



**HAL**  
open science

# Appareil à résonance micro-ondes. Étude pour la détermination “ at-line ” du taux d’humidité résiduelle d’un granulé en fin de séchage

Julie Feroux

► **To cite this version:**

Julie Feroux. Appareil à résonance micro-ondes. Étude pour la détermination “ at-line ” du taux d’humidité résiduelle d’un granulé en fin de séchage. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03174531

**HAL Id: dumas-03174531**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03174531>**

Submitted on 19 Mar 2021

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement et en visio-conférence

Le Lundi 23 Novembre 2020

par

**Julie FEROUX**

**APPAREIL À RÉSONANCE MICRO-ONDES**  
**Étude pour la détermination « *at-line* » du taux d'humidité**  
**résiduelle d'un granulé en fin de séchage**

Directeur de thèse : **M. Érick BEYSSAC**

**Jury :**

Président :	<b>M. Érick BEYSSAC</b>	Docteur en Pharmacie, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	<b>M. Ghislain GARRAIT</b>	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	<b>M. Philip CHENNELL</b>	Docteur en Pharmacie, Assistant Hospitalier Universitaire, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	<b>M. Christophe FOUQUEREAU</b>	Responsable Troubleshooting, Les Laboratoires SERVIER Industrie
	<b>M. Bruno HUET DE BAROCHEZ</b>	Responsable Transposition Industrielle, Les Laboratoires SERVIER Industrie



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement et en visio-conférence

Le Lundi 23 Novembre 2020

par

**Julie FEROUX**

**APPAREIL À RÉSONANCE MICRO-ONDES**  
**Étude pour la détermination « *at-line* » du taux d'humidité**  
**résiduelle d'un granulé en fin de séchage**

Directeur de thèse : **M. Érick BEYSSAC**

**Jury :**

Président :	<b>M. Érick BEYSSAC</b>	Docteur en Pharmacie, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	<b>M. Ghislain GARRAIT</b>	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	<b>M. Philip CHENNELL</b>	Docteur en Pharmacie, Assistant Hospitalier Universitaire, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	<b>M. Christophe FOUQUEREAU</b>	Responsable Troubleshooting, Les Laboratoires SERVIER Industrie
	<b>M. Bruno HUET DE BAROCHEZ</b>	Responsable Transposition Industrielle, Les Laboratoires SERVIER Industrie

## SERMENT DES APOTHICAIRES

**JE** JURE, EN PRÉSENCE DES MAÎTRES DE LA FACULTÉ, DES CONSEILLERS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE MES CONDISEIPLES :

**D'HONORER** CEUX QUI M'ONT INSTRUIT 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 D'OPPROBRE ET MÉPRISÉ DE MES CONFRÈRES SI JY MANQUE.



# REMERCIEMENTS

---

*Aux membres du Jury,*

**Érick BEYSSAC**, mon Président et Directeur de Thèse,

*Pharmacien et Professeur à l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand*

Pour avoir accepté de diriger cette Thèse et pour me faire l'honneur de présider le jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**Ghislain GARRAIT**,

*Maître de conférences à l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand*

De me faire l'honneur et le privilège de juger cette Thèse, je vous remercie de vous être rendu disponible ce jour mais également tout au long de mes études de Pharmacie.

**Philip CHENNELL**,

*Pharmacien et Maître de conférences à l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand*

*Praticien hospitalier, Responsable du Laboratoire de Contrôle et Développement au CHU Gabriel Montpied situé à Clermont-Ferrand*

De me faire l'honneur et le privilège de juger cette Thèse, veuillez trouver ici ma profonde gratitude pour votre soutien sans faille et votre bienveillance face aux aléas de la vie.

**Christophe FOUQUEREAU**,

*Responsable Troubleshooting chez les Laboratoires SERVIER Industrie*

Pour m'avoir accompagné sur ce sujet et bien d'autres encore, pour m'avoir transmis autant de connaissances et compétences que possible mais également pour m'avoir percée à jour, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments les meilleurs.

**Bruno HUET DE BAROCHEZ**,

*Responsable Transposition industrielle chez les Laboratoires SERVIER Industrie*

Pour m'avoir donné l'opportunité d'intégrer votre service de Transposition industrielle et de parfaire ma formation dans un domaine qui éveille chaque jour ma curiosité, veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

*Aux Laboratoires SERVIER Industrie,*

**David BERNIER,**

*Directeur de la Direction du Développement Industriel chez les Laboratoires SERVIER Industrie*

Pour m'avoir accueilli au sein de votre département, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments très respectueux.

**À toute l'équipe de la Transposition Industrielle,**

Je vous remercie chaleureusement pour votre accueil, votre sympathie au quotidien mais également pour votre bienveillance et vos réponses à mes nombreuses interrogations. J'adresse un merci tout particulier aux « Troubleshooters », Christophe FOUQUEREAU, Nicolas FAURE et Jérôme MARCHAUDON, qui ont gentiment accepté que j'intègre leur « base » pour le meilleur et surtout le meilleur.

**Élise BRAY-SENESE et Marie-Joséphine DE VAUTIBAULT,**

*Responsables de l'atelier Granulation de l'UP4*

Un grand merci pour m'avoir accueillie au sein de votre atelier et m'avoir fait confiance. Je vous remercie également pour vos conseils, vos retours sur ce projet et surtout votre disponibilité pour rendre ce travail possible.

**À tous les opérateurs fabrication / maintenance de l'atelier Granulation de l'UP4,**

Je vous remercie pour votre bonne humeur quotidienne mais aussi pour votre curiosité et votre implication face à ce nouvel équipement qui change vos habitudes. Merci pour avoir fait de ces quelques mois passés avec vous, que du bonheur.

*À mes proches,*

**À mes parents, Éric et Nathalie,**

Merci de croire en moi depuis le début, de me soutenir dans les moments où je doute et de me pousser à toujours atteindre les objectifs que j'ai pu me fixer. Je ne vous remercierai jamais assez d'être vous et de tout cet amour que vous me portez. Je vous aime !

**À ma sœur, Sophie,**

Si différentes, mais tellement complémentaires... Merci d'être toi avec ta personnalité, tes forces et tes faiblesses car sans toi, je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui. Je t'aime fort sœurlette !

**À mes grand-parents paternels,**

Je tiens à vous remercier pour votre présence discrète mais inébranlable, et votre soutien dans tout ce que je peux entreprendre.

**À mes grand-parents maternels,**

Merci à toi, Papi, pour l'intérêt que tu portes à l'avancée de mes études, de mon travail et à ma vie en général et ceci malgré la distance. Merci à Mamie qui, j'en suis convaincue, continue de veiller sur moi depuis son petit nuage.

**À toute ma famille,**

Un grand merci à tous pour votre présence et votre amour !



*À mes amis,*

**Fanny, Émeline, Agathe, Auréline, Flavie et Gwendoline,**

Je vous remercie pour votre amitié qui traverse les années et ne se limite pas aux frontières. J'ai beaucoup de chance de vous compter dans ma vie. Loin des yeux mais toujours près du cœur...

**Natacha DELBRUEL, mariée GUERRERO,**

Qui aurait cru que cette rencontre sur ce banc, le premier jour de pré-rentree au tutorat de la PACES, signerait le début d'une si belle amitié ? Un grand merci à toi pour ta bienveillance, ta gentillesse et ta sagesse. Merci pour ton amitié si précieuse à mes yeux.

**Ophélie GASTINEAU,**

Merci pour ta bonne humeur et ta capacité à me faire relativiser chaque situation. Merci pour ces fous rires à Salon-de-Provence et durant notre externat qui m'ont tellement fait du bien...

**Célestine, Morgane, Steven, Jules, Mickaël et Baptiste,**

Sans vous, je n'aurai jamais pu aller au bout de cette folle aventure de l'ENSIC. On se retrouve un week-end pour faire la fête quand vous voulez !

**Lise, Constance, Laura, Claire et Justine,**

Merci à vous, mes amies de la grande famille Servier. Grâce à votre soutien et votre amitié, mes deux années d'apprentissage n'ont été que plaisir et réussite.

*À tous ceux qui ont pu contribuer de près comme de loin à mon épanouissement tant professionnel que personnel, MERCI !*

*À mes parents, Éric et Nathalie, et ma sœur, Sophie,*

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>I</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>III</b>
<b>LISTE DES GRAPHIQUES</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>VII</b>
<b>A. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>B. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>4</b>
1. PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGY.....	5
1.1. Généralités.....	5
1.1.1. Définition.....	5
1.1.2. Objectifs concrets.....	6
1.2. Nouvelle approche de la Qualité.....	6
1.3. Démarche Process Analytical Technology.....	7
1.3.1. Différentes étapes.....	7
1.3.2. Différentes méthodes de détection.....	7
1.4. Process Analytical Technology versus In-Process Control.....	8
1.5. Process Analytical Technology en production.....	9
1.5.1. Avantages.....	10
1.5.2. Inconvénients.....	10
1.5.3. Compromis à adopter.....	11
2. SÉCHAGE DANS UN PROCÉDÉ PHARMACEUTIQUE.....	12
2.1. Place du séchage dans la granulation humide.....	12
2.2. Définition & Généralités.....	13
2.3. Différentes méthodes de séchage thermique.....	13
2.3.1. Convection & Conduction.....	14
2.3.2. Rayonnement.....	15

3.	HUMIDITÉ & HUMIDITÉ RÉSIDUELLE .....	16
3.1.	<i>Eau dans un matériau</i> .....	16
3.2.	<i>Importance de l'humidité résiduelle d'un granulé dans un procédé pharmaceutique</i> .....	17
4.	MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L'HUMIDITÉ RÉSIDUELLE D'UN GRANULÉ .....	18
4.1.	<i>Méthodes thermogravimétriques</i> .....	18
4.1.1.	Séchage par Infra-Rouge .....	19
4.1.2.	Séchage par source à Halogène .....	20
4.2.	<i>Méthode chimique : Titrage Karl Fischer</i> .....	20
4.2.1.	Titrage Karl Fischer volumétrique - Semi microdosage de l'eau .....	21
4.2.2.	Titrage Karl Fischer coulométrique - Microdosage de l'eau .....	22
4.3.	<i>Résonance micro-ondes</i> .....	22
4.3.1.	Intérêt de cette technologie.....	22
4.3.2.	Interaction Eau - Champ électromagnétique .....	23
4.3.3.	Application à la mesure de l'humidité résiduelle d'un granulé .....	28
4.4.	<i>Résumé des différentes méthodes exposées</i> .....	32
<b>C.</b>	<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE .....</b>	<b>33</b>
1.	MATIÈRE, MATÉRIELS & MÉTHODES .....	34
1.1.	<i>Matière</i> .....	34
1.1.1.	Choix du produit.....	34
1.1.2.	Motivation de ce choix .....	34
1.1.3.	Humidité résiduelle en début et en fin de séchage.....	34
1.1.4.	Méthode actuelle de détermination de l'humidité résiduelle & Norme.....	35
1.2.	<i>Matériels</i> .....	35
1.2.1.	Pour la granulation et le séchage du granulé .....	35
1.2.2.	Pour la détermination de l'humidité résiduelle du granulé.....	37
1.2.3.	Pour le traitement des données .....	39
1.3.	<i>Méthodes</i> .....	39
1.3.1.	Méthode de référence .....	39
1.3.2.	Développement du modèle de calibration .....	39
1.3.3.	Validation du modèle de calibration.....	41

2.	RÉSULTATS & DISCUSSION.....	45
2.1.	<i>Modèle de calibration n°1</i> .....	45
2.1.1.	Bornes du modèle .....	45
2.1.2.	Type de modèle .....	46
2.1.3.	Correction de température & Décalage .....	47
2.1.4.	Évaluation du modèle de calibration .....	50
2.1.5.	Mise en production .....	51
2.2.	<i>Problématiques rencontrées</i> .....	55
2.3.	<i>Modèle de calibration n°2</i> .....	55
2.3.1.	Bornes du modèle .....	55
2.3.2.	Type de modèle .....	56
2.3.3.	Correction de température & Décalage .....	57
2.3.4.	Évaluation du modèle de calibration .....	59
2.3.5.	Mise en production .....	59
2.4.	<i>Conclusion des modèles de calibration n°1 et n°2</i> .....	62
2.5.	<i>Remise en question du protocole de développement du modèle de calibration</i> .....	63
2.6.	<i>Modèle de calibration n°3</i> .....	64
2.6.1.	Nouveau protocole de développement.....	64
2.6.2.	Type de modèle .....	65
2.6.3.	Correction de température & Décalage .....	67
2.6.4.	Évaluation du modèle de calibration .....	69
2.6.5.	Mise en production .....	69
2.7.	<i>Évaluation de la variabilité intrinsèque des deux méthodes</i> .....	73
2.8.	<i>Conclusion du modèle de calibration n°3</i> .....	75
3.	CONCLUSION.....	77
<b>D.</b>	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>80</b>
<b>E.</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>85</b>

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Processus de développement d'une démarche PAT .....	7
Figure 2 : Différentes méthodes de détection dans le cadre des PAT, (6) .....	8
Figure 3 : Représentation schématique des points de contrôle du produit - méthode IPC (haut) & méthode PAT (bas), (7) .....	9
Figure 4 : Différentes étapes de la granulation par voie humide.....	12
Figure 5 : Différents états de l'eau contenue dans un matériau, (15).....	16
Figure 6 : Répartition optimale de l'échantillon, (18).....	19
Figure 7 : Halogen Moisture Analyzer HR73, METTLER TOLEDO®.....	20
Figure 8 : Titreurs Karl Fischer Compact coulométrique (gauche) et volumétrique (droite), METTLER TOLEDO® .....	21
Figure 9 : Représentation de la molécule d'eau .....	23
Figure 10 : Angle de 104,45° entre les deux liaisons Oxygène - Hydrogène .....	23
Figure 11 : Charges partielles et barycentre de la molécule d'eau.....	24
Figure 12 : Schéma de l'orientation des molécules d'eau dans un champ électromagnétique (24) .....	25
Figure 13 : Influence de la fréquence du champ électromagnétique sur les propriétés diélectriques, TEWS ELEKTRONIK® (25).....	26
Figure 14 : Impact du séchage sur l'eau contenue dans les pores d'un granulé, (26).....	27
Figure 15 : Évolution de $(\epsilon' - 1)$ et de $(\epsilon'')$ avec la fréquence du champ et le taux d'humidité de la matière, TEWS ELEKTRONIK® (25) .....	28

Figure 16 : Distribution des effets de polarisation selon la fréquence du champ électromagnétique .....	29
Figure 17 : Courbes de résonance pour un Résonateur vide (bleue) et plein (rouge), (27, 30)	30
Figure 18 : Droites $B = fA$ pour deux échantillons permettant le calcul de l'humidité résiduelle à partir de la calibration PHI.....	31
Figure 19 : Mélangeur planétaire 2 L, KITCHENAID® .....	36
Figure 20 : Étuve ventilée, MEMMERT®.....	36
Figure 21 : Mélangeur - Granulateur - Sécheur de 2000 L .....	36
Figure 22 : Aperçu de l'appareil à résonance micro-ondes - partie « ordinateur » (gauche) & partie « générateur » (droite), TEWS ELEKTRONIK® (31) .....	37
Figure 23 : Représentation schématique du résonateur cavitaire avec un champ H (gauche) ou un champ E (droite).....	38
Figure 24 : Tube d'analyse en Styrolux® 656C - entier (gauche), partie inférieure (milieu) & partie supérieure (droite) .....	38

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau I : Process Analytical Technology versus In-Process Control .....	9
Tableau II : Protocole pour le développement du modèle de calibration.....	40
Tableau III : Critères pour l'évaluation du modèle de calibration .....	41
Tableau IV : Valeurs critiques pour le Test de JARQUE-BERA selon la taille de l'échantillon .....	43
Tableau V : Paramètres du modèle NL1S-SE.....	47
Tableau VI : Validation de la CdT à 0,0125 %HR/°C - Modèle de calibration n°1 .....	48
Tableau VII : Détermination et validation du décalage à -0,9806 - Modèle de calibration n°1 .....	49
Tableau VIII : Paramètres du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C.....	50
Tableau IX : Critères d'évaluation du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806).....	51
Tableau X : Analyse statistique du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) mis en production .....	52
Tableau XI : Modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) en dehors du range d'étude .....	54
Tableau XII : Paramètres du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806).....	57
Tableau XIII : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°2 .	58
Tableau XIV : Critères d'évaluation du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806).....	59



Tableau XV : Analyse statistique du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) mis en production .....	60
Tableau XVI : Paramètres du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection .....	66
Tableau XVII : Détermination du décalage à appliquer au modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection.....	67
Tableau XVIII : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°3 .....	68
Tableau XIX : Critères d'évaluation du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection .....	69
Tableau XX : Analyse statistique du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection mis en production .....	70
Tableau XXI : Variabilité de la Méthode de référence et du Modèle de calibration n°3.....	74

## LISTE DES GRAPHIQUES

---

Graphique 1 : Nombre de lots par tranche d'HR en fin de séchage sur l'année 2019 .....	45
Graphique 2 : Modèle NL1S-SE .....	46
Graphique 3 : Résidus du modèle NL1S-SE .....	47
Graphique 4 : Influence de la température sur l'écart du modèle NL1S-SE à la méthode de référence .....	48
Graphique 5 : Validation de la CdT à 0,0125 %HR/°C - Modèle de calibration n°1 .....	49
Graphique 6 : Modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C .....	50
Graphique 7 : Résidus du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C.....	51
Graphique 8 : Résidus du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) mis en production.....	53
Graphique 9 : Résidus du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) au-delà de 6,7% d'HR mis en production.....	54
Graphique 10 : Modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) à 26,3°C.....	56
Graphique 11 : Résidus du modèle NL2S-SE avec CdT à une intersection et décalage (-0,9806).....	57
Graphique 12 : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°2	58
Graphique 13 : Résidus du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) mis en production .....	61

Graphique 14 : Résidus du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) mis en production & étude de la borne haute.....	62
Graphique 15 : Modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection à 30,9°C .....	65
Graphique 16 : Résidus du modèle NL4S-SE avec CdT à une intersection .....	66
Graphique 17 : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°3	68
Graphique 18 : Résidus du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11) mis en production .....	71
Graphique 19 : Résidus du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11) mis en production & étude de la borne haute.....	72
Graphique 20 : Évaluation de la variabilité des deux méthodes sur du grain prélevé en fin de séchage à température ambiante.....	75

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CdT	Correction de Température
CV	Coefficient de Variation
FDA	Food and Drug Administration
GH	Granulation par voie Humide
GMP	Bonnes Pratiques de Fabrication ( <i>Good Manufacturing Practices</i> )
HR	Humidité Résiduelle
IPC	Contrôles en cours de Production ( <i>In-Process Control</i> )
IR	Infra-Rouge
KF	Karl Fischer
LSI	Laboratoires Servier Industrie
MGS	Mélangeur - Granulateur - Sécheur
MP	Matière(s) Première(s)
MW	Micro-ondes ( <i>Micro-Wave</i> )
NL	Non Linéaire
NLxS	Non Linéaire à x Segment(s)
PA	Principe(s) Actif(s)
PAD	Perte À la Dessiccation
PAT	Technologie Analytique des Procédés ( <i>Process Analytical Technologies</i> )
ppm	particules par million
SE	Sans Extremum
SEC	Erreur de Calibration ( <i>Standard Error of Calibration</i> )
UP4	Unité de Production n°4

# A. INTRODUCTION

*« La vie n'est facile pour aucun de nous. Mais quoi, il faut avoir  
de la persévérance, et surtout de la confiance en soi. Il faut  
croire que l'on est doué pour quelque chose, et que, cette chose,  
il faut l'atteindre coûte que coûte. »*

**Marie CURIE,**

Physicienne, Scientifique (1867 - 1934)

Ce travail s'inscrit dans le cadre du développement des *Process Analytical Technology* (PAT), introduites en 2004 dans les guidelines des *Good Manufacturing Practices* (GMP). Ces PAT, mises en place sous l'influence de la *Food and Drug Administration* (FDA) ont pour but de promouvoir des techniques analytiques pour contrôler en temps réel et ainsi maîtriser un procédé de fabrication quel qu'il soit.

Cette nouvelle approche se base sur l'identification des paramètres critiques des procédés puis leurs suivis, ceci dans le but de garantir la qualité du produit à chaque instant en tenant compte de la variabilité des matières, des équipements ou encore de l'environnement.

Elle amène de nombreux avantages tels que la diminution des coûts grâce à l'optimisation des procédés de fabrication ou encore la réduction des pertes de produit permise par la réalisation d'actions correctives à tout moment de la production.

La volonté de l'équipe de Transposition Industrielle des Laboratoires SERVIER Industrie (LSI) d'intégrer les PAT dans l'industrie pharmaceutique a débuté il y a quelques années. Pour cela, une étude a été réalisée pour déterminer quelle étape et donc quel paramètre critique du procédé de fabrication des formes sèches sélectionner.

Dans un premier temps, le choix s'est porté sur la granulation par voie humide (GH), procédé complexe vis-à-vis de la compréhension des mécanismes à l'origine de la formation des agglomérats de particules de poudre. Ce procédé est décrit comme étant une succession de trois opérations. Cette nouvelle définition permet, par conséquent, d'identifier les paramètres gouvernant ce procédé.

Dans un second temps, la décision du paramètre critique de la GH à suivre s'est fixée sur l'humidité du granulé. En effet, après une opération de mouillage où un liquide est pulvérisé sur les matières premières (MP), une opération de séchage permet d'évaporer ce liquide de mouillage et d'obtenir un granulé avec une humidité résiduelle (HR) optimale pour la suite du procédé de fabrication (compression, pelliculage...).

C'est pour répondre à cette demande de développement des PAT que l'équipe s'est intéressée à la résonance micro-ondes. Connue dans les industries de l'agro-alimentaire et du tabac pour le séchage des poudres et des granulés, l'utilisation de la résonance micro-ondes pour la détermination de l'humidité de MP pulvérulentes fait son entrée dans l'industrie pharmaceutique depuis une dizaine d'année. Cette technologie a largement prouvé son

efficacité et présente des avantages non négligeables qui l'ancrent dans la démarche PAT, à savoir :

- ✓ La mesure de l'humidité est quasiment instantanée → gain de temps de production ;
- ✓ L'échantillon est prélevé en grande quantité → échantillon représentatif de l'ensemble ;
- ✓ L'échantillon n'est pas détruit par l'analyse et peut donc, en théorie, être réintroduit dans la production → réduction des pertes.

Par conséquent, l'utilisation de cette nouvelle technologie de détermination de l'humidité d'un grain en production de routine améliorerait considérablement le rendement et la performance.

Actuellement, aucune technique de détermination de l'HR d'un granulé n'est décrite dans la Pharmacopée Européenne. La méthode majoritairement utilisée est la mesure de la perte à la dessiccation (PAD) réalisée à l'aide d'un dessiccateur à lampe Halogène ou Infra-Rouge (IR). À la différence de la résonance micro-ondes, plusieurs minutes d'analyse sont nécessaires pour mesurer l'HR du grain. De plus, cette méthode effectue une mesure destructive sur quelques grammes de grain. Par conséquent, l'échantillon prélevé ne peut être réintroduit dans la production et le risque qu'il ne soit pas représentatif de l'ensemble est plus grand.

Ce travail fait suite aux études menées par S. DUMUR (1), C. MORY (2) et M. CASTERAN (3) dans le service de Transposition Industrielle au sein des LSI.

Lors de son étude, S. DUMUR a mis en évidence la problématique de saturation du signal lors de la mesure d'HR élevée limitant par conséquent le range d'HR utilisable par cette technologie. De son côté, les travaux de C. MORY ont porté sur la résolution de ce problème de saturation. Les investigations menées par M. CASTERAN ont permis de déterminer un coefficient de correction en fonction de la température de l'échantillon. Il a également travaillé à développer plusieurs modèles de calibration pour permettre l'utilisation de cette nouvelle technologie dans le cadre du développement galénique, du suivi de séchage et des contrôles en production, à la fois pour le grain en fin de séchage avant lubrification et pour le grain lubrifié d'un même produit.

Cette dernière étude va permettre de réorienter l'utilisation de cette technologie en se focalisant uniquement sur son utilisation en production en fin de séchage, c'est-à-dire pour le contrôle réglementaire de l'HR donc sur le grain non lubrifié.

## B. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

*« Le génie est fait d'un pour cent d'inspiration et de quatre-vingt-dix-neuf pour cent de transpiration. »*

**Thomas EDISON,**

Homme d'affaire, Inventeur (1847 - 1931)



# 1. PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGY

## 1.1. Généralités

### 1.1.1. Définition

Selon la (FDA), l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, le PAT est défini comme : « *Un système pour la conception, l'analyse et le contrôle de procédés de fabrication, qui repose sur des mesures en temps réel d'attributs critiques pour la Qualité et la Performance de MP, de produits intermédiaires et de processus dans le but d'assurer la Qualité du produit final* ». Selon cette définition, le terme « analytical » dans PAT comprend les analyses qu'elles soient chimiques, physiques, microbiologiques ou mathématiques mais également les analyses de risque.

Cette nouvelle approche a pour ambition d'améliorer la qualité des produits grâce à la compréhension et à la maîtrise approfondie du procédé de fabrication (4). Pour cela, elle s'appuie sur trois grands principes, à savoir :

- Concevoir un procédé de manière efficace doit permettre d'obtenir une production à la fois performante et de qualité ;
- Les spécifications propres à chaque produit doivent se baser sur la compréhension du procédé d'un point de vue mécanique et de ses sources de variabilité ;
- Le suivi et l'assurance de la Qualité s'effectuent en continu, à tout moment du procédé et en temps réel.

Dans l'industrie pharmaceutique, le PAT nécessite la mise en place de nouvelles technologies qui permettent de comprendre par une approche scientifique les variations chimiques, physiques ou mécaniques que peut subir un procédé de fabrication et leurs impacts. Au bout du compte, le PAT aspire à réduire la variabilité du procédé en passant par une meilleure compréhension de celui-ci.

### 1.1.2. Objectifs concrets

Cette approche de PAT commence à peine à faire sa place dans le secteur de la santé mais permet d'ores et déjà d'envisager des améliorations sur le long terme telles que (5) :

- Réduction du temps de production via des contrôles fait en ligne permettant également de réduire les coûts de production ;
- Prévention des rejets, rebuts de production et des retraitements ;
- Libération des lots en temps réel immédiatement à la fin du processus de fabrication ;
- Automatisation du procédé pour assurer la sécurité des opérateurs et limiter au maximum les erreurs humaines ;
- Optimisation de l'utilisation des énergies et matériels pour permettre d'augmenter les capacités de production ;
- Mise en place de procédés continus pour améliorer l'efficacité et la gestion des variabilités.

### 1.2. Nouvelle approche de la Qualité

La mise en place du PAT dans l'industrie pharmaceutique bouscule le mode actuel de management de la Qualité.

En effet, le PAT se base sur le principe que la qualité d'un produit ne devrait pas être prouvée par des analyses réalisées *a posteriori* mais devrait plutôt être apportée par la maîtrise des divers paramètres critiques lors de la production.

Actuellement, les procédés de fabrication sont décrits pour chaque produit et sont figés de façon à garantir, en théorie, la reproductibilité de la qualité des produits finis. Cependant, pour diverses raisons (économique, logistique, sécurité...), les MP peuvent, par exemple, provenir de différents fournisseurs ou être stockées dans des conditions variables. Par conséquent, les MP possèdent des caractéristiques variables qui peuvent avoir une influence sur la qualité du produit.

Dans le cas de la démarche PAT, l'objectif n'est plus la reproductibilité du procédé mais celle de la qualité du produit fini. Pour cette raison, c'est le procédé qui évolue et qui s'adapte, dans cet exemple, aux variabilités de MP.

## 1.3. Démarche Process Analytical Technology

### 1.3.1. Différentes étapes

La Figure 1 ci-dessous présente et décrit les cinq étapes nécessaires à la mise en place des PAT dans l'industrie pharmaceutique.

