



**HAL**  
open science

# Développement de la production en continu dans l'industrie pharmaceutique : étude bibliographique et expérimentale de la mise en forme de poudres par extrusion

Loïc Ronin

## ► To cite this version:

Loïc Ronin. Développement de la production en continu dans l'industrie pharmaceutique : étude bibliographique et expérimentale de la mise en forme de poudres par extrusion. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01931807

**HAL Id: hal-01931807**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931807>**

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2017**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 1<sup>er</sup> Décembre 2017, sur un sujet dédié au :

**DEVELOPPEMENT DE LA PRODUCTION EN CONTINU DANS  
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET EXPERIMENTALE DE LA MISE EN  
FORME DE POUDRES PAR EXTRUSION**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Loïc RONIN

né le 26 Septembre 1990 à GERARDMER (88)

**Membres du Jury**

<b>Président :</b>	M. Philippe MAINCENT	Professeur des Universités, Université de Lorraine
<b>Juges :</b>	Mme Véronique FALK M. Jérémie FOUQUET M. Emmanuel MICHON	Professeur des Universités, Université de Lorraine Pharmacien industriel – Ingénieur en Génie des Procédés Pharmacien industriel

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2017-2018**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsables de la filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAFOULET

**Responsables de la filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsables de la filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

Raphaël DUVAL

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Responsable de la Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément**

François DUPUIS

**des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES À LEUR  
AUTEUR ».



# Remerciements

*À mon Président de jury et Co-directeur de thèse,*

**Monsieur Philippe MAINCENT, Professeur des Universités,**

Pour m'avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse et d'en  
présider le jury,  
Pour vos enseignements,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

*À ma Co-directrice de thèse,*

**Madame Véronique FALK, Professeur des Universités,**

Pour m'avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse,  
Pour le temps que vous m'avez consacré malgré votre lourde  
charge de travail,  
Pour vos conseils, votre rigueur et votre confiance,

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde  
reconnaissance.

*À mes Juges,*

**Monsieur Jérémy FOUQUET, Pharmacien industriel & Ingénieur  
en Génie des Procédés,**

Pour me faire l'honneur et l'amitié de juger cette thèse,  
Pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce sujet,  
Pour tous ces bons moments entre PP,  
Pour la fameuse « Histoire d'une panthère dans le désert »,

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères  
remerciements.

**Monsieur Emmanuel MICHON, Pharmacien industriel,**

Pour me faire l'honneur de juger cette thèse,  
Pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail,  
Pour m'avoir confié un projet particulièrement intéressant et  
formateur lors de mon stage industriel de 5A,

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères et  
respectueux remerciements.

*Je tiens également à remercier*

Franck, maître absolu de l'Instron, pour toutes nos péripéties lors de nos journées rocambolesques passées à fabriquer puis casser des comprimés.

Assiah et Majorie, pour leur gentillesse, leurs conseils et leurs chamailleries « made in Franck ».

Richard et Sandrine, pour leur contribution à ce travail et notamment leur accompagnement efficace dans l'utilisation d'une extrudeuse.

Mes « charmantes voisines d'amphi » de 2A, 3A et 4A pour leur bonne humeur, pour m'en avoir tant appris sur la gente féminine et pour m'avoir laissé copier leurs notes lorsque « le prof allait trop vite ». Merci à Amélie, Audrey, Claire, Djemila, Esther, Floriane, Lucie, Madeline et Virginie.

Elise, Jennifer, Lara, Mathilde, Maud, Nicolas, Simon et Thomas pour leur amitié et leur aide précieuse au cours de ces années Pharma.

Les PP pour ces moments inoubliables à l'ENSIC et en-dehors. Merci à Alexandre, Cédric, Charlotte, Dorian, Julie et Tommy. Mention spéciale à Natacha, Maxime, les deux ValentinS (il n'y en vraiment pas un pour rattraper l'autre !) et les deux KevinS (Parrain et Fillot !).

Bryan, Marc et Sylvère pour tout et (surtout) n'importe quoi.

Ma mère, pour ta présence, ton soutien et ton amour.

Ma sœur, pour m'avoir supporté durant nos années de colocation pleines de fous rires et de catastrophes en tout genre, pour ton soutien et ton amour.

Toute ma famille, pour votre soutien et vos marques d'affection.

Enfin, un grand merci aux *Uncommonmenfrommars*, à *Bad Religion* et à *Fugazi* d'avoir accompagné de leurs folles mélodies la rédaction de cette thèse et tant d'autres moments.

*Je dédie plus particulièrement cette thèse à mon père.  
Puisse ce travail te rendre fier de moi de là-haut.*

*« It is our choices, Harry, that show what we truly are,  
far more than our abilities. »*

**J.K. ROWLING,**  
*Harry Potter and the Chamber of Secrets, 1998.*

# Table des matières

Liste des figures .....	15
Liste des tableaux .....	18
Abréviations et acronymes.....	19
Introduction .....	21

Chapitre 1 : État de l'art et objectif .....	23
--	----

I. La « Qualité par la Conception » ( <i>Quality by Design, QbD</i> ) .....	24
I.1) Définition d'un profil qualité cible d'un produit ( <i>Quality Target Product Profile, QTPP</i> ) .....	24
I.2) Identification d'attributs qualité critiques ( <i>Critical Quality Attributes, CQA</i> ) .....	25
I.3) Conception et compréhension d'un produit ( <i>Product design and understanding</i> ) .....	25
I.4) Conception et compréhension d'un procédé ( <i>Process design and understanding</i> ) .....	25
I.5) Définition d'une stratégie de contrôle .....	26
I.6) Capacité d'un procédé ( <i>Process capability</i> ) et Amélioration continue ( <i>Continual improvement</i> ) .....	26
II. Plan d'expériences : aspects théoriques.....	27
II.1) Définition.....	27
II.2) Vocabulaire.....	27
II.3) Les sept étapes d'un plan d'expériences .....	28
II.3)a) Etape n°1 : Quel est l'objectif ? .....	28
II.3)b) Etape n°2 : Quels sont les réponses et facteurs à étudier ? .	28
II.3)c) Etape n°3 : Construction de la série d'expériences .....	29
II.3)d) Etape n°4 : Conduite des essais.....	29
II.3)e) Etape n°5 : Analyse des résultats expérimentaux.....	29

II.3)f) Etape n°6 : Validation des résultats.....	29
II.3)g) Etape n°7 : Connaissances acquises .....	29
II.4) Principaux types de plans d'expériences .....	30
III. Un nouveau concept : « <i>From powder to tablet</i> ».....	31
III.1) Granulation.....	31
III.1)a) Granulation sèche .....	32
III.1)b) Granulation humide .....	32
III.2) Extrusion .....	36
III.2)a) Éléments matériels .....	36
III.2)b) Extrusion à chaud.....	38
III.3) Distribution des Temps de Séjour (DTS).....	39
III.4) Modes de production : batch versus continuous manufacturing. 42	
III.4)a) Paramètres de procédé et de formulation relatifs à la granulation par extrusion .....	46
III.4)b) Développement de technologies PAT et de systèmes de gestion et de suivi du flux de matière.....	50
III.4)c) Modélisation de la granulation par extrusion .....	52
IV. Objectif.....	53
<hr/>	
Chapitre 2 : Matériel et méthodes .....	56
I. Formules et mélange.....	57
II. Granulation à fort taux de cisaillement .....	60
II.1) Dispositif expérimental et logiciel associé .....	60

II.2) Surgranulation .....	62
III. Granulation par extrusion .....	64
III.1) Dispositif expérimental et logiciel associé.....	64
III.1)a) L'extrudeuse.....	65
III.1)b) L'alimentation en poudre .....	66
III.1)c) L'alimentation en liquide de mouillage .....	68
III.2) Suivi conductimétrique.....	69
IV. Plan d'expériences .....	69
IV.1) Définition des objectifs et du périmètre de l'étude .....	70
IV.2) Synthèse des connaissances .....	70
IV.3) Construction du plan d'expériences .....	71
IV.4) Conduite des essais .....	71
IV.5) Dépouillement et interprétation .....	72
IV.6) Validation des résultats .....	72
IV.7) Capitalisation des connaissances.....	73
V. Traitement des signaux DTS .....	73
V.1) Pré-traitement des signaux bruts de DTS .....	73
V.2) Modélisation .....	73
VI. Caractérisation des grains .....	78
VII. Compression .....	79
VII.1) Présentation de la presse à comprimer.....	79
VII.2) Caractérisation des comprimés.....	81
VII.2)a) Masse, diamètre et épaisseur.....	81
VII.2)b) Résistance à la rupture des comprimés .....	81
Chapitre 3 : Résultats.....	84

I.	Déroulement des expériences.....	85
II.	Distribution des temps de séjour .....	86
	II.1) Temps de séjour moyen : modèle prédictif .....	86
	II.1)a) Régression multilinéaire : .....	89
	II.1)b) Analyse de la variance : .....	90
	II.2) Simulations à l'aide d'un modèle par cascade de réacteurs parfaitement agités avec volume mort .....	95
III.	Comparaison des grains .....	99
IV.	Comparaison des comprimés .....	108
Chapitre 4 : Discussion .....		111
	Conclusion et perspectives .....	120
	Bibliographie.....	122
	Liste des annexes .....	131



# Liste des figures

FIGURE 1 : INFLUENCE DES CRITICAL PROCESS PARAMETERS (CPPS) ET DES CRITICAL MATERIAL ATTRIBUTES (CMAs) SUR LES CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES (CQAs) POUR UNE OPERATION UNITAIRE [YU ET AL., 2014] .....	25
FIGURE 2 : LES QUATRE ETATS DU GRANULE AU COURS D'UNE OPERATION DE GRANULATION HUMIDE [SALEH & GUIGON, 2009A] .....	32
FIGURE 3 : MELANGEUR - GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT [SALEH & GUIGON, 2009B] .....	33
FIGURE 4 : GRANULATEUR A LIT FLUIDISE [SALEH & GUIGON, 2009B] .....	34
FIGURE 5 : GRANULATEUR EN TAMBOUR ROTATIF [SALEH & GUIGON, 2009A] .....	35
FIGURE 6 : ASSIETTE GRANULATRICE [SALEH & GUIGON, 2009A] .....	35
FIGURE 7 : LES PRINCIPALES CONFIGURATIONS DES EXTRUDEUSES BI-VIS (VERGNES & CHAPET, 2001).....	37
FIGURE 8 : ELEMENTS DE CONVOYAGE .....	37
FIGURE 9 : ELEMENTS DE MALAXAGE OU DE MELANGE.....	38
FIGURE 10 : PROFIL DE DISTRIBUTION DES TEMPS DE SEJOUR  VILLERMAUX, 1993] .....	41
FIGURE 11 : REACTEUR PISTON [VILLERMAUX, 1994] .....	42
FIGURE 12 : REACTEUR PARFAITEMENT AGITE CONTINU [VILLERMAUX, 1994] .....	42
FIGURE 13 : DIFFERENCE ENTRE LES MODES BATCH ET CONTINU (DEFINITION) [CHATTERJEE, 2012] .....	43
FIGURE 14 : EXEMPLE D'UNE CARTE DE REGIME DE DEVELOPPEMENT DES GRAINS POUR LA GRANULATION PAR EXTRUSION [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW ET AL., 2012A] .....	48
FIGURE 15 : OBSERVATION DU LACTOSE MONOHYDRATE PHARMATOSE® 200M AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE .	57
FIGURE 16 : OBSERVATION DE LA POVIDONE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE .....	58
FIGURE 17 : OBSERVATION DE LA CELLULOSE MICROCRISTALLINE AVICEL® PH101 AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE..	59
FIGURE 18 : OBSERVATION DE LA CELLULOSE MICROCRISTALLINE AVICEL® PH102 AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE..	59
FIGURE 19 : MELANGEUR TURBULA (T2F, WAB).....	60
FIGURE 20 : DROITE D'ETALONNAGE DE LA POMPE DOSIMAT 765.....	61
FIGURE 21 : MONTAGE EXPERIMENTAL D'UNE OPERATION DE GRANULATION VIA UN GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT.	62
FIGURE 22 : ETUDE DE SURGRANULATION POUR LA DETERMINATION DE VALEURS D'INTERET DU RATIO L/S - FORMULE N°1 .....	63
FIGURE 23 : ETUDE DE SURGRANULATION POUR LA DETERMINATION DE VALEURS D'INTERET DU RATIO L/S - FORMULE N°2 .....	63
FIGURE 24 : MONTAGE EXPERIMENTAL D'UNE OPERATION DE GRANULATION PAR EXTRUSION .....	64
FIGURE 25 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE OPERATION DE GRANULATION PAR EXTRUSION [SEEM, ROWSON, INGRAM ET AL., 2015].....	64
FIGURE 26 : INTERFACE DE COMMANDE DE L'EXTRUDEUSE HAAKE RHEOMEX OS PTW 24 (THERMO FISCHER SCIENTIFIC, ETATS-UNIS).....	65
FIGURE 27 : EXTRUDEUSE HAAKE RHEOMEX OS PTW 24 (THERMO FISCHER SCIENTIFIC) EN POSITION OUVERTE, POSITION DES ALIMENTATIONS EN POUDRE ET EN LIQUIDE DE MOUILLAGE.....	66
FIGURE 28 : DOSEUR DE POUDRE K-TRON SFS-24/6 POUR LA GRANULATION PAR EXTRUSION .....	67
FIGURE 29 : ETALONNAGE DU DOSEUR DE POUDRE K-TRON SFS-24/6 - FORMULE N°1.....	67

FIGURE 30 : ETALONNAGE DU DOSEUR DE POUVRE K-TRON SFS-24/6 - FORMULE N°2.....	68
FIGURE 31 : ALIMENTATION EN LIQUIDE DE MOUILLAGE - ELEMENTS CONSTITUTIFS.....	68
FIGURE 32 : ALIMENTATION EN LIQUIDE DE MOUILLAGE LORS D'UNE OPERATION DE GRANULATION PAR EXTRUSION .....	69
FIGURE 33 : INTERFACE DU LOGICIEL DTS PRO VERSION 4.2 (PROGEPI).....	74
FIGURE 34 : MODELE DE GRANULATEUR PAR EXTRUSION .....	75
FIGURE 35 : MODELE DE REACTEUR PARFAITEMENT AGITE AVEC VOLUME MORT ET PRINCIPAUX PARAMETRES ASSOCIES.....	75
FIGURE 36 : DIMENSIONS DU FOURREAU DE L'EXTRUDEUSE BI-VIS COROTATIVE HAAKE RHEOMEX PTW 24 OS (VUE DE FACE).....	76
FIGURE 37 : SCHEMA DU FOURREAU (VUE DE FACE).....	76
FIGURE 38 : FOURREAU, VIS ET SECTION LIBRE (VUE DE FACE) .....	77
FIGURE 39 : MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (MEB) JSM-6490LV.....	78
FIGURE 40 : METALLISATION D'ECHANTILLONS A OBSERVER AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE.....	79
FIGURE 41 : PRESSE A COMPRIMER (SYSTEME POINÇON - MATRICE).....	80
FIGURE 42 : TEST DE RESISTANCE A LA RUPTURE A L'AIDE LA PRESSE INSTRON 5569® .....	82
FIGURE 43 : GRAINS PRODUITS PAR EXTRUSION SUITE A UN BLOCAGE DE L'ALIMENTATION EN LIQUIDE DE MOUILLAGE .....	85
FIGURE 44 : DIAGRAMME DE PARETO DES EFFETS NORMALISES ISSU DU LOGICIEL MINITAB® (VERSION 18).....	87
FIGURE 45 : DROITE DE HENRY DES EFFETS NORMALISES ISSUE DU LOGICIEL MINITAB® (VERSION 18) .....	88
FIGURE 46 : ADEQUATION ENTRE DIFFERENTS SIGNAUX DTS .....	96
FIGURE 47 : EXEMPLE D'ADEQUATION ENTRE UN SIGNAL DTS MOYEN EXPERIMENTAL ET UN SIGNAL DTS MODELISE .....	97
FIGURE 48 : ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE DE LA GRANULATION PAR EXTRUSION .....	99
FIGURE 49 : OBSERVATION DE LA FORMULE N°1 APRES MELANGE ET AVANT GRANULATION AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE.....	99
FIGURE 50 : OBSERVATION DE LA FORMULE N°2 APRES MELANGE ET AVANT GRANULATION AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE.....	100
FIGURE 51 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (CONDITIONS : GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT, FORMULE N°1, L/S = 0,15).....	100
FIGURE 52 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (CONDITIONS : GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT, FORMULE N°1, L/S = 0,175).....	101
FIGURE 53 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (CONDITIONS : GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT, FORMULE N°1, L/S = 0,2).....	101
FIGURE 54 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (CONDITIONS : GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT, FORMULE N°2, L/S = 0,15).....	102
FIGURE 55 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (CONDITIONS : GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT, FORMULE N°2, L/S = 0,175).....	102
FIGURE 56 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (CONDITIONS : GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT, FORMULE N°2, L/S = 0,2).....	103
FIGURE 57 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°1, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 75 RPM, L/S = 0,15 ET FORMULE N°1).....	103
FIGURE 58 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°2, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 150 RPM, L/S = 0,15 ET FORMULE N°1).....	104

FIGURE 59 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°3, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 75 RPM, L/S = 0,2 ET FORMULE N°1) .....	104
FIGURE 60 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°4, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 150 RPM, L/S = 0,2 ET FORMULE N°1) .....	105
FIGURE 61 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°5, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 75 RPM, L/S = 0,15 ET FORMULE N°2) .....	105
FIGURE 62 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°6, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 150 RPM, L/S = 0,15 ET FORMULE N°2) .....	106
FIGURE 63 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°7, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 75 RPM, L/S = 0,2 ET FORMULE N°2) .....	106
FIGURE 64 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE N°8, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 150 RPM, L/S = 0,2 ET FORMULE N°2) .....	107
FIGURE 65 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE DE VALIDATION N°2, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 112 RPM, L/S = 0,175 ET FORMULE N°1) .....	107
FIGURE 66 : OBSERVATION DE GRAINS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE (EXPERIENCE DE VALIDATION N°4, CONDITIONS : EXTRUDEUSE, VITESSE DES VIS = 112 RPM, L/S = 0,175 ET FORMULE N°2) .....	108
FIGURE 67 : TEST T A DEUX ECHANTILLONS - EXEMPLE .....	109
FIGURE 68 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA.....	133
FIGURE 69 : PUISSANCE ELECTRIQUE CONSOMMEE EN ONCTION DE LA QUANTITE DE LIQUIDE DE MOUILLAGE OU TEMPS [LEUENBERGER, BIER & SUCKER, 1979] .....	135

# Liste des tableaux

TABLEAU I : CARACTERISTIQUES GEOMETRIQUES D'UN MELANGEUR-GRANULATEUR MI-PRO (MI-PRO 0,5 L, PRO-C-EPT, ZELZATE, BELGIQUE).....	61
TABLEAU II : PARAMETRES DE PROCEDE ET LEURS NIVEAUX.....	70
TABLEAU III : MATRICE DES EXPERIENCES POUR LE TEMPS DE SEJOUR MOYEN.....	71
TABLEAU IV : PARAMETRES DE PROCEDE ET LEURS NIVEAUX POUR LA VALIDATION D'UN PLAN D'EXPERIENCES.....	72
TABLEAU V : MATRICE DES EXPERIENCES DE VALIDATION POUR LE TEMPS DE SEJOUR MOYEN.....	72
TABLEAU VI : ANALYSE DE LA VARIANCE - MOYENNE GLOBALE ET MOYENNES PARTIELLES.....	90
TABLEAU VII : TABLEAU D'ANALYSE DE LA VARIANCE POUR LE TEMPS DE SEJOUR MOYEN .....	94
TABLEAU VIII : TEMPS DE SEJOUR MOYEN - EXPERIENCES DE VALIDATION.....	95
TABLEAU IX : PARAMETRES DE MODELISATION DES SIGNAUX DTS ISSUS DES EXPERIENCES N°1 A 16 ET DES EXPERIENCES DE VALIDATION.....	97
TABLEAU X : MODELISATION D'UN ELEMENT DE CONVOYAGE ET D'UN ELEMENT DE MELANGE EN FONCTION DE LA VITESSE DES VIS ET DU RATIO L/S .....	98
TABLEAU XI : DIFFERENTS TESTS T A DEUX ECHANTILLONS, LEURS CONDITIONS ET LEURS CONCLUSIONS .....	110
TABLEAU XII : DONNEES EXPERIMENTALES POUR L'ETALONNAGE DE LA POMPE DOSIMAT 765 .....	134
TABLEAU XIII : DONNEES EXPERIMENTALES POUR L'ETALONNAGE DU DOSEUR DE POUVRE K-TRON SFS 24/6 (FORMULE N°1)....	137
TABLEAU XIV : DONNEES EXPERIMENTALES POUR L'ETALONNAGE DU DOSEUR DE POUVRE K-TRON SFS 24/6 (FORMULE N°2) ...	137
TABLEAU XV : MASSE, DIMENSIONS, FORCE DE RUPTURE MAXIMALE ET CONTRAINTE DE RUPTURE DE COMPRIMES ISSUS DE GRAINS PRODUITS PAR UN GRANULATEUR A FORT TAUX DE CISAILLEMENT.....	157
TABLEAU XVI : MASSE, DIMENSIONS, FORCE DE RUPTURE MAXIMALE ET CONTRAINTE DE RUPTURE DE COMPRIMES ISSUS DE GRAINS PRODUITS PAR EXTRUSION.....	158
TABLEAU XVII : DETERMINATION DE LA CONSTANTE A D'UN NOUVEAU MODELE DU TEMPS DE SEJOUR MOYEN .....	163

# Abréviations et acronymes

AAD : Antiviraux à Action Directe

AAM : *Association for Accessible Medicines*

AAPS : *American Association of Pharmaceutical Scientists*

ACS GCI *Pharmaceutical Roundtable* : *American Chemical Society Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable*

AFNOR : Agence Française de NORmalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*

CFTR et CFTR : le gène *CFTR* code pour la protéine CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CMA : *Critical Material Attributes* (Attributs Matériels Critiques)

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CPP : *Critical Process Parameters* (Paramètres de Procédé Critiques)

CQA : *Critical Quality Attributes* (Attributs Qualité Critiques)

CQOCOQP : Combien ? Qui ? Quoi ? Comment ? Où ? Quand ? Pourquoi ?

C-SOPS : *Center for Structured Organic Particulate Systems*

DEM : *Discrete Element Modeling*

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé du Conseil de l'Europe

DS : *Design Space* (Espace de Conception)

DTS : Distribution des Temps de Séjour

FDA : *Food and Drug Administration*

ICH : *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

IFPAC : *International Foundation for Process Analytical Chemistry*

IPEC – Americas : *International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas*

ISPE : *International Society for Pharmaceutical Engineering*

HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

MIT : *Massachusetts Institute of Technology*

PAT : *Process Analytical Technologies* (Technologies Analytiques des Procédés)

PBM : *Population Balance Modeling*

rpm : rotations par minute

*QbD* : *Quality by Design* (Qualité par la Conception)

*USP* : *United States Pharmacopeia* (Pharmacopée américaine)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Introduction

Dans un environnement économique toujours plus compétitif, les entreprises de l'industrie pharmaceutique ont su mettre en place des stratégies efficaces pour augmenter leur productivité, tout en garantissant toujours la qualité de leurs produits. C'est au sein des équipes de développement pharmaceutique, et en premier lieu de développement des procédés, que ces changements de stratégie sont les plus marquants.

L'introduction du concept de la « Qualité par la Conception » (*Quality by Design, QbD*) dans le développement pharmaceutique a bouleversé le travail de ces équipes. Soutenue tout d'abord par l'autorité du médicament américaine, la *Food and Drug Administration (FDA)*, cette approche est en effet considérée comme une révolution culturelle, une philosophie nouvelle depuis 2002. Elle repose notamment sur une meilleure compréhension des produits et de leurs procédés de fabrication.

Parmi les outils les plus puissants pour apporter cette compréhension des produits et des procédés, on retrouve en bonne place les plans d'expériences. Il s'agit de définir une méthode d'acquisition d'informations essentielles à propos d'un procédé et de son produit tout en limitant les expériences au strict nécessaire.

Si les autorités réglementaires ont vivement encouragé la démocratisation de ces concepts au sein de l'industrie pharmaceutique, elles commencent à montrer tout autant d'intérêt à l'égard de la production en continu (*continuous manufacturing*). Les laboratoires pharmaceutiques étudient de plus en plus de procédés qui s'opèrent selon ce mode de production [DESAI, VAN VAERENBERGH, HOLMAN *et al.*, 2015, RANTANEN & KHINAST, 2015, PALMER, 2015, YU, 2016 & LATORRE-SNYDER, 2017]. Par exemple, nombreux sont les industriels qui étudient le concept « *From powder to tablet* » (De la poudre vers le comprimé). Il s'agit de produire des comprimés sans aucune interruption entre les différentes étapes de mélange, granulation, séchage et compression. En particulier, l'étape de granulation retient toute leur attention. Cette opération unitaire, qui entre très souvent dans le processus de fabrication des comprimés, est fréquemment réalisée de façon discontinue, par lot (*batch-wise process*) à l'aide d'un granulateur à fort taux de cisaillement. L'utilisation d'une extrudeuse permet d'envisager une production en continu de grains, et donc de comprimés, répondant aux attributs qualité exigés. Cependant, le développement d'un tel procédé soulève encore de nombreuses questions.

C'est dans le cadre de ces multiples évolutions que s'inscrit ce travail de thèse. Son objectif est d'apporter des éléments de connaissance fiables à propos de l'influence de paramètres de formulation ou de procédé sur les propriétés des produits obtenus par une opération de granulation par extrusion. Ce procédé est étudié à travers la notion de « Distribution des Temps de Séjour » (DTS). On analyse, à l'aide d'un plan d'expériences et de

simulations numériques, le comportement de poudres au sein d'une extrudeuse. Les grains produits par cette technique font l'objet d'une caractérisation et sont comparés à des grains issus d'un procédé de granulation à fort taux de cisaillement. Des comprimés sont finalement fabriqués à partir de tous ces grains et, eux aussi, caractérisés.

Le premier chapitre de ce travail est consacré à une étude bibliographique sur les diverses évolutions évoquées précédemment. Une présentation du principe de l'extrusion, de celui de la DTS et de la production en continu font suite à celles des concepts de *QbD*, de plan d'expériences et de granulation. Le second chapitre est dédié à la description des matériels et des méthodes grâce auxquels nous avons mené nos expériences. Les protocoles de granulation à fort taux de cisaillement et par extrusion sont exposés avant ceux de compression et avant nos démarches de caractérisation. Les résultats de ces expériences sont présentés et discutés, respectivement aux chapitres 3 et 4. Enfin, une conclusion générale récapitulera les différents résultats obtenus et des perspectives seront proposées.



# Chapitre 1 : État de l'art et objectif

# I. La « Qualité par la Conception » (*Quality by Design, QbD*)

En 2002, la *FDA* annonce son intention de renforcer et de moderniser les réglementations à propos de la production pharmaceutique et de la qualité des produits qui en sont issus. Cette initiative se traduit en 2004 par la publication d'un rapport intitulé « *Pharmaceutical cGMPs for the 21st century : a risk-based approach (Final Report)* ». Le concept de « Qualité par la Conception » y apparaît alors en bonne place. Est également évoqué l'enjeu de construire un système de qualité pharmaceutique de façon harmonisée [*FDA*, 2004]. Ce travail est confié à des groupes de travail de *the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*. Le développement pharmaceutique est alors au cœur de leurs préoccupations. C'est ainsi qu'un document s'y rapportant, et dans lequel est théorisée la *QbD*, est établi. Sa version actuelle datant de 2009 s'intitule « *ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development* » [*ICH*, 2009].

Dans ce document, la *QbD* est définie comme étant « une approche systématique et méthodologique du développement [d'un médicament,] qui commence avec des objectifs prédéfinis et qui met l'accent sur la compréhension du procédé et du produit [mais aussi sur] le contrôle du procédé, [tout cela] sur la base de données scientifiques solides et de la gestion du risque qualité » [*ICH*, 2009]. Autrement dit, il s'agit pour les équipes de développement pharmaceutique de construire méthodiquement la qualité de leur produit à travers le développement du procédé qui conduira à ce produit. « Il est important de reconnaître que la qualité [d'un produit] ne peut pas être testée sur le produit lui-même mais qu'elle doit être construite par la conception [d'un procédé] » [*ICH*, 2009].

La démarche *QbD* se décline en plusieurs points, explicités dans les paragraphes suivants.

## I.1) Définition d'un profil qualité cible d'un produit (*Quality Target Product Profile, QTPP*)

La première étape de toute démarche *QbD* consiste en la définition d'un profil qualité cible pour un produit. Il s'agit d'un « résumé prospectif des caractéristiques qualité d'un médicament qui seront idéalement obtenues pour garantir la qualité désirée, en tenant compte de la sécurité et de l'efficacité de ce médicament » [*ICH*, 2009]. On s'attache donc à dresser un portrait aussi précis que possible du médicament que l'on souhaite développer. On définit par exemple la voie d'administration, la forme galénique, le dosage, l'usage prévu en clinique, ...

## I.2) Identification d'attributs qualité critiques (*Critical Quality Attributes, CQA*)

Ensuite, on identifie les attributs qualité critiques. Un CQA est « une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique d'un excipient, d'une substance active, d'un produit intermédiaire ou du produit fini qui doit se trouver dans une limite, une gamme ou une distribution appropriée afin de garantir la qualité désirée du produit fini » [ICH, 2009]. Par exemple, la masse, la couleur, la friabilité d'un comprimé sont des attributs qualité souvent critiques car susceptibles d'avoir un impact sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un médicament.

## I.3) Conception et compréhension d'un produit (*Product design and understanding*)

Le but de cette étape est de concevoir un produit robuste, apte à répondre aux exigences définies dans le QTPP. Il convient notamment d'optimiser la formulation et d'identifier les attributs qualité critiques des éléments d'entrée (*Critical Material Attributes, CMA*), en premier lieu ceux de la substance active et des excipients.

## I.4) Conception et compréhension d'un procédé (*Process design and understanding*)

Au cours de cette étape, on va étudier les paramètres de procédé et identifier ceux dont la variabilité a une influence sur au moins un des CQA préalablement définis. Ces derniers seront surveillés et contrôlés. On parle alors de paramètres de procédé critiques (*Critical Process Parameters, CPP*). C'est également au cours de cette étape qu'il convient de définir les relations entre CQA, CPP et CMA (Figure 1).

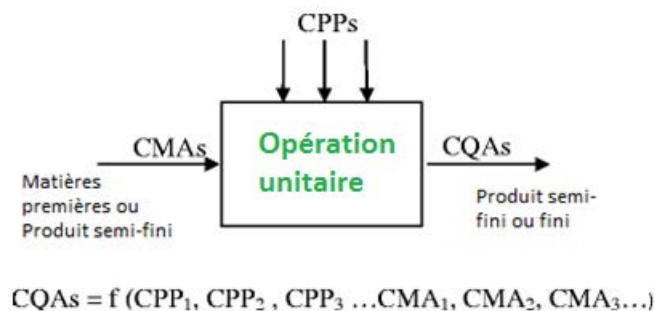


Figure 1 : Influence des Critical Process Parameters (CPPs) et des Critical Material Attributes (CMAs) sur les Critical Quality Attributes (CQAs) pour une opération unitaire [YU et al., 2014]

Une étude de ces relations permet de définir les gammes acceptables pour chaque paramètre de procédé ou de formulation. On peut alors construire un Espace de Conception (*Design Space, DS*). Il s'agit de la « combinaison et de l'interaction multidimensionnelles des variables d'entrée (attributs matériels) et des paramètres de procédé qui ont démontré pouvoir fournir l'assurance de la qualité [du produit] » [ICH, 2009]. Ce *DS* offre une certaine flexibilité, la qualité du produit étant garantie à l'intérieur de cet espace.

## I.5) Définition d'une stratégie de contrôle

Une stratégie de contrôle des matières premières, des produits intermédiaires et finis est établie. Il s'agit d'un « ensemble planifié de contrôles (...) qui permettent de s'assurer de la performance du procédé et de la qualité du produit » [ICH, 2009]. De par sa nature, la démarche *QbD* incite les industriels à privilégier les contrôles ciblés en cours de production plutôt que de réaliser un nombre (trop) important de contrôles sur le produit fini. Une bonne compréhension du procédé et du produit est essentielle si l'on veut tendre vers cette réduction des contrôles sur le produit fini. En parallèle de la démarche *QbD*, la *FDA* a donc encouragé le développement des Technologies Analytiques des Procédés (*Process Analytical Technologies, PAT*) à travers la publication d'un guide destiné aux industriels [FDA, 2003]. Cette organisation les incite en effet à « utiliser les dernières innovations scientifiques pour améliorer le développement et le contrôle de la qualité d'un produit et/ou d'un procédé », en particulier les *PAT* [FONTEYNE, VERCRUYSSSE, DE LEERSNYDER *et al.*, 2015]. Ce sont des technologies qui permettent de suivre et contrôler en temps réel certaines propriétés des produits ou certains paramètres de procédé au cours d'un procédé.

## I.6) Capacité d'un procédé (*Process capability*) et Amélioration continue (*Continual improvement*)

Enfin, on étudie la variabilité inhérente à tout procédé stable à l'aide d'outils statistiques. Cela génère bon nombre de données qu'on analyse avec rigueur. Les résultats de ces analyses sont autant d'informations qui peuvent être une source d'amélioration continue d'un procédé.

Le concept de *QbD* est devenu incontournable dans le milieu du développement pharmaceutique tout comme le (re)devient progressivement et parallèlement celui de « plan d'expériences ».

## II. Plan d'expériences : aspects théoriques

### II.1) Définition

D'après l'AFNOR (Association Française de NORMALISATION), « un plan d'expériences est une série d'expériences structurée de manière à traduire les objectifs (à court terme) d'une stratégie expérimentale préalablement définie. Son efficacité, en termes d'information, est supérieure à celle de toute autre séquence expérimentale non structurée de même taille » [AFNOR, 1989]. Autrement dit, un plan d'expériences est « un outil d'aide à l'expérimentation » [DUCLOS, 2013] qui permet d'acquérir très efficacement des connaissances fiables sur n'importe quel procédé ; il permet de simplifier grandement l'organisation des essais et rend l'analyse des résultats très aisée. Ces résultats sont non seulement « faciles à interpréter » mais aussi « riches d'enseignement » [DUCLOS, 2013 & GOUPY, 2013].

Un plan d'expérience est un moyen particulièrement intéressant pour identifier les liens qui existent entre un procédé, ses matières premières et son produit fini. En cela, il s'inscrit parfaitement dans la démarche de *QbD*. Yu *et al.* soutiennent très clairement cette idée : « dans le cadre des études de conception et de compréhension d'un procédé et d'un produit, une relation entre attributs matériels, paramètres de procédé et attributs qualité du produit peut être facilement établie lorsque de telles études sont menées à l'aide de plans d'expériences » [YU L.X., AMIDON G., KHAN M.A. *et al.*, 2014].

### II.2) Vocabulaire

La construction d'un plan d'expériences nécessite au préalable la connaissance d'un vocabulaire spécifique. Les principaux termes à connaître sont définis ci-dessous :

- Réponse : une réponse est une variable d'intérêt qui peut permettre de caractériser un procédé ; il s'agit souvent d'une grandeur de sortie que l'on souhaite contrôler voire optimiser.
- Facteurs : les facteurs sont des variables « qui sont censées avoir une influence sur la ou les variables de réponse étudiées » [WEHRLÉ, 2012].
- Niveau : un expérimentateur va fixer pour chaque facteur des niveaux (ou modalités). Ce sont des valeurs précises que va prendre un facteur durant les expériences.
- Matrice d'expériences : une matrice d'expériences est « la traduction formalisée d'un plan d'expériences. Elle se représente par un tableau [qui] (...) fournit à l'expérimentateur la structure des données nécessaires à la réalisation de l'expérimentation » [AFNOR, 1989]. En

effet, chaque ligne de ce tableau est une expérience et chacune de ses colonnes un facteur ou une interaction de plusieurs facteurs.

- Facteur significatif : un facteur est dit significatif lorsque son influence sur une ou plusieurs variables de réponse est démontrée ; en d'autres termes « si une modification de son niveau (...) entraîne une modification significative de la réponse [d'un] système » [DUCLOS, 2013].
- Modèle : Un modèle est « une description mathématique qui associe la variable de réponse à des variables de prédiction ; [c'est] une représentation simplifiée [d'un] système réel dans laquelle seules les caractéristiques clés ou fondamentales [c'est-à-dire les facteurs significatifs] sont prises en compte » [AFNOR, 2013].

## II.3) Les sept étapes d'un plan d'expériences

Connaissant et comprenant ces différents termes, l'élaboration et l'utilisation d'un plan d'expériences s'envisagent plutôt aisément. Un plan d'expériences se décompose généralement selon sept étapes qui seront explicitées dans les paragraphes suivants [AFNOR, 2017 & DUCLOS, 2013].

### II.3)a) Etape n°1 : Quel est l'objectif ?

Cette première étape consiste à définir les objectifs d'une étude, son cadre et tous les moyens mis en œuvre pour atteindre ces objectifs. Tous les experts en plan d'expériences s'accordent à dire que cette étape est cruciale. Ils conseillent la mise en place d'un groupe de travail et le recours à des méthodes de gestion de projet (méthode CQQCOQP par exemple, Annexe 1) pour définir une bonne stratégie expérimentale [AFNOR, 2017, DUCLOS, 2013 & GOUPY, 2013].

### II.3)b) Etape n°2 : Quels sont les réponses et facteurs à étudier ?

Le choix d'une réponse n'est pas anodin. Elle doit caractériser le procédé étudié, permettre d'atteindre les objectifs précédemment fixés et être facilement mesurable [AFNOR, 2017 & DUCLOS, 2013].

Tout aussi complexe, le choix des facteurs nécessite lui aussi une attention particulière. Parmi tous les facteurs envisageables, il faudra sélectionner ceux que l'on pense être, a priori, les plus influents sur notre (nos) variable(s) de réponse. On pensera également à définir le caractère qualitatif ou quantitatif de ces facteurs, leurs niveaux et éventuellement leurs interactions. Pour n'oublier aucun facteur possible, le recours à un diagramme d'Ishikawa (Annexe 2) peut se révéler très intéressant [AFNOR, 2017 & GOUPY, 2013].

### II.3)c) Etape n°3 : Construction de la série d'expériences

Au cours de cette étape, on va établir une matrice d'expériences et choisir dans quel ordre on va réaliser les expériences. Finalement, on choisit ici quel type de plan l'on va utiliser (cf II.4) *Principaux types de plans d'expériences*).

### II.3)d) Etape n°4 : Conduite des essais

Il est temps d'effectuer les expériences selon les consignes répertoriées dans la matrice d'expériences. La collecte des données expérimentales est sans doute l'étape la plus critique d'un plan d'expériences. On prendra soin de bien manipuler et de noter tout évènement qui survient au cours de nos essais car il pourrait avoir un impact sur la ou les variable(s) de réponse.

### II.3)e) Etape n°5 : Analyse des résultats expérimentaux

Tout d'abord, on « examinera les conditions d'expérimentation [et] les résultats de ces essais » [GOUPY, 2013]. On utilisera un outil statistique (analyse de la variance, régression multilinéaire) à l'aide ou non d'un logiciel adapté. Cette analyse permettra d'identifier les facteurs significatifs et de créer un modèle prédictif.

### II.3)f) Etape n°6 : Validation des résultats

Ce modèle prédictif est confronté à de nouveaux résultats expérimentaux pour valider ou non sa pertinence.

### II.3)g) Etape n°7 : Connaissances acquises

Cette étape consiste à tirer les leçons de notre plan d'expériences, tant dans sa réalisation que dans les résultats qu'il a générés. Plusieurs questions se posent alors : Doit-on poursuivre notre étude ? Doit-on envisager un autre modèle, d'autres facteurs, d'autres interactions ? Doit-on mettre en forme nos résultats, formuler nos conclusions et recommandations et les communiquer à nos collaborateurs ?

## II.4) Principaux types de plans d'expériences

Il existe un grand nombre de types de plans d'expériences ; les présenter tous ici n'est pas notre objectif. La diversité des plans d'expériences peut s'envisager selon plusieurs angles (objectifs, nombre et type de facteurs, contraintes, ...) et ainsi plusieurs classifications sont observables dans la littérature. Par exemple, l'AFNOR propose une classification<sup>1</sup> qui distingue cinq grandes catégories de plans d'expériences [AFNOR, 2017] :

- les plans de criblage : quand un procédé est susceptible d'être gouverné par un grand nombre de facteurs, on utilise ce type de plan afin d'identifier rapidement les facteurs les plus influents. On peut alors ensuite se concentrer sur ceux-ci dans la poursuite de notre étude.
- les plans de modélisation : on emploie ce type de plan lorsque l'on souhaite modéliser un procédé, c'est-à-dire établir un modèle prédictif caractéristique de ce procédé.
- les plans d'optimisation : à partir d'un procédé déjà bien connu, on peut utiliser ce type de plan pour l'optimiser, c'est-à-dire préciser les conditions opératoires qui améliorent la réponse de ce procédé.
- les plans de robustesse : ces plans permettent d'analyser la robustesse d'un procédé dans des conditions d'usage de routine ; autrement dit on peut s'assurer de sa capacité ou de son incapacité à supporter des variations légères des valeurs des facteurs qui le gouvernent sans que cela ne porte atteinte à ses réponses.
- les plans de mélange : ils se caractérisent par la contrainte fondamentale des mélanges. La somme des teneurs des différents composants d'un mélange est égale à 100% ; par exemple, fixer la teneur de deux composants dans un mélange de trois composants nous impose la valeur de la teneur du troisième et dernier constituant.

Dans le domaine de la formulation pharmaceutique, ce sont sans doute les plans de mélange qui sont les plus fréquemment rencontrés. Ils ont par exemple montré leur intérêt dans le développement de comprimés nécessitant une étape de granulation. L'émergence du concept « *From powder to tablet* » ne bouleversera pas cet état de fait.

---

<sup>1</sup> La classification proposée ici est en réalité celle qui figurait dans la norme AFNOR FD X 06-081 de 2003. La révision de cette norme en juin 2017 a conduit à quelques modifications dans cette classification.



### III. Un nouveau concept : « *From powder to tablet* »

La production de comprimés dans l'industrie pharmaceutique se compose généralement des étapes suivantes :

- pesée des matières premières
- mélange
- granulation humide
- séchage
- compression

Produire des comprimés en continu sans aucune interruption entre ces différentes étapes, tel est l'esprit du concept « *From powder to tablet* ». Les paragraphes suivants explicitent quelques points importants pour aborder ce concept ; à savoir :

- la granulation
- l'extrusion
- la Distribution des Temps de Séjour
- la production en continu (*continuous manufacturing*).

#### III.1) Granulation

D'après Saleh et Guigon, « le terme 'granulation' inclut tout procédé dans lequel des fines particules solides (...) sont assemblées pour former des particules de plus grosses tailles » [SALEH & GUIGON, 2009a]. Dans le monde pharmaceutique, la granulation est une opération largement utilisée [WEHRLÉ, 2012] qui a pour but de « transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grains » [LE HIR, CHAUMEIL & BROSSARD, 2009]. L'état granulé présente de nombreux avantages :

- il assure un meilleur maintien de l'homogénéité d'un mélange pulvérulent,
- il assure un bon écoulement, rapide et régulier,
- il réduit l'émanation de poussières dues à la dissémination de poudres finement divisées
- et, selon les excipients choisis, il améliore la porosité, l'aptitude à la compression, ...

On rencontre principalement deux méthodes de granulation : la granulation sèche et la granulation humide.

### III.1)a) Granulation sèche

La granulation sèche comporte une étape de compression. On forme des briquettes ou des plaques qui seront ensuite broyées et les grains obtenus seront tamisés. Cette première méthode est choisie lorsque le principe actif présent dans une poudre est sensible à la chaleur et/ou à l'humidité. Elle nécessite l'emploi d'un liant sous forme de poudre sèche.

### III.1)b) Granulation humide

La granulation humide comporte quant à elle quatre étapes. Une poudre subit un mouillage : un liquide de mouillage est ajouté à cette poudre. Ce liquide est souvent une solution contenant un liant. Parfois, il s'agit seulement d'un solvant, notamment lorsqu'un liant est déjà présent dans le mélange de poudres à granuler. Vient ensuite l'opération de granulation proprement dite qui met en jeu des mécanismes de liaison et des mécanismes de croissance. On distingue quatre états du granulé au cours de cette étape [Figure 2, SALEH & GUIGON, 2009a & WEHRLÉ, 2012] :

- l'état pendulaire : en début de granulation, des ponts liquides se forment et occupent progressivement de plus en plus d'espace
- l'état funiculaire : ces ponts liquides commencent à coalescer
- l'état capillaire : tous les ponts liquides se réunissent, le liquide forme une phase continue
- l'état dispersé : le liquide est présent en quantité trop importante, les particules forment une suspension liquide, elles ne sont plus maintenues ensemble ; cette situation n'est jamais désirée dans une granulation humide. La quantité de liquide de mouillage à ajouter doit donc être définie avec soin.

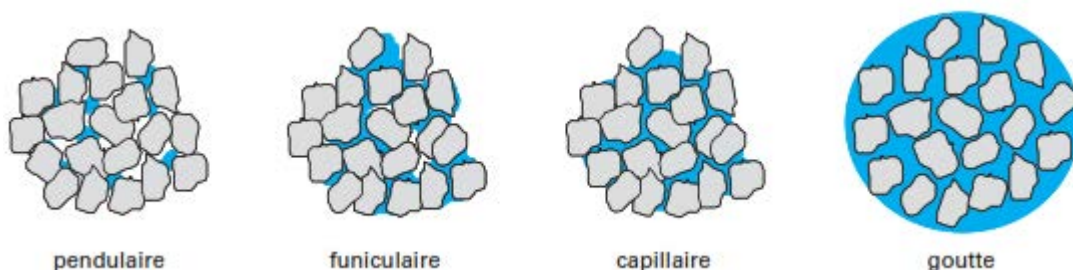


Figure 2 : Les quatre états du granulé au cours d'une opération de granulation humide [SALEH & GUIGON, 2009a]

Enfin, les grains sont séchés (les ponts liquides deviennent des ponts solides) puis tamisés.

Il existe quatre grands types d'appareillage permettant de réaliser une granulation humide :

- le mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement
- le granulateur à lit d'air fluidisé
- le granulateur en tambour rotatif
- l'assiette granulatrice.

Une brève description de ces équipements est proposée dans les paragraphes ci-dessous.

#### Le mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement

Dans un mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement, un effet de cisaillement, assuré par une action mécanique, permet de mélanger des poudres, de répartir le liquide de mouillage et de densifier les particules tout en leur conférant une forme sphérique. Cette technique permet donc d'obtenir des grains compacts et de forme régulière.

Pour ce faire, on place une quantité de poudre définie dans une cuve munie d'un agitateur et d'un émotteur. Un système de buses permet l'ajout d'un liquide de mouillage (Figure 3).

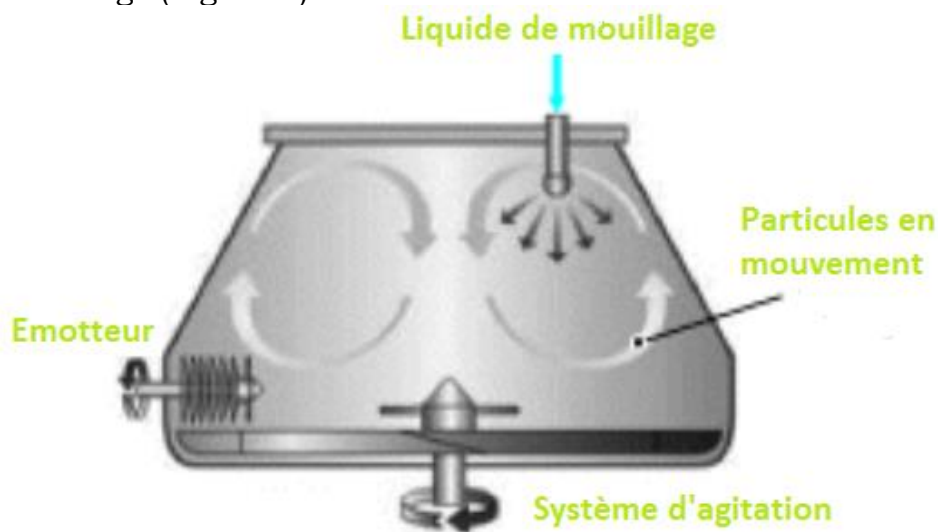


Figure 3 : Mélangeur - granulateur à fort taux de cisaillement [SALEH & GUIGON, 2009b]

#### Le granulateur à lit d'air fluidisé

La granulation en lit d'air fluidisé est un procédé complexe qui met en contact trois phases : solide, liquide et gaz. En effet, un lit de particules solides est mis en suspension par un courant d'air chaud et une solution de granulation est pulvérisée. Ce liquide de mouillage est pulvérisé au-dessus, au milieu ou en bas du lit de poudre (Figure 4).

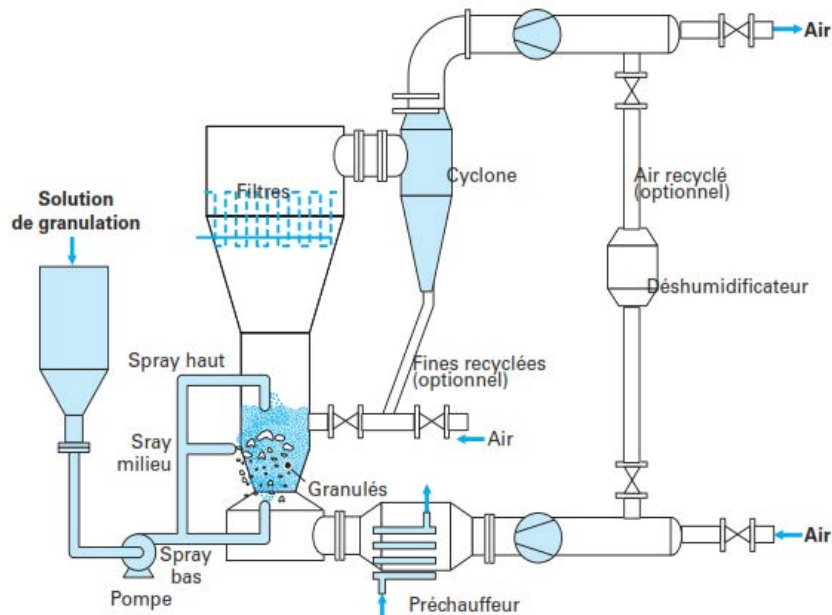


Figure 4 : Granulateur à lit fluidisé [SALEH & GUIGON, 2009b]

La croissance des grains est assurée par deux mécanismes, à savoir un recouvrement de surface et un phénomène d'agglomération. Les grains obtenus sont, en général, moins compacts et ont une forme moins régulière que ceux issus d'une production via un granulateur à fort taux de cisaillement [SALEH & GUIGON, 2009b].

### Le granulateur en tambour rotatif

Un granulateur en tambour rotatif est constitué d'une enveloppe cylindrique qui tourne sur des supports (Figure 5). Cette enveloppe est légèrement inclinée par rapport à l'horizontale. Les particules solides à granuler progressent de l'extrémité la plus élevée vers l'extrémité la plus basse. Au cours de ce passage d'une extrémité à l'autre, un liquide de mouillage est pulvérisé de façon progressive. Des mécanismes de nucléation, de coalescence et de recouvrement en surface assurent la formation des granules.

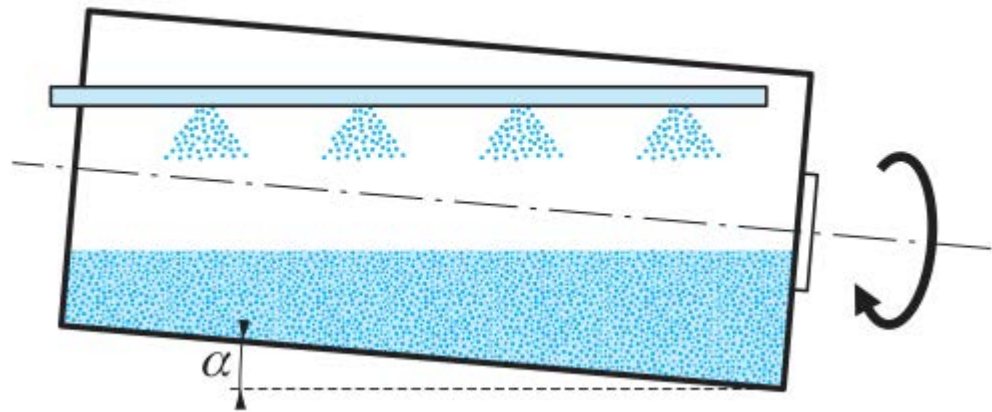


Figure 5 : Granulateur en tambour rotatif [SALEH & GUIGON, 2009a]

### L'assiette granulatrice (ou plateau tournant)

Une assiette granulatrice est constituée d'un plateau circulaire à rebord qui tourne autour d'un axe central incliné de 30 à 70° environ (Figure 6). Des particules solides sont disposées sur ce plateau. Un réglage précis de l'angle d'inclinaison et de la vitesse de rotation doit permettre un bon étalement et un roulement des particules. Un liquide de mouillage est pulvérisé sur les particules en mouvement. Les mécanismes de croissance des grains sont similaires à ceux mis en jeu dans un granulateur en tambour rotatif.

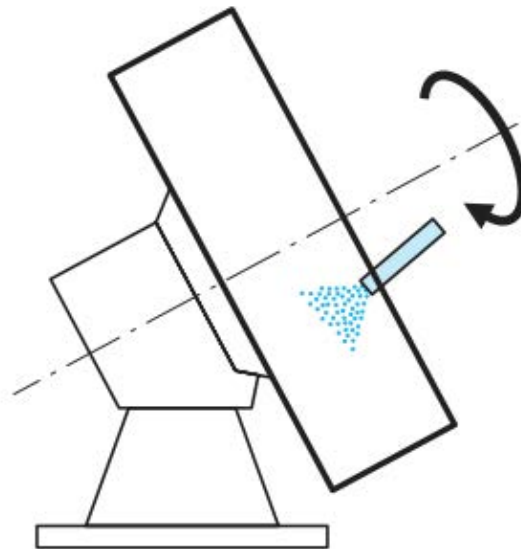


Figure 6 : Assiette granulatrice [SALEH & GUIGON, 2009a]

Toutes ces technologies conduisent à des grains qui peuvent former un produit fini. Ces grains peuvent aussi constituer un produit semi-fini qui sera enrobé ou qui entrera dans la fabrication de comprimés. La granulation

humide, en tant qu'étape en amont de la compression, est encore classiquement un procédé *batch* dans l'industrie pharmaceutique et n'est pas intégrée dans une ligne de production de comprimés fonctionnant de façon pleinement continue. Des technologies sont en cours de développement afin de modifier cette opération unitaire et de l'insérer dans un processus continu. Certaines d'entre elles reposent sur un procédé d'extrusion [SALEH & GUIGON, 2009b].

## III.2) Extrusion

### III.2)a) Éléments matériels

Le procédé d'extrusion est une « technique de transformation au sein d'un système vis/fourreau qui permet l'élaboration de produits finis ou semi-finis » [NIGEN, 2006 et VERGNES & CHAPET, 2001]. Toutes les extrudeuses sont caractérisées par le rapport entre la longueur du fourreau et le diamètre des vis  $L/D$ . On distingue l'extrusion mono-vis de l'extrusion bi-vis en fonction du nombre de vis et de la forme du fourreau. Seule l'extrusion bi-vis sera présentée ci-dessous.

Une extrudeuse bi-vis se compose de deux vis sans fin généralement parallèles enfermées dans un fourreau. La température de cet ensemble vis/fourreau peut être réglée à l'aide d'un système de chauffage et d'un système de refroidissement. Les matières à traiter sont introduites à l'aide de dispositifs d'alimentation : dispositif doseurs pour les solides, pompes pour les liquides. La rotation des vis est assurée par un moteur. Le sens de rotation des vis et leur interpénétration (Figure 7) permet de classer les extrudeuses bi-vis :

- les vis sont dites corotatives si elles tournent dans le même sens, contrarotatives dans le cas d'une rotation en sens opposé
- les vis sont dites « interpénétrées lorsque le filet de l'une pénètre plus ou moins profondément dans le chenal de la vis voisine » [VERGNES & CHAPET, 2001].

