



HAL
open science

Utilisation d'analyses de données multivariées par projection : application à l'optimisation d'un procédé d'extrusion pour une forme orale à libération prolongée

Stéphane Monestier

► To cite this version:

Stéphane Monestier. Utilisation d'analyses de données multivariées par projection : application à l'optimisation d'un procédé d'extrusion pour une forme orale à libération prolongée. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01858606

HAL Id: dumas-01858606

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01858606v1>

Submitted on 21 Aug 2018

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

**UTILISATION D'ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION : APPLICATION
À L'OPTIMISATION D'UN PROCÉDÉ D'EXTRUSION POUR UNE FORME ORALE A
LIBERATION PROLONGÉE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Stéphane MONESTIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 16/07/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr. Aziz Bakri

Membres :

Dr. Nawel Khalef (Directrice de thèse)

Dr. Dominique Rovarch

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLERS

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS -CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI-UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOK	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Aziz Bakri

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Merci également pour l'enseignement que vous m'avez donné tout au long de mes études.

A ma directrice de thèse,

Docteur Nawel Khalef

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail.

Au Docteur Dominique Rovarch qui a accepté de juger ce travail.

A l'ensemble de mes collègues qui ont contribué à générer les données et plus particulièrement à Samd qui m'a initié aux analyses de données multivariées par projection.

A l'ensemble du corps enseignant qui a su me donner l'envie d'apprendre.

A ma famille, à mon épouse Carole, pour le soutien apporté.

Et enfin à mes enfants, Baptiste et Benjamin,

J'espère vous avoir donné le goût de l'effort.

Sommaire

1. INTRODUCTION	- 14 -
2. LES ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION	- 16 -
2.1 INTÉRÊT DES ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION	- 18 -
2.1.1 <i>Identification d'observations atypiques</i>	- 18 -
2.1.2 <i>Réduction de la dimension d'un problème</i>	- 20 -
2.1.3 <i>Identification de groupes</i>	- 21 -
2.1.4 <i>Identification de relations entre les données d'entrée et les réponses</i>	- 22 -
2.2 ANALYSE DES COMPOSANTES PRINCIPALES (ACP)	- 22 -
2.2.1 <i>Ajustement des données</i>	- 22 -
2.2.2 <i>Représentations graphique</i>	- 24 -
2.2.3 <i>Gestion de l'erreur du modèle</i>	- 33 -
2.3 RÉGRESSION PAR LES MOINDRES CARRÉS PARTIELS (PLS)	- 35 -
2.3.1 <i>Ajustement des données</i>	- 36 -
2.3.2 <i>Représentations graphique</i>	- 36 -
2.3.3 <i>Gestion de l'erreur du modèle</i>	- 42 -
2.4 EXEMPLES D'APPLICATION DES ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	- 43 -
2.4.1 <i>Utilisation de l'analyse des composantes principales (ACP)</i>	- 43 -
2.4.2 <i>Utilisation de la régression par les moindres carrés partiels (PLS)</i>	- 44 -
3. PROCÉDÉ DE FABRICATION D'UNE FORME ORALE A LIBÉRATION PROLONGÉE PAR EXTRUSION ET PELLICULAGE	- 45 -
3.1 PRÉSENTATION	- 45 -
3.2 MÉLANGE / AGGLOMÉRATION.....	- 46 -
3.2.1 <i>Principe</i>	- 46 -

3.2.2	<i>Types d'équipement – Mélangeurs</i>	- 47 -
3.3	EXTRUSION	- 49 -
3.3.1	<i>Extrusion à froid - Principe</i>	- 50 -
3.3.2	<i>Facteurs influençant l'extrusion à froid</i>	- 51 -
3.3.3	<i>Types d'équipement – Extrusion à froid</i>	- 56 -
3.4	SÉCHAGE.....	- 61 -
3.4.1	<i>Principe du séchage</i>	- 61 -
3.4.2	<i>Types d'équipement - séchage</i>	- 63 -
3.5	CALBRAGE	- 64 -
3.5.1	<i>Forme du rotor de calibrage</i>	- 64 -
3.5.2	<i>Vitesse du rotor de calibrage</i>	- 67 -
3.5.3	<i>La forme de la grille du calibreur</i>	- 68 -
3.6	TAMISAGE	- 68 -
3.7	LE PELLICULAGE	- 69 -
3.7.1	<i>Principe du pelliculage</i>	- 69 -
3.7.2	<i>Types d'équipements - Pelliculage</i>	- 70 -
4.	CARACTÉRISATION RHÉOLOGIQUE DES POUDRES	- 73 -
4.1	ETUDE RHÉOLOGIQUE	- 74 -
4.1.1	<i>Test de Densité</i>	- 74 -
4.1.2	<i>Test de Compressibilité</i>	- 75 -
4.1.3	<i>Test de Perméabilité à l'air</i>	- 76 -
4.1.4	<i>Test de cisaillement</i>	- 78 -
4.1.5	<i>Test de Friction des parois – forces d'adhésion</i>	- 78 -
4.1.6	<i>Test d'Aération</i>	- 79 -
4.2	TEST DE RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE	- 80 -
4.2.1	<i>Test de tamisage</i>	- 81 -
4.2.2	<i>Analyse d'image</i>	- 82 -
4.2.3	<i>Méthode de diffraction laser</i>	- 83 -

4.3	ETAT DE SURFACE.....	- 85 -
5.	OBJECTIF ET PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE.....	- 88 -
6.	MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	- 90 -
6.1	CHOIX DES PARAMÈTRES DE CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNÉES	- 90 -
6.2	ACQUISITION DES DONNÉES : CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNÉES	- 90 -
6.3	IDENTIFICATION DES PARAMÈTRES DU PROCÉDÉ ET DES PARAMÈTRES RHÉOLOGIQUES CRITIQUES.....	- 91 -
6.4	DISCUSSION SUR L'UTILISATION DE LA MÉTHODOLOGIE DES ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION ..	- 92 -
7.	RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	- 93 -
7.1	CHOIX DES PARAMÈTRES DE CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNÉES	- 93 -
7.1.1	<i>Choix des outils de caractérisation de la matière entrante</i>	<i>- 93 -</i>
7.1.2	<i>Choix des paramètres procédé</i>	<i>- 101 -</i>
7.1.3	<i>Caractérisation de la matière sortante.....</i>	<i>- 107 -</i>
7.2	ACQUISITION DES DONNÉES : CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNÉES	- 107 -
7.2.1	<i>Acquisition des données</i>	<i>- 107 -</i>
7.2.2	<i>Ordonnement des données</i>	<i>- 108 -</i>
7.2.3	<i>Analyse préliminaire sur les paramètres rhéologiques de la matière entrante</i>	<i>- 109 -</i>
7.2.4	<i>Description de la base de données finale.....</i>	<i>- 117 -</i>
7.3	IDENTIFICATION DES PARAMÈTRES PROCÉDÉ ET DES PARAMÈTRES RHÉOLOGIQUES CRITIQUES	- 118 -
7.3.1	<i>Résultats et corrélation des paramètres procédé avec les critères de performance de la ligne...-</i>	<i>118 -</i>
7.3.2	<i>Résultats et corrélation des paramètres rhéologique avec les critères de performance de la ligne</i>	<i>- 136 -</i>
7.3.3	<i>Conclusion de l'étude pour l'optimisation du procédé d'extrusion</i>	<i>- 149 -</i>
7.4	DISCUSSION SUR L'UTILISATION DES ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION	- 151 -
7.4.1	<i>Avantages.....</i>	<i>- 151 -</i>
7.4.2	<i>Les points de vigilance</i>	<i>- 153 -</i>

7.4.3	<i>Synthèse sur l'utilisation des analyses de données multivariées par projection.....</i>	<i>- 153 -</i>
8.	CONCLUSION.....	- 155 -
9.	BIBLIOGRAPHIE.....	- 158 -
10.	ANNEXES.....	- 165 -
10.1	BASE DE DONNÉES - ANALYSE PRÉLIMINAIRE SUR LES PARAMÈTRES RHÉOLOGIQUES DE LA MATIÈRE ENTRANTE.	- 165 -
10.2	BASE DE DONNÉES – ÉTUDE PARAMÈTRES DU PROCÉDÉ	- 166 -
10.3	BASE DE DONNÉES – ÉTUDE RHÉOLOGIQUE.....	- 167 -

Liste des figures

<i>Figure 1 : Tendances pour 2 variables des moteurs</i>	<i>19 -</i>
<i>Figure 2 : Tendance avec représentation des 2 variables</i>	<i>20 -</i>
<i>Figure 3 : Analyse multivariée - identification des groupes</i>	<i>21 -</i>
<i>Figure 4 : Représentation graphique des données non centrées à gauche ou centrées à droite.-</i>	<i>23 -</i>
<i>Figure 5 : Illustration des données brutes à gauche et des données centrées et mises à l'échelle à droite</i>	<i>23 -</i>
<i>Figure 6 : Représentation en 3D des 2 principales composantes d'un lot de données [4]</i>	<i>24 -</i>
<i>Figure 7 : Projection des données sur le plan PC1-PC2 [4] : graphique de score.....</i>	<i>25 -</i>
<i>Figure 8 : Représentation en 3D des données issues de l'étude moteur</i>	<i>26 -</i>
<i>Figure 9 : Identification des 2 principales variations – étude moteur – graphique de score</i>	<i>27 -</i>
<i>Figure 10 : Graphique de score de l'étude moteur – réalisé avec le logiciel SIMCA.....</i>	<i>28 -</i>
<i>Figure 11 : Représentation des angles des paramètres par rapport à la composante PC1</i>	<i>29 -</i>
<i>Figure 12 : Graphique de poids de l'étude moteur</i>	<i>31 -</i>
<i>Figure 13 : Evolution du R² et Q² en fonction de l'ajout de composantes A [4]</i>	<i>35 -</i>
<i>Figure 14 : Représentation dans l'espace d'observation avec une composante principale [4]...-</i>	<i>37 -</i>
<i>Figure 15 : Projection de selon u1 et t1 [4]</i>	<i>37 -</i>
<i>Figure 16 : Graphique de poids - Etude PLS moteur</i>	<i>38 -</i>
<i>Figure 17 : Représentation du poids des variables de l'étude moteur avec étude du paramètre Bruit</i>	<i>39 -</i>
<i>Figure 18 : Représentation du poids des variables de l'étude moteur avec étude par paramètre Température.....</i>	<i>40 -</i>
<i>Figure 19 : Etapes élémentaires du procédé</i>	<i>45 -</i>
<i>Figure 20 : Les étapes d'agglomération des grains [12]</i>	<i>47 -</i>

<i>Figure 21: Exemple de mélangeur Flexomix de chez Hosokawa [14]</i>	- 49 -
<i>Figure 22 : Différents types de trous de grille [19]</i>	- 56 -
<i>Figure 23 : Extrudeur à vis – frontal [35]</i>	- 57 -
<i>Figure 24 : Extrudeur à roues dentées [35]</i>	- 58 -
<i>Figure 25 : Extrudeur à piston [35]</i>	- 58 -
<i>Figure 26 : Extrudeur à vis - radial [35]</i>	- 59 -
<i>Figure 27 : Extrudeur à cylindres [35]</i>	- 60 -
<i>Figure 28 : Extrudeur à rouleaux [35]</i>	- 60 -
<i>Figure 29 : Extrudeur à panier [35]</i>	- 61 -
<i>Figure 30: Principe de calibrage dans un calibre Quadro Comil [44]</i>	- 64 -
<i>Figure 31 : Présentation du rotor cylindrique</i>	- 64 -
<i>Figure 32 : Représentation des rotors en biseau inversement à la rotation</i>	- 65 -
<i>Figure 33 : Représentation du rotor en biseau orienté vers la rotation</i>	- 65 -
<i>Figure 34 : Tamiseur pour Pharmacie [45]</i>	- 68 -
<i>Figure 35 : Schéma du processus de pelliculage [47]</i>	- 69 -
<i>Figure 36 : Pelliculage en turbine Glatt [52]</i>	- 71 -
<i>Figure 37 : Schéma d'un lit d'air fluidisé pour pelliculage [d'après 53]</i>	- 72 -
<i>Figure 38 : FT4 de la société Freemann Technology [59]</i>	- 74 -
<i>Figure 39 : Principe de mesure de la densité avec le FT4 [59]</i>	- 75 -
<i>Figure 40 : Principe de mesure de la compressibilité avec le FT4 [59]</i>	- 76 -
<i>Figure 41 : Principe de mesure de la perméabilité à l'air avec le FT4 [59]</i>	- 77 -
<i>Figure 42 : Principe de réalisation du test de cisaillement avec le FT4 [59]</i>	- 78 -
<i>Figure 43 : Principe du test de friction des parois avec le FT4 [59]</i>	- 79 -
<i>Figure 44 : Principe du test d'aération avec le FT4 [59]</i>	- 80 -
<i>Figure 45 : Exemple de tamis (N-Wissen GmbH) [61]</i>	- 82 -

<i>Figure 46 : Illustration d'un traitement d'image avec un analyseur d'image (appareil utilisé : Morphology) [62]</i>	<i>- 83 -</i>
<i>Figure 47 : Schéma d'un analyseur par diffraction de la lumière [67]</i>	<i>- 84 -</i>
<i>Figure 48 : Comparaison de formes de particules [67]</i>	<i>- 84 -</i>
<i>Figure 49 : Appareil de mesure de perméabilité de Blaine [71]</i>	<i>- 86 -</i>
<i>Figure 50 : Test de compressibilité FT4</i>	<i>- 94 -</i>
<i>Figure 51 : Test d'aération FT4.....</i>	<i>- 95 -</i>
<i>Figure 52 : Test de perméabilité FT4</i>	<i>- 96 -</i>
<i>Figure 53 : Test de forces de cisaillement FT4.....</i>	<i>- 97 -</i>
<i>Figure 54 : Test de Forces d'adhésion FT4.....</i>	<i>- 98 -</i>
<i>Figure 55 : Résultats de répartition granulométrique selon 2 méthodes.....</i>	<i>- 100 -</i>
<i>Figure 56 : Principales composantes du modèle ACP (analyse partielle FT4)</i>	<i>- 110 -</i>
<i>Figure 57 : Projections sur 2 composantes ACP (analyse partielle FT4).....</i>	<i>- 111 -</i>
<i>Figure 58 : Projection des poids des paramètres ACP (Analyse partielle FT4)</i>	<i>- 112 -</i>
<i>Figure 59 : Composantes du modèle PLS (analyse partielle FT4)</i>	<i>- 114 -</i>
<i>Figure 60 : Projections sur 2 composantes PLS (analyse partielle FT4).....</i>	<i>- 114 -</i>
<i>Figure 61 : Projection des poids des paramètres PLS (Analyse partielle FT4)</i>	<i>- 115 -</i>
<i>Figure 62 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Procédé)..</i>	<i>- 119 -</i>
<i>Figure 63 : Projection du modèle sur les deux principales composantes (PLS Procédé)</i>	<i>- 120 -</i>
<i>Figure 64 : Paramètres différenciant des six lots (PLS Procédé).....</i>	<i>- 121 -</i>
<i>Figure 65 : Représentation des valeurs de SSA prédites en fonction des valeurs observées (PLS Procédé).....</i>	<i>- 122 -</i>
<i>Figure 66 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Procédé 2)-</i>	<i>123 -</i>
<i>Figure 67 : Projection sur les composantes principales PLS (PLS Procédé 2).....</i>	<i>- 123 -</i>
<i>Figure 68 : Paramètres différenciant des six lots (PLS Procédé 2).....</i>	<i>- 124 -</i>
<i>Figure 69 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Procédé 3)-</i>	<i>125 -</i>

<i>Figure 70 : Projection sur les composantes principales PLS (PLS Procédé 3).....</i>	<i>- 126 -</i>
<i>Figure 71 : Projection du poids des variables PLS (Procédé 3) – SSA.....</i>	<i>- 127 -</i>
<i>Figure 72 : Projection du poids des variables PLS (Procédé 3) – débit de principe actif.....</i>	<i>- 129 -</i>
<i>Figure 73 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Procédé 2) – coloration par source de principe actif</i>	<i>- 130 -</i>
<i>Figure 74 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Procédé 3) – coloration par grille.....</i>	<i>- 131 -</i>
<i>Figure 75 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Rhéologie)-</i>	<i>138 -</i>
<i>Figure 76 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie)</i>	<i>- 138 -</i>
<i>Figure 77 : Paramètres différenciant des six lots (PLS Rhéologie).....</i>	<i>- 139 -</i>
<i>Figure 78 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie) – par grille-</i>	<i>140</i>
<i>-</i>	
<i>Figure 79 : Paramètres différenciant des deux lots (PLS Rhéologie)</i>	<i>- 141 -</i>
<i>Figure 80 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Rhéologie 2).....</i>	<i>- 142 -</i>
<i>Figure 81 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie 2) – source-</i>	<i>143</i>
<i>-</i>	
<i>Figure 82 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie 2) - grille .-</i>	<i>143 -</i>
<i>Figure 83 : Projection du poids des variables PLS (Rhéologie 2) - SSA</i>	<i>- 144 -</i>
<i>Figure 84 : Projection du poids des variables PLS (Rhéologie 2) – débit de principe actif.....</i>	<i>- 146 -</i>

1. INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique doit, comme toute autre industrie, atteindre une excellence dans la maîtrise de ses procédés, tant au niveau qualité des produits qu'au niveau opérationnelle. Cela lui permet d'assurer la sécurité du patient et de dégager des bénéfices pour pouvoir continuer à investir dans la recherche. Une démarche d'amélioration continue de ses procédés doit être en place.

L'analyse de données multivariées par projection (analyse des composantes principales et régression par les moindres carrés partiels) est une méthodologie qui tend à se développer pour l'étude des procédés ou de formulation. Elle permet de traiter de nombreuses données, qui sont ininterprétables si elles sont étudiées individuellement. Elle permet également, sur la base des données issues des paramètres enregistrés pendant les productions, d'identifier ceux qui influencent les caractéristiques étudiées. Cette méthodologie consiste à construire des modèles mathématiques qui traduisent les relations entre les données et à les projeter ensuite sur des plans pour permettre leur interprétation.

L'objectif de notre travail est d'analyser l'application de cette méthodologie au travers de l'étude d'amélioration d'un procédé d'extrusion, qui permet d'obtenir des extrudats qui vont ensuite être pelliculés de manière à permettre une libération prolongée dans l'organisme.

Ce procédé de fabrication, utilisé sur le site industriel, doit être optimisé au regard de deux exigences. D'une part les granules doivent être pelliculés avec une quantité suffisante et minimale de solution pour obtenir la cinétique de libération définie. Pour cela, il nous faut obtenir des granules avec une surface constante et la plus faible. D'autre part, le débit d'extrusion doit être à son maximum afin d'augmenter la capacité de production. Cette optimisation doit être réalisée tout en maintenant l'activité de production.

Nous allons commencer par présenter deux méthodes spécifiques d'analyse de données multivariées par projection.

Nous rappellerons ensuite le principe du procédé de fabrication d'une forme sèche retard par extrusion et pelliculage, puis présenterons des méthodes existantes pour caractériser les poudres et granules.

Puis nous appliquerons cette méthodologie d'analyse des données pour déterminer les paramètres à prendre en compte pour optimiser ce procédé d'extrusion. Pour cela, nous déterminerons préalablement les mesures à réaliser pour caractériser la matière première. Ensuite, nous étudierons d'une part, l'influence des paramètres de conduite des équipements et d'autre part, l'influence des caractéristiques de la matière première sur le débit d'extrusion et la surface spécifique des granules. Dans l'analyse et la discussion des résultats, nous prendrons également en compte la source de la matière première.

Et enfin nous pourrons conclure sur l'utilisation de cette méthodologie pour l'amélioration des procédés.

2. LES ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION

Avec le développement de l'informatique et l'automatisation dans les équipements de production et analytiques, de grandes quantités de données sont disponibles. Le challenge consiste à pouvoir extraire les informations pertinentes de ces données collectées. Etudier les données directement au travers des tables d'extraction ou examiner les données une à une n'est plus suffisant dans la plupart des cas.

Les méthodes d'analyse de données multivariées peuvent aider à la visualisation et à l'interprétation d'un ensemble important d'observations. Néanmoins, la difficulté réside dans la masse de données à analyser. Les méthodes par projection permettent de surmonter une telle difficulté. Elles consistent à compresser les données pour en extraire un résumé d'information qui est pertinent.

Parmi les techniques d'analyse de données multivariées les plus connues, nous avons l'analyse factorielle des correspondances. Elle permet de représenter graphiquement un tableau de contingence crée par le ou les croisements (tris croisés) de deux ou plusieurs variables qualitatives. La méthode vise à rassembler sur un ou plusieurs graphiques la plus grande partie possible de l'information contenue dans le tableau en s'attachant aux correspondances entre les caractéristiques.

Nous avons aussi l'analyse canonique. Elle permet d'explorer les relations pouvant exister entre deux groupes de variables quantitatives observées sur le même ensemble d'individus, afin d'expliquer un groupe avec l'autre.

Et enfin, l'analyse par les composantes principales et l'analyse par la régression par les moindres carrés partiels sont deux autres méthodes qui semblent intéressantes pour étudier les procédés. Jon Gabrielsson [1] a répertorié les études publiées dans le domaine des procédés pharmaceutique autour des années 2002 et qui ont utilisées ces deux dernières méthodes d'analyse de données

multivariées par projection. L'article détaille des études et illustre l'apport et l'utilisation des méthodes d'analyse de données pour répondre à la problématique de l'étude. Certaines études seront également présentées dans ce document (au paragraphe 2.4) afin d'illustrer l'utilisation de ces méthodes dans l'industrie pharmaceutique. L'article montre ainsi qu'il y a un gain à les utiliser.

Cette partie sur l'analyse des données multivariées par projection va être décomposée en trois phases. Nous allons donc commencer par présenter l'intérêt de ces techniques. Puis nous expliquerons ces deux méthodologies car elles seront ensuite utilisées dans la partie expérimentale de ce travail. Et enfin nous en profiterons également pour illustrer leur utilisation aux travers de travaux déjà publiés.

Création d'un modèle fictif :

Afin de faciliter les explications, nous allons créer un jeu de données fictives simples représentant le fonctionnement de moteurs (étude moteur). Les observations seront composées du type de moteur, de la vitesse mesurée, de la température observée et du bruit relevé.

Trois types de moteurs sont utilisés :

- le moteur silencieux qui doit émettre moins de bruit,
- le moteur tempéré qui doit émettre moins de chaleur,
- et le moteur dit « classique » qui ne permet pas de réduire le bruit ou la température de fonctionnement.

Le paramètre vitesse a une influence sur le bruit et la température. Plus la vitesse est élevée, plus le bruit et la température sont élevés. Par contre, quand la vitesse augmente, le moteur tempéré augmentera moins en température que les autres moteurs, et le moteur silencieux augmentera moins en bruit émis que les autres moteurs.

Une observation est construite avec des données atypiques. Le moteur est identifié classique atypique.

Les données sont présentées ci-dessous dans le tableau I.

Tableau I : Données de l'étude moteur

Observations	Type de moteur	Température en °C	Bruit en dB	Vitesse en tr/min
1	Classique	60	55	3200
2	Classique	65	59	4000
3	Classique	55	51	2500
4	Silencieux	61	53	3200
5	classique atypique	54	59	3200
6	Silencieux	64	57	4000
7	Silencieux	55	49	2500
8	Tempéré	57	56	3200
9	Tempéré	62	60	4000
10	Tempéré	53	50	2500

2.1 Intérêt des analyses de données multivariées par projection

2.1.1 Identification d'observations atypiques

Le principal intérêt des analyses multivariées par projection est qu'elles permettent d'étudier un nombre important de données sans les traiter de manière indépendante. En particulier, elles permettent d'identifier les cas atypiques (ce qui n'est pas le cas quand on traite les données de manière indépendante). Nous allons l'illustrer aux travers des données simples issues de l'étude des moteurs. Dans les graphiques de la figure 1, nous avons représenté les observations concernant la température et les mesures de bruit. Pour chaque graphique, la valeur entourée en rouge ne semble pas différente de certaines autres.

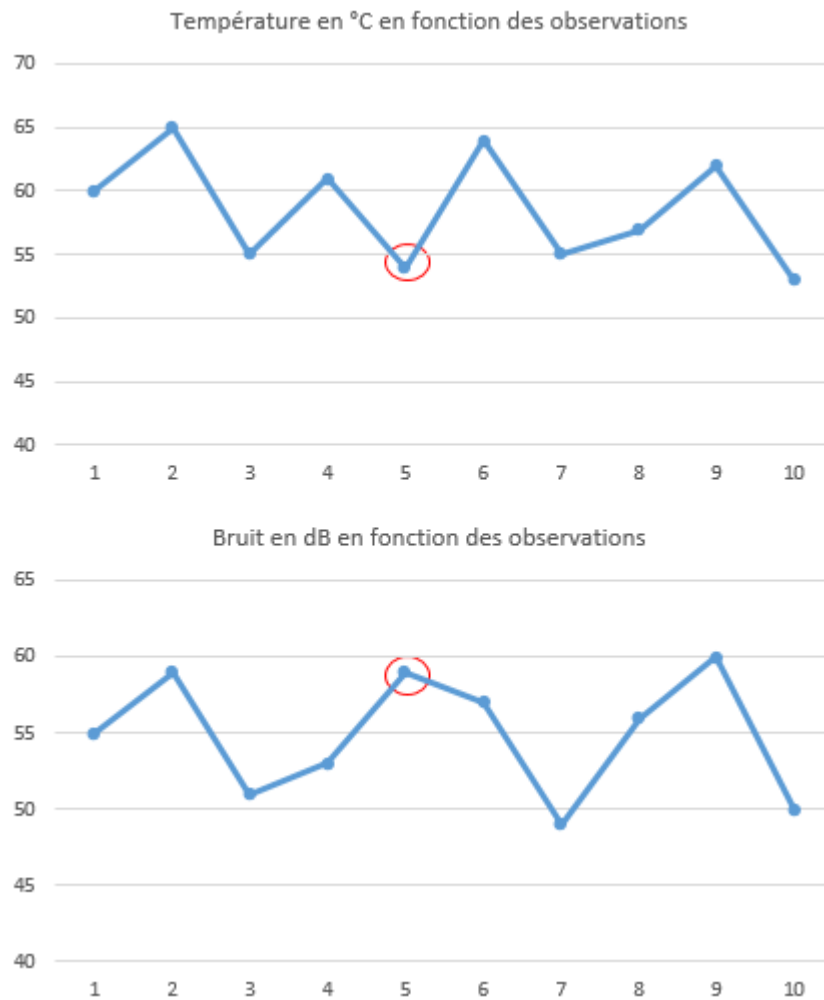


Figure 1 : Tendances pour 2 variables des moteurs

Maintenant les deux paramètres (Bruit et Température) sont représentés dans le même graphique (figure 2 ci-dessous).

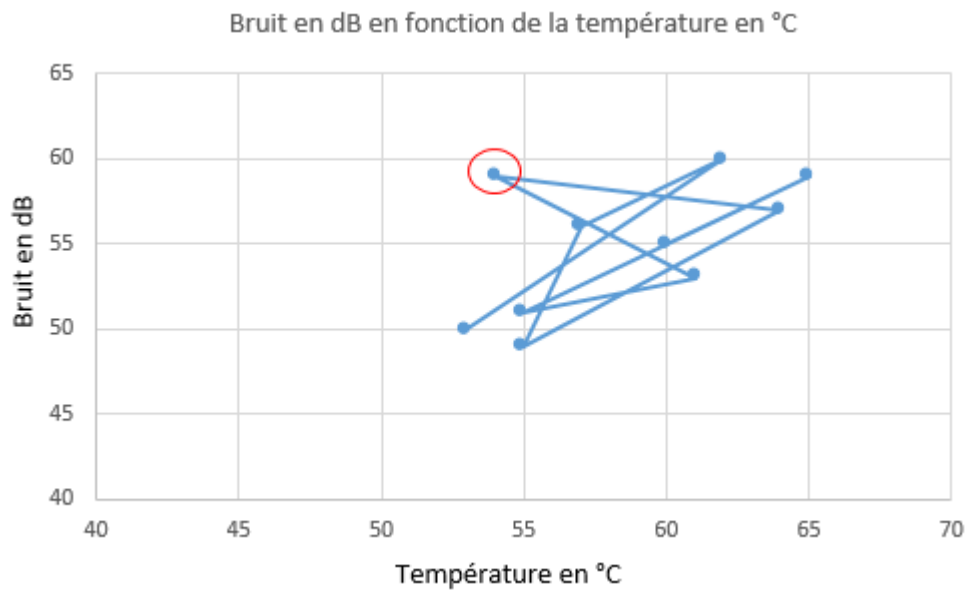


Figure 2 : Tendance avec représentation des 2 variables

Il est alors possible d'identifier 1 point qui est atypique. L'observation d'une valeur de décibel élevée n'est pas usuelle avec cette température.

2.1.2 Réduction de la dimension d'un problème

Le deuxième grand intérêt de l'utilisation des analyses de données multivariées par projection est de réduire la dimension du problème, sans supprimer les variables qui pourraient conduire à une réduction de l'information utile, et donc à une interprétation erronée ou incomplète [2].

La réduction est réalisée par construction de variables virtuelles construites dans le but de trouver une caractéristique qui présente un intérêt. Ces variables sont définies comme une combinaison de variables originelles.

Chaque variable va correspondre à un point dans un espace à « N » dimensions. Puis l'ensemble des variables sera contenu dans un nouvel espace K, qui sera utilisé pour avoir un aperçu des données et interpréter leurs significations.

Les variables sont ensuite projetées sur différents plans. Pour cela, des modèles mathématiques sont utilisés, basés sur les analogies et les principes de projection. Ceci sera détaillé lors de la présentation des deux méthodes dans les chapitres suivants.

2.1.3 Identification de groupes

Ces analyses permettent de reconnaître des groupes et donc de classer les observations [3].

Dans l'exemple ci-dessous (figure 3), en donnant une couleur au type de moteur (classique, classique atypique, tempéré ou silencieux) on s'aperçoit que l'on peut grouper les observations et bien séparer les quatre types de moteur.

Le moteur identifié classique atypique, dont les données ont été modifiées pour que l'observation soit atypique, ressort en dehors de toutes les autres observations. Il est facilement possible de l'identifier comme atypique. Ensuite, on constate qu'il est possible de séparer les types de moteur car ils se positionnent en strate sur le graphique de la figure 3. La création de ce graphique sera expliquée un peu plus loin dans ce document.

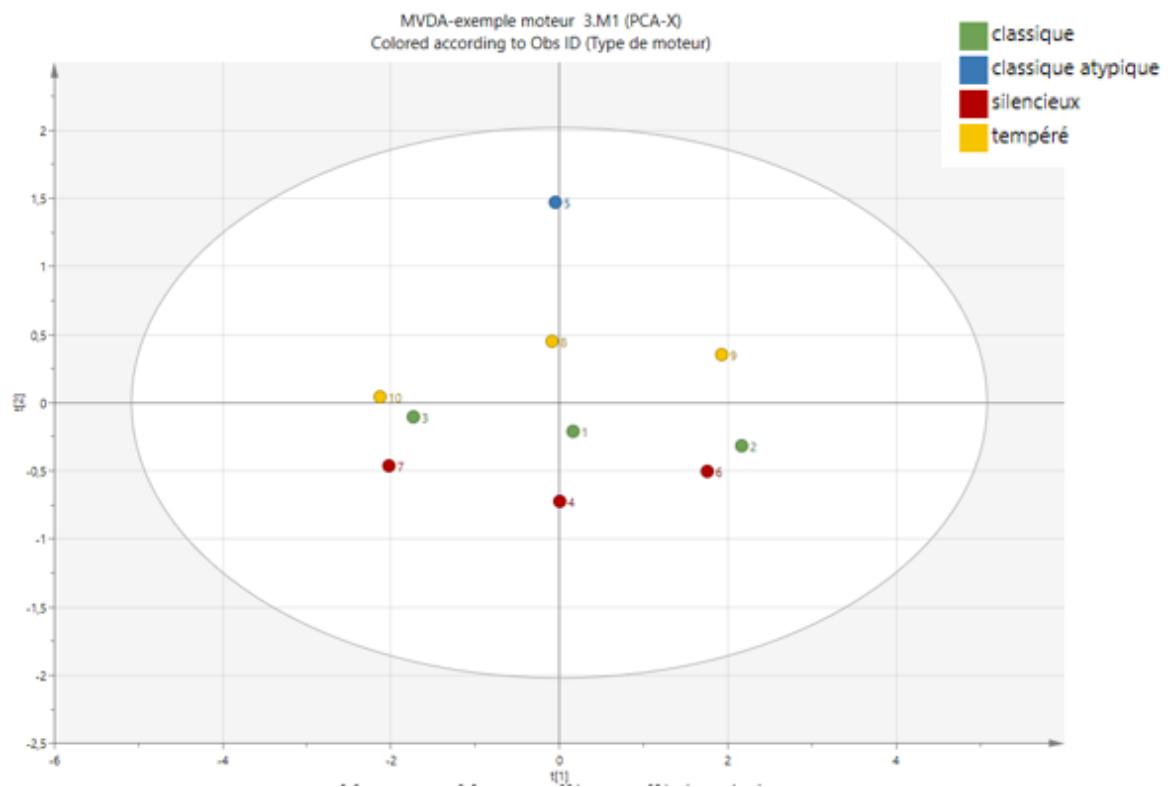


Figure 3 : Analyse multivariée - identification des groupes

2.1.4 Identification de relations entre les données d'entrée et les réponses

Enfin, ces analyses permettent également d'identifier les relations entre les données d'entrée (paramètres procédés - x) et les réponses (impact produit - y) :

- Toutes les données sont analysées en même temps et non les unes après les autres,
- Les variations d'entrées sont étudiées pour identifier la manière dont elles impactent les réponses.

Nous présenterons ci-après deux méthodes pour analyser les données au travers d'analyses multivariées par projection graphique :

- Analyses des composantes principales (ACP) qui servent à avoir une vision générale des données,
- Et la Régression par les moindres carrés partiels (PLS) pour analyser les relations entre les données d'entrées et les réponses.

2.2 Analyse des Composantes Principales (ACP)

2.2.1 Ajustement des données

Afin d'affiner l'analyse, il peut être nécessaire d'ajuster les données.

Deux ajustements sont les plus communs [4] :

- Centrage

Pour des données ayant des unités de mesure peu différentes, il est nécessaire de centrer les données. Cela consiste à centrer les valeurs sur leur moyenne.

Les données sont transformées ainsi :

$$X_{ij} = \frac{X_{ij} - \bar{X}_j}{\sqrt{(n)}} \quad \text{où } \bar{X}_j \text{ représente la moyenne des } n \text{ données}$$

Ce traitement est illustré avec les données issues du moteur. Dans la figure 4 ci-dessous, on peut constater la différence de représentation avec les données centrées ou non.

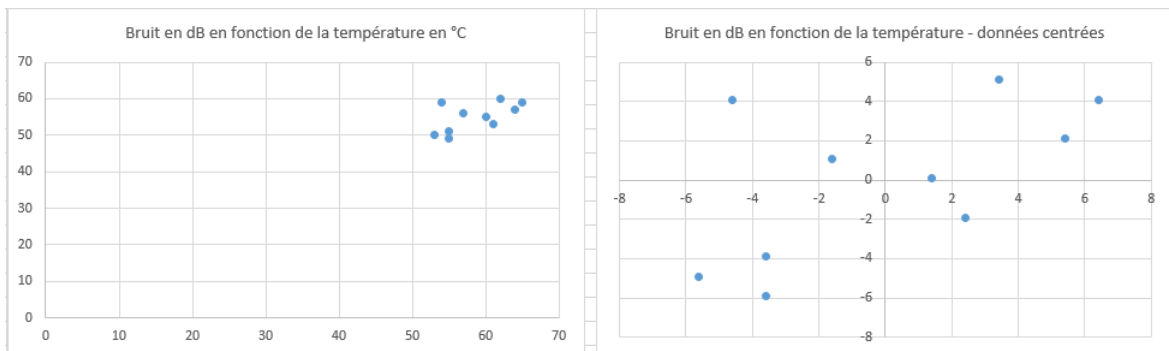


Figure 4 : Représentation graphique des données non centrées à gauche ou centrées à droite

- Mise à l'échelle et centrage

La mise à l'échelle consiste à donner une même échelle de variabilité entre toutes les données afin de faciliter l'identification des variabilités. Ce traitement est utilisé pour les données non comparables.

Les données sont transformées ainsi :

$$X_{ij} = \frac{(X_{ij} - \bar{X}_j)}{\sigma_j \sqrt{(n)}} \quad \text{où } \bar{X}_j \text{ et } \sigma_j \text{ représente respectivement la moyenne et l'écart-type}$$

des n données.

Ce traitement est illustré avec les données issues du moteur. Dans la figure 5 ci-dessous, on peut constater la différence de représentation avec les données centrées ou non.

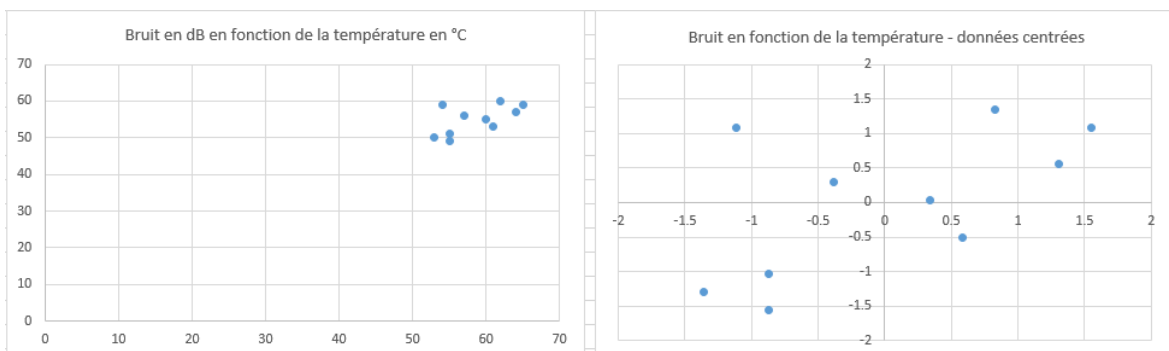


Figure 5 : Illustration des données brutes à gauche et des données centrées et mises à l'échelle à droite

Dans l'illustration précédente (figure 5), le deuxième graphique comporte les données avec une mise à la même échelle de la variabilité et un centrage. Dans le premier graphique, cette mise à l'échelle n'a pas eu lieu. Sans cette modification, il est très difficile d'identifier les variabilités entre les données.

Les données vont donc avoir un poids équivalent dans le modèle qui sera développé. Cela signifie que les données auront une importance équivalente.

2.2.2 Représentations graphique

2.2.2.1 Création du graphique de score

Après l'étape d'ajustement des données, celles-ci sont ensuite positionnées graphiquement dans un volume à « N » dimensions (N étant le nombre de paramètres étudiés).

Il est alors possible d'identifier :

- Une première ligne qui va décrire le maximum de variation de l'ensemble des points. Cette ligne sera la première composante principale (notée PC1),
- Une seconde ligne, perpendiculaire à la première, qui va décrire la deuxième plus grande variabilité des points. Cette ligne sera la seconde composante principale (notée PC2),

La figure 6 ci-dessous illustre cette étape avec un graphique en trois dimensions suivant les axes X_1 , X_2 et X_3 . Sur ce graphique, on identifie les deux principaux axes de variation PC1 et PC2.

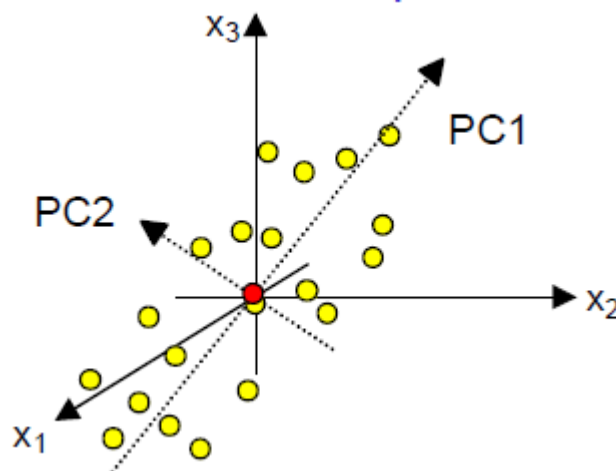


Figure 6 : Représentation en 3D des 2 principales composantes d'un lot de données [4]

Un plan est créé (noté p) et défini par les deux principales composantes (PC1 et PC2). Toutes les données peuvent être projetées sur ce nouveau plan (figure 7) selon des nouvelles coordonnées notées t. Le graphique en deux dimensions (PC2 en fonction de PC1) représente le score des données.

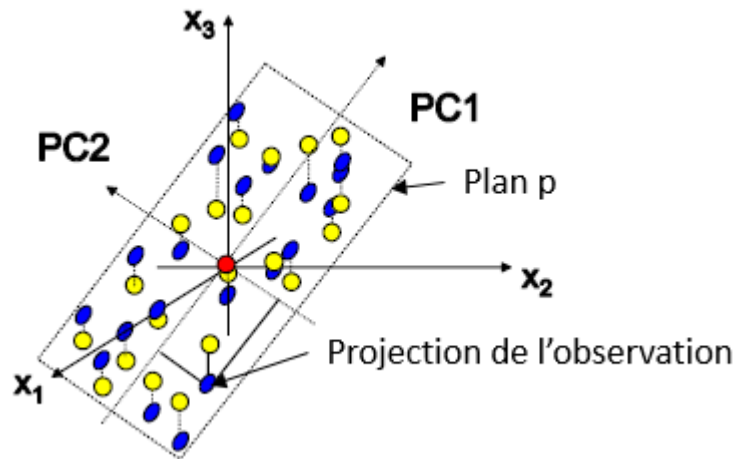


Figure 7 : Projection des données sur le plan PC1-PC2 [4] : graphique de score

L'objectif de cette étape est donc de créer un graphique de score. Il s'agit d'un graphique en deux dimensions. On passe d'une représentation à N dimensions à une représentation à deux dimensions. On a donc réduit la dimension du problème.

Il est possible de poursuivre ce principe et de représenter le plan en 2 dimensions incluant la troisième composante. Néanmoins, les plus grandes variabilités sont couvertes par les deux premières composantes principales ; ce plan apportera donc moins d'information. Il est préférable de se concentrer sur le premier graphique afin de se focaliser sur les plus importants facteurs de variation.

Exemple avec le modèle fictif :

Nous allons illustrer la création de ce graphique de score avec les données issues de l'étude moteur. La base de données initiale comporte trois paramètres quantitatifs (bruit, vitesse et température).

La représentation des données est un graphique en trois dimensions selon les axes Vitesse, Température et Bruit et est présentée dans la figure 8.

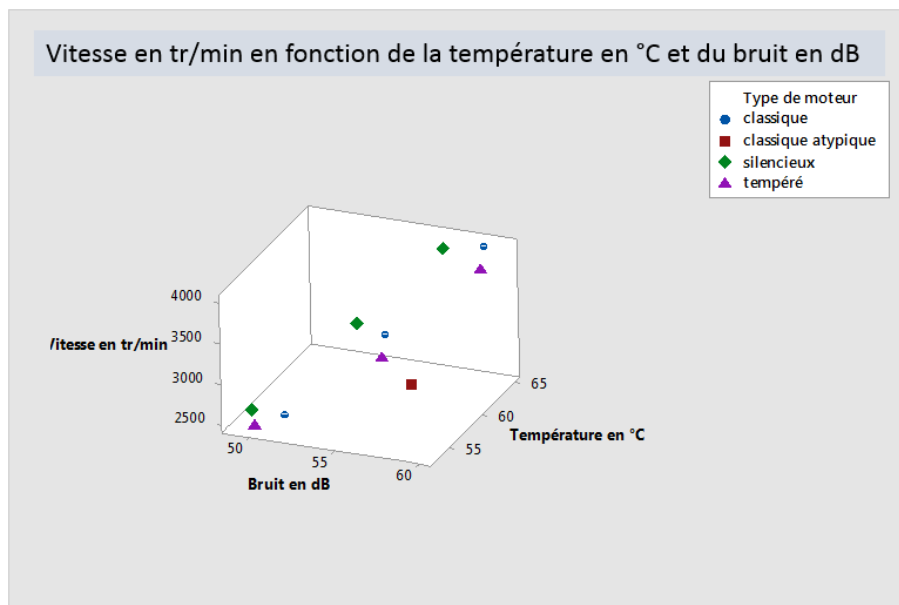


Figure 8 : Représentation en 3D des données issues de l'étude moteur

En travaillant sur l'orientation du graphique, on peut trouver deux nouveaux axes. Il s'agit des deux principaux axes qui traduisent le maximum de variation : on les nomme PC1 et PC2.

