un seul test expérimental simple à mettre en œuvre conduit au développement d'un modèle prédictif fiable.

Ainsi, nous avons pu développer ce modèle pour modéliser un procédé plus complexe dans le 3<sup>ème</sup> chapitre. En effet, le procédé de granulation humide à fort taux de cisaillement engendre des problématiques de mélange, mais également de cohésion.

La modélisation et la simulation de ce procédé a donc été abordée dans ce chapitre en parallèle d'une étude expérimentale en testant deux cuves de granulateur à 4L et à 0,5L. Les

résultats des distributions granulométriques obtenus ont servi de base pour une comparaison avec les résultats numériques.

L'étude numérique a consisté d'abord à mettre en place la méthode prédictive qui tient compte de la mécanique et de la dynamique du procédé au moyen de simulations numériques résolues par le biais d'un logiciel commercial EDEM. L'exploitation des données dans ce logiciel n'a pas permis d'accéder aux résultats de granulométries finales, ce qui a nécessité le développement d'un outil de post-traitement dans un logiciel tierce. Ce code nous a donc permis de faire un suivi temporel de la formation des granules. Les tests numériques ont été fait avec une progression au niveau du nombre de particules afin de nous assurer de la robustesse de l'outil. Les résultats obtenus à l'issue de cette étude ont montré une comparaison expérimentale et numérique des distributions granulométriques des granules. Cette comparaison n'a pas vu une conformité totale pour cause de génération de particules numériques de départ. Néanmoins les essais menés sur les deux échelles à 0,5 L et 4 L ont engendré des distributions granulométriques réaliste et avec des ratios de tailles des granules comparables aux deux échelles avant et après granulation.

Dans le dernier chapitre, une étude paramétrique a été menée sur les effets des paramètres opératoires sur les tailles des granules produits. Les paramètres testés sont :

- La vitesse d'agitation de la turbine : cette étude a été faite dans la cuve de 4L expérimentalement et numériquement. Trois vitesses d'agitation ont été testé à savoir 300, 600 et 900 tr/min. Les résultats de cette étude ont montré une bonne conformité entre les distributions expérimentale et numérique au niveau de la forme malgré un indice de dispersion dû à l'écart entre les particules de départ pour des raisons de calcul numérique.
- La présence ou non de l'émoteur : cette étude a été faite dans la cuve de 0,5L pour confirmer l'effet de l'absence de l'émoteur sur la formation de granules de taille plutôt importante. Ce paramètre nous a permis de valider numériquement l'effet de l'émoteur sur le fonctionnement du module de rupture inclus dans le modèle mécanique utilisé (JKR)
- Enfin, la méthode d'ajout du liant (corrélé à l'énergie de surface) a été exposée. Ceci en testant deux méthodes d'ajout : par pulvérisation de particules de liant dotée d'une

énergie de surface ou par ajout direct du liant avec la poudre initiale dans la cuve. Les résultats de cette étude ont permis de retenir la méthode d'ajout par pulvérisation vu la meilleure distribution granulométrique obtenue.

La dernière partie de ce chapitre a mis en examen une étude de changement d'échelle au moyen de nombres adimensionnels. Une exploitation en bout de pale pour deux volumes de cuves de granulateur (0,5L et 4L) a été faite. Les résultats obtenus nous ont permis de conclure sur la pertinence et l'utilité du modèle utilisé pour la prédiction de la taille finale des granulés sur les deux échelles pour un rapport de similitude physique.

En conclusion ce travail de recherche a permis de développer une nouvelle approche de modélisation basée sur la méthode des éléments discrets.

De ce fait, l'outil élaboré permet de prédire la cinétique de croissance et la distribution granulométrique des granulés. Il tient compte des propriétés intrinsèques de la poudre, des conditions opératoires, et de la géométrie de la cuve. Il a montré des résultats pertinents suite à une étude paramétrique et à une étude de changement d'échelle tout en tenant compte de la dynamique des particules simulées.

Le modèle est donc prometteur pour des simulations de granulation en générale et de granulation humide en particulier malgré les limitations rencontrées, ce qui donne une meilleure compréhension du procédé.

Cette approche reste toutefois à approfondir ce qui mène à plusieurs perspectives.

## 2. Perspectives de l'étude

Quelques perspectives sont donc listées ci-dessous pour pouvoir lever les limites actuelles du modèle :

- Le modèle JKR a été retenu dans un premier temps pour sa simplicité de mise en œuvre comme modèle d'adhésion. Néanmoins, il n'est probablement sans doute pas représentatif de tous les états d'agglomération au cours du processus (pendulaire, funiculaire, capillaire et gouttelettes). Un travail sur le modèle de cohésion évolutif au cours du temps reste à développer, il pourrait être complété par des mesures expérimentales par AFM notamment.
- Le modèle DEM pourrait être complexifier en intégrant des particules non sphériques, comme on peut le constater expérimentalement. Des géométries simples peuvent être réalisées en associant plusieurs particules sphériques. Des géométries plus complexes peuvent être importées à partir de morphologies expérimentales. La démarche restera la même mais les points de contacts entre particules étant multiples, les temps peuvent être considérablement augmentés.
- La granulation humide au sein de granulateurs à fort taux de cisaillement engendre l'augmentation de la température à l'intérieur de l'appareil. Cela nécessiterait de modéliser la génération de chaleur engendrée par le frottement entre les particules, ce qui est tout à fait possible en DEM. Un plus ample suivi expérimental et numérique de la thermique pourrait donc être envisagé avec le développement d'un modèle numérique thermique.
- La limitation des simulations lié au temps de calcul (qui peut dépasser deux semaines pour 100.000 particules). Ce problème nous a contraint à augmenter de façon fictive la taille des particules. Par ailleurs, il n'a pas été possible de faire toutes les simulations envisagées. Une solution envisageable consisterait à coupler la DEM aux bilans de populations. La DEM permettrait d'alimenter les noyaux d'agglomération et de dissociation des bilans, mais le couplage permettrait une résolution moins couteuse en temps.

- Un couplage DEM-CFD pourrait être complémentaire pour une meilleure représentation de l'état liquide du liant (force de trainée) en tenant compte des transferts hydriques.

Ainsi, le modèle JKR simplifié pourrait être agrémenté en un modèle multiphasique pour tenir compte des interactions entre la dynamique des particules solides (adhésion), l'état fluide du liant et ses interactions avec les particules (transferts hydriques) et enfin le suivi d'une cinétique thermique au cours de la granulation.