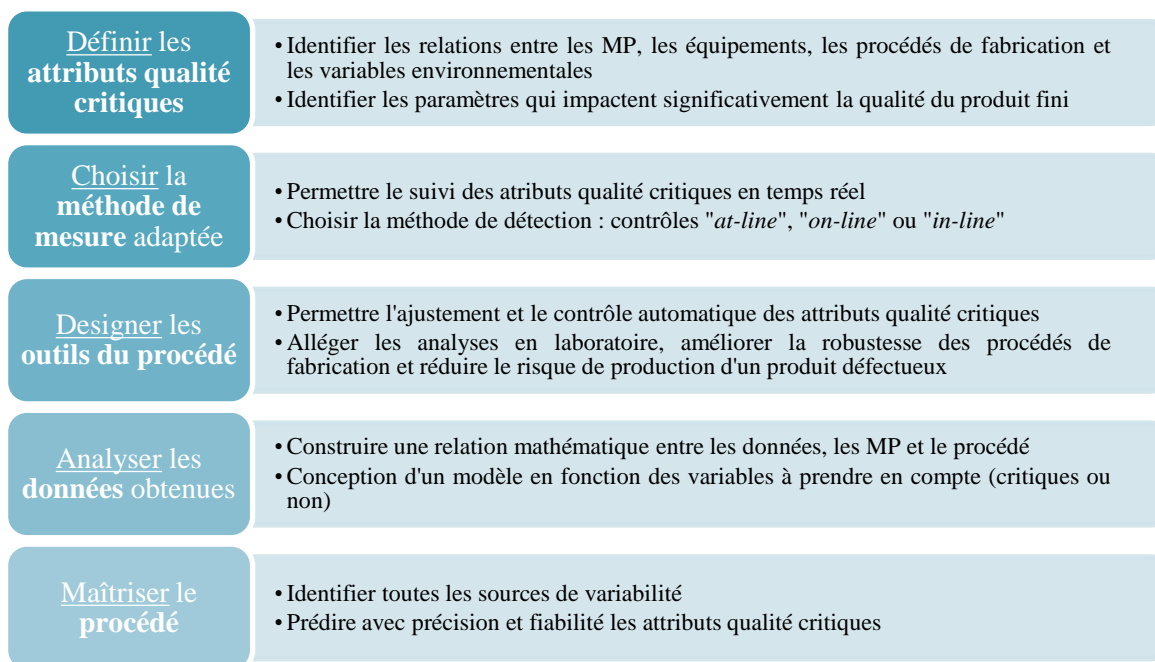


Figure 1 : Processus de développement d'une démarche PAT

### 1.3.2. Différentes méthodes de détection

Selon le paramètre critique à suivre au cours du procédé de fabrication, il est important de choisir la méthode d'analyse la plus appropriée.

Plusieurs techniques de détection existent et sont classées en fonction de leur mode d'intégration de l'échantillon à analyser (Figure 2) :

- ✓ Contrôle « *in-line* » : la mesure de l'échantillon est directement réalisée dans le flux du procédé ;
- ✓ Contrôle « *on-line* » : le prélèvement d'échantillon dans le procédé est automatisé, il est ensuite isolé du flux pour être directement transféré dans l'appareil qui effectue une analyse automatisée ;

- ✓ Contrôle « *at-line* » : l'échantillonnage est manuel, l'échantillon est isolé du flux puis transféré vers l'équipement d'analyse situé à proximité du flux du procédé (dans le box de fabrication par exemple) ;
- ✓ Contrôle « *off-line* » : l'échantillon est prélevé manuellement, il est ensuite isolé du flux puis transféré vers l'équipement d'analyse situé en dehors du flux du procédé (hors du box de fabrication par exemple), où l'analyse est faite ultérieurement.

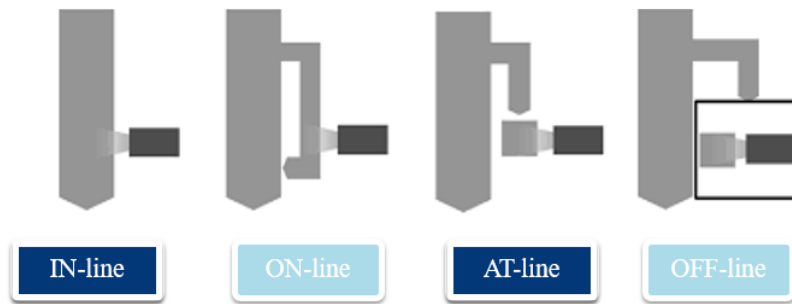


Figure 2 : Différentes méthodes de détection dans le cadre des PAT, (6)

Dans le cadre des PAT, les installations de type « *in-line* » ou « *on-line* » sont privilégiées car elles permettent un contrôle en temps réel du paramètre critique d'intérêt.

#### 1.4. Process Analytical Technology versus In-Process Control

Les In-Process Control (IPC) sont des analyses du produit réalisées en cours de production. Ce sont des contrôles « *off-line* » (Figure 2) majoritairement destructifs qui sont effectués sur une quantité définie de produit prélevée selon un plan statistique strict et décrit dans le dossier d'AMM. Les IPC permettent ainsi de garantir que les paramètres de production appliqués aboutissent à un produit conforme à ses spécifications.

De son côté, l'approche de PAT permet l'analyse du produit « *in-line* », « *on-line* » ou « *at-line* » (Figure 2) et la collecte des données à chaque instant du procédé de fabrication. Cette acquisition en temps réel permet un ajustement immédiat et surtout automatique des paramètres de production.

De plus, le fait que cette nouvelle méthode d'analyse soit non destructive donne l'avantage de pouvoir analyser l'ensemble de la production et plus seulement un échantillon statistique qui serait retiré de la production.

**Tableau I** : Process Analytical Technology versus In-Process Control

<b>PAT</b>	<b>IPC</b>
Contrôle « <i>in-line</i> », « <i>on-line</i> » ou « <i>at-line</i> »	Contrôle « <i>off-line</i> »
Acquisition des résultats en temps réel	Acquisition des résultats après analyse
Contrôle à 100% de la production	Échantillon statistique
Non destructif	Majoritairement destructif
Ajustement automatique si dérive du procédé	Ajustement manuel si dérive du procédé

La Figure 3 ci-dessous permet une meilleure visualisation des deux approches :

- Conventiennelle avec les **IPC** (Figure 3, en haut) : contrôles sur le produit après chaque étape de fabrication ;
- Nouvelle avec le **PAT** (Figure 3, en bas) : contrôles à chaque instant du procédé de fabrication.

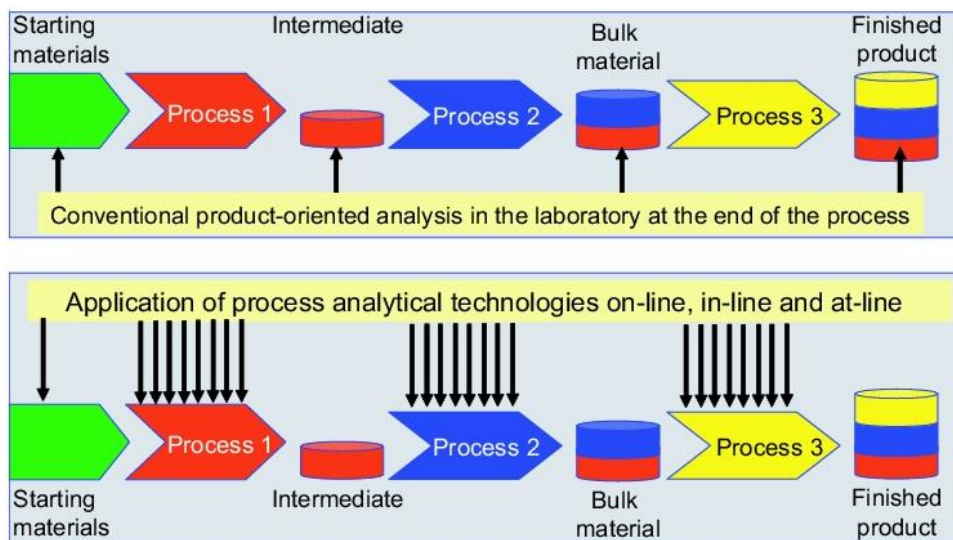


Figure 3 : Représentation schématique des points de contrôle du produit - méthode IPC (haut) & méthode PAT (bas), (7)

### 1.5. Process Analytical Technology en production

La mise en place des PAT dans l'industrie pharmaceutique n'en est qu'à ses débuts et requiert une réelle motivation des industriels. De nombreux investissements financiers d'une part pour adapter les équipements et en temps d'autre part pour s'assurer de la faisabilité et de la fiabilité du contrôle mis en place s'avèrent être indispensables.

Par conséquent, se lancer dans un tel projet nécessite d'en connaître les bénéfices apportés mais également les inconvénients par rapport à la démarche plus conventionnelle.

### 1.5.1. Avantages

En comparaison avec l'approche des IPC dite traditionnelle, le PAT présente de nombreux avantages.

Tout d'abord, la Qualité du produit est assurée en temps réel ce qui permet une production dite « bon du premier coup » et donc une réduction notable des coûts de production.

Ensuite, la mesure en temps réel ne nécessite pas de préparation quelle qu'elle soit de l'échantillon et le temps d'analyse est très court (suppression du transfert de l'échantillon prélevé vers le laboratoire d'analyse).

Le fait que les contrôles en ligne aussi bien « *in-line* », « *on-line* » que « *at-line* » donnent des informations sur les réactions qui peuvent se faire ou la composition du mélange à chaque instant permet d'ajuster le procédé et de réduire les temps de cycle.

À terme, cette démarche réduit la variabilité entre les produits par l'augmentation de l'uniformité et de la reproductibilité entre lots. De plus, elle permet de diminuer considérablement le nombre de lots rejetés et ainsi contribue à la réduction du gaspillage en général.

Enfin, le dernier avantage non négligeable de cette nouvelle approche est l'automatisation des analyses (8) et le recueil des données permettant ainsi les investigations de rigueur en cas de survenue d'anomalies.

### 1.5.2. Inconvénients

La démarche PAT présente également certains inconvénients malgré tout.

Dans un premier temps, toutes ces données d'analyses récoltées doivent pouvoir être stockées et être accessibles facilement. De plus, cela exige des outils informatiques qui, actuellement, ne sont pas disponibles dans les ateliers de production. D'importants investissements seraient alors à prévoir.

Du point de vue réglementaire et de la validation, l'auto-régulation permanente du procédé pour obtenir un produit fini de qualité en prenant en compte les variabilités de MP, équipements, conditions environnementales... doit être expliquée. En effet, il faut apporter la

preuve que le procédé et le produit sont bien maîtrisés et contrôlés et donc que la qualité du produit fabriqué est assurée. Des variations d'AMM peuvent alors être déposées.

Pour finir, les investissements financiers que nécessite la mise en place des PAT sont un inconvénient majeur ce qui n'est pas forcément adapté à toutes les entreprises, notamment les petites. De même, toutes les productions ne permettent pas de dégager des bénéfices de cette nouvelle approche. C'est le cas des productions de petits volumes telles que les lots cliniques ou pilotes. La limite d'intérêt des PAT est estimée à une production de plus de 100 tonnes de principes actifs (PA) ou bien 1000 lots de produits finis par an (9).

### 1.5.3. Compromis à adopter

La visualisation des avantages et des inconvénients de la démarche PAT permet de définir les principales situations où sa mise en place a une réelle valeur ajoutée, à savoir :

- Procédés très longs avec une rentabilité faible et générateurs d'un fort taux de déchet ;
- Développement d'un procédé pour un nouveau produit afin d'obtenir un maximum d'informations utiles à sa compréhension, son amélioration et à sa transposition d'échelle ;
- Procédés qu'il est encore possible d'améliorer afin de toujours rester compétitif vis-à-vis de ses concurrents.

## 2. SÉCHAGE DANS UN PROCÉDÉ PHARMACEUTIQUE

### 2.1. Place du séchage dans la granulation humide

Le procédé de granulation, utilisé dans beaucoup d'industries dont l'industrie pharmaceutique, est une opération au cours de laquelle s'agglomèrent les particules de poudres cristallisées ou amorphes pour former *in fine* des agrégats solides poreux dits granulés (10). Ainsi, une fois agglomérées, les particules issues du ou des PA et des excipients forment des grains de taille supérieure aux particules de poudre seules.

Plusieurs types de granulation existent pour la fabrication des médicaments : la granulation par voie humide (GH) ou par voie sèche mais aussi d'autres procédés. Le choix d'un mode de granulation plutôt qu'un autre se fait selon les caractéristiques du PA du médicament.

Dans ce travail, seule la GH est développée. Cette technologie est un ensemble de trois opérations fondamentales (Figure 4) gérées une à une de façon automatique, ayant pour objectif d'assurer l'homogénéité du mélange tout comme l'aptitude à l'écoulement et à la compression si le granulé est comprimé.

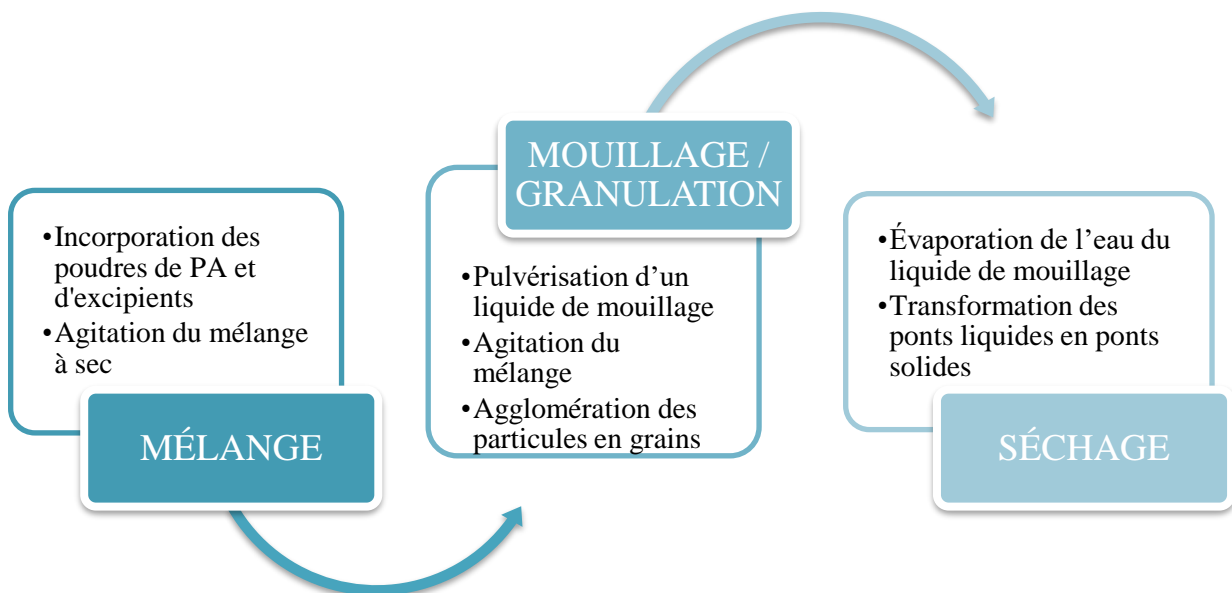


Figure 4 : Différentes étapes de la granulation par voie humide



La première étape de la GH correspond à l'introduction et au **Mélange** à sec des poudres des excipients et du ou des PA.

Ensuite vient l'étape de **Mouillage/Granulation** qui utilise un liquide composé principalement d'eau et d'un liant. C'est grâce à ce liquide de mouillage que le grain va être formé, via la création des liaisons entre les particules de poudres sous agitation. Plus précisément, le liant est à l'origine de l'agglomération des particules (11).

Le **Séchage** est la dernière étape de la GH mais c'est aussi la plus importante dans le procédé de GH puisque les propriétés du granulé obtenu en découleront directement. En effet, elle permet d'une part l'évaporation de l'eau issue du liquide de mouillage et contenue dans le granulé humide ; et d'autre part la transformation en ponts solides, des ponts liquides formés par le liant entre les différentes particules.

## 2.2. Définition & Généralités

Du point de vue de la physique, le séchage est une opération visant à extraire d'un matériau tout ou une quantité définie d'un solvant.

Dans le cas d'un procédé de fabrication pharmaceutique, le séchage est une opération de séparation thermique destinée à retirer tout ou partie d'un liquide, tel que l'eau ou l'éthanol, imprégnant un granulé dit « humide » par vaporisation de ce solvant.

On appelle alors « humidité résiduelle » (HR), l'eau restante dans le solide qualifié de « sec » après cette étape de séchage.

## 2.3. Différentes méthodes de séchage thermique

Dans l'industrie pharmaceutique, l'élimination de l'eau contenue dans le granulé humide est effectuée grâce à un apport d'énergie thermique. Cet apport de chaleur étant réalisé de plusieurs manières selon la nature du produit à sécher, la quantité ou la nature du solvant à évaporer ; différents modes de séchage thermique sont possibles : par convection, par conduction et par rayonnement.

### 2.3.1. Convection & Conduction

- Séchage par convection

Le principe du fonctionnement du séchage convectif est basé sur l'introduction d'énergie thermique au contact de la matière à sécher via un gaz vecteur, suivi de l'évacuation de l'humidité contenue dans la matière vers l'extérieur. C'est le mode de transfert le plus utilisé car il permet de coupler un transfert de chaleur à un transfert de masse (vapeur issue du produit) (12). Le gaz vecteur principalement utilisé est de l'air sec chaud.

Les équipements permettant ce type de séchage sont classés en deux groupes distincts selon que l'apport de chaleur est fait sur le produit mis en mouvement (exemple : lits d'air fluidisés) ou non (exemple : étuves) (13). Il est important de les différencier car les sécheurs mettant en mouvement le produit à sécher permettent d'augmenter la surface d'échange entre le gaz vecteur et le produit à sécher. Dès lors, le transfert de chaleur est optimisé par rapport à un apport de chaleur sur le produit resté immobile.

- Séchage par conduction

Dans le cas du séchage par conduction, également appelé « par contact », le produit à sécher est déposé sur une paroi conductrice de la chaleur, elle-même chauffée sur l'autre face. La chaleur est alors apportée au produit par conduction à travers cette paroi puis par conduction dans le produit lui-même.

D'un point de vue économique, cette technique de séchage est très intéressante puisque l'énergie consommée est, selon le cas, deux à dix fois moins importante que celle nécessaire pour le séchage convectif.

- Inconvénients de ces méthodes

Ces méthodes de séchage, bien que très utilisées dans l'industrie pharmaceutique, présentent l'inconvénient majeur de réaliser un apport de chaleur de type surfacique uniquement. Dans le

cas d'un produit très dense, cela peut être à l'origine d'une hétérogénéité dans le séchage (croûtage).

De plus, la durée de séchage utile pour obtenir un granulé avec une HR optimale est souvent longue et nécessite une température élevée.

### 2.3.2. Rayonnement

En ce qui concerne le séchage par rayonnement thermique, ce sont des ondes électromagnétiques qui chauffent la matière à sécher en lui transmettant de l'énergie. L'humidité de la matière alors éliminée est évacuée vers l'extérieur par un flux d'air.

Le rayonnement peut être réalisé à partir d'une source IR (14) ce qui permet un apport de chaleur de type volumique donc plus puissant que le séchage de type convectif et permet ainsi un séchage plus rapide. En revanche, du fait de la puissance fournie au produit, celui-ci peut atteindre rapidement des températures très élevées. Or, les produits étant généralement thermosensibles dans l'industrie pharmaceutique, cette technologie de séchage est très peu utilisée dans ce secteur.

### 3. HUMIDITÉ & HUMIDITÉ RÉSIDUELLE

#### 3.1. Eau dans un matériau

L'eau qu'il est possible de quantifier dans un matériau et dont l'objectif de l'opération de séchage de la GH est son élimination, existe sous trois états (Figure 5) (15), à savoir :

✓ *Eau libre (eau capillaire)*

La majeure partie de l'eau contenue dans un matériau est sous cet état. La capillarité piège l'eau sous forme liquide dans les pores de la structure. Par conséquent, la quantité maximale d'eau libre est directement liée à la porosité du matériau.

✓ *Eau liée (eau absorbée)*

Le caractère hydrophile des agglomérats de poudres de PA et d'excipients permet d'absorber l'eau à la surface interne et dans les parois des structures.

✓ *Vapeur d'eau*

Les espaces non occupés par de l'eau liquide, qu'elle soit libre ou liée, le sont par un mélange d'eau et d'air sec.

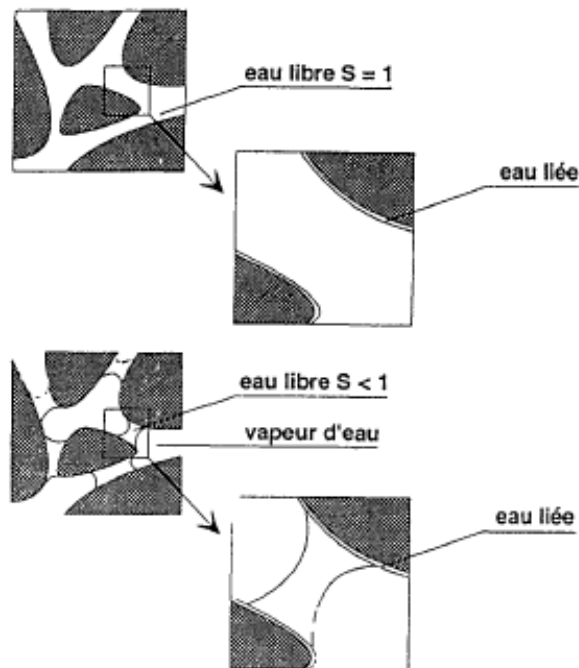


Figure 5 : Différents états de l'eau contenue dans un matériau, (15)

### 3.2. Importance de l'humidité résiduelle d'un granulé dans un procédé pharmaceutique

La fin de l'étape de séchage correspond au moment où tout ou partie du liquide de mouillage pulvérisé au cours de la GH est évaporée ; le granulé est alors estimé comme « sec ». Ainsi, l'HR du granulé est, inévitablement, un des paramètres critiques à suivre au cours de l'opération de séchage.

Un suivi ou un contrôle insuffisant de l'HR du grain peut avoir un impact non négligeable sur la qualité du produit final. En effet, la teneur en eau a des conséquences à divers niveaux tels que :

- Granulé : granulométrie, écoulement, compressibilité ;
- Comprimé : dureté, friabilité ;
- Produit fini : stabilité du PA, profils de dissolution et de désagrégation, durée de conservation, contamination microbienne.

En 2005, SCHINZINGER (16) a mené une étude visant à démontrer l'influence de l'HR d'un granulé. En effet, il a mis en évidence qu'un taux d'HR trop élevé peut induire la formation de grains grossiers. Inversement, il a mis en relation qu'une résistance mécanique insuffisante des comprimés lors de l'étape de compression peut être causée par un taux d'HR trop faible du granulé.

Il est donc impératif de déterminer ce paramètre avec précision et de définir des spécifications d'HR propres à chaque produit et à chaque étape du procédé de fabrication.

## 4. MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE L'HUMIDITÉ RÉSIDUELLE D'UN GRANULÉ

Dans l'industrie pharmaceutique seules les méthodes thermogravimétriques et chimiques sont utilisées afin de déterminer le taux d'HR d'un échantillon solide.

En effet, le chapitre général 2.2.32 *Perte à la dessiccation* de la Monographie Européenne décrit cinq différentes méthodes de détermination de la PAD. La méthode thermogravimétrique est décrite dans la monographie 2.2.34 tandis que les méthodes chimiques de type Karl Fischer (KF) volumétrique et coulométrique sont décrites respectivement dans les monographies 2.5.12 et 2.5.32 (17).

Cependant, dans l'industrie du bâtiment, du tabac ou encore de l'alimentaire, une autre méthode, la résonance micro-ondes, est décrite pour la détermination de l'HR d'un grain. Cette nouvelle technologie fait son entrée dans l'industrie pharmaceutique, sous l'influence de la FDA (5), lors de la mise en place des PAT.

### 4.1. Méthodes thermogravimétriques

Ces méthodes opèrent par un triple processus de « pesage - séchage - pesage », où une masse définie d'un échantillon de granulé est séchée à une température fixe jusqu'à ce qu'un poids stable soit atteint. Cet équilibre est obtenu lorsque la pression de vapeur de l'échantillon humide tend vers la pression de vapeur ambiante.

La perte de masse par évaporation de l'eau libre est alors interprétée comme étant de l'humidité libérée, c'est la PAD qui se calcule comme suit :

$$\text{PAD (\%)} = \frac{m_i - m_f}{m_i} \times 100$$

$m_i$  : masse initiale de l'échantillon  
 $m_f$  : masse finale de l'échantillon

Le séchage de l'échantillon peut être effectué à l'aide de diverses sources de chaleur telles que l'IR ou l'Halogène. Le rayonnement issu de ces lampes irradie à la surface de l'échantillon où il se transforme en chaleur qui se distribue uniformément et permet ainsi d'éviter une dessiccation incomplète.

Cependant, les propriétés d'absorption varient d'un granulé à un autre et le transport de chaleur de la surface de l'échantillon vers les couches plus profondes dépend de la

conductivité thermique de celui-ci. Ainsi, la présence d'amas de grain pourrait induire un séchage insuffisant ou encore des couches trop épaisses pourraient empêcher l'évaporation de l'humidité... Pour pallier ces diverses sources d'erreur et obtenir des résultats reproductibles, une répartition de l'échantillon en une mince couche d'épaisseur uniforme est nécessaire (Figure 6).

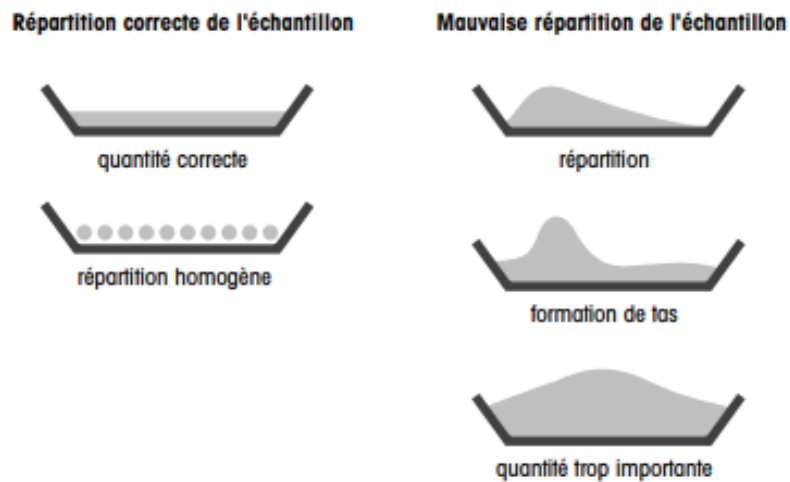


Figure 6 : Répartition optimale de l'échantillon, (18)

Cette méthode de détermination de l'HR d'un granulé, bien que la plus répandue, présente un inconvénient majeur. En effet, elle ne fait pas la distinction entre l'eau évaporée grâce à la chaleur et les autres composants volatils potentiellement présents dans l'échantillon. De plus, le chauffage peut entraîner une décomposition de l'échantillon que ne peut alors plus être réintroduit dans la production (18).

#### 4.1.1. Séchage par Infra-Rouge

Avec cette méthode, le séchage de l'échantillon s'effectue rapidement à l'aide d'un rayonnement direct IR qui est un rayonnement électromagnétique comme la lumière visible. L'énergie absorbée par l'échantillon est à l'origine de son échauffement et donc de l'évaporation des molécules d'eau.

La durée de mesure est produit-dépendante et est généralement comprise entre 5 et 15 minutes.

#### 4.1.2. Séchage par source à Halogène

Cette méthode thermogravimétrique se caractérise par l'emploi de lampes halogènes pour le séchage de l'échantillon ce qui constitue un progrès par rapport au séchage par IR.

La température d'analyse est beaucoup plus rapidement atteinte ce qui permet de réduire la durée de mesure à 2 à 10 minutes.

C'est la méthode la plus employée en pratique car elle permet un rayonnement thermique uniforme et elle est plus reproductible que le séchage par IR (19).

Le fabricant METTLER TOLEDO®, propose une large gamme d'instruments de précision permettant la détermination de la PAD par Halogène. Parmi eux, le modèle HR73 (Figure 7) est le plus performant et celui qui répond le mieux aux exigences élevées de l'industrie pharmaceutique.