Les deux premières composantes (PC1 et PC2) ne correspondent donc plus aux axes initiaux. Les données vont pouvoir être ensuite projetées sur ce nouveau plan en deux dimensions selon les nouveaux axes PC1 et PC2 pour obtenir le graphique de score. Ceci est illustré dans la figure 9.

Vitesse en tr/min en fonction de la température en ° et du bruit en dB

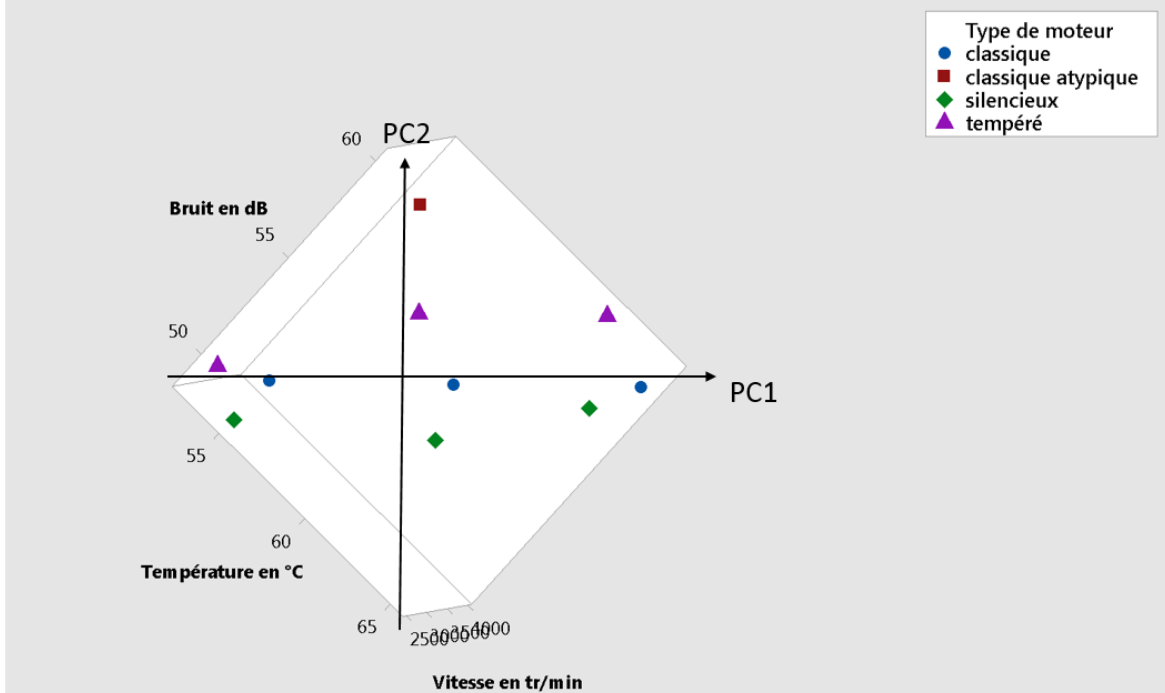


Figure 9 : Identification des 2 principales variations – étude moteur – graphique de score

Le graphique de score de l'étude moteur a pu également être réalisé avec le logiciel SIMCA (ce logiciel sera utilisé pour réaliser l'étude d'optimisation présentée plus tard dans ce document). Il est présenté ci-dessous (figure 10).

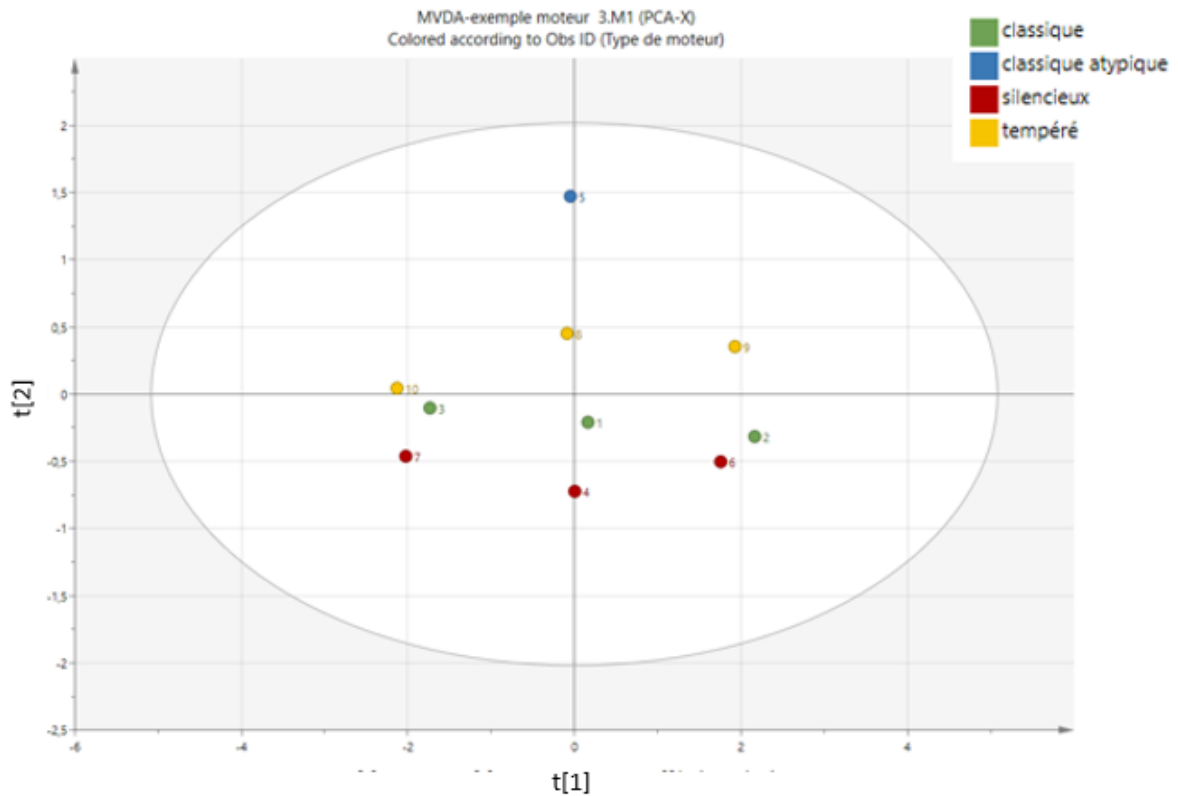


Figure 10 : Graphique de score de l'étude moteur – réalisé avec le logiciel SIMCA

Ce graphique est bien similaire à celui réalisé en travaillant manuellement l'orientation (figure 9).

Interprétation du graphique de score :

A partir de ce graphique de score (figure 10) et en coloriant par l'identifiant type de moteur, il est possible de différencier les types de moteurs car les données sont séparées sur l'axe vertical en fonction de ce critère (les données du moteur silencieux se situent le plus en bas et ainsi de suite en remontant).

On peut également identifier si des données sont atypiques. Par exemple, le point représentant le moteur classique atypique est isolé. S'il ne comportait pas de données atypiques, il aurait dû se retrouver avec les autres observations des moteurs classiques.

2.2.2.2 Création du graphique de poids

Pour créer le graphique de score, les données ont été projetées sur le nouveau plan p dont les axes ne correspondent plus aux paramètres initiaux. L'éloignement de chaque paramètre par rapport à chaque composante principale est exprimé par l'angle entre l'axe du paramètre et la composante principale PC1. Il est calculé par le cosinus de l'angle ; et est ainsi compris entre -1 et 1. Cet éloignement représente le poids.

Sur le graphique 11, on identifie l'angle α_1 correspondant à l'angle entre X_1 et PC1, l'angle α_2 correspondant à l'angle entre X_2 et PC1 et l'angle α_3 correspondant à l'angle entre X_3 et PC1.

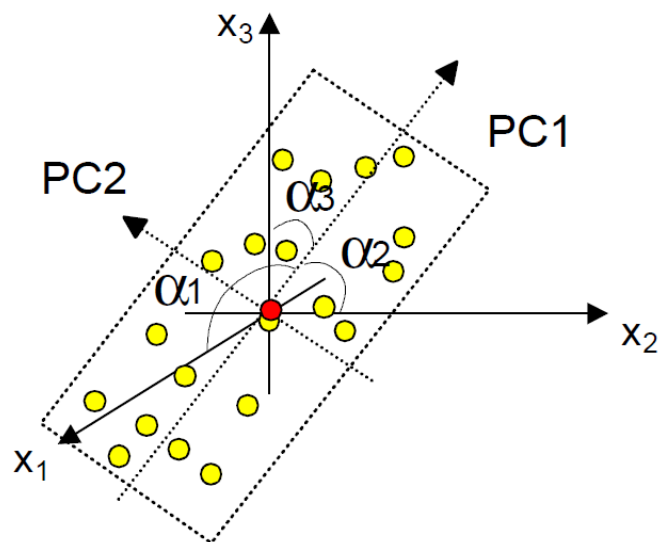


Figure 11 : Représentation des angles des paramètres par rapport à la composante PC1

On identifie ensuite de la même manière l'angle α_1' correspondant à l'angle entre X_1 et PC2, l'angle α_2' correspondant à l'angle entre X_2 et PC2 et l'angle α_3' correspondant à l'angle entre X_3 et PC2.

Pour chaque paramètre, on obtient donc deux angles α et α' . Puis le cosinus de chaque angle va donner la coordonnée du paramètre sur les deux axes PC1 et PC2.

Pour le paramètre X_1 , on obtient l'angle α_1 , dont le cosinus de α_1 va donner la coordonnée sur l'axe PC1 et l'angle α_1' dont le cosinus de α_1' va donner la coordonnée sur l'axe PC2.

Ceci est réalisé ainsi de suite pour X_2 et X_3 .

Chaque paramètre pourra être positionné en fonction de ses coordonnées sur le nouveau plan p .

Si un paramètre initial A se retrouve sur un nouvel axe PC1, alors l'angle sera de 0° . Ainsi, le cosinus de l'angle sera égal à 1. Cela traduit donc que l'axe initial a un poids maximal sur le nouvel axe (ce qui est normal puisque les deux axes sont confondus).

Par contre l'angle sera de 90° par rapport à l'axe PC2 (puisque PC2 est construit perpendiculairement à PC1). Le cosinus de 90° sera égal à 0. Le paramètre A n'a pas d'influence sur le deuxième axe.

Les poids sont utilisés pour interpréter les scores. Ils révèlent l'amplitude (corrélation importante ou faible) et la manière (corrélation positive ou négative) pour lesquelles les paramètres contribuent aux scores.

L'objectif de cette étape est d'identifier les paramètres qui différentient les données et le sens de leur effet.

Exemple avec le modèle fictif :

Avec les données issues de l'étude moteur, le graphique de poids peut être réalisé et est présenté par la figure 12.

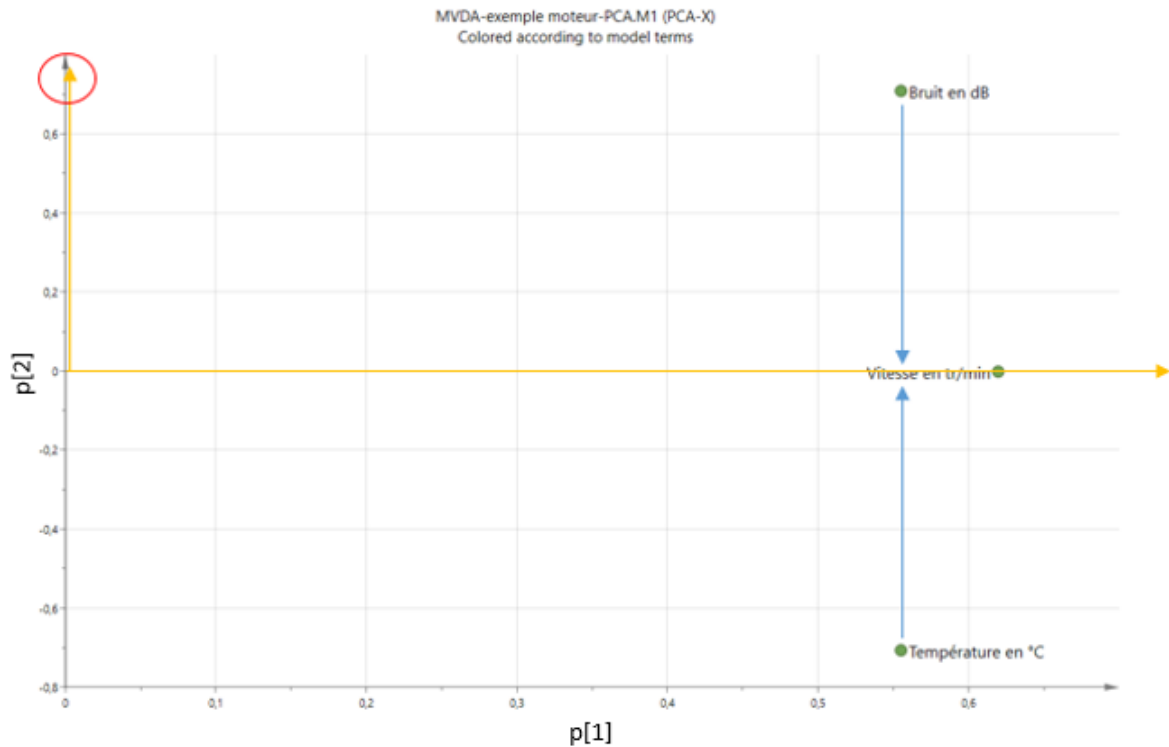


Figure 12 : Graphique de poids de l'étude moteur

L'axe p[1] représente l'axe de la composante principale PC1. L'axe p[2] représente l'axe de la composante PC2.

Les coordonnées du paramètre vitesse ont été déterminées en calculant le cosinus de l'angle entre l'axe initial et respectivement l'axe PC1 puis l'axe PC2.

La coordonnée 0 sur l'axe PC2 montre que l'angle entre l'axe Vitesse et l'axe PC2 est égale à 90°.

Les coordonnées des paramètres Bruit et Température ont été calculés de la même manière.

Interprétation :

Pour interpréter le graphique de poids, il faut tout d'abord tracer une ligne passant par le paramètre étudié et l'origine (ligne horizontale orange). Les autres paramètres sont ensuite projetés sur cette ligne et de manière perpendiculaire à celle-ci (flèches bleues).

Les paramètres qui sont projetés, en se situant dans la même zone que le paramètre étudié, ont la même influence.

Par contre, un paramètre projeté à l'origine n'aura pas de corrélation avec celui étudié (zone rouge sur la figure 12).

Un paramètre, projeté de l'autre côté de l'origine, sera anti-corrélé avec celui étudié.

A partir du graphique de poids de l'étude moteur (figure 12), on peut comprendre que les données vont être étirées sur l'axe horizontal en fonction des trois paramètres. Les paramètres de bruit, de température et de vitesse influencent dans le même sens car ils sont projetés dans la même zone du graphique.

Le paramètre vitesse est le paramètre le plus important sur l'axe PC1 car il est le plus éloigné de l'origine. La valeur du cosinus de l'angle entre l'axe Vitesse et l'axe PC1 est la plus importante.

Comme l'augmentation de la vitesse influence moins la température pour les moteurs tempérés, et moins le bruit pour les moteurs silencieux, il est compréhensible que la vitesse est le facteur le plus important pour les trois moteurs.

Par contre, le paramètre vitesse ne permettra pas de séparer les données sur l'axe vertical car il est projeté au centre, sur 0. Les paramètres de bruit et de température, quant à eux, permettent cette séparation des données sur cet axe.

Comme les observations sur les moteurs ont été réalisées à trois vitesses différentes et chaque type de moteur a tourné à ces trois vitesses, il est compréhensible que la vitesse ne puisse pas séparer les différents types de moteurs.

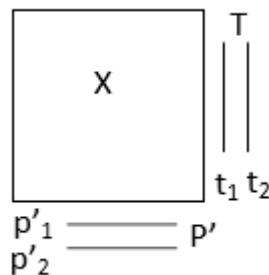
De plus, étant donné qu'il y a un type de moteur qui a tendance à être plus silencieux et un autre qui a tendance à émettre moins de température, il est logique que le graphique puisse indiquer une influence possible de ces deux paramètres sur les données.

Les paramètres de température et de bruit ne se situent pas du même côté de l'axe horizontale. Cela signifie que les données influencées par le bruit ne sont pas les mêmes que ceux influencées par la température. Ceci traduit bien la base de données construite où les moteurs silencieux

avaient un impact sur le bruit mais pas les autres paramètres. De même pour les moteurs tempérés dont l'impact de température émise n'avait pas d'influence sur les autres paramètres.

2.2.2.3 Bilan sur les données

Avec la création des deux graphiques (de score et de poids), les données peuvent maintenant être définies ainsi :



Une composante principale consiste donc en un vecteur de score (t) et un vecteur de poids (p). Le score montre la position des données par rapport au modèle et le poids détermine la direction du modèle. Chaque composante principale modélise une fraction de la variation de X .

Les « scores » t_{in} sont les nouvelles variables représentant les anciennes. L'ensemble est noté T .

Les « poids » p'_{in} expriment comment les anciennes données sont combinées linéairement pour former les scores. L'ensemble est noté P' .

Ceci est réalisé sur le même principe avec les composantes principales suivantes, et ainsi de suite.

2.2.3 Gestion de l'erreur du modèle

2.2.3.1 Evaluation de la variation expliquée par le modèle

La proportion de la variation expliquée par le modèle est calculée au travers de l'ensemble des corrélations au carré (R^2). Plus le R^2 est proche de 1, plus le modèle est précis. Cela permet d'évaluer la pertinence du modèle.

Ce qui n'est pas décrit par le modèle sera l'erreur résiduelle ; c'est-à-dire la variation non expliquée par le modèle.

L'ensemble des corrélations au carré (R^2) est calculé ainsi :

$$R^2 = 1 - \text{RSS} / \text{SSX}_{\text{total}}$$

Avec RSS qui représente la variation résiduelle et SSX la variation totale.

$$\text{RSS} = \sum (X_{\text{observé}} - X_{\text{modélisé}})^2$$

Plus on ajoute un nombre important de composantes principales, plus le modèle sera capable de décrire correctement la variation observée des données. Classiquement, un modèle va être construit avec 2 à 5 composantes principales.

2.2.3.2 Evaluation de la capacité du modèle à prédire

Il est possible d'évaluer la capacité du modèle à prédire. Celle-ci est exprimée par le Q^2 .

Elle est estimée en découpant la base de données en différents groupes, puis en remplaçant des données observées d'un groupe par des données prédites par le modèle. Ceci est répété pour les groupes. Ceci permet de calculer la variation résiduelle (PRESS) ainsi :

$$\text{PRESS} = \sum (X_{\text{observé}} - X_{\text{prédite}})^2$$

$$Q^2 = 1 - \text{PRESS} / \text{SSX}_{\text{total}}$$

Il n'y a pas de règles pour déterminer le nombre de groupes car il dépend de la quantité d'observations. Par défaut, le logiciel SIMCA de Umetrics (qui sera utilisé pour réaliser les études dans la suite du document) définit 7 groupes.

2.2.3.3 Détermination du nombre de composantes principales à intégrer au modèle

R^2 est toujours plus grand que Q^2 mais il est nécessaire que la différence entre les 2 valeurs soit proche, sinon cela traduit que le modèle inclut trop de bruit et n'est pas fiable.

Cette évaluation du Q^2 permet d'estimer le nombre de composantes à intégrer dans le modèle [5]. Au départ, plus des composantes sont ajoutées, plus le modèle est précis et donc plus la prédiction est importante. Quand trop de composantes sont ajoutées, le modèle décrit le bruit, la prédiction chute. L'ajout de composantes doit être réalisé jusqu'à obtenir un Q^2 optimal.

On peut représenter cette évolution ainsi :

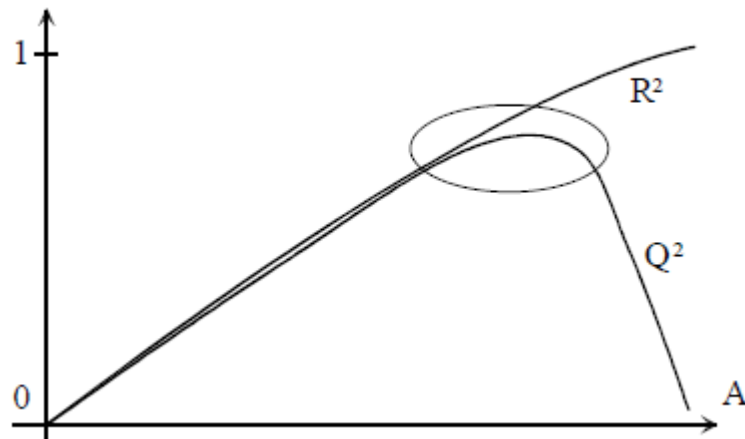


Figure 13 : Evolution du R^2 et Q^2 en fonction de l'ajout de composantes A [4]

2.3 Régression par les moindres carrés partiels (PLS)

Il est également possible de construire des modèles en séparant des données d'entrées (X) d'un système à des données de sorties (Y) de celui-ci. Pour cela, on utilise la régression par les moindres carrés partiels.

Il est habituel de réaliser une régression linéaire entre une donnée d'entrée et de sortie d'un système. La méthode PLS s'adresse aux cas où on dispose de nombreuses données X et une ou plusieurs données Y .

Par exemple, les données Y peuvent représenter les caractéristiques qualités de la production. Les données X représentent quant à elles, toutes les autres données du procédé [2].

Cette méthode permet d'étudier les relations entre X et Y ; et dans un deuxième temps, prédire les nouvelles valeurs de Y à partir de nouvelles valeurs de X [4].

Pour un procédé de fabrication, les données Y peuvent être :

- Le rendement,
- Le taux de fines,
- La performance,
- ...

Cette méthode permet de gérer des données qualitatives et quantitatives. Les variables qualitatives sont alors remplacées par l'ensemble des variables indicatrices de ses modalités.

Dans notre étude moteur, les données d'entrée X sont la vitesse et le type de moteur. Les données Y sont le bruit et la température.

Le type de moteur est une donnée qualitative. Elle sera remplacée par les variables indicatrices qui sont : moteur classique, moteur tempéré, moteur silencieux et moteur classique atypique.

2.3.1 Ajustement des données

La construction est identique à la méthode d'analyse des composantes principales (ACP), sauf que l'on traite deux tables. L'ajustement des données est réalisé pour les tables de données X et Y.

Il peut être nécessaire de centrer ou d'ajuster l'échelle et de centrer les données (voir le chapitre ACP).

2.3.2 Représentations graphique

2.3.2.1 Création du graphique de score

Comme pour la méthodologie ACP, il est nécessaire d'identifier les principales variations des différentes observations. Mais les données sont maintenant représentées soit dans l'espace Y, soit dans l'espace X. Dans chaque espace, il est possible d'identifier la plus importante variation, qui donne la composante principale. Cela revient donc à réaliser une ACP sur les données X et une ACP sur les données Y.

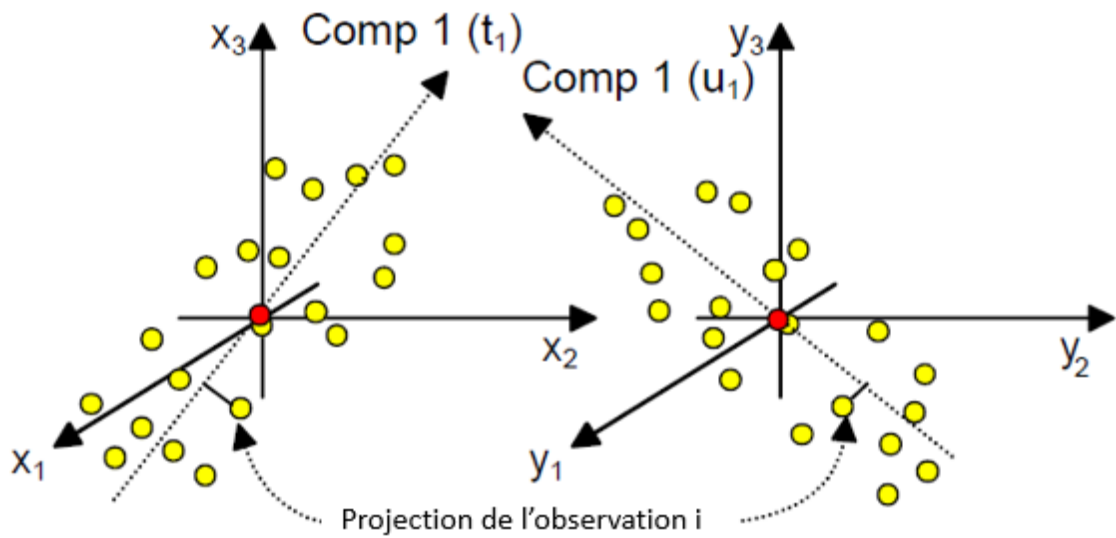


Figure 14 : Représentation dans l'espace d'observation avec une composante principale [4]

Il est ensuite possible de projeter la composante 1 des données $X (t_1)$ et la composante 1 des données $Y (u_1)$ dans l'espace X et Y .

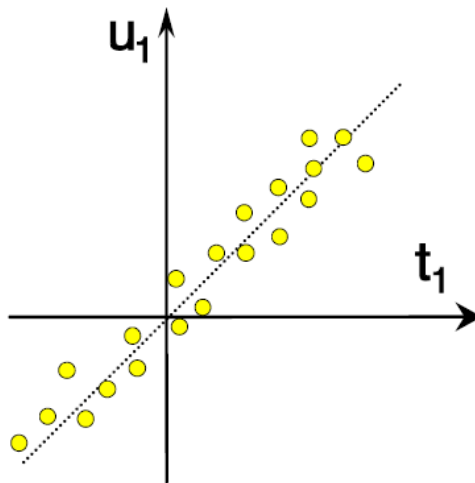


Figure 15 : Projection de selon u_1 et t_1 [4]

La composante des données X va être déterminée de telle sorte qu'elle explique au mieux la variabilité des données Y .

Cette relation peut également être réalisée avec la deuxième composante principale. La corrélation entre les deux composantes est néanmoins moindre puisque la deuxième composante traduit moins de variabilité des données.

2.3.2.2 Création du graphique de poids

De la même manière qu'avec la méthodologie ACP, il est possible de réaliser le graphique du poids des paramètres issues de X et de Y.

Ce graphique va nous permettre d'identifier graphiquement l'influence des paramètres X sur les paramètres Y et donc les paramètres influençant la réussite du procédé.

Exemple avec le modèle fictif :

Nous allons l'illustrer aux travers des données issues de l'étude moteur. Le graphique du poids des variables est présenté dans la figure 16.

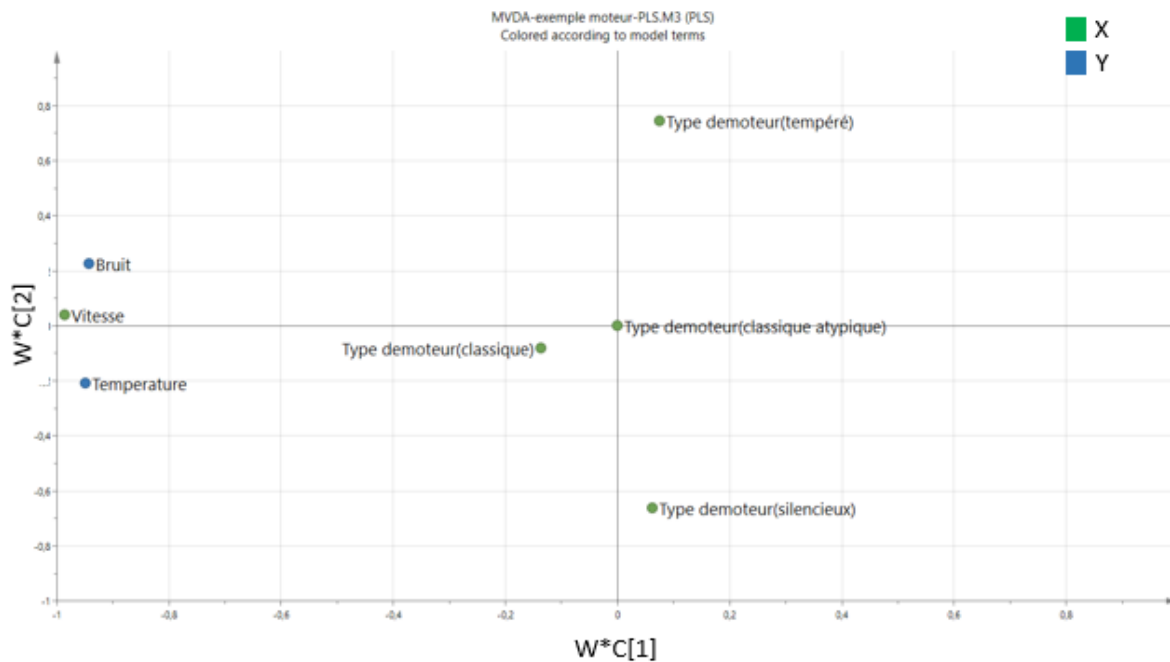


Figure 16 : Graphique de poids - Etude PLS moteur

L'interprétation se fait ainsi :

- Il faut préalablement réaliser une droite passant par les coordonnées [0,0] et par un paramètre Y (par exemple le point bruit sur la figure 16),
- Les paramètres projetés perpendiculairement à la droite et sur la droite qui sont du même côté par rapport au zéro sont corrélés,
- Les paramètres projetés perpendiculairement sur la droite qui sont du côté opposé par rapport au zéro sont anti-corrélés,
- Plus les paramètres sont éloignés du centre 0, plus ils sont importants.

L'interprétation du graphique va donc permettre d'identifier les paramètres qui ont une influence sur le critère observé et le sens de leur influence.

Nous allons réaliser cette analyse avec l'étude moteur en étudiant le facteur Y : Bruit. La représentation graphique annotée est présentée sur la figure 17.

Une ligne bleue est réalisée passant par les coordonnées [0,0] et par le point Bruit entourée en rouge. Les autres paramètres sont ensuite projetés sur cette droite (flèches bleues).

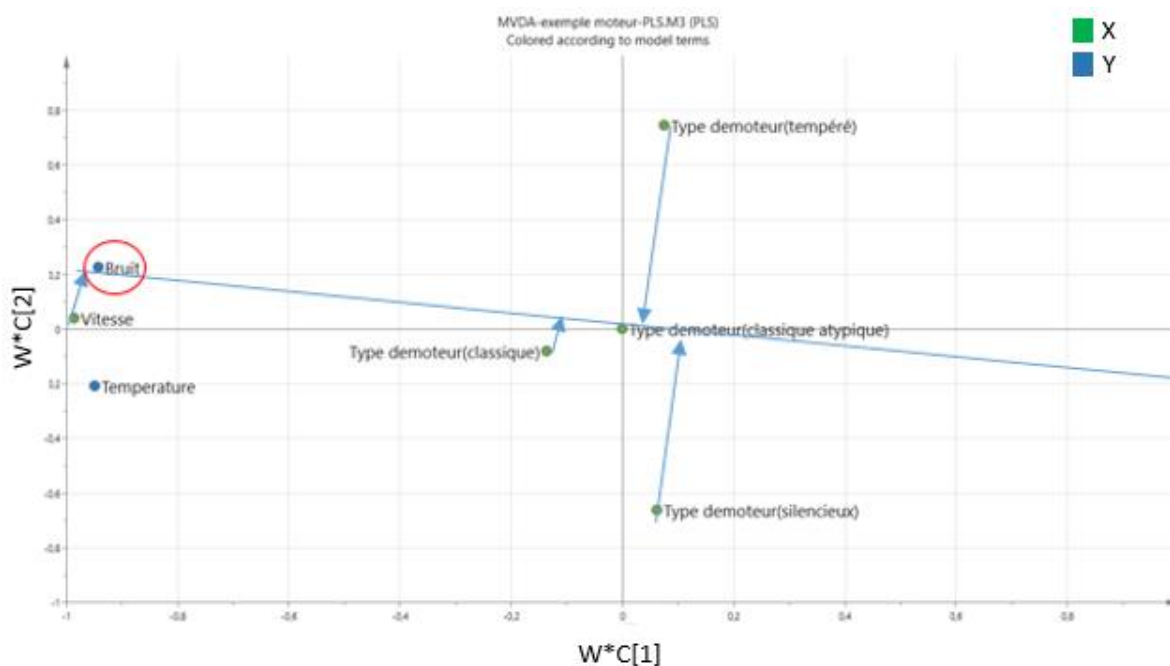


Figure 17 : Représentation du poids des variables de l'étude moteur avec étude du paramètre Bruit

On peut interpréter que la vitesse est corrélée avec le bruit car le point vitesse est projeté du même côté que le paramètre bruit. Plus la vitesse est élevée, plus le moteur semble émettre du bruit. La base de données avait été construite en suivant ce principe.

Les différents types de moteur sont projetés proche du centre 0. Les types de moteur semblent donc influencer également le bruit mais de façon beaucoup moindre.

Le moteur silencieux est anti-corrélé. Ce type de moteur a tendance à diminuer le bruit par rapport aux autres moteurs mais l'impact de la vitesse est prépondérant.

Le moteur classique atypique apparaît au centre car ses données n'ont pas été prises en compte dans l'analyse. En effet, cette observation a été considérée comme atypique dans l'analyse précédente et notée ainsi dans la base de données sur lequel l'analyse PLS a été réalisée.

Cette même analyse peut être réalisée sur l'autre facteur Y : la température. La représentation graphique annotée est présentée dans la figure 18 ci-dessous.

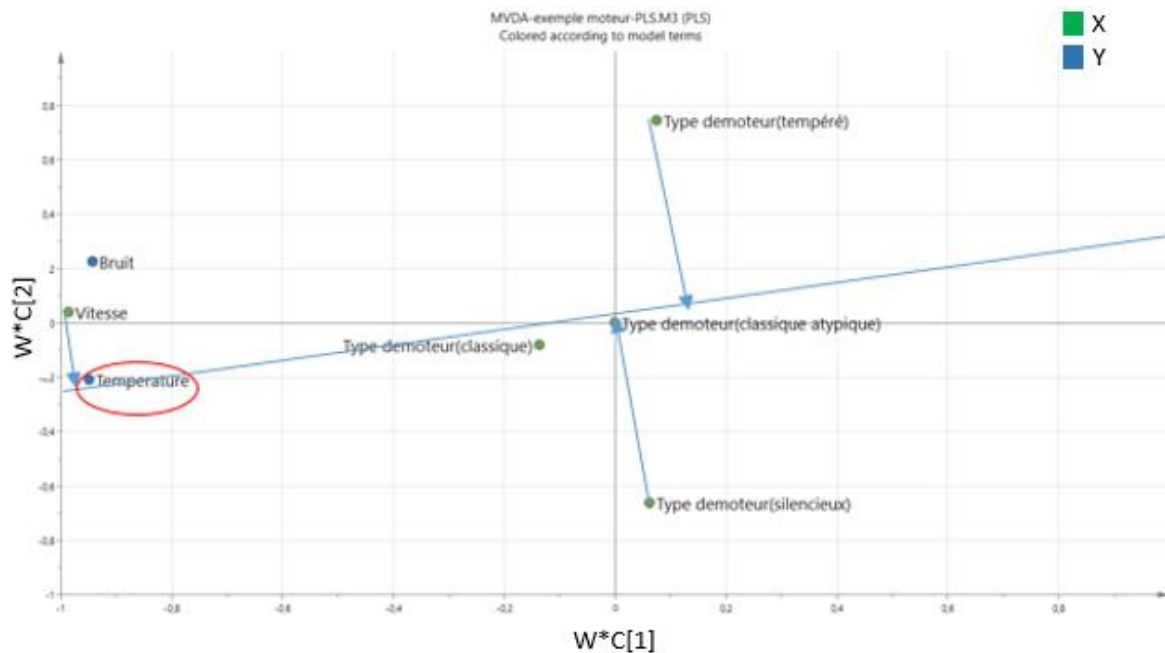


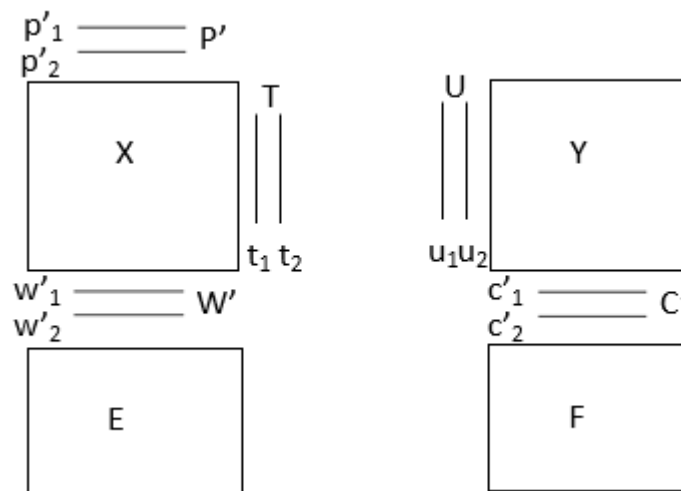
Figure 18 : Représentation du poids des variables de l'étude moteur avec étude par paramètre Température

La vitesse est corrélée avec le paramètre température car sa projection se situe du même côté que le paramètre température. Plus la vitesse est élevée, plus la température est élevée. De plus, le point vitesse est le plus éloigné du centre 0. Ce paramètre est donc le plus influençant sur le résultat de la température.

Le type de moteur semble également influencer la température. La projection du point moteur tempéré se situe à l'opposé par rapport à 0 du point température. Le moteur tempéré est anti-corrélé, c'est-à-dire qu'il est constaté que ce type de moteur fait diminuer la température. Mais son effet est beaucoup moins important que la vitesse car la projection de son point est plus proche du centre que celui de la température.

2.3.2.3 Bilan sur les données

Les données sont définies comme pour le modèle ACP mais en combinant 2 tables :



Avec E = erreur résiduelle de X et F l'erreur résiduelle de Y

T et U représentent les nouvelles variables avec leur poids, respectivement W' et C' .

2.3.3 Gestion de l'erreur du modèle

2.3.3.1 Evaluation de la variation expliquée par le modèle

La proportion de la variation expliquée par le modèle est calculée au travers de l'ensemble des corrélations au carré (R^2). Contrairement au modèle ACP qui estime les variables X, celui-ci estime les variables Y.

Plus le R^2 est proche de 1, plus le modèle est précis. Cela permet d'évaluer la pertinence du modèle.

Ce qui n'est pas décrit par le modèle sera l'erreur résiduelle ; c'est-à-dire la variation non expliquée par le modèle.

L'ensemble des corrélations au carré (R^2) est calculé ainsi :

$$R^2 = 1 - \text{RSS} / \text{SS}_{\text{total}}$$

Avec RSS qui représente la variation résiduelle et SS la variation totale.

$$\text{RSS} = \sum (Y_{\text{observé}} - Y_{\text{modélisé}})^2$$

Plus on ajoute un nombre important de composantes principales, plus le modèle sera capable de décrire correctement la variation des Y en fonction de la variation observée des données X.

2.3.3.2 Evaluation de la capacité du modèle à prédire

Il est possible d'évaluer la capacité du modèle à prédire. Celle-ci est exprimée par le Q^2 .

Elle est estimée en découpant la base de données en différents groupes, puis en remplaçant des données Y observées d'un groupe par des données Y prédites par le modèle. Ceci est répété pour l'ensemble des groupes. Ceci permet de calculer la variation résiduelle (PRESS) ainsi :

$$\text{PRESS} = \sum (Y_{\text{observé}} - Y_{\text{prédite}})^2$$

$$Q^2 = 1 - \text{PRESS} / \text{SS}_{\text{total}}$$

Il n'y a pas de règles pour déterminer le nombre de groupes car il dépend de la quantité d'observations.

2.3.3.3 Détermination du nombre de composantes principales à intégrer au modèle

L'évaluation du Q^2 permet d'estimer le nombre de composantes à intégrer dans le modèle. Celui-ci est déterminé de la même manière que pour le modèle ACP (voir le chapitre 2.2.1.3).

2.4 Exemples d'application des analyses de données multivariées dans l'industrie pharmaceutique

Cette méthodologie d'analyse de données multivariées par projection a déjà été utilisée dans des travaux dans le domaine pharmaceutique et ont été publiés. Nous allons donner quelques exemples d'études dans les domaines d'optimisation de formulations et de procédés de fabrication [1].

2.4.1 Utilisation de l'analyse des composantes principales (ACP)

Cette méthodologie a été utilisée pour étudier différents lubrifiants utilisés pour la formulation de comprimés effervescents [6]. La qualité de la formulation a été évaluée au travers de différentes propriétés physiques. Il a été montré que l'utilisation d'un mélange de L-Leucine et poly-éthylène-glycol 6000 était avantageux par rapport à l'utilisation de lubrifiants conventionnels.

Une autre étude a été conduite pour évaluer un grade expérimental de cellulose microcristalline, et son impact sur la fabrication de pellets par un procédé d'extrusion, pour des formulations contenant une proportion importante de principe actif [7]. Un graphique de score, issue d'une analyse ACP, a été utilisé pour montrer la possibilité de grouper des principes actifs par rapport à leur comportement durant le procédé d'extrusion/sphéronisation.

Une analyse ACP et un graphique de score ont également été utilisés pour évaluer l'influence du type et de la source de huit échantillons de cellulose microcristalline sur les performances d'une remplisseuse de gélules [8].

2.4.2 Utilisation de la régression par les moindres carrés partiels (PLS)

La méthodologie PLS a, par exemple, été utilisée pour étudier l'effet du polymère Eudragit® RS sur le comportement de dissolution de différents principes actifs, en préparant des co-précipités issus d'un séchage d'une solution composée d'un mélange de polymère et de principe actif [9]. L'analyse a permis d'identifier un lien entre les propriétés physico-chimique des principes actifs et le profil de dissolution du co-précipité. Le poids moléculaire et la réfractivité molaire ont été identifiés comme les deux facteurs les plus importants pour influencer le profil de dissolution.

Cette méthodologie a également été utilisée pour étudier la diffusion de l'eau depuis des récipients semi-perméables et contenant des agents de contraste [10]. L'objectif de l'étude était d'établir une relation entre le taux de diffusion de l'eau et les variables comme la température, l'humidité et la zone du récipient. La température et l'humidité ont été identifiées comme les facteurs les plus importants sur le taux de diffusion de l'eau depuis le récipient.

3. PROCÉDÉ DE FABRICATION D'UNE FORME ORALE A LIBÉRATION PROLONGÉE PAR EXTRUSION ET PELLICULAGE

3.1 Présentation

Le procédé de fabrication d'extrudats, pour obtenir des extrudats nus, puis de pelliculage, pour obtenir des extrudats pelliculés, est en réalité une succession d'étapes élémentaires présentées ci-dessous (figure 19).

