

**OPTIMISATION
de la FABRICATION de
MINIGRANULES ENROBÉS**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 10 Septembre 1990

par

Catherine NOCHÉ

née le 18 Mars 1964 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LEFORT DES YLOUSES PRESIDENT
Monsieur BROSSARD, *Maître de Conférences* JUGE
Monsieur HUET DE BAROCHEZ, *Pharmacien* JUGE

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOU Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
CELS René

A mes Parents

A mes Grands-Parents

A mes Frères et Sœurs

A mes Neveux et Nièce

A ma Famille

A mes Amis

A notre Président

Monsieur le Professeur Lefort des Ylouses

Professeur des Universités de Pharmacie Galénique

Nous avons apprécié la qualité et la clarté de vos enseignements.

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance.

A nos Juges

Monsieur Brossard

Maître de Conférences

Nous vous sommes reconnaissants pour les conseils et les encouragements que vous avez su nous donner en toutes circonstances.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail pour lequel vous avez montré une attention suivie.

Monsieur Huet de Barochez
Pharmacien, Laboratoires Ardix

Votre disponibilité et vos conseils nous ont guidés dans l'élaboration de ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants de l'intérêt que vous avez porté à sa réalisation.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Monsieur Cuiné

Directeur de la Division Galénique des Laboratoires Ardix

Nous avons apprécié la qualité de l'accueil que vous nous avez réservé.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce sujet de thèse.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

P L A N

P L A N

I N T R O D U C T I O N

P R E M I E R E P A R T I E
T R A V A U X A N T E R I E U R S

1. FABRICATION DES MINIGRANULES NUS
=====

1.1. PROCEDES

1.1.1. Montage

1.1.2. Extrusion-sphéronisation

- 1.1.2.1. Mélange à sec
- 1.1.2.2. Mouillage
- 1.1.2.3. Granulation
- 1.1.2.4. Sphéronisation
- 1.1.2.5. Séchage

1.1.3. Nébulisation

1.2. ETUDE DES FACTEURS INFLUENTS
(procédé par extrusion-sphéronisation)

1.2.1. Quantité de liquide de mouillage

1.2.2. Vitesse d'affusion du liquide de mouillage

1.2.3. Temps de granulation

1.2.4. Vitesse d'extrusion

1.2.5. Grille d'extrusion

1.2.6. Sphéronisation

1.2.6.1. Plateau

- o Taille des aspérités
- o Vitesse

1.2.6.2. Charge de l'appareil

1.2.6.3. Temps de sphéronisation

2. ENROBAGE DES MINIGRANULES

=====

2.1. PROCEDES

2.1.1. Turbine

2.1.2. Lit d'air fluidisé

2.1.2.1. Système granulateur

2.1.2.2. Système pelliculeur (procédé Würster)

2.1.2.3. Système granulateur à rotor Glatt

2.2. ETUDE DES FACTEURS INFLUENTS (procédé Würster)

2.2.1. Facteurs liés au support

2.2.1.1. Nature du principe actif

2.2.1.2. Taille et forme du support

2.2.1.3. Etat de surface

2.2.2. Facteurs liés à la pulvérisation

2.2.2.1. Pression de pulvérisation et débit de la solution

2.2.2.2. Concentration de la solution

2.2.2.3. Diamètre de la buse et angle de pulvérisation

2.2.3. Facteurs liés au mouvement des particules

2.2.3.1. Charge de l'appareil

2.2.3.2. Hauteur du cylindre

2.2.3.3. Quantité d'air de fluidisation

2.2.4. Température d'enrobage

DEUXIEME PARTIE TRAVAUX PERSONNELS

1. OPTIMISATION DE LA FABRICATION DES MINIGRANULES NUS

=====

1.1. ETAPES DE LA FABRICATION

1.1.1. Mélange à sec

1.1.2. Mouillage et granulation

1.1.3. Sphéronisation

1.1.4. Séchage

1.1.5. Tamisage

1.1.6. Enrobage

1.2. MATERIAUX UTILISES

1.2.1. Le principe actif

1.2.2. La cellulose microcristalline

1.2.3. L'éthylcellulose

1.2.4. L'acétyltributylcitrate

1.3. MESURES CARACTERISTIQUES

1.3.1. Sur les minigranules nus

1.3.1.1. Rendement de tamisage

1.3.1.2. Vitesse d'écoulement

1.3.1.3. Densité vrac et tassement

1.3.1.4. Répartition granulométrique

1.3.1.5. Friabilité

1.3.1.6. Microscopie électronique

1.3.1.7. Porosité

1.3.2. Sur les minigranules enrobés

1.3.2.1. Rendement d'enrobage

1.3.2.2. Rendement de tamisage après enrobage

1.3.2.3. Dosage

1.3.2.4. Cinétique de dissolution

1.4. CHOIX DE LA METHODE EXPLORATOIRE

1.4.1. Etude de l'influence des facteurs

1.4.1.1. But

1.4.1.2. Outils

* Matrice d'expériences

* Calcul des effets des facteurs

1.4.2. Modélisation

1.4.2.1. But

1.4.2.2. Outils

1.5. CHOIX DES FACTEURS

1.6. REALISATION DES EXPERIENCES

1.7. RESULTATS

1.8. ANALYSE DES RESULTATS ET INTERPRETATION

1.8.1. Calculs des effets linéaires

- 1.8.1.1. Fabrication des minigranules nus et rhéologie
- 1.8.1.2. Porosité
- 1.8.1.3. Enrobage
- 1.8.1.4. Résumé des effets principaux

1.8.2. Calcul des modèles mathématiques

- 1.8.2.1. Modèle linéaire
- 1.8.2.2. Modèle d'interaction
- 1.8.2.3. Modèle mathématique définitif

1.8.3. Interprétation

2. OPTIMISATION DE L'ENROBAGE DES MINIGRANULES

=====

2.1. ETAPES DE L'ENROBAGE

2.2. MATERIAUX UTILISES

- 2.2.1. Filmogène
- 2.2.2. Plastifiant
- 2.2.3. Solvant

2.3. MESURES CARACTERISTIQUES

2.4. CHOIX DE LA METHODE EXPLORATOIRE

2.5. CHOIX DES FACTEURS

2.6. REALISATION

2.7. RESULTATS

2.8. INTERPRETATION

C O N C L U S I O N

R E F E R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

A N N E X E S

1. TABLEAUX
2. FIGURES
3. TABLES
4. LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET TABLES

T A B L E D E S M A T I E R E S



I N T R O D U C T I O N



Le but de l'étude décrite ici est de trouver les conditions optimales de fabrication de minigranules enrobés. Ces minigranules sont destinés à la réalisation d'une forme à libération prolongée d'un principe actif très soluble dans l'eau, à demi-vie d'élimination brève.

Une première partie évoque les travaux antérieurs concernant la fabrication et l'enrobage des minigranules, ainsi que l'étude des facteurs pouvant influencer ces opérations.

La deuxième partie concerne les travaux personnels. Il s'agit, partant d'une formule connue de minigranules nus, d'expériences visant à quantifier l'influence des paramètres opératoires sur les caractéristiques des minigranules enrobés obtenus, ceci à l'aide de plans d'expériences.

N.B. : La Xe édition de la Pharmacopée Française (Janvier 1990) définit les minigranules comme étant des sphéroïdes "obtenus par agglomération accompagnée ou suivie d'une opération destinée à les rendre sphériques, à l'aide de divers procédés tels que le montage en turbine ou l'extrusion", alors que le terme de microgranule est réservé aux sphéroïdes "obtenus par un procédé tel qu'ils s'individualisent au sein d'un liquide à une ou plusieurs phases renfermant initialement tous les composés nécessaires à leur formation".

P R E M I E R E P A R T I E

T R A V A U X A N T E R I E U R S

1. FABRICATION DES MINIGRANULES NUS

1.1. PROCÉDES

Les minigranules peuvent être obtenus par différents procédés. (CUINÉ 1987, LEFORT DES YLOUSES et BROSSARD 1987)

1.1.1. Par montage

Les minigranules sont obtenus par montage de cristaux de saccharose ou de lactose à l'aide de sirop de sucre ou de gomme. La forme finale dépend de celle du cristal de départ.

Le principe actif peut être introduit soit en cours de montage, soit ultérieurement par imprégnation du support.

Le montage est une technique longue qui nécessite des séparations par tamisage en cours de fabrication pour obtenir une granulométrie finale homogène.

1.1.2. Par extrusion-sphéronisation

1.1.2.1. Mélange à sec

La première étape est le mélange à sec du principe actif et des excipients. Ces derniers doivent permettre d'obtenir après mouillage une masse suffisamment plastique, afin de rendre les étapes suivantes (extrusion et sphéronisation) possibles. La cellulose microcristalline est un excipient souvent employé.

1.1.2.2. Mouillage

Le liquide de mouillage peut être de l'eau ou un mélange hydroalcoolique.

1.1.2.3. Granulation

Après addition du liquide de mouillage, un mélangeur permet d'obtenir une masse plastique. Cette masse humide est

alors extrudée (LAFAILLE et coll., 1983) : elle est passée en force à travers une grille dont on peut choisir le diamètre des orifices.

L'extrudeur utilisé pour cette opération peut être de plusieurs types : axial, radial ou à cylindres.

Le produit obtenu (appelé extrudat) a la forme de cylindres, de diamètre égal à celui des orifices de la grille, et de longueur variable.

1.1.2.4. Sphéronisation

Cette étape permet de transformer les cylindres obtenus précédemment en particules sphériques. (MALINOWSKI, 1974)

Elle s'effectue dans un sphéroniseur (appelé aussi MARUMERIZER) : c'est un appareil constitué d'un cylindre fixe à paroi lisse, dans le fond duquel se trouve un plateau.

Ce plateau qui tourne à grande vitesse comporte à sa surface des aspérités.

Les forces centrifuge et de friction (particules-plateau et interparticulaires) engendrées par le mouvement du plateau permettent le modelage de la masse.

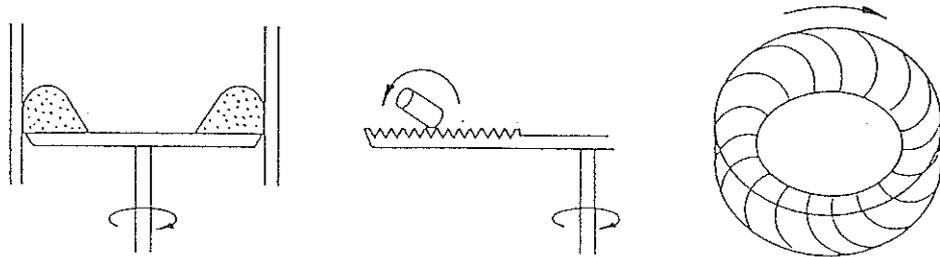


Figure 1 : schémas représentant le mouvement des particules dans le sphéroniseur. (REYNOLDS, 1970)

1.1.2.5. Séchage

Les minigranules peuvent être séchés en étuve ou en lit d'air fluidisé.

Les principales étapes de la fabrication de minigranules nus par extrusion-sphéronisation sont schématisées dans la figure 2 :

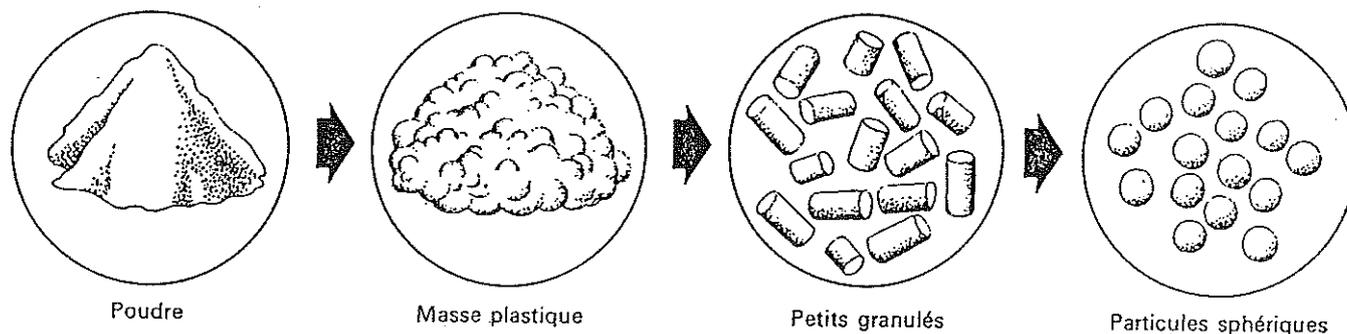


Figure 2 : principales étapes de la fabrication de minigranules par extrusion-sphéronisation (MOATTI, 1973).

Ce procédé est rapide et ne nécessite pas de support neutre. Il permet de réaliser (selon les excipients employés) des minigranules simples ou matriciels. La granulométrie du produit obtenu est homogène.

1.1.3. Par nébulisation

Le séchage d'une solution ou d'une suspension par nébulisation conduit à l'obtention d'un produit sec naturellement sphéronisé, ayant une granulométrie fine et homogène.

1.2. ETUDE DES FACTEURS INFLUENTS

(procédé par extrusion-sphéronisation)

1.2.1. Quantité de liquide de mouillage

Ce facteur conditionne de façon importante les étapes d'extrusion et de sphéronisation.

Selon MOATTI (1973), une masse propice à l'extrusion doit être ferme, ni trop humide, ni trop sèche et avoir une certaine plasticité.

Une quantité trop faible de liquide de mouillage conduit à l'obtention d'une masse trop sèche, de plasticité insuffisante. L'extrudat sera cassant. De plus, l'extrudeur va s'échauffer, ce qui contribuera à sécher davantage la masse, rendant alors la sphéronisation beaucoup plus difficile.

Ceci est en accord avec ce qu'observent GAYOT et coll. (1985) : ils constatent qu'une évaporation excessive pendant l'extrusion entraîne la formation d'un extrudat trop peu plastique.

LÖVGREN et LUNDBERG (1989) indiquent qu'une augmentation de la quantité de liquide de mouillage permet une amélioration de la plasticité de la masse, facilitant ainsi la sphéronisation.

A l'inverse, une quantité trop importante conduit à un surmouillage de la masse, ce qui pourra entraîner un phénomène de collage :

- des extrudats entre eux au niveau de l'extrusion.
- au niveau de la sphéronisation : agglomération et grossissement des particules et encrassement du sphéroniseur.

BATAILLE et coll. (1990) constatent une importante influence de ce facteur au niveau de la qualité de la sphéronisation.

1.2.2. Vitesse d'affusion du liquide de mouillage

1.2.3. Temps de granulation

LÖVGREN et LUNDBERG (1989) constatent que le travail de la masse pendant un temps prolongé (compté après la fin d'affusion du liquide de mouillage) modifie ses propriétés et rend la sphéronisation plus difficile.

1.2.4. Vitesse d'extrusion

MALINOWSKI et SMITH (1975) constatent que l'augmentation de la vitesse d'extrusion amplifie l'élévation de température de l'extrudeur.

HARRISON, NEWTON et ROWE (1985) indiquent qu'une vitesse d'extrusion trop élevée entraîne l'apparition d'écaillés à la surface de l'extrudat.

LÖVGREN et LUNDBERG (1989) n'attribuent pas à la vitesse d'extrusion une influence sur les propriétés de la masse.

1.2.5. Grille d'extrusion

Le diamètre des orifices de la grille d'extrusion conditionne celui de l'extrudat, et par conséquent celui des minigranules.

1.2.6. Sphéronisation

1.2.6.1. Le plateau

* La taille des aspérités

Elle doit être adaptée au diamètre de l'extrudat.

Elle influe sur la taille des minigranules obtenus.

* La vitesse

De nombreuses équipes (WOODRUFF et NUESSELE (1972) ainsi que BATAILLE et coll. (1990)) estiment que la vitesse du plateau exerce une influence importante sur la forme géométrique : ils observent qu'une vitesse élevée entraîne une meilleure sphéricité, une augmentation de la densité et un abaissement de la taille des particules.

LÖVGREN et LUNDBERG (1989) après avoir réalisé des essais avec différentes tailles de plateaux, indiquent que c'est la vitesse périphérique qui entre en jeu (indépendamment de la taille du plateau).

MALINOWSKI et SMITH (1975) constatent qu'une augmentation de la vitesse de sphéronisation exerce une influence d'autant plus importante que la quantité d'eau est faible.

Une vitesse élevée, par augmentation des forces centrifuge et de friction, va entraîner la formation de minigranules plus réguliers et plus sphériques.

1.2.6.2. La charge de l'appareil

LÖVGREN et LUNDBERG (1989) admettent qu'une augmentation de la charge du sphéroniseur, avec une masse humide, entraîne une diminution des forces transmises à chaque particule, et par conséquent une sphéronisation moins efficace. Par contre, ils constatent qu'une masse plus sèche semble être moins sensible à ce facteur ; ils l'expliquent par une augmentation des forces de friction interparticulaires.

1.2.6.3. Le temps de sphéronisation

Si BATAILLE et coll. (1990), ainsi que WOODRUFF et NUESSELE (1972) ne lui attribuent pas d'influence, LÖVGREN et LUNDBERG

(1989) lui en accordent une lorsque le mouillage est faible : une augmentation du temps de sphéronisation permet alors d'améliorer la sphéricité.

2. ENROBAGE DES MINIGRANULES

L'enrobage des minigranules est facilité par la sphéricité, la surface lisse et la granulométrie homogène du support.

Par contre, leur faible densité impose le choix de matériaux et de paramètres permettant d'éviter le collage des sphéroïdes entre eux.

Le but de l'enrobage des minigranules est généralement d'obtenir une gastrorésistance ou une libération prolongée des principes actifs.

2.1. PROCÉDES (LEFORT DES YLOUSES et BROSSARD, 1987)

2.1.1. Turbine

C'est un procédé peu traumatisant qui permet d'enrober des produits friables, mais le risque de collage est important car la vitesse de séchage est faible.

2.1.2. Lit d'air fluidisé

Ce procédé, par son agitation intense, permet d'éviter le collage.

Selon la position de la buse de pulvérisation, on distingue trois techniques :

2.1.2.1. Système granulateur

Dans ce système, la pulvérisation se fait par le dessus.

2.1.2.2. Système pelliculeur (procédé Würster)

Dans ce système, la pulvérisation se fait à la base, en

position centrale, dans un appareil équipé d'un cylindre central. Ce cylindre permet d'accentuer l'accélération centrale des particules due à la géométrie de la grille basale (passage d'air plus important au centre et moindre à la périphérie).

(BROSSARD et LEFORT DES YLOUSES, 1984)

En conséquence, les particules fluidisées sont soumises à un cyclage en fontaine : montée des particules au centre et descente en périphérie. (figure 3)

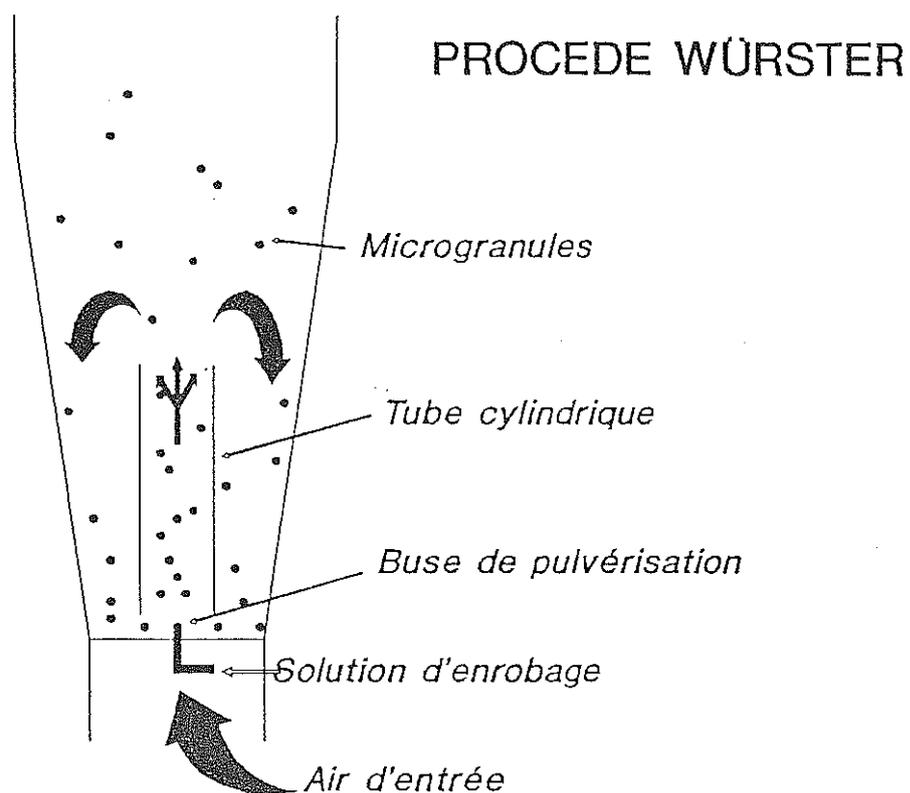


Figure 3 : schéma représentant le fonctionnement de l'appareil à lit d'air fluidisé.

2.1.2.3. Système granulateur à rotor GLATT

Dans ce système, la pulvérisation est périphérique et tangentielle. La grille basale tourne, entraînant la masse dans un mouvement de rotation.

2.2. ETUDE DES FACTEURS INFLUENTS (procédé Würster)

PORTER (1989) indique que la porosité et l'épaisseur de la membrane déterminent pour une large part la cinétique de libération des principes actifs.

2.2.1. Facteurs liés au support

PORTER (1989) attribue au support une influence sur la cinétique de dissolution dûe à :

2.2.1.1. Nature du principe actif

Sa solubilité est un facteur important.

2.2.1.2. Taille et forme du support

Leurs variations entraînent, pour une masse donnée, une modification de la surface à recouvrir. La conséquence sera une épaisseur d'enrobage différente, ce qui va jouer sur la cinétique de dissolution.

2.2.1.3 Etat de surface

Une surface rugueuse entraîne une libération plus rapide.

BROSSARD et LEFORT DES YLOUSES (1984) indiquent que pour bénéficier de bonnes conditions d'enrobage, le support doit présenter une friabilité la plus faible possible.

2.2.2. Facteurs liés à la pulvérisation

2.2.2.1. Pression de pulvérisation et débit de la solution

Selon MEHTA (1988), la taille de la gouttelette doit être petite par rapport à celle de la particule. Il note qu'une augmentation du débit de la solution est responsable d'une augmentation de la taille de la gouttelette, alors qu'une augmentation de la pression entraîne (indépendamment du débit de la solution) une diminution de la taille de la gouttelette.

PORTER (1989) admet que ces deux facteurs conditionnent l'uniformité de la distribution du filmogène.

2.2.2.2. Concentration de la solution

2.2.2.3. Diamètre de la buse et angle de pulvérisation

2.2.3. Facteurs liés au mouvement des particules

2.2.3.1. Charge de l'appareil

BROSSARD et LEFORT DES YLOUSES (1984) affirment qu'il existe pour la charge de l'appareil une limite inférieure à ne pas dépasser pour éviter un phénomène de collage, ainsi qu'une limite supérieure, afin de ne pas perturber le mouvement des particules.

2.2.3.2. Hauteur du cylindre

Plus le cylindre est bas, plus la différence de pression est grande, et plus les particules sont accélérées dans la phase de montée. Cependant, il faut garder une distance minimale permettant le passage des particules.

2.2.3.3. Quantité d'air de fluidisation

MEHTA (1988) remarque que des variations au niveau de la quantité d'air de fluidisation ont des répercussions sur le processus de fluidisation d'une part, et sur les échanges de chaleur d'autre part.

Selon BROSSARD et LEFORT DES YLOUSES (1984), il faut atteindre une valeur minimale pour avoir un cyclage correct ; il est inutile d'aller au-delà car il faut limiter le phénomène d'usure.

2.2.4. Température d'enrobage

Pour MEHTA (1988) c'est une variable "clef" que l'on doit adapter en fonction du support et du solvant.

Il indique que la formation du film est liée à la vitesse d'évaporation du solvant, cette dernière dépendant de la température d'enrobage.

Une température trop élevée peut entraîner une nébulisation partielle des gouttelettes qui, selon PORTER (1989), conduit à un enrobage très poreux ; alors qu'un surmouillage (dû à un séchage trop lent) peut, par dissolution, entraîner du principe actif à la surface.

MEHTA (1988) préconise un équilibre permettant l'application du solvant sous forme liquide et son évaporation de telle sorte que le film se forme convenablement.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

Les travaux personnels consistent en l'étude de l'influence des paramètres de fabrication des minigranules nus d'une part, et de celle des paramètres technologiques de l'enrobage d'autre part, sur les caractéristiques des minigranules enrobés obtenus (principalement la cinétique de dissolution).

La formule des minigranules demeure constante tout au long de cette étude.

1. OPTIMISATION DE LA
FABRICATION DES MINIGRANULES NUS

Le procédé retenu dans cette étude pour l'obtention de minigranules nus est l'extrusion-sphéronisation.

1.1. ETAPES DE LA FABRICATION

1.1.1. Mélange à sec

1.1.2. Mouillage

1.1.3. Granulation

1.1.4. Sphéronisation

1.1.5. Séchage

Ces 5 étapes ont été décrites dans la première partie (1.1.2.1. à 1.1.2.5. p. 20 et 21)

1.1.6. Tamisage

Après séchage, les minigranules sont tamisés, afin d'exclure les particules trop grosses (agglomérats en majorité) ou trop fines (poudre).

1.1.7. Enrobage

Le but principal étant l'étude de l'influence des paramètres de fabrication sur les caractéristiques de dissolution, il est nécessaire de réaliser un enrobage standard.

Ce dernier sera réalisé en lit d'air fluidisé au moyen d'une solution alcoolique d'éthylcellulose (filmogène) et d'acétyltributylcitrate (plastifiant).

1.2. MATERIAUX UTILISES

1.2.1. Le principe actif

- o Solubilité dans l'eau : plus de 50 % (m/v)
- o Demi-vie plasmatique : moins de 6 heures

1.2.2. La cellulose microcristalline

Le produit utilisé est de l'AVICEL PH-102. Il est fourni par FMC Corporation, Philadelphie, USA, et distribué en France par SEPPIC. C'est de l'alphacellulose purifiée et dépolymérisée, provenant de plantes fibreuses. Elle se présente sous forme de poudre blanche, inodore et insipide s'écoulant facilement. Elle est insoluble dans l'eau, les solvants organiques, les acides et les bases dilués.



