

UNIVERSITE DE LIMOGES
Ecole doctorale Science Technologie Santé ED 258
Faculté de Pharmacie
Laboratoire de pharmacie galénique – GEFSOD EA 2631

Thèse N°

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES
Discipline: Biologie Science Santé

présentée et soutenue publiquement par

Karine GIRY

le 12 décembre 2007

IMPACT DU CHANGEMENT DE PROCEDE DE GRANULATION HUMIDE SUR LES CARACTERISTIQUES PHARMACOTECHNIQUES DES GRAINS ET DES COMPRIMES Procédé monophasique *versus* procédé séquentiel

JURY :

Pr Dominique CHULIA (Université de Limoges), directeur de thèse
Dr Muriel GENTY (Technologie Servier, Orléans)
M François LOUVET (ENSCI, Limoges)
Pr Klára PINTYE-HÓDI (Université de Szeged, Hongrie), rapporteur
Pr Fernand RODRIGUEZ (Université de Toulouse)
Dr Marylène VIANA (Université de Limoges), co-directeur de thèse
Pr Pascal WEHRLÉ (Université de Strasbourg), rapporteur
Dr Patrick WÜTHRICH (Technologie Servier, Orléans)

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX

ASSESEUR : Madame le Professeur Dominique CHULIA

ASSESEUR : Monsieur Francis COMBY

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean Louis	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE – CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUS Gilles	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
OUDARD Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

MAÎTRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELABASSE Sylvie	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUS Marie Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE, CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHÉMATIQUES
 <u>PROFESSEUR CERFITIE</u>	
MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS

Labor omnia vincit improbus...

Virgile, Géorgiques, I, 145

A mes parents

A mes grands-parents,

A Yannick...

REMERCIEMENTS

Ce travail a été initié dans le cadre d'une collaboration CIFRE entre les laboratoires Technologie Servier (Orléans) et le Groupe d'Etude sur la Fonctionnalisation des Solides Divisés (GEFSOD, EA 2631, Limoges).

Je tiens à remercier...

...Madame le Professeur Dominique Chulia, d'avoir accepté de diriger ce travail me faisant ainsi bénéficier de son savoir et de son expérience. Merci pour le soutien, l'attention et le temps que vous m'avez accordés sans compter. Je vous suis reconnaissante d'avoir su au cours de mes études de pharmacie et pendant cette thèse me transmettre la passion qui vous anime.

...Madame le Professeur Klára Pintye-Hódi et Monsieur le Professeur Pascal Werhlé de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.

...Mademoiselle Muriel Genty, responsable de service galénique, Technologie Servier, d'avoir contribué à ce travail par son aide attentive à chaque étape, ses nombreux conseils et son sens méticuleux du détail.

...Monsieur François Louvet pour les efforts pédagogiques qu'il a déployés, le temps qu'il a bien voulu consacrer à la construction des plans d'expériences et la rigueur scientifique dont il m'a fait bénéficier dans l'interprétation des résultats statistiques et leur mise en forme.

...Monsieur le Professeur Fernand Rodriguez pour les enseignements qu'il m'a dispensés au cours de mes études et pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

...Madame Marylène Viana, d'avoir accepté de co-diriger ce travail, pour sa participation active à ce travail, sa disponibilité, ses précieux conseils et ses encouragements.

...Monsieur Patrick Wüthrich, directeur du centre de développement pharmaceutique, Technologie Servier, de m'avoir confié ce sujet m'offrant ainsi la possibilité d'enrichir mon

travail de thèse de la connaissance du milieu industriel, et de m'avoir fait bénéficier de ses précieux conseils et de son expérience du développement pharmaceutique industriel.

...Monsieur Gérard Damien, directeur du développement pharmaceutique, Monsieur Michel Delandines, directeur des ressources humaines et Madame Marie-Caroline de Langlais, conseiller en ressources humaines de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ma thèse d'université au sein des laboratoires Technologie Servier.

...Monsieur Jean Manuel Pean, responsable du département galénique, de m'avoir encouragée à prolonger mes études de pharmacie par une thèse d'université.

...L'ensemble du personnel de l'Institut d'Innovation Galénique des laboratoires Technologie Servier, pour leur accueil chaleureux, leur soutien et les connaissances qu'ils ont su me transmettre, et tout particulièrement Emmanuel Brugier pour ses précieux conseils et sa disponibilité, Jérôme Binet, Olivier Douez, Patrick Genty, Marc Julien, Charles Pelle, François Tharrault, Hélène Viron, Pascal Lecoq, Louise Risset, Jean-Claude Olivere, Stéphane Sevin. Du temps que j'ai passé avec vous tous, je ne garderai que de bons souvenirs, merci de m'avoir fait partager sans compter votre expérience.

...Monsieur Marc François, responsable analytique formulation, Madame Hélène Curti, cadre technique et l'ensemble du service d'analytique formulation pour m'avoir permis de réaliser les mesures de cinétiques de dissolution au sein de leur laboratoire.

...Amélie Désiré, pour l'aide qu'elle m'a apportée lors de la réalisation des essais de granulation de la deuxième moitié de la thèse, son énergie, son dynamisme et sa bonne humeur.

...Les membres du laboratoire de Pharmacotechnie de Limoges : Monsieur le Professeur Claude Brossard, Emilie Chevalier, Florence Guérini, Nathalie Pécout, Christelle Pouget, pour leur sympathie et leurs encouragements tout au long de ces années de thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	9
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	14
<i>Multiphase versus single pot granulation process : influence of process and formulation parameters on granule properties</i>	
Abstract	15
Introduction	16
Multiphase or single pot equipment and process	17
High-shear granulation and drying processes.....	17
High-shear granulation.....	17
Drying	19
Drying as a part of a multiphase process.....	21
Drying in a single pot apparatus.....	22
Description of multiphase and single pot equipments.....	23
High-shear granulation apparatus used in a multiphase process.....	23
Drying equipment as part of a multiphase process	28
Single pot apparatus.....	30
Influence of high-shear granulation equipment and process as well as formulation parameters on granule properties	33
Influence of apparatus and impeller design.....	35
Influence of process parameters.....	35
Method of addition of binder solution and wetting.....	35
Impeller and chopper speed and granulation time.....	36
Influence of formulation parameters.....	37
Physical properties of raw materials.....	37
Amount and nature of binder solution.....	39
Additional considerations	41
Influence of drying equipment and running process parameters on granule properties	42
Multiphase drying process.....	42
Forced hot air drying.....	42
Fluid bed drying	43
Single Pot.....	43
Influence of running process parameters for a given drying technique.....	44
Synthesis on the influence of drying processes on granule properties.....	45
Conclusion	46
References	47
ETUDE EXPERIMENTALE	58
Partie I : Contribution de la granulation et du séchage sur les propriétés des grains et des comprimés ; influence du principe actif et de sa concentration dans le cas d'une formule de première intention	60

I.1. Influence de l'équipement de granulation	62
<i>Comparison of single pot and multiphase equipment. Part 1: effect of the high shear granulator on granule properties according to the drug substance and its concentration.</i>	
Abstract	66
Introduction	67
Materials and methods	68
Materials.....	68
Raw materials.....	68
Granulation equipments.....	69
Methods.....	70
Granule and tablet preparation.....	70
Granule characterization.....	71
Granule size distribution.....	71
Densities.....	72
Pycnometric density.....	72
Bulk and tapped densities.....	72
Porosity.....	72
Flowability.....	72
Flow rate.....	72
Carr Index.....	73
Behaviour under pressure.....	73
Packing coefficient.....	73
Energetic analysis of densification.....	73
Deformation mechanism.....	74
Efficacy coefficient of compaction (C_{eff}).....	74
Global compression yield.....	74
Tablet characterization.....	74
Uniformity of mass.....	74
Mechanical properties.....	75
Tensile strength.....	75
Residual lower punch pressure.....	75
Dissolution kinetics.....	75
Experimental design.....	76
Results and discussion	77
Influence of the granulation process on granule and tablet properties and interaction with formulation parameters.....	80
Influence of the drug substance and its concentration on granule and tablet properties.....	83
Conclusion	85
References	86
I.2 Influence du procédé de séchage	91
<i>Comparison of single pot and multiphase equipment. Part. 2: effect of the drying process on granules manufactured in a single pot granulator and dried either in situ or in a fluid bed dryer.</i>	
Abstract	94

Introduction	95
Materials and methods	97
Materials.....	97
Raw materials.....	97
Equipments.....	97
Methods.....	98
Granule and tablet preparation.....	98
Granule and tablet characterization.....	99
Description of the experimental design.....	101
Results and discussions	102
Influence of the drying process on granule and tablet properties and interactions with formulation parameters.....	102
Influence of the drug substance and its concentration on granule and tablet properties.....	108
Conclusion	111
References	112
I.3 Effet du changement global de configuration : procédé monophasique versus procédé séquentiel	117
<i>Switch from single pot to multiphase high shear wet granulation process at pilot scale.</i>	
Abstract	120
Introduction	121
Materials and methods	122
Materials.....	122
Raw materials.....	122
Equipments.....	123
Methods.....	124
Granule and tablet preparation.....	124
Description of the experimental design.....	125
Granule and tablet characterization.....	126
Results and discussion	130
Influence of the process.....	133
Process / Formulation interaction.....	135
Influence of the formulation.....	136
Conclusion	139
References	140
Partie II : Comparaison des procédés et recherche d'optimum ; variations qualitatives et quantitatives des excipients de la formule pour un principe actif modèle	145
II.1 Etude comparée des procédés monophasique et multiphasique en fonction de la formule	148
<i>Comparison of single pot and multiphase high shear wet granulation processes related to excipient composition</i>	
Abstract	150
Introduction	151
Materials and methods	152

Materials.....	152
Raw materials.....	152
Equipment.....	153
Methods.....	154
Granule and tablet preparation.....	154
Granule and tablet characterization.....	155
Description of the Doehlert experimental design.....	156
Results and discussion.....	157
Global description according to formulation parameters.....	162
Single pot / multiphase process comparison.....	165
Conclusion.....	169
References.....	170
II.2 Détermination du domaine optimal de formulation en fonction du procédé.....	175
<i>Use of response surfaces and desirability functions to identify optimal formulation domain: application to single pot and multiphase high shear wet granulation processes</i>	
Abstract.....	178
Introduction.....	179
Materials and methods.....	180
Materials.....	180
Raw materials.....	180
Equipment.....	181
Methods.....	182
Granule and tablet preparation.....	182
Granule and tablet characterization.....	183
Description of the Doehlert experimental design.....	184
The desirability function.....	185
Results and discussion.....	187
Study of the influence of excipient ratios on granule properties.....	190
Evaluation of the optimal formulation domains.....	192
Conclusion.....	196
References.....	197
CONCLUSION.....	202
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	208

LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

C_{eff}	Coefficient d'efficacité (%)
C_T	Coefficient de tassement (%)
CV	Coefficient de variation de l'uniformité de masse (%)
d	Diamètre (mm)
$d_{0.1}$	Diamètre des particules correspondant à 10 % de la distribution cumulée (μm)
$d_{0.9}$	Diamètre des particules correspondant à 90 % de la distribution cumulée (μm)
$d_{0.5}$	Diamètre médian des particules (μm)
D_{bulk}	Masse volumique apparente ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)
d_g	Dispersion granulométrique
D_{pycno}	Masse volumique pycnométrique ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)
DS1	Principe actif 1
DS2	Principe actif 2
D_{tapped}	Masse volumique tassée ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)
\mathcal{D}	Désirabilité globale
\mathcal{D}_i	Désirabilité individuelle
e	Porosité calculée (%)
F	Force maximale de rupture (N)
f1	Facteur de différence
f2	Facteur de similarité
h	Epaisseur du comprimé (mm)
H_0	Hauteur du lit de poudre (mm)
$H_{0,5}$	Hauteur du lit de poudre pour une pression de 0,5 MPa (mm)
I_{Carr}	Indice de Carr (%)
L	Valeur limite inférieure
U	Valeur limite supérieure
P	Pression de compaction (MPa)
P_y	Pression d'écoulement plastique (MPa)
PR_{150}	Pression résiduelle de collage de comprimés fabriqués sous une pression de compaction de 150 MPa (MPa)
R_1, R'_1	Rendements relatifs au réarrangement sous faible pression (%)
R_2, R'_2	Rendements relatifs aux frictions pendant la compression (%)

R_3, R'_3	Rendements relatifs à l'élasticité du comprimé à l'éjection (%)
Rd_{150}	Résistance à la rupture diamétrale de comprimés fabriqués sous une pression de compaction de 150 MPa (MPa)
R_T	Rendement total de comprimabilité (%)
T	Valeur cible
TW50	Temps nécessaire pour dissoudre 50 % du principe actif (min)
TW80	Temps nécessaire pour dissoudre 80 % du principe actif (min)
Y_i	Réponse mesurée
\overline{Y}	Variation standardisée des réponses mesurées

INTRODUCTION

La granulation humide est couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour densifier et ajuster la granulométrie des mélanges pulvérulents afin notamment d'assurer une meilleure homogénéité et d'améliorer les capacités d'écoulement et de comprimabilité (Faure *et al.*, 2001). Ce procédé met en œuvre des excipients, des techniques et des équipements qui interviennent, pour des contributions respectives souvent difficiles à déterminer, non seulement sur les qualités finales des grains mais aussi sur les comprimés obtenus à partir des agglomérats. Il s'agit d'un procédé complexe faisant appel à deux étapes principales, la granulation proprement dite puis le séchage, dont la maîtrise est essentielle pour assurer la qualité et la reproductibilité des grains et des comprimés.

Parmi les équipements de granulation existant, les mélangeurs-granulateurs à haut cisaillement permettent, plus rapidement que les appareils à faible taux de cisaillement, d'obtenir des grains résistants et de masse volumique élevée. Les procédés multiphasiques ou séquentiels mettant en œuvre un granulateur à haut cisaillement couplé à un sécheur en lit fluidisé sont fréquemment utilisés. Leur principal avantage réside dans la rapidité de l'étape de séchage. Néanmoins, de telles installations nécessitent des transferts de produit qui induisent des risques d'exposition des manipulateurs et sont susceptibles d'être responsables de contaminations croisées. Les appareillages tout-en-un ou single pot (mélangeurs-granulateurs-sécheurs) permettent, en accord avec les bonnes pratiques de fabrication, de minimiser ces risques en limitant le nombre d'équipements, réduisant ainsi la manutention et les contacts directs opérateur / produit (Robin *et al.*, 1994). Cependant, la phase de séchage (par double enveloppe et sous vide, associée à des micro-ondes dans les installations industrielles) est plus longue qu'en lit fluidisé (Stahl, 2004).

Actuellement, les formulations sont classiquement développées sur des appareillages pilotes du même type que les outils de production, à savoir, selon les entreprises, un équipement monophasique ou séquentiel. Or, le renouvellement du matériel et les éventuels changements de sites de production sont susceptibles de nécessiter un transfert de formules d'un procédé à l'autre. Dans cette perspective, la stratégie d'enregistrement consisterait idéalement, à déposer pour une même formule, deux procédés de fabrication également capables de garantir la qualité finale. Pour cela, il est indispensable de s'assurer que les propriétés des grains et des comprimés ainsi obtenus sont similaires.

L'objectif de ce travail de thèse, réalisé dans le cadre d'une collaboration CIFRE entre les laboratoires Technologie Servier (Orléans) et le Groupe d'Etude sur la Fonctionnalisation des Solides Divisés (GEFSOD, EA 2631, Limoges) a été de comparer les propriétés des grains et des comprimés fabriqués, à la même échelle, selon les procédés monophasiques et séquentiels. Cette démarche s'inscrit dans le cadre des recommandations de la note ICH Q8 (2006) concernant le développement pharmaceutique qui permet une plus grande flexibilité pour l'industriel à la condition qu'il soit en mesure de définir de façon rationnelle un « espace de conception » qu'il maîtrise totalement.

Une formule modèle à libération conventionnelle a été choisie, dans laquelle ont été introduites alternativement deux molécules actives (DS1 et DS2) d'hydrosolubilités significativement différentes - respectivement 0.140 g/l et 50 g/l - et à deux concentrations différentes (soit 1 et 25 %) considérées comme potentiellement représentatives de la majorité des situations rencontrées dans l'usage industriel.

Les équipements de granulation étudiés ont été des outils de développement utilisés à l'échelle pilote, ils permettent de réaliser des lots de 20 kg de grains. Il s'agit d'une Turbosphère Moritz[®] TS50, équipée d'un système de séchage *in situ* par double enveloppe sous vide et d'un mélangeur-granulateur Fielder[®] PMA60 couplé à un sécheur en lit fluidisé Glatt[®] GPCG1 (pour la première partie de l'étude) puis Niro[®] MP2 (dans la deuxième partie du travail expérimental).

L'étude bibliographique a démontré la complexité et la multiplicité des paramètres de procédé et de formulation jouant un rôle dans la qualité finale des grains et des comprimés.

Dans la première partie (I) du travail expérimental, le chapitre (I.1) a consisté à mettre en évidence, pour une formule modèle (du point de vue des excipients) et les deux principes actifs, DS1 et DS2, à deux concentrations, 1 et 25 %, l'influence de l'équipement de granulation, Turbosphère[®] TS50 ou Fielder[®] PMA65, pour un même mode de séchage, en Glatt[®] GPCG1. Dans le chapitre (I.2), l'effet du mode de séchage, en lit fluidisé ou *in situ* par l'action combinée d'une double enveloppe et du vide, pour une granulation commune en Turbosphère[®] a été évalué. Dans le chapitre (I.3), l'effet des deux procédés, dans leur configuration usuelle, c'est-à-dire granulation et séchage en Turbosphère[®] *versus* granulation en Fielder[®] et séchage en Glatt[®], a été montré, en fonction de la formulation.

L'objectif de la seconde partie (II) a été de rechercher dans quelles limites quantitatives et qualitatives des différents excipients (diluant, liant, lubrifiant) une formule pouvait, sans conséquence sur les propriétés des grains et des comprimés, être fabriquée à l'aide de l'un ou l'autre des deux procédés. Le principe actif DS1, choisi sur la base des premiers essais, a été testé à 25 %. Dans le chapitre (II.1) une analyse en composantes principales a permis de décrire l'ensemble des essais en fonction des variations qualitatives et quantitatives des excipients pour chacun des procédés, puis une comparaison globale des deux procédés toutes formules prises en compte a été réalisée. Dans le chapitre (II.2), l'analyse de ces essais a été approfondie en utilisant la méthode des surfaces de réponses et les calculs de désirabilité pour déterminer le domaine optimal de formulation de chacun des procédés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Faure, A., York, P., Rowe, RC., Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001, 52 (3), 269-77.
2. Robin, P, Lusitano, L.J., Pearlswig, D.M. Rational for selection of a single-pot manufacturing process using microwave / vacuum drying. *Pharm. Technol.* 1994, 5, 28-36.
3. Stahl, H., Comparing different granulation techniques. *Pharm. Technol. Eur.* 2004, 11, 23-33.

L'ensemble de la thèse a été rédigé sous forme de publications et structuré selon le plan suivant :

INTRODUCTION

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Multiphase versus single pot granulation process: Influence of process and formulation parameters on granule properties.

ETUDE EXPERIMENTALE

Partie I : Contribution de la granulation et du séchage sur les propriétés des grains et des comprimés ; influence du principe actif et de sa concentration dans le cas d'une formule de première intention

I.1. Influence de l'équipement de granulation

Comparison of single pot and multiphase equipment. Part 1: effect of the high shear granulator on granule properties according to the drug substance and its concentration.

I.2 Influence du procédé de séchage

Comparison of single pot and multiphase equipment. Part. 2: effect of the drying process on granules manufactured in a single pot granulator and dried either in situ or in a fluid bed dryer.

I.3 Effet du changement global de configuration : procédé monophasique *versus* procédé séquentiel

Switch from single pot to multiphase high shear wet granulation process at pilot scale.

Partie II : Comparaison des procédés et recherche d'optimum ; variations qualitatives et quantitatives des excipients de la formule pour un principe actif modèle.

II.1 Etude comparée des procédés monophasique et multiphasique en fonction de la formule

Comparison of single pot and multiphase high shear wet granulation processes related to excipient composition.

II.2 Détermination du domaine optimal de formulation en fonction du procédé

Use of response surfaces and desirability functions to identify optimal formulation domain: application to single pot and multiphase high shear wet granulation processes.

CONCLUSION

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Giry K., Genty M., Viana M., Wüthrich P., Chulia D.

Multiphase versus single pot granulation process: influence of process and formulation parameters on granule properties.

Drug Development and Industrial Pharmacy, 2006, 32 (5), 509-530.

[DOI: 10.1080/03639040500529119](https://doi.org/10.1080/03639040500529119)

WET GRANULATION IN A HIGH SHEAR MIXER: MULTIPHASE EQUIPMENTS COMBINATION VERSUS SINGLE POT GRANULATOR-DRYER. INFLUENCE OF PROCESS AND FORMULATION PARAMETERS ON GRANULES PROPERTIES.
A REVIEW.

Giry K.^{ab*}, Genty M.^b, Viana M.^a, Wuthrich P.^b, Chulia D.^a

a. GEFSOD EA2631, Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex, France.

b. Technologie Servier, 25/27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

Keywords: wet granulation, high-shear, single pot, drying process, formulation, granules properties

*Corresponding author. Tel.: 33 (0)5 55 43 59 78; fax: 33 (0)5 55 43 59 10

E-mail address: karine.giry@etu.unilim.fr

ABSTRACT

High-shear wet granulation is widely used for the production of pharmaceutical dosage forms. Different equipments are available for high-shear granulation and drying. This review focuses on two main processes for granules production: multiphase consisting of high-shear granulation followed by drying in a separate apparatus, and single pot granulation / drying. At present, formulas are specifically developed with regards to the production equipment, which raises many problems when different industrial manufacturing equipments are used. Indeed, final granules properties are likely to depend on equipment design, process and formulation parameters. Therefore, a good understanding of these parameters is essential to facilitate equipment changes.

The aim of this review is to present the influence of equipment, process and formulation parameters on granules properties, considering both the granulation and the drying steps of multiphase and single pot processes.

INTRODUCTION

Wet granulation, which consists in the agglomeration of powder particles, is a major unit operation in the production of most pharmaceutical dosage forms. It is primarily used to improve the physical and rheological properties of the powder and therefore facilitates handling and further processing into tablets. It is also often required to achieve acceptable content uniformity. High-shear force mixers are widely used for wet granulation because they provide short granulation time, high density and high strength granules.

Various high-shear wet granulation / drying processes are available to pharmaceutical manufacturers, each presenting different strengths and weaknesses. Multiphase processes remain the most common configuration. In particular, high-shear granulation followed by fluid bed drying is largely used for the production of granules. However, single pot granulators-dryers that is to say mixer-granulators that dry granules in the same equipment have also been seen as an interesting alternative.

At this time, pharmaceutical formulas are specifically developed with regards to the granulation equipment, i.e. a formula does not generally allow for the use of a different manufacturing equipment without major changes. It is therefore necessary for international industrial development with different equipments to deposit several marketing authorizations. Moreover, when switching from one equipment to another, many problems can raise due to the numerous process and formulation parameters that must be taken into account. A good understanding of these parameters is therefore of a high importance to facilitate equipment changes.

In the first part of this review, different apparatus available for high-shear granulation and drying will be presented. Then, in the second part, the major process and formulation parameters affecting the quality of the granules will be investigated as reported in the literature. This review will focus on two main production processes used to manufacture granules via a wet granulation process: high-shear mixer / fluid bed dryer and single pot equipment. Therefore, the following subjects will be excluded: spray drying, fluid bed granulation, melt granulation, steam granulation, foam granulation, processes scale-up, equipment cleanability and containment, shock pressure resistance of equipment, initial mixing and final treatment such as sieving or grinding as well as sustained release formulations.

1. Multiphase or single pot equipment and process

1.1 High-Shear Granulation and Drying Processes

1.1.1 High-shear granulation

High-shear granulation can be performed in a high-shear mixer-granulator, as part of a multiphase granulation process, or in a single pot mixer-granulator-dryer.

During high-shear granulation, a binder solution is added to the mechanically blended powder mix, which results in particles size enlargement by the formation of liquid bridges between primary particles. The binder solution can also be obtained inside the bowl when the binder is in a dry form and a solvent is added.

Granulation is commonly described as a combination of three different steps (Chulia, 1990; Ennis, 1996; Iveson *et al.*, 2001a; Mort *et al.*, 1999; Tardos *et al.*, 1997; Vialatte, 1998; Waruterts *et al.*, 2002): wetting and nucleation, consolidation and coalescence, attrition and breakage (Figure 1).

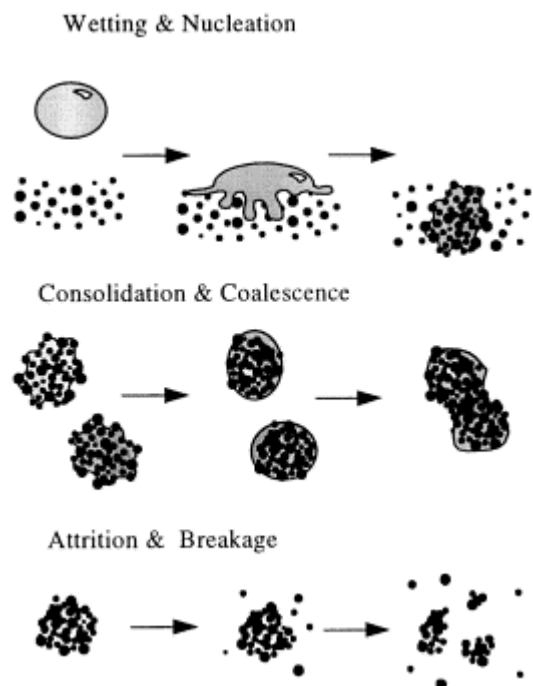


Figure 1: Wet granulation steps (Iveson, 2001a).

- Wetting and nucleation: the binder solution distributes through the dry powder bed and nuclei are formed.

Macroscopic interactions between a liquid and a powder are classically divided into four main successive states (Figure 2) (Deleuil, 1990; Goldszal *et al.*, 2001; Newitt *et al.*, 1958; York *et al.*, 1994):

- The pendular state. Liquid bridges start forming between the particles following the addition of a binder solution or solvent.
- The funicular state. Interparticles spaces are filled with binder solution. Particles agglomerates are formed.
- The capillary state.