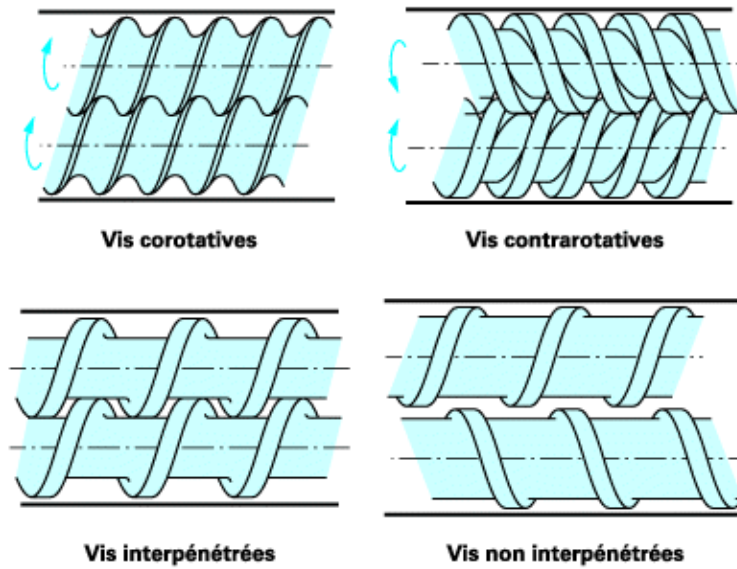


Figure 7 : Les principales configurations des extrudeuses bi-vis (VERGNES & CHAPET, 2001)

D'autres critères de caractérisation peuvent être pris en compte, notamment la modularité des vis : « une vis modulaire est constituée d'éléments indépendants que l'on peut agencer comme l'on veut le long des axes des vis pour constituer un profil » [VERGNES & CHAPET, 2001]. Les éléments les plus fréquemment rencontrés sont de deux types :

- les éléments de convoyage : ils permettent de transporter la matière (Figure 8)

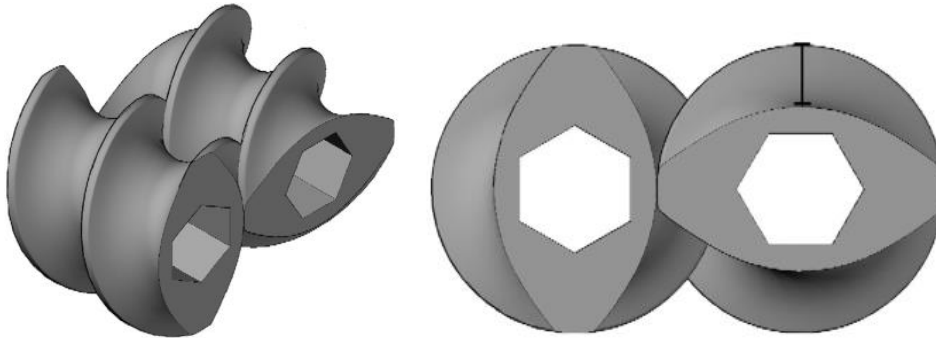


Figure 8 : Éléments de convoyage

- les éléments de malaxage ou de mélange : ils mélangent et cisailent la matière à traiter ; ils peuvent être placés à différents angles selon le cisaillement désiré (Figure 9).

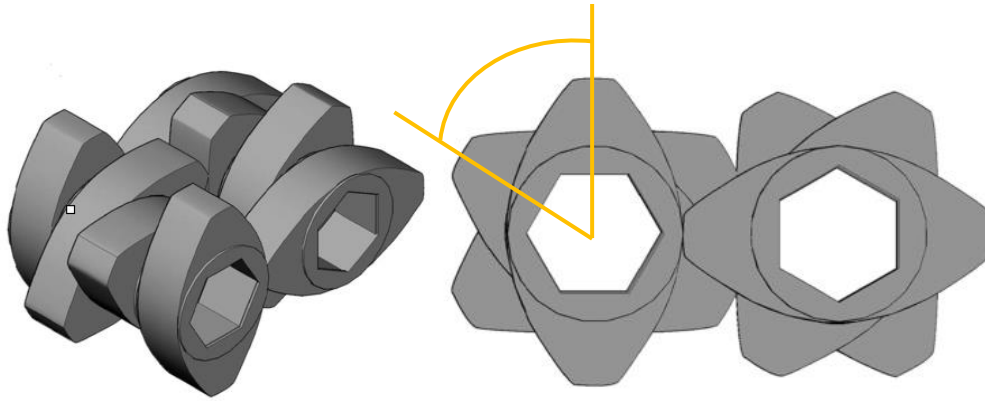


Figure 9 : Eléments de malaxage ou de mélange

L'effet de déplacement positif des vis interpénétrées génère le mouvement de la matière jusqu'à l'extrémité aval de l'extrudeuse où est le plus souvent placée une filière. C'est un dispositif de mise en forme de la matière. L'extrusion est très répandue dans l'industrie des polymères pour la fabrication de fils, de tubes,... et dans l'industrie agroalimentaire pour l'élaboration de produits à base de céréales notamment [AINSWORTH, IBANOGLU & HAYES, 1997 & NIGEN, 2006]. Elle est peu présente dans l'industrie pharmaceutique. C'est surtout le procédé d'extrusion à chaud (*hot melt extrusion*) qui y a été mis en avant ces trente dernières années. Mais de nos jours, c'est la granulation par extrusion qui suscite le plus d'intérêt.

### III.2)b) Extrusion à chaud

D'après le Dictionnaire des Sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Académie nationale de Pharmacie, l'extrusion à chaud est un « procédé utilisé pour disperser ou dissoudre une substance active dans une matrice (souvent polymérique ou lipidique) par extrusion à température élevée et sous pression. Le mélange substance active – excipient est généralement transporté au sein d'un fourreau cylindrique grâce à une ou deux vis sans fin, la température étant réglable aux différents modules de ce fourreau. À l'extrémité de ce dernier, la masse est forcée à travers une filière comportant un orifice de géométrie et de taille bien définies (...). Le but peut être la préparation de formes galéniques à libération contrôlée (substance active piégée dans une matrice lipophile) ou l'augmentation de la solubilité apparente (substance active dissoute dans un polymère hydrophile). [L'extrusion] est utilisée pour la fabrication de granulés, de sphéroïdes, de comprimés ou d'implants » [Académie nationale de Pharmacie, 2016].

L'extrusion à chaud a émergé au sein de l'industrie pharmaceutique, ceci pour la production de diverses formes galéniques : implants ophtalmiques ou non, systèmes transdermiques, pellets... [REPKA, BATTU, UPADHYE *et al.*, 2007]. La technique d'extrusion – sphéronisation est la méthode la plus populaire pour produire des pellets [VERVAET, BAERT & REMON, 1995].

L'extrusion à chaud présente certains intérêts. C'est une opération unitaire continue (*cf III.4 Modes de production : Batch versus continuous manufacturing*) sans solvant (les étapes ultérieures de séchage ne sont donc



pas nécessaires), peu coûteuse et qui a une faible empreinte écologique. Sa principale et non négligeable faiblesse réside dans le fait qu'on ne peut l'utiliser dans la production de médicaments contenant une substance thermolabile [THIRY, KRIER & EVRARD, 2015]. Pour autant, les progrès techniques ont permis d'améliorer les équipements et d'élargir considérablement la liste des substances actives pouvant être extrudées à chaud ces vingt dernières années [CROWLEY, ZHANG, REPKA *et al.*, 2007].

La qualité d'un médicament produit par une opération d'extrusion à chaud dépend de nombreux paramètres de procédé. La température tout au long du fourreau, la vitesse de rotation de la ou les vis, la ou leur configuration et taille, ainsi que le débit d'alimentation sont parmi les plus critiques. À cela s'ajoute bien évidemment le choix important des excipients. On doit faire en particulier attention à la nature de la matrice polymérique choisie et à son affinité avec la substance active, en particulier lorsqu'il s'agit d'améliorer la biodisponibilité d'une substance active faiblement soluble. Il a été estimé que près de 40% des nouvelles entités moléculaires présentaient une biodisponibilité réduite en raison de leur faible solubilité dans l'eau. Bon nombre d'auteurs ont montré que l'extrusion à chaud pouvait améliorer la biodisponibilité de telles molécules en formant des dispersions [CROWLEY, ZHANG, REPKA *et al.*, 2007, VYNCKIER, DIERICKX, VOORSPOELS *et al.*, 2014 & TIWARI, PATIL & REPKA, 2016].

Concernant le travail de transposition d'échelle d'une opération d'extrusion à chaud, deux facteurs sont à considérer avec précision : l'énergie mécanique spécifique et le temps de séjour [THIRY, KRIER & EVRARD, 2015]. L'étude de la Distribution des Temps de Séjour a une grande importance dans le procédé d'extrusion des polymères. « La connaître est particulièrement pertinent dans la zone de pompage où le polymère est entièrement fondu et donc susceptible de se dégrader » [NIGEN, 2006]. De plus, « une estimation précise du temps de séjour moyen (...) à travers une extrudeuse de plastification est critique pour la mise en œuvre des systèmes de commande de rétroaction » [GAO, WALSH, BIGIO *et al.*, 2000]. La DTS a également toute son utilité dans les procédés d'extrusion de l'industrie agroalimentaire. Par exemple, Ainsworth *et al.* ont étudié l'influence de paramètres de procédé sur l'extrusion du tarhana à l'aide de cet outil [AINSWORTH, IBANOGLU & HAYES, 1997]. L'étude de la DTS au sein d'une extrudeuse pharmaceutique est elle aussi pertinente. C'est pourquoi le concept de DTS est explicité dans le paragraphe suivant.

### III.3) Distribution des Temps de Séjour (DTS)

Un des moyens pour caractériser l'écoulement global d'un produit dans un système a été développé par Danckwerts dans les années 1950 [DANCKWERTS, 1953]. Il s'agit du concept de Distribution des Temps de Séjour. Conçu à l'origine pour les systèmes fluides, il peut aussi être employé dans l'étude de l'écoulement de solides divisés dans des procédés continus. Dans un réacteur, chaque molécule a un caractère spécifique : on lui confère

un âge (temps qui s'est écoulé depuis son entrée dans le réacteur) et une espérance de vie (temps qui lui reste à passer dans le réacteur). Par addition de ces deux éléments, on obtient le temps de séjour  $t_{\text{sejour}}$  (ou  $t_s$ ) de cette particule au sein de ce réacteur, c'est-à-dire le temps qu'elle y aura passé. Danckwerts propose « une approche systémique de ce problème [d'écoulement] en définissant des fonctions de distribution aisément accessibles à l'expérience » [VILLERMAUX, 1993]. Un traceur est injecté en entrée d'un réacteur au temps  $t = 0$ . Trois contraintes gouvernent le choix d'un traceur :

- un traceur doit présenter des propriétés d'écoulement similaires à celles du fluide (ou solide divisé) étudié,
- il doit être inerte vis-à-vis de ce fluide
- il doit être facilement détectable.

Un compromis entre ces trois exigences doit bien souvent être fait. La nature des traceurs disponibles est diverse ; on citera les traceurs colorés, chimiques, magnétiques, radioactifs, thermiques,...auxquels sont associées des méthodes de détection (suivi spectroscopique, thermique, magnétique, colorimétrique, conductimétrique, ....) [CAVAILLES, 2016]. Une fois judicieusement choisi, le traceur peut être injecté selon plusieurs techniques dont les deux principales sont les suivantes :

- le mode par injection - impulsion consiste à injecter, à l'entrée du réacteur et sur un temps très court, une quantité donnée et faible de traceur. On tend à se rapprocher d'une injection - impulsion de type Dirac.
- le mode par injection - échelon consiste à faire varier brusquement la concentration d'entrée du traceur d'une concentration  $C$  à une valeur définie.

La concentration de ce traceur en sortie du réacteur considéré est suivie et nous donne la fonction  $C(t)$ . La fraction de débit qui sort du système entre  $t_s$  et  $t_s + dt_s$  contient les molécules traçantes dont le temps de séjour est  $t_s$ . Ainsi la fonction  $C(t_s)$  est une représentation de la Distribution des Temps de Séjour.

À proprement parler, une Distribution de Temps de Séjour se définit par sa fonction  $E(t_s)$  (équation et Figure 10), telle que  $E(t_s)dt_s$  est « la fraction du débit de sortie contenant des molécules d'âge compris entre  $t_s$  et  $t_s + dt_s$  » [VILLERMAUX, 1993] :

$$E(t_s) = \frac{C(t_s)}{\int_0^{+\infty} C(t_s)dt_s} \text{ et } \int_0^{+\infty} E(t_s)dt_s = 1.$$

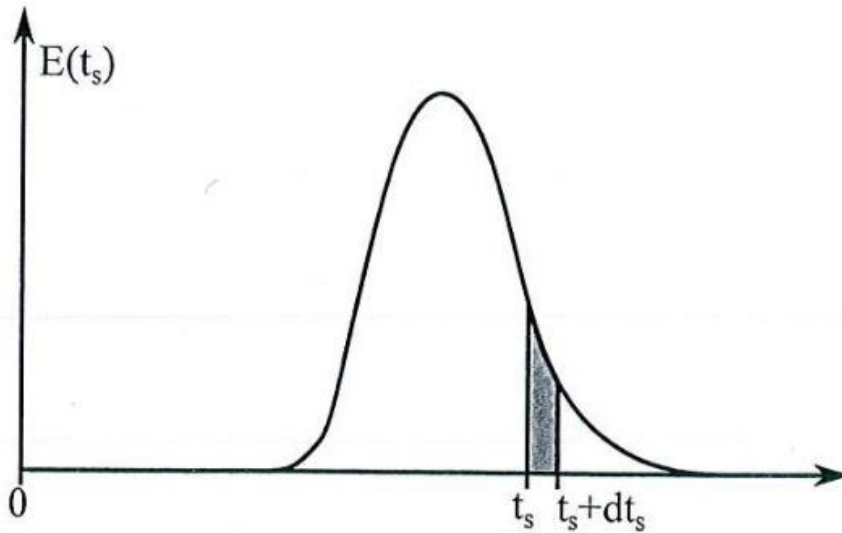


Figure 10 : Profil de Distribution des Temps de Séjour [VILLERMAUX, 1993]

Cette fonction peut aussi être présentée sous sa forme cumulative  $F(t_s)$  :

$$F(t_s) = \int_0^t E(t_s) dt_s$$

À partir de ces fonctions, on peut déterminer des paramètres caractéristiques comme le moment d'ordre  $n$  noté  $\mu_n$  :

$$\mu_n = \int_0^{+\infty} t_s^n E(t_s) dt_s$$

Ce sont les moments d'ordre un et d'ordre deux qui sont les plus intéressants. Le premier correspond au temps de séjour moyen  $\bar{t}_s$  :

$$\bar{t}_s = \mu_1 = \int_0^{+\infty} t_s E(t_s) dt_s$$

Ensemble, ils permettent de calculer la variance de la distribution  $\sigma^2$  :

$$\sigma^2 = \mu_2 - \mu_1^2 = \int_0^{+\infty} t_s^2 E(t_s) dt_s - \left( \int_0^{+\infty} t_s E(t_s) dt_s \right)^2$$

La variance informe de l'importance de la dispersion axiale des molécules au sein d'un procédé.

L'allure des courbes elle-même a son intérêt. Elle permet de caractériser l'écoulement dans un réacteur réel par comparaison avec des profils générés pour des réacteurs idéaux. Ce travail de comparaison s'effectue à l'aide de logiciels adaptés. Ces derniers proposent de créer des modèles à partir de réacteurs ou d'associations de réacteurs idéaux, principalement le réacteur piston (RP) et le réacteur parfaitement agité (RPA).

L'écoulement au sein d'un réacteur piston se caractérise par la progression de tranches de volume  $dV_R$  parallèles et qui n'échangent pas de matières entre elles (Figure 11).

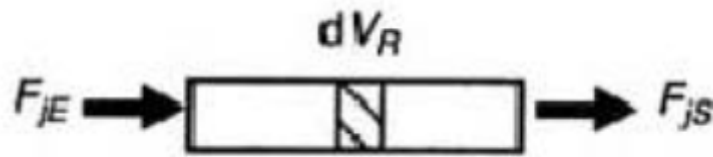


Figure 11 : Réacteur piston [VILLERMAUX, 1994]

La composition du mélange réactionnel au sein d'un réacteur parfaitement agité est uniforme à chaque instant. Le courant de sortie  $F_{JS}$  a la même composition que le mélange réactionnel. La figure 12 montre un RPA continu.

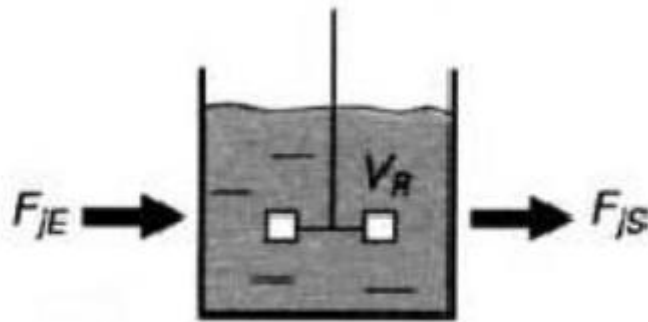


Figure 12 : Réacteur Parfaitement Agité continu [VILLERMAUX, 1994]

Les notions de granulation, d'extrusion et de DTS sont fondamentales pour expliquer le concept « *From powder to tablet* ». Mais son essence même réside avant toute chose dans l'idée de production en continu (*continuous manufacturing*) explicitée ci-dessous.

### III.4) Modes de production : batch versus continuous manufacturing

Dans l'industrie pharmaceutique, on rencontre peu de procédés de production fonctionnant pleinement selon un mode continu (*continuous manufacturing*). « Même pour la production de comprimés (la forme galénique la plus populaire), peu de lignes de production en continu ont été introduites ; on notera tout de même que plusieurs opérations (compression, conditionnement, ...) peuvent être réalisées en mode continu dans une telle ligne » [VERVAET & REMON, 2005].

L'immense majorité des productions est actuellement réalisée selon le mode *batch*, c'est-à-dire de façon non continue ; à chaque étape, des matières premières sont introduites dans un système en début d'opération et on

recupère un produit en fin d'opération. Après des décennies de fonctionnement en mode *batch*, l'industrie pharmaceutique commence à se tourner vers une production en continu. Dans un procédé en continu, les matières premières et les produits sont simultanément introduits et retirés d'un système. La figure suivante provient d'un document de communication émis par un représentant de la *FDA* lors d'un meeting de l'*International Foundation for Process Analytical Chemistry (IFPAC)*. Elle illustre la différence entre deux modes de production (Figure 13) :

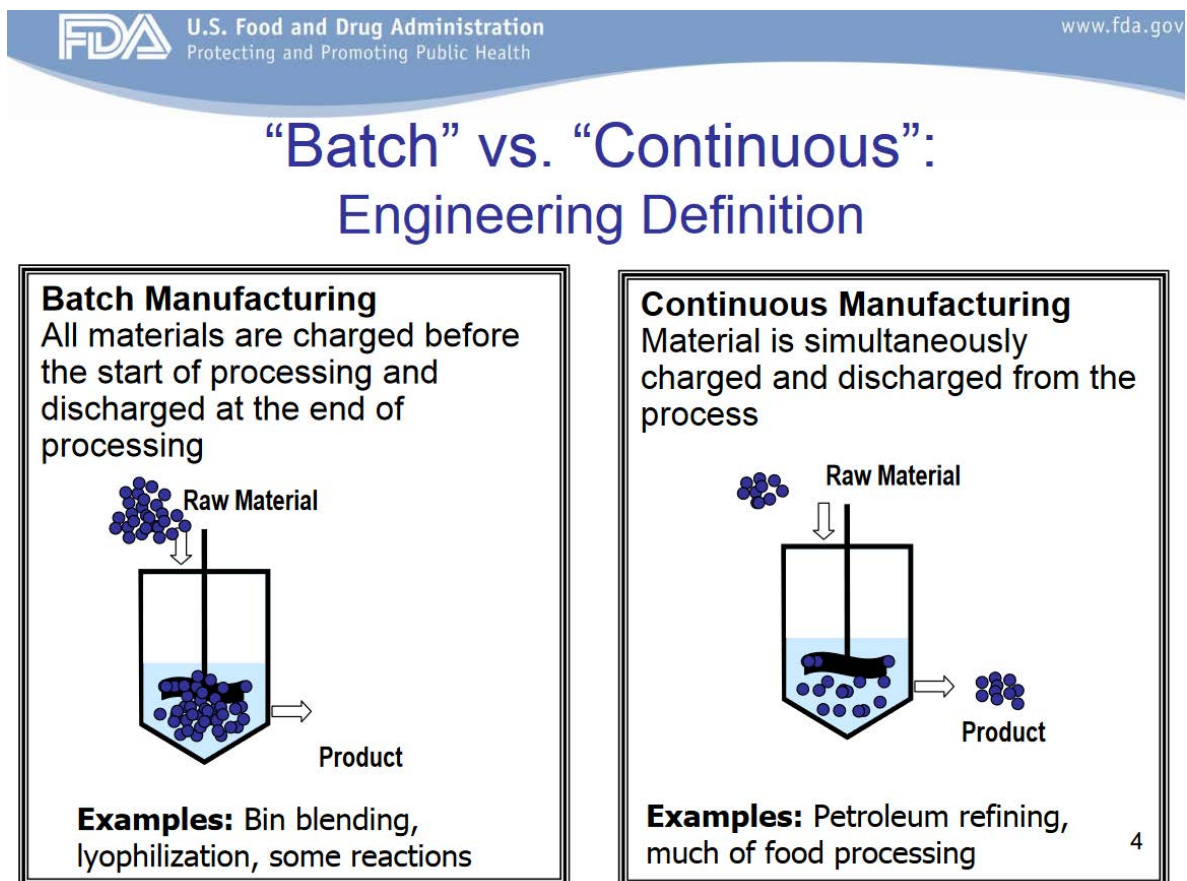


Figure 13 : Différence entre les modes batch et continu (définition) [CHATTERJEE, 2012]

Ce concept de « *continuous manufacturing* » n'est pas une idée nouvelle ; pour preuve, Popov évoque la possibilité pour l'industrie pharmaceutique de produire en continu dès 1973. S'il reconnaît que le passage vers un mode continu d'un procédé pharmaceutique multi-étapes et à faible tonnage présente quelques difficultés, il affirme clairement que l'industrie pharmaceutique pourrait en tirer profit [POPOV, 1973]. C'est en effet ce que l'on observe près de quarante ans plus tard. La *FDA* approuve en 2016 les changements dans le procédé de fabrication du PREZISTA® (darunavir<sup>2</sup>). Une seule ligne de production en continu rassemble désormais les opérations de pesée, de broyage, de mélange, de compression directe et d'enrobage. La filiale Janssen de Johnson & Johnson, qui produit

<sup>2</sup> Le darunavir appartient à la famille des Antiviraux à Action Directe (AAD) ; c'est un inhibiteur de la protéase du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) de type 1. Il est utilisé dans la prise en charge d'infections par ce type de virus. [CNHIM, 2016a]

ce médicament, constate déjà plusieurs intérêts au passage d'un mode *batch* vers un mode continu dans la production de ce médicament. Par exemple, l'espace de production se réduit de sept salles à deux quand le temps de production passe de deux semaines à une seule journée [PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY EDITORS, 2016, YU, 2016 & SCHWARTZ, 2017]. Ce procédé est donc plus rapide, plus économique, génère moins de déchets<sup>3</sup>, de pertes... sans que la qualité du produit ne s'en trouve altérée. Ce résultat est le fruit de plusieurs années de travail en collaboration avec des universités et les autorités du médicament.

D'autres grands laboratoires ont mené des travaux similaires : Novartis, par exemple, a fondé en partenariat avec le *Massachusetts Institute of Technology (MIT)* le *Novartis – MIT Center for Continuous Manufacturing* en 2007 ; ceci en intégrant dès le début de ce projet les autorités européennes et américaines du médicament [GARGUILO, 2017 (a, b, c) & PHARMAFILE, 2017]. Dix ans plus tard, la société *Continuous Pharmaceuticals* naît de cette collaboration et propose des systèmes de production en continu partant de la synthèse d'un principe actif jusqu'au conditionnement d'un médicament<sup>4</sup>.

Si le passage d'un mode *batch* vers un mode continu est possible, le développement de procédés en continu dès l'origine l'est tout autant. C'est selon cette approche qu'ont récemment travaillé par exemple les laboratoires *Vertex Pharmaceuticals* : la production du médicament *Orkambi®* (lumacaftor/ivacaftor<sup>5</sup>) s'opère selon un procédé en continu depuis juillet 2015 [YU, 2016].

De nombreux auteurs énumèrent déjà les avantages et inconvénients de la production en continu par rapport aux procédés en *batch*. L'atout principal de la production en continu sur les procédés *batch* réside dans les étapes de transposition d'échelle (*scale-up*). Le passage d'une production en petite quantité vers une production industrielle nécessite des études longues et coûteuses pour un procédé *batch* ; parfois, elles n'aboutissent pas au résultat escompté. À l'inverse, il suffit de laisser fonctionner un procédé en continu sur un temps plus long avec les mêmes paramètres pour réussir ce changement d'échelle. Ainsi, un procédé en continu pourrait fournir des lots cliniques tout aussi bien que des lots industriels en n'agissant que sur le temps de production [LEE, 2017 & VERVAET & REMON, 2005]. Des gains en termes d'énergie et d'espace se profilent alors : l'emploi de multiples et volumineux équipements peut être évité.

---

<sup>3</sup> En 2005, plusieurs laboratoires pharmaceutiques se sont joints à une division de l'*American Chemical Society (ACS)* pour fonder l'*ACS GCI Pharmaceutical Roundtable*. Cette organisation, qui promeut la chimie verte et l'ingénierie verte dans l'industrie pharmaceutique, considère la production en continu comme « l'un des domaines de recherche les plus prometteurs pour mettre en place une industrie pharmaceutique propre et durable » [POECHLAUER, MANLEY, BROXTERMAN *et al.*, 2012].

<sup>4</sup> Nous traitons ici du concept « *From Powder to Tablet* », autrement dit de la production secondaire en continu de comprimés. Il faut voir dans les travaux de la société *Continuous Pharmaceuticals* et de bien d'autres auteurs une extension de ce concept jusqu'à la production primaire : toute la production d'un médicament depuis la synthèse de la substance active jusqu'au conditionnement est réalisée en continu.

<sup>5</sup> L'association lumacaftor/ivacaftor est un médicament correcteur et potentialisateur de la protéine CFTR. Il est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez des patients de plus de 12 ans homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. [CNHIM, 2016b]

Une production plus rapide est possible comme nous l'avons vu précédemment à travers l'exemple de la production du darunavir. D'après un document édité par une institution américaine, *The Center for Health Policy at Brookings*, les États-Unis ont connu une hausse sans précédent des pénuries<sup>6</sup> et des rappels de lot de médicaments au cours de la dernière décennie. « La majorité de ces pénuries et rappels est due à des défauts de qualité de fabrication » d'après ce même document. *The Center for Health Policy at Brookings* prend part à la promotion du *continuous manufacturing* dans le secteur pharmaceutique. La production en continu est considérée comme l'une des « stratégies qui améliore la flexibilité, la fiabilité et la qualité de la production pharmaceutique » [*The Center for Health Policy at Brookings*, 2015]. Ainsi, les industriels pourraient répondre plus facilement aux fluctuations de la demande du marché, éviter les surplus et, dans l'idéal, faire face sans problème à des ruptures de stock grâce à la production en continu [LEE, 2017].

Par ailleurs, les procédés en continu sont plus adaptés aux Technologies Analytiques des Procédés. Le temps de développement d'une stratégie de contrôle serait donc réduit [SEEM, ROWSON, INGRAM *et al.*, 2015]. La facilité d'automatisation, la capacité d'ajustement en temps réel et la réduction des manipulations des matériaux sont d'autres avantages de la production en continu.

Tous ces intérêts majeurs sont mis au service de la qualité du produit. L'élimination des pauses entre les différentes étapes et la réduction des manipulations des matières premières et des produits par le personnel au sein d'un procédé permettent de le rendre plus sûr [YU, 2016].

Si les laboratoires pharmaceutiques s'intéressent à la production en continu, c'est donc avant tout pour réduire leurs coûts de production et le temps de mise sur le marché (*time-to-market*) de leurs produits sans pour autant compromettre leur qualité.

Dans le domaine de la granulation par extrusion, et plus largement dans le concept de production en continu « *From powder to tablet* », quatre grands domaines d'études concentrent les efforts des chercheurs et développeurs [TEZYK, MILANOWSKI, ERNST & LULEK, 2016] :

- l'influence des paramètres de procédé et de formulation sur les propriétés des produits semi-finis et finis,
- l'implantation d'outils de contrôle *PAT*,
- les systèmes de gestion et de suivi du flux de matière tout au long d'un procédé
- et le développement de méthodes d'évaluation et de modélisation.

Nous présentons ci-dessous quelques travaux issus de la littérature pour chacun de ces thèmes.

---

<sup>6</sup> En février 2017, la FDA observait un risque élevé de pénurie pour près de 300 médicaments [PADMANABHAN, 2017].

### III.4)a) Paramètres de procédé et de formulation relatifs à la granulation par extrusion

La granulation par extrusion est gouvernée par un grand nombre de paramètres de procédé et de formulation qui ont une influence sur les propriétés des grains produits. Beaucoup de chercheurs se sont intéressés à :

- la géométrie des vis et de l'extrudeuse, notamment à travers
  - la configuration des vis
  - les éléments de convoyage : pas et longueur
  - les éléments de mélange : épaisseur et angle
- des paramètres de procédé ou de formulation, que sont
  - le ratio liquide-solide  $L/S$
  - les propriétés des matières premières (poudres et liquide de mouillage)
  - les positions de l'alimentation en matières premières
  - la vitesse de rotation des vis
  - le niveau de remplissage du fourreau
- les réponses du procédé et les caractéristiques des produits, notamment :
  - le couple
  - la DTS
  - la distribution granulométrique
  - la porosité et la densité des grains
  - les propriétés des comprimés réalisés à partir des grains produits : dureté, dissolution, friabilité

Les paragraphes ci-dessous exposent les principaux résultats issus de leurs recherches.

#### Géométrie des vis et de l'extrudeuse

Selon Djuric et Kleinebudde, une diminution du pas des éléments de convoyage conduit à l'augmentation des proportions de grains de très petite taille et de très grande taille. Une distribution hétérogène des poudres entre des éléments de convoyage adjacents favoriserait à la fois la formation de « bouchons surgranulés » et la réduction de la granulation [DJURIC & KLEINEBUDDE, 2008]. Toujours selon ces auteurs, une augmentation de ce pas est corrélée à une diminution lente de la porosité des grains. Par ailleurs, Thompson et Sun ont montré que la production de grains en n'employant que des éléments de convoyage était possible. La distribution granulométrique était alors bimodale et une grande proportion des grains étaient des fines [THOMPSON & SUN, 2010].

Concernant les éléments de mélange, Vercruyse *et al.* ont montré que leur angle n'avait pas une influence significative sur la distribution granulométrique ; à l'inverse de leur nombre. Une augmentation du nombre



d'éléments de mélange génère une augmentation de la proportion des particules de grande taille et une diminution de celle des fines. Cela conduit également à une production de grains plus denses et ayant un temps de dissolution plus long. Par ailleurs, plus le nombre de ces éléments est grand, plus la chaleur au sein du fourreau sera grande et moins les grains produits seront friables. L'espace entre des éléments de mélange adjacents serait un facteur crucial pour la morphologie des grains. Il est suggéré que l'épaisseur de ces éléments contrôle la taille des grains dans une zone de mélange. La porosité des grains est similaire quel que soit l'angle des éléments de mélange choisi [VERCRUYSSSE, CORDOBA DIAZ, PEETERS *et al.*, 2012].

Enfin, l'insertion d'éléments de convoyage après une zone de mélange réduit la proportion de grains de grande taille et des corrélations ont été établies entre le nombre d'éléments de mélange et le couple [KOSTER & THOMMES, 2010].

### Ratio $L/S$ et alimentation en liquide de mouillage

La distribution granulométrique de grains produits par extrusion est classiquement bimodale pour de faibles valeurs du ratio  $L/S$ . L'augmentation de ce ratio permet de rendre cette distribution plus étroite et monomodale. Mais les grains sont alors trop gros pour envisager une compression. Une étape de broyage serait nécessaire entre la granulation et la compression [DHENGE, FYLES, CARTWRIGHT *et al.*, 2010, EL HAGRASY, HENNENKAMP, BURKE *et al.*, 2013 & LEE, INGRAM & ROWSON, 2013].

Selon de nombreux auteurs, la taille moyenne des grains augmente avec la valeur du ratio  $L/S$  [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012b & LEE, INGRAM & ROWSON, 2013]. Dhenge *et al.* ont suggéré qu'une plus grande quantité de liquide de mouillage permettait de mieux distribuer ce liquide au sein d'une extrudeuse et d'augmenter la surface de contact de ce liquide avec les poudres, favorisant alors la production de grains plus gros [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012b].

La porosité des grains diminue lorsque l'on augmente la valeur du ratio  $L/S$ . La présence d'une plus grande quantité d'eau rendrait les grains plus déformables, ce qui favoriserait leur compaction et donc leur moindre porosité [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012b & EL HAGRASY, HENNENKAMP, BURKE *et al.*, 2013].

Vercruysse *et al.* ainsi qu'El Hagrasy *et al.* ont étudié différentes options pour l'ajout d'un liant dans leurs formulations. Ces derniers étudièrent la granulation d'un mélange associant du lactose (différents grades), de la cellulose microcristalline et de l'hydroxypropylméthylcellulose HPMC comme liant. Le ratio  $L/S$  était fixé à 0,3. Ce liant a été introduit dans les poudres ou dans le liquide de mouillage ou dans les deux à la fois en proportions égales. Dans les trois cas, la distribution granulométrique était similaire quel que fut le grade du lactose retenu. De plus, ils ont observé que plus la proportion de liant en phase liquide était grande, plus la distribution granulométrique était étroite et moins l'on produisait de fines. Selon eux, une meilleure distribution

du liant a lieu lorsque celui-ci est introduit sous phase liquide ; ils ajoutent qu'un liant sec n'a pas forcément le temps d'être totalement dissous et donc distribué dans une extrudeuse au regard des temps de séjour très courts au sein de ce système. Ces observations ont conduit Vercruysse *et al.* à la conclusion suivante : « un liant est plus efficace lorsque celui-ci est ajouté à la phase liquide » [VERCRUYSSSE, CORDOBA DIAZ, PEETERS *et al.*, 2012 & EL HAGRASY, HENNENKAMP, BURKE *et al.*, 2013].

La viscosité d'un liant ajouté en phase liquide est un paramètre très souvent étudié. L'augmentation de la viscosité du liquide de mouillage (en général liée à l'augmentation de la concentration en liant dans cette solution) réduit la quantité de liquide nécessaire à la production de grains caractérisée par une distribution monomodale de la taille. Dhenge *et al.* ainsi que Keleb *et al.* ont montré que la taille moyenne des grains était proportionnelle à la viscosité de la solution liante [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012a & KELEB, VERMEIRE, VERVAET *et al.*, 2004]. Cependant, cette relation est dépendante de la formulation utilisée, en particulier du caractère hydrophile ou hydrophobe des constituants des poudres. Par ailleurs, la porosité des grains, leur densité et leur dureté augmentent avec la viscosité de la solution liante. La formation de ponts liquides plus résistants entre les particules expliquerait ces résultats.

À l'image d'Iveson et Litster pour la granulation à fort taux de cisaillement, Dhenge *et al.* ont établi deux cartes de régime de croissance des grains produits par extrusion [IVESON & LITSTER, 1998 & DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012a]. La première est dévolue aux extrudeuses qui ne contiennent que des éléments de convoyage, la seconde aux extrudeuses qui associent éléments de convoyage et éléments de mélange. Selon ces cartes, la granulation dépend essentiellement du ratio  $L/S$  et de la viscosité du liquide de mouillage. La carte destinée aux extrudeuses avec éléments de mélange et de convoyage est divisée en quatre régions (Figure 14).

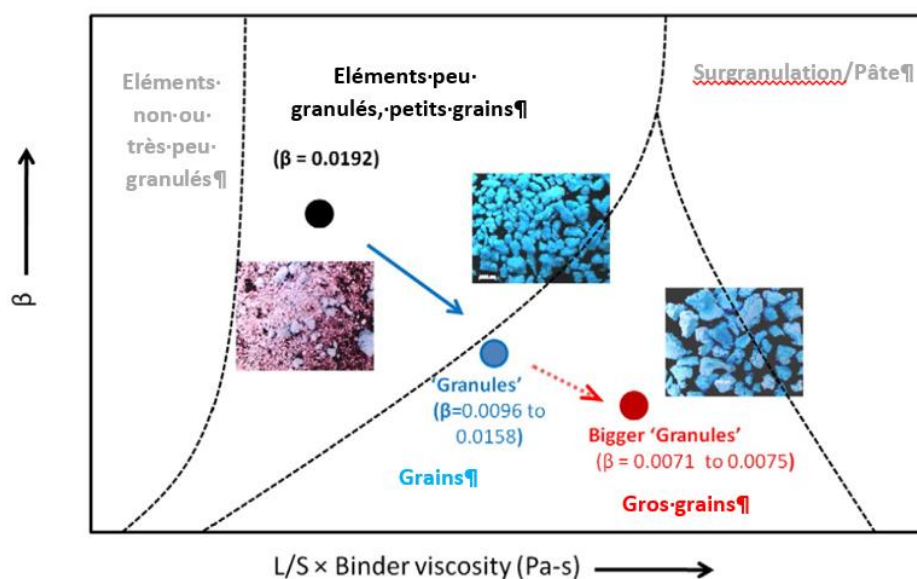


Figure 14 : Exemple d'une carte de régime de développement des grains pour la granulation par extrusion [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012a]

Dhenge *et al.* ont défini un coefficient de déformation  $\beta$  en remplacement de la valeur de déformation de Stokes utilisée par Iveson et Litster.  $\beta$  est le rapport entre les forces auxquelles sont soumises les particules de matières premières et les grains, notée  $\sigma$ , et la dureté des grains, notée  $\tau$ .

$$\beta = \frac{\sigma}{\tau}$$

$\sigma$  est le rapport entre le couple  $T$  et le volume  $V$  occupé par les poudres au sein de l'extrudeuse :

$$\sigma = \frac{T}{V}$$

La dureté des grains  $\tau$  est estimée à l'aide du modèle d'Adams [ADAMS, MULLIER & SEVILLE, 1994]. Ce modèle est adapté à des grains secs, une estimation de la dureté des grains humides conviendrait mieux.

Tu *et al.* ont également créé des cartes des régimes de croissance des grains pour la granulation par extrusion. Ils ont suggéré que ces régimes étaient fortement dépendants de la vitesse de rotation des vis, du ratio  $L/S$ , de la configuration des vis et des formulations [TU, INGRAM & SEVILLE, 2012].

#### Vitesse de rotation des vis, débit d'alimentation en poudre et niveau de remplissage du fourreau

Le niveau de remplissage du fourreau d'une extrudeuse dépend de trois facteurs : la géométrie des vis et du fourreau, le débit d'alimentation en poudre et la vitesse de rotation des vis. On peut aisément modifier ces deux derniers paramètres en cours de production, si bien qu'en pratique le niveau de remplissage du fourreau est facilement contrôlable pour une géométrie donnée. Une augmentation du débit d'alimentation en poudre augmente ce niveau, une augmentation de la vitesse des vis le réduit.

Une élévation de la vitesse de rotation des vis réduit le temps de séjour des grains au sein de l'extrudeuse et provoque une très légère réduction de la taille des particules [DHENGE, FYLES, CARTWRGHT *et al.*, 2010]. Lee *et al.* précisent que l'influence de la vitesse de rotation des vis sur la taille moyenne des grains est principalement observée pour de fortes valeurs du ratio  $L/S$ . Pour une valeur élevée de ce ratio, la taille moyenne des grains diminue lorsque la vitesse des vis augmente. Pour un débit d'alimentation constant, une réduction de la vitesse de rotation des vis conduit à une augmentation du niveau de remplissage du fourreau et du couple. La vitesse ne semble pas avoir d'effets significatifs ni sur la porosité ni sur la dureté des grains [LEE, INGRAM & ROWSON, 2013].

La dureté des grains est largement dépendante du niveau de remplissage du fourreau. Plus le débit d'alimentation en poudre est grand, plus ce niveau de remplissage est grand et plus les grains seront durs et denses.

Selon Djuric *et al.*, l'augmentation du débit d'alimentation en poudre génère une augmentation significative de la taille moyenne des grains dans une extrudeuse avec un volume mort faible. Cette augmentation est beaucoup plus limitée lorsque ce volume mort est grand [DJURIC, VAN MELKEBEKE, KLEINEBUDDE *et al.*, 2009].

Vercruysse *et al.* ont fait varier le débit d'alimentation en poudre pour une géométrie et une vitesse de rotation des vis données. Ils n'ont observé aucune influence significative du débit d'alimentation en poudre sur la distribution granulométrique sous ces conditions. Ces variations de débit n'ont sans doute pas modifié suffisamment le niveau de remplissage du fourreau pour observer une modification prononcée de la distribution de taille des grains [VERCRUYSSSE, CORDOBA DIAZ, PEETERS *et al.*, 2012].

« Le niveau de remplissage du fourreau est un facteur très influent sur les propriétés des grains », mais aussi sur la distribution de la solution liante [SEEM, ROWSON, INGRAM *et al.*, 2015]. Il est essentiel d'étudier ses variations au cours de travaux de transposition d'échelle. Il en est donc de même pour la vitesse de rotation des vis et le débit d'alimentation en poudre.

#### Distribution des temps de séjour

Quelques résultats ont déjà été évoqués ci-dessus à propos de la DTS au sein d'une extrudeuse. Dhenge *et al.* ont observé que le temps de séjour diminuait lorsque le débit d'alimentation en poudre augmentait [DHENGE, CARTWRIGHT, DOUGHTY *et al.*, 2011]. On ajoutera enfin qu'une augmentation du ratio  $L/S$  concomitante à celle de la viscosité du liquide de mouillage rend les poudres plus résistantes à l'écoulement ; ce qui se traduit par une élévation du temps de séjour moyen et par un étalement des courbes de DTS vers la droite [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012].

Parallèlement aux nombreuses études sur les paramètres qui gouvernent la granulation par extrusion et sur les propriétés des produits qui en découlent, de nombreux articles qui décrivent des stratégies de contrôle de ces paramètres pour atteindre les propriétés attendues sont parus. Le paragraphe suivant expose un échantillon représentatif de ces stratégies.

### III.4)b) Développement de technologies PAT et de systèmes de gestion et de suivi du flux de matière

La mise en place d'une ligne de production totalement continue nécessite l'intégration de systèmes de contrôle en temps réel des paramètres critiques tout au long de cette ligne [FONTEYNE, VERCRUYSSSE, DIAZ *et al.*, 2013 & MANIRUZZAMAN & DOUROUMIS, 2015]. Concernant la production de comprimés avec une étape de granulation humide par extrusion, plusieurs technologies ont été proposées dans la littérature. Quelques-unes sont présentées ci-après.

Kumar *et al.* ont étudié la faisabilité d'implanter un système d'analyse d'images Eyecon™ entre une extrudeuse et un dispositif de séchage. Ils ont analysé différents scénari en faisant varier les paramètres de procédé, notamment le niveau de remplissage du fourreau et le nombre d'éléments de mélange. Une seule formulation sans principe actif était employée et les analyses d'images n'étaient réalisées qu'une fois atteint le régime stationnaire. La propriété mesurée était la distribution granulométrique et la méthode de tamisage était employée comme référence. Ils ont conclu que la technologie Eyecon™ est un outil performant pour le suivi de la distribution granulométrique. Les variations de cette distribution en fonction des divers scénari appliqués ont en effet été mises en évidence correctement par la caméra Eyecon™ par comparaison aux résultats issus du tamisage. Kumar *et al.* ont toutefois identifié plusieurs axes d'amélioration, notamment à propos des outils de calcul de la taille des grains et du traitement réservé aux particules de taille extrême (fines et grandes particules) [KUMAR, DHONDT, DE LEERSNYDER *et al.*, 2015].

Fonteyne, Vercruysse *et al.* ont publié de nombreux articles sur le développement de PAT dédiées à la production en continu dans l'industrie pharmaceutique. Les paragraphes ci-dessous présentent un échantillon non exhaustif de leurs travaux dans le domaine.

Selon Fonteyne *et al.*, « les systèmes de contrôle de la qualité actuellement en place dans l'industrie pharmaceutique, systèmes qui reposent sur un échantillonnage et des analyses chronophages dans des laboratoires de contrôle, réduisent grandement les intérêts de la production en continu. Ils soutiennent que le suivi et le contrôle en temps réel de la qualité sont indispensables [FONTEYNE, VERCRUYSSSE, DE LEERSNYDER *et al.*, 2015]. Dans l'une de leurs premières études, Fonteyne *et al.* ont étudié la mise en place de la spectroscopie Raman, de la spectroscopie proche-infrarouge et d'un analyseur de la distribution de taille des particules dans le cadre de la granulation humide par extrusion d'un mélange de lactose, de povidone et de théophylline anhydre. La solution liante était une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium. Ils utilisèrent un plan d'expériences complet à quatre facteurs (vitesse de rotation des vis, température du fourreau, concentration en liquide et débit d'alimentation en poudre) et deux niveaux. Ils répétèrent trois fois le point central de leur plan d'expériences. Ils conclurent que la spectroscopie Raman et la spectroscopie proche-infrarouge étaient toutes deux des outils appropriés au suivi du comportement de la théophylline au cours d'une opération de granulation humide par extrusion. Cependant, la détermination de la taille des grains humides par un analyseur est prometteuse mais nécessite des aménagements : les surfaces optiques sont facilement encrassées, ce qui rend parfois impossible l'analyse de la taille des grains [FONTEYNE, SOARES, VERCRUYSSSE *et al.*, 2012].

Vercruysse *et al.* ont utilisé la spectroscopie proche-infrarouge pour étudier la distribution du liquide de mouillage au sein d'une extrudeuse. « La spectroscopie proche-infrarouge est « une technique d'analyse rapide et adaptée qui permet d'améliorer la compréhension du procédé de granulation par extrusion et de l'optimiser. [Cependant,] même si cette technique n'est pas

encore susceptible d'être utilisée pour réaliser des contrôles en ligne lors d'une production de grains par extrusion en continu, on peut [déjà] la considérer comme un outil de recherche indispensable durant les étapes de développement et d'optimisation ». [VERCRUYSSSE, TOIVIAINEN, FONTEYNE *et al.*, 2014].

Enfin, Lee *et al.* ont développé une méthode pour suivre le mouvement des particules au sein d'une extrudeuse. Celle-ci repose sur l'émission de positrons. Selon eux, on peut facilement visualiser la trajectoire en temps réel d'une particule lors d'une opération de granulation par extrusion via cette technique [LEE, INGRAM & ROWSON, 2012].

### III.4)c) Modélisation de la granulation par extrusion

Des modèles qui simulent le comportement de poudres au cours d'une opération de granulation existent pour les systèmes classiques que sont le granulateur à fort taux de cisaillement et le granulateur à lit fluidisé. En 2015, Seem *et al.* constatent avec un certain étonnement que « la modélisation de la granulation par extrusion est un domaine visiblement très peu étudié » (SEEM, ROWSON, INGRAM *et al.*, 2015).

Plusieurs modèles capables de reproduire le comportement d'une poudre au cours d'une opération de granulation par extrusion ont tout de même été établis.

Traditionnellement, les modèles de granulation humide sont soit des modèles à l'échelle du procédé (*process models*), soit des modèles à l'échelle des particules (*particle-class models*). Barrasso *et al.* ont associé ces deux types de modèles : ils ont ainsi créé un outil qui repose sur les notions de « *Population Balance Modeling* » et de « *Discrete Element Modeling* » (respectivement *PBM* et *DEM*) [BARRASSO, EPPINGER, PEREIRA *et al.*, 2015]. Paavola *et al.* ont également conçu un modèle de la granulation par extrusion qui repose sur la notion de « *Population Balance Modeling* » uniquement [PAAVOLA, EL HAGRASY, LITSTER *et al.*, 2013].

*PBM* est un outil de modélisation à l'échelle du procédé qui organise les particules en différentes classes en fonction de leurs propriétés, notamment leur taille. On cherche alors à compter combien de particules sont présentes dans une classe après avoir été soumises à un procédé. *DEM* est un outil de modélisation à l'échelle des particules qui étudie individuellement chaque particule à travers ses mouvements et ses collisions avec ses semblables ainsi qu'avec les parois des équipements.

Le modèle de Paavola *et al.* est un modèle tridimensionnel qui s'intéresse à l'agrégation et à la consolidation des poudres au sein d'une extrudeuse bi-vis. La taille et la porosité des grains sont notamment étudiées. S'ils jugent leurs résultats de simulation satisfaisants, aucune comparaison avec des données expérimentales n'est proposée. Ils envisagent plusieurs pistes d'amélioration de leur modèle qui pourrait devenir selon eux un « outil de très grande valeur pour étudier différentes stratégies de réglages et de contrôle

d'un procédé de granulation par extrusion » [PAAVOLA, EL HAGRASY, LITSTER *et al.*, 2013].

Barrasso *et al.* ont conçu un modèle similaire en 2013 [BARRASSO, WALIA & RAMACHANDRAN, 2013]. Puis poursuivant leurs efforts, ils ont élaboré le modèle plus sophistiqué évoqué précédemment. Grâce à ce dernier, Barrasso *et al.* semblent en mesure de « prédire les effets de la géométrie des équipements, des propriétés des matières premières et des paramètres procédé sur les CQA d'un produit » [BARRASSO, EPPINGER, PEREIRA *et al.*, 2015]. Les résultats issus de leurs simulations ont été confrontés à des résultats expérimentaux présents dans la littérature et cités précédemment. Leur modèle montre que les éléments de mélange d'une extrudeuse favorisent la consolidation des grains, ce qui coïncide avec les résultats expérimentaux de Dhenge *et al.* De plus, une augmentation du ratio L/S mène à une diminution du nombre de particules fines selon ce modèle, ce qui a été observé expérimentalement dans ce travail ainsi que par El Hagrasy *et al.* Enfin, toujours selon ce modèle, une diminution du ratio L/S conduit à une augmentation de la porosité des grains, ce qui est en cohérence avec les résultats d'El Hagrasy *et al.* [DHENGE, CARTWRIGHT, HOUNSLOW *et al.*, 2012 & EL HAGRASY, HENNENKAMP, BURKE *et al.*, 2013].

Les résultats de ces simulations sont certes plus qu'encourageants mais « le développement de modèles [plus] robustes est une exigence » pour qui veut comprendre le procédé de granulation par extrusion et faciliter la transposition d'échelle [SEEM, INGRAM, ROWSON *et al.*, 2015 & MORTIER, NOPENS, DE BEER *et al.*, 2014].

## IV. Objectif

Lors du meeting annuel de l'*American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS)* d'octobre 2011, le Docteur Janet Woodcock, directrice du *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* à la *FDA*, affirma avec force que « les experts de l'industrie pharmaceutique des années 1950 reconnaîtraient sans difficulté les procédés de production employés de nos jours ». Elle ajoute que « la production de médicaments va profondément changer dans les 25 prochaines années ; les pratiques actuelles vont être abandonnées en faveur d'une production en continu plus propre, plus flexible et plus efficace » [WOODCOCK, 2011].

Si l'émergence de la production en continu dans l'industrie pharmaceutique est indiscutable, il n'en reste pas moins qu'elle soulève encore de nombreuses questions. Des auteurs s'intéressent à la définition même des termes « production en continu » : le sens donné à cette expression dans le milieu pharmaceutique fait débat. En effet, Jayjock et LaMarche relatent dans un article publié en août 2016 que l'industrie pharmaceutique

n'a encore donné aucune définition explicite du "*continuous manufacturing*". Pour l'heure, trois expressions, « *continuous production* », « *continuous process* » et « *continuous manufacturing* » sont couramment employées pour désigner la production en continu [JAYJOCK & LAMARCHE, 2016 & PADMANABHAN, 2017].

Les termes « *continuous production* » renvoient à une certaine organisation du travail : un responsable de production s'efforce de maximiser l'utilisation de ses équipements pour produire le maximum de médicaments. Il s'agit, par exemple, de produire 24 heures sur 24, 7 jours sur 7, 50 semaines par an des comprimés.

Ensuite, les termes « *continuous process* » renvoient à la notion d'opération unitaire. Une opération unitaire est une étape qui transforme un produit A en un produit B pourvu d'une plus grande valeur ajoutée. Elle se caractérise par la façon dont ces produits entrent et sortent de ses limites. Ainsi, une opération unitaire peut être continue (« *continuous unit operation* ») lorsque les produits A et B sont introduits, transformés et retirés en même temps et sans interruption d'un équipement ; elle sera qualifiée de « discrète » ou « discontinue » (« *batch unit operation* ») lorsque le produit A est introduit dans un équipement puis transformé et qu'enfin on décharge le produit B obtenu. Enfin, on parle d'opération semi-continue (ou semi-discontinue ?, « *semi-batch* ») lorsqu'une opération unitaire n'est ni totalement ni clairement continue ou discontinue. En général, l'alimentation est continue sans sous soutirage ; ou alors, l'alimentation n'a lieu qu'une seule fois en début d'opération et le soutirage du produit fini est continu.

Ces deux expressions sont parfois considérées, à tort, comme des synonymes de « *continuous manufacturing* ». Cette confusion est sans doute due au fait que tous ces termes ne sont pas mutuellement exclusifs. Ainsi, une production en continu (« *continuous manufacturing* ») associe souvent des opérations unitaires continues et discontinues (« *continuous unit operations* », « *batch unit operations* », « *continuous process* ») incluses ou non dans un programme de production en continu (« *continuous production* »). Les deux exemples que sont le darunavir et l'association lumacaftor/ivacaftor illustrent cet état de fait. En effet, la production du darunavir récemment approuvée repose sur une alimentation, un mélange, une compression en continu couplés à une étape discontinue d'enrobage. Cela en fait une production en continu qui combine des opérations unitaires continues, semi-continues et discontinues. De même, la production de l'association lumacaftor/ivacaftor rassemble des étapes d'alimentation, de granulation humide, de compression en continu associées à un séchage semi-continu et à un enrobage discontinu. Il est important de signaler que ces deux « *continuous manufacturing* » ne sont pas opérées 24 heures sur 24, 7 jours sur 7, 50 semaines par an mais de façon irrégulière selon les demandes du marché.

Ainsi, Jayjock et LaMarche incitent à distinguer « *continuous manufacturing* » de « *continuous process* » et « *continuous production* ». S'ils ne proposent pas une définition stricte du « *continuous manufacturing* », ils



suggèrent l'emploi de deux attributs qui caractérisent ce type de production ; à savoir :

- la définition de la quantité de matériau censée avoir une qualité constante (c'est-à-dire un lot) n'est pas définie par l'échelle de l'équipement
- il existe, si nécessaire, la possibilité de concevoir des stratégies de contrôle en temps réel, éventuellement des rétro-contrôles ou contrôles en boucle fermée, qui s'étendent sur des opérations unitaires distinctes en utilisant des données issues du processus.

Ils ajoutent que « la production en continu devrait, dans la mesure du possible, reposer essentiellement sur des opérations unitaires continues, disposer d'une alimentation particulière pour établir la formulation attendue et être pourvue de retenues de produits associées à des fractions d'une heure de production » [JAYJOCK et LAMARCHE, 2016].

Si cette définition du « *continuous manufacturing* » fait débat, c'est également parce qu'elle ne correspond pas exactement à la version couramment rencontrée au sein d'autres industries, l'industrie agroalimentaire ou l'industrie du pétrole par exemple. Pour ces dernières, la production en continu se rapprocherait davantage de l'expression « *continuous production* » explicitée précédemment.

Finalement, on en vient à établir une définition de la production en continu propre à l'industrie pharmaceutique [JAYJOCK et LAMARCHE, 2016 & MACDONALD, 2016].

Lorsque l'on évoque la notion de *continuous manufacturing*, c'est principalement à la fabrication des comprimés que l'on pense. Le modèle du « *From powder to tablet* » est en marche. La granulation humide s'opérant en *batch* était l'une des principales entraves à la mise en place d'un tel procédé continu [VERVAET & REMON, 2005 et LEISTER, 2015]. Le développement de la granulation humide par extrusion permet de lever cette entrave. Comme indiqué précédemment, les concepts de la Qualité par la Conception et du « *From powder to tablet* » bouleversent profondément le travail des équipes de développement dans l'industrie pharmaceutique. Des outils redécouverts ou d'usage récent dans ce milieu sont là pour permettre à ces changements d'être opérés efficacement, notamment les plans d'expériences et la Distribution des Temps de Séjour.

Notre objectif est d'étudier expérimentalement la granulation humide par extrusion en employant ces deux outils. Ce travail se veut à la fois source de connaissances sur cette opération unitaire continue et son produit mais aussi l'opportunité de présenter par l'usage des outils statistiques et de modélisation. Une comparaison avec la granulation humide à fort taux de cisaillement est réalisée. Sont comparés les grains et les comprimés issus de ces deux opérations de granulation humide auxquelles s'ajoute bien sûr une étape de compression.

## Chapitre 2 : Matériel et méthodes

Afin d'atteindre cet objectif, plusieurs appareils, logiciels, matières premières et méthodes ont été employés. Ce chapitre décrit chacun de ces éléments. Ainsi, les procédés de granulation à fort taux de cisaillement et de granulation par extrusion sont exposés. Les grains issus de ces procédés ont fait l'objet d'une caractérisation dont on détaille, ensuite, la démarche. Enfin, les moyens mis en œuvre pour étudier certaines propriétés des comprimés obtenus à partir de ces grains sont expliqués.