## Références bibliographiques

## Références :

- Alizadeh, M., Asachi, M., Ghadiri, M., Bayly, A., Hassanpour, A., 2018. A methodology for calibration of DEM input parameters in simulation of segregation of powder mixtures, a special focus on adhesion. *Powder Technology* 339, 789–800. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.08.028>
- Antonyuk, S., Khanal, M., Tomas, J., Heinrich, S., Mörl, L., 2006. Impact breakage of spherical granules: Experimental study and DEM simulation. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 45, 838–856. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2005.12.005>
- Badawy, S.I.F., Narang, A.S., LaMarche, K., Subramanian, G., Varia, S.A., 2012. Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics* 439, 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.011>
- Barlow, C.G., 1968. The granulation of powders. *Chemical Engineering Journal* 196–201.
- Barrasso, D., Eppinger, T., Pereira, F.E., Aglave, R., Debus, K., Bermingham, S.K., Ramachandran, R., 2015. A multi-scale, mechanistic model of a wet granulation process using a novel bi-directional PBM–DEM coupling algorithm. *Chemical Engineering Science* 123, 500–513. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2014.11.011>
- Barrasso, D., Ramachandran, R., 2012. A comparison of model order reduction techniques for a four-dimensional population balance model describing multi-component wet granulation processes. *Chemical Engineering Science* 80, 380–392. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2012.06.039>
- Bassam, F., York, P., Rowe, R.C., Roberts, R.J., 1990. Young's modulus of powders used as pharmaceutical excipients. *International Journal of Pharmaceutics* 64, 55–60. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(90\)90178-7](https://doi.org/10.1016/0378-5173(90)90178-7)
- Baxter, J., Abou-Chakra, H., Tüzün, U., Mills Lamprey, B., 2000. A DEM Simulation and Experimental Strategy for Solving Fine Powder Flow Problems. *Chemical Engineering Research and Design, Chemical Reaction Engineering* 78, 1019–1025. <https://doi.org/10.1205/026387600528139>
- Bednarek, X., Martin, S., Ndiaye, A., Peres, V., Bonnefoy, O., 2017. Calibration of DEM parameters on shear test experiments using Kriging method. *EPJ Web Conf.* 140, 15016. <https://doi.org/10.1051/epjconf/201714015016>
- Betz, G., Bürgin, P.J., Leuenberger, H., 2003. Power consumption profile analysis and tensile strength measurements during moist agglomeration. *International Journal of Pharmaceutics* 252, 11–25. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00601-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00601-4)
- Bock, T.K., Kraas, U., 2001. Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 52, 297–303. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00197-7](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00197-7)
- Bocquet, L., Charlaix, É., Restagno, F., 2002. Physics of humid granular media. *Comptes Rendus Physique* 3, 207–215. [https://doi.org/10.1016/S1631-0705\(02\)01312-9](https://doi.org/10.1016/S1631-0705(02)01312-9)
- Börner, M., Bück, A., Tsotsas, E., 2017. DEM-CFD investigation of particle residence time distribution in top-spray fluidised bed granulation. *Chemical Engineering Science* 161, 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2016.12.020>
- Börner, M., Michaelis, M., Siegmann, E., Radeke, C., Schmidt, U., 2016. Impact of impeller design on high-shear wet granulation. *Powder Technology* 295, 261–271. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.03.023>
- Bouillon-Camara, A.-L., 2005. Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse.
- Bouwman, A.M., Visser, M.R., Eissens, A.C., Wesselingh, J.A., Frijlink, H.W., 2004. The effect of vessel material on granules produced in a high-shear mixer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 23, 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.07.008>
- Cameron, I.T., Wang, F.Y., Immanuel, C.D., Stepanek, F., 2005. Process systems modelling and applications in granulation: A review. *Chemical Engineering Science, Granulation across the*

- length scales - 2nd International Workshop on Granulation 60, 3723–3750. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2005.02.004>
- Chaturbedi, A., Bandi, C.K., Reddy, D., Pandey, P., Narang, A., Bindra, D., Tao, L., Zhao, J., Li, J., Hussain, M., Ramachandran, R., 2017. Compartment based population balance model development of a high shear wet granulation process via dry and wet binder addition. *Chemical Engineering Research and Design* 123, 187–200. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2017.04.017>
- Chitu, T.M., Oulahna, D., Hemati, M., 2011a. Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties. *Powder Technology* 206, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.07.012>
- Chitu, T.M., Oulahna, D., Hemati, M., 2011b. Wet granulation in laboratory-scale high shear mixers: Effect of chopper presence, design and impeller speed. *Powder Technology* 206, 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.07.016>
- Collet, R., Oulahna, D., De Ryck, A., Jezequel, P.H., Martin, M., 2010. Mixing of a wet granular medium: Effect of the particle size, the liquid and the granular compacity on the intensity consumption. *Chemical Engineering Journal* 164, 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.07.012>
- Crüger, B., Salikov, V., Heinrich, S., Antonyuk, S., Sutkar, V.S., Deen, N.G., Kuipers, J.A.M., 2016. Coefficient of restitution for particles impacting on wet surfaces: An improved experimental approach. *Particuology* 25, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2015.04.002>
- Cundall, P.A., Strack, O.D.L., 1979. A discrete numerical model for granular assemblies. *Géotechnique* 1, 47–65. <https://doi.org/10.1680/geot.1979.29.1.47>
- D'alonzo, G.D., O'connor, R.E., Schwartz, J.B., 1990. Effect of Binder Concentration and Method of Addition on Granule Growth in a High Intensity Mixer. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16, 1931–1944. <https://doi.org/10.3109/03639049009028348>
- Denesuk, M., Smith, G.L., Zelinski, B.J.J., Kreidl, N.J., Uhlmann, D.R., 1993. Capillary penetration of liquid droplets into porous materials. *Journal of Colloid and Interface Science* 158, 114–120.
- Ennis, B.J., 1996. Agglomeration and size enlargement session summary paper. *Powder Technology* 88, 203–225. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(96\)03124-5](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(96)03124-5)
- Ennis, B.J., Tardos, G., Pfeffer, R., 1991. A microlevel-based characterization of granulation phenomena. *Powder Technology* 65, 257–272. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(91\)80189-P](https://doi.org/10.1016/0032-5910(91)80189-P)
- Faure, A., York, P., Rowe, R.C., 2001. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 52, 269–277. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00184-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00184-9)
- Flemmer, C.L., 1991. On the regime boundaries of moisture in granular materials. *Powder Technology* 66, 191–194. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(91\)80100-W](https://doi.org/10.1016/0032-5910(91)80100-W)
- Gabbott, I.P., Al Husban, F., Reynolds, G.K., 2016. The combined effect of wet granulation process parameters and dried granule moisture content on tablet quality attributes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 106, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.022>
- Gantt, J.A., Cameron, I.T., Litster, J.D., Gatzke, E.P., 2006. Determination of coalescence kernels for high-shear granulation using DEM simulations. *Powder Technology* 170, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2006.08.002>
- Gantt, J.A., Gatzke, E.P., 2005. High-shear granulation modeling using a discrete element simulation approach. *Powder Technology, Particle Technology Forum Special Issue* 156, 195–212. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2005.04.012>
- Hadzovic, E., 2008. Roller compaction of theophylline (Thesis). University\_of\_Basel. <https://doi.org/info:doi/10.5451/unibas-004641745>
- Hapgood, K.P., Litster, J.D., Biggs, S.R., Howes, T., 2002. Drop Penetration into Porous Powder Beds. *Journal of Colloid and Interface Science* 253, 353–366. <https://doi.org/10.1006/jcis.2002.8527>
- Hapgood, K.P., Litster, J.D., Smith, R., 2003. Nucleation regime map for liquid bound granules. *AIChE J.* 49, 350–361. <https://doi.org/10.1002/aic.690490207>

