



HAL
open science

Extrusion-sphéronisation de produits pharmaceutiques : comparaison et transposition à échelle industrielle de procédés d'extrusion par plans d'expériences

Amélie Désiré Désire

► **To cite this version:**

Amélie Désiré Désire. Extrusion-sphéronisation de produits pharmaceutiques : comparaison et transposition à échelle industrielle de procédés d'extrusion par plans d'expériences. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA114816 . tel-00685210

HAL Id: tel-00685210

<https://theses.hal.science/tel-00685210>

Submitted on 4 Apr 2012

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

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

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : PHARMACOTECHNIE

DISCIPLINE : PHARMACOTECHNIE ET BIOPHARMACIE

ANNÉE 2010 - 2011

SÉRIE DOCTORAT N° 1117

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 06/09/2011

par

Amélie DESIRE

**EXTRUSION-SPHERONISATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES :
COMPARAISON ET TRANSPOSITION A ECHELLE INDUSTRIELLE DE
PROCEDES D'EXTRUSION PAR PLANS D'EXPERIENCES.**

Directeur de thèse : Michel BARON, Professeur de Génie des Procédés (Ecole des Mines d'Albi)

Co-directeur de thèse : Guy COUARRAZE, Professeur de Physique-Biophysique (Université Paris-Sud 11)

Composition du jury :

Rapporteurs : Anne GAYOT, Professeur de Pharmacie Galénique (Université Lille 2 Droit et Santé)
Pascal WERHLE, Professeur de Pharmacie Galénique (Université de Strasbourg)

Examineurs : Joël BOUGARET, Responsable du développement galénique (CRDPF, Pierre Fabre)
Bruno PAILLARD, Responsable du service de galénique formes solides (CRDPF, Pierre Fabre)

Remerciements

Ce travail a été initié dans le cadre d'une collaboration entre les laboratoires Pierre Fabre (Centre de Recherche et de Développement, Toulouse), l'Ecole des Mines d'Albi et l'Université Paris-Sud 11.

Je tiens à remercier...

... Monsieur le Professeur Michel Baron, d'avoir accepté de diriger ce travail, pour sa disponibilité, son attention et ses encouragements tout au long de la thèse.

... Monsieur le Professeur Guy Couarraze, d'avoir accepté de diriger ce travail me faisant ainsi bénéficier de son savoir et de ses précieux conseils.

... Madame le Professeur Anne Gayot et Monsieur le Professeur Pascal Werhlé de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.

... Monsieur Joël Bougaret, responsable du développement galénique du Centre de Recherche et de Développement Pierre Fabre, de m'avoir fait bénéficier de ses conseils et de son expérience du développement pharmaceutique industriel.

... Monsieur Bruno Paillard, responsable du service de galénique Formes Solides du Centre de Recherche et de Développement Pierre Fabre, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe durant ces trois années, et plus particulièrement pour son attention, son soutien, ses conseils et pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ma thèse.

... Mademoiselle Elvire Bonnerat, chargée de développement galénique au sein du service de galénique Formes Solides, pour le temps qu'elle a bien voulu consacrer pour me former sur les plans d'expériences et le logiciel Design Expert[®], ses nombreux conseils et sa disponibilité.

... Monsieur Patrick Ozil pour ses précieux conseils sur l'interprétation des plans d'expériences.

... Monsieur Jean-Louis Avan pour ses conseils pratiques, notamment pendant l'étude prospective sur les équipements industriels d'extrusion-sphéronisation.

...L'ensemble du personnel du service de galénique Formes Solides du Centre de Recherche et de Développement Pierre Fabre, pour leur accueil chaleureux, leur bonne humeur, leur soutien et les connaissances qu'ils ont su me transmettre, et tout particulièrement Thierry Dodet, Marc Jourdan, Françoise M'Hamedi, Séverine Gaillard, Séverine Faure, Sylvain Gaudinière, Isabelle Bouttet. Merci à tous pour votre expérience et pour m'avoir offert la possibilité d'enrichir mon travail de thèse par la connaissance du milieu industriel. Ces trois années à vos côtés auront été enrichissantes et agréables.

... Les membres du centre RAPSODEE de l'Ecole des Mines d'Albi pour leur sympathie et leurs encouragements.

... Les doctorants de l'Ecole Doctorale de l'université Paris-Sud 11 pour leur amitié, leur soutien et leur sympathie.

... Madame Christine Rolland pour son aide dans la réalisation des mesures de microscopie électronique à balayage.

... Ma famille et mes proches qui m'ont toujours supportée et fait confiance.

Résumé

Parmi les différents procédés d'élaboration de minigranules, le procédé d'extrusion-sphéronisation présente de nombreux avantages, puisqu'il permet notamment d'élaborer des minigranules fortement chargées en principe actif et d'éviter l'emploi de solvants organiques. Ce travail a pour objectif de comparer les performances de plusieurs systèmes d'extrusion à vis, de l'échelle du laboratoire jusqu'à la transposition à l'échelle industrielle. Pour cela, des plans d'expériences ont été construits afin d'identifier les variables critiques et de sélectionner l'extrudeur le plus favorable selon différentes approches spécifiques à cette étude. En effet, le système d'extrusion idéal est défini dans ce travail comme celui donnant les meilleurs résultats en termes de productivité et de caractéristiques des minigranules (« qualité »), entraînant le moins d'impact sur le produit après transposition d'échelle (« transposabilité »), montrant le moins d'influence sur le produit lorsque la formule utilisée change (« robustesse »), et permettant d'ajuster ou d'améliorer la qualité des minigranules lorsque les conditions opératoires varient (« flexibilité »). Quelle que soit l'approche étudiée, les résultats ont permis de mettre en évidence l'influence de paramètres critiques et de leurs interactions sur les différentes réponses et ont montré des différences entre les différents systèmes d'extrusion. L'étude à l'échelle du laboratoire a permis de comparer les extrudeurs radial, dôme et frontal et a mis en évidence l'intérêt des systèmes frontal et dôme en termes de qualité des minigranules, et du système radial en termes de robustesse et de flexibilité du procédé. L'étude à l'échelle industrielle a permis de comparer les extrudeurs radial et frontal, et a permis d'identifier l'extrudeur frontal comme étant le plus favorable en termes de qualité des minigranules, de robustesse, de flexibilité et de transposabilité. Les conclusions observées à l'échelle industrielle sont donc différentes de celles considérées à l'échelle du laboratoire, pour l'étude comparative des différents systèmes. Cela confirme l'importance de tester les systèmes à échelle industrielle avant l'acquisition d'un équipement.

Mots-clés

Extrusion-sphéronisation, Extrudeurs à vis, Plan d'expériences, Surface de réponses, Robustesse, Flexibilité, Transposition d'échelle.

Résumé en anglais

Among the various methods of developing minigranules, extrusion-spheronization has many advantages, particularly since it allows to develop minigranules highly charged with active pharmaceutical ingredient and to avoid the use of organic solvents. This work aims to compare the performance of several extrusion screws systems, from the lab to the scale-up at industrial scale. Designs of experiments were built to identify critical variables and compare the extruder in terms of different approaches specific to this study. As a matter of fact, the ideal extrusion system is defined in this work as the one which gives the best results in terms of productivity and pellets characteristics (“quality”), the one which shows less impact on the product after scaling-up (“scalability”), the one which shows the less influence on these same properties when the formula used changes (“robustness”), and the one which allows the possibility to adjust or improve pellets properties with operating variables (“flexibility”). Whatever the approach studied, the results allowed to highlight the influence of critical parameters and their interactions on the different responses and showed differences between the different extrusion systems. The study at lab scale compared radial, dome and axial extruders and underlined the interest of axial and dome systems in terms of pellets quality, and radial system in terms of process robustness and flexibility. The study at industrial scale compared radial and axial systems, and identified the axial system as the most favorable in terms of pellets quality , robustness, flexibility and scalability. The conclusions observed at industrial scale are different from those observed at lab scale for the different systems comparative study. This confirms the importance to test systems at industrial scale before investing in one equipment.

Mots-clés ANGLAIS

Extrusion-spheronisation, Screw extruders, Design of experiments, Response surface, Robustness, Flexibility, Scaling-up.

Table des matières

Remerciements	1
Résumé	4
Résumé en anglais	5
Table des matières	6
Liste des tableaux	10
Liste des figures	12
Abréviations	15
INTRODUCTION.....	16
Première partie ETUDE DE LA LITTERATURE	20
Chapitre 1 : L’extrusion-sphéronisation, une technique d’obtention de minigranules	21
1. Les sphéroïdes médicamenteux.....	21
1.1. Définition	21
1.2. Intérêts technologiques.....	21
1.3. Intérêts biopharmaceutiques.....	22
1.4. Différentes techniques d’obtention	22
2. Le procédé d’extrusion-sphéronisation	23
2.1. Définition	23
2.1.1. Historique	23
2.1.2. Intérêts technologiques.....	24
2.1.3. Intérêts biopharmaceutiques.....	24
2.2. De la poudre aux sphéroïdes	24
2.2.1. Matières premières	25
2.2.2. Mélange à sec	26
2.2.3. Mouillage / Malaxage.....	26
2.2.4. Extrusion	30
2.2.5. Sphéronisation	39
2.2.6. Séchage.....	41
2.3. Paramètres influençant la qualité des minigranules	43
2.3.1. Formulation	43
2.3.2. Variables technologiques et opératoires.....	50

Chapitre 2 : Les outils pour l'étude du procédé d'ES : de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle.....	60
1. Compréhension du procédé d'extrusion-sphéronisation à l'échelle du laboratoire	60
1.1. Suivi des propriétés du produit lors du procédé d'ES	60
1.1.1. Approche couple/puissance.....	61
1.1.2. Approche rhéologique	66
1.1.3. Evaluation du mouvement d'eau en ES	74
1.1.4. Approche PAT.....	76
1.1.5. Approche hydro-texturale	79
1.2. Etude des paramètres critiques et optimisation par plans d'expériences	81
1.2.1. Intérêts des plans d'expériences	81
1.2.2. Définitions	82
1.2.3. Méthodologie	84
1.2.4. Facteurs et réponses en extrusion-sphéronisation	88
2. Transfert du procédé à l'échelle industrielle	90
2.1. Outils généraux pour le transfert d'échelle	90
2.2. Faisabilité industrielle et transfert d'échelle du procédé d'ES.....	92
2.2.1. Mélange, Granulation, Séchage	92
2.2.2. Extrusion	94
2.2.3. Sphéronisation	95
 Deuxième partie DEMARCHE EXPERIMENTALE.....	 99
 Chapitre 1 : Eléments spécifiques	 100
1. Matières premières	100
2. Extrudeurs mono-vis et bi-vis	101
3. Design Expert® : méthodologie d'utilisation (Version 7.0.0., Statease)	104
3.1. Réflexion préliminaire.....	104
3.2. Elaboration du plan d'expériences	104
3.2.1. Choix du plan d'expériences	104
3.2.2. Construction d'un plan d'expériences « surface de réponse, D-optimal ».....	106
3.2.3. Evaluation du plan d'expériences	106
3.3. Interprétation du plan	107
3.3.1. Analyse.....	107
3.3.2. Optimisation	109

Chapitre 2 : Etude du procédé d'extrusion-sphéronisation à l'échelle du laboratoire	111
1. Introduction et choix des paramètres de l'étude.....	111
2. Influence de la quantité d'eau et de la vitesse d'extrusion.....	113
2.1. Introduction / Essais préliminaires	113
2.2. A comparison of three extrusion systems - Part I: The influence of water content and extrusion speed on pellet properties	116
2.2.1. Introduction	116
2.2.2. Materials and methods	119
2.2.3. Results and discussion.....	123
2.2.4. Conclusion.....	129
2.3. Compléments.....	130
2.3.1. Résultats complémentaires	130
2.3.2. Analyse du plan	137
2.4. Conclusion.....	141
3. Influence de la formulation et des conditions de sphéronisation	142
3.1. Introduction / Essais préliminaires	142
3.2. A comparison of three extrusion systems - Part II: Influence of formulation and spheronization conditions on pellet properties.....	145
3.2.1. Introduction	146
3.2.2. Materials and methods	147
3.2.3. Results	150
3.2.4. Discussion	155
3.2.5. Conclusion.....	159
3.3. Compléments.....	159
3.3.1. Cinétiques de dissolution	159
3.3.2. Recherche d'une zone de robustesse par optimisation graphique.....	161
3.4. Conclusion.....	163
4. Discussion	164
 Chapitre 3 : Etude de la faisabilité industrielle	 167
1. Introduction et choix des paramètres de l'étude.....	167
2. Transposition de deux systèmes d'extrusion à échelle pilote-industrielle	168
2.1. Introduction / Essais préliminaires	168
2.2. Extruder scale-up assessment in the process of extrusion-spheronization: comparison of radial and axial systems by a design of experiments approach.....	169
2.2.1. Introduction	170

2.2.2. Methods.....	172
2.2.3. Results and discussion.....	178
2.2.4. Conclusion.....	187
2.3. Compléments.....	188
2.3.1. Phénomène de migration de la phase liquide.....	188
2.3.2. Cinétiques de dissolution.....	191
2.3.3. Recherche d'une zone de robustesse par optimisation graphique.....	193
2. Discussion.....	194
CONCLUSION GENERALE.....	196
Références.....	Error! Bookmark not def 201

Liste des tableaux

<i>Tableau 1- I : Comparaison des caractéristiques des différents types d'extrudeurs [Iyer, 2006].</i>	38
<i>Tableau 1- II : Place de la rhéologie parmi les autres disciplines.</i>	67
<i>Tableau 1- III : Exemple de matrice d'expériences.</i>	87
<i>Tableau 1- IV : Exemple de table de coefficients.</i>	88
<i>Tableau 1- V : Facteurs et réponses pour le procédé d'extrusion-sphéronisation.</i>	89
<i>Tableau 1- VI : Variables critiques pour la transposition d'échelle de l'extrusion [Iyer, 2006].</i>	92
<i>Tableau 2- I : Caractéristiques granulométriques et morphologiques des matières premières.</i>	100
<i>Tableau 2- II : Comparaison des caractéristiques des différents types d'extrudeurs utilisés, dans les conditions de l'étude.</i>	103
<i>Tableau 2- III: Différents plans d'expériences disponibles avec Design Expert®</i>	105
<i>Tableau 2- IV : Variables et réponses étudiées pour les plans d'expériences réalisés à échelle du laboratoire.</i>	112
<i>Table 2- V: Significant effects for the main factors and interactions for various responses Y_x.</i>	124
<i>Tableau 2- VI : Morphologie des extrudats pour différentes quantités d'eau et systèmes d'extrusion.</i>	132
<i>Tableau 2- VII: Morphologie des minigranules obtenues pour différentes quantités d'eau et systèmes d'extrusion.</i>	133
<i>Tableau 2- VIII : Paramètres RRSBW et détermination des facteurs de différence et de similarité pour les cinétiques de libération de PA_1 obtenues pour les minigranules élaborées avec 27,5% d'eau, à une vitesse d'extrusion de 40 rpm : comparaison des trois systèmes d'extrusion.</i>	137
<i>Tableau 2- IX : Influence de la variation de la quantité d'eau sur les différentes réponses, en fonction du système d'extrusion, pour une formule fixe (36% PA_1).</i>	138
<i>Tableau 2- X : Spécifications attendues pour les différentes réponses du plan d'expériences.</i>	139
<i>Tableau 2- XI : Conclusions des différentes approches du plan d'expériences I.</i>	141
<i>Table 2- XII: Analysis of the influence of extrusion system on responses to drug substance solubility and concentration.</i>	154
<i>Table 2- XIII: The effect of formulation and spheronization variables on responses.</i>	156