## I. Formules et mélange

Deux formules ont été élaborées dans le cadre de notre étude. Toutes deux sont composées de matières premières d'usage très courant dans les services de développement galénique. L'ingrédient principal est le lactose monohydrate (PHARMATOSE® 200M), il est incorporé à hauteur de 75% (pourcentage massique). Le lactose est très largement utilisé dans la fabrication des comprimés et des capsules ; certains grades de lactose sont plus adaptés à la production de comprimés que d'autres [ROWE, SHESKEY & OWEN, 2006]. Un choix qui repose sur les propriétés d'écoulement désirées doit être fait parmi ces différents grades. Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline, blanche et inodore. Il possède un goût sucré. Sa formule chimique est  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$  et sa masse molaire est de  $360 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

Une observation au Microscope Électronique à Balayage (MEB) de cet excipient a été menée<sup>7</sup>. Comme l'illustre la figure ci-dessous, les particules de lactose se caractérisent par une granulométrie à forte dispersité ; la plupart d'entre elles présente des faces lisses. De petites particules sont fixées à la surface de plus grosses (Figure 15).

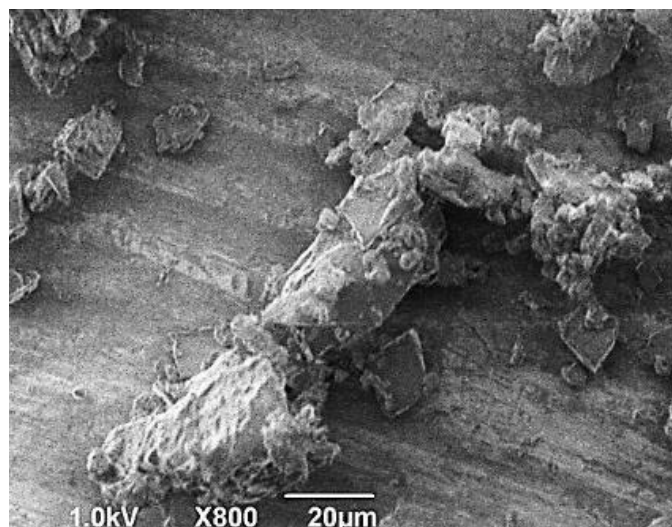


Figure 15 : Observation du lactose monohydrate PHARMATOSE® 200M au Microscope Electronique à Balayage

---

<sup>7</sup> L'observation au Microscope Électronique à Balayage est une méthode de caractérisation retenue pour étudier les grains que nous avons produits. Une description de cette méthode d'analyse figure dans le paragraphe VI) Caractérisation des grains de ce chapitre.

Vient ensuite la cellulose microcristalline (20%). Il s'agit d'un excipient assez polyvalent ; dans la fabrication de comprimés, il peut être employé comme délitant, diluant, liant ou encore lubrifiant [LE HIR, CHAUMEIL & BROSSARD, 2009]. Il convient donc de choisir une cellulose microcristalline en fonction de sa granulométrie et de définir une proportion appropriée selon l'usage que l'on veut en faire.

Le dernier composant est la povidone ou polyvinylpyrrolidone ou encore polyvidone notée PVP (5%). La PVP est principalement employée dans la formulation de formes orales solides. Dans la production de comprimés, on utilise des solutions de PVP comme liants pour l'étape de granulation humide. La PVP peut aussi être ajoutée à un mélange de poudre sous forme sèche, mélange qui sera granulé par l'addition d'eau, d'alcool ou d'une solution hydroalcoolique [ROWE, SHESKEY & OWEN, 2006].

La PVP se présente sous la forme d'une poudre blanchâtre, légèrement jaunâtre ; sa formule chimique est  $(C_6H_9NO)_n$  et sa masse moléculaire est généralement supérieure à  $25\ 000\ g.mol^{-1}$ .

Les particules de PVP présentent une forme régulière sphérique à surface lisse et à forte porosité (Figure 16).

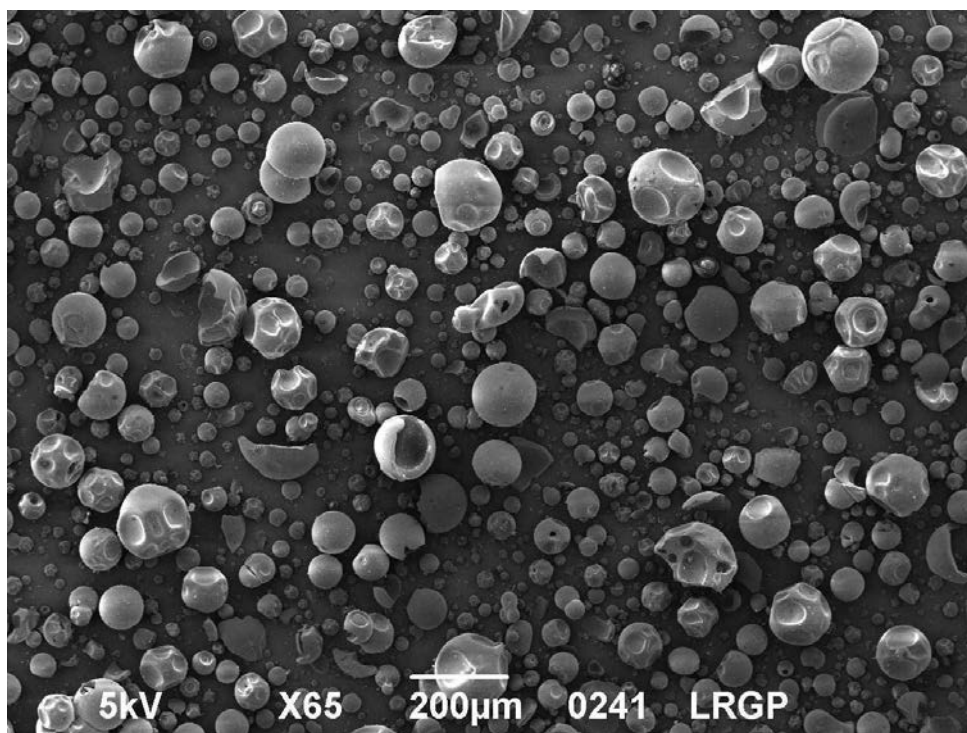


Figure 16 : Observation de la povidone au Microscopie Electronique à Balayage

Les deux formules diffèrent de par la nature de la cellulose microcristalline choisie. La formule n°1 contient de l'AVICEL® PH101 tandis que la formule n°2 contient de l'AVICEL® PH102. Les deux celluloses microcristallines se distinguent notamment par la taille moyenne nominale de particule :  $50\ \mu m$  pour la première et le double pour la seconde [ROWE, SHESKEY & OWEN, 2006]. Notre observation au MEB montre des particules d'AVICEL® PH101 rugueuses, de forme irrégulière et pourvues de nombreux plis et replis. Les particules d'AVICEL® PH102 présente la même morphologie

mais, comme attendu, la taille de ces particules est supérieure à celle des particules d'AVICEL® PH101 (Figures 17 et 18).

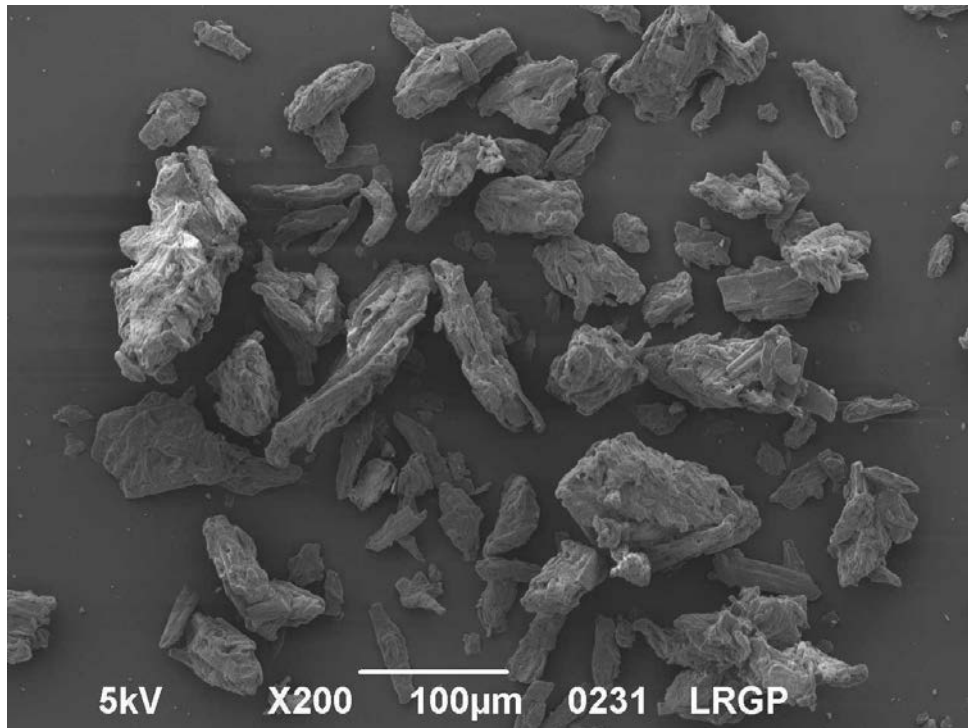


Figure 17 : Observation de la cellulose microcristalline AVICEL® PH101 au Microscope Electronique à Balayage

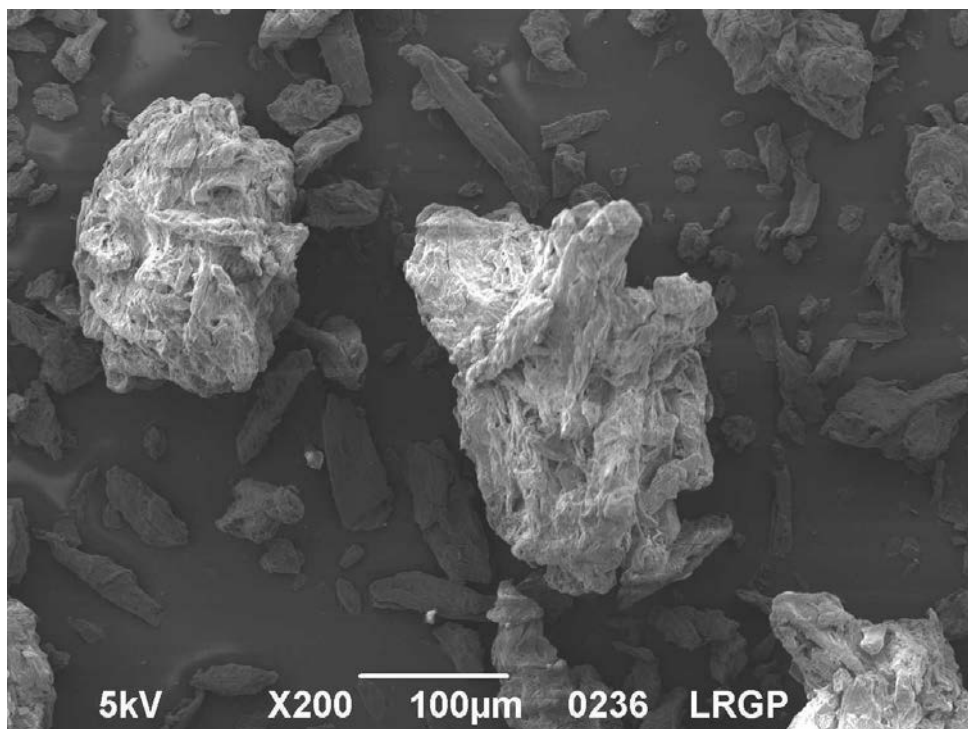


Figure 18 : Observation de la cellulose microcristalline AVICEL® PH102 au Microscope Electronique à Balayage

La nature de cet excipient est un facteur dont on étudiera l'influence sur notre procédé de granulation par extrusion.

Une fois les excipients pesés dans les proportions indiquées, on mélange nos poudres via un mélangeur Turbula (T2F, WAB, Bâle, Suisse, Figure 19).

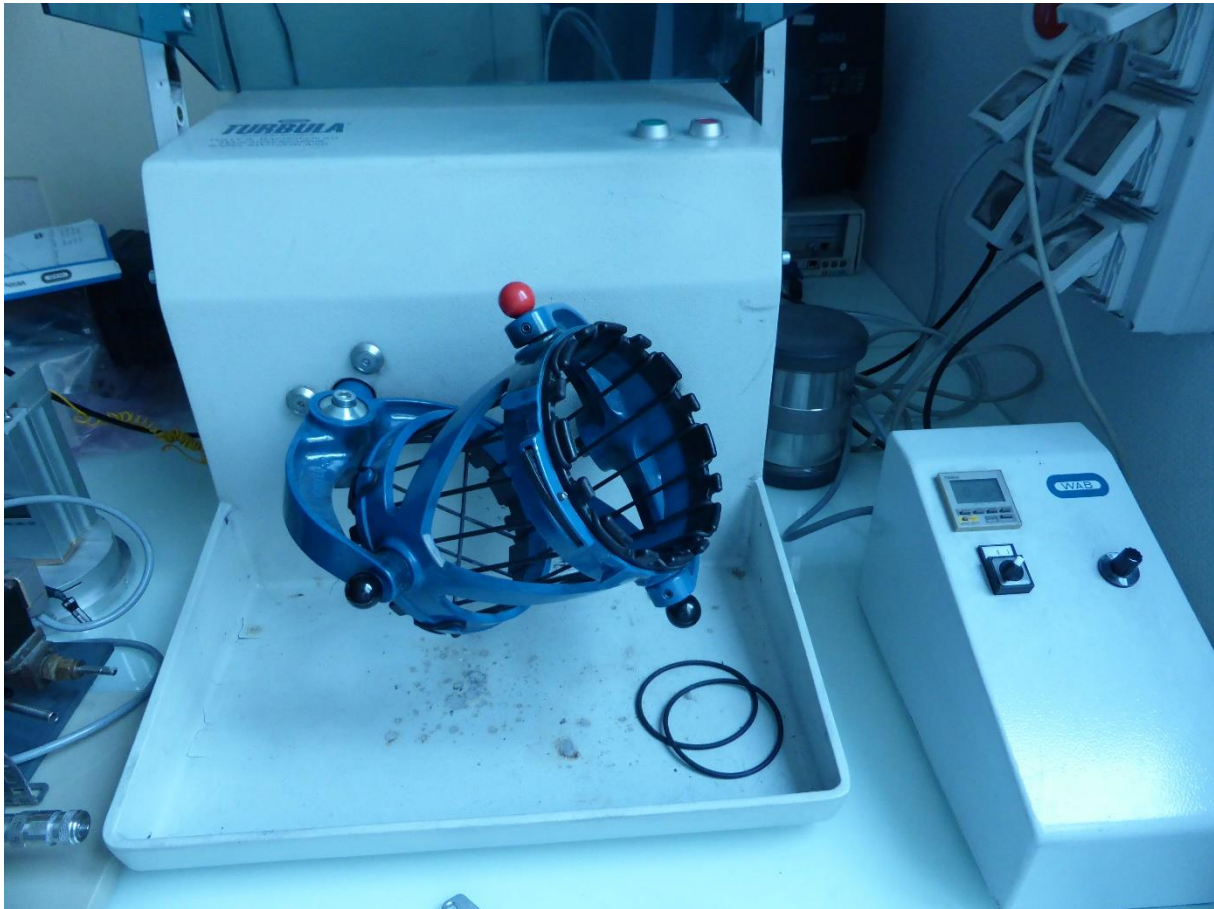


Figure 19 : Mélangeur Turbula (T2F, WAB)

Une fois mélangées, ces deux formules sont utilisées afin de produire des grains par deux voies distinctes :

- la granulation à fort taux de cisaillement
- et la granulation par extrusion.

## II. Granulation à fort taux de cisaillement

### II.1) Dispositif expérimental et logiciel associé

Un mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement Mi-Pro (Mi-Pro 0,5 L, Pro-C-ept, Zelzate, Belgique) a été utilisé. Cet appareil est équipé de deux systèmes d'agitation, un agitateur à trois pales et un émoteur. Le tableau suivant rassemble ses caractéristiques géométriques (Tableau I) :

Tableau I : Caractéristiques géométriques d'un mélangeur-granulateur Mi-Pro (Mi-Pro 0,5 L, Pro-C-ept, Zelzate, Belgique)

Bol	
Volume (L)	0,5
Hauteur (mm)	80
Diamètre (mm)	100
Agitateur	
Diamètre des pales (mm)	98
Nombre de pales	3
Hauteur par rapport au fond (mm)	5
Emetteur	
Diamètre des pales (mm)	20
Nombre de pales	6 (parallèles)

Une pompe volumétrique à piston (Dosimat 765, Methrom, Herisau, Suisse) permet l'introduction du liquide de mouillage à l'aide d'un capillaire de 400  $\mu\text{m}$  de diamètre interne. De l'eau ultrapure fait office de liquide de mouillage. Ce capillaire est orienté en direction de l'émetteur pour réduire la taille des gouttes d'eau au cours de son injection. Un étalonnage de cette pompe a été mené et la courbe d'étalonnage suivante a été tracée (Figure 20) :

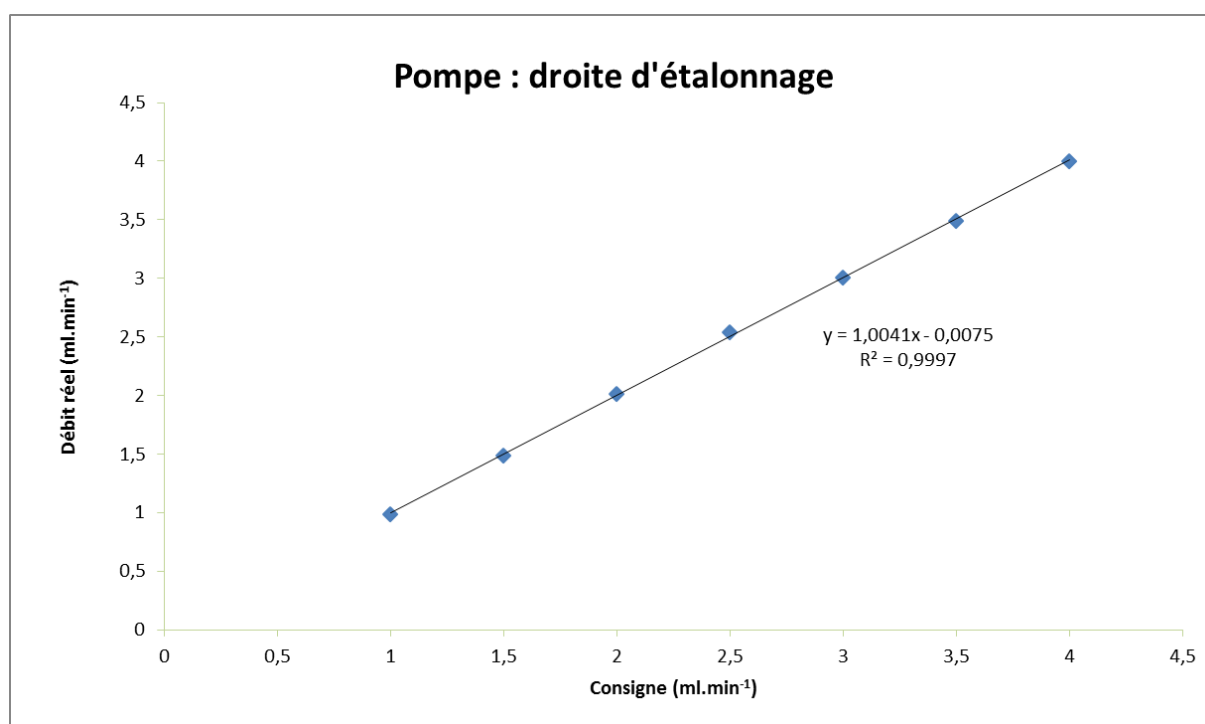


Figure 20 : Droite d'étalonnage de la pompe Dosimat 765

Le détail des résultats expérimentaux de cette étude est fourni en annexe (Annexe 3).

Un bol de 500 mL est rempli de 50,0 g de poudre pour chaque essai. Un prétraitement de ce bol est nécessaire : on utilise un liquide destiné au traitement anti-pluie des pare-brises (RainX<sup>®</sup>) pour limiter l'adhésion de notre

poudre et du liquide de mouillage à ses parois. Un logiciel pilote cette installation, il permet notamment de régler les paramètres opératoires et d'enregistrer l'évolution du couple lié à l'agitateur à trois pales. La figure 21 ci-dessous présente l'installation et le système d'acquisition associé :

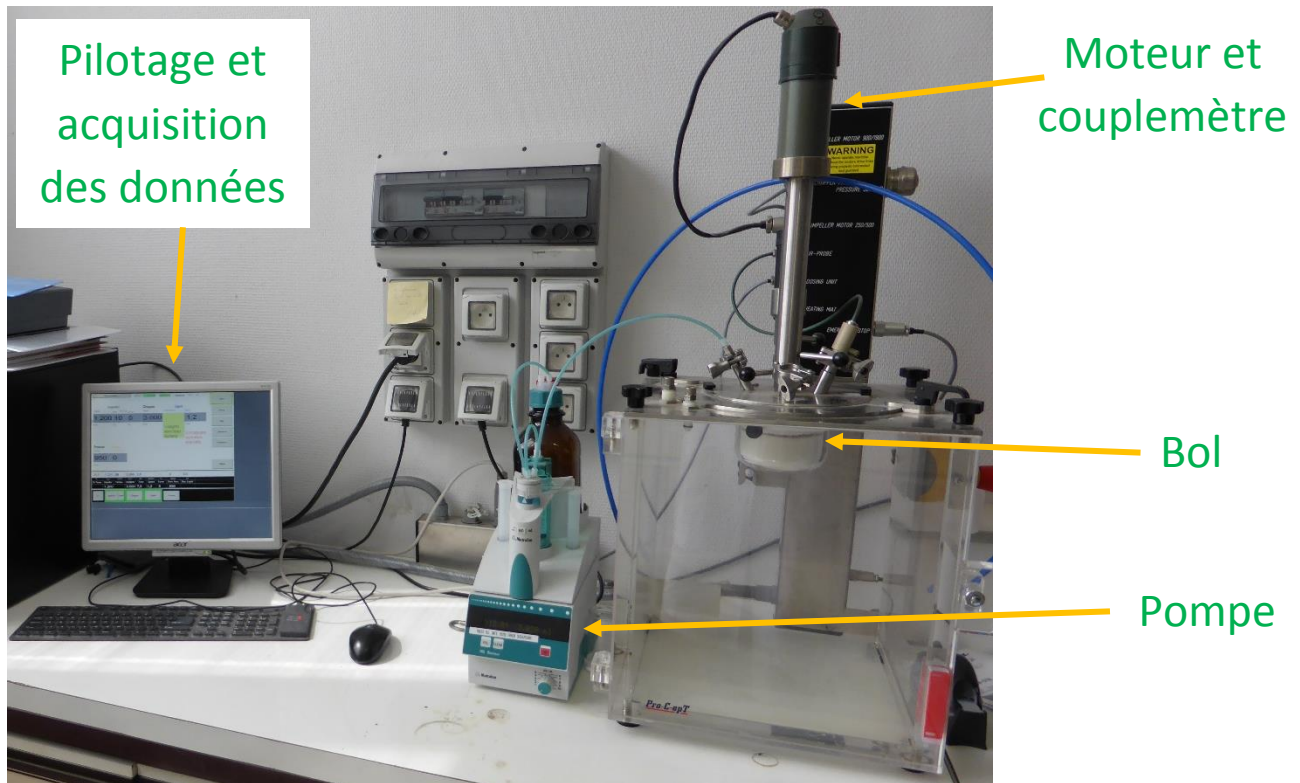


Figure 21 : Montage expérimental d'une opération de granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement

La réalisation d'un essai de granulation à fort taux de cisaillement se déroule selon le mode opératoire suivant :

- Pesée de 50,0 g de poudre (Formule n°1 ou n°2)
- Vitesse d'agitation : 1200  $trs.min^{-1}$
- Vitesse de l'émetteur : 3000  $trs.min^{-1}$
- Débit en liquide de mouillage : variable selon le ratio  $L/S$  désiré
- Durée de l'opération : 1 minute d'agitation et de mélange de poudre + 6 minutes de granulation + 1 minute de maturation
- Séchage des grains sur une feuille d'aluminium pendant 72 heures à température ambiante

## II.2) Surgranulation

En premier lieu, un essai de surgranulation a été mené pour chacune des formules étudiées. Le suivi de la granulation a été réalisé par mesure du couple lié à l'agitateur à trois pales, selon la méthode de Leuvenberger décrite



en annexe (Annexe 4). Les courbes suivantes ont été alors tracées (Figures 22 et 23, LEUENBERGER H., BIER H.P. & SUCKER H.B., 1979) :

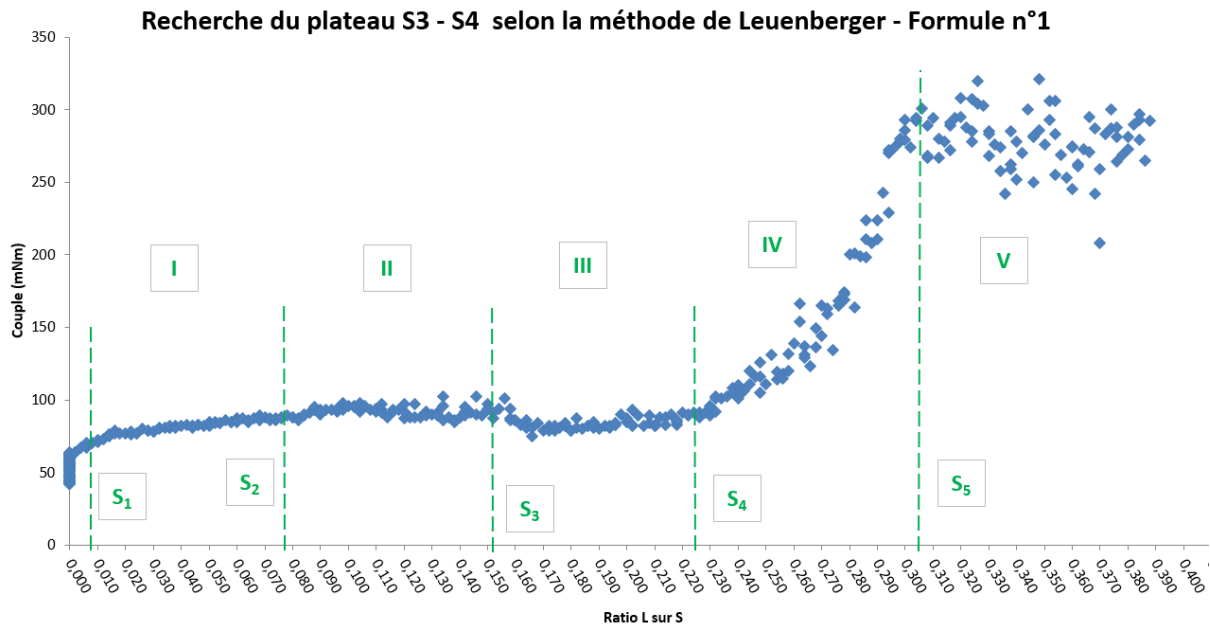


Figure 22 : Etude de surgranulation pour la détermination de valeurs d'intérêt du ratio L/S - Formule n°1

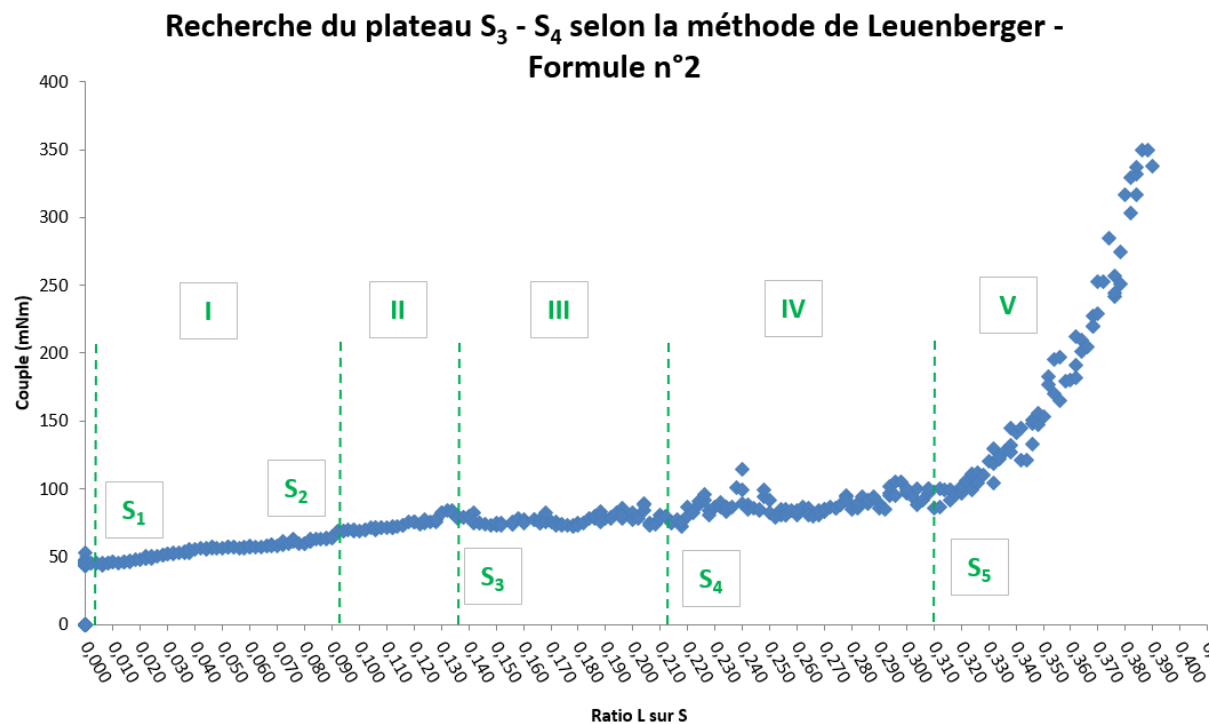


Figure 23 : Etude de surgranulation pour la détermination de valeurs d'intérêt du ratio L/S - Formule n°2

Nous avons ainsi identifié de manière approximative le plateau S3 – S4 et donc une gamme de rapports  $L/S$  permettant de produire les grains recherchés en évitant la zone de surgranulation.

### III. Granulation par extrusion

#### III.1) Dispositif expérimental et logiciel associé

Pour réaliser nos expériences de granulation par extrusion, le dispositif expérimental suivant a été utilisé (Figures 24 et 25) :

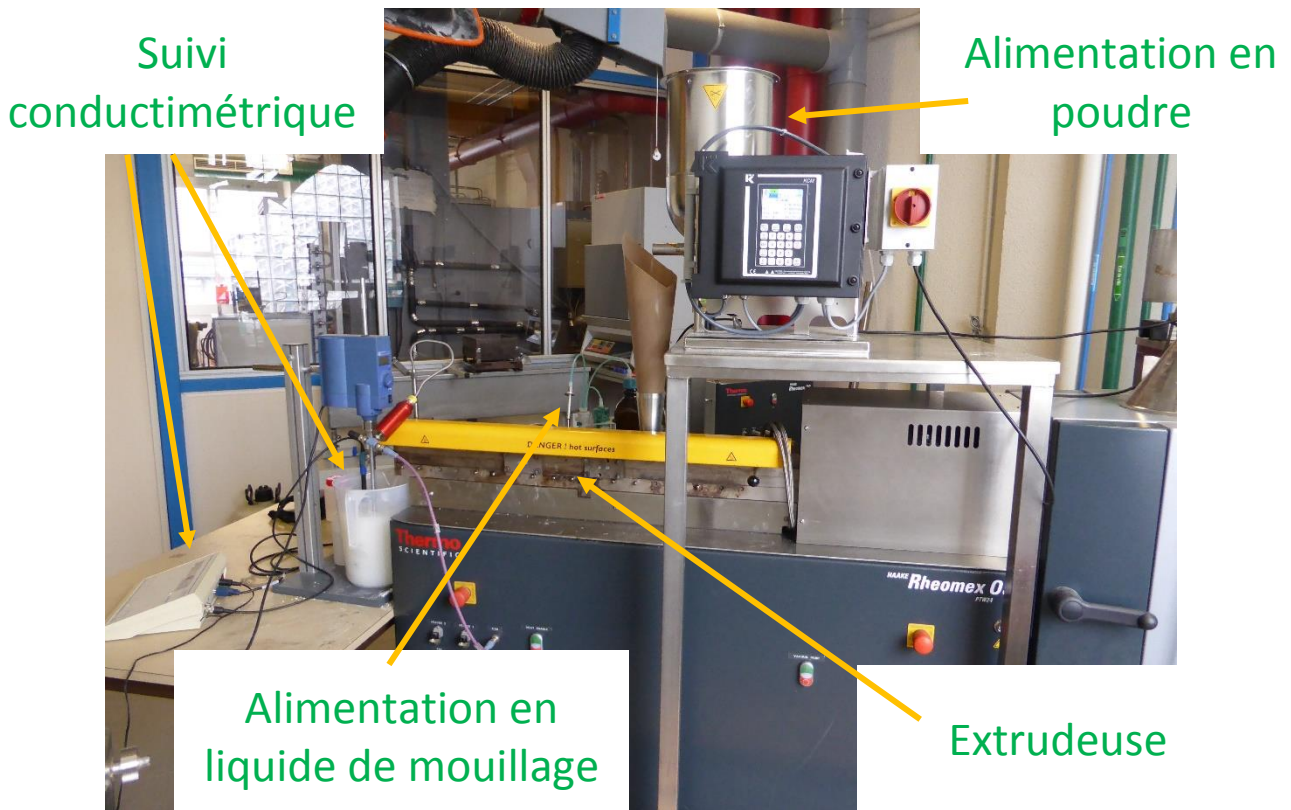


Figure 24 : Montage expérimental d'une opération de granulation par extrusion

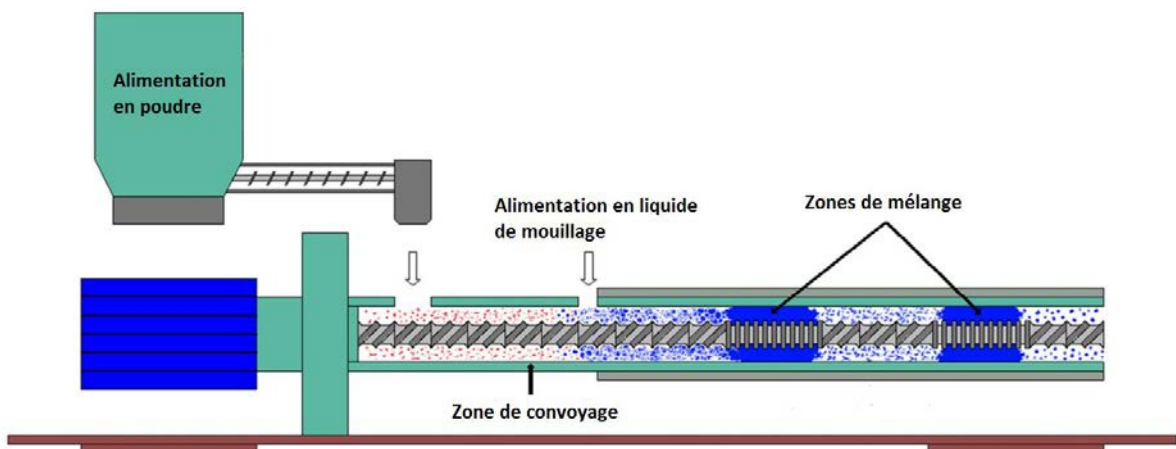


Figure 25 : Représentation schématique d'une opération de granulation par extrusion [SEEM, ROWSON, INGRAM et al., 2015]

Chacun de ses éléments constitutifs fait l'objet d'une description dans les paragraphes suivants.

### III.1)a) L'extrudeuse

On emploie une extrudeuse bi-vis corotative HAAKE Rheomex PTW 24 OS (Thermo Fischer Scientific Inc., Etats-Unis). Elle se caractérise par un rapport  $L/D$  de 40. Cependant, toute la longueur des vis n'est pas concernée par le convoyage et le mélange de la poudre. Ainsi, nous devons redéfinir cette notion de rapport  $L/D$ . En ne tenant compte que des éléments de convoyage et de mélange participant réellement au procédé de granulation, le rapport  $L/D$  est d'environ 25. Le diamètre des vis est de 24 mm. Pour notre étude, la filière d'extrusion n'est pas employée, on a donc affaire à un module de sortie sans restriction. Enfin, cet appareil est piloté à l'aide du logiciel HAAKE PolySoft OS Monitor (Figure 26). Ce logiciel permet entre autre chose de régler la vitesse des vis et de suivre le couple et la température au sein du fourreau en plusieurs points<sup>8</sup>.

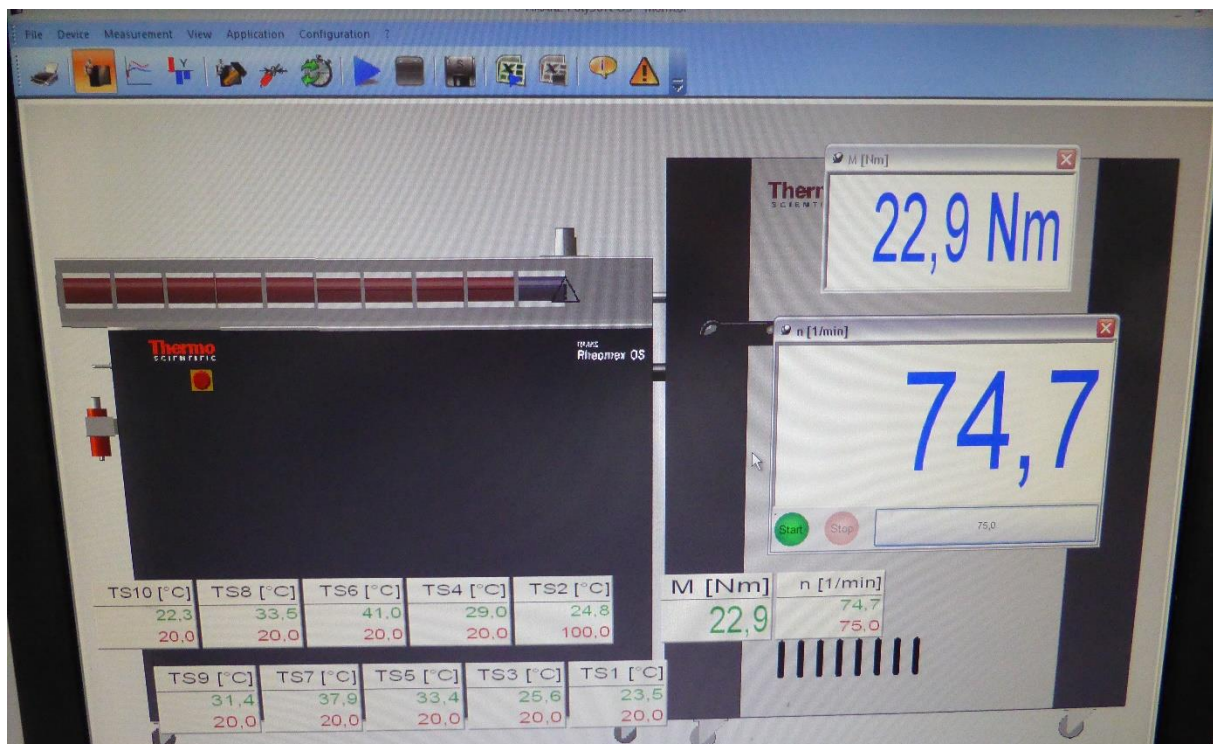


Figure 26 : Interface de commande de l'extrudeuse HAAKE Rheomex OS PTW 24 (Thermo Fischer Scientific, Etats-Unis)

La figure 27 présente l'extrudeuse en position ouverte à l'issue d'une série d'expériences de granulation et de mesures de DTS.

<sup>8</sup> Ce logiciel n'est pas décrit outre mesure, aucune exploitation des données qu'il fournit sur le couple ou la température au sein du fourreau n'a été entreprise.

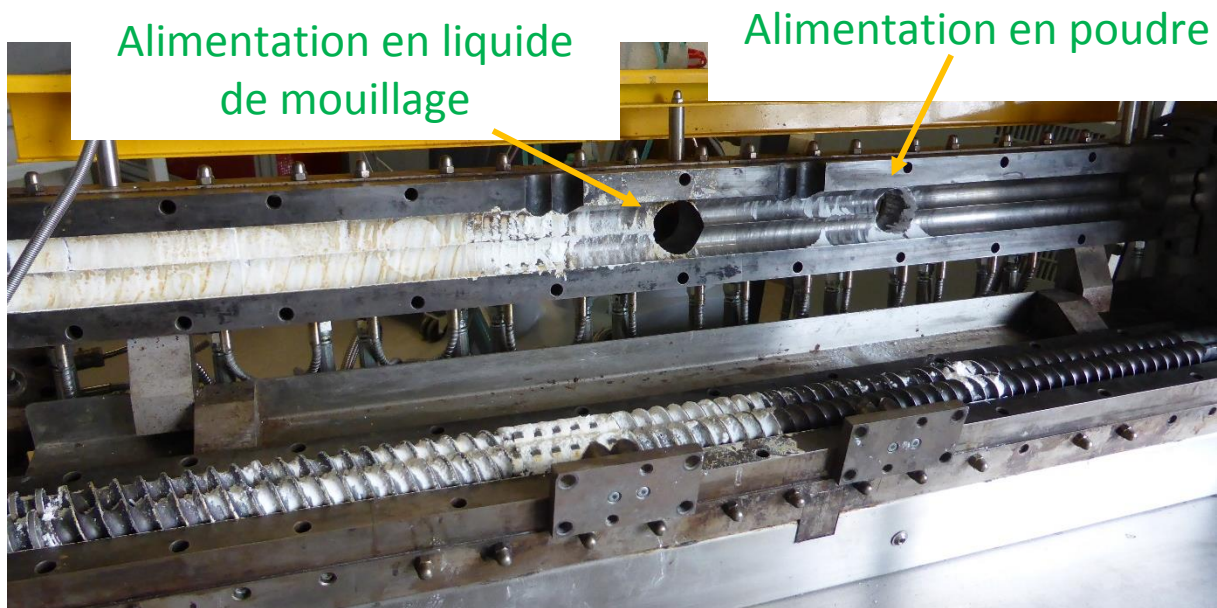


Figure 27 : Extrudeuse HAAKE Rheomex OS PTW 24 (Thermo Fischer Scientific) en position ouverte, position des alimentations en poudre et en liquide de mouillage

Deux vis sont disposées en parallèle au sein du fourreau. Chacune de ses vis comporte les éléments suivants classés dans le sens de circulation de la matière :

- 22 éléments de mélange (partie 1),
- 20 éléments de convoyage (partie 2),
- 11 éléments de mélange orientés à 90° (partie 3),
- 10 éléments de convoyage (partie 4)
- 1 élément de sortie (partie 5).

Seule cette configuration de vis est employée. Comme indiqué précédemment, toute la longueur de vis n'est pas utilisée. L'introduction de la poudre se fait à travers un orifice en regard du 9<sup>ème</sup> élément de convoyage (partie 2). L'alimentation en liquide de mouillage se fait à travers un orifice particulier peu avant la zone de mélange (partie 3). Ces deux alimentations sont décrites dans les paragraphes suivants. Une fois produits, les grains sont séchés sur une feuille d'aluminium pendant 72 heures à température ambiante, comme ceux obtenus via notre granulateur à fort taux de cisaillement.

### III.1)b) L'alimentation en poudre

Un doseur de poudre (K-TRON SFS-24/6, Coperion, Niederlenz, Suisse) est mis en place afin d'alimenter le procédé avec l'une ou l'autre de nos formules (Figure 28). Il est constitué d'un bol d'alimentation et de deux vis corotatives de convoyage. Un système de pales agite en permanence la poudre

à l'intérieur de ce bol afin de la mettre au contact de ces deux vis. Un boîtier de commande permet de régler le débit d'alimentation en poudre (mode gravimétrique).



Figure 28 : Doseur de poudre K-TRON SFS-24/6 pour la granulation par extrusion

Pour garantir un débit réel d'alimentation de  $1,0 \text{ kg.h}^{-1}$  en entrée d'extrudeuse, un étalonnage a été réalisé avec chacune de nos deux formules. Ces étalonnages ont été effectués par empotage. Cinq consignes de débit ont été étudiées autour de la valeur de  $1,0 \text{ kg.h}^{-1}$  et trois mesures sont menées pour chacune de ces consignes sur un temps d'empotage de deux minutes. Les courbes d'étalonnage obtenues sont exposées ci-dessous (Figures 29 et 30) :

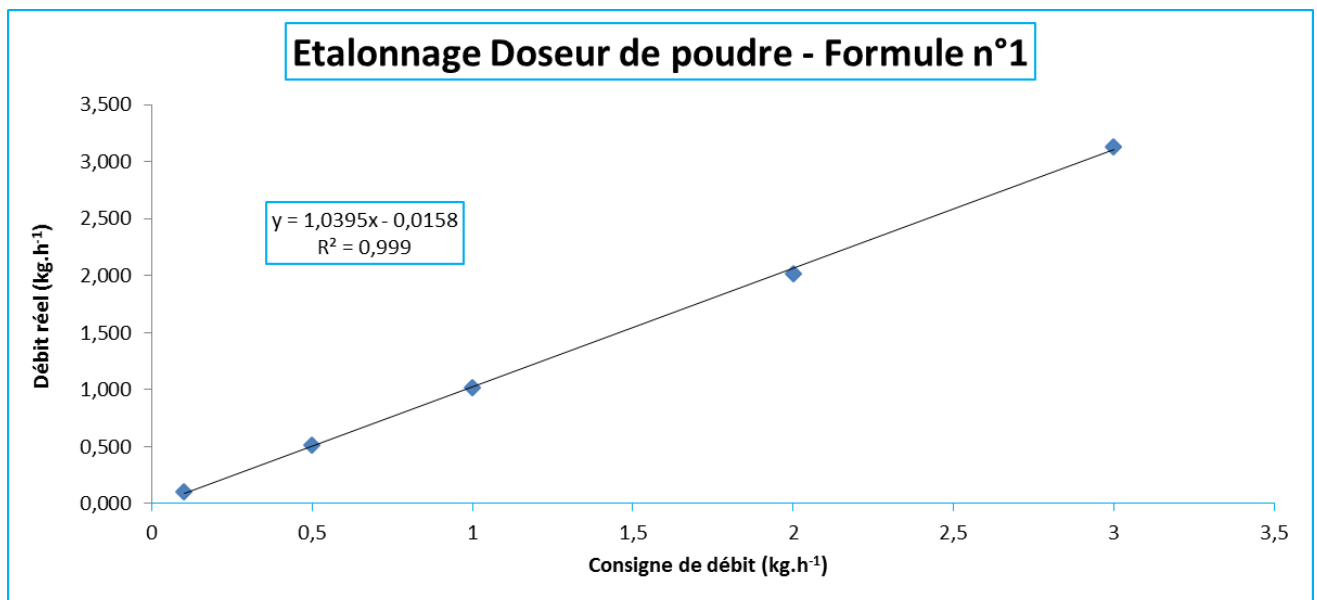


Figure 29 : Etalonnage du doseur de poudre K-TRON SFS-24/6 - Formule n°1

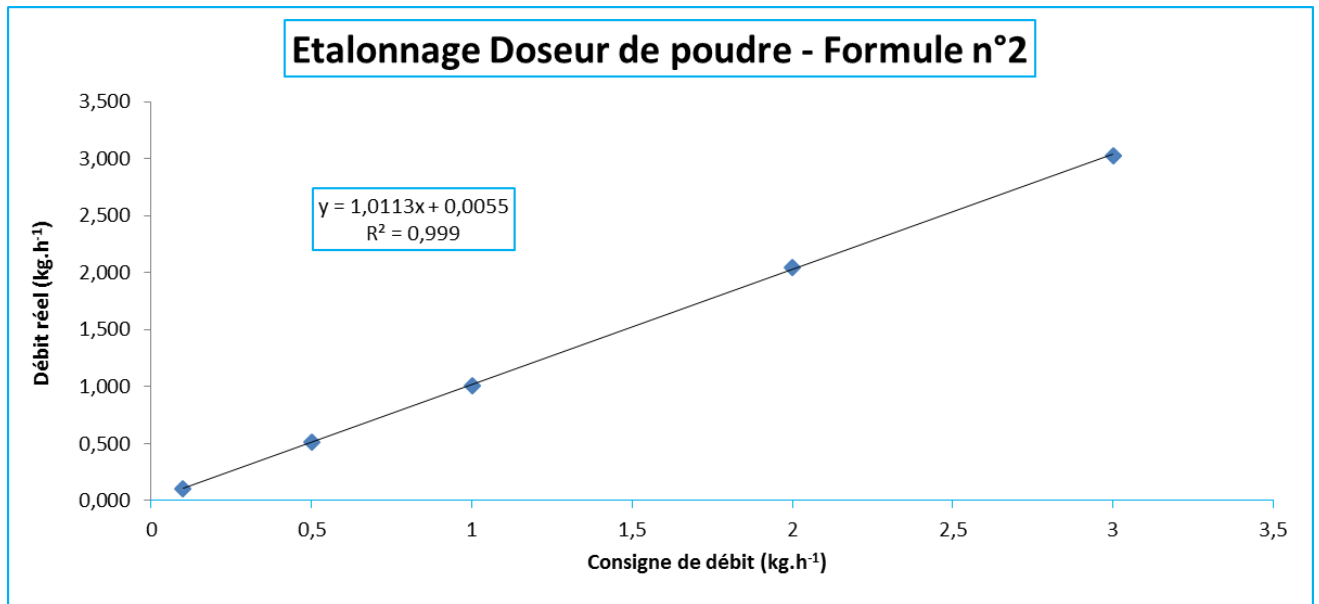


Figure 30 : Etalonnage du doseur de poudre K-TRON SFS-24/6 - Formule n°2

Le détail des mesures expérimentales est fourni en annexe (Annexe 5).

### III.1)c) L'alimentation en liquide de mouillage

On utilise ici la même pompe volumétrique à piston (Dosimat 765, Metrohm, Herisau, Suisse) que lors de nos essais de granulation à fort taux de cisaillement. Un dispositif d'entrée est mis en place : là encore, un capillaire de diamètre interne égal à 400  $\mu\text{m}$  est employé. Il est inséré dans un support adapté qui permet d'assurer un apport continu en liquide de mouillage au sein de l'extrudeuse (Figures 31 et 32).

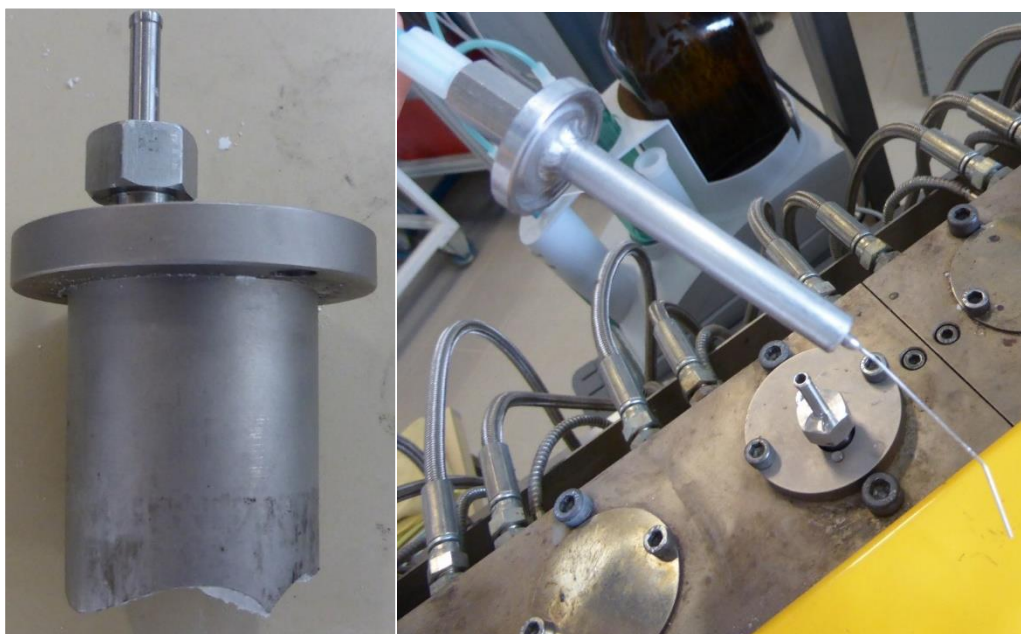


Figure 31 : Alimentation en liquide de mouillage - éléments constitutifs



Figure 32 : Alimentation en liquide de mouillage lors d'une opération de granulation par extrusion

### III.2) Suivi conductimétrique

Les signaux DTS bruts sont obtenus par mesure de la conductivité grâce au dispositif expérimental décrit ci-dessous. Il s'agit d'une technique de détection en ligne. Un récipient contenant environ 5 L d'eau déminéralisée est placé en sortie d'extrudeuse ; les grains formés par extrusion tombent alors dedans. Un système d'agitation assure l'homogénéité du mélange dans ce récipient. Une sonde conductimétrique est plongée dans ce liquide. Celle-ci est reliée à un conductimètre, lui-même connecté à un ordinateur. Un logiciel permet alors de suivre l'évolution de la conductivité au sein de ce récipient, notamment via une interface graphique. Une mesure de la conductivité est enregistrée à chaque seconde. Après enregistrement, les fichiers sont exploités à l'aide du tableur Excel®.

## IV. Plan d'expériences

Un plan d'expériences a été construit selon la méthode décrite au paragraphe II) *Plans d'expériences : aspects théoriques* du Chapitre 1 : *Etat de l'art et objectif*. Il s'agit d'un plan factoriel complet à trois facteurs ayant

chacun deux niveaux. On précise qu'on répètera chacune des huit expériences une deuxième fois. On obtient donc un total de seize expériences.

## IV.1) Définition des objectifs et du périmètre de l'étude

Tout d'abord, certains objectifs de notre étude sont brièvement rappelés ici : il s'agit de mieux appréhender le comportement de poudres dans une extrudeuse en s'intéressant à trois paramètres qui ont été identifiés dans la littérature comme étant critiques.

L'objectif est de fournir voire confirmer des résultats concernant la granulation par extrusion entrevus dans la littérature. La définition d'un *QTPP* n'est pas envisagée, il s'agit plutôt d'apporter des données préalables à la définition d'un tel profil (*prior knowledge*).

## IV.2) Synthèse des connaissances

La réponse choisie est le temps de séjour moyen noté  $\bar{t}_{séjour}$ . Il s'agit d'une grandeur mesurable représentative de notre problème. Il convient également à ce moment de choisir les facteurs à étudier. De nombreux paramètres gouvernent la granulation par extrusion. Choix a été fait d'étudier l'influence de trois d'entre eux, un paramètre de formulation et deux paramètres de procédé ; à savoir :

- la vitesse de rotation des vis notée  $\omega$  (rotations par minute, rpm),
- le ratio  $L/S$  noté  $L$ ,
- et enfin la nature de la cellulose microcristalline, AVICEL® PH101 ou AVICEL® PH102, notée  $A$

Le tableau II rassemble les caractéristiques de chacun de ces facteurs :

Tableau II : Paramètres de procédé et leurs niveaux

	$\omega$ (rpm)	$L$ (-)	$A$ (-)
Niveau -1	75	0,15	AVICEL® PH101
Niveau +1	150	0,20	AVICEL® PH102

Les niveaux de ces trois facteurs ont été définis selon les données de la littérature et en cohérence avec nos propres études préalables.

Il est important de signaler que lors du réglage du paramètre  $L/S$ , le débit réel d'alimentation en poudre est maintenu à  $1,0 \text{ kg.h}^{-1}$  et que seul le débit d'alimentation en liquide de mouillage est modifié pour atteindre le ratio  $L/S$  désiré.



### IV.3) Construction du plan d'expériences

La construction d'un plan d'expériences peut s'avérer extrêmement complexe. Le logiciel Minitab® (version 18) a été utilisé afin de réaliser cette tâche. Ce logiciel est, selon son éditeur, un « logiciel de statistique complet, [...] facile à utiliser pour exploiter [nos] données » [MINITAB, 2017].

La matrice des expériences suivantes a été définie (Tableau III) :

Tableau III : Matrice des expériences pour le temps de séjour moyen

Expérience n°...	I	( $\omega$ )	(L)	(A)	( $\omega$ )*(L)	( $\omega$ )*(A)	(L)*(A)	( $\omega$ )*(L)*(A)
1	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1
2	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
3	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1
4	1	1	1	-1	1	-1	-1	-1
5	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1
6	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1
7	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1
8	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	-1	-1	-1	1	1	1	-1
10	1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
11	1	-1	1	-1	-1	1	-1	1
12	1	1	1	-1	1	-1	-1	-1
13	1	-1	-1	1	1	-1	-1	1
14	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1
15	1	-1	1	1	-1	-1	1	-1
16	1	1	1	1	1	1	1	1

On remarquera que cette matrice est formée de deux sous-matrices identiques correspondant respectivement aux huit premières expériences, puis aux huit suivantes.

### IV.4) Conduite des essais

Une fois que l'installation est en place et que toutes les consignes de fonctionnement de l'extrudeuse, du doseur de poudre et de la pompe d'alimentation en liquide de mouillage sont entrées, des essais de mesure de la conductivité sont menés. Un traceur, du sel, est introduit en très faible quantité et de façon brusque au niveau de l'alimentation en poudre. Simultanément, la mesure de la conductivité est lancée. Cette méthode permet d'obtenir un signal instantané et cumulé en sortie de procédé. Il est primordial

que l'introduction du traceur et le lancement de la mesure de conductivité soient concomitants afin d'obtenir des signaux DTS fiables. À la fin de chaque essai, des grains sont récupérés dans des flacons maintenus ouverts. Ces grains vont alors sécher sur une feuille d'aluminium à l'air ambiant pendant soixante-douze heures.