Avicel PH-102 $\text{— } 100 \mu\text{m} \text{—}$

Figure 4 : Photographie extraite de la documentation FMC.
(taille moyenne des particules : $90 \mu\text{m}$)

1.2.3. L'éthylcellulose

L'éthylcellulose est un polymère insoluble dans l'eau. C'est un éther éthylique de la cellulose. Ce filmogène est disponible sous différentes viscosités, en fonction de la longueur des chaînes. (BROSSARD, 1982) (LAGUNA et coll., 1975)

Le produit employé est de l'éthylcellulose 20 centipoises (cette valeur représente la viscosité du produit en solution à 5 % dans un mélange toluène/éthanol 80/20). Il se présente sous la forme d'une poudre blanche.

Le produit est fourni par les établissements LAMBERT RIVIERE.

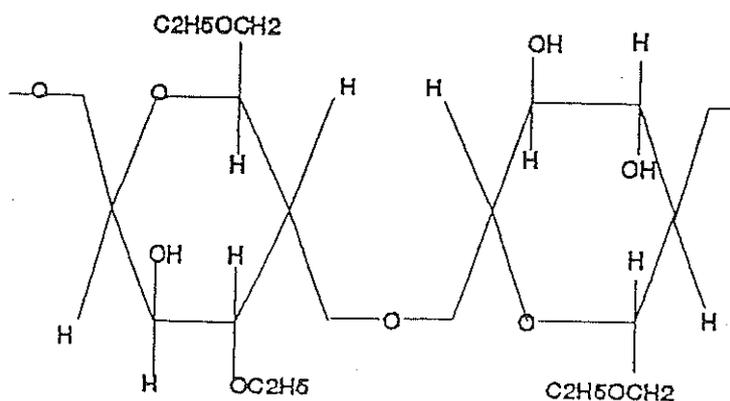


Figure 5 : formule de l'éthylcellulose

1.2.4. L'acétyltributylcitrate

L'acétyltributylcitrate est un plastifiant insoluble dans l'eau. Il se présente sous la forme d'un liquide visqueux et incolore.

Il est fourni par les Laboratoires PFIZER, sous le nom de Citroflex A4.

1.3. MESURES CARACTERISTIQUES

1.3.1. Sur les minigranules nus

1.3.1.1. Rendement de tamisage

Après séchage, les minigranules sont pesés (masse = Ms)
Une nouvelle pesée est effectuée après tamisage (masse = Mt)
La valeur du rendement est exprimée par le pourcentage de
minigranules retenus.

$$\text{Rendement de tamisage} = \frac{Ms - Mt}{Ms} \times 100 \quad \text{équation 1}$$

1.3.1.2. Vitesse d'écoulement

Cette mesure représente le temps nécessaire exprimé en
secondes, pour que 100 g de produit s'écoulent à travers un
entonnoir conforme à la norme AFNOR NF 35032 (entonnoir en verre
à tige courte 125).

1.3.1.3. Volume vrac et tassement

L'appareil utilisé est un volumétre de tassement
ENGELSMAN conforme à la norme AFNOR NF T 51042. Les minigranules
utilisés pour le test précédent s'écoulent directement dans une
éprouvette graduée de 250 ml, en verre, conforme à la norme AFNOR
NF B 35302.

Le volume vrac (noté V10) est le volume occupé après 10
tassements.

Le tassement est estimé par la différence entre V10 et le
volume occupé après 500 tassements (noté V500).

$$\text{Tassement} = V10 - V500 \quad \text{équation 2}$$

(en ml)

1.3.1.4. Répartition granulométrique

La colonne utilisée est composée de 10 tamis dont les ouvertures de maille sont respectivement de 1400, 1180, 1120, 1000, 900, 800, 710, 600, 500 et 400 μm .

La prise d'essai est de 100 grammes.

Les tamis sont agités pendant 6 minutes au moyen d'un tamiseur électrique TAMISOR à une amplitude de 60 (= 2.4 mm).

A la fin du test, les différents tamis sont pesés. Il est alors possible de tracer des histogrammes et de calculer le diamètre moyen des particules. Cette dernière valeur correspond à l'ouverture de maille d'un tamis théorique au travers duquel passerait 50 % de la masse mise en œuvre.

1.3.1.5. Friabilité

Aux minigranules utilisés pour la répartition granulométrique sont ajoutés 500 g de billes de verre de 8 mm de diamètre. L'ensemble est soumis à une agitation en mélangeur TURBULA pendant 30 min à 42 t/min.

Après ce test, une répartition granulométrique est à nouveau réalisée sur ces mêmes minigranules.

La friabilité, exprimée en pourcentage, est estimée par la différence entre les diamètres moyens des particules avant et après l'épreuve.

$$F = \frac{D_i - D_f}{D_i} \times 100 \quad \text{équation 3}$$

F = friabilité (en %)

D_i = diamètre moyen avant agitation (en μm)

D_f = diamètre moyen après agitation (en μm)

1.3.1.6. Microscopie électronique

Des photographies sont réalisées par microscopie électronique à balayage.

2 grossissements sont utilisés :

- x 18 pour observer l'aspect général.
- x 600 pour observer l'état de surface.

1.3.1.7. Porosité

Les mesures sont effectuées en utilisant un porosimètre à mercure MICROMERITICS 9310.

Le principe de cet appareil est de mesurer une différence de capacité électrique, induite par un déplacement de mercure dans un capillaire en verre.

Le mercure se déplace sous l'effet d'une pression (qui augmente progressivement). Il pénètre dans des pores d'autant plus petits que la pression est élevée (à chaque valeur de pression correspond une taille de pores).

On peut mesurer :

- le volume total d'intrusion : exprimé en cm^3/g , c'est le volume de mercure déplacé lorsque la pression est la plus forte.

- la densité vrac : exprimée en g/cm^3 , elle est calculée à partir du volume de mercure déplacé à pression atmosphérique.

- la densité réelle : exprimée en g/cm^3 , elle est calculée à partir du volume de mercure déplacé à forte pression.

- la porosité totale : exprimée en pourcentage.

Ces mesures permettent d'apprécier les porosités intra- et interparticulaire.

1.3.2. Sur les minigranules enrobés

1.3.2.1. Rendement d'enrobage

Cette valeur, exprimée en pourcentage, représente la quantité de matière sèche effectivement déposée sur les minigranules. Elle est mesurée par la différence de masse avant et après enrobage.

$$Re = \frac{Me - Mn}{Mf} \times 100 \quad \text{équation 4}$$

Re = rendement d'enrobage (en %)

Me = masse des minigranules enrobés (en g)

Mn = masse des minigranules nus (avant enrobage) (en g)

Mf = masse de filmogène et de plastifiant mise en œuvre
(en g)

1.3.2.2. Rendement de tamisage après enrobage

Les minigranules enrobés sont soumis à un tamisage (ouverture de maille = 1 mm). La proportion de produit retenu met en évidence l'importance du phénomène de collage.

1.3.2.3. Dosage

Les minigranules enrobés sont dosés par spectrophotométrie UV. Ceci permet de connaître leur titre exact en principe actif. Celui-ci est exprimé en pourcentage, par rapport au dosage théorique.

1.3.2.4. Cinétique de dissolution

Ce test est réalisé dans l'appareil à palette tournante de la Pharmacopée Européenne, à 100 t/min dans de l'acide chlorhydrique 0.05 N (pH = 1.6) à 37°C. Les échantillons (10 ml) sont prélevés automatiquement et dosés par spectrophométrie UV.

1.4. CHOIX DE LA METHODE EXPLORATOIRE

Une bonne stratégie expérimentale consiste à se donner une vue d'ensemble du problème afin de pouvoir l'étudier.

(GOUPY, 1988)

Pour cela, après avoir listé les facteurs pouvant intervenir sur le phénomène étudié, il faut en fonction de la littérature et d'essais antérieurs, retenir ceux que l'on désire étudier.

Ensuite, il faut rechercher comment il est possible d'étudier ces facteurs.

Connaissant un point particulier que l'on pense être proche de l'optimum, le but de l'étude est d'explorer l'espace environnant ce point. (BONIFACE & coll., 1987)

(BOX & DRAPER, 1987) (WEHRLÉ et coll., 1989 a)

1.4.1. Etude de l'influence des facteurs

1.4.1.1. But

Le but de l'étude est de quantifier l'influence des facteurs retenus, ceci pour chacun des tests effectués.

1.4.1.2. Outils

Un outil adapté est la matrice factorielle 2^n

Elle constitue un plan factoriel complet. (GOUPY, 1988)

Pour chacun des n facteurs, 2 niveaux vont être étudiés. Il est souhaitable, pour une exploration optimale, de les placer aux bornes du domaine expérimental. Ceci afin de pouvoir bien quantifier les influences respectives de chacun des facteurs. (GOUPY, 1988)

* Matrice d'expériences :

Elle est représentée par le tableau I (p. 76). Elle détermine les niveaux auxquels sont placés les facteurs dans chaque expérience à réaliser.

* Calcul des effets des facteurs :

L'effet moyen de chaque facteur est évalué, par différence entre la valeur moyenne des réponses obtenues au niveau haut du facteur considéré et la valeur moyenne des réponses obtenues au niveau bas. (GOUPY, 1988)

Il conviendra alors d'établir ou de rejeter la signification de cette différence.

Cette démarche est entreprise pour chacun des tests retenus pour qualifier les minigranules.

1.4.2. Modélisation

1.4.2.1. But

Le but de la modélisation est d'établir un modèle mathématique permettant de décrire le domaine expérimental afin de pouvoir situer l'optimum, ainsi que d'observer ce qui se passe autour de ce point.

1.4.2.2. Outils

Les outils sont également des matrices d'expériences. Une démarche séquentielle est retenue : elle permet de progresser par étapes. (BOX & HUNTER 1978, BOX & DRAPER 1987, GOUPY 1988)

* Tout d'abord, l'hypothèse d'un modèle linéaire du premier degré est retenue :

$$Y = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + \dots + A_n X_n \quad \text{équation 5}$$

Le calcul des coefficients est effectué par la méthode des moindres carrés. Une matrice d'expériences factorielle permet d'obtenir la meilleure précision du calcul des coefficients pour un minimum de points expérimentaux.

* Il va ensuite falloir vérifier le modèle. Pour cela, la réalisation d'un nouveau point expérimental est nécessaire : un modèle mathématique décrivant l'ensemble des points du domaine doit être vrai en tout point.

Ce point sera choisi de manière à permettre éventuellement le calcul d'un modèle de degré supérieur. Le point central sera donc retenu.

La comparaison des réponses apportées par la réalisation de cette nouvelle expérience et celles calculées selon le modèle mathématique testé permettra d'établir ou de rejeter la validité de ce modèle.

* Dans le cas du rejet, il est nécessaire de changer l'hypothèse de départ et d'établir un nouveau modèle mathématique de degré supérieur. L'hypothèse d'un modèle avec interactions sera alors posée (équation 6). Si ce modèle ne s'avère pas lui-même satisfaisant, il faudra envisager un modèle quadratique (équation 7).

- modèle avec interactions :

$$Y = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + \dots + A_n X_n \quad \text{équation 6}$$

$$+ A_{12} X_1 X_2 + A_{13} X_1 X_3 + \dots + A_{(n-1)n} X_{n-1} X_n$$

- modèle quadratique :

$$\begin{aligned} Y = & A_0 + A_{11} X_1 + A_{22} X_2 + \dots + A_{nn} X_n \\ & + A_{12} X_1 X_2 + A_{13} X_1 X_3 + \dots + A_{(n-1)n} X_{n-1} X_n \\ & + A_{11} X_1^2 + A_{22} X_2^2 + \dots + A_{nn} X_n^2 \end{aligned} \quad \text{équation 7}$$

1.5. CHOIX DES FACTEURS

Le mouillage semble largement influencer les qualités des minigranules. La quantité mise en jeu, ainsi que le temps de granulation y contribuent.

La grille d'extrusion influe sur la granulométrie finale.

3 facteurs sont donc retenus :

- Q = quantité de liquide de mouillage
- T = temps de granulation
- G = grille d'extrusion

Avec 3 facteurs retenus, la matrice comporte donc :

$$2^3 = 8 \text{ expériences.}$$

1.6. REALISATION DES EXPERIENCES

Les bornes du domaine expérimental ont été déterminées par des essais préliminaires. Ceci permet de préciser les niveaux inférieur et supérieur de chacun des 3 facteurs retenus :

- 1200 et 1400 ml pour Q
- 30 et 120 s pour T
- 0.9 et 1 mm pour G

Le tableau I (p. 76) indique le niveau de ces facteurs pour chacune des expériences. (expériences 1 à 8)

Les autres facteurs sont placés à des niveaux qui demeureront constants au cours des expériences.

Le mélange à sec est effectué dans un mélangeur planétaire OURS VARIMIXER. La masse sèche est constituée du principe actif et de la cellulose microcristalline.

Le temps de mélange à sec est de 10 minutes à 30 % de la vitesse maximale de l'appareil, ce qui correspond à 56 t/min pour la tête et à 150 t/min pour la pale.

Ces vitesses sont maintenues à ces mêmes valeurs pendant le mouillage et la granulation.

Le liquide de mouillage est de l'eau purifiée. Il est introduit au moyen d'une pompe péristaltique HEIDOLPH, avec un débit de 700 ml/min.

Le temps de granulation est compté à partir de la fin d'affusion du liquide de mouillage.

La masse humide est extrudée à une vitesse de 0.5 sur un extrudeur radial EXDCS FUJI PAUDAL. La puissance électrique qu'il consomme est enregistrée (dispositif QUARTEL de GULTON (USA),

mesurant l'intensité électrique consommée par le moteur).

Les extrudats sont sphéronisés par fractions d'environ 800 g pendant 1 minute. L'appareil utilisé est un sphéroniseur Q 400 FUJI PAUDAL. Le diamètre du plateau est de 40 cm.

L'appareil est utilisé à sa vitesse maximale : le plateau tourne à 1050 t/min.

La forme et la taille des aspérités du plateau sont indiquées dans la figure 6.

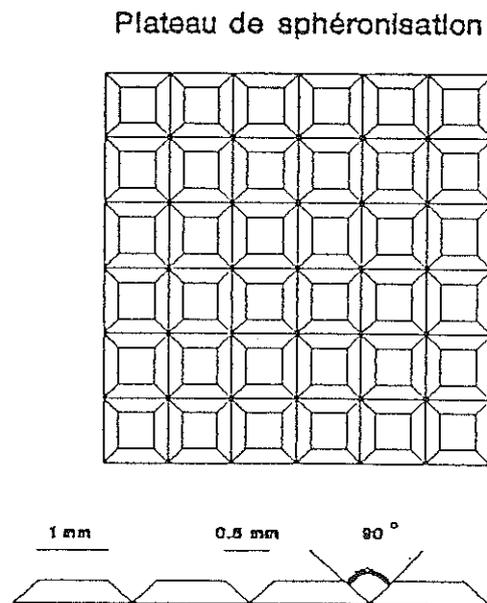


Figure 6 : schéma représentant les aspérités du plateau de sphéronisation (vue de dessus et coupe verticale).

A la sortie du sphéroniseur, les minigranules sont répartis sur des plateaux. Ils sont séchés dans une étuve ventilée JACOT à 50°C pendant 10 heures.

Le tamissage des minigranules secs est effectué sur un tamiseur WESTON 503, utilisé avec 2 tamis.

La fraction conservée est celle qui, passant à travers le tamis de 1.25 mm, est retenue par celui de 0.5 mm.

Les paramètres de l'enrobage standard sont les suivants :

- Débit de la solution : 33 ml/min
- Pression de pulvérisation : 2 bars
- Température d'enrobage : 35°C
- Quantité d'air : 55 %

Un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCG1 permet d'effectuer cette opération.

Le point choisi pour vérifier les modèles mathématiques (expérience 9) est le point central pour la grille de 1 mm.
(Q = 1300 ml, T = 75 s)

1.7. RESULTATS

Les résultats des différents tests sont présentés dans les tableaux II, III, IV, V et IX (p. 77 à 80 et 84).

Les cinétiques de dissolution sont représentées par les figures 7 et 8 (p. 86 et 87).

Les figures 10 à 18 (p. 89 à 97) montrent les histogrammes correspondant aux répartitions granulométriques.

Les figures 28 à 35 (p. 101 à 104) présentent les photographies réalisées par microscopie électronique (grossissement : x 18) sur les minigranules nus des expériences 1 à 8.

Les photographies des minigranules de l'expérience 9 se trouvent dans les figures 36 à 39 (p. 105 et 106) : ces figures montrent respectivement les minigranules nus puis enrobés, à deux grossissements différents (x 18 et x 600).

1.8. ANALYSE DES RESULTATS ET INTERPRETATION

L'analyse est effectuée au moyen du logiciel d'analyse de données RS/Discover (BBN Software Products Corp., Cambridge, MA, USA).

1.8.1. Calcul des effets linéaires

Les calculs des effets principaux des facteurs sont regroupés dans la table ci-dessous :

	QUANTITE	TEMPS	GRILLE
Ecoulement	1.4	-0.1	0.7
Volume vrac	0	2	3
Tassement	-2	0	2
Friabilité	0.57	1.32	-1.32
Diamètre moyen	86.5	2	106.5
Rdt. de tamisage	-0.5	-1.0	-3.9
Vol. Tot d'int.	-0.012	-0.009	-0.034
Densité vrac	0.020	0.040	0.040
Densité réelle	0.011	0.059	0.005
Porosité totale	-0.8	0.2	-2.6
Rdt. d'enrobage	8.4	-4.3	-5.2
Dissolution	-0.005	-0.002	-0.020

1.8.1.1. Fabrication des minigranules nus et rhéologie

Pour les réponses vrac et tassement, aucun effet n'est significatif : chaque effet calculé est compris dans le domaine d'erreur de la réponse.

Pour la réponse écoulement, la quantité de liquide de mouillage a un effet légèrement significatif (1.4 s) : l'augmentation de la quantité de liquide de mouillage entraîne une augmentation du temps d'écoulement des minigranules.

En ce qui concerne la friabilité, il est possible de voir que le temps de granulation et le diamètre des orifices de la grille ont un effet de même importance (1.32 %) : l'augmentation du diamètre des orifices de la grille tend à diminuer la friabilité des minigranules alors que l'augmentation du temps de granulation tend à augmenter cette friabilité. L'influence de la quantité de liquide de mouillage est moins marquée (0.57 %).

Le diamètre moyen des particules n'est pas affecté par le temps de granulation. Par contre, cette valeur est fortement influencée par les deux autres facteurs : son augmentation est presque aussi importante lorsque la quantité de liquide de mouillage augmente (86.5 μm) que lorsque c'est le diamètre des orifices de la grille d'extrusion qui augmente (106.5 μm).

L'augmentation du diamètre de la grille d'extrusion a un effet néfaste sur le rendement de tamisage.

1.8.1.2. Porosité

Le volume total d'intrusion du mercure dans les minigranules est moins important avec ceux de diamètre 1 mm. Ce volume est également diminué par l'augmentation de la quantité de liquide de mouillage. Ces minigranules auraient donc des pores moins importants.

Les densités sont moins fortes avec des minigranules de plus faible diamètre, surtout parce que les espaces interparticulaires sont plus importants (influence du diamètre de la grille sur la densité vrac plutôt que sur la densité réelle). Le temps de granulation affecte la densité réelle, son augmentation entraînant une densité plus importante, sans doute par diminution des pores intraparticulaires.

La porosité totale est augmentée lorsque le diamètre de la grille diminue, ce facteur ayant le plus d'influence. Cette porosité est également affectée par la quantité de liquide de mouillage, mais en proportion 4 fois moindre.

1.8.1.3. Enrobage

Le rendement d'enrobage est très influencé par la quantité de liquide de mouillage. Plus cette quantité est importante, plus le rendement augmente. Le temps de granulation et le diamètre de la grille ont des effets voisins et de même sens. Leur augmentation a tendance à faire diminuer le rendement.

La vitesse de dissolution est principalement influencée par le diamètre de la grille d'extrusion. Plus le diamètre augmente, plus la surface à couvrir pour la même masse de minigranules diminue et donc plus la couche de filmogène déposée sera épaisse. En d'autres termes, il faut pulvériser plus d'éthylcellulose sur des minigranules de diamètre 0.9 mm que sur des minigranules de 1 mm pour obtenir la même vitesse de dissolution.

1.8.1.4. Résumé des effets principaux

Les effets principaux peuvent être résumés dans le tableau suivant :

	QUANTITE	TEMPS	GRILLE
Ecoulement	+	0	0
Volume vrac	0	0	0
Tassement	0	0	0
Friabilité	+	++	--
Diamètre moyen	+++	0	+++
Rdt. de tamisage	0	-	--
Vol. Tot d'int.	-	0	--
Densité vrac	+	+	+
Densité réelle	+	++	+
Porosité totale	-	0	--
Rdt. d'enrobage	+++	--	--
Dissolution	-	0	---

Les réponses choisies pour l'étude de modélisation sont :

- Les rendements de tamisage et d'enrobage,
- la friabilité des minigranules nus,
- la cinétique de dissolution.

1.8.2. Calcul des modèles mathématiques

1.8.2.1. Modèle linéaire

Les modèles linéaires calculés donnent des valeurs prédictives trop peu précises du fait de leur faible signification (cf. tables 1 à 10 p. 115 à 124).

Un modèle de degré supérieur est nécessaire pour obtenir une prédiction fiable. Les matrices factorielles complètes 2^3 permettent un calcul de modèle avec interactions. C'est ce modèle qui est choisi.

1.8.2.2 Modèle d'interaction

Un modèle mathématique peut être validé par une analyse de la variance (cf. tables 11 et 12 p. 126 et 127 pour la réponse KD). Ces tables donnent le degré de signification de chaque terme du modèle (Components ANOVA : Table 11) ou le degré de signification séparé entre les termes linéaires et non linéaires du modèle (Summary ANOVA : Table 12).

Les tables correspondant aux modèles mathématiques calculés pour les réponses étudiées (vitesse de dissolution, friabilité, rendement de tamisage et rendement d'enrobage) sont présentées dans les tables 13 à 16 (p. 128 à 131).

Les modèles peuvent également être testés par leur coefficient de corrélation multiple. RS/Discover calcule un coefficient de corrélation multiple au carré (R-sq), ainsi qu'un coefficient de corrélation carré corrigé (R-sq-adj) qui est un critère de validité plus sélectif que le simple coefficient de corrélation :

REPONSE	R-sq	R-sq-adj
Friabilité	1.0000	0.9997
Rendement d'enrobage	0.9404	0.5829
Rendement de tamisage	0.9038	0.3263
Vitesse de dissolution	1.0000	0.9997

Ces modèles calculés sont vérifiés également par rapport à la valeur trouvée expérimentalement (tableau IX p. 84) pour le point central, et sont acceptés. (cf. tables 17 à 20 p. 132 à 135).

1.8.2.3. Modèle mathématique définitif

Ce modèle permet de calculer l'optimum du domaine expérimental (table 21 p. 136). Le calcul de l'optimum est demandé pour une friabilité minimale des minigranules, ce critère semblant très important pour permettre un bon enrobage. L'optimum calculé est situé à un point très proche du point 1400 ml, 30 s, pour une grille de 1 mm.

Une nouvelle modélisation est alors effectuée, en ne tenant compte que des valeurs trouvées sur les minigranules de 1 mm (cf tables 22 à 31 p. 138 à 147).

Les coefficients de corrélation des différents modèles sont un peu moins bons que pour les modèles calculés sur les deux grilles simultanément, du fait du moins grand nombre de points d'expérience.

REPONSE	R-sq	R-sq-adj
Friabilité	0.9073	0.6291
Rendement d'enrobage	0.9609	0.8436
Vitesse de dissolution	0.9025	0.6100

Les nouveaux modèles déterminés permettent de tracer des courbes d'isoréponse dans le domaine expérimental, pour visualiser le voisinage de l'optimum déterminé ci-dessus (figures 44 et 45 p. 111 et 112).

1.8.3. Interprétation

L'analyse des graphiques en trois dimensions (figures 40 à 43 p. 107 à 110) permet de visualiser l'influence des différents facteurs, et l'aspect des surfaces de réponses autour de l'optimum.

En ce qui concerne la friabilité des minigranules, on peut voir que cette dernière est minimale dans deux zones opposées, pour un temps de granulation maximum et un mouillage minimum, ou un temps de granulation minimum et un mouillage maximum, les plus faibles valeurs se situant dans cette zone. Autour de l'optimum, les valeurs de cette friabilité varient peu : il faut faire varier beaucoup les différents facteurs pour augmenter la friabilité de 0.5 %.

Le rendement de l'enrobage est influencé par la quantité de liquide de mouillage lorsque le temps de granulation est minimal. Quand ce temps augmente, cette influence est beaucoup

moins nette, pour s'annuler à la valeur de 1400 ml. Ici aussi, autour de l'optimum, les surfaces sont stables.

La vitesse de dissolution est surtout influencée par le temps de granulation. Mais, d'un extrême à l'autre du domaine expérimental, les valeurs obtenues sont très voisines : les minigranules obtenus ont les mêmes propriétés.

L'aspect microscopique (figures 28 à 35 p. 101 à 104) permet d'établir une comparaison de la sphéricité des minigranules et conduit aux observations suivantes :

* pour les minigranules extrudés sur grille de 0.9 mm :

Ceux des expériences 1 (1200 ml, 30 s) et 3 (1200 ml, 120 s) ont une forme allongée, ce qui indique de mauvaises conditions de sphéronisation.

Ceux des expériences 2 (1400 ml, 30 s) et 4 (1400 ml, 120 s) ont une forme moins allongée. La sphéricité paraît légèrement meilleure pour ceux de l'expérience 4.

* pour les minigranules extrudés sur grille de 1 mm :

Ceux de l'expérience 7 (1200 ml, 120 s) sont les moins sphériques.

Ceux des expériences 5 (1200 ml, 30 s) et 8 (1400 ml, 30 s) ont une forme à peu près équivalente. Cependant, un léger mieux peut être noté pour ceux de l'expérience 8.

Ceux présentant la meilleure sphéricité sont obtenus au cours de l'expérience 6 (1400 ml, 30 s).

* D'une façon générale, les minigranules obtenus sur grille de 1 mm sont plus sphériques que ceux obtenus sur grille de 0.9 mm.

Pour chaque grille, les plus mauvais résultats correspondent à un mouillage de 1200 ml.

En ce qui concerne le temps de granulation, le plus favorable est de 30 secondes avec une grille de 1 mm, tandis qu'avec une grille de 0.9 mm c'est le plus néfaste.

Le tableau IV (p. 79) permet de faire les remarques suivantes concernant l'extrusion :

Les déchets de l'extrudeur (représentés par le pourcentage de masse qui passe en axial) sont nettement plus importants avec la grille de 0.9 mm (8.5 à 9 %) qu'avec celle de 1 mm (4.9 à 6 %).