<i>Table 2- XIV: Identification of ideal extrusion system in terms of quality, robustness, and flexibility.....</i>	<i>158</i>
<i>Tableau 2- XV : Conclusions des différentes approches du plan d'expériences II.....</i>	<i>164</i>
<i>Tableau 2- XVI : Conclusions des différentes approches à échelle du laboratoire (plans d'expériences I et II).</i>	<i>165</i>
<i>Tableau 2- XVII : Variables et réponses étudiées pour le plan d'expériences réalisé à échelle industrielle.....</i>	<i>168</i>
<i>Table 2- XVIII: Detailed experimental design analysis by scale.</i>	<i>183</i>
<i>Table 2- XIX: Detailed experimental design analysis by extrusion system.</i>	<i>185</i>
<i>Table 2- XX: Detailed experimental design analysis by scale and extrusion system.</i>	<i>186</i>
<i>Tableau 2- XXI : Détail du phénomène d' « essorage » en fonction de la formulation, dans le cas de l'extrusion radiale à l'échelle industrielle.....</i>	<i>189</i>
<i>Tableau 2- XXII : Conclusions des différentes approches du plan d'expériences III pour l'échelle industrielle.</i>	<i>195</i>
<i>Tableau 2- XXIII : Conclusions de l'étude à échelle du laboratoire et à échelle industrielle..</i>	<i>198</i>

Liste des figures

<i>Figure 1- 1 : Les cinq états de saturation des grains en liquide de mouillage (d'après Newitt and Conway-Jones [1958]).</i>	27
<i>Figure 1- 2 : Structure de la cellulose.</i>	29
<i>Figure 1- 3 : Extrusion radiale [Vervaet, 1995].</i>	33
<i>Figure 1- 4 : Extrusion frontale [Vervaet, 1995].</i>	33
<i>Figure 1- 5 : Extrusion à panier [Vervaet, 1995].</i>	34
<i>Figure 1- 6 : Extrudeur à cylindres [Vervaet, 1995].</i>	35
<i>Figure 1- 7 : Extrudeur à rouleaux [Vervaet, 1995].</i>	35
<i>Figure 1- 8 : Extrudeur à roues dentées [Vervaet, 1995].</i>	35
<i>Figure 1- 9 : Extrusion à piston [Vervaet, 1995].</i>	36
<i>Figure 1- 10 : Mécanisme de formation des sphéroïdes selon Rowe (1985).</i>	40
<i>Figure 1- 11 : Mécanisme de formation des sphéroïdes selon Baert (1993a).</i>	40
<i>Figure 1- 12 : Phases du cycle de séchage (d'après [Rosetto, 1998]).</i>	42
<i>Figure 1- 13 : Structure de la cellulose [Luukkonen, 2001c].</i>	44
<i>Figure 1- 14 : Cellulose microcristalline (Avicel PH-101); fournisseur: FMC Biopolymer.</i>	45
<i>Figure 1- 15 : Quantité d'eau optimale en fonction du log de la solubilité du PA [Lustig-Gustafsson, 1999].</i>	47
<i>Figure 1- 16 : Courbe typique d'évolution de puissance consommée du mélangeur en fonction de la saturation en liquide (d'après Leuenberger [1982]).</i>	62
<i>Figure 1- 17 : Mixer Torque Rheometer [Luukkonen, 2001c].</i>	65
<i>Figure 1- 18 : Rhéomètre à poudre [Luukkonen, 2001b].</i>	66
<i>Figure 1- 19 : Extrudeur à piston [Luukkonen, 2001c].</i>	68
<i>Figure 1- 20 : Schéma d'un profil force-déplacement pour un extrudeur à piston instrumenté [Harrisson, 1985a].</i>	68
<i>Figure 1- 21 : Schéma d'un profil de force à la grille pour un extrudeur bi-vis à grille radiale [Shah, 1994].</i>	73
<i>Figure 1- 22 : Diagramme hydro-textural typique : différents chemins de transformations [Galland, 2005b].</i>	80
<i>Figure 1- 23 : Représentation d'un domaine d'étude à deux facteurs [Goupy, 2005a].</i>	82
<i>Figure 2- 1 : Extrudeur de laboratoire MG-55 (FujiPaudal®) :</i>	101
<i>Figure 2- 2 : Schéma des différentes configurations de l'extrudeur de laboratoire MG-55.</i>	102
<i>Figure 2- 3 : Extrudeur industriel EXDCS-100 (FujiPaudal®) :</i>	102
<i>Figure 2- 4 : Malaxeur Aoustin® (RPA Process).</i>	114

<i>Figure 2- 5 : Evolution du couple (N.m) en fonction de la quantité d'eau (%) ajoutée au mélange PA₁ / Avicel PH101[®] (36/64% m/m) dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®] .</i>	115
<i>Figure 2- 6 : Evolution du couple en fonction du temps, pour différentes quantités d'eau ajoutées au mélange PA₁ / Avicel PH101[®] (36/64% m/m) dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®] .</i>	115
<i>Figure 2- 7: Factors and responses of the experimental design.</i>	120
<i>Figure 2- 8: Pellet-manufacturing flow chart.</i>	121
<i>Figure 2- 10: The effects of factors and interactions on various responses (Y₁–Y₈). .</i>	125
<i>Figure 2- 11: Response values according to extrusion method and water quantity for various responses (Y₁–Y₈). .</i>	126
<i>Figure 2- 12 : Cinétiques de libération de PA₁ pour les minigranules élaborées avec 27,5% d'eau, à une vitesse d'extrusion de 40 rpm : comparaison des trois systèmes d'extrusion. .</i>	136
<i>Figure 2- 13 : Détermination de la zone de robustesse pour chaque type d'extrudeur en fonction des spécifications données. .</i>	140
<i>Figure 2- 14 : Evolution du couple (N.m) en fonction de la quantité d'eau (%) ajoutée aux différents mélanges PA / Avicel PH101[®] dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®] .</i>	143
<i>Figure 2- 15 : Evolution de la quantité d'eau optimale en fonction de la solubilité et de la ...</i>	144
<i>Figure 2- 16 : Evolution du couple en fonction du temps, pour différentes quantités d'eau ajoutées au mélange PA₁ / Avicel PH101[®] (36/64% m/m) dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®] .</i>	145
<i>Figure 2- 17: Factor levels of the experimental design for each qualitative combination.</i>	149
<i>Figure 2- 18: Factors and responses of experimental design.</i>	149
<i>Figure 2- 19: Effects of factors and main interactions on various responses. .</i>	152
<i>Figure 2- 20 : Profils de dissolution pour des minigranules contenant 36% de PA, pour différentes solubilités du PA et systèmes d'extrusion.</i>	160
<i>Figure 2- 21 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système radial.</i>	162
<i>Figure 2- 22 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système dôme.</i>	162
<i>Figure 2- 23 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système frontal.</i>	163
<i>Figure 2- 24: Experimental design: factors and responses. .</i>	173
<i>Figure 2- 26: Extrusion of the wet mass in the MG-55 lab system: i. radial, ii. axial, and in the EXDCS-100 industrial system: iii. radial, iv. axial.</i>	179
<i>Figure 2- 27: The effects of factors and main interactions on various responses Y_x.</i>	181

<i>Figure 2- 28 : Profils de dissolution pour des minigranules contenant 36% de PA₂, élaborées avec les différents systèmes d'extrusion aux différentes échelles (temps de sphéronisation = 3 min, vitesse de sphéronisation = 1000 rpm).</i>	<i>192</i>
<i>Figure 2- 29 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système radial à échelle industrielle.</i>	<i>193</i>
<i>Figure 2- 30 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système frontal à échelle industrielle.</i>	<i>194</i>

Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AUC : *Area under curve*

CMC : Cellulose microcristalline

DS : *Drug substance*

ES : Extrusion-sphéronisation

FDA : *Food and Drug Administration*

HR : Humidité résiduelle

ICH : *International Conference on Harmonisation*

IR : Infra-Rouge

LAF : Lit d'air fluidisé

MCC : *Microcrystalline cellulose*

MTR : *Mixer Torque Rheometer*

PA : Principe actif

PAT : *Process Analytical Technology*

PEG : Polyéthylène glycol

PVP : Polyvinylpyrrolidone

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SCMC : Cellulose carboxyméthylrique de Sodium

INTRODUCTION

Les systèmes multiparticulaires sphériques, ou sphéroïdes, présentent de nombreux avantages, tant d'un point de vue biopharmaceutique que technologique, en particulier dans le développement des formes pharmaceutiques à libération modifiée. Lorsqu'ils sont destinés à la voie orale, les sphéroïdes offrent de multiples possibilités d'application, s'adressent à différentes catégories de patients et trouvent leur place dans de nombreuses pathologies. En pédiatrie, ils offrent à la fois l'avantage de pouvoir être administrés de manière concomitante avec l'alimentation et celui de permettre l'ajustement des doses en fonction de la masse corporelle de l'enfant. Selon la nouvelle législation européenne (règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006), un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) peut être soumis pour toute nouvelle demande d'AMM, ou pour toute modification d'AMM proposée pour une spécialité pharmaceutique déjà autorisée (exemple : extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique, ou nouvelle voie d'administration). Dans ce contexte, le développement de minigranules en tant que forme pédiatrique présente un intérêt tout particulier. De plus, plusieurs projets au sein des laboratoires Pierre Fabre justifient le développement de formes divisées à visée pédiatrique et/ou à libération différée et/ou prolongée.

Parmi les différentes techniques d'élaboration des formes divisées, le procédé d'extrusion-sphéronisation présente de nombreux avantages. Cette technologie permet notamment d'élaborer des minigranules fortement chargées en principe actif (taux dépassant les 50%) et permet d'éviter l'emploi de solvants organiques. L'extrusion-sphéronisation, répondant alors à la définition d'un « procédé vert », est une méthode alternative aux procédés de montage en turbine ou en lit d'air fluidisé, qui peuvent nécessiter l'emploi de solvant organique.

Le procédé d'extrusion-sphéronisation se découpe en cinq étapes consécutives : (1) mélange, (2) granulation, (3) extrusion, (4) sphéronisation et (5) séchage. Il existe un grand nombre de systèmes d'extrusion dans le commerce, qui se différencient par leur principe d'extrusion, et de nombreux auteurs ont montré que le choix du type d'extrudeur avait une influence sur la qualité du produit fini. Dans ce contexte, l'étude a été mise en place afin d'identifier le système d'extrusion « optimal », dans le but de l'acquisition d'un appareil de taille industrielle. Ce travail s'est concentré sur les extrudeurs à alimentation par vis, qui présentent des intérêts en termes de débit d'extrusion, de densification des minigranules, et en termes de flexibilité puisqu'à échelle du laboratoire, un même équipement permet d'étudier trois systèmes d'extrusion (radial, dôme et frontal).

Ce travail a pour objectif de comparer les performances de plusieurs systèmes d'extrusion à vis, de l'échelle du laboratoire jusqu'à la transposition à l'échelle industrielle. Pour cela, des plans d'expériences ont été construits afin d'identifier les variables critiques et de comparer les différents systèmes d'extrusion pour leur aptitude à produire des minigranules de qualité et pour leurs capacités en termes de robustesse, de flexibilité, de transposabilité et de robustesse globale. Dans cette étude, les différents termes décrivant les caractéristiques d'un système d'extrusion ont été définis comme suit :

- « Qualité » : capacité de l'extrudeur à produire des minigranules de qualité satisfaisante, avec une productivité correcte.
- « Robustesse » : capacité de l'extrudeur à montrer des effets non significatifs sur les différentes réponses lorsque la formule change.
- « Flexibilité » : capacité de l'extrudeur à entraîner des effets significatifs sur les différentes réponses lorsque les conditions opératoires changent.
- « Transposabilité » : capacité de l'extrudeur à montrer des effets non significatifs sur les différentes réponses lors du passage de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle.
- « Robustesse globale » : capacité de l'extrudeur à donner des réponses qui restent dans des spécifications préalablement établies, lorsque toutes les conditions (formule et procédé) changent. Cette caractéristique est étudiée par optimisation graphique.

Les différents extrudeurs testés ont été comparés pour leur aptitude à donner les résultats les plus favorables pour ces différentes approches. L'objectif principal de l'étude est de comparer de façon rationnelle les différents types d'extrudeurs en termes d'impact sur les différentes réponses en fonction des différentes approches décrites, sans fixer de spécifications. Des spécifications ont été déterminées dans un deuxième temps afin d'étudier la robustesse globale du procédé par optimisation graphique, afin d'apporter des informations complémentaires à l'étude.

L'un des intérêts de ce travail est de pouvoir transposer le procédé d'extrusion directement sur un équipement de taille industrielle. En effet, l'étape d'extrusion étant une étape continue, l'outil pilote correspond à l'équipement industriel, la taille du lot dépendant principalement du temps de manipulation. L'originalité de cette étude réside dans l'approche par plans d'expériences qui a permis, en plus d'identifier les paramètres critiques et de comparer différents systèmes d'extrusion en termes de qualité du produit obtenu, d'introduire de nouvelles notions de robustesse, de flexibilité et de transposabilité d'un équipement. L'intérêt de ce travail repose enfin sur le fait qu'il étudie de façon complète et rationnelle différents

procédés d'extrusion par plans d'expériences de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle, dans une démarche « *Quality by Design* ».

Le présent mémoire se compose de deux parties. La première partie, consacrée à l'étude de la littérature, décrit les mécanismes d'élaboration des minigranules par extrusion-sphéronisation, et liste les paramètres formulation et procédé influençant la qualité des minigranules. Cette première partie décrit également plusieurs outils d'aide à la compréhension du procédé d'extrusion-sphéronisation à l'échelle du laboratoire, et d'aide au transfert du procédé à l'échelle industrielle, avec notamment l'utilisation des plans d'expériences.

La seconde partie de ce travail expose la démarche expérimentale au travers de trois principaux chapitres. Un premier chapitre introduit des éléments spécifiques nécessaires à l'étude. Un second chapitre décrit l'étude du procédé d'extrusion-sphéronisation à l'échelle du laboratoire. Il s'intéresse à la comparaison par plans d'expériences de trois systèmes d'extrusion mono-vis (radiale, dôme et frontale) face à la variation de paramètres formulation (quantité d'eau, solubilité et proportion en actif) et procédé (vitesse d'extrusion, temps et vitesse de sphéronisation), sélectionnés sur la base de l'étude bibliographique et de travaux préliminaires. L'étude à échelle du laboratoire a pour objectif d'identifier les paramètres critiques et de sélectionner un type d'extrudeur en vue de sa transposition à l'échelle industrielle. Un troisième chapitre expose l'étude de la faisabilité industrielle et compare par plans d'expériences deux systèmes d'extrusion bi-vis (radial et frontal) face à la variation des paramètres formulation et procédé. Le système d'extrusion optimal est sélectionné sur ses capacités à produire des minigranules de qualité adéquate avec une bonne productivité, et sur ses avantages en termes de robustesse, de flexibilité, et de transposabilité. Les résultats de cette étude devraient permettre d'identifier un extrudeur pour un investissement futur à l'échelle industrielle. Un dernier chapitre de discussion plus générale dresse un bilan global de la démarche expérimentale et ouvre le sujet vers de nouvelles perspectives d'investigations.