Figure 7 : Halogen Moisture Analyzer HR73, METTLER TOLEDO®

#### 4.2. Méthode chimique : Titrage Karl Fischer

Le titrage KF est une méthode de chimie analytique spécifique de détermination de l'eau inventée en 1935 par le chimiste allemand éponyme. Elle repose sur l'oxydation du Dioxyde de Souffre (SO<sub>2</sub>) par l'Iode (I<sub>2</sub>) dans une solution basique, à l'aide de l'Imidazole (RN), de Méthanol (CH<sub>3</sub>OH) (20). Cette réaction ne se produit qu'en présence d'eau, par conséquent l'eau est déterminée en tant que réactif stœchiométrique. L'équation de la réaction chimique est la suivante :





Initialement mise au point pour la détermination de l'eau dans les liquides non aqueux, elle est aujourd'hui utilisable pour les solides mais uniquement dans certaines conditions, à savoir :

- Solide soluble ;
- Extraction de l'eau possible par voie chimique ou par chauffage ;
- Entraînement possible de l'eau par un courant gazeux.

Cette méthode chimique extrêmement précise donne un résultat en seulement quelques minutes. En revanche, elle nécessite le développement d'une technique regroupant les meilleures conditions (température, quantité de produit, durée de la mesure...) pour chaque produit analysé.



*Figure 8* : Titreurs Karl Fischer Compact coulométrique (gauche) et volumétrique (droite), METTLER TOLEDO®

#### 4.2.1. Titrage Karl Fischer volumétrique - Semi microdosage de l'eau

Le titrage KF volumétrique (Figure 8, à droite) est basé sur l'ajout d'une solution iodée KF à l'échantillon jusqu'à l'obtention du point final de titrage correspondant à un excès d'Iode, repérable visuellement et spectrophotométriquement (vers 525 ou 545 nm) entre autres. La quantité d'Iode consommée par le granulé est alors obtenue par le volume de solution iodée ajouté (18).

Cette méthode convient aux granulés avec une teneur en eau allant de quelques centaines de ppm à un fort taux d'humidité.

#### 4.2.2. Titration Karl Fischer coulométrique - Microdosage de l'eau

Dans cette méthode par coulométrie (Figure 8, à gauche), c'est la cellule de titration qui génère l'iode nécessaire à la réaction et le titration est poursuivi jusqu'à ce que des traces d'iode non consommé apparaissent. La quantité d'iode produite est déterminée en appliquant la loi de Faraday en se basant sur l'intensité du courant consommé pour sa production et la durée de l'opération (18).

À la différence du titration volumétrique, cette méthode convient à des échantillons présentant une très faible teneur en eau (de 1 ppm à 5% d'eau).

#### 4.3. Résonance micro-ondes

La majeure partie des écrits et publications trouvés sur la résonance micro-ondes concernent la technologie de lit d'air fluidisé, méthode de séchage convectif, sur laquelle sont installées directement une ou plusieurs sondes permettant de suivre le taux d'HR du granulé en continu. Malheureusement, cette méthode de détection dite « *in-line* » (Figure 2) nécessite la modification des équipements en production dans l'industrie pharmaceutique et donc des investissements très lourds.

Afin d'intégrer tout de même cette technologie dans les procédés de fabrication pharmaceutique, des équipements permettant une mesure « *at-line* » ont été développés (Figure 2). Bien que ne permettant pas une mesure continue de l'HR du granulé, cette technologie « *at-line* » reste au plus près du procédé.

##### 4.3.1. Intérêt de cette technologie

La résonance micro-ondes a séduit et commence à faire son entrée dans le secteur de l'industrie pharmaceutique pour de nombreuses raisons :

- L'échantillon analysé n'est ni altéré, ni détruit ;
- Les micro-ondes ont une bonne pénétrabilité de la matière (détecte l'eau en profondeur) ;

- Les molécules d'eau se polarisent et s'orientent avec le champ électromagnétique à certaines fréquences spécifiques à la région des micro-ondes ;
- La mesure est extrêmement rapide (moins d'une seconde).

Cette nouvelle méthode de détermination de l'HR d'un granulé permet donc de s'affranchir de la majorité des inconvénients des méthodes thermogravimétriques actuellement utilisées.

#### 4.3.2. Interaction Eau - Champ électromagnétique

La technologie de résonance micro-ondes repose sur l'interaction entre un champ électromagnétique alternatif et les molécules d'eau présentes dans l'échantillon. La détermination précise du nombre de molécules d'eau présente dans un échantillon est rendue possible grâce à leurs caractéristiques intrinsèques.

- Structure de la molécule d'eau

L'eau est un corps pur dont la molécule, plus petite quantité du corps pur qui puisse exister à l'état libre, est composée de deux atomes d'Hydrogène (H) reliés à un atome d'Oxygène (O) par des liaisons covalentes : chaque atome d'Hydrogène partage donc une paire d'électron avec l'atome d'Oxygène. Cette molécule d'eau,  $H_2O$ , possède une géométrie dite coudée par la présence de deux doublets non liants sur l'atome d'Oxygène (Figure 9), avec un angle de  $104,45^\circ$  (Figure 10).



Figure 9 : Représentation de la molécule d'eau

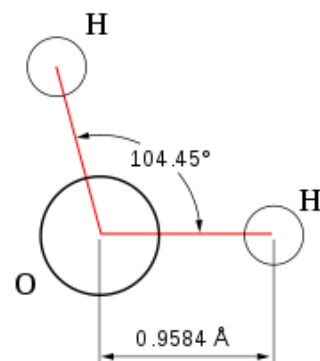


Figure 10 : Angle de  $104,45^\circ$  entre les deux liaisons Oxygène - Hydrogène

- Dipolarité de la molécule d'eau

Dans la molécule d'eau, l'atome d'Oxygène présente deux charges partielles négatives  $\delta^-$ , tandis que les deux atomes d'Hydrogène présentent chacun une charge partielle positive  $\delta^+$  (Figure 9).

Le caractère polaire ou apolaire d'une molécule étant donné par la répartition des charges dans l'espace et plus précisément par la coïncidence ou non du barycentre des charges partielles, la molécule d'eau est décrite comme étant fortement polaire. En effet, sa configuration coudée ne permet pas de faire coïncider les barycentres des charges partielles positives et négatives (Figure 11) (21).



Figure 11 : Charges partielles et barycentre de la molécule d'eau

Quelle que soit l'orientation de la molécule d'eau dans l'espace, ses deux charges équivalentes de signe contraire sont à une distance fixe l'une de l'autre. Par conséquent, la molécule d'eau est un dipôle électrique permanent.

- Permittivité diélectrique complexe

Le comportement d'un échantillon sous l'influence d'un champ électromagnétique est guidé en grande partie par les propriétés diélectriques de ce même échantillon. Sa réponse caractéristique suite à l'application d'un champ électromagnétique alternatif est obtenue par la permittivité complexe notée  $\varepsilon$  (22).

Cette permittivité diélectrique complexe  $\varepsilon$  est représentée par la relation suivante :

$$\varepsilon = \varepsilon' - j \times \varepsilon'' \quad \varepsilon' : \text{partie réelle ou constante diélectrique, reflète la capacité de l'échantillon à se polariser ou à stocker l'énergie électrique issue du champ externe}$$

$j$  : constante imaginaire

$\epsilon''$  : partie imaginaire ou facteur de perte diélectrique, reflète la capacité de l'échantillon à dissiper l'énergie stockée sous forme de chaleur (provoquée par l'inertie des molécules d'eau, le frottement entre elles et avec les molécules constituant l'échantillon).

La structure même de la molécule d'eau lui attribue une permittivité très élevée. En effet, la partie réelle de l'eau dite libre est de l'ordre de 81 à une température de 20°C tandis qu'elle est de l'ordre de 2 à 8 dans les mêmes conditions pour un grand nombre de matériaux à l'état sec (23).

- Interaction Eau - Champ électromagnétique

En l'absence de stimulation, les dipôles se répartissent de façon aléatoire dans l'échantillon. En revanche, lors de l'application d'un champ électromagnétique externe alternatif, les molécules d'eau entrent en mouvement et s'orientent alternativement dans un sens puis dans un autre (Figure 12).

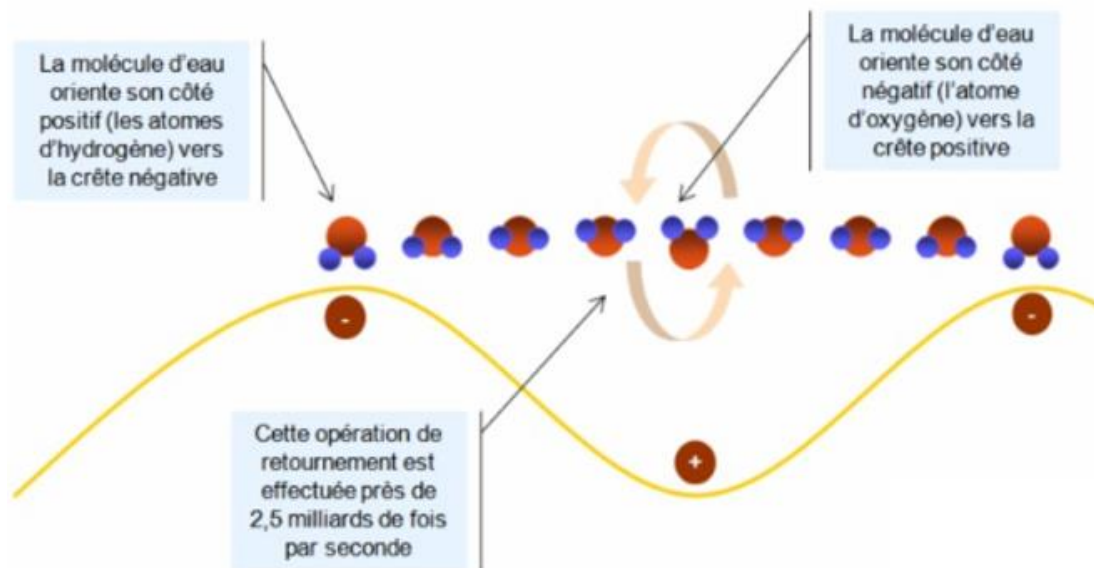


Figure 12 : Schéma de l'orientation des molécules d'eau dans un champ électromagnétique (24)

Dans le cas d'application de micro-ondes, les molécules d'eau entrent en résonance. En effet, elles absorbent ces ondes électromagnétiques et interagissent en s'alignant selon la polarité du champ alternatif appliqué (24).

L'évolution des paramètres diélectriques de la matière en fonction de la fréquence du champ électromagnétique externe appliquée est représenté sur la Figure 13 (25). Le fonctionnement de la technologie de résonance micro-ondes vis-à-vis de ces paramètres diélectriques, donne accès à la constante de perte diélectrique notée  $(\epsilon' - 1)$ .

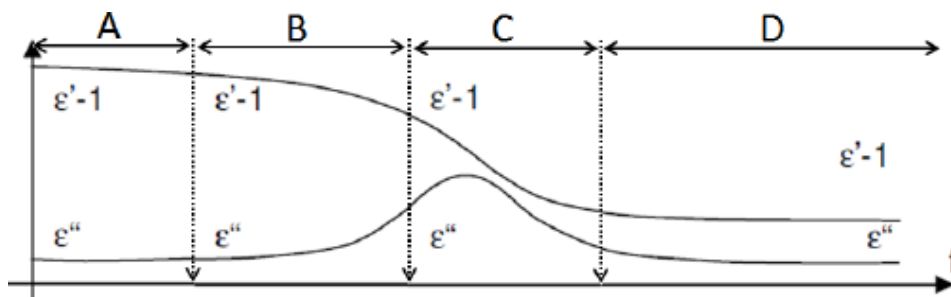


Figure 13 : Influence de la fréquence du champ électromagnétique sur les propriétés diélectriques, TEWS ELEKTRONIK® (25)

○ **Région A** : Très faible fréquence

Les inversions de polarité sont très lentes, leur durée est supérieure au temps de relaxation des molécules polaires de la matière. Cela permet aux molécules de répondre et de s'orienter dans la nouvelle direction du champ. La constante diélectrique  $(\epsilon' - 1)$  est maximale tandis que les pertes par frottement  $(\epsilon'')$  sont minimales.

○ **Région B** : Faible fréquence

Les molécules ont plus de difficulté à s'orienter selon la direction du champ car le temps nécessaire à un changement de polarité devient équivalent à celui de relaxation des molécules polaires. Il en résulte une augmentation des pertes d'énergie par frottement  $(\epsilon'')$  des molécules entre elles mais aussi une baisse de l'aptitude des molécules à se polariser  $(\epsilon' - 1)$ .

○ **Région C** : Moyenne fréquence

La polarisation du champ se modifiant rapidement, les molécules ont de plus en plus de difficulté à la suivre : dès qu'un changement est amorcé pour suivre la nouvelle direction du champ, cette dernière s'inverse et les molécules stoppent leur mouvement pour pivoter dans

l'autre sens. Les pertes par frottement ( $\epsilon''$ ) continuent à croître jusqu'à atteindre un maximum puis suivent une phase de décroissance. En effet, les inversions de polarité sont d'une rapidité telle que les molécules ont tendance à conserver leur orientation.

○ **Région D** : Forte fréquence

La fréquence de polarisation du champ est tellement importante que le temps d'inversion de polarité est plus court que celui de relaxation des molécules polaires ainsi, les molécules restent dans leur orientation aléatoire initiale. Par conséquent, les pertes d'énergie par frottement ( $\epsilon''$ ) sont au plus bas. Il en est de même pour la constante diélectrique ( $\epsilon' - 1$ ) qui caractérise l'énergie stockée par les molécules car elles n'ont réalisé aucune rotation.

• Influence du taux d'humidité

La vitesse de polarisation des molécules d'eau dépend de leur état de liaison dans le granulé : plus elles sont liées à la matière, moins elles vont avoir de facilité à s'orienter selon la polarité du champ électromagnétique alternatif.

En définitive, le taux d'humidité du grain a un impact direct sur la vitesse de polarisation des molécules d'eau (Figure 14) : pour un taux d'HR élevé, l'eau contenue dans les pores du granulé est faiblement liée ; au cours du séchage, la quantité d'eau libre dans les interstices diminue et seule l'eau liée reste dans les micropores étroits ; cela diminue la capacité des molécules d'eau à se polariser avec le champ.



Figure 14 : Impact du séchage sur l'eau contenue dans les pores d'un granulé, (26)

La capacité des molécules d'eau à se polariser étant directement liée aux propriétés diélectriques de la matière, il est indéniable qu'un grain humide présente un profil diélectrique différent d'un grain sec. Sur la Figure 15 sont représentés l'impact de la fréquence du champ

électromagnétique et l'influence du taux d'humidité du granulé sur la constante diélectrique ( $\epsilon' - 1$ ) et sur les pertes d'énergie par frottement ( $\epsilon''$ ).

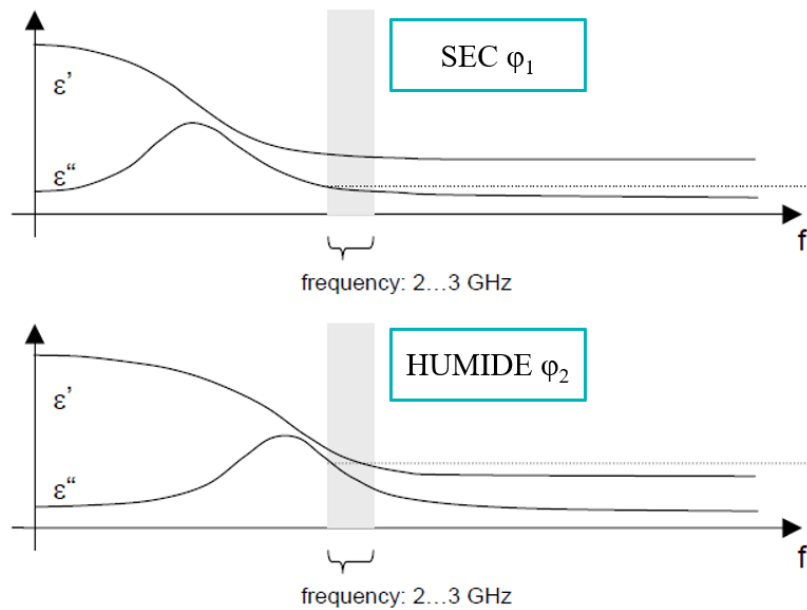


Figure 15 : Évolution de  $(\epsilon' - 1)$  et de  $(\epsilon'')$  avec la fréquence du champ et le taux d'humidité de la matière, TEWS ELEKTRONIK® (25)

Lorsque le taux d'humidité du granulé augmente, la diminution de la constante diélectrique ( $\epsilon' - 1$ ) ainsi que le pic des pertes par frottement ( $\epsilon''$ ) sont retardés vers des fréquences plus élevées (**Région C** sur la Figure 13).

#### 4.3.3. Application à la mesure de l'humidité résiduelle d'un granulé

- Principe général

La fréquence d'un champ électromagnétique, exprimée en Hertz (Hz), peut s'étendre de 0 (exemple : électricité statique) à l'infini (exemple : nucléaire avec les rayons  $\gamma$ ). Dans le cas des micro-ondes, le range de fréquence est restreint entre 1 et 300 GHz.

La puissance de cette méthode de mesure réside dans la polarisation des molécules d'eau d'un échantillon : les micro-ondes ont la capacité de pénétrer plus en profondeur (jusqu'à 5 cm) permettant ainsi de ne pas se limiter à l'eau présente en surface de l'échantillon (27).



On appelle résonance, la réponse d'un système à des excitations de fréquence variée. Ici, le résonateur micro-ondes utilisé parcourt en continu une gamme de fréquence comprise entre 2 et 3 GHz. Cette dernière permet d'une part de s'affranchir de la polarisation possible des molécules d'eau selon leur charge ionique ayant lieu à des faibles fréquences, et d'autre part d'obtenir des constantes diélectriques influencées par les différentes humidités d'un échantillon (Figure 16) (28).

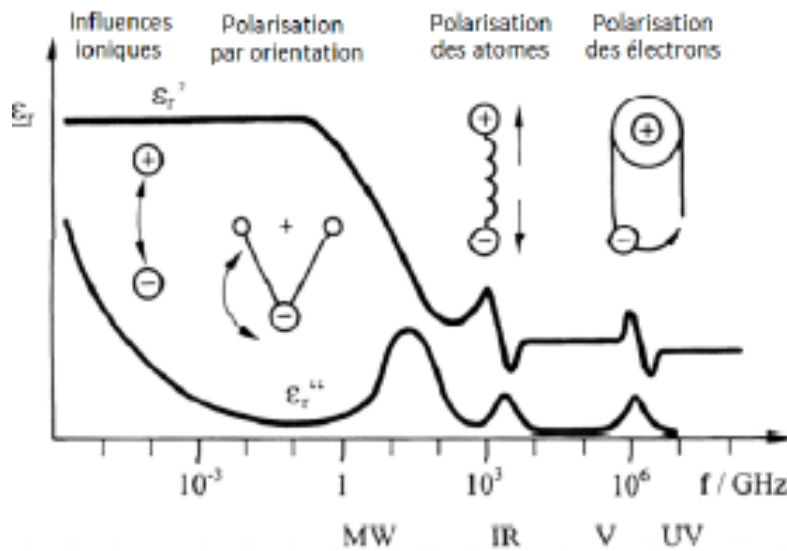


Figure 16 : Distribution des effets de polarisation selon la fréquence du champ électromagnétique

Le phénomène de résonance en lui-même est obtenu à l'aide de deux ondes diffusées à une même fréquence faible mais de sens opposé. L'interférence de ces deux ondes incidentes est à l'origine d'un phénomène de réflexion dans le milieu de propagation, soit l'échantillon. La résultante de cette rencontre est la création d'une onde dite stationnaire d'amplitude maximale et c'est la fréquence à laquelle cette onde stationnaire se produit qui est appelée fréquence de résonance.

Lors de l'inversion rapide du sens du champ électromagnétique, les molécules d'eau sont les seules molécules du granulé capables de suivre ce changement grâce à leur structure : petites molécules avec un moment dipolaire important. Leur opération de retournement pour suivre l'orientation du champ pompe de l'énergie à celui-ci proportionnellement au nombre de molécules d'eau présentes. C'est cette perte d'énergie qui est détectée et quantifiée par la résonance micro-ondes.

- Paramètres A et B

La quantification de l'énergie retirée au champ électromagnétique est effectuée à l'aide des deux paramètres, A et B, qui sont facilement mesurables (29).

Sur la Figure 17, la courbe bleue représente le signal perçu par le Résonateur micro-ondes vide, c'est-à-dire lorsqu'aucun échantillon n'est analysé, tandis que la courbe rouge correspond au signal perçu en présence d'un échantillon.

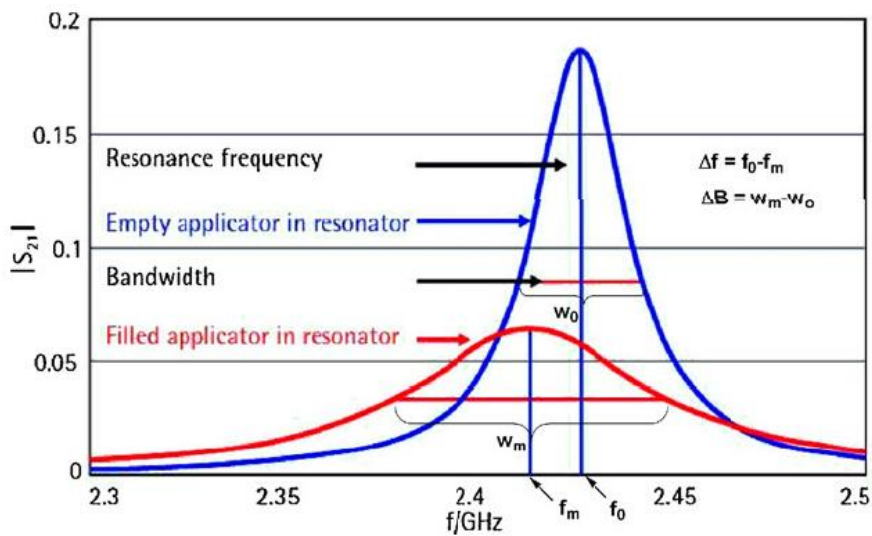


Figure 17 : Courbes de résonance pour un Résonateur vide (bleue) et plein (rouge), (27, 30)

Cette représentation graphique (Figure 17) met en évidence les deux paramètres A et B d'intérêt qui caractérisent la courbe de résonance :

- **Paramètre A** : Différence de fréquence

$$A = \Delta f = f_0 - f_m$$

f<sub>0</sub> : fréquence de résonance du Résonateur vide (Hz)  
f<sub>m</sub> : fréquence de résonance du Résonateur plein (Hz)

En présence d'un échantillon, la longueur d'onde du champ électromagnétique diminue ce qui a pour conséquence la baisse de la fréquence de résonance du champ.

Ce paramètre A est directement proportionnel à la constante diélectrique ( $\epsilon' - 1$ ) :

$$\frac{A}{f_0} = (\epsilon' - 1) \times \frac{\int_{\text{échantillon}} E^2 \cdot dV}{\int_{\text{résonateur}} E^2 \cdot dV}$$

E : énergie du champ  
V : volume de l'échantillon

○ **Paramètre B** : Différence d'amplitude à mi-hauteur

$$B = \Delta w = w_m - w_0 \quad w_0 : \text{amplitude à mi-hauteur du Résonateur vide (Hz)}$$

$$w_m : \text{amplitude à mi-hauteur du Résonateur plein (Hz)}$$

Lors de l'introduction de l'échantillon, les pertes d'énergie augmentent proportionnellement au nombre de molécules d'eau présentes. Cela se traduit par l'augmentation de l'amplitude du pic de résonance à mi-hauteur.

Le paramètre B, quant à lui, est proportionnel au facteur de perte diélectrique ( $\epsilon''$ ) :

$$\frac{B}{f_0} = (\epsilon'') \times \frac{\int_{\text{échantillon}} E^2 \cdot dV}{\int_{\text{résonateur}} E^2 \cdot dV}$$

$E$  : énergie du champ  
 $V$  : volume de l'échantillon

*Remarque* : Les paramètres A et B sont dépendants du volume de l'échantillon analysé.

- Calibration PHI

L'exploitation des deux paramètres A et B est réalisée par le Résonateur micro-ondes grâce à la calibration nommée PHI très largement utilisée car elle permet une détermination de l'HR d'un échantillon indépendamment de sa densité.

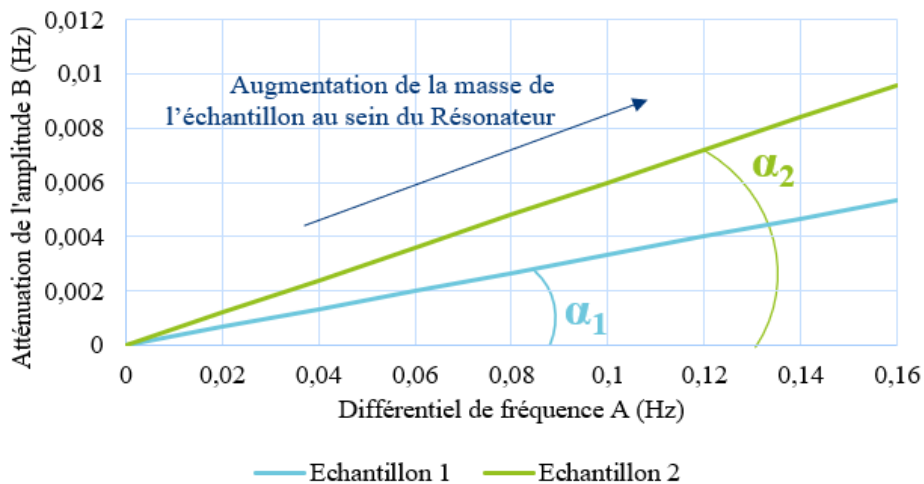


Figure 18 : Droites  $B = f(A)$  pour deux échantillons permettant le calcul de l'humidité résiduelle à partir de la calibration PHI

Les deux droites de la Figure 18 sont construites à partir des valeurs des paramètres A et B mesurés pour un même échantillon avec des masses différentes (30). Les échantillons 1 et 2 ont des HR différentes : l'échantillon 2 est plus humide que l'échantillon 1.

Plus précisément, la valeur de résonance micro-ondes spécifique à l'HR de l'échantillon est déterminée par le calcul de l'angle  $\alpha$  situé sous la droite  $B = f(A)$  mettant en relation les deux paramètres :

$$\alpha = \arctan \frac{B}{A}$$

$$= \arctan \frac{\Delta w}{\Delta f}$$

$$= \arctan \frac{w_m - w_0}{f_0 - f_m}$$

$$= \arctan \frac{\varepsilon''}{\varepsilon' - 1}$$

$\alpha$  : valeur de résonance micro-ondes, indépendante de la masse de l'échantillon  
 $f_0$  : fréquence de résonance du Résonateur vide (Hz)  
 $f_m$  : fréquence de résonance du Résonateur plein (Hz)  
 $w_0$  : amplitude à mi-hauteur du Résonateur vide (Hz)  
 $w_m$  : amplitude à mi-hauteur du Résonateur plein (Hz)  
 $\varepsilon' - 1$  : constante diélectrique  
 $\varepsilon''$  : pertes par frottement

Les paramètres A et B étant tout deux dépendants du volume donc de la densité de l'échantillon mesuré, utiliser leur quotient permet de s'en affranchir et de dépendre uniquement de l'HR de l'échantillon.

Afin d'aller plus loin dans l'interprétation de ces informations, calculer l'arc-tangente de ce quotient permet d'obtenir une valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  adimensionnelle et comprise dans l'intervalle  $[0, 1]$  (30).

À partir de cette valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$ , indépendante de la masse de l'échantillon mesuré, la détermination du pourcentage d'HR de l'échantillon est directement obtenue grâce à la relation suivante :

$$\varphi = a_1 + a_2 \times \alpha + a_3 \times \alpha^2$$

$\varphi$  : HR en pourcentage  
 $\alpha$  : valeur de résonance micro-ondes  
 $a_1, a_2$  et  $a_3$  : coefficients de calibration

#### 4.4. Résumé des différentes méthodes exposées

Afin d'avoir une vue d'ensemble des différentes méthodes de détermination de l'HR d'un granulé vues dans ce travail, un récapitulatif représentant les points forts et les points faibles de chacune d'entre elles est fait en Annexe I.