La valeur maximale de la consommation électrique du moteur (figures 19 à 27 p. 98 à 100) est plus importante lorsque la quantité de liquide de mouillage diminue :

- 0.32 à 0.34 ampères pour 1200 ml
- 0.22 à 0.25 ampères pour 1400 ml.

2. OPTIMISATION DE
L'ENROBAGE DES MINIGRANULES

Le procédé retenu dans cette étude pour l'enrobage des minigranules est le lit d'air fluidisé en système pelliculeur. (procédé Würster : cf. figure 3 p. 29)

2.1. ETAPES DE L'ENROBAGE

- Fabrication de la solution d'enrobage
- Application du filmogène sur le support

2.2. MATERIAUX UTILISES

Les matériaux utilisés ont été décrits dans le premier chapitre (1.2.3. et 1.2.4. p. 38) :

- 2.2.1. Filmogène : éthylcellulose 20 cp
- 2.2.2. Plastifiant : acétyltributylcitrate
- 2.2.3. Solvant : alcool éthylique industriel pharmaceutique

2.3. MESURES CARACTERISTIQUES

Ce sont les mêmes que celles décrites aux paragraphes 1.3.2.1. à 1.3.2.4. (p. 42 et 43).

Il s'agit des tests suivants :

- Rendement d'enrobage
- Rendement de tamisage après enrobage
- Dosage
- Cinétique de dissolution

2.4. CHOIX DE LA METHODE EXPLORATOIRE

Pour rechercher la situation de l'optimum, le choix de la méthode exploratoire va se porter sur une méthode séquentielle directe. Cette démarche permet de parcourir la surface de réponse sans la décrire. (WEHRLÉ et coll., 1989 b)(PORTE et coll., 1984)

La méthode retenue est celle du SIMPLEX. Elle permet de situer la zone de l'optimum avec un nombre d'expériences réduit par rapport au nombre de facteurs.

Au départ, l'étude se porte sur un ensemble de points qui forment une matrice d'expériences. Avec n facteurs, il faut réaliser $(n + 1)$ expériences.

Partant d'un point donné, il faut fixer le pas de variation de chaque variable pour pouvoir calculer les coordonnées des autres points en fonction de la matrice choisie et des coordonnées du premier point.

La matrice choisie pour le SIMPLEX est une partie d'un réseau uniforme de DOEHLERT.

(FENEUILLE, MATHIEU, PHAN TAN LUU, 1983)

Cette matrice permet de calculer les coordonnées de points équidistants entre eux, qui forment un hyperpolyèdre régulier. Ceci donne la possibilité, lorsque la démarche séquentielle a permis de situer la zone de l'optimum, d'utiliser les points d'expériences déjà réalisées pour effectuer une modélisation et donc une optimisation.

2.5. CHOIX DES FACTEURS

Les paramètres technologiques paraissant les plus intéressants à étudier d'après les références bibliographiques et des essais déjà réalisés au laboratoire sont:

- Le débit de la solution
- La pression de pulvérisation
- La quantité d'air de fluidisation
- La température d'enrobage

C'est donc l'influence de ces paramètres-là sur la qualité de l'enrobage qui sera étudiée : 4 facteurs étant retenus, il faudra donc réaliser 5 expériences.

2.6. REALISATION

Les paramètres de fabrication des minigranules nus ayant apporté les meilleures réponses dans l'étude précédente sont retenus :

- mouillage par 1400 ml d'eau purifiée
- granulation pendant 30 secondes
- extrusion sur grille de 1 mm

Un lot de 10 kg de minigranules nus est préparé, afin de pouvoir réaliser tous les essais d'enrobage sur un lot unique de minigranules nus.

Chaque enrobage est réalisé sur 1 kg de minigranules nus, en utilisant la même formule de solution d'enrobage.

L'opération est effectuée dans un appareil à lit d'air fluidisé GLATT GPCG1. Le cylindre central est placé à 2 cm de la grille basale de l'appareil.

La solution d'enrobage est réalisée de la manière suivante :

L'éthylcellulose est mise en solution dans l'éthanol à l'aide d'un agitateur RAYNERI TURBOTEST, en utilisant une pale défloculeuse à 60 % de la vitesse maximale de l'appareil. Ceci correspond à 2400 t/min. L'agitation est maintenue pendant 45 minutes.

Après cette opération, le plastifiant est introduit en utilisant une pale centripète à 30 % de la vitesse maximale, soit 1200 t/min. La quantité d'alcool est alors ajustée pour obtenir la concentration désirée de la solution en éthylcellulose.

Cette solution est maintenue sous agitation dans les conditions décrites précédemment pendant 30 minutes.

Le point initial a les coordonnées suivantes:

- 50 % pour la quantité d'air de fluidisation
- 2 bars pour la pression de pulvérisation
- 33 ml/min (= 25 t/min) pour le débit de la solution
- 36°C pour la température d'enrobage

Les pas de variation retenus pour chaque variable sont:

- 10 % pour la quantité d'air de fluidisation
- 1 bar pour la pression de pulvérisation
- 8 ml/min (= 6 t/min) pour le débit de la solution
- 5°C pour la température d'enrobage

Les coordonnées des 5 points expérimentaux sont indiquées dans le tableau VI (p. 81).

2.7. RESULTATS

Les résultats sont rassemblés dans le tableau VII (p. 82). La figure 9 (p. 88) visualise les cinétiques de dissolution.

2.8. INTERPRETATION

Le tableau VII permet de constater qu'il n'y a pas de différences significatives en ce qui concerne le rendement d'enrobage et le dosage.

La figure 9 montre des courbes de cinétique de dissolution qui sont équivalentes d'une expérience à l'autre.

La seule différence que l'on peut observer se situe au niveau du rendement de tamisage après enrobage :

50 % de rendement pour l'expérience n° 10 sont le signe d'un important collage pendant l'enrobage ayant entraîné la formation de nombreux agglomérats.

Ce phénomène est gênant, car il oblige à rejeter une part importante de la production.

L'expérience n° 10 est par conséquent considérée comme la plus mauvaise. Le point expérimental correspondant est donc rejeté.

Les 4 autres points expérimentaux seront conservés pour le SIMPLEX suivant. Il faudra calculer les coordonnées d'un sixième point. Ce point sera le symétrique du point rejeté par rapport au barycentre des points conservés.

Les expériences réalisées ont permis de constater :

- Qu'il faut une quantité d'air assurant un mouvement suffisant des minigranules pour éviter le phénomène de collage.

- Qu'il est possible d'augmenter le débit de la solution sans altérer la cinétique de dissolution, ce qui permet de raccourcir la durée de l'enrobage.

- Que l'augmentation de la température (si elle reste modérée) ne modifie pas les qualités de l'enrobage.

La poursuite de cette optimisation sera l'objet d'une étude ultérieure.

C O N C L U S I O N

A la suite de cette étude, il est possible de dire que la fabrication des minigranules nus peut influencer la réalisation de leur enrobage : les différents facteurs étudiés dans un premier temps ont une action qui a pu être quantifiée et modélisée. Cette action s'exerce principalement sur la friabilité des minigranules nus et sur les rendements de tamisage et d'enrobage.

Dans un deuxième temps, une étude de l'optimisation de l'enrobage des minigranules nus a été entreprise. Les différentes variations apportées aux paramètres technologiques de l'enrobage, si elles modifient les rendements, n'altèrent pas la cinétique de libération du principe actif.

Les facteurs mis en jeu au cours de la fabrication peuvent influencer sur la facilité de production des minigranules et sur les rendements obtenus, mais dans tous les cas, les profils de dissolution sont dans les normes fixées.

Un optimum a pu être déterminé pour la fabrication des minigranules nus, et les variations possibles autour de cet optimum ont été calculées, permettant à l'industriel de connaître son environnement. En cas de problème lors de cette fabrication, les variations produites sur la qualité des minigranules nus n'entraînent pas de variations sur la qualité des minigranules enrobés, ce qui est fondamental pour le malade.

R E F E R E N C E S

B I B L I O G R A P H I Q U E S

- BATAILLE, B., BARRAU, J.-P., RAHMAN, L., LIGARSKI, K., JACOB, M., DURU, C., BAYLAC, G., PUECH, A. (1990). Optimisation de l'étape de sphéronisation dans la fabrication de granules à base de dérivés cellulosiques par extrusion-sphéronisation, *J. Pharm. Belg.* 45, 2, 125-130.
- BONIFACE, C., VERNIN, G., METZGER, J. (1987). Les diverses techniques d'analyse de données : principes, *Parfums, cosmétiques, arômes*, 73, 53-57.
- BOX, G.-E.-P., DRAPER, N.-R. (1987). Empirical model-building and response surfaces, Ed. WILEY, New-York, U.S.A..
- BOX, G.-E.-P., HUNTER, W.-G., HUNTER, J.-S. (1978). An introduction to design, data analysis, and model building, Ed. WILEY, New-York, U.S.A..
- BROSSARD, C. (1982). Principaux polymères utilisés en enrobage par film, *Labo-Pharma - Probl. Techn.*, 30, 317, 75-85.
- BROSSARD, C., LEFORT DES YLOUSES, D. (1984). Prolongation d'action pour la voie orale par des techniques de macroenrobage par film, *Labo-Pharma - Prob. Techn.*, 32, 348, 857-871.
- CUINÉ, A. (1987). Extrusion-Sphéronisation, *Symposium Capsugel Sphéroïdes et voie orale*, 23-27.
- DRAPER, N., SMITH, H. (1981). Applied regression analysis, second edition, Ed. WILEY, New-York, U.S.A..

FENEUILLE, D., MATHIEU, D., PHAN-TAN-LUU, R. (1983). Méthodologie de la recherche expérimentale : étude des surfaces de réponse. Publication du "Laboratoire de prospective réactionnelle et d'analyse de l'information" Aix-en-Provence, France.

FMC Corporation. Avicel PH, Documentation technique, Philadelphie, Etats-Unis.

GAYOT, A., LAFAILLE, B., LETERME, P., BAUME, B., TRAISNEL, M. (1985). Essais de fabrication de granules et globules inertes à usage homéopathique par extrusion ou extrusion-découpe et sphéronisation, S.T.P. Pharma, 1, 3, 189-193.

GOUPY, J. (1988). La méthode des plans d'expériences, Ed. DUNOD.

HARRISSON, P.-J., NEWTON, J.-M., ROWE, R.-C. (1985). Flow defects in wet powder mass extrusion, J. Pharm. Pharmacol., 37, 81-83.

LAFAILLE, B., GAYOT, A., TRAISNEL, M., BOIRON, J., ABECASSIS, J., BAUME, B. (1983). Fabrication des microgranules et granules : matières premières et instrumentation, A.P.G.I., 3, 215-220.

LAGUNA, O., LUONG T.-T., DUCHÊNE, D., SEILLER, M. (1975).. L'enrobage par films : filmogènes et plastifiants, R. Sci. Techn. pharm. 4, 2, 91-99.

LEFORT DES YLOUSES, D., BROSSARD, C. (1987). Techniques d'obtention et d'enrobage des minigranules, Symposium Capsugel Sphéroïdes et voie orale, 7-21.

LÖVGREN, K., LUNDBERG, P.-J. (1989). Determination of sphericity of pellets prepared by extrusion-spheronization and the impact of some process parameters, Drug development and industrial pharmacy, 15, (14-16), 2375-2392.

- MALINOWSKI, H.-J., SMITH, W.-E. (1974). Effects of spheronization process variables on selected tablet properties, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63, 2, 285-288.
- MALINOWSKI, H.-J., SMITH, W.-E. (1975). Use of factorial design to evaluate granulations prepared by spheronization, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64, 10, 1688-1692.
- MEHTA, A.-M. (1988). Scale-up considerations in the fluid-bed process for controlled-released products, *Pharmaceutical Technology*, 46-52.
- MOATTI, C. (1973). La fabrication de particules sphériques par extrusion et sphéronisation, *R. Sci. Techn. pharm.*, 2, 7, 341-345.
- PORTE, C., DEBREUILLE, W., DELACROIX, A. (1984). La méthode simplex et ses dérivées : application à l'optimisation dans le laboratoire de développement en chimie, *L'actualité chimique*, 45-54.
- PORTER, S.-C. (1989). Controlled-release film coatings based on ethylcellulose, *Drug development and industrial pharmacy*, 15, (10), 1495-1521.
- PHARMACOPEE FRANCAISE Xe édition (1990). Sphéroïdes médicamenteux.
- REYNOLDS, A.-D. (1970). A new technique for the production of spherical particles, *Manufacturing chemist & aerosol news*, 40-43.
- WEHRLÉ, P., NOBELIS, P., STAMM, A. (1989). Principales méthodes d'optimisation employées en génie pharmaceutique : les méthodes exploratoires, *S.T.P. Pharma*, 5, (6/7), 481-489.

WEHRLÉ, P., NOBELIS, P., STAMM, A. (1989). Principales méthodes d'optimisation employées en génie pharmaceutique : les méthodes d'optimisation proprement dites, S.T.P. Pharma, 5, (10), 661-673.

WOODRUFF, C.-W., NUESSELE, N.-O. (1972). Effect of processing variables on particles obtained by extrusion-spheronization processing, Journal of Pharmaceutical Sciences, 61, 5, 787-790.

A N N E X E S

1. TABLEAUX

MATRICE DU PLAN FACTORIEL

numéro de l'expérience	Q (ml)	T (s)	G (mm)
1	1200	30	0.9
2	1400	30	0.9
3	1200	120	0.9
4	1400	120	0.9
5	1200	30	1
6	1400	30	1
7	1200	120	1
8	1400	120	1

facteur 1 = Q = quantité de liquide de mouillage (eau purifiée)

facteur 2 = T = temps de granulation

facteur 3 = G = diamètre des orifices de la grille d'extrusion

Tableau I : matrice des expériences du plan factoriel.

RESULTATS SUR LES MINIGRANULES NUS

TEST	NUMERO D'EXPERIENCE							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Rendement tamisage (%)	97.34	99.00	98.05	97.39	93.40	96.30	96.30	90.20
Ecoulement (s)	10.3	11.5	10.0	12.0	11.7	11.9	10.4	12.6
V 10 (ml)	137	140	143	145	150	140	140	146
Tassement (ml)	4	6	6	5	10	4	7	6
Diamètre moyen (μ m)	828	908	844	913	937	1029	924	1029
Friabilité (%)	4.8	2.5	3.6	7.1	3.9	1.5	1.9	5.4

Tableau II : résultats de tests effectués sur les minigranules nus.

RESULTATS SUR LES MINIGRANULES ENROBES

TEST	NUMERO D'EXPERIENCE							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Rendement enrobage (%)	74.9	81.8	75.3	70.9	57.5	86.9	67.7	69.8
Dosage (%)	93.8	99.3	96.3	92.8	86.3	98.3	90.5	94.3
Rendement tamisage (%)	74	70	83	70	85	93.5	86.5	84.5
Kd (h-1)	0.087	0.080	0.095	0.084	0.071	0.072	0.063	0.060

Tableau III : résultats des tests effectués sur les minigranules enrobés.

EXTRUSION

TEST	NUMERO D'EXPERIENCE							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Déchets extrudeur (%)	8.92	8.84	8.52	8.56	5.80	5.96	5.16	4.92
Valeurs Quartel (ampères)	0.321	0.244	0.337	0.242	0.320	0.229	0.321	0.242

Valeur Quartel = Consommation maximale du moteur de l'extrudeur enregistrée par le dispositif Quartel.

Tableau IV : valeurs concernant l'extrusion.

POROSITE

	NUMERO D'EXPERIENCE							
	1	2	3	4	5	6	7	8
VTI cm ³ /g	0.288	0.291	0.284	0.233	0.267	0.200	0.214	0.279
ATP m ² /g	0.38	1.30	3.36	11.47	0.37	15.38	10.14	1.71
Dv g/cm ³	0.953	0.970	1.015	1.079	0.982	1.111	1.106	0.977
Dr g/cm ³	1.313	1.351	1.427	1.440	1.330	1.429	1.449	1.344
P %	27.4	28.2	28.9	25.1	26.2	22.3	23.7	27.3

VTI = volume total d'intrusion

ATP = aire totale des pores

Dv = densité vrac

Dr = densité réelle

P = porosité totale

Tableau V : résultats des tests de porosité effectués sur les minigranules nus.

MATRICE DU SIMPLEX

Paramètres	NUMERO D'EXPERIENCE				
	10	11	12	13	14
Quantité d'air (%)	50	60	55	55	55
P pulv. (bars)	2	2	3	2.33	2.33
Débit solution (t/min)	25	25	25	30	26.25
Temp. enrobage (°C)	36	36	36	36	40

Tableau VI : coordonnées des points expérimentaux pour le
SIMPLEX (optimisation de l'enrobage).

RESULTATS DES ENROBAGES

TEST	NUMERO D'EXPERIENCE				
	10	11	12	13	14
Rendement enrobage (%)	81.5	80.3	79.1	80.0	78.4
Dosage (%)	98.5	98.5	98.5	99.0	98.3
Rendement tamisage (%)	50	75	84	70	82
Kd (h-1)	0.0743	0.0653	0.0678	0.0735	0.0689

Tableau VII : résultats des essais d'enrobage.

CORRESPONDANCES LOT-EXPERIENCE

EXPERIENCE	LOT	
	nu	enrobé
1	90B026	90B078
2	90A076	90B054
3	90B027	90B085
4	90A078	90B061
5	90A032	90A098
6	90A054	90A109
7	90A055	90A114
8	90A050	90B002
9	90C053	90D010
10	90D058	90E028
11	90D058	90E062
12	90D058	90E068
13	90D058	90E035
14	90D058	90E081

Tableau VIII : correspondance entre les numéros de lot et les numéros d'expérience.

RESULTATS DU POINT 9

tests sur les minigranules nus :

- Rendement de tamisage	=	98.60	%
- Ecoulement	=	11	s
- V 10	=	140	ml
- Tassement	=	5	ml
- Diamètre moyen	=	966	μm
- Friabilité	=	4.3	%

Porosité :

- volume total d'intrusion	=	0.217	cm^3/g
- aire totale des pores	=	9.63	m^2/g
- densité vrac	=	1.104	g/cm^3
- densité réelle	=	1.451	g/cm^3
- porosité	=	23.9	%

tests sur les minigranules enrobés :

- Rendement d'enrobage	=	65.7	%
- Dosage	=	93.1	%
- Rendement de tamisage	=	71.5	%
- Kd	=	0.070	h^{-1}

Tableau IX : résultats des tests effectués sur les minigranules de l'expérience 9

2. FIGURES

MINIGRANULES 0.9 MM

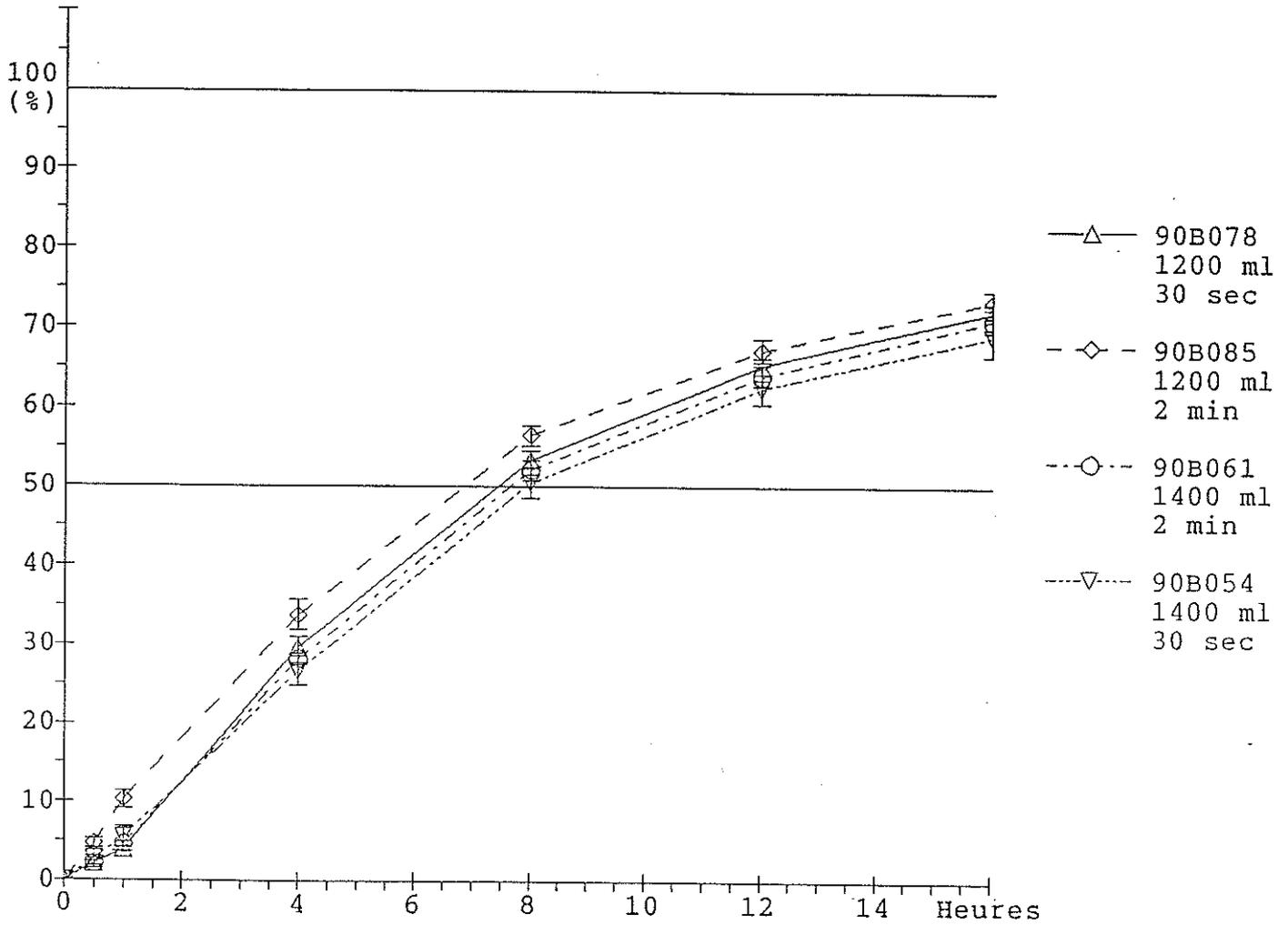


Figure 7 : cinétiques de dissolution des minigranules extrudés sur grille de 0.9 mm.

Pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps.

- Expérience 1 : 90B078
- " 2 : 90B054
- " 3 : 90B085
- " 4 : 90B061

MINIGRANULES 1.0 MM

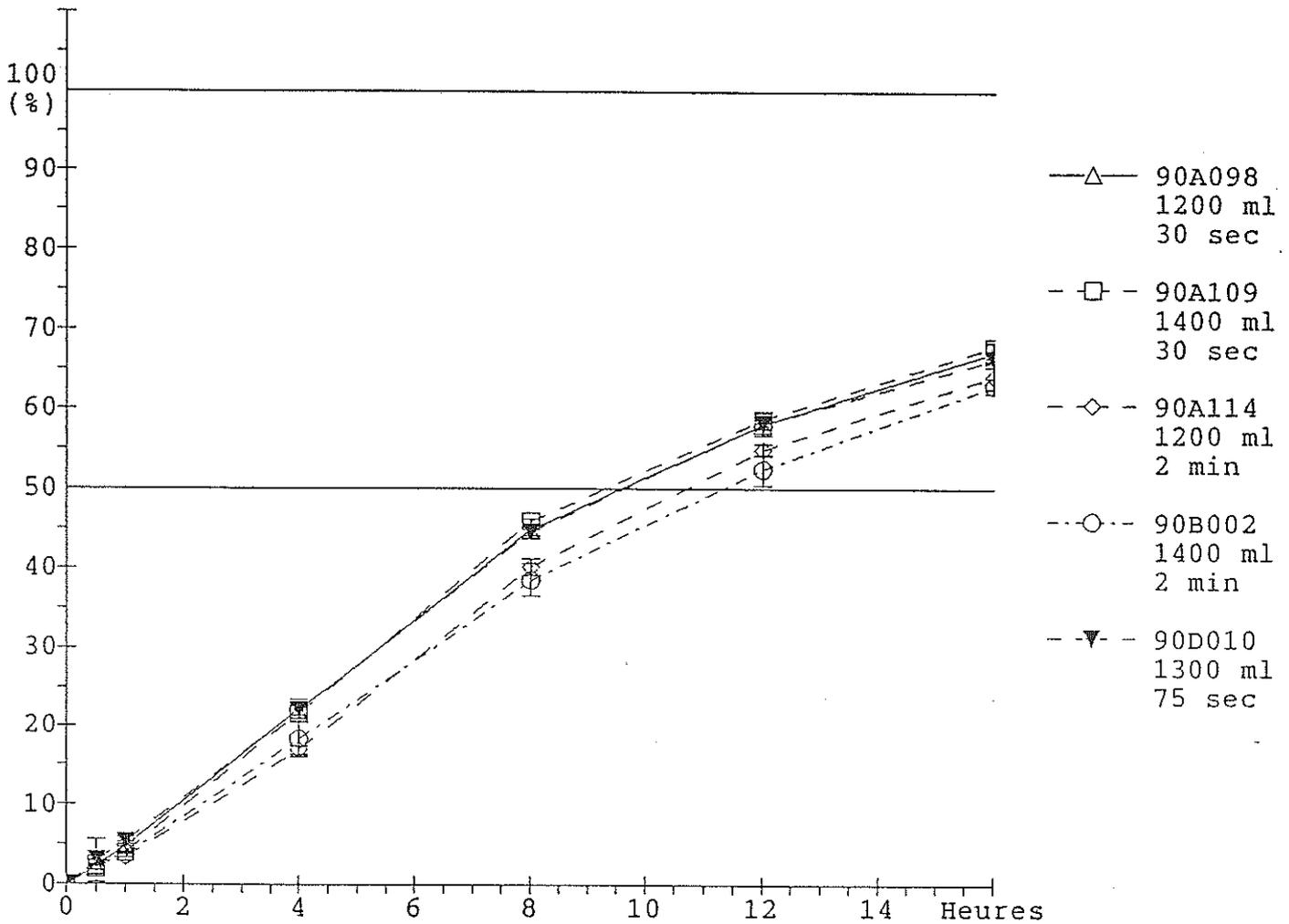


Figure 8 : cinétiques de dissolution des minigranules extrudés sur grille de 1 mm.

Pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps.