Première partie

ETUDE DE LA LITTERATURE

Chapitre 1 : L'extrusion-sphéronisation, une technique d'obtention de minigranules

1. Les sphéroïdes médicamenteux

1.1. Définition

Le concept des systèmes multiparticulaires sphériques, ou sphéroïdes, a été introduit dans les années 1950. D'après la VI^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne, les sphéroïdes sont des « granules sphériques ou quasiment sphériques présentant une résistance mécanique généralement accrue par rapport aux granules conventionnels. Ils possèdent une surface lisse et régulière et leur taille varie généralement de 200 µm à 2,8 mm. Les sphéroïdes peuvent être préparés par différentes méthodes appropriées ». Les sphéroïdes à visée pharmaceutique sont plus généralement produits dans un intervalle de taille [0,5 – 1,5] mm. Ils sont utilisés par voie orale tels quels, comme constituants de gélules, ou comme constituants de comprimés.

Deux sortes de sphéroïdes médicamenteux sont distinguées selon leur diamètre [Galland, 2005a] : les microgranules, de granulométrie inférieure à 1 mm, et les minigranules, de granulométrie comprise entre 1 et 2,8 mm.

De nombreuses études ont été menées sur les sphéroïdes du fait de leurs avantages technologiques et biopharmaceutiques (par rapport aux grains simples et aux comprimés) [Conine, 1970 ; Reynolds, 1970 ; Moatti, 1973].

1.2. Intérêts technologiques

D'un point de vue technologique, l'intérêt des sphéroïdes repose sur leur forme sphérique, leur homogénéité de taille, leur faible friabilité, leurs caractéristiques de surface voire de porosité contrôlée, leur conférant de bonnes propriétés rhéologiques et leur permettant se prêter aux opérations d'enrobage [Gandhi, 1999]. De plus, ils peuvent être divisés en différentes doses sans faire l'objet d'une nouvelle formulation ou d'un nouveau procédé. Enfin, les sphéroïdes présentent une certaine plasticité pour des opérations ultérieures de compression ou d'enrobage [Bechgaard, 1978 ; Gandhi, 1999].

1.3. Intérêts biopharmaceutiques

Par rapport aux comprimés, les sphéroïdes, lorsqu'ils sont pris par voie orale, se dispersent librement dans le tractus gastro-intestinal selon une loi de type «normale», permettant de réguler et d'augmenter l'absorption du principe actif, de minimiser les effets secondaires en optimisant la biodisponibilité, et d'éviter les fortes concentrations locales en actifs [Ghebre-Sellassie, 1989 ; Gandhi, 1999]. Les sphéroïdes présentent également une moindre dépendance à l'égard du contenu gastrique, et permettent de réduire les variations dans les taux de vidange gastrique et les temps de transit. Ainsi les variabilités inter-et intra-individuelles, communes avec les formes unitaires, sont minimisées [Bechgaard, 1978].

Les sphéroïdes peuvent également être mélangés dans une même forme pour délivrer simultanément des agents incompatibles sous leur forme pulvérulente, ou pour délivrer des agents possédant chacun différents profils de libération [Bianchini, 1989]. Ils présentent ainsi des avantages certains pour la mise au point de formes à libération modifiée et offrent ainsi la possibilité d'une libération monoquotidienne et maîtrisée.

Enfin, les sphéroïdes présentent un intérêt en pédiatrie, puisqu'ils permettent un ajustement des doses administrées en fonction de la masse corporelle de l'enfant, et puisqu'ils peuvent également être mélangés à l'alimentation.

1.4. Différentes techniques d'obtention

Parmi les différents procédés d'élaboration, quatre grandes techniques sont utilisées pour la fabrication des sphéroïdes [Gandhi, 1999 ; Ghebre-Sellassie, 1989 ; Vervaet, 1995] :

- le *montage en turbine* qui consiste à pulvériser une solution ou une suspension de principe actif à l'aide d'un liant sur des noyaux de saccharose ou de saccharose/amidon, appelés non-pareils.
- le *montage en lit d'air fluidisé* qui consiste à pulvériser une solution ou une suspension de principe actif à l'aide d'un liant sur le lit de non-pareils. Cette pulvérisation peut se faire par le haut (« top-spray »), par le bas (« bottom-spray ») ou tangentielllement (« tangential-spray »).

Industriellement, le procédé le plus utilisé pour le montage et l'enrobage de sphéroïdes est le procédé de pulvérisation par le bas avec la colonne Würster.

- la *rotogranulation* qui permet d'obtenir des grains sphériques à partir d'un mélange actif-excipients adéquat sur lequel est pulvérisée une solution liante. Cette technologie est réalisable à partir de rotogranulateurs associés ou non à un lit d'air fluidisé.
- l'*extrusion-sphéronisation* qui permet la réalisation de grains sphériques. Il s'agit d'obtenir, à partir d'un mélange actif-excipients adéquat, une masse plastique après mélange avec une solution liante. La masse plastique est alors extrudée à partir de différents systèmes permettant d'acheminer et/ou d'extruder cette masse. Les extrudats obtenus sont alors sphéronisés dans un sphéroniseur adapté.

2. Le procédé d'extrusion-sphéronisation

2.1. Définition

2.1.1. Historique

Le procédé d'extrusion est connu depuis les années trente environ pour son utilisation par les industries plastique et agroalimentaire. La technique de sphéronisation, parfois appelée « Marumerization », est d'origine japonaise et a été inventée en 1964 par Nahakara [Nahakara, 1964]. L'association du procédé d'extrusion à celui de la sphéronisation n'a été inventée qu'en 1966 par Nakahara et ne s'est répandu dans la communauté pharmaceutique que quelques années plus tard lors de la publication des travaux de Reynolds (Lilly Research, UK) [Reynolds, 1970] et Conine & Hadley (Eli Lilly, Indianapolis, IN, USA) [Conine, 1970].

En quelques années le procédé détaillé d'extrusion-sphéronisation et les variables associées ont été publiés par le groupe de J.B. Schwartz, et le procédé entier a été organisé en une série d'opérations pharmaceutiques, chacune associée à des paramètres individuels [O'Connor, 1989].

2.1.2. Intérêts technologiques

Parmi les différentes possibilités d'élaboration des sphéroïdes, l'extrusion-sphéronisation (ES) se distingue comme un procédé de choix. Cette méthode permet en effet de limiter l'emploi de solvant organique (procédé « vert »), est rapide grâce à sa facilité d'opération, robuste, et présente une bonne répétabilité et un rendement élevé [Bataille, 1990a ; Umprayn, 1999 ; Gandhi, 1999]. L'opération d'ES offre également la possibilité de fonctionner en semi-continu, grâce à l'étape continue d'extrusion, permettant d'augmenter le rendement de production, de diminuer le coût et les risques de contamination croisée, et de rendre plus flexible les capacités de production [Vervaet, 2005] : l'étape d'extrusion présente donc de nombreux avantages pour la transposition d'échelle. L'étape limitante de sphéronisation oblige néanmoins à diviser les lots d'extrudats en plusieurs sous-lots. Enfin, un avantage certain de cette méthode est la possibilité d'introduire des proportions de principe actif élevées dans le mélange (proportion pouvant dépasser les 50%) [Dyer, 1994 ; Umprayn, 1999].

D'un point de vue du produit fini, le procédé d'extrusion/sphéronisation permet d'élaborer des particules sphériques présentant une granulométrie très faiblement polydispersée. Cette qualité physique permet un remplissage homogène des gélules ou des sachets. De plus, les minigranules obtenues sont bien densifiées et peu friables par rapport à d'autres procédés d'élaboration [Dyer, 1994 ; Gandhi, 1999 ; Häring, 2008]. L'intérêt du procédé d'ES est également de pouvoir générer des minigranules ou des microgranules en fonction du choix du diamètre de la grille de l'extrudeur [Vervaet, 1995]. Enfin il est possible d'obtenir des minigranules simples ou matricielles (notamment avec des excipients lipidiques).

2.1.3. Intérêts biopharmaceutiques

D'un point de vue biopharmaceutique, les sphéroïdes obtenus par ES assurent une meilleure distribution du PA et favorisent une libération plus reproductible. Ce procédé peut permettre dans certains cas un ralentissement de la libération de l'actif, dépendant néanmoins de la solubilité de celui-ci.

2.2. De la poudre aux sphéroïdes

Le procédé d'ES s'organise en cinq étapes : (1) préparation d'un mélange à sec des matières premières, (2) granulation (préparation de la masse humide), (3) extrusion (mise en forme de la masse humide en cylindres), (4) sphéronisation (coupure des extrudats et arrondissement en sphères), (5) séchage des minigranules obtenues [Gandhi, 1999].

L'ES peut être considérée comme un procédé de granulation, puisque lors des deux premières étapes, l'ES fait appel aux mêmes propriétés physiques de liaison des particules que la granulation humide conventionnelle [Erkoboni, 2007]. Les analyses de modélisation peuvent donc s'appliquer au moins pour les deux premières étapes. La quantité de liquide de mouillage est cependant plus importante qu'en granulation humide puisqu'il est nécessaire d'obtenir une masse humide plus cohésive avec des propriétés d'auto-lubrification pour l'extrusion. L'extrusion va par la suite texturer la masse humide par passage forcé au travers d'une grille d'orifice calibré. L'étape supplémentaire de sphéronisation différencie également le procédé de granulation humide conventionnelle. Les particules alors obtenues ne sont pas de simples agglomérats de poudres plus ou moins denses mais des particules de taille et de densité très uniforme. La forme sphérique est générée par l'opération de sphéronisation, et est suivie d'un séchage, permettant l'obtention du produit fini, stabilisé.

2.2.1. Matières premières

✓ Cellulose microcristalline

L'excipient de choix pour l'opération d'extrusion-sphéronisation est la cellulose microcristalline (CMC), agent bien connu avec des propriétés de rétention d'eau qui se prêtent très bien à l'extrusion, et qui est souvent décrit comme un agent capable de retenir de grands volumes d'eau libre mobile à l'état humide. Les caractéristiques moléculaires et granulaires de la CMC sont reportées dans le paragraphe 2.3.1.i de ce chapitre.

✓ Autres excipients

D'autres excipients autres que la CMC peuvent être utilisés. Certains auteurs ont comparé un phosphate de calcium dibasique dihydrate, un lactose monohydrate, un amidon, et un amidon 1500 pré-gélatinisé pour leur capacité à être extrudés puis sphéronisés seuls. Aucun n'a pu être amené jusqu'à la sphéronisation (phosphate de calcium et amidon : défaut de granulation,

lactose : défaut de sphéronisation, amidon 1500 : défaut d'extrusion) [Brochure FMC, Seppic®]. Des excipients peuvent néanmoins être utilisés comme adjuvants.

De nombreux excipients ont ainsi été testés en association avec la CMC pour leur capacité d'amélioration du process [Sinha, 2009]. Le lactose a souvent été utilisé en association avec la CMC. La bentonite et le kaolin ont également été testés, leur addition en petite quantité (5 à 10%) à la CMC permettant d'améliorer les propriétés d'extrusion de mélanges contenant de fortes proportions en actifs. Des travaux récents ont montré qu'il était possible de réduire la quantité de CMC en ajoutant du monostéarate de glycérol [Basit, 1999]. Un liant augmenterait la plasticité et réduirait la friabilité des extrudats, particulièrement quand la quantité en CMC est faible. Des polymères synthétiques ou naturels, comme la gélatine, la PVP, ou la SCMC peuvent être incorporés dans le mélange sous forme solide ou en solution pendant le mélange [Newton, 2002]. Des excipients lipophiles, tels que la palmitostéarate de glycérol (Précirol AT05), la cire de carnauba, l'huile de ricin hydrogéné (Cutina HR), ont permis d'obtenir des granules sphériques. C'est le cas également du PEG 400 ou du chitosan [Jess, 2007 ; Steckel, 2004].

2.2.2. Mélange à sec

Cette opération consiste à mélanger de façon homogène les excipients (CMC dans la majorité des cas) au(x) principe(s) actif(s).

Plusieurs types de mélangeurs sont disponibles : les mélangeurs par retournement à cuve fixe ou à cuve mobile (en conteneur : Rohn®, Servo-Lift® CMA® ; à multiaxes de révolution : Turbula®), les mélangeurs planétaires (Artofex®), les mélangeurs à vis (Nautamix®), et les mélangeurs horizontaux (Lödige®). Pour tous les mélangeurs, les paramètres clés sont le temps de mélange, la vitesse d'agitation, et le taux de remplissage du mélangeur.

2.2.3. Mouillage / Malaxage

i. Principe

Comme pour la granulation humide, cette opération représente une étape fondamentale en extrusion/sphéronisation, et s'organise en une première phase d'addition du liquide de mouillage dans le lit de poudre sous agitation, et une deuxième phase de mélange/malaxage.

L'agent mouillant (généralement l'eau) agit comme un agent de liaison et de lubrification. Sa fonction est de fournir à la poudre des propriétés cohésives et rhéologiques appropriées pour permettre la formation d'extrudats et leur transformation en granulés sphériques. La plasticité de la masse humide doit être optimale pour une extrusion plus facile et un débit plus élevé.

Les travaux de nombreux auteurs ont permis de montrer qu'il existait un domaine hydrique (zone de mouillage) au-delà duquel l'extrusion et l'obtention de sphères n'étaient pas possibles. La quantité d'eau optimale est dépendante de la quantité de CMC, de la solubilité et de la capacité d'absorption en eau du PA et des autres excipients. En général, les composés hydrosolubles nécessitent moins d'eau puisqu'ils se solubilisent en partie ou en totalité dans la phase aqueuse, diminuant la fraction solide.

ii. Mécanismes

- Mécanisme général de granulation humide

Newitt et Conway-Jones [1958] ont été les premiers auteurs à décrire les différents états de saturation des grains : pendulaire, funiculaire, capillaire, gouttelette et pseudo-gouttelette, représentés sur la figure 1-1. Ces différents états successifs sont généralement mis en évidence par un enregistrement de couple ou de puissance au cours du procédé de granulation.

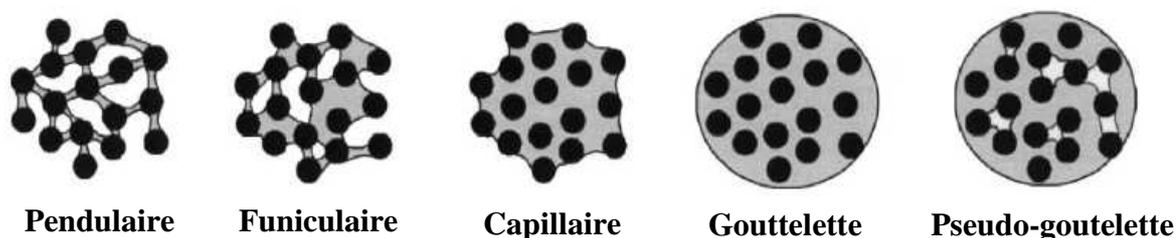


Figure 1- 1 : Les cinq états de saturation des grains en liquide de mouillage (d'après Newitt and Conway-Jones [1958]).