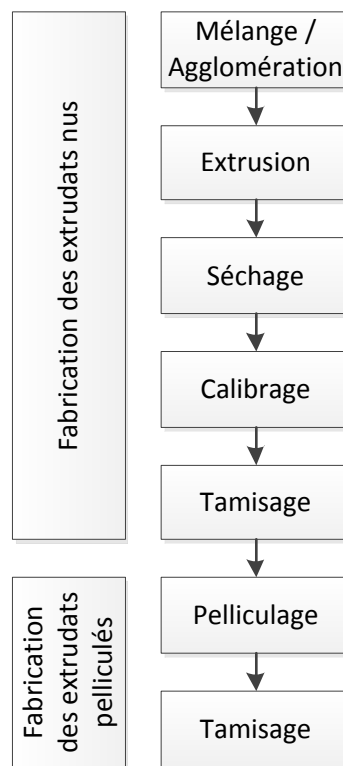


Figure 19 : Etapes élémentaires du procédé

Le principe de chaque phase, ainsi que les équipements utilisés, vont ainsi être présentés ci-après.

3.2 Mélange / Agglomération

3.2.1 Principe

Cette étape consiste à mettre en contact la poudre et une solution de mouillage pour obtenir une masse humide homogène, apte à subir l'extrusion.

Elle va mettre en jeu des interactions solide/liquide, qui sont influencées par les caractéristiques des matières premières et les variables technologiques (forces de cisaillement) données par les différents types d'équipements utilisés.

Cette étape de mouillage va conférer à la poudre les propriétés rhéologiques et cohésives spécifiques nécessaires pour permettre la réalisation d'extrudats à l'étape d'extrusion.

L'agglomération des grains va se réaliser selon quatre étapes [11] :

- Pendulaire : l'espace libre entre les particules est partiellement comblé avec du liquide. Des ponts liquides apparaissent entre les particules. La force de cohésion est donnée par la présence de ces quelques ponts.
- Funiculaire : le nombre de ponts entre les particules augmente. Les espaces vides se comblerent.
- Capillaire : tous les espaces vides sont comblés par du liquide. Des ménisques concaves apparaissent à la surface. La force de cohésion des granules dépend de la pression capillaire.
- Gouttelette : les particules de matière sont suspendues dans le liquide. La force de cohésion ne dépend que de la tension superficielle du liquide.

Les différents états sont représentés ci-dessous :

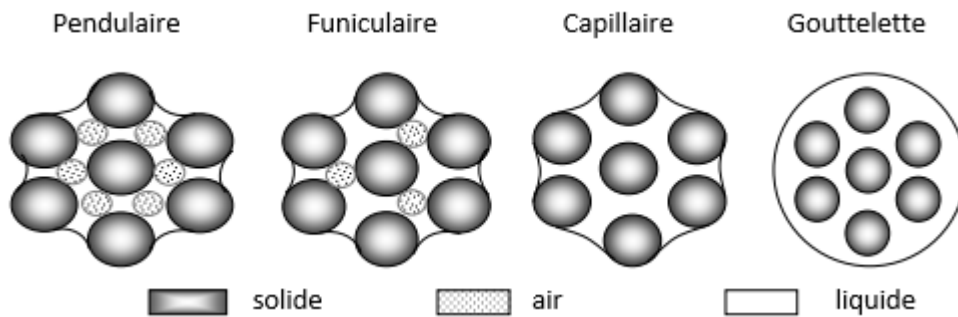


Figure 20 : Les étapes d'agglomération des grains [12]

3.2.2 Types d'équipement – Mélangeurs

3.2.2.1 Critères de choix des mélangeurs

Ils seront choisis et dimensionnés en fonction :

- De la capacité demandée,
- De la densité de la matière à mélanger,
- De la quantité de liquide à incorporer,
- De la performance à atteindre en terme d'homogénéité et de densité de la matière humide,
- Et du besoin de fonctionnement en continu ou par lot.

3.2.2.2 Classification des mélangeurs

Il est possible de classer les mélangeurs en deux catégories, en fonction de leur pouvoir de cisaillement [13].

- Les mélangeurs à faible pouvoir de cisaillement :
 - Mélangeur planétaire,
 - Mélangeur-malaxeur,
 - Mélangeur bi-vis,
 - Mélangeur en V, ...

Avec ces équipements, les temps de mélange seront élevés. Les vitesses de rotation de la cuve ou des rotors seront inférieures à 100 tours par minute.

- Les mélangeurs à haut pouvoir de cisaillement :
 - Mélangeur en cuve,
 - Mélangeur vertical,
 - Mélangeur horizontal.

Avec ces équipements, les temps de mélanges sont très courts, et peuvent descendre à quelques secondes pour les mélangeurs verticaux. Les vitesses de rotation des rotors sont élevées et peuvent atteindre 3500 tours par minutes.

Les mélangeurs verticaux et horizontaux permettent de réaliser un mélange en continu. En raison des avantages cités ci-dessus, ces types de mélangeurs sont maintenant privilégiés.

3.2.2.3 Mélangeur Flexomix

Nous allons détailler le fonctionnement du mélangeur Flexomix du fabricant Hosokawa, car c'est l'équipement qui est utilisé dans l'étude présentée dans la suite de ce document.

C'est un mélangeur vertical fonctionnant en continu et classé dans les équipements à haut pouvoir de cisaillement.

La poudre tombe par gravité dans la chambre de mélange.

Le liquide est pulvérisé par une buse de mouillage sous une certaine pression de gaz (air ou azote).

Ceci permet d'introduire le liquide sous forme de gouttelettes, facilitant le mouillage de la poudre.

Un rotor vertical, présentant des couteaux sur son axe, est présent dans la chambre. Il permet de mettre en contact la poudre et les gouttes de liquide par sa rotation rapide entre 1500 et 3000 tours par minute. Les forces de cisaillement sont importantes.

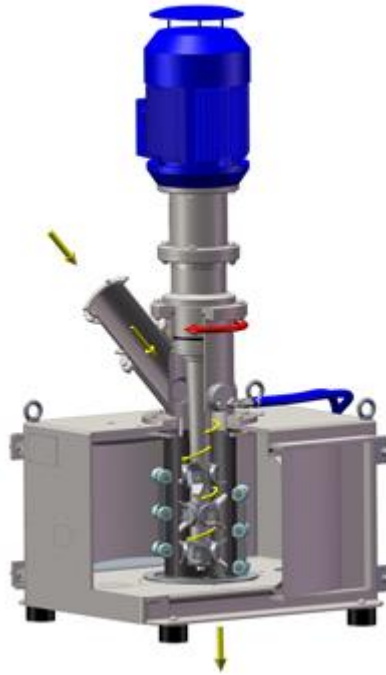


Figure 21: Exemple de mélangeur Flexomix de chez Hosokawa [14]

3.3 Extrusion

L'extrusion est un procédé historiquement très utilisé dans l'industrie métallurgique, des thermoplastiques et alimentaire. Dans l'alimentation, de nombreuses personnes ont déjà utilisé ce procédé en fabriquant, à la maison, des pâtes sous forme de spaghettis.

Ce procédé tend, depuis quelques années, à se développer également dans l'industrie pharmaceutique. Le 29 septembre 1994, un article de l'Usine Nouvelle est publié et présente la mise au point, par BASF, d'un procédé d'extrusion pour la mise en forme pharmaceutique d'un principe actif. Ce procédé, fonctionnant en continu, présente plusieurs avantages :

- Amélioration de l'efficacité thérapeutique par augmentation de la biodisponibilité en solubilisant les molécules dans des polymères qui sont extrudés et qui sont plus facilement absorbés par la paroi intestinale,
- Augmentation de la capacité de production pour une même surface d'équipement utilisé,

- Diminution de la variabilité du produit sortant de l'étape car le procédé continu permet de travailler sur un état stabilisé,
- Diminution des erreurs humaines causées par les démarrages et les arrêts du processus de traitement par lot.

Le procédé d'extrusion peut être classé en deux catégories : à chaud ou à froid.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'extrusion à chaud fait intervenir des matières actives, qui sont mélangées avec des liants thermoplastiques ou des polymères, et qui sont chauffées au-delà de leur température de transition vitreuse ou quelquefois au-delà de leur température de fusion, avant de passer au travers d'un orifice [15]. Cette extrusion permet de convertir les composants, en un produit amorphe, avec une forme et une densité uniforme. Cela permet d'augmenter le profil de dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau.

Ce type d'extrusion n'est pas utilisé dans l'étude qui est présentée par la suite. ; il ne sera donc pas plus développé. Nous nous consacrerons à l'extrusion à froid.

3.3.1 Extrusion à froid - Principe

L'extrusion à froid consiste, quant à elle, à faire passer une masse humide au travers d'une grille afin d'obtenir un ensemble particulaire aggloméré, appelés extrudats [16]. Cette masse est obtenue par mouillage d'une poudre avec un agent de mouillage qui comporte un liant ayant des propriétés agglutinantes.

L'extrusion se réalise à température ambiante. L'élévation de température qui peut être observée est uniquement due à la réalisation de l'extrusion, et non à un apport de chaleur.

Durant l'extrusion, la poudre humide est tout d'abord compressée jusqu'à atteindre un point où elle commence à être transportée au travers d'un orifice pour être extrudée [17,18,19,20]. La masse à extruder doit donc avoir de bonnes propriétés plastiques cohésives et une lubrification

adaptée afin que les particules puissent glisser le long des parois de l'extrudeur, mais également les unes contre les autres ou se cisailer entre elles.

L'extrusion nécessite d'appliquer une force. Celle-ci est égale à la somme de deux effets de pression :

- La pression exercée par la densification de la matière pour passer au travers de l'orifice,
- Et la résistance liée aux effets de friction de la matière contre la paroi de la grille.

Cette pression P s'exprime selon l'équation suivante :

$$P = 2Y \log\left(\frac{D_0}{D}\right) + 4 \tau L/D$$

Avec Y représente la friction liée au débit

D_0 est le diamètre initial d'alimentation de la matière

D est le diamètre de sortie de la grille d'extrusion

τ représente la friction de la matière sur les parois

L est la longueur de la grille

3.3.2 Facteurs influençant l'extrusion à froid

3.3.2.1 Impact de l'eau

L'eau joue un rôle important dans cette étape [17,21]. Elle permet de :

- Créer une cohésion entre les particules,
- Diminuer les frottements entre les particules lors de la phase de réarrangement et faciliter la densification,
- Favoriser le glissement de la matière contre les parois,
- Supporter le stress généré durant le processus de formage.

Grâce à l'équation présentant l'évaluation de la pression exercée durant l'extrusion, on peut constater que l'augmentation de la teneur en eau de la matière à extruder va réduire la pression d'extrusion en diminuant les frottements entre les particules (première partie de l'équation) et en diminuant les frictions sur les parois (deuxième partie de l'équation).

Lors du processus d'extrusion, et selon la pression exercée, la phase liquide peut se redistribuer plus rapidement que le réarrangement physique des particules. Cela peut conduire à des extrudats qui auront une teneur en eau variable, ou présentant un aspect en peau de requin (l'eau ayant migré, les extrudats sont trop secs). Cette redistribution de la phase liquide est dépendante de la quantité et de la viscosité de celle-ci, mais également de la structure de la phase solide, et des paramètres procédés (vitesse d'extrusion, forme de la grille) [22].

Une vitesse d'extrusion élevée va par exemple produire des extrudats ayant une surface plus rugueuse [23]. L'impact de la grille, sera quant à elle, développée plus loin dans le document.

3.3.2.2 Excipients utilisés

Le procédé d'extrusion nécessite d'utiliser des ingrédients qui ont des propriétés particulières :

- Insolubles dans l'eau,
- Une grande capacité d'absorption et de rétention de l'eau,
- Des propriétés de liant,
- Une surface suffisante pour pouvoir interagir avec l'eau et les autres ingrédients du mélange.

Cela permettra de donner, au mélange de poudre mouillée, de bonnes propriétés de lubrification et d'élasticité.

3.3.2.2.1 Cellulose microcristalline

La cellulose microcristalline est l'excipient de choix. Elle interagit physiquement avec l'eau, absorbe celle-ci, et donne, au mélange, les bonnes propriétés d'élasticité. Elle permet également de contrôler les mouvements de l'eau dans la masse humide lors du processus d'extrusion.

La cellulose microcristalline peut être décrite comme une éponge moléculaire [24]. Non seulement, elle peut retenir physiquement une large quantité d'eau dans son réseau fibreux. Mais elle peut également permettre au retrait de l'eau de se réaliser par évaporation et quand elle est soumise à une pression. Pendant l'extrusion, les éponges sont comprimées jusqu'à ce que l'eau soit rejetée et lubrifie le flux de particules à travers l'extrudeur.

Dans les formulations nécessitant une quantité importante de principe actif (plus de 70%), il peut être difficile d'obtenir les bonnes propriétés d'extrusion pour le mélange humide. Il a été démontré, avec un mélange comprenant 80% de principe actif insoluble, que cette difficulté est due à la migration de l'eau durant l'extrusion [25]. Des celluloses microcristalline modifiées peuvent alors être utilisées avec des quantités variables de sodium carboxyméthyle-cellulose. Ces formulations permettent de retenir une plus grande quantité d'eau, et sont capables de réduire la redistribution de celle-ci dans la masse humide quand le mélange est soumis à la pression d'extrusion.

Des excipients alternatifs à la cellulose microcristalline ont été identifiés [23].

3.3.2.2.2 Amidon

Des études ont montrées qu'il était possible de produire des extrudats avec certains grades d'amidon [26,27].

Néanmoins, l'amidon n'apparaît pas être un excipient de choix car il est nécessaire d'ajouter un produit supplémentaire agissant comme liant. De plus, la formulation est moins robuste car la plage, concernant la quantité d'eau à utiliser pour obtenir les bonnes propriétés du mélange humide, est étroite [23].

3.3.2.2.3 Carraghénane K

Cet excipient a été utilisé à hauteur de 20% dans les formulations [28]. Le reste de la formule est composé du principe actif et des remplisseurs comme le lactose ou l'amidon de maïs.

Les inconvénients rapportés sont une faible stabilité mécanique et la possibilité de création d'interactions ioniques.

3.3.2.2.4 Acide pectinique

Cet excipient a pu être utilisé dans les formules pour extrusion avec des concentrations variables en principes actifs pouvant aller jusqu'à 80% [29,30].

Les dérivés pectiniques peu solubles et possédant une faible teneur en méthoxy (4%) ont été identifiés comme étant une bonne alternative à la cellulose microcristalline.

Néanmoins, le procédé a été rapporté comme étant plus sensible aux propriétés des principes actifs et à leur quantité utilisée dans la formule [23].

3.3.2.2.5 Chitosane

Du chitosane, avec un degré élevé de désacétylation (99%) et mouillé avec de l'acide acétique à 0.2N, a montré les meilleurs propriétés d'élasticité de la matière humide [31].

Néanmoins, cet excipient nécessite l'utilisation d'un liquide de mouillage avec un pH spécifique (comme de l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose [HPMC] ou de l'acétate de sodium) ou un agent liant (HPMC). De plus, il est possible qu'il y ait des interactions ioniques avec le principe actif [23].

3.3.2.2.6 Crospovidone

Il a été montré que cet excipient pouvait être utilisé dans des formules contenant jusqu'à 60% de principe actif. Néanmoins, seuls les crospovidones ayant des petites tailles de particules donnent ces résultats [32].

Avec un principe actif peu soluble dans l'eau, l'utilisation de cet excipient permet une libération du principe actif plus rapide qu'avec la cellulose microcristalline [33].

3.3.2.2.7 Oxyde de polyéthylène

Dans des formules avec une concentration en principe actif de 80%, ce polymère donne suffisamment d'élasticité à la matière humide pour permettre le procédé d'extrusion. Néanmoins, il est nécessaire d'ajouter un lubrifiant à la matière humide par l'intermédiaire du méthoxy-polyéthylène glycol de faible poids moléculaire [34].

3.3.2.3 Impact des propriétés des principes actifs

Dans une formulation pour extrusion, les propriétés physiques et chimiques des principes actifs sont importantes. Leurs solubilités dans la phase liquide, ses caractéristiques concernant la taille/forme des particules et ses comportements à la compression peuvent impacter la quantité d'eau nécessaire pour obtenir un mélange avec les bonnes propriétés d'extrusion [35].

L'augmentation de la taille des particules va se traduire par une augmentation de la pression d'extrusion et une redistribution de la phase liquide [36].

La forme des particules est également identifiée comme critique. Di Pretoro a montré qu'une réduction de taille des particules et qu'une modification de la forme des particules permettent de réduire la redistribution de la phase liquide [21].

3.3.2.4 Impact de la grille d'extrusion

La grille d'extrusion joue également un rôle très important sur les caractéristiques des extrudats [18,19,37].

Tout d'abord le ratio entre l'épaisseur et le rayon des trous va impacter l'état de surface. Plus celui-ci est important, plus les extrudats vont être lisses et plus denses. Néanmoins, cela va engendrer une augmentation de la température et de la pression pour permettre l'extrusion.

Par ailleurs, le procédé de fabrication de la grille elle-même a un effet sur les extrudats. Les trous réalisés par poinçonnement (A) ne permettent pas d'extruder aussi facilement toutes les matières comme ceux réalisés par perçage (B) et/ou coniques (C). Ceci est dû à un état de surface moins régulier avec la première technique.

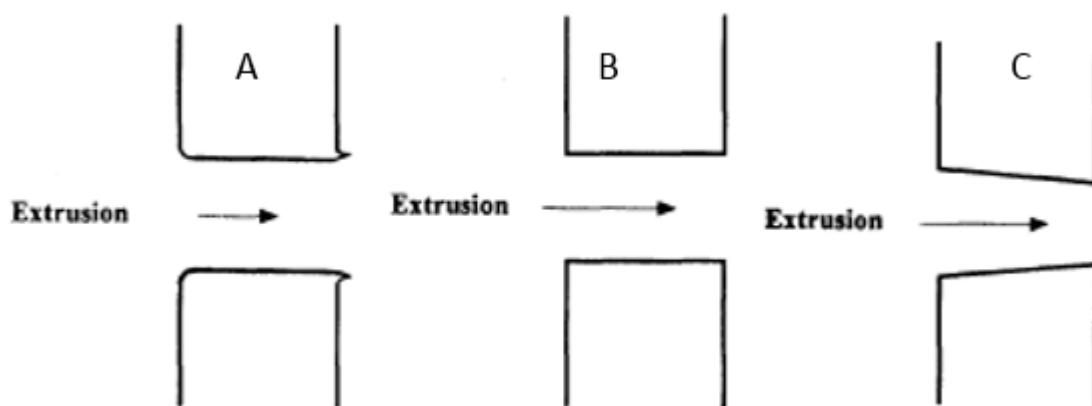


Figure 22 : Différents types de trous de grille [19]

Sur le schéma présenté ci-dessus, on peut constater que le poinçonnement (A) engendre une présence de matière qui est poussée dans le sens du travail. Cette matière va endommager les extrudats.

Les trous coniques (C) permettent de renforcer la compaction de la matière et autorisent l'utilisation de matières qui ne donnent pas des extrudats lisses avec les grilles à trous perforés ou fabriqués par poinçonnement.

3.3.3 Types d'équipement – Extrusion à froid

Il existe de nombreux appareils présentant différents modes de fonctionnement.

Il est possible de les classer en fonction du type d'alimentation utilisée pour transporter la matière humide vers la grille d'extrusion. Cette classification permet de différencier le traitement que subit la matière avant extrusion. Néanmoins, cela ne les traduit pas les différences existantes au niveau du mode d'extrusion.

Les équipements seront donc présentés dans ce document en fonction du mode d'extrusion : frontale ou radiale.

3.3.3.1 Extrudeur à extrusion frontale

L'orifice ou la grille d'extrusion est positionnée perpendiculairement à l'axe de la vis ou au piston d'alimentation. La masse humide est compactée, amenée sous forme densifiée puis forcée à travers la grille d'extrusion.

L'extrusion frontale va mettre en œuvre des forces de cisaillement et de compression plus importantes qu'avec une extrusion radiale. La température atteinte par la matière va être augmentée en raison de la friction importante générée [38].

Les extrudats produits seront plus denses et plus lisses qu'avec une extrusion radiale.

Il existe trois types d'extrudeurs à extrusion frontale différents.

- L'extrudeur à vis :

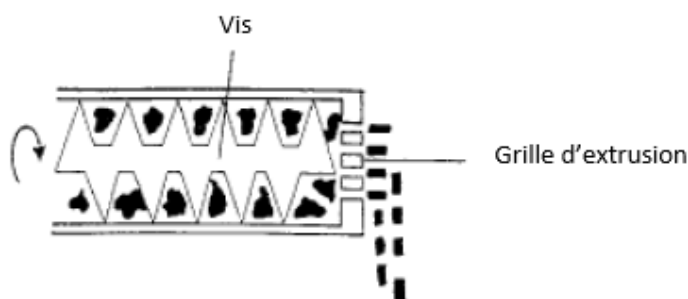


Figure 23 : Extrudeur à vis – frontal [35]

La masse humide est amenée au niveau de la grille par rotation d'une vis sans fin.

Les extrudeur à vis peuvent être constitués d'une mono-vis ou de deux vis. Cette alimentation à l'avantage de permettre le mélange des phases sèches et humides au sein même de l'équipement.

La grille, peut être soit plate, soit en forme de dôme pour augmenter la surface. L'utilisation de cette dernière génère une pression plus faible et produit des extrudats plus faibles en densité et en dureté [38].

- L'extrudeur à roues dentées :

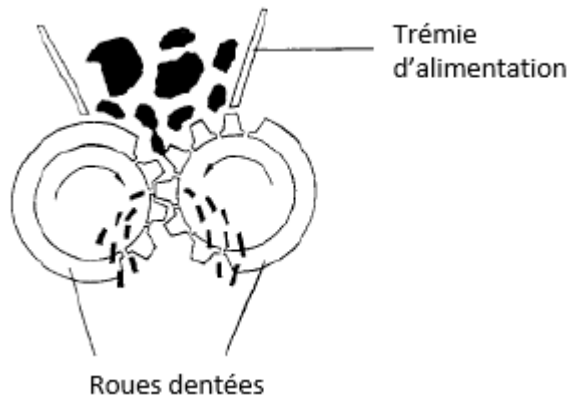


Figure 24 : Extrudeur à roues dentées [35]

L'équipement est constitué de deux roues dentées tournant en sens contraire. Les roues dentées font office également de grille d'extrusion.

L'alimentation est réalisée par gravité.

- L'extrudeur à piston :

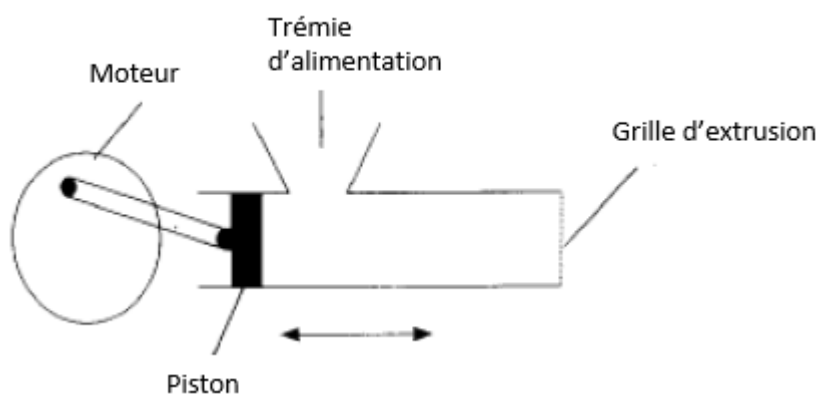


Figure 25 : Extrudeur à piston [35]

Cet équipement n'est utilisé qu'en recherche pour étudier le comportement des formulations [39].

Il ne peut pas être utilisé en production avec un procédé continu.

Un piston comprime la masse humide, qui a été préalablement introduite dans le cylindre, vers la grille d'extrusion.

3.3.3.2 Extrudeur à extrusion radiale

L'extrusion est réalisée perpendiculairement au mouvement de la vis ou au rotor d'alimentation.

La masse humide est compactée et forcée à travers une grille d'extrusion ou un orifice par une action d'essuyage lorsque l'outil passe le long de l'orifice ou la grille.

L'extrusion radiale a plusieurs avantages par rapport à la frontale :

- Capacitaire : la grande surface disponible (liée à l'utilisation de grilles cylindres) permet un débit de produit important pour un même encombrement,
- Utilisation pour des produits thermolabiles car la température transmise à la matière est moindre.

Il existe quatre types d'équipements à extrusion radiale :

- Extrudeur à vis :

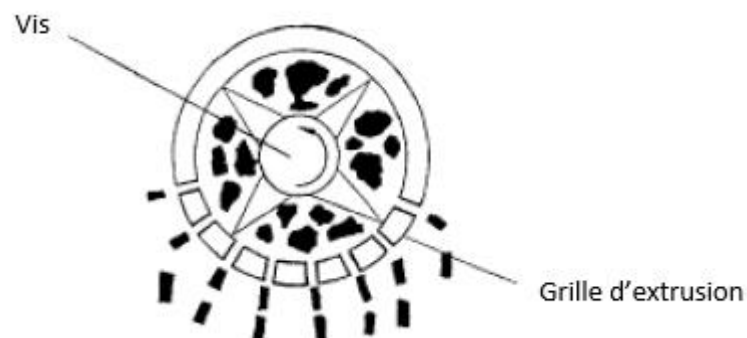


Figure 26 : Extrudeur à vis - radial [35]

La grille est placée autour de la vis. Les extrudats sont produits perpendiculairement au mouvement de la vis.

- Extrudeur à cylindres :

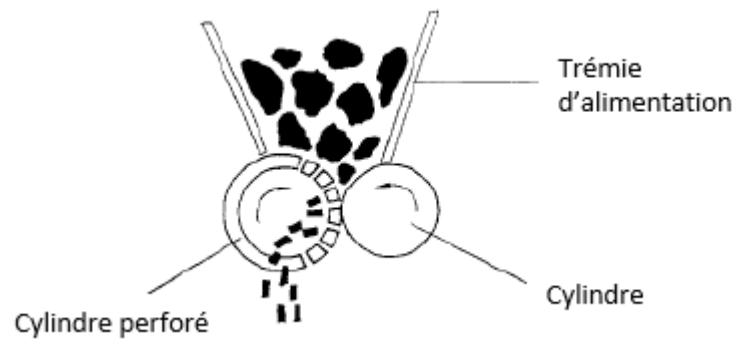


Figure 27 : Extrudeur à cylindres [35]

L'équipement est constitué de deux cylindres tournant en sens contraire. Un cylindre va exercer la pression, tandis que le deuxième est perforé et joue le rôle de la grille d'extrusion.

L'alimentation de la masse humide est gravitaire.

- Extrudeur à rouleaux :

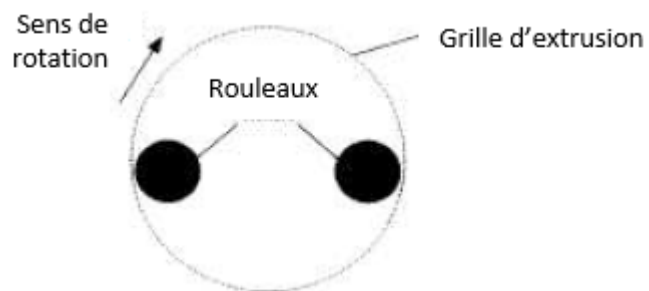


Figure 28 : Extrudeur à rouleaux [35]

L'équipement est constitué par un cylindre perforé autour de deux rouleaux rotatifs. Ces rouleaux poussent la matière humide contre la grille d'extrusion et forcent son passage au travers.

L'alimentation de la masse humide est gravitaire.

- Extrudeur à panier :

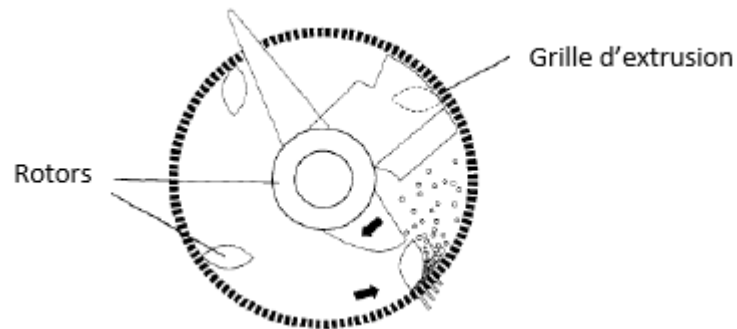


Figure 29 : Extrudeur à panier [35]

Cet équipement est constitué d'un axe rotatif vertical avec des couteaux qui sont situés à l'intérieur d'une grille cylindrique. Les couteaux poussent la matière au niveau de la grille d'extrusion et forcent son passage au travers.

L'alimentation de la masse humide est réalisée par gravité.

Du fait de la grande surface possible pour la grille, ces extrudeurs permettent d'obtenir des débits très élevés.

Après cette étape d'extrusion, la poudre initiale se présente sous forme d'extrudats mais elle est encore mouillée. Il est nécessaire de la sécher.

3.4 Séchage

3.4.1 Principe du séchage

Cette étape consiste à enlever le solvant contenu dans les extrudats afin d'obtenir un taux d'humidité adapté pour le produit et les étapes suivantes.

L'eau contenue dans les extrudats a trois origines [40]:

- Eau de constitution : cette eau fait partie intégrante de la structure de la matière et est liée chimiquement.

- Eau d'adsorption : cette eau provient de l'atmosphère. Les extrudats placés dans une atmosphère à humidité relative définie, vont acquérir une humidité en équilibre avec l'humidité relative de l'atmosphère. La pression de vapeur de l'humidité dans l'extrudat sera égale à la pression partielle de la vapeur d'eau de l'atmosphère.
- Eau de mouillage : cette eau est apportée par la solution de mouillage.

Durant le séchage, l'eau contenue dans l'extrudat va passer à l'état gazeux dans l'atmosphère. Un transfert de chaleur va s'effectuer de l'air vers le produit sous l'effet de la différence de température. Dans le même temps, un transfert d'eau va s'effectuer en sens inverse du fait de l'écart de pression partielle d'eau entre l'air et la surface [41,42]. L'air sert de fluide chauffant et de gaz vecteur d'eau enlevée.

Ce séchage est isenthalpique [43]. L'énergie nécessaire à l'évaporation de l'eau est égale à celle apportée par l'air chaud.

Le séchage se réalise en trois étapes :

- Réchauffement,
- Évaporation à vitesse constante,
- Évaporation à vitesse décroissante.

L'étape de réchauffement correspond à la mise en température de la masse à sécher. Elle est généralement assez courte en temps.

Durant l'étape d'évaporation à vitesse constante, le liquide superficiel ou le liquide qui remonte régulièrement à la surface par diffusion va s'évaporer. La vitesse du séchage est donc équivalente à la vitesse d'évaporation du liquide.

Durant la troisième étape, le liquide remontant à la surface n'est pas suffisant pour compenser l'évaporation qui se produit en surface. Cette vitesse est réduite car l'eau réside dans des capillaires de plus en plus petits.

La cinétique du séchage va être influencée et augmentée par :

- Un apport de calorie,
- Une surface d'échange importante,
- Une faible humidité relative de l'air au contact du produit à sécher,
- Un renouvellement de l'air important autour du produit,
- Une faible pression de l'air.

3.4.2 Types d'équipement - séchage

Il existe 3 types en fonction du procédé d'apport des calories :

- Séchage par la chaleur :

La chaleur est apportée par un fluide gazeux sec et chaud.

Il existe 4 grands types d'équipements de séchage par la chaleur :

- Statique : la matière est immobile, posée dans des plateaux, et de l'air chaud circule autour d'elle. Ce sont des étuves à plateaux.
- Dynamique : la matière est mise en suspension dans l'air chaud. Ce sont des lits fluidisés.
- A bandes transporteuse : la matière est disposée sur un tapis roulant qui va avancer dans un flux d'air chaud.
- Par conduction : la matière est mise en contact d'une surface chaude.

L'avantage des lits fluidisés est la réduction du temps pour la réalisation de l'étape car ils agissent positivement sur les facteurs influençant la cinétique du séchage (la surface d'échange et le renouvellement de l'air).

Il est également possible d'avoir un procédé continu avec des lits fluidisés horizontaux.

- Séchage par rayonnement infrarouge :

Ce séchage consiste à envoyer une radiation sur la matière, ce qui va créer une augmentation de la température. Le séchage se fait alors dans la masse.

- Séchage par agitation moléculaire :

Ce séchage consiste à produire des calories par agitation des molécules d'eau au cœur de la matière.

3.5 Calibrage

Cette étape consiste à réduire la taille des extrudats pour obtenir des granules.

Il existe plusieurs équipements, mais un des plus connus et très utilisé, est le calibrage au travers d'une grille conique. Les extrudats sont poussés au travers de celle-ci grâce à l'accélération centrifuge générée par le rotor. L'alimentation est continue puisque les extrudats passant au travers de la grille tombent par gravité [42].



Figure 30: Principe de calibrage dans un calibreur Quadro Comil [44]

3.5.1 Forme du rotor de calibrage

Le rotor a 3 formes possibles (du côté de la grille) :

- Cylindrique (A) :

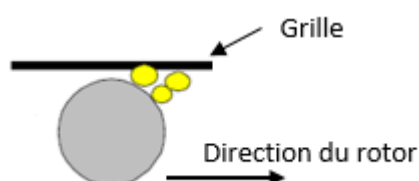


Figure 31 : Présentation du rotor cylindrique

- En biseau orienté inversement à la rotation et avec ou non un biseau également au centre (identifiés respectivement B et C) :

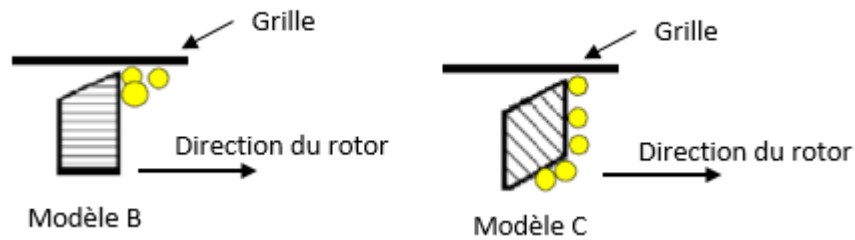


Figure 32 : Représentation des rotors en biseau inversement à la rotation

- En biseau orienté vers la rotation (D) :

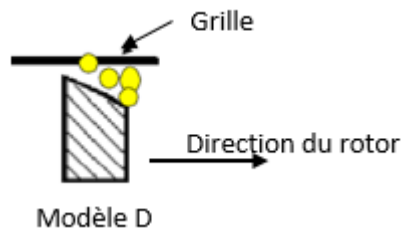


Figure 33 : Représentation du rotor en biseau orienté vers la rotation

La forme des rotors aura une influence sur plusieurs critères :

- Capacité : cela représente la quantité de produit qui peut être traité par l'équipement sur un même intervalle de temps,
- Quantité de fines générées : cela représente la propension à générer de la poudre fine.
- Pression sur la grille : cela représente la force exercée par le produit sur la grille.

Les types de rotor peuvent être comparés les uns aux autres afin d'identifier leurs avantages et inconvénients respectifs sur ces différents critères. La comparaison est réalisée pour une vitesse de rotation identique des rotors.

- Rotor A : celui-ci est rond et correspond au rotor standard car il n'a pas d'impact fort sur les 3 critères d'évaluation. Il a un effet moyen en comparaison avec les autres. Sa forme ronde permet d'exercer une légère pression du produit en direction de la grille.

- Rotor B : la forme est en biseau au niveau de la grille mais présente une surface plane dans le sens de la rotation. Il n'exerce pas de pression du produit en direction de la grille. La capacité est donc négativement impactée tandis que la propension à générer des fines est diminuée.

- Rotor C : la forme en biseau à l'opposé de la grille entraîne une évacuation de la matière à contre-sens ; la capacité en est impactée négativement. La matière ayant tendance à rester longtemps dans le calibre, le taux de fine générée est augmenté. La pression sur la grille est également réduite en raison de la faible quantité de matière amenée vers la grille.

- Rotor D : la forme en biseau a tendance à rapporter la matière au niveau de la grille. La capacité est donc augmentée, tout comme la force exercée sur la grille. La quantité de fine peut être importante car le produit va être « forcé » à passer au travers de la grille, sans avoir le temps de se positionner dans un sens favorable.

Un résumé des impacts des rotors sur les caractéristiques est présenté dans le tableau I ci-dessous :

Tableau II : Impact des rotors sur les principales caractéristiques

Caractéristiques	Types de rotor			
	A	B	C	D
Capacité	+++	++	+	++++
Fine	+++	++++	++	+
Pression sur la grille	+++	++	+	++++

Cette synthèse doit servir de base pour initier un choix. Néanmoins, les caractéristiques doivent être vérifiées avec le produit concerné.

3.5.2 Vitesse du rotor de calibrage

La vitesse de rotation du rotor sera également un élément pouvant modifier les caractéristiques des grains sortant de l'équipement. Il est nécessaire de calculer la vitesse tangentielle et non la vitesse en rotation par minute afin de pouvoir comparer les conditions de fonctionnement de 2 équipements différents.

La correspondance entre la vitesse de rotation et la vitesse tangentielle est donnée par l'équation suivante :

$$V = \frac{\pi D V_r}{60}$$

Avec V = vitesse tangentielle en m/s

D = diamètre de la grille en m

V_r = vitesse de rotation en (tr/min)

3.5.3 La forme de la grille du calibreur

La grille de calibrage peut également être lisse ou râpeuse et présenter des trous de différents diamètres. Ces caractéristiques seront définies en fonction du produit entrant et de celles voulues pour le produit sortant.

Plus les trous auront un diamètre petit, plus la réduction de la taille des particules sera importante. La grille râpeuse génèrera plus de fines particules et sera utilisée pour faciliter le passage du produit.

3.6 Tamisage

Cette étape consiste à sélectionner les granules en fonction de leur taille. Les granules passent au travers de grilles perforées de diamètres différents. Les grosses particules sont retenues au-dessus de la grille tandis que les plus petites passent en dessous.

En fonction de la sélection désirée, plusieurs grilles peuvent être superposées.

Afin de permettre le passage du produit au travers des grilles, un mouvement tridimensionnel ou vibratoire est généré.

Afin d'éviter le colmatage des grilles pour les produits fins, une vibration par ultrason peut être ajoutée.

Un exemple d'équipement Allgaier est présenté ci-dessous. Il peut être équipé d'un accessoire permettant la vibration par ultrason de la grille.



Figure 34 : Tamiseur pour Pharmacie [45]

3.7 Le pelliculage

3.7.1 Principe du pelliculage

L'objectif de cette étape de pelliculage est de recouvrir chaque particule par une couche de produit solide ayant une fonction particulière.

La matière solide est amenée sur chaque granule par pulvérisation. Le solvant ayant servi de transport est alors évaporé pour ne laisser que la matière solide. Au fur et à mesure, un film se forme et vient envelopper le produit [46].

Le processus de pelliculage est illustré dans le schéma ci-dessous (figure 32).

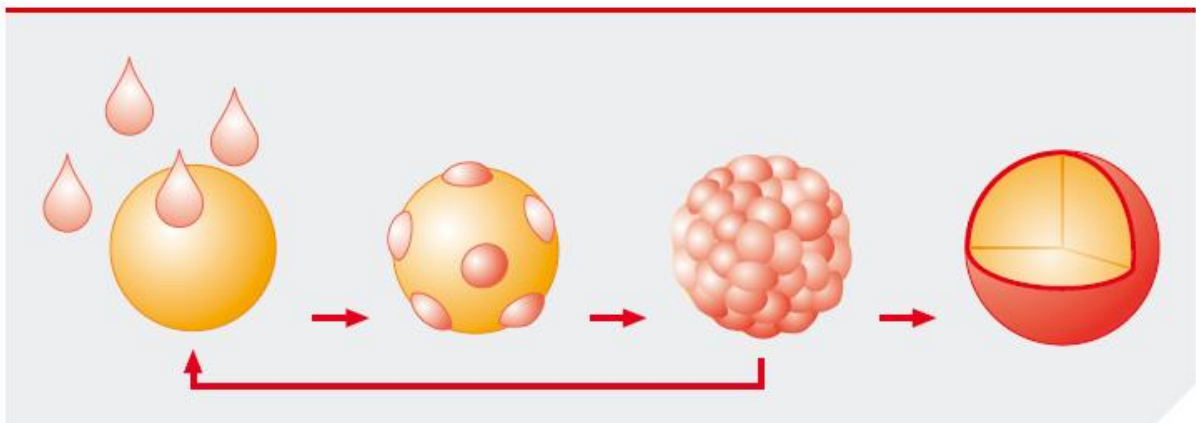


Figure 35 : Schéma du processus de pelliculage [47]

Le solvant peut-être à base aqueuse ou organique. Il est choisi en fonction de la matière solide à appliquer et de sa compatibilité. Ce choix influence les contraintes appliquées sur l'équipement (lié au risque d'explosivité) ainsi que les temps du procédé (un solvant aqueux s'évaporerait plus difficilement).

L'objectif de cette étape peut être multiple :

- Augmenter la stabilité du produit,
- Masquer le goût,

- Améliorer l'aspect de surface,
- Modifier la libération du principe actif en augmentant ou diminuant la cinétique de dissolution.

Plusieurs paramètres du procédé de pelliculage sont critiques [48,49,50,51] :

- Cinétique d'évaporation du solvant :

Ce paramètre est influencé par la température et le débit de l'air. En effet, ces deux paramètres apportent la puissance calorifique nécessaire à l'évaporation du solvant. Un séchage trop lent peut engendrer un collage entre les produits, tandis qu'un séchage trop rapide risque de fragiliser le film.

- La taille des gouttelettes :

La taille est influencée par le diamètre de la buse, le débit de pulvérisation et la pression d'air d'atomisation.

Le débit de pulvérisation et la pression d'air d'atomisation influencent de manière inverse la taille des gouttes, tandis que le diamètre de la buse l'influence directement et dans le même sens.

Ces paramètres vont également impacter la vitesse de déplacement de la gouttelette et le risque d'obstruction de la buse.

- La concentration de la solution de pelliculage :

Ce paramètre influence la qualité du pelliculage. Celui-ci interagit avec le débit d'air et la pression de pulvérisation. Il est préférable d'utiliser une solution faiblement concentrée.

3.7.2 Types d'équipements - Pelliculage

Il existe deux grands types d'équipements : les turbines ou les lits d'air fluidisés.

3.7.2.1 Turbine de pelliculage

Les produits sont introduits dans une cuve qui est en rotation pour permettre le renouvellement de la surface en contact avec la/les buse(s) de pulvérisation.

Les calories sont apportées par l'air qui est introduit soit par l'ouverture principale, soit au travers de la cuve perforée.

Dans ces équipements, la vitesse de rotation de la cuve ainsi que la distance entre la buse de pulvérisation et le lit de produit, sont deux paramètres complémentaires à ceux décrits précédemment et qui influencent la qualité du pelliculage.

Un principe de turbine est présenté en figure 36 :

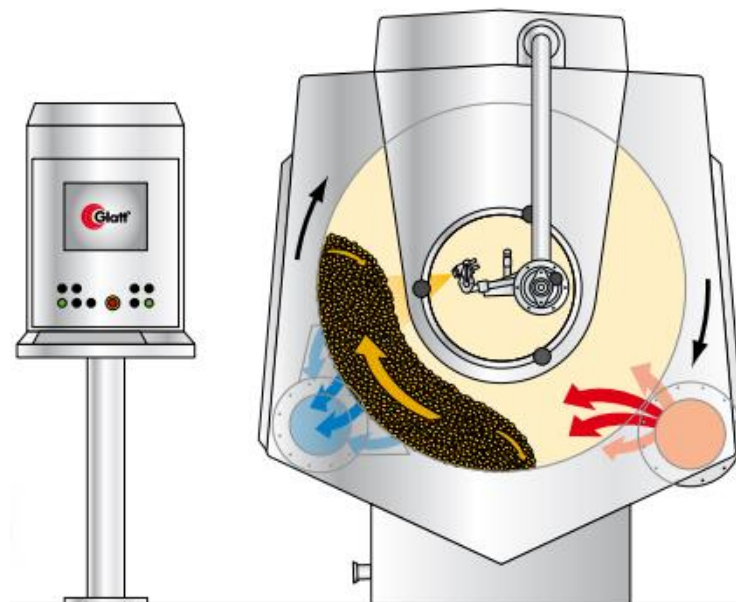


Figure 36 : Pelliculage en turbine Glatt [52]

3.7.2.2 Lit d'air fluidisé

Les produits sont introduits dans une cuve perforée sur la partie inférieure afin de permettre au flux d'air de passer au travers et de les soulever grâce à la force aérodynamique.