- Expérience 5 : 90A098
- " 6 : 90A109
- " 7 : 90A114
- " 8 : 90B002
- " 9 : 90D010

MINIGRANULES - SIMPLEX

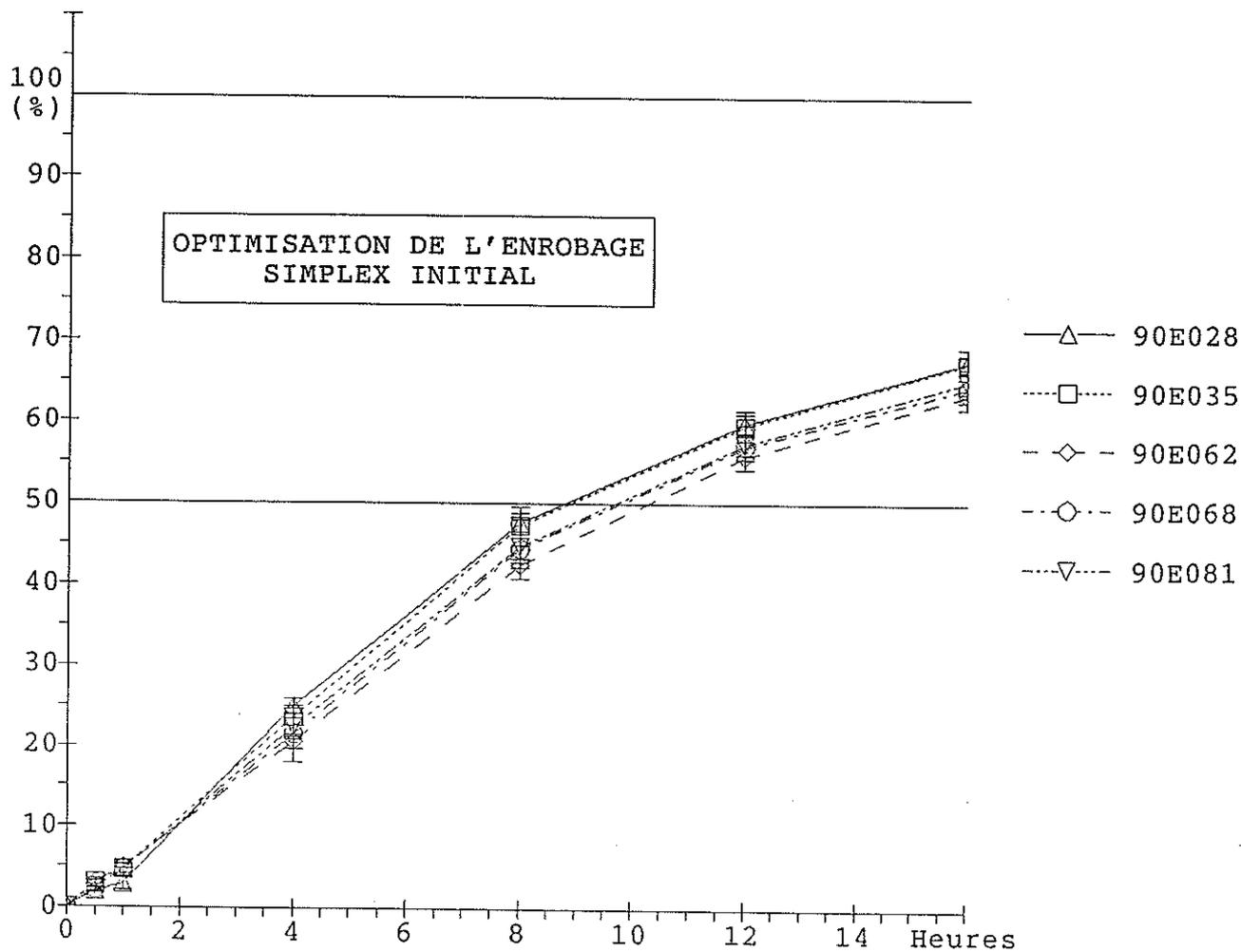


Figure 9 : cinétiques de dissolution des minigranules des expériences 10 à 14.

Pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps.

Expérience 10	: 90E028
" 11	: 90E062
" 12	: 90E068
" 13	: 90E035
" 14	: 90E081

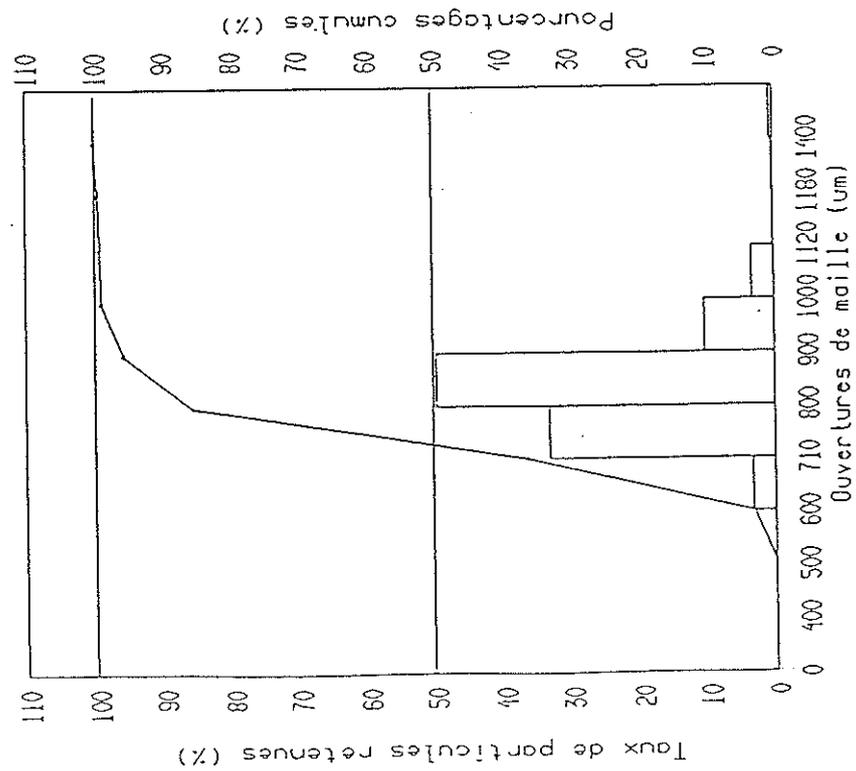
AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°908026

TEST N°3



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°908026

TEST N°4

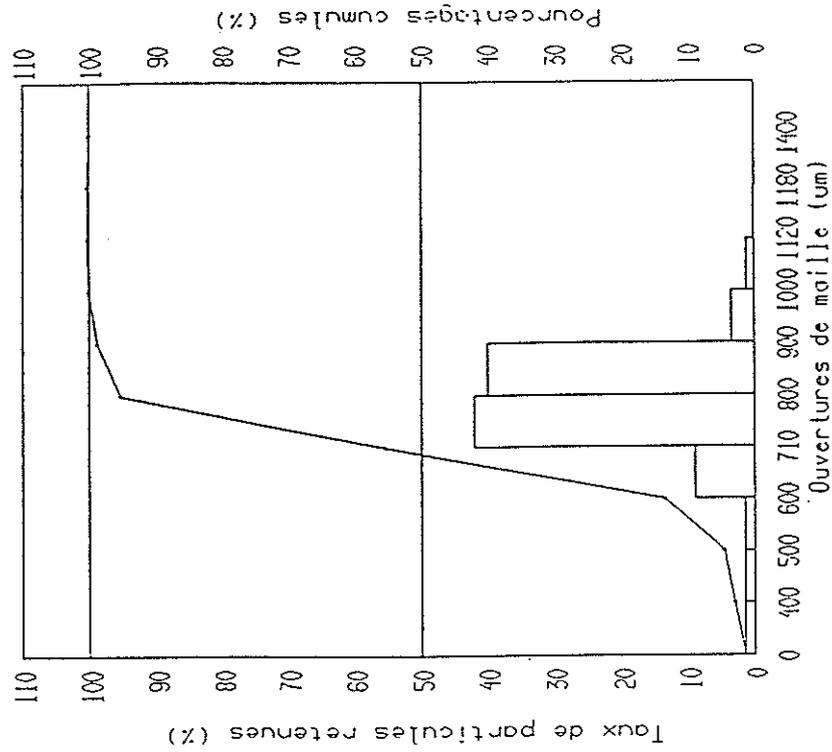


Figure 10 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 1

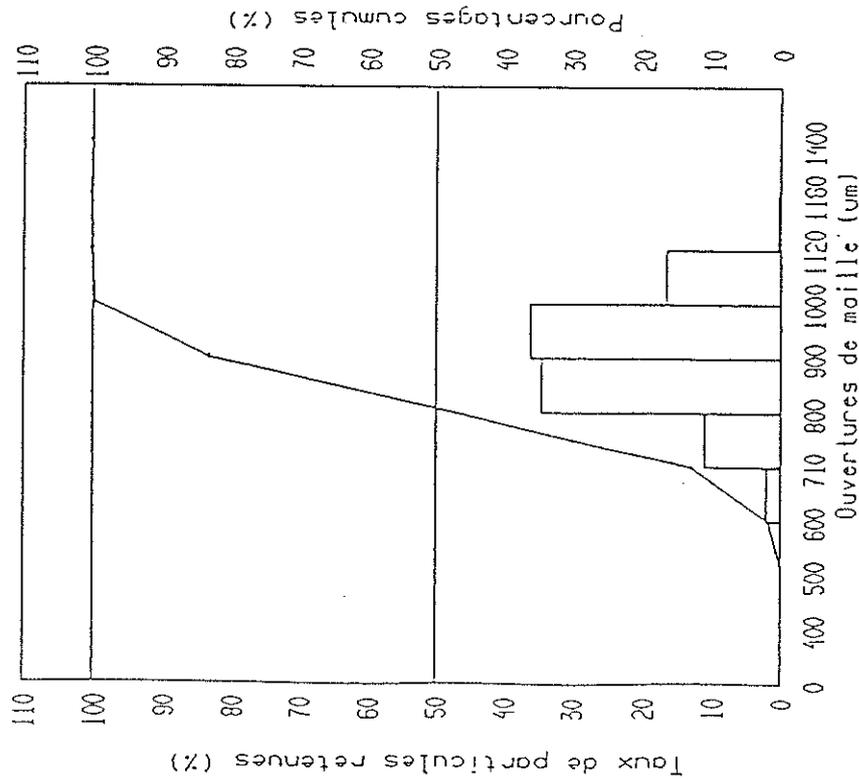
AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°90A076

TEST N°3



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°90A076

TEST N°4

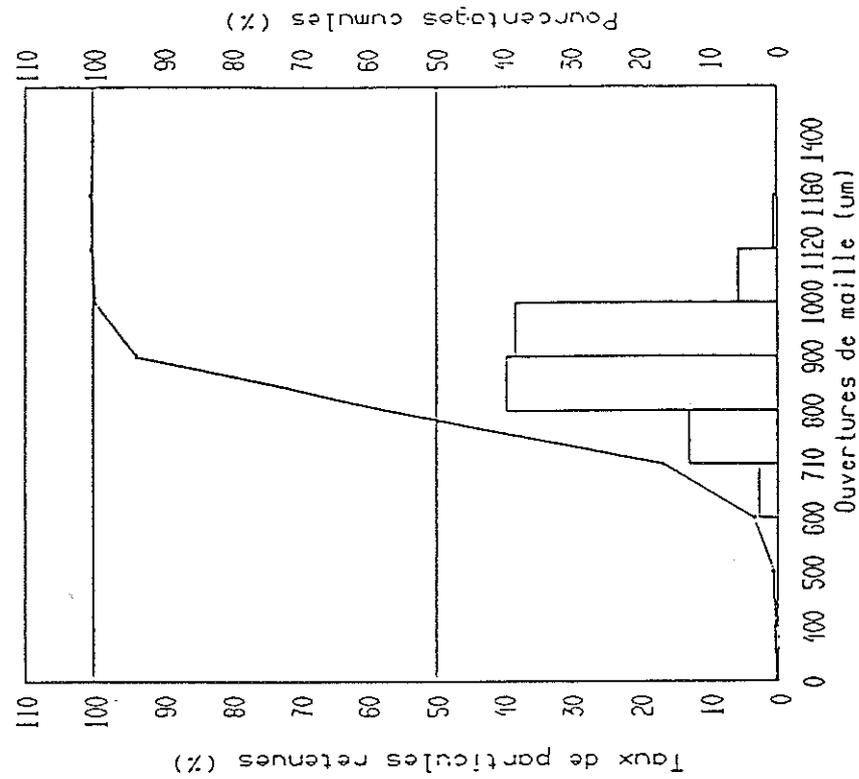


Figure 11 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 2

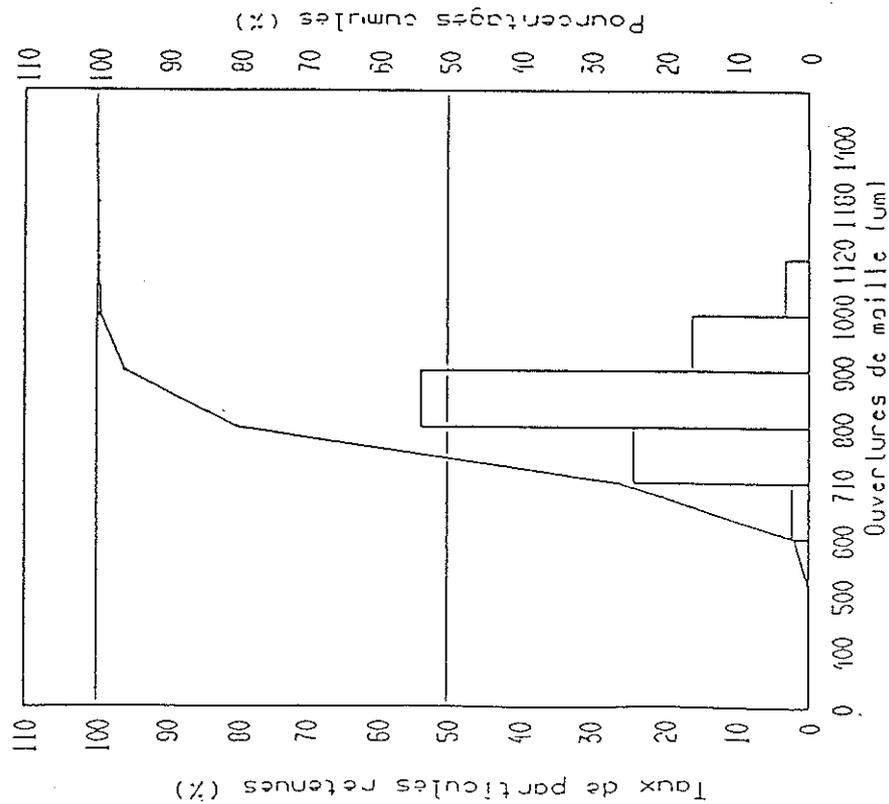
AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°90B027

TEST N°3



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°90B027

TEST N°4

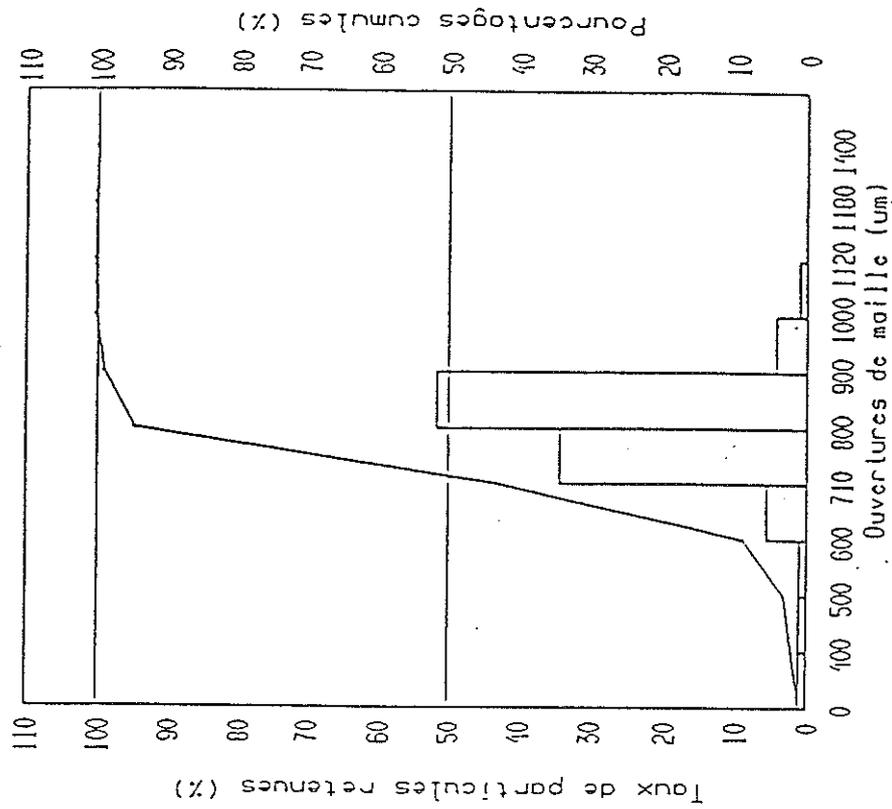


Figure 12 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 3

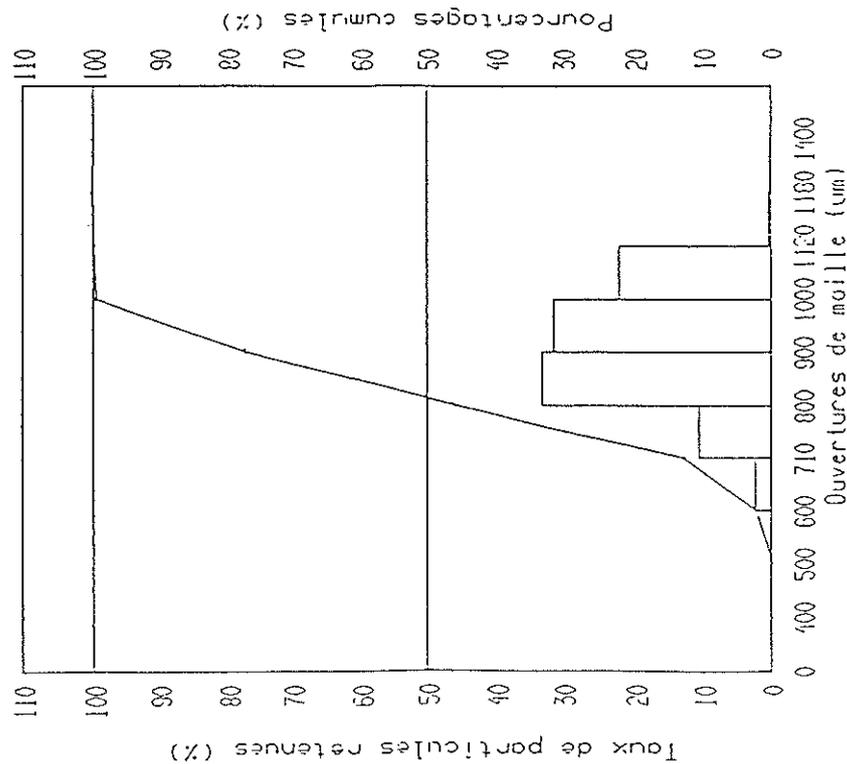
AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N° 90A078

TEST N° 3



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N° 90A078

TEST N° 4

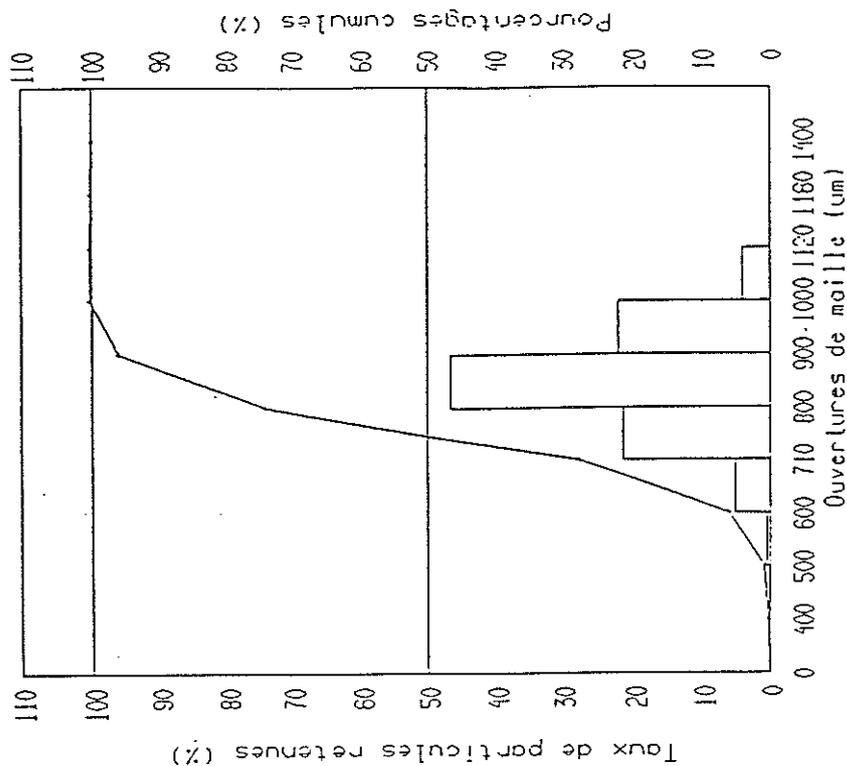


Figure 13 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 4

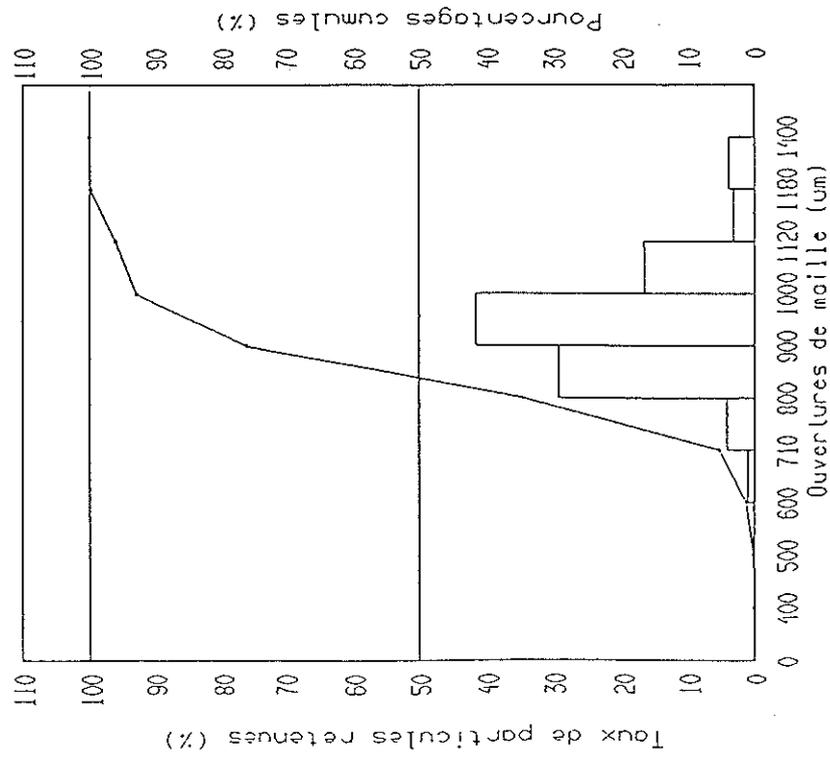
AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N° 90A032

TEST N° 6



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N° 90A032

TEST N° 5

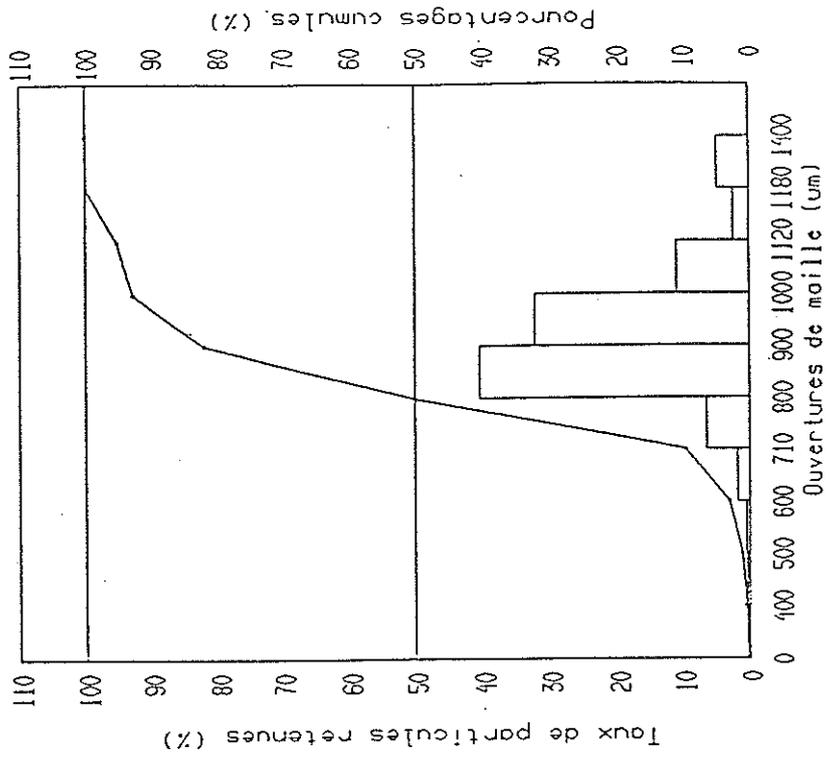


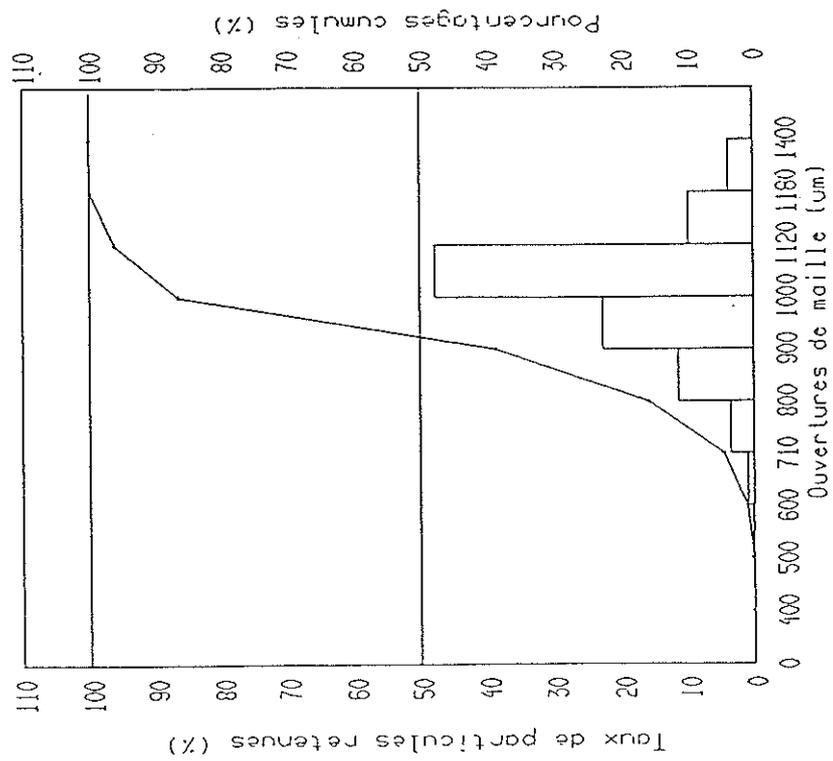
Figure 14 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 5

AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION LOT N° 90A051

TEST N° 5



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION LOT N° 90A051

TEST N° 6

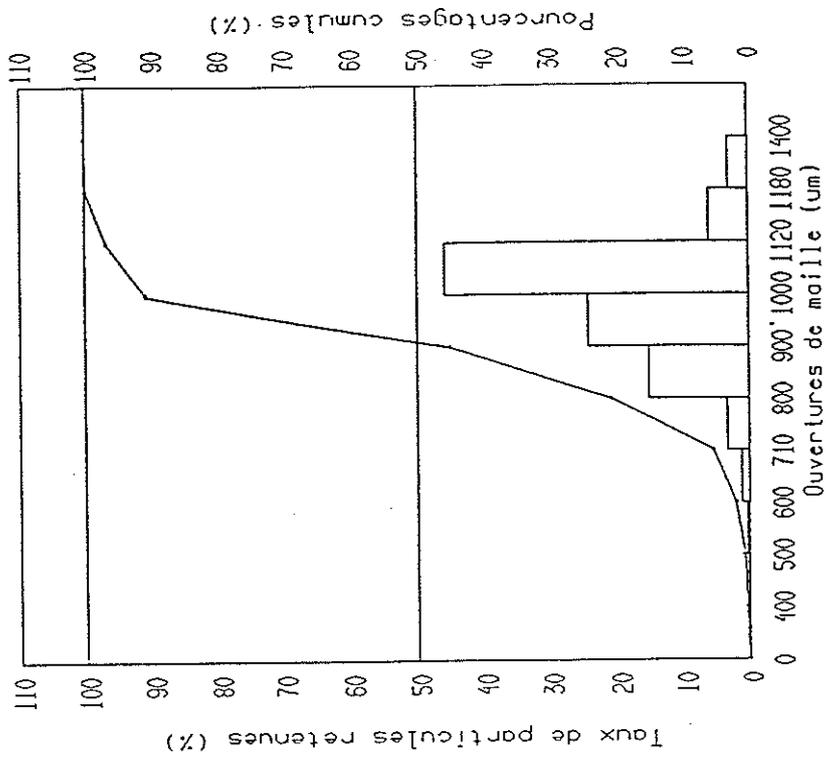


Figure 15 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 6

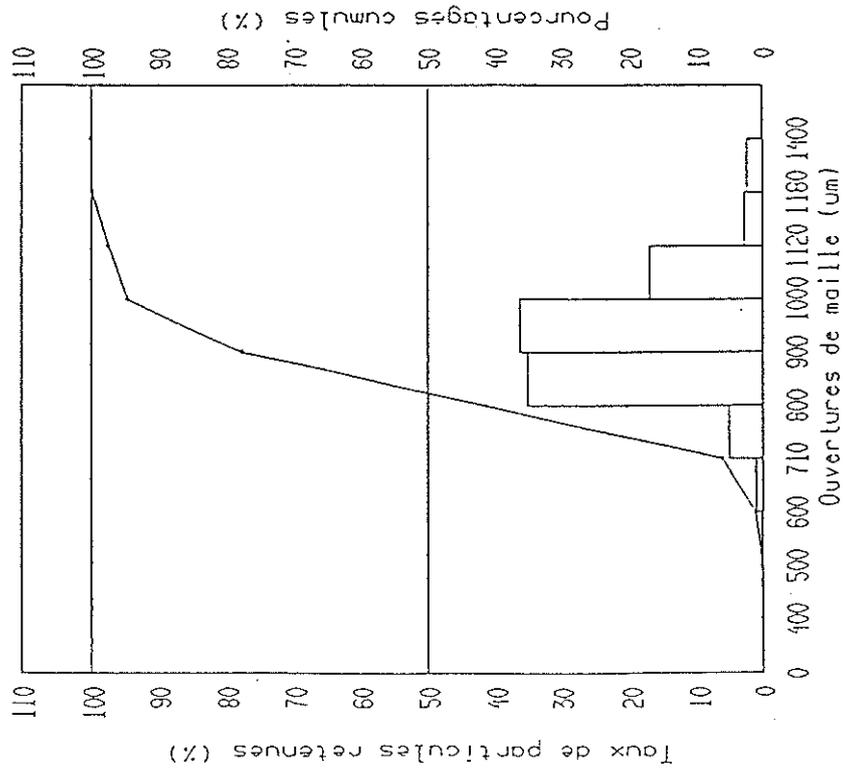
AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°90A055

TEST N°4



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION

LOT N°90A055

TEST N°5

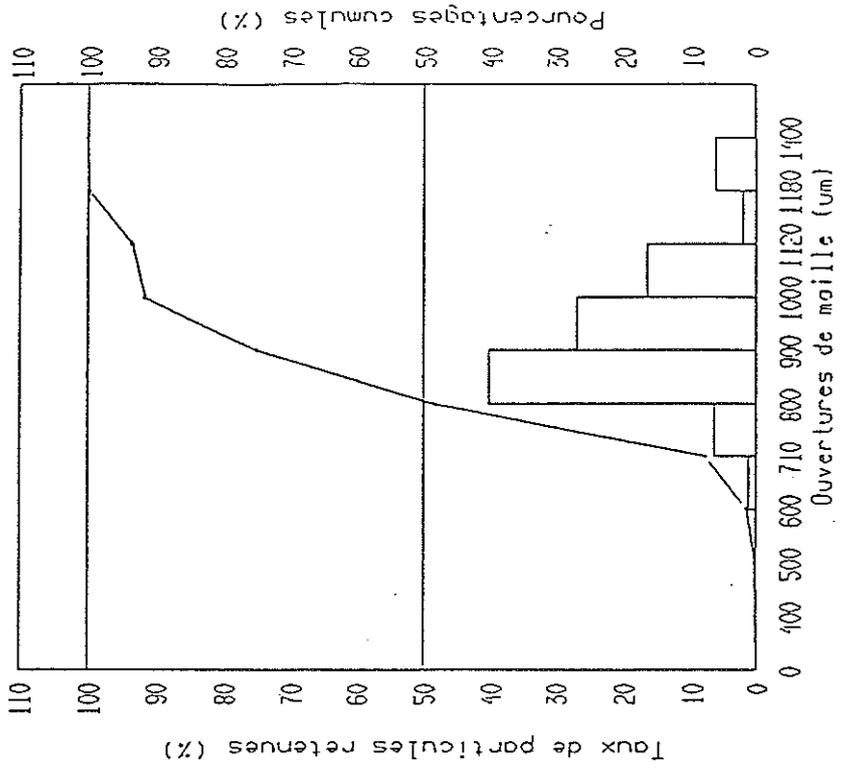


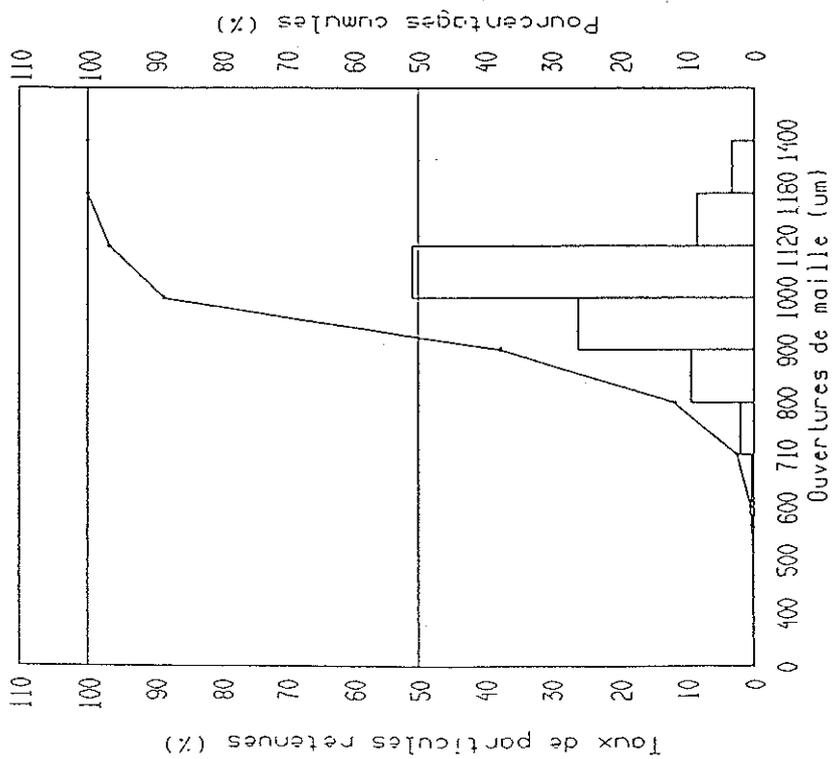
Figure 16 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 7

AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION LOT N° 90A050

TEST N° 8



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
REPARTITION GRANULOMETRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION LOT N° 90A050

TEST N° 9

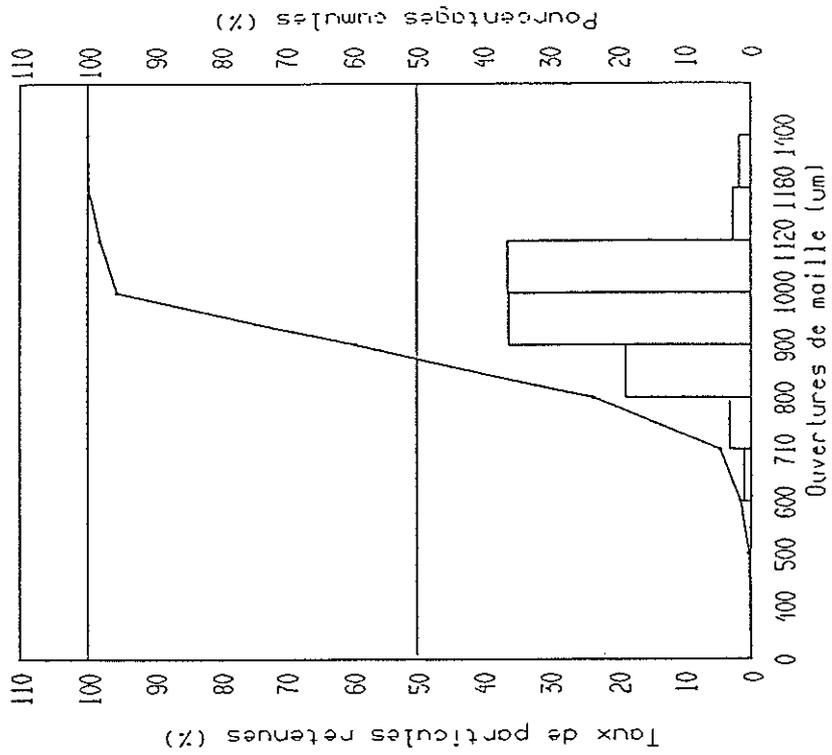


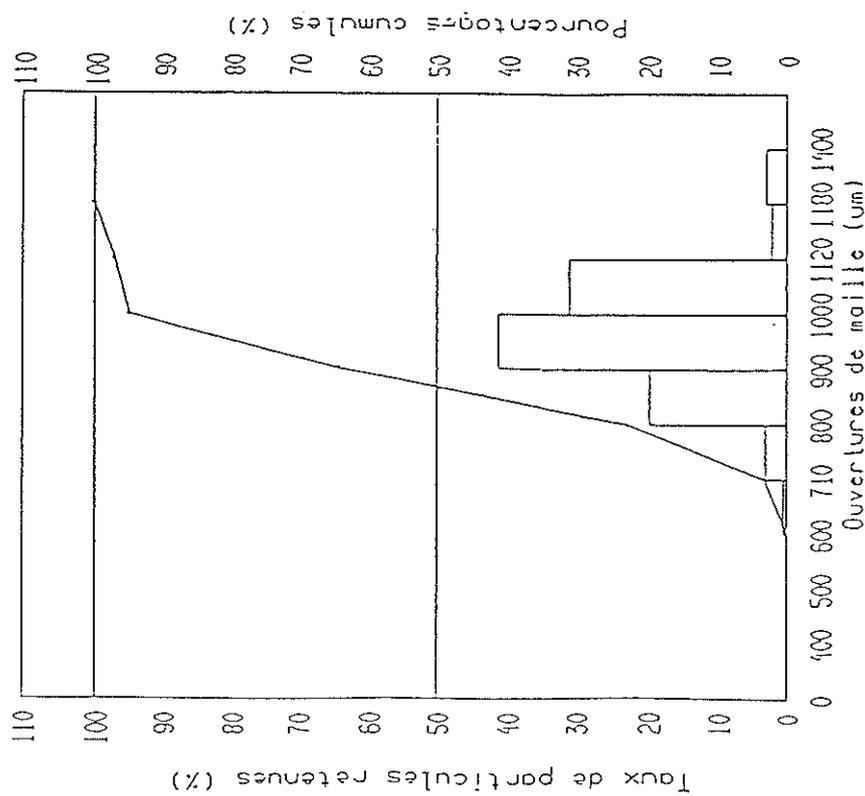
Figure 17 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 8

AVANT friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION LOT N°90C053

TEST N°3



APRES friabilité

RELEVÉ DE CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION
RÉPARTITION GRANULOMÉTRIQUE

DOSSIER DE FABRICATION LOT N°90C053

TEST N°4

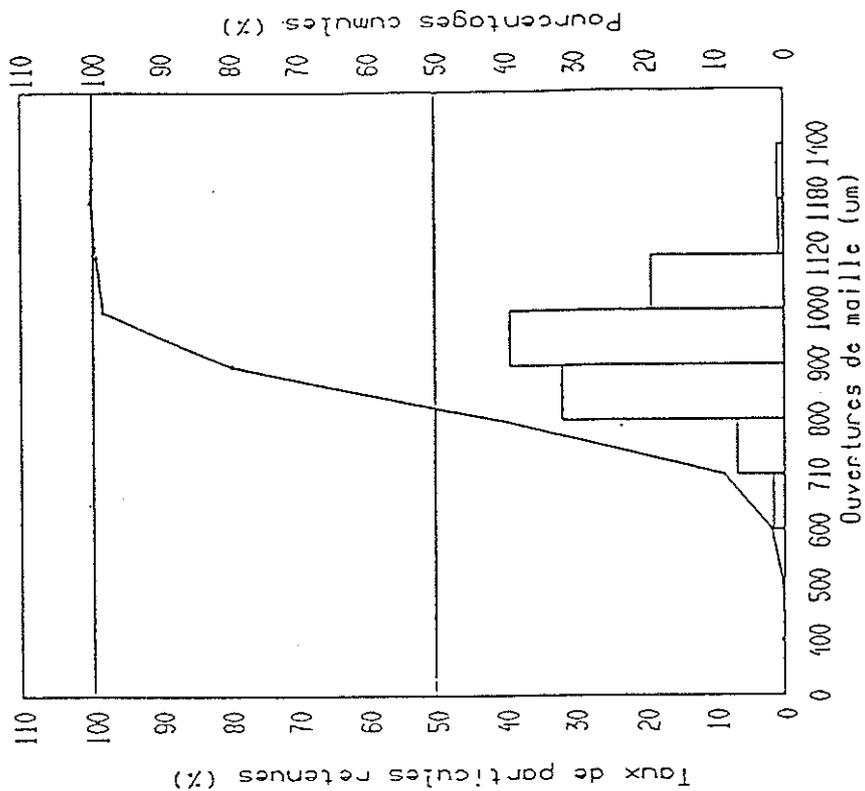


Figure 18 : histogrammes des répartitions granulométriques de l'expérience 9

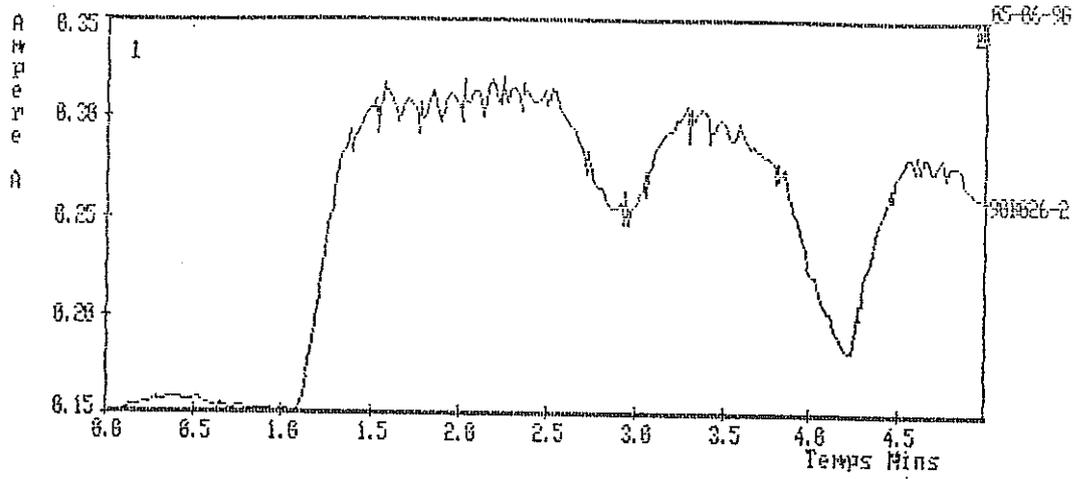


Figure 19 : expérience 1

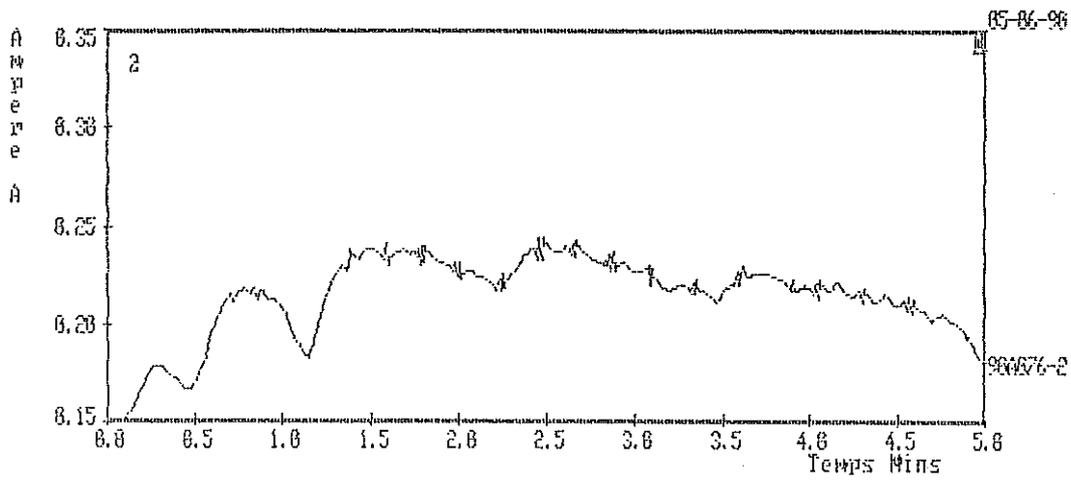


Figure 20 : expérience 2

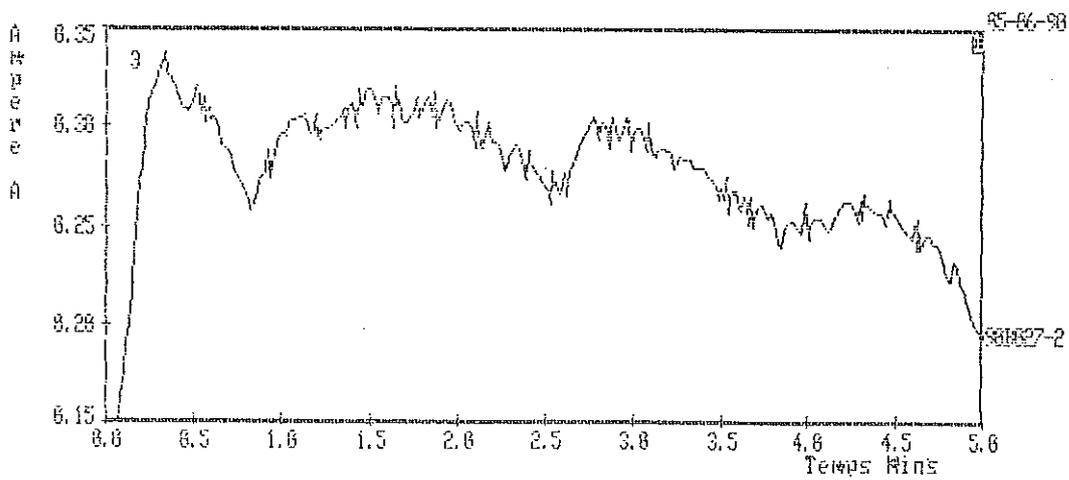


Figure 21 : expérience 3

Figures 19, 20 et 21 : consommation électrique de l'extrudeur en fonction du temps

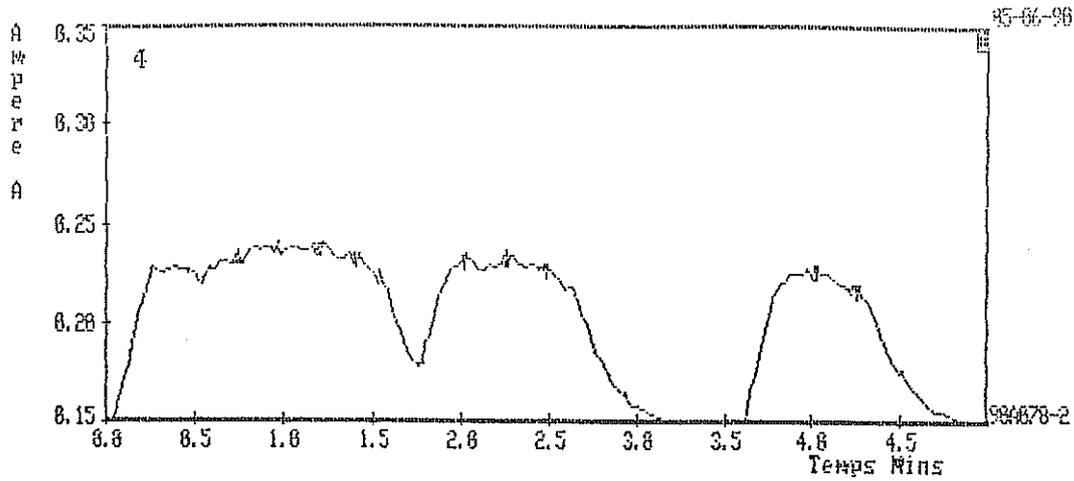


Figure 22 : expérience 4

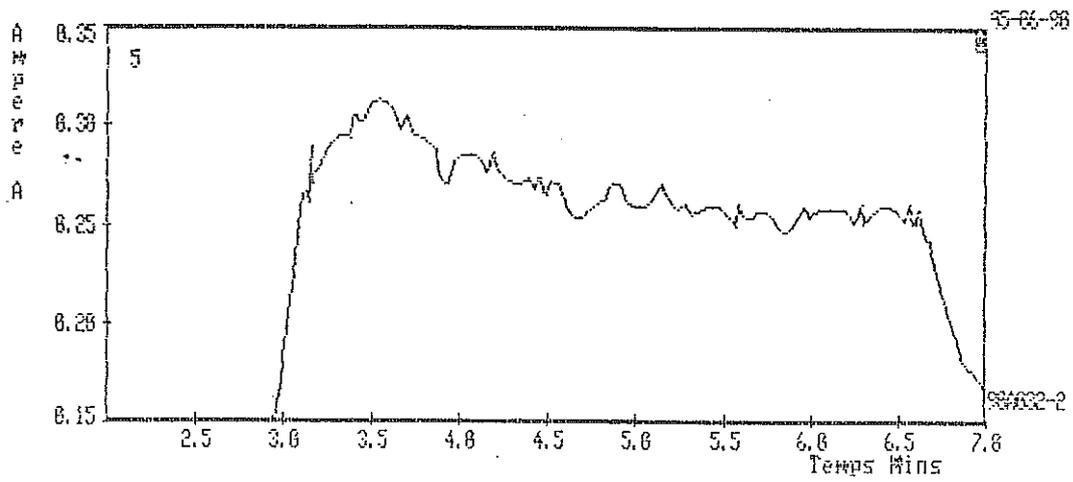


Figure 23 : expérience 5

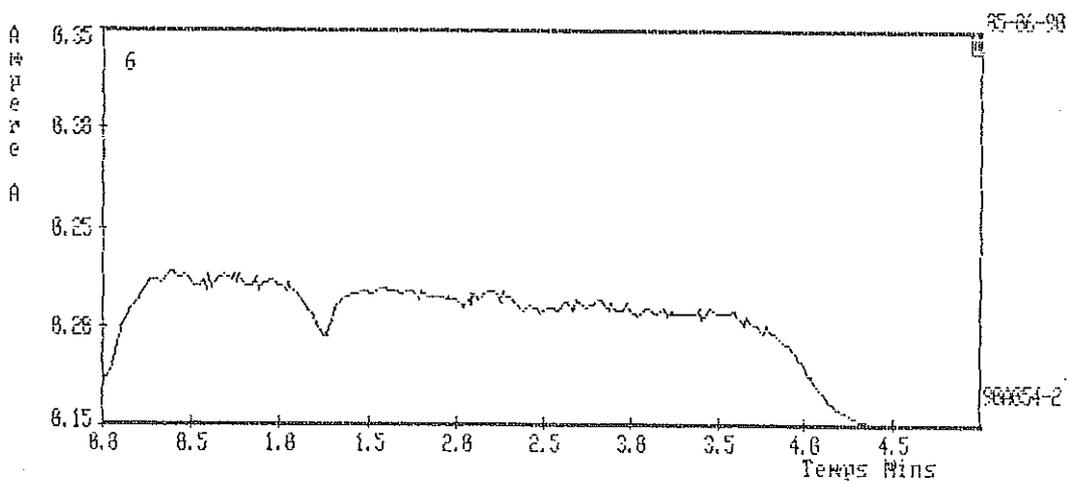


Figure 24 : expérience 6

Figures 22, 23 et 24 : consommation électrique de l'extrudeur en fonction du temps