- Hare, C., Zafar, U., Ghadiri, M., Freeman, T., Clayton, J., Murtagh, M.J., 2015. Analysis of the dynamics of the FT4 powder rheometer. *Powder Technology, Pharmaceutical Particle Technology* 285, 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.04.039>
- Hassanpour, A., Kwan, C.C., Ng, B.H., Rahmanian, N., Ding, Y.L., Antony, S.J., Jia, X.D., Ghadiri, M., 2009. Effect of granulation scale-up on the strength of granules. *Powder Technology, Special Issue: 3rd International Workshop on Granulation: Granulation across the Length Scales* 189, 304–312. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2008.04.023>
- Hertz, H., 1882. Über die Berührung fester elastischer Körper. *J. reine und angewandte Mathematik* 156–171.
- Hofmaier, L., n.d. High shear granulation [WWW Document]. Glatt - Integrated Process Solutions. URL <https://www.glatt.com/en/processes/granulation/high-shear-granulation/> (accessed 7.3.22).
- Horisawa, E., Danjo, K., Sunada, H., 2000. Influence of Granulating Method on Physical and Mechanical Properties, Compression Behavior, and Compactibility of Lactose and Microcrystalline Cellulose Granules. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 26, 583–593. <https://doi.org/10.1081/DDC-100101273>
- Immanuel, C.D., Doyle, F.J., 2005. Solution technique for a multi-dimensional population balance model describing granulation processes. *Powder Technology, Particle Technology Forum Special Issue* 156, 213–225. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2005.04.013>
- Iveson, S.M., 2002. Limitations of one-dimensional population balance models of wet granulation processes. *Powder Technology, Control of Particulate Processes IV* 124, 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00026-8)
- Iveson, S.M., Beathe, J.A., Page, N.W., 2002. The dynamic strength of partially saturated powder compacts: the effect of liquid properties. *Powder Technology* 127, 149–161. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00118-3](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00118-3)
- Iveson, S.M., Litster, J.D., 1998. Growth regime map for liquid-bound granules. *AIChE Journal* 44, 1510–1518. <https://doi.org/10.1002/aic.690440705>
- Iveson, S.M., Litster, J.D., Hapgood, K., Ennis, B.J., 2001. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technology* 117, 3–39. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(01\)00313-8](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(01)00313-8)
- Jager, P.D., Bramante, T., Luner, P.E., 2015. Assessment of Pharmaceutical Powder Flowability using Shear Cell-Based Methods and Application of Jenike's Methodology. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104, 3804–3813. <https://doi.org/10.1002/jps.24600>
- Johnson, K. L., Johnson, Kenneth Langstreth, 1987. *Contact Mechanics*. Cambridge University Press.
- Kayrak-Talay, D., Litster, J.D., 2011. A priori performance prediction in pharmaceutical wet granulation: Testing the applicability of the nucleation regime map to a formulation with a broad size distribution and dry binder addition. *International Journal of Pharmaceutics, A priori Performance Predictions* 418, 254–264. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.04.019>
- Kendall, K., 1971. The adhesion and surface energy of elastic solids. *Journal of Physics D: Applied Physics* 4, 1186–1195. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/4/8/320>
- Ketterhagen, W.R., am Ende, M.T., Hancock, B.C., 2009. Process Modeling in the Pharmaceutical Industry using the Discrete Element Method. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98, 442–470. <https://doi.org/10.1002/jps.21466>
- Kristensen, H.G., 1988. Agglomeration of powders. *Acta Pharmaceutica Suecica* 187–204.
- Kristensen, H.G., Schaefer, T., 1987. Granulation: A Review on Pharmaceutical Wet-Granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 13, 803–872. <https://doi.org/10.3109/03639048709105217>
- Le Hir, A., 2001. *Pharmacie Galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Pharmacology: Good Practices of Manufacturing of Medicines, Eighth ed. Masson. ed. Paris.
- Lebaz, N., 2015. Modélisation de l'hydrolyse enzymatique de substrats lignocellulosiques par bilan de population (These de doctorat). Toulouse, INSA.
- Li, J., Tao, L., Buckley, D., Tao, J., Gao, J., Hubert, M., 2013. The Effect of the Physical State of Binders on High-Shear Wet Granulation and Granule Properties: A Mechanistic Approach to

- Understand the High-Shear Wet Granulation Process. Part IV. The Impact of Rheological State and Tip-speeds. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 102, 4384–4394. <https://doi.org/10.1002/jps.23750>
- Li, X., Dong, M., Li, S., Shang, Y., 2019. Experimental and theoretical studies of the relationship between dry and humid normal restitution coefficients. *Journal of Aerosol Science* 129, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2018.12.006>
- Litster, J.D., Hapgood, K.P., Michaels, J.N., Sims, A., Roberts, M., Kameneni, S.K., 2002. Scale-up of mixer granulators for effective liquid distribution. *Powder Technology, Control of Particulate Processess IV* 124, 272–280. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00023-2](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00023-2)
- Litster, J.D., Hapgood, K.P., Michaels, J.N., Sims, A., Roberts, M., Kameneni, S.K., Hsu, T., 2001. Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux. *Powder Technology* 114, 32–39. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(00\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(00)00259-X)
- Liu, P.Y., Yang, R.Y., Yu, A.B., 2013. DEM study of the transverse mixing of wet particles in rotating drums. *Chemical Engineering Science* 86, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2012.06.015>
- Luding, S., 1998. Collisions & Contacts between Two Particles, in: Herrmann, H.J., Hovi, J.-P., Luding, S. (Eds.), *Physics of Dry Granular Media*, NATO ASI Series. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 285–304. [https://doi.org/10.1007/978-94-017-2653-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-94-017-2653-5_20)
- Mangwandi, C., Adams, M.J., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2011. Effect of batch size on mechanical properties of granules in high shear granulation. *Powder Technology* 206, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.05.025>
- Mangwandi, C., Adams, M.J., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2010. Effect of impeller speed on mechanical and dissolution properties of high-shear granules. *Chemical Engineering Journal* 164, 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.05.039>
- McMillan, W.G., Teller, E., 1951. The Assumptions of the B.E.T. Theory. *J. Phys. Chem.* 55, 17–20. <https://doi.org/10.1021/j150484a003>
- Mesnier, A., 2019. Étude expérimentale et simulation de la ségrégation mécanique et thermique de billes millimétriques dans un séchoir de type tambour tournant.
- Mesnier, A., Rouabah, M., Cogné, C., Peczkalski, R., Vessot-Crastes, S., Vacus, P., Andrieu, J., 2019. Contact heating of bi-dispersed milli-beads in a rotary drum. Mechanical segregation impact on temperature distribution and on heating kinetic analyzed by DEM simulation. *Powder Technology* 354, 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.05.059>
- Mindlin, R.D., 1949. A Mathematical Theory of Photo-Viscoelasticity. *Journal of Applied Physics* 20, 206–216. <https://doi.org/10.1063/1.1698334>
- Mindlin, R.D., Deresiewicz, H., 1953. TIMOSHENKO'S SHEAR COEFFICIENT FOR FLEXURAL VIBRATIONS OF BEAMS (No. TR-10). COLUMBIA UNIV NEW YORK.
- Mirza, Z., Liu, J., Glocheux, Y., Albadarin, A.B., Walker, G.M., Mangwandi, C., 2015. Effect of impeller design on homogeneity, size and strength of pharmaceutical granules produced by high-shear wet granulation. *Particuology* 23, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2014.12.009>
- Morkhade, D.M., 2017. Comparative impact of different binder addition methods, binders and diluents on resulting granule and tablet attributes via high shear wet granulation. *Powder Technology* 320, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.07.038>
- Muguruma, Y., Tanaka, T., Tsuji, Y., 2000. Numerical simulation of particulate flow with liquid bridge between particles žsimulation of centrifugal tumbling granulator/ 9.
- Nakamura, H., Fujii, H., Watano, S., 2013. Scale-up of high shear mixer-granulator based on discrete element analysis. *Powder Technology* 236, 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.03.009>
- Nan, W., Wang, Y., Wang, J., 2016. Numerical analysis on the fluidization dynamics of rodlike particles. *Advanced Powder Technology* 27, 2265–2276. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2016.08.015>
- Narang, A.S., Badawy, S.I.F., 2018. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm*. Academic Press.