## C. PARTIE EXPÉRIMENTALE

*« Peu de choses sont impossibles à qui est assidu et compétent... Les grandes œuvres jaillissent non de la force mais de la persévérance. »*

**Samuel JOHNSON,**

Artiste, Biographe, Écrivain, Poète, Journaliste (1709 - 1784)

# 1. MATIÈRE, MATÉRIELS & MÉTHODES

## 1.1. Matière

Comme vu précédemment, la technologie de résonance micro-ondes est produit-dépendante. Selon les caractéristiques des poudres de PA et d'excipients, les proportions des divers types d'eau présents à la fin de l'étape de séchage varient. Il en résulte une multitude de modèle de calibration possible. En conséquence, nous avons choisi de nous intéresser à un seul et unique produit.

### 1.1.1. Choix du produit

Pour ce travail, nous avons jeté notre dévolu sur une spécialité à fort volume produite en routine dans l'atelier de Granulation de l'Unité de Production n°4 (UP4) chez les LSI que nous appellerons ici le produit A.

Plus précisément, le grain qui nous intéresse est prélevé en fin séchage. En effet, l'HR de ce granulé est un paramètre critique pour le passage à l'étape de lubrification faisant suite à la GH.

### 1.1.2. Motivation de ce choix

La technologie de résonance micro-ondes permettant une mesure instantanée du taux d'HR du granulé, la mise en place de ce nouvel équipement permettrait, en se basant sur le nombre de lots de produit A fabriqués actuellement, un gain de 17000 minutes par an, soit un peu plus de 11 jours de production par an.

De plus, l'échantillon analysé n'est ni altéré, ni détruit ce qui permettrait de le réintroduire dans la production (après validation par le service d'Assurance Qualité de LSI) et donc limiterait les pertes.

### 1.1.3. Humidité résiduelle en début et en fin de séchage

Au cours de l'étape de mouillage, entre 77 et 84 kg d'eau purifiée sont pulvérisés sur les 430 kg de mélange en fonction de l'HR initiale de ce dernier. Par conséquent, en début de

séchage, l'HR du granulé est comprise entre 15,2% (77 kg d'eau purifiée) et 16,7% (86 kg d'eau purifiée).

Lors du séchage, le liquide de mouillage est évaporé progressivement et quantifié. Le volume d'eau, dit « volume recette », ainsi récupéré permet de définir la fin de cette dernière étape de GH. Pour le produit A, le volume recette en fin de séchage est de 52 L ce qui correspond à une HR moyenne de 5,6%.

#### 1.1.4. Méthode actuelle de détermination de l'humidité résiduelle & Norme

Le taux d'HR du granulé en fin de séchage est déterminé par une mesure de la PAD. Une prise d'essai de cinq grammes est séchée par une source halogène à 90°C pendant 10 minutes.

Le range d'humidité décrit dans le dossier d'AMM pour ce produit à cette étape du procédé de fabrication est de 4,5 à 6,4% d'HR.

### 1.2. Matériels

#### 1.2.1. Pour la granulation et le séchage du granulé

Différents équipements ont été utilisés dans cette étude pour réaliser la granulation puis le séchage du granulé du produit d'intérêt, d'une part à petite échelle pour le développement du modèle de calibration (échelle laboratoire) et d'autre part à plus grande échelle pour sa validation (échelle production).

- Développement du modèle de calibration

Le mouillage de l'échantillon prélevé en production à l'UP4 pour atteindre le taux d'HR souhaité, est fait dans un mélangeur planétaire de 2 L de la marque KITCHENAID® (Figure 19).

Le séchage du granulé alors humide, est effectué dans une étuve ventilée MEMMERT® (Figure 20) qui permet un séchage convectif.



Figure 19 : Mélangeur planétaire 2 L,  
KITCHENAID®



Figure 20 : Étuve ventilée, MEMMERT®

- Validation du modèle de calibration

L'intégralité du procédé de GH comprenant les étapes de mélange, mouillage/granulation et séchage (Figure 4) est réalisé dans un Mélangeur - Granulateur - Sécheur (MGS) de taille industrielle, soit 2000 L (Figure 21). Cet équipement est situé dans l'atelier Granulation de l'UP4 chez LSI.



Figure 21 : Mélangeur - Granulateur - Sécheur de 2000 L



### 1.2.2. Pour la détermination de l'humidité résiduelle du granulé

- Dessiccateur halogène

Que ce soit pour le développement du modèle de calibration ou pour sa validation, la méthode de référence pour la mesure du taux d'HR du granulé en fin de séchage est la PAD. Pour cela, le modèle Halogen Moisture Analyzer HR73 du fabricant METTLER TOLEDO® (Figure 7) est utilisé (séchage par source à halogène).

- Appareil à résonance micro-ondes

L'appareil utilisé pour cette étude est le modèle MW4310 de chez TEWS ELEKTRONIK®, fournisseur d'équipements situé à Hambourg (Allemagne).

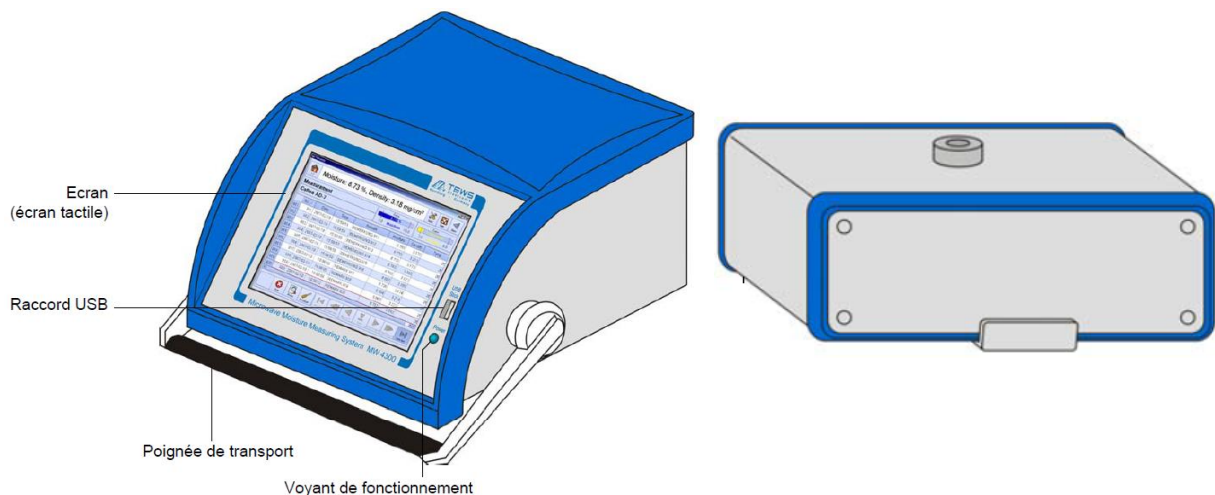


Figure 22 : Aperçu de l'appareil à résonance micro-ondes - partie « ordinateur » (gauche) & partie « générateur » (droite), TEWS ELEKTRONIK® (31)

Comme représenté sur la figure ci-dessus, l'équipement est constitué d'une unité d'évaluation commandée par un microprocesseur, elle-même divisée en deux parties distinctes :

- Partie « ordinateur » (Figure 22, à gauche) contenant le logiciel Moisture View® du fabricant qui permet de traiter les données ;
- Partie « générateur » (Figure 22, à droite) comprenant une cavité cylindrique dans laquelle est introduit l'échantillon à analyser et où sont générées les micro-ondes nécessaires au champ électromagnétique.

L'équipement MW4310 est également constitué d'un ensemble de deux sondes SLE-40B et SLH-40B créant chacune un champ de micro-ondes différent :

- Sonde SLE-40B / « champ E » (Figure 23, à droite) : le champ est dit homogène, il pénètre la totalité de l'échantillon ;
- Sonde SLH-40B / « champ H » (Figure 23, à gauche) : le champ n'est pas considéré comme homogène au regard de l'intensité du champ appliqué car il ne traverse pas l'intégralité de l'échantillon.

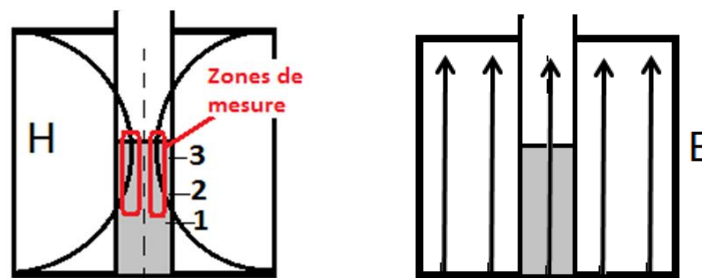


Figure 23 : Représentation schématique du résonateur cavitaire avec un champ H (gauche) ou un champ E (droite)

De même, cette cavité cylindrique permet d'accueillir l'échantillon préalablement mis dans un tube en Styrolux® 656C d'environ 60 mL (Figure 24), plastique transparent autorisé pour un usage alimentaire.



Figure 24 : Tube d'analyse en Styrolux® 656C - entier (gauche), partie inférieure (milieu) & partie supérieure (droite)

Une sonde de température Pt100 est également raccordée à l'unité d'évaluation et permet la prise de température de l'échantillon avant son introduction dans la partie « générateur ».

### 1.2.3. Pour le traitement des données

Le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®, directement intégré dans l'appareil, permet de traiter les données obtenues par résonance micro-ondes.

Le logiciel tableur de la suite bureautique Microsoft Office 365®, Excel®, est également utilisé.

## 1.3. Méthodes

### 1.3.1. Méthode de référence

L'appareil à résonance micro-ondes permet une mesure indirecte de l'HR du granulé. En effet, l'équipement donne une valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  qui doit ensuite être corrélée au pourcentage d'HR. Par conséquent, la réalisation d'une courbe de calibration se basant sur une méthode de référence précise et répétable afin de limiter l'introduction d'un biais est nécessaire.

Dans ses travaux, M. CASTERAN (3) a fait le choix de développer son modèle sur la même méthode que celle utilisée actuellement en production pour la détermination de l'HR du granulé du produit A en fin de séchage : PAD par méthode thermogravimétrique de séchage par source à halogène (cf. paragraphe 4.1.2 de la partie B). Cependant, il a choisi de chauffer à 115°C pendant 15 minutes car ces conditions d'analyse permettent une mesure stable, précise et répétable.

N'étant pas celle utilisée en production, il a été décidé de redévelopper un modèle de calibration avec la méthode actuelle (PAD au dessiccateur halogène réalisée sur cinq grammes de granulé à une température de 90°C pendant 10 minutes).

### 1.3.2. Développement du modèle de calibration

- État des lieux des études réalisées précédemment

Au cours de ses travaux, C. MORY (2), a mis en évidence que le choix du mode de résonance H plutôt que E permettait aux paramètres A et B de s'affranchir de l'influence de la masse de

l'échantillon analysé. De même, elle a pu démontrer que la densité de l'échantillon avait un impact négligeable sur ces paramètres lors de l'application du mode H.

Par conséquent, le mode de résonance H, bien que non homogène vis-à-vis de l'intensité du champ appliqué, est retenu. Il permet en effet de supprimer les contraintes de pesée et de tassement de l'échantillon à analyser. Cependant, au regard de la pénétration du champ dans l'échantillon (Figure 23, à gauche), une contrainte de volume de grain dans le tube d'analyse est imposée lors de la mesure.

De son côté, M. CASTERAN (3) a prouvé que la température de l'échantillon avait une influence sur la calibration PHI utilisant les deux paramètres A et B, et ceci sur toute la gamme d'HR d'étude sauf en un point. Ainsi, une prise systématique de température de l'échantillon est nécessaire de même qu'une correction linéaire avec un point d'intersection.

- Protocole

Le suivi de séchage est réalisé sur sept lots différents et suivant le protocole décrit ci-dessous dans le Tableau II.

L'HR du granulé est déterminée, à chaque fois, selon la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) et selon la méthode d'intérêt, la résonance micro-ondes. Ainsi, pour chaque valeur de résonance micro-ondes, une valeur de référence est allouée.

Tableau II : Protocole pour le développement du modèle de calibration

Étape n°	Descriptif
1	Prélèvement d'environ 700 g de grain en fin de séchage, lors de la prise de l'HR habituelle en production
2	Mesure de l'HR du grain
3	Détermination de la quantité d'eau présente dans l'échantillon
4	Re-humidification du grain à l'aide du mélangeur planétaire pilote, par ajout d'une quantité d'eau suffisante pour atteindre jusqu'à 8,5% d'HR
5	Mesure de l'HR du grain
6	Mise à l'étuve (chauffée à 40°C) du granulé étalé de façon homogène sur un plateau
7	À intervalle de temps aléatoire (pour recouvrir toute la plage d'humidité d'étude), mesure de l'HR du grain jusqu'à atteindre une HR de 3,0%

*Remarque* : Pour chaque mesure au Résonateur micro-ondes, la température de l'échantillon est mesurée grâce à la sonde Pt100 de l'équipement.

Cinq modèles de calibration sont ensuite proposés par le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®, à savoir : linéaire, non linéaire (NL) à un, deux, trois ou quatre segments. Le choix de l'option « Extremum » est également possible. Cette option permet de modifier la modélisation en imposant ou non la présence d'un extremum.

- Évaluation du modèle de calibration

Le choix du modèle de calibration le plus adapté au produit est motivé par les trois critères présentés dans le Tableau III.

Tableau III : Critères pour l'évaluation du modèle de calibration

Critère	Norme
Coefficient de corrélation ( $r^2$ )	Supérieur ou égal à 0,95
Erreur de calibration (SEC)	Inférieure ou égale à 2,5
Analyse des résidus	Absence de tendance

L'erreur de calibration (SEC) est calculée comme suit :

$$SEC = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (y_{\text{prédite}} - y_{\text{mesurée}})^2}{n - 2} \right]^{\frac{1}{2}}$$

$n$  : nombre d'échantillons  
 $y_{\text{prédite}}$  : HR obtenue par le modèle de calibration  
 $y_{\text{mesurée}}$  : HR obtenue par la méthode de référence

### 1.3.3. Validation du modèle de calibration

L'appareil à résonance micro-onde a intégré l'atelier Granulation de l'UP4 chez LSI depuis le 08 Juin 2020. Plus précisément, il se trouve dans le même box de fabrication que le MGS de 2000 L décrit précédemment (Figure 21). Sa présence dans le box, au plus près du produit, permet bien de réaliser un contrôle dit « *at-line* » dans les conditions réelles d'utilisation.

Les mesures sont effectuées par l'opérateur en poste dans ce box. En tout, 12 opérateurs ont suivi une formation de 30 minutes pour être habilité à l'utilisation de l'équipement. De plus, un mode opératoire d'utilisation de l'équipement et des conditions de mesure du produit A en fin de séchage (Annexe V) est disponible avec l'appareil à résonance micro-ondes.

- Protocole

Pour chaque lot de produit A, l'HR du granulé en fin de séchage est déterminée selon la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) comme décrit dans le dossier de lot et selon la méthode d'intérêt de ce travail.

De plus, afin de valider les bornes hautes du modèle et donc de s'assurer qu'un grain trop humide soit détecté par l'équipement, des prélèvements en cours de séchage sont effectués. Pour cela, des analyses sont faites sur des échantillons prélevés à des niveaux de recette de condensation définis pour obtenir un grain d'une HR voulue. De la même façon que pour l'analyse en fin de séchage, la mesure de l'HR de ces échantillons est réalisée avec la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) et avec la méthode de résonance micro-ondes.

*Remarque* : Pour chaque mesure au Résonateur micro-ondes, la température de l'échantillon est mesurée grâce à la sonde Pt100 de l'équipement.

- Outils statistiques

- *Test de GRUBBS - Détection de valeurs aberrantes*

Ce test permet de détecter les valeurs aberrantes en termes de dispersion de moyenne, présentes dans un échantillon.

Le principe est de comparer les valeurs absolues des écarts réduits... :

$$G_{\text{obs}} = \frac{\max|x_i - \bar{x}|}{s}$$

$x_i$  : point de mesure

$\bar{x}$  : moyenne de l'échantillon

$s$  : écart-type de l'échantillon

... à la valeur critique déterminée dans la table de GRUBBS pour un test bilatéral avec un risque  $\alpha$  à 5%. Si  $G_{\text{obs}} > G_{\text{crit}}$ , l'échantillon possède au moins une valeur aberrante.

○ *Test de JARQUE-BERA - Normalité*

Le test de JARQUE-BERA est un test d'hypothèse qui cherche à déterminer si les données suivent une loi normale, avec :

$H_0$  : Les données suivent une loi normale

$H_1$  : Les données ne suivent pas une loi normale

Le principe est de comparer la variable de JARQUE-BERA... :

$$JB = \frac{n}{6} \times \left( S^2 + \frac{(K - 3)^2}{4} \right)$$

$n$  : effectif de l'échantillon après GRUBBS

$S$  : coefficient d'asymétrie de l'échantillon

$K$  : kurtosis de l'échantillon

Avec :

$x_i$  : point de mesure

$$S = \frac{\frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{\left( \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right)^{\frac{3}{2}}} \quad \text{et} \quad K = \frac{\frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{\left( \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right)^2}$$

$\bar{x}$  : moyenne de l'échantillon

... à la valeur critique déterminée dans la table de JARQUE-BERA (Tableau IV) :

Tableau IV : Valeurs critiques pour le Test de JARQUE-BERA selon la taille de l'échantillon

$\alpha$	$n = 10$	$n = 20$	$n = 50$	$n = 100$	$n = 200$	$n = 500$	$n \rightarrow \infty$
0,01	5,738	9,458	12,331	12,296	11,750	10,601	9,210
0,02	4,274	6,583	8,721	9,089	8,788	8,349	7,824
0,05	2,535	3,768	5,004	5,448	5,728	5,825	5,991
0,10	1,618	2,335	3,192	3,643	4,081	4,324	4,605
0,20	1,126	1,556	2,122	2,474	2,748	2,985	3,219

Si  $JB > JB_{\text{crit}}$ , l'hypothèse  $H_0$  est rejetée et les données ne suivent pas une loi normale.

○ *Test Z - Comparaison des moyennes*

Le Test Z est un test d'hypothèse qui permet de comparer les moyennes observées dans deux échantillons. Les hypothèses testées sont :

$H_0$  :  $\mu_1 = \mu_2$

$H_1$  bilatérale :  $\mu_1 \neq \mu_2$

Le test compare la valeur de  $Z_{\text{obs}}$  obtenue comme suit... :

$$Z_{\text{obs}} = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

$m_1$  : moyenne observée - échantillon 1  
 $m_2$  : moyenne observée - échantillon 2  
 $s_1^2$  : variance - échantillon 1  
 $s_2^2$  : variance - échantillon 2  
 $n_1$  : effectif après GRUBBS - échantillon 1  
 $n_2$  : effectif après GRUBBS - échantillon 2

... à la valeur de  $Z_{\text{théo}} = 1,96$  pour un test bilatéral avec un risque  $\alpha$  de 5% obtenue dans la table normale centrée réduite. Si  $Z_{\text{obs}} > Z_{\text{théo}}$ , l'hypothèse  $H_0$  est rejetée et les moyennes des deux échantillons sont non comparables.

○ *Test F - Comparaison des variances*

Le Test F d'égalité de deux variances, est un test d'hypothèse qui permet de tester l'hypothèse nulle que deux lois normales ont la même variance, avec :

$$H_0 : \sigma_1^2 = \sigma_2^2$$

$$H_1 : \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

Le test compare la valeur de  $F_{\text{obs}}$  obtenue comme suit... :

$$F_{\text{obs}} = \frac{\max(s_1^2; s_2^2)}{\min(s_1^2; s_2^2)}$$

$s_1^2$  : variance - échantillon 1  
 $s_2^2$  : variance - échantillon 2

... à la valeur de  $F_{\text{théo}}$  obtenue grâce à des tables en fonction des degrés de liberté du numérateur et du dénominateur de  $F_{\text{obs}}$  mais également du risque  $\alpha$  appliqué. Si  $F_{\text{obs}} > F_{\text{théo}}$ , l'hypothèse  $H_0$  est rejetée et les variances des deux échantillons sont non comparables.



## 2. RÉSULTATS & DISCUSSION

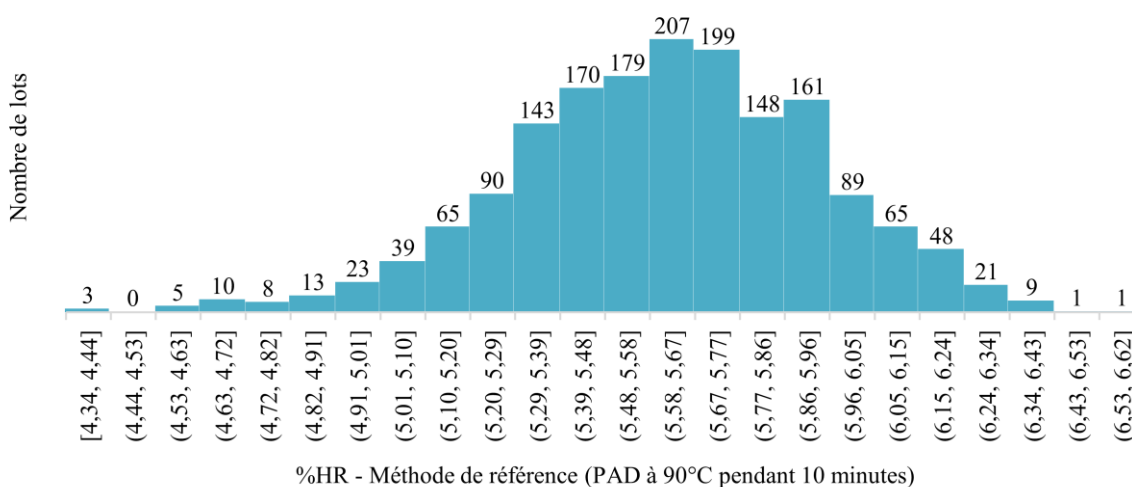
### 2.1. Modèle de calibration n°1

#### 2.1.1. Bornes du modèle

Pour définir les bornes du modèle de calibration, une simple étude rétrospective est réalisée sur environ 1700 lots de produit A fabriqués en routine dans l'atelier de Granulation à l'UP4 chez LSI sur l'année 2019.

Le Graphique 1 représente le nombre de lots ayant un pourcentage d'HR allant de 4,3 à 6,7% d'HR par pas de 0,1%. Pour rappel, l'HR du granulé en fin de séchage décrite dans le dossier d'AMM est comprise entre 4,5 et 6,4%.

Graphique 1 : Nombre de lots par tranche d'HR en fin de séchage sur l'année 2019



Un peu plus de 90% des lots produits en 2019 présentent une HR en fin de séchage comprise entre 5,01 et 6,15%. Une dizaine de lots ont dépassé la borne supérieure du range décrit dans le dossier d'AMM et ont nécessité un re-séchage du grain tandis que seulement trois lots ont été trop séchés pour atteindre un taux d'HR inférieur à 4,5%.

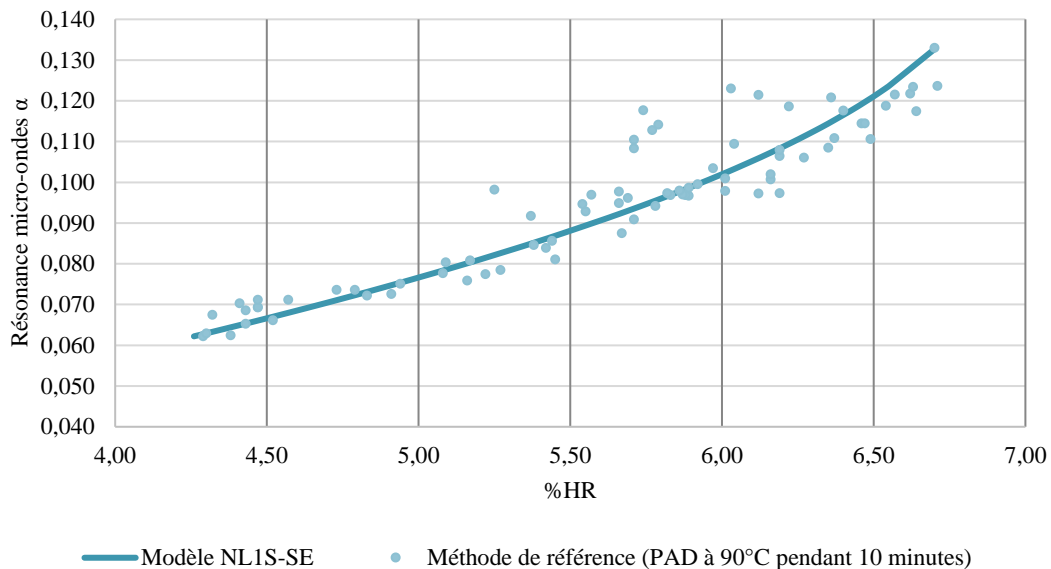
Au regard de cette étude rétrospective, le modèle de calibration est développé pour un range d'humidité du granulé allant de 4,3 à 6,7%.

### 2.1.2. Type de modèle

En tout, 79 points de mesures sont obtenus lors de la réalisation du protocole de développement du modèle de calibration (Tableau II). Ils sont compris dans le range défini préalablement, soit 4,3 à 6,7% d'HR.

Le Graphique 2 représente le modèle de calibration développé dans le range de 4,3 à 6,7% d'HR, un modèle NL à un segment (NL1S) sans extremum (SE). Pour chaque valeur d'HR déterminée par la méthode de référence, une valeur de résonance micro-onde ( $\alpha$ ) est allouée.

Graphique 2 : Modèle NL1S-SE



Le Tableau V ci-dessous regroupe les paramètres de ce modèle. Trois sections de  $\alpha$  apparaissent avec pour chacune une équation du premier ou du second degré reliant l'HR prédite par ce modèle et  $\alpha$  obtenu par l'analyse au résonateur micro-ondes :

$$\varphi = a_1 + a_2 \times \alpha + a_3 \times \alpha^2$$

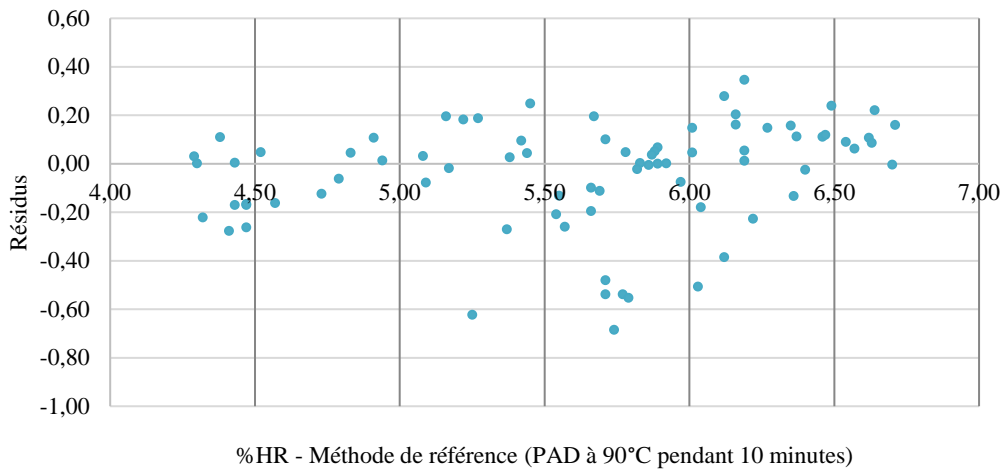
$\varphi$  : HR en pourcentage  
 $\alpha$  : valeur de résonance micro-ondes  
 $a_1, a_2$  et  $a_3$  : coefficients de calibration

**Tableau V** : Paramètres du modèle NL1S-SE

	$\alpha < 0,0623$	$0,0623 < \alpha < 0,1294$	$0,1294 < \alpha$
a <sub>1</sub>	0,80391	-0,354263	4,642238
a <sub>2</sub>	55,557407	92,737926	15,512257
a <sub>3</sub>	0	-298,399027	0

Une analyse visuelle de la tendance des résidus de ce modèle est effectuée (Graphique 3).