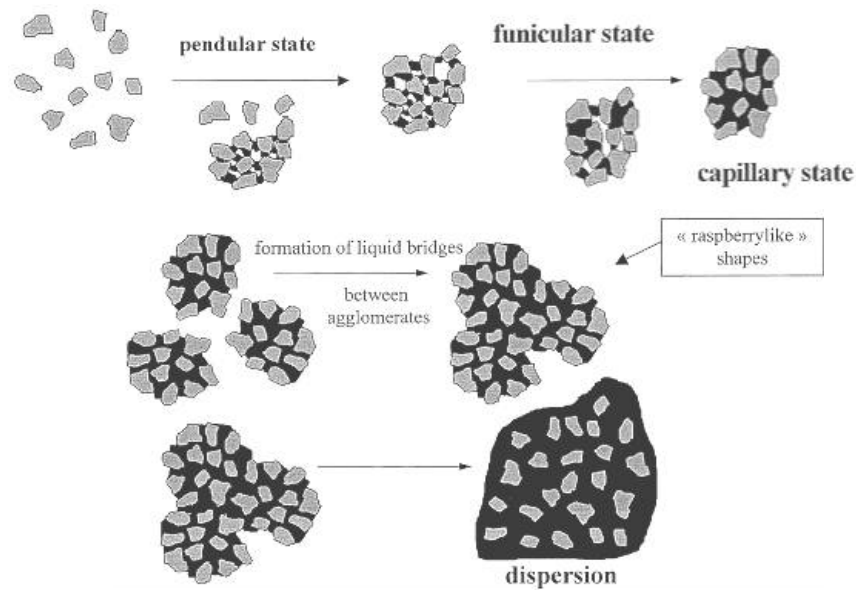


Figure 2: Successive states resulting from macroscopic interactions between a liquid and a powder (Goldszal, 2001).

Interparticles spaces are saturated. Further addition of liquid creates bridges between the agglomerates.

- The dispersion state. The space between the agglomerates has been filled and a solid-liquid dispersion state is finally obtained by overwetting.

In the granulation process, wetting is stopped when the funicular state is reached and particles agglomerates are formed. Wetting is performed under high-shear mixing and at high chopper speed to avoid the formation of lumps.

- Consolidation and coalescence: collisions between nuclei, between nuclei and native agglomerates, or between nuclei and the equipment wall lead to granules compaction and

growth. After wetting, high-shear mixing is pursued for consolidation and growth of the granules.

- Attrition and breakage: granules may break due to impacts against other granules, the granulator wall or the impeller (Figure 3). After wetting, the chopper speed is reduced to limit attrition and breakage.

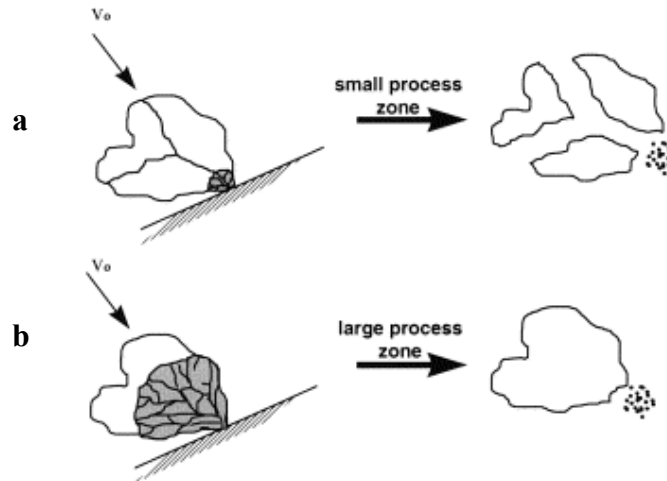


Figure 3: Breakage by (a) fracture, and (b) erosion/attrition (Iveson, 2001a).

1.1.2 Drying

Drying is performed after wet granulation to obtain suitable moisture content for further processing and to enhance the stability of the final products. However, a residual amount of moisture in the granules remains necessary to preserve cohesion, to maintain the ingredients in a hydrated state and to reduce static electric charges on the particles.

Drying is not a uniform phenomenon but can be divided into three distinct phases (Figure 4):

- Phase I: heating phase. Heat is usually transferred to the granule by convection and/or conduction and from there further into the granule by conduction.

- Phase II: constant evaporation rate phase. An equilibrium between evaporation and migration at constant temperature is reached. Water is drawn to the surface by capillary forces. Dehydration reactions are influenced by a number of factors, including crystal packing, moisture content, temperature, hydrogen bonding and porosity (Airaksinen *et al.*, 2004). As the liquid bridges in the wet granules are transformed into dry bonds during drying process, drying is obviously a critical point for the properties of the final granules (Cruaud *et al.*, 1980).

-- Phase III: falling rate of evaporation phase. Temperature increases because the heat transferred to the granules is no longer used for water evaporation.

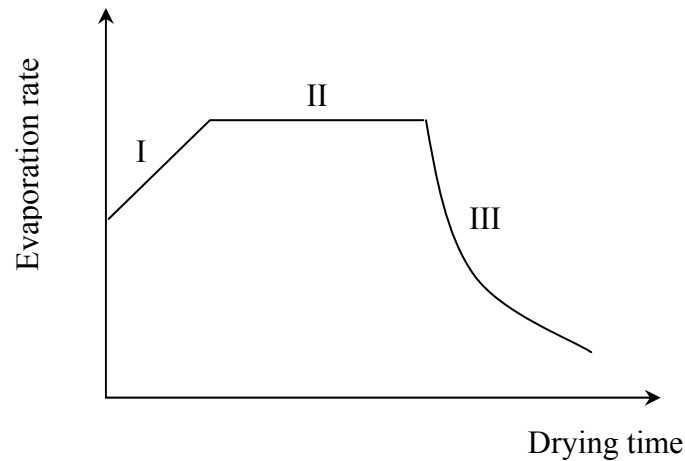


Figure 4: Different phases of the drying cycle (Rosetto, 1998).

The number of gas molecules vaporized by time unit during drying is given by the following equation.

$$m = \frac{K.S.(F-h)}{P.t}$$

m: number of gas molecules vaporised by time unit

K: constant

S: surface in contact with the drying fluid

F: saturated vapour tension

h: vapour tension in the ambient atmosphere

P: pressure

t: drying time

So, drying time can be shortened by:

- increasing evaporation surface (mixing during drying)
- increasing temperature and decreasing relative humidity
- decreasing pressure (drying under vacuum).

However, drying under stress conditions, such as a high shearing speed, can be responsible for granules breakage. Indeed, it can favour collisions leading to fractures or attrition of the granules (Kiekens *et al.*, 1999).

Although organic solvents remain commonly used, water has become the preferred solvent for granulation for safety reasons. However, because of water relatively high heat of vaporization and low vapor pressure, it is sometimes difficult to dry granules obtained from aqueous granulation (Hausman, 2004, Hlinak *et al.*, 2000).

In a multiphase process, granulation in a high-shear mixer is followed by drying in a separate apparatus whereas in a single pot, granulation and drying are performed in the same apparatus. Table 1 summarizes the characteristics of the drying processes described below.

Table 1: Comparison of drying processes.

	Multiphase process		Single pot	
	Tray drying	Fluidized bed	Double jacket / vacuum	Double jacket / vacuum / microwaves
Heat transfer	convection	convection	conduction	conduction / radiation
Static / dynamic system	static	dynamic	dynamic	dynamic
Contact between granules	high	low	high	high

- Drying as a part of a multiphase process:

Tray drying in a hot oven is a conventional method used for drying pharmaceutical granules. Wet granules are placed on large sheets of paper on shallow wire trays and placed in a drying oven with a circulating air current and thermostatic heat control.

However, this process is slow and difficult to be controlled (Carstensen *et al.*, 1982; Hunter, 1992; Mandal, 1995; Mbali-Pemba *et al.*, 1996; Travers, 1975).

In fluid bed drying, particles are suspended in a vertical column with a rising air stream.

Increasing the inlet air temperature and the process air flow rate can improve the evaporation rate (Gao *et al.*, 2000). The air flow rate must be optimized to ensure a proper fluidisation of the granules (Magnet, 1996). When increasing product temperature, it is necessary to verify that no degradation occurs.

Heat transfer to the granules by convection is very efficient (Joulié, 1994; Hlinak *et al.*, 2000; Paschos, 1987). The fluidized bed process possesses as a major advantage to be much faster

than conventional tray drying. However, it is dusty with a risk of dust explosion (Kristensen *et al.*, 1987), and its energy consumption is high (Hunter, 1992).

- Drying in a single pot apparatus:

Single pots are equipped with a double jacket bowl. Drying efficiency is related to time and surface contact between the granules and the heated apparatus wall.

One drawback is that drying time remains rather long with simply double jacket drying (Bauer *et al.*, 1997; Pearlschwig *et al.*, 1994; Poska, 1991; Robin *et al.*, 1994; Stahl, 2000, 2004).

Vacuum drying is therefore systematically associated to double jacket drying in order to obtain faster drying or to allow drying at lower temperatures, which may be useful for thermosensitive products (Bauer *et al.*, 1997).

In order to optimize drying efficiency, various additional solutions have been developed such as: an optimization of the bowl design in order to improve surface contact between the heated double jacket and the product (Le Lan, 1978; Rosetto *et al.*, 1998), the use of a swinging bowl (Van Vaerenbergh, 2001) or the addition of a gas stripping system which consists in a small, controlled and diffused injection of gas through the powder mass (see 1.2.3).

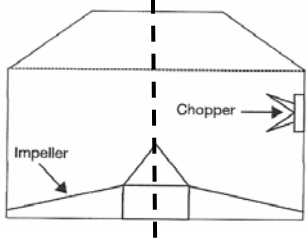
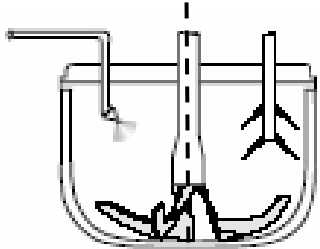
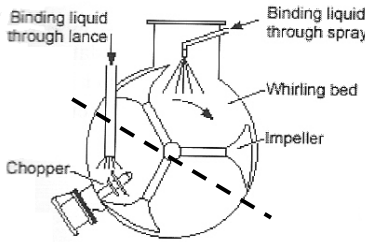
Moreover, in addition to double jacket vacuum drying, microwaves can also be applied in single pot apparatus to further shorten drying times. Another advantage of microwave drying is that it allows linear scale up in single-pot apparatus which is not possible when the heated wall is the only source of drying energy, since the wall surface area/product contact ratio decreases as the bowl size increases (Niro, 2005; Stahl, 2004). In microwave drying, the friction of water molecules generates heat. The resulting steam pushes moisture out of the granule (Péré, 1999, 2002; Poska, 1991, Smart, 1996; Stahl, 2004). However, the stability of all components exposed to microwave energy, which provides deep highly energetic radiation penetration, must be evaluated to avoid the risk of chemical degradation or even of a thermal runaway (Bauer *et al.*, 1997; Stahl, 2004). An effective fail-safe end-point control system is therefore essential for microwave drying since as soon as all water molecules are removed, the energy becomes concentrated on the next most excitable molecule. This can lead to a rapid and irreversible degradation of an ingredient in the mix (Baillon, 1996; Bauer *et al.*, 1997; Hunter, 1992). The dielectric properties of the pharmaceutical products are very important characteristics regarding the suitability and efficiency of microwave drying. Mixing is essential during and after the drying phase to improve the dielectric heating efficiency.

1.2 Description of Multiphase and Single Pot Equipments

1.2.1 High-shear granulation apparatus used in a multiphase process

High-shear mixer-granulator apparatus are commonly mentioned in the literature in the material section but few technical syntheses of the different existing equipments are actually available (Faure, 2001; Levin, 2004; Stahl, 2004). Table 2 describes the most frequently used apparatus.

Table 2: Examples of marketed vertical and horizontal shaft high-shear mixer-granulators.

Vertical shaft high-shear mixer-granulators			
Supplier	Equipment capacity	References	Presentation
Diosna	P1™ to P1250™ (1 to 1250 L)	Becker <i>et al.</i> , 1997; Hausman, 2004; Schaefer <i>et al.</i> , 1986	 <p>Plank, 2003</p>
GEA (Aeromatic-Fielder)	GP1SP™ (3 to 10 L) PMA10™ to PMA 1800™ (10 to 1800 L)	Badawy <i>et al.</i> , 2000; Chaplin <i>et al.</i> , 2004; Faure <i>et al.</i> , 1998; Landin <i>et al.</i> , 1996ab; Mackaplow <i>et al.</i> , 2000; Plank <i>et al.</i> , 2003; Rekhi <i>et al.</i> , 1996; Schaefer <i>et al.</i> , 1986	
Glatt-Powrex	VG-1™ to VG-3000™ (1 to 3000 L)	Horisawa <i>et al.</i> , 2000; Kokubo <i>et al.</i> , 1996; Konishi <i>et al.</i> , 1996; Miyamoto <i>et al.</i> , 1998	
Loedige	MGT 30™ to 1200™ (30 to 1200 L)	Timko <i>et al.</i> , 1987 and 1988	
GEA (Collette NV)	Ultima Gral™ (10 to 1200 L), successor of Gral™ (10 to 600 L)	Ameye <i>et al.</i> , 2002; Gao <i>et al.</i> , 2000; Hausman, 2004; Hlinak <i>et al.</i> , 2000; Schaefer <i>et al.</i> , 1986; Van Der Dries <i>et al.</i> , 2002, 2003; Van Vaerenbergh, 2001; Zuurman <i>et al.</i> , 1995	 <p>Ramaker, 2001</p>
Pro-C-epT	4M8™ (100 to 700 g) Mi Pro™ (15 to 1000 g)	Ameye <i>et al.</i> , 2002; Bouwman <i>et al.</i> , 2004; Jorgensen <i>et al.</i> , 2004ab; Kiekens <i>et al.</i> , 1999	
Hüttlin	HMG 5™ to 1200™ (9 to 1776 L)		
Key International	KG-5™ (125 to 3000 g)	Badawy <i>et al.</i> , 2000ab	
Horizontal shaft high-shear mixer-granulators			
Supplier	Equipment capacity	References	Presentation
Littleford Loedige	5 to 30000 L L5™ to L10™ M5™ to M20™ FKM130D™ to FKM30000D™ FKM130 direct™ to FKM2000 direct™	Benkerrou <i>et al.</i> , 1982; Delacourte <i>et al.</i> , 1992; Ertel <i>et al.</i> , 1990; Hoornaert <i>et al.</i> , 1998; Li <i>et al.</i> , 1996; Lister <i>et al.</i> , 2004; Schaefer <i>et al.</i> , 1986	 <p>Lister, 2004</p>

The mixing chamber and the impeller are simultaneously designed to ensure the best movement of the particles inside the bowl. This movement depends on the bowl (Figure 5) and impeller (Figure 6) geometry. The geometry of the impeller is adapted to the bowl shape in order to improve the volume of powder swept by the mixing tool, and to decrease wall adhesion and dead zone. Moreover, the movement of the powder blend inside the bowl depends on the impeller speed. At low speed, the impeller gives the powder a bumping movement whereas at high speed, the powder is submitted to a rotational movement (Figure 7).



Figure 5: High-shear mixer-granulators with different mixing chamber design (Gaillard, 1990, Ramaker, 2001).

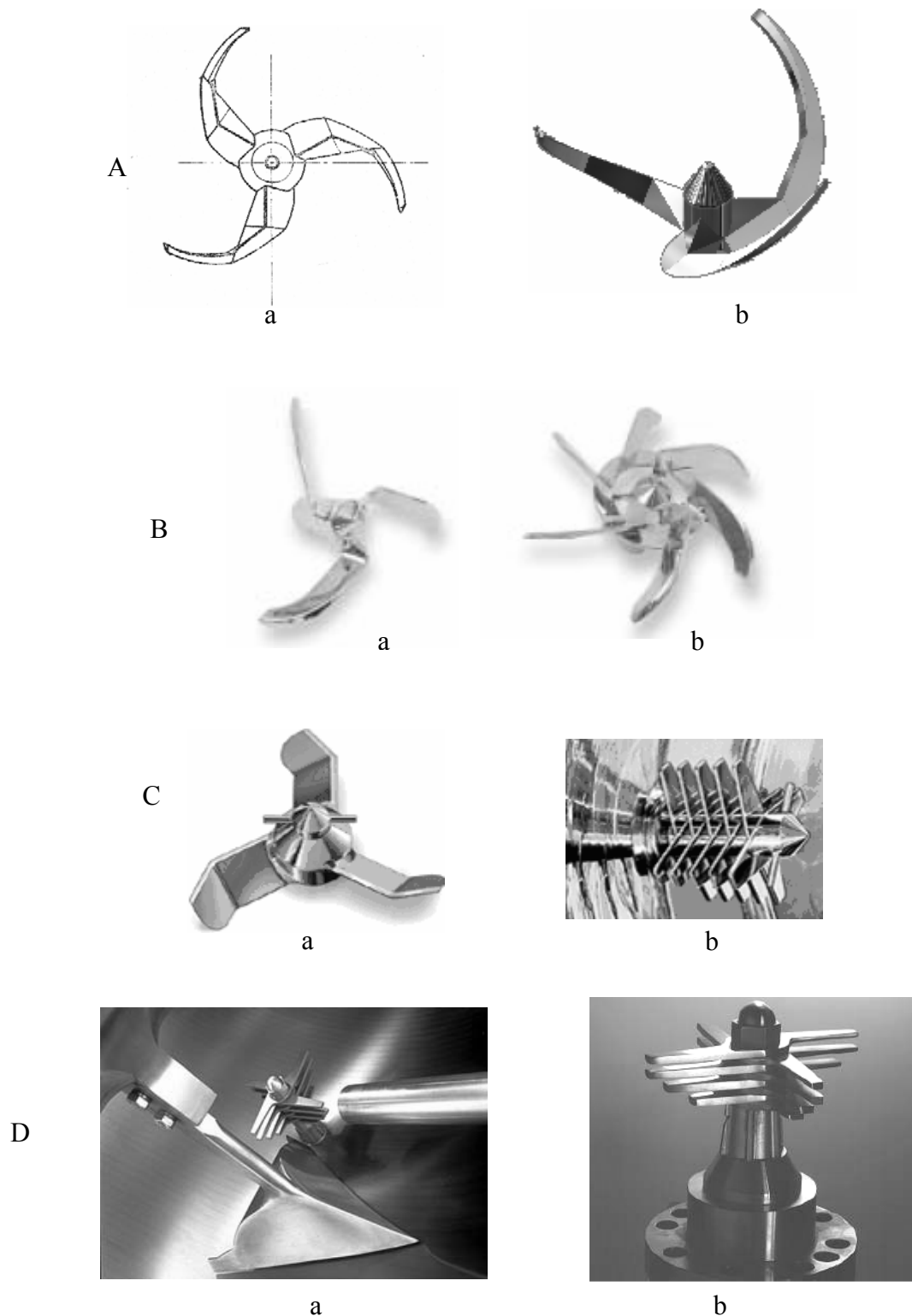


Figure 6: Examples of impellers and choppers shapes. A. Three blades impeller for spherical mixer: Moritz Turbosphere™ (a. Le Lan A, 1978, b. Guerin, 2005), B. Standard mixing blades (a) and Collette Ultima Pro™ mixing blades (b) (collette, 2005), C. « z » rotor and chopper of a Glatt vertical granulator™ (VG) (Glatt, 2005), D. Ploughshare impeller (a) and chopper (b) (Loedige, 2005).

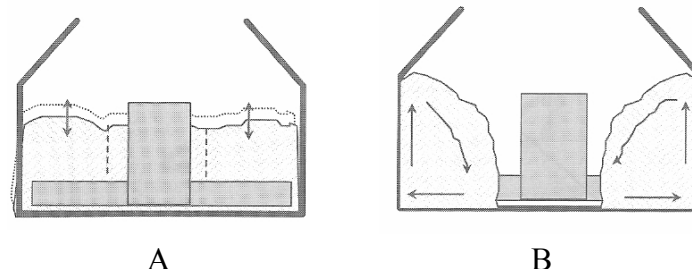


Figure 7: Flow regimes in Fielder™ mixer granulators: bumping at low speed (A) and roping at high speed (B) (Lister *et al.*, 2004).

The presence of a chopper in the bowl is also required to break coarser agglomerates and control granules distribution (Le Lan, 1978; Stahl, 2004). As for the impeller, the geometry and rate of the chopper differ from one apparatus to another (Figure 6). Therefore, the chopper is likely to disturb the flow pattern of the mass depending on its design and running speed.

The rotation speed, the size and the shape of the mixing tools are likely to have an influence on the powder bed temperature. Holm (1987), Kristensen *et al.* (1987) and Schaefer *et al.* (1986, 1987) showed that the energy consumed in a high shear mixer was converted into heat in the moist mass. This phenomenon has to be taken into account as it may induce problems when working on thermosensitive products (Le Lan, 1978; Stahl, 2004).

The shaft in the bowl can be either vertical (Figure 8 A) or horizontal (Figure 8 B). When the shaft is vertical, the influence of gravity forces on the powder bed is higher.

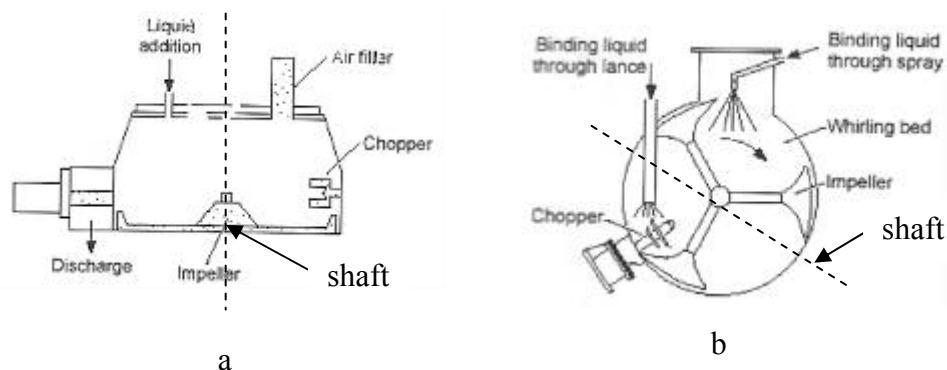
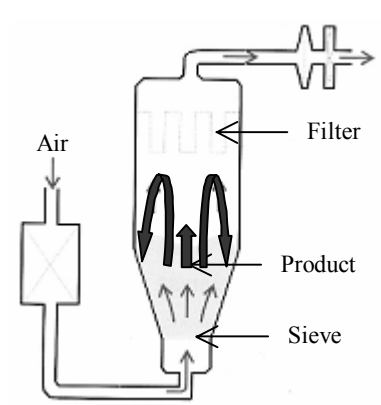
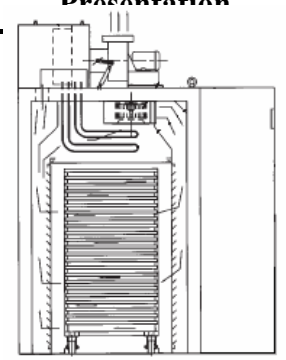


Figure 8: Vertical shaft (a), horizontal shaft (b) (Lister, 2004).

1.2.2 Drying equipment as part of a multiphase process

After a wet granulation in a high shear mixer used as a part of a multiphase process, drying is usually performed in a fluid bed dryer or in a forced hot air dryer. As seen previously for multiphase granulation equipment, few studies describe the marketed equipments. Table 3 proposed a synthesis of technical characteristics of the most frequently used apparatus.

Table 3: Examples of marketed fluid bed and forced hot air dryers.

Fluidized bed dryer			
Supplier	Equipment / capacity	References	Presentation
Aeromatic-Fielder (GEA-Niro)	MP-Micro™ (50 to 200 g) Aeromatic Fielder 5™ to 1550™ (10L to 3100 L)	Delacourte <i>et al.</i> , 1992; Gao <i>et al.</i> , 2000; Li <i>et al.</i> , 2003	 <p>(adapted from Rosetto, 1998)</p>
Hüttlin	Mycrolab™: 50 to 300 g Unilab™: 2 to 6 kg Pilotlab™: 7 to 32 kg HD-100™ to HD-3000™ (245 to 10553 L)		
Chin Yi Machinery	FBD-2™ to FBD-500™ (7 to 1600 L)		
Diosna	Mini-Lab™: 3.5 to 8 L CA 25™ to CA 2400™ (25 to 2400 L)		
Fitzpatrick	FitzAire™ (25 kg to 900 kg)		
Glatt	GPCG™ Series WST / WSG™ Series (5 kg to 1.5 t)	GPCG™ Series: Benkerrou <i>et al.</i> , 1982; Chaplin <i>et al.</i> , 2004; Hausman, 2004; Gotthardt <i>et al.</i> , 1999 WST/WSG™ Series: Kokubo <i>et al.</i> , 1996	
Karnavati engineering	KELFBD-10™ to KELFBD-120™ (35 to 430 L)		
Vector Corporation	MFL01™: 50 mL FL-1™ to FL-500™ (4 to 1450 L)		
Forced hot air dryers			
Supplier	Equipment / capacity	References	Presentation
Gruenberg	TI8H28™ to TI8H476™ (15 to 800 cubic feet / 42 to 2265 L)		 <p>Gruenberg, 2005</p>
Karnavati engineering	KELDO-24™ to KELDO-96™ (24 to 96 t)		
VWR international	VWR™ vacuum oven Model 1410™: 17 L Model 1430™: 48.1 L Model 1450™: 127.4 L	Badawy <i>et al.</i> , 2000b	

1.2.3 Single pot apparatus

A single pot is a double jacket bowl apparatus equipped with an impeller and a chopper which allows mixing, granulating and drying in the same apparatus without discharging (Figure 9). Therefore, it improves handling (no wet milling prior to drying) and it decreases the risk of cross contamination in accordance with Good Manufacturing Practice (GMP) requirements (Bauer, 1997; Pearlswig, 1994). Nevertheless, care must be taken to avoid the formation of lumps, as they cannot be broken before drying. Moreover drying phase is known to be longer in single pot compared to fluid bed drying (Stahl, 2004).