- Nasato, D.S., Goniva, C., Pirker, S., Kloss, C., 2015. Coarse Graining for Large-scale DEM Simulations of Particle Flow – An Investigation on Contact and Cohesion Models. *Procedia Engineering* 102, 1484–1490. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2015.01.282>
- Newitt, D.M., Conway-Jones, J.M., 1958. A contribution to the theory and practice of granulation. *The Institution of Chemical Engineers* 36, 422–442.
- Nguyen, D., Rasmuson, A., Thalberg, K., Niklasson Bjoörn, I., 2014. Numerical modelling of breakage and adhesion of loose fine-particle agglomerates. *Chemical Engineering Science* 116, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2014.04.034>
- Nguyen, T., Shen, W., Hapgood, K., 2009. Drop penetration time in heterogeneous powder beds. *Chemical Engineering Science* 64, 5210–5221. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2009.08.038>
- Osborne, J.D., Sochon, R.P.J., Cartwright, J.J., Doughty, D.G., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2011. Binder addition methods and binder distribution in high shear and fluidised bed granulation. *Chemical Engineering Research and Design, Special Issue on Agglomeration* 89, 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2010.08.006>
- Oulahna, D., Cordier, F., Galet, L., Dodds, J.A., 2003. Wet granulation: the effect of shear on granule properties. *Powder Technology* 130, 238–246. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00272-3](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00272-3)
- Parikh, D.M., 2016. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. CRC Press.
- Parikh, D.M., 1997. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. CRC Press.
- Perkins, M., Ebbens, S.J., Hayes, S., Roberts, C.J., Madden, C.E., Luk, S.Y., Patel, N., 2007. Elastic modulus measurements from individual lactose particles using atomic force microscopy. *International Journal of Pharmaceutics* 332, 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.032>
- Ph. Eur, 2017. *Pharmacopée Européenne*, 9ème édition.
- Poon, J.M.-H., Immanuel, C.D., Doyle, I., Francis J., Litster, J.D., 2008. A three-dimensional population balance model of granulation with a mechanistic representation of the nucleation and aggregation phenomena. *Chemical Engineering Science, Control of Particulate Processes* 63, 1315–1329. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2007.07.048>
- Poon, J.M.-H., Ramachandran, R., Sanders, C.F.W., Glaser, T., Immanuel, C.D., Doyle III, F.J., Litster, J.D., Stepanek, F., Wang, F.-Y., Cameron, I.T., 2009. Experimental validation studies on a multi-dimensional and multi-scale population balance model of batch granulation. *Chemical Engineering Science, 3rd International Conference on Population Balance Modelling* 64, 775–786. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2008.08.037>
- Rahmanian, N., Naji, A., Ghadiri, M., 2011. Effects of process parameters on granules properties produced in a high shear granulator. *Chemical Engineering Research and Design* 89, 512–518. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2010.10.021>
- Rajniak, P., Mancinelli, C., Chern, R., Stepanek, F., Farber, L., Hill, B., 2007. Experimental study of wet granulation in fluidized bed: Impact of the binder properties on the granule morphology. *International Journal of Pharmaceutics* 334, 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.040>
- Ramaker, J.S., Jelgersma, M.A., Vonk, P., Kossen, N.W.F., 1998. Scale-down of a high-shear pelletisation process: Flow profile and growth kinetics. *International Journal of Pharmaceutics* 166, 89–97. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00030-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00030-1)
- Ramkrishna, D., 2000. *Population Balances: Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering*. Elsevier.
- Reinhold, A., Briesen, H., 2012. Numerical behavior of a multiscale aggregation model—coupling population balances and discrete element models. *Chemical Engineering Science* 70, 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2011.06.041>
- Remy, B., Khinast, J.G., Glasser, B.J., 2011. Polydisperse granular flows in a bladed mixer: Experiments and simulations of cohesionless spheres. *Chemical Engineering Science* 66, 1811–1824. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.12.022>