Ces équipements sont plus adaptés pour les produits de faible taille comme des granules ou pellets.

Dans le cas d'un pelliculage, la ou les buses de pulvérisation sont préférentiellement positionnées en bas de la cuve. Néanmoins, il est possible de placer les buses en haut. Le sprayage se réalise alors à contre-courant du flux d'air.

Un mouvement est donné grâce à la perforation de la grille inférieure et à l'air entrant, afin de permettre aux produits de passer régulièrement devant les buses de pulvérisation.

Un schéma de lit d'air fluidisé pour pelliculage est présenté ci-dessous (figure 37) :

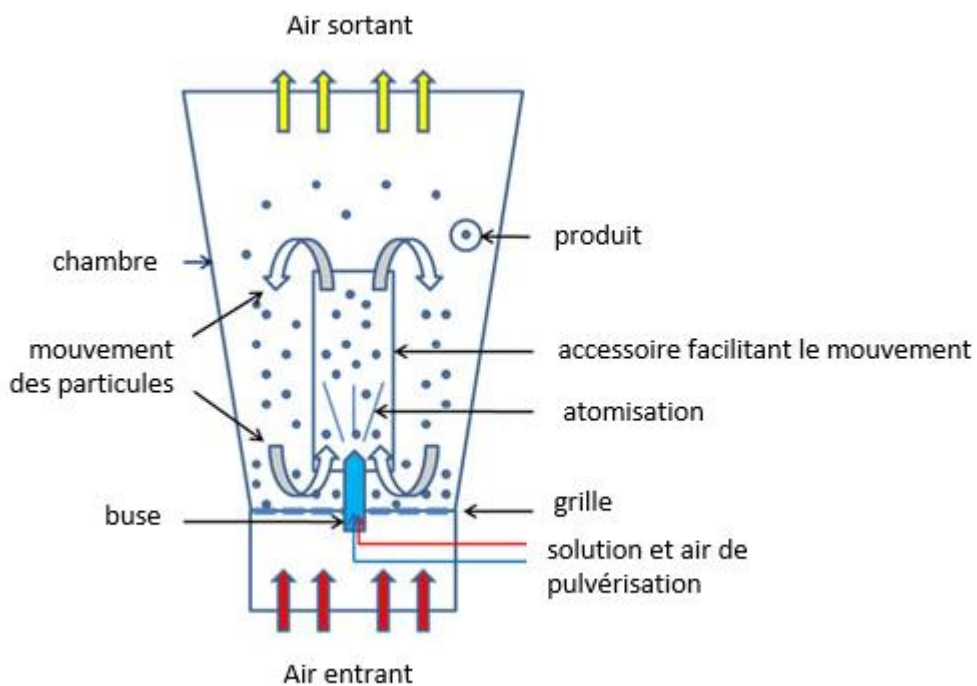


Figure 37 : Schéma d'un lit d'air fluidisé pour pelliculage [d'après 53]

4. CARACTÉRISATION RHÉOLOGIQUE DES POUDRES

Différentes études ont montrées que la réussite des différents procédés élémentaires (mélange et extrusion) est dépendante des caractéristiques de la poudre ou de la masse humide entrant dans ceux-ci.

Au niveau du mélange en continu, A. Vanarase a étudié l'impact des propriétés rhéologiques de la poudre sur cette étape [54]. Il y conclut que le temps de résidence dans le mélangeur (mélangeur mono-vis ou calibre) est affecté par la densité de la matière. Quant à la dispersion, elle est affectée par les propriétés cohésives de la poudre.

Au niveau de l'extrusion, les études portent sur l'évaluation rhéologique de la masse humide. Ses propriétés de cisaillement et de viscosité ont un impact sur l'aptitude à l'extrusion [20,37,55]. Avec différentes celluloses microcristalline, l'impact de la taille des particules n'apparaît pas important sur la capacité de cisaillement et d'élasticité de la masse humide. Par contre, la source a un impact. Une autre étude [56], réalisée avec une masse humide à base d'amidon de pomme de terre, montre que la taille des particules a une grande influence sur le comportement de la matière lors de l'extrusion et du cisaillement de celle-ci dans la grille.

De même, à l'issue de l'extrusion, la matière doit avoir assez de cohésion pour former un extrudat solide. P. Heng [57] a montré que deux types de celluloses microcristalline, mélangés avec de l'eau pour obtenir une masse humide pour extrusion avaient des propriétés cohésives différentes. Des ajustements d'eau étaient nécessaires pour réaliser une extrusion et une sphéronisation satisfaisante.

Di Pretoro [21,58] a également montré que le comportement d'un principe actif, lors de la phase d'extrusion est très dépendant de la caractéristique granulométrique de la matière. Sur des principes actifs, dont la forme des cristaux est en aiguille, la réalisation d'une micronisation en amont de l'extrusion permet de réduire/prévenir les bouchages au niveau de la grille d'extrusion

et d'augmenter la robustesse du procédé d'extrusion. La micronisation agit sur la forme et la taille des particules.

Il apparait donc important de caractériser la matière entrante du procédé en terme de rhéologie.

4.1 Etude rhéologique

Nous avons choisi de la caractériser la matière entrante au moyen d'un rhéomètre de la société Freemann Technologie, le FT4.



Figure 38 : FT4 de la société Freemann Technology [59]

Cet appareil permet de réaliser plusieurs tests qui vont être décrits ci-dessous et permettent de caractériser le comportement des poudres [59].

4.1.1 Test de Densité

La densité représente la relation entre la masse et le volume occupé par la matière.

La poudre est introduite dans une colonne dont le volume est connu. La partie supérieure de la colonne coulisse sur un axe de rotation pour ajuster le volume de la poudre introduite.

La masse est mesurée par l'appareil.

La densité est ensuite calculée par l'équipement.



Figure 39 : Principe de mesure de la densité avec le FT4 [59]

Evaluation de l'impact potentiel sur les procédés étudiés :

La densité a été identifiée comme un paramètre pouvant impacter la phase de mélange [54] au travers du temps de résidence.

4.1.2 Test de Compressibilité

La compressibilité représente la capacité de la poudre à diminuer son volume sous l'action d'une force exercée et qui augmente dans le temps.

La poudre est introduite dans la colonne. Le piston est ensuite actionné. Celui-ci est ventilé pour permettre à l'air de s'échapper de la poudre et ne pas modifier les résultats.

Différentes pressions sont utilisées et l'appareil rend donc plusieurs résultats à chaque réalisation de la mesure.

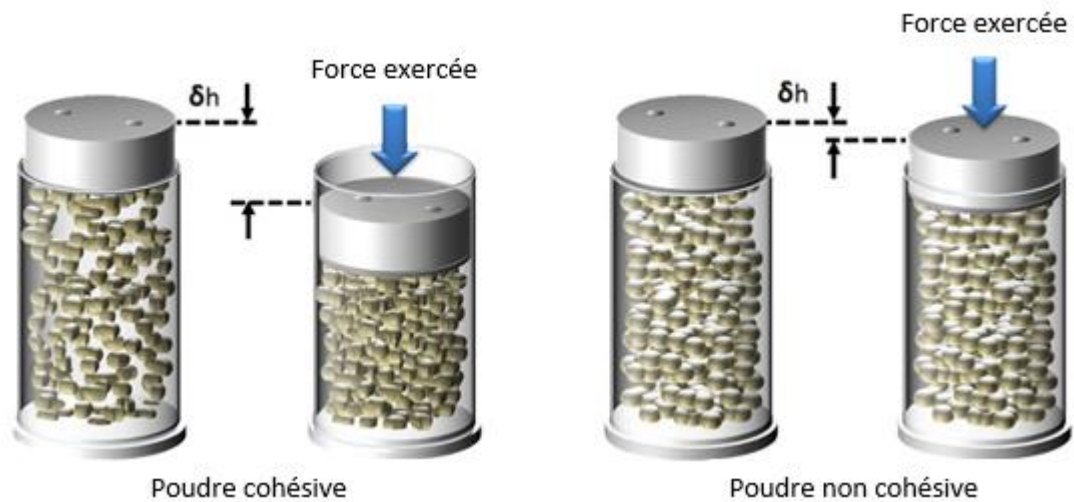


Figure 40 : Principe de mesure de la compressibilité avec le FT4 [59]

Evaluation de l'impact potentiel sur les procédés étudiés :

L'extrusion consistant à faire passer une masse humide au travers d'un orifice, la matière doit se compacter. De même, il est nécessaire que l'extrudat ait une bonne propriété cohésive pour être robuste.

4.1.3 Test de Perméabilité à l'air

La perméabilité à l'air représente la résistance de la poudre au passage d'un flux d'air sous une force exercée. Pour effectuer la mesure, le piston exerce une force sur la partie supérieure de la poudre tandis que l'air circule au travers de celle-ci. La différence de pression entre la partie supérieure et inférieure représente la perméabilité.

Cela va traduire l'énergie nécessaire pour évacuer l'air comprise dans la poudre lors de la mise sous-contrainte de celle-ci.



Figure 41 : Principe de mesure de la perméabilité à l'air avec le FT4 [59]

La perméabilité est calculée selon l'équation suivante :

$$k = \frac{q\mu L}{\Delta P}$$

avec k = Perméabilité (cm^2)

q = débit d'air (cm/s)

μ = viscosité de l'air (Pa.s)

L = longueur du lit de poudre

ΔP = Différence de pression au travers du lit de poudre (mbar)

Evaluation de l'impact potentiel sur les procédés étudiés :

Au niveau de l'extrusion, si l'air a du mal à s'évacuer, la compaction de la matière pourrait être difficile. Néanmoins, au niveau de cette étape, la matière est déjà mouillée. Il est donc fort probable que ce paramètre soit sans influence dans notre cas étudié de fabrication d'extrudats.

4.1.4 Test de cisaillement

Sous une force donnée, une force de cisaillement horizontale est appliquée jusqu'à créer un mouvement de la couche supérieure de la poudre. Différentes forces sont appliquées et comparées.



Figure 42 : Principe de réalisation du test de cisaillement avec le FT4 [59]

Evaluation de l'impact potentiel sur les procédés étudiés :

Lors de l'étape d'extrusion, la matière doit se réarranger pour passer au travers de l'orifice. Des forces de cisaillement sont alors mises en jeu.

4.1.5 Test de Friction des parois – forces d'adhésion

Le test est similaire à celui du test de cisaillement mais la force de résistance est celle entre la poudre et les parois de l'équipement plutôt qu'entre 2 couches de poudres.

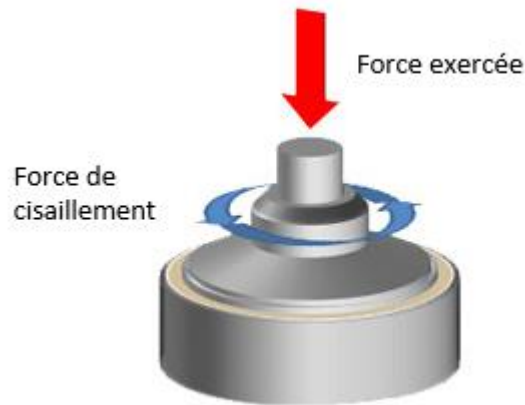


Figure 43 : Principe du test de friction des parois avec le FT4 [59]

Evaluation de l'impact potentiel sur les procédés étudiés :

Lors de l'étape d'extrusion, la matière doit passer au travers de l'orifice. La matière va donc interagir avec les parois. Néanmoins, c'est une masse humide qui va être compressée et non directement la poudre. L'eau va agir en tant que lubrifiant. Ce paramètre risque donc d'être sans influence.

4.1.6 Test d'Aération

L'énergie d'aération est l'énergie nécessaire pour bouger l'agitateur, qui est placé au-dessus du lit de poudre, et qui est parcouru par un débit d'air croissant.

Le test est dynamique car la mesure est réalisée alors que la poudre est en mouvement.

Ce test permet de mesurer les forces de cohésion de la poudre.

Pour des poudres avec des faibles forces de cohésion, l'énergie d'aération tend vers 0 car la poudre est complètement en suspension.

Pour les poudres avec des fortes forces de cohésion, les forces entre les particules empêchent leur séparation. Un chemin préférentiel se forme pour permettre le passage de l'air ; l'énergie d'aération reste donc importante.

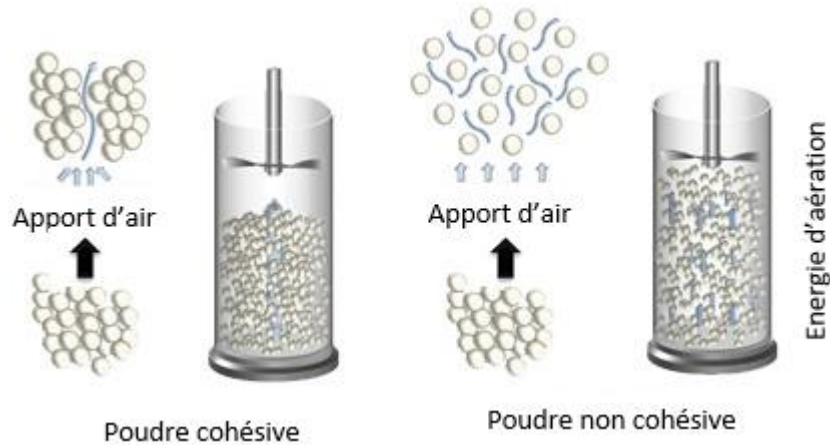


Figure 44 : Principe du test d'aération avec le FT4 [59]

Evaluation de l'impact potentiel sur les procédés étudiés :

Le mélangeur utilisé pour le procédé étudié est un mélangeur Flexomix dont la particularité est de réaliser le mélange avec la poudre qui s'écoule par gravité (voir la présentation de l'équipement en 3.2.2.3). On peut penser que l'écoulement de la matière, lors de la traversée par gravité du mélangeur, et donc sa répartition au sein du mélangeur pourrait être impacté par ce paramètre. Une mauvaise répartition pourrait se traduire par une mauvaise homogénéité de la matière humide et donc un comportement lors de l'extrusion variable (comme montré par A. Vanarase sur un mélangeur horizontal [54]). La probabilité est néanmoins faible comme tenu de la présence du rotor à haut pouvoir de cisaillement qui a pour objectif de mettre en contact la poudre et la solution de mouillage.

4.2 Test de Répartition granulométrique

L'introduction de ce chapitre a montré l'importance de ce paramètre sur le comportement de la matière lors des phases de mélange et d'extrusion.

La répartition granulométrique des particules permet de définir la taille de celles-ci.

Elle est exprimée habituellement au travers de 3 valeurs :

$D_{10\%}$: 10% des particules ont une taille inférieure ou égale à la valeur,

$D_{50\%}$: 50% des particules ont une taille inférieure ou égale à la valeur,

$D_{90\%}$: 90% des particules ont une taille inférieure ou égale à la valeur.

On évalue également la polydispersité (« span » en anglais), qui représente l'étalement de la distribution granulométrique.

Il est calculé ainsi :

$$span = \frac{D(90\%) - D(10\%)}{D(50\%)}$$

Trois méthodologies sont classiquement utilisées et détaillées ci-après.

4.2.1 Test de tamisage

Le tamisage est une technique utilisée très ancienne et est considérée comme grossière. Elle consiste à trier la poudre en fonction de la taille de celle-ci, par passage successif au travers de tamis de mailles de plus en plus étroites [60].

Sous l'effet de la vibration, les particules vont vaincre les forces superficielles de cohésion ou d'adhésion qui les poussent à s'agglutiner ou à adhérer au tamis, et vont passer au travers des grilles sous l'effet de leur poids. Classiquement, les particules de taille inférieure à 75µm sont trop légères pour être utilisées avec cette technique.

Le tri est effectué plus généralement en fonction de la largeur et du diamètre de la particule ; ensuite seulement par la longueur.

Il est nécessaire d'avoir une prise d'échantillon relativement importante afin d'avoir un résultat représentatif.

Afin de connaître la répartition, un ensemble de tamis est empilé par ordre décroissant de finesse. Cet empilement est ensuite agité pendant un temps déterminé. Puis chaque quantité de produit restant sur chaque tamis est pesée.

Les tamis doivent être choisis afin de couvrir l'ensemble de la plage granulométrique de l'échantillon à analyser. La Pharmacopée Européenne [60] recommande d'empiler des tamis présentant une croissance de $\sqrt{2}$ pour la surface de l'ouverture de la maille.

Les tamis doivent être en matière inerte afin de ne pas interagir et limiter l'adhésion des particules ; ce qui fausserait les résultats. L'acier inoxydable est habituellement utilisé.

Ci-dessous (figure 45) est présenté un exemple d'empilement de tamis de la société N-Wissem GmbH.



Figure 45 : Exemple de tamis (N-Wissem GmbH) [61]

4.2.2 Analyse d'image

Un appareil réalise une image qui est analysée.

Un échantillon est positionné sur une plaque de verre, et une photo est prise en 2 dimensions.

L'appareil analyse la taille et l'état de surface des particules en réalisant une capture pour une modélisation.

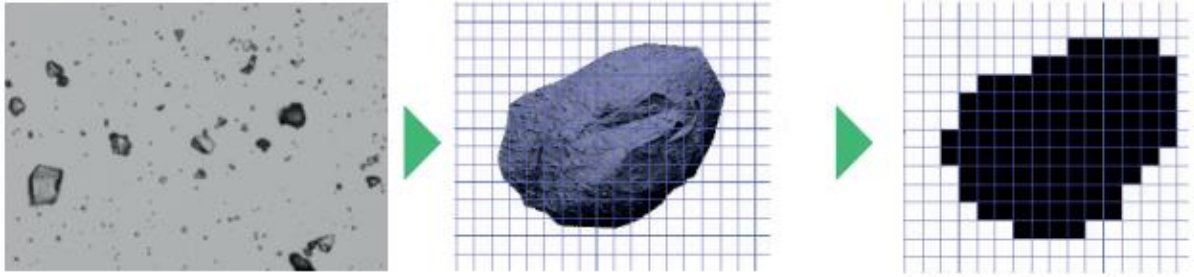


Figure 46 : Illustration d'un traitement d'image avec un analyseur d'image (appareil utilisé : Morphology) [62]

Les deux principaux avantages de l'utilisation de cette méthodologie par rapport à l'utilisation de tamis en étage, est la possibilité de mesurer des produits de petite taille et de forme non sphérique. En effet, dans le dernier cas, certaines particules cylindriques vont profiter de leur diamètre plus petit que leur longueur pour passer au travers de la maille. La mesure par le test de tamisage est donc faussée.

Cette méthode permet également de donner des indicateurs sur la forme des particules en donnant un score de convexité, de circularité, et d'élongation.

4.2.3 Méthode de diffraction laser

Cette méthode mesure les distributions granulométriques des particules en mesurant la variation angulaire de l'intensité de lumière diffusée lorsqu'un faisceau laser traverse un échantillon de particules dispersées [63,64]. Elle ne mesure donc pas individuellement les particules.

Les grosses particules diffusent la lumière à de petits angles par rapport au faisceau laser et les petites particules diffusent la lumière à des angles supérieurs.

Les données relatives à l'intensité diffusée en fonction de l'angle sont analysées pour calculer la taille des particules qui ont créé l'image de diffraction.

Cette méthode repose sur la théorie de Mie [65,66] sur la diffusion de la lumière en considérant les particules comme des sphères et ayant le même volume que les particules analysées.

Les appareils sont constitués de 3 éléments :

- Le laser (émission de lumière),
- La zone où est placé l'échantillon et qui est traversée par la lumière,
- Les détecteurs placés avec différents angles.

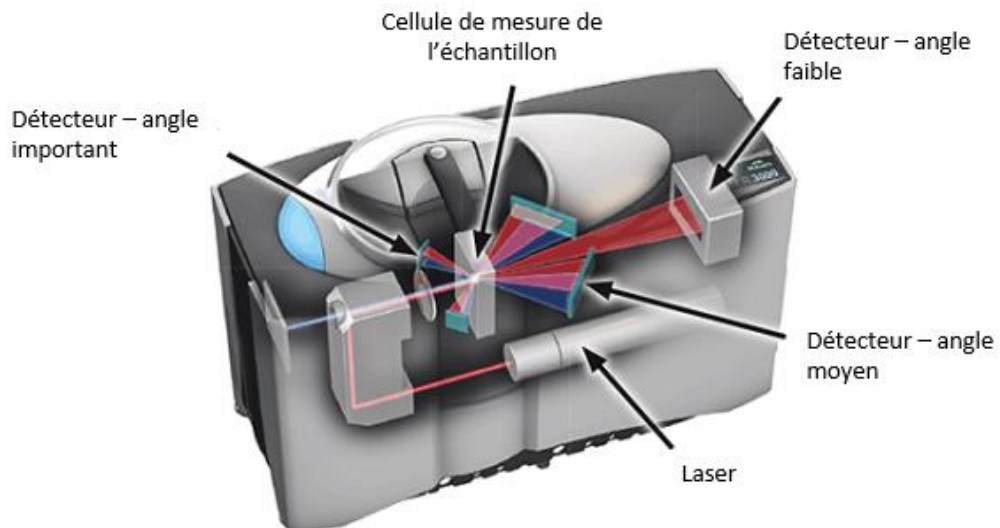


Figure 47 : Schéma d'un analyseur par diffraction de la lumière [67]

Cette méthode a tout de même des limites, surtout pour des particules qui ont des formes éloignées de sphères. L'image ci-après (figure 48) illustre cet écart avec deux formes qui représentent des écarts significatifs.

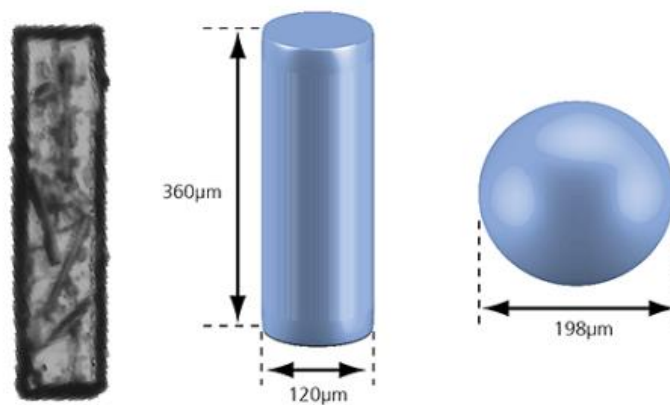


Figure 48 : Comparaison de formes de particules [67]

La figure 48 représente deux formes très différentes mais qui ont la même surface. Cette méthode ne permettra pas de les différencier.

4.3 Etat de surface

L'état de surface est représenté par la surface spécifique ou l'air massique. Cela représente la quantité de surface accessible d'un échantillon, quand il est exposé à un gaz ou un liquide.

Il se définit par la surface du matériel divisée par sa masse (m^2/g par exemple).

Cette mesure est basée sur la théorie développée par Brunauer, Emmett et Teller en 1938 [68,69].

Elle repose sur le phénomène physique d'adsorption d'un gaz sur les surfaces externes et internes d'un matériel poreux.

Un matériel, entouré et en équilibre avec un gaz à une certaine température et une pression de vapeur relative, adsorbe physiquement une quantité de ce gaz.

Cette quantité adsorbée est dépendante de la pression de vapeur relative et est proportionnelle à la surface interne et externe du matériel. La relation entre la pression de vapeur relative et la quantité de gaz adsorbée à une température constante représente l'isotherme d'adsorption.

Blaine [70] a développé une technique de mesure basée sur la perméabilité d'un gaz au travers d'un lit de poudre, à pression variable. L'équipement est décrit dans la figure 49 ci-dessous.

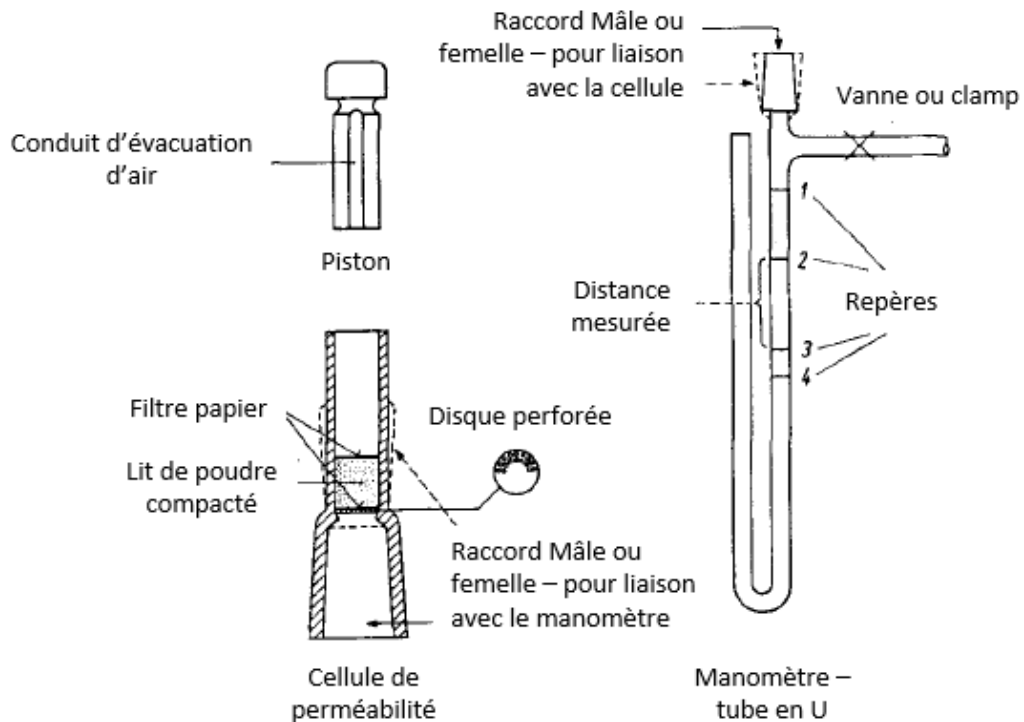


Figure 49 : Appareil de mesure de perméabilité de Blaine [71]

La méthodologie est décrite dans la Pharmacopée Européenne [72] et dans une norme ISO [73].

La matière pesée est introduite dans la cellule de perméabilité, la surface du lit est aplanie. La cellule est ensuite connectée au tube en U préalablement rempli d'un liquide défini. L'air est ensuite évacué afin que le liquide atteigne un repère supérieur. La partie haute de la cellule est ouverte et le temps mis par le liquide pour passer deux repères prédéfinis est mesuré.

La surface spécifique est calculée selon l'équation suivante :

$$\frac{K x \sqrt{\varepsilon^3 x} \sqrt{t}}{\rho x (1 - \varepsilon) x \sqrt{\eta}}$$

K = constance de l'appareil

η = viscosité dynamique de l'air (en millipascal)

t = temps d'écoulement (en seconde)

ρ = masse volumique de la substance à examiner (en grammes par millilitre)

ε = porosité du lit de produit

La constance K de l'appareil est évaluée au préalable avec une poudre de référence dont la surface spécifique et la masse volumique sont connues.

5. OBJECTIF ET PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

L'analyse de données multivariées par projection est une méthodologie qui permet de traiter de nombreuses données et d'identifier les facteurs d'influence parmi celles-ci. Elle semble être adaptée pour réaliser des études d'optimisation des procédés.

Nous allons l'appliquer au travers d'un projet d'amélioration d'un procédé de fabrication industriel.

A la fin de l'étude, nous pourrions évaluer si cette méthodologie est intéressante dans ce cadre.

Le procédé de fabrication étudié est composé d'une étape d'extrusion à froid radiale suivi d'un séchage, calibrage et tamisage pour obtenir des granules qui seront pelliculés afin de contrôler la cinétique de libération du principe actif.

Le procédé d'extrusion est continu : à chaque instant, de la matière est introduite tandis que des granules sont évacués.

Afin de sécuriser le processus d'approvisionnement, trois sources différentes de principe actif sont utilisées.

Il a été constaté de la variabilité dans la conduite de la ligne de fabrication et sur les résultats sur les produits. En particulier, au niveau de l'étape spécifique d'extrusion, certains lots s'extrudent plus difficilement et la cadence de la ligne de production est amenée à être réduite. La quantité de poudre préalablement mouillée pouvant passer au travers de la grille d'extrusion est moindre pendant un intervalle de temps donnée. Nous avons pu constater que la capacité de la ligne peut être réduite de 50% quand la ligne tourne avec un débit réduit.

Il est donc nécessaire de trouver les éléments permettant de réaliser le procédé avec le paramètre de débit maximal.

Par ailleurs, il est également constaté une différence au niveau des granules qui sortent après le tamisage. En effet, leur surface est évaluée afin de déterminer la quantité de solution de pelliculage adaptée pour obtenir le profil de libération spécifié. Certains lots présentent une surface évaluée très différente des autres, et parfois plus élevée.

Cela traduit une variabilité dans le procédé qu'il est nécessaire de réduire afin d'assurer une constance dans le résultat final. L'optimal est d'avoir des granules avec une faible surface à pelliculer.

6. MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

6.1 Choix des paramètres de constitution de la base de données

Pour réaliser une étude de données multivariée par projection, il convient, dans un premier temps, de définir les paramètres qui constitueront la base de données à analyser, et ce, pour chaque élément suivant :

- la matière entrante : on identifie les tests rhéologiques et granulométriques à réaliser sur la poudre. Chaque test sera un paramètre de la base de données. Pour cela, des tests préliminaires sont réalisés afin de déterminer, vis-à-vis des tests rhéologiques, s'ils sont discriminants et peuvent être introduits dans l'étude. De même, des tests préliminaires de granulométrie sont également réalisés afin de déterminer s'il existe des différences entre les sources de principe actif et s'il est intéressant de les intégrer.
- les paramètres de procédé utilisés sur les équipements : on identifie les paramètres variables pouvant influencer les facteurs de performance.
- La matière sortante (le produit avant pelliculage) : la méthodologie de caractérisation est choisie en fonction de la facilité d'accès de la donnée (état de surface des granules).

6.2 Acquisition des données : constitution de la base de données

Dans un deuxième temps, il est nécessaire d'acquérir les données lors de la production et de constituer des bases de données ordonnées afin de mettre en relation les paramètres.

Il est décidé de réaliser l'étude sur une période de 6 mois afin d'obtenir suffisamment de lots différents de matières entrantes pour couvrir une grande plage de variabilité.

Chaque semaine, les données brutes sont extraites afin de réaliser le traitement nécessaire à la constitution de la base de données.

Une première analyse partielle sera réalisée en prenant en compte les résultats des analyses avec l'appareil de rhéologie (FT4) afin d'optimiser les temps d'analyse en identifiant les paramètres rhéologiques à acquérir, et exclure les paramètres non nécessaires, pour constituer la base de données finale.

L'étude préliminaire sera réalisée en utilisant la méthode d'analyse des composantes principales (ACP) puis la méthode de régression par les moindres carrés partiels (PLS) avec le logiciel SIMCA de Umetrics (dans la version 15) en suivant les étapes :

- Création du modèle à l'aide du logiciel,
- Vérification de l'absence de lots atypiques,
- Interprétation du graphique de projection des observations sur les deux premières composantes principales,
- Interprétation du graphique de projection du poids des paramètres.

La constitution de la base de données est ensuite achevée sur la période définie.

6.3 Identification des paramètres du procédé et des paramètres rhéologiques critiques

Le troisième temps consiste à identifier les paramètres du procédé et paramètres rhéologiques qui influencent les critères clés (débit de la ligne et état de surface des granules) et identifier le sens de leur impact. Cela sera réalisé en deux phases :

- Etude des paramètres procédé,
- Etude des paramètres rhéologiques.

Pour l'analyse, nous utiliserons la méthode de régression par les moindres carrés partiels (PLS) avec le logiciel SIMCA de Umetrics (dans la version 15) en suivant les mêmes étapes que pour l'analyse préliminaire.

- Création du modèle à l'aide du logiciel,
- Vérification de l'absence de lots atypiques,
- Interprétation du graphique de projection des observations sur les deux premières composantes principales,
- Interprétation du graphique de projection du poids des paramètres.

6.4 Discussion sur l'utilisation de la méthodologie des analyses de données multivariées par projection

Enfin le quatrième temps consiste à discuter l'utilisation de cette méthodologie en étudiant les avantages observés, les points de vigilance à avoir, pour conclure sur l'applicabilité de ces méthodes (analyse des composantes principales et régression par les moindres carrés partiels).

7. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les résultats vont être présentés et discutés concernant :

- Le choix des paramètres constituant la base de données,
- La constitution de la base de données,
- Identification des paramètres procédés et des paramètres rhéologiques critiques,
- Discussion sur l'utilisation de la méthodologie d'analyse de données multivariées par projection.

7.1 Choix des paramètres de constitution de la base de données

7.1.1 Choix des outils de caractérisation de la matière entrante

Trois lots différents de matière première (principe actif) ont été analysés par le site de production du principe actif. L'ensemble des tests de rhéologie disponibles avec l'appareil FT4 et la détermination de la répartition granulométrique ont été réalisés.

7.1.1.1 Choix des tests de rhéologie

L'appareil FT4 va fournir les graphiques de résultat pour les différents tests rhéologiques. A chaque test, nous allons déterminer si celui-ci permet de différencier les trois échantillons. Si les tests permettent de différencier les échantillons, nous pourrions conclure sur l'utilisation de ces tests rhéologiques pour l'étude.

7.1.1.1.1 Test de Compressibilité

Les résultats du test sont présentés dans le graphique ci-dessous (figure 50).

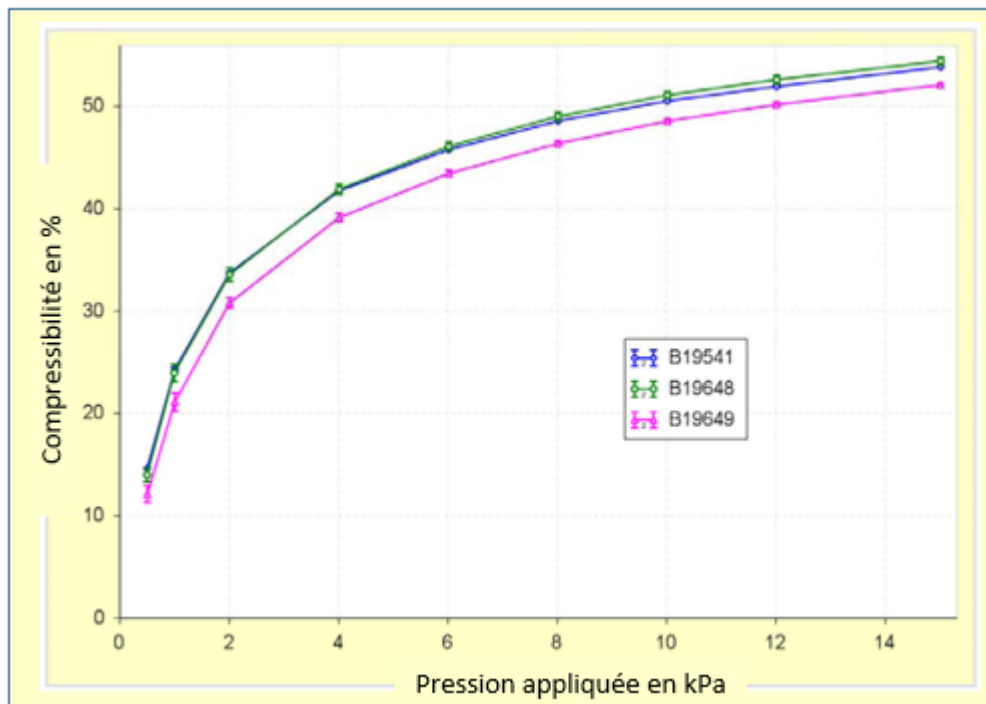


Figure 50 : Test de compressibilité FT4

Les trois échantillons montrent une légère différence dans le résultat de ce test, avec un lot présentant une compressibilité moindre que les deux autres.

Sachant que le lot B19649 a une répartition granulométrique plus faible que les deux autres lots (mesurée au préalable), cela pourrait expliquer cette différence rencontrée. En effet, avec une répartition plus importante, des particules de petite taille peuvent occuper l'espace laissé libre entre les particules de taille plus importante.

La forme des particules pourrait également être une deuxième explication. Les particules plus rondes peuvent se ranger plus facilement que des particules de forme en cylindre, qu'il est nécessaire d'arranger avec soin (par des conditions données par le procédé) afin de réduire le volume occupé.

Ce test semble discriminant, il doit être intégré à l'étude.

7.1.1.1.2 Test d'Aération

Les résultats sont présentés dans le graphique ci-dessous (figure 51).

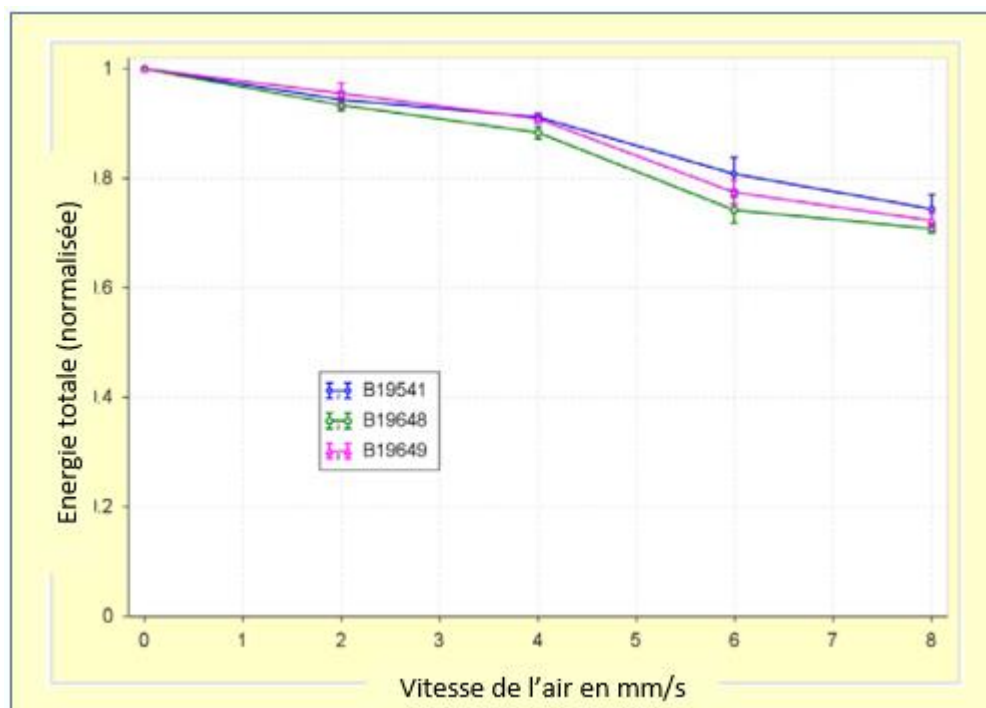


Figure 51 : Test d'aération FT4

Les trois échantillons ne présentent pas des résultats très différents. Il est difficile de les différencier.

Ce test ne semble pas être pertinent pour l'étude.

Dans la partie présentant les tests rhéologiques, il est indiqué qu'il y a une faible probabilité pour que ce test permette d'expliquer une variabilité au niveau de la fabrication étudiée (voir le paragraphe 4.1.6).

7.1.1.1.3 Test de Perméabilité

Les résultats sont présentés dans le graphique ci-dessous (figure 52). Ils présentent la différence de pression au travers du lit de poudre avec un débit d'air de 2mm/s et pour différentes forces appliquées.

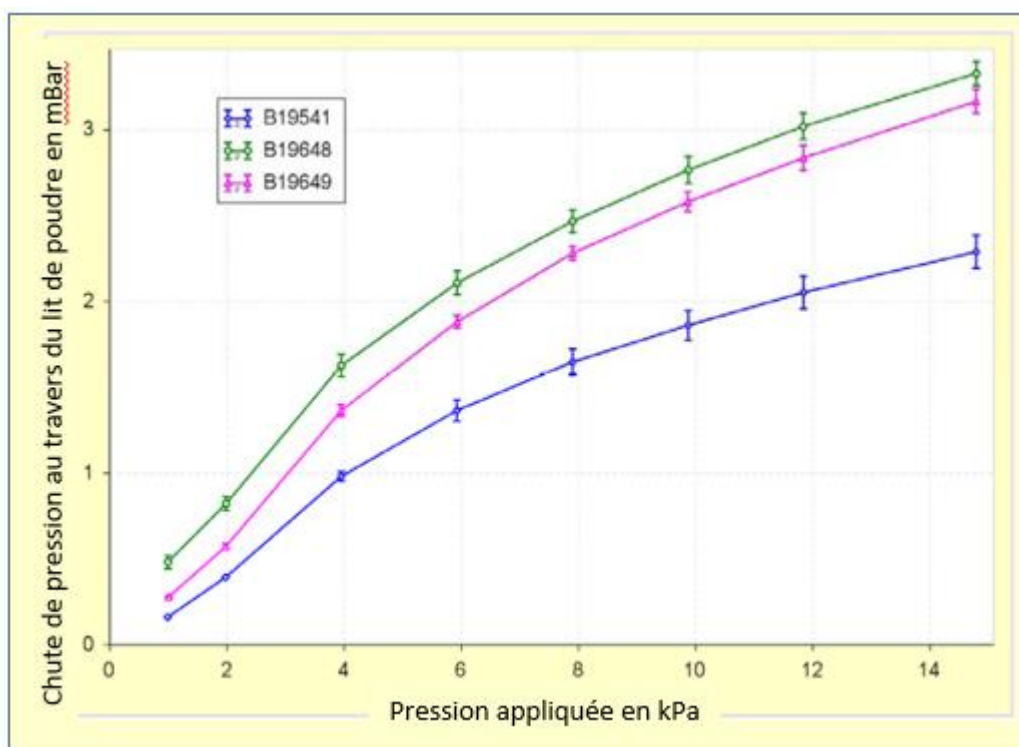


Figure 52 : Test de perméabilité FT4

Les trois échantillons montrent des résultats différents. La différence entre les échantillons ne peut simplement s'expliquer par la différence au niveau de la répartition granulométrique puisque 2 lots proches au niveau de ce critère ne donnent pas les mêmes résultats (B19541 et B19648).

Une différence au niveau de la forme des particules pourrait peut-être expliquer cette différence.

Dans la partie présentant les tests rhéologiques, il est indiqué que ce test ne semble pas être pertinent pour expliquer une variabilité au niveau de la fabrication étudiée (voir le paragraphe 4.1.3).

Néanmoins, comme il permet de différencier les matières, et afin de ne pas prendre de risque d'écarter trop tôt un élément, il est décidé d'intégrer ce test à l'étude.

7.1.1.1.4 Test des Forces de cisaillement

Les résultats sont exprimés dans le graphique ci-dessous (figure 53).