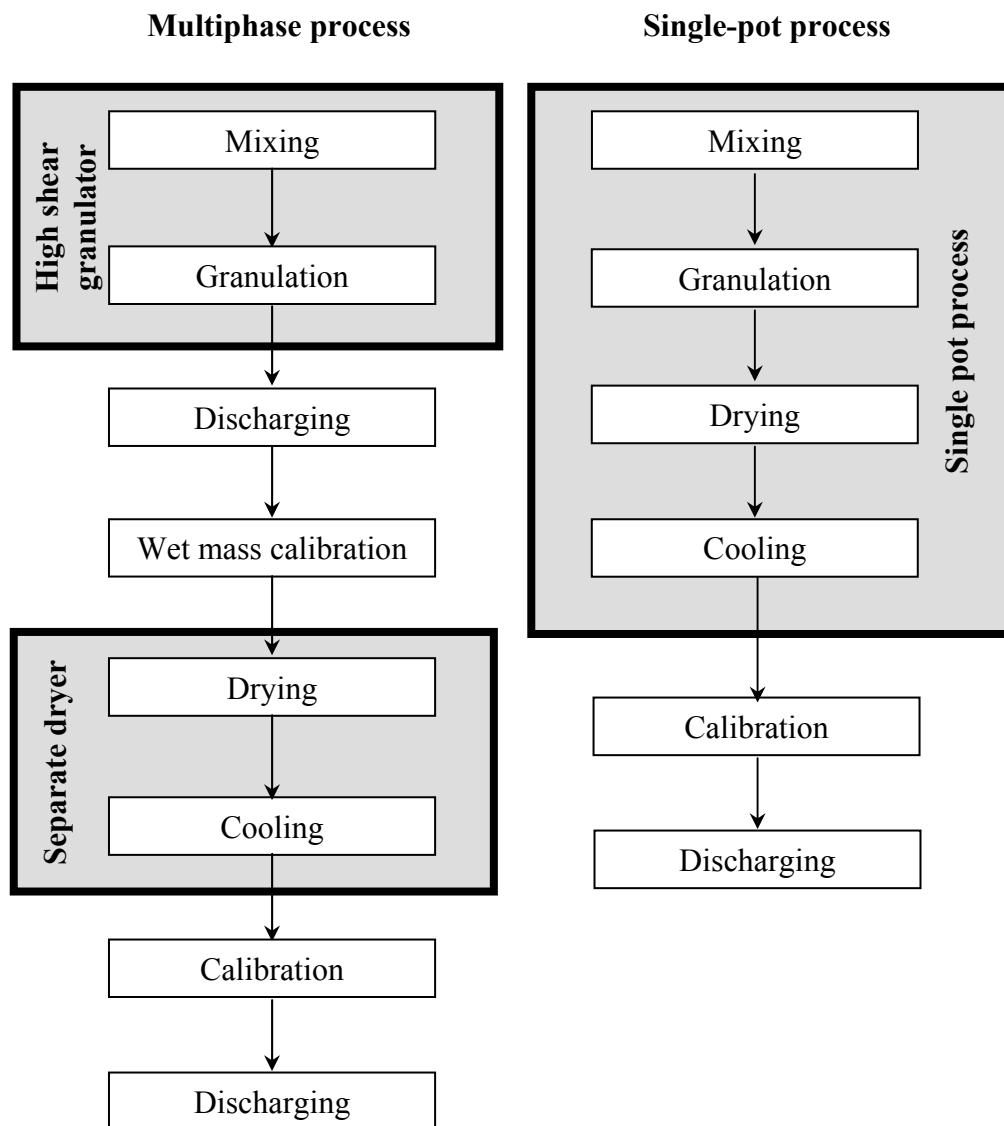


Figure 9: Granulating process: multiphase versus single-pot.

Vacuum is always associated to double jacket drying. In addition to vacuum double jacket drying, manufacturers have developed various solutions to further improve drying efficiency: spherical bowl, tilting bowl, gas stripping and microwaves.

For example, the spherical design of the bowl is likely to improve the movement of the product inside the bowl and increase the contact surface between the product and the heated wall (Le Lan, 1978; Rosetto *et al.*, 1998). The spherical design of the bowl also improves the distribution of the binder solution through the powder blend, thus diminishing the quantity of wetting liquid necessary for granulation (Le Lan, 1978; Rosetto *et al.*, 1998).

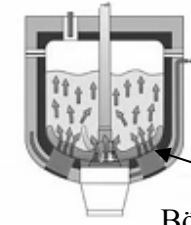

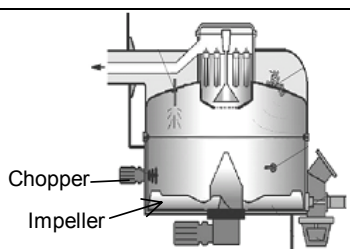
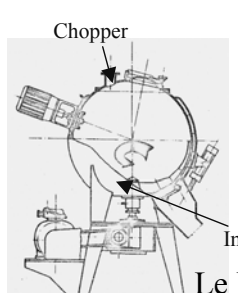
Additionally, Van Vaerenbergh (2001) demonstrated that the use of a swinging bowl during vacuum drying had a positive influence on drying times. She observed that drying time was 15% shorter when using a swinging bowl. She explained that by the increase in the surface contact between the product and the apparatus wall.

Furthermore, the use of a gas stripping system, such as developed by ZanchettaTM, BöhleTM and ColletteTM, allows faster drying by applying a gas flow through the powder bed (Bauer *et al.*, 1997; Duschler *et al.*, 1997; Stahl, 2004). Under vacuum conditions, the injected gas expands inside the bowl and acts as a vapour carrier (Zanchetta, 1992).

Microwaves can also improve drying times in single pot apparatus. Pearlszig *et al.* (1994), who worked on a Collette VactronTM single pot, observed that drying time was three times shorter with the combination of vacuum and microwaves compared to vacuum drying alone.

Table 4 proposed a synthesis of single pot mixer-granulator-dryers commercialised at present time.

Table 4: Examples of marketed single pot apparatus.

Single pot equipments			
Supplier	Equipment capacity and drying method	References	Presentation
Böhle	VMA 70™ (70 L) Double jacket, vacuum, gas stripping	Steffen <i>et al.</i> , 1995	 <p>Gas stripping Böhle, 2005</p>
Diosna	VAC 20™ to 1200™ (20 to 1200 L) Double jacket, gas stripping		
GEA (Collette NV)	UltimaPro™ (10 to 1200 L), successor of Vactron™ Double jacket, vacuum, tilting bowl, gas stripping	Dushler <i>et al.</i> , 1995; Killeen, 1999; Pearlswig <i>et al.</i> , 1994; Robin <i>et al.</i> , 1994; Van Vaerenbergh, 2001	 <p>Tilting Collette, 2005</p>
Zanchetta Romaco	Rotolab™ (2 L) Roto P10™ to P2000™ (10 to 2000 L) Roto E 100™ to E1200™ (100 to 1200 L) Roto Cube 12™ to 1200™ (12 to 1200 L) Double jacket, vacuum, tilting bowl, gas stripping	Albertini <i>et al.</i> , 2003; Bauer <i>et al.</i> , 1997; Cavallari <i>et al.</i> , 2002; Fu <i>et al.</i> , 2004; Robin <i>et al.</i> , 1994; Stahl, 2000; Scott <i>et al.</i> , 2000	
GEA (Aeromatic-Fielder)	Spectrum GP™ (1 to hundreds of kg) Double jacket, vacuum, microwaves	Badawy <i>et al.</i> , 2000; Gauthier <i>et al.</i> , 1993; Poska, 1991; Robin <i>et al.</i> , 1994; Smart, 1993; White, 1994	 <p>Chopper Impeller Niro, 2005</p>
Pro-C-epT	Mi Pro™ Double jacket, vacuum (15 to 1000 g) Mi-Mi-Pro™ Double jacket, vacuum, microwaves (100 to 800 g)	Kiekens <i>et al.</i> , 1999	
Moritz (Bio Inox / Pierre Guerin)	Turbosphere 10™ to 2000™ (10 to 2000 L) Double jacket, vacuum, spherical bowl, microwaves	André <i>et al.</i> , 1990; Gaillard, 1989; Le Lan, 1978; Poska, 1991; Robin <i>et al.</i> , 1994	 <p>Chopper Impeller Le Lan, 1978</p>

Granules characteristics are likely to depend on both the granulation and the drying processes. Therefore, final granules properties will depend on the choice of the apparatus and process and of formulation parameters.

2. Influence of high-shear granulation equipment and process as well as formulation parameters on granules properties

2.1 Influence of Apparatus and Impeller Design

A few studies have described the impact of the bowl (shape, shaft, material), of the impeller geometry and of the chopper design on granules properties (Holm, 1987; Hunter, 1973; Le Lan, 1978; Schaefer *et al.*, 1986, 1987, Schaefer, 1988). Growth mechanism, final particles size distribution and porosity of the granules were found to be directly related to the distribution of the binder solution inside the powder mix. Indeed, it was observed (Mort *et al.*, 1999; Plank *et al.*, 2003; Reynolds *et al.*, 2004) that an inhomogeneity in binder distribution led to a wider size distribution of the granules with both fine and coarse fractions. Additionally, granules were more porous and less mechanically stable in fractions with low binder concentration. It is therefore necessary to optimize the distribution of the wetting liquid inside the powder mix (Delacourte *et al.*, 1992; Fu *et al.*, 2004; Holm, 1984; Kokubo *et al.*, 1996; Laicher *et al.*, 1997). According to Le Lan (1978) and Rosetto *et al.* (1998), when the bowl is designed with a spherical shape, the movement of the ingredients and the distribution of the binding liquid through the powder bed are facilitated.

The shaft in the bowl can be either vertical or horizontal. The use of a vertical shaft can result in an increase in granules density due to a higher influence of gravity forces on the powder bed (Kristensen *et al.*, 1987).

In a research study, Bouwman *et al.* (2004) suggested that granulation behaviour (mainly initial nucleation) was determined by the balance between the contact angle of the vessel wall and the sorption rate of the powder blend. When the vessel is made of a low contact angle material such as glass or stainless steel, a layer of liquid can be formed on the wall that will not be immediately involved in the nucleation process. Bouwman *et al.* (2004) showed that this phenomenon could be responsible for an inhomogeneity in the liquid distribution which led to a wide size distribution of the nuclei and, consequently, of the final granules. On the contrary, the authors observed that when the vessel was made of a high contact angle material, such as PMMA (polymethyl methacrylate) or PTFE

(polytetrafluoroethylene), a narrow size distribution of the granules was obtained. The degree of influence of the vessel material is related to the nature of the filler used. Granulation involving microfine cellulose and lactose which are “slow imbibing” powders will tend to be more influenced by the type of vessel than microcrystalline cellulose which is a “fast imbibing” powder.

However, it was observed that for larger equipments the impact of the nature of the vessel wall material was lower because of a smaller proportion of powder in contact with the wall (Faure *et al.*, 1999). Above all, production equipment does not allow for a large choice in vessel material and stainless steel is usually used.

Holm (1987), Schaefer *et al.* (1986, 1987) and Schaefer (1988) described the influence of the impeller on granules density using, as a criteria, the relative volume of powder swept out by the impeller, i.e. the volume swept out by the impeller blades per second divided by the volume of the bowl. Experiments were conducted in different apparatus, equipped with impellers of various design and blades angle, at different impeller speeds. The authors concluded that a high swept volume caused high densification of the agglomerates and narrowed granule size distribution by crushing of largest agglomerates.

Holm (1987) also studied the influence of the chopper on granules density using the relative swept volume as a criterion. He demonstrated that the chopper size and rotation rate had no effect upon the granules size distribution. He suggested that the primary function of the chopper was to disturb the uniform flow pattern of the mass. Lister *et al.* (2004) observed that the effect of the chopper on granules attributes, such as density, was higher when a large proportion of the mass powder was pushed through the chopper region, i.e. when the chopper was relatively large.

Because the size and shape of mixing chambers, impellers and choppers can differ significantly according to the equipment, equipment switch cannot easily be performed (Rekhi *et al.*, 1996).

Schaefer *et al.* (1986) worked on different apparatus (Loedige™, GEA™, Diosna™ and Fielder™ equipment). Their first aim was to compare same size / different suppliers granulators. Their second objective was to compare same supplier / different sizes apparatus. In both cases, they found major differences in granules properties when smaller scales equipments were used.

Because the design of the bowl, impeller and chopper is fixed for a given granulator and cannot be adapted for each type of granulation, the control of the granules properties has to be achieved by the optimization of the process and formulation parameters.

2.2 Influence of Process Parameters

The following process parameters have been found to be of a high importance (Fu *et al.*, 2004; Schaefer, 1988): binder solution or solvent addition mode, wet massing time, impeller and chopper speed, temperature.

2.2.1 Method of addition of binder solution and wetting

The binder solution may be added either directly to the powder mix or in binder solution. Holm (1984), who performed granulations in a Fielder PMAT 25™, noticed that the binder distribution was not homogeneous when dry binder was used and a solvent was added. Therefore, he recommended the addition of a binder solution to the powder mix. On the other hand, Laicher *et al.* (1997) and Delacourte *et al.* (1992), who respectively performed granulations in a Diosna P10™ and a Loedige M5™, chose to use a dry binder because it allowed granulation at high binder concentrations, while a corresponding binder solution would have been too viscous for spraying. However, since these experiments were not conducted under the same conditions, in terms of equipment and formulation, the influence of the method of binder addition on the observed results cannot be ruled out.

Some authors (Holm, 1983; Fu *et al.*, 2004; Knight *et al.*, 1998, 2000; Kristensen *et al.*, 1987; Kokubo *et al.*, 1996; Scott *et al.*, 2000) observed that the atomisation of the wetting liquid improved its distribution inside the powder blend. Liquid addition without atomisation led to an inhomogeneous liquid distribution especially at low impeller speed. Lister *et al.* (2001) showed that size distribution and shape of nuclei were dependent on spray flux. Higher spray flux values led to larger surfaces of wetted powder. Spray flux needed to be optimized to perform controlled nucleation and obtain a narrow size distribution. Schaefer *et al.* (1986) did not observe any significant influence of the size of the atomised droplets on granules quality. On the other hand, Iveson *et al.* (2001a) demonstrated that the nucleation formation mechanism depended on the relative sizes of the droplets and of the primary particles (Figure 10). He observed that when droplets were smaller than solid particles, they distributed onto the surface of the particles and granules grew by coalescence (Figure 10 a). On the contrary,

when droplets were larger than solid particles, immersion of the small particles in the liquid was noted (Figure 10 b).

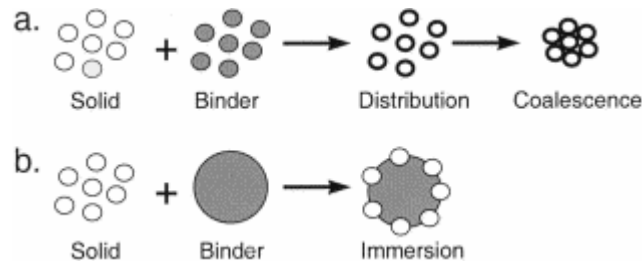


Figure 10: Distribution mechanism (a), Immersion mechanism (b) (Iveson, 2001a).

2.2.2 Impeller and chopper speed and granulation time

In a specific study, Uribarri *et al.* (2003) noticed a decrease in the mean granulated particles size when a chopper was used, in comparison with granulation performed without the use of a chopper. However, many authors reported that the speed of the chopper had no significant influence on granules properties (Holm, 1983 and 1984; Levin, 2004; Westerhuis, 1997). Therefore, while the presence of a chopper could have an influence on granules properties, its speed is not likely to be of importance.

Two parameters, impeller speed and granulation time, were found to influence concomitantly the following granules properties: size distribution (Biggs *et al.*, 2003; Kristensen *et al.*, 1987; Kokubo *et al.*, 1996; Uribarri *et al.*, 2003), shape (Knight *et al.*, 2000), porosity and friability (Badawy *et al.*, 2000a; Kiekens *et al.*, 1999; Oulahna *et al.*, 2003).

For high impeller speed, the distribution of the binder solution in the powder mix is improved. Consequently, a lower amount of binder solution is required to obtain granules with a narrow size distribution (Bardin *et al.*, 2004; Knight *et al.*, 2000; Holm, 1983, 1984; Schaefer *et al.*, 1986). However, if the impeller speed becomes too high, fine particles can be generated from granules breakage due to mechanical stress. This can produce two major fractions in granules size distribution: a coarse agglomerated fraction on one side and a fine powder fraction on the other side. (Knight *et al.*, 2000; Kokubo *et al.*, 1996; Oulahna *et al.*, 2003; Vromans *et al.*, 1999). Similarly, increasing granulation time increases granules mean size. However, after a certain time, breakage creates fine particles and leads to a wider size distribution (Kokubo *et al.*, 1996; Uribarri *et al.*, 2003).

When the speed of the impeller is too low, the inefficient distribution of the binder solution may lead to a wide particle size distribution and to the presence of ungranulated particles (Holm, 1983, 1984; Schaefer *et al.*, 1986). Additionally, a short granulation time can be responsible for the poor distribution of the components. In particular, Kokubo *et al.* (1996), in the case of a dry binder, showed that, at extremely short granulation times, the distribution of the solvent in the powder mass was not homogeneous decreasing the binder dispersion. Because of insufficient dispersion, weakly bonded particles were formed, thus raising breaking susceptibility.

Impeller speed was also found to have an influence on granules shape. Knight *et al.* (2000) observed that granules produced at high impeller speed for a short granulation time were less spherical than granules obtained at low impeller speed for a long granulation time. He concluded that the impeller speed and granulation time had to be optimized in order to obtain spherical granules.

Moreover, the impeller speed and granulation time can modify granules porosity. For high impeller speed and/or long granulation time, granules are submitted to high-shear forces, which leads to their densification, *i.e.* decrease of intragranular porosity and decrease of friability (Badawy *et al.*, 2000a; Kiekens *et al.*, 1999; Oulahna *et al.*, 2003; Tobyn *et al.*, 1996). However, Ameye *et al.* (2002) observed that the impeller speed had no influence on granules friability, in Mi Pro™ high-shear mixers at whatever the scale (from 250 mL to 5 L bowls).

Based on these findings, impeller speed and granulation time must be concomitantly chosen to ensure to the resulting granules the required properties to facilitate further processing into tablets, *i.e.* optimized sphericity, density, porosity, and size distribution.

2.3 Influence of Formulation Parameters

2.3.1 Physical properties of raw materials

Obviously, wet granules characteristics are expected to be related to the physical properties of raw materials. The most important physical properties are: primary particle size and morphology, wettability and solubility.

Badawy *et al.* (2000b), Cruaud *et al.* (1980) and Kristensen *et al.* (1987) highlighted an effect of primary particles size on granules growth rate and on wet granules size distribution. Coarser powders led to a faster growth rate and larger final wet granules. Therefore coarser powder required a shorter granulation time. However, these authors observed that granulation time could be optimized to limit the effect of primary particle size.

Furthermore, an influence of primary particles size on porosity was observed. Coarser powders led to weaker liquid bridges between primary particles. Growth by coalescence and/or crushing and layering were favored. The resulting granules were more deformable, friable and less porous (Mackaplow *et al.*, 2000; Ritala *et al.*, 1991). In addition, the surface of the granules appeared smoother as the primary particles size was reduced. It is probable that granules with smaller primary particles were probably less readily damaged in the high-shear environment (Fu *et al.*, 2004).

An effect of primary particles size on the amount of granulating liquid required was also demonstrated (Hunter, 1973; Johansen *et al.*, 2001; Knight *et al.*, 1998; Keningley *et al.*, 1997; Westerhuis, 1997). Indeed, there is a direct relationship between primary particles size and shape and their surface area. Larger amount of liquid is required when surface area increases. Finally, a narrow size distribution of primary particles is recommended to limit segregation and avoid granules heterogeneity (Van Den Dries *et al.*, 2002; Vromans, 1999).

Wettability of the powder by the binder solution is related to the solid-liquid contact angle of the system. Iveson *et al.* (2001) and Jaiyeoba *et al.* (1980) observed that a low powder-liquid surface tension increased wettability and led to larger granules. Therefore, a good wettability of the powder enhances binder solution distribution onto the particles surface and granules agglomeration (Becker *et al.*, 1997; Goldszal *et al.*, 2001; Pont, 2000). Moreover, in the case of a low powder-liquid contact angle, resulting granules presented good cohesive properties (Iveson *et al.*, 2001). Powder with good wettability also allow requires lower amount of binder liquid the use of a lower amount of binder liquid for granulation (Malamataris *et al.*, 1997).

As seen above, granule growth is initiated by the formation of liquid bridges between primary particles. The number and strength of such bridges not only depend on the powder-liquid surface tension but also on the solubility of the raw material. (Bardin *et al.*, 2004;

Jaiyeoba *et al.*, 1980; Keningley *et al.*, 1997). In particular, the solubility of the filler and of the drug substance in the binder solution is of high importance.

When the filler is soluble in the binder solution, granulation requires lower solvent volume (Holm, 1983, 1984). Benkerrou *et al.* (1982) and Faure *et al.* (1998) studied granulation with a soluble and an insoluble filler (respectively lactose and tricalcium phosphate). They observed that when lactose was used, it dissolved in the granulating liquid and recrystallisation occurred. So, the resulting granules demonstrated a higher strength and a lower friability. Moreover, lactose granules were less porous than the tricalcium phosphate ones. In the case of lactose granules, macro-pores predominated while in the case of tricalcium phosphate granules, micro-pores were in high proportion (Benkerrou *et al.*, 1982). The solubility of the drug substance in the binder solution is also important, as poor solubility may result in drug content heterogeneity (Wells *et al.*, 1983). Miyamoto *et al.* (1998) studied a highly soluble drug (ascorbic acid) and a poorly soluble drug (ethenzamide). He observed that the highly soluble ascorbic acid was homogeneously distributed in the granules whereas the poorly soluble ethenzamide was highly concentrated in smaller granules, both experiments being conducted under the same conditions.

2.3.2 Amount and nature of binder solution

It is well known that the amount of granulating liquid affects granule growth; the greater the amount of granulating fluid, the higher the granules mean size. (Kokubo *et al.*, 1996; Konishi *et al.*, 1996; Uribarri *et al.*, 2003).

The presence of a binder at the inter-granular interface improves both the plasticity of the mass and the inter-particulate bonding (Zuurman *et al.*, 1995). Therefore, when the amount of binder is increased, granules porosity is lowered (Iveson *et al.*, 1996; Knight *et al.*, 1998; Konishi *et al.*, 1996; Mackaplow *et al.*, 2000). Moreover, Fu *et al.* (2004) observed that a too high or a too low binder concentration led to lower granules sphericity due to their deformability.

An optimal effect of the binder can be obtained for particles with a high inter-granular porosity because of increase of the surface area over which the binder can act (Konishi *et al.*, 1996; Zuurman *et al.*, 1995). It is thus possible to use a lower amount of binder.

Increasing the amount of binder leads to an increase in binder solution viscosity if the amount of solvent remains unchanged. An increase in binder concentration was found to increase granules strength (Benkerrou *et al.*, 1982). An increase in viscosity was found to limit drug migration during subsequent drying of the granules (Kapsidou *et al.*, 2001; Warren *et al.*, 1977b). However, it was also observed that when the viscosity of the solution became too high, the granulating solution was not uniformly distributed in the powder blend thus inducing poor granules homogeneity (Keningley *et al.*, 1997; Reading *et al.*, 1984; Schaefer *et al.*, 2004; Van Den Dries *et al.*, 2003).

It was noticed that both the solubility of the raw materials in the wetting liquid and the liquid viscosity affected granules properties (see sections 2.3.1.). Consequently, the nature of the solvent can also influence granules properties. Hausman (2004) performed granulations with water and methanol as solvents (at constant process parameters). He showed that the nature of the granulating solvent modified granules size distribution and inter-granular porosity. In the case of water soluble fillers, granules with a larger size distribution and a higher density were obtained when water was used as granulating solvent (Kristensen *et al.*, 1987; Wells *et al.*, 1983).

Table 5 lists the apparatus, process and formulation parameters that may have an influence on the characteristics of final granules.

Table 5: High-shear granulation apparatus design, process and formulation parameters likely to have an influence on granules properties.

Apparatus design	Process parameters	Formulation parameters
<ul style="list-style-type: none"> • Bowl (shape, material, shaft) • Impeller (shape) • Chopper (presence) 	<ul style="list-style-type: none"> • Method of formation of binder solution • Method of addition of binder solution or solvent • Impeller speed / granulation time • Chopper speed • Temperature 	<ul style="list-style-type: none"> • Primary particles size and morphology • Powder wettability by binder solution • Drug substance / filler solubility in binder solution • Amount and nature of binder solution

2.4 Additional considerations

The influence of the temperature increase during running of the process has to be mentioned. Betz *et al.* (2004) observed a linear relationship between product temperature and friction forces at interparticle contacts. Friction forces depended on powder blend properties, such as particle size, shape, surface, solubility (Betz *et al.*, 2004) and flowability (Le Lan, 1978), and on the filling level of the bowl (Betz *et al.*, 2004). Moreover, product temperature was found proportional to the relative swept volume, which is linked to the design of the bowl and to the impeller speed (Kristensen *et al.*, 1987; Le Lan, 1978; Levin, 2004).

Such an increase in powder blend temperature can lead to a loss of moisture because of evaporation (Holm, 1987; Schaefer *et al.*, 1986, 1987, Schaefer, 1988). Evaporation of surface free liquid at high-energy input is likely to decrease the potential for growth by coalescence (Albertini *et al.*, 2003). Obviously, a good sealing of the bowl can prevent evaporation. On the contrary, granule growth depends on the solubility of the raw material in the binder solution, which can be improved when product temperature increases (see chapter 2.3.1.).

Considering that generally the choice of the apparatus is imposed, it is essential to understand which process and formulation parameters are likely to have a major impact on final granules properties, as summarized in table 6.

Table 6: Influence of main high-shear granulation process and formulation parameters on granules properties. (Adapted from: Castel, Techniques de l'ingénieur).

Increase in	Granules size	Narrowing of size distribution	Density	Sphericity	Granulation time	Control on granules size
Impeller speed	↘	↗↗	↗↗	↗	↗↗	↗
Temperature	↗	↘↘	↗	-	↘	↗↗
Binder concentration ¹	↗↗	↘↘	↗↗	↗	↗↗	↘↘
Primary particles size	↘	↘	↘	↘	↗	-

¹ Powder wettability and solubility are also linked to that parameter, because a high wettability and solubility can enhance the action of the binder.

Nevertheless, in order to minimize high-shear granulation process and formulation parameters contribution on granules properties, Li *et al.* (1996) and Hausman (2004) suggested to add extra-granular MCC: comparing the influence of intra- and extra-granular localisation of microcrystalline cellulose (MCC), they found that the addition of MMC improved granules compressibility.

3. Influence of drying equipment and running process parameters on granules properties

The different drying techniques previously described may confer different textural and mechanical properties to granules. The influence of the choice of a drying process on granules properties, for multiphase and single pot equipments, is going to be presented.

3.1 Multiphase Drying Process

3.1.1 Forced hot air drying

In forced hot air drying, the close contact between granules can facilitate solute migration towards the surface. This can favour caking when evaporation rate from the surface of the powder blend is faster than its internal diffusion. Warren *et al.* (1977a) studied water soluble drug migration during tray drying of a lactose based wet granulation. They showed that variations in filler particles size resulted in differences in drug content uniformity. A decrease in lactose particles size led to a reduction in the pores size within the particles and to an increase in the contact area between particles. Therefore, drug inter-granular migration phenomenon was increased. A control of particles size of the major filler could therefore limit drug migration and improve granules uniformity (Kapsidou *et al.*, 2001; Kiekens *et al.*, 2000).