Des auteurs ont mis en évidence deux types d'agglomération: le grossissement par paliers (i), et le grossissement continu (ii). Le comportement (i) est observé lorsque les différents états de

mouillage sont bien distincts. A l'état funiculaire, les agglomérats arrêtent de grossir, il est alors possible de définir le taux de saturation des agglomérats (Σ) comme étant la fraction de la porosité des agglomérats remplie par le liquide. Quand l'état funiculaire est observé, Σ augmente graduellement de 0,2 à 1. Quand la porosité est entièrement comblée par le liquide, l'état capillaire est alors observé. Lorsque ces paliers ne sont pas distincts (ii), aucune taille critique d'agglomérats ne peut être observée, une pâte est formée à l'état pendulaire, et un plateau correspondant au remplissage progressif de l'agglomérat unique à l'état funiculaire est observé [Goldszal, 2001]. Le diamètre des agglomérats est donc le résultat d'un équilibre entre les forces d'adhésion par dépression capillaire et les forces destructrices par agitation. Si aucune taille critique n'est atteinte (ii), cela est du à la prédominance de la force de capture [Goldszal, 2001].

Le mouillage est une opération influencée d'une part par les caractéristiques des matières premières puisque lors de l'opération de mouillage, ce sont les interactions solide/liquide qui conduisent aux propriétés de la masse humide, et d'autre part par les variables technologiques et les conditions opératoires retenues.

- Cas particulier de l'extrusion-sphéronisation

Dans la phase initiale de l'interaction cellulose-eau, les molécules d'eau sont adsorbées sur les surfaces de cellulose et liées aux groupes hydroxyles libres des chaînes de cellulose par des liaisons hydrogène. La chaleur d'adsorption fournit une source d'énergie pour la rupture des liaisons latérales entre les molécules de polysaccharide [Emerton, 1980]. Par conséquent, l'eau est en mesure de remplacer les liaisons hydrogène de réticulation de la cellulose, et donc de desserrer la structure de la cellulose (figure 1- 2). A une humidité relative élevée, la condensation capillaire se produit et les fibres poreuses de cellulose peuvent contenir des quantités importantes d'eau dans les pores microscopiques et les espaces entre les fibrilles. L'eau peut donc être à la fois à l'intérieur et l'extérieur des fibres [Luukkonen, 2001c].

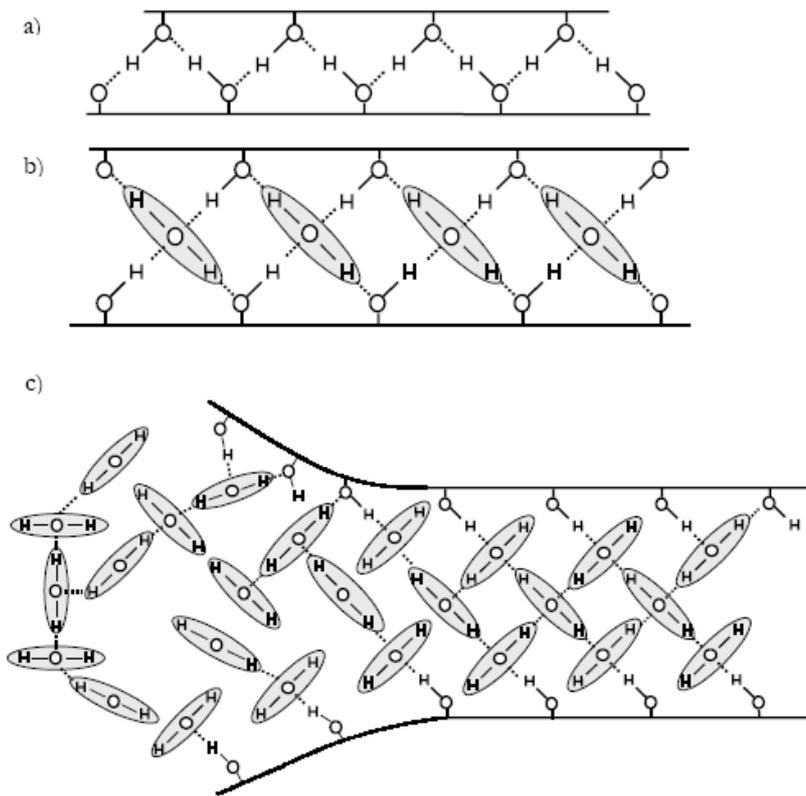


Figure 1- 2 : Structure de la cellulose a) liaison hydrogène entre deux molécules de cellulose adjacentes, b) liaison hydrogène entre deux molécules de cellulose par une monocouche de molécules d'eau et c) liaison hydrogène irrégulière entre deux molécules de cellulose, résultant de la sorption de multicouches de molécules d'eau [Emerton, 1980].

Lors de l'interaction avec l'eau, de nouveaux pores sont générés lorsque les particules de cellulose gonflent. Les liquides qui sont capables de pénétrer dans les régions cristallines entraînent un gonflement intracristallin de la cellulose [Zeronian, 1985]. Si l'eau ne pénètre pas dans des zones cristallines bien définies, elle peut provoquer seulement un gonflement intercristallin de la cellulose [Luukkonen, 2001c].

L'opération de mouillage/malaxage amène le matériel à un stade poreux insaturé, dans lequel la porosité est liée à la quantité d'eau [Delalonde, 1996 ; Galland, 2007]. Pendant cette opération, l'addition du liquide permet l'agglomération des particules et donne les propriétés d'écoulement, de cohésion et de déformabilité nécessaires pour la mise en forme de la masse humide [Newton, 1994].

iii. Appareillages technologique

L'étape de mouillage / malaxage utilise les équipements classiques de granulation, le but étant surtout d'obtenir une distribution homogène de la phase liquide dans la masse plutôt qu'une distribution granulométrique spécifique [Wilson, 2007].

Différents types de mélangeurs peuvent être utilisés : le plus classique, le mélangeur planétaire (pour la recherche et le développement, essentiellement Hobart[®] et Kenwood[®]), le mélangeur granulateur à haut cisaillement [Baert, 1991 ; Ku, 1993 ; Vervaet, 1995], ou le mélangeur-malaxeur. Les pétrins de type sigma ou bras en Z améliorent la plasticité de la masse humide, permettant souvent une extrusion plus facile et un débit plus élevé [Müller, 2001]. Les extrudeurs à vis, et plus particulièrement les bi-vis, permettent dans certains cas de réaliser l'étape de granulation en amont de l'extrusion au sein même de l'extrudeur [Djuric, 2008 ; Djuric, 2009 ; Keleb, 2002 ; Keleb, 2004]. Le mode de mélange peut affecter les propriétés de la masse extrudée et des sphéroïdes puisque l'agglomération et le mouillage des particules sont sensibles au cisaillement appliqué [Wilson, 2007]. Des auteurs ont montré que différentes méthodes de granulation affectaient les propriétés des sphéroïdes obtenus par ES, à cause de l'application de différentes forces de cisaillement, et de l'utilisation de différentes quantités d'eau en fonction de l'équipement [Schmidt, 1999].

2.2.4. Extrusion

i. Principe

L'extrusion est une opération continue de mise en forme où la masse humide est compactée à une densité proche du point de saturation et forcée à travers des orifices cylindriques ou des grilles perforées, produisant un ensemble particulaire aggloméré sous forme de bâtonnets, appelés extrudats. La masse humide introduite dans l'extrudeur est transportée, cisailée, comprimée puis extrudée sous l'action d'une pression créée par le mouvement d'une vis sans fin, d'un piston ou de cylindres sur la plaque à orifices calibrés située à son extrémité [Wilson, 2007 ; Galland, 2005a].

A l'issue de cette étape, les extrudats obtenus doivent présenter une cohésion suffisante afin qu'ils puissent garder leur forme sans retourner à l'état pulvérulent lors de la sphéronisation, une friabilité et une déformabilité suffisante pour être cassés en extrudats durant le procédé de

sphéronisation, et une plasticité suffisante pour être arrondis en sphères. Ils doivent être non collants, homogènes et lisses pour se découper régulièrement.

ii. Mécanismes

L'étape d'extrusion nécessite que les particules soient capables de glisser les unes contre les autres mais également le long des parois de l'extrudeur. La formulation doit fournir une masse plastique cohésive et une lubrification adéquate pendant l'extrusion.

Les masses humides utilisées en ES sont des systèmes complexes dont le comportement rhéologique est déterminé à la fois par le nombre de contacts particules-particules, et par le phénomène de migration de la phase liquide. Plusieurs auteurs ont montré que l'existence du mouvement de l'eau lors de l'extrusion était essentielle [Tomer, 1999a ; Tomer, 1999b]. Dans le cas de l'extrusion à vis, le mouvement du liquide sur la vis forme une fine couche de liquide sur laquelle se produit le cisaillement, agissant comme un lubrifiant pour ainsi faciliter l'extrusion [Benbow, 1993]. La phase liquide fournit une cohésion inter-particulaire, lubrifie les contacts des particules, favorise le glissement le long de la paroi, et peut supporter une certaine contrainte. La redistribution de l'eau dans les pâtes de CMC extrudées est un facteur important qui affecte cependant, si l'eau est trop mobile, d'une part les performances du procédé et d'autre part la qualité finale des sphéroïdes [Rough, 2002 ; Fielden, 1992c ; Fielden, 1993]. En effet, un mouvement d'eau trop important peut être néfaste et conduire à des extrudats en « peau de requin » (l'eau migre, laissant les extrudats trop secs), ou enfermant des teneurs en eau différentes engendrant des variations dans la taille des minigranules.

Des études sur les propriétés mécaniques des poudres humides ont démontré l'importance de la porosité et du degré de saturation liquide des agglomérats sur leur résistance et leur déformation [Jerwanska, 1995]. L'opération d'extrusion densifie le matériel jusqu'au point de saturation [Newton, 1994 ; Galland, 2005a ; Galland, 2007]. Un remplissage presque complet des pores en eau est donc pré-requis pour l'extrusion de la masse humide [Jerwanska, 1995]. Si la masse humide n'est pas saturée, le procédé doit être suffisamment long pour compacter le matériau. Le seuil de saturation est fortement affecté par les caractéristiques de tassement/empilement des particules [Wilson, 2007]. Des auteurs ont trouvé une corrélation significative entre les espaces vides présents dans différentes CMC, et leurs propriétés de tassement, et la quantité d'eau nécessaire pour l'ES [Heng, 2001].

Pour expliquer le procédé d'ES, plusieurs modèles ont été décrits. Kleinebudde (1997) a proposé le modèle du « cristallite-gel », où les particules de CMC sont cassées en petites particules voire en simple cristaux par les forces de cisaillement lors de la granulation et de l'extrusion. Selon ce modèle, les cristallites de taille colloïdale et les particules uniques sont capables, en présence d'eau, de former un gel et d'immobiliser l'eau [Kleinebudde, 1997]. Fielden et al. (1988) et Ek et Newton (1998) ont décrit le modèle de l'« éponge », où chaque particule de CMC se comporte comme une éponge poreuse et est capable d'absorber une grande quantité d'eau. La CMC est en effet capable de piéger une grande quantité d'eau dans sa structure poreuse et de la conserver malgré l'application de pressions élevées. Pendant l'extrusion, les éponges sont comprimées jusqu'à ce que l'eau soit expulsée et lubrifie le flux de particules à travers l'extrudeur. Plus récemment, Kleinebudde et al. (2000) ont postulé que le modèle de l'éponge était plus approprié pour le type de cellulose avec un degré de polymérisation élevé (cellulose en poudre), alors que le modèle gel était plus applicable aux types de cellulose présentant un faible degré de polymérisation (CMC). Bien que la CMC soit bien reconnue pour ses propriétés uniques en ES, aucun modèle n'explique parfaitement son rôle spécifique : les modèles mentionnés ci-dessus peuvent être vrais dans certains cas mais pas dans tous [Sinha, 2009].

iii. Appareillage technologique

Il existe une grande diversité d'appareillages et de modes de fonctionnement. La classification la plus souvent utilisée se base sur le mécanisme du transport de la masse humide vers la grille d'extrusion [Newton, 2002 ; Vervaet, 1995]. On peut alors distinguer 3 types d'appareils :

- Les extrudeurs à alimentation par vis

Ces extrudeurs utilisent un mécanisme d'alimentation par vis pour amener et comprimer la masse humide vers la grille d'extrusion. Ils sont constitués d'une ou de deux vis sans fin. Ce type d'extrusion présente l'avantage d'un débit continu, et la possibilité de mélanger les phases sèches et les phases humides au sein de l'extrudeur. Selon le design de la grille d'extrusion, les extrudeurs à vis peuvent être classés en trois catégories : frontal, dôme et radial, qui diffèrent par la position de la grille par rapport à la vis, et par l'aire perforée (%) [Vervaet, 1995].

L'extrudeur radial présente une grille placée autour de la vis de telle manière que les extrudats sont éjectés perpendiculairement au mouvement de la vis [Gayot, 1985].

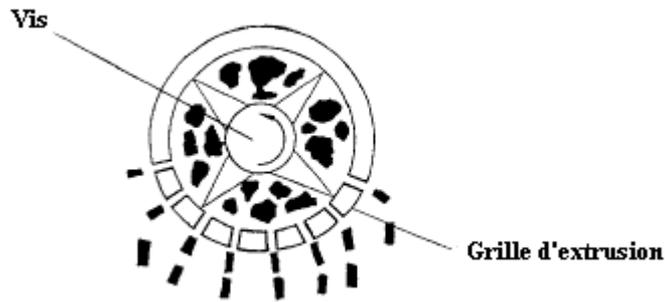


Figure 1- 3 : Extrusion radiale [Vervaet, 1995].

L'extrudeur frontal possède une grille plate en fin de vis disposée perpendiculairement à l'axe de la vis.

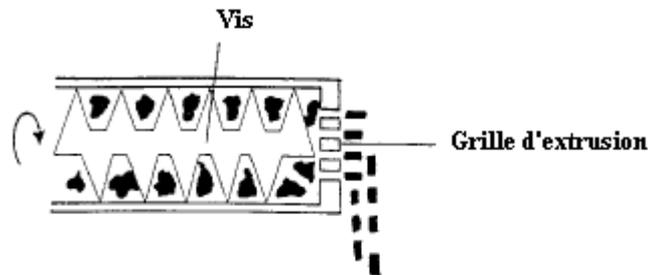


Figure 1- 4 : Extrusion frontale [Vervaet, 1995].

L'extrudeur dôme présente un design intermédiaire entre les systèmes radial et frontal, et possède une grille en forme d'arche en fin de vis.

Pour les extrudeurs de type frontal et dôme, la masse humide est comprimée axialement à la grille, parallèlement à la vis donc en continuité de la vis. Le design de la grille en fin de vis, plus particulièrement pour le système frontal, génère plus de force d'extrusion sur le produit comparé au design radial et produit des extrudats plus denses et moins longs. Cependant, une chaleur importante peut être générée à cause d'une friction excessive [Trivedi, 2007 ; Vervaet, 1995 ; Newton, 1994 ; Iyer, 2006]. Une enceinte de refroidissement peut être une option pour compenser l'échauffement [Iyer, 2006]. L'extrudeur dôme, introduit par FujiPaudal en 1992, génère une pression plus faible qu'avec les extrudeurs radial et frontal, donnant des extrudats de densité et de dureté plus faibles [Iyer, 2006].