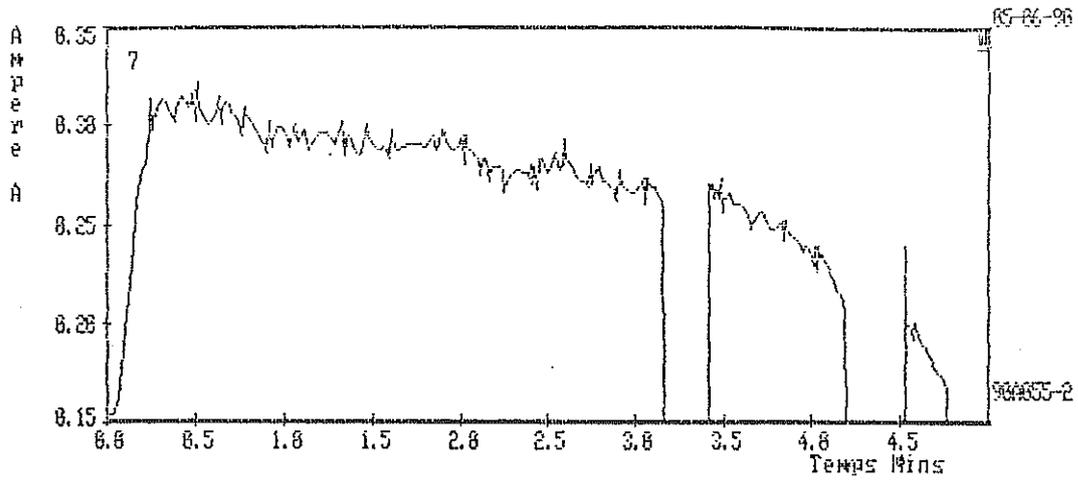


Figure 25 : expérience 7

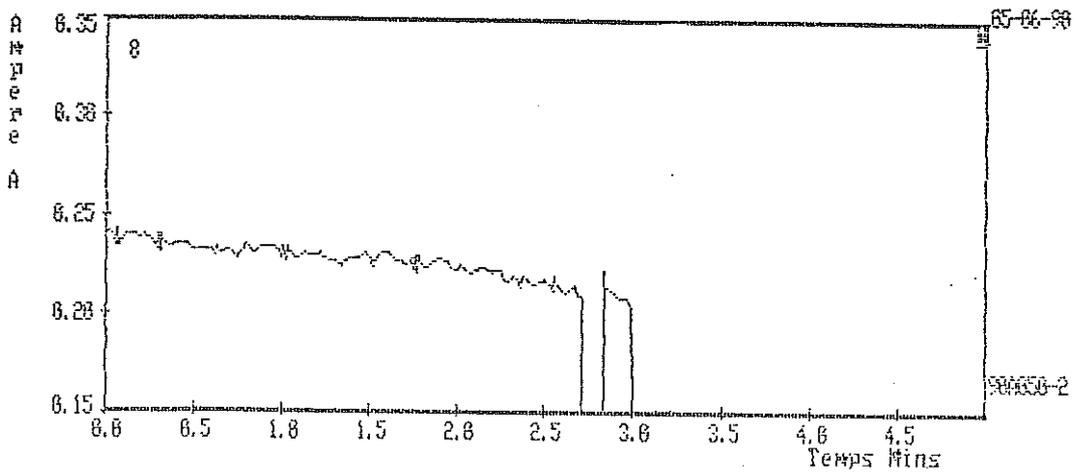


Figure 26 : expérience 8

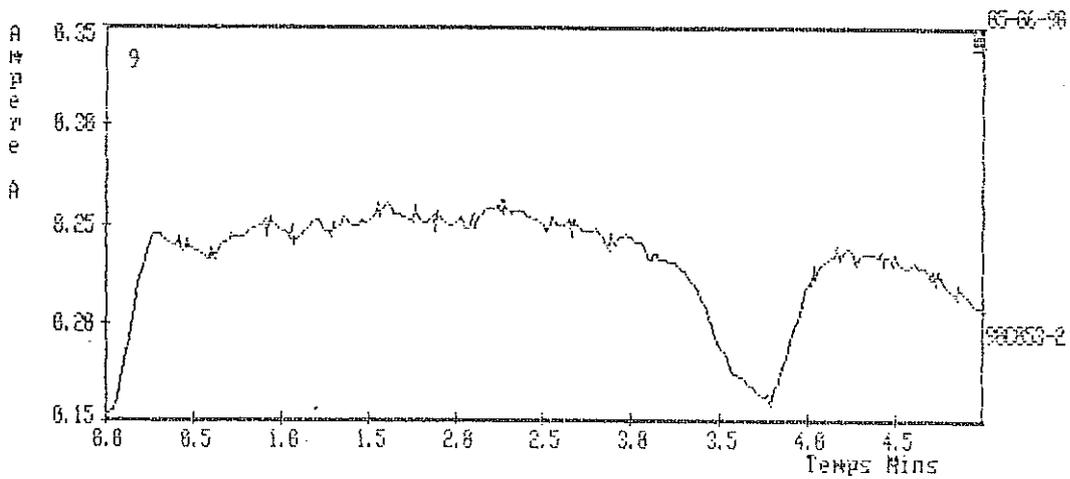


Figure 27 : expérience 9

Figures 25, 26 et 27 : consommation électrique de l'extrudeur en fonction du temps.

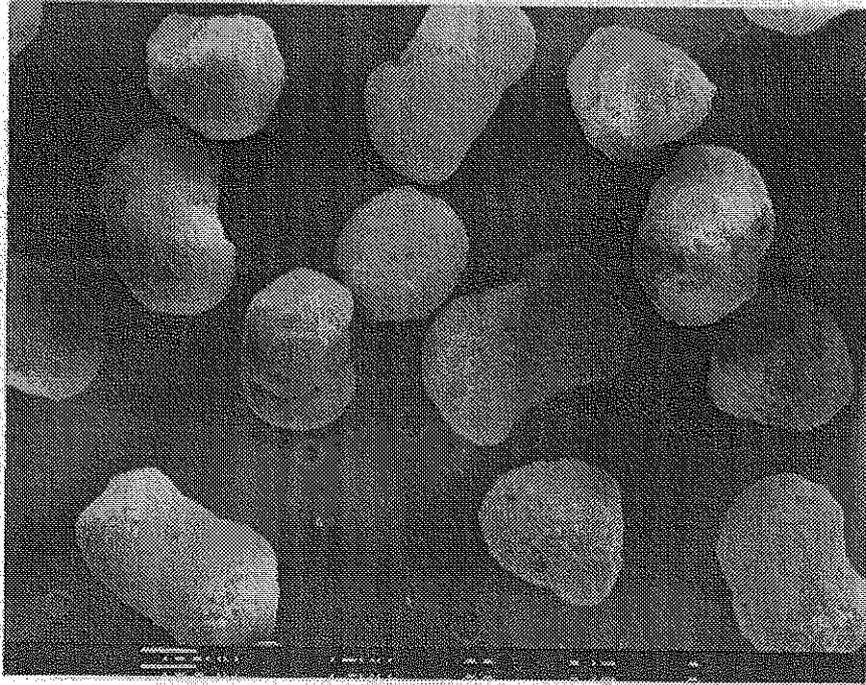


Figure 28 : minigranules nus de l'expérience 1 vus par
microscopie électronique à balayage (x 18).

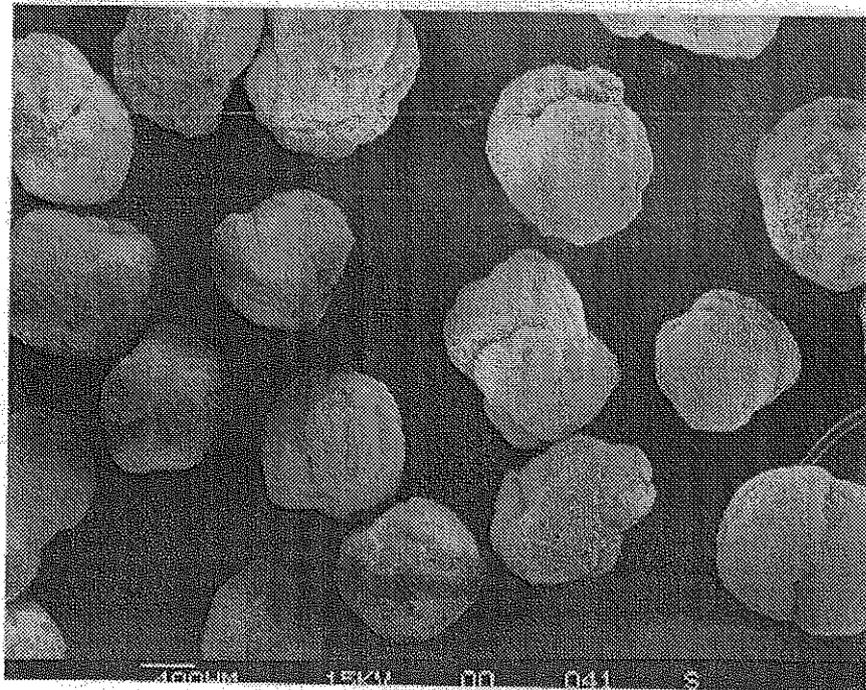


Figure 29 : minigranules nus de l'expérience 2 vus par
microscopie électronique à balayage (x 18).

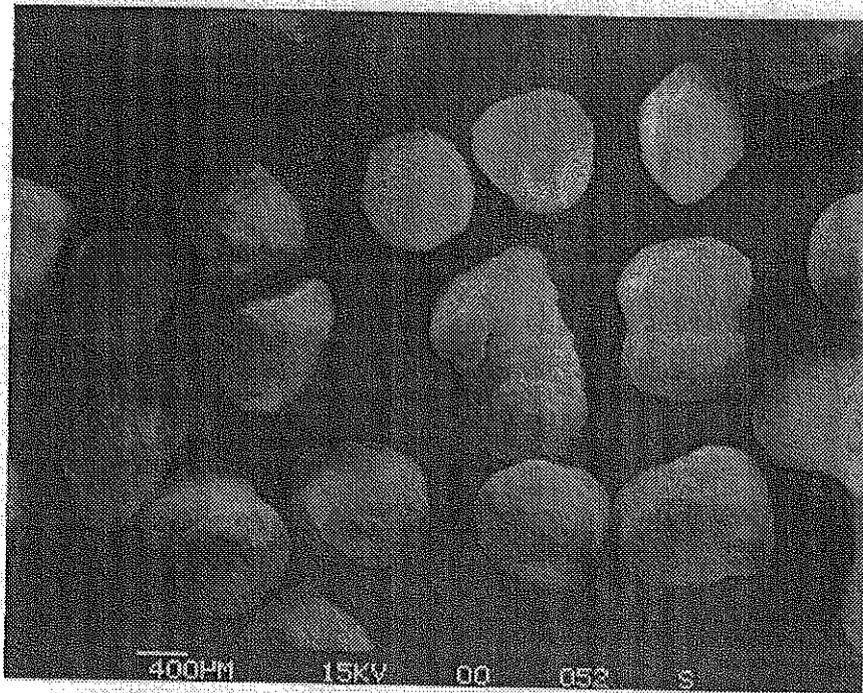


Figure 30 : minigranules nus de l'expérience 3 vus par microscopie électronique à balayage (x 18).

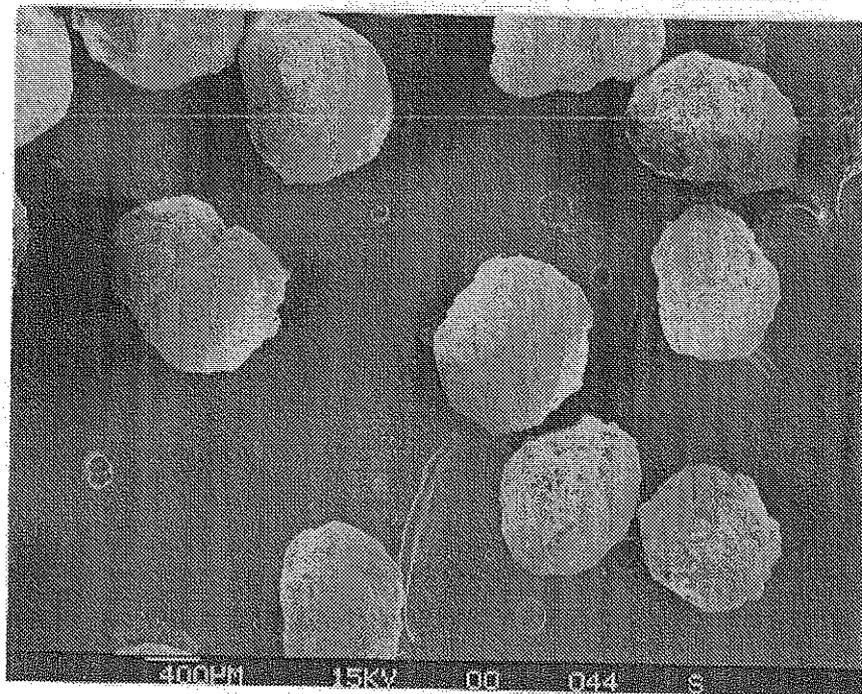


Figure 31 : minigranules nus de l'expérience 4 vus par microscopie électronique à balayage (x 18).

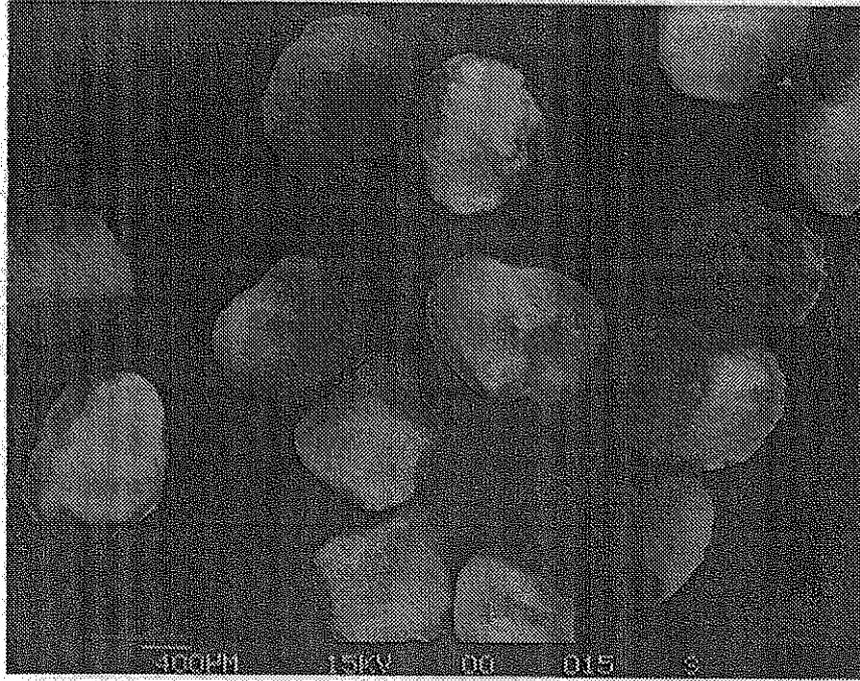


Figure 32 : minigranules nus de l'expérience 5 vus par
microscopie électronique à balayage (x 18).

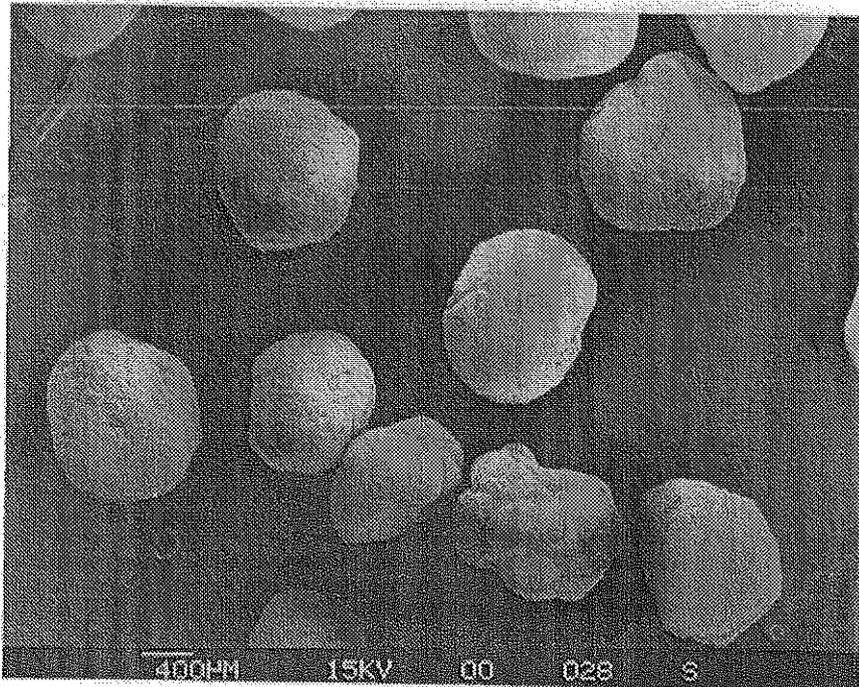


Figure 33 : minigranules nus de l'expérience 6 vus par
microscopie électronique à balayage (x 18).

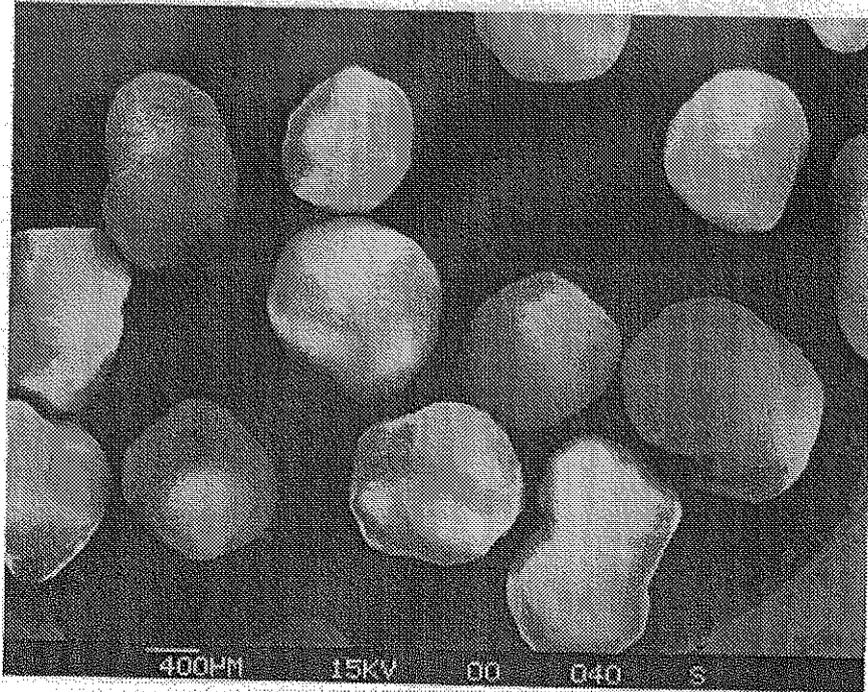


Figure 34 : minigranules nus de l'expérience 7 vus par
microscopie électronique à balayage (x 18).

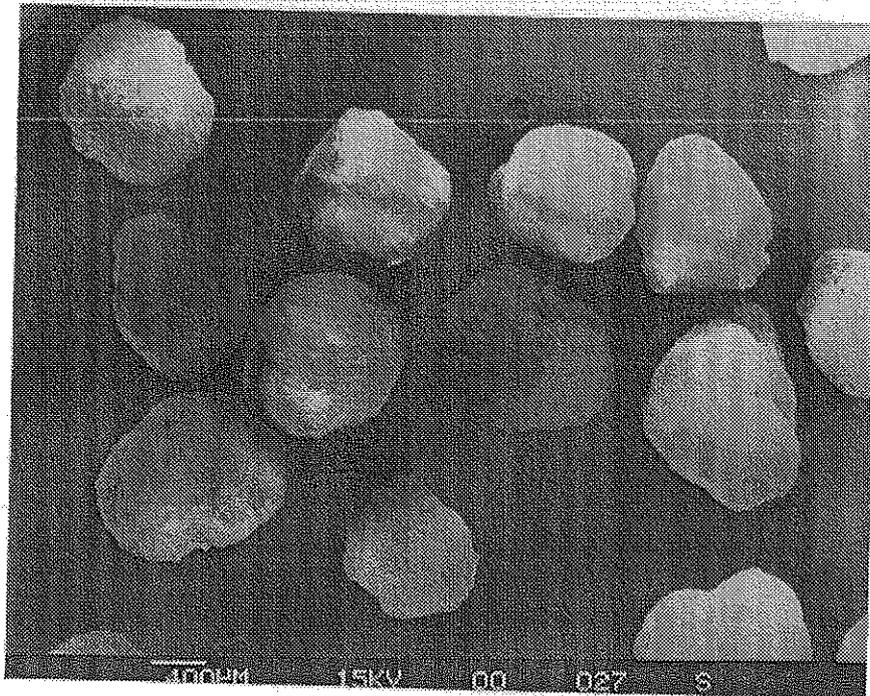


Figure 35 : minigranules nus de l'expérience 8 vus par
microscopie électronique à balayage (x 18).

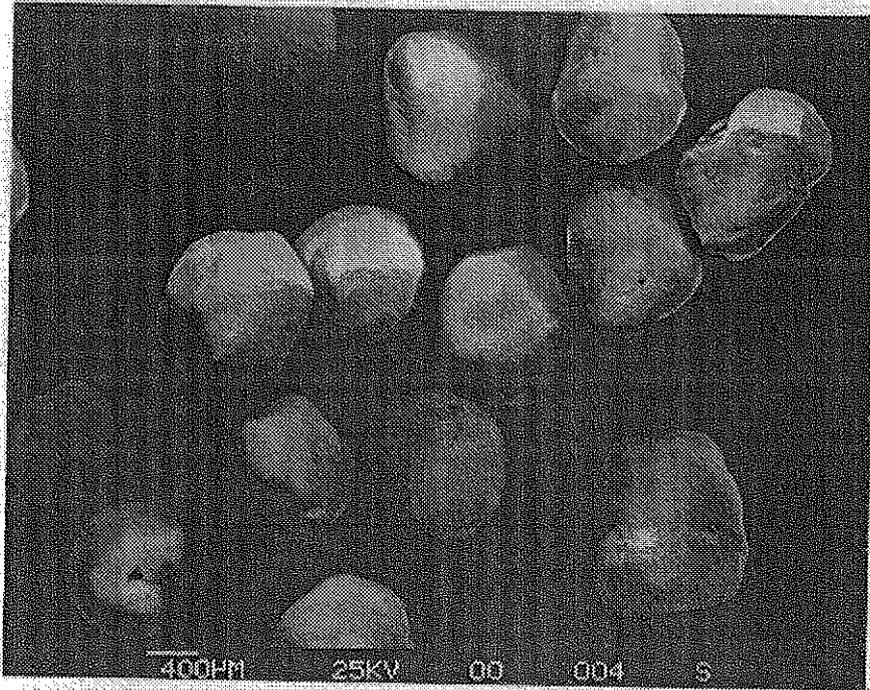


Figure 36 : minigranules nus de l'expérience 9 vus par microscopie électronique à balayage (x 18).

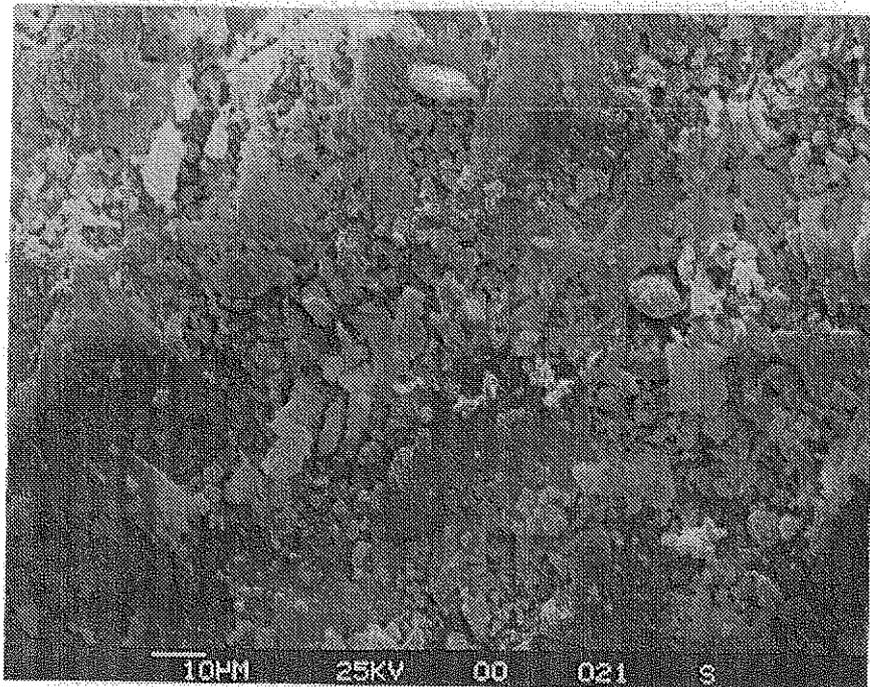


Figure 37 : minigranule nu de l'expérience 9 vu par microscopie électronique à balayage (x 600).

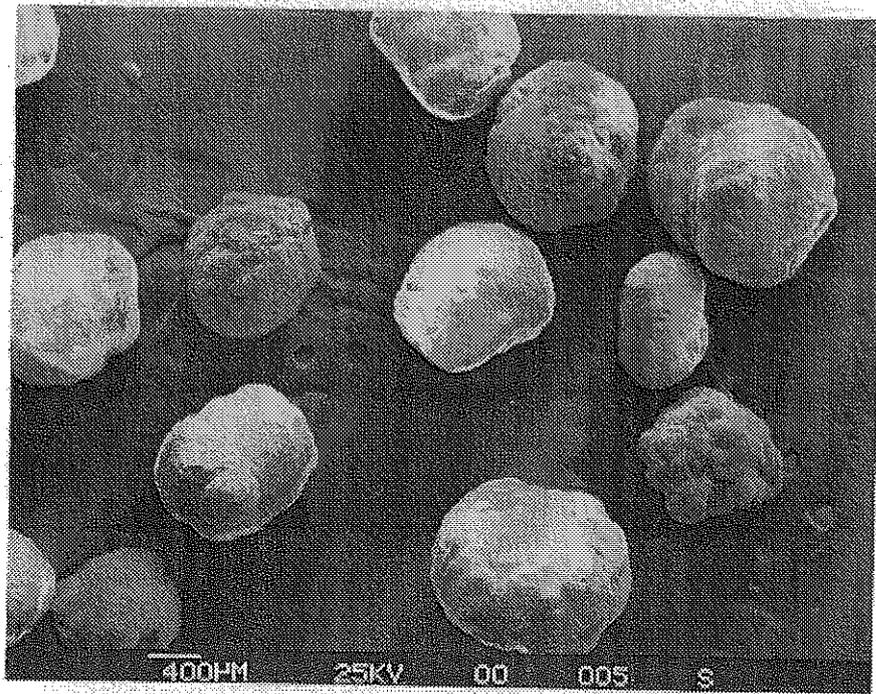


Figure 38 : minigranules enrobés de l'expérience 9 vus par microscopie électronique à balayage (x 18).