Davis *et al.* (2004) studied the polymorphic transformation of glycine during the drying phase following a wet granulation. Tray drying, a slow drying technique, was found to limit the polymorphic transformation of the drug substance as opposed to rapid fluid bed drying.

According to Pérez *et al.* (2002), tray dried granules presented lower fine proportions compared to fluidized bed dried granules. Indeed, as the product remains static during forced air tray drying, the granules are not submitted to aggressive mechanical phenomena responsible with attrition (Kokubo *et al.*, 1996).

3.1.2 Fluid bed drying

Contrary to slow drying in an oven, the rapid evaporation of water as a result of the turbulent motion during fluid bed drying limits the shrinkage of the granules and produces granules of high porosity and of large mean diameter. On the contrary, liquid evaporation occurs in a very slow manner when drying is conducted in an oven and so produces less porous granules (Bashaiwoldu *et al.*, 2004).

In fluid bed drying, each granule is isolated from its neighbours by the heated air and inter-granular migration of solute is not possible. However, intra-granular migration, *i.e.* solute migration caused by the movement of liquid towards the surface of the granule due to capillary effects through intra-particulate spaces, can occur. In fact, fluidisation produces greater solvent intra-granular migration as compared with other drying methods (forced hot air, microwaves, vacuum) because of the important movement of the particles in the air flow and because drying kinetic is improved (Bashaiwoldu *et al.*, 2004). A drug substance highly soluble in the granulating solvent is therefore likely to migrate to the granule surface, generating heterogeneity with a higher concentration in the outer layer (Cruaud *et al.*, 1980). Moreover, during fluid bed drying, inter-granular collisions and collisions with the dryer wall can decrease granules size by attrition (Paschos, 1987). In the same case, attrition of the solute-rich outer layer during fluidisation and elution of dust can therefore result in an overall loss of drug substance (Travers, 1975).

There are various types of expanded beds (slugging, boiling, channeling, spouting). The influence of the apparatus type on the effectiveness of heat transfer is not to be developed in this review. For further information, the following references can be consulted: Joulié (1994) Ormós (1994), Parikh (1997).

3.2 Single Pot

Single pots are equipped with a double jacket bowl which is heated for drying. Drying efficiency is related to the time and surface contact between the granules and the heated apparatus wall. Therefore, drying is improved when agitation is performed. However, a high agitation can lead to attrition with the production of fines and can increase granules densification (Authelin *et al.*, 1996; Stahl, 2004). The shape of the impeller has to be designed to limit as much as possible the attrition of the granules and facilitate mixing.

Vacuum drying is always associated to double jacket drying in order to perform faster drying.

Manufacturers have developed complementary solutions to improve drying efficiency in single pots: spherical chamber, gas stripping, tilting bowl and microwaves. Obviously, these are likely to have an influence on final granules properties:

-- When manufactured in a spherical mixing chamber granules were found to present a higher sphericity and density. Moreover, a limited attrition was observed after drying due to the spherical shape of the bowl (Rosetto *et al.*, 1998; Shi, 1996).

-- Gas stripping consists in the injection of gas through the powder mass. Under vacuum conditions, the injected gas expands inside the bowl and acts as a vapour carrier, thus speeding up the drying process which consequently leads to a decrease in granules attrition and densification (Stahl, 2004; Zanchetta, 1992).

-- the influence on granules properties of a swinging bowl, that is to say tilting, during vacuum drying, was studied by Van Vaerenbergh (2001). She observed an increase in granules size distribution, with a reduction in fines production. These results were closer to those obtained by forced air drying. Consequently, the granules possessed better flow properties.

- Killeen (1999) compared granules dried in a conventional air-circulation oven and in a microwave oven after wet granulation. He observed that the granules tapped density was higher and the porosity lower when dried with microwaves. Moreover, the shape of the granules dried by microwaves was more regular and their surface smoother. Kapsidou *et al.* (2001) studied the migration of various drug substances (prednisolone, propranolol hydrochloride and salicylic acid) during drying processes. Drug migration was remarkably lower when dried in a microwave dryer compared to a conventional hot oven.

3.3 Influence of Running Process Parameters for a Given Drying Technique

For a given drying technique, a modification of one of the parameters influencing the process may also affect some of the granules properties.

Temperature and drying time are essential parameters. For example, Perez *et al.*, (2002), who studied hot air oven, microwaves oven and fluid bed drying, observed that, for a same drying process, an increase in temperature led to a decrease in the diameter of the final granules due to a shrinking phenomenon. In single pot drying, complementary solutions (spherical chamber, tilting bowl, microwaves, gas stripping) have been developed to reduce drying time and thus limit the attrition due to shearing (Le Lan, 1978; Rosetto *et al.*, 1998; Shi, 1996; Stahl, 2004; Zanchetta, 1992; and see chapter 3.2).

Other parameters are also involved, such as impeller speed in single pot drying. Indeed, while an increase in impeller speed can improve drying efficiency, it can also cause attrition and lead to granule densification and to fines production (Authelin *et al.*, 1996; Stahl, 2004). In fluid bed drying, air velocity has also to be optimized, it has to be high enough to allow a good fluidisation without inducing important attrition (Paschos, 1987). Therefore, granules properties depend on the optimization of several running process parameters.

3.4 Synthesis on the Influence of Drying Processes on Granules Properties

Table 7 summarizes the influence of different drying processes on granules properties (granules size distribution, density and porosity) and on the migration of solute material.

Table 7: Influence of different drying processes on major granules properties.

	Multiphase		Single pot	
	Forced hot air drying	Fluidized bed	Double jacket / Vacuum	Double jacket / Vacuum / Microwaves
Granules size distribution	No change during drying except if caking occurs (formation of lumps)	High attrition (fines) Possible granulation continuation (size increase)	Attrition due to shearing (size reduction)	Attrition reduced with the decrease of drying time
Granules bulk and tapped density and porosity	No densification	Higher porosity	Densification due to shearing	Lower densification because drying time is reduced
Migration of solute material	High intra-granular migration towards the surface with a risk of caking	High intra-granular migration. Migration and attrition can lead to over-dosed fines	Inter- and intra-granular migration	Low inter- and intra-granular migration

The drying method proved to have a strong influence on the granules properties. Indeed, the high attrition phenomena during fluid bed drying leads to the production of fines. Attrition also occurs during double jacket / vacuum drying under shearing, in a single pot apparatus. Densification of the granules happens when drying is performed in a single pot, due to shearing. This phenomenon can be limited when microwaves are added, as drying time is

reduced. On the contrary, fluid bed drying produces granules with a high intra-granular porosity, as a consequence of fluidization and of a short drying time.

It has been shown that inter- or intra-granular solute migration is likely to occur during drying depending on the process used. A drug substance highly soluble in the granulating solvent is therefore likely to migrate in the forming granules thus inducing content heterogeneity (Cruaud *et al.*, 1980). Travers (1975) studied the migration of sodium chloride solution during different drying processes of kaolin granules. The solution migrated towards the surface of the granules due to capillarity through intra-granular spaces. Intra-granular migration was very important when drying was performed in a fluid bed dryer whereas there was nearly no migration during double jacket vacuum drying so the latest process led to granules with a better homogeneity. (Travers, 1975). Migration was reduced when granules were dried by microwave drying. For comparison, in a ventilated oven, migration was also observed but was rather less important than in a fluid bed dryer (Cruaud *et al.*, 1980).

CONCLUSION

Various equipments are available for wet granules production. Two main processes are granulation in a high-shear mixer-granulator followed by drying in a separate apparatus (hot oven tray or fluid bed dryer) and single pot granulation including drying.

Granulation parameters have a strong impact on final granules properties. These parameters can be related to the equipment, the process and the formulation. Indeed, the design of the bowl and of the impeller has an effect on granules size distribution and density, due to its influence on the hydrodynamic of the powder mass and on the distribution of the binding liquid. Moreover, the method of addition of the binder affects granules growth, as it affects binder distribution. Impeller speed and granulation time need to be concomitantly adjusted to obtain granules with optimized sphericity, density, porosity and size distribution. Granules size distribution also depends on process temperature. Finally, granules size distribution, porosity, friability, shape, homogeneity and compressibility can differ significantly depending on the physical properties of the primary particles (size, shape, wettability, solubility) and on the amount and nature of the binder solution.

After wet high-shear granulation, drying can be conducted in different ways. Heat transfer, mechanical stress and intra / inter-granular solute migration are specific to each

drying technique. Consequently, differences in granules size distribution, density, porosity and homogeneity may be observed depending on the drying technique. Furthermore, for a given equipment, running process parameters also influence granules properties. Temperature and drying time are essential parameters. Moreover, in the case of single pot drying, complementary solutions (spherical chamber, tilting bowl, microwaves, gas stripping) have been developed to reduce drying time and thus limit attrition. Other parameters are involved, such as impeller speed in single pot drying, or air velocity in fluid bed drying. The optimization of several parameters is required for proper end-use properties of granules.

In conclusion, granules properties depend on apparatus, process and formulation parameters, during both the granulation and the drying step. Final granules properties result from the complex interaction between all these parameters. The right knowledge of their contribution is therefore essential to ensure reproducible granules quality and thus facilitate equipment changes or scale up.

REFERENCES

1. Airaksinen, S.; Karjalainen, M.; Räsänen, E.; Rantanen, J.; Yliruusi, J. Comparison of the effect of two drying methods on the polymorphism of theophylline. *Int. J. Pharm.* **2004**, *276*, 129-141.
2. Albertini, B.; Cavallari, C.; Passerini, N.; Gonzales-Rodriguez, M.L.; Rodriguez, L. Evaluation of β -lactose, PVP K12 and PVP K90 as excipients to prepare piroxicam granules using two wet granulation techniques. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2003**, *56* (3), 479-487.
3. Ameye, D.; Keleb, E.; Vervaet, C.; Remon, J.P.; Adams, E.; Massart, D.L. Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *17*, 247-251.
4. André, F.; Bouiller, B.; Adams, S.; Bagnaro, M.; Becourt, P.; Guyot, J.C. Etude par plan d'expérience de l'influence de trois paramètres de fabrication sur la qualité de grains obtenus en turbo-sphère. *STP Pharma Sci.* **1990**, *6* (10), 723-727.
5. Authelin, J.R.; Lepinasse, G.; Leprince-Ringuet, J.; Quessada, V. Phénomène d'attrition, d'amorphisation et de mécano-chimie accompagnant le séchage agité sous vide des produits pharmaceutiques. 4^{ème} journée de l'AFSIA. **1996**, 73-96.
6. Badawy, S.I.F.; Menning, M.M.; Gorko, M.A.; Gilbert, D.L. Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. *Int. J. Pharm.* **2000a**, *198*, 51-61.

7. Badawy, S.I.F.; Lee, T.J.; Menning, M.M. Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2000b**, *1* (4), # 33.
8. Baillon, B. Séchage sous vide / micro-ondes combinés de granulés pharmaceutiques. Ph. D. Thesis, Université de Pau et des pays de l'Adour, 1996.
9. Bardin, M.; Knight, P.C.; Seville, J.P.K. On control of particle size distribution in granulation high-shear mixers. *Powder Technol.* **2004**, *140*, 169-175.
10. Bashaiwoldu, A.B.; Podzeck, F.; Newton, J.M. A study on the effect of drying techniques on mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *21*, 119-129.
11. Bauer, K.H.; Vadagnini, M. New developments in wet granulation. *Pharm. Technol. Eur.* **1997**, *9* (3), 27-34.
12. Becker, D.; Rigassi, T.; Bauer-Brandl, A. Effectiveness of binders in wet granulation: a comparison using a model formulation of different tableability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1997**, *23* (8), 791-808.
13. Benkerrou, L.; Puisieux, F.; Duchêne D. Influence de la nature du diluant, de la viscosité et de la concentration en liant du liquide de mouillage, sur les caractéristiques des grains et des comprimés. *Pharm. Acta Helv.* **1982**, *57* (11), 301-308.
14. Betz, G.; Junker Bürgin, P.; Leuenberger, H. Powder consumption measurement and temperature recording during granulation. *Int. J. Pharm.* **2004**, *272*, 137-149.
15. Biggs, C.A.; Sanders, C.; Willems, A.W.; Hoffman, A.C.; Instone, T.; Salman, A.D.; Hounslow, M.J. Coupling granule properties and granulation rates in high-shear granulation. *Powder Technol.* **2003**, *130*, 162-168.
16. Bock, T.K.; Kraas, U. Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2001**, *52*, 297-303.
17. Böhle, http://www.lbbohle.de/deutsch/bosite_d/granu1_d.html (accessed Apr 2005).
18. Bouwman, A.M.; Visser, M.R.; Eissens, A.C.; Wesselingh, J.A.; Frijlink H.W. The effect of vessel material on granules produced in a high-shear mixer. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *23*, 169-179.
19. Carstensen, J.T.; Zoglio, M.A. Tray drying of pharmaceutical wet granulations. *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71* (1), 35-39.
20. Castel B., Mise en forme des solides. Chimie – procédés. Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique. In *Techniques de l'ingénieur*; # J 3 382.

21. Cavallari, C.; Abertini, B.; Gonzalez-Rodriguez, M.L.; Rodriguez, L. Improved dissolution behaviour of steam-granulated piroxicam. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2002**, *54*, 65-73.
22. Chaplin, G.; Pugsley, T.; Winters, C. Application of chaos analysis to pressure fluctuation data from a fluidized bed dryer containing pharmaceutical granules. *Powder Technol.* **2004**, *142*, 110-120.
23. Chulia, D. In *Compactage et granulation*. Journée d'étude sur les poudres JEP 90: de la fabrication à la fonctionnalisation, Paris, March, 1990.
24. Collette. <http://www.collette.be> (accessed March 2005).
25. Cruaud, O.; Puisieux, F.; Duchêne, D. Influence des conditions opératoires sur les caractéristiques des grains obtenus par granulation humide. *Labo-Pharma – Problème et techniques.* **1980**, *297*, 281-287.
26. Davis, T.D.; Peck, G.E.; Stowell, J.G.; Morris, K.R.; Byrn, S.R. Modelling and monitoring of polymorphic transformation during the drying phase of wet granulation. *Pharm. Res.* **2004**, *21* (5), 860-866.
27. Delacourte, A.; Saint Pol, J.F.; Guyot, J.C.; Dupas, H.; Delie, B. Comparaison du pouvoir liant de divers excipients en granulation humide: mise au point d'une technique d'étude. *Pharm. Acta Helv.* **1992**, *67* (11), 308-314.
28. Deleuil, M. Les mécanismes de croissance en granulation. *STP Pharma. Sci.* **1990**, *6* (5), 310-315.
29. Duschler, G.; Carius, W.; Bauer, K.H. Single-step granulation with microwaves preliminary studies and pilot scale results. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1995**, *21* (14), 1599-1610.
30. Duschler, G.; Carius, W.; Bauer, K.H. Single-step granulation: development of a vacuum-based IR drying method (pilot scale results). *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1997**, *23* (2), 119-126.
31. Ennis, B.J. Agglomeration and size enlargement. *Powder Technol.* **1996**, *88*, 203-225.
32. Ertel, K.D.; Zoglio, M.A.; Ritschel, W.A.; Carstensen, J.T. Physical aspects of wet granulation. IV - Effect of kneading time on dissolution rate and tablet properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1990**, *16* (6), 963-981.
33. Faure, A.; York, P.; Rowe, R.C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2001**, *52* (3), 269-77.
34. Faure, A.; Grimsey, I.M.; Rowe, R.C.; York, P.; Cliff, M.J. Applicability of scale-up methodology for wet granulation processes in Collette Gral high shear mixer-granulators. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, *8*, 85-93.

35. Fu, J.S.; Cheong, G.K.; Reynolds, G.K.; Adams, M.J.; Salman, A.D.; Hounslow, M.J. An experimental study of the variability in the properties and quality of wet granules. *Powder Technol.* **2004**, *140* (3), 209-216.
36. Gaillard, C.; Chulia, D.; Jeannin, C.; Ozil, P.; Paschos, S. Granulation à l'aide d'un granulateur-séchoir à grande vitesse. *Pharm. Acta Helv.* **1989**, *64*, 5 (6), 168-176.
37. Gaillard, C. Gélatine, pouvoir liant et granulation. Ph. D. Thesis, Université Joseph Fournier, Grenoble, 1990.
38. Gao J.Z., Gray D.B., Motheram R., Hussain M.A. Importance of inlet air velocity in fluid bed drying of a granulation prepared in a high shear granulator. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2000**, *1* (4).
39. Gao, J.Z.; Jain, A.; Motheram, R.; Gray, D.B.; Hussain M.A. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation. *Int. J. Pharm.* **2002**, *237* (1-2), 1-14.
40. Gauthier, H. Validation d'un procédé industriel de granulation humide. Application à un mélangeur, granulateur, sécheur micro-onde: le Spectrum. Ph. D. Thesis, faculté de pharmacie de Limoges, 1993.
41. Goldszal, A.; Bousquet J. Wet agglomeration process of powders: from physics toward process optimisation. *Powder Technol.* **2001**, *117*, 221-231.
42. Gruenberg. <http://www.gruenberg.com/gruenberg/brochures> (accessed Feb 2005).
43. Hausman, D.S. Comparison of low shear, high shear, and fluid bed granulation during low dose tablet process development. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2004**, *30* (3), 259-266.
44. Hlinak, A.J.; Salezi-Gerhardt, A. An evaluation of fluid bed drying of aqueous granulations. *Pharm. Dev. Technol.* **2000**, *5* (1), 11-17.
45. Holm, P.; Jungersen, O.; Schaefer, T.; Kristensen, H.G. Granulation in high speed mixers. Part 1: Effect of process variables during kneading. *Pharm. Ind.* **1983**, *45* (8), 806-811.
46. Holm, P.; Jungersen, O.; Schaefer, T.; Kristensen, H.G. Granulation in high speed mixers. Part 2: Effect of process variables during kneading. *Pharm. Ind.* **1984**, *46* (1), 97-101.
47. Holm, P. Effect of impeller and chopper design on the granulation in a high speed mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1987**, *13* (9-11), 1675-1701.
48. Hoornaert, F.; Wauters, P.A.L.; Meesters, G.M.H.; Pratsinis, S.E.; Scarlett, B. Agglomeration behaviour of powders in a Lödige mixer granulator. *Powder Technol.* **1998**, *96*, 116-128.

49. Horisawa, E.; Danjo, K.; Hisakasu, S. Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behaviour, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2000**, *26* (6), 583-593.
50. Hunter, B.N.; Ganderton D. The influence on pharmaceutical granulation of the type and capacity of mixers. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1973**, *25* (Suppl.), 71P-78P.
51. Hunter, B. A critical review on current options in granulation techniques. *Interphex*, **1992**, *82*, 2A5-1 – 5-5.
52. Iveson, S.M.; Litster, J.D.; Ennis, B.J. Fundamental studies of granule consolidation: Part 1. Effects of binder viscosity and binder content. *Powder Technol.* **1996**, *88*, 15–20.
53. Iveson, S.M.; Litster, J.D.; Hapgood, K.; Ennis, B.J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol.* **2001a**, *117* (1), 3-39.
54. Iveson, S.M.; Wauters, P.A.L.; Forrest, S.; Litster, J.D.; Meesters, G.M.H.; Scarlett, B. Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation. *Powder Technol.* **2001b**, *117* (2), 83-97.
55. Iveson, S.M.; Page, N.W.; Litster, J.D. The importance of wet-powder dynamic mechanical properties in understanding granulation. *Powder Technol.* **2003**, *130*, 97-101.
56. Jaiyeoba, K.T.; Spring, M.S. The granulation of ternary mixtures: the effect of the solubility of the excipients. *J. Pharm. Pharmacol.* **1980**, *32* (1), 1-5.
57. Johansen, A.; Schæfer, T. Effect of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomeration growth mechanisms in a high shear mixer. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *12*, 297-309.
58. Jørgensen, A.C.; Luukkonen, P.; Rantanen, J.; Schaefer, T.; Juppo, A.M.; Yliruusi, J. Comparison of torque measurement and near-infrared spectroscopy in characterisation of a wet granulation process. *J. Pharm. Sci.* **2004a**, *93* (9), 2232-2243.
59. Jørgensen, A.C.; Rantanen, J.; Luukkonen, P.; Laine, S.; Yliruusi, J. Visualization of a pharmaceutical unit operation: wet granulation. *Anal. Chem.* **2004b**, *76*, 5331-5338.
60. Joulié, R. Drying. Part 4: Fluid bed drying. In *Powder technology and pharmaceutical processes. Handbook of Powder Technology*; Chulia, D.; Deleuil, M.; Pourcelot, Y. Eds.; Elsevier: Amsterdam – London – New York – Tokyo, 1994; 272-284.
61. Kapsidou, T.; Nikolakakis, I.; Malamataris, S. Agglomeration state and migration of drugs in wet granulations during drying. *Int. J. Pharm.* **2001**, *227*, 97-112.
62. Keningley, S.T.; Knight, P.C.; Marson, A.D. An investigation into the effects of binder viscosity on agglomeration behaviour. *Powder Technol.* **1997**, *91*, 95-103.

63. Kiekens, F.; Cordoba-Diaz, M.; Remon, J.P. Influence of chopper and mixer speeds and microwave power level during the high-shear granulation process on the final granule characteristics. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1999**, *25* (12), 1289-1293.
64. Kiekens, F.; Zelkó, R.; Remon, J.P. Influence of drying temperature and granulation liquid viscosity on the inter- and intragranular drug migration in tray-dried granules and compacts. *Pharm. Dev. Technol.* **2000**, *5* (1), 131-137.
65. Killeen, M.J. Comparison of granular and tablet properties for products produced by forced air and microwave/vacuum drying. *Pharm. Eng.* **1999**, *19* (2), 48-63.
66. Knight, P.C.; Instone, T.; Pearson, J.M.K.; Hounslow, M.J. An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration. *Powder Technol.* **1998**, *97*, 246-257.
67. Knight, P.C.; Johansen, A.; Kristensen, H.G.; Schæfer, T.; Seville, J.P.K. An investigation of the effect on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. *Powder Technol.* **2000**, *110*, 204-209.
68. Kokubo, H.; Sunada, H. Effect of process variables on the properties and binder distribution of granules prepared by high-speed mixer. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44* (8), 1546-1549.
69. Konishi, K.; Sunada, H.; Yonezawa, Y.; Danjo, K.; Yamaguchi, H. Relationship between the physical properties of granules and tablets made from crude drug powder and the physical properties of the binder solution. 15th Pharm. Technol. Conference, Oxford UK, March 19-21, **1996**; *2*, 225-239.
70. Kristensen, H.G.; Schaefer, T. Granulation, a review on pharmaceutical wet-granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1987**, *13* (4-5), 803-873.
71. Laicher, A.; Profitlich, T.; Schwitzer, K.; Ahlert, D. A modified signal analysis for endpoint control during granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1997**, *5*, 7-14.
72. Landin, M.; York, P.; Cliff, M.J.; Rowe, R.C.; Wigmore, A.J. Scale-up of a pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators. *Int. J. Pharm.* **1996a**, *133*, 127-131.
73. Landin, M.; York, P.; Cliff, M.J.; Rowe, R.C.; Wigmore, A.J. The effect of batch size on scale-up of a pharmaceutical granulation in a fixed bowl mixer granulator. *Int. J. Pharm.* **1996b**, *134*, 243-246.
74. Le Lan, A. Traitement mécanique des solides dans les mélangeurs à turbine – Influence de la géométrie d'agitation. In *Int. symposium on mixing*, 1978, D2-1 – D2-30.
75. Levin, M. Granulation: endpoint determination and scale-up. <http://www.mcc-online.com/granulation.htm> (accessed Nov 2004).

76. Li, J.Z.; Rekhi, S.G.; Augsburger, L.L.; Shangraw, R.F. The role of intra- and extragranular microcrystalline cellulose in tablet dissolution. *Pharm. Dev. Technol.* **1996**, *1* (4), 343-355.
77. Li, Y.; Sanzgiri, Y.D.; Chen, Y. A study on moisture isotherms of formulation: the use of polynomial equations to predict the moisture isotherms of tablets products. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **2003**, *4* (4), # 59.
78. Lister, J.; Hapgood, K.P.; Michaels, J.N.; Sims, A.; Roberts, M.; Kameneni, S.K.; Hsu, T. Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux. *Powder Technol.* **2001**, *114*, 32-39.
79. Lister, J.; Ennis, B.; Lian L. In. *The science and engineering of granulation processes*; Eds.; Kluwer academic publishers, Inc.: London, 2004.
80. Mackaplow, M.B.; Rosen, L.A.; Mickaels, J. N. Effect of primary particle size on granule growth and end point determination in high-shear wet granulation. *Powder Technol.* **2000**, *108*, 32-45.
81. Magnet, T. Le séchage en lit fluidisé. 4^{ème} journée de l'AFSIA, **1996**, 50-57.
82. Malamataris, S.; Kiortsis, S. Wettability parameters and deformational behaviour of powder-liquid mixes in the funicular agglomeration phase. *Int. J. Pharm.* **1997**, *154* (1), 9-17.
83. Mandal, T.K. Evaluation of microwave drying for pharmaceutical granulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1995**, *21* (14), 1683-1688.
84. Mbali-Pemba, C.; Vignoles, P.; Chulia D. Séchage et qualités d'usage. 4^{ème} journée de l'AFSIA, **1996**, 59.
85. Miyamoto, Y.; Ryu, A.; Sugawara, S.; Miyajima, M.; Ogawa, S.; Matsui, M.; Takayama, K.; Nagai T. Simultaneous optimization of wet granulation process involving factor of drug content dependency on granule size. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1998**, *24* (11), 1055-1056.
86. Mort, P.R.; Tardos, G. Scale-up of agglomeration processes using transformations. *Kona.* **1999**, *17*, 64-75.
87. Newitt, D.M.; Conway-jones, J.M. A contribution to the theory and practice of granulation. *Trans. I. Chem. Eng.* **1958**, *113*, 422-441.
88. Niro. <http://www.niroinc.com/html/pharma/MicrowaveVacDrying.html> (accessed Apr 2005).
89. Niro. www.niroinc.com/html/pharma/granulation_techniques/single_pot_granulator.htm (accessed Sept 2005).