Pour les extrudeurs de type radial, la masse humide est forcée à travers la grille placée autour des pales. Grâce à leur aire de perforation supérieure, ils présentent un meilleur rendement par rapport aux extrudeurs à dôme ou frontal, et la chaleur générée est considérablement moindre [Malamataris, 1997 ; Iyer, 2006]. Ces extrudeurs présentent néanmoins un "débordement" en tête de vis, où une certaine quantité de matières premières n'est pas poussée radialement à travers la grille, mais axialement entre la grille et la tête d'extrusion [Iyer, 2006], entraînant une perte de produit. L'absence d'accumulation de chaleur pendant le procédé d'extrusion permet un bon contrôle du procédé mais autorise également le processus pour des substances thermolabiles [Trivedi, 2007].

- Les extrudeurs à alimentation par gravité

Dans le cas des extrudeurs par alimentation par gravité, la masse humide est amenée grâce à une force de gravité. La masse humide n'est pas sous pression, excepté pendant l'extrusion. Les extrudeurs par gravité fournissent les extrudats les plus denses en comparaison avec tous les autres types d'extrudeurs. Plusieurs designs sont disponibles : à panier, à rouleaux, à cylindres rotatifs, ou à roues dentées (engrenage).

L'extrudeur à panier est constitué d'un axe rotatif vertical avec des couteaux (ou un cylindre) situés à l'intérieur d'une grille cylindrique. Les couteaux (ou le cylindre) poussent la matière sur la grille d'extrusion et forcent son passage au travers. L'élévation de température n'est pas très importante avec ce type d'extrudeur. En général, les extrudeurs à panier produisent des extrudats moins denses que ceux produits par les roues dentées.

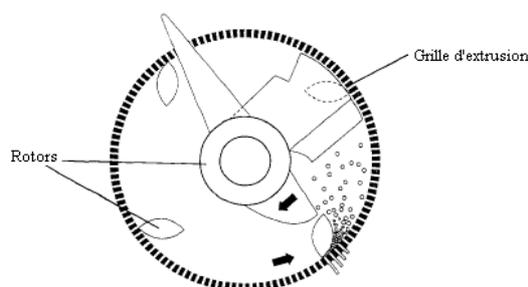


Figure 1- 5 : Extrusion à panier [Vervaet, 1995].

L'extrudeur à cylindres est constitué de deux cylindres (cylindre de pression et cylindre perforé) tournant en sens contraire. Le cylindre perforé joue le rôle de la grille d'extrusion et l'autre assure la contre-pression [Mouton, 1988].

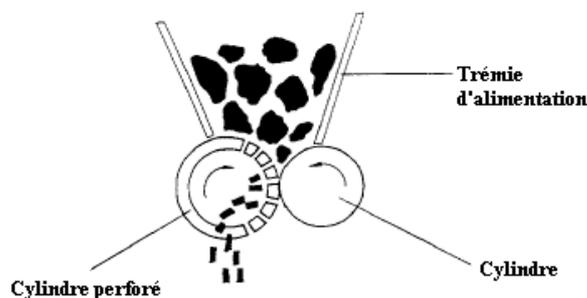


Figure 1- 6 : Extrudeur à cylindres [Vervaet, 1995]

L'extrudeur à rouleaux est constitué d'un cylindre perforé autour de deux rouleaux rotatifs, dont la rotation permet d'extruder la masse humide et de décharger les extrudats à l'extérieur du cylindre.

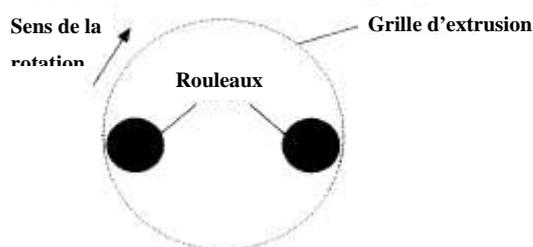


Figure 1- 7 : Extrudeur à rouleaux [Vervaet, 1995].

L'extrudeurs à roues dentées est constitué de deux roues dentées tournant en sens contraire et en constituant la matrice [Rowe, 1985].

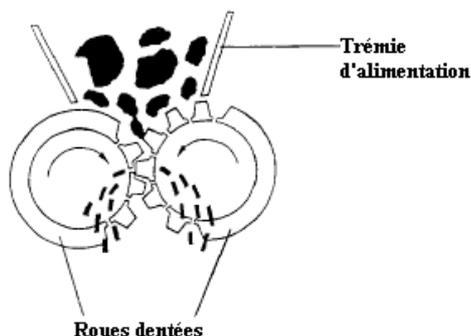


Figure 1- 8 : Extrudeur à roues dentées [Vervaet, 1995].

- L'extrudeur à piston [Benbow, 1987 ; Harrisson, 1982 ; Harrisson, 1985a]

L'utilisation de l'extrudeur à piston est limitée à l'échelle du laboratoire. Il est constitué d'un cylindre dans lequel coulisse un piston comprimant la masse à extruder au travers de la filière. Le piston est actionné par un système hydraulique ou par une roue excentrée et une bielle. L'alimentation se fait en remplissant le cylindre, soit manuellement, soit par un système automatique.

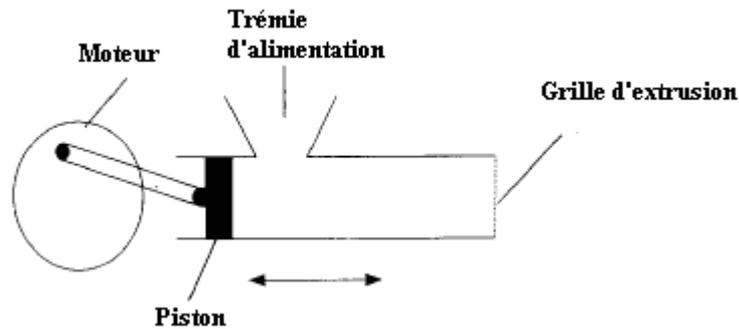


Figure 1- 9 : Extrusion à piston [Vervaet, 1995].

iv. Mécanismes

La pression d'extrusion et les forces de cisaillement sont très différentes d'un type d'extrudeur à l'autre. Les différents extrudeurs appliquent différentes contraintes mécaniques sur l'extrudat, ce qui affecte la structure en réseau du gel de cellulose [Schmidt, 1998]. Plus les forces de cisaillement sont élevées, comme avec un extrudeur à vis, plus les mouvements de l'eau seront limités. Si les forces de cisaillement sont faibles, comme avec les extrudeurs à cylindres, l'eau peut plus facilement migrer en surface, ce qui peut aboutir à un surmouillage des extrudats lors de la sphéronisation. L'extrudeur double-vis produit un réseau plus délicat avec un mouvement d'eau plus faible par rapport à un extrudeur à cylindre [Schmidt, 1998].

Selon le type d'extrusion, l'augmentation de température sera différente. Les extrudeurs à vis développent les forces de cisaillement les plus élevées donc le plus de chaleur (plusieurs dizaines de degrés), alors que les appareils à cylindres et à panier ne s'échauffent que très peu (quelques degrés) [Vervaet, 1995 ; Harrison, 1985a]. La chaleur générée est aussi très influencée par la proportion d'eau dans la masse humide. Plus elle est importante, moins la température augmente [Müller, 2001]. Pour contrôler l'élévation de température, il est

nécessaire de placer des sondes thermiques dans le fourreau et au niveau de la grille d'extrusion.

Plusieurs auteurs ont comparé les systèmes d'extrusion radiale et frontale. Par rapport au système radial, les forces de cisaillement et de compression supportées par la masse humide sont plus importantes lors d'un procédé frontal [Thoma, 1998a/b ; Rowe, 1985]. Une augmentation de température et une diminution de productivité sont observées [Sonaglio, 1997a ; Le Doeuff, 1992]. Les extrudats obtenus sont plus lisses, plus denses et moins longs [Le Doeuff, 1992 ; Vervaet, 1995], et plus sensibles à la sphéronisation [Lustig-Gustafsson, 1999].

Le choix de l'appareil peut aussi être déterminé par la capacité de production que l'on souhaite. En général, la capacité de production suit l'ordre suivant : extrudeur à panier > à engrenage > à cylindres > à vis radiale > à vis frontale (bivis>monovis) > à piston.

Les caractéristiques des différents extrudeurs sont reportées dans le tableau 1-I.

D'autres auteurs ont classé les extrudeurs en termes de mode d'extrusion. Ils ont différencié l'action de « pompage » (extrudeurs à piston, et frontal mono-vis et bi-vis) et l'action d'« essuyage » (extrudeurs à panier, à cylindres, à grille radiale) [Wilson, 2007]. Dans le premier mode, le matériau est compacté et amené sous une forme densifiée avant d'être forcé à travers un orifice ou une grille. Dans le second mode, le matériau est compacté et forcé à travers un orifice ou une grille par une action d'« essuyage » lorsque la lame passe le long de l'orifice. Des extrudeurs bi-vis ont également été présentés par certains auteurs pour granulation humide [Gamlen, 1986 ; Lindberg, 1974]. Dans ce cas, l'étape de granulation est réalisée au sein même de l'extrudeur. Cette application ne fera pas l'objet de notre étude.

Tableau 1-1 : Comparaison des caractéristiques des différents types d'extrudeurs [Iyer, 2006].

	Vis frontale	Vis radiale	Vis dôme	Panier	Roues dentées / cylindres	Rouleaux
Alimentation	Vis	Vis	Vis	Gravité	Gravité	Gravité
Décharge	Frontale	Radiale	Frontale	Radiale	Frontale (roues dentées) ou radiale (cylindres)	Radiale
Configuration de la vis/rouleau	Simple ou double	Simple ou double	Simple ou double	Simple	Double	Double
Configuration de la grille	Plate, avec des têtes d'extrusion plates	Radiale, avec des têtes d'extrusion coniques	Demi-sphère, avec des têtes d'extrusion en forme de dômes	Vis verticale avec deux « lames » ou plus	Pas de grille : l'un(e) des cylindres / roues est perforé(e)	Radiale, avec des têtes d'extrusion en forme de rouleaux
Dureté/résistance des extrudats	Forte	Moyenne	Moyenne	Faible	Moyenne	
Rendement	Faible	Faible	Moyen	Fort	Moyen	Moyen
Energie utilisée	++++	+++	++	+	+	+
Température	Jusqu'à 100°C	Jusqu'à 60°C	Jusqu'à 40°C	Jusqu'à 10°C	10-20°C	10-20°C
Ouverture de la grille	2-15 mm	0,5-3 mm	0,3-2 mm	0,5-2 mm		
Transposition d'échelle	Basée sur le ratio L/D	Nécessite d'ajuster la quantité d'eau	Nécessite parfois d'ajuster la quantité d'eau	Simple	Simple	Nécessite parfois d'ajuster la quantité d'eau

2.2.5. Sphéronisation

i. Principe

Cette opération a pour but de modeler les extrudats en particules sphériques. Les extrudats humides, déposés sur un plateau crénelé tournant à une vitesse contrôlée, sont entraînés dans un mouvement de rotation en spirale. L'axe central du sphéroniseur entraîne les extrudats dans son sens de rotation, tandis que la force centrifuge les envoie sur la paroi du sphéroniseur. Il en résulte un double mouvement en hélice. Sous l'action combinée des frictions interparticulaires et de la force centrifuge, les extrudats s'individualisent en particules sphériques [Galland, 2005b].

Les extrudats doivent présenter certaines caractéristiques pour être sphéronisés avec succès : (i) une force mécanique suffisante afin qu'ils puissent garder leur forme sans revenir à l'état de poudre, (ii) une friabilité et une rugosité suffisantes pour être cassés en extrudats durant le procédé de sphéronisation, (iii) une plasticité suffisante pour être arrondis en sphères, (iv) une absence d'adhésivité afin que les sphères ne s'agglomèrent ou ne collent pas à l'équipement [Galland, 2005a ; Tomer, 2002].

Le procédé d'extrusion a donc un impact direct sur l'étape de sphéronisation, puisque les défauts d'extrusion, la migration de la phase liquide, et l'homogénéité des extrudats affectent tous la sphéronisation [Wilson, 2007].

ii. Mécanismes

Les collisions contre la paroi et le plateau cassent les extrudats en petits cylindres. Les forces centrifuges générées par le mouvement de la plaque et les forces de friction dues à la rugosité de surface déforment ces cylindres en sphéroïdes [Iyer, 2006]. Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer ce mécanisme de formation des sphéroïdes.

- Selon Rowe (1985), ce sont les forces de friction qui permettent aux extrudats de s'arrondir. L'obtention d'un sphéroïde nécessite alors 5 étapes représentées ci-après (cylindre, cylindre arrondi, haltère, ellipse, sphère) :

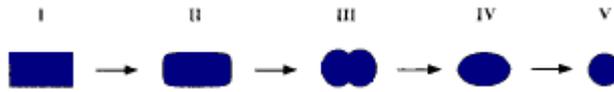


Figure 1- 10 : Mécanisme de formation des sphéroïdes selon Rowe (1985).

- Selon Baert (1993a), une torsion des cylindres arrondis provoque la rupture des extrudats en deux parties distinctes. Les forces de friction et de rotation résultantes de la sphéronisation permettent la formation de deux sphères (cylindre, cylindre arrondi, cordon, sphères) :

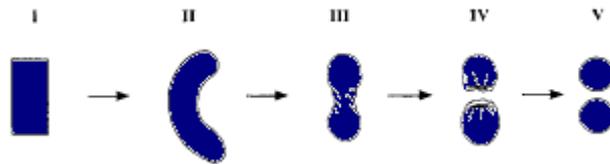


Figure 1- 11 : Mécanisme de formation des sphéroïdes selon Baert (1993a).

Puisque les extrudats sont des masses plastiques, la collision entre les particules entraîne soit une mise en forme de particules individuelles via des déformations plastiques aux points de contact, soit une coalescence [Wilson, 2007]. La migration de l'humidité ou des liants solubles du noyau vers la surface des sphéroïdes améliore la plasticité de surface, nécessaire à la déformation et à l'arrondissement des pellets [Chien, 1985]. Alors que la déformation est souhaitable pour la mise en forme des minigranules, un excès d'humidité en surface peut résulter en un degré important de liaisons liquide-solide qui entraînent la coalescence ou bien la croissance incontrôlée de la masse sphéronisée [Iyer, 2006 ; Sinha, 2009]. Le but de l'étape de sphéronisation est donc d'opérer la déformation en surface sans coalescence des minigranules humides dans les premières phases du procédé. Alors que les variables formulation telles que la teneur en eau ou la quantité de liant contrôlent la déformation, les variables procédé et géométriques, telles que la vitesse du plateau, de diamètre et le temps de sphéronisation aident à retarder la coalescence [Iyer, 2006].

iii. Appareillage technologiques

Le sphéroniseur est équipé d'un tambour cylindrique fixe et vertical, ouvert à sa partie supérieure, avec des parois parfaitement lisses. Selon les modèles, le diamètre du tambour peut

varier de 18cm à 1m. A la base du tambour se trouve un plateau mobile horizontal et crénelé. Les pyramides tronquées sur la surface du plateau possèdent des dimensions et des formes déterminées. Leur positionnement peut respecter une géométrie sous forme de quadrillage ou une géométrie radiale. La sphéronisation est un procédé discontinu dont la capacité peut varier et aller jusqu'à 75kg pour un appareillage industriel [Galland, 2005a].