- Ritala, M., Holm, P., Schaefer, T., Kristensen, H.G., 1988. Influence of Liquid Bonding Strength on Power Consumption During Granulation in a High Shear Mixer. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 14, 1041–1060. <https://doi.org/10.3109/03639048809151919>
- Rondet, E., Denavaut, M., Mandato, S., Duri, A., Ruiz, T., Cuq, B., 2012. Power consumption profile analysis during wet agglomeration process: Energy approach of wheat powder agglomeration. *Powder Technology* 229, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.06.035>
- Saleh, K., Guigon, P., 2009a. Mise en œuvre des poudres Granulation humide : bases et théorie. *Techniques de l'ingénieur Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique.* <https://doi.org/10.51257/a-v1-j2253>
- Saleh, K., Guigon, P., 2009b. Mise en œuvre des poudres Techniques de granulation humide et liants. *Techniques de l'ingénieur Médicaments et produits pharmaceutiques.* <https://doi.org/10.51257/a-v1-j2254>
- Saleh, K., Vialatte, L., Guigon, P., 2005. Wet granulation in a batch high shear mixer. *Chemical Engineering Science* 60, 3763–3775. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2005.02.006>
- Salústio, P.J., Machado, M., Nunes, T., Silva, J.P.S. e, Costa, P.C., 2020. Lactose monohydrate flow characterization using shear cell method. *Pharmaceutical Development and Technology* 25, 686–693. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1731531>
- Sarkar, S., Chaudhuri, B., 2018. DEM modeling of high shear wet granulation of a simple system. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 13, 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.01.001>
- Sato, Y., Nakamura, H., Watano, S., 2008. Numerical analysis of agitation torque and particle motion in a high shear mixer. *Powder Technology* 186, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.11.028>
- Scott, A.C., Hounslow, M.J., Instone, T., 2000. Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation. *Powder Technology* 113, 205–213. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(00\)00354-5](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(00)00354-5)
- Shi, D., McCarthy, J.J., 2008. Numerical simulation of liquid transfer between particles. *Powder Technology* 184, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.08.011>
- Simons, T.A.H., Weiler, R., Strege, S., Bensmann, S., Schilling, M., Kwade, A., 2015. A Ring Shear Tester as Calibration Experiment for DEM Simulations in Agitated Mixers – A Sensitivity Study. *Procedia Engineering, New Paradigm of Particle Science and Technology Proceedings of The 7th World Congress on Particle Technology* 102, 741–748. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2015.01.178>
- Sinnott, M., Cleary, P., 2003. 3D DEM simulations of a high shear mixer 6.
- Spillmann, A., Sonnenfeld, A., Rudolf von Rohr, P., 2008. Effect of Surface Free Energy on the Flowability of Lactose Powder Treated by PECVD. *Plasma Processes and Polymers* 5, 753–758. <https://doi.org/10.1002/ppap.200800069>
- Stevens, A.B., Hrenya, C.M., 2005. Comparison of soft-sphere models to measurements of collision properties during normal impacts. *Powder Technology* 154, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2005.04.033>
- Suresh, P., Sreedhar, I., Vaidhiswaran, R., Venugopal, A., 2017. A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chemical Engineering Journal* 328, 785–815. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.07.091>
- Tamrakar, A., Chen, S.-W., Ramachandran, R., 2018. A DEM Model-based Study To Quantitatively Compare The Effect Of Wet and Dry Binder Addition In High-shear Wet Granulation Processes. *Chemical Engineering Research and Design.* <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.12.016>
- Tan, B.M.J., Loh, Z.H., Soh, J.L.P., Liew, C.V., Heng, P.W.S., 2014. Distribution of a viscous binder during high shear granulation—Sensitivity to the method of delivery and its impact on product properties. *International Journal of Pharmaceutics* 460, 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.020>
- Tao, J., Pandey, P., Bindra, D.S., Gao, J.Z., Narang, A.S., 2015. Evaluating Scale-Up Rules of a High-Shear Wet Granulation Process. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104, 2323–2333. <https://doi.org/10.1002/jps.24504>



- Terashita, K., Nishimura, T., Natsuyama, S., Satoh, M., 2002. DEM Simulation of Mixing and Segregation in High-Shear Mixer. *Journal of the Japan Society of Powder and Powder Metallurgy* 49, 638–645. <https://doi.org/10.2497/jjspm.49.638>
- Thapa, P., Tripathi, J., Jeong, S.H., 2018. Recent trends and future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understanding and product development. *Powder Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.12.080>
- Thornton, C., 2015. *Granular Dynamics, Contact Mechanics and Particle System Simulations : A DEM study*, 1st ed, Particle Technology Series. Springer.
- Tsuji, Y., Tanaka, T., Ishida, T., 1992. Lagrangian numerical simulation of plug flow of cohesionless particles in a horizontal pipe. *Powder Technology* 71, 239–250. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(92\)88030-L](https://doi.org/10.1016/0032-5910(92)88030-L)
- Vandewalle, N., Lumay, G., Gerasimov, O., Ludewig, F., 2007. The influence of grain shape, friction and cohesion on granular compaction dynamics. *Eur. Phys. J. E* 22, 241–248. <https://doi.org/10.1140/epje/e2007-00031-0>
- Vivacqua, V., López, A., Hammond, R., Ghadiri, M., 2019. DEM analysis of the effect of particle shape, cohesion and strain rate on powder rheometry. *Powder Technology* 342, 653–663. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.10.034>
- Watano, S., Miyunami, K., 1995. Image processing for on-line monitoring of granule size distribution and shape in fluidized bed granulation. *Powder Technology* 83, 55–60. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(94\)02944-J](https://doi.org/10.1016/0032-5910(94)02944-J)
- Watano, S., Nakamura, H., 2019. Chapter 22 - Numerical Modeling for Wet Granulation Processes, in: Narang, A.S., Badawy, S.I.F. (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*. Academic Press, pp. 737–763. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810460-6.00015-4>
- Watano, S., Numa, T., Koizumi, I., Osako, Y., 2001. Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 52, 337–345. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(01\)00182-5](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(01)00182-5)
- Wilkinson, S.K., Turnbull, S.A., Yan, Z., Stitt, E.H., Marigo, M., 2017. A parametric evaluation of powder flowability using a Freeman rheometer through statistical and sensitivity analysis: A discrete element method (DEM) study. *Computers & Chemical Engineering* 97, 161–174. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2016.11.034>
- Zafar, U., Hare, C., Hassanpour, A., Ghadiri, M., 2014. Drop test: A new method to measure the particle adhesion force. *Powder Technology* 264, 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.04.022>

## **Annexes**

## Annexe I : Étude paramétrique expérimentale de granulation humide

Une série de lots a été préparée par granulation humide à 500 g de mélange dans le granulateur à fort taux de cisaillement, muni de la cuve de 4L.

Les détails sur les différents lots sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 28 : Étude paramétrique d'établissement d'un protocole expérimental

Lot	Formule		Paramètres opératoires		
	Diluant	Liant	Pré-mélange	Méthode d'ajout du liant	Vitesse + temps de granulation
1	97% m de Lactose FL100	3% m PVP K30 (à sec)	2 min sans émotteur à 100 tr/min	Mouillage par versement direct d'eau	5 min à 400 tr/min
2		Solution liante : 3% m PVP K30 + eau		Mouillage manuel avec la solution liante	
3				Pulvérisation par égouttement de la solution liante (Pompe Master Flex L/S)	10 min à 400 tr/min
4					10 min à 600 tr/min
5					10 min à 600 tr/min (Prélèvement de granulés chaque 2 min)
6		97% m de MCC sphères 100			

Les granulés produits ont été caractérisés selon leur taille par diffraction laser MasterSizer (Malvern 3000), forme par microscopie électronique à balayage (MEB), fluidité par un testeur de poudres (Hosokawa powder tester PT-X).