90. Ormós, Z.D. Granulation and coating. In *Powder technology and pharmaceutical processes. Handbook of Powder Technology*; Chulia, D.; Deleuil, M.; Pourcelot, Y. Eds.; Elsevier: Amsterdam – London – New York – Tokyo, 1994; 359-372.
91. Oulahna, D.; Cordier, F.; Galet, L.; Dodds, J.A. Wet granulation: the effect of shear on granule properties. *Powder Technol.* **2003**, *130*, 238-246.
92. Parikh, D.M. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Dekker. 1997.
93. Paskos, S. A propos de l'optimisation de la granulation des poudres en lit fluidisé et dans un mélangeur-granulateur-séchoir rapide. Ph. D. Thesis, Université scientifique technologique et médicale de Grenoble, **1987**.
94. Pearlschwig, D.M.; Robin, P.; Lucisano, L.J. Simulation modelling applied to the development of a single pot process using microwaves / vacuum drying. *Pharm. Technol.* **1994**, *4*, 44-60.
95. Péré, C. Etude du séchage sous vide et sous micro-ondes de billes de verre et de granulés pharmaceutiques. Ph. D. Thesis, Ecole des mines de Paris, **1999**.
96. Péré, C.; Rodier, E. Microwave vacuum drying of porous media: experimental study and qualitative considerations of internal transfers. *Chem. Eng. Process.* **2002**, *41*, 427-436.
97. Perez, J.P.; Rabišková, M. Influence of the drying technique on theophylline pellets prepared by extrusion-spheronization. *Int. J. Pharm.* **2002**, *242*, 349-351.
98. Plank, R.; Diehl, B.; Grinstead, H.; Zega, J. Quantifying liquid coverage and powder flux in high-shear granulators. *Powder Technol.* **2003**, *134*, 223-234.
99. Pont, V. Contribution à l'étude de la granulation des poudres en lit fluidisé: influence des paramètres du procédé et physico-chimiques sur la cinétique de granulation. Ph. D. Thesis, Institut national polytechnique de Toulouse, 2000.
100. Poska, R. Integrated mixing, granulating and microwave drying: a development experience. *Pharm. Eng.* **1991**, *11* (1), 9-13.
101. Ramaker, J.S. Fundamentals of the high shear pelletisation process. Ph. D thesis, Rijksuniversiteit Groningen, **2001**.
102. Reading, S.J.; Spring, M.S. The effect of binder film characteristics on granule and tablet properties. *J. Pharm. Pharmacol.* **1984**, *36* (7), 421-426.
103. Rekhi, G.S.; Caricofè, R.B.; Parikh, D.M.; Augsburger, L.L. A new approach to scale-up of a high-shear granulation process. *Pharm. Technol.* **1996**, *11*, 2-10.
104. Reynolds G.K., Biggs C.A., Salman A.D., Hounslow M.J. Non-uniformity of binder distribution in high shear granulation. *Powder Technol.* **2004**, *140*, 203-208.

105. Ritala, M.; Virtanen, S. The effect of binder solution quantity and lactose particle size on granules properties. *Acta Pharm. Nord.* **1991**, *3* (4), 229-234.
106. Robin, P.; Luciano, L.J.; Prealswig D.M. Rationale for selection of a single-pot manufacturing process using microwave / vacuum drying. *Pharm. Technol.* **1994**, *18* (5), 28-36.
107. Rosetto, Y. *φ 41 Pharmacotechnie industrielle*. Eds.; I.M.T., Inc.: France, 1998.
108. Schæfer, T.; Bak, H.H.; Jaegerskou, A.; Kristensen, A; Svensson, J.R.; Holm, P.; Kristensen, H.G. Granulation in different types of high speed mixers. Part 1: Effects of process variables and up-scaling. *Pharm. Ind.* **1986**, *48* (9), 1083-1089.
109. Schæfer, T.; Bak, H.H.; Jaegerskou, A.; Kristensen, A; Svensson, J.R.; Holm, P.; Kristensen, H.G. Granulation in different types of high speed mixers. Part 2: Comparison between mixers. *Pharm. Ind.* **1987**, *49* (3), 297-304.
110. Schæfer, T. Equipment for wet granulation. *Acta Pharm. Suec.* **1988**, *25*, 205-228.
111. Schæfer, T.; Johnsen, D.; Johansen, A. Effect of powder particle size and binder viscosity on intergranular and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *21*, 525-531.
112. Scott, A.C.; Hounslow, M.J.; Instone, T. Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation. *Powder Technol.* **2000**, *113*, 205-213.
113. Shi, L.K. Séchage sous vide avec/sans micro-onde en turbosphere. 4^{ème} journée de l'AFSIA, 97-101, 1996.
114. Smart, I. Microwave vacuum drying, **1996**, www.aeromatic-fielder.com/ndh_website/nps/cmsdvc.nsf/WebDoc/ndkw5lldt9?opendocument&Site=AF&Unique=ndkw5/nhtmw. (accessed Apr 2005).
115. Stahl, H. Single-pot systems for drying pharmaceutical granules. *Pharm. Technol. Eur.* **2000**, *12* (5), 23-34.
116. Stahl, H. Comparing different granulation techniques. *Pharm. Technol. Eur.* **2004**, *11*, 23-33.
117. Stefens, K.J.; List, K. NIR spectroscopy as a tool for in-process control in pharmaceutical production, an example. Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapest, May 9-11, 1995, 155-156.
118. Tardos, G.I.; Khan, M.I.; Mort, P.R. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technol.* **1997**, *94*, 245-258.

119. Timko RJ, Barret J.S.; McHugh, P.A.; Chan S.T., Rosenberg, H.A. Instrumentation of a vertical high shear mixer with a motor slip monitoring device. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1986**, *12* (10), 1375-1393.
120. Timko, R.J.; Barret J.S.; McHugh, P.A.; Chan S.T., Rosenberg, H.A. Use of a motor load analyzer to monitor the granulation process in a high intensity mixers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1987**, *13* (3), 405-435.
121. Tobyn, M.J.; Staniforth, J.N.; Baichwal, A.R.; Mac Call, T.W. Prediction of physical properties of a novel polysaccharide controlled release system I. *Int. J. Pharm.* **1996**, *128*, 113-122.
122. Travers, D.N. A comparison of solute migration in a test granulation dried by fluidization and other methods. *J. Pharm. Pharmacol.* **1975**, *27*, 516-522.
123. Uribarri, E.; Laguna, A.; Gonzalez, M. Studies of wet granulation in a small scale high shear mixer of 20 mg tablets of polisanol. *Boll. Chim. Farm.* **2003**, *142* (8), 343-346.
124. Van Den Dries, K.; Vromans, H. Relationship between inhomogeneity phenomena and granule growth mechanisms in a high-shear mixer. *Int. J. Pharm.* **2002**, *247*, 17-177
125. Van Den Dries, K.; De Vegt, O.M.; Girard, V.; Vromans, H. Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity. *Powder Technol.* **2003**, *133*, 228-236.
126. Van Vaerenbergh, G. The influence of a swinging bowl on granulate properties. *Pharm. Technol. Eur.* **2001**, *13* (3), 36-43.
127. Vialatte, L. Mécanismes de granulation. Application à la granulation par agitation mécanique. Ph. D. Thesis, Université technologique de Compiègne, 1998.
128. Vromans, H. Microwave drying of pharmaceutical excipients; comparison with conventional conductive drying. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1994**, *40* (5), 333-336.
129. Warren, J.W.; Price, J.C. Drug migration during drying of tablet granulations I: Effect of particle size of major diluent. *J. Pharm. Sci.* **1977a**, *66* (10), 1406-1408.
130. Warren, J.W.; Price, J.C. Drug migration during drying of tablet granulations II: Effect of binder solution viscosity and drying temperature. *J. Pharm. Sci.* **1977b**, *66* (10), 1409-1412.
131. Waruters, P.A.L.; Jakobsen, R.B.; Litster, J.D.; Meesters, G.M.H.; Scarlett B. Liquid distribution as a means to describing the granule growth mechnism. *Powder Technol.* **2002**, *123*, 166-177.
132. Wells, J.I.; Walker, V. The influence of granulating fluids upon granule and tablet properties: the role of secondary binding. *Int. J. Pharm.* **1983**, *15*, 97-111.

133. Westerhuis, J.A. Multivariate statistical modelling of pharmaceutical process. Ph. D. Thesis, Rijksuniversiteit Groningen, **1997**.
134. Westerhuis, J.A.; Coenegracht, P.M.J.; Lerk, C.F. Multivariate modelling of the tablet manufacturing process with wet granulation tablet optimisation and in process control. *Int. J. Pharm.*, **1997**, *156*, 109-117.
135. White, J.G. On-line moisture detection for a microwave vacuum dryer. *Pharm. Res.* **1994**, *11* (5), 728-732.
136. York, P.; Rowe, R.C. Monitoring granulation size enlargement process using mixer torque rheometry. First International Particle technology Forum, Denver, USA, 1994.
137. Zanchetta, A. Vacuum granulators dry faster with GA.ST. *Pharm. Manuf. Review.* **1992**, *3*.
138. Zuurman, K.; Bolhuis, G.K.; Vromans H. Effect of binder on the relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. *Int. J. Pharm.* **1995**, *119*, 65-69.

ETUDE EXPERIMENTALE

Partie I

CONTRIBUTION DE LA GRANULATION ET DU SECHAGE SUR LES PROPRIETES DES GRAINS ET DES COMPRIMES ; INFLUENCE DU PRINCIPE ACTIF ET DE SA CONCENTRATION DANS LE CAS D'UNE FORMULE DE PREMIERE INTENTION

I.1. Influence de l'équipement de granulation

Comparison of single pot and multiphase equipment.

Part 1: effect of the high shear granulator on granule properties according to the drug substance and its concentration.

Pharmaceutical Development and Technology, acceptée le 11 Juin 2007.

I.2 Influence du procédé de séchage

Comparison of single pot and multiphase equipment.

Part 2: effect of the drying process on granule manufactured in a single pot granulator and dried either in situ or in a fluid bed dryer.

Pharmaceutical Development and Technology, acceptée le 9 Août 2007.

I.3 Comparaison globale des procédés de granulation monophasique et séquentiel

Switch from single pot to multiphase high shear wet granulation process at pilot scale.

Soumise à Chemical Engineering and Processing: Process Intensification.

I. Contribution de la granulation et du séchage sur les propriétés des grains et des comprimés ; influence du principe actif et de sa concentration dans le cas d'une formule de première intention

L'objectif de la première partie du travail expérimental est de comparer les procédés de granulation monophasique et multiphasique dans le but de mettre en évidence, d'une part, les propriétés des grains et des comprimés susceptibles d'être affectées par le changement de procédé et d'autre part, la contribution respective des étapes de séchage et de granulation à ces modifications.

Les essais ont été réalisés sur une formule modèle, développée pour une fabrication en procédé monophasique, et organisés à l'aide de plans factoriels complets avec 3 facteurs (nature du principe actif, concentration et procédé) chacun à deux niveaux, afin de mettre en évidence les points clés à contrôler lors du changement de procédé et cela en fonction de la nature et de la concentration du principe actif.

De nombreuses caractérisations ont été réalisées à la fois sur les grains avant lubrification (diamètre médian, dispersion granulométrique, porosité, débit spontané, masses volumiques vrac, tassée et pycnométrique, indice de Carr), sur les grains lubrifiés (étude de comprimabilité) et sur les comprimés (évaluation du collage dans la matrice de compression, résistance diamétrale, uniformité de masse et cinétiques de dissolution). Les spécifications réglementaires ou internes, sont précisées dans le tableau suivant :

Tableau I : Spécifications réglementaires ou internes

	Propriétés	Specifications
Grains non lubrifiés	Diamètre médian: $d_{0,5}$ (μm)	$150 \mu\text{m} < d_{0,5} < 180 \mu\text{m}$
	Dispersion granulométrique	$d_g < 3$
	Densité vrac : D_{bulk} ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	$D_{\text{bulk}} > 0.4 \text{ g/cm}^3$
	I_{Carr}	$I_{\text{Carr}} < 20\%$
	Débit spontané	Débit $> 10 \text{ g/s}$
Grains lubrifiés	Coefficient de tassement	$C_T < 25\%$
	Coefficient d'efficacité	$C_{\text{eff}} > 0.01 \%$
	Rendement total	$R_T > 0.25 \%$
	Coefficient de variation sur l'uniformité de masse	$CV < 1 \%$
Comprimés	Pression résiduelle de collage	$PR_{150} < 16 \text{ MPa}$
	Résistance diamétrale	$Rd_{150} > 0.30 \text{ MPa}$
	Temps nécessaire pour dissoudre 80 % du principe actif	$TW80 < 30 \text{ min}$

La partie I.1 de cette étude a tout d'abord concerné la mise en évidence de l'influence de l'équipement de granulation : des grains ont été fabriqués à l'aide de la Turbosphere Moritz[®] TS50 ou du granulateur Fielder[®] PMA65 et ont été séchés dans les deux cas en lit fluidisé Glatt[®] GPCG1.

La partie I.2 a été consacrée à la mise en évidence de l'influence du procédé de séchage. Pour cela les grains fabriqués en Turbosphere[®] ont été séchés pour une part *in situ* par double enveloppe sous vide et pour l'autre à l'aide du Glatt[®] GPCG1.

La partie I.3 propose une comparaison globale des deux procédés pour les deux principes actifs aux deux concentrations. Le volume de liquide de mouillage, fixe dans les parties I.1 et I.2, a été adapté pour chaque formule et chaque procédé afin de se placer dans des conditions plus proches des pratiques industrielles.

I.1 Influence de l'équipement de granulation

Giry K., Viana M., Genty M., Louvet F., Wüthrich P., Chulia D.

Comparison of single pot and multiphase equipment.

Part 1: effect of the high shear granulator on granule properties according to the drug substance and its concentration.

Pharmaceutical Development and Technology, acceptée le 11 Juin 2007.

I.1 Influence de l'équipement de granulation

L'objectif de cette première partie de l'étude est de montrer les effets du changement d'appareillage de granulation, à la même échelle (pilote), en comparant les grains fabriqués dans les deux granulateurs haut cisaillement : la Turbosphere Moritz[®] TS50 et le granulateur conique Fielder[®] PMA65, et séchés dans les deux cas dans le lit fluidisé Glatt[®] GPCG1.

Le même protocole expérimental, y compris le volume de liquide de mouillage, a été respecté pour l'ensemble des essais, quels que soient le mélangeur-granulateur, le principe actif et sa concentration.

Les essais ont été organisés à l'aide d'un plan factoriel complet 2^3 (3 facteurs à 2 modalités) comme décrit dans le tableau suivant :

Tableau II : Plan factoriel complet 2^3 : facteurs et modalités

Facteurs	Modalité 1	Modalité 2
X1: Principe actif	DS1 (peu hydrosoluble : 0.140 g/l)	DS2 (très hydrosoluble : 50 g/l)
X2: Concentration du principe actif	1 %	25 %
X3: Procédé de granulation (séchage : Glatt [®])	Moritz [®] TS50	Fielder [®] PMA 65

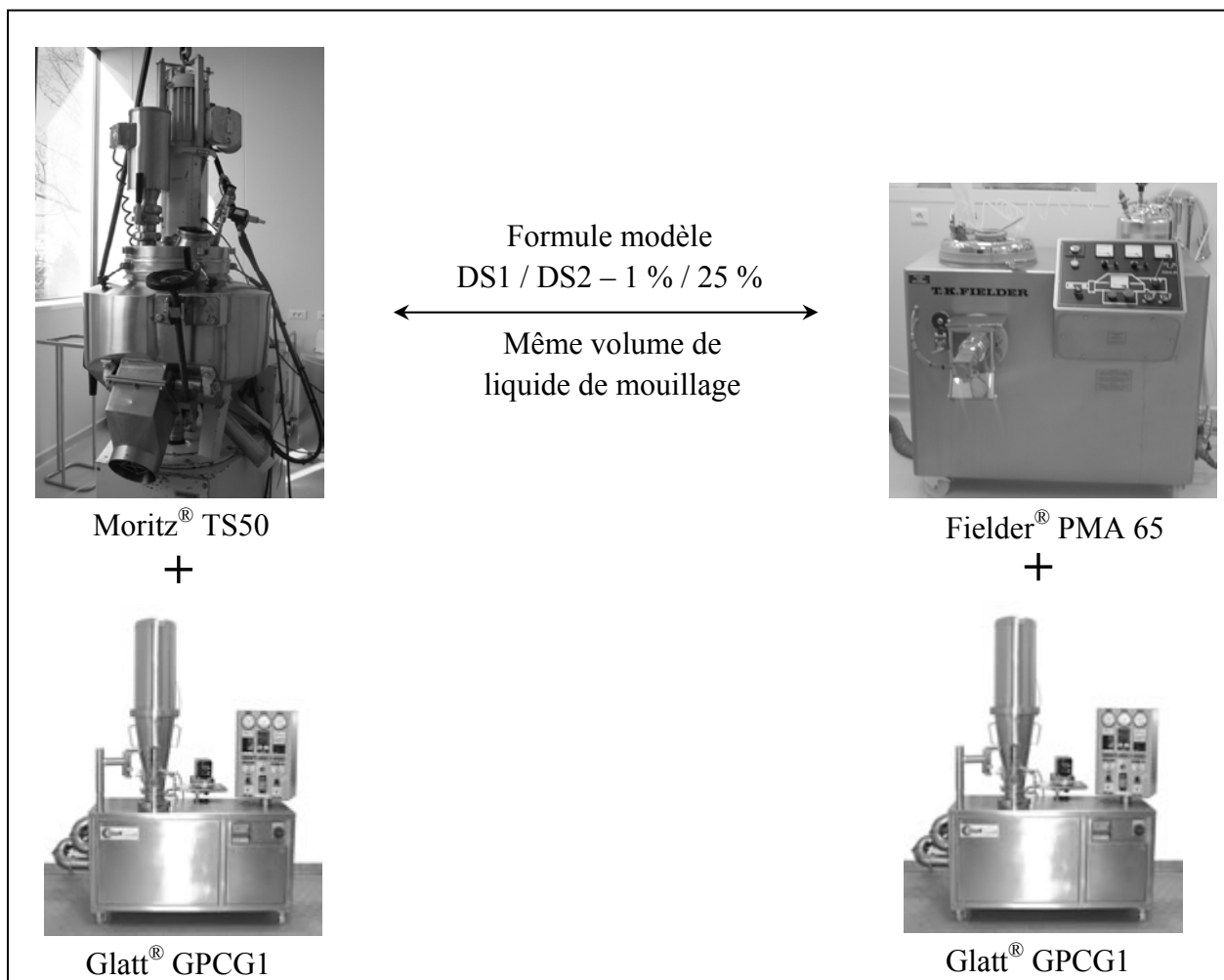
Des diagrammes radars ont été utilisés pour visualiser les réponses pour lesquelles les facteurs choisis ont une influence significative.

Il est tout d'abord important de noter que la plupart des résultats concernant les grains comme les comprimés sont conformes aux spécifications. Malgré tout, des différences significatives ont été observées entre les résultats obtenus avec l'un et l'autre des équipements de granulation et cela quelle que soit la formule.

La distribution granulométrique est significativement plus large pour les grains Fielder[®] et ces mêmes grains présentent également un diamètre médian plus faible que celui des grains fabriqués en TS50[®]. Ce résultat est lié au choix d'un volume constant de liquide de mouillage. Comme rapporté dans la littérature (Le Lan, 1978 ; Gaillard *et al.*, 1989 ; Wehrlé *et al.*, 1993 ; Rosetto, 1998), il est confirmé ici que, dans le cas de la Turbosphere[®], probablement grâce à la forme sphérique de sa cuve, la distribution du liquide de mouillage au sein du lit de poudre est améliorée suggérant la nécessité d'adapter le volume de liquide de mouillage pour une fabrication en Fielder[®]. De plus, le coefficient de tassement est plus faible pour les lots TS50[®] ce qui correspond à une meilleure aptitude au tassement. La résistance diamétrale est également plus élevée pour les comprimés fabriqués à partir de grains TS50[®]. Par contre, le collage en cours de compression est plus important pour les lots TS50[®]. Enfin, les cinétiques de dissolution des lots TS50[®] sont ralenties par rapport à celles des lots Fielder[®], particulièrement pour les lots formulés avec le principe actif le plus hydrosoluble (DS2) lorsqu'il est présent dans la formule à une concentration élevée.

L'influence significative du principe actif et de sa concentration a été démontrée. Le diamètre médian des grains formulés avec le principe actif le plus soluble (DS2) est plus élevé que celui des grains contenant le principe actif le moins hydrosoluble (DS1) et ce phénomène est accentué lorsque la concentration en principe actif est de 25 %. L'aptitude globale à acquérir de la cohésion ainsi que la résistance diamétrale sont augmentées, quel soit le principe actif, à concentration élevée. Le collage en cours de compression est plus important dans le cas de DS1. Le coefficient de variation de la masse des comprimés est plus élevé et même hors spécification pour les lots formulés avec DS2 à 25 %. Enfin les cinétiques de dissolution des comprimés sont ralenties, quel que soit le principe actif lorsqu'il est employé en plus forte concentration.

Globalement, le volume de liquide de mouillage apparaît comme un point clé lors de la transposition entre deux appareillages de granulation humide (Hegedűs et Pintye-Hódi, 2007), et justifie la partie I.3. De plus, les formulations fortement dosées en principe actif, en particulier quand il est soluble, sont apparues comme les plus sensibles au changement d'équipement de granulation.



REFERENCES :

1. Gaillard, C.; Chulia, D.; Jeannin, C.; Ozil, P.; Paschos, S. Granulation à l'aide d'un granulateur-séchoir à grande vitesse. *Pharm. Acta Helv.* 64, 1989, 5 (6), 168-176.
2. Le Lan, A. Traitement mécanique des solides dans les mélangeurs à turbine – Influence de la géométrie d'agitation. *Int. symposium on mixing*, 1978, D2-1 – D2-30.
3. Rosetto, Y. *φ 41 Pharmacotechnie industrielle*. Ed.; I.M.T., Inc.: France, 1998.
4. Hegedűs A.; Pintye-Hódi K. Influence of the type of the high-shear granulator on the physico-chemical properties of granules. *Chem. Eng. Process.*, 2007, 46, 1012-1019.
5. Wehrlé, P.; Nobelis, Ph.; Cuiné, A.; Stamm, A. Scaling-up of wet granulation. A statistical methodology. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, 19 (16), 1983-1997.

COMPARISON OF SINGLE POT AND MULTIPHASE GRANULATION PART 1: EFFECT OF THE HIGH SHEAR GRANULATOR ON GRANULE PROPERTIES ACCORDING TO THE DRUG SUBSTANCE AND ITS CONCENTRATION

Giry K.^{ab}, Viana M.^{a*}, Genty M.^b, Louvet F.^c, Wüthrich P.^b, Chulia D.^a

a. GEFSOD EA2631, Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex, France.

b. Technologie Servier, 25/27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

c. ENSCI, 47-73 Avenue Albert Thomas, 87065 Limoges cedex, France

*Corresponding author. Tel.: 33 (0)5 55 43 58 53; fax: 33 (0)5 55 43 59 10

E-mail address: marylene.viana@unilim.fr

Pharmaceutical Development and Technology, In Press.

ABSTRACT

Pharmaceutical granulations are usually developed with regard to a specific manufacturing process but switching from one equipment to another can be necessary to comply with the available industrial equipment. Investigations were undertaken on formulations differing in the drug substance and in its concentration. Our aim was to highlight the effect of the granulation process on granules manufactured in a pilot scale Moritz[®] Turbosphere TS50 or in Fielder[®] PMA 65 and dried in a Glatt[®] GPCG1 fluid bed dryer. The granulation process and formulation parameters showed a significant impact on granule size distribution, behaviour under pressure, and on tablet mechanical properties and dissolution kinetics.

Key words: high shear wet granulation, experimental design, single pot, formulation, granule and tablet properties, comprimability, dissolution kinetics.

I.2 Influence du procédé de séchage

Giry K., Viana M., Genty M., Louvet F., Wüthrich P., Chulia D.

Comparison of single pot and multiphase equipment.

Part 2: effect of the drying process on granules manufactured in a single pot granulator and dried either in situ or in a fluid bed dryer.

Pharmaceutical Development and Technology, acceptée le 9 Août 2007.

I.2 Influence du procédé de séchage

L'objectif est, dans cette deuxième partie de l'étude, de mettre en évidence les effets du changement de procédé de séchage sur les propriétés des grains et des comprimés. Pour cela, les grains ont été fabriqués en Turbosphere Moritz[®] TS50. Au terme de la granulation, une partie des grains a été prélevée pour être séchée en Glatt[®] GPCG1, le reste des grains étant séché *in situ* sous vide, à l'aide de la double enveloppe chauffée.

Le même protocole de granulation, y compris le volume de liquide de mouillage, a été respecté pour l'ensemble des essais quels que soient le principe actif et sa concentration. La température de séchage a été fixée à 60°C pour les deux procédés.

Les quatre formules étudiées dans la partie précédente, différant par le principe actif (DS1 ou DS2) et sa concentration (1 % ou 25 %) ont été testées.

Les essais ont été organisés à l'aide d'un plan factoriel complet 2³ (3 facteurs à 2 modalités) comme décrit dans le tableau suivant:

Tableau III : Plan factoriel complet 2³ : facteurs et modalités

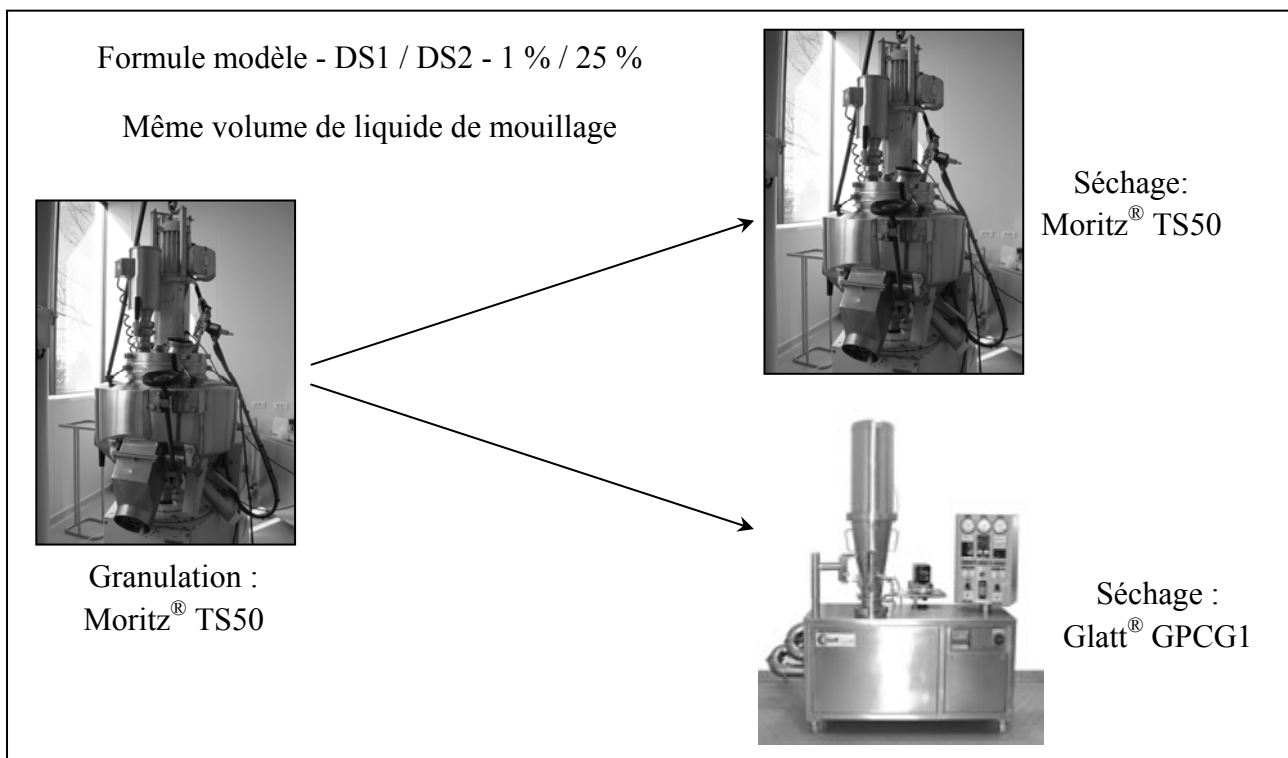
Facteurs	Modalité 1	Modalité 2
X1: Principe actif	DS1 (peu hydrosoluble : 0.140 g/l)	DS2 (très hydrosoluble : 50 g/l)
X2: Concentration du principe actif	1 %	25 %
X3: Procédé de séchage (granulateur : Moritz [®] TS50)	Moritz [®] TS50	Glatt [®] GPCG1

Les résultats obtenus sont conformes aux spécifications ce qui démontre la capacité conjointe de la formulation et du procédé à produire des grains satisfaisants avec chacun des principes actifs testés.