2.2.6. Séchage

i. Principe

Après sphéronisation, les sphéroïdes sont séchés afin d'éliminer par vaporisation la quantité de liquide incorporée dans la masse au moment du mouillage. Le séchage conduit à l'évaporation du liquide de mouillage jusqu'à une teneur en humidité résiduelle assurant la stabilité des sphéroïdes et permettant les différentes opérations de manipulations ultérieures [Berggren, 2001b].

ii. Mécanismes

L'élimination du liquide de mouillage permet de transformer les liaisons capillaires en liaisons solides. Le séchage finalise les caractéristiques hydro-texturales du produit en densifiant le milieu par un rétrécissement [Newton, 1994]. Le degré de rétrécissement observé varie avec la quantité d'eau, et la CMC fréquemment utilisée en ES entraîne un rétrécissement prolongé aux fortes quantités d'eau [Sinha, 2009].

Le séchage est un processus combinant un transfert de matière et de chaleur. L'énergie permettant le passage du solvant de l'état liquide à l'état gazeux est fournie par convection d'un fluide gazeux, par conduction au contact d'une surface chauffée ou par rayonnement infrarouge ou hyperfréquence. Le séchage peut être divisé en trois phases [Cooper, 1961 ; Terrier de la Chaise, 1972] (Figure 1-12) :

- phase I de montée en température du produit ;
- phase II isenthalpique d'évaporation constante au cours de laquelle la température reste stable avec un équilibre entre les phénomènes d'évaporation et de migration, le solvant migrant à la surface du produit par des forces capillaires ;
- phase III d'évaporation à vitesse décroissante au cours de laquelle la température augmente car la quantité d'énergie fournie est supérieure à celle absorbée par l'évaporation du solvant résiduel.

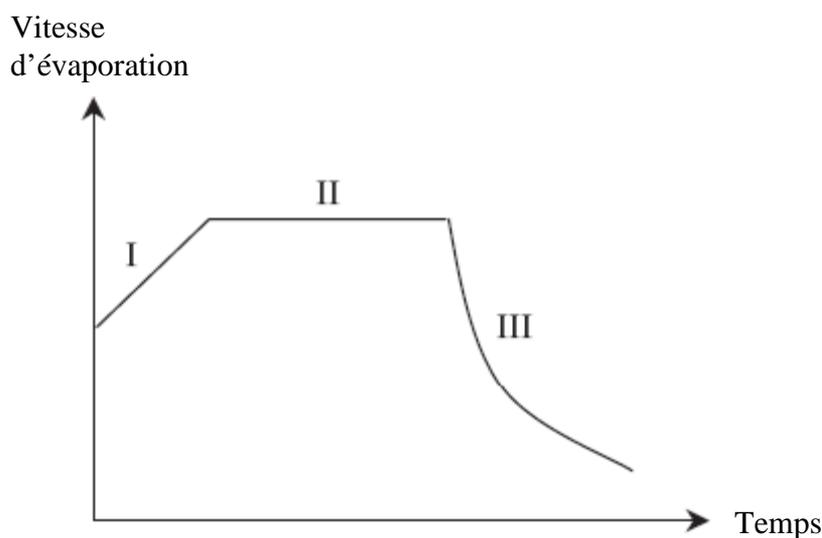


Figure 1- 12 : Phases du cycle de séchage (d'après [Rosetto, 1998]).

iii. Appareillages technologiques

Il existe différents types de dispositifs de séchage : étuves à plateaux, atomiseurs, lyophilisateurs, lits d'air fluidisé, enceintes sous vide... On retrouve par ailleurs différents modes de séchage : par convection, par conduction, par rayonnements thermiques, par micro-ondes, par haute fréquence ou encore par l'utilisation d'agents déshydratants. Pour le séchage de sphéroïdes médicamenteux, l'étuve est une méthode couramment utilisée. Les sphéroïdes humides sont étalés sur de grands plateaux et placés dans une étuve à circulation d'air où la température est contrôlée. Cependant, il s'agit d'un procédé long et difficilement contrôlable [Carstensen, 1982]. Le séchage en lit fluidisé permet de réduire le temps de séchage, par rapport à un procédé en étuve, par une meilleure circulation de l'air. En revanche, ce procédé peut générer des fines, par phénomènes d'attrition, modifiant la distribution de taille des particules.

2.3. Paramètres influençant la qualité des minigranules

2.3.1. Formulation

La qualité des sphéroïdes obtenus par ES dépend des propriétés des actifs et des excipients présents dans le mélange initial et de leur proportion, mais également de la nature et de la quantité de liquide de granulation. A paramètres opératoires fixés d'extrusion, ces variables jouent un rôle important dans « l'extrudabilité » d'une formulation. Seules les formules classiques à base de CMC seront considérées dans cette étude.

2.3.1.1. Phase solide

La taille et la distribution de taille des particules, la forme des particules et l'état de surface, ont une influence significative sur le comportement des pâtes lors de l'extrusion [Chen, 2000 ; Luukkonen, 2001c].

i. Propriétés physico-chimiques

De nombreux auteurs ont montré l'impact des propriétés (solubilité, taille des particules) des excipients et des actifs, ou de leur proportion dans le mélange, sur le procédé d'extrusion et/ou sur la qualité des minigranules. Ces études ont été réalisées sur un type d'extrudeur donné : un extrudeur à piston [Lustig-Gustafsson, 1999 ; Tomer, 2001a ; Tomer, 2002 ; Sousa, 2002 ; Chatchawalsaisin, 2005 ; Lutchman, 2005], à cylindres [Costa, 2004], à panier [Hileman, 1993a/b ; Baert, 1994], à rouleaux [Alvarez, 2003 ; Gandhi, 2005] ou à mono-vis [Rahman, 1991 ; Nürnberg, 1999b ; Galland, 2007 ; Galland, 2009].

▪ CMC

Les polymères de cellulose, de formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$, sont constitués d'unités de cellobiose, qui sont reliées entre elles par des liaisons β -(1-4) glucosidiques (Figure 1-13). Les unités de cellobiose (A) forment des cellules plus grandes (B), qui forment des cristallites (C). Les cristallites qui possèdent des régions cristallines et amorphes sont combinés en

microfibrilles (D) et fibrilles (E), qui forment au final des fibres de cellulose (non représenté) [Luukkonen, 2001c].

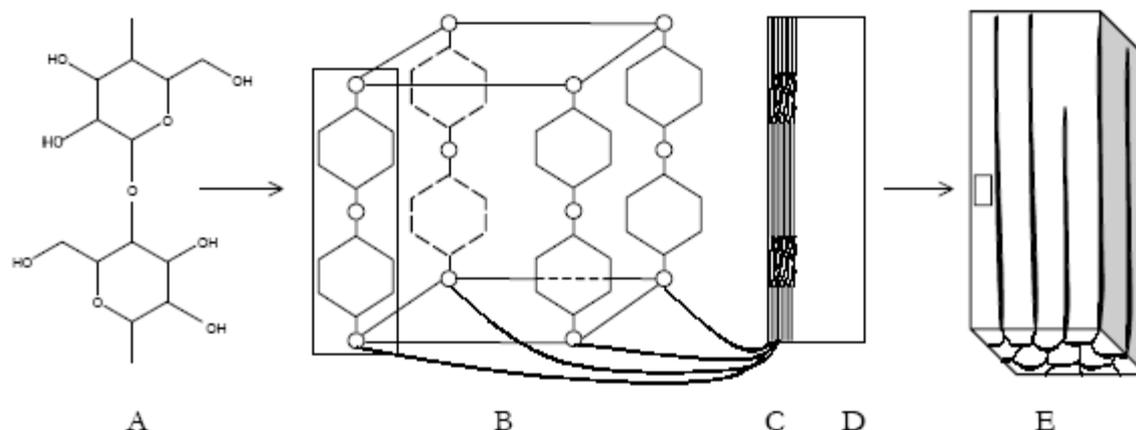


Figure 1-13 : Structure de la cellulose [Luukkonen, 2001c].

La CMC possède trois groupements hydroxyles sur les hétérocycles, qui sont à l'origine de l'établissement de liaisons hydrogène inter et intra-moléculaires qui vont influencer la réactivité chimique de la CMC, ainsi que ses propriétés physiques. Ces liaisons sont en particulier à l'origine des propriétés de cohésion remarquables des celluloses. D'autre part, ces liaisons hydrogène confèrent aux celluloses un taux de cristallinité élevé dû à la régularité de la disposition des chaînes. Ces fibres sont très résistantes à l'étirement et insolubles dans la plupart des solvants.

La CMC est une cellulose partiellement hydrolysée préparée par traitement à chaud de l' α -cellulose, obtenue à partir de fibres végétales, avec des acides minéraux forts. Après hydrolyse, l'hydrocellulose est purifiée par filtration, et la suspension aqueuse est séchée par atomisation [Rowe, 2005]. L'hydrolyse affectant préférentiellement les zones amorphes, la cristallinité des celluloses produites est directement liée à la durée de cette étape. Ainsi les celluloses microcristallines se caractérisent par une masse moléculaire plus faible, une meilleure coulabilité et une cristallinité plus élevée que les celluloses pulvérulentes. La durée de l'hydrolyse, la température et la concentration en acide chlorhydrique affectent la masse moléculaire, la granulométrie, la densité vraie, la morphologie, l'état de surface, et le taux d'humidité des CMC, et par conséquent les propriétés d'écoulement des produits [Wu, 2001 ; Rowe, 2005].

Les différents grades de cellulose microcristalline disponibles dans le commerce, soumises à différentes méthodes de fabrication, diffèrent par leurs propriétés physiques et donc par leur applications pharmaceutiques [Wu, 2001 ; Rowe, 2005]. Le grade commercial Avicel® PH 101 est le plus utilisé en extrusion-sphéronisation (figure 1-14).

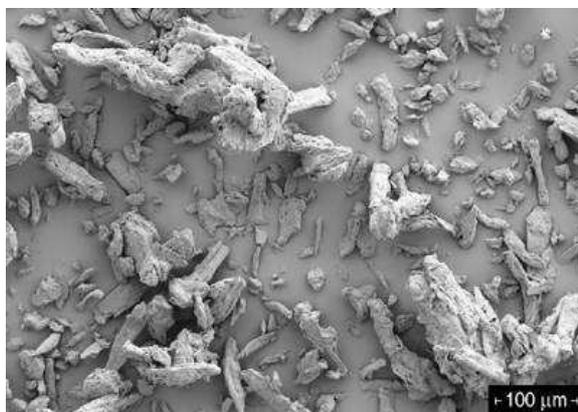


Figure 1- 14 : Cellulose microcristalline (Avicel PH-101); fournisseur: FMC Biopolymer.

La CMC n'est pas hydrosoluble mais possède une capacité importante à capter l'eau par capillarité [Sonaglio, 1995]. En effet, la structure microscopique de la CMC est une agrégation aléatoire de microcristaux filamenteux qui crée une forte porosité interne et une grande surface spécifique, autour de 130-270 m²/g [Battista, 1975]. Cela lui fournit des caractéristiques très absorbantes et de fortes capacités de rétention d'eau, propriétés souvent non affectées par le procédé d'extrusion [Newton, 2002]. Pendant l'extrusion, elle absorbe l'eau comme une éponge moléculaire et aide à la cohésion et à la lubrification de la masse humide. Pendant la sphéronisation, elle ajoute de la plasticité aux extrudats, aidant à transformer ceux-ci en sphéroïdes [Heng, 2001]. Les CMC ont une très bonne aptitude à sphéroniser (surtout l'Avicel PH) et à ralentir la libération de l'actif (quelques dizaines de minutes à quelques heures, en fonction de la solubilité de l'actif et de son taux dans le réseau matriciel). Elles donnent des matrices inertes retrouvées intactes après la libération [Müller, 2001].

Les différents grades de cellulose microcristalline disponibles dans le commerce diffèrent par leurs propriétés physiques. Le grade de CMC modifie les propriétés du mélange et influence la distribution de l'eau dans la masse humide pendant le procédé d'extrusion : il est donc nécessaire d'ajuster la quantité d'eau selon les grades de CMC, qui ont des capacités de rétention différentes [Lustig-Gustafsson, 1999 ; Newton, 2002 ; Soh, 2006 ; Tomer, 2001b]. Des travaux ont montré que le risque de surmouillage était supérieur pour une CMC de plus petite taille [Alvarez, 2002].

Certains auteurs ont observé que la nature de la CMC utilisée influait, selon les études, sur la taille, la sphéricité, l'écoulement et la dispersion granulométrique des minigranules [Umprayn, 1999], ou sur leur circularité et leur porosité (supérieure pour les minigranules élaborées avec une CMC aux particules de taille supérieure) [Alvarez, 2002]. D'autres auteurs ont comparé 11 grades différents de CMC présentant différentes caractéristiques physiques (taille, teneur en eau, cristallinité, porosité, densité) et ont mis en évidence différents besoins en eau et sensibilités en eau de la CMC pour former des pellets de même taille, liés à différentes capacités de rétention de l'eau. Les grades de CMC aux fortes cristallinités, aux fortes densités tassées, ou aux petits volumes poreux nécessitaient moins d'eau pour former des minigranules de même taille. La taille des particules de CMC a montré une faible influence [Heng, 2001].

Les CMC de plus grande taille de particules fournissent généralement de meilleures propriétés d'écoulement. Les grades à faible teneur en humidité sont utilisés avec les matériaux sensibles à l'humidité. Les grades présentant une forte densité améliorent l'écoulement [Rowe, 2005]. Les Avicel RC et CL permettent l'obtention de microgranules fortement dosés en PA (>80%) et ralentissent davantage la libération de l'actif.

▪ Solubilité et caractéristiques d'absorption

La solubilité du PA et des excipients dans le liquide de mouillage influence les caractéristiques physiques des minigranules. En effet, elle joue un rôle important sur la teneur en liquide nécessaire pour obtenir la plasticité désirée et pour obtenir des minigranules de qualité satisfaisante [Sousa, 2002 ; Newton, 2002].

Sousa et al. (2002) ont identifié dans leurs travaux des relations quantitatives entre la solubilité des excipients et les forces d'extrusion nécessaires pour fournir des extrudats générant par la suite des sphéroïdes de qualité satisfaisante, et entre la solubilité des PA et des excipients et la qualité des minigranules dans une gamme granulométrique donnée. Lustig-Gustafsson (1999) a suivi l'évolution de la quantité d'eau en fonction du log de la solubilité du principe actif dans un mélange tertiaire constitué de CMC et d'un PA (50/50), et d'eau (figure 1-15).