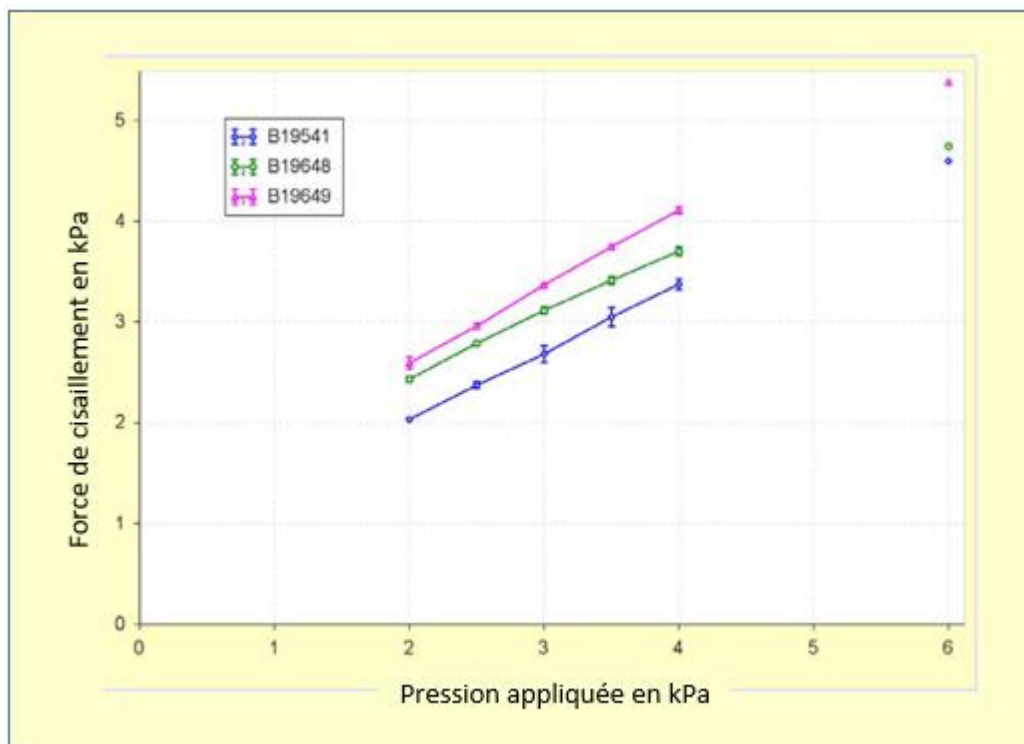


Figure 53 : Test de forces de cisaillement FT4

Dans ce test, les 3 échantillons montrent des résultats différents. L'échantillon B19541 montre le moins de cohésion entre les particules. A l'opposé, l'échantillon B19649 montre une plus grande cohésion.

La matière première devant être extrudée, nous pouvons nous attendre à avoir une différence de comportement au niveau de cette étape du procédé ; et certainement au niveau des caractéristiques du produit extrudé.

Ce test semble discriminant, il doit être intégré à l'étude.

7.1.1.1.5 Test des Forces d'adhésion

Les forces d'adhésion ont été mesurées en utilisant un piston avec une rugosité de 1,2 μ m. Les résultats sont donnés sous forme d'un graphique ci-dessous (figure 54).

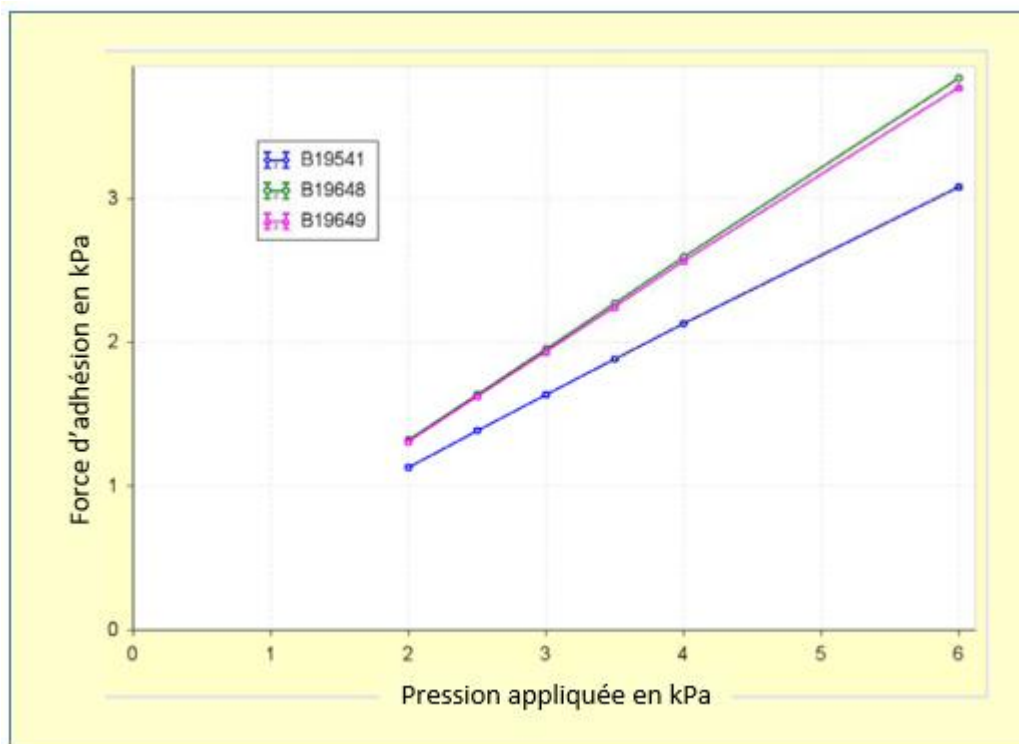


Figure 54 : Test de Forces d'adhésion FT4

Un échantillon montre des résultats très différents par rapport aux 2 autres. Les caractéristiques liées à la mise en mouvement de la poudre sont très différentes.

Ce résultat pourrait s'expliquer par la forme différente des particules et leur taille. La présence, d'une plus grande quantité de particules plus fines, pourrait expliquer une plus grande aptitude de la matière à interagir avec les parois. De même, une surface plus rugueuse des particules pourrait expliquer une plus grande interaction.

Ce test semble discriminant, il doit être intégré à l'étude.

7.1.1.1.6 Conclusion des tests rhéologiques réalisés avec l'appareil FT4

Les résultats des tests sur les 3 échantillons montrent clairement qu'il y a des différences en terme de rhéologie entre eux.

Il est impossible de conclure sur l'impact de ces différences en termes de résultat sur le procédé. Néanmoins, cela démontre que les tests permettent de différencier les échantillons. Il est alors possible de penser que ces mesures peuvent être corrélées avec les autres paramètres étudiés.

Les tests rhéologiques disponibles avec l'appareil FT4 sont donc à réaliser pour caractériser la matière entrante.

Comme un seul test ne semble pas discriminant (test d'aération), il est décidé de ne pas l'écarter immédiatement.

L'ensemble des tests rhéologiques disponibles avec l'appareil FT4 est conservé et ces tests deviennent des paramètres de la base de données.

7.1.1.2 Tests de répartition granulométrique

Afin d'évaluer la granulométrie de la matière première entrante, deux techniques sont utilisées sur trois sources différentes de principe actif (A, B et C):

- Diffraction laser
- Analyse d'image.

Quinze lots sont ainsi analysés et les résultats sont présentés dans le graphique 55 ci-dessous.

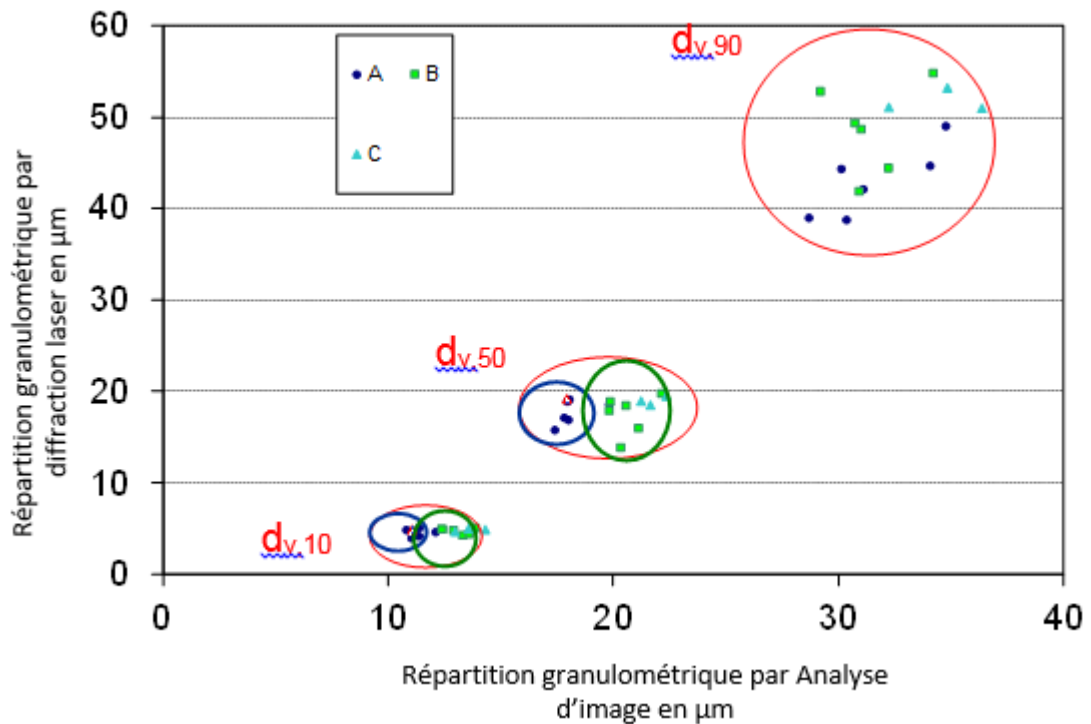


Figure 55 : Résultats de répartition granulométrique selon 2 méthodes

dv_{10} : 10% des particules ont une taille inférieure ou égale à la valeur

dv_{50} : 50% des particules ont une taille inférieure ou égale à la valeur

dv_{90} : 90% des particules ont une taille inférieure ou égale à la valeur

Les résultats ne sont pas identiques entre les deux méthodes. L'analyse par diffraction laser n'arrive pas à différencier les différents cas, alors qu'il est possible de réaliser des groupes avec l'analyse d'image.

Par ailleurs, la source A présente un plus grand nombre de petites particules car les valeurs mesurées sont plus faibles. De plus, cette source A est différente des 2 autres sources qui ont des résultats très proches entre elles.

La différence de répartition granulométrique pourra avoir un impact lors du processus d'extrusion, pendant lequel les particules doivent se réarranger pour passer au travers des trous calibrés de la grille.

L'analyse d'image est donc discriminante et peut être utilisée dans la base de données. La diffraction laser ne sera pas retenue.

Nous prenons en compte les paramètres suivants :

- D10%, D50%, D90%
- Span
- Indice de convexité
- Indice de circularité
- Indice d'élongation

7.1.2 Choix des paramètres procédé

Pour chaque étape de la fabrication, des paramètres équipements sont utilisés. Certains sont fixes, mais d'autres sont variables et gérés par les opérateurs. Ce choix donné aux opérateurs peut éventuellement conduire à une utilisation de paramètres non optimums pour l'étape aux vues des caractéristiques du produit entrant.

Il est donc nécessaire d'identifier tous les paramètres procédés variables utilisés, afin de les intégrer à la base de données.

7.1.2.1 Etape de mélange

Les paramètres procédés de cette étape sont les suivants :

- Débit de principe actif : de xkg/h à ykg/h. Ce débit est variable et est ajusté par l'opérateur en fonction du comportement de l'extrusion. Si celle-ci est très rapide, l'opérateur va augmenter le débit afin d'avoir toujours de la matière à extruder.
- Débit de solution de mouillage : le débit est ajusté automatiquement en fonction du débit du principe actif. Cela permet de s'assurer que la quantité de liant est toujours adaptée à la quantité de poudre introduite.

- Débit d'eau additionnel : de 0% à γ %. Ce débit est ajusté par l'opérateur en fonction du comportement de l'extrusion. Si la matière ne s'extrude pas correctement, l'opérateur augmente la quantité d'eau. Ce paramètre étant variable, il est possible que celui-ci soit non correctement géré et qu'il est la cause de variabilité sur les caractéristiques des granules.
- Vitesse de rotation du rotor : ce paramètre est géré automatiquement. Une variabilité pourrait apparaître en raison de la variabilité des autres paramètres décrits précédemment.

Tous ces paramètres sont variables et sont donc intégrés dans l'étude.

7.1.2.2 Etape d'extrusion

L'extrudeur utilisé est un extrudeur à panier.

Les paramètres procédés de cette étape sont les suivants :

- La grille d'extrusion : en effet, plusieurs grilles sont utilisées en production. Chaque grille est fabriquée selon un cahier des charges strictes. Il n'est pas attendu de différence entre elles. Néanmoins, comme elles sont fabriquées « à façon », il est possible qu'une variabilité apparaisse et se traduise par un impact sur le produit.
- Vitesse de rotation du rotor d'extrusion : ce paramètre est variable et est ajusté par l'opérateur en fonction du comportement de l'extrusion. Selon la facilité de passage de la matière au travers de la grille, la vitesse du rotor est ajustée.
- Vitesse de rotation du rotor d'alimentation : ce paramètre est également variable. Il est ajusté par l'opérateur en fonction de la vitesse du rotor d'extrusion.

La variabilité possible de certains paramètres lors de ces deux premières étapes (mélange et extrusion) nous pousse à réfléchir aux conditions d'extrusion. En effet, s'il est possible de faire varier le débit d'alimentation ou la vitesse de rotation du rotor d'extrusion, alors le temps de passage de la matière au travers de la grille semble non constant. Cela veut dire qu'entre deux productions, il est possible que la durée d'application de la contrainte de compression (durant le passage dans l'épaisseur de la grille) soit variable.

Si nous faisons le parallèle avec la fabrication des comprimés, il est reconnu que le temps d'application de la contrainte de compression sur le mélange de poudre a un effet sur la tenue des comprimés [74,75]. Cette variabilité pourrait avoir un impact sur la surface des granules. En effet, en ayant subi une compression trop courte, les extrudats seraient moins résistants et ils seraient endommagés ou cassés lors des étapes avalées du procédé.

- Température d'extrusion : elle permet d'appréhender la faciliter d'extrusion. Si la poudre mouillée a plus de résistance à passer au travers de la grille, alors la température va s'élever. Avec une élévation de cette température, il est possible que l'eau commence à s'évaporer de la poudre ; ce qui pourrait conduire à avoir une matière trop sèche, et qui n'a plus les mêmes propriétés d'agglomération et de glissement dans la grille. Ce paramètre peut donc être variable.

- Intensité du moteur du rotor d'extrusion : ce paramètre traduit la « difficulté » rencontrée par le moteur à maintenir la vitesse du rotor. Si elle est variable, cela veut dire que la matière ne s'extrude pas de manière constante et avec les mêmes facilités.

Ces paramètres sont variables et sont intégrés dans l'étude.

7.1.2.3 Etape de séchage

L'équipement étant utilisé dans un procédé continu, il est constitué de 4 chambres et pour chacune d'elles, les paramètres procédés sont les suivants :

- Débit d'air entrant : cet air permet de soulever les extrudats et apporte le pouvoir calorifique. Il est élevé dans la première chambre car la matière est très humide. Il est moindre au fur et à mesure de l'avancement des extrudats dans les différentes chambres, car la quantité d'eau contenue dans les extrudats diminue. L'opérateur peut ajuster le débit d'air dans une échelle prédéfinie en fonction de la quantité de matière humide apportée (lié au débit variable de principe actif entrant dans le mélangeur).
- Température de l'air entrant dans les différentes chambres : La température permet de chauffer les extrudats et facilite l'évaporation du solvant. Cette température est variable entre les différentes chambres mais est fixée par les recettes de fabrication.
- Température produit : ce paramètre est une résultante des paramètres utilisés précédemment et est disponible dans chaque chambre. Néanmoins, il va traduire la manière dont les extrudats ont été séchés. En effet, si ceux-ci sont déjà secs dans la deuxième chambre, alors la température produit va s'équilibrer avec la température entrante car il n'y a plus d'énergie consommée par l'évaporation du solvant.
- Température de sortie d'air des différentes chambres : ce paramètre est également une résultante des paramètres de température d'entrée d'air, du débit d'air et de la quantité de matière humide présente. La température est mesurée dans chaque chambre, au niveau de la sortie d'air. Cette donnée va permettre de suivre l'évolution du séchage au travers de la différence de température entre la température entrante et sortante. Ces deux données vont avoir tendance à se rapprocher en valeur avec le séchage des extrudats.

- Humidité de sortie des chambres : ce paramètre sert aussi à évaluer le séchage des extrudats. Il permet d'évaluer, surtout en chambre 4, avant la sortie du produit, si l'humidité contenue dans l'air est acceptable au regard de la teneur en eau à obtenir sur le produit sortant.
- Grille du sécheur : la grille est l'élément qui permet de distribuer l'air entrant dans le sécheur tout en retenant les extrudats. Sa forme permet de faire avancer le produit vers la sortie du sécheur. Cet équipement est fixe et non variable.

A l'analyse des paramètres des étapes de mélange, extrusion et séchage, on peut constater que le produit ne va pas subir les mêmes conditions de séchage. En effet, deux paramètres sont variables :

- La quantité de matière humide entrante :
 - Liée au débit variable de principe actif,
 - Liée au débit variable de l'eau additionnel.
- Et le débit d'air de séchage.

On peut donc ici comprendre que tous ces paramètres entraînent un schéma en trois dimensions du séchage. Il est alors possible que certaines configurations apparaissent en cours de production et génèrent des granules avec des qualités différentes.

Par exemple, un séchage trop important pourrait entraîner une augmentation de l'attrition (frottement des particules entre elles) et générer un état de surface différent.

Les analyses de données multivariées par projection permettront d'analyser les données dans leur ensemble et non individuellement.

Hormis la grille, ces paramètres sont variables et sont intégrés dans l'étude.

7.1.2.4 Etape de calibrage

Les paramètres procédés de cette étape sont les suivants :

- Forme du rotor : ce paramètre est fixe et a été défini en réalisant des études spécifiques pour diminuer la quantité de fines générées tout en assurant un débit optimal au travers de l'équipement.

- Vitesse du rotor : ce paramètre est également fixe et a été déterminé comme pour le paramètre précédent.

- Type de grille : une seule grille est utilisée. Ce paramètre est donc fixe.

Il apparait que tous les paramètres de cette étape sont fixes. Il ne semble donc pas judicieux d'inclure ces éléments dans l'analyse.

7.1.2.5 Etape de tamisage

Les paramètres procédés de cette étape sont les suivants :

- Taille et forme des mailles des grilles : ces paramètres sont fixes car liés à l'équipement.

- Mouvement de rotation : ce paramètre est également fixe. Il est déterminé par réglage et vérifié régulièrement. Il ne va donc pas évoluer dans le temps.

Il apparait que tous les paramètres de cette étape sont fixes. Ils ne sont pas inclus dans l'étude.

7.1.3 Caractérisation de la matière sortante

Lors de la description des différentes étapes du procédé, il a été identifié qu'il est important de caractériser l'état de surface des granules afin d'évaluer correctement la quantité de pelliculage à appliquer sur ceux-ci, pour respecter le bon profil de dissolution final.

Pour caractériser les granules, il est choisi d'analyser son état de surface par un test de mesure de la surface spécifique décrit dans la Pharmacopée Européenne et basé sur le test de Blaine [72]. Cette mesure est appelée SSA dans la suite du document (Specific Surface Area en Anglais).

7.2 Acquisition des données : constitution de la base de données

7.2.1 Acquisition des données

7.2.1.1 Mesures rhéologiques du principe actif avec l'appareil FT4

Il est décidé d'avoir des données pour chaque lot entrant dans le procédé de fabrication.

Les résultats des tests rhéologiques réalisés avec l'appareil FT4 seront compilés dans un tableau avec le numéro de lot de la matière sur la première colonne.

De plus, certains lots entrants sont testés en complément par l'analyse d'image.

La source de principe actif est également intégrée à la base de données.

7.2.1.2 Mesures des paramètres du procédé

Tous les équipements utilisés dans le procédé sont gérés par des automates qui enregistrent également les informations de fonctionnement et de pilotage. Tous les paramètres identifiés précédemment sont enregistrés dans une base de données.

Un enregistrement est effectué chaque minute.

La base de données va comporter l'horodatage dans la première colonne et les valeurs enregistrées dans les colonnes suivantes

7.2.1.3 Mesures de l'état de surface des granules (SSA)

En sortie de ligne de production, des granules sont prélevés afin de mesurer leur état de surface.

L'échantillon est analysé par le laboratoire de contrôle qualité selon une procédure définie et un résultat est rendu pour deux cents kilos de granules produits.

La base de données comporte le numéro de lot et sous-lot d'extrusion dans la première colonne, puis le résultat de SSA dans la colonne suivante.

7.2.2 Ordonnement des données

A la suite de la constitution des bases de données, trois problématiques apparaissent :

- Le résultat de l'état de surface (SSA) obtenu n'est pas le résultat d'analyse d'un lot défini de principe actif : on réalise une mesure de SSA tous les 200kg (sous lot d'extrusion) alors qu'un lot de principe actif correspond à environ 500kg,
- Un lot de matière entrante est consommé en environ 5 heures, soit 300 valeurs enregistrées pour les paramètres de procédé pour simplement deux valeurs enregistrées pour les paramètres rhéologiques,
- Il est nécessaire de réaliser un lien entre les trois bases de données (Tests rhéologiques, paramètres procédés et SSA) pour n'en avoir qu'une seule à analyser.

Afin de répondre aux trois problématiques, il est proposé la solution suivante :

La consommation de la matière entrante est également enregistrée dans les dossiers de fabrication. Il est donc décidé de rajouter, dans la base de données des paramètres procédés, le numéro de lot de la matière entrante.

Il est également possible de suivre le remplissage du conteneur de granules et donc de déterminer la période (horodatage) concernée par le sous-lot d'extrusion.

Ces deux informations sont donc ajoutées à chaque enregistrement des paramètres procédés, soit toutes les minutes.

Il est ensuite possible de calculer la moyenne de chaque paramètre soit :

- Par lot de matière entrante
- Par sous-lot d'extrusion.

Etant donné que nous souhaitons évaluer l'impact de la matière entrante, nous décidons de regrouper les valeurs par lot de matière entrante plutôt que par sous-lot d'extrusion. Les mesures d'état de surface sont recalculées au prorata de la matière entrante utilisée pendant le remplissage du container.

La base de données est donc structurée ainsi :

Tableau III : principe de structure de la base de données

N° de lot principe actif	Tests rhéologiques avec l'appareil FT4	Analyse d'Image	Moyenne du paramètre procédé	Prorata – mesure de SSA
A	X1 ; X2 ; ...	Y	Z1 ; Z2 ; ...	W

7.2.3 Analyse préliminaire sur les paramètres rhéologiques de la matière entrante

Une première analyse partielle a été effectuée quand la base de données a été constituée de 153 observations. Cette analyse permet de vérifier la pertinence des analyses rhéologiques sur la matière.

La base de données pour analyse est constituée avec les éléments suivants :

- La source de principe actif (1 colonne) et utilisé comme identifiant,
- Le numéro de lot de principe actif (1 colonne),
- Le résultat en termes d'état de surface des granules (1 colonne),
- Le débit de principe actif sur la ligne (1 colonne),
- Tests rhéologiques avec l'appareil FT4 (47 colonnes),

- Répartition granulométrique par analyse d'image (7 colonnes et 46 observations).

L'analyse d'image n'a pas pu être réalisée pour chaque lot. Néanmoins, les données étant disponibles pour un tiers des lots, ces éléments sont inclus pour l'analyse.

La base de données contient 153 observations (46 pour la répartition granulométrique) qui comportent chacune 58 valeurs mesurées (58 colonnes), soit 8085 données. La base de données est présentée en annexe 1.

Les modèles sont calculés par le logiciel SIMCA.

Nous allons commencer par réaliser une analyse des composantes principales afin d'identifier s'il est possible de grouper les lots en fonction de la source de principe actif.

7.2.3.1 Utilisation de l'analyse des Composantes Principales (ACP)

Le modèle graphique, calculé par le logiciel, est constitué par trois composantes principales (Comp[1], Comp[2], Comp[3]) avec une description de la variabilité de 75% (R^2) et une prédiction de 72% (Q^2). Le modèle est donc acceptable.

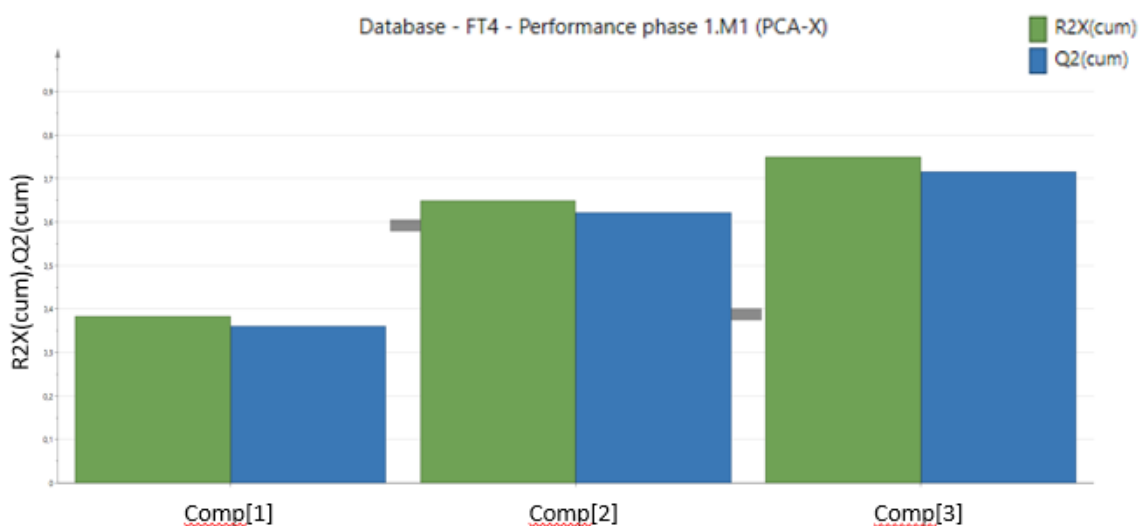


Figure 56 : Principales composantes du modèle ACP (analyse partielle FT4)

Dans un premier temps, nous étudions la projection sur les deux premières composantes principales ($t[1]$ et $t[2]$) du graphique de score.

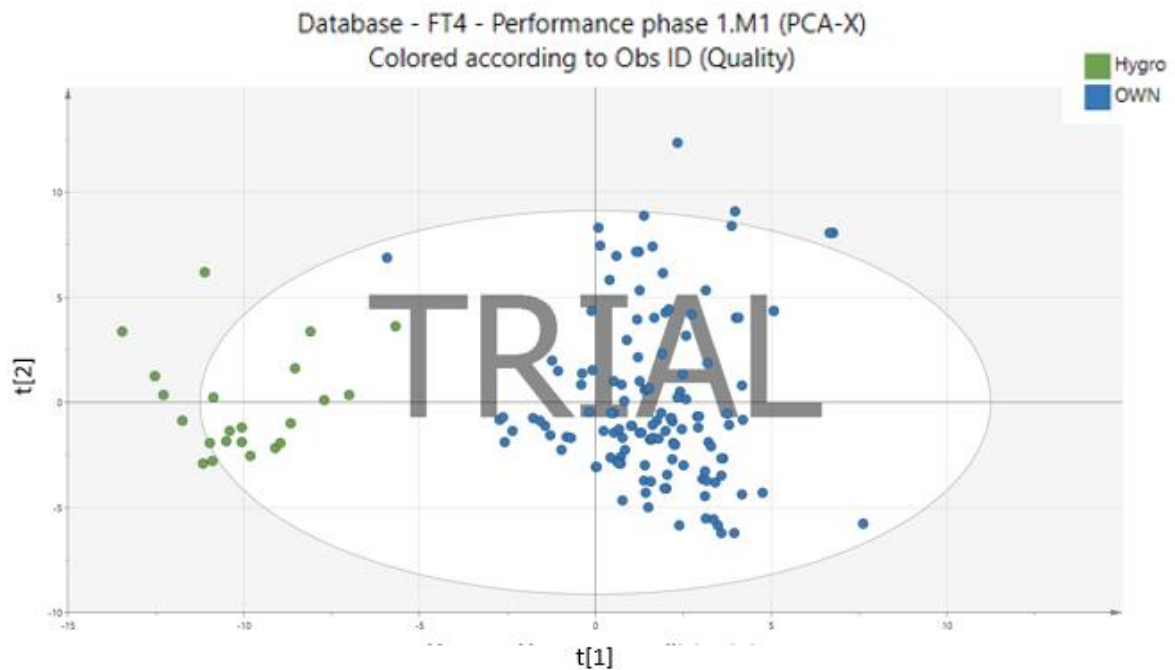


Figure 57 : Projections sur 2 composantes ACP (analyse partielle FT4)

Les lots se répartissent uniformément au niveau de la projection sans avoir des lots isolés qui s'éloignent de la zone de projection et donc qui seraient atypiques.

Sur le graphique (figure 57), les lots ont été colorés en fonction de la source de principe actif. On peut constater que le modèle permet de différencier les deux sources au travers de la première composante $t[1]$. Une seule observation est atypique en terme de caractérisation de la source car le point se situe au niveau de la source Hygro, bien qu'étant de source Own. Néanmoins, ce point se situe du côté des autres points de source Own.

Dans un deuxième temps, le poids des paramètres est projeté (p[1] et p[2]).

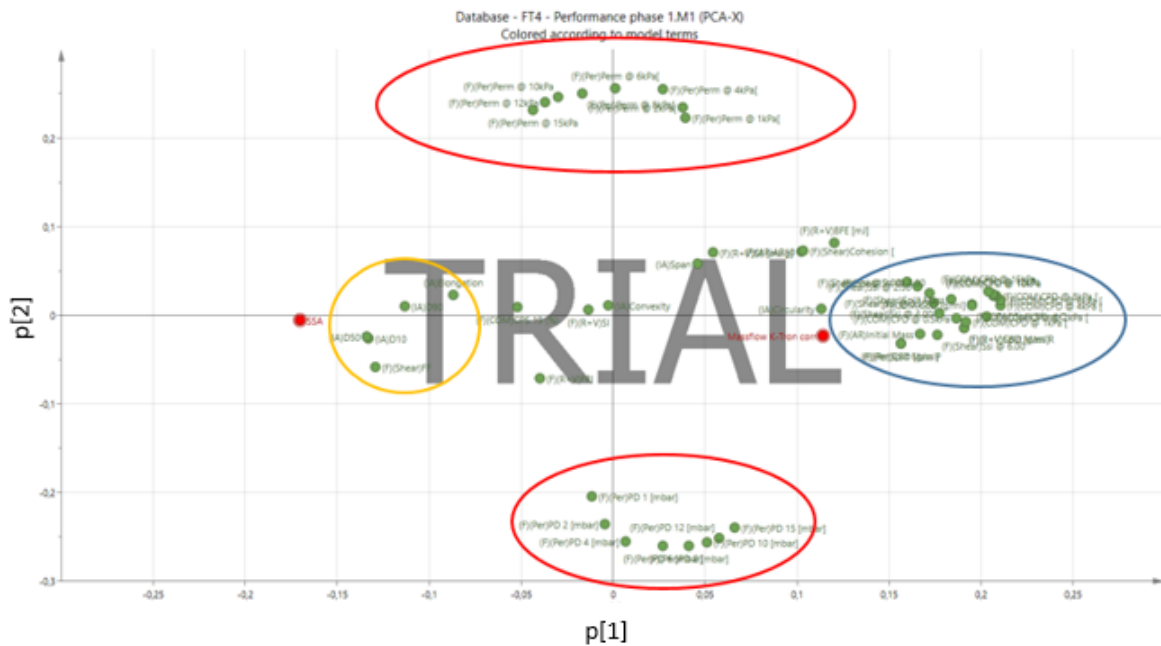


Figure 58 : Projection des poids des paramètres ACP (Analyse partielle FT4)

On peut constater que certains paramètres sont projetés dans les mêmes zones.

- Tous les paramètres de compressibilité, densité et de forces de cisaillement sont ensembles (zone bleue).
- Les paramètres de perméabilité étendent le modèle sur l'axe vertical (zones rouges).
- Les paramètres de mesure de performance sont séparés et se retrouvent sur l'axe horizontal (SSA et Massflow K-Tron corr).
- Les paramètres d'analyse d'image se situent également sur l'axe horizontal et s'éloignent du centre (zone orange).

Si on analyse les deux graphiques précédents, on peut penser que la différenciation entre les deux sources de principes actifs (axe horizontal), est donnée par les éléments de forces de cisaillement, de densité, de compressibilité et les analyses d'image (zones bleue et orange). Par contre, les

éléments de perméabilité ne semblent pas différencier les sources, mais étirent le modèle sur l'axe vertical (zone rouge).

Les paramètres de performance (SSA – état de surface des granules et Massflow K-Tron corr – débit de principe actif) semblent également différencier les sources de principe actif (axe horizontal).

L'analyse est poursuivie en utilisant la régression par les moindres carrés partiels afin de vérifier si les paramètres de performance de la ligne d'extrusion sont prédictibles en fonction des résultats des tests rhéologiques avec l'appareil FT4.

7.2.3.2 Utilisation de la régression par les moindres carrés partiels (PLS)

Le modèle précédent est transformé en modèle PLS en définissant, comme Y, les paramètres suivants :

- Débit de principe actif (Massflow K-Tron corr),
- Etat de surface des granules (SSA).

Le modèle graphique, calculé par le logiciel, est constitué par deux composantes principales (Comp[1] et Comp[2]) avec une description de la variabilité de 43% (R^2) et une prédiction de 37% (Q^2). Le modèle n'est donc pas fiable car il ne décrit pas la moitié de la variabilité.

Ce modèle peut servir uniquement à donner des orientations et montre que les paramètres rhéologiques ne sont à l'origine que d'une partie de la variabilité ; le reste étant certainement les autres paramètres procédés.

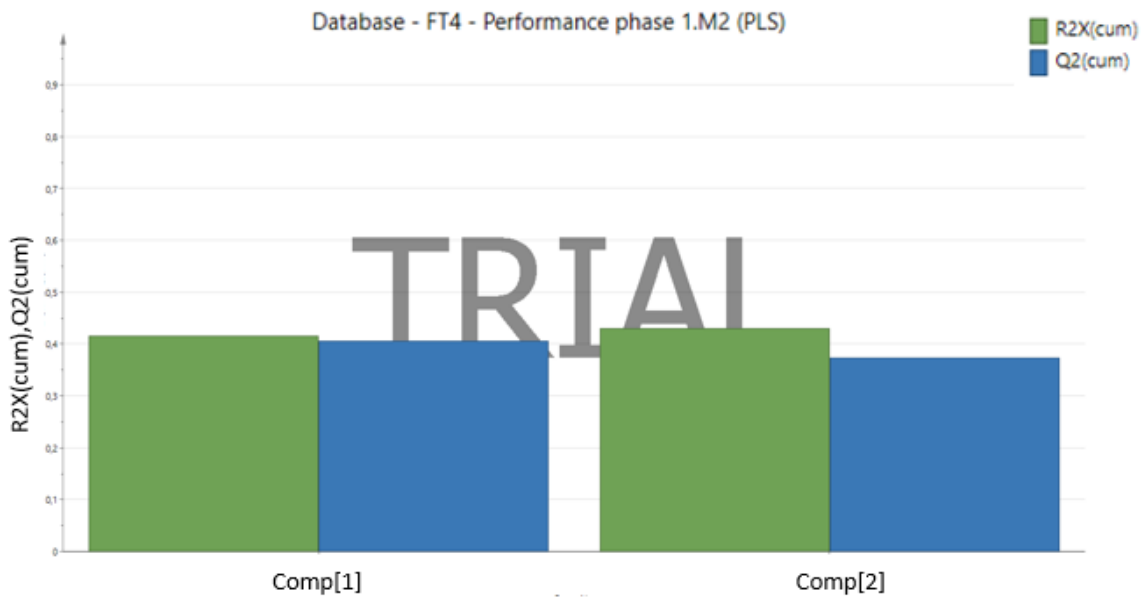


Figure 59 : Composantes du modèle PLS (analyse partielle FT4)

Dans un premier temps, nous étudions la projection sur les deux premières composantes principales (t[1] et t[2]) du graphique de score.

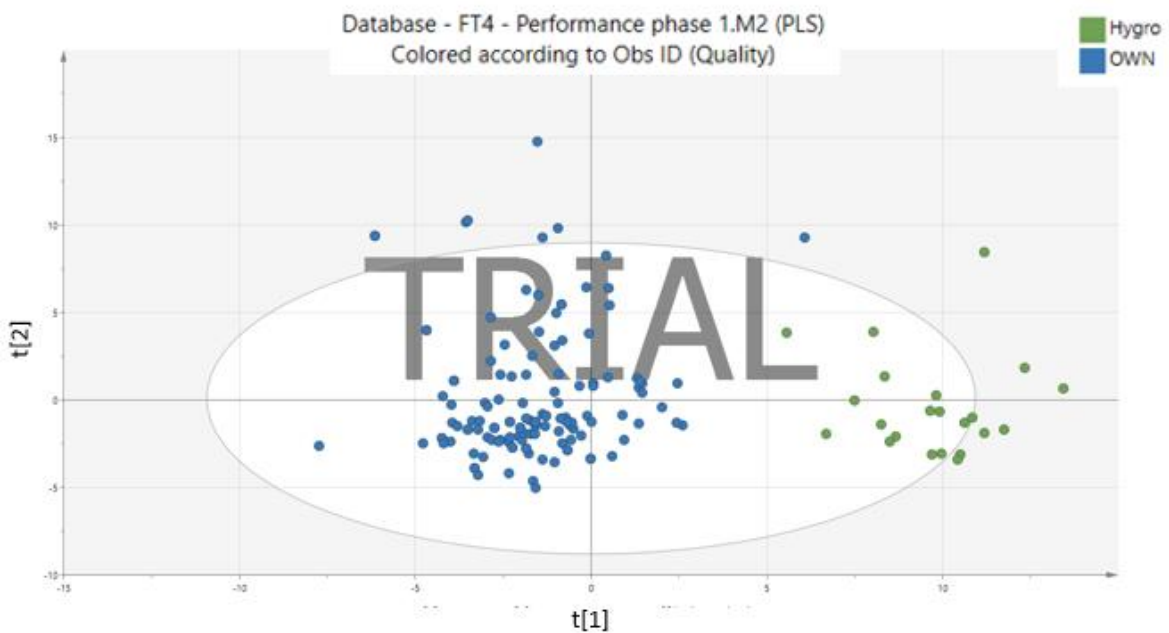


Figure 60 : Projections sur 2 composantes PLS (analyse partielle FT4)

Les lots se répartissent uniformément au niveau de la projection sans avoir de lots isolés qui s'éloignent de la zone de projection et donc qui seraient atypiques.

Sur le graphique (figure 60), les lots ont été colorés en fonction de la source de principe actif. On peut constater que le modèle différencie les deux sources, ce qui crée une variation sur la première composante $t[1]$.

Dans un second temps, le poids des paramètres est projeté ($W^*C[1]$ et $W^*C[2]$).

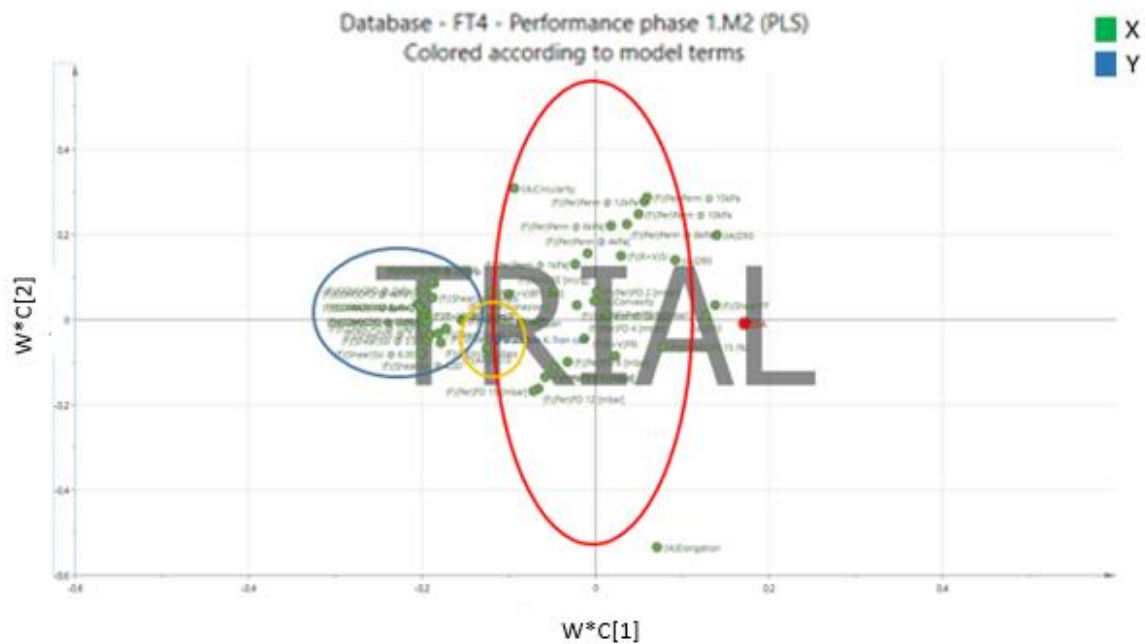


Figure 61 : Projection des poids des paramètres PLS (Analyse partielle FT4)

On peut constater que les paramètres de performance (état de surface des granules [point rouge] et débit de principe actif [point bleu entouré d'un rond orange]) sont sur la ligne horizontale et sont opposés. Cela signifie que les valeurs hautes de SSA sont obtenues quand le débit de principe actif est faible (et inversement).

Plus les paramètres projetés sur la ligne horizontale sont éloignés du centre, plus ils influencent le facteur Y (état de surface des granules et débit de principe actif) présent sur cette ligne.

On peut ainsi constater que la zone bleue (les paramètres de compressibilité, densité et de forces de cisaillement) est éloignée du centre. Ces paramètres semblent donc influencer les valeurs de

débit et de SSA. Ils sont corrélés avec le débit et inversement corrélés avec l'état de surface des granules.

Par contre, la zone rouge (les paramètres de perméabilité, d'aération et de forces d'adhésion) est proche du centre. Ces paramètres sont faiblement corrélés avec les facteurs Y.

Le résultat concernant le test d'aération confirme les mesures préalables réalisées. Sur trois lots, ce test n'avait déjà pas permis de discriminer les lots.

Le résultat, concernant les tests de perméabilité et des forces d'adhésion, confirme l'hypothèse émise lors de la présentation des tests rhéologiques. Il avait été indiqué qu'il était peu probable que ces tests pouvaient permettre d'expliquer un comportement différent au niveau de la phase d'extrusion car la matière mise en œuvre à cette étape est humide et l'eau additionnelle joue le rôle de lubrifiant au niveau des parois. Il avait été décidé d'inclure ces tests afin de ne pas prendre de risque et uniquement car il avait été constaté qu'ils étaient discriminants dans la mesure entre trois lots.

7.2.3.3 Conclusion sur l'analyse préliminaire sur les paramètres rhéologiques

A l'issue de cette pré-analyse, on peut constater que certains tests rhéologiques mesurés avec l'appareil FT4 sont corrélés avec les performances de la ligne (zone bleue). Par contre, il semble que d'autres n'influencent que faiblement ces derniers (zone rouge).

Afin de réduire l'investissement dans la constitution de la base de données, il est décidé de réduire les analyses sur la base de ces résultats et de ne conserver que les tests ayant la plus grande influence. Les tests conservés sont :

- Test de densité et de compressibilité,
- Tests des forces de cisaillement.

Cette décision permet de réduire de moitié la charge de travail.

La constitution de la base de données est poursuivie avec ces nouvelles règles pour atteindre son terme.

7.2.4 Description de la base de données finale

La base de données est constituée au final de 544 lignes et 145 colonnes. Cela représente 32 campagnes de production et la consommation de 544 conteneurs de matière entrante.

Le nombre de données disponibles est synthétisé dans le tableau IV ci-dessous :

Tableau IV : nombre de données analysées

Données	Nombre de lots de matière entrante concernée
Tests rhéologiques avec l'appareil FT4	411
Analyse d'image	156
Paramètres procédé	544
Etat de surface (SSA)	544

Nous constatons que certains lots n'ont pas été analysés avec l'appareil FT4.