*Graphique 3* : Résidus du modèle NL1S-SE



Aucune tendance dans les résidus n'est observée. Ce type de modèle NL1S-SE est donc validé.

### 2.1.3. Correction de température & Décalage

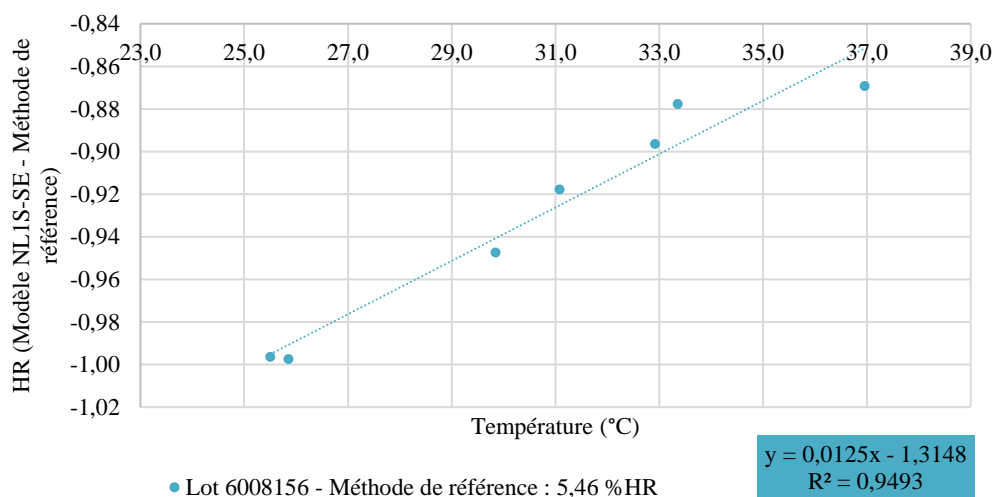
Comme vu au paragraphe 1.3.2 de la partie B, la température du grain à analyser influence fortement la calibration PHI. Une correction de température (CdT) et un décalage doivent être appliqués.

- Détermination

Pour cela, un échantillon d'un même lot (lot 6008156) prélevé directement en fin de séchage est analysé d'abord avec la méthode de référence, puis avec le nouvel équipement à sept températures allant de 37,0 à 25,5°C.

Le Graphique 4 ci-dessous met en évidence une relation linéaire entre la température de l'échantillon analysé et l'écart du modèle NL1S-SE à la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes).

Graphique 4 : Influence de la température sur l'écart du modèle NL1S-SE à la méthode de référence



Par conséquent, l'application d'une CdT de 0,0125 %HR/°C est nécessaire ainsi qu'un décalage de -1,3148.

- Validation

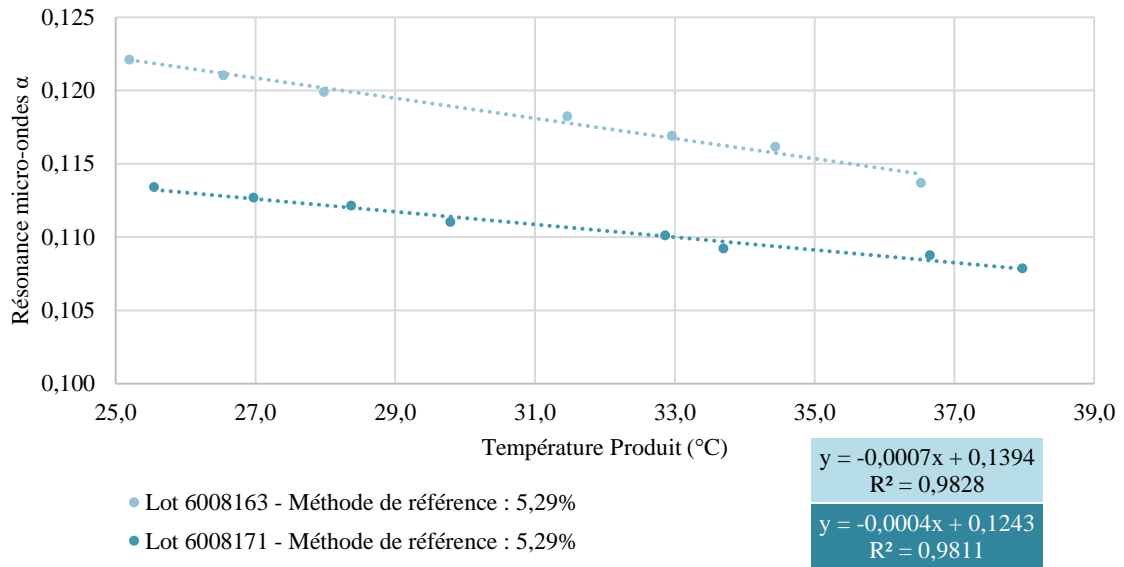
La validation de la CdT à 0,0125 %HR/°C est effectuée sur deux lots (lots 6008163 et 6008171). Sur le même échantillon, sept mesures sont effectuées à diverses températures allant de 36,5°C (température du produit dans le MGS en fin de séchage) à 25,5°C (température ambiante dans le box de production) (Tableau VI).

Tableau VI : Validation de la CdT à 0,0125 %HR/°C - Modèle de calibration n°1

Lot	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL1S-SE (%HR) (moyenne sur 7 mesures)	Écart de température (°C)	CV (%)
6008163	5,29	5,14	11,3	0,199
6008171	5,29	4,98	11,1	0,199

Le Graphique 5 ci-après permet de visualiser l'influence de la température du produit sur la valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  pour un même échantillon analysé.

Graphique 5 : Validation de la CdT à 0,0125 %HR/°C - Modèle de calibration n°1



Le coefficient de variation (CV) étant de 0,2% sur ces deux lots, la CdT à 0,0125 %HR/°C est validée.

Après passage de sept lots avec un décalage de -1,3148, l'analyse des résidus (écart entre la méthode de référence et la mesure au résonateur micro-ondes) permet la correction de ce décalage à -0,9806 (Tableau VII).

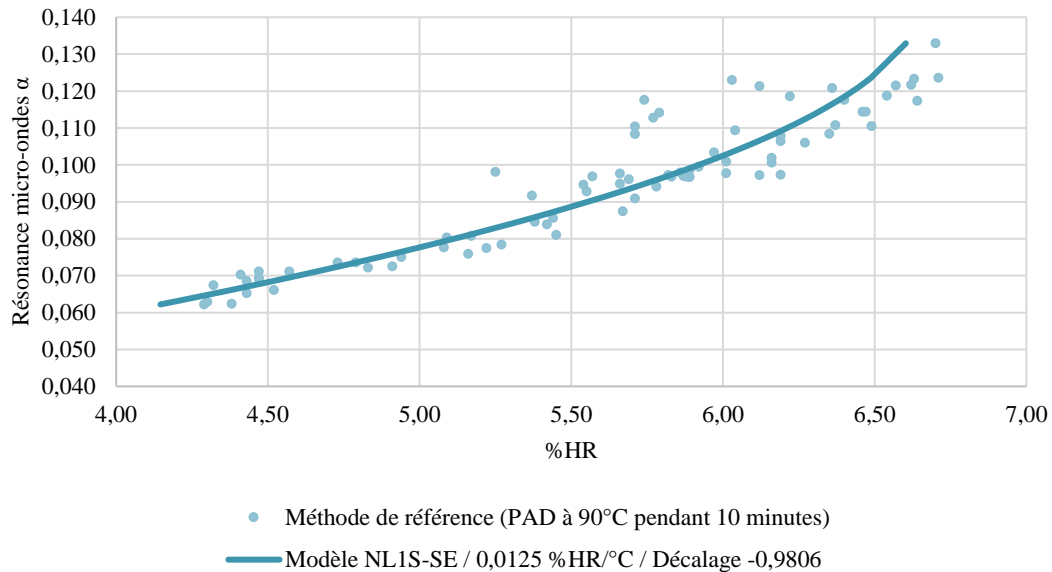
Tableau VII : Détermination et validation du décalage à -0,9806 - Modèle de calibration n°1

Lot	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL1S-SE (%HR)	Résidus
6008163	5,29	5,12	-0,17
6008164	5,35	5,17	-0,18
6008168	5,61	5,22	-0,39
6008171	5,29	4,99	-0,30
6010500	5,64	5,24	-0,40
6010501	5,48	5,19	-0,29
6010504	5,78	5,18	-0,60
<i>Moyenne des résidus</i>			<b>-0,33</b>

### 2.1.4. Évaluation du modèle de calibration

Le Graphique 6 représente le modèle de calibration développé avec la CdT à 0,0125 %HR/°C et le décalage de -0,9806 appliqués, ceci à 26,0°C. L'Annexe II est une capture d'écran de ce modèle présenté par le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®.

Graphique 6 : Modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C



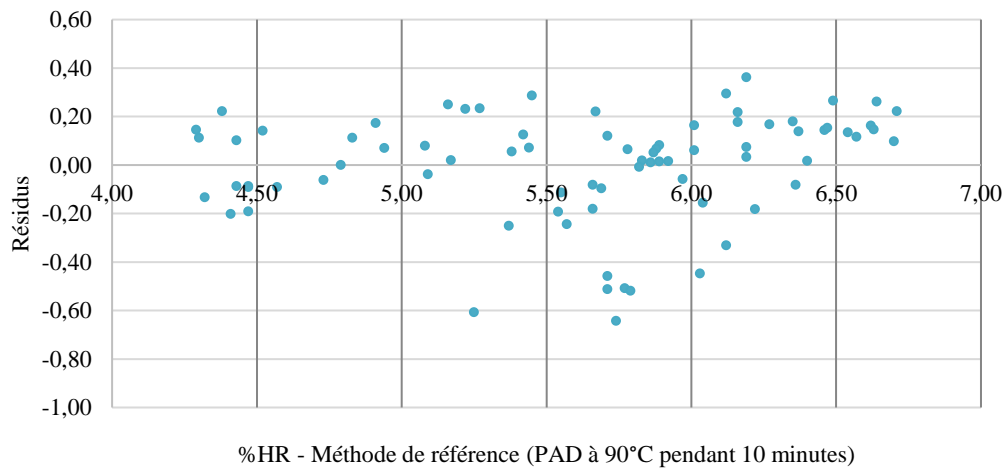
Les paramètres de ce modèle de calibration n°1 sont regroupés dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : Paramètres du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C

	$\alpha < 0,0623$	$0,0623 < \alpha < 0,1294$	$0,1294 < \alpha$
a <sub>1</sub>	0,354586	-1,091711	5,147791
a <sub>2</sub>	60,951077	107,381159	10,943716
a <sub>3</sub>	0	-372,633089	0
CdT (%HR/°C)	0,0125		

Le Graphique 7 permet une analyse visuelle des résidus de ce modèle SE avec CdT et décalage.

Graphique 7 : Résidus du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C



Aucune tendance dans les résidus n'est observée.

Les caractéristiques du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) sont regroupées dans le Tableau IX.

Tableau IX : Critères d'évaluation du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806)

	Résultat	Norme	Évaluation
Coefficient de corrélation ( $r^2$ )	0,950	$\geq 0,95$	Conforme
Écart-type standard	0,220	-	-
Erreur de calibration (SEC)	0,221	$\leq 2,5$	Conforme
Analyse des résidus	Pas de tendance		Conforme

Le modèle NL1S-SE avec une CdT à 0,0125 %HR/°C et un décalage de -0,9806 est ainsi validé.

### 2.1.5. Mise en production

Ce modèle de calibration est ensuite mis en production de routine et testé sur 122 lots pendant une durée de deux mois.

- Analyse statistique

Le Tableau X ci-dessous regroupe les résultats de l'analyse statistique des deux séries (HR obtenue avec la méthode de référence versus HR obtenue par la résonance micro-onde) de données sur les 122 lots testés.

**Tableau X** : Analyse statistique du modèle NLIS-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) mis en production

	<b>Méthode de référence</b> (PAD à 90°C pendant 10 minutes)	<b>Résonance micro-ondes</b> (modèle NLIS-SE avec CdT et décalage)
<b>GÉNÉRALITÉS</b>		
<i>n</i>	122	122
<i>HR minimum (%)</i>	5,07	4,73
<i>HR maximum (%)</i>	5,68	6,03
<i>HR moyenne (%)</i>	5,37	5,39
<i>Variance</i>	0,01	0,06
<i>CV (%)</i>	1,94	4,41
<b>GRUBBS</b>		
<i>G<sub>crit</sub></i>	3,451	
<i>Valeurs aberrantes</i>	0	0
<b>JARQUE-BERA - Normalité</b>		
<i>JB<sub>crit</sub></i> (risque $\alpha$ de 5% pour $n \rightarrow \infty$ )	5,991	
<i>JB</i>	2,652	0,215
<i>Normalité ?</i>	Acceptée	Acceptée
<b>TEST Z - Comparaison de moyennes</b>		
<i>Z<sub>théo</sub></i>	1,960	
<i>Z<sub>obs</sub></i>	0,844	
<i>Moyennes comparables ?</i>	Acceptée	
<b>TEST F - Comparaison de variances</b>		
<i>F<sub>théo</sub></i>	1,350	
<i>F<sub>obs</sub></i>	5,202	
<i>Variances comparables ?</i>	Refusée	



Les deux séries « Méthode de référence » et « Résonance micro-ondes » suivent bien une loi normale au risque  $\alpha$  de 5%.

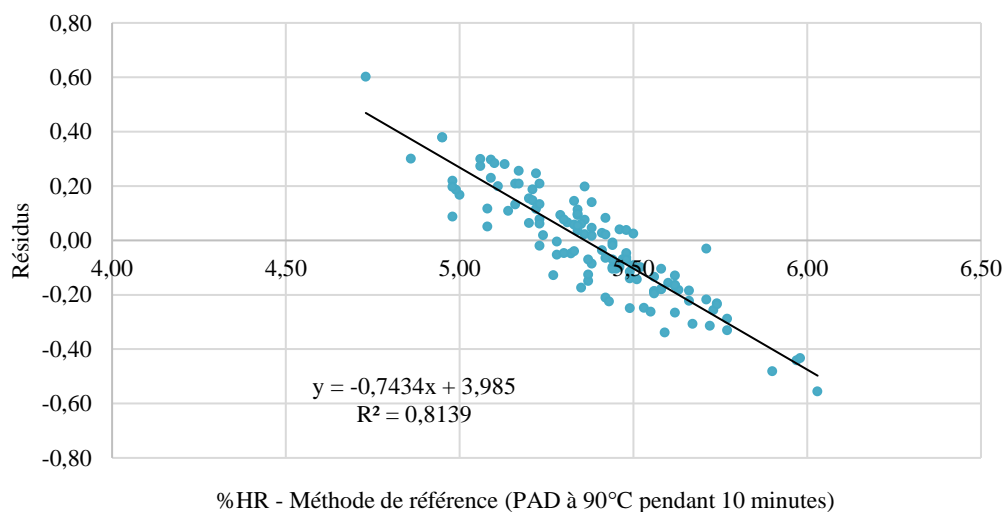
Le test Z conclut que ces deux séries présentent des moyennes statistiquement comparables. En effet, elles sont très proches (5,37% pour la série de la Méthode de référence versus 5,39% pour la série de la Résonance micro-ondes avec le modèle NL1S-SE avec CdT à 0,0125 %HR/°C et décalage de -0,9806).

En revanche, le test F réfute toute comparaison des variances statistiquement possible. La série des HR mesurée avec le modèle de calibration développé étant légèrement plus dispersée que celle utilisant la méthode de référence.

- Analyse des résidus

Les résidus sont analysés visuellement sur le Graphique 8.

Graphique 8 : Résidus du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) mis en production



Une forte tendance dans les résidus est mise en évidence.

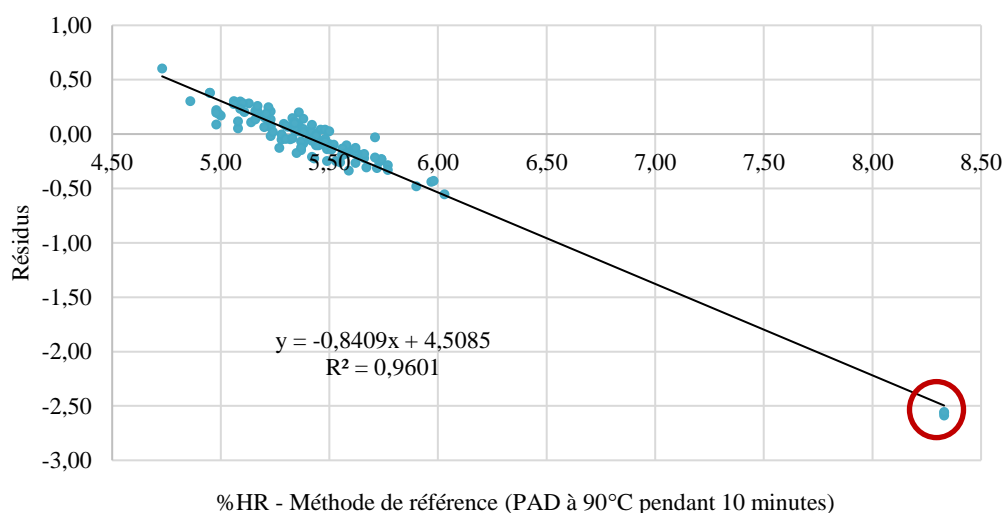
Pour s'assurer de cette tendance au-delà de la plage d'humidité d'intérêt, un prélèvement est fait sur un lot (lot 6010551) avant la fin de séchage, à un niveau de recette de 47 L visant une HR du grain à 8,5% (Tableau XI).

**Tableau XI** : Modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) en dehors du range d'étude

Lot	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) (%HR)	Température (°C)
6010551	8,33	5,74	34,4
		5,76	29,7
		5,77	25,0
	<i>HR moyenne (%)</i>	<b>5,758</b>	
	<i>CV (%)</i>	<b>0,303</b>	

Le Graphique 9 ci-après permet de visualiser la tendance des résidus en dehors du range de 4,3 à 6,7% d'HR.

*Graphique 9* : Résidus du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) au-delà de 6,7% d'HR mis en production



La tendance dans les résidus semble confirmée sur l'ensemble de la gamme d'étude et même au-delà. Plus l'HR du granulé est élevée, plus l'écart du modèle développé à la méthode de référence est grand.

Ce modèle NL1S-SE avec une CdT à 0,0125 %HR/°C et un décalage de -0,9806 n'est pas validé en production.

## 2.2. Problématiques rencontrées

Le choix des bornes pour ce modèle de calibration (4,3 à 6,7% d'HR) s'est fait en se basant sur les HR en fin de séchage obtenues en routine en 2019.

Cependant, lors de l'étude rétrospective sur les environ 1700 lots de produit A fabriqués en routine, seule l'HR conforme aux spécifications établies à la fin de l'étape de séchage (4,5 à 6,4% d'HR) est analysée. Si un grain présente une HR supérieure à la norme haute, le séchage est relancé jusqu'à ce que le grain présente un taux d'HR conforme. Seule cette valeur est alors utilisée pour notre étude.

Bien que le procédé de GH du produit A soit maîtrisé, l'éventualité qu'un granulé présente une HR supérieure aux spécifications ne doit pas être écartée.

L'analyse des résidus obtenus lors de la mise en production du modèle NL1S-SE avec CdT à 0,0125 %HR/°C et décalage de -0,9806 a mis en évidence une tendance marquée (Graphique 9).

En effet, une relation linéaire avec une intersection de l'axe des abscisses en 5,4% d'HR apparaît. Pour un grain présentant une HR inférieure à 5,4%, l'appareil à résonance micro-ondes avec ce modèle surestime la valeur d'HR du granulé (exemple : 5,06% d'HR avec la méthode de référence pour 5,36% avec le modèle pour le lot 6010536), le grain est alors estimé plus humide qu'en réalité. De la même façon, pour un granulé avec une HR supérieure à 5,4%, l'équipement sous-estime l'HR du grain (exemple : 5,74% d'HR avec la méthode de référence pour 5,50% avec le modèle pour le lot 6010546), un grain trop humide qui nécessite potentiellement un re séchage n'est donc pas détecté.

## 2.3. Modèle de calibration n°2

### 2.3.1. Bornes du modèle

Afin de s'assurer que le modèle de calibration détermine l'HR d'un granulé même en dehors de son range de conformité, les bornes du modèle sont élargies à 3,0% en borne basse et jusqu'à 8,8% en borne haute.

Ces nouvelles bornes permettent ainsi d'appréhender les deux cas suivants :

- Le grain est trop humide et nécessite donc un re-séchage ;

- Le grain est trop sec ce qui est beaucoup plus rare.

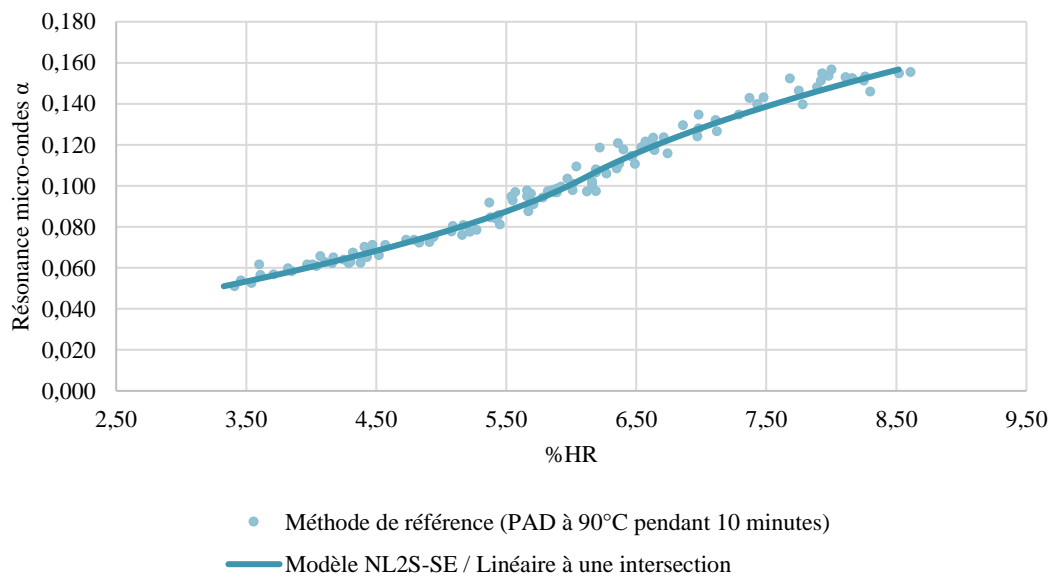
### 2.3.2. Type de modèle

112 points de mesures obtenus lors de la réalisation du protocole de développement du modèle de calibration, sont compris dans le range défini préalablement, soit 3,0 à 8,8% d'HR.

Comme déterminé par M. CASTERAN (3), une CdT, non plus manuelle linéaire sur toute la gamme d'intérêt, mais linéaire avec un point d'intersection est appliquée.

Le Graphique 10 représente le modèle de calibration développé dans le range de 3,0 à 8,8% d'HR, un modèle NL à deux segments (NL2S) sans extremum (SE) avec CdT linéaire à un point d'intersection.

Graphique 10 : Modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) à 26,3°C



Les Annexe III et Annexe IV sont des captures d'écran de ce modèle respectivement à 26,3°C et 40,3°C présentés par le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®. La correction apportée entre 26,3 et 40,3°C semble négligeable pour une HR inférieure à 5,6%. Il est cependant important de la prendre en compte pour des HR supérieures.

Les paramètres de ce modèle de calibration n°2 sont regroupés dans le Tableau XII.

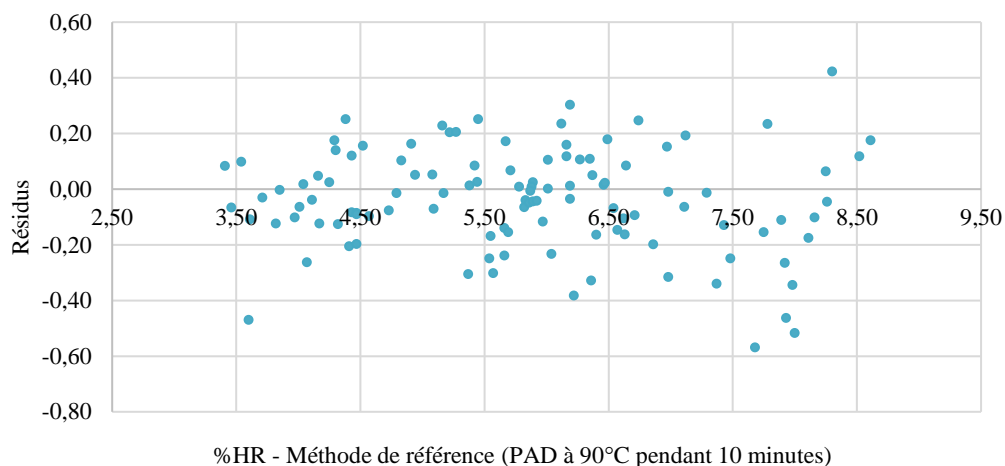
**Tableau XII** : Paramètres du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806)

	$\alpha < 0,0518$	$0,0518 < \alpha < 0,1039$	$0,1039 < \alpha < 0,1561$	$0,1561 < \alpha$
$a_1$	-0,482697	-1,643345	6,32146	-1,116742
$a_2$	74,670158	119,482819	-33,833935	61,466537
$a_3$	0	-432,554657	305,254547	0
CdT (%HR/°C)	-0,025498	0,361688		

Une CdT linéaire à un point d'intersection étant appliquée, l'intersection est définie à une valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  à 0,0518.

Une analyse visuelle de la tendance des résidus de ce modèle est effectuée (Graphique 11).

*Graphique 11* : Résidus du modèle NL2S-SE avec CdT à une intersection et décalage (-0,9806)



Aucune tendance dans les résidus n'est observée. Ce type de modèle NL2S-SE avec une CdT linéaire à un point d'intersection et un décalage à -0,9806 est donc validé.

### 2.3.3. Correction de température & Décalage

- Validation

La validation de la CdT linéaire à une intersection est effectuée sur trois lots (lots 6015017, 6015020 et 6015026). Sur le même échantillon, neuf mesures sont effectuées à diverses

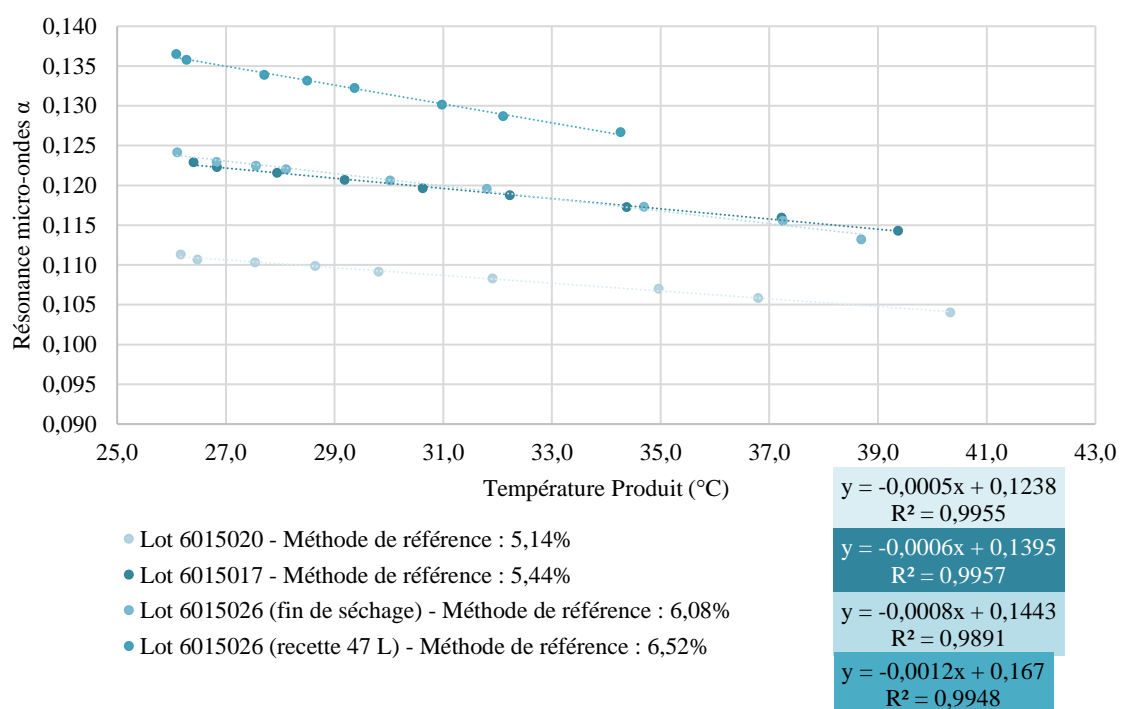
températures allant de 40,3°C (température du produit dans le MGS en fin de séchage) à 26,1°C (température ambiante dans le box de production) (Tableau XIII).