Néanmoins une influence significative du procédé sur certaines caractéristiques des grains et des comprimés a été mise en évidence. Le changement de procédé de séchage a un effet sur le coefficient de tassement et sur l'aptitude à la compression des grains. Ces deux paramètres sont améliorés pour les grains séchés à l'aide de la double enveloppe sous vide comparés à ceux séchés en lit fluidisé. Les grains séchés en double enveloppe sous vide semblent moins sensibles aux variations de formulation que ceux séchés en lit fluidisé.

De plus, un effet important du principe actif et de sa concentration sur les propriétés des grains et des comprimés a été mis en évidence. Le diamètre médian des grains formulés avec le principe actif très hydrosoluble (DS2) est plus élevé que celui des grains formulés avec le principe actif peu hydrosoluble (DS1). Les grains formulés avec DS2 présentent une aptitude au tassement meilleure (indice de Carr plus faible) que ceux formulés avec DS1 pour lesquels le collage en cours de compression est également plus important. L'aptitude à l'acquisition de cohésion est améliorée quel que soit le principe actif lorsque sa concentration est élevée, et les cinétiques de dissolution sont ralenties pour les formules dosées à 25 % de principe actif.

Enfin, ainsi qu'il a été montré dans la partie de l'étude (1.1) s'intéressant à l'influence du changement d'équipement de granulation, les formules sont plus sensibles au changement de procédé de séchage, dans le cas du principe actif le plus hydrosoluble, particulièrement lorsqu'il est employé à concentration élevée.



COMPARISON OF SINGLE POT AND MULTIPHASE GRANULATION PART 2: EFFECT OF THE DRYING PROCESS ON GRANULES MANUFACTURED IN A SINGLE POT GRANULATOR AND DRIED EITHER *IN SITU* OR IN A FLUID BED DRYER

Giry K.^{ab}, Viana M.^{a*}, Genty M.^b, Louvet F.^c, Wüthrich P.^b, Chulia D.^a

a. GEFSOD EA2631, Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex, France.

b. Technologie Servier, 25/27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

c. ENSCI, 47-73 Avenue Albert Thomas, 87065 Limoges cedex, France

*Corresponding author. Tel.: 33 (0)5 55 43 58 53; fax: 33 (0)5 55 43 59 10

E-mail address: marylene.viana@unilim.fr

Pharmaceutical Development and Technology, In Press.

Abstract

The aim of this study was to highlight the effect of the drying process on granules manufactured in a pilot scale single pot granulator and dried either *in situ* or in a fluid bed dryer, for formulations differing in drug substance and its concentration (1%; 25%). Although most of raw data were within specifications, single pot drying tended to improve granule comprimability and seemed less sensitive to formulation. Moreover, it was demonstrated that the formulation impacted on granule median diameter, packing ability, comprimability, residual lower punch pressure and tablet dissolution kinetics. Interactions between process and formulation were highlighted concerning tablet tensile strength and uniformity of mass.

Key words: high shear wet granulation, double jacket vacuum drying, fluid bed drying, full factorial design, formulation, granule properties, compressibility, dissolution kinetic.

I.3 Effet du changement global de configuration : procédé monophasique *versus* procédé séquentiel

K. Giry, M. Viana, M. Genty, F. Louvet, P. Wüthrich, D. Chulia

Switch from single pot to multiphase high shear wet granulation process at pilot scale.

I.3 Effet du changement global de configuration : procédé monophasique versus procédé séquentiel

L'objectif de cette partie est de comparer globalement les procédés de granulation « tout-en-un » (Turbosphere Moritz[®] TS50) et séquentiel (Fielder[®] PMA 65 / Glatt[®] GPCG1) en identifiant l'influence respective des étapes de granulation et de séchage. Le rôle clé du volume de liquide de mouillage sur les propriétés des grains a été souligné dans les deux parties précédentes. Pour cette nouvelle étude, le volume de liquide de mouillage a donc été adapté pour chacun des granulateurs et chaque formule afin d'obtenir un diamètre médian des grains compris entre 130 et 180 μm , proche des pratiques industrielles.

Les essais ont été organisés à l'aide de plans factoriels complets 2^3 (3 facteurs à 2 modalités) détaillés dans le tableau suivant :

Tableau IV : Plans factoriels complets 2^3 : facteurs et modalités

Facteurs	Modalité 1	Modalité 2
X1: Principe actif	DS1 (peu hydrosoluble : 0.140 g/l)	DS2 (très hydrosoluble : 50 g/l)
X2: Concentration du principe actif	1 %	25 %
X3: Procédé		
Cas 1: Mono / Multiphasique	Moritz [®] TS50	Fielder [®] PMA 65 / Glatt [®] GPCG1
Cas 2: Granulateur (séchage : Glatt [®])	Moritz [®] TS50	Fielder [®] PMA 65
Cas 3: Sécheur (Granulateur : TS50 [®])	Moritz [®] TS50	Glatt [®] GPCG1

Les résultats obtenus sont conformes aux spécifications quels que soient le principe actif, sa concentration et l'équipement utilisé.

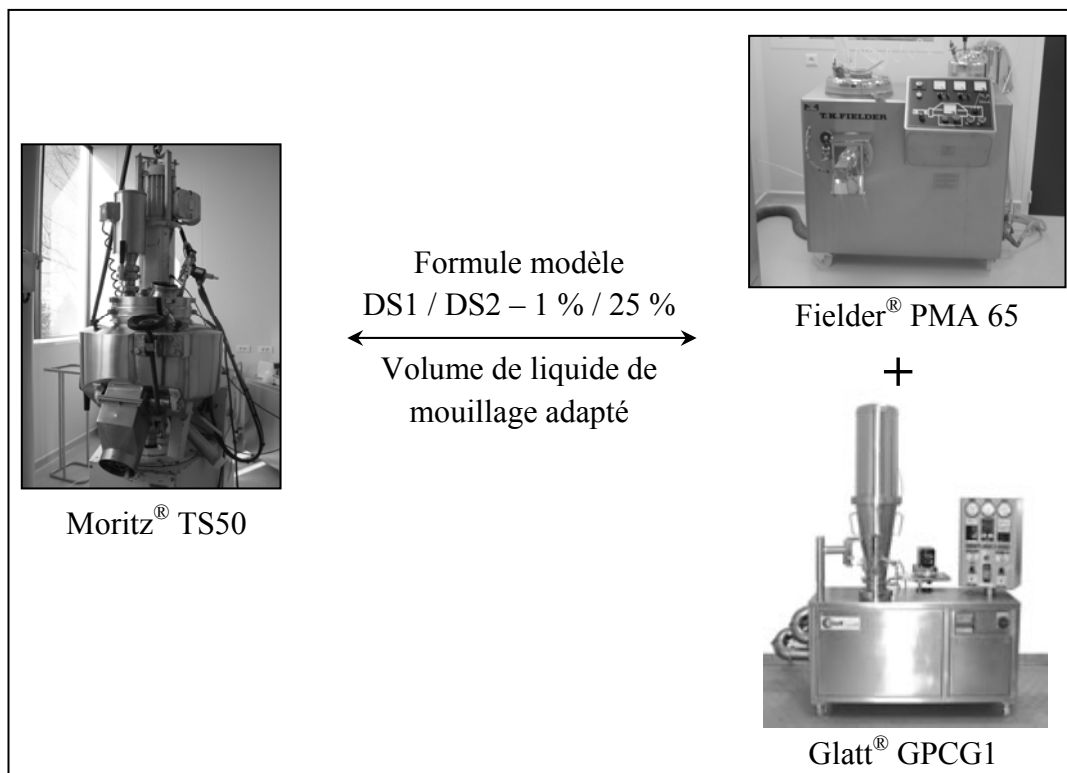
Néanmoins, les grains fabriqués en Turbosphere Moritz[®] TS50 ont une porosité plus faible, des propriétés d'écoulement et une comprimabilité plus favorables que ceux fabriqués en

Fielder[®] PMA65 / Glatt[®] GPCG1. De plus, la cohésion des comprimés fabriqués à partir des grains TS50[®] est également plus élevée que celle des comprimés obtenus avec les grains Fielder[®] / Glatt[®]. Par contre, le phénomène de collage en cours de compression est augmenté pour les grains TS50[®].

Le principe actif et sa concentration dans la formule jouent également un rôle significatif dans les propriétés des grains. Comparés aux grains formulés avec le principe actif DS1 peu hydrosoluble, les grains formulés avec le principe actif DS2, le plus hydrosoluble, ont une distribution de taille plus large et présentent plus de phénomènes de collage en cours de compression, les comprimés correspondants ont une cinétique de dissolution plus rapide. L'influence du principe actif est logiquement exacerbée à concentration élevée.

A 25 %, quel que soit le principe actif, la dispersion granulométrique est plus large qu'à 1 % ; et la comprimabilité et la cohésion des comprimés sont améliorées.

Les effets respectifs des étapes de granulation et de séchage se cumulent mais la conformité aux spécifications sécurise la transposition entre les procédés monophasiques et séquentiels. Néanmoins des différences significatives sur certaines propriétés ont été mises en évidence qui seront à prendre en compte lors du développement, particulièrement dans le cas d'un principe actif soluble à concentration élevée dans la formule.



Switch from single pot to multiphase high shear wet granulation process at pilot scale

K. Giry ^{ab}, M. Viana ^{a*}, M. Genty ^b, F. Louvet ^c, P. Wüthrich ^b, D. Chulia ^a

a. GEFSOD EA2631, Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex, France.

b. Technologie Servier, 25/27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

c. ENSCI, 47-73 Avenue Albert Thomas, 87065 Limoges cedex, France

* Corresponding author. Tel.: 33 (0)5 55 43 58 53; fax: 33 (0)5 55 43 59 10

E-mail address: marylene.viana@unilim.fr

Submitted to Chemical Engineering and Processing: Process Intensification.

Abstract

Pharmaceutical formulations are usually developed with regard to a specific equipment. But at present time, industrial production imperatives can require the transposition of the formulation from one equipment to another. In order to evaluate the impact of such modifications on the properties of granules and tablets, investigations were undertaken on formulations manufactured both in single pot mixer-granulator-dryer (high shear granulator with *in situ* double jacket vacuum drying) and in multiphase process (high shear granulator associated with fluid bed dryer). Four formulations were compared, differing by the drug substance and its concentration. The effect of the switch from single pot to multiphase process resulted from the additive effect of the change between granulation equipment and drying process. Whatever the formulation tested, the single pot granules were shown to have a lower porosity, improved flow properties, compressibility and tablet cohesion. Moreover, higher sticking was observed for single pot granules than for Fielder[®] ones. Single pot process tended to improve granule compressibility and seemed to be less sensitive to formulation variation.

Key words: High shear granulation, single pot, fluid bed drying, experimental design, granule and tablet characteristics, dissolution.

Partie II

COMPARAISON DES PROCÉDES ET RECHERCHE D'OPTIMUM ; VARIATIONS QUALITATIVES ET QUANTITATIVES DES EXCIPIENTS DE LA FORMULE POUR UN PRINCIPE ACTIF MODELE.

II.1 Etude comparée des procédés en fonction de la formule

Comparison of single pot and multiphase high shear wet granulation processes related to excipient composition

II.2 Détermination du domaine optimal de formulation en fonction du procédé

Use of response surfaces and desirability functions to identify optimal formulation domain: application to single pot and multiphase high shear wet granulation processes

II. Comparaison des procédés et recherche d'optimum ; variations qualitatives et quantitatives des excipients de la formule pour un principe actif modèle.

L'objectif de la deuxième partie (II) du travail expérimental est tout d'abord, de comparer, à l'aide d'outils statistiques, la capacité de chaque procédé à produire des grains conformes aux spécifications non seulement pour la formule modèle, comme il a été montré dans la première partie (I.), mais aussi pour des variations qualitatives et quantitatives des excipients (diluants, liants, lubrifiants) ; puis dans un deuxième temps, de déterminer le domaine optimal de formulation pour chaque procédé. Le principe actif DS1 a été choisi dans cette partie en raison de sa tendance à exacerber les phénomènes de collage. La concentration de 25 % a également été retenue, sur la base des premiers résultats, pour se placer dans les conditions les plus sensibles au changement de procédé. Les proportions d'excipients testées sont détaillées dans le tableau suivant.

Tableau V: Proportions de principe actif et d'excipients testées

	Proportions (%)
Principe actif : DS1	25
Polyvinylpyrrolidone	2 – 6 – 10
Amidon de maïs	*
Lactose / Mannitol [100/0; 75/25; 50/50; 25/75; 0/100]	up to 100
Glycolat d'amidon sodique	*
Silice colloïdale anhydre	*
Stéarate de magnésium	*
Acide stéarique	1.1 - 1.75 – 2.4

*Ces excipients sont utilisés en quantité fixe, correspondant aux conditions usuelles de leur emploi comme liant, délitant et lubrifiant (Rowe *et al.*, 2003).

Les essais ont été organisés selon un plan d'expériences (réseaux de Doehlert) avec 2 facteurs à 3 niveaux (proportion de PVP et d'acide stéarique) et 1 facteur à 5 niveaux (proportions relatives de lactose et de mannitol dans le mélange diluant) comme décrit dans le tableau V. Le même plan d'expériences est répété pour chaque procédé.

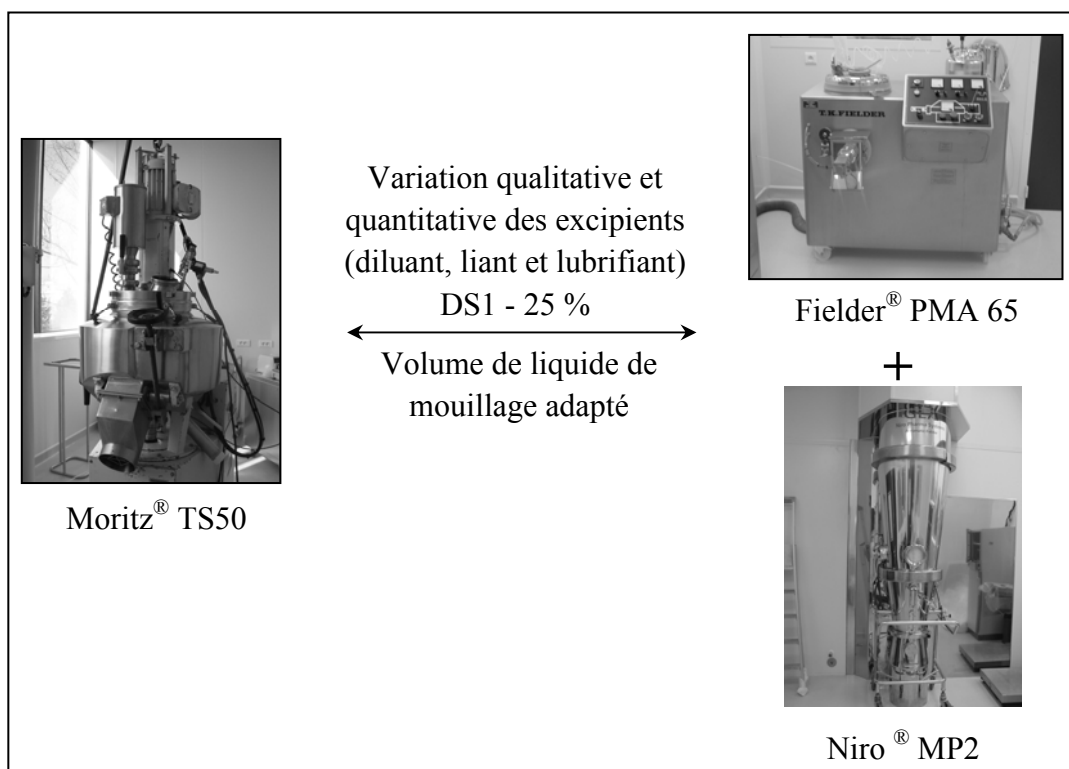
Bien que les plans d'expériences type réseaux de Doehlert soient classiquement construits dans une perspective d'optimisation (Louvet et Delplanque, 2005), dans la première partie

(II.1) de cette étude, les résultats ont été analysés de manière à comparer globalement un procédé à l'autre. Tout d'abord, une analyse en composantes principales a permis de décrire les expériences en fonction des variations qualitatives et quantitatives des excipients, puis une comparaison des deux procédés prenant en compte les caractéristiques des grains respectivement élaborés avec l'une ou l'autre des configurations, a été effectuée par analyse de variances et comparaison de moyennes.

Dans une seconde partie (II.2), l'analyse de ces essais a été orientée vers la recherche d'un optimum en utilisant les surfaces de réponses pour identifier les niveaux optimaux des facteurs pour chacun des procédés, dans le domaine de formulation exploré, puis en mettant en œuvre des calculs de désirabilité afin de déterminer le domaine optimal de formulation de chacun des procédés.

REFERENCES :

1. Louvet, F., Delplanque, L. Les plans d'expériences : une approche pragmatique et illustrée. Association Expérimentique, France, 2005.
2. Rowe, R.C.; Sheskey, P.J.; Weller, P.J. Handbook of pharmaceutical excipients, 4th edition Eds.; Pharmaceutical Press: London, 2003.



II.1 Etude comparée des procédés monophasique et multiphasique en fonction de la formule

Comparison of single pot and multiphase high shear wet granulation processes related to excipient composition

II.1 Etude comparée des procédés monophasiques et multiphasiques en fonction de la formule

Dans une première partie (II.1), une analyse en composantes principales a permis de décrire l'ensemble des expériences en fonction des variations qualitatives et quantitatives des excipients, puis une comparaison monophasique *versus* multiphasique a été effectuée, en considérant globalement les essais réalisés à l'aide de chacun des procédés, par analyse de variances et comparaison de moyennes.

L'analyse en composantes principales de l'ensemble des résultats a tout d'abord permis de décrire la contribution des proportions d'excipients sur les caractéristiques pharmacotechniques des grains et des comprimés : la distribution granulométrique, les propriétés d'écoulement et de compressibilité des grains sont directement corrélées à la proportion de liant dans la formule alors que la comprimabilité des grains et la cohésion des comprimés dépendent avant tout des proportions respectives de lactose et de mannitol dans le mélange diluant. Dans les conditions retenues, l'acide stéarique n'explique pas les réponses considérées. Les résultats obtenus avec chacun des procédés sont proches ; mais l'analyse de variance, toutes formules confondues, a confirmé la tendance observée lors de l'analyse en composantes principales d'une dispersion des résultats plus large pour les grains Fielder[®] / Niro[®] que pour les grains TS50[®]. La comparaison des moyennes a montré une compressibilité plus élevée et un phénomène de collage plus faible pour les grains Fielder[®]. Pour tous les grains, le comportement sous pression est intermédiaire entre fragmentaire et plastique mais la composante plastique est plus importante dans le cas des grains Fielder[®] / Niro[®].

Globalement, les variations qualitatives et quantitatives du liant et des diluants contribuent de la même façon pour chaque procédé, aux variations observées des propriétés des grains. La plus grande dispersion des caractéristiques des grains fabriqués en Fielder[®] / Niro[®] comparés aux grains TS50[®] indique une sensibilité accrue de ce procédé aux variations de formule. Il ressort néanmoins de cette étude que les propriétés technologiques des grains et des comprimés, dans le domaine de formulation étudié, sont conservées ou améliorées lors d'un transfert du procédé monophasique au procédé séquentiel.

Comparison of single pot and multiphase high shear wet granulation processes related to excipient composition

K. Giry^{ab*}, M. Viana^a, M. Genty^b, A. Désiré^a, F. Louvet^c, P. Wüthrich^b, D. Chulia^a

a. GEFSOD EA2631, Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex, France.

b. Technologie Servier, 25/27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

c. ENSCI, 47-73 Avenue Albert Thomas, 87065 Limoges cedex, France

* Corresponding author. Tel.: 33 (0)5 55 43 58 52; fax: 33 (0)5 55 43 59 10

E-mail address: karine.giry@unilim.fr

Submitted to Chemical Engineering Science.

Abstract

At present time, industrial production imperatives can require the transposition of a formulation from one equipment to another. In order to evaluate the impact of such a switch on the properties of granules and tablets, investigations were undertaken on formulations manufactured both in a single pot mixer-granulator-dryer (high shear granulator with *in situ* double jacket vacuum drying) and in a multiphase equipment (high shear granulator / fluid bed dryer). Principal component analysis highlighted the major contribution of the binder ratio on granule size distribution as well as on flow and packing ability whereas the relative ratio of mannitol and lactose, used as fillers, mainly impacted on compressibility and tablet cohesion. In the studied domain, the lubricant ratio did not explain the considered responses. Statistical analysis (comparison of means, analysis of variance and PCA) showed that both processes led to products with similar characteristics which demonstrated the ability of the processes to produce granules with close quality, whatever the formulation. However, Fielder[®] / Niro[®] granule characteristic data were found to be more dispersed, thus demonstrating a higher sensitivity of the multiphase process to formulation changes. Technological properties of granules and tablets were found to be maintained or improved therefore securing the switch from single pot to multiphase equipments.

Key words: High shear granulation, fluid bed drying, Doehlert experimental design, excipient ratios, principal component analysis

II.2 Détermination du domaine optimal de formulation en fonction du procédé

Use of response surfaces and desirability functions to identify optimal formulation domain: application to single pot and multiphase high shear wet granulation processes.

II.2 Détermination du domaine optimal de formulation en fonction du procédé

Dans cette deuxième partie (II.2), les résultats de l'étude précédente (II.1) sont approfondis en utilisant les surfaces de réponses pour identifier les niveaux des facteurs (proportions de liant et de diluant) garantissant les réponses les plus favorables.

Des calculs de désirabilité sont utilisés pour déterminer, pour chaque procédé, les conditions de formulation pour lesquelles les grains obtenus présentent la meilleure qualité au regard des critères choisis : dispersion de taille, débit spontané et indice de Carr des grains ainsi que collage en cours de compression, résistance diamétrale et temps nécessaire pour dissoudre 80 % du principe actif. Ces paramètres ont été choisis pour leur capacité à décrire la qualité des grains et des comprimés, selon les spécifications internes et réglementaires disponibles.

L'étude des surfaces de réponses a montré que la dispersion de taille des grains est indépendante du procédé mais est liée à la proportion de liant (PVP) dans la formule. La dispersion la plus étroite est obtenue pour les grains formulés avec 6 % de PVP. Par contre, l'évolution de la porosité calculée et de l'indice de Carr des grains sont dépendants du procédé. La porosité des grains TS50[®] augmente linéairement avec la proportion de PVP et paraît indépendante de la proportion respective des diluants, alors que la porosité des grains Fielder[®] dépend de ces deux paramètres. L'indice de Carr mesuré sur les grains TS50[®] reste constant dans le domaine exploré. Ainsi, la proportion de liant, responsable de la distribution granulométrique des grains, contribue aussi à leurs propriétés rhéologiques. Dans le cas des grains Fielder[®], pour la concentration en liant la plus élevée la comprimabilité est maximale.

Les calculs de désirabilité ont montré, selon le procédé, une sensibilité différente au changement de formule. En particulier, le domaine optimal de formulation est situé vers les plus fortes concentrations de liant, et les proportions respectives de lactose et de mannitol dans le mélange diluant contribuent de façon limitée à la qualité des grains et des comprimés dans le cas du procédé monophasique. Dans le cas du procédé multiphasique, les formules considérées comme optimales se répartissent entre les formules renfermant 6 % et 10 % de PVP. Les proportions respectives de diluant semblent, par contre, avoir un effet important sur la qualité des grains fabriqués : les résultats sont améliorés quand l'un ou

l'autre des diluants est majoritaire dans la formule. La proportion de lubrifiant, dans le domaine choisi, n'est pas responsable de la qualité des grains pour l'un ou l'autre des procédés.

Il est important de noter que même si les phénomènes de collage ont été pris en compte, les essais de compression ont été réalisés sur une machine à comprimer alternative de laboratoire et un test sur une machine industrielle rotative apporterait des données supplémentaires sur le comportement des grains en fonction de la vitesse et de la durée de la compression.

Dans le domaine étudié, le transfert de formules du procédé monophasique au procédé multiphasique devrait ainsi s'effectuer dans des conditions satisfaisantes, dans la mesure où les deux procédés conduisent aux mêmes formules hors spécifications (en particulier avec 2 % de PVP) et que les formules acceptables en TS50[®] sont améliorées en Fielder[®] comme le montrent les valeurs de désirabilité globale plus élevées.

Use of response surfaces and desirability functions to identify optimal formulation domain: application to single pot and multiphase high shear wet granulation processes

K. Giry^{ab*}, M. Viana^a, M. Genty^b, F. Louvet^c, P. Wüthrich^b, D. Chulia^a

a. GEFSOD EA2631, Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex, France.

b. Technologie Servier, 25/27 rue Eugène Vignat, 45000 Orléans, France

c. ENSCI, 47-73 Avenue Albert Thomas, 87065 Limoges cedex, France

* Corresponding author. Tel.: 33 (0)5 55 43 58 52; fax: 33 (0)5 55 43 59 10

E-mail address: karine.giry@unilim.fr

Submitted to Chemical Engineering Science.