En effet, la réalisation complète des tests avec l'appareil FT4 demande un temps d'analyse très important. Il n'a pas été possible de réaliser toutes les analyses demandées dans les temps.

Au niveau des valeurs d'analyse d'image, ce même constat est réalisé.

Néanmoins, le nombre de données disponibles semble suffisamment important pour réaliser les analyses de données multivariées par projection.

7.3 Identification des paramètres procédé et des paramètres rhéologiques critiques

7.3.1 Résultats et corrélation des paramètres procédé avec les critères de performance de la ligne

7.3.1.1 Description de la base de données utilisée pour les paramètres procédé

Dans un premier temps, il est décidé d'analyser uniquement les paramètres procédés afin d'identifier si ceux-ci peuvent influencer la performance de la ligne (état de surface des granules et débit de principe actif).

La matière entrante est simplement prise en compte en ajoutant, à la base de données, la source de principe actif. C'est une donnée par attribut.

Etant donné qu'il est recherché la corrélation entre les données, la méthode de régression par les moindres carrés partiels est utilisée.

La base de données pour analyse est constituée avec les éléments suivants :

- Identifiants :
 - Le numéro de lot du principe actif (1 colonne),
 - Le numéro de lot d'extrusion (1 colonne),
- Paramètres X :
 - Les paramètres procédés (30 colonnes),
 - La source de principe actif (1 colonne),
- Paramètres Y :
 - Le résultat en terme d'état de surface des granules - SSA (1 colonne),
 - Le débit de principe actif (1 colonne)

La base de données est ainsi constituée de 544 observations avec 34 colonnes, soit 18505 données.

La base de données est présentée en annexe 2.

Les modèles sont calculés par le logiciel SIMCA.

7.3.1.2 Utilisation de la régression par les moindres carrés partiels (PLS) sur les paramètres procédé

Le modèle graphique, calculé par le logiciel, est constitué par quatre composantes principales (Comp[1], Comp[2], Comp[3], et Comp[4]) avec une description de la variabilité de 76% (R^2) et une prédiction de 74% (Q^2). Le modèle est donc acceptable.

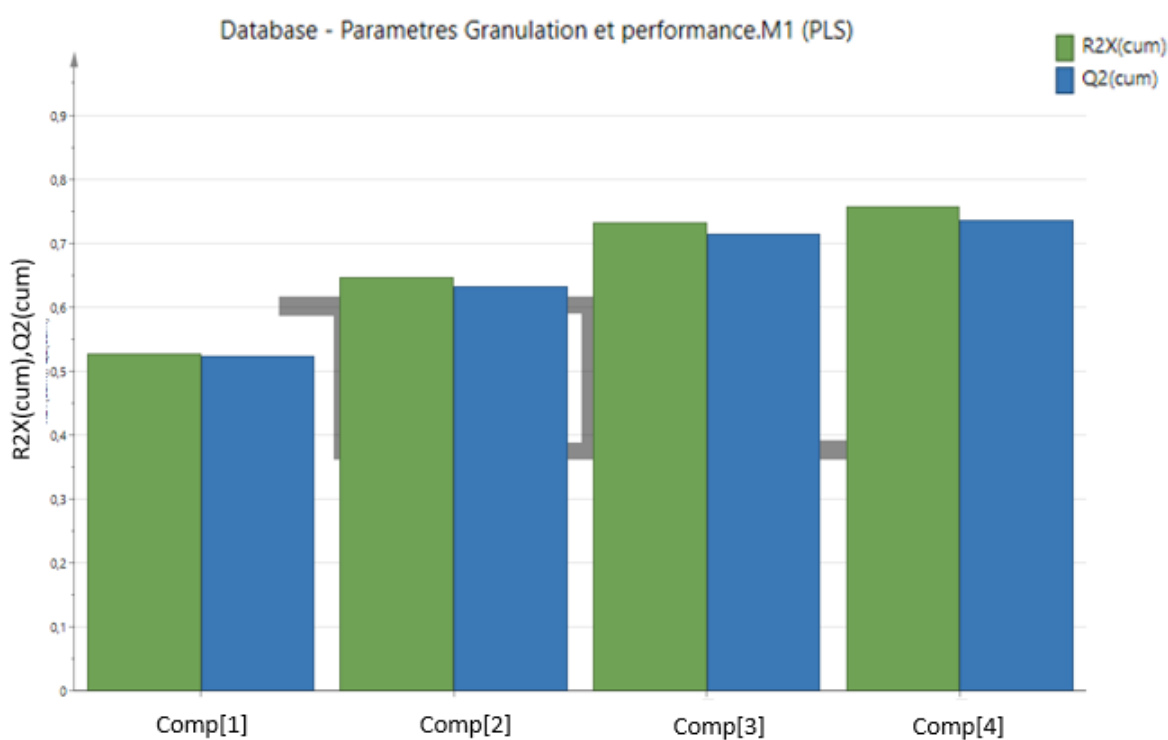


Figure 62 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Procédé)

Ensuite, nous étudions la projection sur les deux premières composantes principales (t[1] et t[2]) sur le graphique de score.

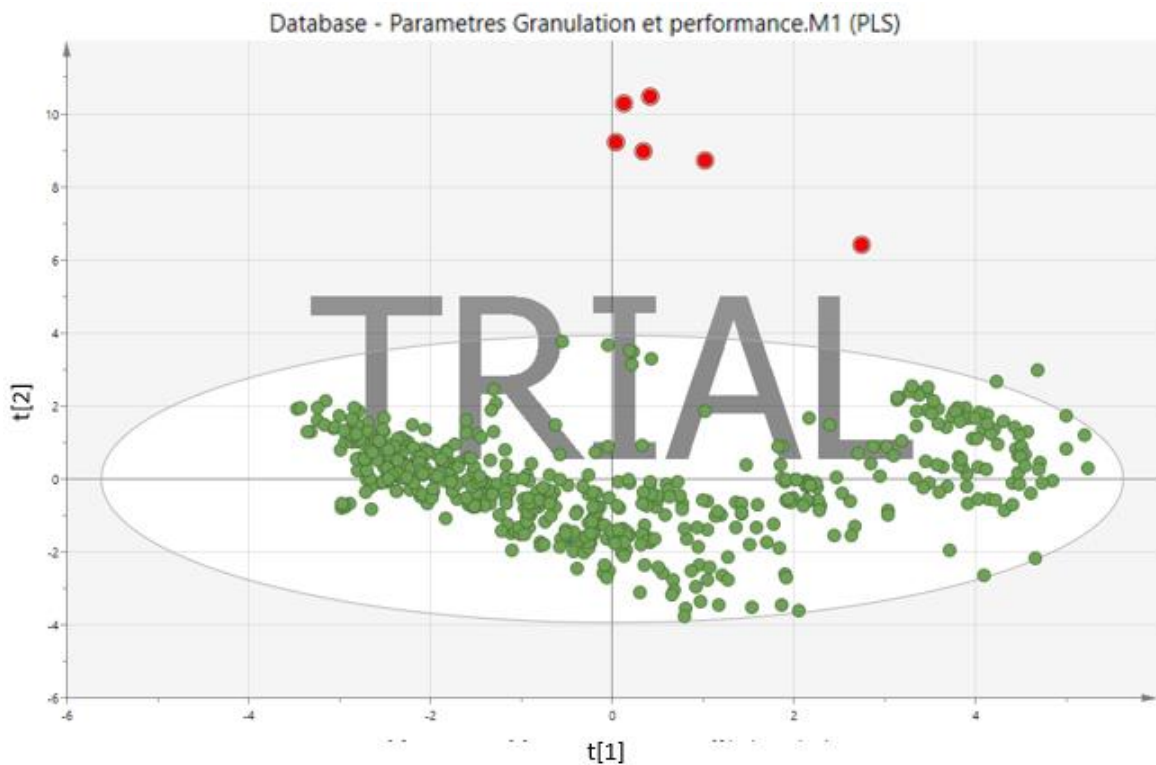


Figure 63 : Projection du modèle sur les deux principales composantes (PLS Procédé)

Sur cette représentation graphique (figure 63), on peut constater que six lots tendent le modèle au niveau de la deuxième composante t[2] (lots sélectionnés en rouge).

Pour ces lots, nous allons identifier, à l'aide de la fonction « comparaison du point par rapport aux données moyennes » du logiciel SIMCA, les paramètres qui sont très différents et qui influencent le positionnement de ces lots dans le modèle.

Les résultats de l'ensemble des six lots sont présentés ci-dessous (figure 64).

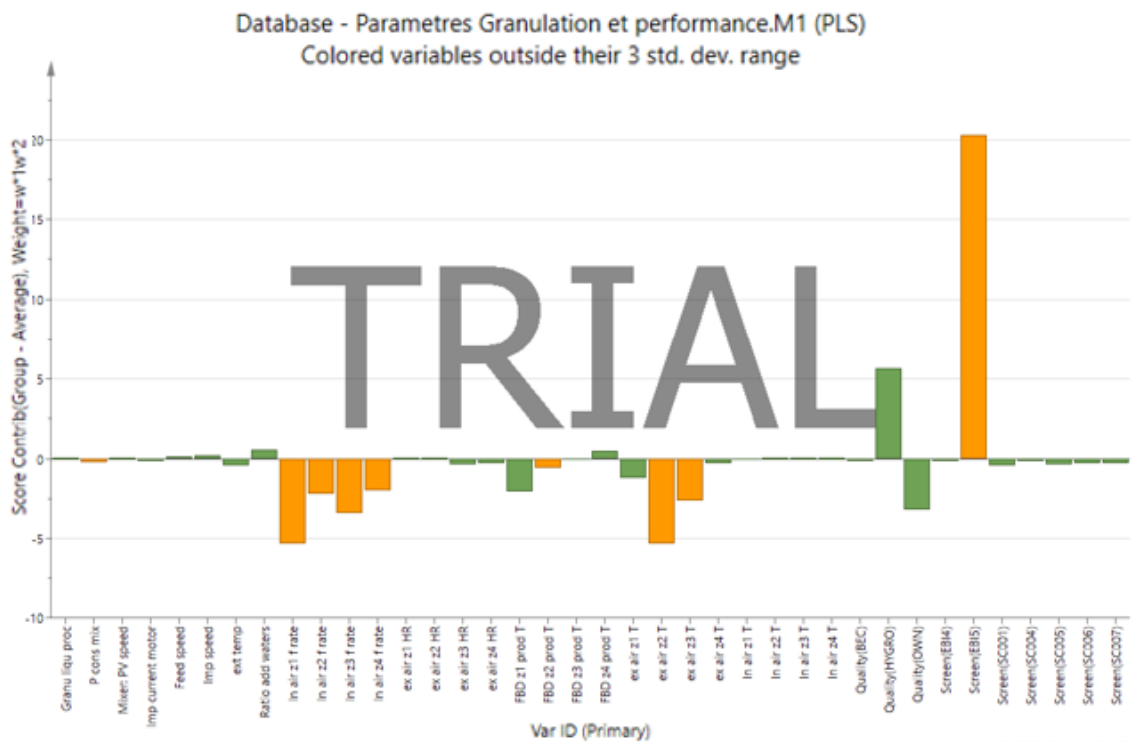


Figure 64 : Paramètres différentiant des six lots (PLS Procédé)

Ces six lots ont été produits avec la grille identifiée EBI5. Après investigation, il apparaît qu'ils ont été produits durant une même campagne d'extrusion.

En utilisant la représentation graphique des valeurs d'états de surface prédites (abscisses) et observées sur ces lots (ordonnées), on peut constater que les valeurs sont extrêmes et peu représentatives de tous les autres lots (figure 65 ci-dessous).

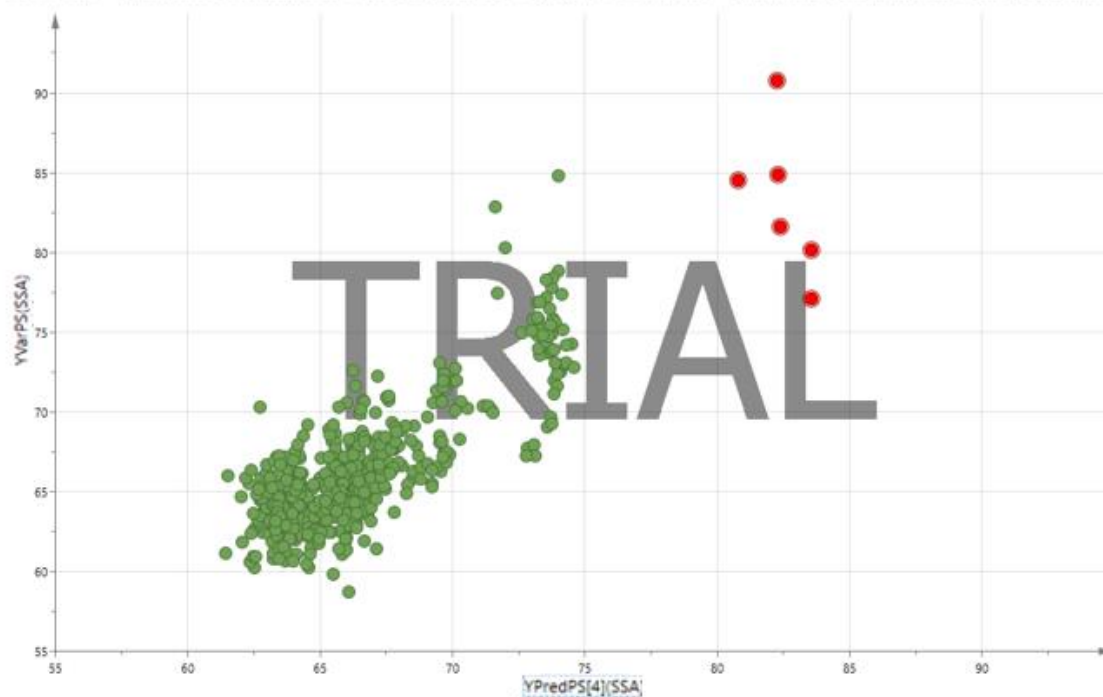


Figure 65 : Représentation des valeurs de SSA prédites en fonction des valeurs observées (PLS Procédé)

Les valeurs de SSA observées sont toutes supérieures à 75 cm²/g. On peut considérer que ces lots sont atypiques. Si on conserve ces six lots, on risque de modifier le modèle et montrer des influences qui ne sont pas représentatives. Il est décidé de les exclure du modèle.

Un nouveau modèle PLS est donc constitué de 538 observations. Il est composé de quatre composantes principales (Comp[1], Comp[2], Comp[3] et Comp[4]). Il permet de décrire 75% (R²) de la variabilité et a une prédiction estimée de 73% (Q²).

Le modèle semble donc fiable.

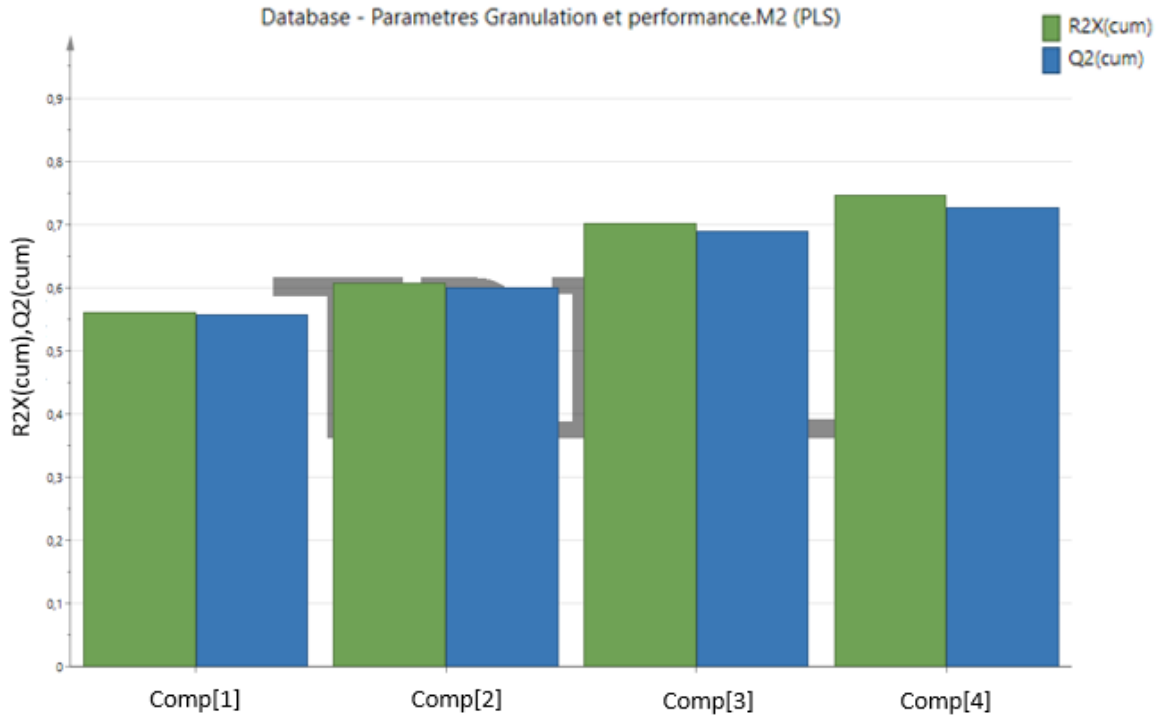


Figure 66 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Procédé 2)

La représentation graphique de score avec les deux premières composantes principales ($t[1]$ et $t[2]$)

est la suivante :

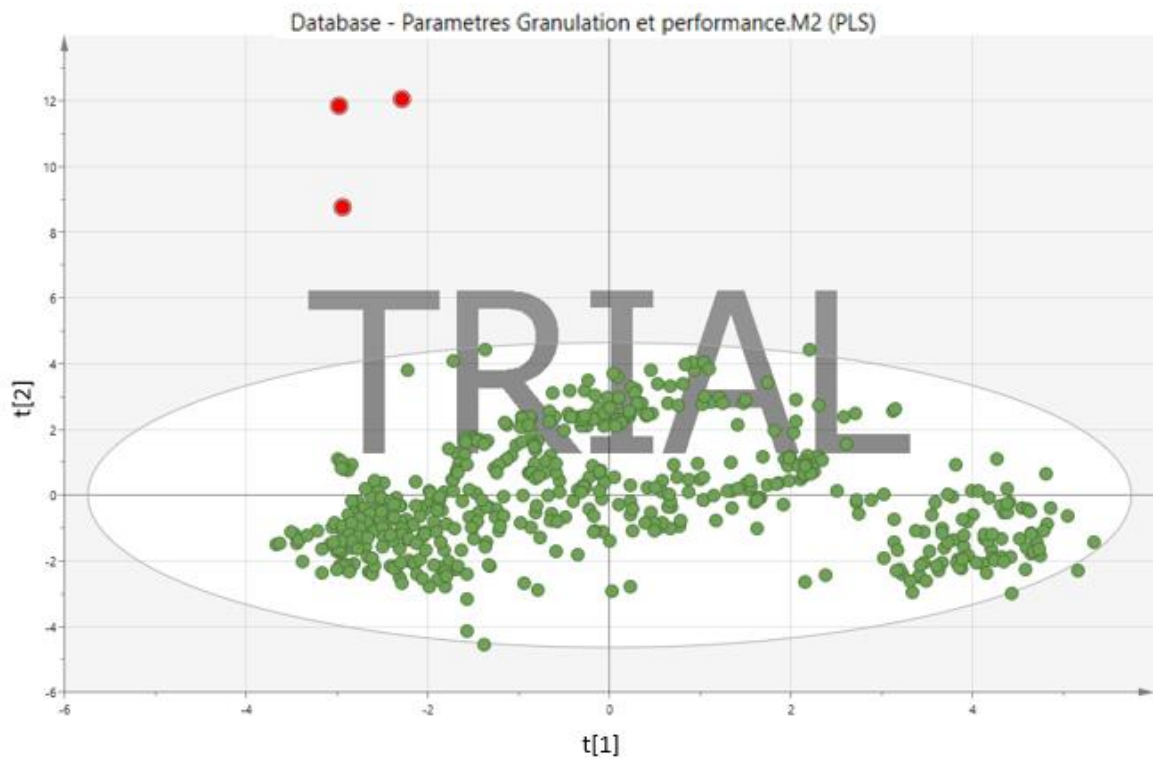


Figure 67 : Projection sur les composantes principales PLS (PLS Procédé 2)

Sur cette représentation graphique (figure 67), on peut constater que trois lots tendent encore le modèle au niveau de la deuxième composante t[2] (lots sélectionnés en rouge).

Pour ces lots, nous allons identifier, à l'aide de la fonction « comparaison du point par rapport aux données moyennes », les paramètres qui sont très différents et qui influencent le positionnement de ces lots dans le modèle.

Les résultats de l'ensemble des trois lots sont présentés ci-dessous (figure 68).

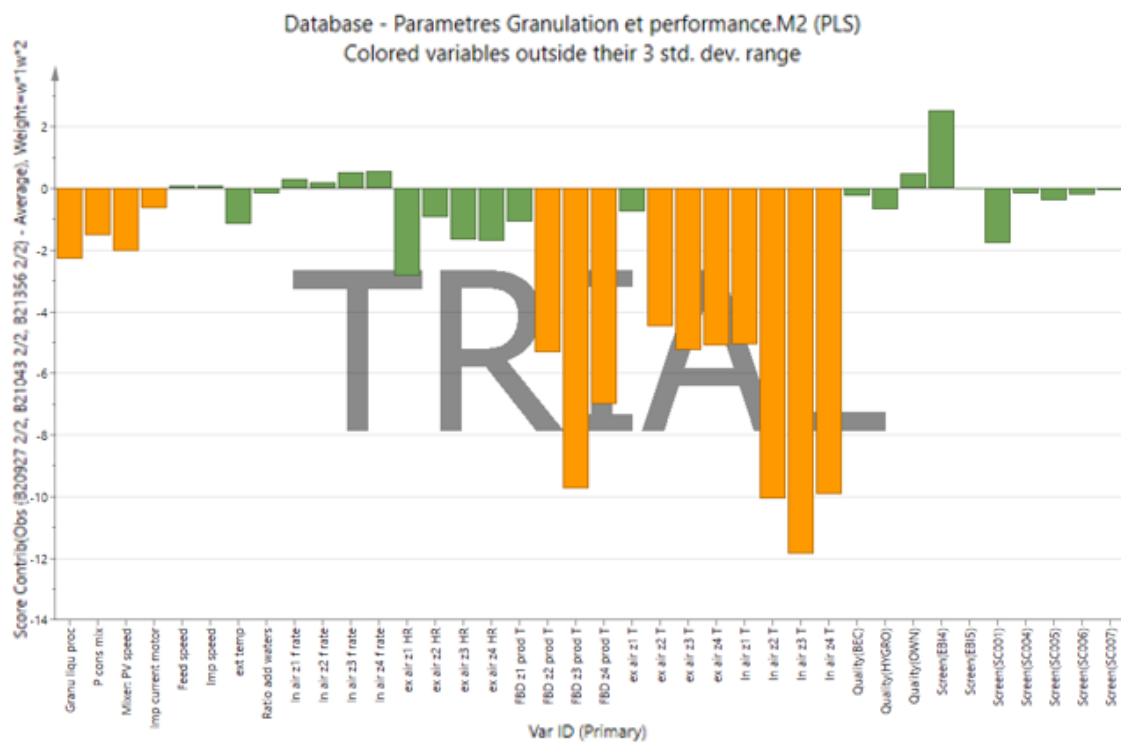


Figure 68 : Paramètres différenciant des six lots (PLS Procédé 2)

Pour ces trois lots, il apparaît que les différences sont importantes en termes de température (température produit [FBD Z1,2,3,4 prod T], température d'entrée d'air du sécheur [in air Z1,2,3,4 T] et température d'air en sortie du sécheur [ex air Z2,3,4 T]). Ces différences pourraient être expliquées par un incident technique mais il n'est pas possible de retrouver ces informations.

Il est décidé de traiter ces trois lots comme étant atypiques, et donc de les exclure du modèle pour l'étude.

Un nouveau modèle PLS est donc constitué de 535 observations. Il est composé de quatre composantes principales (Comp[1], Comp[2], Comp[3] et Comp[4]). Il permet de décrire 75% (R^2) de la variabilité et a une prédiction estimée de 73% (Q^2).

Le modèle semble donc fiable.

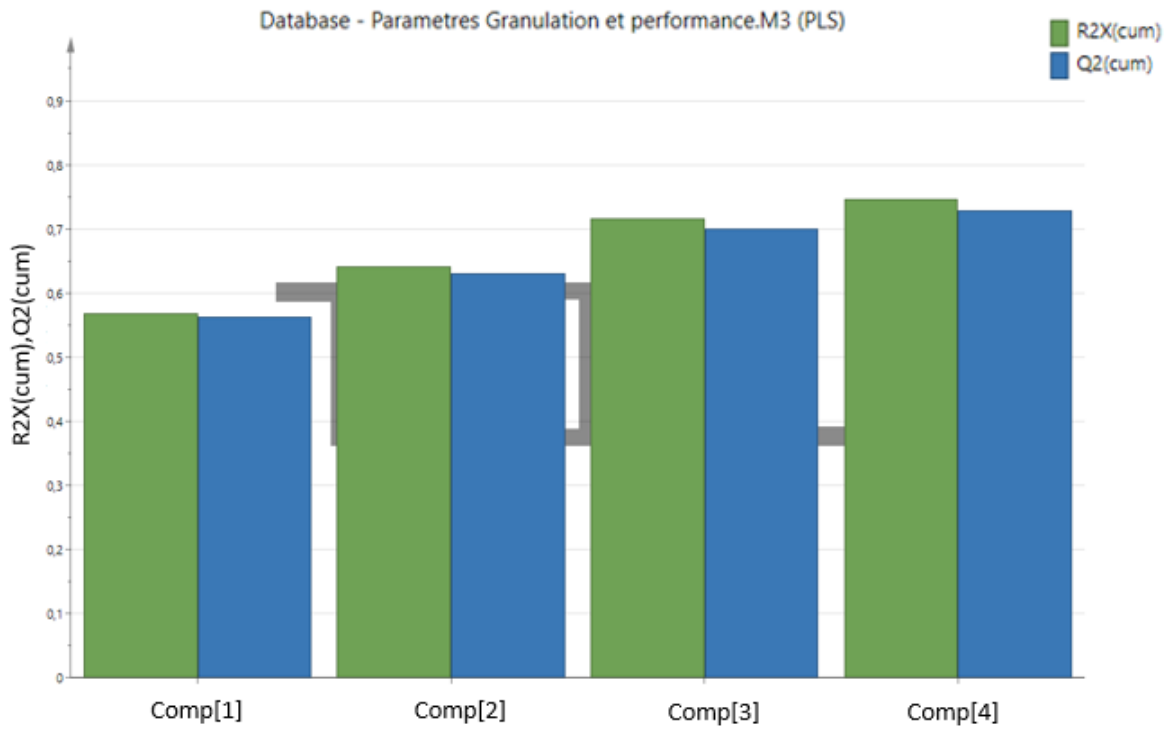


Figure 69 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Procédé 3)

La représentation graphique de score avec les deux premières composantes principales (t[1] et t[2]) est la suivante :

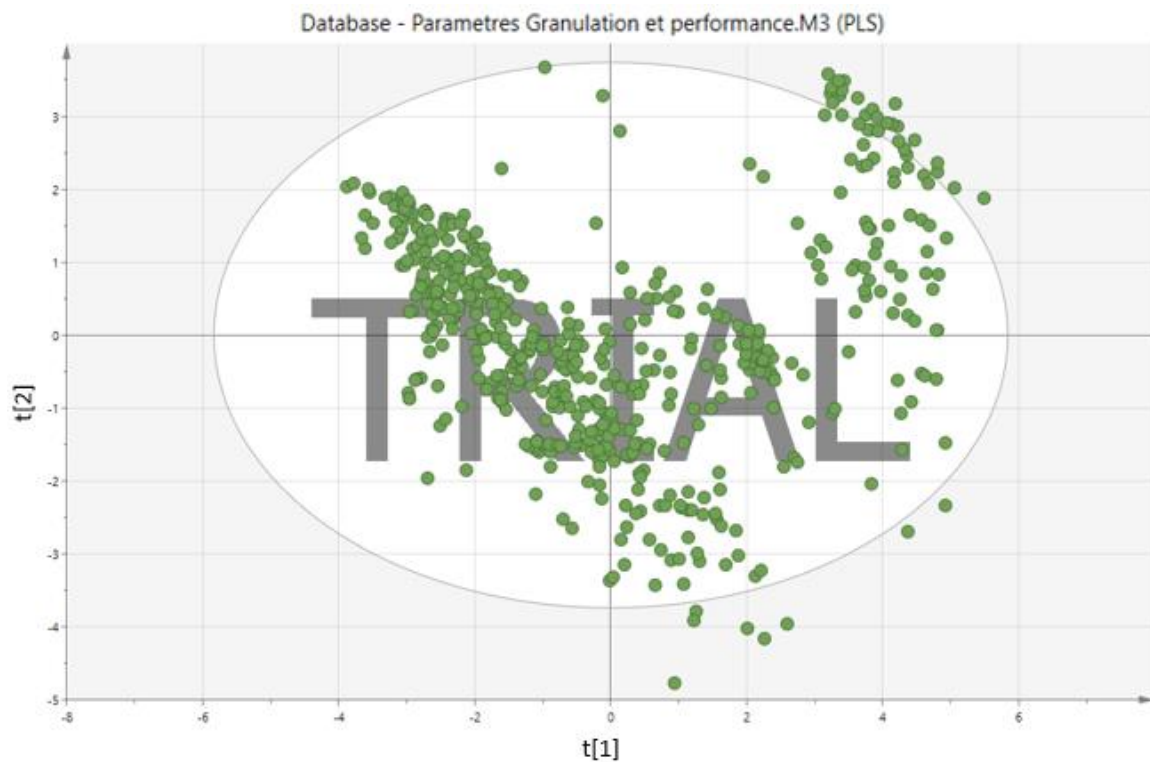


Figure 70 : Projection sur les composantes principales PLS (PLS Procédé 3)

Il n'apparaît pas de lots atypiques qui déforment le modèle.

Il est maintenant possible de représenter la projection du poids des paramètres ($W^*C[1]$ et $W^*C[2]$) en identifiant les facteurs de corrélation avec de l'état de surface des granules et du débit de principe actif.

Dans un premier temps, on va identifier les facteurs influençant l'état de surface des granules (SSA).

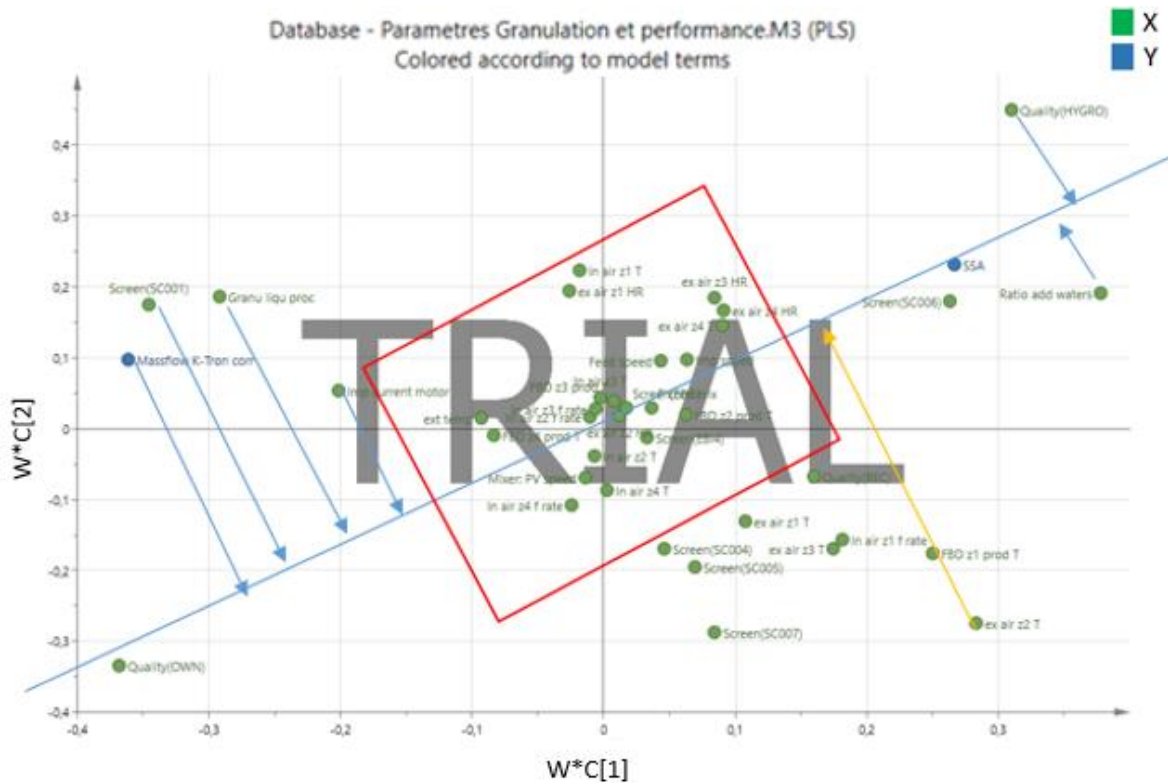


Figure 71 : Projection du poids des variables PLS (Procédé 3) – SSA

Par projection sur l'axe passant par le centre et la variable de SSA (droite bleue), on peut identifier les paramètres qui sont corrélés ou anti-corrélés avec l'état de surface des granules. Nous allons étudier les paramètres qui ont le plus d'influence, donc qui se situent aux extrêmes de la droite tracée.

Les paramètres suivants sont corrélés avec l'état de surface des granules :

- La source de principe actif identifié Hygro (quality Hygro),
- La quantité d'eau additionnelle utilisée lors de l'extrusion (Ratio add water),
- La grille identifiée SC006 (Screen(SC006)),
- Et plus faiblement la température du produit de la chambre 1 (FDB z1 prod T) et d'air sortant de la chambre 2 du sécheur (ex air z2 T).

Les paramètres suivants sont anti-corrélés :

- La source de principe actif identifiée Own (quality Own),
- La grille identifiée SC001 (Screen(SC001)),
- La quantité de solution d'extrusion utilisée (Granu Liqu pro),
- Le débit de principe actif (Massflow K-Tron corr),
- L'intensité du rotor d'extrusion (Imp current motor).

Les autres paramètres ne sont pas corrélés et ne semblent pas influencer l'état de surface des granules (rectangle rouge sur le graphique) :

- Humidité en sortie des chambres du sécheur (ex air z1,2,3,4, HR),
- La vitesse du rotor du mélangeur (Mixer speed),
- La vitesse des rotors au niveau de l'extrudeur (Imp et Feeder speed),
- Les débits d'air de séchage (In air z1,2,3,4 f rate),
- Certaines températures de séchage des chambres du sécheur (in air et ex air T) .

Dans un second temps, on va identifier les facteurs influençant le débit de principe actif (Massflow K-Tron corr) à l'aide de la figure 72.

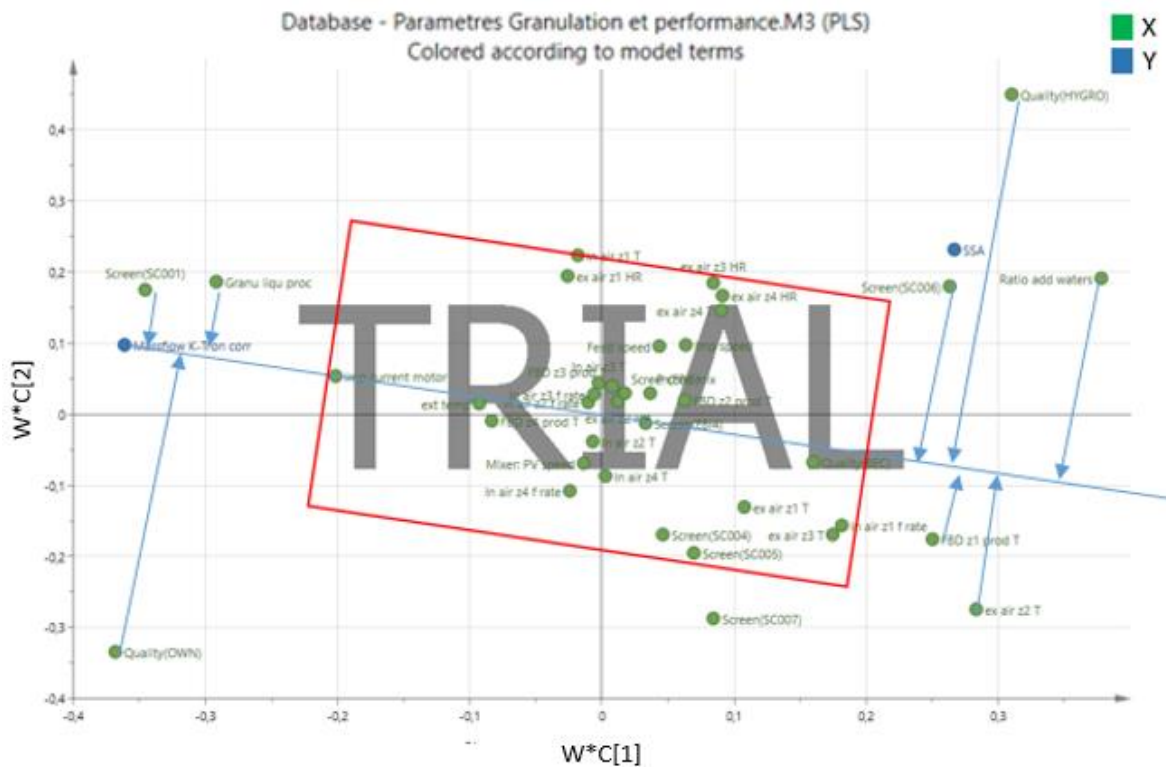


Figure 72 : Projection du poids des variables PLS (Procédé 3) – débit de principe actif

Nous allons étudier les paramètres qui ont le plus d'influence, donc qui se situent aux extrêmes de la droite tracée.

Les paramètres suivants sont corrélés avec le débit de principe actif :

- La source de principe actif identifiée Own (quality Own),
- La grille identifiée SC001 (Screen(SC001)),
- La quantité de solution d'extrusion utilisée (Granu Liqui pro),
- Et plus faiblement l'intensité du rotor d'extrusion (Imp current motor).

Les paramètres suivants sont anti-corrélés avec celui-ci :

- La quantité d'eau additionnelle utilisée lors de l'extrusion (Ratio add water),
- La source de principe actif identifié Hygro (quality Hygro),

- La température d'air sortant de la chambre 2 du sécheur (ex air z2 T),
- La température du produit de la chambre 1 (FDB z1 prod T),
- La grille identifiée SC006 (Screen(SC006)).

Cette analyse sur les paramètres procédé permet de constater que les deux paramètres de performance de l'étape d'extrusion (état de surface des granules et débit de principe actif) sont inversement corrélés. Les facteurs ayant un impact sur eux sont inverses.

Afin d'affiner l'interprétation, il est possible de réutiliser la représentation graphique du score sur les deux principales composantes du modèle PLS en colorant les variables par la source de principe actif.

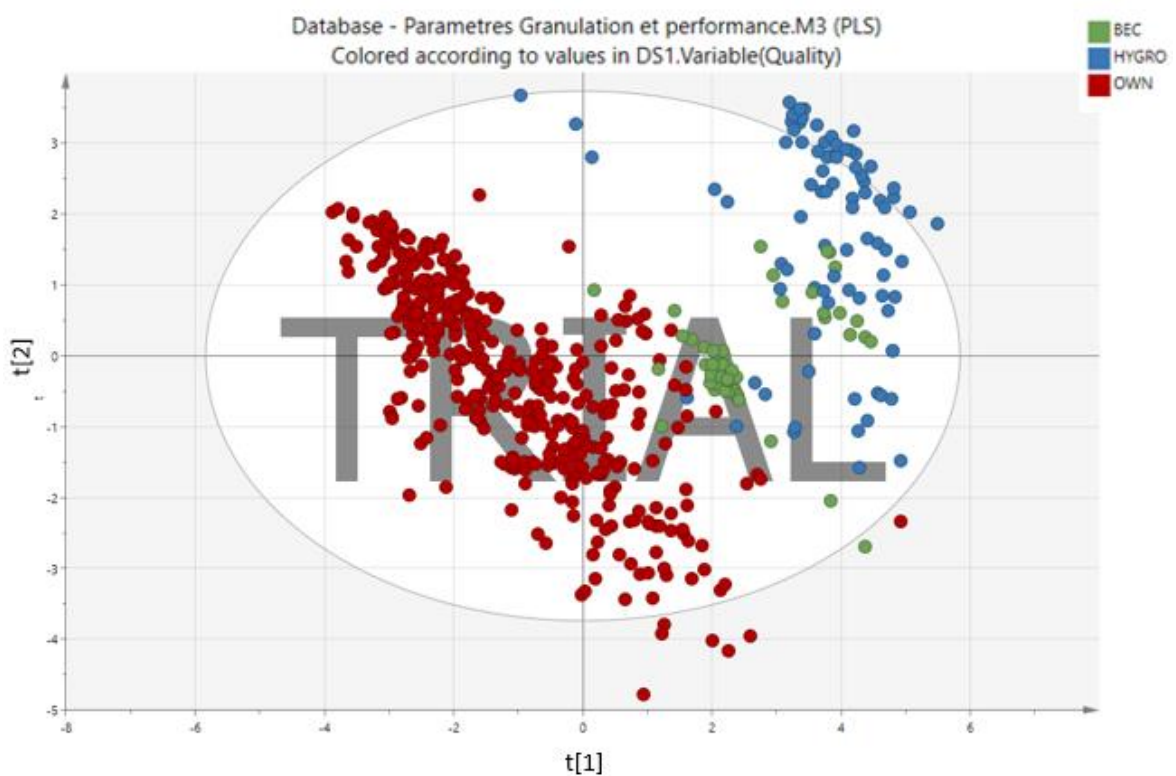


Figure 73 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Procédé 2) – coloration par source de principe actif

Il apparait deux groupes au niveau du modèle. La source Own est isolée des deux autres sources et tend particulièrement le modèle sur la première composante.

Il est également possible de réutiliser la représentation graphique du score sur les deux principales composantes du modèle PLS en colorant les variables par les différentes grilles.

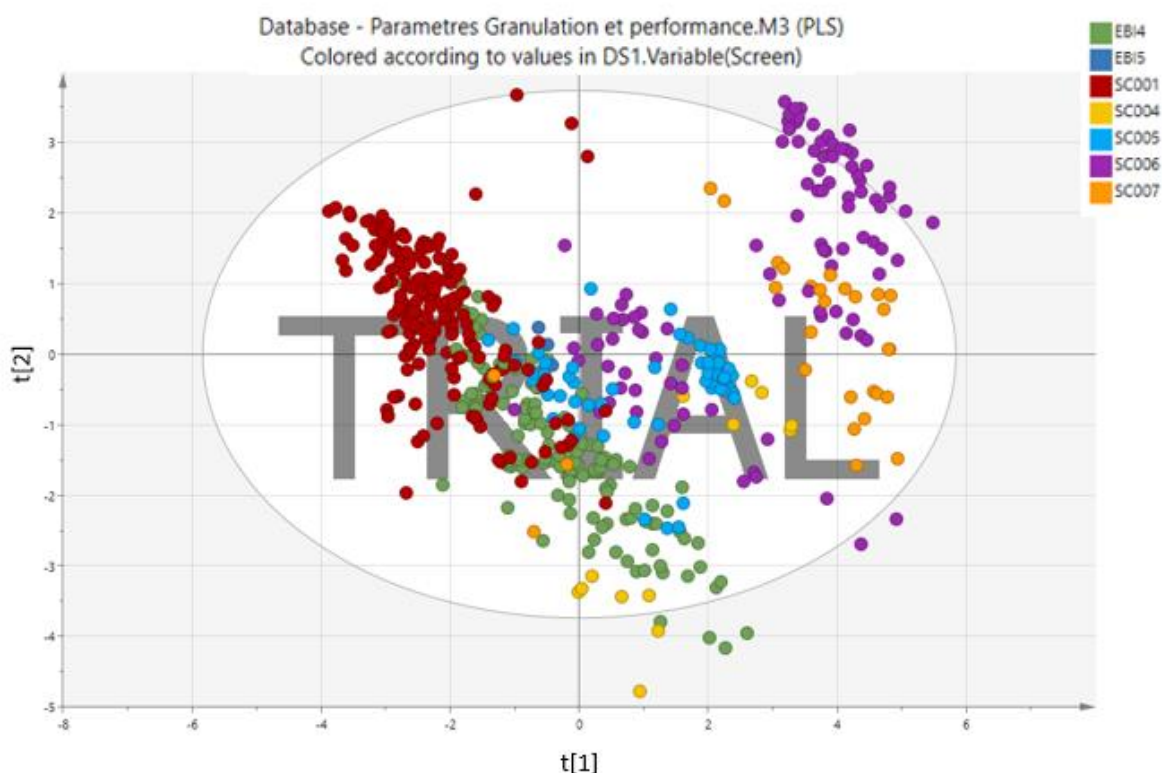


Figure 74 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Procédé 3) – coloration par grille

On constate que les grilles SC001 et EBI4 sont regroupées. En vérifiant sur le graphique figure 73, on identifie que ces grilles ont été utilisées uniquement avec la source Own.