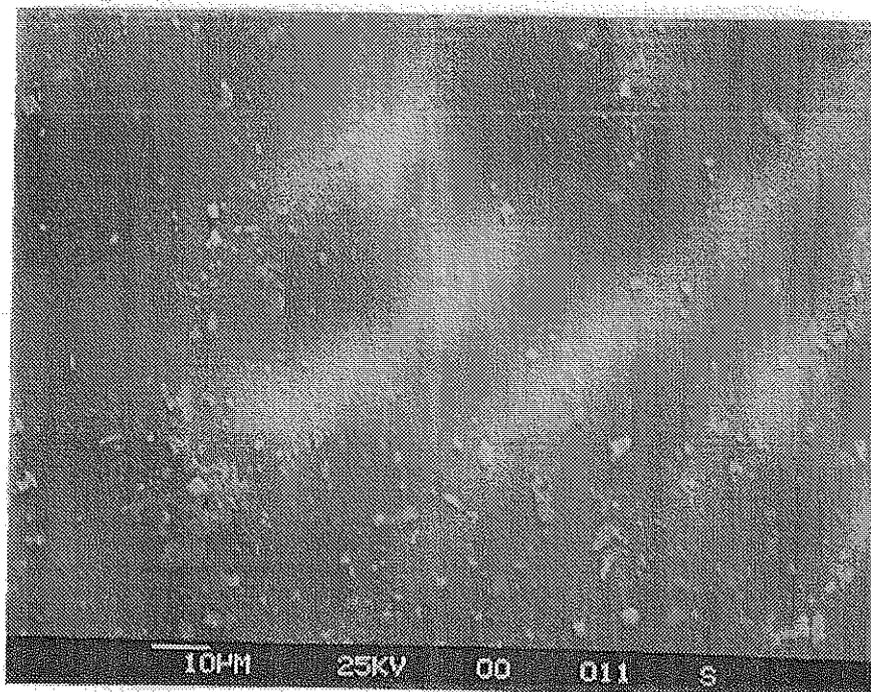


Figure 39 : minigranule enrobé de l'expérience 9 vu par microscopie électronique à balayage (x 600).

MINIGRANULES 1 mm - PLAN D'INTERACTION

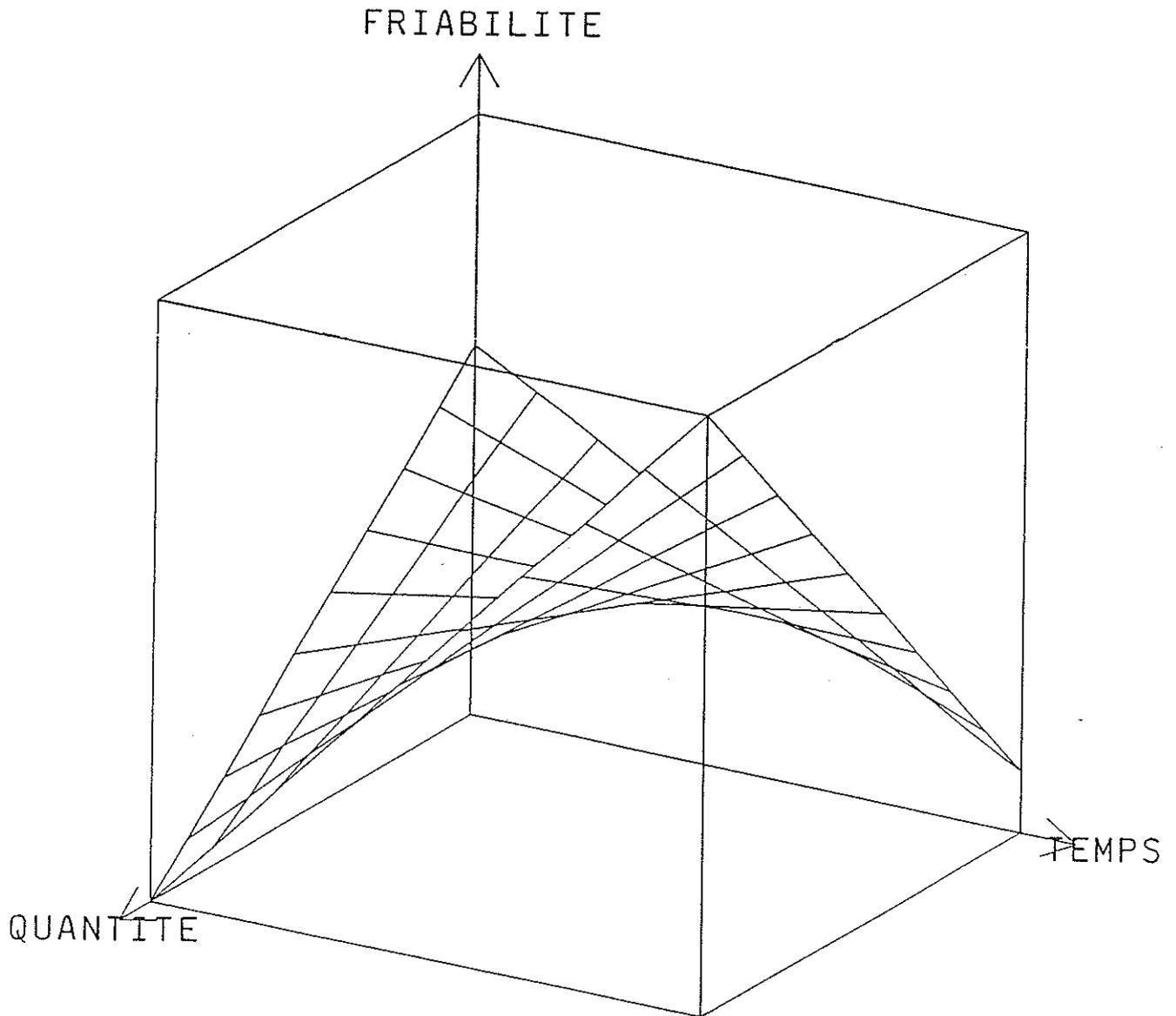


Figure 40 : variation de la friabilité en fonction de la quantité de liquide de mouillage et du temps de granulation.

MINIGRANULES 1 mm - PLAN D'INTERACTION

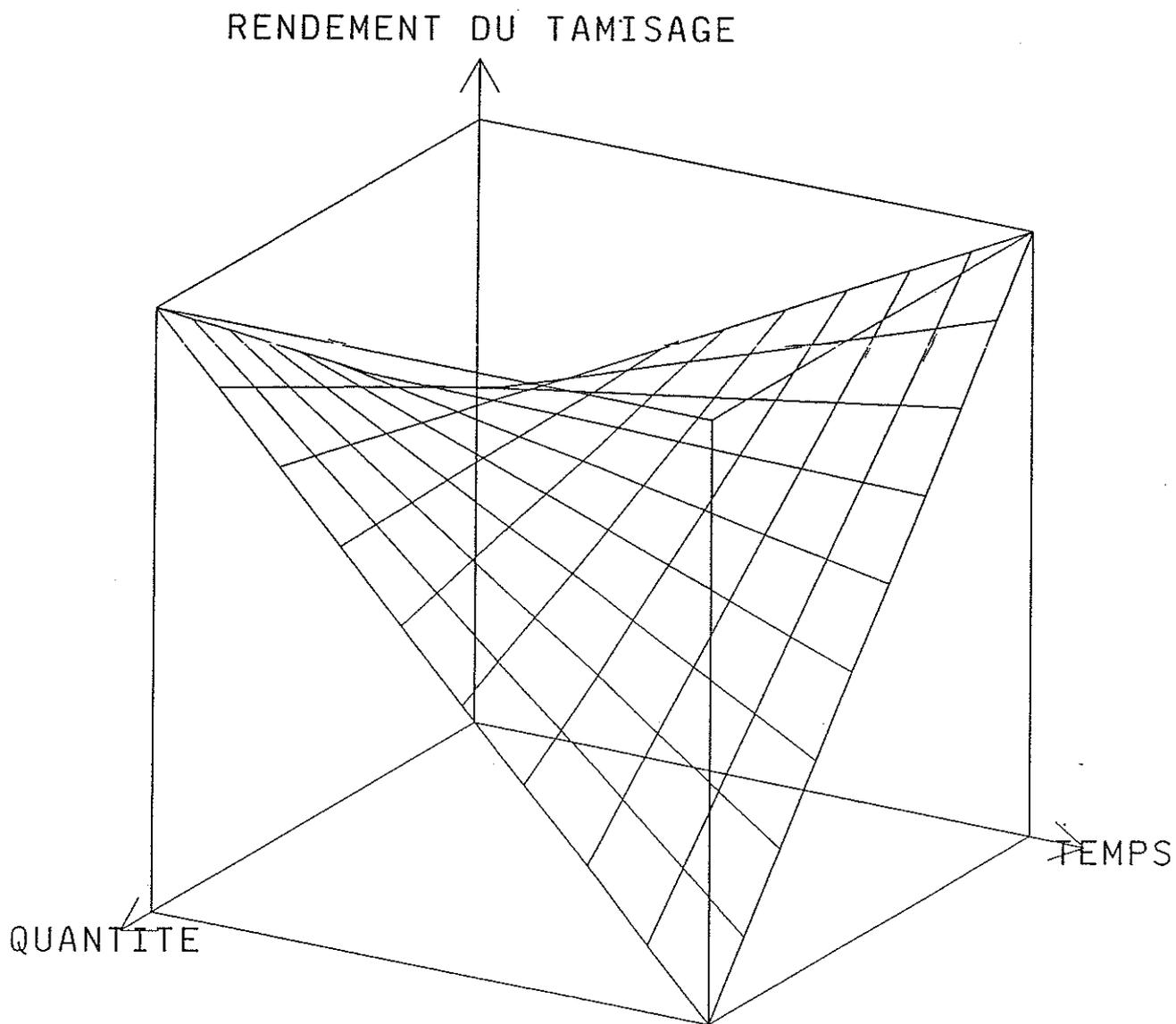


Figure 41 : variation du rendement de tamisage en fonction de la quantité de liquide de mouillage et du temps de granulation.

MINIGRANULES 1 mm - PLAN D'INTERACTION

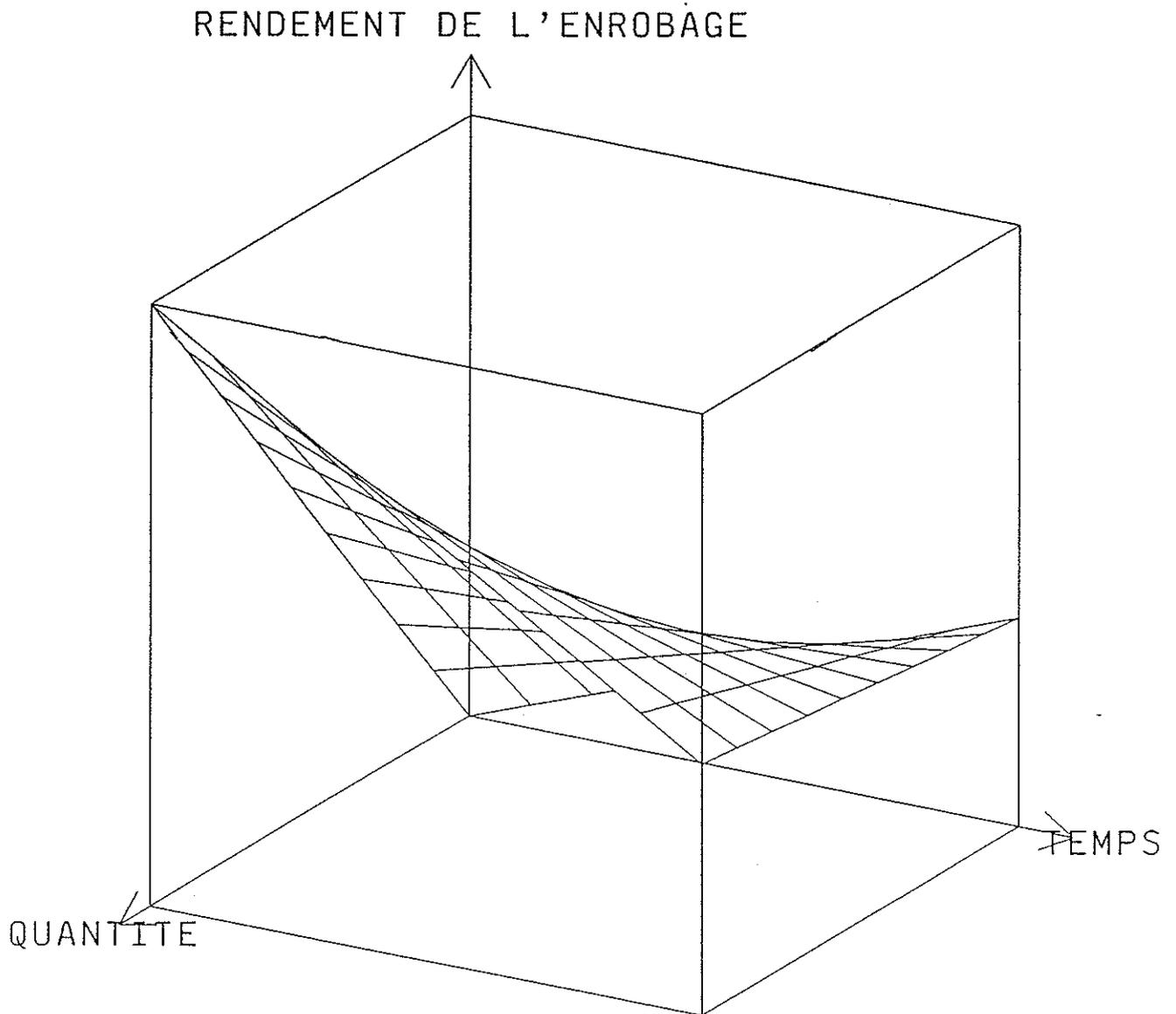


Figure 42 : variation du rendement de l'enrobage en fonction de la quantité de liquide de mouillage et du temps de granulation.

MINIGRANULES 1 mm - PLAN D'INTERACTION

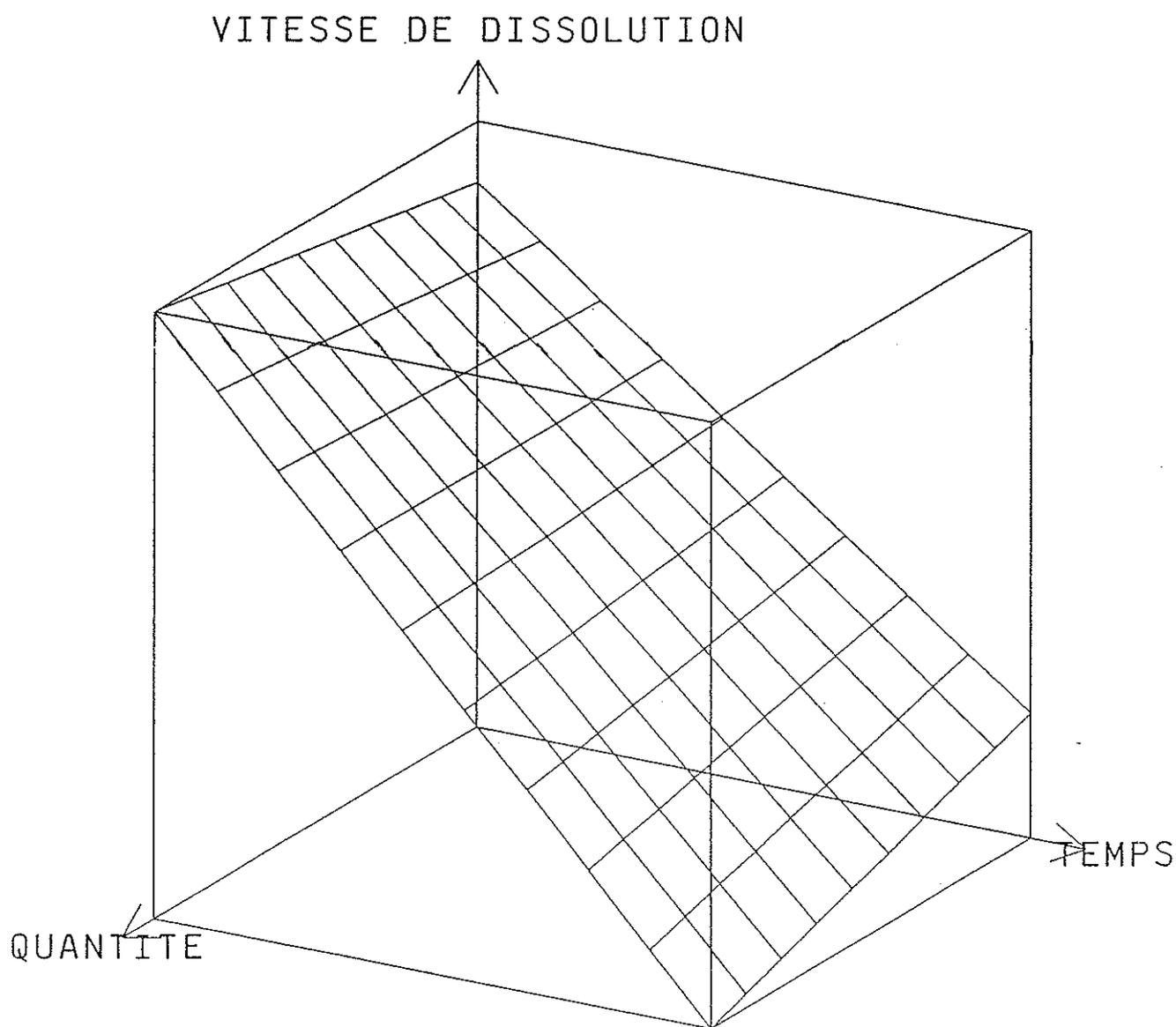


Figure 43 : variation de la vitesse de dissolution en fonction de la quantité de liquide de mouillage et du temps de granulation.

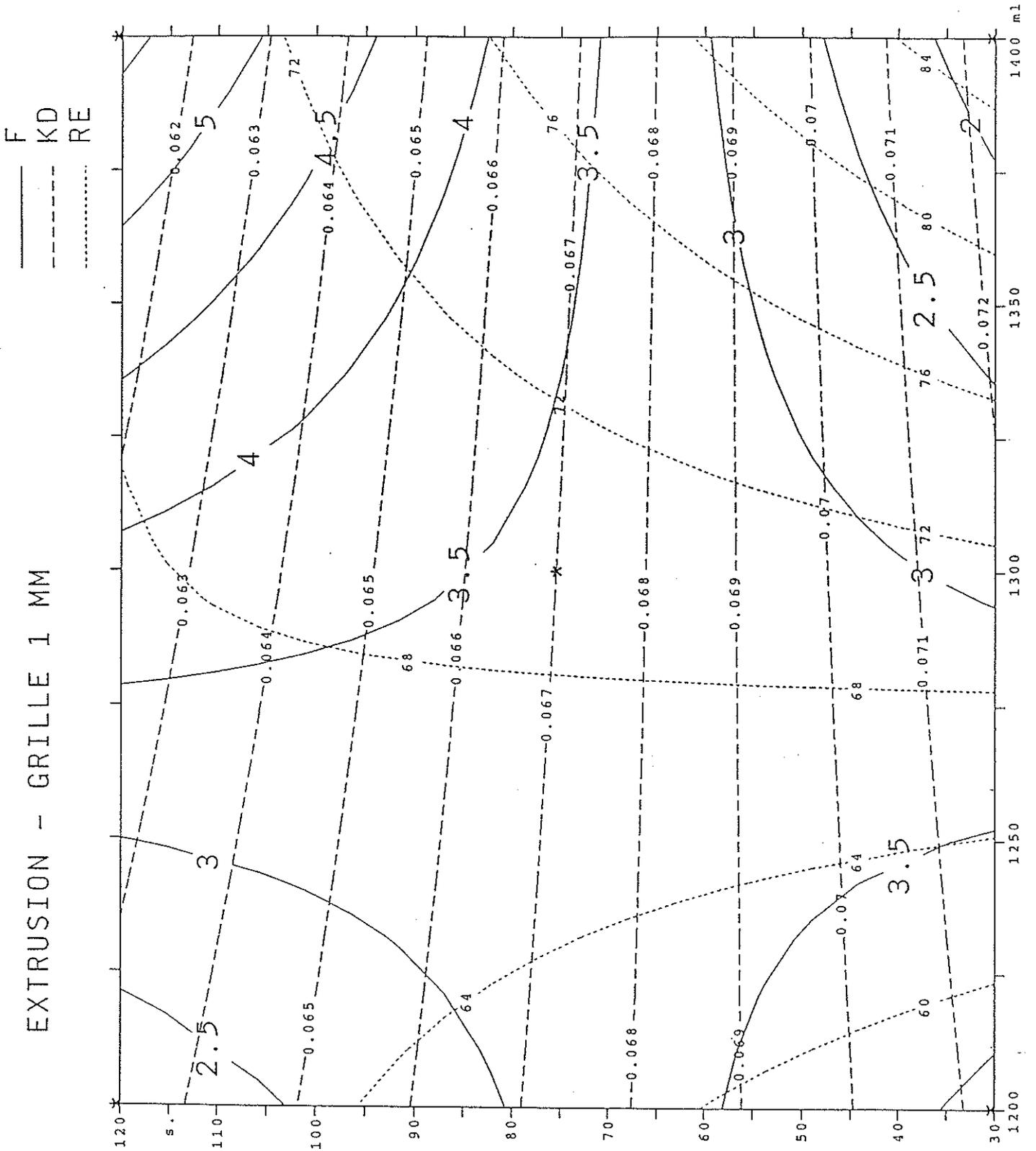


Figure 44 : courbes d'isoreponse : friabilité (F), constante de dissolution (KD) et rendement d'enrobage (RE) en fonction de la quantité de liquide de mouillage (en ml) et du temps de granulation (en s).

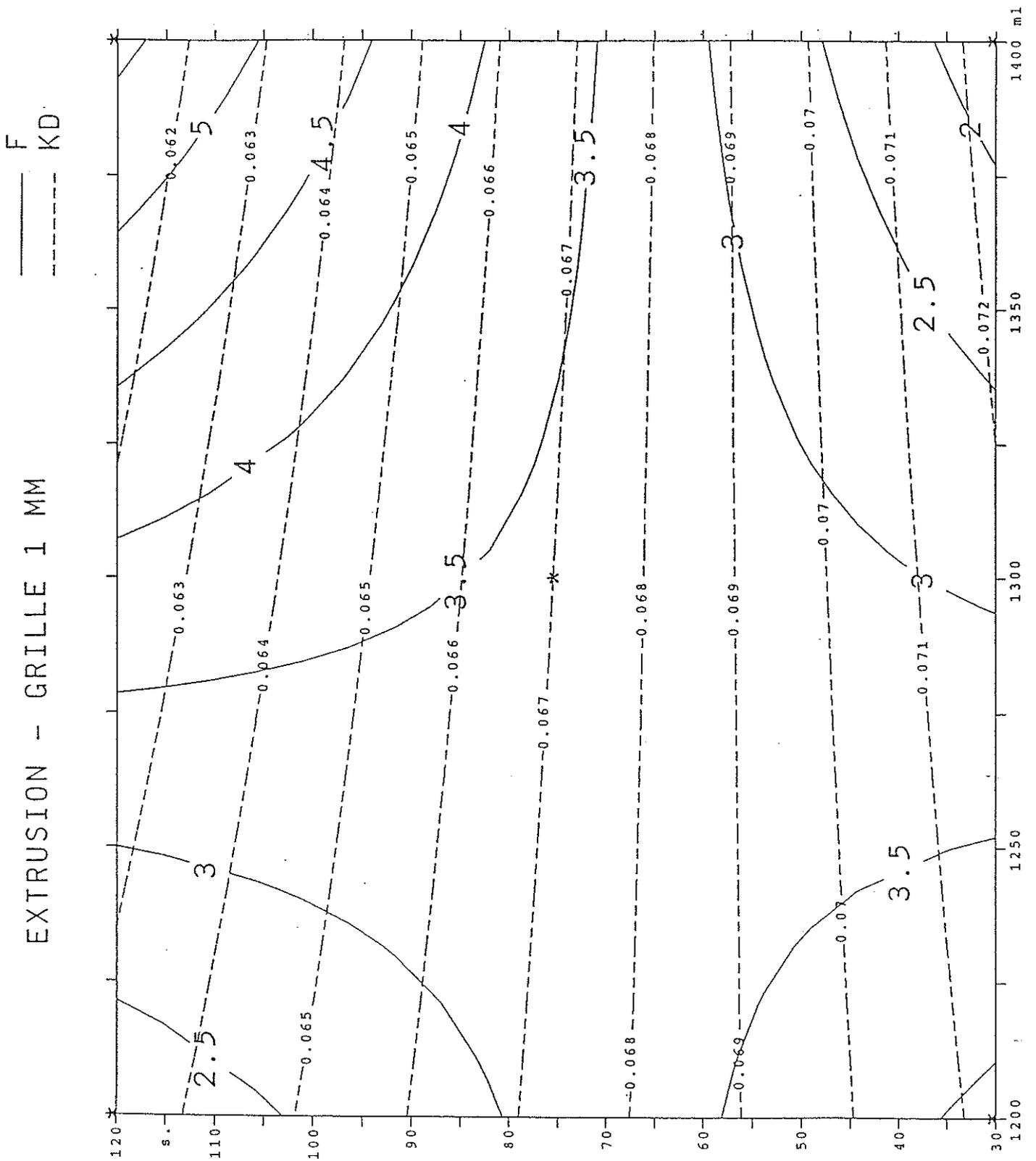


Figure 45 : courbes d'isoreponse : friabilité (F) et constante de dissolution (KD) en fonction de la quantité de liquide de mouillage (en ml) et du temps de granulation (en s).