Les résultats obtenus pour chaque lot sont regroupés dans le tableau suivant avec :

DG : Distribution granulométrique

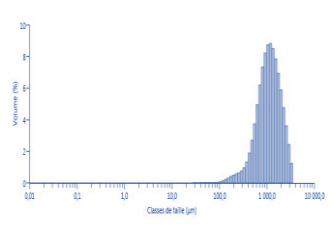
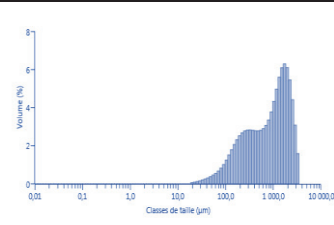
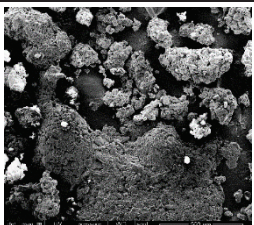
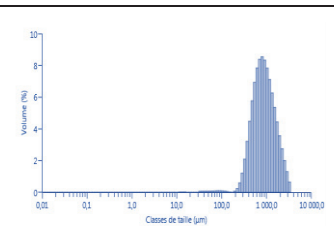
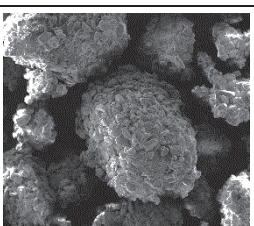
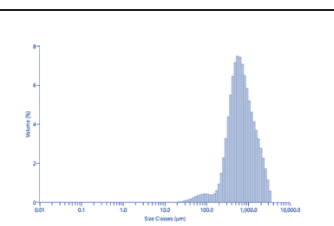
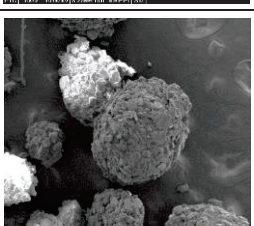
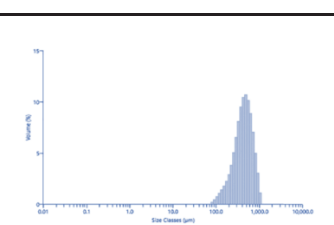
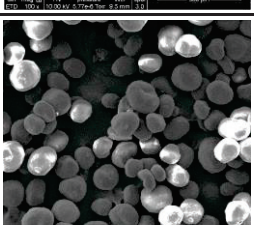
AR : Angle de repos

IF : Indice de fluidité

AàE : Aptitude à l'écoulement

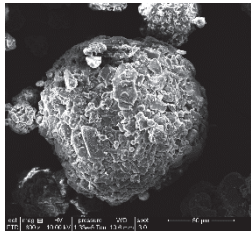
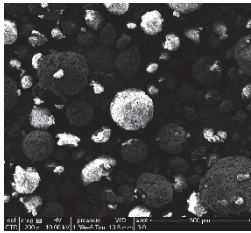
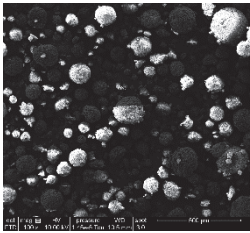
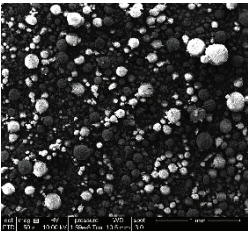
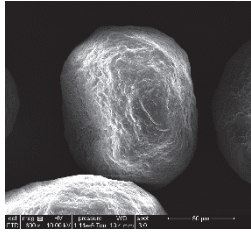
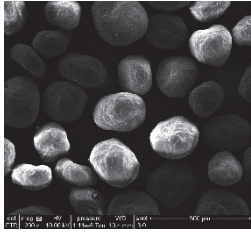
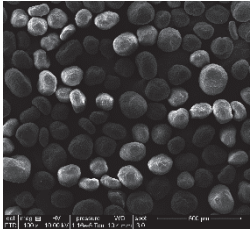
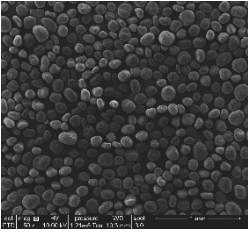
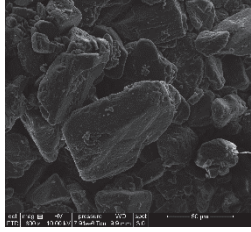
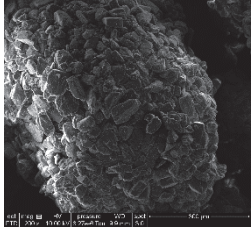
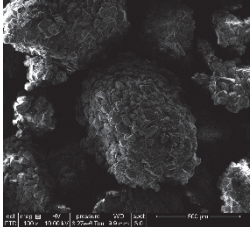
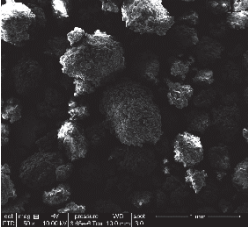
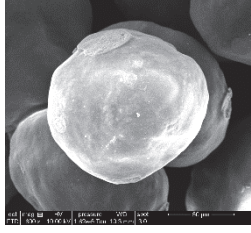
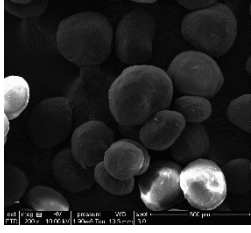
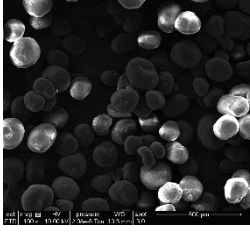
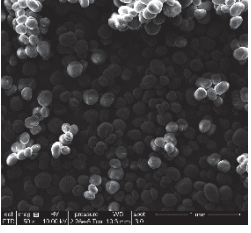
Le protocole retenu est celui utilisé pour les lots 5 et 6.

Tableau 29 : Résultats de l'étude paramétrique

Lot	DG en % de volume	Forme	AR - IF - AàE	Remarques
1	Gros granulés d'environ 2 cm de diamètre moyen	/	/	Gros granulés de forme irrégulière
2		/	AR : 36,2° IF : 64 AàE : Bonne	Granulés fragiles, Friction élevée
3	 		AR : 37,2° IF : 36 AàE : Correcte	Large DG, Granulés poreux et fragiles, Forme irrégulière
4	 		AR : 35° IF : 43,5 AàE : Bonne	DG plus étroite, Granulés denses de forme sphérique
5	 		AR : 32° IF : 67,5 AàE : Bonne	Granulés poreux, Forme plutôt sphérique
6	 		AR : 33,7° IF : 65 AàE : Bonne	- Granulés denses et lisses - Forme plutôt sphérique

## Annexe II : Images au microscope électronique à balayage du Lactose et de la MCC avant et après granulation à différentes échelles

Tableau 30 : Images au MEB à différentes échelles

Échelle	50 $\mu\text{m}$	300 $\mu\text{m}$	500 $\mu\text{m}$	1 mm
Lactose avant granulation				
MCC avant granulation				
Lactose après granulation				
MCC après granulation				