Abstract

Single pot mixers-granulators-dryers (high shear granulator with *in situ* double jacket vacuum drying) and multiphase equipments (high shear granulator associated with fluid bed dryer) are classically used for wet granulation. At present time, industrial production imperatives can require the switch of a formulation from one equipment to another. In order to compare the two processes and to define, for each of them, the optimal formulation domain, experiments were organized according to Doehlert experimental designs. Response surfaces were used to identify the levels of each factor (binder and filler ratios) inducing the more satisfying responses. The contribution of binder and filler ratios to the properties of granules was highlighted according to the process. Then the desirability function was used to determine and compare the optimal formulation domain for each process. In the studied formulation domain and for the considered equipments, the transposition from a single pot to a multiphase high shear granulation process did not seem to raise difficulties; the same formulations were out of specifications for both processes and for the other trials, the technological properties were maintained or improved in the Fielder[®] / Niro[®] equipment.

Key words: High shear granulation, single pot, multiphase process, Doehlert experimental design, excipient ratios, surface responses, desirability functions

CONCLUSION

Une problématique industrielle est à l'origine de ce travail : actuellement, dans l'industrie pharmaceutique, les fabrications multi-sites, les éventuels changements de sites de production et le renouvellement du matériel sont susceptibles de nécessiter la transposition, d'une formule développée sur un procédé, à un autre. La situation idéale, dans le cas de la granulation humide haut cisaillement, serait de développer des formules industrialisables indifféremment sur un procédé monophasique (mélangeur-granulateur-sécheur) ou multiphasique (mélangeur-granulateur associé à un sécheur en lit fluidisé). Dans ce cadre, l'objectif principal de cette thèse, est d'estimer sur des appareillages d'échelle pilote, la faisabilité et l'impact du transfert d'une formule développée sur un procédé de granulation humide haut cisaillement monophasique à un procédé séquentiel, en prenant en compte l'influence de la formule (principe actif et excipients). Cela conduit à mettre en évidence les points clés à contrôler afin de sécuriser le changement de procédé, pour conserver les propriétés d'usage des grains et assurer la qualité finale des comprimés fabriqués.

Les deux procédés comparés dans cette étude diffèrent à la fois par l'appareillage de granulation (Turbosphere Moritz[®] TS50 / Fielder[®] PMA 65) et par le principe de séchage (conduction par double enveloppe sous vide / convection en lit fluidisé). La première partie du travail expérimental a consisté à mettre en évidence, pour une formule modèle à libération conventionnelle, appliquée à une fabrication en mélangeur-granulateur-sécheur, et deux principes actifs à deux concentrations, l'influence respective des étapes de granulation et de séchage. Le volume de liquide de mouillage a été maintenu constant pour toutes les granulations afin de comparer, dans les conditions les plus rigoureuses, les grains obtenus avec chaque procédé dans des conditions identiques. Les caractéristiques explorées, des grains jusqu'aux comprimés, se sont révélées conformes aux spécifications, malgré la mise en évidence d'une influence significative du procédé sur certaines propriétés :

- dans les conditions de l'étude, les grains fabriqués en Turbosphere[®] ont présenté à la fois des propriétés physiques (diamètre médian plus élevé, dispersion granulométrique plus étroite), rhéologiques (compressibilité) et mécaniques (résistance diamétrale) plus favorables que celles des grains Fielder[®] pour lesquels, en revanche, les phénomènes de collage en compression sont plus limités et les cinétiques dissolution des comprimés plus rapides.
- le séchage des grains fabriqués en TS50[®], réalisé soit *in situ*, soit en lit fluidisé, a montré une influence sur la compressibilité et la comprimabilité. Ces deux paramètres ont été améliorés pour les grains séchés à l'aide de la double enveloppe sous vide comparés à ceux

séchés en lit fluidisé. De plus, les grains ont semblé moins sensibles aux variations de formulation quand ils ont été séchés en double enveloppe sous vide.

Le principe actif et sa concentration dans la formule modulent significativement les effets observés sur les propriétés des grains. A volume de liquide de mouillage égal, les grains formulés avec le principe actif peu hydrosoluble (DS1), ont un diamètre médian plus faible, une compressibilité moins favorable et un collage en cours de compression plus important que les grains formulés avec le principe actif le plus hydrosoluble (DS2). Quel que soit le principe actif, l'aptitude à l'acquisition de cohésion a été améliorée, et les cinétiques de dissolution ont été ralenties pour les formules dosées à 25 % de principe actif.

Le volume de liquide de mouillage est apparu comme un point clé lors de la transposition entre les deux appareillages de granulation humide, c'est la raison pour laquelle, dans le reste de l'étude, il a été adapté à la fois au procédé et au principe actif considérés.

Les deux procédés ont ainsi été globalement comparés, pour un volume de liquide de mouillage adapté, dans leur configuration usuelle, c'est-à-dire chaque granulateur associé au procédé de séchage correspondant : Turbosphere Moritz[®] TS50 *versus* Fielder[®] PMA65 / Glatt[®] GPCG1. Bien que les grains aient un diamètre médian comparable, ils ont montré, dans le cas de la TS50[®] une porosité plus faible, des propriétés d'écoulement, une comprimabilité et une cohésion plus favorables, résultant de l'effet cumulé du changement d'équipement de granulation et de séchage. Par contre, le phénomène de collage en cours de compression reste plus marqué pour les grains TS50[®].

L'adaptation du volume de liquide de mouillage a permis d'obtenir des grains de diamètre comparable quel que soit le principe actif et sa concentration. Cependant, des différences ont persisté. Pour le principe actif le moins hydrosoluble DS1, la dispersion granulométrique est plus étroite, le collage en cours de compression est plus important et les comprimés correspondants ont une cinétique de dissolution plus lente. L'influence du principe actif est logiquement exacerbée à concentration élevée. A 25 %, quel que soit le principe actif, la dispersion granulométrique est plus large qu'à 1 % ; de plus, la comprimabilité et la cohésion des comprimés restent améliorées.

Les formules fortement dosées en principe actif, en particulier quand il est soluble, sont les plus sensibles au changement des équipements de granulation et de séchage et rendent plus critique la nécessité d'adapter le volume de liquide de mouillage. Les différences significatives mises en évidence, seront à prendre en compte lors du développement. Néanmoins, la conformité aux spécifications sécurise la transposition du procédé monophasique au procédé séquentiel.

L'objectif de la deuxième partie de ce travail a été de comparer, à l'aide d'outils statistiques, la capacité de chaque procédé à produire des grains conformes aux spécifications non seulement pour la formule modèle mais aussi pour des formulations qualitativement et quantitativement différentes en excipients (diluant, liant, lubrifiant). Le principe actif DS1 a été retenu dans cette partie en raison de sa tendance plus marquée à induire des phénomènes de collage. La concentration de 25 % a également été retenue, sur la base des premiers résultats, pour se placer dans les conditions les plus sensibles au changement de procédé. Afin de sécher la totalité du lot produit en Fielder[®] (20 kg), le séchage a été réalisé dans l'appareil à lit fluidisé Niro[®] MP2.

Une analyse en composantes principales de l'ensemble des résultats a tout d'abord permis de décrire, de façon globale, la contribution des proportions d'excipients sur les caractéristiques pharmacotechniques des grains et des comprimés : la distribution granulométrique, les propriétés d'écoulement et de compressibilité des grains sont directement corrélées à la proportion de liant dans la formule alors que la comprimabilité des grains et la cohésion des comprimés dépendent avant tout des proportions respectives de lactose et de mannitol dans le mélange diluant. Dans les proportions testées, l'acide stéarique n'explique pas les variations des réponses considérées.

L'analyse de variance, toutes formules confondues, a confirmé la tendance observée lors de l'analyse en composantes principales d'une dispersion des résultats plus large pour les grains Fielder[®] / Niro[®] que pour les grains TS50[®]. La comparaison des moyennes a montré une amélioration de la compressibilité et une diminution du phénomène de collage en compression des grains Fielder[®] et un effet sur le mode de déformation sous contrainte. Pour tous les grains, le comportement est intermédiaire entre fragmentaire et plastique mais la composante plastique est plus importante dans le cas des grains Fielder[®] / Niro[®].

L'approfondissement de l'analyse par la méthode des surfaces de réponses a précisé, malgré des caractéristiques de grains proches (dispersion granulométrique, porosité calculée, compressibilité), le rôle du procédé mis en œuvre.

Enfin, des calculs de désirabilité, ont permis le classement des formules en fonction des propriétés retenues, sur la base des essais précédents, pour décrire la qualité des grains et des comprimés (dispersion granulométrique, débit spontané, indice de Carr, pression résiduelle de collage, résistance diamétrale et temps nécessaire pour dissoudre 80 % du principe actif). Ils ont aussi été utilisés pour déterminer le domaine optimal de formulation pour chaque procédé. Celui-ci est très lié au pourcentage de liant dans la formule et dans une moindre mesure à la proportion respective de lactose et de mannitol dans le mélange diluant. Néanmoins, la sensibilité aux changements de formule est assez différente d'un procédé à l'autre : une proportion plus importante de liant s'est avérée nécessaire pour les grains TS50[®] qui, par ailleurs, sont peu sensibles à la proportion respective de chacun des diluants, à l'inverse des grains Fielder[®]/ Niro[®] pour lesquels la proportion de PVP a une importance moins marquée que la composition du mélange diluant. Ainsi, une formule constituant l'optimum d'un des procédés ne correspondra pas nécessairement à l'optimum du second. Le développement de formules destinées, au cours de leur exploitation, à une production sur l'un ou l'autre des deux procédés devra tenir compte de leurs spécificités respectives et donc constituer un compromis entre les conditions optimales de formulation de chacun des procédés. Il a été cependant souligné que les conclusions sont liées aux conditions de compression (machine alternative de laboratoire) ; la fabrication sur rotative permettrait de préciser les domaines définis en prenant en compte cadence et durée de l'opération.

Au delà de l'analyse détaillée, il est clair que malgré une dispersion plus large des valeurs, les propriétés technologiques des grains et des comprimés sont soit identiques soit améliorées, pour les grains fabriqués avec le procédé séquentiel, comparé au procédé monophasique.

Les tendances dégagées dans les parties I et II consacrées, respectivement à : une formule modèle, deux principes actifs à deux concentrations et des variations qualitatives et quantitatives autour de la formule modèle (diluant, liant et lubrifiant) pour un même principe actif, mettent en évidence que les conclusions sont fortement liées au couple produit / procédé. Les résultats constituent à la fois, un support pour le développement raisonné de

nouvelles formules et un encouragement à prendre en compte les spécificités propres de chaque principe actif.

Les travaux qui font l'objet de cette thèse, par la mise en évidence des effets induits par le transfert de formule d'un procédé à l'autre, en fonction de la proportion qualitative et quantitative d'excipients, constituent une aide à la transposition horizontale entre les procédés de granulation humide haut cisaillement monophasiques et séquentiels. Les résultats obtenus permettent de conclure, dans le cadre strict de l'étude, à la sécurité de la transposition.

Les conclusions précédentes, si elles sont encourageantes, ne garantissent pas le comportement en production, et des essais seraient nécessaires pour vérifier la faisabilité de la transposition, à l'échelle industrielle, du procédé monophasique au procédé séquentiel, et plus encore pour estimer les risques de produire sur un type d'équipement une formulation développée sur un autre. L'influence des propriétés du principe actif a largement été démontrée, pour deux molécules très différentes par leur solubilité notamment et leur concentration, mais il serait utile d'évaluer la contribution éventuelle d'autres caractéristiques physico-chimiques ou fonctionnelles sur la pertinence des conclusions.

De plus, les variations réalisées dans cette étude, autour de la formule modèle, pourraient être étendues à d'autres excipients et à d'autres proportions afin de valider les tendances observées.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Airaksinen, S.; Karjalainen, M.; Räsänen, E.; Rantanen, J.; Yliruusi, J. Comparison of the effect of two drying methods on the polymorphism of theophylline. *Int. J. Pharm.* 2004, 276, 129-141.
2. Albertini, B.; Cavallari, C.; Passerini, N.; Gonzales-Rodriguez, M.L.; Rodriguez, L. Evaluation of β -lactose, PVP K12 and PVP K90 as excipients to prepare piroxicam granules using two wet granulation techniques. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003, 56 (3), 479-487.
3. Ameye, D.; Keleb, E.; Vervaet, C.; Remon, J.P.; Adams, E.; Massart, D.L. Scaling-up of a lactose wet granulation process in Mi-Pro high shear mixers. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2002, 17, 247-251.
4. André, F.; Bouiller, B.; Adams, S.; Bagnaro, M.; Becourt, P.; Guyot, J.C. Etude par plan d'expériences de l'influence de trois paramètres de fabrication sur la qualité de grains obtenus en turbosphère. *STP Pharma Sci.* 1990, 6 (10), 723-727.
5. Authelin, J.R.; Lepinasse, G.; Leprince-Ringuet, J.; Quessada, V. Phénomène d'attrition, d'amorphisation et de mécano-chimie accompagnant le séchage agité sous vide des produits pharmaceutiques. 4^{ème} journée de l'AFSIA. 1996, 73-96.
6. Badawy, S.I.F.; Menning, M.M.; Gorko, M.A.; Gilbert, D.L. Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. *Int. J. Pharm.* 2000a, 198, 51-61.
7. Badawy, S.I.F.; Lee, T.J.; Menning, M.M. Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2000b, 1 (4), article 33.
8. Badawy, S.I.F.; Hussain, M.A. Effect of starting material particle size on its agglomeration behaviour in high shear wet granulation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2004, 5 (3), article 38.
9. Baillon, B. Séchage sous vide / micro-ondes combinés de granulés pharmaceutiques. Ph. D. Thesis, Université de Pau et des pays de l'Adour, 1996.
10. Bardin, M.; Knight, P.C.; Seville, J.P.K. On control of particle size distribution in granulation high-shear mixers. *Powder Technol.* 2004, 140, 169-175.
11. Bataille, B.; Ligarski, K.; Jacob, M.; Thomas, C.; Duru, C. Study of the influence of spheronization and drying conditions on the physical-chemical properties of neutral spheroids containing Avicel PH 101 and lactose. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, 219, 113-126.
12. Bashaiwoldu, A.B.; Podzeck, F.; Newton, J.M. A study on the effect of drying techniques on mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 21, 119-129.
13. Bauer, K.H.; Vadagnini, M. New developments in wet granulation. *Pharm. Technol. Eur.* 1997, 9 (3), 27-34.

14. Becker, D.; Rigassi, T.; Bauer-Brandl, A. Effectiveness of binders in wet granulation: a comparison using a model formulation of different tabletability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997, 23 (8), 791-808.
15. Benkerrou, L.; Puisieux, F.; Duchêne D. Influence de la nature du diluant, de la viscosité et de la concentration en liant du liquide de mouillage, sur les caractéristiques des grains et des comprimés. *Pharm. Acta Helv.* 1982, 57 (11), 301-308.
16. Betz, G.; Junker Bürgin, P.; Leuenberger, H. Powder consumption measurement and temperature recording during granulation. *Int. J. Pharm.* 2004, 272, 137-149.
17. Biggs, C.A.; Sanders, C.; Willems, A.W.; Hoffman, A.C.; Instone, T.; Salman, A.D.; Hounslow, M.J. Coupling granule properties and granulation rates in high-shear granulation. *Powder Technol.* 2003, 130, 162-168.
18. Bock, T.K.; Kraas, U. Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001, 52, 297-303.
19. Böhle, http://www.lbbohle.de/deutsch/bosite_d/granu1_d.html (accessed Apr 2005).
20. Bouwman, A.M.; Visser, M.R.; Eissens, A.C.; Wesselingh, J.A.; Frijlink H.W. The effect of vessel material on granules produced in a high-shear mixer. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 23, 169-179.
21. Campisi, B.; Vojnovic, D.; Chicco, D.; Phan-Tan-Luu, R. Melt granulation in a high shear mixer: optimization of mixture and process variables using a combined experimental design. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* 1999, 48 (1), 59-70.
22. Carr R.L. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* 1965, 18, 163-168.
23. Carstensen, J.T.; Zoglio, M.A. Tray drying of pharmaceutical wet granulations. *J. Pharm. Sci.* 1982, 71 (1), 35-39.
24. Castel B. Mise en forme des solides. Chimie – procédés. Opérations unitaires. Génie de la réaction chimique. In *Techniques de l'ingénieur*; article J 3 382.
25. Cavallari, C.; Abertini, B.; Gonzalez-Rodriguez, M.L.; Rodriguez, L. Improved dissolution behaviour of steam-granulated piroxicam. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002, 54, 65-73.
26. Chaplin, G.; Pugsley, T.; Winters, C. Application of chaos analysis to pressure fluctuation data from a fluidized bed dryer containing pharmaceutical granules. *Powder Technol.* 2004, 142, 110-120.
27. Chulia, D. In *Compactage et granulation. Journée d'étude sur les poudres JEP 90: de la fabrication à la fonctionnalisation*. Paris, March, 1990.
28. Collette. <http://www.collette.be> (accessed March 2005).

29. Costa P.; Sousa Lobo J. M. Modelling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001, 13 (2), 123-133.
30. Cruaud, O.; Puisieux, F.; Duchêne, D. Influence des conditions opératoires sur les caractéristiques des grains obtenus par granulation humide. *Labo-Pharma – Problème et techniques.* 1980, 297, 281-287.
31. Cunningham, J.C.; Sinka, I.C.; Zavaliangos, A. Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behaviour of powder and powder/tooling friction. *J. Pharm. Sci.* 2004, 93, 8, 2022-2039.
32. Davis, T.D.; Peck, G.E.; Stowell, J.G.; Morris, K.R.; Byrn, S.R. Modelling and monitoring of polymorphic transformation during the drying phase of wet granulation. *Pharm. Res.* 2004, 21 (5), 860-866.
33. Delacourte, A.; Saint Pol, J.F.; Guyot, J.C.; Dupas, H.; Delie, B. Comparaison du pouvoir liant de divers excipients en granulation humide: mise au point d'une technique d'étude. *Pharm. Acta Helv.* 1992, 67 (11), 308-314.
34. Deleuil, M. Les mécanismes de croissance en granulation. *STP Pharma. Sci.* 1990, 6 (5), 310-315.
35. Derringer, R.; Suich, R. Simultaneous optimization of several response variables. *J. Qual. Technol.* 1980, 12, 214-219.
36. Devay, A.; Mayer, K.; Pal, S.; Antal, I.J. Investigation on drug dissolution and particle characteristics of pellets related to manufacturing process variables of high shear granulation. *J. Biochem. Biophys. Methods.* 2006, 69 (1), 197-205.
37. Doelling, M.K.; Nash, R.A. The development of a microwave fluid bed processor. II. Drying performance and physical characteristics of typical pharmaceutical granulations. *Pharm. Res.* 1992, 9 (11), 1493-1501.
38. Doehlert, D.H. Uniform shell designs. *J. Royal Stat. Soc.*, 1970, 19 (C), 231-239.
39. Duschler, G.; Carius, W.; Bauer, K.H. Single-step granulation with microwaves preliminary studies and pilot scale results. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1995, 21 (14), 1599-1610.
40. Duschler, G.; Carius, W.; Bauer, K.H. Single-step granulation: development of a vacuum-based IR drying method (pilot scale results). *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997, 23 (2), 119-126.
41. Dyer, A.M.; Khan, K.A.; Aulton, M.E. Effect of drying methods on mechanical and release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994, 227, 81-96.
42. Ennis, B.J. Agglomeration and size enlargement. *Powder Technol.* 1996, 88, 203-225.
43. Ertel, K.D.; Zoglio, M.A.; Ritschel, W.A.; Carstensen, J.T. Physical aspects of wet granulation. IV - Effect of kneading time on dissolution rate and tablet properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1990, 16 (6), 963-981.

44. Pharmacopée Européenne 5^{ème} édition, 2006. Editions de l'Europe, Strasbourg.
45. Faure, A.; Grimsey, I.M.; Rowe, R.C.; York, P.; Cliff, M.J. Applicability of scale-up methodology for wet granulation processes in Collette Gral high shear mixer-granulators. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999, 8, 85-93.
46. Faure, A., Grimsey, I.M., Rowe, R.C., York, P., Cliff, M.J. 1999. Process control in a high shear mixer-granulator using wet mass consistency: the effect of formulation variables. *J. Pharm. Sci.* 88 (2), 191-195.
47. Faure, A.; York, P.; Rowe, RC. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001, 52 (3), 269-77.
48. Fell J.T.; Newton J.M. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 1970, 59 (5), 688-691. 256.
49. Fu, J.S.; Cheong, G.K.; Reynolds, G.K.; Adams, M.J.; Salman, A.D.; Hounslow, M.J. An experimental study of the variability in the properties and quality of wet granules. *Powder Technol.* 2004, 140 (3), 209-216.
50. Gabaude, C.M.D.; Guillot, M.; Gautier, J.C.; Saudemon, P.; Chulia D. Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. *J. Pharm. Sci.* 1999, 88 (7), 725-730.
51. Gabaude, C.; Gautier, J.C.; Saudemon, Ph.; Chulia, D. Validation of a new pertinent packing coefficient to estimate flow properties of pharmaceutical powders at a very early stage, by comparison with mercury intrusion and classical flowability methods. *J. Mat. Sci.* 2001, 36, 1763-1773.
52. Gaillard, C.; Chulia, D.; Jeannin, C.; Ozil, P.; Paschos, S. Granulation à l'aide d'un granulateur-séchoir à grande vitesse. *Pharm. Acta Helv.* 1989, 64, 5 (6), 168-176.
53. Gaillard, C. Gélatine, pouvoir liant et granulation. Ph. D. Thesis, Université Joseph Fournier, Grenoble, 1990.
54. Gao, J.Z.; Gray, D.B.; Motheram, R.; Hussain, M.A. Importance of inlet air velocity in fluid bed drying of a granulation prepared in a high shear granulator. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2000, 1 (4).
55. Gao, J.Z.; Jain, A.; Motheram, R.; Gray, D.B.; Hussain M.A. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation. *Int. J. Pharm.* 2002, 237 (1-2), 1-14.
56. Gauthier, H. Validation d'un procédé industriel de granulation humide. Application à un mélangeur, granulateur, sécheur micro-onde: le Spectrum. Ph. D. Thesis, faculté de pharmacie de Limoges, 1993.
57. Gibassier, D.; Sado, P.; Le Verge, R.; Devissaguet, J.Ph. Test de dissolution et fonction de Weibull. *Labo Pharm. Probl. Tech.* 1982, 30 (319), 249- 256.

58. Giry, K.; Genty, M.; Viana, M.; Wüthrich, P.; Chulia, D. Multiphase *versus* single pot granulation process: influence of process and granulation parameters on granules properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2006, 32 (5), 509-530.
59. Giry, K.; Viana, M.; Genty, M.; Louvet, F.; Wüthrich, P.; Chulia, D. Comparison of single pot and multiphase equipment. Part 1: effect of the high shear granulator on granule properties according to the drug substance and its concentration. *Pharm. Dev. Technol.* In Press. 2007a.
60. Giry, K.; Viana, M.; Genty, M.; Louvet, F.; Wüthrich, P.; Chulia, D. Comparison of single pot and multiphase equipment. Part 2: effect of the drying process on granules manufactured in a single pot granulator and dried either in situ or in a fluid bed dryer. *Pharm. Dev. Technol.* 2007b.
61. Goldszal, A.; Bousquet, J. Wet agglomeration process of powders: from physics toward process optimisation. *Powder Technol.* 2001, 117, 221-231.
62. Gotthardt, S.; Knoch, A.; Lee, G. Continuous wet granulation using fluidized-bed techniques. I. Examination of powder mixing kinetics and preliminary granulation experiments. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 1999, 48 (3), 189-197.
63. Gruenberg. <http://www.gruenberg.com/gruenberg/brochures> (accessed Feb 2005).
64. Harrington, J. The desirability function. *Ind. Qual. Control.* 1965, 21 (10), 494-498.
65. Hausman, D.S. Comparison of low shear, high shear, and fluid bed granulation during low dose tablet process development. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2004, 30 (3), 259-266.
66. Heckel, R.W. Density-pressure relationship in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. of AIME* 1961, 221, 671-675.
67. Hegedűs, A.; Pintye-Hódi, K. Comparison of the effects of different drying techniques on properties of granules and tablets made on a production scale. *Int. J. Pharm.* 2007a, 330 (1-2), 99-104.
68. Hegedűs, A.; Pintye-Hódi, K. Influence of the type of the high-shear granulator on the physico-chemical properties of granules. *Chem. Eng. Process.* 2007b, 46, 1012-1019.
69. Hlinak, A.J.; Salezi-Gerhardt, A. An evaluation of fluid bed drying of aqueous granulations. *Pharm. Dev. Technol.* 2000, 5 (1), 11-17.
70. Holm, P.; Jungersen, O.; Schaefer, T.; Kristensen, H.G. Granulation in high speed mixers. Part 1: Effect of process variables during kneading. *Pharm. Ind.* 1983, 45 (8), 806-811.
71. Holm, P.; Jungersen, O.; Schaefer, T.; Kristensen, H.G. Granulation in high speed mixers. Part 2: Effect of process variables during kneading. *Pharm. Ind.* 1984, 46 (1), 97-101.
72. Holm, P. Effect of impeller and chopper design on the granulation in a high speed mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1987, 13 (9-11), 1675-1701.

73. Hoornaert, F.; Wauters, P.A.L.; Meesters, G.M.H.; Pratsinis, S.E.; Scarlett, B. Agglomeration behaviour of powders in a Lödige mixer granulator. *Powder Technol.* 1998, 96, 116-128.
74. Horisawa, E.; Danjo, K.; Hisakasu, S. Influence of granulating method on physical and mechanical properties, compression behaviour, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000, 26 (6), 583-593.
75. Humbert-Droz, P.; Mordier, D.; Doelker, E. Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études de préformulation. *Pharm. Acta Helv.* 1982, 57, 136-143.
76. Hunter, B.N.; Ganderton D. The influence on pharmaceutical granulation of the type and capacity of mixers. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1973, 25 (Suppl.), 71P-78P.
77. Hunter, B. A critical review on current options in granulation techniques. *Interphex*, 1992, 82, 2A5-1 – 5-5.
78. Iveson, S.M.; Litster, J.D.; Ennis, B.J. Fundamental studies of granule consolidation: Part 1. Effects of binder viscosity and binder content. *Powder Technol.* 1996, 88, 15–20.
79. Iveson, S.M.; Litster, J.D.; Hapgood, K.; Ennis, B.J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol.* 2001a, 117 (1), 3-39.
80. Iveson, S.M.; Wauters, P.A.L.; Forrest, S.; Litster, J.D.; Meesters, G.M.H.; Scarlett, B. Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation. *Powder Technol.* 2001b, 117 (2), 83-97.
81. Iveson, S.M.; Page, N.W.; Litster, J.D. The importance of wet-powder dynamic mechanical properties in understanding granulation. *Powder Technol.* 2003, 130, 97-101.
82. Jaiyeoba, K.T.; Spring, M.S. The granulation of ternary mixtures: the effect of the solubility of the excipients. *J. Pharm. Pharmacol.* 1980, 32 (1), 1-5.
83. Johansen, A.; Schæfer, T. Effect of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomeration growth mechanisms in a high shear mixer. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001, 12, 297-309.
84. Jørgensen, A.C.; Luukkonen, P.; Rantanen, J.; Schaefer, T.; Juppo, A.M.; Yliruusi, J. Comparison of torque measurement and near-infrared spectroscopy in characterisation of a wet granulation process. *J. Pharm. Sci.* 2004a, 93 (9), 2232-2243.
85. Jørgensen, A.C.; Rantanen, J.; Luukkonen, P.; Laine, S.; Yliruusi, J. Visualization of a pharmaceutical unit operation: wet granulation. *Anal. Chem.* 2004b, 76, 5331-5338.
86. Jørgensen A.C. Increasing process understanding of the wet granulation methods and dimension reduction tools. Ph. D. Thesis, Faculty of Pharmacy of the University of Helsinki 2004c.