Par contre, certaines se répartissent plus largement dans le modèle comme les grille SC006, SC007 et SC004. Elles ont été utilisées avec plusieurs sources de principe actif.

7.3.1.3 Discussion sur les paramètres procédé

Grâce aux résultats donnés par les modèles ACP et PLS, nous allons discuter de l'influence des divers facteurs.

7.3.1.3.1 Températures

Le débit de principe actif est anti-corrélé avec la température du produit de la chambre 1 et la température d'extraction de l'air de séchage de la chambre 2.

Ce constat s'explique par les principes de séchage. En effet, plus le débit de principe actif est important, plus la quantité de matière humide apportée dans le sécheur sur un intervalle de temps est importante. La chaleur apportée par l'air de séchage va faire évaporer le liquide contenu dans les granules. En s'évaporant, l'eau va capter de l'énergie et donc diminuer la température du produit et la température de l'air sortant (au travers de la chambre 2).

7.3.1.3.2 Quantité de solution d'extrusion

La quantité de solution d'extrusion est également corrélée avec le débit. Afin de respecter la quantité de liant, le débit de solution d'extrusion est augmenté avec le débit de poudre de principe actif.

Cette corrélation est donc attendue.

7.3.1.3.3 Intensité du rotor d'extrusion

L'intensité du rotor de l'extrudeur est corrélée avec le débit de principe actif. Plus la quantité de matière est importante, plus l'intensité du moteur va augmenter pour faire tourner l'équipement à la même vitesse.

Cette corrélation est donc attendue.

7.3.1.3.4 Grilles d'extrusion

Les grilles utilisées sont également identifiées comme pouvant influencer le débit de principe actif ou la qualité de l'état de surface des granules.

Bien que les grilles sont réalisées à façon, les grilles étaient attendues identiques. Pourtant, avec la même source de principe actif, les grilles SC001 et EBI4 sont séparées dans le graphique. L'impact de ces grilles est aussi important que l'impact source de principe actif.

Ceci peut s'expliquer par la qualité de fabrication de cette pièce mécanique. En effet, il est possible que des différences puissent apparaître au niveau des diamètres ou de l'état de surface des trous lors des opérations de perçage ou d'électropolissage. Sachant qu'une grille d'extrudeur à panier comporte plus de 10000 trous, l'impact final peut être non négligeable.

Des diamètres plus importants permettraient, pour une même quantité, et une même densité de matière, de faire passer plus de matière sur un intervalle de temps.

Au niveau de l'état de surface des trous, il est possible qu'une surface moins lisse puisse créer des « rayures » lors de la formation des granules. Ces rayures entraîneraient une augmentation de la surface du produit.

La grille étant un cylindre, il est également possible que son diamètre ne soit pas identique à chaque endroit. La fabrication de celle-ci nécessitant un roulage, des variabilités peuvent apparaître. Si la grille n'est pas un cylindre parfait, la distance entre le rotor d'extrusion et la grille varie. Avec une distance plus importante, la matière peut être moins forcée à passer au travers des trous ; le débit est diminué.

7.3.1.3.5 L'eau additionnelle

L'eau additionnelle est inversement corrélée avec le débit de matière. Ce paramètre est ajusté par les opérateurs dans une proportion définie.

Il est possible de penser que l'eau additionnelle puisse être ajoutée pour augmenter la densité de la matière devant passer au travers des grilles. Cette eau est donc utilisée pour essayer de compenser ou corriger le débit trop faible.

Il est également possible que cette eau additionnelle puisse agir comme un lubrifiant lors du passage de la matière. Ce liquide supplémentaire va se positionner entre les extrudats et l'acier des

grilles et permettre un écoulement plus rapide. Néanmoins, l'effet est limité car ce paramètre reste anti-corrélé avec le débit.

Il est enfin possible que cette eau soit utilisée pour faciliter le réarrangement de la matière au moment de l'extrusion. Cette eau est utilisée pour corriger une caractéristique de la matière et permettre d'atteindre un débit d'extrusion convenable.

Ce paramètre ne va pas permettre de lisser les extrudats puisque les valeurs d'état de surface des extrudats sont augmentées avec la quantité d'eau utilisée.

Il est donc fort probable que ce paramètre est utilisé en compensation à un mauvais écoulement de la matière mais son effet reste limité.

7.3.1.3.6 Les débits d'air de séchage

Ces paramètres n'apparaissent pas dans les éléments pouvant être corrélés avec le débit de principe actif ou l'état de surface des extrudats. Nous aurions pu penser qu'ils pouvaient avoir une influence pour deux raisons :

Avec un débit supérieur, l'agitation des extrudats est augmentée. Il est alors possible qu'un phénomène d'attrition se crée entre les particules, pouvant influencer leur état de surface.

De même, la grille, sur laquelle repose les extrudats, n'est pas lisse afin de permettre la création d'un mouvement d'air poussant le produit vers la sortie du sécheur. Un débit d'air trop faible pourrait engendrer une mise en suspension trop faible des extrudats, et générant une attrition de ceux-ci sur la grille.

Les débits d'air de séchage utilisés par les opérateurs sont donc dans des valeurs acceptables pour les paramètres de performance évalués.

7.3.1.3.7 Lien entre débit de principe actif et état de surface des granules

Il est également constaté une anti-corrélation du débit de principe actif avec les valeurs d'état de surface des granules. Plus le débit de principe actif est élevé, plus les granules ont un état de surface faible, traduisant une surface plus lisse.

L'hypothèse émise sur la présence de « rayures » au niveau de certaines grilles pourrait permettre d'expliquer cela. Les rayures empêcheraient la matière de glisser facilement au travers de celles-ci ; un débit plus faible serait donc obligatoire. La surface des granules seraient également endommagée par les rayures.

Par contre, en s'appuyant sur les connaissances des principes de compression [74,75], on pourrait plutôt s'attendre à ce qu'un débit faible traduise une extrusion lente, et donc un temps prolongé d'application de la compression. Dans ce cas, les extrudats sortant de la grille d'extrusion devraient mieux se tenir et avoir un état de surface plus lisse. C'est le contraire qui est constaté.

De même, si le débit de principe actif est trop élevé par rapport à la capacité d'extrusion, la matière devrait être bouleversée au niveau de la grille. Cela devrait se traduire par une augmentation de la rugosité et donc des valeurs d'état de surface. Cette hypothèse ne peut être retenue car c'est le contraire qui est constaté.

Au final, il semble donc qu'une extrusion rapide, traduise une capacité de la matière à se réarranger de manière plus rapide et plus complète, ce qui forme à terme des granules plus lisses.

Cette hypothèse semble être appuyée par l'impact de la source du principe actif sur le débit. La source Own tend à permettre une extrusion plus rapide tandis que la source BEC ou Hygro tend inversement à diminuer ce débit. Les propriétés rhéologiques propres à la matière semblent donc être à prendre en compte.

De même, il est possible que le débit plus important de principe actif puisse s'expliquer par la densité de la matière. Plus la matière est dense, plus il sera possible de faire passer une quantité importante pour un même volume de trous au niveau de la grille.

La base de données va donc être maintenant utilisée pour étudier les propriétés rhéologiques de la matière entrante sur le procédé d'extrusion en ciblant ces éléments.

7.3.2 Résultats et corrélation des paramètres rhéologique avec les critères de performance de la ligne

7.3.2.1 Description de la base de données utilisée pour les paramètres rhéologiques

Afin de continuer l'analyse, une nouvelle base de données est créée afin d'inclure les paramètres rhéologiques de la matière (étudiés lors de la pré-analyse), tout en gardant les paramètres qui semblent avoir une influence sur la performance et qui ont été identifiées précédemment (source de principe actif et grilles).

Il est décidé de ne pas garder les productions réalisées dans le mode pouvant générer une réduction du débit d'extrusion. En raison de contraintes de confidentialité, ce mode n'est pas décrit ici. Ainsi le nombre d'observations se trouve réduit.

Etant donné qu'il est recherché la corrélation entre les données, la méthode de régression par les moindres carrés partiels est utilisée.

La base de données pour analyse est constituée avec les éléments suivants :

- Identifiant :
 - Le numéro de lot du principe actif (1 colonne),
- Paramètres X :
 - Les paramètres rhéologiques de la matière entrante (21 colonnes),
 - La grille d'extrusion utilisée (1 colonne),
 - La source de principe actif (1 colonne),
- Paramètres Y :
 - Le résultat en terme d'état de surface des granules - SSA (1 colonne),
 - Le débit de principe actif (1 colonne)

Cette base de données est ainsi constituée de 265 observations et 26 colonnes, soit 7151 données.

La base de données est présentée en annexe 3.

Les modèles sont calculés par le logiciel SIMCA.

7.3.2.2 Utilisation de la régression par les moindres carrés partiels (PLS) sur les paramètres rhéologiques

Le modèle, calculé par le logiciel, est composé de trois composantes principales (Comp[1], Comp[2] et Comp[3]). Il permet de décrire 72% de la variabilité (R^2) et a une prédiction estimée de 68% (Q^2).

Le modèle semble donc fiable.

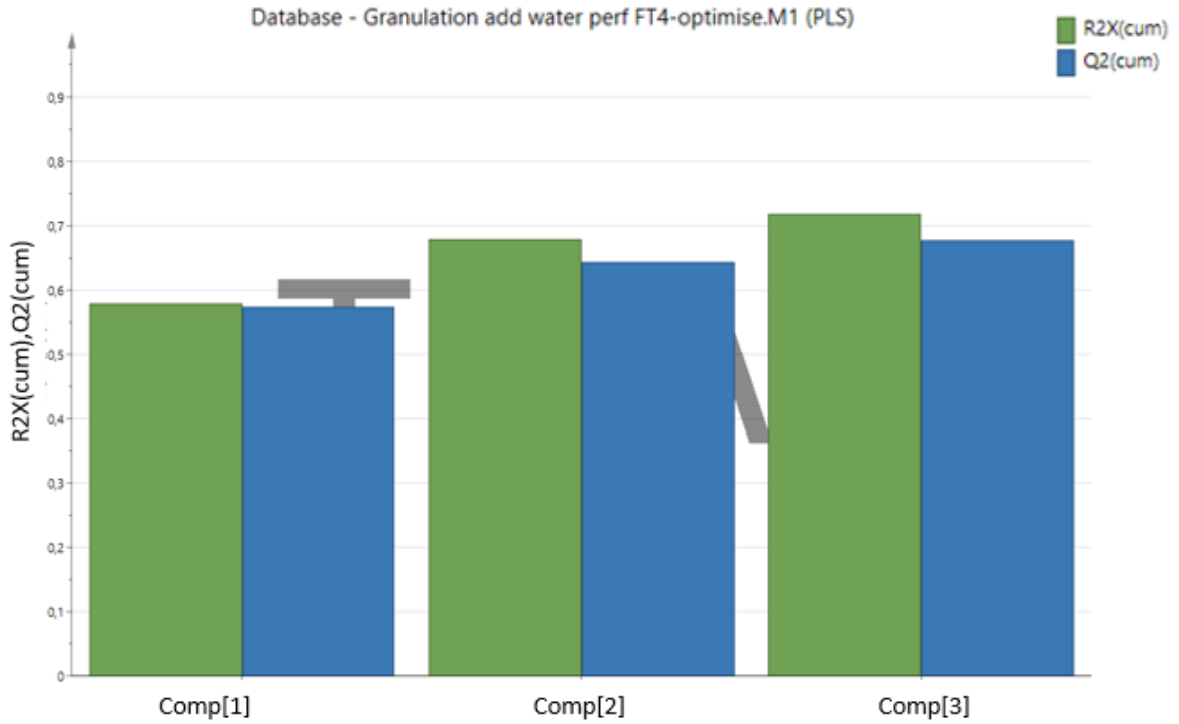


Figure 75 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Rhéologie)

Ensuite, nous étudions la projection sur les deux composantes principales (t[1] et t[2]) du graphique de score.

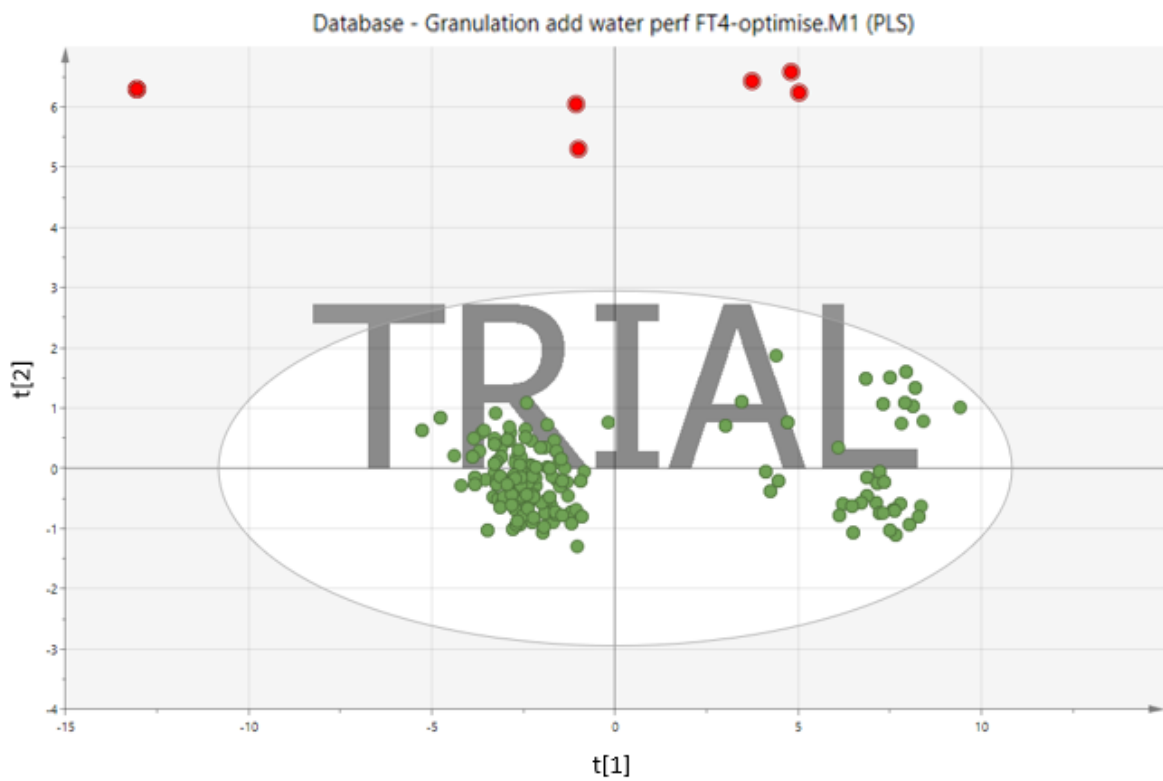


Figure 76 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie)

On peut constater que sept lots sont atypiques (points rouges sur la figure 76) car ils tendent fortement le modèle sur la composante t[2]. Le point rouge visible ayant une coordonnée [-13;6] est en réalité composé de 2 points.

Pour ces lots, nous allons identifier, à l'aide de la fonction « comparaison du point par rapport aux données moyennes » du logiciel SIMCA, les paramètres qui sont très différents et qui influencent le positionnement de ces lots dans le modèle.

Les résultats de l'ensemble des sept lots sont présentés ci-dessous (figure 77).

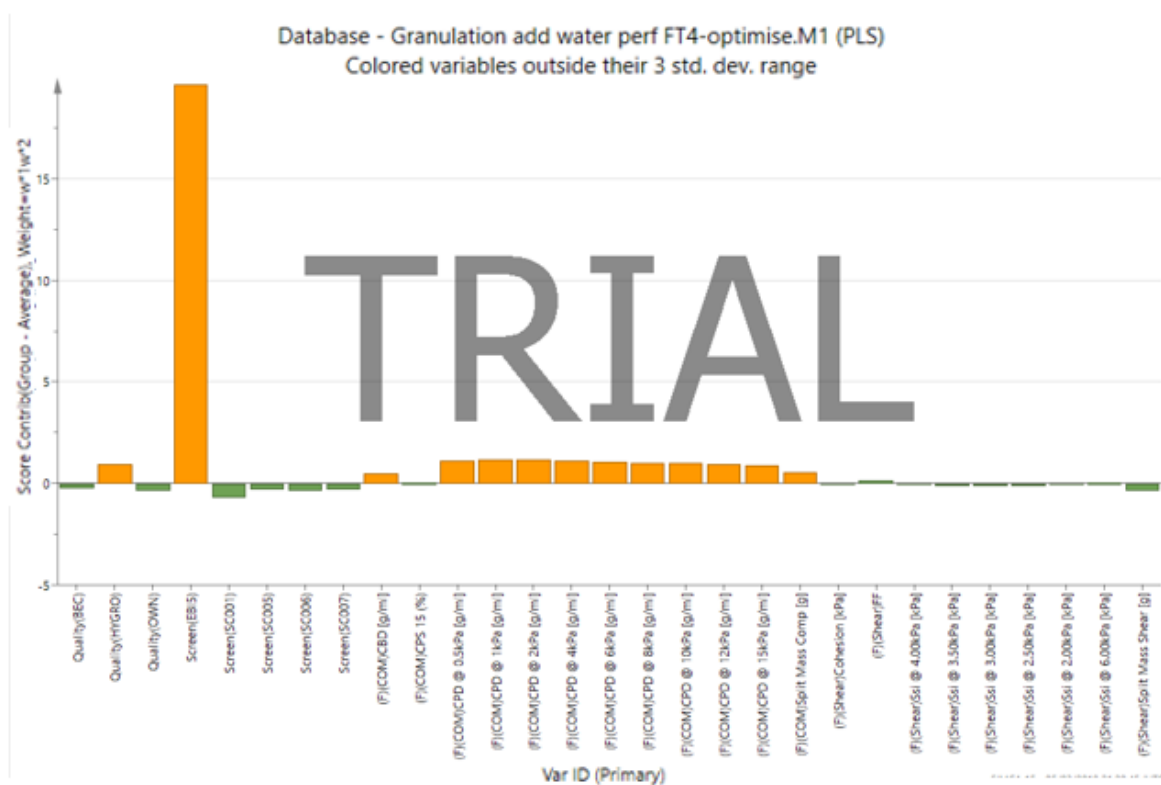


Figure 77 : Paramètres différenciant des six lots (PLS Rhéologie)

A l'analyse du graphique ci-dessus (figure 77), trois éléments semblent différencier ces lots :

- L'utilisation de la grille EBI5,
- La source du principe actif identifiée Hygro (quality[Hygro]),
- Et les paramètres de mesure de densité à différentes pressions ((F)COM...)

Afin d'aider à comprendre, le graphique représentant la projection sur les deux premières composantes principales est réalisé avec une coloration par la grille utilisée (figure 78).

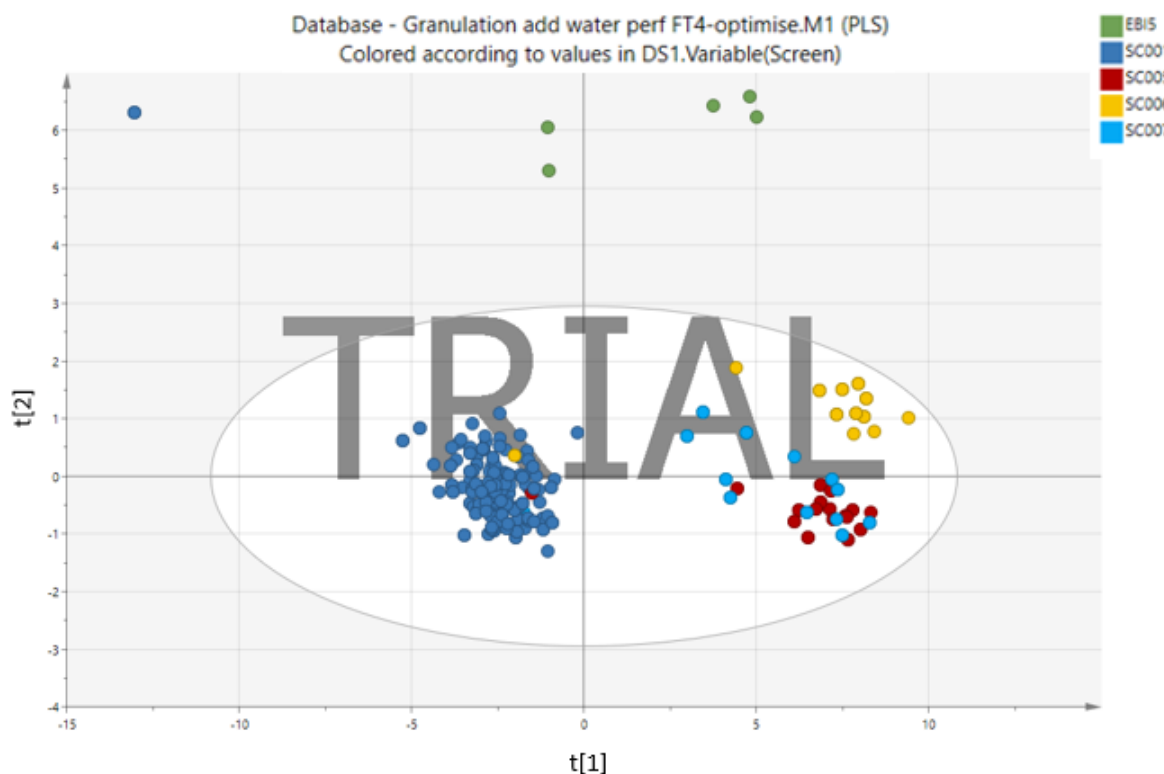


Figure 78 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie) – par grille

Cinq des sept lots ont été produits avec la grille identifiée EB15. Cela confirme l'analyse réalisée sur les paramètres procédé, les grilles peuvent influencer les performances.

Afin de continuer l'analyse, il est décidé de considérer ces lots atypiques pour permettre de réduire la déformation du modèle, tout en retenant l'impact de la grille.

Pour les deux lots restant, nous allons identifier, à l'aide de la fonction « comparaison du point par rapport aux données moyennes » du logiciel SIMCA, les paramètres qui sont très différents et qui influencent le positionnement de ces lots dans le modèle.

Les résultats de l'ensemble des deux lots sont présentés ci-dessous (figure 79).

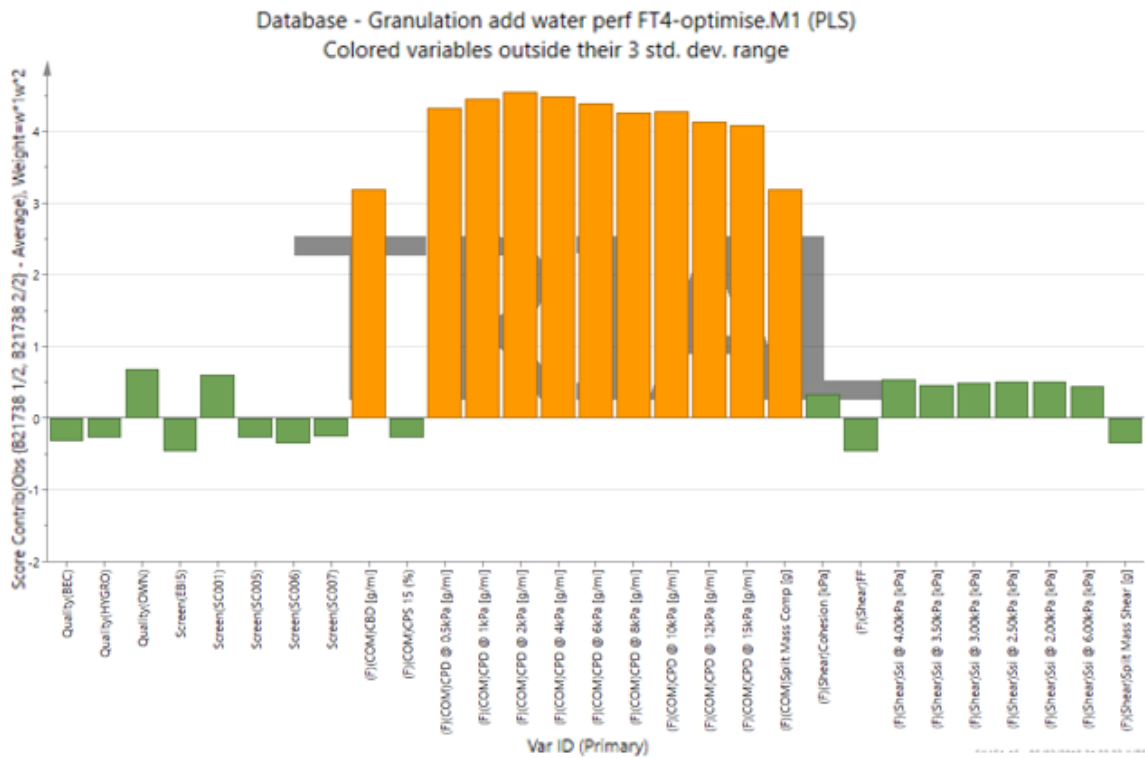


Figure 79 : Paramètres différenciant des deux lots (PLS Rhéologie)

Les deux observations ont été réalisées avec deux lots de principes actifs dont les valeurs de densité et de compressibilité sont atypiques par rapport aux autres lots. Par exemple, la densité a été mesurée à 0.29 g/mL alors que la densité moyenne des lots est de 0.20 g/mL. De nouvelles analyses ne pouvant pas être réalisées pour confirmer ou infirmer ces résultats, il est décidé de les traiter comme atypiques et donc de les supprimer de l'analyse.

La base de données est donc dorénavant constituée de 258 observations. Le modèle, calculé par le logiciel, est composé de trois composantes principales (Comp[1], Comp[2] et Comp[3]). Il permet de décrire 71% de la variabilité (R^2) et a une prédiction estimée de 70% (Q^2). Le modèle semble donc fiable.

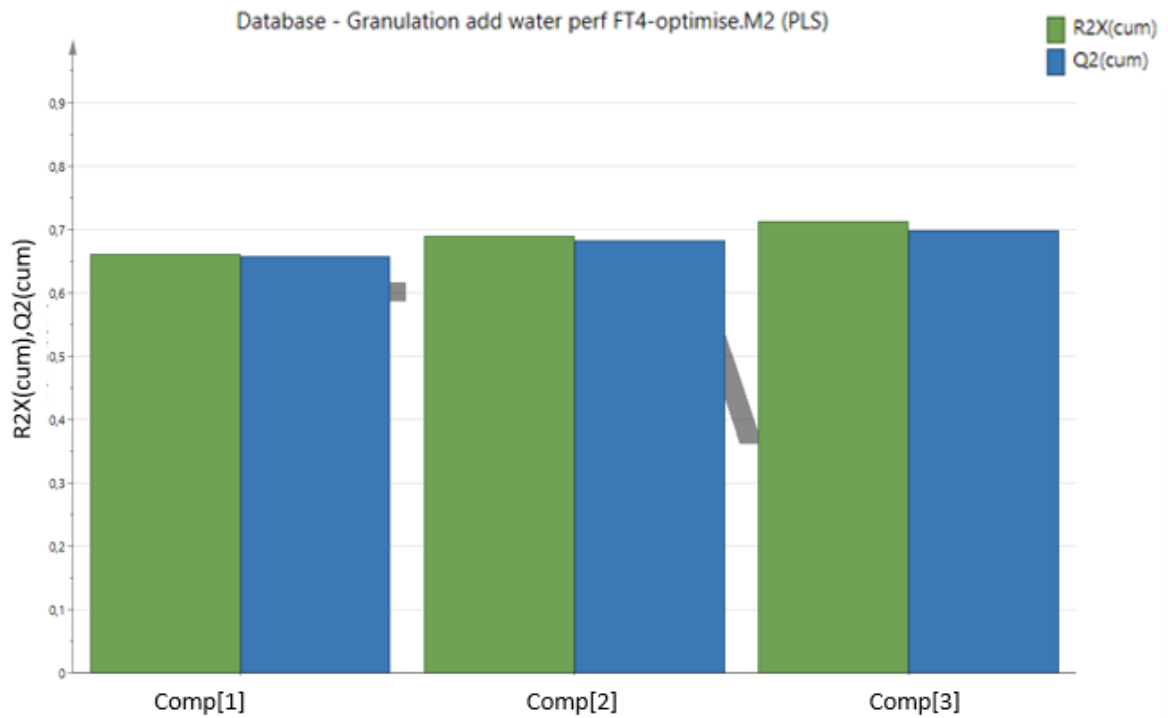


Figure 80 : Description et prédiction du modèle en fonction des composantes (PLS Rhéologie 2)

Ensuite, nous étudions la projection sur les deux premières composantes principales ($t[1]$ et $t[2]$) du graphique de score avec une coloration par source de principe actif (figure 81) et les grilles utilisées (figure 82).

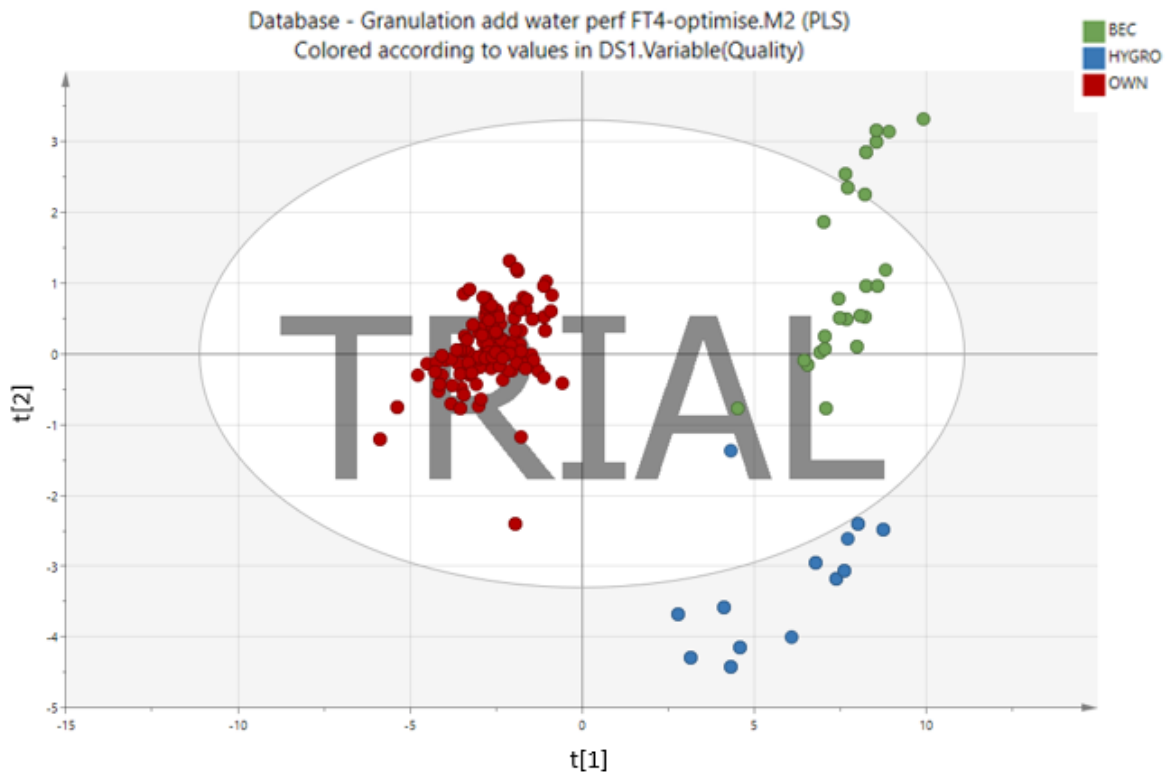


Figure 81 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie 2) – source

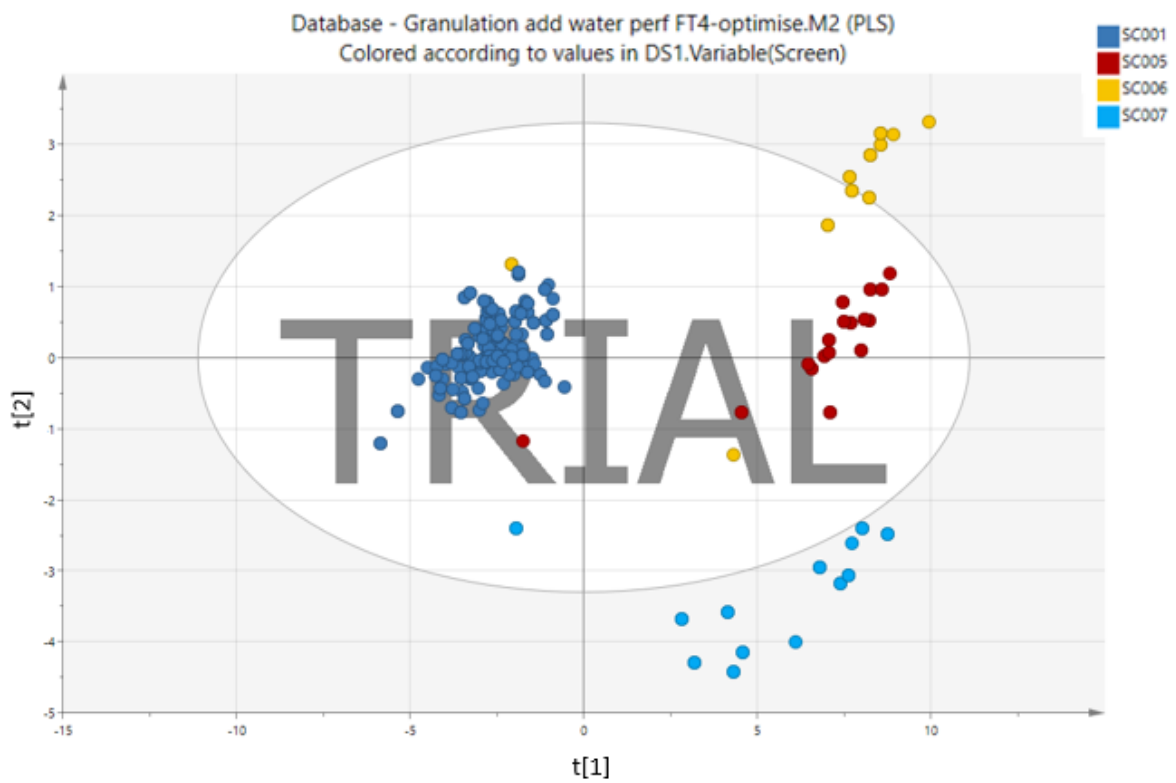


Figure 82 : Projection du modèle sur les 2 principales composantes PLS (Rhéologie 2) - grille

Sur ces représentations, il n'apparaît pas de lot atypique qui déforme le modèle sur les deux principales composantes. Il est simplement possible de voir des groupes de lots qui se répartissent autour.

La composante 1 (t[1]) est étirée entre la source Own et les autres sources. Tandis que la composante 2 (t[2]) est étirée par les sources Bec et Hygro.

La grille utilisée semble différencier également les groupes, mais cela n'est pas confirmé par trois observations qui se retrouvent placées au niveau de la source Own. Néanmoins, les grilles semblent également étirer le modèle au niveau de la composante 2 (t[2]).

Il est maintenant possible de représenter la projection du poids des paramètres ($W^*C[1]$ et $W^*C[2]$) en identifiant les facteurs de corrélation de l'état de surface des granules.

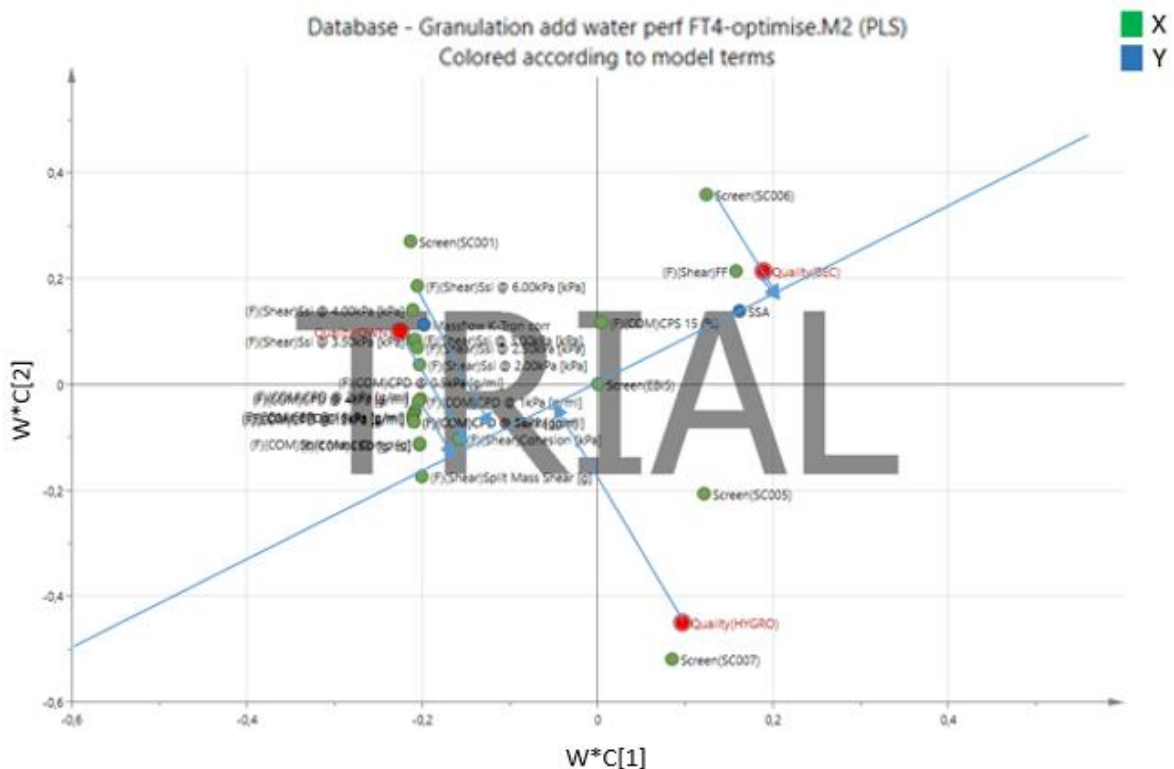


Figure 83 : Projection du poids des variables PLS (Rhéologie 2) - SSA

Par projection sur l'axe passant par le centre et la valeur de SSA, on peut identifier les paramètres qui sont corrélés ou anti-corrélés avec l'état de surface des granules.

Les paramètres suivants sont corrélés avec celui-ci :

- La source de principe actif identifié BEC (Quality BEC),
- Le paramètre rhéologique traduisant la capacité d'écoulement (Shear - FF),
- Les grilles d'extrusion SC006 (Screen(SC006)).

Les paramètres anti-corrélés sont :

- La source de principe actif identifiée Own (Quality Own) et dans une moindre mesure Hygro (quality Hygro),
- Les paramètres rhéologiques de mesure des forces de cisaillement (shear ...),
- Les paramètres rhéologiques de densité à différentes forces de pression (compressibilité - Comp),
- La grille SC001 et SC007 (Screen(SC001) ; Screen(SC007)).

La grille SC005 et la compressibilité exprimée en % (Comp 15%) ne sont pas reliées en causalité avec l'état de surface des granules.

La grille EB15 apparaît au centre du graphique car les observations ont été considérées comme atypiques et donc supprimées de l'analyse.

La projection du poids des paramètres est réalisée en identifiant les facteurs de corrélation du débit de principe actif (Massflow K-Tron corr) à l'aide de la figure 84.

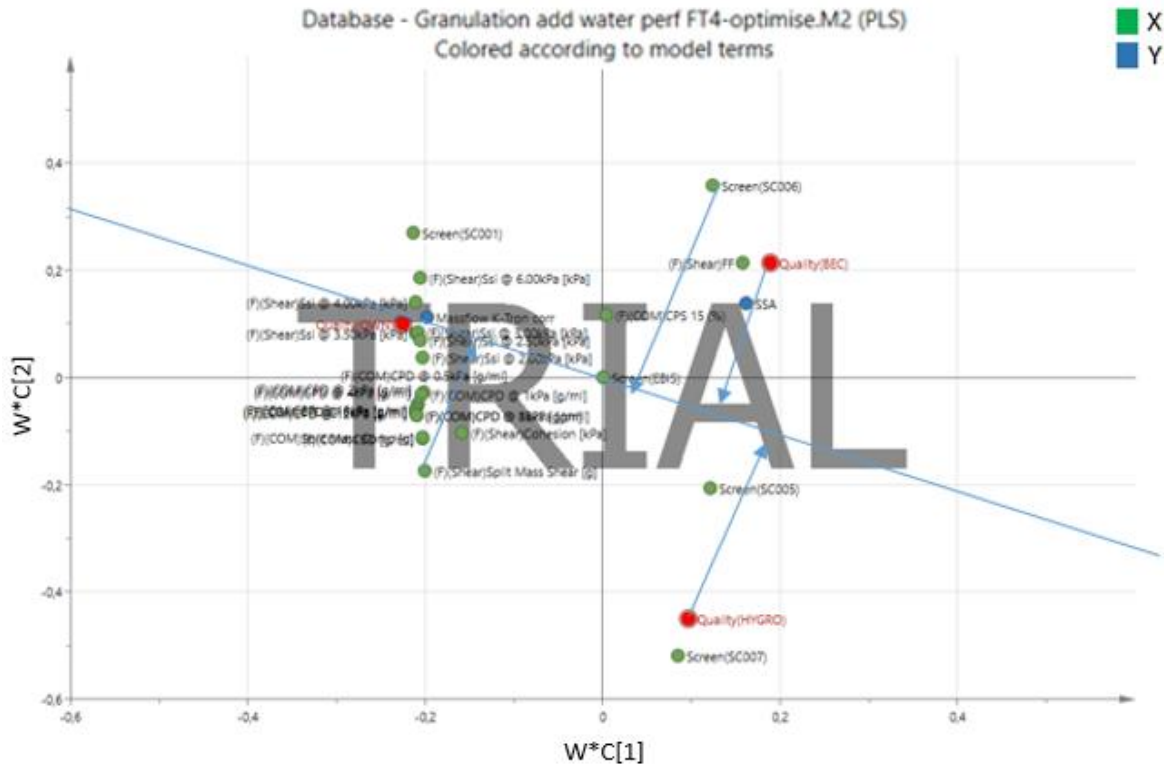


Figure 84 : Projection du poids des variables PLS (Rhéologie 2) – débit de principe actif

Les paramètres suivants sont corrélés avec le débit de principe actif :

- Les paramètres rhéologiques de densité à différentes forces de pression (compressibilité - comp),
- Les paramètres rhéologiques de mesure de forces de cisaillement (Shear ...),
- La source de principe actif identifié Own (Quality Own),
- La grille SC001 (Screen(SC001)).