3. TABLES

PLAN EXPERIMENTAL EXTRUSION

MODELE LINEAIRE

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
for mean responses of FRIABILITE using model LINEAIRE
G = .9

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	-4.518182	-3.149751	-3.943182
	Predicted	3.550000	3.837500	4.125000
	Upper	11.618182	10.824751	12.193182
75	Lower	-2.774751	-1.205066	-2.199751
	Predicted	4.212500	4.500000	4.787500
	Upper	11.199751	10.205066	11.774751
120	Lower	-3.193182	-1.824751	-2.618182
	Predicted	4.875000	5.162500	5.450000
	Upper	12.943182	12.149751	13.518182

Table 1 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de friabilité en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 0.9 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
 for mean responses of FRIABILITE using model LINEAIRE
 G = 1

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	-5.843182	-4.474751	-5.268182
	Predicted	2.225000	2.512500	2.800000
	Upper	10.293182	9.499751	10.868182
75	Lower	-4.099751	-2.530066	-3.524751
	Predicted	2.887500	3.175000	3.462500
	Upper	9.874751	8.880066	10.449751
120	Lower	-4.518182	-3.149751	-3.943182
	Predicted	3.550000	3.837500	4.125000
	Upper	11.618182	10.824751	12.193182

Table 2 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de friabilité en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 1 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
 for mean responses of RDT_TAMIS using model LINEAIRE
 $G = .9$

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	89.121953	90.138093	88.584453
	Predicted	98.712500	98.443750	98.175000
	Upper	108.303047	106.749407	107.765547
75	Lower	89.900593	91.155959	89.363093
	Predicted	98.206250	97.937500	97.668750
	Upper	106.511907	104.719041	105.974407
120	Lower	88.109453	89.125593	87.571953
	Predicted	97.700000	97.431250	97.162500
	Upper	107.290547	105.736907	106.753047

Table 3 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de rendement de tamisage en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 0.9 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
for mean responses of RDT_TAMIS using model LINEAIRE
 $G = 1$

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	85.234453	86.250593	84.696953
	Predicted	94.825000	94.556250	94.287500
	Upper	104.415547	102.861907	103.878047
75	Lower	86.013093	87.268459	85.475593
	Predicted	94.318750	94.050000	93.781250
	Upper	102.624407	100.831541	102.086907
120	Lower	84.221953	85.238093	83.684453
	Predicted	93.812500	93.543750	93.275000
	Upper	103.403047	101.849407	102.865547

Table 4 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de rendement de tamisage en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 1 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
 for mean responses of RDT_ENROB using model LINEAIRE
 G = .9

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	38.687586	47.574113	47.112586
	Predicted	73.575000	77.787500	82.000000
	Upper	108.462414	108.000887	116.887414
75	Lower	41.224113	50.980873	49.649113
	Predicted	71.437500	75.650000	79.862500
	Upper	101.650887	100.319127	110.075887
120	Lower	34.412586	43.299113	42.837586
	Predicted	69.300000	73.512500	77.725000
	Upper	104.187414	103.725887	112.612414

Table 5 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de rendement d'enrobage en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 0.9 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
for mean responses of RDT_ENROB using model LINEAIRE
G⁻ = 1

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	33.512586	42.399113	41.937586
	Predicted	68.400000	72.612500	76.825000
	Upper	103.287414	102.825887	111.712414
75	Lower	36.049113	45.805873	44.474113
	Predicted	66.262500	70.475000	74.687500
	Upper	96.475887	95.144127	104.900887
120	Lower	29.237586	38.124113	37.662586
	Predicted	64.125000	68.337500	72.550000
	Upper	99.012414	98.550887	107.437414

Table 6 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de rendement d'enrobage en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 1 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
for mean responses of DOSAGE using model LINEAIRE
G = .9

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	78.12	82.12	82.07
	Predicted	93.17	95.14	97.12
	Upper	108.21	108.17	112.16
75	Lower	79.96	84.32	83.91
	Predicted	92.99	94.96	96.94
	Upper	106.02	105.60	109.97
120	Lower	77.76	81.75	81.71
	Predicted	92.81	94.78	96.76
	Upper	107.85	107.81	111.80

Table 7 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de dosage en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 0.9 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
for mean responses of DOSAGE using model LINEAIRE
G = 1

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	75.47	79.47	79.42
	Predicted	90.52	92.49	94.47
	Upper	105.56	105.52	109.51
75	Lower	77.31	81.67	81.26
	Predicted	90.34	92.31	94.29
	Upper	103.37	102.95	107.32
120	Lower	75.11	79.10	79.06
	Predicted	90.16	92.13	94.11
	Upper	105.20	105.16	109.15

Table 8 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de dosage en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 1 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
for mean responses of DISSOLUTION using model LINEAIRE
G = .9

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
30	Lower	0.064534	0.065434	0.059633
	Predicted	0.089545	0.087094	0.084644
	Upper	0.114555	0.108754	0.109654
75	Lower	0.066996	0.068520	0.062095
	Predicted	0.088656	0.086206	0.083755
	Upper	0.110316	0.103891	0.105415
120	Lower	0.062757	0.063657	0.057856
	Predicted	0.087767	0.085317	0.082866
	Upper	0.112778	0.106977	0.107877

Table 9 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de constante de dissolution en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 0.9 mm.

Predictions and 95% simultaneous confidence intervals
 for mean responses of DISSOLUTION using model LINEAIRE
 G = 1

T		Q=1200	Q=1300	Q=1400
	Lower	0.044659	0.045559	0.039758
30	Predicted	0.069669	0.067219	0.064768
	Upper	0.094680	0.088879	0.089779
	Lower	0.047121	0.048645	0.042220
75	Predicted	0.068781	0.066330	0.063880
	Upper	0.090440	0.084015	0.085539
	Lower	0.042881	0.043781	0.037980
120	Predicted	0.067892	0.065441	0.062991
	Upper	0.092902	0.087101	0.088001

Table 10 : Modèle linéaire. Calcul des valeurs de constante de dissolution en fonction de Q (quantité de liquide de mouillage) et T (temps de granulation) avec une grille de 1 mm.

PLAN EXPERIMENTAL EXTRUSION

MODELE D'INTERACTION

Least Squares Components ANOVA, Response KD Model INTERACTION

Source	df	Sum Sq.	Mean Sq.	F-Ratio	Signif.
Constant	1	0.0465342			
~Q	1	0.0000480	0.0000480	962.20	0.0205
~T	1	0.0000063	0.0000063	126.60	0.0564
G	1	0.0007901	0.0007901	15820	0.0051
~Q*T	1	0.0000072	0.0000072	144.60	0.0528
~Q*G	1	0.0000371	0.0000371	742.40	0.0234
~T*G	1	0.0001228	0.0001228	2460.00	0.0128
Residual	1	0.0000000	0.0000000		

~ indicates factors R-sq. = 1.0000
 are transformed. R-sq-adj. = 0.9997
 Model obeys hierarchy. The sum of squares for each term
 is computed assuming higher order terms are first removed.

Table 11 : Modèle d'interaction. Analyse de la variance de la constante de dissolution : degré de signification de chaque terme du modèle.

Least Squares Summary ANOVA, Response KD Model INTERACTION

Source	df	Sum Sq.	Mean Sq.	F-Ratio	Signif.
Total(Corr.)	7	0.0010116			
Regression	6	0.0010115	0.0001686	3377.00	0.0132
Linear	3	0.0008444	0.0002815	5638.00	0.0098
Non-linear	3	0.0001671	0.0000557	1116.00	0.0220
Residual	1	0.0000000	0.0000000		

R-sq. = 1.0000

R-sq-adj. = 0.9997

Model obeys hierarchy. The sum of squares for linear terms is computed assuming nonlinear terms are first removed.

Table 12 : Modèle d'interaction. Analyse de la variance de la constante de dissolution : degré de signification séparé entre les termes linéaires et non linéaires.

Least Squares Coefficients, Response KD, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	0.076268	0.000079	
~Q	-0.002451	0.000079	
~T	-0.000889	0.000079	
G<1df>			
.9	0.009938	0.000079	
1	-0.009938	0.000079	
~Q*T	-0.000950	0.000079	0.0528
~Q*G<1df>			0.0234
.9	-0.002153	0.000079	0.0234
1	0.002153	0.000079	0.0234
~T*G<1df>			0.0128
.9	0.003918	0.000079	0.0128
1	-0.003918	0.000079	0.0128

No. cases = 8 R-sq. = 1.0000 RMS Error = 0.000223
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.9997 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 13 : Modèle d'interaction. Modèle mathématique calculé pour la constante de dissolution.

Least Squares Coefficients, Response F, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	3.837500	0.012500	
~Q	0.287500	0.012500	
~T	0.662500	0.012500	
G<1df>			
.9	0.662500	0.012500	
1	-0.662500	0.012500	
~Q*T	1.462500	0.012500	0.0054
~Q*G<1df>			
.9	0.012500	0.012500	0.5000
1	-0.012500	0.012500	0.5000
~T*G<1df>			
.9	0.187500	0.012500	0.0424
1	-0.187500	0.012500	0.0424

No. cases = 8 R-sq. = 1.0000 RMS Error = 0.03536
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.9997 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 14 : Modèle d'interaction. Modèle mathématique calculé pour la friabilité.

Least Squares Coefficients, Response RT, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	95.993750	0.831250	
~Q	-0.268750	0.831250	
~T	-0.506250	0.831250	
G<1df>			
.9	1.943750	0.831250	
1	-1.943750	0.831250	
~Q*T	-1.418750	0.831250	0.3374
~Q*G<1df>			0.6380
.9	0.531250	0.831250	0.6380
1	-0.531250	0.831250	0.6380
~T*G<1df>			0.7837
.9	0.293750	0.831250	0.7837
1	-0.293750	0.831250	0.7837

No. cases = 8 R-sq. = 0.9038 RMS Error = 2.351
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.3263 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 15 : Modèle d'interaction. Modèle mathématique calculé pour le rendement de tamisage.

Least Squares Coefficients, Response RE, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	73.062500	2.037500	
~Q	4.212500	2.037500	
~T	-2.137500	2.037500	
G<1df>			
.9	2.587500	2.037500	
1	-2.587500	2.037500	
~Q*T	-4.787500	2.037500	0.2562
~Q*G<1df>			0.3232
.9	-3.662500	2.037500	0.3232
1	3.662500	2.037500	0.3232
~T*G<1df>			0.8728
.9	-0.412500	2.037500	0.8728
1	0.412500	2.037500	0.8728

No. cases = 8 R-sq. = 0.9404 RMS Error = 5.763
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.5829 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 16 : Modèle d'interaction. Modèle mathématique calculé pour le rendement d'enrobage.

EXTRUSION - Calcul de l'optimum pour une friabilité minimum

Factor, Response or Formula	Range	Initial Setting	Optimal Value
Factors			
QUANTITE (ml)	1200 to 1400	1300	1399.8
TEMPS (min)	30 to 120	75	30.
GRILLE (mm)	.9, 1		1.
Responses			
DOSAGE			98.05
ECOULEMENT			12.06
FRIABILITE	MIN		1.5
DISSOLUTION			0.072
RDT_ENROB			84.84
RDT_TAMIS			95.47
TASSEMENT			5.
VRAC			142.

Converged to a tolerance of 0.00056 after 45 steps.

Table 21 : Modèle d'interaction.

Calcul de l'optimum du domaine expérimental pour une friabilité minimale.

Calcul des valeurs des réponses pour ce point.

PLAN EXPERIMENTAL EXTRUSION

MODELE D'INTERACTION

GRILLE DE 1 MM

Grille 1 mm - Feuille de travail
Plan d'interaction

	QUANTITE (ml)	TEMPS (sec)	ECOULEMENT (sec)	VRAC (ml)	TASSEMENT (ml)	
90A098	1200	30	11.7	150	10	
90A109	1400	30	11.9	140	4	
90A114	1200	120	10.4	140	7	
90B002	1400	120	12.6	146	6	
90D010	1300	75	11.0	140	5	

	FRIABILITE (%)	RDT_TAMIS (%)	RDT_ENROB (%)	DOSAGE (%)	DISSOLUTION (h-1)
90A098	3.90	93.4	57.5	86.18	0.071
90A109	1.50	96.3	86.9	98.28	0.072
90A114	1.90	96.3	67.7	90.55	0.063
90B002	5.40	90.2	69.8	94.25	0.060
90D010	4.30	98.6	65.7	93.10	0.070

Table 22 : Feuille de travail du modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.

Least Squares Components ANOVA, Response F Model INTERACTION

Source	df	Sum Sq.	Mean Sq.	F-Ratio	Signif.
Constant	1	57.80000			
~Q	1	0.30250	0.30250	0.30	0.6815
~T	1	0.90250	0.90250	0.89	0.5183
~Q*T	1	8.70250	8.70250	8.60	0.2093
Residual	1	1.01250	1.01250		

~ indicates factors R-sq. = 0.9073
 are transformed. R-sq-adj. = 0.6291
 Model obeys hierarchy. The sum of squares for each term
 is computed assuming higher order terms are first removed.

Table 23 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Analyse de la variance de la friabilité : degré de
 signification de chaque terme du modèle.

Least Squares Coefficients, Response F, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	3.400000	0.450000	
~Q	0.275000	0.503115	
~T	0.475000	0.503115	
~Q*T	1.475000	0.503115	0.2093

No. cases = 5 R-sq. = 0.9073 RMS Error = 1.006
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.6291 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 24 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Modèle mathématique calculé pour la friabilité.

Least Squares Components ANOVA, Response D Model INTERACTION

Source	df	Sum Sq.	Mean Sq.	F-Ratio	Signif.
Constant	1	42753.505			
~Q	1	62.410	62.410	125.80	0.0566
~T	1	0.031	0.031	0.06	0.8450
~Q*T	1	17.640	17.640	35.56	0.1058
Residual	1	0.496	0.496		

~ indicates factors R-sq. = 0.9938
 are transformed. R-sq-adj. = 0.9754

Model obeys hierarchy. The sum of squares for each term
 is computed assuming higher order terms are first removed.

Table 25 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Analyse de la variance du dosage : degré de
 signification de chaque terme du modèle.

Least Squares Coefficients, Response D, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	92.47	0.315000	
~Q	3.95	0.352181	
~T	0.09	0.352181	
~Q*T	-2.10	0.352181	0.1058

No. cases = 5 R-sq. = 0.9938 RMS Error = 0.7044
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.9754 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 26 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Modèle mathématique calculé pour le dosage.

Least Squares Components ANOVA, Response RE Model INTERACTION

Source	df	Sum Sq.	Mean Sq.	F-Ratio	Signif.
Constant	1	24167			
~Q	1	248.0625	248.0625	13.66	0.1682
~T	1	11.9025	11.9025	0.66	0.5668
~Q*T	1	186.3225	186.3225	10.26	0.1927
Residual	1	18.1642	18.1642		

~ indicates factors R-sq. = 0.9609
 are transformed. R-sq-adj. = 0.8436
 Model obeys hierarchy. The sum of squares for each term
 is computed assuming higher order terms are first removed.

Table 27 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Analyse de la variance du rendement d'enrobage : degré
 de signification de chaque terme du modèle.

Least Squares Summary ANOVA, Response RE Model INTERACTION

Source	df	Sum Sq.	Mean Sq.	F-Ratio	Signif.
Total(Corr.)	4	464.4517			
Regression	3	446.2875			
Linear	2	259.9650	129.9825	8.19	0.2501
Non-linear	1	186.3225	186.3225	7.16	0.2556
Residual	1	18.1642	18.1642	10.26	0.1927

R-sq. = 0.9609
 R-sq-adj. = 0.8436

Model obeys hierarchy. The sum of squares for linear terms is computed assuming nonlinear terms are first removed.

Table 28 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Analyse de la variance du rendement d'enrobage : degré de signification séparé entre les termes linéaires et non linéaires.

Least Squares Coefficients, Response RE, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	69.522000	1.906000	
~ Q	7.875000	2.130973	
~ T	-1.725000	2.130973	
~ Q*T	-6.825000	2.130973	0.1927

No. cases = 5 R-sq. = 0.9609 RMS Error = 4.262
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.8436 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 29 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Modèle mathématique calculé pour le rendement d'enrobage.

Least Squares Components ANOVA, Response KD Model INTERACTION

Source	df	Sum Sq.	Mean Sq.	F-Ratio	Signif.
Constant	1	0.0224781			
~Q	1	0.0000004	0.0000004	0.03	0.8834
~T	1	0.0000924	0.0000924	8.93	0.2056
~Q*T	1	0.0000030	0.0000030	0.29	0.6841
Residual	1	0.0000104	0.0000104		

~ indicates factors R-sq. = 0.9025
 are transformed. R-sq-adj. = 0.6100
 Model obeys hierarchy. The sum of squares for each term
 is computed assuming higher order terms are first removed.

Table 30 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Analyse de la variance de la constante de
dissolution : degré de signification de chaque terme
 du modèle.

Least Squares Coefficients, Response KD, Model INTERACTION

Term	Coeff.	Std. Error	Signif.
1	0.067049	0.001439	
~ Q	-0.000298	0.001609	
~ T	-0.004807	0.001609	
~ Q*T	-0.000871	0.001609	0.6841

No. cases = 5 R-sq. = 0.9025 RMS Error = 0.003217
 Resid. df = 1 R-sq-adj. = 0.6100 Cond. No. = 1
 ~ indicates factors are transformed.

Table 31 : Modèle d'interaction pour la grille de 1 mm.
 Modèle mathématique calculé pour la constante de dissolution.

4. LISTE DES TABLEAUX FIGURES ET TABLES

TABLEAUX :

I = matrice du plan factoriel	76
II = résultats sur les minigranules nus	77
III = résultats sur les minigranules enrobés	78
IV = résultats de l'extrusion	79
V = résultats des tests de porosité	80
VI = matrice du simplex	81
VII = résultats des enrobages	82
VIII = correspondances lot-expérience	83
IX = résultats du point 9	84

FIGURES :

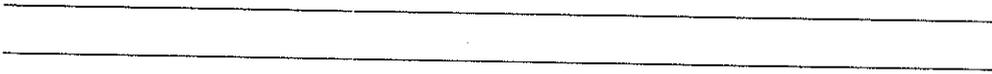
1 = mouvement des particules dans le sphéroniseur	21
2 = étapes de l'extrusion-sphéronisation	22
3 = appareil à lit d'air fluidisé	29
4 = Avicel	37
5 = Ethylcellulose	38
6 = plateau du sphéroniseur	49
7 = cinétiques de dissolution (grille de 0.9 mm)	86
8 = cinétiques de dissolution (grille de 1 mm)	87
9 = cinétiques de dissolution (SIMPLEX)	88
10 à 18 = histogrammes des répartitions granulométriques	89 à 97
19 à 27 = consommation de l'extrudeur	98 à 100
28 à 35 = microscopie électronique (x 18) : 1 à 8	101 à 104
36 à 39 = " " (x 18 et x 600) : 9	105 à 106
40 à 43 = diagrammes en 3 dimensions	107 à 110
44 à 45 = courbes d'isoréponse	111 à 112

TABLES :

1 à 10 = modèle linéaire	115 à 124
11 à 21 = modèle d'interaction	126 à 136
22 à 31 = modèle d'interaction grille de 1 mm	138 à 147



T A B L E D E S M A T I E R E S



	pages
P L A N	
I N T R O D U C T I O N	10
P R E M I E R E P A R T I E (TRAVAUX ANTERIEURS)	16
1. FABRICATION DES MINIGRANULES NUS	18
=====	
1.1. <u>PROCEDES</u>	20
1.1.1. Montage	"
1.1.2. Extrusion-sphéronisation	"
1.1.2.1. Mélange à sec	"
1.1.2.2. Mouillage	"
1.1.2.3. Granulation	"
1.1.2.4. Sphéronisation	21
1.1.2.5. Séchage	"
1.1.3. Nébulisation	22
1.2. <u>ETUDE DES FACTEURS INFLUENTS</u>	23
1.2.1. Quantité de liquide de mouillage	"
1.2.2. Vitesse d'affusion du liquide de mouillage	24
1.2.3. Temps de granulation	"
1.2.4. Vitesse d'extrusion	"
1.2.5. Grille d'extrusion	"
1.2.6. Sphéronisation	"
1.2.6.1. Plateau	"
o Taille des aspérités	"
o Vitesse	25
1.2.6.2. Charge de l'appareil	"
1.2.6.3. Temps de sphéronisation	"
2. ENROBAGE DES MINIGRANULES	27
=====	
2.1. <u>PROCEDES</u>	28

2.1.1. Turbine	28
2.1.2. Lit d'air fluidisé	"
2.1.2.1. Système granulateur	"
2.1.2.2. Système pelliculeur (procédé Würster)	"
2.1.2.3. Système granulateur à rotor Glatt	30
2.2. <u>ETUDE DES FACTEURS INFLUENTS</u> (procédé Würster)	30
2.2.1. Facteurs liés au support	"
2.2.1.1. Nature du principe actif	"
2.2.1.2. Taille et forme du support	"
2.2.1.3. Etat de surface	"
2.2.2. Facteurs liés à la pulvérisation	31
2.2.2.1. Pression de pulvérisation et débit de la solution	"
2.2.2.2. Concentration de la solution	"
2.2.2.3. Diamètre de la buse et angle de pulvérisation	"
2.2.3. Facteurs liés au mouvement des particules	"
2.2.3.1. Charge de l'appareil	"
2.2.3.2. Hauteur du cylindre	"
2.2.3.3. Quantité d'air de fluidisation	32
2.2.4. Température d'enrobage	"
 D E U X I E M E P A R T I E (TRAVAUX PERSONNELS)	 33
 1. OPTIMISATION DE LA FABRICATION DES MINIGRANULES NUS	 35
=====	
1.1. <u>ETAPES DE LA FABRICATION</u>	36
1.1.1. Mélange à sec	"
1.1.2. Mouillage et granulation	"
1.1.3. Sphéronisation	"
1.1.4. Séchage	"
1.1.5. Tamisage	"
1.1.6. Enrobage	"

1.2. <u>MATERIAUX UTILISES</u>	36
1.2.1. Le principe actif	"
1.2.2. La cellulose microcristalline	37
1.2.3. L'éthylcellulose	38
1.2.4. L'acétyltributylcitrate	"
1.3. <u>MESURES CARACTERISTIQUES</u>	39
1.3.1. Sur les minigranules nus	"
1.3.1.1. Rendement de tamisage	"
1.3.1.2. Vitesse d'écoulement	"
1.3.1.3. Densité vrac et tassement	"
1.3.1.4. Répartition granulométrique	40
1.3.1.5. Friabilité	"
1.3.1.6. Microscopie électronique	41
1.3.1.7. Porosité	"
1.3.2. Sur les minigranules enrobés	42
1.3.2.1. Rendement d'enrobage	"
1.3.2.2. Rendement de tamisage après enrobage	"
1.3.2.3. Dosage	"
1.3.2.4. Cinétique de dissolution	43
1.4. <u>CHOIX DE LA METHODE EXPLORATOIRE</u>	44
1.4.1. Etude de l'influence des facteurs	44
1.4.1.1. But	"
1.4.1.2. Outils	"
* Matrice d'expériences	45
* Calcul des effets des facteurs	"
1.4.2. Modélisation	"
1.4.2.1. But	"
1.4.2.2. Outils	"
1.5. <u>CHOIX DES FACTEURS</u>	47
1.6. <u>REALISATION DES EXPERIENCES</u>	48

1.7. <u>RESULTATS</u>	50
1.8. <u>ANALYSE DES RESULTATS ET INTERPRETATION</u>	52
1.8.1. Calculs des effets linéaires	"
1.8.1.1. Fabrication des minigranules nus et rhéologie	53
1.8.1.2. Porosité	"
1.8.1.3. Enrobage	54
1.8.1.4. Résumé des effets principaux	55
1.8.2. Calcul des modèles mathématiques	56
1.8.2.1. Modèle linéaire	"
1.8.2.2. Modèle d'interaction	"
1.8.2.3. Modèle mathématique définitif	57
1.8.3. Interprétation	58
2. <u>OPTIMISATION DE L'ENROBAGE DES MINIGRANULES</u>	61
=====	
2.1. <u>ETAPES DE L'ENROBAGE</u>	62
2.2. <u>MATERIAUX UTILISES</u>	"
2.2.1. Filmogène	"
2.2.2. Plastifiant	"
2.2.3. Solvant	"
2.3. <u>MESURES CARACTERISTIQUES</u>	"
2.4. <u>CHOIX DE LA METHODE EXPLORATOIRE</u>	"
2.5. <u>CHOIX DES FACTEURS</u>	63
2.6. <u>REALISATION</u>	64
2.7. <u>RESULTATS</u>	65
2.8. <u>INTERPRETATION</u>	"

C O N C L U S I O N	67
R E F E R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S	69
A N N E X E S	74
1. TABLEAUX	75
2. FIGURES	85
3. TABLES	113
- Modèle linéaire	114
- Modèle d'interaction	125
- Modèle d'interaction grille de 1 mm	137
4. LISTE DES TABLEAUX, FIGURES ET TABLES	148
T A B L E D E S M A T I E R E S	150

NOCHÉ (Catherine). — Optimisation de la fabrication de minigranules enrobés. — 155 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1990).

RESUME :

Les travaux présentés consistent en la recherche, au moyen de plans d'expériences, des conditions optimales de fabrication de minigranules enrobés. Ces minigranules sont destinés à la réalisation d'une forme à libération prolongée d'un principe actif très soluble dans l'eau, à demi-vie d'élimination brève.

Les techniques utilisées sont l'extrusion-sphéronisation pour la fabrication des minigranules nus et le lit d'air fluidisé pour l'enrobage.

Dans un premier temps, un plan factoriel complet permet d'apprécier l'influence de trois paramètres de fabrication des minigranules nus (quantité de liquide de mouillage, temps de granulation et grille d'extrusion) sur les qualités des minigranules obtenus. Les plus influencés sont la friabilité et les rendements de tamisage et d'enrobage. Ces réponses sont retenues, ainsi que la constante de dissolution pour effectuer une modélisation. Le modèle linéaire initialement calculé (méthode des moindres carrés) manquant de précision, un modèle mathématique avec interactions est finalement retenu. Il permet de calculer un optimum.

Dans un deuxième temps, la méthode du SIMPLEX est utilisée pour étudier l'influence de quatre paramètres technologiques de l'enrobage (pression de pulvérisation, débit de la solution, quantité d'air de fluidisation, température d'enrobage) sur les caractéristiques des minigranules enrobés. Si une modification de rendement a pu être observée, la cinétique de libération du principe actif n'est pas altérée par les variations des quatre paramètres précédemment cités.

MOTS CLES :

- Enrobage.
- Extrusion-Sphéronisation.
- Libération prolongée.
- Lit d'air fluidisé.
- Microgranule.
- Minigranule.

JURY : Président : Monsieur le Professeur LEFORT DES YLOUSES.
Juges : Monsieur BROSSARD, Maître de Conférences.
Monsieur HUET DE BAROCHEZ, Pharmacien.