87. Joulié, R. Drying. Part 4: Fluid bed drying. In Powder technology and pharmaceutical processes. Handbook of Powder Technology; Chulia, D.; Deleuil, M.; Pourcelot, Y. Eds.; Elsevier: Amsterdam – London – New York – Tokyo, 1994; 272-284.
88. Kapsidou, T.; Nikolakakis, I.; Malamataris, S. Agglomeration state and migration of drugs in wet granulations during drying. *Int. J. Pharm.* 2001, 227, 97-112.
89. Keningley, S.T.; Knight, P.C.; Marson, A.D. An investigation into the effects of binder viscosity on agglomeration behaviour. *Powder Technol.* 1997, 91, 95-103.
90. Kiekens, F.; Cordoba-Diaz, M.; Remon, J.P. Influence of chopper and mixer speeds and microwave power level during the high-shear granulation process on the final granule characteristics. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999, 25 (12), 1289-1293.
91. Kiekens, F.; Zelkó, R.; Remon, J.P. Influence of drying temperature and granulation liquid viscosity on the inter- and intragranular drug migration in tray-dried granules and compacts. *Pharm. Dev. Technol.* 2000, 5 (1), 131-137.
92. Killeen, M.J. Comparison of granular and tablet properties for products produced by forced air and microwave/vacuum drying. *Pharm. Eng.* 1999, 19 (2), 48-63.
93. Kleinebudde P. Shrinking and swelling properties of pellets containing MCC and low substituted hydroxy propyl cellulose. Part 1: Shrinking properties. *Int. J. Pharm.* 1994, 109 (3), 209-219.
94. Knight, P.C.; Instone, T.; Pearson, J.M.K.; Hounslow, M.J. An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration. *Powder Technol.* 1998, 97, 246-257.
95. Knight, P.C.; Johansen, A.; Kristensen, H.G.; Schæfer, T.; Seville, J.P.K. An investigation of the effect on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. *Powder Technol.* 2000, 110, 204-209.
96. Knight, P.C.; Seville, J.P.K.; Wellm, A.B.; Instone, T. prediction of the impeller torque in high shear powder mixers. *Chem. Eng. Sci.* 2001, 56 (15), 4457-4471.
97. Kokubo, H.; Sunada, H. Effect of process variables on the properties and binder distribution of granules prepared by high-speed mixer. *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44 (8), 1546-1549.
98. Konishi, K.; Sunada, H.; Yonezawa, Y.; Danjo, K.; Yamaguchi, H. Relationship between the physical properties of granules and tablets made from crude drug powder and the physical properties of the binder solution. 15th Pharm. Technol. Conference, Oxford UK, March 19-21, 1996; 2, 225-239.
99. Kristensen, H.G.; Schaefer, T. Granulation, a review on pharmaceutical wet-granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1987, 13 (4-5), 803-873.
100. Kristensen, J.; Hansen, V. W. Wet granulation in a rotary processor and fluid bed: comparison of granule and tablet properties. *AAPS Pharm. Sci. Technol.*, 2006.7 (1), E1-E10.

101. Kumar V.; Reus-Medina M.L.; Yang D. Preparation, characterisation and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid. *Int. J. Pharm.* 2002, 235 (2), 129-140.
102. Laicher, A.; Profitlich, T.; Schwitzer, K.; Ahlert, D. A modified signal analysis for endpoint control during granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1997, 5, 7-14.
103. Landin, M.; York, P.; Cliff, M.J.; Rowe, RC.; Wigmore, A.J. Scale-up of a pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators. *Int. J. Pharm.* 1996a, 133, 127-131.
104. Landin, M.; York, P.; Cliff, M.J.; Rowe, RC.; Wigmore, A.J. The effect of batch size on scale-up of a pharmaceutical granulation in a fixed bowl mixer granulator. *Int. J. Pharm.* 1996b, 134, 243-246.
105. Lekhal A.; Girard K.P.; Brown M.A.; Kiang S.; Khinast J.G.; Glasser B.J. The effect of agitated drying on the morphology of L-threonine (needle-like) crystals. *Int. J. Pharm.* 2004, 270 (1-2), 263-277.
106. Le Lan, A. Traitement mécanique des solides dans les mélangeurs à turbine – Influence de la géométrie d’agitation. In. *Int. symposium on mixing*, 1978, D2-1 – D2-30.
107. Leuenberger, H.; Bier, H.P.; Sucker, H. Theory of the granulating liquid requirement in the conventional granulation process. *Pharm. Technol.* 1979, 3 (6), 60-68.
108. Levin, M. Granulation: endpoint determination and scale-up. <http://www.mcc-online.com/granulation.htm> (accessed Nov 2004).
109. Li, J.Z.; Rekhi, S.G.; Augsburger, L.L.; Shangraw, R.F. The role of intra- and extragranular microcrystalline cellulose in tablet dissolution. *Pharm. Dev. Technol.* 1996, 1 (4), 343-355.
110. Li, Y.; Sanzgiri, Y.D.; Chen, Y. A study on moisture isotherms of formulation: the use of polynomial equations to predict the moisture isotherms of tablets products. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2003, 4 (4), # 59.
111. Lipps, D.M.; Sakr, A.M. Characterization of wet granulation process parameters using response surface methodology. 1. Top-spray fluidized bed. *J. Pharm. Sci.* 1994, 83 (7), 937-947.
112. Lister, J.; Hapgood, K.P.; Michaels, J.N.; Sims, A.; Roberts, M.; Kameneni, S.K.; Hsu, T. Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux. *Powder Technol.* 2001, 114, 32-39.
113. Lister, J.; Hapgood, K.P.; Michael, J.N.; Sims, A.; Roberts, M.; Kameneni, S.K. Scale up of mixer granulators for effective liquid distribution. *Powder Technol.* 2002, 124 (3), 272-280.
114. Lister, J.; Ennis, B.; Lian L. In. *The science and engineering of granulation processes*; Eds.; Kluwer academic publishers, Inc.: London, 2004.

115. Louvet, F., Delplanque, L. Les plans d'expériences : une approche pragmatique et illustrée. Association Expérimentique, France, 2005.
116. Mackaplow, M.B.; Rosen, L.A.; Mickaels, J. N. Effect of primary particle size on granule growth and end point determination in high-shear wet granulation. *Powder Technol.* 2000, 108, 32-45.
117. Magnet, T. Le séchage en lit fluidisé. 4^{ème} journée de l'AFSIA, 1996, 50-57.
118. Malamataris, S.; Kiortsis, S. Wettability parameters and deformational behaviour of powder-liquid mixes in the funicular agglomeration phase. *Int. J. Pharm.* 1997, 154 (1), 9-17.
119. Mandal, T.K. Evaluation of microwave drying for pharmaceutical granulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1995, 21 (14), 1683-1688.
120. Mbali-Pemba, C.; Vignoles, P.; Chulia D. Séchage et qualités d'usage. 4^{ème} journée de l'AFSIA, 1996, 59.
121. Miyamoto, Y.; Ryu, A.; Sugawara, S.; Miyajima, M.; Ogawa, S.; Matsui, M.; Takayama, K.; Nagai T. Simultaneous optimization of wet granulation process involving factor of drug content dependency on granule size. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998, 24 (11), 1055-1056.
122. Moore, W.; Flanner, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.* 1996, 20, 64-74.
123. Mort, P.R.; Tardos, G. Scale-up of agglomeration processes using transformations. *Kona.* 1999, 17, 64-75.
124. Murakami, H.; Yoneyama, T.; Nakajima, K.; Kobayashi, M. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. *Int. J. Pharm.* 2001, 216, 159-164.
125. Nellore, R.V.; Rekhi, G.S.; Hussain, A.S.; Tillman, L.G.; Augsburg, L.L. Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablets formulations for regulatory policy consideration. *J. Controlled Release* 1998, 50, 247-256.
126. Newitt, D.M.; Conway-jones, J.M. A contribution to the theory and practice of granulation. *Trans. I. Chem. Eng.* 1958, 113, 422-441.
127. Nieuwmeyer F.J.S.; Van Deer Voort Maarschalk K.; Vromans H. Granule breakage during processes. *Int. J. Pharm.* 2006, 329 (1-2), 81-87.
128. Niro. <http://www.niroinc.com/html/pharma/MicrowaveVacDrying.html> (accessed Apr 2005).
129. Niro. www.niroinc.com/html/pharma/granulation_techniques/single_pot_granulator.htm (accessed Sept 2005).

130. Ogawa, O.; Kamijima, T.; Miyamoto, Y.; Miyajima, M.; Sato, M.; Takayama, K.; Nagai, T. A new attempt to solve the scale-up problem for granulation using response surface methodology. *J. Pharm. Sci.* 1994, 83, 439-443.
131. Ormós, Z.D. Granulation and coating. In *Powder technology and pharmaceutical processes. Handbook of Powder Technology*; Chulia, D.; Deleuil, M.; Pourcelot, Y. Eds.; Elsevier: Amsterdam – London – New York – Tokyo, 1994; 359-372.
132. Oulahna, D.; Cordier, F.; Galet, L.; Dodds, J.A. Wet granulation: the effect of shear on granule properties. *Powder Technol.* 2003, 130, 238-246.
133. Parikh, D.M. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Dekker. 1997.
134. Paskos, S. A propos de l'optimisation de la granulation des poudres en lit fluidisé et dans un mélangeur-granulateur-séchoir rapide. Ph. D. Thesis, Université scientifique technologique et médicale de Grenoble, 1987.
135. Paterakis, P.C.; Korakianiti, P.P.; Dallas, P.P.; Rekkas, D.M. Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using a 3^3 factorial design and the desirability function. *Int. J. Pharm.* 2002, 248, 51-60.
136. Pearlszig, D.M.; Robin, P.; Lucisano, L.J. Simulation modelling applied to the development of a single pot process using microwaves / vacuum drying. *Pharm. Technol.* 1994, 4, 44-60.
137. Péré, C. Etude du séchage sous vide et sous micro-ondes de billes de verre et de granulés pharmaceutiques. Ph. D. Thesis, Ecole des mines de Paris, 1999.
138. Péré, C.; Rodier, E. Microwave vacuum drying of porous media: experimental study and qualitative considerations of internal transfers. *Chem. Eng. Process.* 2002, 41, 427-436.
139. Perez, J.P.; Rabišková, M. Influence of the drying technique on theophylline pellets prepared by extrusion-spheronization. *Int. J. Pharm.* 2002, 242, 349-351.
140. Plank, R.; Diehl, B.; Grinstead, H.; Zega, J. Quantifying liquid coverage and powder flux in high-shear granulators. *Powder Technol.* 2003, 134, 223-234.
141. Pont, V. Contribution à l'étude de la granulation des poudres en lit fluidisé: influence des paramètres du procédé et physico-chimiques sur la cinétique de granulation. Ph. D. Thesis, Institut national polytechnique de Toulouse, 2000.
142. Pontier, C. Les phosphates de calcium apatitiques en compression - De la chimie aux qualités d'usage. Thèse de doctorat, Chatenay-Malabry : Université de Paris XI, 2001.
143. Pontier, C.; Champion, E.; Viana, M.; Chulia, D.; Bernache-Assolant, D. Use of cycles of compression to characterize the behavior of apatitic phosphate powders. *J. Europ. Ceram. Soc.* 2002, 22, 1205-1216.

144. Pontier, C.; Viana, M.; Champion, E.; Bernache-Assolant, D.; Chulia, D. Energetic yields in apatic calcium phosphates compression : influence of the Ca/P molar ratio. *Polym. Int.* 2003, 52, 625-628.
145. Poska, R. Integrated mixing, granulating and microwave drying: a development experience. *Pharm. Eng.* 1991, 11 (1), 9-13.
146. Ramaker, J.S. Fundamentals of the high shear pelletisation process. Ph. D thesis, Rijksuniversiteit Groningen, 2001.
147. Reading, S.J.; Spring, M.S. The effect of binder film characteristics on granule and tablet properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 1984, 36 (7), 421-426.
148. Rekhi, G.S.; Caricofè, R.B.; Parikh, D.M.; Augsburger, L.L. A new approach to scale-up of a high-shear granulation process. *Pharm. Technol.* 1996, 11, 2-10.
149. Réthy, Z.; Koczor, Z.; Erdélyi, J. Handling contradictory requirement using desirability functions. *Acta Polytech. Hung.* 2004, 1 (2), 5-12.
150. Reynolds, G.K.; Biggs, C.A.; Salman, A.D.; Hounslow, M.J. Non-uniformity of binder distribution in high shear granulation. *Powder Technol.* 2004, 140, 203-208.
151. Ribardo, C.; Allen, T.T. An alternative desirability function for achieving 'six sigma' quality. *Qual. Reliab. Engng. Int.* 2003, 19, 227-240.
152. Ribet J. Fonctionnalisation des excipients : application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. Thèse de doctorat, Limoges : Université de Limoges, 2003.
153. Ritala, M.; Virtanen, S. The effect of binder solution quantity and lactose particle size on granules properties. *Acta Pharm. Nord.* 1991, 3 (4), 229-234.
154. Roberts, R.J.; Rowe, R.C. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985, 37, 377-384.
155. Robin, P.; Luciano, L.J.; Prealswig D.M. Rationale for selection of a single-pot manufacturing process using microwave / vacuum drying. *Pharm. Technol.* 1994, 18 (5), 28-36.
156. Rosetto, Y. ϕ 41 Pharmacotechnie industrielle. Eds.; I.M.T., Inc.: France, 1998.
157. Rowe, R.C.; Sheskey, P.J.; Weller, P.J. Handbook of pharmaceutical excipients, 4th edition Eds.; Pharmaceutical Press: London, 2003.
158. Schæfer, T.; Bak, H.H.; Jaegerskou, A.; Kristensen, A.; Svensson, J.R.; Holm, P.; Kristensen, H.G. Granulation in different types of high speed mixers. Part 1: Effects of process variables and up-scaling. *Pharm. Ind.* 1986, 48 (9), 1083-1089.
159. Schæfer, T.; Bak, H.H.; Jaegerskou, A.; Kristensen, A.; Svensson, J.R.; Holm, P.; Kristensen, H.G. Granulation in different types of high speed mixers. Part 2: Comparison between mixers. *Pharm. Ind.* 1987, 49 (3), 297-304.

160. Schæfer, T. Equipment for wet granulation. *Acta Pharm. Suec.* 1988, 25, 205-228.
161. Schæfer, T.; Johnsen, D.; Johansen, A. Effect of powder particle size and binder viscosity on intergranular and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 21, 525-531.
162. Scott, A.C.; Hounslow, M.J.; Instone, T. Direct evidence of heterogeneity during high-shear granulation. *Powder Technol.* 2000, 113, 205-213.
163. Shi, L.K. Séchage sous vide avec/sans micro-onde en turbosphere. 4^{ème} journée de l'AFSIA, 97-101, 1996.
164. Smart, I. Microwave vacuum drying, 1996, www.aeromatic-fielder.com/ndh_website/nps/cmsdvc.nsf/WebDoc/ndkw5lldt9?opendocument&Site=AF&Unique=ndkw5/nhtmlw. (accessed Apr 2005).
165. Song, B.; Rough, S.L.; Wilson, D.I. Effects of drying technique on extrusion-spheronisation granules and tablet properties. *Int. J. Pharm.* 2007, 332 (1), 38-44.
166. Soyeux, P.; Delacourte, A.; Delie, B.; Lefevre, P.; Boniface, B. Influence and optimisation of operating parameters with a new binder in wet granulation. I: use in powder form. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1998, 46 (1), 95-103.
167. Stahl, H. Single-pot systems for drying pharmaceutical granules. *Pharm. Technol. Eur.* 2000, 12 (5), 23-34.
168. Stahl, H. Comparing different granulation techniques. *Pharm. Technol. Eur.* 2004, 11, 23-33.
169. Stefens, K.J.; List, K. NIR spectroscopy as a tool for in-process control in pharmaceutical production, an example. Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapest, May 9-11, 1995, 155-156.
170. Schwartz, J.B.; O'Connor, R.E. Optimization techniques in pharmaceutical formulation and processing. In: G.S. Banker and C.T. Rhodes, Editors, *Modern Pharmaceutics* (3rd ed.), Marcel Dekker, New York, 1997, 727-752
171. Tardos, G.I.; Khan, M.I.; Mort, P.R. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technol.* 1997, 94, 245-258.
172. Timko, R.J.; Barret, J.S.; McHugh, P.A.; Chan, S.T.; Rosenberg, H.A. Instrumentation of a vertical high shear mixer with a motor slip monitoring device. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1986, 12 (10), 1375-1393.
173. Timko, R.J.; Barret J.S.; McHugh, P.A.; Chan S.T., Rosenberg, H.A. Use of a motor load analyzer to monitor the granulation process in a high intensity mixers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1987, 13 (3), 405-435.

174. Tobyn, M.J.; Staniforth, J.N.; Baichwal, A.R.; Mac Call, T.W. Prediction of physical properties of a novel polysaccharide controlled release system *Int. J. Pharm.* 1996, 128, 113-122.
175. Travers, D.N. A comparison of solute migration in a test granulation dried by fluidization and other methods. *J. Pharm. Pharmacol.* 1975, 27, 516-522.
176. Uribarri, E.; Laguna, A.; Gonzalez, M. Studies of wet granulation in a small scale high shear mixer of 20 mg tablets of polisanol. *Boll. Chim. Farm.* 2003, 142 (8), 343-346.
177. Van Den Dries, K.; Vromans, H. Relationship between inhomogeneity phenomena and granule growth mechanisms in a high-shear mixer. *Int. J. Pharm.* 2002, 247, 17-177
178. Van Den Dries, K.; De Vegt, O.M.; Girard, V.; Vromans, H. Granule breakage phenomena in a high shear mixer; influence of process and formulation variables and consequences on granule homogeneity. *Powder Technol.* 2003, 133, 228-236.
179. Van Vaerenbergh, G. The influence of a swinging bowl on granulate properties. *Pharm. Technol. Eur.* 2001, 13 (3), 36-43.
180. Vialatte, L. Mécanismes de granulation. Application à la granulation par agitation mécanique. Ph. D. Thesis, Université technologique de Compiègne, 1998.
181. Viana, M.; Gabaude-Renou, C.M.D.; Pontier, C.; Chulia, D. The packing coefficient : a suitable parameter to assess the flow properties of powders. *Kona* 2001, 19, 85-93.
182. Viana M., Jouannin P., Pontier C., Chulia D. About pycnometric density measurements. *Talanta*, 2002, 57, 583-593.
183. Viana, M.; Ribet, J.; Rodriguez, F.; Chulia, D. Powder functionality test: a methodology for rheological and mechanical characterization. *Pharm. Dev. Technol.* 2005, 10 (2), 327-338.
184. Vojnovic, D.; Moneghini, M.; Rubessa, F.; Zanchetta, A. Simultaneous optimization of several response variables in a granulation process. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, 19 (2), 1479-1496.
185. Vojnovic, D.; Chicco, D.; El Zenary, H. Doehlert experimental design applied to optimization and quality control of a granulation process in a high shear mixer. *Int. J. Pharm.* 1996, 145 (1), 203-213.
186. Voinovich, D.; Moneghini, M.; Perissutti, B.; Franceschinis, E. Melt pelletization in high shear mixer using a hydrophobic melt binder: influence of some apparatus and process variables. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001, 52, 305-313.
187. Vromans, H. Microwave drying of pharmaceutical excipients; comparison with conventional conductive drying. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1994, 40 (5), 333-336.
188. Warren, J.W.; Price, J.C. Drug migration during drying of tablet granulations I: Effect of particle size of major diluent. *J. Pharm. Sci.* 1977a, 66 (10), 1406-1408.

189. Warren, J.W.; Price, J.C. Drug migration during drying of tablet granulations II: Effect of binder solution viscosity and drying temperature. *J. Pharm. Sci.* 1977b, 66 (10), 1409-1412.
190. Warutera, P.A.L.; Jakobsen, R.B.; Litster, J.D.; Meesters, G.M.H.; Scarlett B. Liquid distribution as a means to describing the granule growth mechanism. *Powder Technol.* 2002, 123, 166-177.
191. Wehrle, P.; Nobelis, Ph.; Cuine, A.; Stamm, A. Response surface methodology: An interesting statistical tool for process optimization and validation: Example of wet granulation in a high-shear mixer. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, 19 (13), 1637-1653.
192. Wehrle, P.; Nobelis, Ph.; Cuiné, A.; Stamm, A. Scaling-up of wet granulation. A statistical methodology. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, 19 (16), 1983-1997.
193. Wells, J.I.; Walker, V. The influence of granulating fluids upon granule and tablet properties: the role of secondary binding. *Int. J. Pharm.* 1983, 15, 97-111.
194. Westerhuis, J.A. Multivariate statistical modelling of pharmaceutical process. Ph. D. Thesis, Rijksuniversiteit Groningen, 1997a.
195. Westerhuis, J.A.; Coenegracht, P.M.J.; Lerk, C.F. Multivariate modelling of the tablet manufacturing process with wet granulation tablet optimisation and in process control. *Int. J. Pharm.*, 1997b, 156, 109-117.
196. White, J.G. On-line moisture detection for a microwave vacuum dryer. *Pharm. Res.* 1994, 11 (5), 728-732.
197. Wörts, O.,. Wet granulation – Fluidized bed and high shear Techniques compared. *Pharm. Technol. Eur.* 1998, 11, 27-30.
198. York, P.; Rowe, R.C. Monitoring granulation size enlargement process using mixer torque rheometry. First International Particle technology Forum, Denver, USA, 1994.
199. Zanchetta, A. Vacuum granulators dry faster with GA.ST. *Pharm. Manuf. Review.* 1992, 3.
200. Zuurman, K.; Bolhuis, G.K.; Vromans H. Effect of binder on the relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. *Int. J. Pharm.* 1995, 119, 65-69.

IMPACT DU CHANGEMENT DE PROCÉDE DE GRANULATION HUMIDE SUR LES CARACTERISTIQUES PHARMACOTECHNIQUES DES GRAINS ET DES COMPRIMÉS. PROCÉDE MULTIPHASIQUE *VERSUS* PROCÉDE SÉQUENTIEL

Résumé

Parmi les équipements de granulation humide haut cisaillement utilisés dans l'industrie pharmaceutique deux configurations sont courantes : procédé monophasique ou « tout en un » pour lequel le mélange, la granulation et le séchage se déroulent dans le même appareil et procédé polyphasique ou séquentiel qui associe, le plus souvent, un mélangeur-granulateur et un système de séchage en lit fluidisé. Actuellement, les formulations sont classiquement développées à l'aide d'appareillages pilotes similaires aux outils de production. Le renouvellement du matériel et les éventuels changements de sites de production sont susceptibles de nécessiter une transposition des formules d'un procédé à l'autre et l'idéal serait de disposer de formules industrialisables indifféremment sur les deux équipements et assurant les propriétés d'usage des grains et la qualité finale des comprimés.

La première partie du travail expérimental a montré l'influence respective des étapes de granulation et de séchage et leur effet cumulé lors du transfert d'une formule modèle, d'un mélangeur-granulateur-sécheur à un équipement multiphasique, pour deux principes actifs à deux concentrations. Au delà des différences observées, les caractéristiques des grains et des comprimés, conformes aux spécifications, sécurisent le transfert de la formule modèle, du procédé monophasique au procédé séquentiel. Dans la seconde partie de l'étude, les deux procédés ont été comparés à l'aide d'outils statistiques, pour des formules dont les excipients (diluants, liants, lubrifiants) varient qualitativement et quantitativement. Le domaine optimal de formulation diffère d'un procédé à l'autre. Dans le cas du procédé séquentiel, en dépit d'une dispersion plus large des réponses, les propriétés technologiques des grains et des comprimés sont, par rapport au procédé monophasique, identiques ou améliorées.

Mots-clés : granulation humide haut cisaillement, procédé monophasique, procédé multiphasique, procédé de séchage, formulation, plan d'expériences, comprimabilité, cinétiques de dissolution, caractérisation de grains et de comprimés.

IMPACT OF WET GRANULATION PROCESS SWITCH ON TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF GRANULES AND TABLETS. SINGLE POT *VERSUS* MULTIPHASE PROCESS

Abstract

Among the high shear wet granulation equipments used in the pharmaceutical industry, two configurations are current: single pot process for which blending, granulation and drying are performed in the same apparatus and multiphase process that usually associates a mixer-granulator and a fluid bed dryer. At present time, formulations are classically developed on pilot scale equipments similar to industrial scale ones. Equipment renewal, and eventual change in production sites may justify a transfer of formulations from one process to the other and the ideal case would be to develop formula that could be manufactured on both industrial equipments in order to ensure the technological properties of granules and the final quality of tablets.

The first part of the experimental study showed the respective influence of granulation and drying steps and their cumulative effect, in the case of a transfer from a mixer-granulator-dryer to a multiphase equipment, of a model formula, for two drug substances at two concentrations. Despite some differences, granule and tablet properties are conform to specifications which secures the transfer of the model formula from single pot to multiphase process. In the second part of the study, the two processes were compared using statistical methods, for formulations with qualitative and quantitative modifications of the excipients (filler, binder, lubricant). The optimal formulation domain differs from one process to the other. In the case of multiphase process, despite a wider dispersion of the responses, the technological properties of the granules and the tablets are, in comparison with single pot process, either identical or improved.

Key words: high shear wet granulation, single pot, multiphase process, drying process, formulation, experimental design, compressibility, dissolution kinetic, granule and tablet characterization.