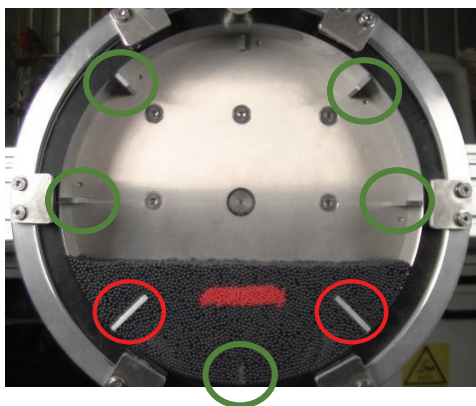
## Annexe III : Dimensions et propriétés du tambour tournant

Tableau 31 : Dimensions et propriétés du tambour tournant:

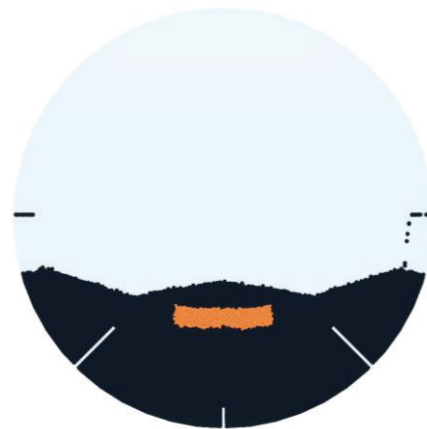
Dimensions/Propriétés	Valeur
Diamètre	30 cm
Largeur	4,2 cm
Masse volumique	7800 kg.m <sup>-3</sup>
Volume du tambour	m <sup>3</sup>
Coefficient de cisaillement G	7.10 <sup>10</sup> Pa
Angle de balancement	± 90°
Taux de remplissage	30 %
Largeur des ailettes	4,2 cm

Le tambour fait des balancements à ± 90° avec une fréquence de 2 balancements par minute. Les deux configurations testées sont les suivantes :

Configuration 1 : Sans ailette centrale avec 2 ailettes de 4 cm + 5 ailettes de 1,5 cm

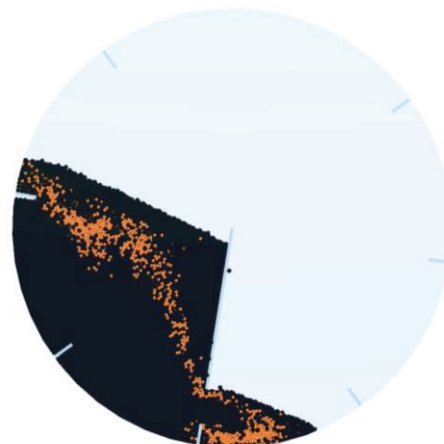
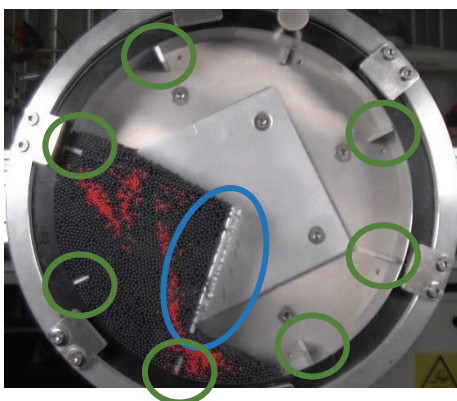


Expérience



Simulation

Configuration 2 : Avec une ailette centrale de 11 cm + 7 ailettes de 1,5 cm



## Annexe IV : Détails sur le logiciel EDEM

EDEM est un logiciel de modélisation par éléments discrets qui permet de suivre l'évolution de petites particules. Lors de la création d'une simulation, il faut renseigner les matériaux des particules et de la cuve.

### I. Composants EDEM

#### I.1. EDEM Creator : Module de définition du problème à traiter.

Ce module permet à l'utilisateur de définir la géométrie de l'enceinte et la géométrie du grain, en introduisant en parallèle leurs différents paramètres physiques comme la masse volumique, le module de Young (élasticité), le coefficient de poisson, le coefficient de frottement au roulement et le coefficient de frottement statique.

L'utilisateur doit introduire par la suite la « Factory » qui contiendra le lit de particules, en précisant son type :

- Statique : avec une génération instantanée du lit (à un moment donné) où la simulation est mise en pause pendant la création des particules.
- Dynamique : où les particules sont produites pendant toute la durée d'une simulation. (La simulation se produit au fur et à mesure que les particules sont créées.)

Les deux types disposent de différents paramètres de remplissage à définir tels que:

- Le nombre total ou la masse totale des particules.
- Le temps de démarrage de génération des particules.

L'utilisateur peut créer et générer plusieurs Factories en même temps.

Les modèles qui décrivent le comportement des éléments en contact les uns avec les autres peuvent être classés en trois types selon les interactions entre les éléments :

- Modèles de contacts de particule-en-particule
- Modèles de contacts de particule-en-géométrie
- Forces particulières « Particule Body Force »

#### I.2. EDEM Simulator : Module de lancement des simulations

EDEM Simulator permet de démarrer et d'arrêter les simulations à tout moment, afin d'examiner leur état d'avancement et évaluer leurs performances au court du temps.

Dans ce module, l'utilisateur peut définir plusieurs paramètres comme :

- Le pas de temps « Time Step » : Il représente le temps entre les itérations (pas de calculs des différentes propriétés physico-chimiques des particules). Il peut avoir soit une valeur constante tout au long de la simulation (à prédéfinir). Soit automatique, avec le changement du pas de temps en fonction du déroulement de la simulation.

La valeur est affichée en tant que pas de temps réel (en secondes) ainsi qu'en pourcentage du pas de temps de Rayleigh. Le pas de temps de Rayleigh est le temps nécessaire pour qu'une onde de cisaillement se propage à travers une onde solide.

Plus le pas de temps est petit, plus le nombre de points de données est élevé.

Les vitesses et les positions sont calculées pour des pas de temps espacés de  $t/2$ , ce qui nécessite un léger coût de calcul supplémentaire.

- Le temps de simulation « Simulation Time » : c'est le temps réel que représente la simulation. La durée totale de la simulation peut être définie avec cette option et sera affichée en secondes ou en minutes.

- Grille de simulation « Simulator Grid » : EDEM calcule le rayon de la plus petite particule dans le lit ( $R_{min}$ ), l'utilisateur doit donc définir une valeur de taille de cellule « cell size » basée sur la taille de cette particule.

Le Grid cell n'a pas d'impact sur les résultats de la simulation, mais seulement sur sa vitesse.

Comme dit précédemment, la méthode DEM a pour originalité la détection des contacts. En divisant le domaine en cellules de grille « Grid Cell », le simulateur peut vérifier le contenu de chaque cellule et analyser que celles qui contiennent deux particules ou plus (et donc un contact possible au minimum par cellule), ce qui réduit le temps de traitement.