## IV.5) Dépouillement et interprétation

Une fois les seize expériences réalisées, plusieurs outils ont été utilisés pour analyser leurs résultats. Dans un premier temps, le logiciel Minitab® (version 18) a une nouvelle fois été utilisé. Il nous a fourni des résultats dont on a voulu expliquer l'obtention, toujours dans une démarche didactique. C'est ainsi qu'une analyse par régression multilinéaire puis une étude par analyse de la variance ont été entreprises. Les calculs lors de l'utilisation de ces outils statistiques se sont avérés fastidieux : en effet, ils nécessitaient d'utiliser des matrices 16\*8. On a donc eu recours au logiciel de calcul numérique Scilab (version 5.5.2) pour les mener à bien.

## IV.6) Validation des résultats

Le modèle prédictif obtenu est confronté à de nouveaux résultats expérimentaux. On réalise une nouvelle série d'expériences dans les conditions précisées dans les tableaux suivants (Tableaux IV et V) :

Tableau IV : Paramètres de procédé et leurs niveaux pour la validation d'un plan d'expériences

	$\omega$ (rpm)	L (-)	A (-)
Niveau 0 a	112	0,175	AVICEL® PH101
Niveau 0 b	112	0,175	AVICEL® PH102

Tableau V : Matrice des expériences de validation pour le temps de séjour moyen

Expérience n°...	I	( $\omega$ )	(L)	(A)	( $\omega$ )*(L)	( $\omega$ )*(A)	(L)*(A)	( $\omega$ )*(L)*(A)
1	1	0	0	-1	0	0	0	0
2	1	0	0	-1	0	0	0	0
3	1	0	0	-1	0	0	0	0
4	1	0	0	1	0	0	0	0
5	1	0	0	1	0	0	0	0
6	1	0	0	1	0	0	0	0

## IV.7) Capitalisation des connaissances

Cette thèse d'exercice est le moyen que nous avons choisi pour formaliser et diffuser les résultats de ce plan d'expériences. D'autres résultats, à savoir l'analyse des caractéristiques des grains produits par extrusion et des comprimés qui en sont issus, ne sont pas explicitement des variables de réponse de notre plan d'expériences. Leurs méthodes d'obtention et d'analyse sont présentées dans le paragraphe VI. *Caractérisation des grains* et le paragraphe VII. *Compression* de ce chapitre.

## V. Traitement des signaux DTS

### V.1) Pré-traitement des signaux bruts de DTS

Les signaux DTS issus de notre étude de la granulation par extrusion ont fait l'objet d'un pré-traitement afin d'être exploitables. En premier lieu, des points aberrants sont générés par le système de mesure. Un tel point est remplacé par la valeur moyenne de ses deux points voisins.

Ensuite, on observe une légère élévation de la conductivité en début et fin de mesure sur chaque signal DTS. Cette élévation est due à nos formules. Afin de ne conserver que le signal généré par le traceur, plusieurs opérations ont été menées. Une régression linéaire est effectuée sur les vingt-cinq premiers points et sur les cinquante derniers points du signal via le tableur Excel®. On obtient alors deux équations de la ligne de base dont les pentes doivent être égales.

La part du signal induite par la formule n°1 ou n°2 pure est soustraite à la valeur initiale en chacun des points. Cette soustraction est possible du fait que le débit de poudre est constant. Enfin, le signal est normé. Pour ce faire, on détermine la valeur maximale de la conductivité, elle est prise égale à la moyenne des dix derniers points. On obtient alors la courbe  $F(t)$  expérimentale que l'on peut comparer à celles générées par nos simulations numériques.

### V.2) Modélisation

Une modélisation des signaux DTS a été menée à l'aide du logiciel DTS Pro (version 4.2). Ce dernier a été développé par le Centre de PROMotion en GÉnie des Procédés pour l'Industrie (PROGEPI). Il « permet la modélisation des écoulements solide, liquide et gazeux en continu par la méthode des distributions des temps de séjour » [PROGEPI, 2016]. Il rend également possible la comparaison des signaux DTS expérimentaux avec ceux obtenus par modélisation.

Trois fenêtres composent l'interface de ce logiciel (Figure 33). Tout d'abord, la fenêtre « Table » est un tableau qui « permet l'import de données expérimentales et la sauvegarde des résultats de simulation » [PROGEPI, 2016]. La première colonne de ce tableau contient les données de temps ; on insère nos résultats expérimentaux dans la deuxième colonne. Les résultats de nos simulations sont introduits dans les colonnes suivantes. Ensuite, la fenêtre « Curves » est un graphique où « peuvent être représentés à la fois les résultats expérimentaux et théoriques » [PROGEPI, 2016]. Enfin, c'est avec la fenêtre « Model » que l'on peut « créer nos modèles pour nos futures simulations » [PROGEPI, 2016].

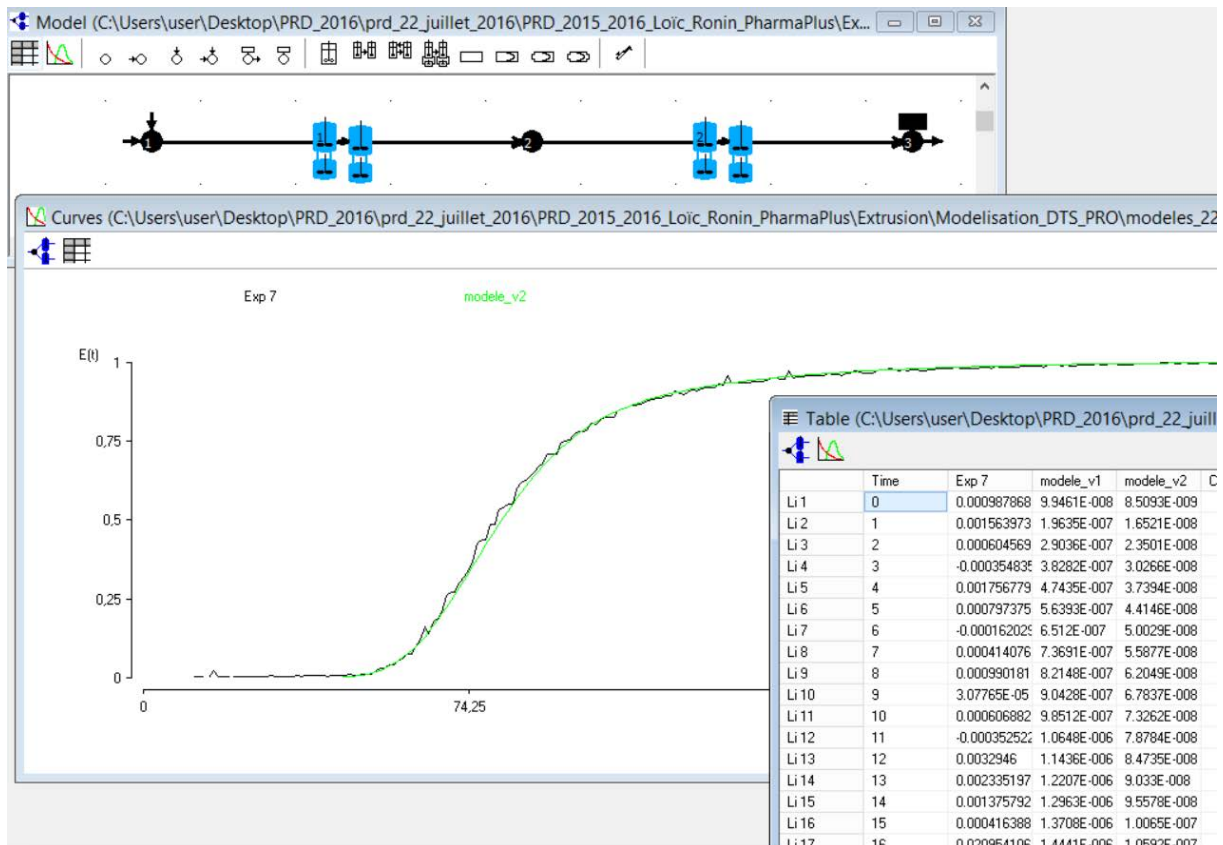


Figure 33 : Interface du logiciel DTS Pro version 4.2 (PROGEPI)

Afin de les réaliser, un modèle unique a été créé en s'appuyant sur les travaux déjà réalisés au sein du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés LRGP [FOUQUET, 2016]. La figure 34 illustre le modèle retenu. Ce modèle se compose des éléments suivants :

- un nœud d'entrée où sont simulées l'introduction de notre poudre et l'injection de notre traceur,
- une cascade de Réacteurs Parfaitement Agités (RPA) avec volume mort modélisant tous les éléments de convoyage,
- une seconde cascade de RPA qui représente les éléments de mélange,
- un nœud de sortie avec visualisation,
- un nœud et des branches reliant entre eux les précédents objets.



Figure 34 : Modèle de granulateur par extrusion

Ce modèle est basé sur la notion de cascade de réacteurs parfaitement agités avec volume mort. Ce type de réacteurs se caractérise par plusieurs paramètres comme le montre la figure suivante (Figure 35) :

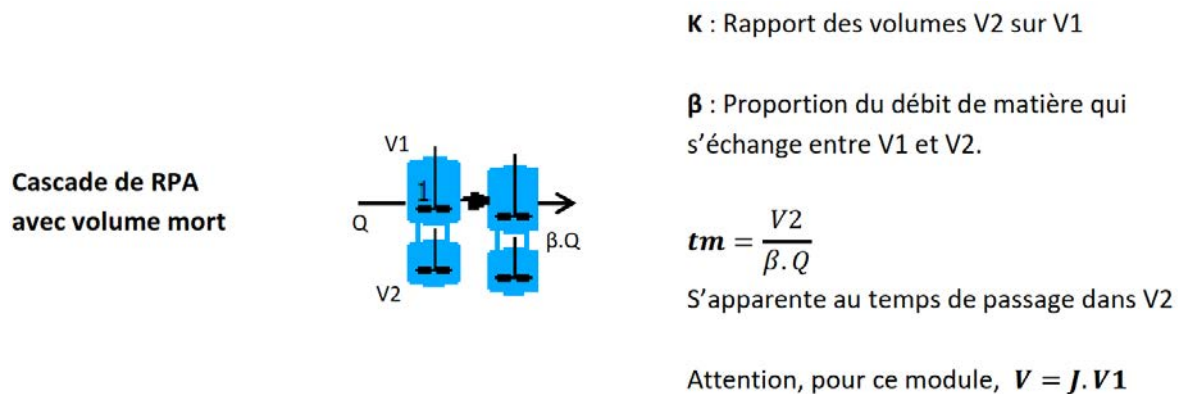


Figure 35 : Modèle de Réacteur Parfaitement Agité avec volume mort et principaux paramètres associés

Ces paramètres sont ajustés aussi précisément que possible afin que nos résultats de simulation correspondent au mieux aux données expérimentales associées. Afin d'évaluer l'adéquation entre notre modèle et les données expérimentales, deux outils sont employés :

- la somme des carrés résiduelle *SCR*

$$SCR = \sum_i (\bar{y}_{exp,i} - y_{mod,i})^2$$

- le coefficient de détermination  $r^2$

$$r^2 = 1 - \frac{SCR}{\sum_i (\bar{y}_{exp,i} - \bar{y}_{exp})^2}$$

où :

- $\bar{y}_{exp,i}$  est la moyenne de la conductivité (signal normé) des acquisitions expérimentales de deux expériences identiques à l'instant  $i$ ,
- $y_{mod,i}$  est la valeur de la conductivité (signal normé) issue du modèle à l'instant  $i$ ,
- $\bar{y}_{exp}$  est la moyenne de la conductivité (signal normé) de toutes les acquisitions expérimentales.

Plus la  $SCR$  est faible et le coefficient  $r^2$  proche de 1, plus cette adéquation est jugée bonne.

Afin d'évaluer la pertinence de ces modèles, il convient également de vérifier si les valeurs données à leurs paramètres ont un sens physique ou non. On s'intéresse notamment à la notion de volume mort introduite dans nos modèles. Pour ce faire, il est nécessaire de s'appuyer sur la géométrie du fourreau de notre extrudeuse. Les figures et équations suivantes permettent de définir cette géométrie (Figures 36 et 37). Ce travail suppose que le filet des vis est négligeable et que les vis sont assimilées à des cylindres et rapportées au tronc central.

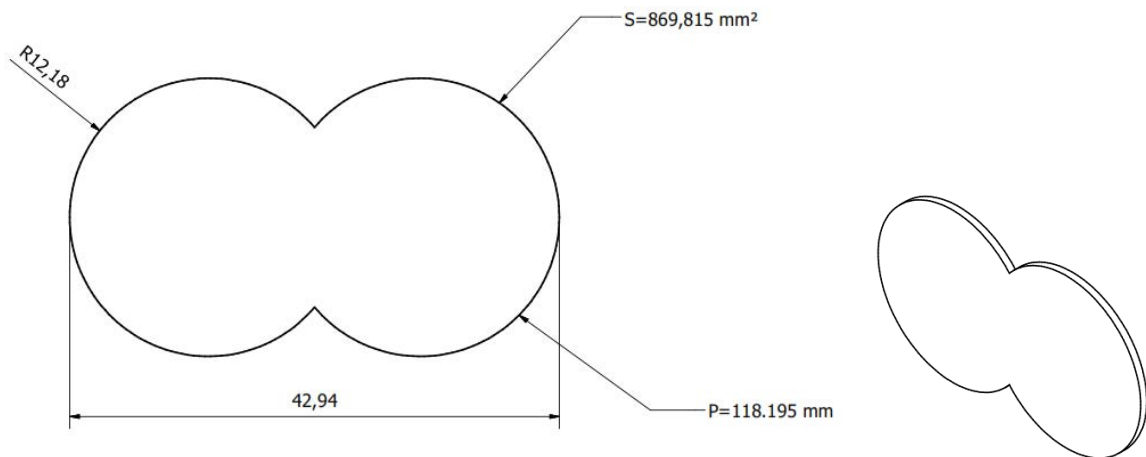


Figure 36 : Dimensions du fourreau de l'extrudeuse bi-vis corotative HAAKE Rheomex PTW 24 OS (vue de face)<sup>9</sup>

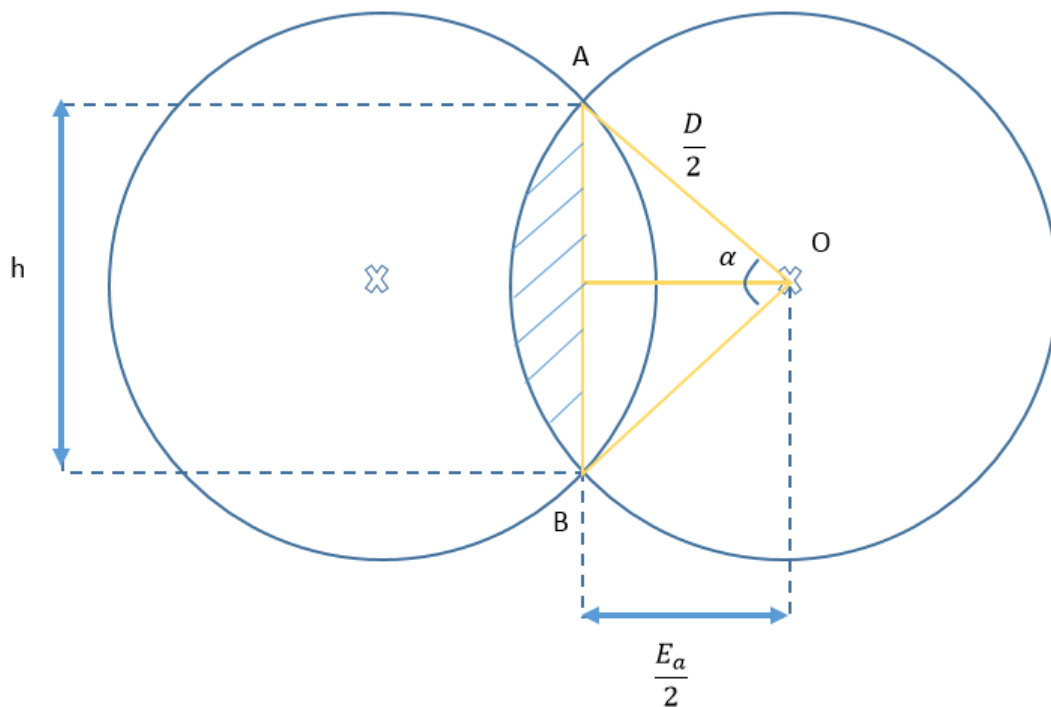


Figure 37 : Schéma du fourreau (vue de face)

<sup>9</sup> Nous remercions Monsieur Richard LAINÉ pour avoir réalisé ce document.

La section du fourreau est égale à :

$$S_{fourreau} = 2 * \pi * \left(\frac{D}{2}\right)^2 - 2 * A = 870 \text{ mm}^2$$

où :

- D est le diamètre d'un cercle
- 2\*A est l'intersection entre les deux cercles donnée par l'équation suivante :

$$2 * A = \left(\frac{D}{2}\right)^2 * (\alpha - \sin(\alpha))$$

où :

- $\alpha$  est l'angle  $\widehat{AOB}$  déterminé par :

$$\cos\left(\frac{\alpha}{2}\right) = \frac{E_a}{D}$$

où  $E_a$  est la distance entre deux centres de cercles sécants.

La section libre du fourreau  $S_{libre}$  est définie par la différence entre la section du fourreau et la section des vis (Figure 38).

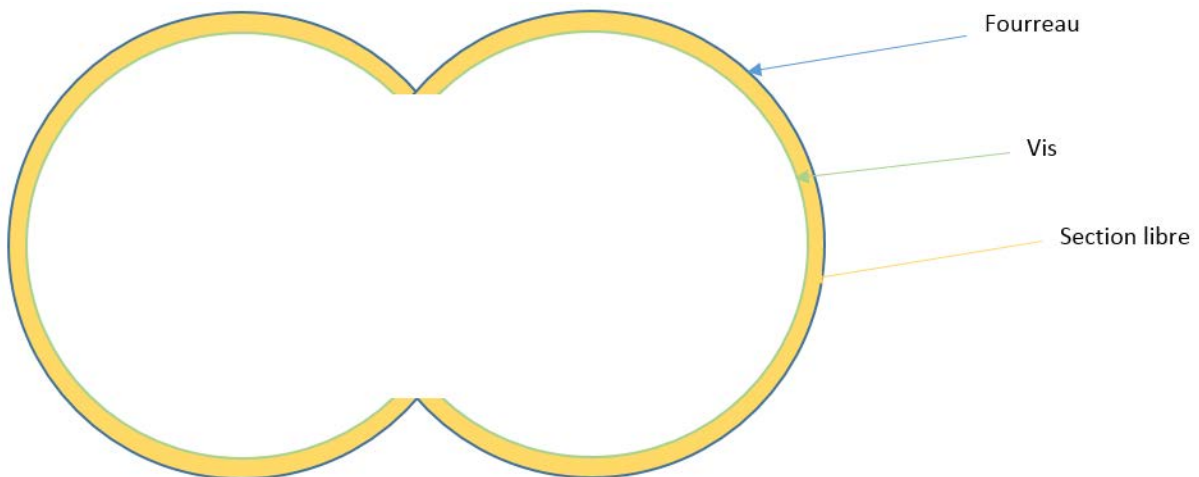


Figure 38 : Fourreau, vis et section libre (vue de face)

À partir des caractéristiques du modèle de RPA avec volume mort et des données sur la géométrie de notre extrudeuse, on peut déterminer que :

$$K = \frac{V_2}{V_1} = \frac{V_2}{\left(\frac{V}{J}\right)} = J * \frac{S_2}{S_{libre}}$$

et :

$$\beta = \frac{V_2}{t_m * Q} = \frac{S_2 * l}{t_m * Q} = \frac{K * S_{libre} * l}{J * t_m * Q}$$

où  $l$  est la longueur du fourreau.

## VI. Caractérisation des grains

Les grains produits sont observés au Microscope Electronique à Balayage MEB (JSM-6490LV, JEOL Ltd., Tokyo, Japon) à une résolution de 4,5 nm (Figure 39). Le MEB est basé sur le principe d'interaction entre un échantillon à observer et un faisceau d'électrons primaires. Suite à cette interaction, des rayonnements sont émis sous forme d'électrons secondaires, d'électrons rétrodiffusés, de rayons X, ... Des capteurs spécifiques à chaque rayonnement permettent en les détectant d'accéder notamment à la morphologie d'un échantillon [SMIRANI, 2008].

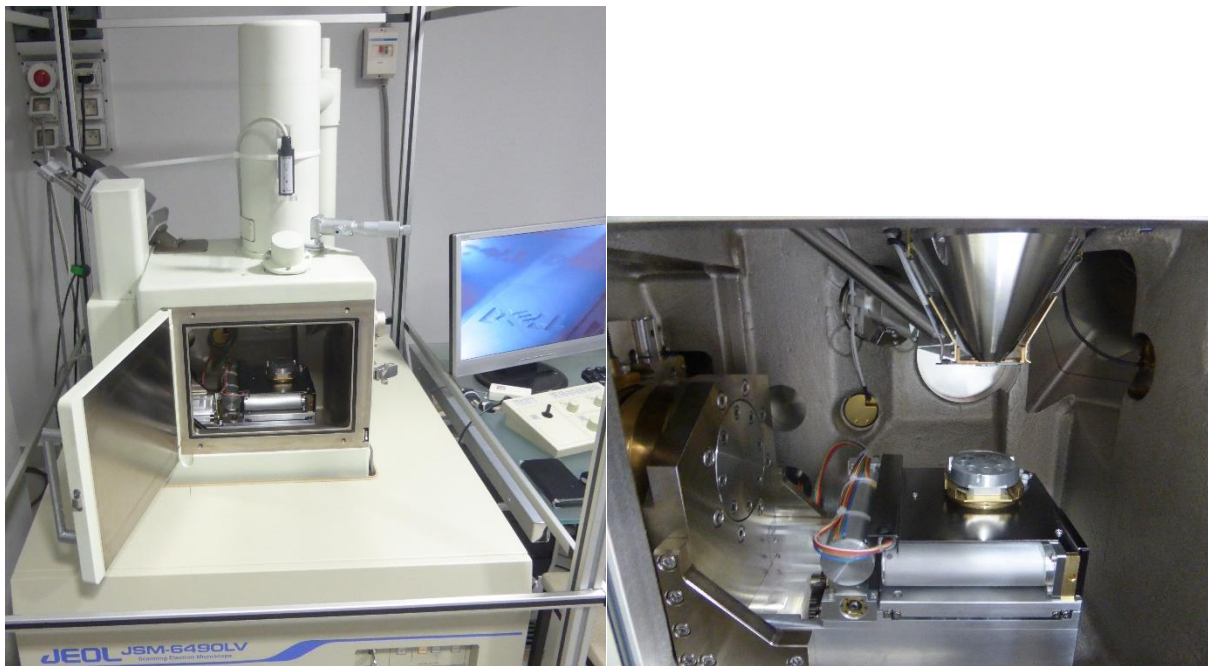


Figure 39 : Microscope Electronique à Balayage (MEB) JSM-6490LV

L'observation au MEB nécessite une préparation particulière des échantillons. Un film d'or et de palladium de quelques dizaines de nanomètre est déposé à la surface des échantillons ; cette surface devient alors conductrice, ce qui permet d'éviter l'effet de charge. Afin d'effectuer cette métallisation, un dispositif de pulvérisation ionique JFC-1100 (JEOL Ltd., Tokyo, Japon) est utilisé (Figure 40).





Figure 40 : Métallisation d'échantillons à observer au Microscope Electronique à Balayage

## VII. Compression

Près de 60% des médicaments sont administrés par voie orale sous forme solide, principalement des comprimés et des gélules [IERAPETRITOU, MUZZIO & REKLAITIS, 2016]. Le comprimé est la forme pharmaceutique la plus courante. La Pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition) en propose une définition : il s'agit de « préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives (...) obtenues en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Ils sont destinés à la voie orale » [Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé du Conseil de l'Europe (DEQM), 2016].

### VII.1) Présentation de la presse à comprimer

Dans notre étude, des comprimés sont produits à l'aide d'une presse uniaxiale INSTRON 5569® (INSTRON, Canton, États-Unis, Figure 41) équipée d'un poinçon et d'une matrice de 1 cm de diamètre.

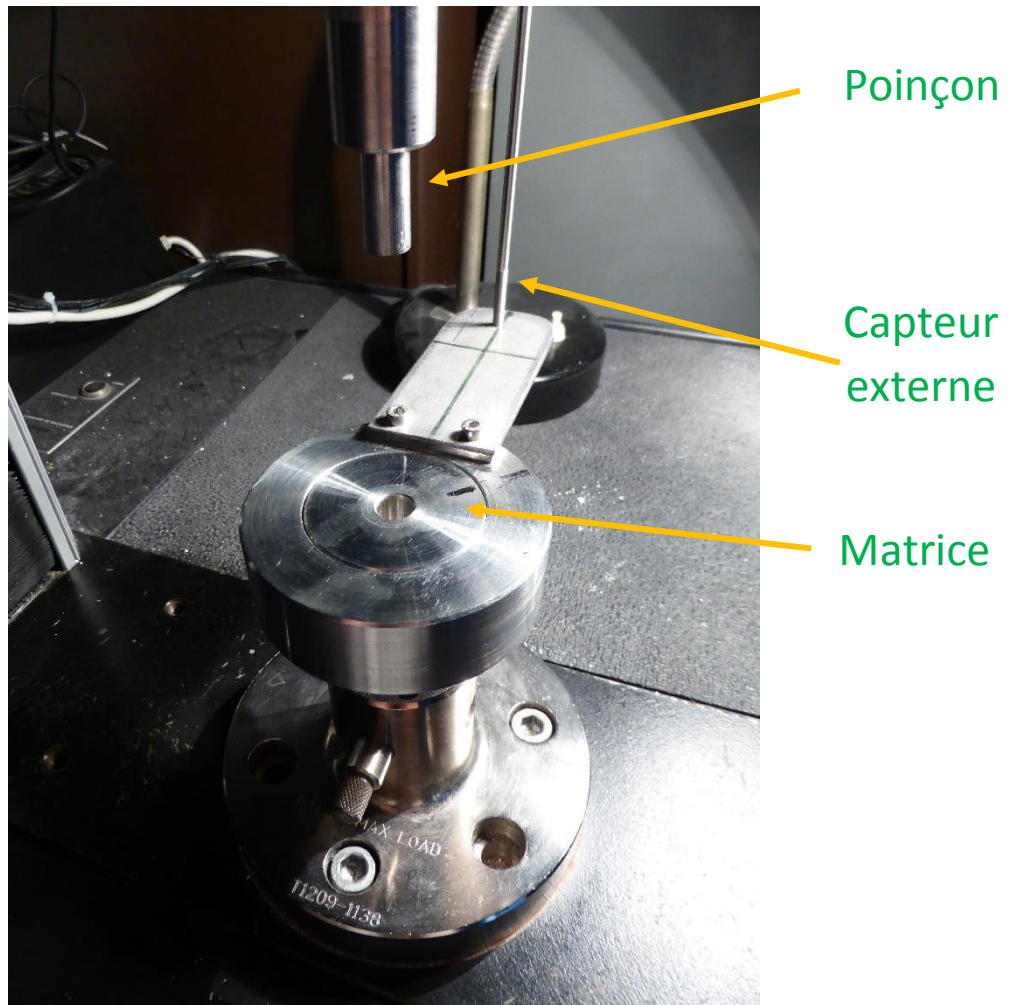


Figure 41 : Presse à comprimer (système poinçon - matrice)

Pour ce faire, on applique une méthode programmée dans le logiciel Bluehill3® qui commande la presse. Cette méthode est la suivante :

- descente du poinçon à la vitesse de  $20 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$  jusqu'à atteindre une force mesurée de  $0,01 \text{ kN}$ , force qui correspond au contact poudre/poinçon
- compression à la vitesse de  $5 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$  jusqu'à une force mesurée de  $9 \text{ kN}$ , force suffisante pour obtenir un comprimé et qui permet d'envisager une étude de sa porosité
- remontée du poinçon à une vitesse de  $10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$

Pour chaque comprimé à fabriquer, on pèse à l'aide d'une balance de précision environ exactement  $200,0 \text{ mg}$  de grains. Cette masse de grains est introduite manuellement dans la matrice de la presse. La méthode présentée ci-dessus est appliquée. Un comprimé est alors produit. On mesure son épaisseur, son diamètre et sa masse immédiatement après fabrication. Au total, ce sont 96 comprimés qui ont été produits, 36 à partir des différents grains obtenus via un granulateur à fort taux de cisaillement, 60 à partir des grains produits par extrusion.

Tous ces comprimés sont ensuite caractérisés.

## VII.2) Caractérisation des comprimés

Notre démarche de caractérisation des comprimés repose sur les mesures de leur masse, de leurs dimensions et de leur contrainte de rupture.

### VII.2)a) Masse, diamètre et épaisseur

La masse, l'épaisseur et le diamètre de tous les comprimés produits sont mesurés. On utilise pour cela une balance de précision et un pied à coulisse. Une mesure est réalisée immédiatement après fabrication dudit comprimé. Une seconde mesure est réalisée 24 heures plus tard. Une troisième mesure est effectuée sur les comprimés qui vont subir un test de résistance à la rupture juste avant ce test.

### VII.2)b) Résistance à la rupture des comprimés

La presse INSTRON 5569® (INSTRON, Canton, Etats-Unis) est à nouveau utilisée, cette fois dans une configuration permettant de tester la résistance à la rupture de nos comprimés (Figure 42). On utilise en particulier un capteur de force de 2 kN. La Pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition) décrit l'objectif et les modalités de cet essai. Il a pour but de « déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement » [DEQM, 2016]. Il est précisé que cette mesure doit être effectuée sur dix comprimés, nous ne la ferons que sur quatre pour chaque série.

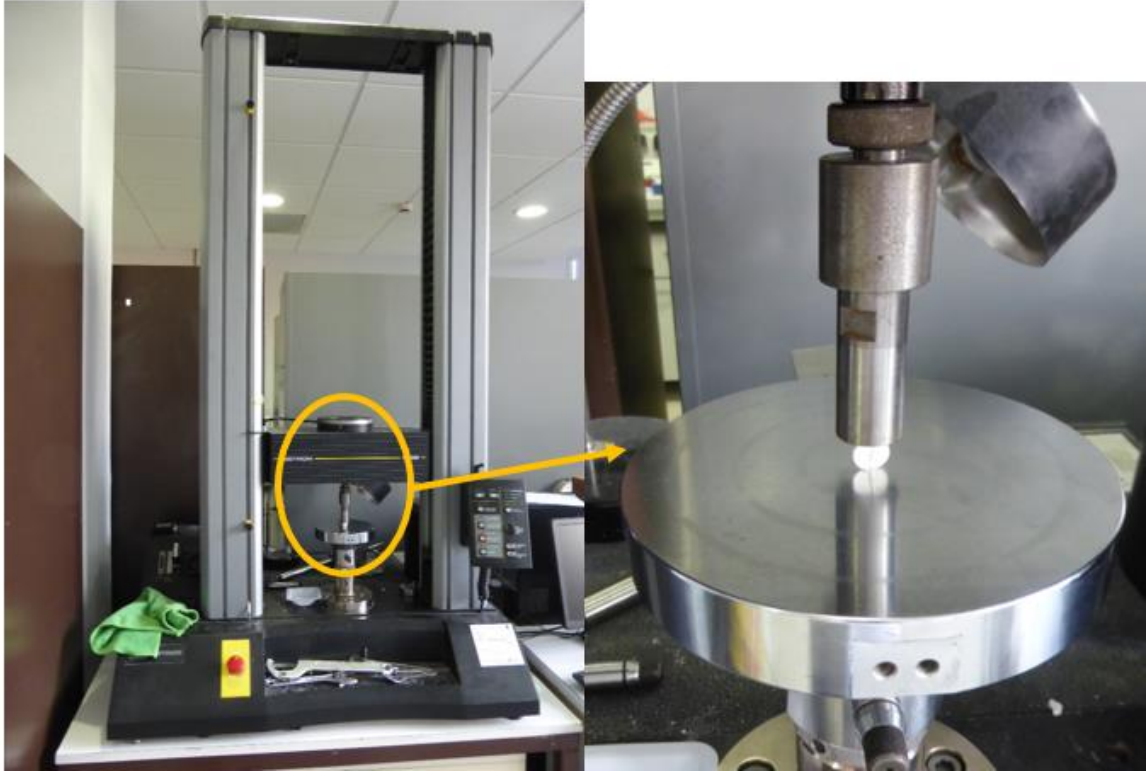


Figure 42 : Test de résistance à la rupture à l'aide de la presse INSTRON 5569®

À nouveau, une méthode est programmée dans le logiciel Bluehill3®. Elle comprend les étapes suivantes :

- descente du poinçon à la vitesse de  $5 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$  jusqu'à une distance de  $7 \text{ mm}$ . Cette distance est suffisante pour atteindre la rupture du comprimé.
- remontée du poinçon à la vitesse de  $20 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ .

Un comprimé est placé sur sa tranche sur un plateau juste en-dessous du poinçon. La méthode présentée ci-dessus est appliquée et la force maximale nécessaire à la rupture de ce comprimé est relevée. Les débris de comprimé sont récupérés et conservés.

Au cours d'un test de résistance à la rupture, une force est appliquée perpendiculairement à la tranche d'un comprimé. La force maximale  $F_{max}$  mesurée lors de la rupture de ce comprimé est reliée par la formule de Fell et Newton à la contrainte de rupture diamétrale  $\sigma_{rd}$  [FELL & NEWTON, 1970] :

$$\sigma_{rd} = \frac{2 * F_{max}}{\pi * d * e}$$

où :

- $\sigma_{rd}$  est la contrainte de rupture diamétrale (MPa)
- $F_{max}$  est la force maximale mesurée lors de la rupture du comprimé (N),

- $d$  est le diamètre du comprimé ( $mm$ ),
- $e$  est l'épaisseur du comprimé ( $mm$ ).

## Chapitre 3 : Résultats

# I. Déroulement des expériences

Avant d'exposer les résultats de nos diverses expériences, nous rapportons dans ce paragraphe différents événements survenus au cours de celles-ci ; ceci en application de l'étape n°4 d'un plan d'expériences (cf le paragraphe II.3)c) Etape n°4 : Conduite des essais du chapitre 1 : Etat de l'art et objectif).

Durant l'expérience n°4 de granulation par extrusion, l'introduction du traceur et le lancement de l'acquisition de la conductivité n'ont pas été concomitants. En effet, cette acquisition a débuté 5 secondes (temps estimé) après l'introduction de sel dans le fourreau de l'extrudeuse. Cela a été pris en compte lors de l'analyse des résultats issus de cette expérience.

Des échantillons de grains produits par extrusion ont été perdus en raison d'un temps insuffisant passé à sécher. On a pu observer des moisissures au sein de 5 échantillons. Le temps de séchage de 24 heures a par conséquent été augmenté à 72 heures pour les expériences menées ultérieurement (étape de validation du modèle prédictif sur le temps de séjour moyen et remplacement des échantillons perdus).

De plus, l'alimentation en liquide de mouillage a posé quelques problèmes. Par exemple, lors de l'étape de validation du plan d'expériences, un blocage du flux d'alimentation en liquide de mouillage est survenu après une mesure de DTS. Les grains produits au cours de cet événement ont été conservés et au moins trois populations parmi ces grains sont clairement visibles à l'œil nu (Figure 43) :



Figure 43 : Grains produits par extrusion suite à un blocage de l'alimentation en liquide de mouillage

D'autres blocages de ce type ont eu lieu, parfois au cours de mesures de DTS. Dans ce cas, ces mesures ont été refaites après déblocage de l'extrudeuse. Malheureusement, un tel blocage est survenu lors des expériences de validation n°5 et 6. La quantité de poudre restante n'était alors plus suffisante pour renouveler les essais. L'analyse des résultats tient compte de ce fait : les signaux DTS générés par ces deux expériences ne sont pas exploitables.

Concernant les travaux de compression, plusieurs blocages du poinçon dans la matrice ont été observés. Chaque comprimé produit (s'il y en avait un) avec un tel blocage au cours d'un cycle de compression a été jeté. Si ces blocages ont retardé la production de tous les comprimés désirés, cela n'a eu aucune influence sur la qualité des comprimés produits.

Enfin, aucun évènement particulier n'est à signaler concernant les travaux de préparation des formules n°1 et n°2, les expériences de granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement et les observations réalisées au MEB.

## II. Distribution des temps de séjour

### II.1) Temps de séjour moyen : modèle prédictif

À partir des signaux DTS de nos seize expériences fournis en annexe (Annexe 6), nous avons pu déterminer le temps de séjour moyen pour chaque expérience et construire la matrice des réponses  $Y$  suivante :

$$Y = \begin{bmatrix} 72 \\ 42,6 \\ 77,6 \\ 48,5 \\ 72,3 \\ 40,8 \\ 80,3 \\ 47,6 \\ 73 \\ 43,5 \\ 82 \\ 48,25 \\ 74 \\ 42,8 \\ 81,25 \\ 48,6 \end{bmatrix}$$

Cette dernière est introduite dans le logiciel Minitab® (version 18) qui nous fournit alors le modèle prédictif suivant :



$$\begin{aligned}
 \text{Temps de séjour moyen} = & 60,944 - 15,613 \text{ Vitesse de rotation des vis} + 3,319 \text{ Ratio L/S} \\
 & + 0,012 \text{ Cellulose microcristalline} \\
 & - 0,412 \text{ Vitesse de rotation des vis*Ratio L/S} \\
 & - 0,394 \text{ Vitesse de rotation des vis*Cellulose microcristalline} \\
 & + 0,163 \text{ Ratio L/S*Cellulose microcristalline} \\
 & + 0,081 \text{ Vitesse de rotation des vis*Ratio L/S*Cellulose microcristalline}
 \end{aligned}$$

Un diagramme de Pareto et une droite de Henry des effets normalisés sont également générés par ce logiciel. Cela nous permet de distinguer facilement les facteurs et interactions significatifs de ceux qui ne le sont pas (Figures 44 et 45).

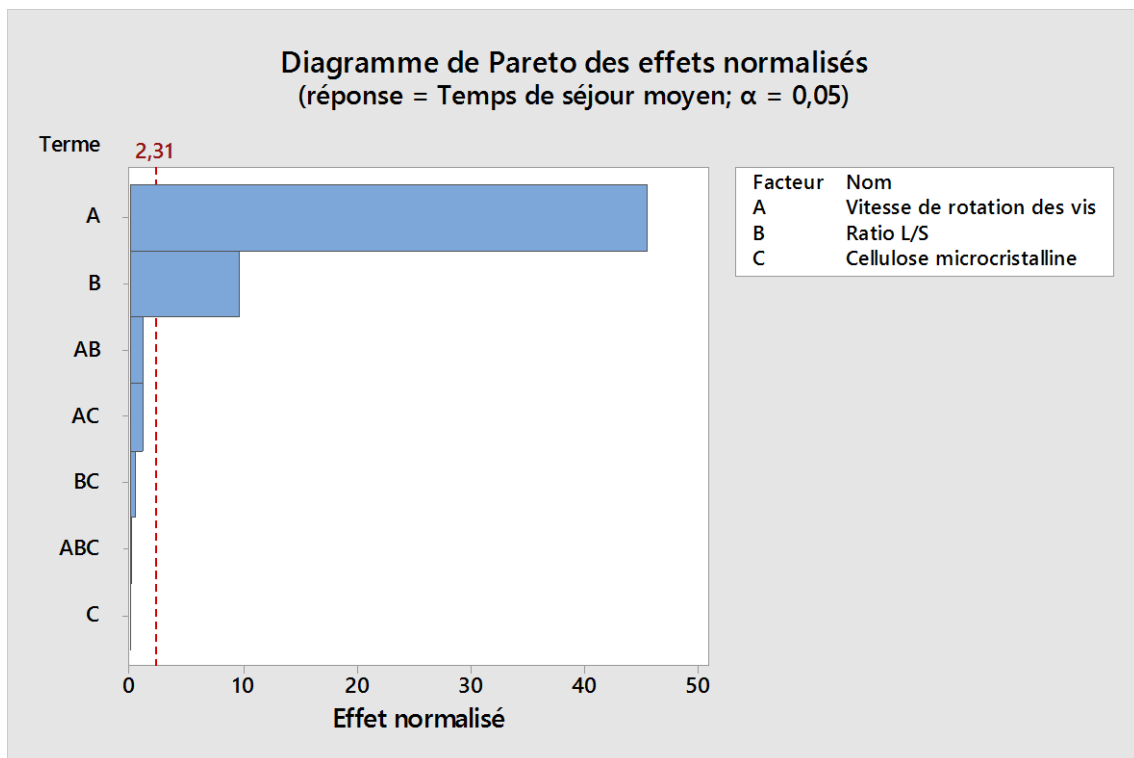


Figure 44 : Diagramme de Pareto des effets normalisés issu du logiciel Minitab® (version 18)

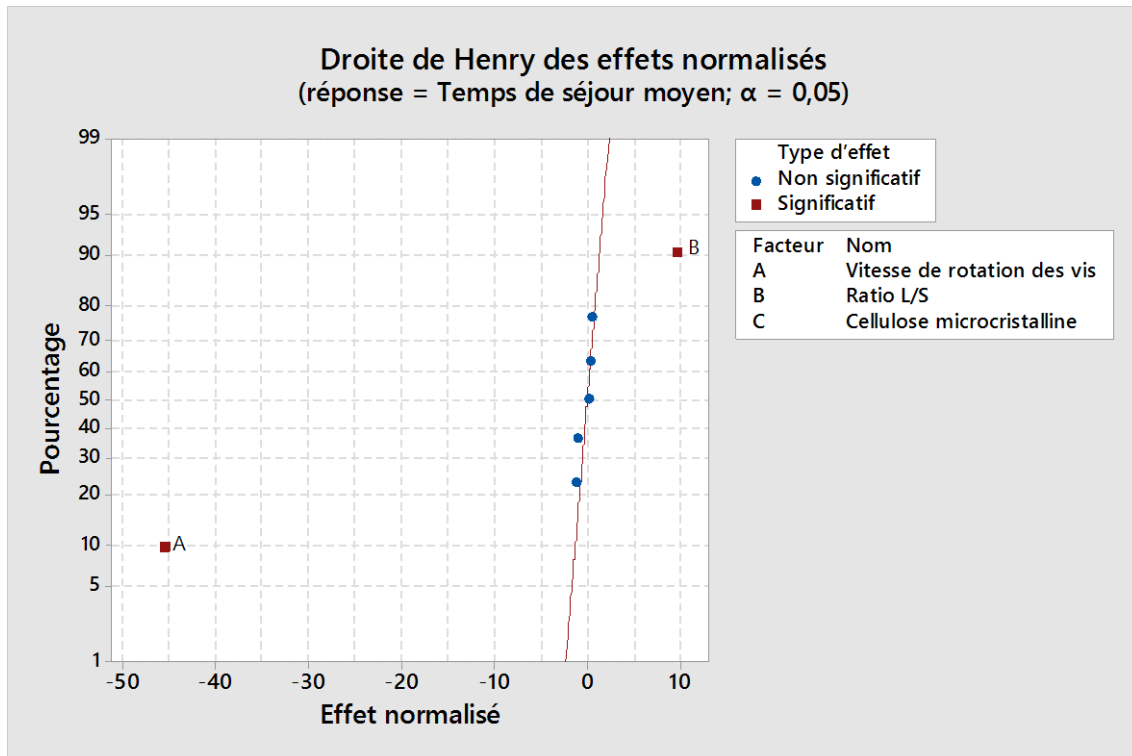


Figure 45 : Droite de Henry des effets normalisés issue du logiciel Minitab® (version 18)

Ainsi, le modèle simplifié prédictif élaboré par le logiciel Minitab® (version 18) est :

$$\bar{t}_{\text{séjour}} = 60,94 - 15,613 * \omega + 3,319 * L$$

Les études par régression multilinéaire et par analyse de la variance nous ont conduits à ce même modèle. Tous les calculs nécessaires à l'obtention de ce modèle sont détaillés ci-dessous. Comme indiqué précédemment, les calculs matriciels ont été réalisés à l'aide du logiciel Scilab (version 5.5.2). Les deux programmes développés pour ces calculs figurent en annexe (Annexes 7 et 8).

Soit  $i$  la vitesse de rotation des vis,  $j$  le rapport  $L/S$  et  $k$  la nature de la cellulose microcristalline. Comme indiqué précédemment, nous avons choisi un plan  $2^3$  avec répétition. On peut considérer l'interaction triple. Le modèle envisagé est donc de la forme :

$$y_{ijk\alpha} = \mu + ax_i + bx_j + cx_k + abx_ix_j + acx_ix_k + bcx_jx_k + abcx_ix_jx_k + \epsilon_{ijk\alpha}$$

Ce modèle comprend un terme constant ( $\mu$ ), trois termes d'effets principaux ( $x_i$ ,  $x_j$  &  $x_k$ ) trois termes d'interactions doubles ( $x_ix_j$ ,  $x_ix_k$  &  $x_jx_k$ ), un terme d'interaction triple ( $x_ix_jx_k$ ) et une erreur résiduelle  $\epsilon_{ijk\alpha}$ .

$y_{ijk\alpha}$  est la réponse étudiée. À noter que l'indice  $\alpha$  désigne ici une répétition.

On cherche à déterminer les valeurs de  $a, b, c, ab, ac, bc$  &  $abc$ .

## II.1)a) Régression multilinéaire :

Par la méthode de la régression multilinéaire, on obtient le vecteur des paramètres  $a_i$  suivant :

$$\hat{a} = (X^T X)^{-1} X^T Y = \begin{bmatrix} 60,94375 \\ -15,6125 \\ 3,31875 \\ 0,0125 \\ -0,4125 \\ -0,39375 \\ 0,1625 \\ 0,08125 \end{bmatrix}$$

où  $X$  est la matrice des expériences,  $X^T$  sa transposée et  $Y$  la matrice des réponses.

On calcule ensuite l'écart-type  $s_{a_i}$  sur le paramètre  $a_i$  défini tel que :

$$s_{a_i}^2 = c_{ii} s_y^2 = 0,1172852$$

où  $c_{ii}$  est l'élément diagonal de  $(X^T X)^{-1}$   
et

$s_y^2 = \frac{1}{n-m} (Y - X\hat{a})^T (Y - X\hat{a})$ , où  $n$  est le nombre d'expériences différentes (soit 16 en tenant compte des répétitions) et  $m$  le nombre de paramètres dans le vecteur  $\hat{a}$  (soit 8).

Dans la table de Student, on lit la valeur du paramètre  $t_{\alpha/2; n-m}$  avec un risque de première espèce  $\alpha$  de 5% :

$$t_{\alpha/2; n-m} = t_{0.05/2; 16-8} = 2,306$$

On a alors les intervalles de confiance sur chaque paramètre  $a_i$  tels que :

$$\hat{a}_i - t_{\alpha/2; n-m} s_{a_i} \leq a_i \leq \hat{a}_i + t_{\alpha/2; n-m} s_{a_i}$$

$$60,154016 \leq a_1 \leq 61,733484$$

$$-16,402234 \leq a_2 \leq -14,822766$$

$$2,529016 \leq a_3 \leq 4,108484$$

$$-0,7772340 \leq a_4 \leq 0,8022340$$

$$-1,202234 \leq a_5 \leq 0,3772340$$

$$-1,183484 \leq a_6 \leq 0,3959840$$

$$-0,6272340 \leq a_7 \leq 0,9522340$$

$$-0,7084840 \leq a_8 \leq 0,8709840$$

Les intervalles pour le facteur « AVICEL », pour toutes les interactions doubles et pour l'interaction triple « contiennent le zéro » : ils sont donc non significatifs au risque de 5%. À l'inverse, les intervalles de confiance des facteurs « Vitesse » et « Ratio L/S » ne contiennent pas le zéro et sont ainsi significatifs au risque de 5%.

Finalement, le modèle prédictif déterminé par régression multilinéaire est :

$$\hat{y}_{ijk} = \mu + ax_i + bx_j$$

soit :

$$\bar{t}_{s\acute{e}jour} = 60,94375 - 15,6125 * \omega + 3,31875 * L.$$

## II.1)b) Analyse de la variance :

Soit  $m_1, m_2$  &  $m_3$  le nombre de modalités effectivement testées, respectivement pour les facteurs  $i, j$  &  $k$ . Pour chacun de nos facteurs, il n'y a que deux modalités :  $m_1 = m_2 = m_3 = 2$ . Le nombre de répétitions  $r$  est identique pour chaque triplet  $ijk$  :  $r = 2$ .  $N$  est le nombre total d'expériences ( $N = rm_1m_2m_3 = 2 * 2 * 2 * 2 = 16$ ).

On détermine tout d'abord la moyenne globale.

La moyenne globale  $\bar{y}_{\dots}$  est la moyenne de toutes les réponses  $y_{ijk\alpha}$  :

$$\bar{y}_{\dots} = \frac{\sum_i \sum_j \sum_k \sum_{\alpha} y_{ijk\alpha}}{N}$$

On calcule ensuite les moyennes partielles :

- la moyenne  $\bar{y}_{ijk}$  sur toutes les répétitions de la modalité  $(i, j, k)$ ,
- la moyenne  $\bar{y}_{i\dots}$  (respectivement  $\bar{y}_{j\dots}$  &  $\bar{y}_{\dots k}$ ) sur toutes les mesures de la modalité  $i$  (respectivement  $j$  &  $k$ ),
- la moyenne  $\bar{y}_{ij\dots}$  (respectivement  $\bar{y}_{i\dots k}$  &  $\bar{y}_{\dots jk}$ ) sur toutes les mesures de la modalité  $(i, j)$  (respectivement  $(i, k)$  &  $(j, k)$ ).

Le tableau suivant récapitule tous ces résultats (Tableau VI) :

Tableau VI : Analyse de la variance - moyenne globale et moyennes partielles

Moyenne	Valeur (s)
Moyenne globale $\bar{y}_{\dots}$	60,94375
Moyenne partielle $\bar{y}_{1\dots}$	76,55625
Moyenne partielle $\bar{y}_{2\dots}$	45,33125

Moyenne	Valeur (s)
Moyenne partielle $\bar{y}_{1..}$	57,625
Moyenne partielle $\bar{y}_{2..}$	64,2625
Moyenne partielle $\bar{y}_{..1}$	60,93125
Moyenne partielle $\bar{y}_{..2}$	60,95625
Moyenne partielle $\bar{y}_{11..}$	72,825
Moyenne partielle $\bar{y}_{12..}$	80,2875
Moyenne partielle $\bar{y}_{21..}$	42,425
Moyenne partielle $\bar{y}_{22..}$	48,2375
Moyenne partielle $\bar{y}_{.11}$	57,775
Moyenne partielle $\bar{y}_{.12}$	57,475
Moyenne partielle $\bar{y}_{.21}$	64,0875
Moyenne partielle $\bar{y}_{.22}$	64,4375
Moyenne partielle $\bar{y}_{1.1}$	76,15
Moyenne partielle $\bar{y}_{1.2}$	76,9625
Moyenne partielle $\bar{y}_{2.1}$	45,7125
Moyenne partielle $\bar{y}_{2.2}$	44,95
Moyenne partielle $\bar{y}_{111}$	72,5
Moyenne partielle $\bar{y}_{112}$	73,15
Moyenne partielle $\bar{y}_{121}$	79,8
Moyenne partielle $\bar{y}_{122}$	80,775
Moyenne partielle $\bar{y}_{211}$	43,05
Moyenne partielle $\bar{y}_{212}$	41,8
Moyenne partielle $\bar{y}_{221}$	48,375
Moyenne partielle $\bar{y}_{222}$	48,1

Cela nous permet ensuite de calculer les sommes des carrés remarquables :

- $SS_{Total} = \sum_i \sum_j \sum_k \sum_\alpha (y_{ijk\alpha} - \bar{y}_{....})^2 = 4097$
- $SS_i = rm_2m_3 \sum_i (\bar{y}_{i...} - \bar{y}_{....})^2 = 3900$
- $SS_j = rm_1m_3 \sum_j (\bar{y}_{.j..} - \bar{y}_{....})^2 = 176$
- $SS_k = rm_1m_2 \sum_k (\bar{y}_{..k.} - \bar{y}_{....})^2 = 0,0025$
- $SS_{ij} = rm_3 \sum_i \sum_j (\bar{y}_{ij..} - \bar{y}_{i...} - \bar{y}_{.j..} + \bar{y}_{....})^2 = 2,72$
- $SS_{ik} = rm_2 \sum_i \sum_k (\bar{y}_{i.k.} - \bar{y}_{i...} - \bar{y}_{..k.} + \bar{y}_{....})^2 = 2,48$
- $SS_{jk} = rm_1 \sum_j \sum_k (\bar{y}_{.jk.} - \bar{y}_{.j..} - \bar{y}_{..k.} + \bar{y}_{....})^2 = 0,42$
- $SS_{ijk} = r \sum_i \sum_j \sum_k (\bar{y}_{ijk.} - \bar{y}_{ij..} - \bar{y}_{i.k.} - \bar{y}_{.jk.} + \bar{y}_{i...} + \bar{y}_{.j..} + \bar{y}_{..k.} - \bar{y}_{....})^2 = 0,106$
- et enfin  $SS_R = \sum_i \sum_j \sum_k \sum_\alpha (y_{ijk\alpha} - \bar{y}_{ijk.})^2 = 15,0125.$

Nous déterminons les nombres de degrés de liberté :

- $v_{Total} = N - 1 = 15$
- $v_i = m_1 - 1 = 1$

- $v_j = m_2 - 1 = 1$
- $v_k = m_3 - 1 = 1$
- $v_{ij} = (m_1 - 1)(m_2 - 1) = 1$
- $v_{ik} = (m_1 - 1)(m_3 - 1) = 1$
- $v_{jk} = (m_2 - 1)(m_3 - 1) = 1$
- $v_{ijk} = (m_1 - 1)(m_2 - 1)(m_3 - 1) = 1$
- et enfin  $v_R = N - m_1 m_2 m_3 = 8$ .

On calcule les sommes des carrés moyennes :

- $ss_i = \frac{SS_i}{v_i} = 3900$
- $ss_j = \frac{SS_j}{v_j} = 176$
- $ss_k = \frac{SS_k}{v_k} = 0,0025$
- $ss_{ij} = \frac{SS_{ij}}{v_{ij}} = 2,72$
- $ss_{ik} = \frac{SS_{ik}}{v_{ik}} = 2,48$
- $ss_{jk} = \frac{SS_{jk}}{v_{jk}} = 0,42$
- $ss_{ijk} = \frac{SS_{ijk}}{v_{ijk}} = 0,105625$
- et enfin  $ss_R = \frac{SS_R}{v_R} = 1,88$ .

On peut désormais lire dans la table de Fischer la valeur du paramètre  $F$  pour un risque de première espèce de 5% :

$$F = F_{0.05;1;8} = 5.32$$

On détermine également la fonction discriminante à calculer pour étudier la signification d'un terme du modèle. Pour cela, on commence par analyser l'interaction triple  $ijk$ , puis les interactions doubles  $ij, ik$  &  $jk$  et enfin les facteurs  $i, j$  &  $k$  :

$$F_{ijk} = \frac{SS_{ijk}}{SS_R} = 0,056 < F$$

donc l'interaction ABC est négligeable.

Sous cette condition et en se souvenant que les modalités de  $i$  et  $j$  sont aléatoires et que celle de  $k$  est fixe, on a alors :

$$F_{ij} = \frac{SS_{ij}}{SS_R} = 1,45 < F,$$

$$F_{ik} = \frac{SS_{ik}}{SS_R} = 1,32 < F$$

$$\text{et } F_{jk} = \frac{SS_{jk}}{SS_R} = 0,225 < F$$

donc toutes les interactions doubles sont négligeables.

Dans ces conditions, on obtient :

$$F_i = \frac{SS_i}{SS_R} = 2078 > F,$$

$$F_j = \frac{SS_j}{SS_R} = 93,91 > F$$

$$\text{et } F_k = \frac{SS_k}{SS_R} = 0,0013 < F$$

donc les facteurs i et j sont influents mais pas le facteur k.