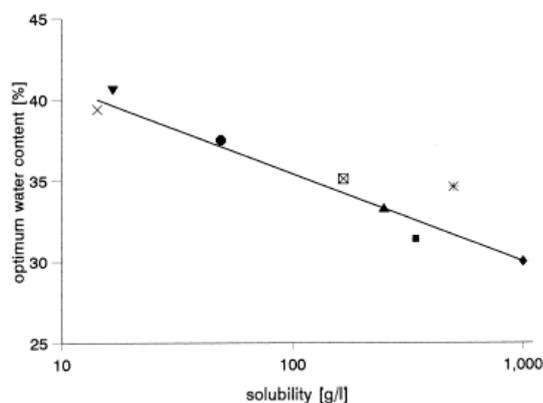


Figure 1- 15 : Quantité d'eau optimale en fonction du log de la solubilité du PA [Lustig-Gustafsson, 1999].

Plusieurs auteurs ont ainsi observé que plus la fraction soluble (PA ou excipients) est importante, plus la quantité d'eau nécessaire pour obtenir le même ratio liquide / solide diminue [Lustig-Gustafsson, 1999 ; Sousa, 2002 ; Rahman, 1991 ; Schmidt, 1997]. L'augmentation de la solubilité du matériau augmente sa capacité à retenir l'eau [Sousa, 2002].

▪ Granulométrie et morphologie

La distribution de la taille des particules a une influence significative sur les caractéristiques d'extrusion de la masse humide. L'extrudeur à piston a été utilisé pour évaluer et comparer l'écoulement et la qualité de la masse humide. Il a été constaté que l'augmentation de la taille des particules conduisait à une augmentation des pressions d'extrusion [Fielden, 1992a]. D'autres auteurs ont comparé l'extrusion bi-vis et à rouleaux, et ont montré que la taille des particules avait une influence seulement dans le cas de l'extrudeur à rouleaux (faible cisaillement), et que la quantité d'eau nécessaire était supérieure avec les particules les plus petites [Schmidt, 1997]. Dans certains travaux, il apparaît que la taille des particules de paracétamol a plus d'influence sur les variations de température que leurs concentrations, quelque soit l'extrudeur (frontal ou radial). Plus les particules sont petites, plus la température diminue, plus le temps et la force d'extrusion diminuent, et plus l'énergie dépensée diminue [Sonaglio, 1997a].

L'empilement des particules et aussi la résistance des réseaux solides sont tous deux contrôlés par la forme des particules et la fraction volumique, ainsi la force des extrudats est déterminée par ces paramètres. Ils déterminent également la porosité et la distribution des pores dans la

masse, et ainsi la perméabilité (et probablement la migration du liquide) et les caractéristiques de séchage des extrudats. De plus, il existe une forte interaction entre le diamètre des particules et la quantité d'eau nécessaire [Sinha, 2009]. Pour un faible diamètre (0,5 mm), une teneur en eau élevée est nécessaire pour une bonne extrudabilité. En revanche, un diamètre plus élevé (0,7 mm) nécessite une teneur en eau plus faible [Sonaglio, 1997a]. En effet, la granulométrie et la forme des particules ont une influence sur l'empilement des particules, et la taille des pores interparticulaires. Les pores inter et intra particulaires supérieurs à 10 μm jouent un rôle important pour retenir l'eau dans les agglomérats pendant l'ES. Un petit volume poreux et un bon tassement permettent de retenir moins d'eau et entraînent ainsi une meilleure migration de l'eau à la surface des agglomérats. Cela favorise la liaison et la croissance des grains et ainsi moins d'eau est requise pour l'ES [Heng, 2001].

ii. Proportion

La concentration en liant (CMC) influence la taille, la dispersion granulométrique et la sphéricité des minigranules, mais n'a cependant aucun effet sur la densité, l'angle de repos et la friabilité [Umprayn, 1999]. Certains auteurs ont observé que l'augmentation de la concentration en liant (CMC) entraînait une diminution de la taille, de la dispersion granulométrique, et un de la dureté des minigranules [Ligarski, 1991].

Certains travaux ont également mis en évidence des interactions entre la taille des particules et la concentration en PA, dans le cas du paracétamol [Sonaglio, 1997a].

2.3.1.2. Phase liquide

i. Type de liquide de mouillage

Le type de liquide de mouillage est un paramètre influent sur la qualité des minigranules [Vervaet, 1995 ; Sinha, 2009]. En effet, bien que le liquide le plus souvent utilisé lors du mouillage soit l'eau, ce peut être aussi l'alcool ou bien encore un mélange binaire eau/alcool. Les travaux d'Elbers et al. (1992) sur la théophylline montrent que l'augmentation de la proportion en eau dans le liquide de mouillage augmente la dureté des sphéroïdes, permettant une libération plus lente de l'actif. La densification des granules peut être affectée par la tension de surface du liquide de saturation, ce qui explique l'effet du rapport éthanol/eau sur la production des minigranules secs [Galland, 2005a].

Certains auteurs ont comparé l'influence de l'eau, d'un mélange eau/glycérol et d'un mélange eau/tensioactif comme liquide de mouillage sur le mouvement d'eau et la qualité des minigranules. Le changement de type de liquide de mouillage a montré une modification de la facilité d'absorption (mouillage) et d'élimination (séchage) du liquide (le niveau de saturation diminue avec le glycérol et augmente avec les tensioactifs), une modification de la force d'extrusion (augmente avec le glycérol et diminue avec les tensioactifs), et une modification de la qualité des minigranules (notamment leur porosité). Cependant, le changement de type de liquide de mouillage a montré peu d'influence sur le mouvement du liquide pendant l'extrusion [Boutell, 2002 ; Fielden, 1992c ; Fielden, 1993]. D'autres auteurs ont montré que l'ajout de glycérol à la CMC réduisait la quantité d'eau à ajouter, bénéfique pour les PA sensibles à l'eau mais également pour l'énergie à dépenser pour éliminer l'eau [Chatchawalsaisin, 2004].

Par ailleurs, le mouvement du liquide dans la masse humide peut être influencé par la viscosité, la tension de surface du liquide, ou l'addition d'un tensioactif [Fielden, 1992c ; Fielden, 1993]. La viscosité de la phase liquide est en effet un paramètre important dans des systèmes où la migration de liquide peut avoir lieu, puisque la vitesse de redistribution du liquide est déterminée par sa viscosité [Boutell, 2002].

ii. Quantité de liquide de mouillage

Les effets de la quantité de liquide de mouillage sur les propriétés des sphéroïdes préparés par extrusion/sphéronisation sont peut être les plus significatifs [Vervae, 1995 ; Sinha, 2009], et ont été étudié par de nombreux auteurs. En effet, la quantité de liquide est la variable clé de l'extrusion et peut varier énormément d'une formulation à l'autre [Fielden, 1992a]. La facilité de l'extrusion dépend de l'excès de liquide qui peut être nécessaire pour remplir les espaces entre les particules [Benbow, 1993].

Certains auteurs ont étudié la variation de la quantité d'eau sur la porosité et le degré de saturation liquide, qui influent sur les propriétés mécaniques de la masse humide (et donc sur le degré de compression avant extrusion et la force nécessaire d'extrusion), notamment la plasticité et la déformabilité [Jerwanska, 1995]. L'augmentation de la teneur en eau augmente la porosité des extrudats mais n'a aucun effet sur le degré de saturation qui est constant et élevé pour tous les extrudats. Une augmentation de la teneur en eau facilite le procédé d'extrusion en réduisant les interactions particules-particules et en induisant la déformabilité et la

lubrification. Une masse humide plus mouillée est plus déformable, plus lubrifiée, et nécessite moins de force lors de l'extrusion [Jerwanska, 1995 ; Schmidt, 1997 ; Lustig-Gustafsson, 1999 ; Boutell, 2002]. Si l'humidification n'est pas suffisante, le mélange ne sera pas déformable et il y aura cohésion avec les parois des appareillages d'extrusion/sphéronisation, créant une pression excessive et une friction dans l'équipement, et une augmentation importante de la température durant l'extrusion. A l'inverse, une quantité trop importante de liquide de mouillage peut entraîner un phénomène de collage sur la vis d'alimentation, ou d'agglomération des extrudats entre eux, entraînant une instabilité dans le sphéroniseur.

L'augmentation de la quantité d'eau entraîne une augmentation de la taille des minigranules [Bataille, 1990b ; Heng, 2001 ; Schmidt, 1997 ; Noché, 1994], une distribution granulométrique plus resserrée [Heng, 2001], une augmentation de la sphéricité [Umprayn, 1999 ; Lustig-Gustafsson, 1999], une diminution de la friabilité [Heng, 2001] et une augmentation de la dureté [Bataille, 1990b]. Quand la quantité en eau est trop importante, il se peut se produire un surmouillage qui se traduit par une augmentation de la taille des particules, une absence de coupure des extrudats [Umprayn, 1999], voire une agglomération des minigranules entre elles [Lustig-Gustafsson, 1999 ; Newton, 2002]. S'il y a trop peu d'eau, l'extrudat n'est pas assez plastique, d'où la difficulté pour le transformer en sphère et la production d'une grande quantité de fines pendant la sphéronisation [Newton, 2002].

La quantité optimale de liquide de mouillage est fixée en fonction des paramètres de formulation et du procédé [Schmidt, 1997]. Les auteurs ont montré que la quantité de liquide nécessaire pour obtenir des sphéroïdes de bonne qualité se situait entre une limite inférieure et supérieure plus ou moins étroite selon la formulation et les conditions opératoire. La quantité de liquide de mouillage utilisée par les auteurs se situe le plus souvent entre 30 et 120 % (m/m) par rapport à la masse de constituants solides [Müller, 2001].

2.3.2. Variables technologiques et opératoires

2.3.2.1. Granulation

i. Variables technologiques

Le type de mélangeur utilisé peut avoir un impact sur la qualité du produit. En comparant les mélangeurs planétaires et à haut cisaillement, Baert et al. (1991) et Vervaet (1997) ont constaté

que la granulation dans le mélangeur à haut cisaillement et l'augmentation du temps de granulation entraînaient des forces d'extrusion plus élevées pour une même composition. Schmidt et Kleinebudde (1999) ont découvert que des forces de cisaillement plus élevées lors de la granulation entraînaient une teneur en eau nécessaire plus importante pour un procédé réussi. Les auteurs ont expliqué leurs résultats avec le modèle « cristallite-gel ». Selon ce modèle, des forces de cisaillement élevées lors de la granulation et l'extrusion devraient résulter en un réseau plus délicat, qui exigerait plus d'eau pour obtenir la même plasticité par rapport à un réseau plus « grossier » du gel.

Le phénomène non souhaitable d'évaporation de l'eau peut être difficile à minimiser lors de l'utilisation des mélangeurs par cisaillement, nécessitant beaucoup d'énergie qui se transforme en chaleur [Galland, 2005a]. Une étude comparative entre un mélangeur planétaire et un mélangeur à hélice a montré une très faible influence de la vitesse et de la durée de malaxage sur le taux d'humidité relative, les masses volumiques ou la granulométrie des produits aux différents stades de l'élaboration [Amourdedieu, 1995].

ii. Variables opératoires

Les auteurs ont démontré l'importance de la vitesse d'addition du liquide [Bataille, 1990b], du mode d'introduction du liquide [Galland, 2005a], du temps de mouillage et de la vitesse et du temps de malaxage [Lövgren, 1989] sur la qualité du produit.

Certains auteurs ont montré que l'augmentation du temps de malaxage augmentait de façon importante la friabilité des grains nus, n'avait pas d'influence sur le diamètre médian des grains nus, diminuait beaucoup l'efficacité d'enrobage des grains enrobés, et n'avait pas d'influence sur la constante de dissolution pour les grains enrobés [Noché, 1994].

Des auteurs ont étudié l'influence du mode d'introduction de l'eau (continu et discontinu) sur la porosité intergranulaire moyenne des masses humides en fonction de la teneur en eau [Galland, 2005a]. Le mode d'introduction continu permet d'atteindre une porosité plus faible au point de densification optimale, donc de plus densifier le mélange, et permet donc au matériau de se saturer. Cela signifie que ce mode d'introduction permet une meilleure homogénéité des ponts liquides.

2.3.2.2. Extrusion

La qualité des extrudats et des minigranules est déterminée par le design de l'extrudeur, la pression développée dans l'extrudeur, les caractéristiques des filières, la vitesse d'extrusion, voire même par la forme des couteaux d'extrusion pour les extrudeurs à panier. Le choix du type d'extrudeur est donc déterminé par les caractéristiques désirées du produit final et de ses applications [Sinha, 2009 ; Vervaet, 1996 ; Fielden, 1992b ; Thoma, 1998a ; Thoma, 1998b].

i. Variables technologiques

- *Type d'extrudeur* [Vervaet, 1995 ; Sinha, 1999].

Les propriétés de déformation et de plasticité (liées au taux d'humidité des extrudats), la densité, et l'état de surface des extrudats, détermineront principalement la distribution granulométrique et la sphéricité des sphéroïdes.

Pour de mêmes conditions de sphéronisation, des différences en terme de taille et de forme des minigranules ont par exemple été observées entre un extrudeur bi-vis et un extrudeur cylindrique pour des mélanges à base de CMC [Schmidt, 1998]. Certains auteurs ont observé que le diamètre des minigranules était inférieur avec l'extrudeur bi-vis, comparé à l'extrudeur à roues dentées, la quantité d'eau nécessaire étant supérieure. Il est également apparu une moindre consommation de poudre et une forme plus sphérique des minigranules obtenues avec l'extrudeur bi-vis [Schmidt, 1997]. D'autres auteurs ont montré l'effet de la granulométrie de particules de lactose pour des formules CMC-lactose sur la qualité de sphères en comparant un extrudeur à cylindre et un extrudeur à piston [Fielden, 1992b ; Fielden, 1993]. Ces travaux ont montré qu'avec un extrudeur à cylindre, il était possible d'obtenir des sphéroïdes de taille et de forme uniformes à partir des deux granulométries de lactose différentes, mais que ce n'était pas le cas avec un extrudeur à piston. Les différentes forces de cisaillement impliquées dans les deux procédés d'extrusion semblaient en être la raison : les extrudeurs possédant une grille sont relativement insensibles à la distribution granulométrique des particules permettent l'extrusion, car ils fournissent des taux de cisaillement faibles suivis par une déformation rapide, et ainsi le matériau est proche de sa limite d'élasticité. Avec l'extrusion à piston, les faibles taux de cisaillement peuvent entraîner un phénomène de migration de la phase liquide [Wilson, 2007]. D'autres auteurs ont comparé des extrudeurs à cylindre, à vis à grille frontale ou radiale, et à piston. Ils ont montré que les extrudeurs à cylindre et à vis à grille radiale produisaient des sphères de qualité presque identique du point de vue granulométrique. En revanche les sphéroïdes montraient des densités différentes. Par ordre décroissant de densité des sphéroïdes les extrudeuses peuvent être classées de la façon suivante : à vis à grille

frontale > radiale > à cylindre. Cela s'explique par le fait que l'extrudeuse à cylindre développe une pression plus faible que celle à vis [Thoma, 1998a/b]. Ces conclusions sont liées aux différences fondamentales dans le transport de la masse humide. Certains auteurs ont montré que type d'alimentation de la masse humide, c'est-à-dire par vis ou par gravité, entraînait des conséquences sur la pré-compression de celle-ci [Vervaet, 1995].