**Tableau XIII** : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°2

Lot	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL2S-SE (%HR) (moyenne sur 9 mesures)	Écart de température (°C)	CV (%)
6015017	5,44	5,74	13,0	0,716
6015020	5,14	5,33	14,2	0,331
6015026 (fin de séchage)	6,08	5,75	12,6	1,226
6015026 (recette 47 L)	6,52	6,57	8,2	1,601

Le Graphique 12 ci-dessous permet de visualiser l'influence de la température du produit sur la valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  pour un même échantillon analysé.

**Graphique 12** : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°2



Pour les quatre échantillons analysés à des températures décroissantes, le CV est inférieur ou égal à 1,6%. De plus, d'après le Graphique 12, l'ensemble des coefficients directeurs reliant  $\alpha$

à la température du produit est pratiquement nul. La CdT linéaire avec un point d'intersection est donc validée.

#### 2.3.4. Évaluation du modèle de calibration

Les caractéristiques du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) sont regroupées dans le Tableau XIV.

Tableau XIV : Critères d'évaluation du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806)

	Résultat	Norme	Évaluation
Coefficient de corrélation ( $r^2$ )	0,992	$\geq 0,95$	Conforme
Écart-type standard	0,168	-	-
Erreur de calibration (SEC)	0,187	$\leq 2,5$	Conforme
Analyse des résidus	Pas de tendance		Conforme

Le modèle NL2S-SE avec une CdT linéaire à une intersection et un décalage de -0,9806 est ainsi validé.

#### 2.3.5. Mise en production

Ce modèle de calibration est ensuite mis en production de routine et testé sur 41 lots pendant une durée de deux semaines.

- Analyse statistique

Le Tableau XV ci-dessous regroupe les résultats de l'analyse statistique des deux séries (HR obtenue avec la méthode de référence versus HR obtenue par la résonance micro-ondes) de données sur les 41 lots testés.

**Tableau XV** : Analyse statistique du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) mis en production

	<b>Méthode de référence</b> (PAD à 90°C pendant 10 minutes)	<b>Résonance micro-ondes</b> (modèle NL2S-SE avec CdT et décalage)
<b>GÉNÉRALITÉS</b>		
<i>n</i>	41	41
<i>HR minimum (%)</i>	4,94	5,29
<i>HR maximum (%)</i>	6,08	5,78
<i>HR moyenne (%)</i>	5,37	5,49
<i>Variance</i>	0,09	0,01
<i>CV (%)</i>	5,66	2,32
<b>GRUBBS</b>		
<i>G<sub>crit</sub></i>	3,047	
<i>Valeurs aberrantes</i>	0	0
<b>JARQUE-BERA - Normalité</b>		
<i>JB<sub>crit</sub></i> (risque $\alpha$ de 5% pour $n = 50$ )	5,004	
<i>JB</i>	1,533	2,043
<i>Normalité ?</i>	Acceptée	Acceptée
<b>TEST Z - Comparaison de moyennes</b>		
<i>Z<sub>théo</sub></i>	1,960	
<i>Z<sub>obs</sub></i>	2,298	
<i>Moyennes comparables ?</i>	Acceptée	
<b>TEST F - Comparaison de variances</b>		
<i>F<sub>théo</sub></i>	1,693	
<i>F<sub>obs</sub></i>	5,704	
<i>Variances comparables ?</i>	Refusée	

L'analyse statistique met en évidence que les deux séries « Méthode de référence » et « Résonance micro-ondes » suivent une loi normale au risque  $\alpha$  de 5% pour une population de 50 échantillons.

Le test Z conclut que ces deux séries présentent des moyennes statistiquement comparables bien que la moyenne de la série « Résonance micro-ondes » avec le modèle développé soit supérieure à celle de la série « Méthode de référence » (5,49% versus 5,37%).

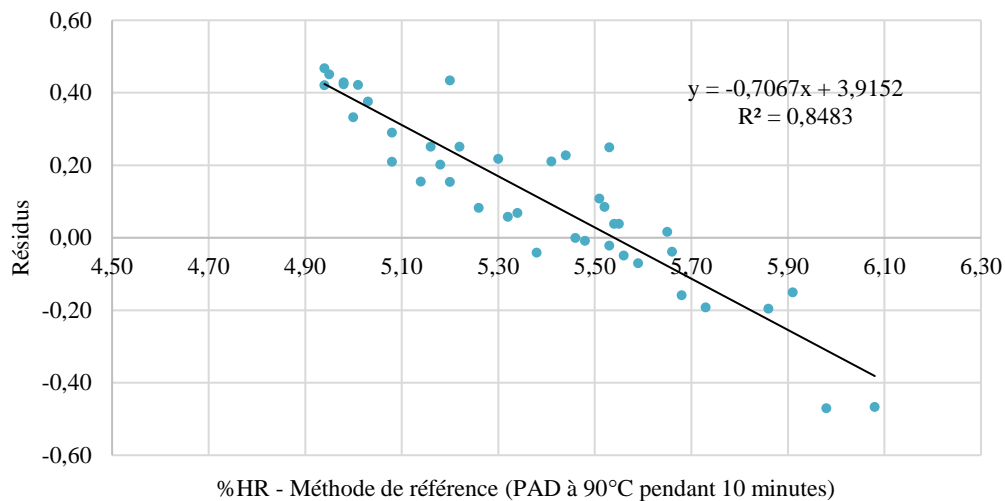


La réalisation du test F met en évidence que les variances des deux séries sont statistiquement non comparables. La série des HR mesurée avec la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) étant plus dispersée que celle utilisant le modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806).

- Analyse des résidus

Le Graphique 13 ci-dessous permet la visualisation des résidus de ce modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à un point d'intersection et décalage de -0,9806 mis en production pendant deux semaines.

*Graphique 13* : Résidus du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) mis en production



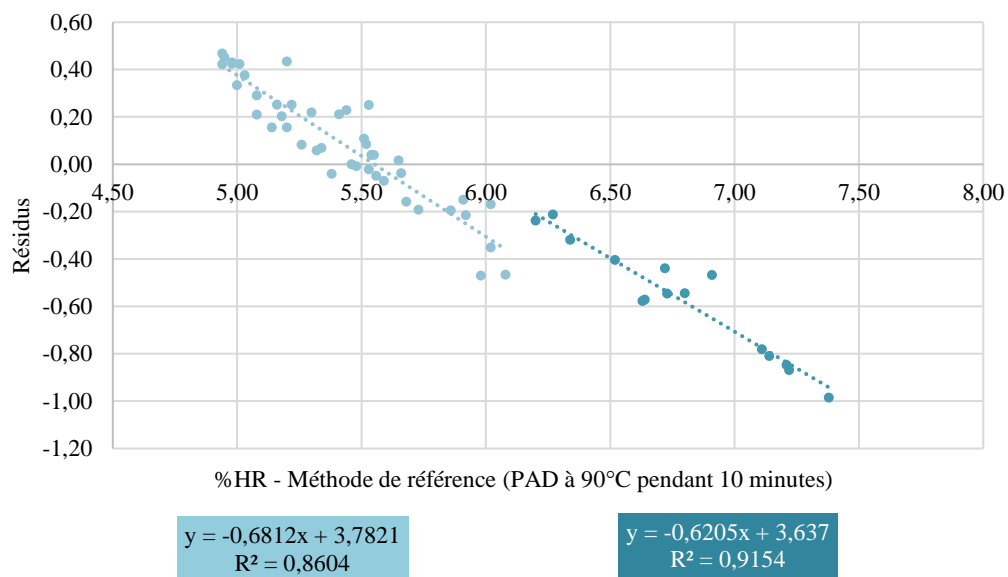
De la même façon que pour l'analyse des résidus du modèle de calibration n°1 mis en production précédemment, une forte tendance dans les résidus est mise en évidence.

En effet, une relation linéaire est également mise en évidence avec cette fois-ci une intersection de l'axe des abscisses en 5,55% d'HR. Par conséquent, l'appareil à résonance micro-ondes surestime la valeur d'HR du granulé pour une HR réelle (déterminée avec la méthode de référence) inférieure à 5,55%. À l'inverse, il sous-estime l'HR du grain avec une HR réelle supérieure à 5,55% qui serait alors trop humide et qui nécessiterait potentiellement un re séchage.

Pour s'assurer de cette tendance au-delà de la plage d'humidité d'intérêt, des prélèvements sont effectués à des niveaux de recette spécifiques permettant d'obtenir des grains avec des HR au-delà de 6,4% d'HR (spécification haute déposée dans le dossier d'AMM pour le grain en fin de séchage).

L'analyse des résidus des mesures d'HR supérieure à la borne haute de la spécification déposée dans le dossier d'AMM est faite (Graphique 14).

Graphique 14 : Résidus du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) mis en production & étude de la borne haute



Une tendance dans les résidus pour les prises d'HR à la borne haute et au-delà est nettement mise en évidence. La pente de cette tendance reste la même sur toute la gamme d'HR étudiée. Cependant, il est mis en évidence un décalage marqué à 6,2% d'HR, ce qui peut être expliqué par une réorientation du modèle à ce pourcentage d'HR.

## 2.4. Conclusion des modèles de calibration n°1 et n°2

Le premier modèle de calibration a été développé sur la plage d'humidité allant de 4,3 à 6,7%, soit les spécifications inscrites dans le dossier d'AMM pour le produit A en fin de séchage.

Bien que validé lors de son développement, ce modèle a présenté plusieurs limites. Tout d'abord, une tendance dans les résidus a été mise en évidence lors de son utilisation en routine sur des grains avec des HR comprises dans les normes définies. De plus, un essai sur un grain très humide (8,33% d'HR) a confirmé cette tendance au-delà de la borne haute du modèle.

Par conséquent, le modèle de calibration n°1 en production de routine pourrait ne pas détecter un granulé trop humide ce qui aurait un impact critique sur les étapes suivantes de compression et/ou pelliculage.

Afin de s'assurer de développer un modèle de calibration qui permette de révéler un grain avec une HR non conforme, la gamme d'humidité d'étude du modèle de calibration n°2 est étendue, allant de 3,0 à 8,8% d'HR.

De la même façon que pour le précédent modèle, une tendance dans les résidus lors de la mise en production de ce modèle, a été mise en évidence. La pente de cette tendance est sensiblement la même que pour les résidus du modèle de calibration n°1. En revanche, les essais réalisés sur du grain humide (avec une HR supérieure à 6,4%, soit la spécification maximale de conformité en fin de séchage) ont révélé un décalage des résidus qui peut être due à une réorientation du modèle.

Ainsi, ce second modèle de calibration, bien que développé et validé sur une gamme d'humidité plus importante, ne permet pas de détecter un granulé avec une humidité non conforme et qui nécessiterait donc un re séchage.

En somme, les deux modèles développés jusqu'alors, bien que conformes aux critères d'évaluation, n'ont pas donné satisfaction pour une utilisation en routine.

## **2.5. Remise en question du protocole de développement du modèle de calibration**

Après analyse de l'ensemble des résultats obtenus, deux aspects du protocole de développement du modèle de calibration sont remis en question, à savoir l'étape n°4 du protocole soit la re-humidification du grain et plus généralement la température du produit analysé.

En effet, lors du développement du modèle (Tableau II), le grain est prélevé en production, lors de la prise d'HR en fin de séchage, puis réhumidifié par vaporisation d'une quantité d'eau

suffisante pour atteindre l'humidité souhaitée. L'humidification d'un grain déjà granulé peut être à l'origine d'une modification des propriétés du granulé.

Ensuite, pour l'opération de séchage, le grain est placé dans une étuve ventilée chauffée à 40°C et mesuré selon les deux techniques (PAD à 90°C pendant 10 minutes et résonance micro-ondes) à intervalle régulier pour balayer toute la gamme d'humidité. Cependant, quelques jours séparent le prélèvement du granulé en production et la réalisation du protocole. Par conséquent, le produit est à température ambiante, soit 25°C, et les mesures répétées du granulé ne lui permettent pas de remonter en température jusqu'à 40°C, température du produit lors de la prise d'humidité en fin de séchage.

## **2.6. Modèle de calibration n°3**

Dans le but de pallier ces deux sources d'erreur potentielle identifiées lors du protocole de développement du modèle de calibration, de nouveaux essais visant à développer un troisième modèle de calibration sur une large plage d'humidité sont réalisés.

### **2.6.1. Nouveau protocole de développement**

Le grain utilisé pour le développement de ce troisième modèle de calibration est prélevé directement dans le MGS. Par conséquent, le granulé analysé est à la température de 40°C ce qui correspond à la température produit lors de la mesure d'HR en routine. De plus, aucune étape de re-humidification pouvant altérer les propriétés du granulé n'est nécessaire.

Pour obtenir des points du modèle de calibration à des HR supérieures à celles obtenues en fin de séchage (entre 4,9 et 5,2% d'HR), des prélèvements à différents niveaux de recette de condensation sont effectués. À l'inverse, pour obtenir des points avec des HR plus basses, le grain prélevé en fin de séchage est placé dans l'étuve ventilée pour poursuivre son séchage.

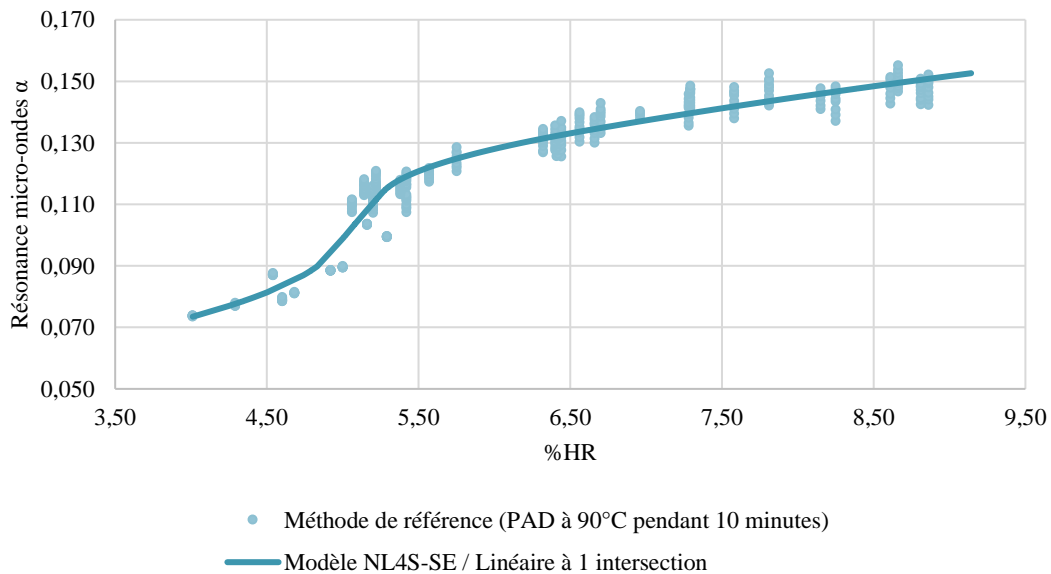
De la même façon que dans le protocole de développement du Tableau II, à chaque mesure, le grain est analysé selon la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) et avec l'appareil à résonance micro-ondes.

## 2.6.2. Type de modèle

Ce modèle est développé à l'aide de 20 lots de produit A. Pour chaque prélèvement, l'échantillon est analysé avec l'appareil à résonance micro-ondes plusieurs fois de façon à obtenir une valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  à des températures allant de 40°C (température produit en fin de séchage) à 25°C (température ambiante dans le box de fabrication). En tout, 359 points de mesures sont obtenus lors de la réalisation de ce nouveau protocole de développement et sont compris entre 4,0 à 8,7% d'HR.

Le Graphique 15 représente le modèle de calibration développé dans le range de 4,0 à 8,7% d'HR, un modèle NL à quatre segments (NL4S) sans extremum (SE) avec CdT linéaire à un point d'intersection.

Graphique 15 : Modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection à 30,9°C



Des captures d'écran de ce modèle à 25,9°C et 30,9°C présentés par le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK® sont respectivement en Annexe V et Annexe VI.

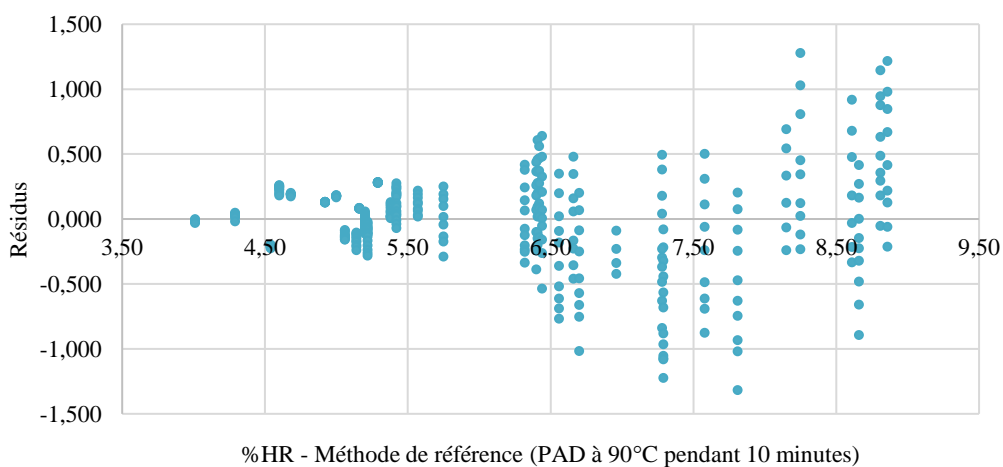
L'ensemble des paramètres de ce modèle de calibration n°3 sont regroupés dans le Tableau XVI. La CdT appliquée est toujours linéaire à un point d'intersection qui se situe à la valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  de 0,0735.

**Tableau XVI** : Paramètres du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection

	$\alpha < 0,0735$	$0,0735 < \alpha < 0,0938$	$0,0938 < \alpha < 0,1140$
$a_1$	-1,351387	-8,907594	3,846761
$a_2$	72,973202	278,584297	6,636414
$a_3$	0	-1398,714931	50,900645
CdT (%HR/°C)	-0,281525	2,661649	
	$0,1140 < \alpha < 0,1342$	$0,1342 < \alpha < 0,1545$	$0,1545 < \alpha$
$a_1$	34,862762	10,264441	-15,315856
$a_2$	-537,503949	-170,911977	160,224556
$a_3$	2437,481186	1071,639264	0
CdT (%HR/°C)	2,661649		

Le Graphique 16 ci-après permet une analyse visuelle de la tendance des résidus de ce modèle.

*Graphique 16* : Résidus du modèle NL4S-SE avec CdT à une intersection



Aucune tendance dans les résidus n'est observée. Ce type de modèle NL4S-SE avec une CdT linéaire à un point d'intersection sans décalage est donc validé.

### 2.6.3. Correction de température & Décalage

- Détermination

Après passage de quinze lots avec ce modèle NL4S-SE sans décalage, l'analyse des résidus (écart entre la méthode de référence et la mesure au résonateur micro-ondes) permet la correction de ce décalage à -0,11 (Tableau XVII).

Tableau XVII : Détermination du décalage à appliquer au modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection

Lot	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL4S-SE avec CdT (%HR)	Résidus
6015772	5,31	5,25	-0,06
6015773	5,51	5,47	-0,04
6015774	5,36	5,42	0,06
6015775	5,38	5,36	-0,02
6015776	5,68	5,70	0,02
6015777	5,49	5,64	0,15
6014928	5,15	5,30	0,15
6014929	5,42	5,57	0,15
6014930	5,28	5,36	0,08
6014934	5,36	5,44	0,08
6014936	5,28	5,39	0,11
6014937	5,07	5,23	0,16
6014938	5,00	5,37	0,37
6014939	4,95	5,23	0,28
6014940	5,30	5,44	0,14
		<i>Moyenne des résidus</i>	<b>0,11</b>

- Validation

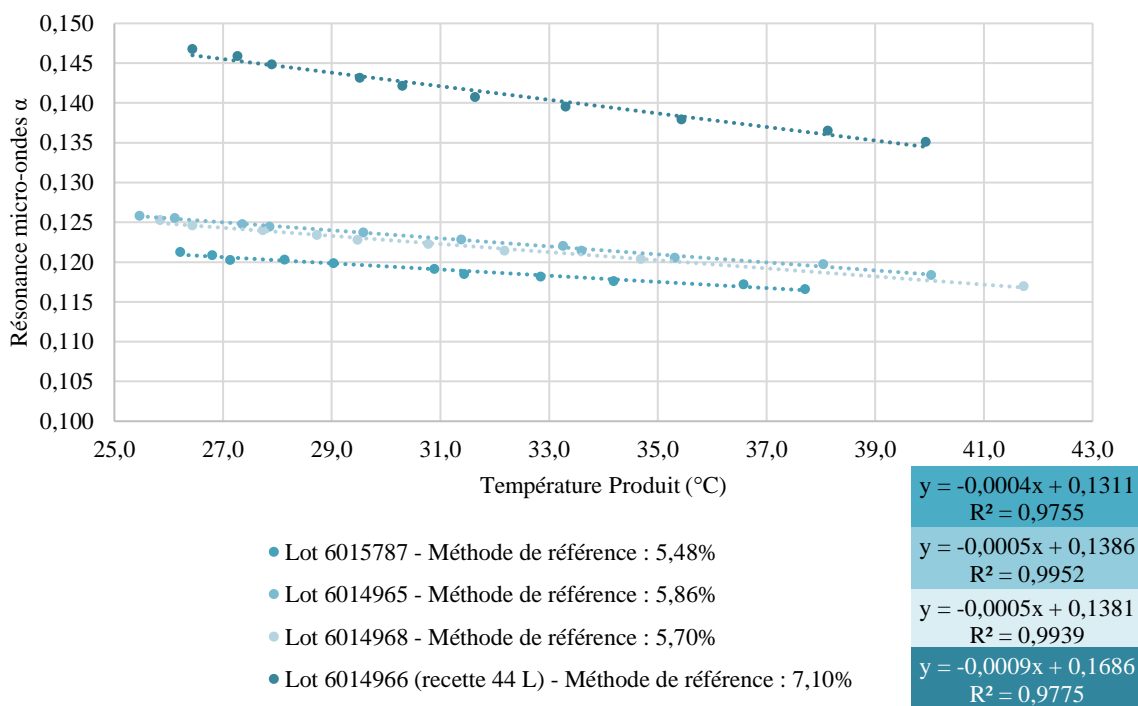
Des mesures sont réalisées sur quatre lots (lots 6015787, 6014965, 6014968 et 6014966) pour valider la CdT linéaire à une intersection. Sur le même échantillon, dix mesures sont effectuées à diverses températures allant de 41,7°C (température du produit dans le MGS en fin de séchage) à 25,5°C (température ambiante dans le box de production) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°3

Lot	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL4S-SE (%HR) (moyenne sur 10 mesures)	Écart de température (°C)	CV (%)
6015787	5,48	5,30	11,5	1,330
6014965	5,86	5,51	14,6	1,134
6014968	5,70	5,46	15,9	0,940
6014966 (recette 44 L)	7,10	7,47	13,5	1,633

Le Graphique 17 ci-dessous permet de visualiser l'influence de la température du produit sur la valeur de résonance micro-ondes  $\alpha$  pour un même échantillon analysé.

Graphique 17 : Validation de la CdT linéaire à une intersection - Modèle de calibration n°3



Pour les quatre échantillons analysés à des températures décroissantes, le CV est inférieur ou égal à 1,6%. De plus, d'après le Graphique 17, l'ensemble des coefficients directeurs reliant  $\alpha$  à la température du produit est pratiquement nul. Par conséquent, la CdT linéaire avec un point d'intersection est validée.



#### 2.6.4. Évaluation du modèle de calibration

Les caractéristiques du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et sans décalage sont regroupées dans le Tableau XIX.

Tableau XIX : Critères d'évaluation du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection

	Résultat	Norme	Évaluation
Coefficient de corrélation ( $r^2$ )	0,977	$\geq 0,95$	Conforme
Écart-type standard	0,279	-	-
Erreur de calibration (SEC)	0,364	$\leq 2,5$	Conforme
Analyse des résidus	Pas de tendance		Conforme

Les trois critères d'évaluation étant conformes, ce modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection est validé et mis en production.

#### 2.6.5. Mise en production

Ce troisième modèle de calibration est alors testé sur 37 lots de produit A en routine pendant trois semaines.

- Analyse statistique

Les résultats de l'analyse statistique des deux séries de données (HR obtenue avec la méthode de référence versus HR obtenue par la résonance micro-ondes) sont regroupés dans le Tableau XX ci-après.

**Tableau XX** : Analyse statistique du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection mis en production

	<b>Méthode de référence</b> <i>(PAD à 90°C pendant 10 minutes)</i>	<b>Résonance micro-ondes</b> <i>(modèle NL4S-SE avec CdT)</i>
	<b>GÉNÉRALITÉS</b>	
<i>n</i>	37	37
<i>HR minimum (%)</i>	4,92	5,19
<i>HR maximum (%)</i>	6,24	5,95
<i>HR moyenne (%)</i>	5,51	5,49
<i>Variance</i>	0,09	0,04
<i>CV (%)</i>	5,48	3,83
	<b>GRUBBS</b>	
<i>G<sub>crit</sub></i>	3,3003	
<i>Valeurs aberrantes</i>	0	0
	<b>JARQUE-BERA - Normalité</b>	
<i>JB<sub>crit</sub></i> <i>(risque <math>\alpha</math> de 5% pour n = 50)</i>	5,004	
<i>JB</i>	0,259	3,299
<i>Normalité ?</i>	Acceptée	Acceptée
	<b>TEST Z - Comparaison de moyennes</b>	
<i>Z<sub>théo</sub></i>	1,960	
<i>Z<sub>obs</sub></i>	0,300	
<i>Moyennes comparables ?</i>	Acceptée	
	<b>TEST F - Comparaison de variances</b>	
<i>F<sub>théo</sub></i>	1,743	
<i>F<sub>obs</sub></i>	2,064	
<i>Variances comparables ?</i>	<b>Refusée</b>	

Le test de JARQUE-BERA démontre que les deux séries « Méthode de référence » et « Résonance micro-ondes » suivent une loi normale au risque  $\alpha$  de 5% pour une population de 50 échantillons.

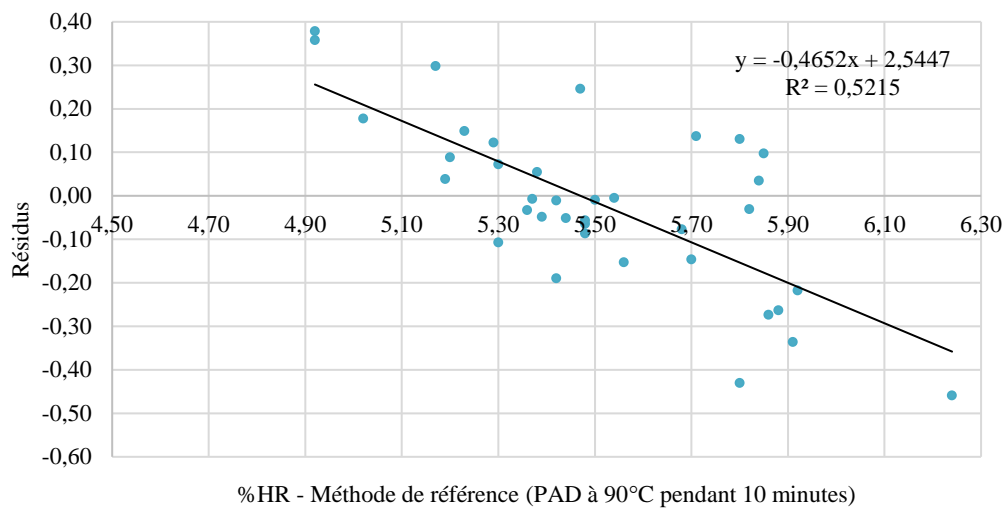
Ces deux séries présentent des moyennes statistiquement comparables selon le test Z. en revanche, la réalisation du test F met en évidence que les variances des deux séries sont statistiquement non comparables. La variance de la série des HR mesurée avec la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) étant deux fois celle de la série « Résonance

micro-ondes » avec le modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11).