Les paramètres suivants sont anti-corrélés :

- La source de principe actif identifié BEC (Quality BEC) et dans une moindre mesure Hygro (Quality Hygro),
- Le paramètre rhéologique traduisant la capacité d'écoulement (Shear - Flow function),
- Les grilles d'extrusion SC007 et SC005 (Screen).

Sur cette projection, les deux paramètres de performance de l'étape d'extrusion sont également anti-corrélés. Les états de surface des granules sont plus faibles quand il est constaté un débit élevé de principe actif sur la ligne.

7.3.2.3 Discussion sur les paramètres rhéologiques

7.3.2.3.1 Grilles

Avec cette nouvelle analyse, on peut constater que les grilles semblent différencier les groupes d'observation et la majorité de celles-ci sont reliées avec les performances de la ligne. Ceci confirme l'interprétation déjà réalisée lors de l'analyse sur les paramètres procédés.

7.3.2.3.2 Sources de principe actif

Concernant les différents principes actifs, cette analyse confirme la différenciation des trois sources. La source BEC donne des valeurs élevées au niveau de l'état de surface des granules, tandis que le débit est faible. L'inverse est constaté avec la source identifiée Own. Il semble donc important de comprendre l'origine de cette différenciation avec les paramètres rhéologiques de ces poudres.

7.3.2.3.3 Paramètres rhéologiques

Concernant les paramètres rhéologiques, on peut constater que les observations, réalisées lors de la pré-analyse avec un nombre restreint d'observations, se confirment. Sur le modèle PLS, de nombreux paramètres sont corrélés ou anti-corrélés avec la performance de la ligne.

7.3.2.3.3.1 Densité et compressibilité

Les mesures de densité, à pression atmosphérique et sous diverses pressions, sont projetées dans une zone restreinte du graphique. Cela permet de constater qu'ils donnent la même indication vis-

à-vis des attendus. Il est donc possible de réduire le nombre. Le test le plus rapide pourra être conservé.

De plus, les valeurs de densité sont corrélées avec le débit important au travers de la grille d'extrusion.

Ce constat peut s'expliquer. L'extrusion est réalisée par le passage de matière au travers de trous de la grille. Plus la densité de la matière est importante, plus la quantité de matière, exprimée en masse, va pouvoir passer.

Une matière dense peut également expliquer un meilleur état de surface. La densité va traduire un meilleur arrangement des particules entre elles et donc un comblement des irrégularités de surface.

Ceci est confirmé par le paramètre de compressibilité exprimé en %. En effet, celui-ci n'est pas corrélé avec le débit ou l'état de surface. Ainsi, une matière dense ou inversement peu dense, ne va pas se comprimer de manière différente. La caractérisation de la matière, à l'état initial, est suffisante pour traduire son comportement au moment de l'extrusion.

7.3.2.3.3.2 Forces de cisaillement

Les mesures de forces de cisaillement sont également dans le même secteur et sont corrélées avec un débit élevé et inversement avec l'état de surface des granules.

Ces mesures expriment la force nécessaire pour mettre en mouvement la matière. Cette force est liée à la structure et aux forces de cohésion de la poudre. Intuitivement, nous pouvions penser que des forces de cisaillement élevées pourraient empêcher un débit élevé. Le contraire est constaté.

Le système d'alimentation de la poudre sur la ligne de production est donc géré de manière à compenser cette caractéristique mesurée. Ceci est confirmé avec la mesure d'écoulement qui est anti-corrélée.

Concernant l'état de surface, nous pouvons émettre l'hypothèse que la structure et la forme des particules va permettre un meilleur emboitement et combler les irrégularités. Les particules s'emboitant entre elles, elles ne peuvent plus se mouvoir facilement.

7.3.2.3.3 Synthèse de l'analyse rhéologique

Il apparait donc que le débit semble être assuré par des mesures de densité élevées, tandis que l'état de surface semble être assuré par les caractéristiques de la poudre (mesurées au travers de la densité et des forces de cisaillement).

Il apparait enfin que ces caractéristiques de performance sont détenues par la source Own car celle-ci a un impact positif aussi bien sur le débit (elle permet un débit élevé), que sur l'état de surface des granules (leur surface est moins grande).

7.3.3 Conclusion de l'étude pour l'optimisation du procédé d'extrusion

La première analyse a permis d'explorer les paramètres procédés qui ont une influence sur la performance de la ligne.

De nombreux paramètres de conduite de la ligne se sont révélés comme n'ayant pas d'impact sur les deux critères de performance (débit de principe actif et état de surface des granules).

Un seul paramètre a été identifié comme pouvant avoir une influence. Il s'agit des grilles d'extrusion. En effet, les variables grilles ne se positionnent pas au même endroit dans les différents graphiques créés. Chacune d'elle induit un effet différent. La grille, identifiée SC001, donne par exemple de bons résultats (débit élevé, état de surface des granules faible).

L'optimisation du procédé pourra donc passer par une phase de sélection des grilles d'extrusion. Par la suite, il sera nécessaire d'identifier les données dimensionnelles des grilles qui influencent

leur performance afin de permettre une fabrication optimisée et reproductible : toutes les grilles doivent à terme être performantes et reproductibles.

L'optimisation du procédé pourra être réalisée avec un plan d'expérience en intégrant les sources de principe actif et les paramètres dimensionnels suivants :

- Épaisseur de la grille,
- Diamètre et forme des trous,
- État de surface.

La seconde analyse portait sur les paramètres rhéologiques.

Il a été confirmé que la source de principe actif et certaines propriétés rhéologiques ont une influence sur les performances de la ligne.

L'optimisation du procédé pourra être réalisée avec :

- Soit une sélection de la source du principe actif.

Cela correspond à réduire le nombre de sources entrantes dans le procédé en ne retenant que la matière identifiée Own. Cette optimisation est donc rapide.

- Soit une optimisation des propriétés rhéologiques des poudres.

Cela correspond à réaliser une nouvelle sélection de matière, en ne se limitant pas aux respects des exigences de pharmacopée, mais en intégrant des critères rhéologiques en terme de densité et des tests de forces de cisaillement mesurés avec l'appareil FT4. Les valeurs exigées pourront être basées sur les valeurs mesurées avec la source identifiée Own.

Enfin, s'il n'est pas possible d'identifier des sources répondant déjà à ces nouvelles exigences, il pourra être nécessaire de travailler sur le procédé de fabrication du principe actif en identifiant les paramètres optimums conduisant à donner ces propriétés particulières.

7.4 Discussion sur l'utilisation des analyses de données multivariées par projection

La mise en œuvre de cette méthodologie sur un cas concret d'amélioration d'un procédé subissant des variabilités permet de l'évaluer au regard de ses avantages tout en identifiant les points de vigilance à prendre en compte.

7.4.1 Avantages

7.4.1.1 Coûts de mise en œuvre de l'étude

L'utilisation des analyses de données multivariées par projection (ACP et PLS) a permis de recueillir et d'analyser un grand nombre de données sur les paramètres intervenant sur le fonctionnement du procédé et la matière, tout en maintenant l'activité de production. Cette méthodologie a évité la nécessité de réaliser des tests en utilisant de la matière qui aurait été par la suite détruite, et l'immobilisation de ressources tant matériels qu'humaines. Les ressources, déjà utilisées en routine, ont permis d'engranger ces éléments. Les données essentielles ont ensuite été isolées, identifiées, pour trouver les paramètres importants et qui sont pertinents pour la réalisation d'un procédé optimisé.

7.4.1.2 Sélection des données à étudier

Cette méthodologie a permis également de ne pas avoir à sélectionner, parmi les paramètres variables, ceux à prendre en compte. En effet, comme la méthode isole les données sans influence, et n'est pas alourdie par la quantité de données, il n'est pas nécessaire de les enlever a priori. Cela évite également d'oublier des données qui se révéleraient importantes.

7.4.1.3 Identification des données atypiques

La première étape, consistant à rechercher les lots atypiques pour l'étude, est essentielle mais est facilitée par cette méthodologie. En effet, sur les graphiques, ils sont facilement localisables ; ils sont

donc facilement identifiable. Il convient ensuite de vérifier si ces lots sont réellement à exclure de l'étude afin de ne pas perturber les modèles mathématique et modifier les interprétations.

L'identification de lots atypiques, lors de notre étude, illustre la capacité de ces méthodologies à être utilisée lors de la réalisation d'un diagnostic lors de la découverte de lots non conformes sur des attributs qualités critiques. En constituant une base de données constituée des paramètres procédé de lots conformes et du ou des lots non conformes, il sera possible d'identifier les paramètres atypiques pouvant expliquer le résultat.

7.4.1.4 Interprétation des résultats

Dans le déroulement de la méthodologie, la projection du poids des paramètres est le graphique qui permet d'identifier aisément les paramètres d'influence qui sont corrélés ou anti-corrélés avec le paramètre de réussite étudié.

Il convient néanmoins d'interpréter les résultats en fonction des connaissances théoriques du procédé. Effectivement, l'observation d'une corrélation, ne veut pas obligatoirement dire qu'il y a une relation de causalité effective.

7.4.1.5 Priorisation des améliorations

Le graphique représentant le poids des paramètres permet également d'identifier les facteurs par ordre d'importance. Plus les valeurs sont éloignées du centre du graphique, plus le facteur influence le résultat. Cela permet de prioriser, si nécessaire, les améliorations à envisager sur le procédé. Dans le cas étudié, les grilles d'extrusion et la source de principe actif ressortait avec les mêmes importances. Il est nécessaire d'appréhender les deux.

7.4.2 Les points de vigilance

7.4.2.1 Constitution de la base de données

La constitution de la base de données est un élément clé. Cette étape nécessite d'aligner les données afin que chaque observation comporte une donnée correspondant au paramètre enregistré. Dans ce cas, pour certains paramètres enregistrés en continu, il sera nécessaire de choisir comment résumer au mieux les données en utilisant la moyenne de la valeur ou l'écart-type par exemple. Ces choix seront effectués en fonction de la connaissance du procédé.

Enfin, les données peuvent être enregistrées dans des systèmes informatiques différents. Par exemple, les données des procédés sont enregistrées dans les équipements, ceux concernant la matière première sont enregistrés par le laboratoire dans une base de données spécifique. C'est une complexité supplémentaire qu'il faut prendre en compte.

7.4.2.2 Variation des paramètres étudiés

Cette méthode ne permet d'identifier que les variations qui ont été observées durant l'enregistrement. Ainsi, si des paramètres critiques sont parfaitement maîtrisés lors des étapes de fabrication et ne fluctuent pas, alors l'étude ne permettra pas de les identifier comme influant. Cette méthodologie ne peut donc être utilisée seule pour étudier et borner les paramètres d'un procédé. Dans ce cas, elle doit être associée à un plan d'expérience qui va forcer la variabilité sur certains paramètres.

7.4.3 Synthèse sur l'utilisation des analyses de données multivariées par projection

L'utilisation des analyses de données multivariées par projection, en utilisant l'analyse des composantes principales et la régression par les moindres carrés partiels, pour étudier un procédé, a montré plusieurs avantages.

L'identification aisée de lots atypiques illustre la capacité de cette méthode à être utilisée en phase de diagnostic, lors de la découverte de non conformités sur des lots de production.

Les résultats obtenus sur le cas pratique ont également montré que cette méthodologie a permis d'identifier les facteurs de variation du procédé et donc d'identifier les pistes pour améliorer le procédé d'extrusion dans le domaine de la variabilité observée.

Pour des raisons de confidentialité, les optimisations réalisées ne seront pas détaillées, seuls les résultats seront présentés succinctement.

La piste concernant les grilles d'extrusion a été développée. Un travail avec le chaudronnier et l'électro-polisseur a permis de déterminer une méthodologie de travail, permettant de réduire les variabilités entre chaque fabrication de grille.

Au niveau de la matière première, il a été décidé de travailler avec le fournisseur existant. Des paramètres clés au niveau de l'étape du procédé de purification ont été identifiés comme ayant une influence sur les propriétés rhéologiques déterminées au travers de l'analyse multivariée. Des modifications ont pu être apportées et ont permis de réduire la différence entre les sources.

A l'issue de ces optimisations réalisées tant au niveau de la fabrication des grilles que de la matière, la variabilité inter et intra lot, en terme d'état de surface des granules, a été diminuée. Quant au niveau du débit de principe actif, il a pu être augmenté de 20% avec la source Own et de 50% avec les sources BEC et Hygro.

Cette méthodologie semble donc être pertinente pour la réalisation de travaux d'amélioration de procédés possédant de la variabilité que l'on souhaite réduire.

8. CONCLUSION

L'industrie pharmaceutique doit, comme toute autre industrie, avoir en place une démarche d'amélioration continue de ses procédés.

L'analyse de données multivariées par projection (analyse des composantes principales et régression par les moindres carrés partiels) est une méthodologie qui permet d'étudier de nombreuses données. Elle consiste à construire des modèles mathématiques qui traduisent les relations entre les données et à les projeter ensuite sur des plans pour permettre leur interprétation.

Dans notre travail, cette méthodologie a été appliquée pour améliorer la performance d'un procédé d'extrusion selon deux critères. Le premier critère est le débit de la matière première au travers des équipements, car il impacte les temps de production. Le deuxième est l'état de surface des granules en sortie du procédé, car il influence la variabilité de l'étape suivante de pelliculage. Cette méthodologie a permis, en intégrant l'ensemble des paramètres de fabrication, les sources de principes actifs et leurs paramètres rhéologiques, d'identifier d'une part les facteurs de différenciation des sources et d'autre part, les corrélations entre ces données et les facteurs de réussite de cette étape.

Cette méthodologie présente de nombreux avantages. Elle a offert la possibilité de traiter plus de 16000 données au travers de plus de 500 observations différentes pour y extraire les informations importantes et pertinentes au regard de l'objectif de performance attendu. L'utilisation des graphiques permet d'identifier aisément, dans un premier temps, les données atypiques à exclure et dans un deuxième temps, les paramètres d'influence par ordre d'importance.

Néanmoins, cette méthode nécessite un temps de préparation pour constituer la base de données à étudier. Il est également nécessaire d'avoir une bonne connaissance du procédé et des paramètres pour interpréter les résultats. Enfin, elle ne permet d'identifier que les variations qui

ont été observées durant l'enregistrement. Elle ne peut donc être utilisée seule pour étudier et borner les paramètres d'un procédé.

L'analyse de données multivariées par projection apparaît donc être un outil de choix pour optimiser des procédés sur lesquels on constate de la variabilité.

THÈSE SOUTENUE PAR : Stéphane MONESTIER

TITRE :

UTILISATION D'ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION :
APPLICATION À L'OPTIMISATION D'UN PROCÉDÉ D'EXTRUSION POUR UNE
FORME ORALE A LIBÉRATION PROLONGÉE

CONCLUSION :

L'industrie pharmaceutique doit, comme toute autre industrie, avoir en place une démarche d'amélioration continue de ses procédés.

L'analyse de données multivariées par projection (analyse des composantes principales et régression par les moindres carrés partiels) est une méthodologie qui permet d'étudier de nombreuses données. Elle consiste à construire des modèles mathématiques qui traduisent les relations entre les données et à les projeter ensuite sur des plans pour permettre leur interprétation.

Dans notre travail, cette méthodologie a été appliquée pour améliorer la performance d'un procédé d'extrusion selon deux critères. Le premier critère est le débit de la matière première au travers des équipements, car il impacte les temps de production. Le deuxième est l'état de surface des granules en sortie du procédé, car il influence la variabilité de l'étape suivante de pelliculage.

Cette méthodologie a permis, en intégrant l'ensemble des paramètres de fabrication, les sources de principes actifs et leurs paramètres rhéologiques, d'identifier d'une part les facteurs de différenciation des sources et d'autre part, les corrélations entre ces données et les facteurs de réussite de cette étape.

Cette méthodologie présente de nombreux avantages. Elle a offert la possibilité de traiter plus de 16000 données au travers de plus de 500 observations différentes pour y extraire les informations importantes et pertinentes au regard de l'objectif de performance attendu. L'utilisation des graphiques permet d'identifier aisément, dans un premier temps, les données atypiques à exclure et dans un deuxième temps, les paramètres d'influence par ordre d'importance.

Néanmoins, cette méthode nécessite un temps de préparation pour constituer la base de données à étudier. Il est également nécessaire d'avoir une bonne connaissance du procédé et des paramètres pour interpréter les résultats. Enfin, elle ne permet d'identifier que les variations qui ont été observées durant l'enregistrement. Elle ne peut donc être utilisée seule pour étudier et borner les paramètres d'un procédé.

L'analyse de données multivariées par projection apparaît donc être un outil de choix pour optimiser des procédés sur lesquels on constate de la variabilité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 03/07/2018

LE DOYEN

Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Aziz BAKRI

20/06/2018

9. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gabrielsson J, Lindberg NO, Lundstedt T. Multivariate methods in pharmaceutical applications. *J. Chemometrics*. 2002;16:141-160
- [2] Mnassri B. Analyse de données multivariées et surveillance des processus industriels par analyse en composantes principales. [Thèse de doctorat]. Marseille, France : Université Aix Marseille ; 2012
- [3] Rathore A, Bhushan N, Hadpe S. Chemometrics applications in biotech processes: a review. *Biotechnology Progress*. 2011;27(2):307-315
- [4] L. Eriksson, E. Johansson, N. Kettaneh-Wold, J. Trygg, C. Wikström, S. Wold. Multi and Megavariate data analysis, Part 1, Basic Principles and applications. Suède : Umetrics AB, 2006. 425 p. ISBN-10: 91-973730-2-8
- [5] Rathore A, Mittal S, Pathak M, Arora A. Guidance for performing multivariate data analysis of bioprocessing data: Pitfalls and recommendations. *Biotechnology Progress*. 2014;30(4):967-973
- [6] Rotthäuser B, Kraus G et Schmidt PC. Vergleich von Schmiermitteln für Brausetabletten mittels Hauptkomponentenanalyse. *Pharm. Ind.* 1998;60:541-546
- [7] Jover I, Podczek F et Newton M. Evaluation by a statistically designed experiment of an experimental grade of microcrystalline cellulose, Avicel 955, as a technology to aid the production of pellets with high drug loading. *J. Pharm. Sci.* 1996;85:700-705
- [8] Patel R et Podczek F. Investigation of the effect of type and source of microcrystalline cellulose on capsule filling. *Int. J. Pharm.* 1996;128:123-127
- [9] Filippis PD, Zingone G, Gibellini M, Rubessa F et Rupena P. Dissolution rates of different drugs from solid dispersions with Eudragit RS. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1995;3:265-271
- [10] Dyrstad K, Veggeland J et Thomassen C. A multivariate method to predict the water vapour diffusion rate through polypropylene packaging. *Int. J. Pharm.* 1999;188:105-109
- [11] Newitt DM, Conway-Jones JM. A contribution to the theory and practice of granulation. *Trans. Inst. Chem. Eng.* 1958;36:422-442

- [12] Heim A, Gluba T, Obraniak A, Gawot-Mlynarczyk E, Blaszczyk M. The effect of wetting parameters on mechanical strength of granulated material. *Physicochemical Problems of Mineral Processing*. 2006;40:237-245
- [13] Ennis B. Agglomeration Technology: Equipment selection. *Chemical Engineering*. 2010;50-54
- [14] Hosokawa Micron B.V. Schugi® Flexomix [En ligne]. 2017 [cité le 27 novembre 2017]. Disponible : <http://www.hosokawa-micron-bv.com/technologies/mixing-equipment/continuous-mixing-solutions/schugi-flexomix-high-impact-mixer.html#gallery>
- [15] Patil H, Tiwari R, Repka M. Hot-Melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. *AAPS PharmaSciTech*. 2016;17:20-42
- [16] Desire A. Extrusion-spéronisation de produits pharmaceutiques : comparaison et transposition à échelle industrielle de procédés d'extrusion par plans d'expériences [Thèse d'exercice]. Paris, France : Université Paris-Sud 11 ; 2011
- [17] Jerwanska E, Alderborn G, Newton JM, et Nystrom C. The effect of water content on the porosity and liquid saturation of extruded cylinders. *Int. J. Pharm.* 1995;121:65-71
- [18] Vervaet C, Baert L, Risha PA, Remon JP. The influence of the extrusion screen on pellet quality using an instrumented basket extruder. *Int. J. Pharm.* 1994;107:29-39
- [19] Vervaet C, Remon JP. Influence of impeller design, method of screen perforation and perforation geometry on the quality of pellets made by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.* 1996;133:29-37
- [20] Chohan RK, Newton JM. Analysis of extrusion of some wet powder masses used in extrusion/spheronisation. *Int. J. Pharm.* 1996;131:201-207
- [21] Di Pretoro G, Zema L, Gazzaniga A, Rough SL, Wilson DI. Extrusion–spheronisation of highly loaded 5-ASA multiparticulate dosage forms. *Int. J. of Pharm.* 2010;402:153-164
- [22] Bains D, Boutell SL, Newton, JM. The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.* 1991;69:233-237.

- [23] Dhandapani NV, Shrestha A, Shrestha N, Thapa A, Sandip G, Bhattarai RS. Pelletization by Extrusion-Spheronization: A detailed review. *All Res. J. Biol.* 2012;3:10-23
- [24] Fielden KE, Newton JM, O'Brien P, Rowe RC. Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988;40:674-678
- [25] Dukic A, Mens R, Adriaenssens P, Foreman P, Gelan J, Remon JP, Vervaet C. Development of starch-based pellets via extrusion/spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007;66:83–94
- [26] Prieto SM, Mendez JB, Oreto Espinar FJ. Starch-dextrin mixtures as base excipients for extrusion spheronization pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2005;59:511-521.
- [27] Bornhoft M, Thommes M, Kleinebudde P. Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2005;59:127-131
- [28] Tho I, Sande SA, Kleinebudde P. Pectinic acid, a novel excipient for production of pellets by extrusion/Spheronization: preliminary studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002;54:95–99
- [29] Tho, I, Sande SA, Kleinebudde P. Disintegrating pellets from a waterinsoluble pectin derivative produced by extrusion/Spheronization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2003;56:371–380.
- [30] Jess K, Steckel H. The extrusion and Spheronization of chitosan. *Pharm. Technol. Eur.* 2007;7:21–30.
- [31] Verheyen P, Steffens KJ, Kleinebudde, P. Use of crospovidone as pelletisation aid as alternative to microcrystalline cellulose: effects on pellet properties. *Drug Dev. Ind. Pharmacy.* 2008;35(11):1325-1332.
- [32] Jain, SP, Mehta, DC, Shah, SP, Singh PP, Amin PD. "Melt-in-mouth pellets of fexofenadine hydrochloride using crospovidone as an extrusion-Spheronization aid." *AAPS. Pharm. Sci. Tech.* 2010;11(2):917-923.
- [33] Howard MA, Neau SH, Sack MJ. PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC. *Int. J. Pharm.* 2006;307:66-76
- [34] Podczeczek F, Knight P. The evaluation of formulations for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization. *Pharm. Dev. Technol.* 2006;11:263-274

- [35] Vervaet C, Baert L, Remon JP. Extrusion-spheronisation. A literature review. *Int. J. Pharm.* 1995;116:131-146
- [36] Fielden KE, Newton JM, Rowe RC. The influence of lactose particule size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder. *Int. J. Pharm.* 1992;81:205-224
- [37] Majidi S, Motlagh GH, Bahramian B, Kaffashi B, Nojoumi SQ, Haririan I. Rheological evaluation of wet masses for the preparation of pharmaceutical pellets by capillary and rotational rheometers. *Pharm. Dev. Tech.* 2013;18:1:112-120
- [38] Iyer RM, Sandhu H, Shah N, Phuapradit W, Ahmed HM. "Scale-up of Extrusion and Spheronization," in *Pharmaceutical Process Scale-up*. M. Levin, Eds. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2nd ed.. 2006;325-369
- [39] Kleinebudde P, Lindner H. Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single-step granulation / extrusion process. *Int. Journal of Pharmaceutics.* 1993;94:49-58
- [40] Terrier de la Chaise B, Le Perdriel F. Le séchage des granulés. *Sci. Et Tech. Pharm.* 1972;10: 545-555
- [41] Loncin M. Séchage. Dans : *Les opérations unitaires du génie chimique*, Dunod (Ed). Paris, France ; 1961. p. 528-636
- [42] Guerin D. La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide [Thèse d'exercice]. Nantes, France : Université de Nantes ; 2006
- [43] Schuck P. Modifications des propriétés fonctionnelles des poudres de protéines laitières : Impact de la concentration et du séchage. *Innovatios Agronomiques.* 2011;13:71-99
- [44] Quadro. Quadro Comil General Brochure September 2012 [En ligne]. 2012 [cité le 27 novembre 2017]. Disponible : <https://www.quadro.com/sites/quadro/files/Quadro%20Comil%20General%20Brochure%20September%202012.pdf>

- [45] Allgaier. Product Overview Allgaier Process Technology [En ligne]. 2016 [cité le 27 novembre 2017]. https://www.allgaier-process-technology.com/sites/default/files/downloads/fr/allgaier_group_domainesdactivite_fr_0.pdf
- [46] Dubald M. Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine [Thèse d'exercice]. Limoges, France : Université de Limoges ; 2016
- [47] Glatt. Functionalization of granules and pellets [En ligne]. 2016 [cité le 27 novembre 2017]. Disponible : <https://www.glatt.com/en/metanav/downloads-media/>
- [48] Rani N, Goel A, Bhardwaj MK. Optimization of Coating Process Parameters by Design of Experiment (DOE). 2015;8(3):499-513
- [49] Twitchell AM. Studies on the role of atomization in aqueous tablet film coating [these de doctorat]. Leicester, Angleterre : Leicester Polytechnic ; 1990
- [50] Van Kampen A, Kohlus R. Systematic process optimisation of fluid bed coating. Powder Technology. 2017;305:426-432
- [51] Dewettinck A, Huyghebaert A. Top-spray fluidized bed coating: effect of process variables on coating efficiency. LWT – Food Science and Technology. 1998;31(6):568-575
- [52] Glatt. Pan coating systems. GS Smart. [En ligne]. 2010 [cité le 11 décembre 2017]. Disponible : https://www.glatt.com/fileadmin/user_upload/content/pdf_downloads/GC_SMART_Prospekt_e.pdf
- [53] Colorcon. Fluid bed coatings. [En ligne]. 2017 [cité le 11 décembre 2017]. Disponible : <https://www.colorcon.com/products-formulation/process/fluid-bed-coating>
- [54] Vanarase AU, Osorio JG, Muzzio FJ. Effects of powder flow properties and shear environment on the performance of continuous mixing of pharmaceuticals powders. Powder Technology. 2013;246:63-72
- [55] Harrison PJ, Newton JM, Rowe RC. The application of capillary rheometry to the extrusion of wet powder masses. Int. Journal of Pharm.1987;35-3:235-242

- [56] Cheyne A, Barnes J, Wilson DI. Extrusion behaviour of cohesive potato starch pastes: I. Rheological characterisation. *Journal of Food Engineering*. 2005;66(1):1-12
- [57] Heng PWS, Wan LSC, Ling BL. Assessment of powder cohesiveness in spheronization studies. *International Journal of Pharmaceutics*. 1995;116(1):119-123
- [58] Di Pretoro G, Zema L, Gazzaniga A, Kleinebudde P. Impact of needle-like crystals on wet and solid-lipid extrusion processes. *Powder Technology*. 2015;270(partB):476-483
- [59] FreemanTechnology. Powder Testing with the FT4 Powder Rheometer [en ligne]. 2017 [cité le 27 novembre 2017]. Disponible : http://www.freemantech.co.uk/_powders/ft4-powder-rheometer-universal-powder-tester
- [60] Pharmacopée Européenne 9.0. Monographie 2.9.38 Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique. 01/2010 :20938
- [61] N-Wissen GmbH. Particule analysis equipment [en ligne]. 2017 [cité le 27 novembre 2017]. Disponible : <http://n-wissen.de/laboratory%20equipment/sample%20preparation/Sieving%20Equipment/index.html>
- [62] Malvern. Automated imaging, Advances particle characterization [En ligne]. 2017 [cité le 27 novembre 2017]. Disponible : https://www.malvern.com/en/assets/MRK1900_tcm22-17233.pdf
- [63] Virden A. Method development for Laser-Diffraction Particle-Size Analysis. *Pharmaceutical Technology*. 2010;34(11)
- [64] Di Stefano C, Ferro V, Mirabile S. Comparison between grain-size analyses using laser diffraction and sedimentation methods. *Biosystems Engineering*. 2010;106:205-215
- [65] Beuselinck L, Govers G, Poesen J, Degraer G, Froyen L. Grain-size analysis by laser diffractometry: comparison with the sieve-pipette method. *Catena*. 1998;32:193–208
- [66] Wriedt T. Mie Theory: A Review. Dans: *The Mie Theory, Basics and Application*. Wolfram Hergert Thomas Wriedt; 2012. p. 53-71.

- [67] Malvern. Whitepaper. A basic guide to particule characterization [En ligne]. 2015 [cité le 27 novembre 2017]. Disponible : <https://www.malvern.com/en/support/resource-center/Whitepapers/WP120620BasicGuidePartChar>
- [68] Brunauer S, Emmett PH, Telle E. Adsorption of gases in multimolecular layers. Journal of American Chemical Society. 1938;60(2):309-319
- [69] Fagerlund G. Determination of specific surface by the BET method. Matériaux et constructions. 1973;vol 6 (33):239-245
- [70] Blaine R L. Bull AM. Soc. Mater. 1943;123:51
- [71] Niesel K. Determination of the specific surface by measurement of permeability. Matériaux et constructions. 1973;6(3):227-231
- [72] Pharmacopée Européenne 9.1. Monographie 2.9.14. Surface spécifique par perméabilité à l'air. 04/2017 :20914
- [73] International Standard. ISO 9277:2010(E) Determination of the specific surface area of solids by gas adsorption – BET method. Suisse : ISO ; 2010. 24p.
- [74] Akande OF, Ford JL, Rowe P, Rubinstein M. The effects of Lag-time and Dwell-time on the compaction properties of 1 :1 paracetamol/microcrystalline cellulose tablets prepared by pre-compression and main compression. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1998;50(1):19-28
- [75] Bare K, Biranwar Y, Salunke H, Ughade P, Baviskar D. Compression parameters involved in powder compression and manufacturing of tablet. International journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2011;7(2):73-79

10. ANNEXES

10.1 Base de données - Analyse préliminaire sur les paramètres rhéologiques de la matière entrante

Présentation de la base de données avec un zoom sur une partie

N° lot Principe actif	Massflow K-Trom com	SSA	Quality	(F)(R+V)/B FE [m.j]	(F)(R+V)/S	(F)(R+V)/F RI	(F)(R+V)/S E [m.j/g]
B20740 1/2	83.51279174	70.1	Hygro	562.2844	0.0435810	1.182062	12.7919
B20740 2/2	79.95048509	70.36	Hygro	510.1542	0.0730196	1.393017	11.38637
B20742 1/2	80.0836008	70.4	Hygro	577.2175	0.0228965	1.278143	12.38125
B20742 2/2	79.88277408	70.4	Hygro	537.7913	1.004062	1.2369	12.92595
B21071 1/2	80.04882248	70.25077805	Hygro	442.4662	0.024095	1.400486	11.5994
B21071 2/2	80.11102622	69.984	Hygro	540.387	0.8384451	1.332961	12.11246
B21159 1/2	81.02808441	70.27674419	OWN	563.2471	0.9693975	1.314784	12.09389
B21159 1/2 part 2	92.33033867	62.9	OWN	563.2471	0.9693975	1.314784	12.09389
B21159 2/2	82.50252485	67.25654762	OWN	555.1031	1.002818	1.401853	11.82439
B21166 1/2	83.425533	65.93454545	OWN	524.4757	0.9788972	1.307374	12.32278
B21166 2/2	83.35792266	64.9	OWN	510.8052	0.9996503	1.228344	11.92058
B21167 1/2	84.57422219	66.95277778	OWN	491.7089	0.9890952	1.263561	11.45447
B21167 2/2	84.23401126	64.8225	OWN	479.2057	0.9267427	1.316053	11.28021
B21168 1/2	84.0034425	67.9	OWN	474.9584	0.9531903	1.250158	11.01719
B21168 2/2	79.81189642	70.75301205	OWN	486.9698	0.9800327	1.336931	10.68808
B21170 1/2	83.99356345	70.74717949	OWN	568.1476	1.128624	1.204217	10.98172
B21170 2/2	84.13744848	70.84392857	OWN	489.7134	0.933723	1.217412	11.12944
B21035 2/2	116.9917386	63.428125	OWN	507.7746	1.044517	1.4475	11.27369
B21036 1/2	119.9829973	62.582	OWN	598.0233	0.9603802	1.30056	11.87077
B21036 2/2	119.8378776	62.0296	OWN	539.5114	0.8814358	1.243486	11.56815
B21037 1/2	119.8041077	62.89692308	OWN	508.4241	0.6208081	1.171183	10.50211
B21037 2/2	120.084096	63.485209	OWN	563.7379	1.012129	1.236919	12.073
B21038 1/2	119.8144124	60.86666667	OWN	554.3367	0.8505125	1.317289	12.60313
B21038 2/2	119.8964682	61.31636364	OWN	585.5817	0.9871947	1.323786	12.24826
B21043 1/2	119.5807822	64.34444444	OWN	535.731	0.9990364	1.368678	11.42619
B21044 1/2	119.6973615	63.95703704	OWN	544.8887	0.9812975	1.366683	11.23469
B21045 1/2	115.3395055	63.31818182	OWN	524.4099	0.6788796	1.257788	11.11396
B21045 2/2	115.4557742	64.19666667	OWN	547.878	0.987776	1.347385	11.9059
B21046 1/2	117.3447537	63.27225806	OWN	513.3385	0.8135606	1.371499	11.39361
B21046 2/2	109.0036328	62.11290323	OWN	490.9985	0.7881438	1.274013	10.70941
B21047 1/2	119.2899197	61.89848154	OWN	524.8129	0.7953115	1.269681	11.16649
B21047 2/2	119.6345879	62.54576271	OWN	519.8285	0.9069368	1.391488	11.38498
B21160 1/2	116.4700699	61.90666667	OWN	571.8967	0.9005464	1.268495	12.77146

10.2 Base de données – Etude paramètres du procédé

Présentation partielle de la base de données (environ 1/3) avec un zoom sur une partie

The image shows a large spreadsheet table with a red box highlighting a specific section in the top right corner. A red arrow points from this box to a zoomed-in view of the data below.

In air z2 T	In air z3 T	In air z4 T	Massflow K-Tron corr	SSA	Quality	Screen
70.31517	70.01403	49.99332	99.07434	65.87692	OWN	EBI4
70.23374	69.97937	50.01552	99.32712	63.93841	OWN	EBI4
70.58926	69.99809	50.06804	99.31104	65.86735	OWN	EBI4
70.32907	69.99422	49.99974	94.26122	66.3	OWN	EBI4
70.31489	70.00838	50.00449	97.41478	66.78828	OWN	EBI4
70.33215	70.00399	49.99677	95.09414	67.01622	OWN	EBI4
70.1498	70.0062	50.00496	87.2578	67.08057	OWN	EBI4
70.13752	69.99041	50.00365	80.62115	65.75579	OWN	EBI4
70.56861	70.06876	50.12848	100.075	67.10861	OWN	EBI4
70.22569	69.96679	49.99245	100.3427	65.9	OWN	EBI4
70.13889	70.00255	50.00024	84.56296	65.63315	OWN	EBI4
70.12105	69.98936	50.00713	84.51999	65.14932	OWN	EBI4
70.35731	70.03569	50.13507	84.71693	68.15621	OWN	EBI4
70.20347	69.99028	49.98125	88.34954	65.4032	OWN	EBI4
70.15451	70.02286	50.00897	99.70682	65.65333	OWN	EBI4
70.08981	69.98899	49.99766	99.26943	67.28	OWN	EBI4
70.14781	69.99398	50.00265	92.30684	64.71333	OWN	EBI4
70.28469	69.97075	50.17104	89.06935	65.14333	OWN	EBI4
70.16527	70.00811	50.00822	99.21339	69.225	OWN	EBI4
70.11859	69.99838	49.98407	98.9524	68.66331	OWN	EBI4
70.38978	70.01652	50.00168	94.67553	66.30258	OWN	EBI4
70.36446	70.0014	49.99651	94.12098	67.9365	OWN	EBI4
70.48381	70.00281	49.99106	89.12803	69.07471	OWN	EBI4
70.35211	70.01736	49.99891	91.91534	68.4375	OWN	EBI4
70.22383	69.97613	50.00372	93.96985	67.89	OWN	EBI4
70.39931	70.02772	50.00112	89.48037	68.82387	OWN	EBI4
70.24561	70.00613	49.99821	94.95095	66.35824	OWN	EBI4
70.2397	69.77442	50.30116	97.60783	68.06667	OWN	EBI4
70.16733	70.00174	49.99809	96.92862	68.91379	OWN	EBI4
70.20687	70.00502	50.00732	94.31896	67.74337	OWN	EBI4

10.3 Base de données – Etude Rhéologique

Présentation partielle de la base de données (environ 1/2) avec un zoom sur une partie

Massflow K-Tron corr	SSA	Quality	Screen	(F)(COM)C BD [g/ml]	(F)(COM) CPS %	(F)(COM)CP D @ 0.5kPa [g/ml]	(F)(COM)C PD @ 1kPa [g/ml]	(F)(COM)C PD @ 2kPa [g/ml]	(F)(COM)C PD @ 4kPa [g/ml]	(F)(COM)C PD @ 6kPa [g/ml]	(F)(COM)C PD @ 8kPa [g/ml]	(F)(COM)CP D @ 10kPa [g/ml]	(F)(COM)CP D @ 12kPa [g/ml]	(F)(COM)CP D @ 15kPa [g/ml]
110.0514945	64.91071429	OWN	SC001	0.2016471	54.36675	0.2406256	0.2693354	0.3051021	0.3470245	0.3741056	0.3957813	0.4130529	0.4235741	0.4418862
120.0496528	63.685	OWN	SC001	0.2016471	54.36675	0.2406256	0.2693354	0.3051021	0.3470245	0.3741056	0.3957813	0.4130529	0.4235741	0.4418862
117.4404704	64.712	OWN	SC001	0.2017647	53.7663	0.2373995	0.2675939	0.303217	0.3456132	0.3704407	0.3908696	0.4066824	0.4186001	0.4364018
119.993356	65.1616	OWN	SC001	0.2017647	53.7663	0.2373995	0.2675939	0.303217	0.3456132	0.3704407	0.3908696	0.4066824	0.4186001	0.4364018
119.9501357	62.68163265	OWN	SC001	0.21	54.58916	0.2421746	0.273471	0.3126078	0.3587928	0.3883597	0.4117854	0.4288297	0.4425389	0.4624447
118.3191188	62.35769231	OWN	SC001	0.2055294	52.51395	0.2390497	0.2674512	0.3014687	0.3431318	0.3685389	0.3879051	0.4041985	0.4162559	0.4328206
120.0084242	61.15583333	OWN	SC001	0.2055294	52.51395	0.2390497	0.2674512	0.3014687	0.3431318	0.3685389	0.3879051	0.4041985	0.4162559	0.4328206
120.0173481	63.04	OWN	SC001	0.2022353	51.84195	0.2332851	0.2612436	0.2957279	0.3356669	0.3592867	0.3785057	0.3931482	0.4052622	0.4199407
119.9887273	63.57070707	OWN	SC001	0.2022353	51.84195	0.2332851	0.2612436	0.2957279	0.3356669	0.3592867	0.3785057	0.3931482	0.4052622	0.4199407
120.0185861	62.88173913	OWN	SC001	0.2057647	52.2069	0.2447763	0.2714054	0.3063614	0.3430554	0.3678468	0.3873163	0.4030084	0.4150103	0.4305322
119.89712	65.32615585	OWN	SC001	0.2057647	52.2069	0.2447763	0.2714054	0.3063614	0.3430554	0.3678468	0.3873163	0.4030084	0.4150103	0.4305322
119.9518087	63.00769231	OWN	SC001	0.2058824	53.33251	0.2418685	0.2693003	0.3072804	0.3480715	0.3743007	0.3959037	0.4113596	0.4241208	0.4411687
119.9242528	63.6208	OWN	SC001	0.2058824	53.33251	0.2418685	0.2693003	0.3072804	0.3480715	0.3743007	0.3959037	0.4113596	0.4241208	0.4411687
111.2864221	60.9116129	OWN	SC001	0.1976471	52.99415	0.23176	0.2598758	0.293735	0.3321745	0.35768	0.376077	0.392355	0.4042977	0.4204733
119.8528558	63.84833333	OWN	SC001	0.1976471	52.99415	0.23176	0.2598758	0.293735	0.3321745	0.35768	0.376077	0.392355	0.4042977	0.4204733
108.1468341	62.34958678	OWN	SC001	0.2084706	49.69778	0.2402713	0.267854	0.3003448	0.3363554	0.3592341	0.3759056	0.3895955	0.400517	0.4144362
119.8716594	61.84887218	OWN	SC001	0.2084706	49.69778	0.2402713	0.267854	0.3003448	0.3363554	0.3592341	0.3759056	0.3895955	0.400517	0.4144362
119.9145349	64.07857143	OWN	SC001	0.195647	51.97721	0.2289299	0.2561937	0.2891626	0.3259531	0.3488723	0.3664895	0.3811439	0.3936211	0.4074046
102.7041604	69.1202381	BEC	SC005	0.166	52.982	0.205882	0.229765	0.2569059	0.2865529	0.3048467	0.3199057	0.3315137	0.3409056	0.3530563
96.7326313	65.39722222	BEC	SC005	0.1625882	55.10818	0.2023031	0.2274184	0.2575366	0.2884438	0.3094148	0.3276006	0.3391776	0.3475713	0.3621779



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Stéphane MONESTIER

UTILISATION D'ANALYSES DE DONNÉES MULTIVARIÉES PAR PROJECTION : APPLICATION À L'OPTIMISATION D'UN PROCÉDÉ D'EXTRUSION POUR UNE FORME ORALE A LIBERATION PROLONGÉE

RÉSUMÉ :

L'analyse de données multivariées par projection (analyse des composantes principales et régression par les moindres carrés partiels) est une méthodologie qui permet d'étudier de nombreuses données. Elle consiste à construire des modèles mathématiques qui traduisent les relations entre les données et à les projeter ensuite sur des plans pour permettre leur interprétation.

Cette méthodologie a été appliquée pour améliorer la performance d'un procédé d'extrusion. Elle a permis, en intégrant l'ensemble des paramètres de fabrication, les sources de principes actifs et leurs paramètres rhéologiques, d'identifier les facteurs de différenciation des sources et les corrélations entre ces données et les facteurs de réussite de cette étape.

Cette méthodologie a offert la possibilité de traiter plus de 16000 données au travers de plus de 500 observations différentes pour y extraire les informations pertinentes au regard de l'objectif de performance attendu. L'utilisation des graphiques permet d'identifier aisément, dans un premier temps, les données atypiques à exclure et dans un deuxième temps, les paramètres d'influence par ordre d'importance.

Néanmoins, cette méthode nécessite un temps de préparation pour constituer la base de données et d'avoir une bonne connaissance du procédé et des paramètres pour interpréter. Enfin, elle ne permet également d'identifier que les variations qui ont été observées durant l'enregistrement. Elle ne peut donc être utilisée seule pour étudier et borner les paramètres d'un procédé.

L'analyse de données multivariées par projection apparaît donc être un outil de choix pour optimiser des procédés sur lesquels on constate de la variabilité.

MOTS CLÉS :

Amélioration de procédés pharmaceutique, Analyses de données multivariées par projection, Analyse des composantes principales, Caractérisation rhéologique des poudres, Extrusion, Régression par les moindres carrés partiels

FILIÈRE :

Industrie

ADRESSE :

[Données à caractère
personnel]