Le tableau ci-après est la représentation classique des résultats issus d'une analyse de la variance ; il rassemble tous les résultats obtenus précédemment (Tableau VII) :

Tableau VII : Tableau d'analyse de la variance pour le temps de séjour moyen

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Somme de carrés moyenne	Rapport F
Vitesse de rotation des vis ( $\omega$ )	$SS_i = 3900$	$v_i = 1$	$ss_i = \frac{SS_i}{v_i}$ $= 3900$	$F_i = \frac{SS_i}{SS_R}$ $= 2078$
Ratio L/S (L)	$SS_j = 176$	$v_j = 1$	$ss_j = \frac{SS_j}{v_j}$ $= 176$	$F_j = \frac{SS_j}{SS_R}$ $= 93,91$
Nature de la cellulose microcristalline (A)	$SS_k = 0,0025$	$v_k = 1$	$ss_k = \frac{SS_k}{v_k}$ $= 0,0025$	$F_k = \frac{SS_k}{SS_R}$ $= 0,0013$
$\omega^*L$	$SS_{ij} = 2,72$	$v_{ij} = 1$	$ss_{ij} = \frac{SS_{ij}}{v_{ij}}$ $= 2,72$	$F_{ij} = \frac{SS_{ij}}{SS_R}$ $= 1,45$
$\omega^*A$	$SS_{ik} = 2,48$	$v_{ik} = 1$	$ss_{ik} = \frac{SS_{ik}}{v_{ik}}$ $= 2,48$	$F_{ik} = \frac{SS_{ik}}{SS_R}$ $= 1,32$
$A^*L$	$SS_{jk} = 0,42$	$v_{jk} = 1$	$ss_{jk} = \frac{SS_{jk}}{v_{jk}}$ $= 0,42$	$F_{jk} = \frac{SS_{jk}}{SS_R}$ $= 0,225$
$\omega^*A^*L$	$SS_{ijk} = 0,105625$	$v_{ijk} = 1$	$ss_{ijk} = \frac{SS_{ijk}}{v_{ijk}}$ $= 0,105625$	$F_{ijk} = \frac{SS_{ijk}}{SS_R}$ $= 0,056$
Résidu R	$SS_R = 15,3900$	$v_R = 8$	$ss_R = \frac{SS_R}{v_R}$ $= 1,88$	-
Total T	$SS_{Total} = 4097$	$v_{Total} = 15$	-	-

On vérifie que le théorème de partition est respecté :

$$SS_{Total} = 4096,9744 = SS_i + SS_j + SS_k + SS_{ij} + SS_{ik} + SS_{jk} + SS_{ijk} + SS_R$$

et

$$v_{Total} = 15 = v_i + v_j + v_k + v_{ij} + v_{ik} + v_{jk} + v_{ijk} + v_R$$

Enfin, on peut calculer les valeurs des paramètres significatifs, à savoir :

$$\mu = \bar{y}_{\dots},$$

$$a = \bar{y}_{i\dots} - \bar{y}_{\dots},$$

$$\text{et } b = \bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{\dots}.$$



Le modèle de prédiction proposé à partir de cette analyse de la variance est à nouveau :

$$\hat{y}_{ijk} = \mu + ax_i + bx_j$$

soit :

$$\bar{t}_{s\acute{e}jour} = 60,94375 - 15,6125 * \omega + 3,31875 * L$$

Afin de valider ce modèle, une série de six expériences a été menée dans les conditions définies au paragraphe IV. 6) *Validation des résultats.*

Le tableau VIII rassemble les valeurs de temps de séjour moyen obtenues pour ces six expériences de validation :

Tableau VIII : Temps de séjour moyen - Expériences de validation

Expérience n°...	Temps de séjour moyen $\bar{t}_{s\acute{e}jour}$ (s)	Temps de séjour moyen $\bar{t}_{s\acute{e}jour}$ (moyenne, s)	Temps de séjour moyen $\bar{t}_{s\acute{e}jour}$ (écart-type, s)
1	52	50,93	0,929
2	50,3		
3	50,5-		
4	49,4	49,4	-
5	-		
6	-		

Le temps de séjour moyen issu de notre modèle prédictif est indépendant de la nature de la cellulose microcristalline. Il est de 60,94 s.

Ce temps et les deux temps expérimentaux sont différents. Notre modèle est donc invalide. Pour autant, les six expériences définies ci-dessus sont intégrées aux résultats précédemment obtenus et viennent enrichir notre connaissance du procédé de granulation par extrusion.

Notre analyse des signaux DTS se poursuit à travers la modélisation du procédé de granulation par extrusion.

## II.2) Simulations à l'aide d'un modèle par cascade de réacteurs parfaitement agités avec volume mort

Vingt-neuf simulations ont été réalisées à l'aide du logiciel DTS Pro (version 4.2). Les seize premières correspondent aux simulations du signal DTS pour chacune des seize expériences. Les huit suivantes correspondent chacune à une simulation moyenne issue de la moyenne des signaux DTS de deux expériences identiques. Quatre autres ont été créées pour modéliser les signaux DTS générés lors des expériences de validation n°1, 2, 3 et 4. Enfin,

la dernière est une simulation issue de signaux DTS enregistrés pour l'expérience n°2 (et n°10) qui a été reprise, en premier lieu pour remplacer les grains perdus par manque de temps de séchage (cf le paragraphe *1) Déroulement des expériences* de ce chapitre), en second lieu pour évaluer la reproductibilité de notre méthode de mesure de DTS. Les huit signaux DTS moyens, les signaux DTS des expériences de validation et de l'expérience de reproductibilité sont fournis en annexe (Annexe 8).

L'étude de la modélisation de deux expériences identiques montre que les deux signaux de DTS de ces expériences et le signal DTS moyen, signal issu des deux signaux précédents, possèdent le même jeu de paramètres de modélisation.

Par exemple, pour l'expérience n°5 et sa répétition, l'expérience n°13, le signal DTS de ces deux expériences, le signal DTS moyen de ces deux expériences et le signal DTS généré par notre modèle à partir de l'étude du signal DTS moyen sont en parfaite adéquation comme l'illustre la figure ci-dessous (Figure 46) :

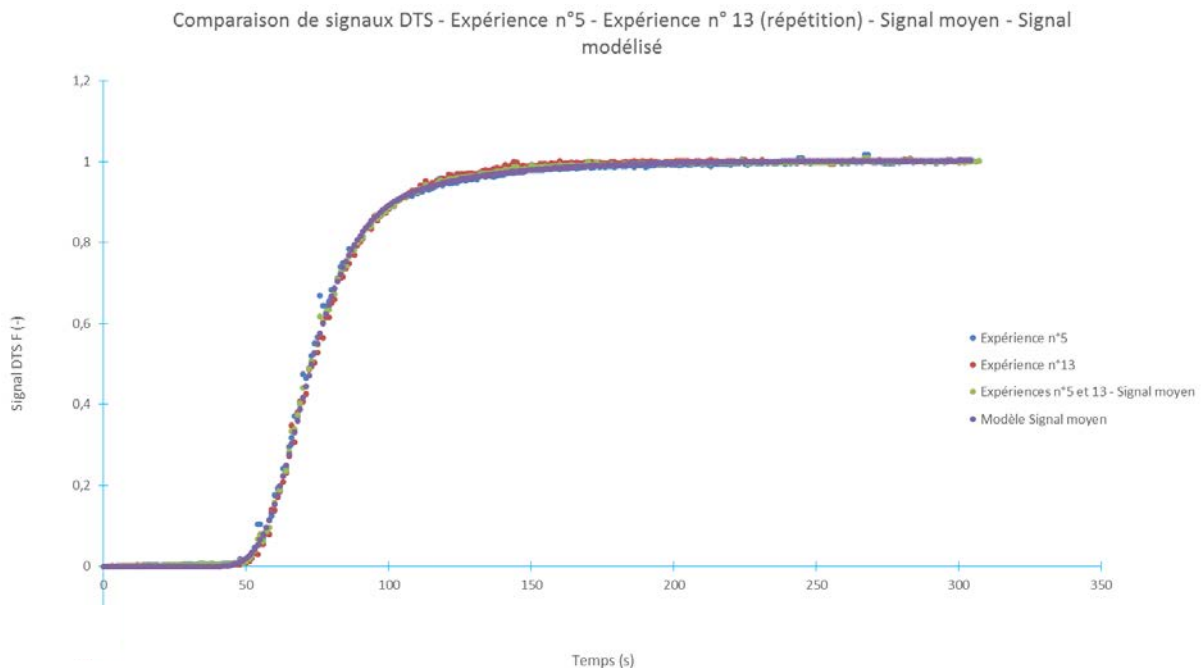


Figure 46 : Adéquation entre différents signaux DTS

Un modèle peut donc être généré à partir d'un signal DTS moyen issu de deux expériences identiques. De plus, le fait que les deux signaux DTS expérimentaux soient similaires et modélisables avec un même jeu de paramètres montre que notre procédé de mesure (et de modélisation) des signaux DTS au cours d'une opération de granulation par extrusion est répétable.

Le tableau ci-dessous rassemble les paramètres qui caractérisent tous les modèles créés à partir des signaux DTS moyens pour les expériences n°1

à 16 et des signaux DTS exploitables<sup>10</sup> issus de chaque expérience de validation. (Tableau IX) :

Tableau IX : Paramètres de modélisation des signaux DTS issus des expériences n°1 à 16 et des expériences de validation

Expérience n°	$\omega$	L	A	Convoyage				Mélange				SCR	$r^2$
				$\tau$	J	$t_m$	K	$\tau$	J	$t_m$	K		
1 + 9	-1	-1	-1	28	92	12	0,06	40	11	55	0,29	0,016684407	0,999665246
2 + 10	1	-1	-1	15	92	6	0,03	27	11	24	0,2	0,010446156	0,999641535
3 + 11	-1	1	-1	32	92	12	0,06	48	11	50	0,22	0,00969613	0,999812266
4 + 12	1	1	-1	18	92	6	0,03	29	11	25	0,35	0,008166441	0,999743196
5 + 13	-1	-1	1	33	92	8	0,04	40	11	34	0,15	0,010380409	0,999779582
6 + 14	1	-1	1	17	92	4	0,02	26	11	15	0,13	0,022315311	0,999204759
7 + 15	-1	1	1	31	92	8	0,04	49	11	34	0,17	0,017051731	0,999641243
8 + 16	1	1	1	18	92	4	0,02	29	11	24	0,25	0,015762031	0,999461262
1 validation	0	0	-1	21	92	9	0,045	31	11	35	0,15	0,01550886	0,99975019
2 validation	0	0	-1	21	92	9	0,045	31	11	35	0,13	0,02824789	0,99918951
3 validation	0	0	-1	21	92	9	0,045	29	11	35	0,05	0,0181829	0,99939781
4 validation	0	0	1	21	92	9	0,05	30	11	35	0,08	0,0232768	0,99914936
5 validation	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6 validation	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Les signaux DTS moyens expérimentaux et ceux issus de ces modèles sont représentés graphiquement et fournis en annexe (Annexe 9). Pour chaque expérience menée, on voit que notre modèle est en adéquation avec les données expérimentales. Par exemple, le signal DTS moyen expérimental issu des expériences n°7 et 15 et le signal DTS modélisé correspondant se superposent parfaitement (Figure 47) :

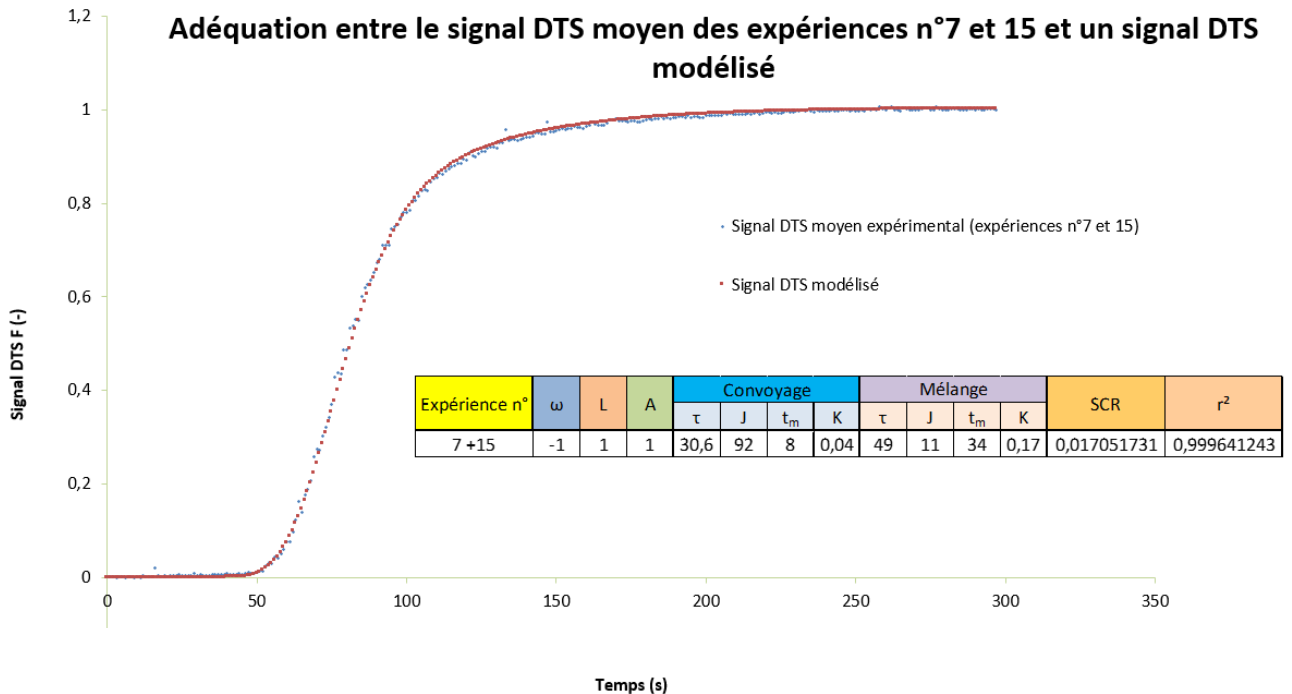


Figure 47 : Exemple d'adéquation entre un signal DTS moyen expérimental et un signal DTS modélisé

<sup>10</sup> Comme indiqué au paragraphe I) Déroulement des expériences du Chapitre 3, les signaux DTS des expériences de validation n°5 et 6 ne sont pas exploitables.

Une étude de ces modèles permet de définir des valeurs moyennes des paramètres  $\tau$ ,  $J$ ,  $t_m$  et  $K$  pour un élément de vis, quelle que soit la formulation de poudre utilisée. Le tableau ci-dessous rassemble les différents résultats de cette étude (Tableau X) :

Tableau X : Modélisation d'un élément de convoyage et d'un élément de mélange en fonction de la vitesse des vis et du ratio  $L/S$

Expérience n°	$\omega$	L	A	Convoyage				Mélange			
				$\tau$	J	$t_m$	K	$\tau$	J	$t_m$	K
1 + 9 + 5 + 13	-1	-1	-1 ou +1	1,375	4,182	0,455	0,0023	3,614	1,000	4,045	0,0200
2 + 10 + 6 + 14	1	-1	-1 ou +1	0,737	4,182	0,227	0,0011	2,392	1,000	1,750	0,0150
3 + 11 + 7 + 15	-1	1	-1 ou +1	1,418	4,182	0,455	0,0023	4,386	1,000	3,818	0,0177
4 + 12 + 8 + 16	1	1	-1 ou +1	0,806	4,182	0,227	0,001	2,665	1,000	2,205	0,027
Validation	0	0	-1 ou +1	0,955	4,182	0,409	0,002	2,750	1,000	3,182	0,009

Ainsi, par exemple, pour la zone de convoyage, si l'on double la vitesse de rotation des vis à ratio  $L/S$  fixé, le temps de passage  $\tau$  est divisé par 1,8 environ quand en même temps les paramètres  $t_m$  et  $K$  étaient (eux aussi) divisés par deux environ.

Le temps de passage augmente très légèrement dans les zones de convoyage et de mélange quand le ratio  $L/S$  passe de 0,15 à 0,20 à une vitesse de vis fixée. Cette hausse est plus marquée dans la zone de mélange.

Les valeurs de  $t_m$  et  $K$  sont environ cinq à dix fois plus élevées dans les zones de convoyage que dans la zone de mélange : cela laisse à penser que le volume mort dans les zones de mélange est plus grand que celui des éléments de convoyage et que la poudre y passe plus de temps. C'est ce que l'on observe en pratique lorsque l'on ouvre notre extrudeuse après une opération de granulation<sup>11</sup>. En effet, de la poudre est présente en faible quantité dans les éléments de convoyage et en surface du fourreau en regard de ces éléments. On notera tout de même qu'il y a davantage de poudre à ces emplacements pour la zone située après l'alimentation en eau. On observe beaucoup plus de poudre dans les éléments de mélange et à la surface du fourreau en regard de ceux-ci.

Enfin, une étude de reproductibilité a été entreprise. Un signal DTS a été enregistré lors de la production de grains perdus par défaut de séchage. Ce signal, relatif aux expériences n°2 et 10, a été tracé sur le même graphique que le signal DTS expérimental moyen et le signal DTS modélisé des précédentes expériences n°2 et 10. La valeur de la somme des carrés résiduelle  $SCR$  et celle du coefficient de détermination  $r^2$  ont été calculées en conservant les mêmes valeurs des paramètres de modélisation. On observe une bonne adéquation entre tous ces signaux et on peut conclure à une bonne reproductibilité de notre procédé de granulation par extrusion. (Figure 48).

<sup>11</sup> Le lecteur est invité à se reporter à la figure 27 en page 66.

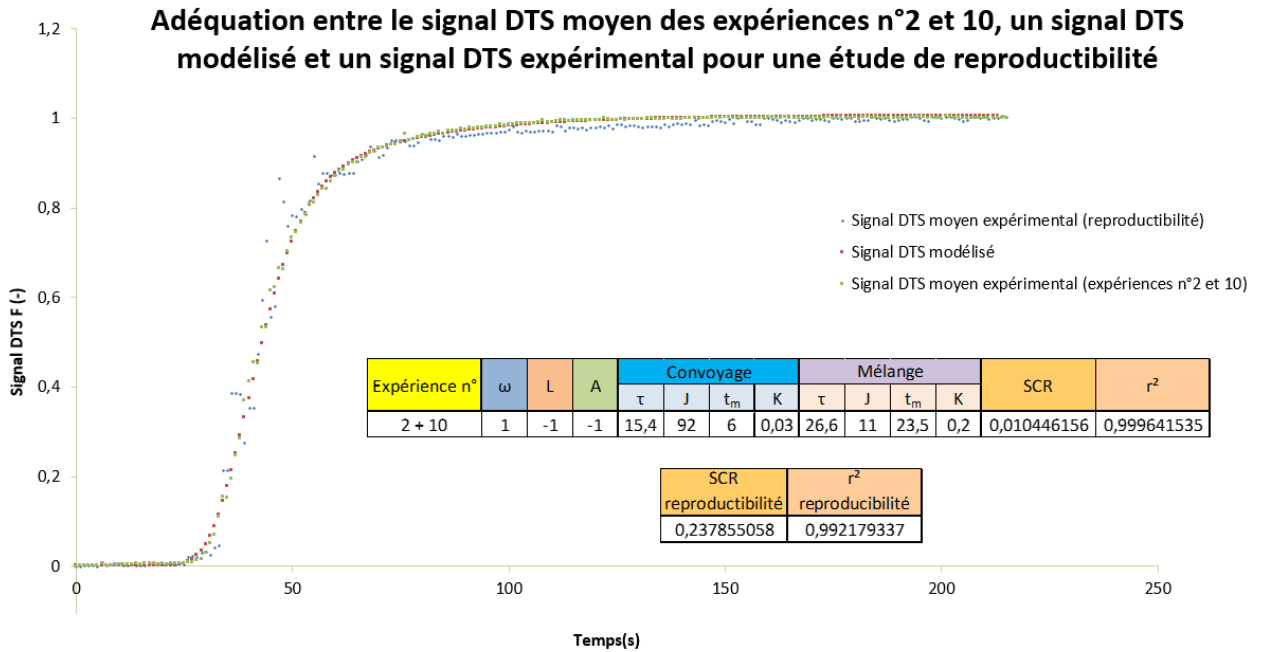


Figure 48 : Etude de la reproductibilité de la granulation par extrusion

### III. Comparaison des grains

La taille et la forme des grains produits par nos deux méthodes de granulation sont comparées. Cette comparaison repose sur des clichés obtenus par Microscopie Electronique à Balayage.

Avant les grains eux-mêmes, les deux clichés ci-dessous illustrent les formules n°1 et n°2 après mélange et avant granulation (Figures 49 et 50). Sur ces deux clichés, on peut encore identifier clairement les différents constituants de chaque formule, en particulier les particules sphériques de povidone.

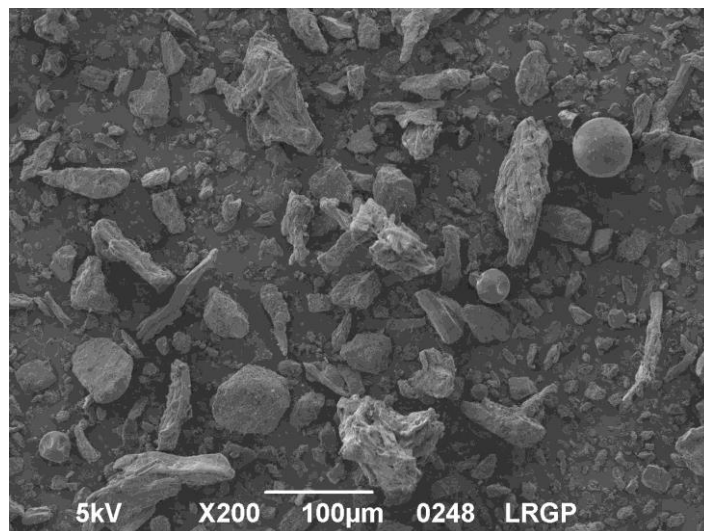


Figure 49 : Observation de la formule n°1 après mélange et avant granulation au Microscope Electronique à Balayage

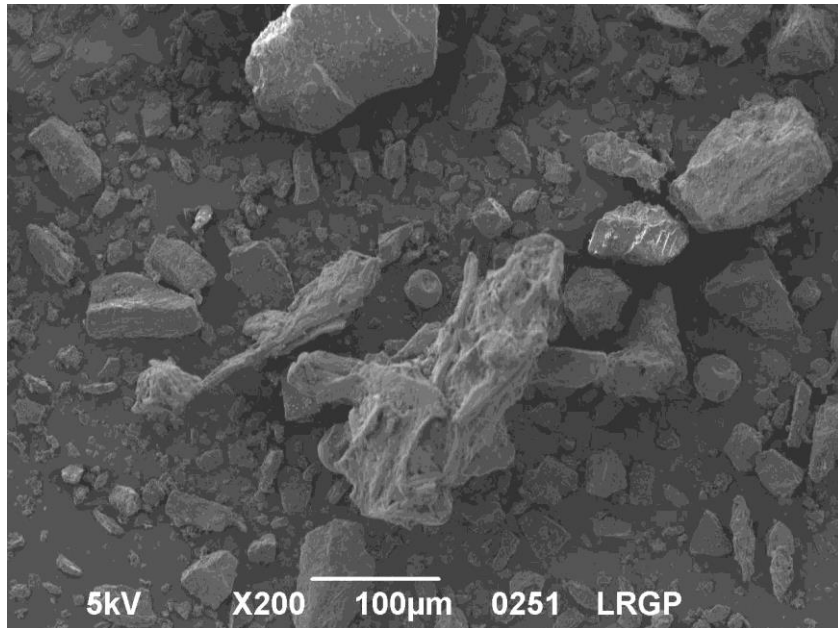


Figure 50 : Observation de la formule n°2 après mélange et avant granulation au Microscope Electronique à Balayage

Les six clichés suivants montrent les grains obtenus par un granulateur à fort taux de cisaillement, pour différentes valeurs du ratio  $L/S$  et pour nos deux formules (Figures 51 à 56).

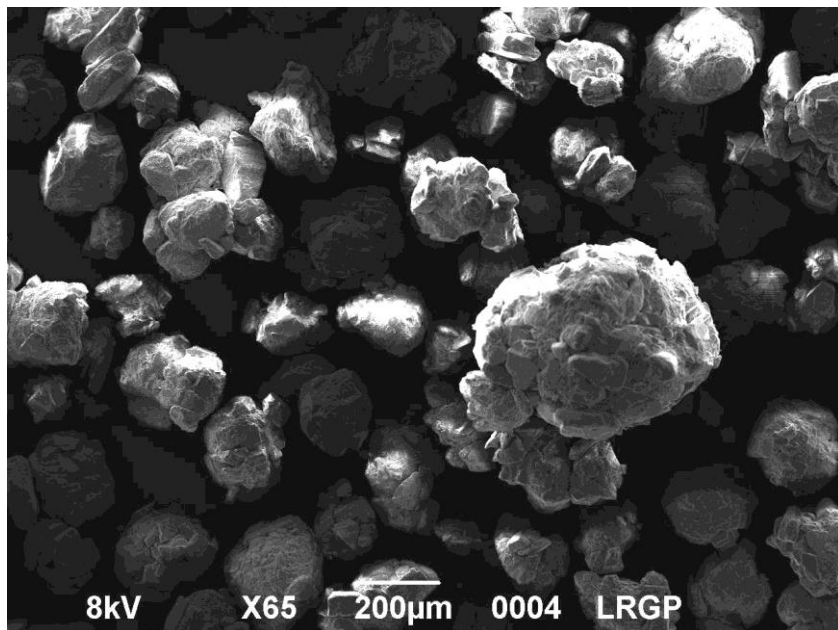


Figure 51 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (conditions : granulateur à fort taux de cisaillement, formule n°1,  $L/S = 0,15$ )

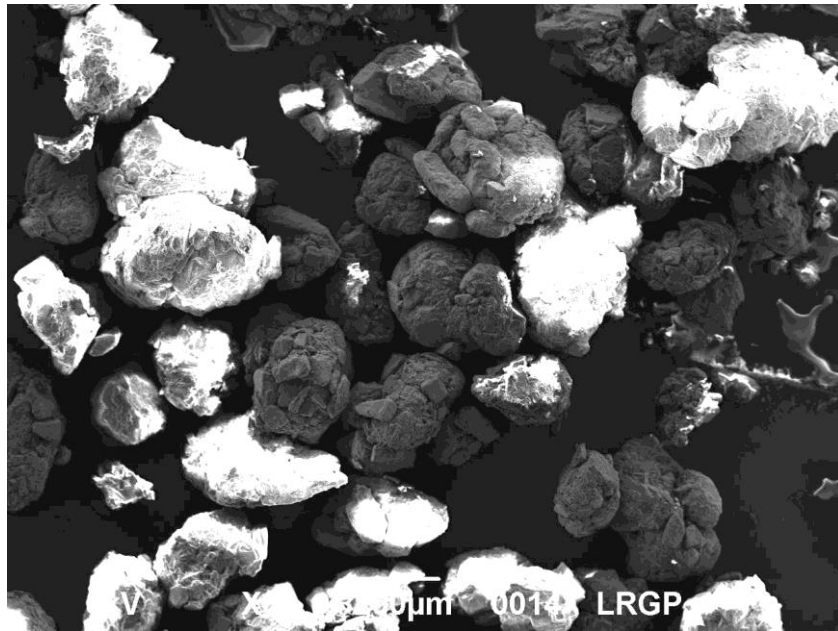


Figure 52 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (conditions : granulateur à fort taux de cisaillement, formule n°1, L/S = 0,175)

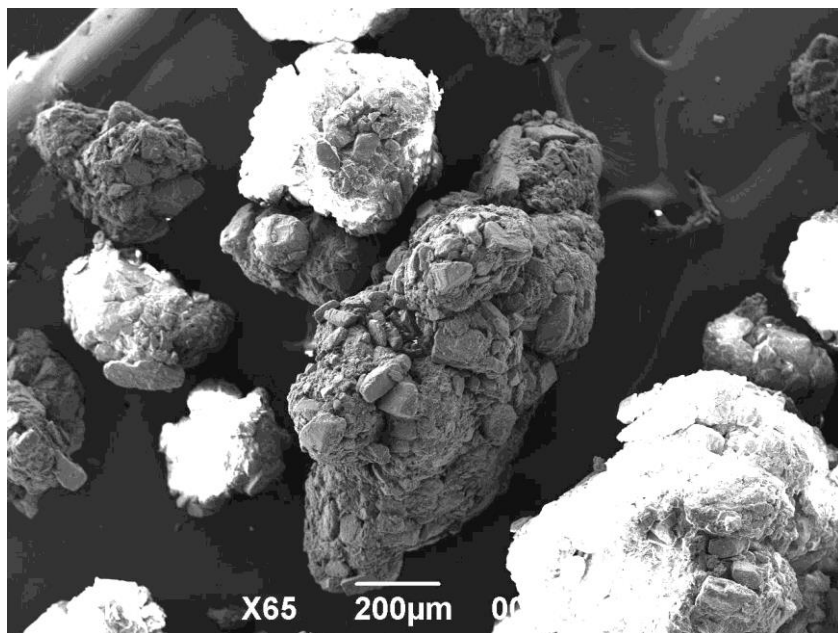


Figure 53 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (conditions : granulateur à fort taux de cisaillement, formule n°1, L/S = 0,2)

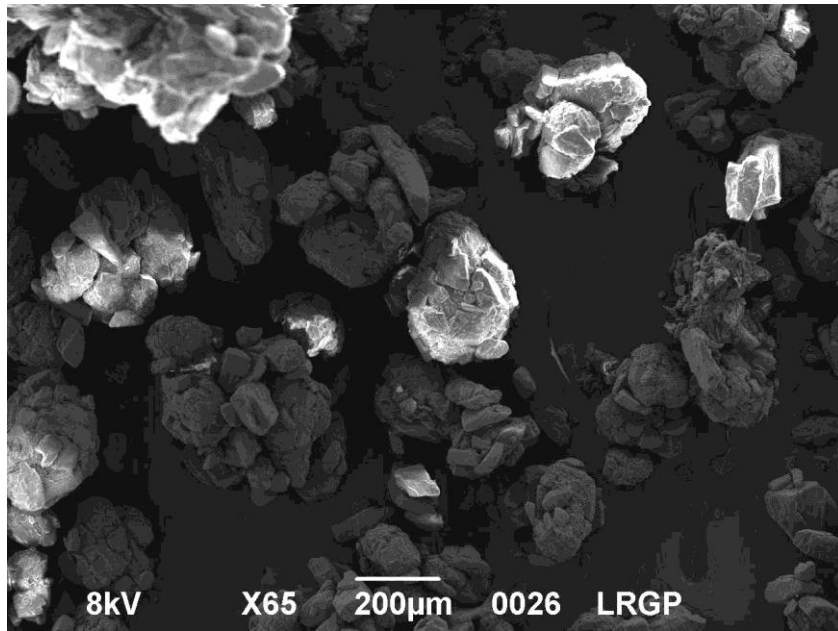


Figure 54 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (conditions : granulateur à fort taux de cisaillement, formule n°2, L/S = 0,15)

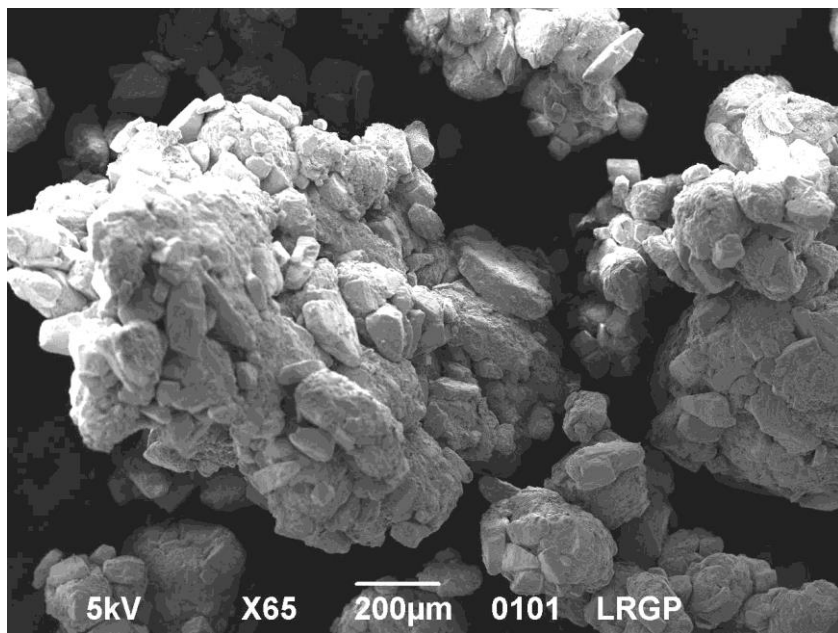


Figure 55 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (conditions : granulateur à fort taux de cisaillement, formule n°2, L/S = 0,175)



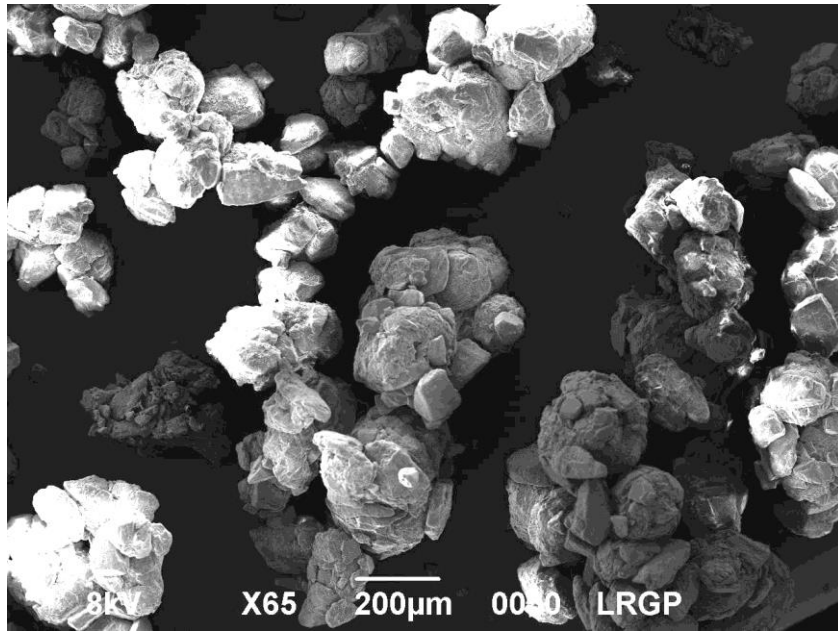


Figure 56 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (conditions : granulateur à fort taux de cisaillement, formule n°2, L/S = 0,2)

Enfin, les dix clichés ci-dessous montrent des grains obtenus par extrusion au cours des expériences n°1 à 8<sup>12</sup> et au cours des expériences de validation n°2 et 4 (Figures 57 à 66).

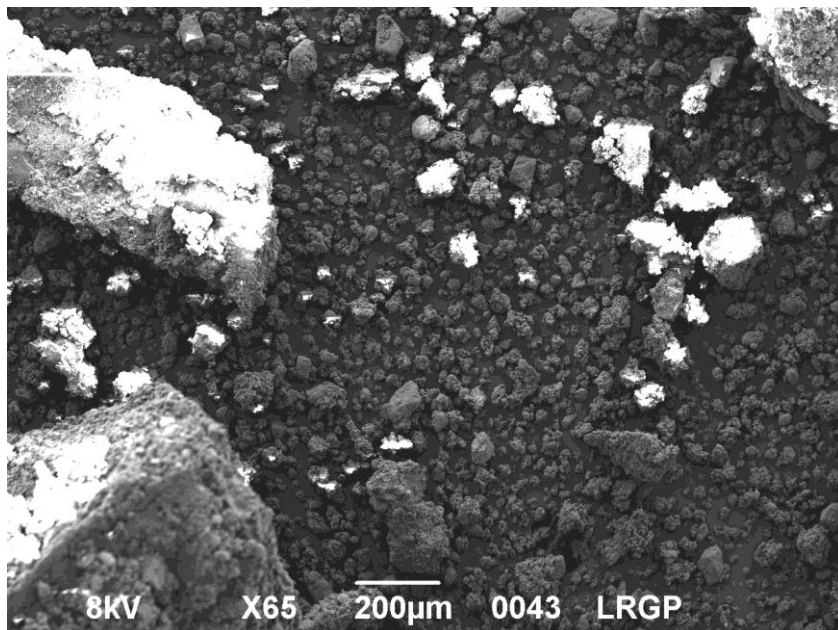


Figure 57 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°1, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 75 rpm, L/S = 0,15 et formule n°1)

<sup>12</sup> Les grains perdus pour l'expérience n°2 ont été reproduits en parallèle des expériences de validation (cf le paragraphe I. Déroulement des expériences de ce chapitre).

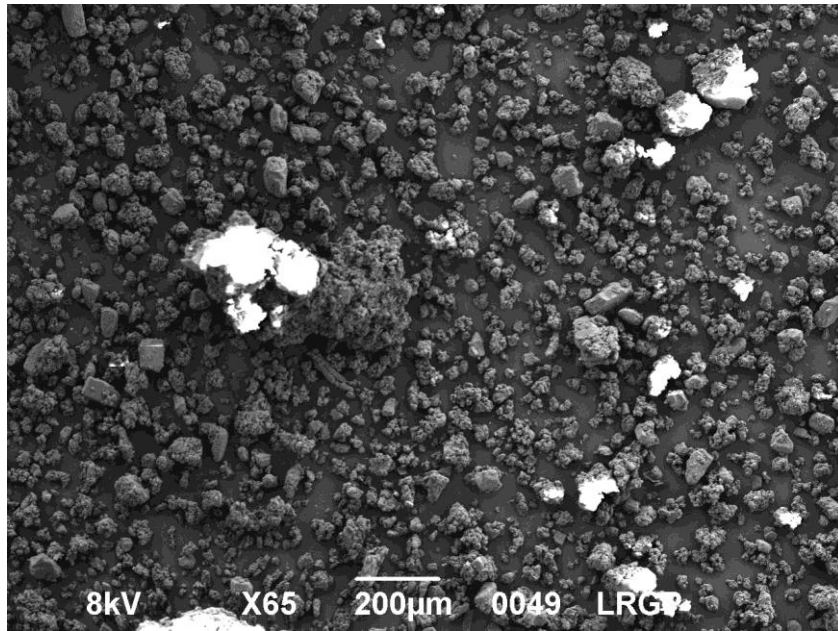


Figure 58 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°2, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 150 rpm, L/S = 0,15 et formule n°1)

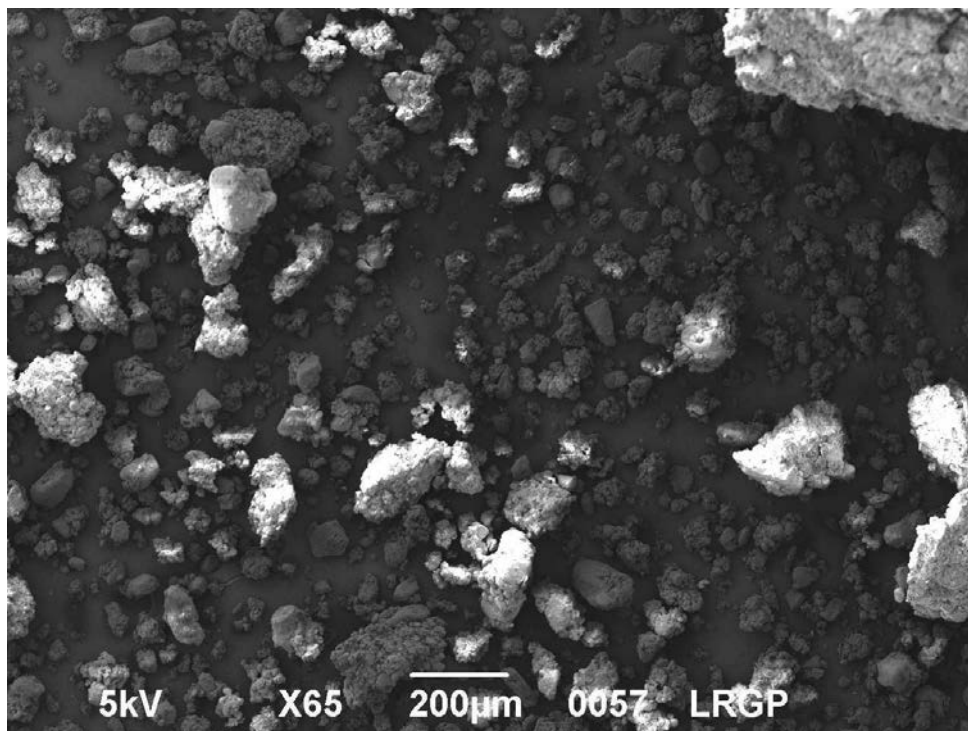


Figure 59 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°3, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 75 rpm, L/S = 0,2 et formule n°1)

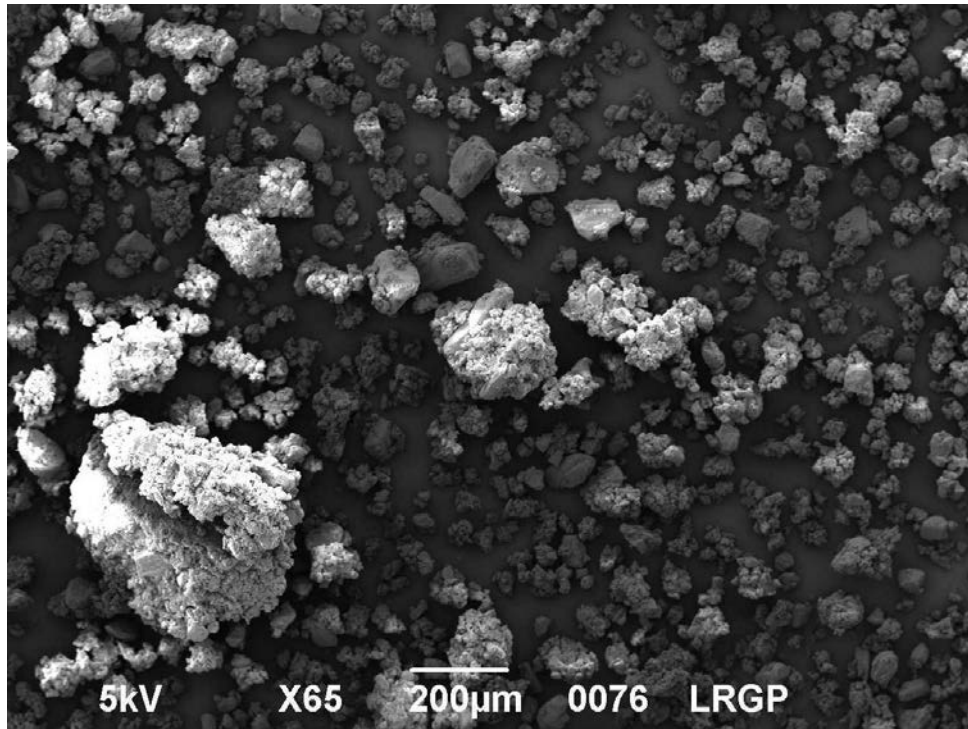


Figure 60 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°4, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 150 rpm, L/S = 0,2 et formule n°1)

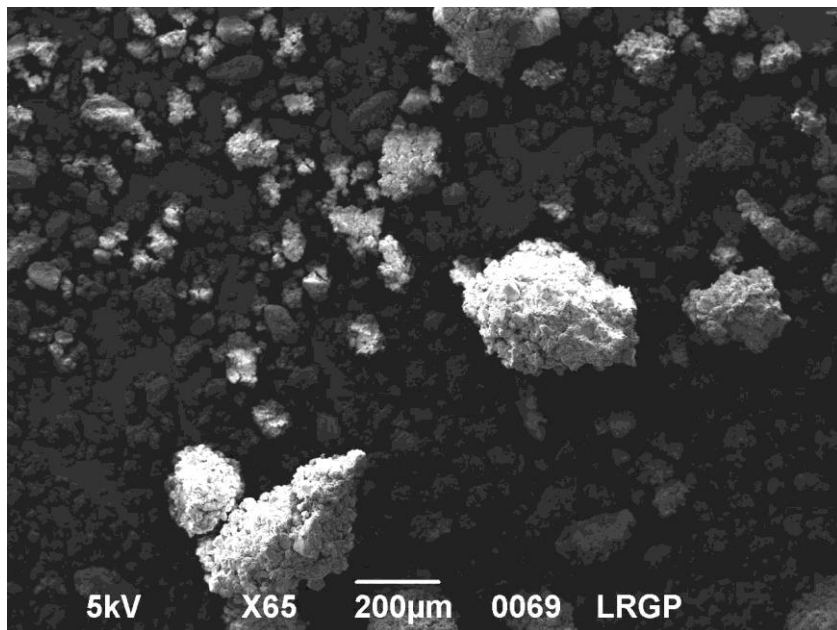


Figure 61 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°5, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 75 rpm, L/S = 0,15 et formule n°2)

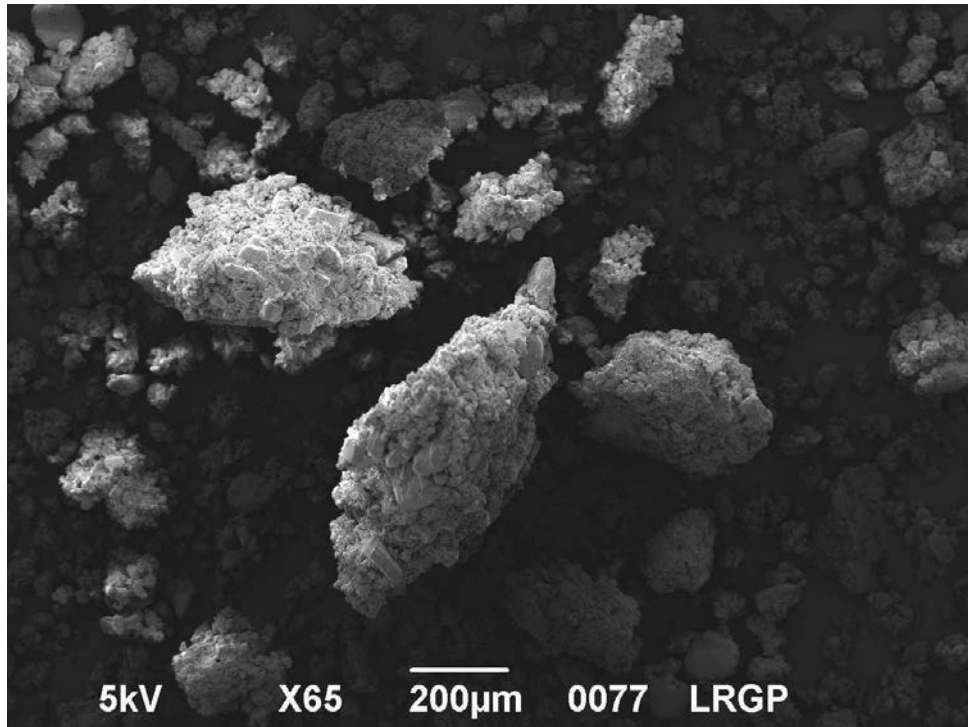


Figure 62 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°6, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 150 rpm, L/S = 0,15 et formule n°2)

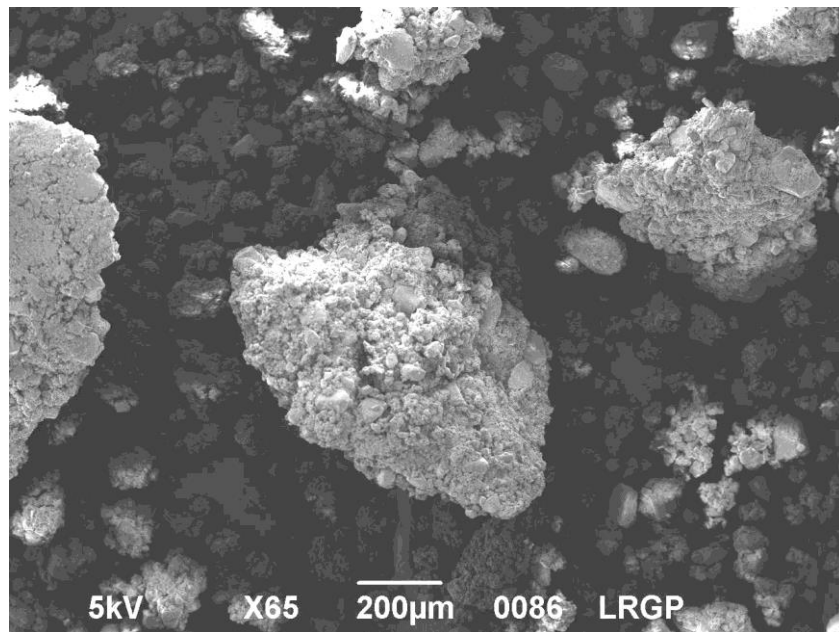


Figure 63 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°7, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 75 rpm, L/S = 0,2 et formule n°2)

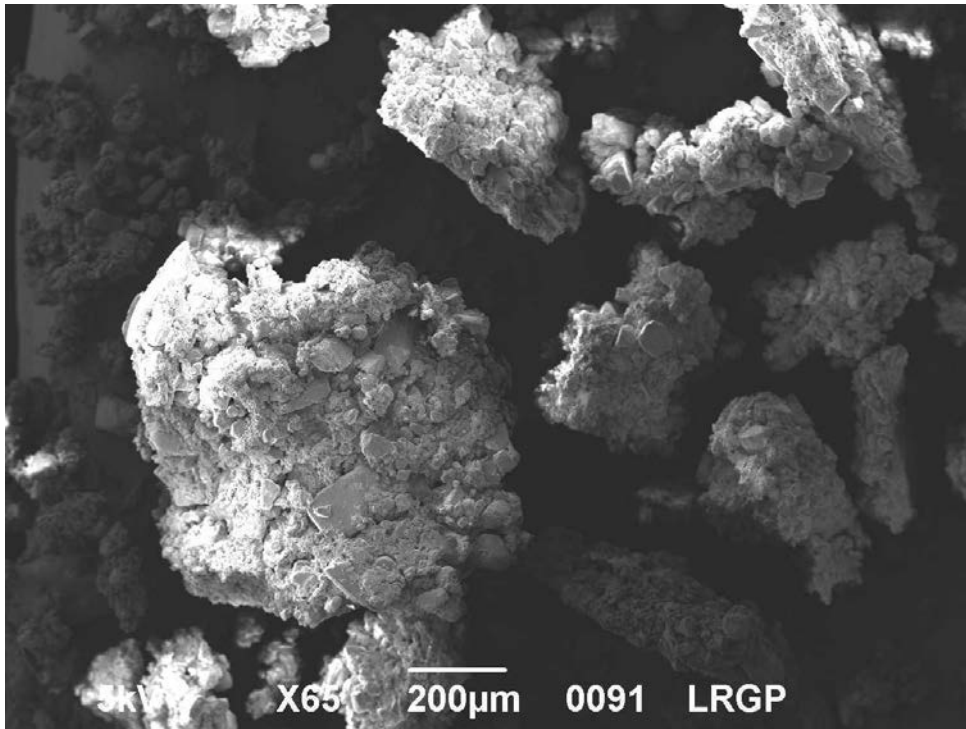


Figure 64 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience n°8, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 150 rpm, L/S = 0,2 et formule n°2)

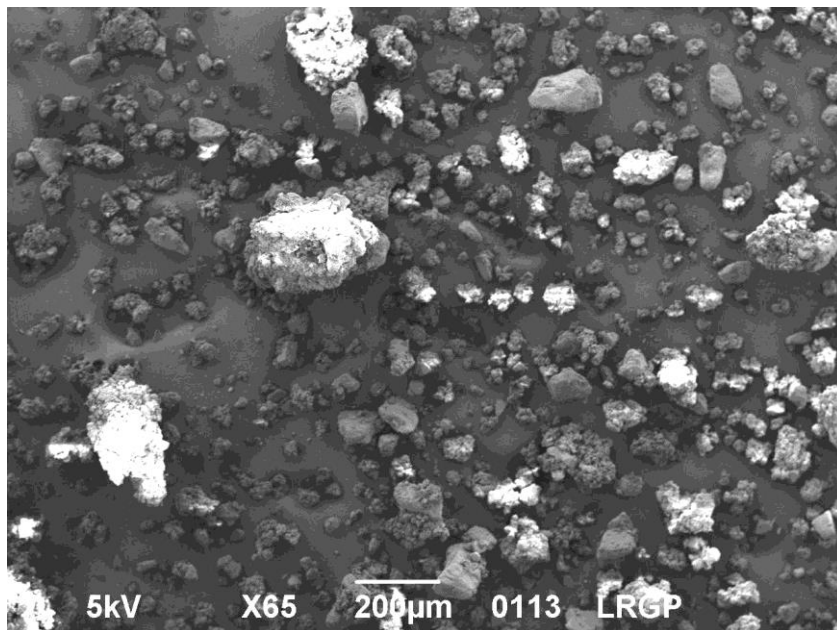


Figure 65 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience de validation n°2, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 112 rpm, L/S = 0,175 et formule n°1)

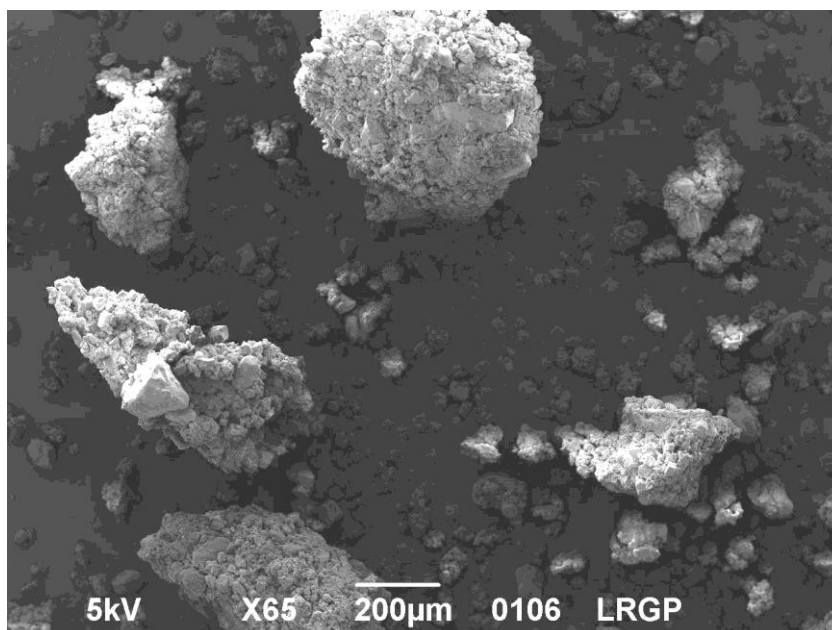


Figure 66 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage (expérience de validation n°4, conditions : extrudeuse, vitesse des vis = 112 rpm, L/S = 0,175 et formule n°2)

On observe que les grains issus d'un granulateur à fort taux de cisaillement sont de forme plus régulière, plus sphérique, que ceux obtenus par extrusion ; ceci quelles que soient la valeur du ratio  $L/S$  et la nature de la cellulose microcristalline.

Deux populations en termes de taille sont présentes dans les grains obtenus par extrusion : d'une part, on voit de nombreux grains de petite taille (des fines) et, d'autre part, des grains plus gros et allongés. La distribution de taille semble plus homogène pour les grains obtenus via un granulateur à fort taux de cisaillement. Il est difficile d'évaluer l'influence de la vitesse des vis, du ratio  $L/S$  et de la nature de la cellulose microcristalline sur la taille des grains produits par extrusion. Pour ce qui est de la forme, on voit toujours la même diversité dans les formes d'une expérience à l'autre : des grains massifs et allongés côtoient des grains plus petits dont la forme est un peu plus proche de celle d'une sphère. Enfin, on précise que de nombreux autres clichés ont été pris et que tous sont conservés au LRGP.

## IV. Comparaison des comprimés

Le tableau qui rassemble les mesures de masse, d'épaisseur, de diamètre ainsi que les valeurs de force de rupture maximale et de contrainte de rupture diamétrale de tous ces comprimés est fourni en annexe (Annexe 10).

Une analyse des données de résistance à la rupture des comprimés réalisés à partir de tous les granulés obtenus a été effectuée. Un test t à deux échantillons a été mené avec un risque de première espèce égal à 5%. Il s'agit ici de comparer les résistances à la rupture des comprimés issus de nos deux

méthodes de granulation. L'échantillon n°1 rassemble les données de résistance à la rupture de 40 comprimés produits à la suite d'une granulation par extrusion. L'échantillon n°2 rassemble les mêmes données pour 24 comprimés issus d'une opération de granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement.

Le logiciel Minitab® (version 18) a de nouveau été utilisé et fournit les résultats suivants (Figure 67) :

### Test T à 2 échantillons et IC : Résistance à la rupture; Granulation ...

#### Méthode

$\mu_1$  : moyenne de Résistance à la rupture lorsque Granulation ... = Extrusion

$\mu_2$  : moyenne de Résistance à la rupture lorsque Granulation ... = Haut taux de cisaillement

Différence :  $\mu_1 - \mu_2$

*Les variances ne sont pas supposées égales pour cette analyse.*

#### Statistiques descriptives : Résistance à la rupture

Granulation ...	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
Extrusion	40	1,482	0,162	0,026
Haut taux de cisaillement	24	1,172	0,115	0,024

#### Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
0,3101	(0,2405; 0,3796)

#### Test

Hypothèse nulle  $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$

Hypothèse alternative  $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Valeur de T	DL	Valeur de P
8,92	59	0,000

Figure 67 : Test t à deux échantillons - exemple

La valeur de p obtenue est inférieure à 0,05. On peut donc rejeter l'hypothèse nulle et ainsi conclure que la différence entre la contrainte de rupture moyenne des comprimés produits à l'aide de grains obtenus par extrusion est significativement supérieure à celle des comprimés fabriqués à partir de grains générés par un granulateur à fort taux de cisaillement.