Le processus de simulation est le suivant :

1. Définition de la grille en divisant le domaine en cellules d'une taille spécifiée.
2. Identification des cellules actives (celles qui contiennent deux éléments ou plus) et détection des contacts.
3. Calcul des forces entre les éléments en contacts.
4. Repositionnement des éléments à la suite de toute force agissant sur eux.
5. Les cellules actives sont à nouveau identifiées et le processus se répète.

### I.3. EDEM Analyst : Module de traitement des données

EDEM Analyst est l'environnement de post-traitement où les simulations sont examinées et analysées, en fonction des différentes propriétés du lit de particules.

Une large palette de traitement de propriétés s'offre à l'utilisateur, comme : la vitesse des particules, le nombre de coordination, leur masse, leur volume ...

Les données peuvent être extraites facilement à n'importe quel pas de temps, avec la possibilité de prendre plusieurs data sur le même fichier. Il y a tout de même la possibilité de faire des captures d'image des simulations ou même créer des vidéos sur des intervalles de temps donnés, en les convertissant de temps simulé en temps réel.



## Annexe V : Code de calcul Python

```
import edempy.Deck as Deck

deck = Deck('simulationname.dem')

import numpy as np
from pyevtk.hl import pointsToVTK
import time
import math
import os
import csv

# This structure allow faster processing
class cluster(object):
    def __init__(self,l): self.l = l
    def get(self): return self.l
    def set(self, l): self.l = l

#Code converting raw data into particule pairs
.
.
.
def convertContactData(contacts,deck):
    sphereDic = {}
    returnContacts = []
    for i in range(0,deck.creatorData.numTypes):
        sphereDic[i]= len(deck.creatorData.particle[i].getSpheres())
    for contact in contacts:
        id1 = math.floor(contact[1]/sphereDic[contact[0]])
        id2 = math.floor(contact[3]/sphereDic[contact[2]])
        returnContacts.append([[contact[0],id1],[contact[2],id2]])
    return returnContacts

# This function simply extract the data from a cluster list, removing
# the class structure
def extractClusters(clusters):
    returnList = []
    for cluster in clusters:
        returnList.append(cluster.get())
    return returnList

def detc_perma_pairs(start, stop, steptime, deck):
    # Get timestep between start and stop time
    defined_timestep = [float(x) for x in deck.timestepValues if start<=float(x)<=stop]

    # Refine the timestep by the step time
    default_timestep = defined_timestep[1] - defined_timestep[0]
    step = int(steptime//default_timestep)
    defined_timestep = [defined_timestep[i] for i in range(0, len(defined_timestep), step)]

    # Extract contact at time t=start
```

```

try :
    contacts_at_time_zero =
convertContactData(deck.timestep[str(defined_timestep[0])).contact.surfSurf.getContacts(), deck)
except KeyError as e:
    raise KeyError("Error : there is no contact at start time.")

# This step consists in exchanging and sorting in growth the pairs in order to avoid duplicates
for particle in contacts_at_time_zero:
    if particle[0][1] > particle[1][1]:
        particle[0][1], particle[1][1] = particle[1][1], particle[0][1]

permanent_contacts = contacts_at_time_zero.copy()

for t in defined_timestep:
    contact_at_time_t = convertContactData(deck.timestep[str(t)].contact.surfSurf.getContacts(),
deck)
    for particle in contact_at_time_t:
        if particle[0][1] > particle[1][1]:
            particle[0][1], particle[1][1] = particle[1][1], particle[0][1]

    # This loop retains only the pairs that are repeated at each time t of the defined_timestep
    permanent_contacts = [x for x in contact_at_time_t if x in permanent_contacts]
return permanent_contacts

# This function calculate the clusters of particles for one timestep

def clustering_permanent_contact(start, stop, step, deck):
    clusters = []
    clusterDics = []
    for i in range(0,deck.creatorData.numTypes):
        clusterDics.append({})
    startTime = time.time()
    contacts = detc_perma_paires(start, stop, step, deck)
    i=1
    contSize = len(contacts)

    #code EDEM for extracting contacts

def Boxvolume(cluster,deck,timestep)

def clustermass(cluster,deck)

def time_step_loop(deck, time_steps) -> list:
    """ Loop over clustering's time step.
Returns list of clusters. """
    res = []
    for time_step in time_steps:
        res.append(clustering(deck, time_step))
    return res

def time_step_g( start: float, stop: float, step: float) -> np.ndarray:
    return np.arange(start, stop, step)

```

```

def Func_cal(clusters, funcs, deck, time_steps=None) -> list:
    res = []
    for cluster in clusters:
        res_func = []
        for func in funcs:
            if func is clustermass:
                res_func.append(func(cluster, deck))
            else:
                time_res = []
                for time_step in time_steps:
                    time_res.append(func(cluster, deck, time_step))
                res_func.append(time_res)
        res.append(res_func)
    return res

```

```

def export_to_excel(output):
    nom_fichier =
    with open(File) as myfile:
        wr = csv.writer(myfile, delimiter=';')
        for row in output:
            res = []
            for col_number, e in enumerate(row[0]):
                if col_number > 0:
                    res.append("")
                for val in e:
                    res.append(val)
            wr.writerow(res)

```

## Communications et publications

---

### Conférences Nationales :

- Rouabah Maroua, Sandrine Bourgeois, Stéphanie Briançon, Claudia Cogné. Étude expérimentale et modélisation de la cohésion d'un lit de particules. *Congrès Français de Génie des Procédés*, Oct 2019, Nantes, France. ⟨hal-02376755⟩ -> **Prix de la meilleure communication Poster du thème : Enjeux Méthodologiques et Développement Actuels en Génie des Procédé.**

- Rouabah Maroua, Sandrine Bourgeois, Stéphanie Briançon, Claudia Cogné. Étude expérimentale et modélisation de la cohésion d'un lit de particules. *Journée scientifique du CODEGEPR – SFGP Sud-Est*, Nov 2019, Villeurbanne, France. -> **Deuxième prix de la meilleure communication Orale/Poster.**

- Rouabah Maroua, Sandrine Bourgeois, Stéphanie Briançon, Claudia Cogné. Étude de la granulation humide pour des applications pharmaceutiques. *Congrès National de la Recherche des IUT*, Juin 2021, Lyon, France -> **Prix de la meilleure communication orale**

- Rouabah Maroua, Sandrine Bourgeois, Stéphanie Briançon, Claudia Cogné. La granulation humide : étude expérimentale et simulation numérique par DEM. *Colloque Sciences et Technologies des Poudres ; Poudres et Matériaux Frittés*, Juillet 2021, Conférence en ligne.

### Conférences Internationales :

- Rouabah Maroua, Sandrine Bourgeois, Stéphanie Briançon, Claudia Cogné. Experimental and numerical studies of input parameters calibration for the simulation of the wet granulation process for pharmaceutical use. *12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Mai 2021, Conférence en ligne.

### Publications:

- M. Rouabah, S. Bourgeois, S. Briançon, C. Cogné., 2022. A numerical tool to predict powder behaviour for pharmaceutical handling and processing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103258>.