- Analyse des résidus

L'analyse des résidus de ce modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à un point d'intersection et décalage de -0,11 mis en production pendant trois semaines est faite visuellement (Graphique 18).

Graphique 18 : Résidus du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11) mis en production



Pour ce modèle de calibration n°3 mis en production, une légère tendance dans les résidus ( $r^2 = 0,5215$  versus  $r^2 = 0,8139$  [modèle de calibration n°1] et  $r^2 = 0,8483$  [modèle de calibration n°2]) est observée.

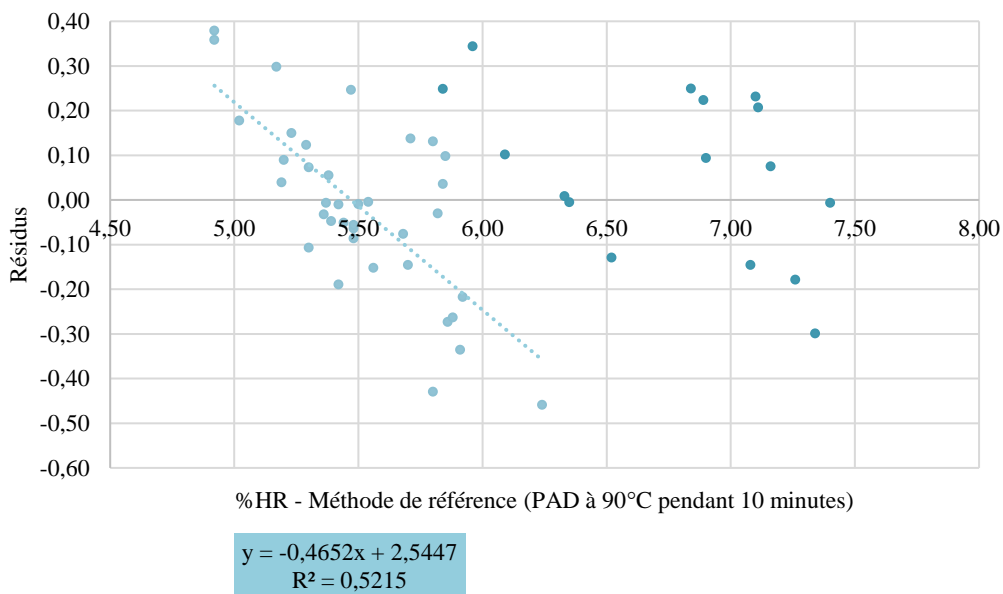
Toutefois, la pente de cette tendance est une fois et demi plus petite que celle des précédents modèles ( $a = -0,4652$  versus  $a = -0,7434$  [modèle de calibration n°1] et  $a = -0,7067$  [modèle de calibration n°2]). Par conséquent, la surestimation de l'HR, pour des HR réelles inférieures à 5,50%, par l'appareil à résonance micro-ondes est moins importante que précédemment. Il en est de même pour la sous-estimation de l'HR pour des HR réelles supérieures à 5,50%.

Le risque de ne pas détecter un grain trop humide qui nécessiterait un re séchage ou un grain trop sec est alors réduit par rapport à celui mis en évidence lors de la mise en production des modèles de calibration n°1 et n°2.

Afin d'évaluer les résidus au-delà de la plage d'humidité d'intérêt, des prélèvements sont effectués à des niveaux de recette spécifiques permettant d'obtenir des grains avec des HR au-delà de 6,4% d'HR (spécification haute déposée dans le dossier d'AMM pour le grain en fin de séchage).

Le Graphique 19 ci-dessous permet une analyse visuelle des résidus des mesures d'HR supérieure à la borne haute de la spécification déposée dans le dossier d'AMM.

Graphique 19 : Résidus du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11) mis en production & étude de la borne haute



À la différence du modèle de calibration n°2, aucune tendance dans les résidus des mesures d'HR sur du granulé prélevé en cours de séchage n'est observée. Le modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11) permet donc de détecter un granulé qui serait trop humide.

La moyenne de l'ensemble des résidus des mesures faites à la fois en cours et en fin de séchage est de 0,0064. Ainsi, les résidus sont centrés.

## 2.7. Évaluation de la variabilité intrinsèque des deux méthodes

Les deux méthodes de détermination de l'HR d'un granulé présente une variabilité propre à chacune qu'il est nécessaire d'étudier pour pouvoir la prendre en compte dans le développement du modèle de calibration avec l'appareil à résonance micro-ondes.

Dans un premier temps, l'HR du granulé prélevé en fin de séchage (température produit  $\approx 40^{\circ}\text{C}$ ) sur trois lots (6014993, 6015828 et 6015124) de produit A est mesurée selon les deux méthodes, comme lors de la mise en production du modèle de calibration n°3.

Puis, le grain est conservé dans un pot fermé hermétiquement jusqu'à ce qu'il atteigne la température ambiante du box de fabrication (température produit  $\approx 23^{\circ}\text{C}$ ). Le granulé est alors à une température stable ce qui permet de réaliser des mesures à une unique température et donc de ne pas prendre en compte la CdT appliquée dans le modèle de calibration n°3.

L'HR du granulé refroidit est alors déterminée 10 fois avec la méthode de référence (PAD à  $90^{\circ}\text{C}$  pendant 10 minutes) et 10 fois avec le modèle de calibration n°3 de l'appareil à résonance micro-ondes.

*Remarque* : La méthode de référence réalisant un contrôle destructif, à chaque mesure d'HR, un nouvel échantillon de granulé conservé hermétiquement est analysé. En revanche, le même granulé est analysé successivement avec l'appareil à résonance micro-ondes (mesure non destructive).

Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau XXI ci-après et le Graphique 20 en permet une analyse visuelle.

Tableau XXI : Variabilité de la Méthode de référence et du Modèle de calibration n°3

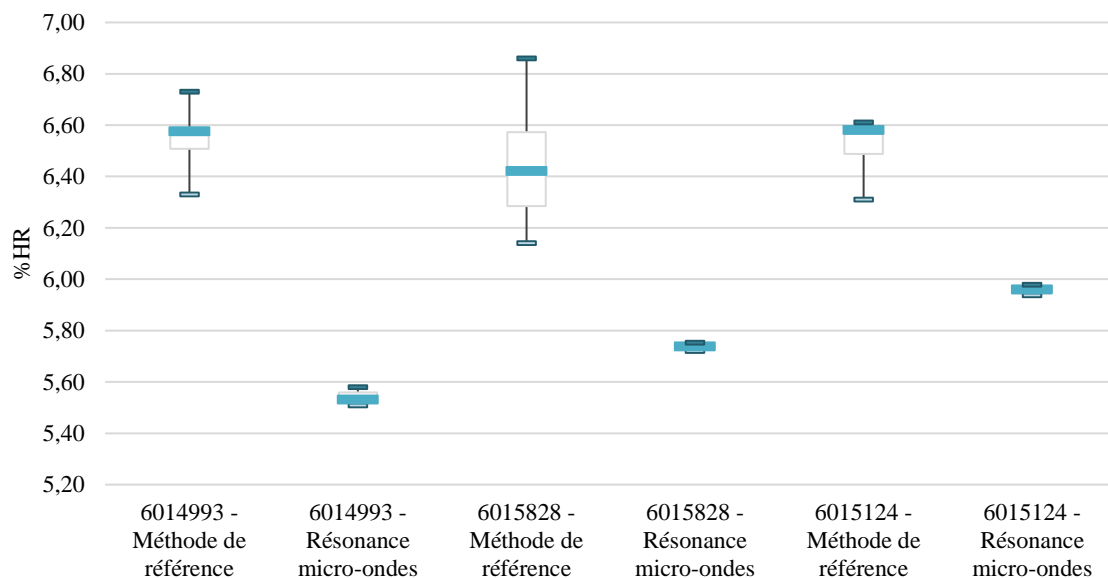
	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL4S-SE (%HR)	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL4S-SE (%HR)	Méthode de référence (%HR)	Modèle NL4S-SE (%HR)
<b>Lot</b>	6014993		6015828		6015124	
<b>Fin de séchage - Température Produit ≈ 40°C</b>						
0	6,00	5,62	5,82	5,79	5,71	5,85
Température Produit	40,92°C		37,23°C		38,96°C	
<b>Fin de séchage - Température Produit ≈ 23°C</b>						
1	6,53	5,58	6,55	5,75	6,59	5,98
2	6,58	5,58	6,77	5,73	6,59	5,97
3	6,59	5,56	6,23	5,74	6,48	5,97
4	6,61	5,55	6,44	5,73	6,57	5,96
5	6,57	5,53	6,86	5,74	6,59	5,96
6	6,33	5,53	6,30	5,72	6,41	5,95
7	6,49	5,53	6,14	5,75	6,61	5,96
8	6,59	5,52	6,58	5,72	6,61	5,94
9	6,50	5,51	6,28	5,73	6,51	5,94
10	6,73	5,52	6,40	5,74	6,31	5,94
Température Produit	23,6°C		22,6°C		22,8°C	
<i>Moyenne</i> (%HR)	6,55	5,54	6,46	5,74	6,53	5,94
<i>CV (%)</i>	1,571	0,451	3,636	0,193	1,539	0,236
<i>Variance</i>	0,01	0,00	0,06	0,00	0,01	0,00
<i>Étendue</i> (%HR)	0,40	0,07	0,72	0,03	0,30	0,04

Pour chacun des trois lots, l'HR du granulé déterminée avec la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) est plus importante d'en moyenne 0,67% lorsque le grain est à température ambiante par rapport à l'HR mesurée sur le granulé en sortie de MGS, à 40°C.

En revanche, lors de la mesure avec le modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11), la valeur d'HR varie de ±0,08% en moyenne.

Ceci valide, d'un part, l'application d'une CdT linéaire à une intersection dans le développement du modèle de calibration n°3 et met en évidence, d'autre part, que la méthode de référence est sensible à la température du produit analysé.

Graphique 20 : Évaluation de la variabilité des deux méthodes sur du grain prélevé en fin de séchage à température ambiante



Le CV des 10 répétitions de mesure d'HR avec le modèle de calibration n°3 est strictement inférieur à 0,5% sur les trois lots étudiés. De plus, l'étendue des 10 valeurs d'HR est de 0,05% en moyenne et graphiquement, la dispersion des valeurs d'HR est infime. La reproductibilité du modèle est ainsi mise en évidence.

Les 10 mesures d'HR effectuées avec la méthode de référence présentent un CV allant de 3,5 (lot 6014993) à 18,9 (lot 6015828) fois celui des mesures réalisées avec l'appareil à résonance micro-ondes. Elles sont beaucoup plus dispersées avec cette méthode (Graphique 20) et leur étendue pour ces trois lots est d'en moyenne 0,47%.

Par conséquent, la méthode de détermination de l'HR d'un granulé par PAD possède une variabilité intrinsèque non négligeable par rapport à la méthode de résonance micro-ondes.

## 2.8. Conclusion du modèle de calibration n°3

Ce troisième modèle de calibration est développé sur une large gamme d'HR, allant de 4,0 à 8,7% afin de s'assurer qu'il détecte un grain trop humide qui nécessiterait un re séchage

ou, à l'inverse, un grain trop sec qui donnerait des comprimés avec une résistance mécanique insuffisante.

Une légère tendance dans les résidus lors de sa mise en production de routine est observée. Cependant, la pente de celle-ci est moins importante (facteur 1,5) que les précédents modèles développés et mis en production. L'analyse statistique des deux séries de données « Méthode de référence » et « Résonance micro-ondes » met en évidence que leurs moyennes sont statistiquement comparables mais réfute toute comparaison de leur variance.

La réalisation de mesures d'HR sur du granulé prélevé en cours de séchage donc présentant une HR supérieure à la spécification haute de 6,4%, ne met pas en évidence de tendance dans les résidus.

Une étude visant à évaluer la variabilité intrinsèque des deux méthodes de détermination de l'HR du granulé démontre que le modèle de calibration n°3 permet une mesure reproductible. En revanche, la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) présente quant à elle une variabilité interne qu'il faut prendre en compte dans le développement et la validation du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,11).

Le modèle de calibration n°3, validé lors de son développement, a démontré son efficacité pour la détection d'un grain trop humide.

Concernant sa mise en routine, deux conditions d'utilisation basée sur la faible tendance observée dans les résidus doivent être appliquée, à savoir :

- *Cas de la borne basse* : Si l'HR du granulé mesurée avec le modèle de calibration n°3 est **inférieure ou égale à 4,95%**, alors faire une mesure avec la méthode de référence ;
- *Cas de la borne haute* : Si l'HR du granulé mesurée avec le modèle de calibration n°3 est **supérieure ou égale à 5,97%**, alors faire une mesure avec la méthode de référence.

Ceci permettant de garantir le respect des bornes des spécifications décrites dans le dossier d'AMM (4,5 à 6,4% d'HR).



### 3. CONCLUSION

La technologie de détermination de l'HR par résonance micro-ondes, en plus de s'inscrire dans une nouvelle démarche Qualité avec les PAT, possède de nombreux avantages non négligeables tels que son temps d'analyse très rapide ou encore sa simplicité d'utilisation en routine dans l'atelier de Granulation.

Beaucoup de recherches ont été effectuées précédemment à cette étude afin de déterminer le mode de résonance approprié, l'influence de la température du produit analysé, de sa masse ou encore le type de calibration qui permette une mesure de l'humidité plus précise.

Ce travail, débuté à mon arrivée dans le service de TI chez LSI, a permis de rediriger l'utilisation de l'appareil à résonance micro-ondes à une mesure de l'HR du granulé en fin de séchage uniquement et non plus pour le suivi en cours de séchage.

*Remarque :* L'utilisation de l'équipement « *at-line* » dans cette condition de mesure d'HR uniquement en fin de séchage en fait un contrôle IPC plus qu'un outil du PAT. Cependant, le développement d'un modèle de calibration sur une large gamme d'HR permettrait, dans le cas d'un équipement en configuration « *in-line* », le suivi de l'HR du granulé durant toute la durée du séchage.

La méthode de référence étant une mesure de la PAD en chauffant cinq grammes de grain à 90°C pendant 10 minutes, l'objectif de ce travail a été de démontrer l'équivalence statistique entre cette méthode et la nouvelle technologie de résonance micro-ondes lors de son utilisation en production de routine.

Dans un premier temps, un premier protocole de développement de modèle de calibration a été suivi. Celui-ci préconisait de prélever du grain en fin de séchage directement en production de routine, puis de le réhumidifier, à l'aide d'eau purifiée, à l'échelle pilote jusqu'à atteindre une HR de 8,5%. Le granulé était ensuite placé à l'étuve pour simuler l'étape de séchage du procédé de GH. Deux modèles de calibration ont été ainsi développés en suivant ce protocole.

Le modèle de calibration n°1 a été développé entre 4,3 et 6,7% d'HR. Validé lors de son développement, la tendance marquée dans les résidus lors de sa mise en production n'a pas donné satisfaction. De plus, les bornes étant très proches des spécifications décrites dans le dossier d'AMM pour le produit A en fin de séchage, ce modèle ne permettait pas de détecter un granulé qui nécessiterait un re séchage avant son passage aux étapes suivantes de compression et/ou pelliculage.

La gamme d'HR sur laquelle le second modèle de calibration a été développée était beaucoup plus large, de 3,0 à 8,8% d'HR, afin de s'assurer de détecter un grain qui serait trop humide. De la même façon que pour le précédent modèle, une tendance dans les résidus lors de sa mise en production a été mise en évidence. Cette tendance se confirme, avec un décalage, pour des mesures réalisées sur du granulé prélevé en cours de séchage. Ce modèle de calibration n°2 n'est donc pas utilisable en routine malgré qu'il ait été validé lors de son développement.

À la vue de ces résultats, le protocole de développement du modèle de calibration a été remis en question. Deux aspects de ce protocole ont été mis en évidence comme potentiellement à l'origine de la non-réussite des deux premiers modèles.

En effet, tout d'abord, la re-humidification du granulé, bien que seule de l'eau purifiée soit rajoutée, peut modifier les propriétés intrinsèques du grain. Or, la technologie de résonance micro-ondes est décrite comme étant produit-dépendante. Ensuite, la réalisation du protocole nécessitait un certain temps de latence entre le prélèvement de grain en fin de séchage dans le MGS et l'analyse du granulé. Ce dernier redescendait donc en température et n'était plus à sa température en sortie de MGS d'environ 40°C.

Dans le but de pallier ces deux aspects mis en cause, un nouveau protocole de développement a été mis en place. Le grain analysé était directement celui en sortie de MGS, en fin de séchage mais également en cours de séchage, à certains niveaux de recette pour développer le modèle sur une large gamme d'HR.

C'est entre 4,0 et 8,7% d'HR que ce modèle de calibration n°3 a été développé. Une nouvelle fois, ce modèle a donné satisfaction lors de son développement. Une fois mis en production de routine, une légère tendance dans les résidus a été mise en évidence. Cependant, aucune tendance n'a été observée sur du granulé prélevé en cours de séchage et donc avec une HR supérieure à la borne haute de 6,4% d'HR. Ce modèle est donc capable de détecter une HR trop élevée pour un grain en fin de séchage.

Une étude de la variabilité intrinsèque des deux méthodes de détermination de l'HR a ensuite été menée afin d'évaluer l'impact de cette faible tendance dans les résidus de routine. Cela a permis de montrer que la méthode de référence (PAD à 90°C pendant 10 minutes) présente une dispersion importante de valeur d'HR pour un même échantillon de granulé. De son côté, la reproductibilité du modèle de calibration n°3 a été démontrée.

Par conséquent, le modèle de calibration n°3 peut être utilisé en production de routine sous réserve de suivre deux conditions visant à assurer le respect des bornes des spécifications (4,5 à 6,4% d'HR) : si l'HR mesurée avec l'appareil à résonance micro-ondes est inférieure à 4,95% (supérieure à 5,97%), alors faire une mesure avec la méthode de référence.

Sur le long terme, de nouveaux points pourront être intégrés, périodiquement, au modèle de calibration n°3. En effet, ceci permettra, d'une part, d'entretenir ce dernier et de prendre en compte les possibles dérives du modèle dans le temps et cela augmentera, d'autre part, la probabilité de modéliser des ranges d'HR plus sensibles et donc d'affiner le modèle de calibration.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
**Brigitte VENNAT**

Le Président du Jury,  
**Éric BEYSSAC**

# D. RÉFÉRENCES

## BIBLIOGRAPHIQUES

*« Une citation sans références est à peu près aussi utile  
qu'une horloge sans aiguilles. »*

**Paul DESALMAND,**

Auteur (1937 - 2016)

1. Dumur S. Evaluation d'un nouvel outil de mesure d'humidité "at-line" par résonance micro-ondes: Document non publié, propriété des Laboratoires SERVIER Industrie. Albi; 2012 [cité le 18 août 2020].
2. Mory C. Mesure at-line des humidités résiduelles de grains par une technologie de Résonance micro-ondes : résolution du phénomène de saturation du signal: Document non publié [Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Bordeaux: Faculté de Pharmacie; 2015.
3. Casteran M. Utilisation d'un appareil à Résonance micro-ondes pour la détermination de l'humidité résiduelle d'un grain at-line: Document non publié [Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Nancy: Faculté de Pharmacie; 2018.
4. Hinz DC. Process analytical technologies in the pharmaceutical industry: the FDA's PAT initiative. *Anal Bioanal Chem* 2006 [cité le 28 juil. 2020]; 384(5):1036–42. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/s00216-005-3394-y>.
5. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine, Office of Regulatory Affairs. A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance: Guidance for Industry. Rockville: Food and Drug Administration (FDA); 2004 [cité le 24 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pat-framework-innovative-pharmaceutical-development-manufacturing-and-quality-assurance>.
6. Laske S, Paudel A, Scheibelhofer O, Sacher S, Hoermann T, Khinast J et al. A review of PAT strategies in secondary solid oral dosage manufacturing of small molecules. *J Pharm Sci* 2017 [cité le 9 juil. 2020]; 106(3):667–712. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.11.011>.
7. Good Manufacturing Practice (GMP). Process Analytical Technology (PAT); 2018 [cité le 29 juil. 2020]. Disponible sur : <https://gmpua.com>.
8. Lipsanen T. PAT approach on fluid bed granulation and drying: Document non publié [Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Helsinki: Faculté de Pharmacie; 2008.

9. Pourchayre J. Le PAT (process analytical technology) et ses perspectives d'application en compression à l'échelle industrielle [Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Amiens: Faculté de Pharmacie; 2016.
10. Gauthier X. Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide [Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Nancy: Faculté de Pharmacie; 2003.
11. Tita-Goldstein A. Mise en forme des poudres par compression : influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage [Docteur de l'Université de Lorraine]. Nancy; 2013.
12. Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie. Le séchage thermique. Département Industrie et Agriculture; 2006 [cité le 7 juil. 2020]. Disponible sur : [http://koudia.farm.free.fr/documentation/fichiersPDF/www.ademe.fr/sechage\\_thermique.pdf](http://koudia.farm.free.fr/documentation/fichiersPDF/www.ademe.fr/sechage_thermique.pdf).
13. Rankell AS, Lieberman HA, Schiffmann RF, directeurs. Drying, the theory and practice of industrial pharmacy. 3e éd. Philadelphia: Lea & Feabiger; 1986.
14. Baillon B. Séchage sous vide micro-ondes combinés de granulés pharmaceutiques: Document non publié [Doctorat]. Pau: Université de Pau et des Pays de l'Adour; 1996.
15. Nadeau J-P, Puiggali J-R, directeurs. Séchage: Ses processus physiques aux procédés industriels. Paris: Lavoisier / Tec et Doc; 1995.
16. Schinzinger O, Schmidt PC. Comparison of the granulation behavior of three different excipients in a laboratory fluidized bed granulator using statistical methods. Pharm Dev Technol 2005 [cité le 9 juil. 2020]; 10(2):175–88. Disponible sur : <https://doi.org/10.1081/pdt-54386>.
17. EDQM. Guide technique pour l'élaboration des monographies. Strasbourg: Pharmacopée Européenne; 2015 [cité le 23 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.edqm.eu>.
18. Mettler Toledo. Méthodes de détermination du taux d'humidité: Halogen Moisture Analyzer METTLER TOLEDO [Brochure]; 2002 [cité le 23 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.mt.com>.
19. Allcat Instruments. Détermination du taux d'humidité; 2011 [cité le 23 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.mesurez.com/determination-taux-humidite-hygrometrie.html>.

20. Brisset J-L, Addou A, Draoui M, directeurs. Chimie analytique en solution: Principes et applications. 2e éd. Paris: Ed. Tec & Doc; Lavoisier; 2011.
21. Souchu P. La molécule d'eau: Lerm; 2014 [cité le 24 juin 2020]. Disponible sur : <http://doc.lerm.fr/molecule-deau/>.
22. Heng PWS, Loh ZH, Liew CV, Lee CC. Dielectric properties of pharmaceutical materials relevant to microwave processing: effects of field frequency, material density, and moisture content. *J Pharm Sci* 2010 [cité le 24 juin 2020]:941–57. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/jps.21872>.
23. Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie. Mesure de l'humidité des solides dans l'industrie: Document non publié. Angers; 2000 [cité le 24 juin 2020].
24. Brissard L. Quel est l'effet des micro-ondes sur l'eau ?; 2013 [cité le 25 juin 2020]. Disponible sur : <http://vaucanson.org/php5/Accueil/index.php/les-micro-ondes-contre-la-merule/559-quel-est-l-effet-des-micro-ondes-sur-l-eau>.
25. Tews Elektronik. Das maximum-problem; Document non publié, propriété de Tews Elektronik. Hambourg; 2012 [cité le 24 juin 2020].
26. Yadav P, Chauhan JS, Kannoja P, K Jain N, Tomar V. A review : On scale-up factor determination of rapid mixer granulator. *Der Pharmacia Letter* 2010 [cité le 30 juin 2020]:23–38. Disponible sur : <http://www.scholarsresearchlibrary.com>.
27. Corredor CC, Bu D, Both D. Comparison of near infrared and microwave resonance sensors for at-line moisture determination in powders and tablets. *Analytica Chimica Acta* 2011 [cité le 25 juin 2020]; 696(1):84–93. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.03.048>.
28. Buschmüller C, Wiedey W, Döscher C, Dressler J, Breitzkreutz J. In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology. *Eur J Pharm Biopharm* 2008 [cité le 25 juin 2020]; 69(1):380–7. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.09.014>.
29. Tews Elektronik. Complex permittivity; Document non publié, propriété de Tews Elektronik. Hambourg; 2012 [cité le 25 juin 2020].

30. Tews Elektronik. Mass and moisture measurement by use of the microwave resonator technique; Document non publié, propriété de Tews Elektronik. Hambourg; 2008 [cité le 30 juin 2020].



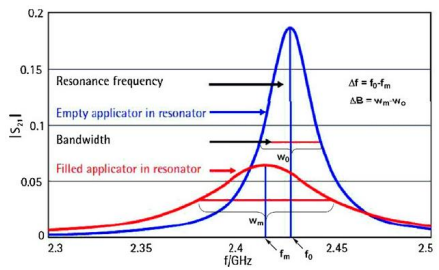
31. Tews Elektronik. Manuel utilisateur MW 4xxx; Document non publié, propriété de Tews Elektronik; 2010 [cité le 21 juil. 2020].