D'autres tests t à deux échantillons ont été réalisés via Minitab® (version 18). Les rapports détaillés de ces tests sont disponibles en annexe (Annexe 11) et le tableau ci-après explicite chacune des conditions de réalisation et conclusion au risque de 5 % de ces tests (Tableau XI) :

Tableau XI : Différents tests t à deux échantillons, leurs conditions et leurs conclusions

Echantillon n°1	Echantillon n°2	Valeur de p	Conclusion
Extrusion Formule n°1	Extrusion Formule N°2	0,248 > 0,05	pas de différence significative entre les deux échantillons
Extrusion Ratio L/S = 0,15	Extrusion Ratio L/S = 0,20	0,183 > 0,05	pas de différence significative entre les deux échantillons
Extrusion Vitesse de vis = 150 rpm	Extrusion Vitesse de vis = 75 rpm	0,108 > 0,05	pas de différence significative entre les deux échantillons
Granulateur à fort taux de cisaillement Formule n°1	Granulateur à fort taux de cisaillement Formule n°2	0,692 > 0,05	pas de différence significative entre les deux échantillons
Granulateur à fort taux de cisaillement Ratio L/S = 0,15	Granulateur à fort taux de cisaillement Ratio L/S = 0,20	0,047 < 0,05	différence significative entre les deux échantillons

À la lumière de ces résultats, on peut estimer au risque de 5% que la contrainte à la rupture de nos comprimés n'est pas significativement influencée par le choix de la formule utilisée, ceci quelle que soit la méthode de granulation. De plus, la contrainte de rupture de comprimés produits à partir de grains issus d'une opération d'extrusion ne dépend ni de la vitesse de rotation des vis, ni du ratio L/S. Mais ce dernier paramètre a un effet significatif sur la contrainte de rupture des comprimés obtenus à partir de grains en provenance d'un granulateur à fort taux de cisaillement : l'augmentation du ratio L/S en granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement accroît la contrainte de rupture des comprimés.



## Chapitre 4 : Discussion

Pendant plus de 50 ans, l'industrie pharmaceutique a fonctionné en mode « *batch* », c'est-à-dire étape par étape, de façon discontinue. Sur ce mode, chaque étape est contrôlée et soumise à un nombre considérable de procédures mais également à l'activité et l'expérience des opérateurs et conducteurs de ligne. Si l'envie de produire des comprimés sur une ligne fonctionnant de façon pleinement continue est clairement exprimée de nos jours, c'est pourtant loin d'être une idée nouvelle. Notre étude bibliographique a en effet montré que cette idée a émergé dès les années 1970. Mais ce n'est que tout récemment que les premières Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ont été délivrées pour quelques médicaments. Ce n'est également que tout récemment, précisément depuis 2014, que les premières manifestations (congrès, symposium, conférence, ...) entièrement dédiées au *continuous manufacturing* ont eu lieu<sup>13</sup>. On a commencé à passer au crible tous les aspects du concept de « *continuous manufacturing* » : les questions réglementaires, les problèmes techniques, les approches économiques. Les premières applications commerciales sont autant de sujets qui retiennent l'attention de bon nombre de membres de l'industrie pharmaceutique. Hormis peut-être les applications biopharmaceutiques du « *continuous manufacturing* », c'est sans nul doute le concept « *From powder to tablet* » qui suscite et suscitera à l'avenir le plus d'intérêt. On a également montré que la démocratisation des principes de la Qualité par la Conception, l'arrivée de quelques Technologies Analytiques de Procédés et la réaffirmation de l'intérêt des plans d'expériences ont logiquement mené à l'apparition de ce concept. De plus, le Docteur Janet Woodcock souligne, dans son intervention lors du symposium international sur la production en continu de Cambridge en 2014, que tous les documents édités par la FDA depuis le début des années 2000 sont « compatibles avec les idées sous-jacentes au concept de *continuous manufacturing* » [WOODCOCK, 2014].

Produire des comprimés sans aucune interruption entre les étapes de mélange de matières premières, de granulation humide, de séchage, de compression est possible. Les chercheurs et développeurs ont en particulier concentré leurs efforts sur l'opération de granulation humide. Parmi les différentes technologies de granulation en continu, « l'extrusion est la technique de granulation en continu la plus étudiée pour ce qui concerne les applications pharmaceutiques » [VERVAET & REMON, 2005]. Là encore, la mise en forme de poudres par extrusion n'est pas une idée nouvelle pour l'industrie pharmaceutique. L'extrusion à chaud est, quoique relativement peu répandue, bien connue dans ce milieu depuis plus de 30 ans. Pour ce qui est de la granulation humide par extrusion, il faut remonter aux années 1980 pour en voir les premières traces. Gamlen et Eardley ont en effet produit des grains effervescents renfermant du paracétamol via cette technique dès 1986 [GAMLEN & EARDLEY, 1986]. Deux ans après ces premiers travaux, Lindberg *et al.* utilisèrent la même extrudeuse pour produire des grains ; ils étudièrent l'influence de paramètres de procédé sur les propriétés des grains et sur les conditions d'établissement d'un régime permanent mais aussi la Distribution

---

<sup>13</sup> Plusieurs symposiums ont eu lieu depuis 2014 à Cambridge (près de Boston) et à l'Université de Rutgers. Ces rencontres se multiplient et se délocalisent depuis lors.

des Temps de Séjour [LINDBERG, MYRENAS, TUFVESSON *et al.*, 1988 & LINDBERG, MYRENAS, HOLM *et al.*, 1988].

Ainsi, ce sont des idées anciennes, la production en continu et l'extrusion, qui ont donné naissance lentement mais sûrement au concept « *From powder to tablet* ». Actuellement, les principaux acteurs qui étudient ou appliquent déjà ce concept sont des groupes pharmaceutiques majeurs (Janssen, Merck, Novartis, ...) et des entreprises connues pour leur goût de l'innovation (Vertex Pharmaceuticals) [PALMER, 2016]. D'autres entités comme le façonnier Patheon ont également commencé à travailler sur le sujet. Ainsi, comme ce fut le cas pour la Qualité par la Conception, ce sont essentiellement les leaders de l'industrie pharmaceutique qui introduisent les premiers la philosophie du *continuous manufacturing* au sein de leurs usines. Gageons que des laboratoires qui traitent des volumes de production gigantesques, comme certains laboratoires génériqueurs, suivront leur exemple dans un avenir proche. C'est en tout cas ce qu'affirment Chaudhary *et al.* : « les futurs procédés de production qui impliquent une production en continu avec une vitesse de production accrue et des attributs qualités mieux contrôlés, ce qui réduit le coût de production, donnent un avantage certain aux fabricants de médicaments génériques ». [CHAUDHARY, PAZHAYATTIL & SPES, 2017].

La principale préoccupation vis-à-vis de la production en continu des groupes pharmaceutiques réside dans la notion de « lot ». On retrouve dans les directives de la *FDA* une définition de ce terme, plus précisément une définition du terme « *batch* » et une définition du terme « *lot* ». Elles prennent très clairement en compte le cas de la production en continu.

Le terme « *batch* » désigne « une quantité spécifique d'un médicament ou d'un autre matériau qui est destiné à avoir un caractère et une qualité uniformes, dans des limites spécifiées, et qui est produit selon un seul ordre de fabrication pendant le même cycle de production ».

Le terme « *lot* » désigne quant à lui « un lot au sens de batch ou une quantité spécifique d'un tel lot, qui a un caractère et une qualité uniformes dans des limites spécifiées ; ou dans le cas d'un produit médicamenteux produit par un procédé continu, il s'agit d'une quantité identifiée et spécifique produite dans une unité de temps ou de quantité d'une manière qui assure de son caractère et de sa qualité uniformes dans des limites spécifiées » [FDA, 2017].

En s'appuyant sur ces définitions, Chatterjee souligne que « la notion de « *batch* » se réfère à une quantité de matière et ne spécifie pas de mode de production. En 2015, la *FDA* a commandé auprès du *Center for Structured Organic Particulate Systems (C-SOPS)* un document qui rassemblerait les meilleures pratiques de production en continu. Ce document, intitulé « *Current Recommendations for Implementing and Developing Continuous Manufacturing of Solid Dosage Drugs Products in Pharmaceutical Manufacturing* », a été mis en ligne en juin 2017. Depuis lors, les acteurs concernés ont été invités à le commenter jusqu'en septembre 2017. De

nombreux acteurs de l'industrie pharmaceutique ont répondu à cet appel<sup>14</sup>. Les auteurs de ce document ont bien évidemment rappelé la différence entre les modes de production *batch* et continu. Ils définissent plusieurs concepts que nous avons déjà largement évoqués, notamment la notion d'opération unitaire, celle de temps de séjour moyen, celle des *PAT*, ... Un paragraphe entier est consacré à la notion de DTS, un autre à la modélisation des procédés. Nous voyons donc bien que les concepts utilisés pour nos expériences ont un avenir plus que certain dans l'industrie pharmaceutique. En particulier, ce document vient confirmer la prédiction d'Engisch et Muzzio selon laquelle « la DTS dans l'industrie pharmaceutique pourrait permettre non seulement de redéfinir en pratique la notion de lot pour les procédés en continu mais aussi de participer à la traçabilité des matières premières au sein de tels procédés » [ENGISCH & MUZZIO, 2016]. En effet, les membres du C-SOPS ont défini de manière pratique la notion de « *batch* » : ils affirment que le concept fondamental de « *batch* » défini dans le document 21 *CFR* 210.3 est le même que le produit soit fabriqué en mode continu ou discontinu. Ils précisent toutefois que le mode continu présente davantage d'options quant à la mise en pratique de ce concept. Ils proposent d'ailleurs plusieurs possibilités pour définir un « *batch* » intégré dans une production en continu. Ils mettent ainsi en avant la flexibilité d'un tel mode de production par rapport à un mode traditionnel.

Comme entrevu précédemment, eux aussi se sont appuyés sur les définitions déjà présentes dans le document 21 *CFR* 210.3 et ont montré la conformité de leur(s) définition(s) du terme « *batch* » avec les attentes des autorités de santé.

Si ce document souhaite apporter les premières réponses aux questions d'industriels, certains d'entre eux sont encore légitimement inquiets ou même réticents à l'égard du *continuous manufacturing*. Dans les commentaires de ce document, ils s'interrogent sur la disponibilité des technologies et équipements que nécessite la mise en place d'une ligne de production pleinement continue : tout cela sera-t-il réservé à de grands laboratoires qui ont les capacités d'opérer un tel changement ? Par ailleurs, d'autres s'interrogent sur la place des Opérateurs de production : que restera-t-il de leur travail ? Quelles seront leurs activités et leurs responsabilités ? On retrouve également des interrogations et suggestions sur la définition des termes « *continuous manufacturing* » et « *batch* », sur la flexibilité des formulations, sur la définition pratique d'une stratégie de contrôle, sur la question de l'harmonisation entre les différentes entités réglementaires à travers le monde, ... Ce document a donc soulevé de nouvelles questions. Les acteurs de l'industrie pharmaceutique qui ont commenté ce document appellent tous sans exception à poursuivre ce travail de réflexion ; un travail de grande ampleur qui devrait mener à la publication d'un ou plusieurs

---

<sup>14</sup> Ces différents acteurs sont des groupes pharmaceutiques (AstraZeneca, Biogen, Eli Lilly, Johnson & Johnson, GSK, Merck, Pfizer, Shire et Vertex Pharmaceuticals), des équipementiers (GEA), des organisations (*Association for Accessible Medicines AMM*, *ECA Foundation*, *International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas IPEC – Americas*, *International Society for Pharmaceutical Engineering ISPE*, *Pharm Lifecycle Validation LLC* et *United States Pharmacopeia USP*) et des particuliers (Martin Bennett, Yi Jiang, Jerry Jin, Roland Guidat, Ian Leavesley, Girish Malhotra, Ajay Babu Pazhayattil et Naheed Sayeed-Desta).

documents de référence sur le *continuous manufacturing* dans l'industrie pharmaceutique.

Pour en terminer avec ce document majeur qui jette concrètement les bases réglementaires du *continuous manufacturing*, nous affirmons qu'il vient souligner la pertinence de notre démarche expérimentale. En effet, nous avons mené des expériences de granulation par extrusion avec le plus de rigueur possible. Nous avons étudié la DTS à travers un plan d'expériences et nous rappelons que « les plans d'expériences (...) sont les outils de choix pour assurer le développement pharmaceutique d'un médicament selon la note explicative *ICH Q8* » [WEHRLÉ, 2012] et que la caractérisation de la DTS dans différentes opérations unitaires en continu est la première étape de la conception, de l'amélioration et du changement d'échelle de nombreux procédés de fabrication de l'industrie du génie chimique » [GAO, MUZZIO & IERAPETRITOU, 2012].

Un modèle prédictif portant sur le temps de séjour moyen a été proposé. Une régression multilinéaire et une analyse de la variance ont été entreprises pour élaborer ce modèle. Bien que ces deux méthodes mènent au même résultat dans notre cas, on précisera que l'analyse de la variance est plus adaptée à notre situation. En effet, la présence d'un facteur discret (le choix de formulation) est un risque pour une régression multilinéaire mais pas pour une analyse de la variance.

Ce modèle, certes insuffisamment précis, a mis en évidence la forte influence de la vitesse de rotation sur le temps de séjour moyen ainsi que celle, plus modérée, du ratio  $L/S$ . Fort de ce constat, un nouveau modèle est proposé ci-après :

$$\bar{t}_{\text{séjour}} = a * \omega^\alpha * L^\beta$$

où :

- $\bar{t}_{\text{séjour}}$  est le temps de séjour moyen (s)
- $a$  est une constante à déterminer,
- $\omega$  est la vitesse de rotation des vis (*rpm*),
- $L$  est le ratio  $L/S$ ,
- $\alpha$  et  $\beta$  sont des coefficients constants à déterminer.

L'analyse des données issues de nos seize premières expériences figure en annexe (Annexe 12). Elle a permis d'établir le modèle suivant :

$$\bar{t}_{\text{séjour}} = 3885 * \omega^{-0,756} * L^{0,379}$$

Les expériences de validation du précédent modèle ont également servi à la validation de celui-ci. Un temps de séjour moyen de 56,67 s est obtenu à partir de ce nouveau modèle. Ce temps est plus proche des valeurs expérimentales (pour rappel, environ 50,55 s pour toutes les expériences de validation) que celui généré par notre premier modèle. Ce nouveau modèle est donc plus satisfaisant et suffisamment précis pour envisager une poursuite plus poussée des études de DTS au cours d'une opération de granulation humide par extrusion au LRGP.

Ensuite, nous avons montré la reproductibilité de notre procédé : le même temps de séjour moyen a été mesuré expérimentalement lors d'expériences menées à plusieurs mois d'intervalles et par des opérateurs, pour partie, différents. De plus, un même modèle a pu être utilisé pour modéliser les signaux DTS générés au cours de ces expériences. Pour autant, une analyse des grains n'a pu être entreprise<sup>15</sup>. Cette analyse est nécessaire pour affirmer définitivement la pleine et entière reproductibilité de notre procédé.

Puis, nous avons pu confirmer que « les zones de convoyage aussi bien que les zones de mélange sont fidèlement représentées par une cascade de RPA avec volume mort » [FOUQUET, 2016]. Notre étude de la géométrie de la vis et les divers résultats de nos expériences de DTS nous ont permis de modéliser chaque élément de vis de façon précise et de manière à respecter au mieux la physique de notre procédé. Une étude de la notion de volume mort<sup>16</sup> est à envisager en pratique. De la poudre stagne sur les parois internes du fourreau et à la surface des éléments de convoyage et de mélange, puis est remise en circulation. L'introduction d'un traceur coloré permettrait d'observer cette stagnation temporaire et d'améliorer nos modèles.

Concernant le ratio  $L/S$ , nous avons déterminé des valeurs de ce ratio à l'aide de la méthode de Leuenberger sur des expériences de surgranulation via un granulateur à fort taux de cisaillement. Nous avons appliqué ces mêmes valeurs à nos expériences de granulation par extrusion. D'après certaines études, « la granulation par extrusion requiert un ratio  $L/S$  plus faible que les techniques habituelles de granulation que sont la granulation à fort taux de cisaillement et la granulation en lit fluidisé » [KELEB, VERMEIRE, VERVAET *et al.*, 2002, KELEB, VERMEIRE, VERVAET *et al.*, 2004a, KELEB, VERMEIRE, VERVAET *et al.*, 2004c & LEE, INGRAM & ROWSON, 2013]. On aurait sans doute dû utiliser un ratio  $L/S$  plus faible pour nos études de granulation par extrusion que pour nos études de granulation à fort taux de cisaillement. Pour autant, on notera que d'après Lee *et al.*, la granulation par extrusion offre une plus grande souplesse dans le choix du ratio  $L/S$ ; en particulier, elle offre « une plus grande tolérance vis-à-vis des ratios  $L/S$  élevés que la granulation à fort taux de cisaillement, ce qui permet d'obtenir un plus haut degré de contrôle de ce paramètre » [LEE, INGRAM & ROWSON, 2013]. De plus, notre étude par MEB a montré la présence de deux populations majoritaires : des grains de grande taille et des fines. Ce profil de distribution de taille est accentué à de faibles valeurs du ratio  $L/S$ . À ceci s'ajoute le fait que les comprimés issus de grains produits par extrusion ne présentent pas une contrainte de rupture significativement différente lorsque le ratio  $L/S$  utilisé pour produire ces grains étaient compris entre 0,15 et 0,20 d'après nos propres expériences ; à la différence de comprimés issus de grains générés par un granulateur à haut taux de cisaillement. Ce profil bimodal est également rencontré lorsque la distribution du liquide de mouillage au sein de l'extrudeuse est hétérogène.

---

<sup>15</sup> Pour rappel, des expériences d'extrusion ont été menées pour remplacer des échantillons de grains perdus par défaut de séchage. L'opportunité de mesurer un signal DTS, et donc d'évaluer en partie la reproductibilité de notre procédé sur le temps de séjour moyen, lors de la nouvelle production de ces grains a été saisie.

<sup>16</sup> Plutôt que de volume « mort », on devrait parler de volume « stagnant ».

Selon El Hagrasy *et al.*, la méthode d'alimentation en liquide de mouillage la plus courante actuellement est l'injection directe à travers un seul point d'entrée. Ils ajoutent que « l'extrudeuse ne fournit pas une action mécanique suffisante pour rendre homogène la distribution du liquide de mouillage en son sein ». Cela favoriserait la concentration de ce liquide dans certaines zones au détriment d'autres, ce qui mènerait au profil bimodal de la distribution granulométrique (fines et grains de grande taille) [EL HAGRASY, HENNENKAMP, BURKE *et al.*, 2013].

On recommande pour la suite des travaux sur la granulation au LRGP que le paramètre « Ratio  $L/S$  » fasse l'objet d'une attention toute particulière. On pourra envisager d'élargir sa gamme de valeurs<sup>17</sup> et de revoir le dispositif d'alimentation en liquide de mouillage, en particulier la position de l'orifice d'alimentation en liquide de mouillage par rapport à la zone de mélange.

On pourrait également étudier la distribution du liquide de mouillage au sein de l'extrudeuse. Pour ce faire, on peut envisager de dissoudre du sel dans l'eau servant de liquide de mouillage et réaliser des expériences de DTS centrées sur la phase liquide. Concernant ce liquide de mouillage, on pourra modifier sa composition. Au lieu d'utiliser de l'eau ultrapure, on pourrait dissoudre de la PVP dans de l'eau ultrapure pour créer une solution liante. La concentration en PVP de cette solution serait à déterminer en tenant compte du fait qu'une augmentation de la viscosité risque de rendre difficile l'utilisation d'un capillaire de 400  $\mu m$  de diamètre. La présence de PVP dans les poudres à granuler serait également à réévaluer.

Notre démarche de caractérisation des grains produits par extrusion et des comprimés qui en sont issus repose sur une comparaison avec la granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement. Au-delà du fait que cette dernière est une méthode de granulation de référence, on peut voir un autre intérêt à cette comparaison : le nombre de transferts de produits obtenus par un granulateur à fort taux de cisaillement en mode *batch* vers une production en continu via une extrudeuse va croître [BEER, WILSON, HUANG *et al.*, 2014].

Le choix d'étudier la résistance à la rupture des comprimés se justifie aisément. Ce test est l'un des deux essais (avec l'essai de friabilité des comprimés non enrobés) préconisés par la Pharmacopée européenne (9<sup>ème</sup> édition) pour montrer que l'on obtient « un produit présentant une résistance mécanique suffisante pour ne pas s'effriter ou se briser lors de manipulations ou d'étapes de production ultérieures » [DEQM, 2016].

Notre étude expérimentale a montré que les comprimés issus de grains obtenus par extrusion présentent une contrainte de rupture significativement supérieure à celle de comprimés produits à partir de grains générés par un granulateur à fort taux de cisaillement ; ceci quelle que soit la formulation et les valeurs des paramètres de procédé utilisées en extrusion. Dans un de leurs nombreux articles consacrés à la granulation par extrusion, Keleb *et al.* [2004

---

<sup>17</sup> Les travaux de Al *et al.* sur la détermination de la valeur optimale du ratio  $L/S$  pourraient s'avérer utiles ici [Al, DHENGE, HOUNSLOW *et al.*, 2016].

b] sont parvenus au même résultat. Ils ont évalué également la résistance à la rupture de comprimés issus de grains préparés par extrusion ou par un granulateur à fort taux de cisaillement pour plusieurs formulations. Ils ont montré que « la granulation par extrusion mène à des comprimés aux propriétés nettement supérieures à celles de tous les comprimés issus de grains obtenus par un granulateur à fort taux de cisaillement ». Ils n'hésitent pas à affirmer que « la granulation par extrusion est beaucoup plus efficace que la granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement ». Différents grades de lactose, la présence ou non de PVP et la présence ou non d'une substance active (paracétamol ou cimétidine) sont autant d'éléments étudiés par Keleb *et al.* [2004 b] pour réaliser toutes leurs formulations. Au-delà d'une contrainte de rupture supérieure à celle de comprimés issus de grains préparés par un granulateur à fort taux de cisaillement, la granulation par extrusion conduit également à des comprimés moins friables selon ces mêmes auteurs [KELEB, VERMEIRE, VERVAET *et al.*, 2004b].

De plus, les grains produits par extrusion et les comprimés qui en découlent sont moins sensibles aux conditions opératoires définies pour l'étape de granulation que les autres grains et comprimés ; le ratio  $L/S$  a une influence sur la taille des grains et sur la contrainte de rupture des comprimés en granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement mais pas en granulation par extrusion d'après nos différentes observations au MEB et nos tests  $t$  à deux échantillons. Pour autant, le nombre de comprimés produits et soumis à un test de résistance à la rupture est assez faible. Les dernières conclusions évoquées méritent donc des études complémentaires pour être confirmées. Par ailleurs, notre étude par MEB nous a certes apporté des résultats intéressants mais une série de mesures en voie sèche de la distribution de taille des grains par un granulomètre laser est absolument nécessaire. La planification des expériences et la quantité de mélange (Formule n°1 notamment) n'ont pas été suffisamment bien définies pour envisager une telle étude. Pour mener à bien ce travail complémentaire, on suggère de s'appuyer sur les travaux de Torrecillas *et al.* [2017] qui ont récemment défini une manière d'apprécier l'homogénéité de la taille des grains produits par extrusion en tenant compte de leur forme si particulière [TORRECILLAS, HALBERT & LAMPROU, 2017]. Enfin, d'autres résultats pourraient être exposés sur nos comprimés. Par exemple, une analyse du cycle de compression peut être envisagée. Tous les fichiers de données générés dans les étapes de production et de rupture des comprimés ont été conservés au LRGP dans ce but.

Nous avons donc travaillé sur trois des aspects qui intéressent les industriels, à savoir l'étude de deux paramètres de procédé et d'un paramètre de formulation, le développement d'une méthode de suivi du flux de matière et la modélisation d'un procédé en continu.

L'observation de Lee *et al.* [2015] selon laquelle « la production en continu, en comparaison au mode *batch*, implique souvent un meilleur niveau de conception d'un procédé pour garantir un contrôle adéquat de celui-ci ainsi que la qualité du produit » semble tout à fait valable [LEE, O'CONNOR, YANG *et al.*, 2015]. Si l'extrusion peut devenir la méthode de choix pour une



opération de granulation dans l'industrie pharmaceutique, l'étude des paramètres de procédé [et des paramètres de formulation] (...) doit se poursuivre, notamment pour des poudres dites complexes » (formulations hautement dosées, poudres qui contiennent des substances actives hydrophobes, poudres difficiles à utiliser à cause de leurs propriétés d'adhésion ou de cohésion particulières) [THOMPSON, 2015].

Pour terminer cette discussion, on rappellera le principal argument en faveur du développement du *continuous manufacturing* dans l'industrie pharmaceutique : les procédés en continu ont le potentiel d'améliorer la qualité des produits » [PLUMB, 2005 & YU, 2016].

# Conclusion et perspectives

Produire des médicaments de qualité et en quantité suffisante pour répondre à la demande est un des principaux objectifs de l'industrie pharmaceutique. Dans un environnement économique toujours plus concurrentiel, elle a dû adapter ses stratégies de fonctionnement, y compris en matière de développement et de production, pour répondre à cet objectif. Les autorités du médicament, en premier lieu la *FDA*, ont accompagné les industriels dans ces changements et continuent de le faire.

Toutes les (r)évolutions qu'a connues l'industrie pharmaceutique au cours de ses vingt dernières années mènent naturellement celle-ci vers la production en continu. L'introduction de la Qualité par la Conception, des Technologies Analytiques des Procédés et la récente démocratisation (ou redécouverte) d'outils issus d'autres industries tels que les plans d'expériences ou la Distribution des Temps de Séjour au sein des services de développement et de production ont en effet été les étapes préliminaires au déploiement de la production en continu de médicaments. Si la production en continu est très présente dans la plupart des industries chimiques, son implantation dans le milieu pharmaceutique requiert encore de nombreuses recherches et quelques adaptations. On peut observer très clairement cet état de fait à travers l'exemple de la mise en forme de poudres par extrusion. Si la production de médicaments par l'extrusion à chaud a montré son intérêt, une meilleure compréhension de la granulation humide par extrusion est encore nécessaire pour produire davantage de comprimés sur des lignes fonctionnant de façon totalement continue.

Nos résultats expérimentaux contribuent à apporter des connaissances sur ce procédé. Ils ont permis d'établir deux modèles prédictifs du temps de séjour moyen au sein d'une extrudeuse dans des conditions de fonctionnement fixées. Si ces modèles sont imparfaits, ils montrent tout de même la forte influence de la vitesse de rotation des vis et du ratio  $L/S$  sur cette réponse et sont amplement suffisants pour envisager de nouvelles expériences de granulation par extrusion au LRGP.

Une modélisation de ce procédé est proposée sur la base de la DTS : chaque élément de vis peut être représenté par une cascade de RPA avec volume mort gouvernés par des paramètres précis et physiquement significatifs.

Des études complémentaires, essentiellement qualitatives, ont par ailleurs été réalisées sur les grains et les comprimés issus de ce procédé. La distribution de taille des grains issus d'une opération de granulation par extrusion est beaucoup plus hétérogène que celle observée lors d'une granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement. Concernant l'extrusion, on retrouve en effet principalement deux populations, des fines et des particules de grande taille aux formes variées. Pour ce qui est de la

granulation via un granulateur à fort taux de cisaillement, les grains sont de forme sphérique et leur taille varie autour d'une seule valeur moyenne.

La résistance à la rupture des comprimés produits à partir de grains fabriqués par extrusion est significativement supérieure à celle de comprimés issus de grains obtenus par une opération de granulation à fort taux de cisaillement.

Conformément à l'étape n°7 de notre plan d'expériences, nous proposons ici quelques pistes à suivre. Des travaux doivent se poursuivre afin de rendre notre procédé facilement ajustable selon la qualité du produit souhaité en sortie. D'autres paramètres de procédé comme le débit d'alimentation en poudre et d'autres formulations doivent être étudiés en modifiant ou non la configuration des vis. Une caractérisation plus poussée des grains et des comprimés doit aussi être poursuivie. Cette démarche permettra de définir un *QTPP* tant pour nos grains que pour nos comprimés, ce qui nous est pour l'heure impossible. Elle nous permettra, enfin, de corriger nos modèles prédictifs sur le temps de séjour moyen mais aussi et surtout d'améliorer notre paramétrage des RPA avec volume mort évoqués précédemment. Les connaissances préalables (*prior knowledge*) établies dans le cadre de ce travail de thèse serviront de base à ces prochaines expériences et modélisations.

La granulation humide par extrusion est sans aucun doute une technologie de granulation en continu très prometteuse ; une meilleure compréhension et maîtrise de ce procédé et des produits qu'il génère est un enjeu majeur pour l'avenir de (la production en continu dans) l'industrie pharmaceutique.

Enfin, la production en continu n'est pas une fin en soi. Son émergence conduit à s'interroger sur d'autres questions qui se feront plus pressantes à l'avenir, notamment celle de la libération des lots en temps réel.

# Bibliographie

ADAMS M.J., MULLIE M.A. & SEVILLE J.P.K. *Agglomerate strength measurement using uniaxial confined compression test*. Powder Technology, 1994, 78, pp. 5-13.

AI Q., DHENGE R.M., HOUNSLOW M.J. *et al*. *Developing a miniaturized approach for formulation development using twin screw granulation*. Powder Technology, 2016, 300, pp. 83-91.

AINSWORTH P., IBANOGLU S., HAYES G.D. *Influence of process variables on residence time distribution and flow patterns of tarhana in a twin-screw extruder*. Journal of Food Engineering, 1997, 32 (1), pp. 101-108.

Académie nationale de Pharmacie. *Extrusion – extrusion à chaud* [en ligne]. In : *Dictionnaire des Sciences pharmaceutiques et biologiques*. Disponible sur : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Extrusion> (page consultée le 25/08/2016).

AFNOR (Association Française de NORmalisation), 1989. *Application de la statistique – Plan d'expériences – Vocabulaire et indications générales*. X06-080, 30 p.

AFNOR (Association Française de NORmalisation), 2013. *Statistique – Vocabulaire et symboles – Partie 3 : plans d'expériences*. NF ISO 3534-3, 108 p.

AFNOR (Association Française de NORmalisation), 2017. *Plans d'expériences - Mise en œuvre des plans d'expériences par essai ou par simulation numérique : choix et exemples d'application*. X06-081, 90 p.

BARRASSO D., EPPINGER T., PEREIRA F.E. *et al*. *A multi-scale, mechanistic model of a wet granulation process using a novel bi-directional PBM-DEM coupling algorithm*. Chemical Engineering Science, 2015, 123, pp. 500-513.

BARRASSO D., WALIA S. & RAMACHANDRAN R. *Multi-component population balance modeling of continuous granulation processes : a parametric study and comparison with experimental trends*. Powder Technology, 2013, 241, pp. 85-97.

BEER P., WILSON D, HUANG Z.Y & DE MATAS M. *Transfer from high-shear batch to continuous twin screw wet granulation : a case study in understanding the relationship between process parameters and product quality attributes*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 103 (10), pp. 3075-3082.

CAVAILLES F. *Génération par enrobage à sec de particules composites à propriétés d'usages contrôlées*. Thèse de doctorat d'université. Toulouse : Université de Toulouse, 2016, 379 p.

CENTER FOR HEALTH POLICY AT BROOKINGS. *Promoting Continuous Manufacturing in the Pharmaceutical Sector – Discussion Guide*. The Brookings Institution, 2015, 8 p.

CHATTERJEE S. *FDA perspective on continuous manufacturing*. IFPAC (International Foundation for Process Analytical Chemistry) Annual Meeting, 2012, 22 p.

CHAUDHARY R.S., PAZHAYATTIL A. & SPES J. *Continuous manufacturing : a generic industry perspective* [en ligne]. In : PharmTech.com. Disponible sur : <http://www.pharmtech.com/continuous-manufacturing-generic-industry-perspective> (page consultée le 19/06/2017).

CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). *Prezista® 150 mg – monographie spécialité*. Base de données Thériaque, 2016a.

CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). *Orkambi® 200 mg / 125 mg – monographie spécialité*. Base de données Thériaque, 2016b.

CROWLEY M.M., ZHANG F., REPKA M.A. *et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion : part 1*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007, 33 (9), pp. 909-926.

DANCKWERTS P.V. *Continuous flow systems : distribution of residence times*. Chemical Engineering Science, 1953, 2 (1), pp. 1-13.

DESAI P.M., VAN VAERENBERGH G., HOLMAN J. *et al. Continuous manufacturing : the future in pharmaceutical solid-dosage form manufacturing*. Pharmaceutical Bioprocessing, 2015, 3 (5), pp. 357-360.

DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé du Conseil de l'Europe). *Pharmacopée européenne, tome 1*. 9<sup>ème</sup> édition, Strasbourg, 2016, 1568 p.

DHENGE R.M., CARTWRIGHT J.J., DOUGHTY D.G. *et al. Twin screw wet granulation : effect of powder feed rate*. Advanced Powder Technology, 2011, 22 (2), pp. 162-166.

DHENGE R.M., CARTWRIGHT J.J., HOUNSLOW M.J. & SALMAN A.D. *Twin screw granulation : steps in granule growth*. International Journal of Pharmaceutics, 2012a, 438 (1-2), pp. 20-32.

DHENGE R.M., CARTWRIGHT J.J., HOUNSLOW M.J. & SALMAN A.D. *Twin screw wet granulation : effects of properties of granulation liquid*. Powder Technology, 2012b, 229, pp. 126-136.

DHENGE R.M., FYLES R.S., CARTWRIGHT J.J. *et al. Twin screw wet granulation : granule properties*. Chemical Engineering Journal, 2010, 164 (2-3), pp. 322-329.

DJURIC D. & KLEINBUDDÉ P. *Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 97 (11), pp. 4934-4942.

DJURIC D., VAN MELKEBEKE B., KLEINEBUDDÉ P. *et al.* *Comparison of two twin-screw extruders for continuous granulation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009, 71 (1), pp. 156-160.

DUCLOS E. *Introduction aux plans d'expériences*. Emmanuel Duclos Conseil Ed. Doussard, 2013, 148 p.

EL HAGRASY A.S., HENNENKAMP J.R., BURKE M.D. *et al.* *Twin screw wet granulation : influence of formulation parameters on granule properties and growth behavior*. Powder Technology, 2013, 238, pp. 108-115.

ENGLISH W. & MUZZIO F. *Using Residence Time Distributions (RTDs) to address the traceability of raw materials in continuous pharmaceutical manufacturing*. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2016, 11 (1), pp. 64-81.

FDA (Food and Drug Administration), Department of Health and Human Services. *Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance*. 2003, 21 p.

FDA (Food and Drug Administration), Department of Health and Human Services. *Pharmaceutical cGMPs for the 21st century (Final Report)*. 2004, 29 p.

FDA (Food and Drug Administration), Department of Health and Human Services. *Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter C, Part 210, Sec. 210.3 Definitions (21 CFR 210.3)*. 2017,

FELL J.T. & NEWTON J.M. *Determination of tablet strength by the diametral-compression test*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1970, 59 (5), pp. 688-691.

FONTEYNE M., SOARES S, VERCRUYSSÉ J. *et al.* *Prediction of quality attributes of continuously produced granules using complementary using PAT tools*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012, 82 (2), pp. 429-436.

FONTEYNE M., VERCRUYSSÉ J., DE LEERSNYDER F. *et al.* *Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2015, 67, pp. 159-166.

FONTEYNE M., VERCRUYSSÉ J., DIAZ D.C. *et al.* *Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process*. Pharmaceutical Development and Technology, 2013, 18 (1), pp. 85-97.

FOUQUET J. *Distribution des temps de séjour : application à la modélisation du procédé de granulation humide par extrusion*. Thèse de doctorat en pharmacie. Paris : Université Paris – Sud, 2016, 78 p.

GAMLEN M.J & EARDLEY C. *Continuous Extrusion using a Baker Perkins MP50 (multipurpose) extruder*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1986, 12 (11-13), pp. 1701-1713.

GAO J., WALSH G.C., BIGIO D. *et al. Mean residence time analysis for twin screw extruders*. Polymer Engineering and Science, 2000, 40 (1), pp. 227-237.

GAO Y., MUZZIO F.J. & IERAPETRITOU M.G. *A review of the Residence Time Distribution (RTD) applications in solid unit operations*. Powder Technology, 2012, 228, pp. 416-423.

GARGUILO L. *Continuous much more than manufacturing* [en ligne]. In : Outsourced Pharma. Disponible sur : <https://www.outsourcedpharma.com/doc/continuous-much-more-than-manufacturing-0001> (page consultée le 22/02/2017 a)

GARGUILO L. *Novartis and the arrival of the continuous manufacturing facility* [en ligne]. In : Outsourced Pharma. Disponible sur : <https://www.outsourcedpharma.com/doc/novartis-and-the-arrival-of-the-continuous-manufacturing-facility-0001> (page consultée le 22/02/2017 b)

GARGUILO L. *At Novartis, it's the quality in continuous manufacturing* [en ligne]. In : Outsourced Pharma. Disponible sur : <https://www.outsourcedpharma.com/doc/at-novartis-it-s-the-quality-in-continuous-manufacturing-0001> (page consultée le 22/02/2017 c)

GOUPY J. *Les Plans d'expériences : optimisation du choix des essais et de l'interprétation des résultats*. 5<sup>ème</sup> édition, DUNOD Ed. Paris, 2013, 401 p.

ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), 2009. *Pharmaceutical Development*. ICH Q8(R2), 24 p.

IERAPETRITOU M., MUZZIO F. & REKLAITIS G. *Perspectives on the continuous manufacturing of powder-based pharmaceutical processes*. Aiche Journal, 2016, 62 (6), pp. 1846-1862.

IVESON S.M. & LITSTER J.D. *Growth regime map for liquid-bound granules*. Aiche Journal, 1998, 44, pp. 1510-1518.

JAYJOCK E & LAMARCHE K. *What is continuous manufacturing, anyway ? Agreeing on a (proper) definition* [en ligne]. In : Pharmaceutical Online. Disponible sur : <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/what-is-continuous-manufacturing-anyway-agreeing-on-a-proper-definition-0001> (page consultée le 12/06/2017).

KELEB E.L., VERMEIRE A., VERVAET C. & REMON J.P. *Extrusion granulation an high shear granulation of different grades of lactose and highly dosed drugs : a comparative study*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2004a, 30 (6), pp. 679-691.

KELEB E.L., VERMEIRE A., VERVAET C. & REMON J.P. *Single-step granulation/tabletting of different grades of lactose : a comparison with high shear granulation and compression*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2004b, 58 (1), pp. 77-82.

KELEB E.L., VERMEIRE A., VERVAET C. & REMON J.P. *Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation*. International Journal of Pharmaceutics, 2004c, 273 (1-2), pp. 183-194.

KEEN J.M., FOLEY C.J., HUGHEY J.R. *et al.* *Continuous twin screw melt granulation of glyceryl behenate : developpment of controlled release of tramadol hydrochloride tablets for improved safety*. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 487 (1-2), pp. 72-80.

KOSTER M & THOMMES M. *In-line dynamic torque measurement in twin-screw extrusion process*. Chemical Engineering Journal, 2010, 164 (2-3), pp. 371-375.

KUMAR A., DHONDT J., DE LEERSNYDER. *et al.* *Evaluation of an in-line particle imaging tool for monitoring twin-screw granulation performance*. Powder Technology, 2015, 285, pp. 80-87.

LATORRE-SNYDER M. *Continuous manufacturing : a practical solution ?* [en ligne]. In : Pharmaceutical Processing. Disponible sur : <https://www.pharmpro.com/article/2017/07/continuous-manufacturing-practical-industry-solution> (page consultée le 24/07/2017)

LE HIR A., CHAUMEIL J.-C., BROSSARD D. *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9<sup>ème</sup> édition, ELSEVIER MASSON Ed. Issy-les-Moulineaux, 2009, 382 p.

LEE K.T., INGRAM A & ROWSON N.A. *Twin screw wet granulation : the study of a continuous twin screw granulator using Positron Emission Particle Tracking (PEPT) technique*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012, 81 (3), pp. 666-673.

LEE K.T., INGRAM A. & ROWSON N.A. *Comparison of granule properties produced using twin screw extruder and high shear mixer : a step towards understanding the mechanism of twin screw wet granulation*. Powder Technology, 2013, 238, pp. 91-98.

LEE S.L. *Modernizing the way drugs are made : a transition to continuous manufacturing* [en ligne]. In : Food and Drug Administration. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm557448.htm> (page consultée le 20/05/2017)

LEE S.L., O'CONNOR T.F., YANG X. *et al.* *Modernizing Pharmaceutical manufacturing : From batch to continuous production*. Journal of Pharmaceutical Innovation, 2015, 10 (3), pp. 191-199.



LEISTER D. *Continuous granulation and drying – modular concepts for the pharmaceutical industry*. *Chimica Oggi – Chemistry Today*, 2015, 33 (5), pp. 55-57.

LEUENBERGER H., BIER H.P. & SUCKER H.B. *Theory of the granulation-liquid requirement in the conventional granulation process*. *Pharmaceutical Technology International*, 1979, 2, pp. 35-42.

LINDBERG N.-O., MYRENAS M., TUFVESSON C. & OLBJER L. *Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50 D : determination of mean residence time*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1988, 14 (5), pp. 649-655.

LINDBERG N.-O., TUFVESSON C., HOLM P. & OLBJER L. *Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50 D : influence of intragranular porosity and liquid saturation*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1988, 14 (13), pp. 1791-1798.

MACDONALD G. *Continuous or not ? Janssen cites inventory benefits of new Prezista process* [en ligne]. In : *in-PharmaTechnologist*. Disponible sur : <http://www.in-pharmatechnologist.com/Processing/Continuous-or-not-Janssen-cites-inventory-benefits-of-new-Prezista-process> (page consultée le 30/04/2016)

MANIRUZZAMAN M. & DOUROUMIS D. *Continuous manufacturing and process analytical tools*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 496 (1), pp. 1-2.

MINITAB. *Minitab Statistical Software – Minitab* [en ligne]. In Minitab. Disponible sur : <http://www.minitab.com/fr-fr/products/minitab/look-inside> (page consultée le 21/06/2017)

MORTIER S.T.F.C., NOPENS I., DE BEER T. & GERNAEY K.V. *Monitoring and modelling of a continuous From-powder-to-tablet process line*. *Chimica Oggi – Chemistry Today*. 2014, 2014, 32 (2), pp. 4-8.

NIGEN S. *Technologie de l'extrusion*. DUNOD Ed. Paris, 2006, 338 p.

PAAVOLA M.K., EL HAGRASY A.S., LITSTER J.D. & LEIVISKA K.J. *3D population balance model for continuous twin screw granulator*. *Chemical Engineering Transactions*, 2013, 32, pp. 2077-2082.

PADMANABHAN B. *True continuous manufacturing* [en ligne]. In : *Pharmaceutical manufacturing*. Disponible sur : <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2017/true-continuous-manufacturing/> (page consultée le 06/03/2017)

PALMER E. *Vertex, J&J, GSK, Novartis all working on continuous manufacturing facilities* [en ligne]. In : *FiercePharma*. Disponible sur : <http://www.fiercepharma.com/supply-chain/vertex-j-j-gsk-novartis-all>

working-on-continuous-manufacturing-facilities (page consultée le 22/07/2016).

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY EDITORS. *FDA approves tablet production on Janssen continuous manufacturing line* [en ligne]. In : PharmTech.com. Disponible sur : <http://www.pharmtech.com/fda-approves-tablet-production-janssen-continuous-manufacturing-line> (page consultée le 18/07/2016)

PHARMAFILE. *Continuous manufacturing : Novartis' experiment in the future of drug production* [en ligne]. In Pharmafile.com. Disponible sur : <http://www.pharmafile.com/news/514335/continuous-manufacturing-novartis-experiment-future-drug-production> (page consultée le 11/07/2017)

PLUMB K. *Continuous processing in the pharmaceutical industry : changing the mind set*. Chemical Engineering Research and Design, 2005, 83 (6), pp. 730-738.

POECHLAUER P., MANLEY J., BROXTERMAN R. *et al. Continuous processing in the manufacture of active pharmaceutical ingredients and finished dosage forms : an industry perspective*. Organic Process Research and Development, 2012, 16 (10), pp. 1586-1590.

POPOV V.V. *Continuous production and optimization in the pharmaceutical industry*. Pharmaceutical Chemistry Journal, 1973, 7 (4), pp. 263-266.

PROGEPI. *DTS Pro 4.2* [en ligne]. In : PROGEPI Processlab – Logiciels. Disponible sur : <http://www.progepi.fr/processlab/logiciel/dts-pro> (page consultée le 22/07/2016)

RANTANEN J. & KHINAST J. *The future of pharmaceutical manufacturing sciences*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 104 (11), pp. 3612-3638.

REPKA M.A., BATTU S.K., UPADHYE S.B. *et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion : part 2*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2007, 33 (10), pp. 1043-1057.

ROWE R.C., SHESKEY P.J. & OWEN S.C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5<sup>ème</sup> édition, Pharmaceutical Press & American Pharmacists Association Ed. Londres, Washington, 2006, 918 p.

SALEH K. & GUIGON P. *Mise en œuvre des poudres – granulation humide : bases et théorie*. Techniques de l'Ingénieur, 2009a, Réf. J2253 v1.

SALEH K. & GUIGON P. *Mise en œuvre des poudres – techniques de granulation humide et liants*. Techniques de l'Ingénieur, 2009b, Réf. J2254 v1.

SCHWARZ M.I. *Batch manufacturing or Continuous manufacturing ? – That is the question* [en ligne]. In : FDA Law Blog. Disponible sur : [http://www.fdalawblog.net/fda\\_law\\_blog\\_hyman\\_phelps/2017/07/batch-](http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2017/07/batch-)

manufacturing-or-continuous-manufacturing-that-is-the-question.html  
(page consultée le 21/08/2017)

SEEM T.C., ROWSON N.A., INGRAM A. *et al.* *Twin screw granulation – a literature review*. Powder Technology, 2015, 276, pp. 89-102.

SMIRANI N. *Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement*. Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2008, 169 p.

TEZYK M., MILANOWSKI B., ERNST A. & LULEK J. *Recent progress in continuous and semi-continuous processing of solid oral dosage forms : a review*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, 42 (8), pp. 1195-1214.

THIRY J., KRIER F. & EVRARD B. *A review of pharmaceutical extrusion : critical process parameters and scaling-up*. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 479 (1), pp. 227-240.

THOMPSON M.R. *Twin screw granulation – review of current progress*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, 41 (8), pp. 1223-1231.

THOMPSON M.R. & SUN J. *Wet granulation in a twin-screw extruder : implications of screw design*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99 (4), pp. 2090-2103.

TIWARI R.V., PATIL H. & REPKA M.A. *Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21<sup>st</sup> century*. Expert Opinion on Drug Delivery, 2016, 13 (3), pp. 451-464.

TORRECILLAS C.M., HALBERT G.W & LAMPROU A.L. *A novel methodology to study polymodal particle size distributions produced during continuous wet granulation*. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 519, pp. 230-239.

TU W.D., INGRAM A. & SEVILLE J. *Regime map development for continuous twin screw granulation*. Chemical Engineering Science, 2013, 87, pp. 315-326.

VERCRUYSSSE J., CORDOBA DIAZ D., PEETERS E. *et al.* *Continuous twin screw granulation : influence of process variables on granule and tablet quality*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012, 82 (1), pp. 205-211.

VERCRUYSSSE J., TOIVAINEN M., FONTEYNE M. *et al.* *Visualization and understanding of the granulation liquid mixing and distribution during continuous twin screw granulation using NIR chemical imaging*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2014, 86 (3), pp. 383-392.

VERGNES B. & CHAPET M. *Extrusion – Procédés d'extrusion bi-vis*. Techniques de l'Ingénieur, 2001, Réf. AM3653 v1.

VERVAET C., BAERT L. & REMON J.-P. *Extrusion – spheronization : a literature review*. International Journal of Pharmaceutics, 1995, 116 (2), pp. 131-146.

VERVAET C. & REMON J.-P. *Continuous granulation in the pharmaceutical industry*. Chemical Engineering Science, 2005, 60 (14), pp. 3949-3957.

VILLERMAUX J. *Génie de la réaction chimique : conception et fonctionnement des réacteurs*, 2<sup>ème</sup> édition, Tec & Doc – Lavoisier Ed. Paris, 1993, 448 p.

VILLERMAUX J. *Réacteurs chimiques – principes*. Techniques de l'Ingénieur, 1994, Réf. J4010 v1.

VYNCKIER A.-K., DIERICKX L., VOORSPOELS J. & GONNISEN Y. *Hot-melt co-extrusion : requirements, challenges and opportunities for pharmaceutical applications*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2014, 66 (2), pp. 167-179.

WEHRLÉ P. *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique*. 2<sup>ème</sup> édition, MALOINE Ed. Paris, 2012, 360 p.

WOODCOCK J. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting*, 2011.

WOODCOCK J. *Modernizing Pharmaceutical Manufacturing – Continuous Manufacturing as a key enabler*. International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals, Cambridge, 2014, 42 p.

YU L.X. *Continuous manufacturing has a strong impact on drug quality* [en ligne]. In : FDA Voice, *Food and Drug Administration*. Disponible sur : <https://blogs.fda.gov/fdavoice/index.php/2016/04/continuous-manufacturing-has-a-strong-impact-on-drug-quality/> (page consultée le 26/06/2016)

YU L.X., AMIDON G., KHAN M.A. *et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design*. The AAPS Journal, 2014, 16 (4), pp. 771-783.

# Liste des annexes

**Annexe 1** : Méthode CQQCOQP

**Annexe 2** : Diagramme d'Ishikawa

**Annexe 3** : Etalonnage de la pompe Dosimat 765

**Annexe 4** : Suivi de la granulation par mesure du couple dans un mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement selon la méthode de Leuenberger

**Annexe 5** : Etalonnage du doseur de poudre K-TRON SFS-24/6 (Formules n°1 et n°2)

**Annexe 6** : Signaux DTS moyens pour la détermination des temps de séjour moyens – Construction de la matrice des réponses Y

**Annexe 7** : Programme pour une analyse des temps de séjour moyen par régression multilinéaire

**Annexe 8** : Programme pour une analyse des temps de séjour moyen par analyse de la variance

**Annexe 9** : Adéquation entre les signaux DTS moyens expérimentaux et les signaux DTS modélisés

**Annexe10** : Masse, dimensions, force de rupture maximale et contrainte à la rupture de comprimés

**Annexe 11** : Tests t à deux échantillons, rapports détaillés

**Annexe 12** : Nouveau modèle prédictif du temps de séjour moyen au cours d'une opération de granulation par extrusion

## **Annexe 1 : Méthode CQQCOQP**

Le CQQCOQP, ou méthode du questionnement, est un outil d'aide à la résolution de problèmes mais également un outil d'aide à l'élaboration d'un processus. Elle peut être utilisée pour définir une stratégie expérimentale dans le cadre d'un plan d'expériences.

Cette méthode permet de décrire précisément une situation en répondant aux questions qui lui donnent son nom :

- **Combien ?** : description des moyens, du matériel, nombre d'expériences
- **Qui ?** : description des personnes concernées, acteurs, destinataires de l'étude
- **Quoi ?** : description de la problématique, des activités, des expériences à mener
- **Comment ?** : description des méthodes, des modes opératoires à suivre
- **Où ?** : description des lieux
- **Quand ?** planification et durée des expériences
- **Pourquoi ?** : description des raisons, justification des choix faits pour répondre aux précédentes questions, description des objectifs

## Annexe 2 : Diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, ou diagramme en arêtes de poisson, ou diagramme de causes et effets ou encore 5M est un outil graphique qui permet de déterminer et classer différentes causes susceptibles de mener à un effet donné (Figure 68).

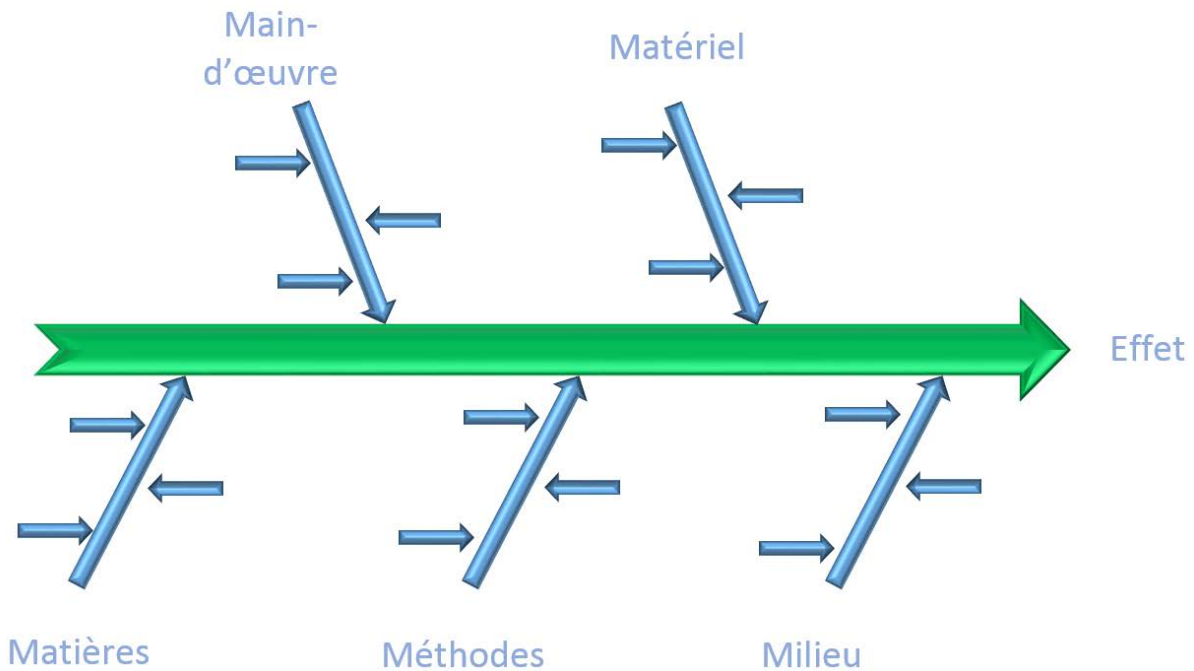


Figure 68 : Diagramme d'Ishikawa

Dans le cadre d'un plan d'expériences, il permet de définir une liste exhaustive et précise des paramètres susceptibles d'influencer un procédé et/ou son produit. On pourra alors choisir parmi ces paramètres de procédé et de formulation ceux qui serviront de facteurs à ce plan. On pourra également choisir la ou les réponses à étudier.

### Annexe 3 : Etalonnage de la pompe Dosimat 765, données expérimentales

Tableau XII : Données expérimentales pour l'étalonnage de la pompe Dosimat 765

Flacon n°	Temps d'empotage (min)	Masse eau (g)	Consigne de débit (ml.min <sup>-1</sup> )	Débit réel (ml.min <sup>-1</sup> )
1p	5	4,91	1	0,982
2p		7,43	1,5	1,486
3p		10,07	2	2,014
4p		12,69	2,5	2,538
5p		15,04	3	3,008
6p		17,47	3,5	3,494
7p		19,99	4	3,998



## Annexe 4 : Suivi de la granulation par mesure du couple dans un mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement selon la méthode de Leuenberger

En 1979, Leuenberger *et al.* proposèrent une méthode de mesure en ligne de l'évolution des caractéristiques des grains au cours d'une opération de granulation dans un mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement [LEUENBERGER, BIER & SUCKER, 1979]. Ils ont étudié la granulation d'une poudre composée de 86 % de lactose (pourcentage massique), 10 % d'amidon de maïs et 4 % de povidone. La courbe de la variation de la puissance consommée en fonction du taux de liquide de mouillage a été tracée. L'allure de cette courbe est, selon ces auteurs, indépendante de la composition de la poudre et du type de mélangeur – granulateur à fort taux de cisaillement utilisé. Cinq phases distinctes sont décelables sur cette courbe en traçant plusieurs tangentes à la courbe (Figure 69) :

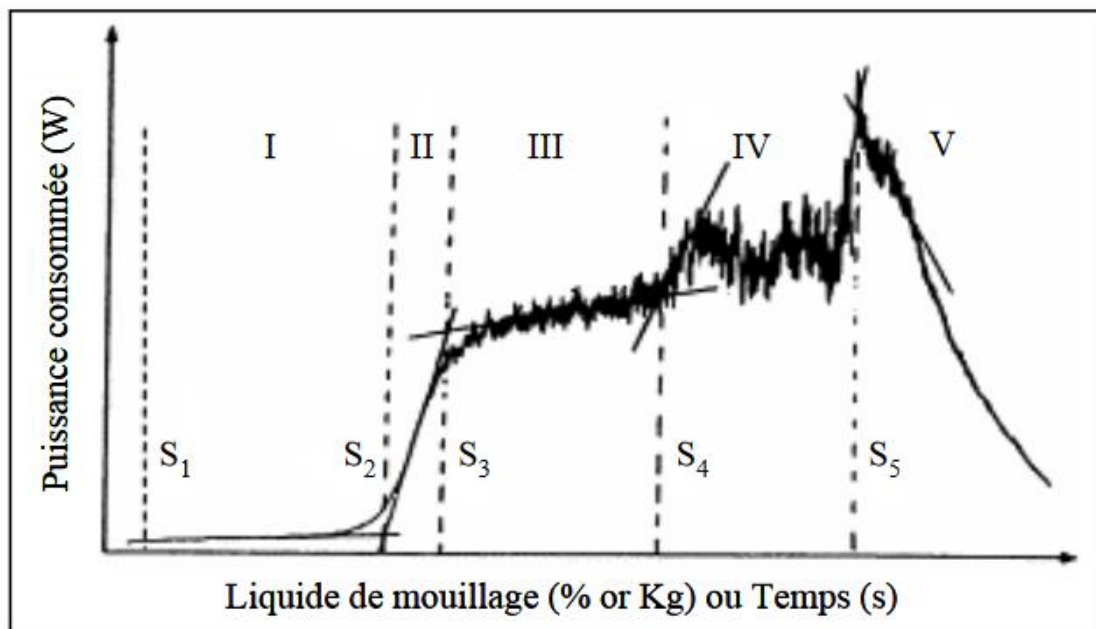


Figure 69 : Puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou temps [LEUENBERGER, BIER & SUCKER, 1979]

Phase I (S1 – S2) : cette étape correspond à la phase de nucléation décrite par Ennis et Litster en 1997. La puissance consommée  $P$  est constante et semblable à celle mesurée au sein d'un mélange à sec. Le liquide commence à être adsorbé sur les particules solides mais l'agglomération n'est pas encore initiée, la quantité de liquide ajoutée étant trop faible pour former des ponts liquides.

Phase II (S2 – S3) : au cours de cette phase dite de croissance, la puissance consommée croît rapidement et fortement. Les grains se forment et le point S3 marque le début de l'état pendulaire.

Phase III (S3 – S4) : ce plateau détermine la quantité optimale de liquide qui permet de produire des grains de qualité. La puissance consommée continue de croître mais beaucoup plus lentement. Cette phase correspond à l'étape de consolidation et de croissance d'Ennis et Litster.

Phase IV (S4 – S5) : Des amas hétérogènes de grains sont formés au cours de cette phase. Sur la courbe, on voit apparaître des oscillations et une croissance modérée de la puissance consommée.

Phase V (S5) : Une chute brutale de la puissance consommée indique le passage vers un état de suspension.

Nous avons utilisé la méthode de Leuenberger pour déterminer des valeurs d'intérêt du ratio  $L/S$ . Les courbes de la variation du couple en fonction du ratio  $L/S$  ont été tracées et figurent dans le paragraphe *II)2) Surgranulation du chapitre 2 : Matériel et méthodes*. On précise que placer le ratio  $L/S$  en abscisse permet une lecture immédiate des valeurs d'intérêt recherchées et que le couple est directement proportionnel à la puissance consommée selon l'équation suivante :

$$P = 2 * \pi * N * C$$

où :

- P est la puissance consommée ( $W$ )
- N est la vitesse d'agitation du mobile ( $s^{-1}$ )
- C est le couple agissant sur l'arbre d'agitation ( $N.m$ )

## Annexe 5 : Etalonnage du doseur de poudre K-TRON SFS-24/6 (Formules n°1 et n°2)

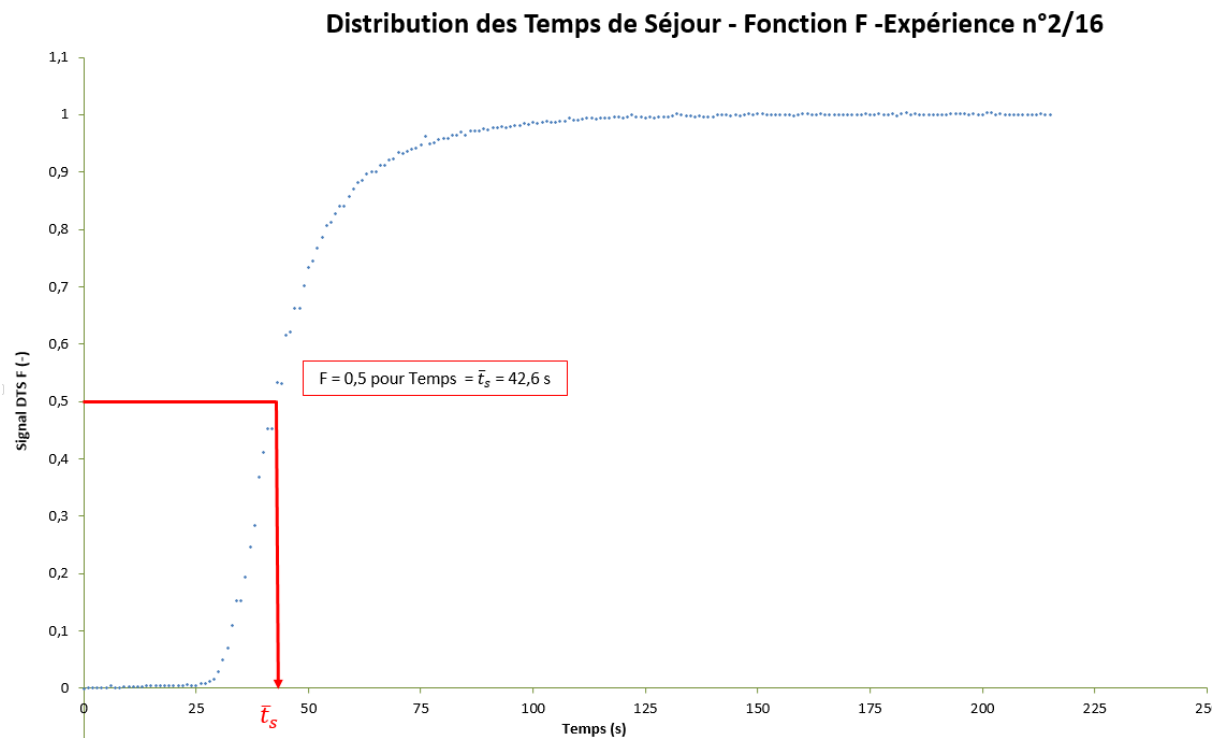
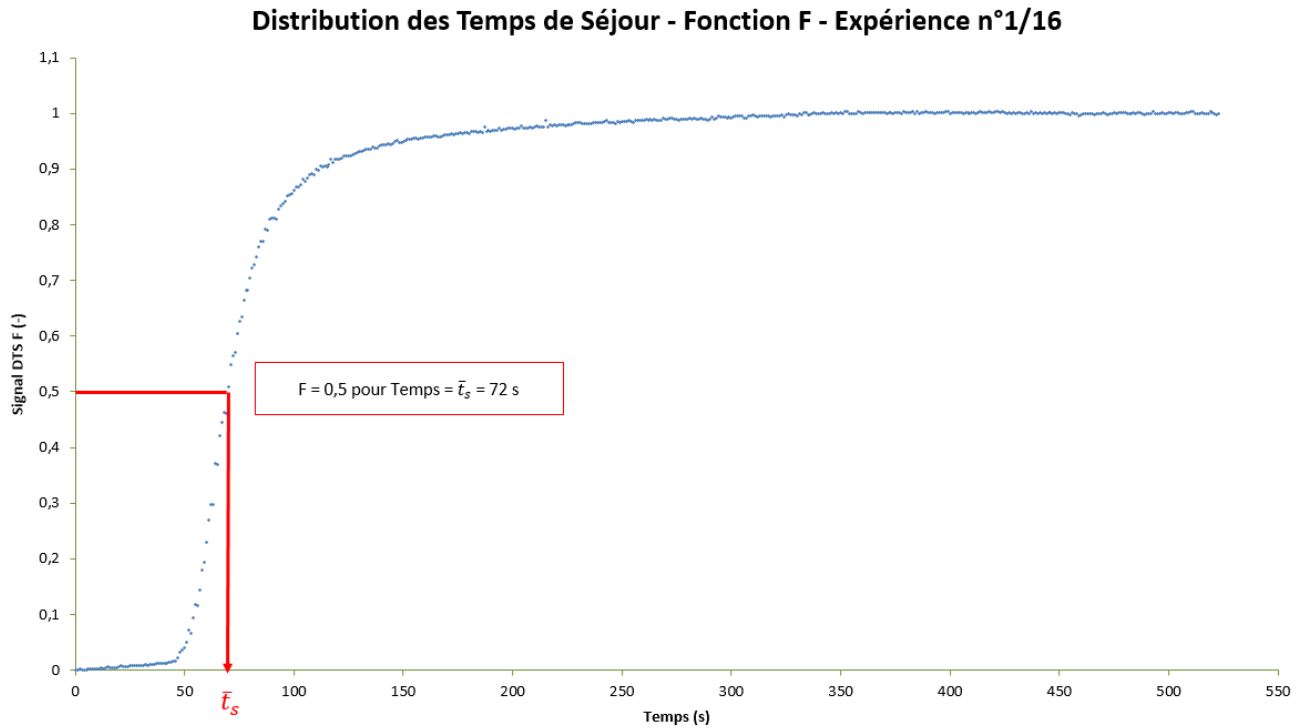
Tableau XIII : Données expérimentales pour l'étalonnage du doseur de poudre K-TRON SFS 24/6 (Formule n°1)

Flacon n°	Temps d'empotage (min)	Masse poudre (g)	Consigne de débit (kg.h <sup>-1</sup> )	Débit réel (kg.h <sup>-1</sup> )	Débit réel (moyenne, kg.h <sup>-1</sup> )	Débit réel (écart-type, kg.h <sup>-1</sup> )
1	2	104,16	3	3,125	3,132	0,040
2		103,22		3,097		
3		105,86		3,176		
4		68,88	2	2,066	2,019	0,041
5		66,68		2,000		
6		66,36		1,991		
7		34,16	1	1,025	1,018	0,007
8		33,7		1,011		
9		33,96		1,019		
10		17,22	0,5	0,517	0,511	0,007
11		16,78		0,503		
12		17,08		0,512		
13		3,54	0,1	0,106	0,101	0,005
14		3,4		0,102		
15		3,18		0,095		

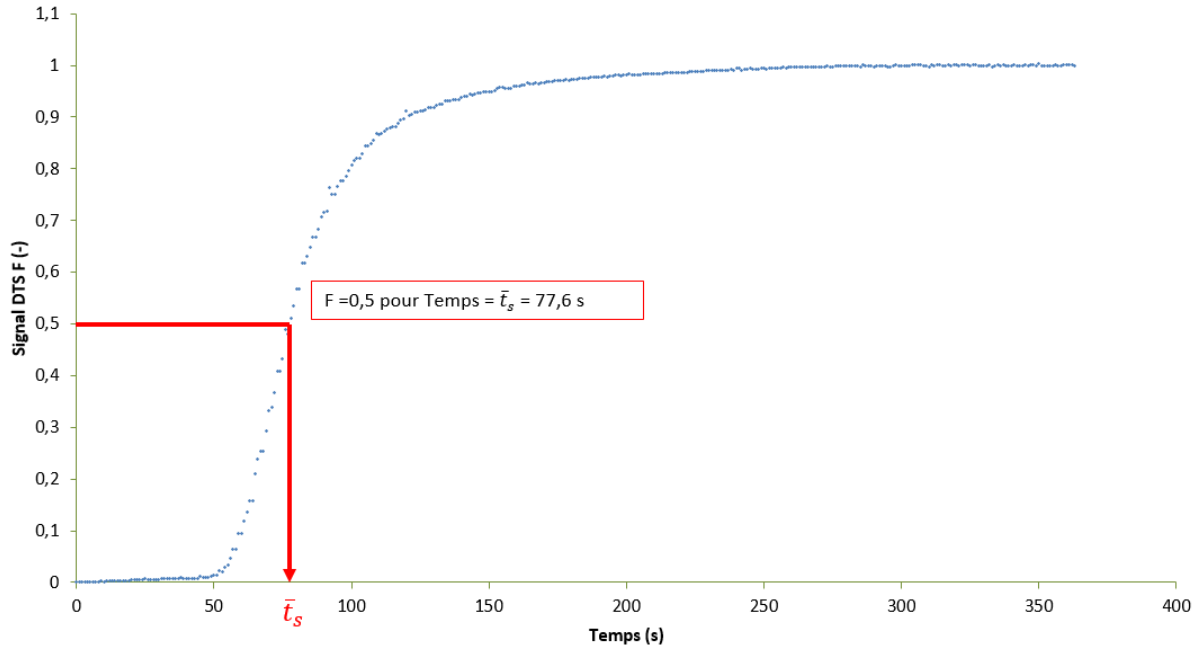
Tableau XIV : Données expérimentales pour l'étalonnage du doseur de poudre K-TRON SFS 24/6 (Formule n°2)

Flacon n°	Temps d'empotage (min)	Masse poudre (g)	Consigne de débit (kg.h <sup>-1</sup> )	Débit réel (kg.h <sup>-1</sup> )	Débit réel (moyenne, kg.h <sup>-1</sup> )	Débit réel (écart-type, kg.h <sup>-1</sup> )
1	2	102,66	3	3,080	3,029	0,044
2		100,28		3,008		
3		99,96		2,999		
4		67,62	2	2,029	2,048	0,017
5		68,7		2,061		
6		68,5		2,055		
7		34,08	1	1,022	1,008	0,017
8		32,98		0,989		
9		33,7		1,011		
10		16,9	0,5	0,507	0,511	0,005
11		17,2		0,516		
12		17		0,510		
13		3,54	0,1	0,106	0,106	0,007
14		3,32		0,100		
15		3,76		0,113		

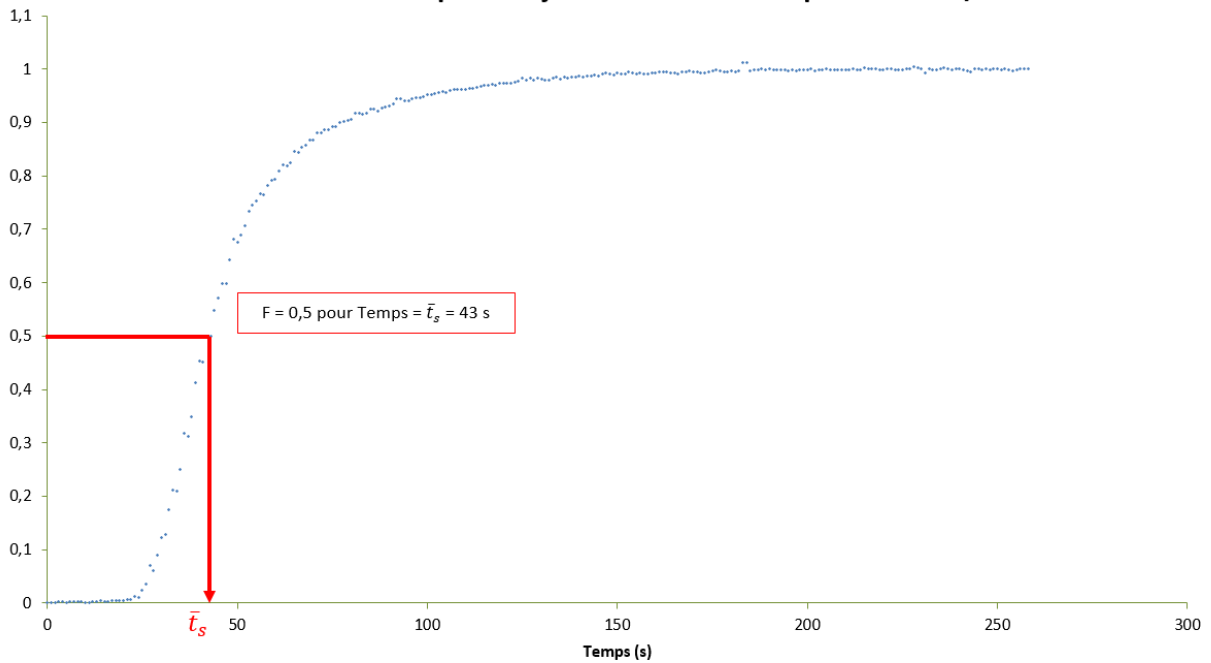
## Annexe 6 : Signaux DTS moyens pour la détermination des temps de séjour moyens – Construction de la matrice des réponses Y



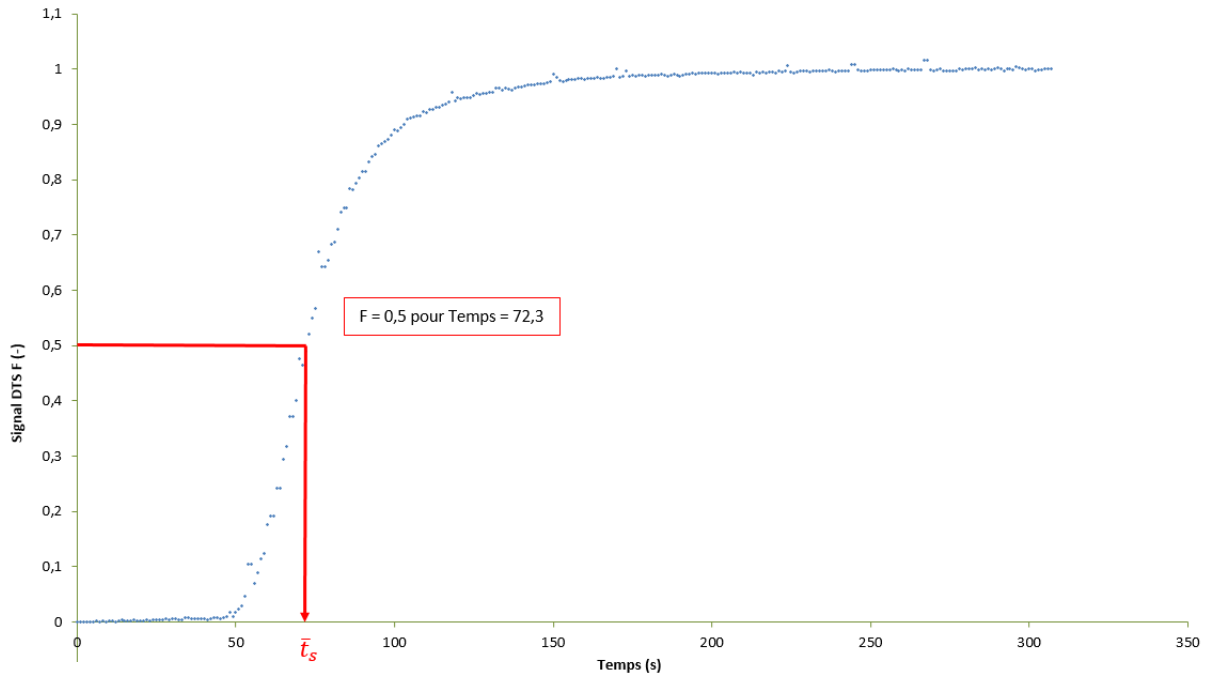
### Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°3/16



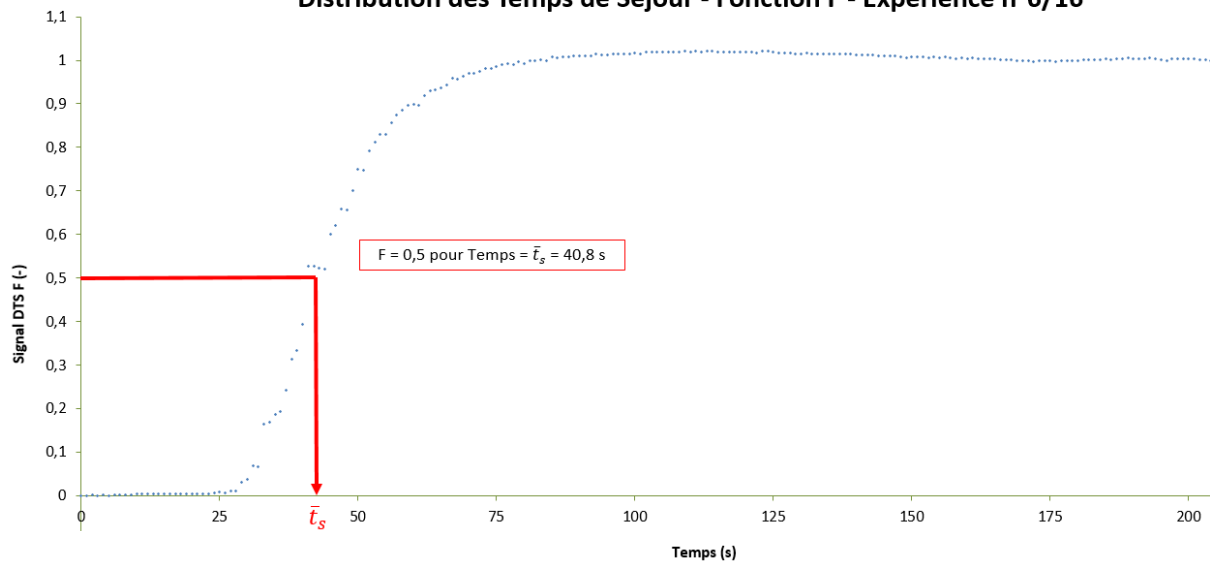
### Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°4/16



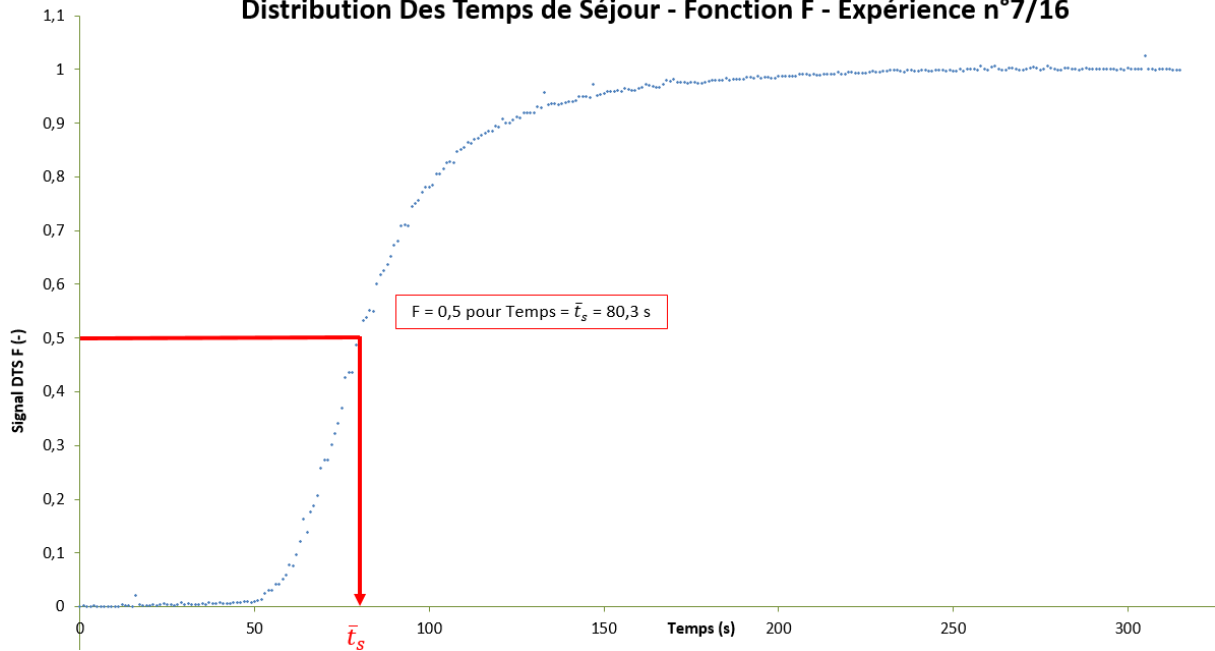
Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°5/16



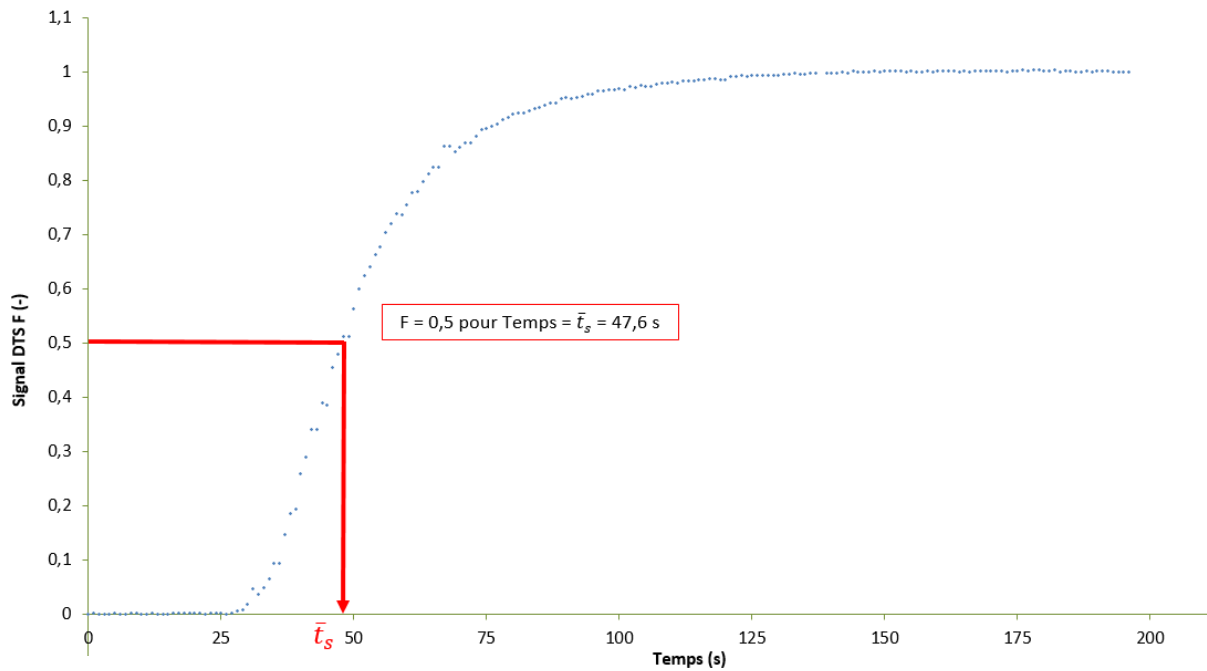
Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°6/16

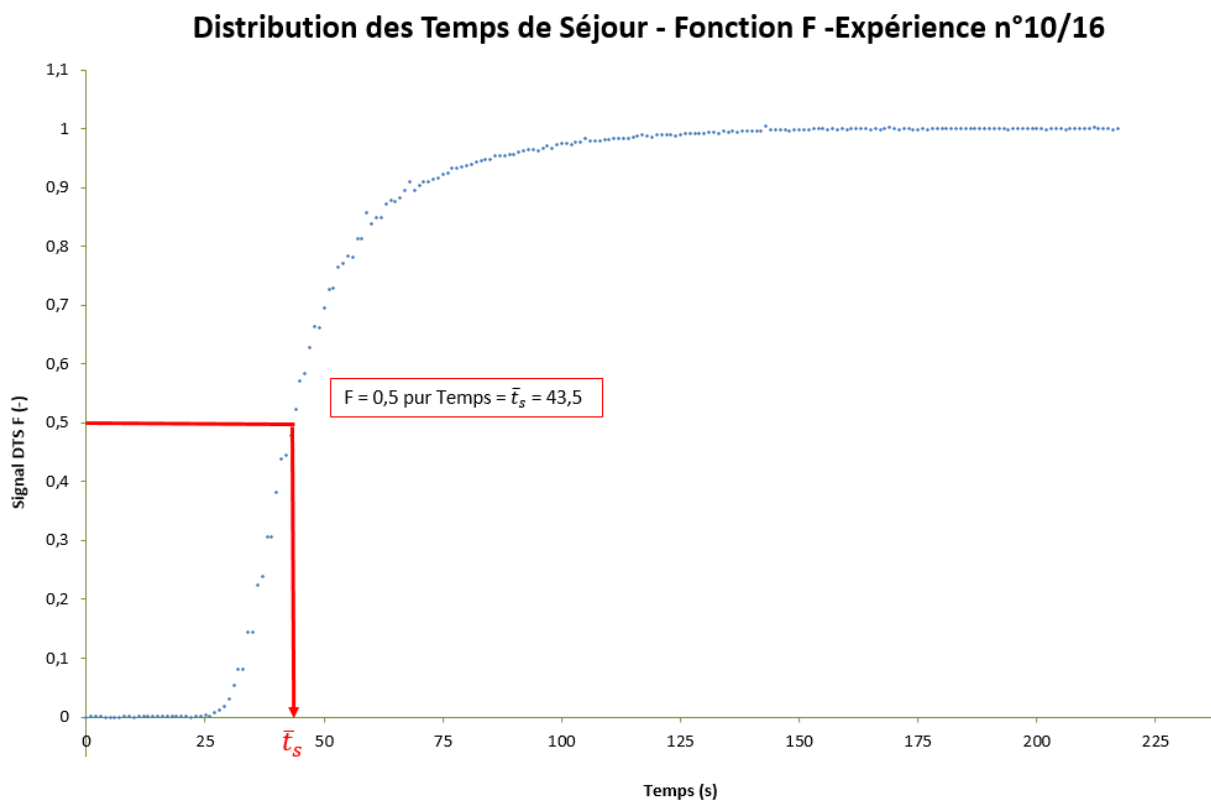
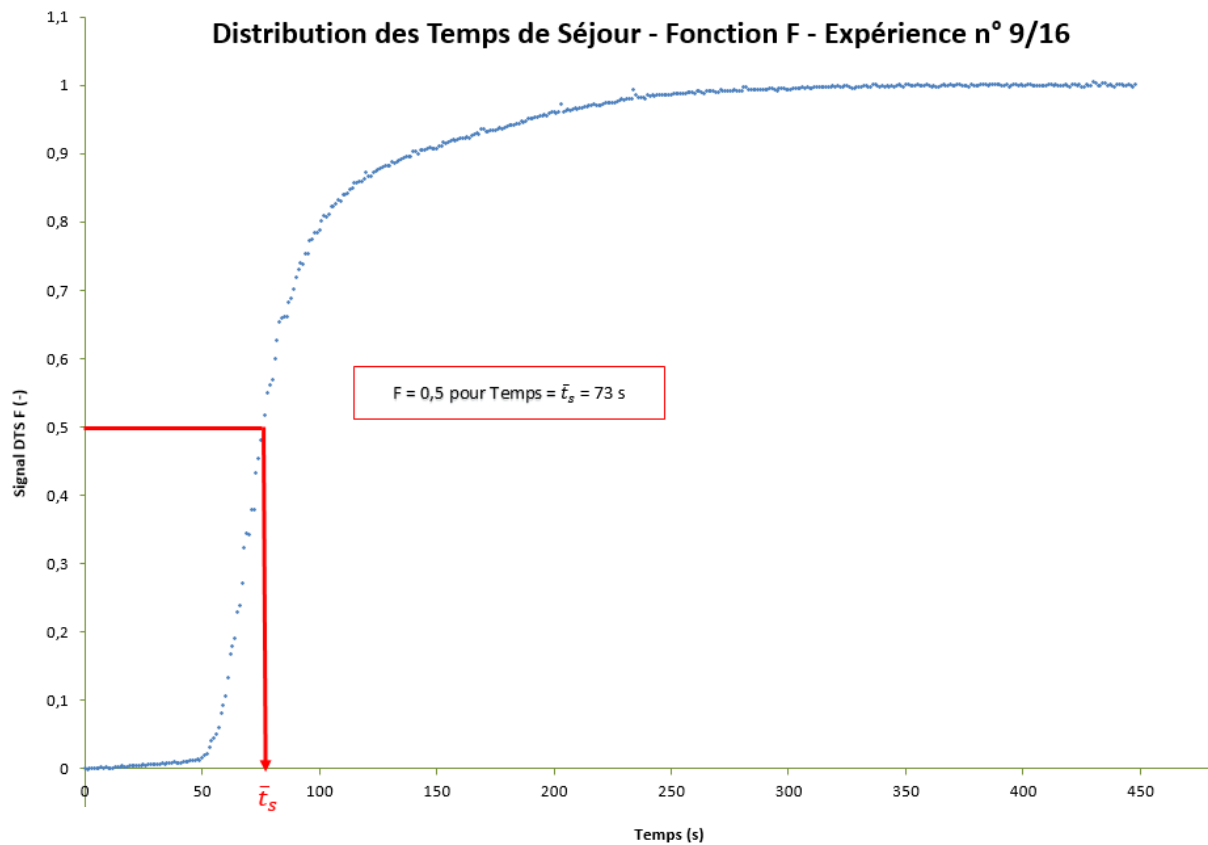


Distribution Des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°7/16



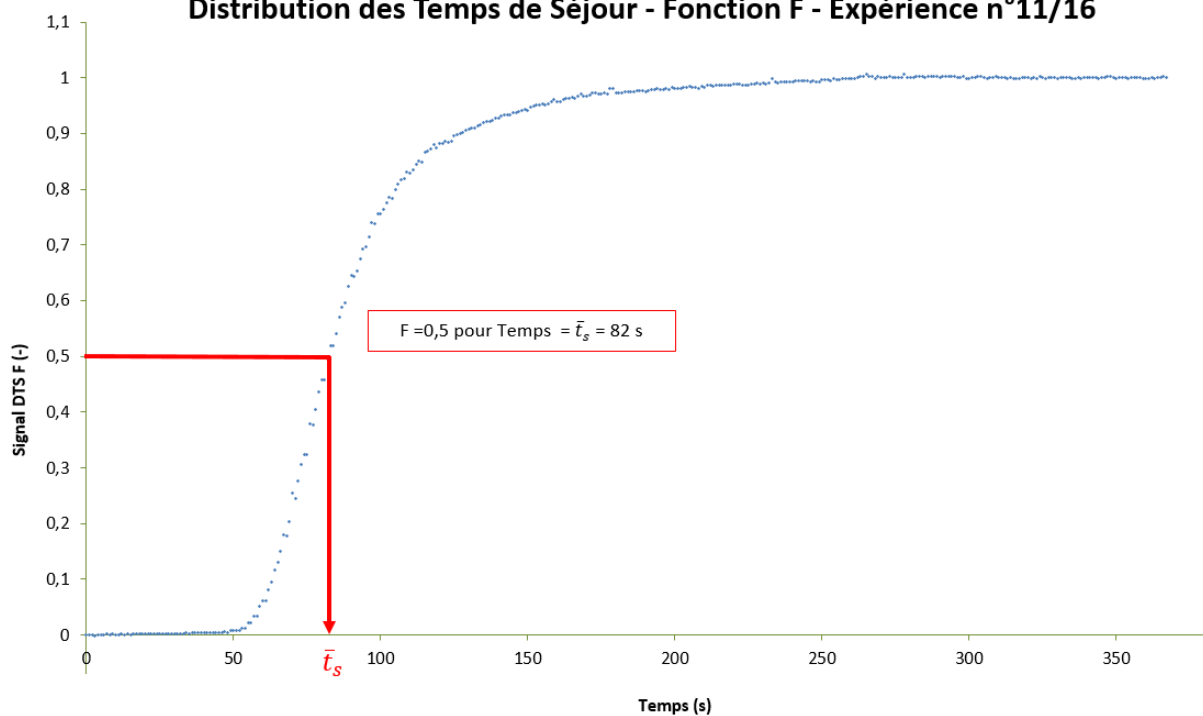
Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°8/16



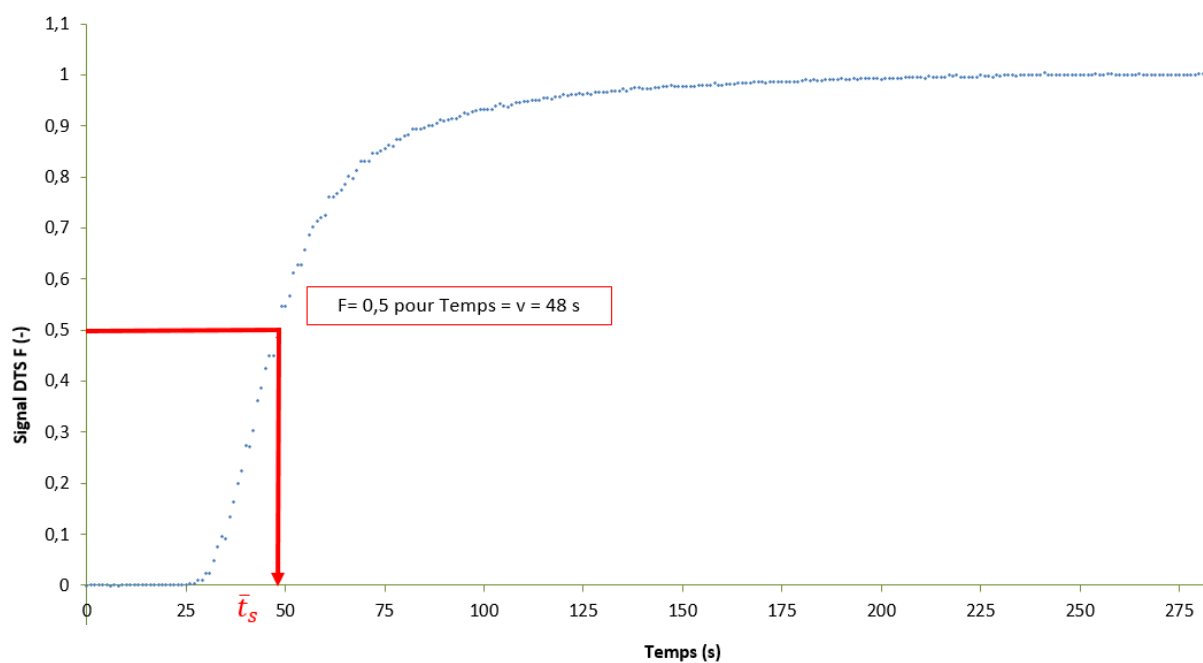


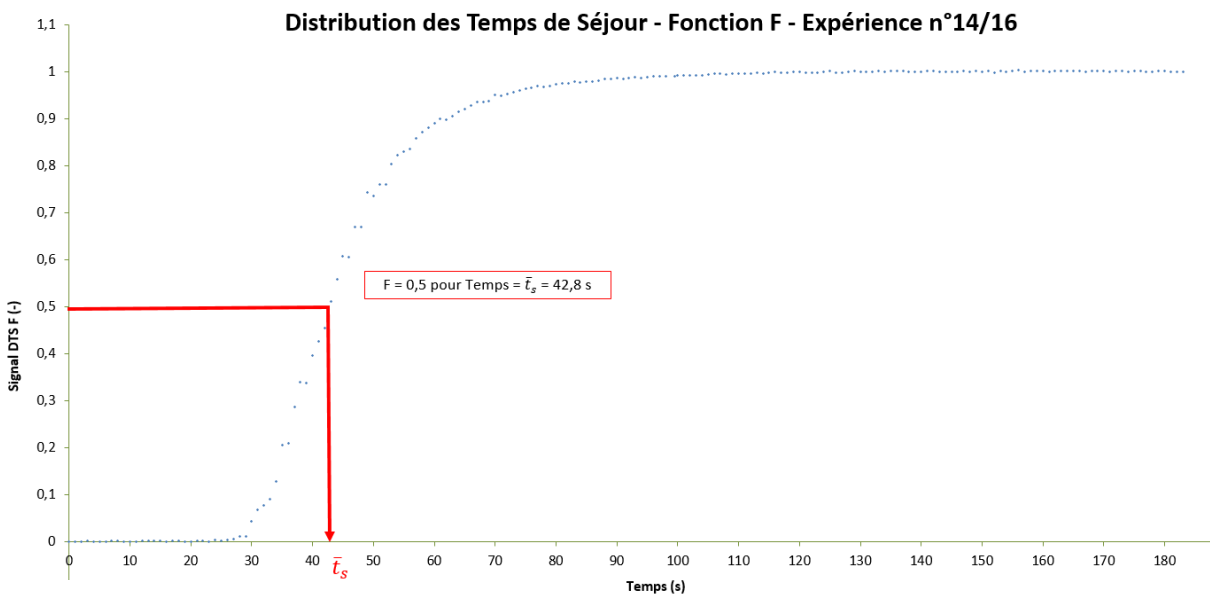
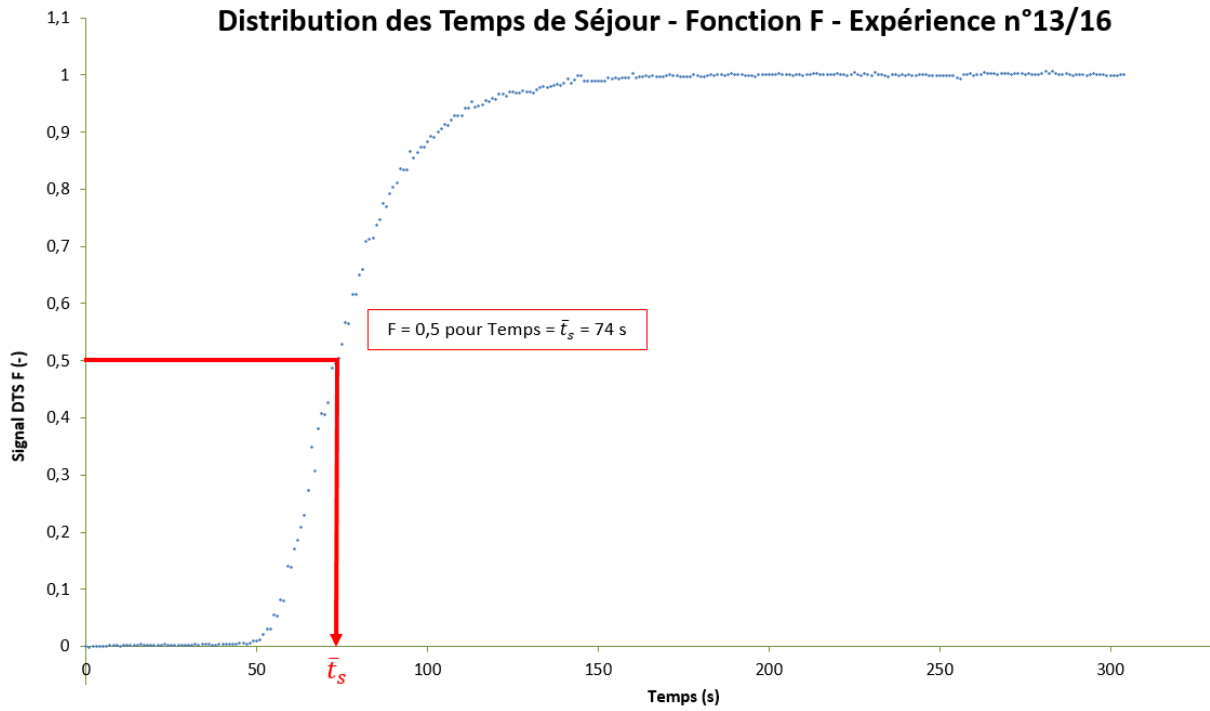


Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°11/16

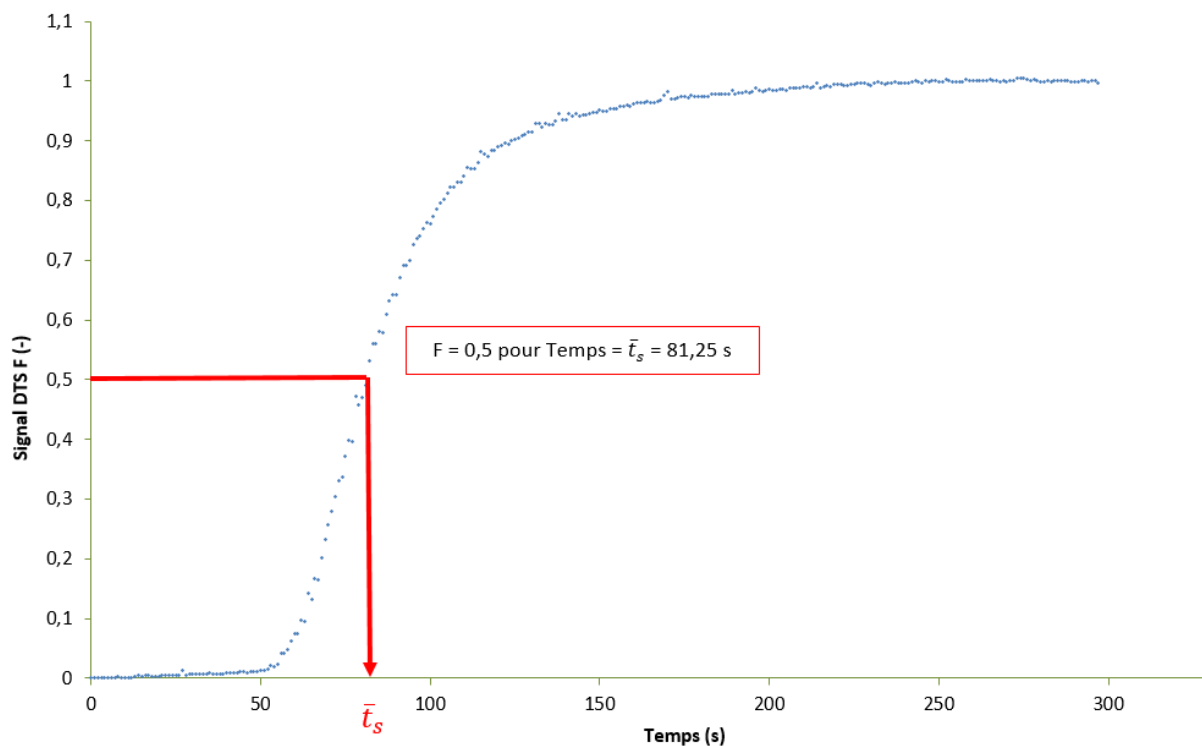


Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°12/16

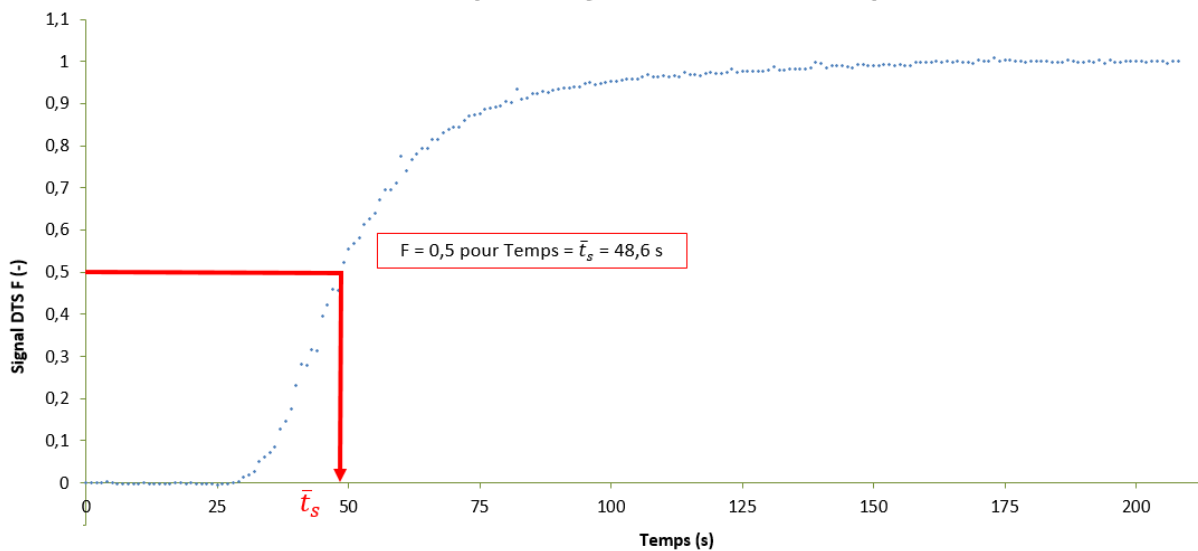




### Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°15/16



### Distribution des Temps de Séjour - Fonction F - Expérience n°16/16



## Annexe 7 : Programme pour une analyse des temps de séjour moyens par régression multilinéaire

```

1 // =====
2 // =====
3 // =====
4 // =====
5 // ===== Thèse d'exercice - L.R. =====
6 // =====
7 // ===== Analyse de données d'un plan d'expériences par régression multilinéaire =====
8 // =====
9 // =====
10 // =====
11 // =====
12 clear
13 xdel(winsid())
14 clc ()
15
16 // ===== Matrice des expériences =====
17
18 matrice_exp_2 = [1, -1, -1, -1, 1, 1, 1, -1;
19                 1, 1, -1, -1, -1, -1, 1, 1;
20                 1, -1, 1, -1, -1, 1, -1, 1;
21                 1, 1, 1, -1, 1, -1, -1, -1;
22                 1, -1, -1, 1, 1, -1, -1, 1;
23                 1, 1, -1, 1, -1, 1, -1, -1;
24                 1, -1, 1, 1, -1, -1, 1, -1;
25                 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1;
26                 1, -1, -1, -1, 1, 1, 1, -1;
27                 1, 1, -1, -1, -1, -1, 1, 1;
28                 1, -1, 1, -1, -1, 1, -1, 1;
29                 1, 1, 1, -1, 1, -1, -1, -1;
30                 1, -1, -1, 1, 1, -1, -1, 1;
31                 1, 1, -1, 1, -1, 1, -1, -1;
32                 1, -1, 1, 1, -1, -1, 1, -1;
33                 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1];
34
35 // ===== Matrice des réponses (Temps de séjour moyen) =====
36 matrice_rep = [72;
37               42.6;
38               77.6;
39               48.5;
40               72.3;
41               40.8;
42               80.3;
43               47.6;
44               73;
45               43.5;
46               82;
47               48.25;
48               74;
49               42.8;
50               81.25;
51               48.6];
52
53 // ===== Calcul des coefficients a =====
54
55 matrice_coef_a = (((matrice_exp_2')*matrice_exp_2)^(-1))*...
56                 (matrice_exp_2')*matrice_rep;
57
58 // ===== Calcul de cii, sy^2 et de sai
59 sy_carre = (1/8)*((matrice_rep - matrice_exp_2*matrice_coef_a)')*...
60           (matrice_rep - matrice_exp_2*matrice_coef_a);
61
62 sai_carre = (((matrice_exp_2')*matrice_exp_2)^(-1))*sy_carre;
63 sai_carre_v = sai_carre(1,1);
64
65
66 sai_v = sqrt(sai_carre_v);
67

```

```

68 // ===== Coefficient t de Student au isque alpha de 5% =====
69 t_student = 2.306;
70
71 // ===== Intervalles de confiance sur les coefficients a =====
72 elt_interv_conf = t_student*sai_v;
73
74 matrice_a_moins = matrice_coeff_a - [elt_interv_conf;
75                                     elt_interv_conf;
76                                     elt_interv_conf;
77                                     elt_interv_conf;
78                                     elt_interv_conf;
79                                     elt_interv_conf;
80                                     elt_interv_conf;
81                                     elt_interv_conf];
82
83 matrice_a_plus = matrice_coeff_a + [elt_interv_conf;
84                                     elt_interv_conf;
85                                     elt_interv_conf;
86                                     elt_interv_conf;
87                                     elt_interv_conf;
88                                     elt_interv_conf;
89                                     elt_interv_conf;
90                                     elt_interv_conf];
91
92 //===== FIN =====
93 //=====

```

## Annexe 8 : Programme pour une analyse des temps de séjour moyens par analyse de la variance

```

1 // =====
2 // =====
3 // =====
4 // =====
5 // ===== Thèse d'exercice - L.R. =====
6 // =====
7 // ===== Analyse de données d'un plan d'expériences par analyse de la variance =====
8 // =====
9 // =====
10 // =====
11 // =====
12
13 clear
14 xdel(winsid())
15 clc ()
16
17 // ===== Matrice des expériences =====
18
19 matrice_exp_2 = [1, -1, -1, -1, 1, 1, 1, -1;
20                1, 1, -1, -1, -1, -1, 1, 1;
21                1, -1, 1, -1, -1, 1, -1, 1;
22                1, 1, 1, -1, 1, -1, -1, -1;
23                1, -1, -1, 1, 1, -1, -1, 1;
24                1, 1, -1, 1, -1, 1, -1, -1;
25                1, -1, 1, 1, -1, -1, 1, -1;
26                1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1;
27                1, -1, -1, -1, 1, 1, 1, -1;
28                1, 1, -1, -1, -1, -1, 1, 1;
29                1, -1, 1, -1, -1, 1, -1, 1;
30                1, 1, 1, -1, 1, -1, -1, -1;
31                1, -1, -1, 1, 1, -1, -1, 1;
32                1, 1, -1, 1, -1, 1, -1, -1;
33                1, -1, 1, 1, -1, -1, 1, -1;
34                1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1];
35
36 // ===== Matrice des réponses (Temps de séjour moyen) =====
37 matrice_rep = [72;
38               42.6;
39               77.6;
40               48.5;
41               72.3;
42               40.8;
43               80.3;
44               47.6;
45               73;
46               43.5;
47               82;
48               48.25;
49               74;
50               42.8;
51               81.25;
52               48.6];
53
54 // ===== Calcul de la moyenne globale =====
55 moyenne_rep = mean(matrice_rep);
56
57 // ===== Calcul des moyennes partielles =====
58 moyenne_rep_1 = (72+77.6+72.3+80.3+73+82+74+81.25)/8;
59 moyenne_rep_2 = (42.6+48.5+40.8+47.6+43.5+48.25+42.8+48.6)/8;
60 moyenne_rep_3 = (72+42.6+72.3+40.8+73+43.5+74+42.8)/8;
61 moyenne_rep_4 = (77.6+48.5+80.3+47.6+82+48.25+81.25+48.6)/8;
62 moyenne_rep_5 = (72+42.6+77.6+48.5+73+43.5+82+48.25)/8;
63 moyenne_rep_6 = (72.3+40.8+80.3+47.6+74+42.8+81.25+48.6)/8;
64 moyenne_rep_7 = (72+72.3+73+74)/4;
65 moyenne_rep_8 = (77.6+80.3+82+81.25)/4;
66 moyenne_rep_9 = (42.6+40.8+43.5+42.8)/4;
67 moyenne_rep_10 = (48.5+47.6+48.25+48.6)/4;
68 moyenne_rep_11 = (72+42.6+73+43.5)/4;
69 moyenne_rep_12 = (72.3+40.8+74+42.8)/4;

```

```

70 moyenne_rep_13 = (77.6+48.5+82+48.25)/4;
71 moyenne_rep_14 = (80.3+47.6+81.25+48.6)/4;
72 moyenne_rep_15 = (72+77.6+73+82)/4;
73 moyenne_rep_16 = (72.3+80.3+74+81.25)/4;
74 moyenne_rep_17 = (42.6+48.5+43.5+48.25)/4;
75 moyenne_rep_18 = (40.8+47.6+42.8+48.6)/4;
76 moyenne_rep_19 = (72+73)/2;
77 moyenne_rep_20 = (72.3+74)/2;
78 moyenne_rep_21 = (77.6+82)/2;
79 moyenne_rep_22 = (80.3+81.25)/2;
80 moyenne_rep_23 = (42.6+43.5)/2;
81 moyenne_rep_24 = (40.8+42.8)/2;
82 moyenne_rep_25 = (48.5+48.25)/2;
83 moyenne_rep_26 = (47.6+48.6)/2;
84
85 //===== Calcul des sommes des carrés =====
86
87 somme_carre_1 = 8*((moyenne_rep_1 - moyenne_rep)^2 + ...
88             (moyenne_rep_2- moyenne_rep)^2);
89
90 somme_carre_2 = 8*((moyenne_rep_3 - moyenne_rep)^2 + ...
91             (moyenne_rep_4- moyenne_rep)^2);
92
93 somme_carre_3 = 8*((moyenne_rep_5 - moyenne_rep)^2 + ...
94             (moyenne_rep_6- moyenne_rep)^2);
95
96 somme_carre_4 = 4*((moyenne_rep_7 - moyenne_rep_1 - moyenne_rep_3 + moyenne_rep)^2 + ...
97             (moyenne_rep_8 - moyenne_rep_1 - moyenne_rep_4 + moyenne_rep)^2 +...
98             (moyenne_rep_9 - moyenne_rep_2 - moyenne_rep_3 + moyenne_rep)^2 + ...
99             (moyenne_rep_10 - moyenne_rep_2 - moyenne_rep_4 + moyenne_rep)^2);
100
101 somme_carre_5 = 4*((moyenne_rep_15 - moyenne_rep_1 - moyenne_rep_5 + moyenne_rep)^2 + ...
102             (moyenne_rep_16 - moyenne_rep_1 - moyenne_rep_6 + moyenne_rep)^2 +...
103             (moyenne_rep_17 - moyenne_rep_2 - moyenne_rep_5 + moyenne_rep)^2 + ...
104             (moyenne_rep_18 - moyenne_rep_2 - moyenne_rep_6 + moyenne_rep)^2);
105
106 somme_carre_6 = 4*((moyenne_rep_11 - moyenne_rep_3 - moyenne_rep_5 + moyenne_rep)^2 + ...
107             (moyenne_rep_12 - moyenne_rep_3 - moyenne_rep_6 + moyenne_rep)^2 +...
108             (moyenne_rep_13 - moyenne_rep_4 - moyenne_rep_5 + moyenne_rep)^2 + ...
109             (moyenne_rep_14 - moyenne_rep_4 - moyenne_rep_6 + moyenne_rep)^2);
110
111 somme_carre_totale = sum((matrice_rep - moyenne_rep).^2);
112
113 somme_carre_triple = 2*((moyenne_rep_19 - moyenne_rep_7 - moyenne_rep_15 -...
114             moyenne_rep_11 + moyenne_rep_1 + moyenne_rep_3 + moyenne_rep_5 -...
115             moyenne_rep)^2 + (moyenne_rep_20 - moyenne_rep_7 - moyenne_rep_16 - ...
116             moyenne_rep_12 + moyenne_rep_1 + moyenne_rep_3 + moyenne_rep_6 - moyenne_rep)^2 +...
117             (moyenne_rep_21 - moyenne_rep_8 - moyenne_rep_15 - moyenne_rep_13 +...
118             moyenne_rep_1 + moyenne_rep_4 + moyenne_rep_5 - moyenne_rep)^2 +...
119             (moyenne_rep_22 - moyenne_rep_8 - moyenne_rep_16 - moyenne_rep_14 + moyenne_rep_1 +...
120             moyenne_rep_4 + moyenne_rep_6 - moyenne_rep)^2 + (moyenne_rep_23 -...
121             moyenne_rep_9 - moyenne_rep_17 - moyenne_rep_11 + moyenne_rep_2 +...
122             moyenne_rep_3 + moyenne_rep_5 - moyenne_rep)^2 + (moyenne_rep_24 -...
123             moyenne_rep_9 - moyenne_rep_18 - moyenne_rep_12 + moyenne_rep_2 +...
124             moyenne_rep_3 + moyenne_rep_6 - moyenne_rep)^2 + (moyenne_rep_25 -...
125             moyenne_rep_10 - moyenne_rep_17 - moyenne_rep_13 + moyenne_rep_2 +...
126             moyenne_rep_4 + moyenne_rep_5 - moyenne_rep)^2 + (moyenne_rep_26 -...
127             moyenne_rep_10 - moyenne_rep_18 - moyenne_rep_14 + moyenne_rep_2 +...
128             moyenne_rep_4 + moyenne_rep_6 - moyenne_rep)^2);
129
130 somme_carre_residu = (72 - moyenne_rep_19)^2 + (73 - moyenne_rep_19)^2 +...
131             (42.6 - moyenne_rep_23)^2 + (43.5 - moyenne_rep_23)^2 +...
132             (77.6 - moyenne_rep_21)^2 + (82 - moyenne_rep_21)^2 +...
133             (48.5 - moyenne_rep_25)^2 + (48.25 - moyenne_rep_25)^2 +...
134             (72.3 - moyenne_rep_20)^2 + (74 - moyenne_rep_20)^2 +...
135             (40.8 - moyenne_rep_24)^2 + (42.8 - moyenne_rep_24)^2+...
136             (80.3 - moyenne_rep_22)^2 + (81.25 - moyenne_rep_22)^2+...
137             (47.6 - moyenne_rep_26)^2 + (48.6 - moyenne_rep_26)^2;
138