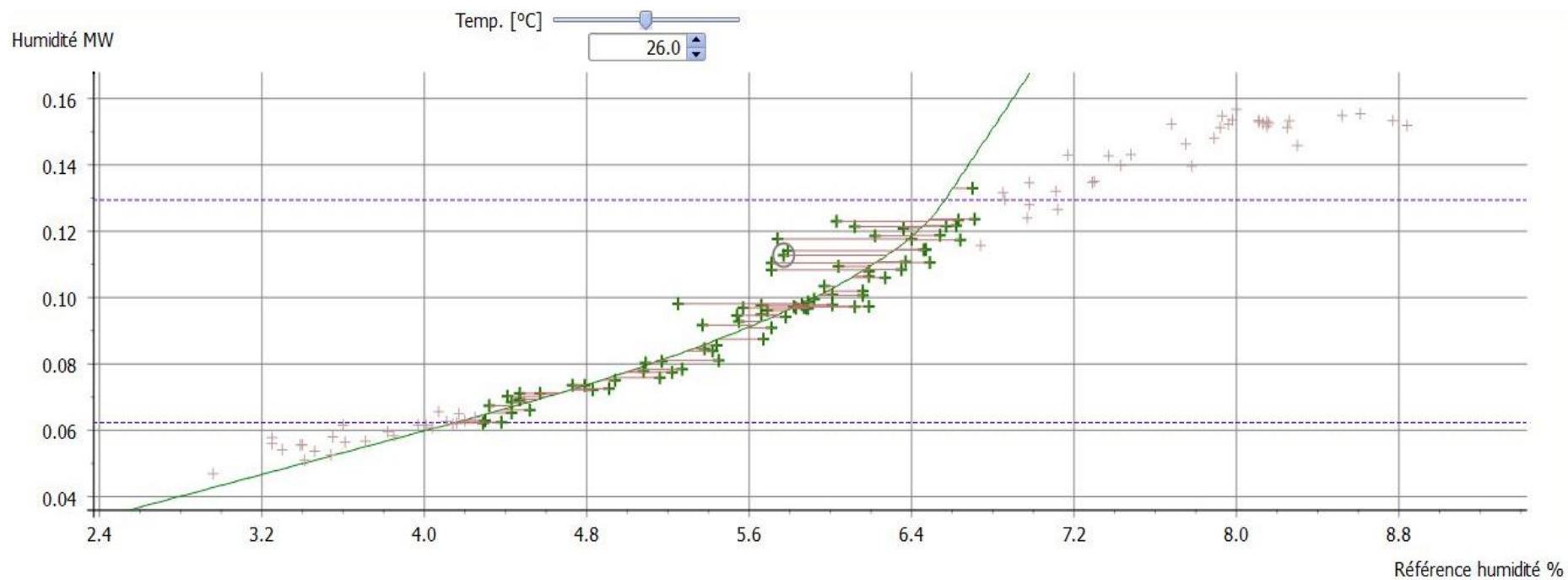
## E. ANNEXES

Annexe I : Récapitulatif des méthodes de détermination de l'humidité résiduelle d'un granulé .....	86
Annexe II : Représentation graphique du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK® ....	87
Annexe III : Représentation graphique du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) à 26,3°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®.....	88
Annexe IV : Représentation graphique du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) à 40,3°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®.....	89
Annexe V : Représentation graphique du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection sans décalage à 25,9°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®.....	90
Annexe VI : Représentation graphique du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection sans décalage à 30,9°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®.....	91
Annexe VII : Mode opératoire pour l'utilisation de l'appareil à résonance micro-ondes en production sur le produit A .....	92

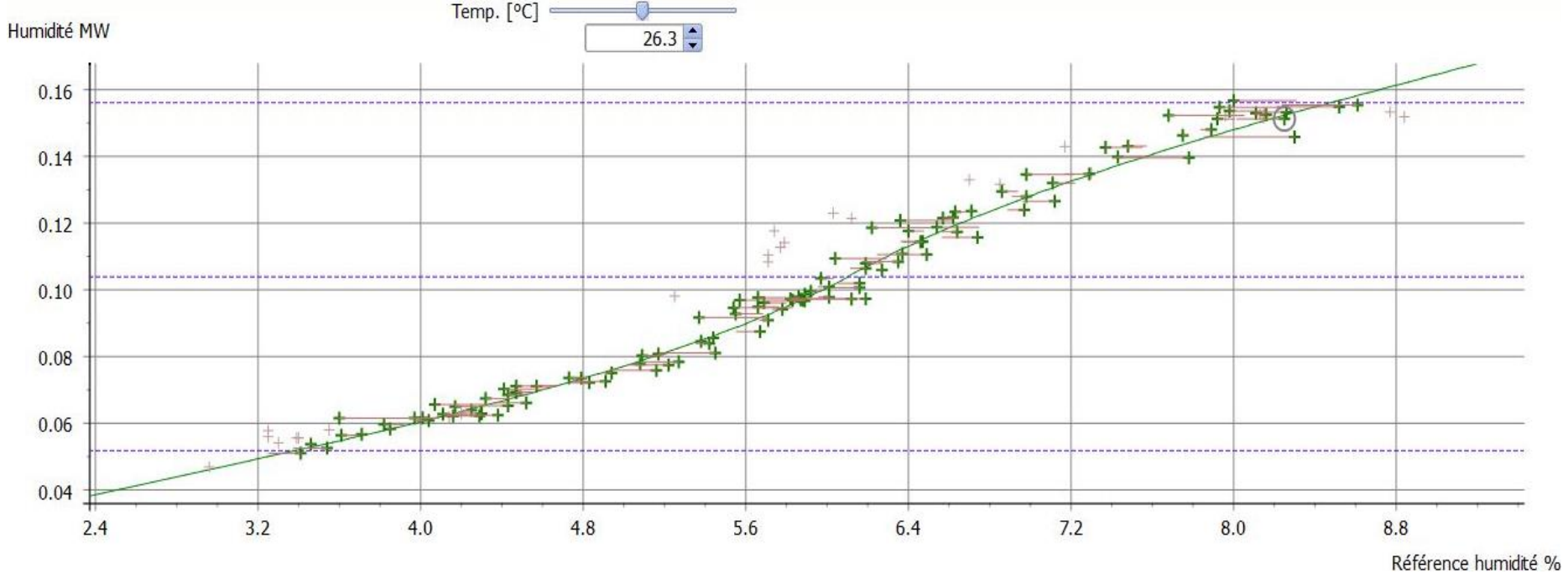
**Annexe I** : Récapitulatif des méthodes de détermination de l'humidité résiduelle d'un granulé

Méthode		Avantages	Inconvénients	Durée de la mesure
Méthodes thermogravimétriques	Source IR	Principe simple Séchage rapide Équipement compact et robuste	Masse-dépendant Décomposition possible de l'échantillon Évaporation de composants volatils	5 à 15 minutes
	Source Halogène 	Principe simple Température rapidement atteinte Rayonnement thermique uniforme Reproductible		2 à 10 minutes
Méthodes chimiques 	Titration KF volumétrique	Précision / Automatisation Détection de l'eau (fort taux d'humidité)	1 échantillon = 1 technique Toxicité des réactifs	Quelques minutes
	Titration KF coulométrique	Précision / Automatisation Analyse de traces d'eau Détection de l'eau (fort taux d'humidité)		
<b>RÉSONANCE MICRO-ONDES</b> 		Précision / Reproductible Indépendant de la masse Température-dépendant	1 produit = 1 modèle de calibration Équipement volumineux et plus coûteux	Instantanée

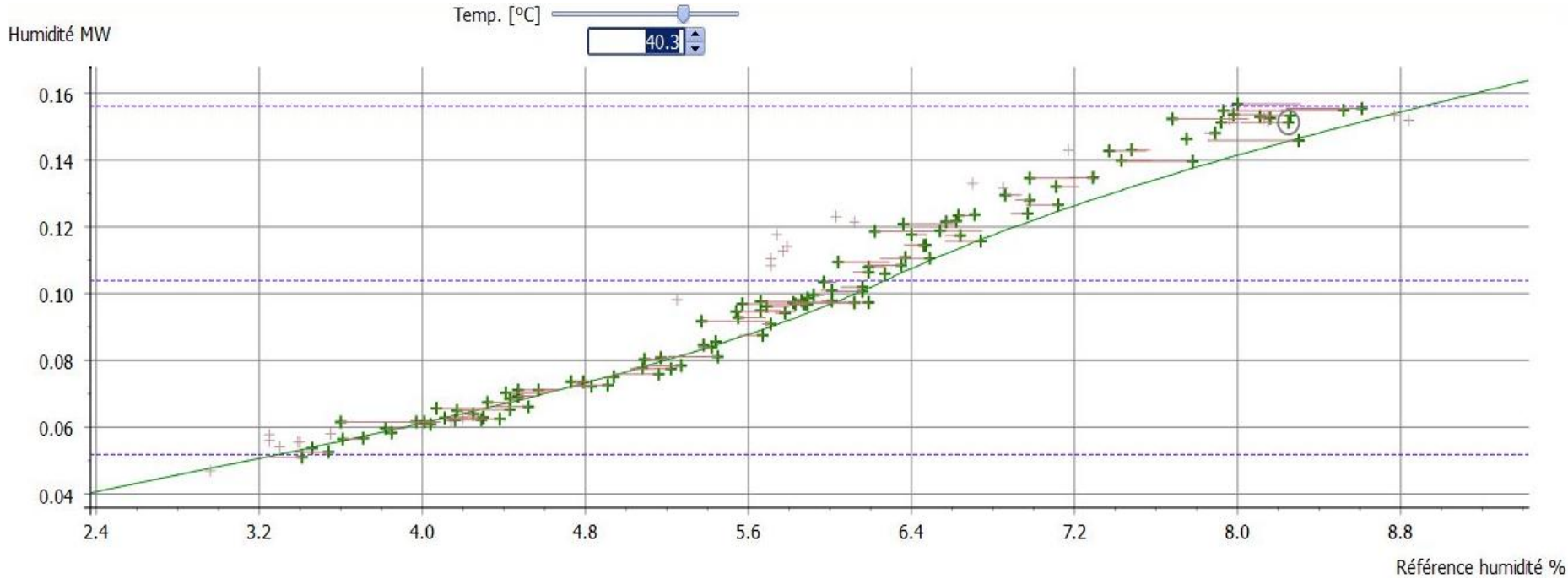
**Annexe II** : Représentation graphique du modèle NL1S-SE avec CdT (0,0125 %HR/°C) et décalage (-0,9806) à 26,0°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®



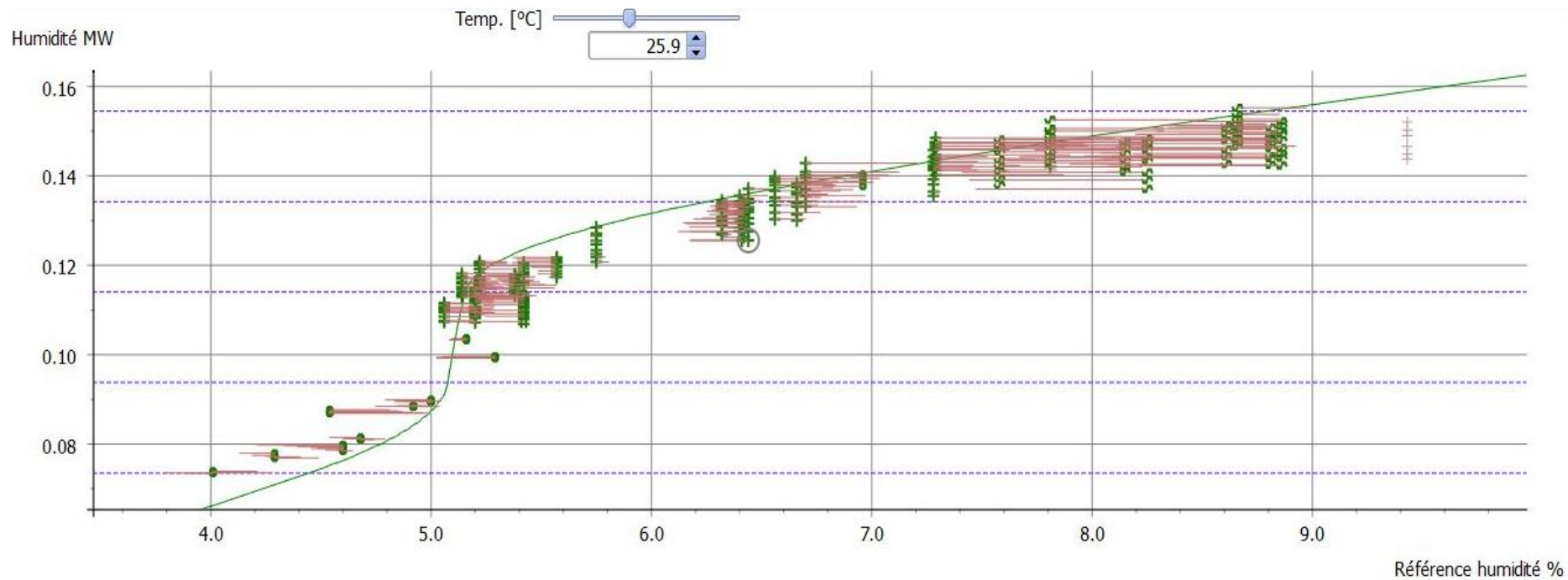
**Annexe III :** Représentation graphique du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) à 26,3°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®



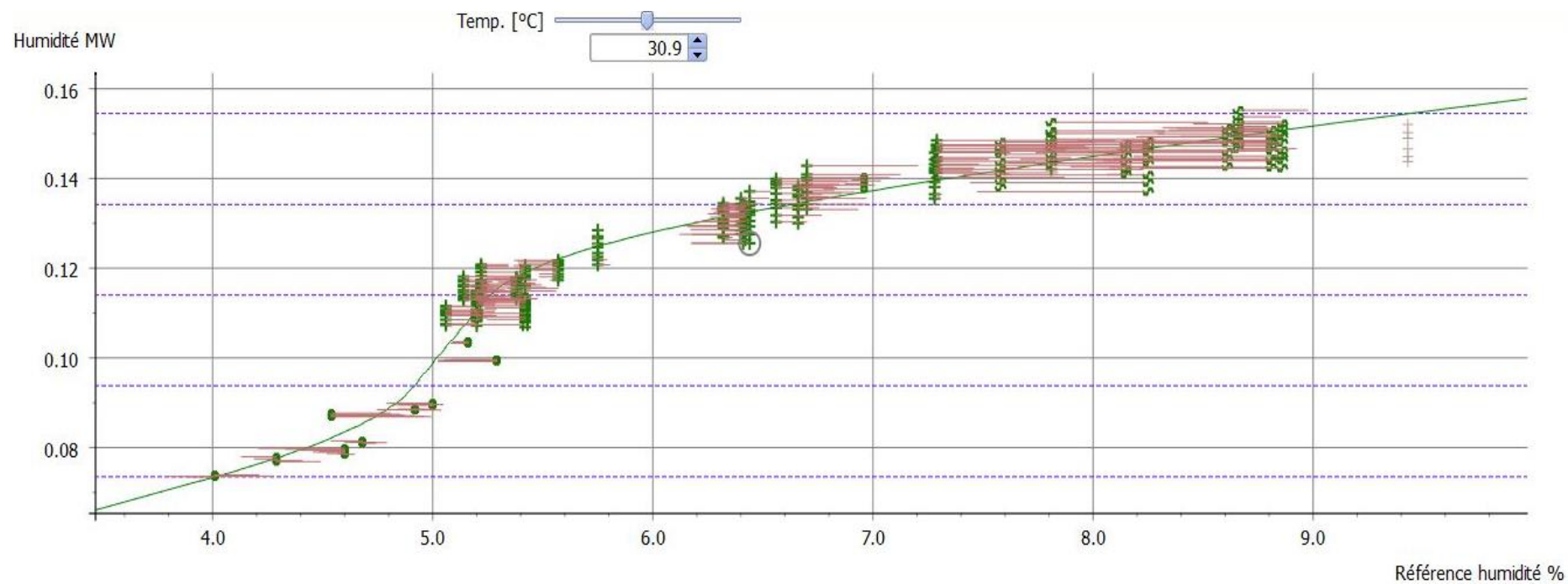
**Annexe IV** : Représentation graphique du modèle NL2S-SE avec CdT linéaire à une intersection et décalage (-0,9806) à 40,3°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®



**Annexe V** : Représentation graphique du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection sans décalage à 25,9°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®



**Annexe VI** : Représentation graphique du modèle NL4S-SE avec CdT linéaire à une intersection sans décalage à 30,9°C sur le logiciel Moisture View® de TEWS ELEKTRONIK®



## Annexe VII : Mode opératoire pour l'utilisation de l'appareil à résonance micro-ondes en production sur le produit A

Appareil à Résonance micro-onde MW4310 – Mode opératoire

04/03/2020

### TEWS Elektronik MW4310

#### 1. L'EQUIPEMENT

##### 1.1 Description de l'installation

Le système est composé de :

⇒ Une unité d'évaluation commandée par microprocesseurs : MW4310 (Figure 1)

⇒ De tubes d'analyse en Styrolux® 656C (plastique transparent avec un usage autorisé alimentaire, volume maximal de granulé = 60 mL) (Figure 2)



Figure 1 : Aperçu de l'équipement MW4310



Figure 2 : Tubes d'analyse en Styrolux® 656C

⇒ Une sonde SLH/E-40B raccordée avec l'unité d'évaluation : deux modes de résonance sont disponibles (Figure 3)

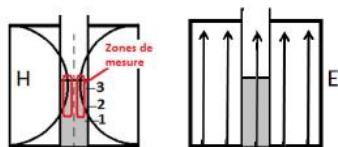


Figure 3 : Différents champs de résonance disponibles

⇒ Une sonde de température PT100

JEFX\_GD2 (39012)

Page 1 sur 10

Appareil à Résonance micro-onde MW4310 – Mode opératoire

04/03/2020

⇒ Périphériques : écran, clavier QWERTY et souris externe

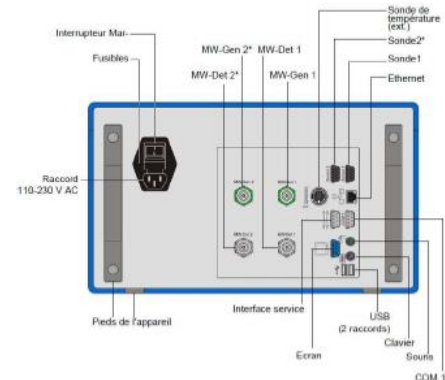


Figure 4 : Aperçu des branchements à la face arrière

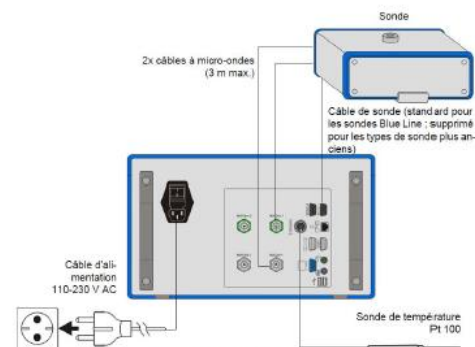


Figure 5 : Aperçu des raccordements entre les divers éléments

#### 1.2 Mise en service

##### 1.2.1 Vérifications préliminaires

S'assurer de l'état qualifié de l'appareil.

JEFX\_GD2 (39012)

Page 2 sur 10



S'assurer de la propreté de l'équipement.

S'assurer du bon raccordement de la sonde avec l'unité centrale fonction du mode de résonance souhaité (E ou H).

S'assurer de la présence du modèle de calibrage défini correspondant au produit pour lequel vous souhaitez réaliser une mesure du pourcentage d'humidité résiduelle du grain (%HR). Le cas échéant, se reporter au chapitre « VI. Création d'une nouvelle calibration ».

**ATTENTION** : Les modèles de calibration définis sont produit-dépendants et peuvent être différents entre le grain noble et le grain lubrifié.

### 1.2.2 Démarrer l'appareil

Une fois que l'unité d'évaluation, les sondes correspondantes et les éventuels appareils périphériques supplémentaires (clavier, souris, écran, imprimante...) sont branchés.

Allumez l'appareil avec l'interrupteur Marche/Arrêt situé au dos de l'appareil. Le logiciel MOISTURE VIEW® démarre.

Entrez votre nom d'utilisateur et votre mot de passe puis appuyez sur Appliquer.

Nom d'utilisateur : **operateurUP4**

Mot de passe : **operateurUP4**

**CONSEIL** : Après le démarrage, attendez quelques minutes avant de réaliser une mesure - l'appareil a alors atteint la température optimale d'exploitation.

### 1.3 Aperçu de l'interface utilisateur

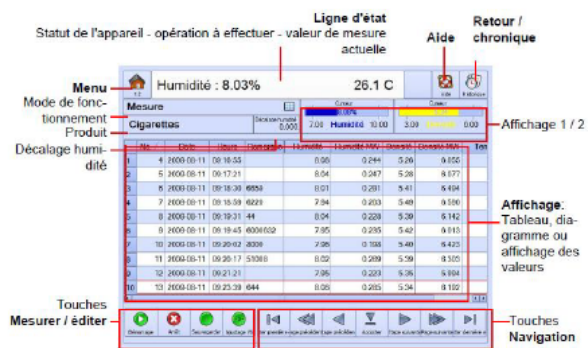


Figure 6 : Aperçu de l'interface utilisateur

### 1.4 Nettoyage

#### 1.4.1 L'appareil

**ATTENTION** : Eteignez l'appareil avant le nettoyage et retirez la fiche secteur.

**⚠** L'eau ne doit en aucun cas pénétrer l'équipement → L'appareil ne doit pas être plongé dans de l'eau ou dans d'autres liquides.

Ne pas utiliser de détergents chimiques agressifs ou abrasifs, d'éponge rêche... Nettoyez le boîtier, la sonde avec un chiffon doux légèrement imprégné d'eau.

Essayez ensuite l'appareil pour le sécher.

#### 1.4.2 Les tubes en Styrolux® 656C


Utilisez de l'eau chaude puis rincez à l'aide d'eau distillée et laissez sécher.

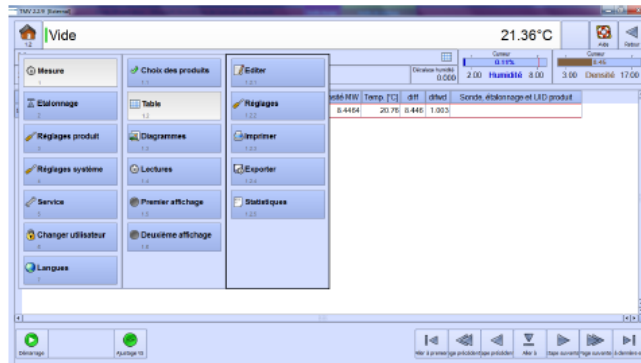
**ATTENTION** : Il est primordial que le tube soit sec avant utilisation.

## 2. MESURE D'UN ECHANTILLON

### ✓ Mode de fonctionnement :

Cliquez sur :

- MENU 
- 1. Mesure



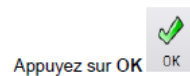
### ✓ Produit :

Vérifiez que le produit sélectionné est bien celui que vous souhaitez mesurer.

Si vous voulez mesurer un autre produit, cliquez sur :

- 1. Mesure
- 1.1. Choix du produit

Et sélectionnez le produit souhaité.



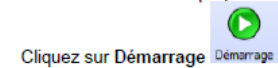
No.	Nom	Remarque	Affichage M	Affichage C
1			368	76
2			336	57
3			1	124
4	200 REFERENCE	REF SL...	0	0
5	201 REFERENCE	REF SL...	25	0

La table suivante apparaît :

No.	Date	Heure	Remarque	Humidité [%]	Humidité MW	Densité	Densité MW	Temp [°C]	diff	diff2	Sonde	étalonnage et UID produit
1	2020-01-10	09 15:55	074342 00	0,11	0,1130	0,45	0,4464	20,70	0,446	1,903		

### ✓ « Zéro » :

Placez un tube vide et propre dans la cavité de la sonde.

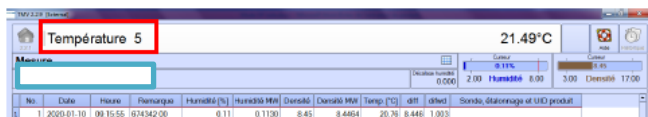


L'appareil affiche le message « Contrôle sonde vide... ».

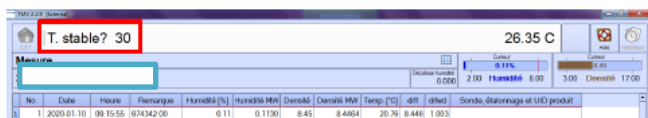
No.	Date	Heure	Remarque	Humidité [%]	Humidité MW	Densité	Densité MW	Temp [°C]	diff	diff2	Sonde	étalonnage et UID produit
1	2020-01-10	09 15:55	074342 00	0,11	0,1130	0,45	0,4464	20,70	0,446	1,903		

✓ Température de l'échantillon :

Une fois le vide contrôlé, l'appareil affiche le message « **Température** » avec un décompte de 5 secondes :



Si au-delà de ces 5 secondes, la température n'est pas stable, le message suivant apparaît : « **T. stable ? 30** » ; un décompte de 30 secondes débute.



NB : au-delà du temps imparti la dernière température mesurée est enregistrée, suivie d'un astérisque (\*).

Remplissez le tube d'analyse de l'échantillon à mesurer et placez la sonde de température PT100 dans l'échantillon. Lorsque la température mesurée par la sonde PT100 dans l'échantillon est stabilisée, l'appareil l'enregistre.

Vous pouvez retirer la sonde de température de l'échantillon.

✓ Mesure :

Le message « **Veillez remplir !** » apparaît lorsque l'appareil est prêt pour la mesure.

Vous avez 30 secondes pour retirer le tube vide de la cavité de résonance et insérer le tube rempli de l'échantillon.

**!** Pensez à bien retirer la sonde de température de l'échantillon, sinon la mesure sera erronée.

**Attention** à bien suivre les instructions opérationnelles spécifiques définies lors du développement du modèle de calibration (masse et tassement échantillon).

✓ Enregistrement :

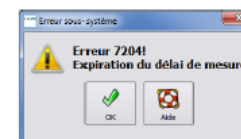
JEFX\_GD2 (39012)

Une valeur d'humidité apparaît.



Enregistrez le résultat en appuyant sur **Sauvegarder**.

**Remarque** : Si vous attendez trop longtemps avant de sauvegarder votre mesure, le message suivant apparaît :



Vous devez retirer le tube rempli de l'échantillon, le remplacer par un tube vide et recommencer la mesure.

✓ Fin de la mesure :

Le message « **Videz svp** » apparaît.



Vous avez 30 secondes pour retirer le tube rempli par l'échantillon, et insérer le tube vide dans la cavité de résonance.

✓ Remarque :

La boîte de dialogue Remarque apparaît.



Vous pouvez ici inscrire le numéro d'échantillon, le numéro de lot, votre VISA...

JEFX\_GD2 (39012)

NB : il est également possible de remplir ces informations a posteriori par un double-clic sur la case Remarque de la ligne de mesure du produit.

La valeur de mesure s'affiche dans une nouvelle ligne.

No.	Date	Heure	Densité	Humidité (%)	Humidité (M)	Densité	Densité (M)	Temp. (°C)	diff	libellé
1	2020-01-10	09:15:55	0,74342	0,11	0,1130	0,45	8,4464	20,70	8,446	1,003

⚠ Si la valeur de mesure se trouve en dehors de la limite d'alarme réglée, la barre dans l'Affichage 1 devient rouge.

### 3. MODALITES DE MESURE DU

Produit A

Nom du produit :

-H- PHI Dev

Quand prélever ?

En fin de séchage, lors de la prise d'HR réalisée au Dessiccateur halogène (90°C, 10 minutes).

Comment remplir le tube d'analyse ?

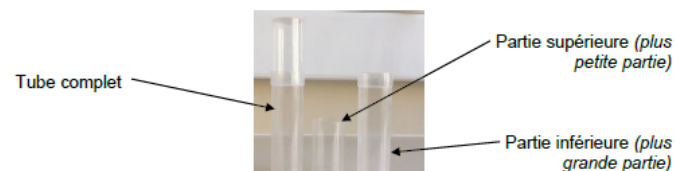
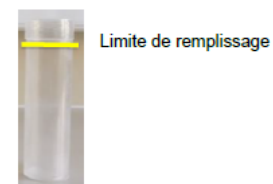


Figure 7 : Tubes d'analyse en Styrolux® 656C

1- Mettre du grain jusqu'en haut du tube inférieur, sans tasser ;



- 2- Refermer avec le tube supérieur ;
- 3- Inverser le tube complet 3 fois minimum, tout en tenant le tube fermé ;

**ATTENTION** : Ne pas remettre le grain analysé par Résonance micro-onde dans le MGS → Mesure **DESTRUCTIVE**.

## Résumé :

Les *Process Analytical Technology* (PAT) commencent à faire leur place dans le secteur de la santé mais permettent dès maintenant d'envisager des améliorations sur le long terme. Parmi ces optimisations, on retrouve la réduction du temps de production via des contrôles en ligne permettant également de réduire les coûts de production, la prévention des rejets de production ou encore la mise en place de procédés en continu pour améliorer l'efficacité et la gestion des variabilités.

Ce travail prend son origine dans la volonté des Laboratoires Servier Industrie (LSI) d'intégrer les *Process Analytical Technology* (PAT) dans leur procédé de fabrication des formes sèches et plus particulièrement dans celui de la granulation humide (GH).

Le paramètre critique d'intérêt est l'humidité résiduelle (HR) du granulé à la fin de l'opération de séchage. En effet, un suivi ou un contrôle insuffisant de ce paramètre peut avoir un impact non négligeable sur la qualité du produit final.

L'équipement dont fait l'objet ce travail permet une détermination de l'humidité d'un granulé par résonance micro-ondes. Cette nouvelle technologie présente de nombreux avantages tels que la rapidité de la mesure, la précision de la valeur obtenue mais aussi le fait que l'échantillon analysé n'est pas altéré à la différence de la méthode de perte à la dessiccation (PAD) actuellement utilisée en routine.

Cette nouvelle étude a pour objectif de démontrer l'équivalence statistique entre la technologie de résonance micro-ondes et la méthode actuelle. Les démarches de développement d'un modèle de calibration et de sa validation lors de son utilisation en production de routine sont présentées et analysées ici.

## Mots-clés :

- *Process Analytical Technology*
- Granulation humide
- Séchage
- Humidité résiduelle
- Résonance micro-ondes
- Modèle de calibration