```

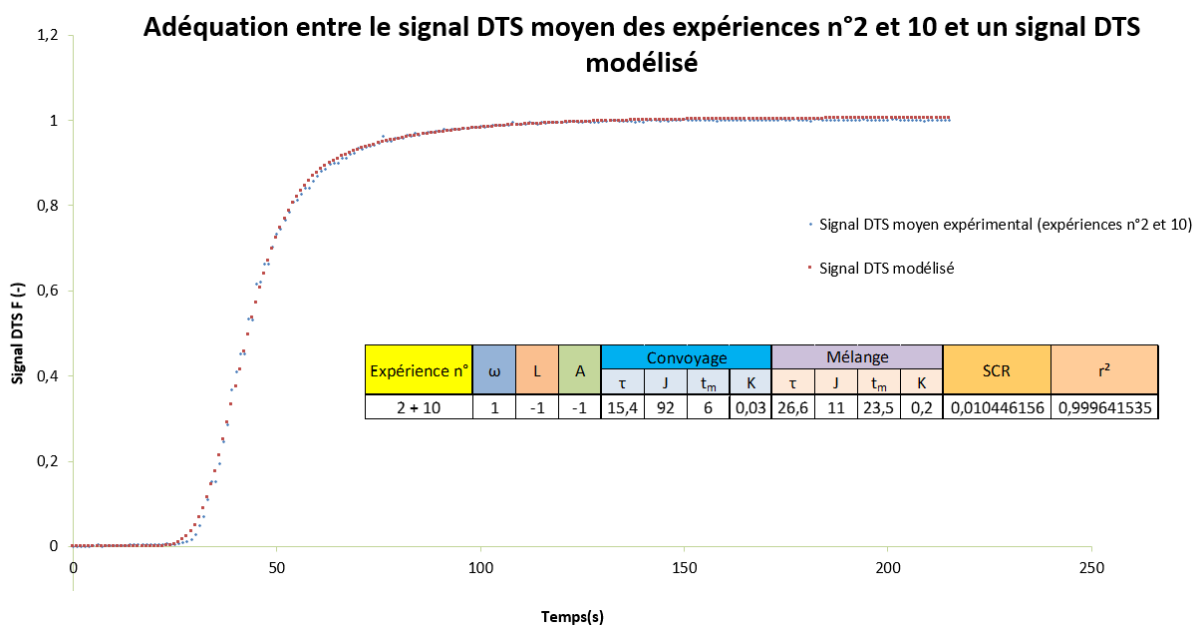
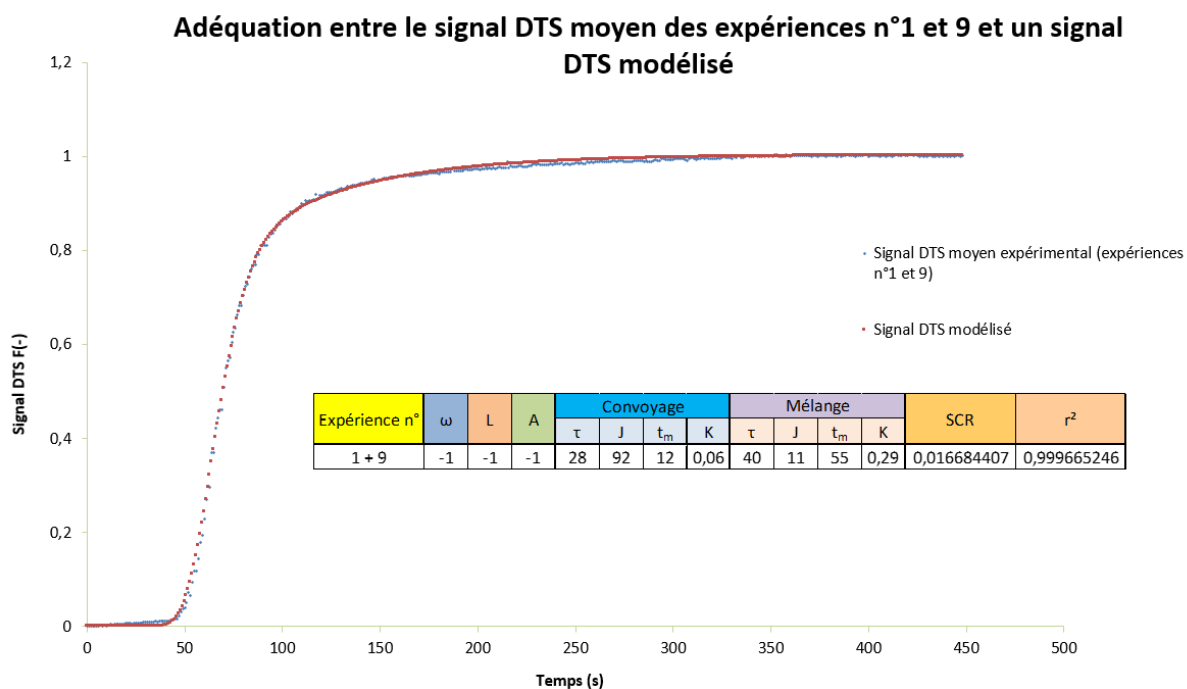
```

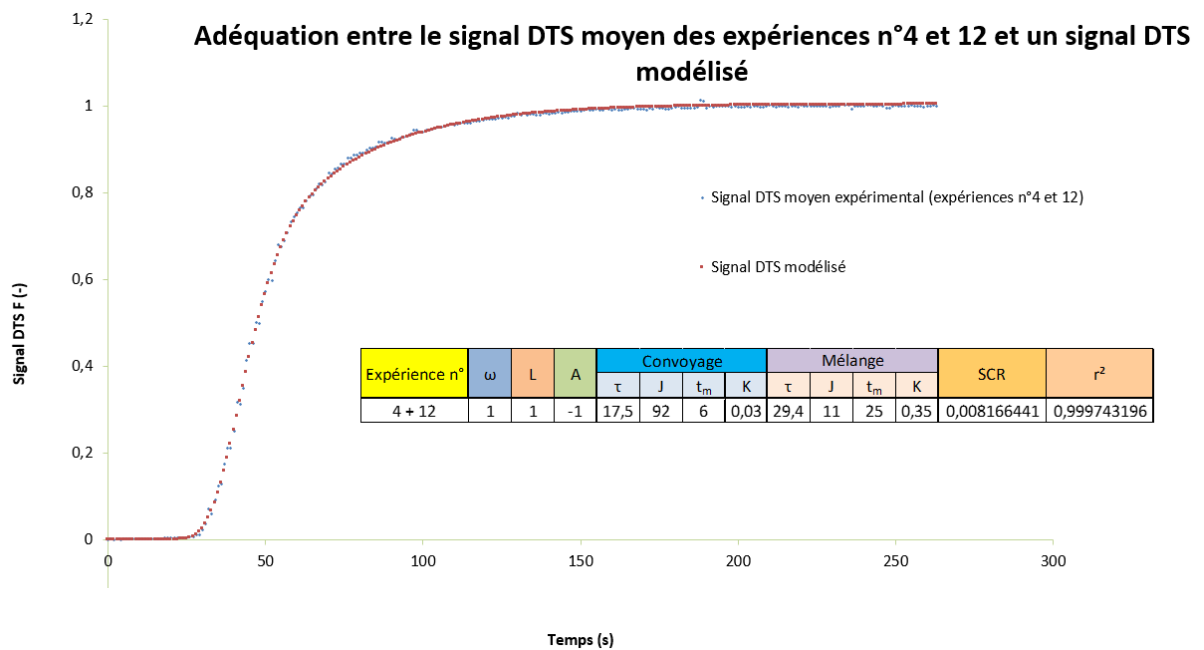
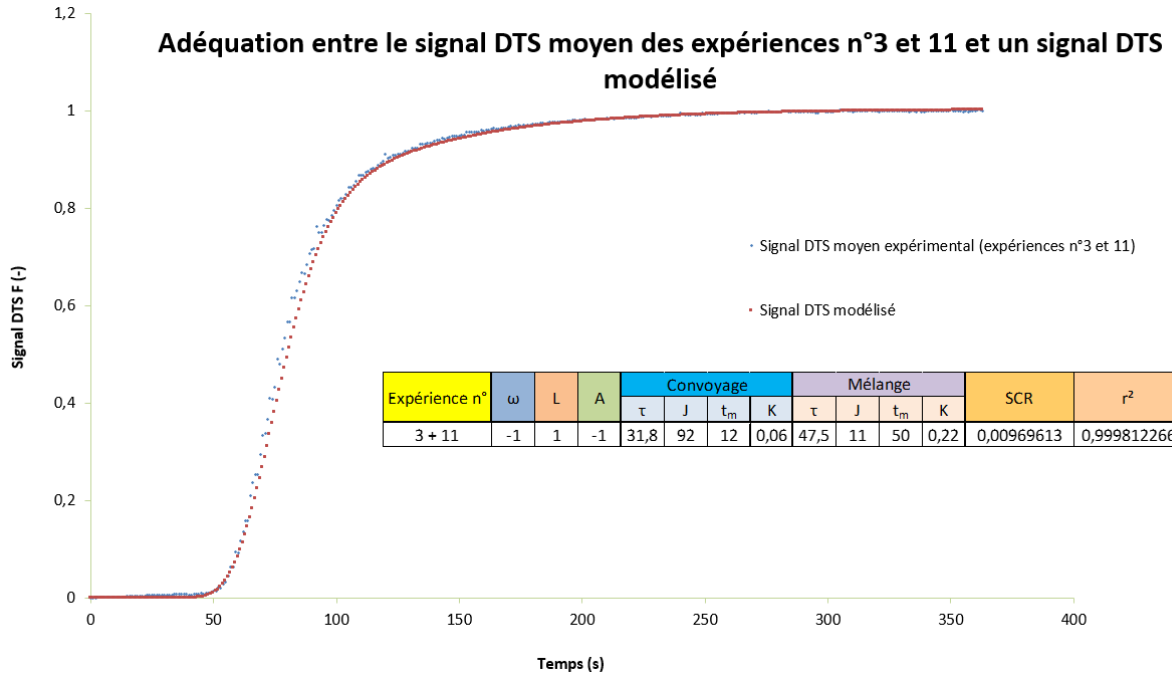
139 // ===== Vérification du théorème de partition pour les sommes de carrés =====
140 verif_theoreme_partition = somme_carre_1 + somme_carre_2 + somme_carre_3 + ...
141     somme_carre_4 + somme_carre_5 + somme_carre_6 + ...
142     somme_carre_triple + somme_carre_residu;
143
144 // ===== Calcul des sommes des carrés MOYENNES =====
145 somme_carre_moyen_1 = somme_carre_1/1;
146 somme_carre_moyen_2 = somme_carre_2/1;
147 somme_carre_moyen_3 = somme_carre_3/1;
148 somme_carre_moyen_4 = somme_carre_4/1;
149 somme_carre_moyen_5 = somme_carre_5/1;
150 somme_carre_moyen_6 = somme_carre_6/1;
151
152 somme_carre_triple_moyen = somme_carre_triple/1;
153
154 somme_carre_residu_moyen = somme_carre_residu/8;
155
156 // ===== Lecture dans les tables du coefficient F =====
157 // risque alpha = 5%, 1 ddl, 8 ddl
158 F_table = 5.32;
159
160 // ===== Calcul des facteurs F =====
161 F_interaction_triple = somme_carre_triple_moyen/somme_carre_residu_moyen;
162
163 F_v_lsurs = somme_carre_moyen_4/somme_carre_residu_moyen;
164
165 F_v_ph = somme_carre_moyen_5/somme_carre_residu_moyen;
166
167 F_lsurs_ph = somme_carre_moyen_6/somme_carre_residu_moyen;
168
169 F_v = somme_carre_moyen_1/somme_carre_residu_moyen;
170
171 F_lsurs = somme_carre_moyen_2/somme_carre_residu_moyen;
172
173 F_ph = somme_carre_moyen_3/somme_carre_residu_moyen;
174
175 // ===== Calcul des coefficients issus de l'analyse de variance =====
176 coeff_a_1 = moyenne_rep_1 - moyenne_rep;
177 coeff_a_2 = moyenne_rep_2 - moyenne_rep;
178 verif_a = coeff_a_1 + coeff_a_2;
179
180 coeff_b_1 = moyenne_rep_3 - moyenne_rep;
181 coeff_b_2 = moyenne_rep_4 - moyenne_rep;
182 verif_b = coeff_b_1 + coeff_b_2;
183
184 //===== FIN =====
185 //=====

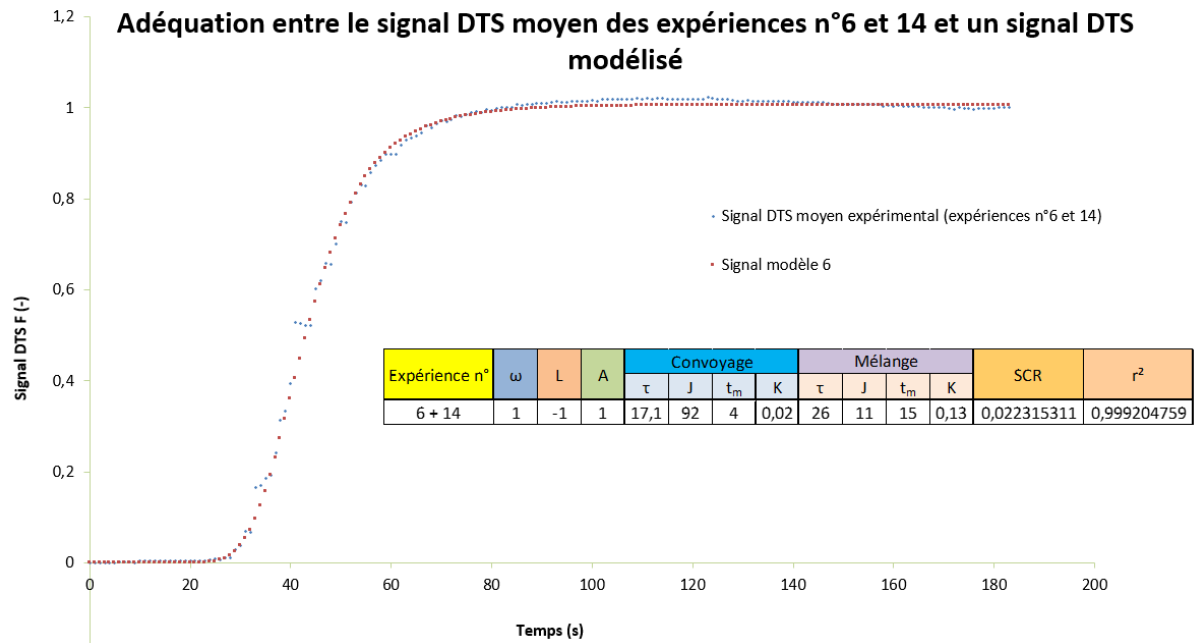
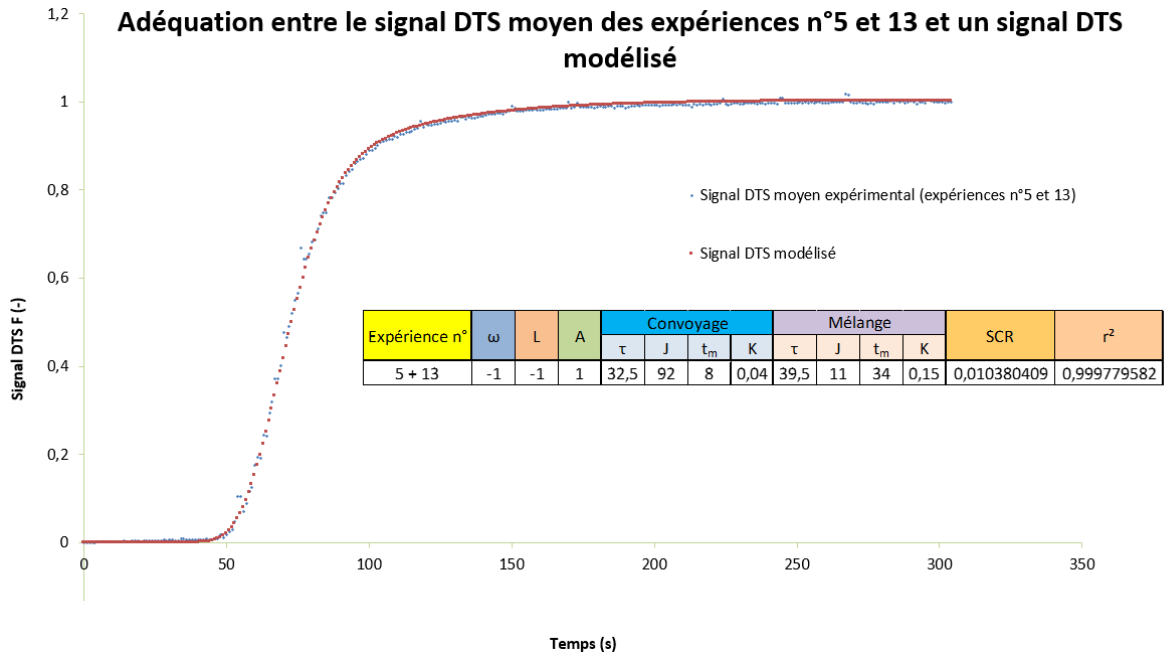
```

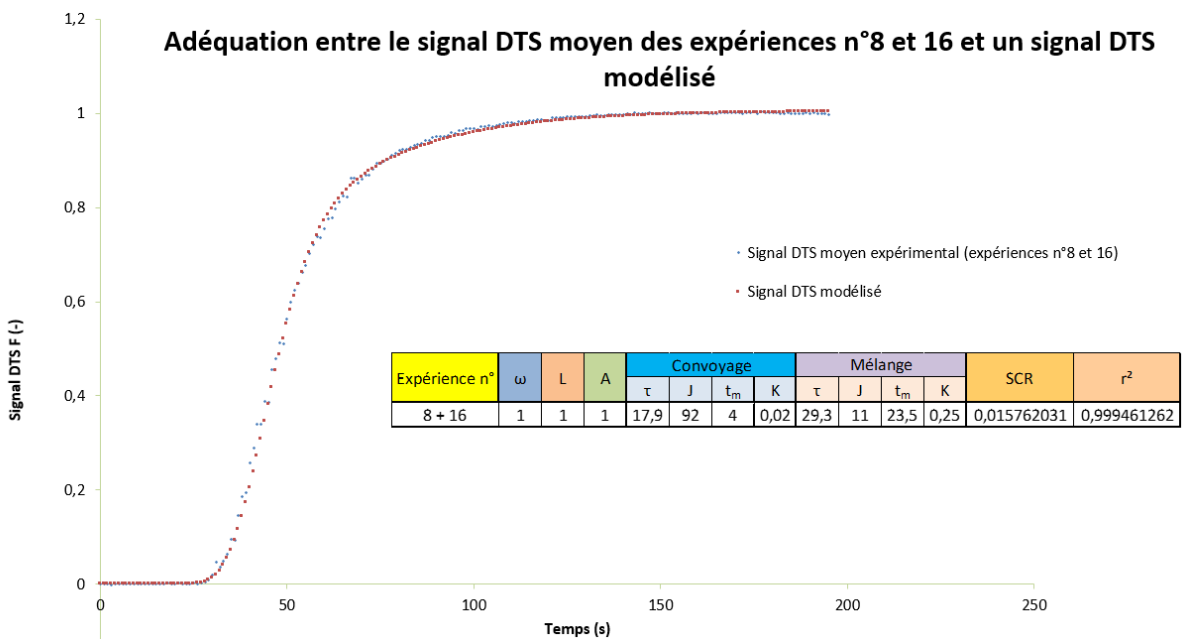
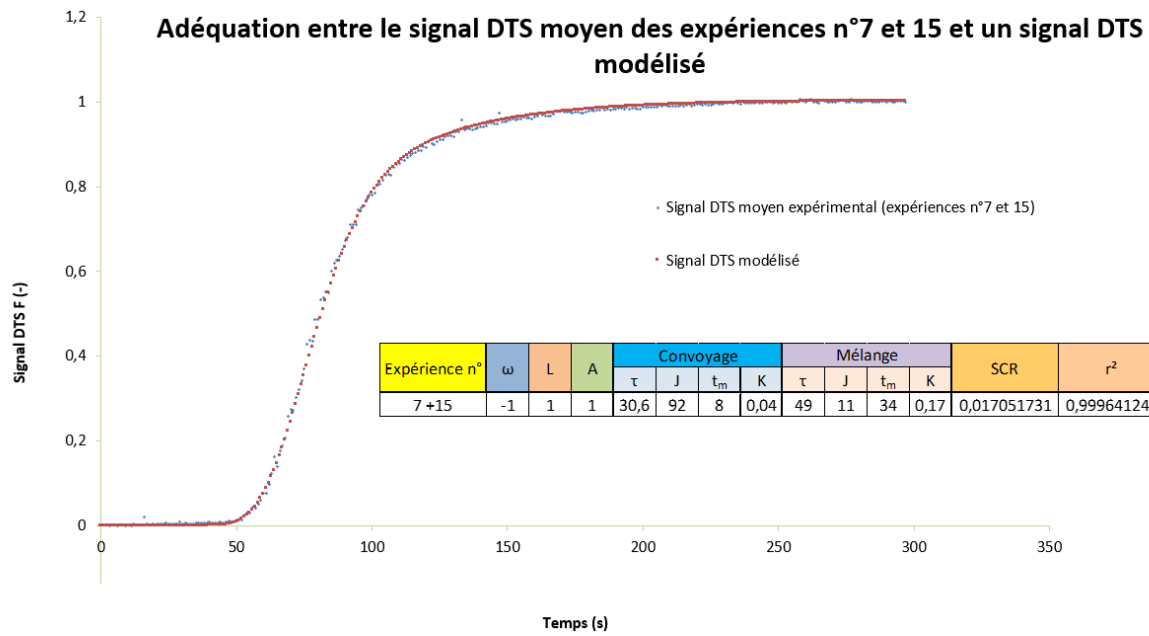


## Annexe 9 : Adéquation entre les signaux DTS moyens expérimentaux et les signaux DTS modélisés

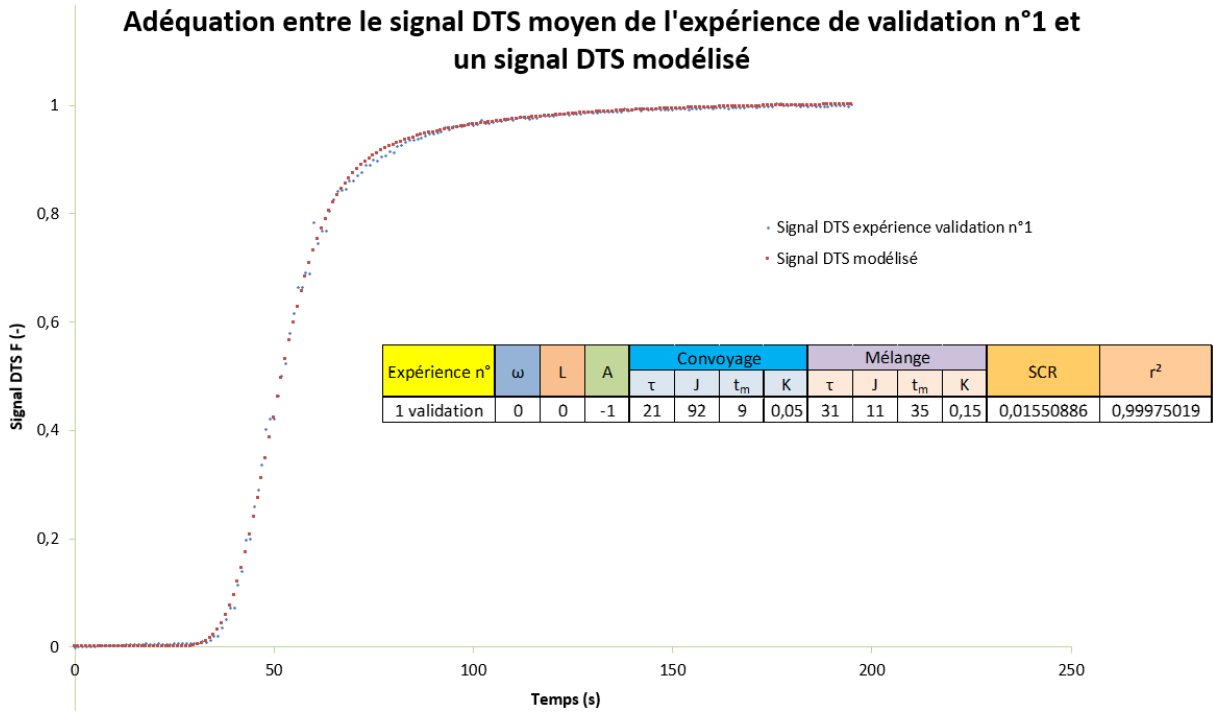




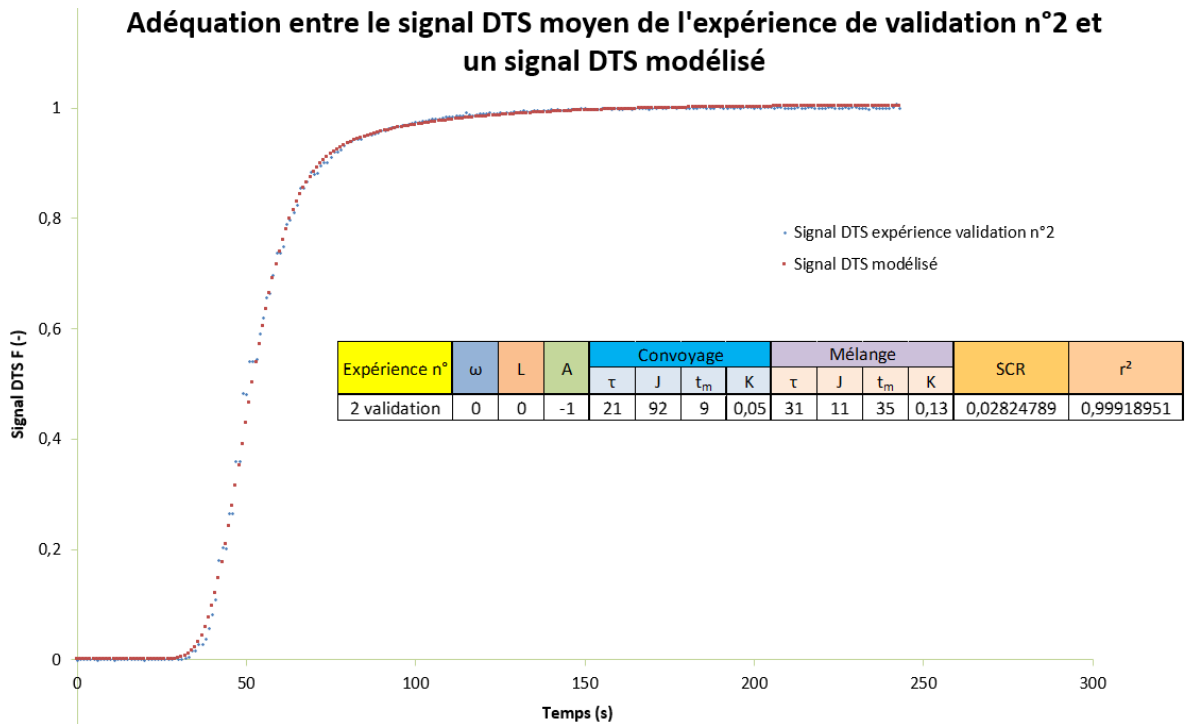




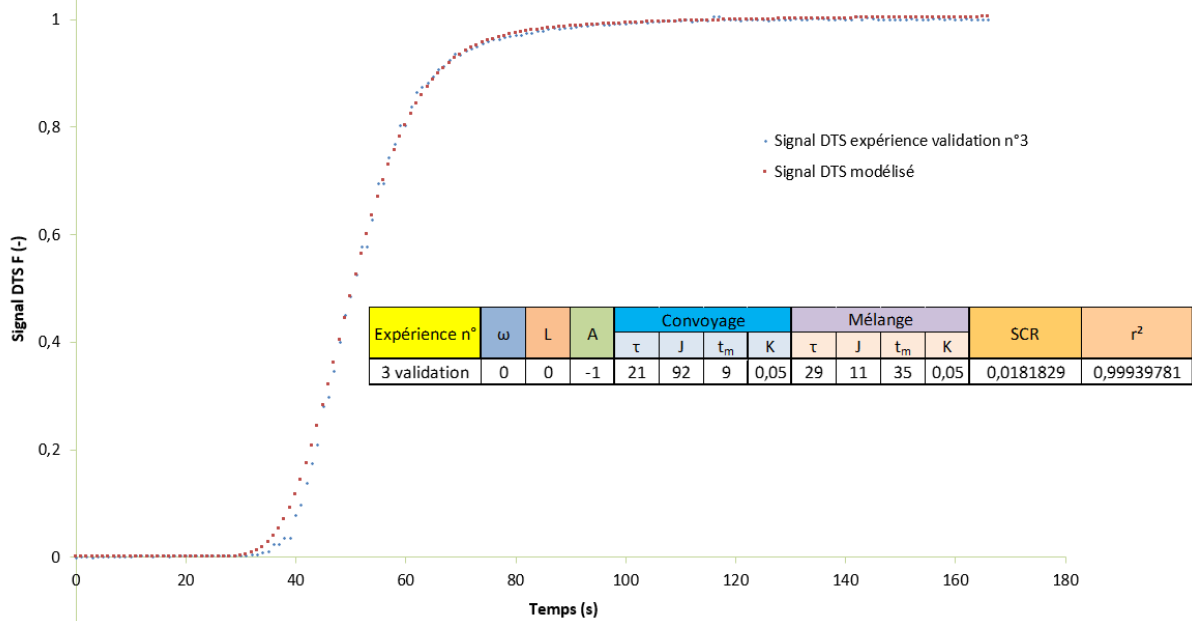
### Adéquation entre le signal DTS moyen de l'expérience de validation n°1 et un signal DTS modélisé



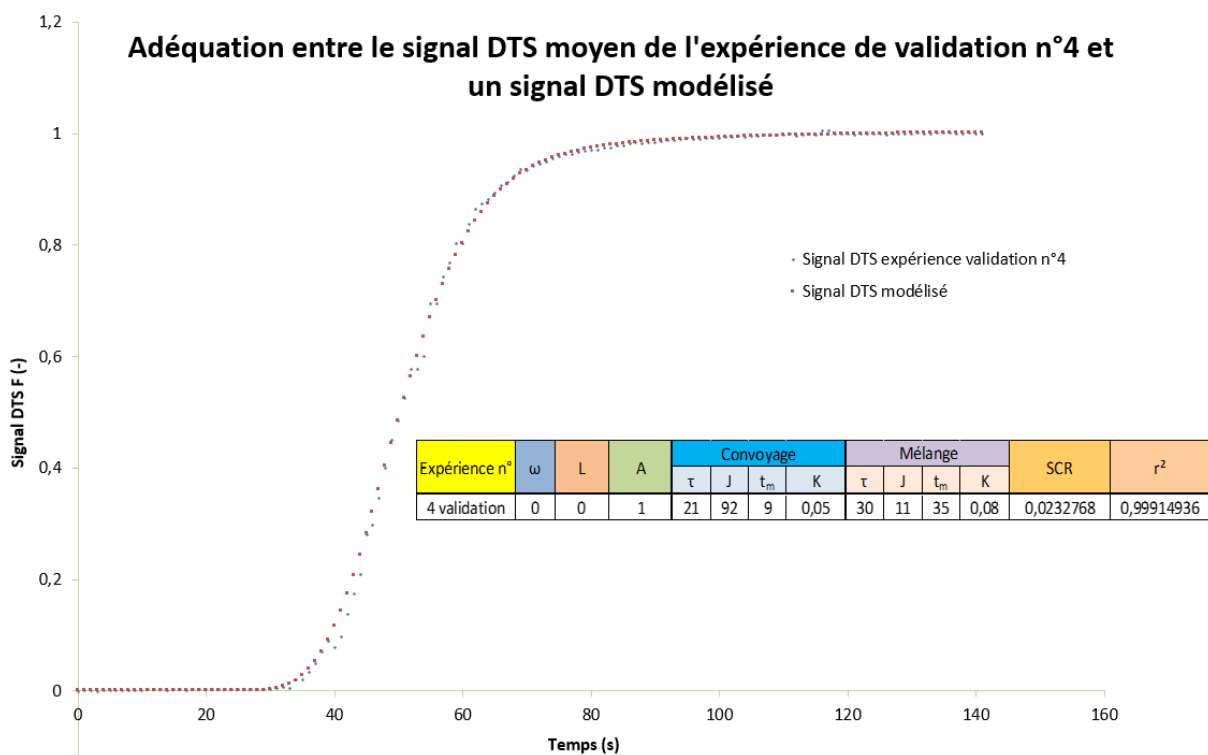
### Adéquation entre le signal DTS moyen de l'expérience de validation n°2 et un signal DTS modélisé



### Adéquation entre le signal DTS moyen de l'expérience de validation n°3 et un signal DTS modélisé



### Adéquation entre le signal DTS moyen de l'expérience de validation n°4 et un signal DTS modélisé



## Annexe 10 : Masse, dimensions, force de rupture maximale et contrainte à la rupture de comprimés

Tableau XV : Masse, dimensions, force de rupture maximale et contrainte de rupture de comprimés issus de grains produits par un granulateur à fort taux de cisaillement

Ratio L/S	AVICEL...	Masse t (g)	Masse t+24h (g)	Masse avant test rupture (g)	Epaisseur t (mm)	Epaisseur t+24h (mm)	Epaisseur avant test rupture (mm)	Diamètre (mm)	Diamètre t+24h	Diamètre avant test rupture (mm)	Force de rupture maximale (N)	Contrainte de rupture (MPa)
0,15	PH101	0,2017	0,2015	0,2015	2,06	2,05	2,05	10,05	10,04	10,04	38,09	1,17815796
0,15	PH101	0,1978	0,1974	0,1974	2,03	2,01	2,01	10,05	10,05	10,05	33,68	1,06142689
0,15	PH101	0,2009	0,2007	0,2007	2,05	2,04	2,04	10,06	10,05	10,05	36,08	1,1203415
0,15	PH101	0,2006	0,2001	0,2001	2,04	2,03	2,03	10,04	10,05	10,05	32,42	1,01165174
0,2	PH101	0,2008	0,2006	0,2006	2,03	2,03	2,03	10,04	10,04	10,04	47,64	1,48806576
0,2	PH101	0,2013	0,201	0,201	2,06	2,07	2,07	10,04	10,04	10,04	39,14	1,19893844
0,2	PH101	0,2026	0,2023	0,2023	2,08	2,09	2,09	10,03	10,04	10,04	37,13	1,12648412
0,2	PH101	0,2016	0,2014	0,2014	2,06	2,04	2,04	10,06	10,05	10,05	42	1,30416693
0,15	PH102	0,1998	0,1989	0,1989	2,02	2,03	2,03	10,05	10,06	10,06	36,89	1,14999184
0,15	PH102	0,2014	0,2011	0,2011	2,04	2,04	2,04	10,04	10,05	10,05	36,49	1,13307265
0,15	PH102	0,2004	0,1995	0,1995	2,06	2,02	2,02	10,04	10,04	10,04	39,19	1,23018465
0,15	PH102	0,2021	0,2018	0,2018	2,04	2,05	2,05	10,05	10,03	10,03	38,47	1,19109805
0,2	PH102	0,2019	0,202	0,202	2,04	2,06	2,06	10,04	10,05	10,05	39,69	1,22047234
0,2	PH102	0,2009	0,2009	0,2009	2,05	2,03	2,03	10,05	10,04	10,04	35,26	1,10136857
0,2	PH102	0,1988	0,1984	0,1984	2,03	2,02	2,02	10,04	10,05	10,05	38,42	1,20481413
0,2	PH102	0,2014	0,2012	0,2012	2,04	2,04	2,04	10,05	10,05	10,05	44,61	1,38521159
0,175	PH101	0,2002	0,1995	0,1995	2,05	2,05	2,05	10,05	10,04	10,04	32,13	0,9938098
0,175	PH101	0,1999	0,199	0,199	2,07	2,06	2,06	10,03	10,03	10,03	40,7	1,25402553
0,175	PH101	0,2026	0,2021	0,2021	2,06	2,05	2,05	10,04	10,04	10,04	38,18	1,18094174
0,175	PH101	0,1997	0,1992	0,1992	2,01	2,02	2,02	10,05	10,04	10,04	40,12	1,2593776
0,175	PH102	0,2002	0,2	0,2	2,04	2,05	2,05	10,04	10,05	10,05	36,7	1,13403449
0,175	PH102	0,2009	0,2002	0,2002	2,08	2,07	2,07	10,04	10,05	10,05	36,26	1,10961295
0,175	PH102	0,2005	0,1993	0,1993	2,05	2,06	2,06	10,04	10,07	10,07	33,25	1,02041088
0,175	PH102	0,1993	0,1977	0,1977	2,08	2,03	2,03	10,04	10,05	10,05	34,15	1,06563563

Tableau XVI : Masse, dimensions, force de rupture maximale et contrainte de rupture de comprimés issus de grains produits par extrusion

Vitesse vis (rpm)	Ratio L/S	AVICEL....	Masse t (g)	Masse t+24h (g)	Masse avant test rupture (g)	Epaisseur t (mm)	Epaisseur t+24h (mm)	Epaisseur avant test rupture (mm)	Diamètre t (mm)	Diamètre t+24h (mm)	Diamètre avant test rupture (mm)	Force de rupture (N)	Contrainte de rupture (Mpa)
75	0,15	PH101	0,1998	0,1986	0,1986	2,07	2,06	2,06	10,07	10,07	10,07	58,88	1,80697121
75	0,15	PH101	0,1990	0,1989	0,1989	2,06	2,06	2,06	10,02	10,03	10,03	50,6	1,55905877
75	0,15	PH101	0,1992	0,1988	0,1989	2,08	2,05	2,05	10,06	10,06	10,06	53,92	1,6644784
75	0,15	PH101	0,1986	0,1982	0,1982	2,06	2,06	2,06	10,05	10,05	10,05	50,01	1,53781359
150	0,15	PH101	0,2011	0,1997	0,2006	2,09	2,07	2,06	10,07	10,07	10,07	43,04	1,32085667
150	0,15	PH101	0,1993	0,1991	0,1991	2,07	2,04	2,04	10,08	10,08	10,08	48,07	1,48820769
150	0,15	PH101	0,1992	0,1980	0,1980	2,05	2,03	2,03	10,06	10,06	10,06	42,62	1,32861622
150	0,15	PH101	0,1988	0,1981	0,1981	2,06	2,08	2,08	10,09	10,09	10,09	46,45	1,40900113
75	0,2	PH101	0,1984	0,1972	0,1972	2,06	2,07	2,07	10,09	10,09	10,09	49,43	1,50663906
75	0,2	PH101	0,1996	0,1986	0,1986	2,06	2,06	2,06	10,06	10,06	10,06	58,96	1,81122497
75	0,2	PH101	0,1990	0,1985	0,1985	2,07	2,08	2,08	10,05	10,05	10,05	51,9	1,58058583
75	0,2	PH101	0,2005	0,1999	0,1999	2,06	2,06	2,06	10,06	10,06	10,06	51,08	1,56915488
150	0,2	PH101	0,1979	0,1979	0,1979	2,04	2,05	2,05	10,08	10,08	10,08	44,36	1,36664988
150	0,2	PH101	0,2009	0,2002	0,2002	2,07	2,08	2,08	10,11	10,11	10,11	55,9	1,69230033
150	0,2	PH101	0,1992	0,1982	0,1982	2,10	2,08	2,08	10,09	10,09	10,09	43,72	1,32619008
150	0,2	PH101	0,1997	0,1982	0,1982	2,05	2,06	2,06	10,06	10,06	10,06	56,49	1,73534767
75	0,15	PH102	0,2009	0,1994	0,1993	2,09	2,09	2,09	10,09	10,09	10,09	47,56	1,43576882
75	0,15	PH102	0,1990	0,1978	0,1978	2,07	2,05	2,05	10,08	10,08	10,08	51,21	1,57768576
75	0,15	PH102	0,1998	0,1982	0,1983	2,07	2,06	2,06	10,06	10,07	10,07	43,56	1,33681498
75	0,15	PH102	0,1932	0,1938	0,1938	2,03	2,03	2,03	10,06	10,06	10,06	43,92	1,36914182
150	0,15	PH102	0,1964	0,1963	0,1963	2,13	2,15	2,15	10,02	10,02	10,02	41,63	1,23021311
150	0,15	PH102	0,1995	0,1994	0,1995	2,16	2,17	2,17	10,02	10,02	10,02	47,04	1,37727283
150	0,15	PH102	0,2002	0,2002	0,2001	2,17	2,17	2,17	10,02	10,02	10,02	47,11	1,37932234
150	0,15	PH102	0,1992	0,1992	0,1992	2,16	2,16	2,16	10,02	10,02	10,02	46,37	1,36394151
75	0,2	PH102	0,2010	0,2009	0,2009	2,17	2,17	2,17	10,01	10,02	10,02	41,94	1,22795116
75	0,2	PH102	0,1996	0,1996	0,1995	2,18	2,18	2,18	10,01	10,02	10,02	54,72	1,59478447
75	0,2	PH102	0,1993	0,1992	0,1993	2,14	2,14	2,14	10,02	10,02	10,02	53,7	1,59431053
75	0,2	PH102	0,1983	0,1983	0,1983	2,12	2,12	2,12	10,02	10,02	10,02	45,44	1,36180481
150	0,2	PH102	0,2017	0,2000	0,2000	2,05	2,05	2,05	10,07	10,07	10,07	42,21	1,30170371
150	0,2	PH102	0,1993	0,1979	0,1979	2,07	2,06	2,06	10,08	10,08	10,08	50,98	1,56297561
150	0,2	PH102	0,1991	0,1982	0,1982	2,09	2,08	2,08	10,06	10,06	10,06	48,46	1,47435551
150	0,2	PH102	0,1988	0,1984	0,1984	2,06	2,06	2,06	10,07	10,07	10,07	55,55	1,70477668
112	0,175	PH101	0,1991	0,1982	0,1982	2,05	2,04	2,04	10,05	10,05	10,05	43,64	1,35509155
112	0,175	PH101	0,1992	0,1984	0,1984	2,08	2,08	2,08	10,04	10,05	10,05	47,29	1,44019083
112	0,175	PH101	0,1990	0,1980	0,1981	2,06	2,05	2,05	10,08	10,08	10,08	43,38	1,33645788
112	0,175	PH101	0,2011	0,2011	0,2011	2,08	2,08	2,08	10,06	10,07	10,07	46,28	1,40663257
112	0,175	PH102	0,1998	0,1996	0,1996	2,12	2,10	2,10	10,07	10,07	10,07	45,66	1,37457128
112	0,175	PH102	0,1988	0,1986	0,1986	2,06	2,04	2,04	10,06	10,06	10,06	59,99	1,86093343
112	0,175	PH102	0,1997	0,1991	0,1991	2,08	2,05	2,05	10,05	10,06	10,06	48,62	1,50087055
112	0,175	PH102	0,2000	0,1987	0,1988	2,09	2,06	2,06	10,07	10,07	10,07	45,99	1,41138937



# Annexe 11 : Tests t à deux échantillons, rapports détaillés

## Test n°1 :

### Test T à 2 échantillons et IC : Extrusion : contrainte ... Nature cellulose

#### Méthode

$\mu_1$  : moyenne de Extrusion : contrainte rupture lorsque Nature cellulose = PH101  
 $\mu_2$  : moyenne de Extrusion : contrainte rupture lorsque Nature cellulose = PH102  
Différence :  $\mu_1 - \mu_2$

*Les variances ne sont pas supposées égales pour cette analyse.*

#### Statistiques descriptives : Extrusion : contrainte rupture

Nature cellulose	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
PH101	20	1,512	0,163	0,036
PH102	20	1,452	0,159	0,036

#### Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
0,0597	(-0,0434; 0,1628)

#### Test

Hypothèse nulle  $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$   
Hypothèse alternative  $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Valeur de T	DL	Valeur de P
1,17	37	0,248

#### Diagramme des valeurs individuelles de Extrusion : contrainte rupture/Nature cellulose

#### Boîte à moustaches de Extrusion : contrainte rupture

## Test n°2 :

### Test T à 2 échantillons et IC : Extrusion : rupture; Ratio L/S

#### Méthode

$\mu_1$  : moyenne de Extrusion : rupture lorsque Ratio L/S = ratio 0,15  
 $\mu_2$  : moyenne de Extrusion : rupture lorsque Ratio L/S = ratio 0,20  
Différence :  $\mu_1 - \mu_2$

*Les variances ne sont pas supposées égales pour cette analyse.*

#### Statistiques descriptives : Extrusion : rupture

Ratio L/S	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
ratio 0,15	16	1,449	0,149	0,037
ratio 0,20	16	1,526	0,170	0,043

#### Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
-0,0770	(-0,1926; 0,0385)

#### Test

Hypothèse nulle  $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$   
Hypothèse alternative  $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Valeur de T	DL	Valeur de P
-1,36	29	0,183

## Test n°3

### Test T à 2 échantillons et IC : Extrusion : contrainte; Vitesse vis

#### Méthode

$\mu_1$  : moyenne de Extrusion : contrainte lorsque Vitesse vis = rpm 150

$\mu_2$  : moyenne de Extrusion : contrainte lorsque Vitesse vis = rpm 75

Différence :  $\mu_1 - \mu_2$

*Les variances ne sont pas supposées égales pour cette analyse.*

#### Statistiques descriptives : Extrusion : contrainte

Vitesse vis	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
rpm 150	16	1,441	0,156	0,039
rpm 75	16	1,533	0,159	0,040

#### Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
-0,0924	(-0,2064; 0,0215)

#### Test

Hypothèse nulle  $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$

Hypothèse alternative  $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Valeur de T	DL	Valeur de P
-1,66	29	0,108

## Test n°4 :

### Test T à 2 échantillons et IC : High shear : contrainte; Nature AVICEL

#### Méthode

$\mu_1$  : moyenne de High shear : contrainte lorsque Nature AVICEL = PH101

$\mu_2$  : moyenne de High shear : contrainte lorsque Nature AVICEL = PH102

Différence :  $\mu_1 - \mu_2$

*Les variances ne sont pas supposées égales pour cette analyse.*

#### Statistiques descriptives : High shear : contrainte

Nature AVICEL	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
PH101	12	1,181	0,137	0,039
PH102	12	1,1622	0,0944	0,027

#### Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
0,0193	(-0,0812; 0,1197)

#### Test

Hypothèse nulle  $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$

Hypothèse alternative  $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Valeur de T	DL	Valeur de P
0,40	19	0,692

## Test n°5 :

### Test T à 2 échantillons et IC : High shear : rupture; Ratio

#### Méthode

$\mu_1$  : moyenne de High shear : rupture lorsque Ratio = L/S 0,15

$\mu_2$  : moyenne de High shear : rupture lorsque Ratio = L/S 0,20

Différence :  $\mu_1 - \mu_2$

*Les variances ne sont pas supposées égales pour cette analyse.*

#### Statistiques descriptives : High shear : rupture

Ratio	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
L/S 0,15	8	1,1345	0,0709	0,025
L/S 0,20	8	1,254	0,131	0,046

#### Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
-0,1192	(-0,2367; -0,0017)

#### Test

Hypothèse nulle  $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$

Hypothèse alternative  $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Valeur de T	DL	Valeur de P
-2,26	10	0,047

## **Annexe 12 : Nouveau modèle prédictif du temps de séjour moyen au cours d'une opération de granulation par extrusion**

$$\bar{t}_{s\acute{e}jour} = 3885 * \omega^{-0,756} * L^{0,379}$$

Les paragraphes ci-dessous exposent la démarche d'obtention de ce nouveau modèle sur le temps de séjour moyen.

Le modèle suivant est proposé :

$$\bar{t}_{s\acute{e}jour} = a * \omega^\alpha * L^\beta * A^\gamma$$

où :

- $\bar{t}_{s\acute{e}jour}$  est le temps de séjour moyen (s)
- $a$  est une constante à déterminer,
- $\omega$  est la vitesse de rotation des vis (*rpm*),
- $L$  est le ratio  $L/S$ ,
- $\alpha, \beta$  et  $\gamma$  sont des coefficients constants à déterminer.

Hypothèse : la nature de la cellulose microcristalline n'a pas un effet significatif sur le temps de séjour moyen. Le coefficient  $A^\gamma$  est intégré dans la constante  $a$ .

Le modèle devient alors :

$$\bar{t}_{s\acute{e}jour} = a * \omega^\alpha * L^\beta$$

Passage en mode logarithmique :

$$\ln(\bar{t}_{s\acute{e}jour}) = \ln(a) + \alpha * \ln(\omega) + \beta * \ln(L)$$

On détermine la moyenne des valeurs du temps de séjour moyen pour une vitesse de rotation égale à 75 *rpm*. On répète cette opération pour = 150 *rpm*. On trace la droite  $\ln(\bar{t}_{s\acute{e}jour}) = f(\ln(\omega))$ . L'équation de cette droite est la suivante :  $\ln(\bar{t}_{s\acute{e}jour}) = -0,756 * \ln(\omega) + 7,6021$ . On obtient alors une estimation de la valeur du coefficient  $\alpha$ .

On détermine la moyenne des valeurs du temps de séjour moyen pour un ratio  $L/S$  égal à 0,15. On répète cette opération pour  $L = 0,20$ . On trace la droite  $\ln(\bar{t}_{s\acute{e}jour}) = g(\ln(L))$ . L'équation de cette droite est la suivante :  $\ln(\bar{t}_{s\acute{e}jour}) = 0,379 * \ln(L) + 4,7729$ . On obtient alors une estimation de la valeur du coefficient  $\beta$ .

Grâce à ces deux coefficients, on isole le paramètre  $\ln(a)$  puis  $a$  pour chacun des seize temps de séjour moyen. On obtient alors la valeur moyenne de  $a$  (Tableau XVII).

Tableau XVII : Détermination de la constante  $a$  d'un nouveau modèle du temps de séjour moyen

Expérience n°...	$\ln(a)$	$a$
1	8,259695607	3864,917468
2	8,25890301	3861,855359
3	8,22556541	3735,232744
4	8,279581049	3942,542304
5	8,263853617	3881,021291
6	8,215730838	3698,678372
7	8,259767604	3865,195739
8	8,260850012	3869,381725
9	8,273488929	3918,596877
10	8,279809695	3943,443852
11	8,28071723	3947,024291
12	8,274413079	3922,219921
13	8,287094581	3972,276287
14	8,263586859	3879,986135
15	8,271528804	3910,923459
16	8,281640782	3950,671257

valeur moyenne de $a$	écart-tye de $a$	Coefficient de variation de $a$ (%)
3885,247943	75,03370948	1,93

On voit ici que la valeur de  $a$  varie peu d'une expérience à l'autre. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle la nature de la cellulose microcristalline est peu influente sur le temps de séjour moyen est vérifiée.

Notre nouveau modèle est donc :

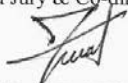
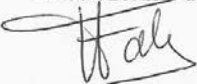




$$\bar{t}_{\text{séjour}} = 3885 * \omega^{-0,756} * L^{0,379}$$

Les expériences de validation ont permis de déterminer la valeur d'un temps de séjour moyen expérimental de 50,55 s lorsque  $\omega = 112 \text{ rpm}$  et  $L = 0,175$ .

Dans ces conditions, le temps de séjour moyen défini par notre modèle est de 56,67 s. Ces résultats sont discutés au *Chapitre 4 : Discussion*.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1<sup>er</sup> Décembre 2017

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Loïc RONIN</p> <p><u>Sujet</u> : DEVELOPPEMENT DE LA PRODUCTION EN CONTINU DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET EXPERIMENTALE DE LA MISE EN FORME DE POUDRES PAR EXTRUSION</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président/Co-directeur : M. Philippe MAINCENT, Professeur Co-directrice : Mme Véronique FALK, Professeur Juges : M. Jérémy FOUQUET, Pharmacien &amp; Ingénieur M. Emmanuel MICHON, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 24 Octobre 2017</p> <p align="center">Le Président du Jury &amp; Co-directeur de Thèse</p> <p align="center"> <b>Philippe MAINCENT</b></p> <p align="center">La Co-directrice de Thèse</p> <p align="center"> <b>Véronique FALK</b></p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 27.10.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> <b>Francine PAULUS</b></p> <p align="center"></p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> <b>Pierre MUTZENHARDT</b></p> <p align="center"></p> <p>N° d'enregistrement : 10103</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**DEVELOPPEMENT DE LA PRODUCTION EN CONTINU DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :  
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET EXPERIMENTALE DE LA MISE EN FORME DE  
POUDRES PAR EXTRUSION**

Thèse soutenue le 1<sup>er</sup> Décembre 2017

Par Loïc RONIN

**RESUME**

Après l'introduction de la Qualité par la Conception (« *Quality by Design, QbD* ») au début des années 2000, l'industrie pharmaceutique doit faire face à un nouveau défi : celui de l'émergence de la production en continu (« *continuous manufacturing* ») de formes orales solides. Si l'idée de produire des comprimés sur une ligne fonctionnant pleinement en continu remonte aux années 1970, ce n'est qu'en 2016 que les premières Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ont été octroyées pour des médicaments conçus selon ce mode de production. L'opération de granulation humide, souvent inhérente à la production de comprimés, était le principal obstacle à l'apparition du concept « De la poudre vers le comprimé » (« *From powder to tablet* »). Les procédés d'extrusion, déjà présents au sein de l'industrie pharmaceutique, ont permis de lever cette entrave.

La granulation humide par extrusion est étudiée au travers de cette thèse d'exercice. Une analyse critique de la démarche expérimentale appliquée ainsi que des résultats obtenus est proposée. Un plan d'expériences a mis en évidence la forte influence de la vitesse de rotation des vis et du ratio liquide/solide sur la Distribution des Temps de Séjour (DTS) au sein d'une extrudeuse. Par ailleurs, les zones de convoyage et de mélange sont correctement modélisées par des cascades de réacteurs parfaitement agités avec volume mort. Les grains fabriqués par extrusion présentent une distribution de taille et une forme très différentes de ceux issus d'une production par un granulateur à fort taux de cisaillement. Des comprimés produits à partir de grains fabriqués par extrusion ont une contrainte de rupture diamétrale significativement supérieure à celle de comprimés issus de grains obtenus par une opération de granulation à fort taux de cisaillement.

**MOTS CLES** : Qualité par la Conception, Production en continu, Plans d'expériences, Granulation, Extrusion, Distribution des Temps de Séjour, Modélisation, Caractérisation

<b>Directeurs de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>	
Pr Véronique FALK & Pr Philippe MAINCENT	Équipe EMMAD, Laboratoire LRGP	Expérimentale	<input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique	<input checked="" type="checkbox"/>
		Thème	1

- Thèmes**
- |                                   |                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <b>1 – Sciences fondamentales</b> | <b>2 – Hygiène/Environnement</b>    |
| <b>3 – Médicament</b>             | <b>4 – Alimentation – Nutrition</b> |
| <b>5 – Biologie</b>               | <b>6 – Pratique professionnelle</b> |