Certains auteurs ont comparé l'influence des trois systèmes d'extrusion à vis sur les caractéristiques des minigranules élaborées. Les extrudeurs frontaux produisent des minigranules relativement dures et denses, les extrudeurs radiaux produisent des minigranules de densité moyenne avec une perte de produit en fin de vis, et les extrudeurs dômes produisent la plus faible densité [Martin, 2002]. Sonaglio (1997b) a montré que le système frontal produisait des minigranules de taille inférieure et de masse volumique supérieure, par rapport au système radial. Ce résultat est en rapport avec les forces de cisaillement et de compression plus importantes supportées par la masse humide lors d'un procédé frontal. Le Doeuff (1992) a observé que les extrudats obtenus avec l'extrudeur frontal devaient être sphéronisés plus longtemps à des vitesses plus élevées pour obtenir des particules sphériques, et que les extrudats obtenus en radial étaient plus fragiles, plus hétérogènes et donnant une répartition granulométrique plus large après sphéronisation. L'auteur a aussi montré que la qualité des sphéroïdes était d'avantage déterminée par le processus de sphéronisation pour un extrudeur radial, alors qu'en frontal, c'est plutôt la composition du mélange qui déterminait leurs caractéristiques [Le Doeuff, 1992]. Par ailleurs, Sonaglio et al. (1997a) ont évalué l'effet de différentes proportions en PA et de différentes tailles de particules sur les caractéristiques de l'extrusion en utilisant différents types d'extrudeurs monovis (radial et frontal). Les auteurs ont trouvé une corrélation entre la taille des particules de PA, la température générée et le temps d'extrusion, néanmoins différente selon le type d'extrusion, indiquant les interactions et l'interdépendance des variables étudiées.

Le formulateur doit donc sélectionner un design approprié d'extrudeur basé sur les besoins de la formulation ou doit optimiser la formulation avec l'extrudeur disponible, puisque les résultats obtenus avec un type d'extrudeur peuvent ou ne peuvent pas être les mêmes que ceux obtenus avec un autre type d'extrudeur [Newton, 1994].

- *Caractéristiques des filières (diamètre et longueur des perforations dans la matrice)*

Les filières d'extrusion sont caractérisées par deux paramètres : leur longueur (épaisseur de la grille ou du cylindre d'extrusion) et leur diamètre. Le changement de l'une de ces variables

influence la qualité des extrudats (en termes d'état de surface et de densification) et des minigranules.

Afin de pouvoir comparer aisément différents systèmes, la plupart des auteurs a utilisé le rapport L/R (longueur/rayon des orifices). Le diamètre d'ouverture de la grille d'extrusion (0,5 – 3,0 mm) contrôle de façon logique le diamètre de l'extrudat, qui est directement relié au diamètre des sphères finales. L'augmentation du rapport L/R, indiquant la diminution du diamètre d'ouverture des orifices de la grille, entraîne une densification plus importante des extrudats, un rendement plus faible, une augmentation du diamètre médian et de la densité apparente des minigranules, et une augmentation de la teneur en eau pour une bonne extrudabilité [Sonaglio, 1995 ; Chariot, 1987 ; Newton, 1994 ; Vervaet, 1995].

- *Caractéristiques des vis (dans le cas des extrudeurs à vis)*

Certains auteurs ont comparé des extrudeurs-granulateurs de différentes marques [Djuric, 2009] et ont étudié l'influence des différences de design des vis d'extrusion : les conclusions peuvent s'appliquer à l'extrusion à vis classique. Des minigranules plus dures et une plus faible quantité de fines ont été observés avec l'extrudeur Leistritz[®], par rapport à l'extrudeur APV[®]. Un volume mort inférieur dans la zone de granulation (densification plus forte), ainsi qu'une vis de diamètre plus important (vitesse périphérique plus importante pour une même vitesse de vis) peuvent expliquer les résultats observés pour l'extrudeur Leistritz [Djuric, 2009].

ii. Variables opératoires

- *Vitesse d'extrusion*

La vitesse d'extrusion implique la vitesse de rotation de la vis d'extrusion, des roues dentées, des cylindres, ou tout autre élément forçant le passage de la masse humide au travers la matrice d'extrusion. Pour des raisons économiques, le débit d'extrusion doit être le plus élevé possible.

Pour des vitesses élevées, les extrudats obtenus subissent des forces de cisaillement et de compression élevées. Une partie de l'énergie mécanique est alors convertie en chaleur et entraîne la montée en température du produit. La vitesse d'extrusion influence la qualité des extrudats, comme l'ont montré de nombreux auteurs [Hasznos, 1992 ; Le Doeuff, 1992 ; Mouton, 1988 ; Pinto, 1992 ; Boutell, 2002]. Ces derniers ont observé une augmentation de la

densification des extrudats avec la vitesse d'extrusion, et ont montré qu'une vitesse d'extrusion trop élevée empêchait l'eau de migrer de l'intérieur de la masse humide vers les parois des filières : une lubrification insuffisante entraîne alors des défauts de surface des extrudats, comme la rugosité et la surface en peau de requin, et des forces d'extrusion plus élevées. Cependant, l'effet de la vitesse d'extrusion varie selon le type et le modèle de l'appareil utilisé (et de l'optimisation de la formule) [Müller, 2001].

Selon Vervaet (1995) ou Mouton et Gayot (1988), la vitesse d'extrusion a peu d'influence sur la qualité des minigranules. Une vitesse vraiment trop importante pourrait apporter des imperfections à l'état de surface des minigranules, en les densifiant légèrement. Elle n'a cependant aucune influence sur la taille des sphéroïdes et les autres caractéristiques.

- *Température d'extrusion*

Une augmentation de la température d'extrusion peut altérer la qualité des extrudats en entraînant une évaporation du liquide de granulation [Vervaet, 1995]. Plusieurs auteurs ont utilisé une enveloppe de refroidissement pour éviter ce phénomène.

2.3.2.3. Sphéronisation

Au-delà des paramètres exclusivement technologiques, l'étape de sphéronisation est essentiellement régie par trois variables opératoires : la vitesse [Woodruff 1972, Bataille 1990b], la charge [Lövgren 1989] et le temps de sphéronisation [Lövgren 1989]. Selon Woodruff et Nuessle (1972), l'augmentation de la vitesse et du temps de sphéronisation augmente le nombre de grosses particules. En revanche, la charge, le diamètre et la forme du bol du sphéroniseur sont d'une moindre importance. Baert et al. (1993a) ont identifié le temps de sphéronisation et la vitesse de sphéronisation du plateau de friction comme affectant la qualité des minigranules notamment la sphéricité, la dispersion granulométrique et donc la libération de l'actif.

i. Variables technologiques

- *Diamètre du plateau*

Pour une teneur en eau faible, une diminution du diamètre de plateau a peu d'influence sur la taille des grains mais entraîne une diminution de la sphéricité. Pour une teneur en eau forte, une diminution de la taille du plateau augmente la taille des grains (début d'agglomération) et leur sphéricité. La sphéronisation donne de meilleurs résultats lorsque le diamètre du plateau est faible [Schmidt, 1998].

D'autres auteurs ont comparé différentes chambres de sphéronisation, de différents diamètres, donc entraînant différentes vitesses linéaires périphériques du plateau et des changements de la qualité des grains. Quand le diamètre de la chambre augmente, la résistance mécanique diminue, la densification des grains augmente, la taille et la dispersion granulométrique des grains [Pinto, 2006]

Certains auteurs ont prédit la performance d'un lot en augmentant le diamètre du sphéroniseur lors d'une opération de scale –up. Des vitesses sphéronisation donnant des vitesses identiques à la périphérie du disque sont nécessaires : pour un disque de diamètre supérieur, il faut donc une vitesse du plateau inférieure pour obtenir la même vitesse linéaire périphérique [Newton, 2002].

- *Géométrie du plateau*

Des auteurs ont comparé deux types de géométries du plateau en termes de disposition des pyramides tronquées : radiale et en croix. Avec une géométrie en croix, les minigranules apparaissent moins sphériques qu'avec une géométrie radiale [Newton, 1995a]. Les auteurs ont néanmoins souligné une influence pour les extrudats élaborés avec l'extrudeur cylindrique, mais pas d'influence pour ceux obtenus avec l'extrudeur à piston. Par ailleurs, le plateau à la surface la plus rugueuse applique plus d'énergie mécanique aux extrudats et aux minigranules humides ce qui réduit la quantité d'eau nécessaire à la sphéronisation [Schmidt, 1998].

ii. Variables opératoires

- *Charge du sphéroniseur*

La charge du sphéroniseur joue un rôle non négligeable sur diverses caractéristiques des sphéroïdes [Alvarez, 2002]. En effet, l'augmentation de la charge du sphéroniseur diminue les interactions des particules avec le disque et la paroi du bol, rendant les interactions inter-particulaires dominantes, ce qui entraîne la formation de minigranules plus petites et plus

poreuse [Alvarez, 2002], plus denses, plus sphériques, plus dures, mais un procédé plus long [Newton, 1995a].

- *Vitesse de sphéronisation*

La vitesse de rotation du disque a un impact certain sur la qualité des granules.

L'augmentation de la vitesse de sphéronisation entraîne selon les valeurs testées une agglomération ou, lorsque la vitesse trop forte, un fractionnement des particules, entraînant selon les cas une augmentation [Alvarez, 2002 ; Newton, 1995a ; Umprayn, 1999] ou une diminution de la taille des sphéroïdes et un élargissement de la distribution [Ligarski, 1991 ; Bataille, 1990a ; Bataille, 1990b ; Newton, 1995a]. Des auteurs ont montré que lorsque la vitesse de sphéronisation augmentait, la taille des minigranules diminuait pour une HR faible et augmentait pour une HR forte [Schmidt, 1998]. L'augmentation de la vitesse de sphéronisation s'accompagne également d'une augmentation de la sphéricité [Schmidt, 1998 ; Umprayn, 1999 ; Galland, 2005b].

L'augmentation de la vitesse de sphéronisation s'accompagne également d'une augmentation de la densité [Schmidt, 1998 ; Newton, 1995a], d'une surface plus lisse [Umprayn, 1999 ; Bataille, 1993], d'une diminution de la porosité [Alvarez, 2002 ; Bataille, 1993] et d'une diminution du diamètre des pores [Bataille, 1993] des minigranules. Une augmentation de la dureté a également été observée dans certaines études [Ligarski, 1991 ; Bataille 1990b ; Bataille, 1993], liée à l'augmentation de la force centrifuge et donc aux meilleurs impacts inter-particulaires, entraînant une structure plus compacte des minigranules. La diminution de la vitesse de sphéronisation entraîne à l'inverse un manque de densification et d'arrondissement des minigranules. La vitesse de sphéronisation a peu d'influence sur l'écoulement et sur la friabilité [Alvarez, 2002 ; Bataille, 1990a] ainsi que sur l'HR des minigranules après séchage [Pinto, 2006].

- *Temps de sphéronisation*

L'augmentation du temps de sphéronisation permet d'obtenir des granules de taille supérieure, plus sphériques, à la surface plus lisse, et à la dispersion granulométrique plus resserrée [Umprayn, 1999]. Dans certaines études, l'augmentation du temps de sphéronisation entraîne également une augmentation de la densification et une diminution de l'humidité résiduelle

après séchage (une évaporation de l'eau ayant lieu pendant le procédé) [Pinto, 2006]. Dans d'autres études, l'augmentation du temps n'a pas d'influence sur la dispersion granulométrique [Bataille, 1990b ; Pinto, 2006], sur la résistance mécanique [Bataille, 1990a/b], sur l'écoulement et sur la friabilité [Bataille, 1990a ; Umprayn, 1999] des minigranules.

- *Effet de plusieurs variables combinées :*

Certains auteurs ont mis en évidence une interaction vitesse / temps de sphéronisation sur la granulométrie des pellets [Bataille, 1990a]. Mouton et Gayot (1988) ont montré qu'il était nécessaire d'atteindre un certain temps et une certaine vitesse de sphéronisation pour obtenir des sphéroïdes de qualité satisfaisante (diamètre moyen maîtrisé, dispersion faible et forme sphérique régulière).

De plus, il est important d'opérer la sphéronisation à une vitesse critique et une charge suffisante pour permettre des interactions appropriées entre les particules et le sphéroniseur et entre les particules entre elles. Au delà de cette charge, l'opération nécessite trop de temps et en deçà l'opération est peu efficace. A de faibles vitesses les interactions permettant l'arrondissement sont insuffisantes. Cependant, sur une large gamme de conditions opératoires, l'élaboration des sphéroïdes est satisfaisante, même si le paramètre essentiel pour le succès de cette étape reste quand même la bonne qualité des extrudats.

2.3.2.4. Séchage

L'influence de l'opération de séchage réside surtout dans le choix de l'appareillage et du mode de séchage (statique ou dynamique), mais également dans les temps et les températures utilisés. La méthode d'élimination de l'eau a des conséquences principalement sur la vitesse et donc le temps nécessaire pour éliminer l'eau du produit, mais également sur le « rétrécissement » et donc sur la structure poreuse [Dyer, 1994 ; Song, 2007 ; Bashaiwoldu, 2004], les caractéristiques de surface, et la force de rupture diamétrale des grains secs.

Des auteurs ont comparé différentes techniques de séchage (lyophilisation, LAF, étuve et dessiccation) sur les propriétés structurales et mécaniques des sphéroïdes de CMC élaborés par ES [Bashaiwoldu, 2004 ; Habib, 1997]. La teneur en eau résiduelle était différente selon les quatre techniques de séchage. Le séchage en dessiccateur générait des sphéroïdes avec la plus faible teneur en eau résiduelle. Puis on trouve la technique de séchage en étuve, en LAF, et

enfin la lyophilisation qui génère des sphéroïdes avec la teneur en eau résiduelle la plus élevée [Galland, 2005a]. De la même façon, d'autres auteurs ont constaté par analyse d'image que le phénomène de contraction des sphéroïdes est quasiment nul après lyophilisation. La taille des sphéroïdes secs est identique à celle des sphéroïdes humides mais leur porosité est largement supérieure. En revanche, le séchage en étuve et en LAF génère un phénomène de contraction avec des résultats de la limite de retrait similaires [Kleinebudde, 1994a]. Les auteurs ont montré que le procédé de séchage n'influencait pas la forme des pellets, mais toutes les autres propriétés (taille, densité, porosité, surface, force de cisaillement, déformabilité etc...), avec une influence majeure sur la taille des particules [Bashaiwoldu, 2004].

D'autres travaux ont montré qu'un séchage rapide (par lyophilisation [Song, 2007], LAF [Dyer, 1994] ou micro-ondes [Bataille, 1993]) permettait de conserver la taille et la forme des granules obtenus après sphéronisation et d'éviter le rétrécissement des grains. Par rapport à un séchage en étuve, le taux d'humidité résiduelle désiré est en effet atteint plus vite et la migration du soluté pendant le séchage est moins importante [Dyer, 1994]. Cela permet d'obtenir des minigranules de taille plus importante, plus sphériques, à la surface plus lisse, de porosité supérieure, de déformabilité et d'élasticité supérieures, de force mécanique inférieure et montrant des vitesses de libération du PA supérieures.

A l'inverse, un séchage long en étuve [Song, 2007 ; Dyer, 1994 ; Bataille, 1993] entraîne un rétrécissement des grains donnant ainsi, par rapport à un séchage rapide, des grains plus petits, à la distribution granulométrique plus large, de forme irrégulière, de porosité plus faible, de rugosité et de force mécanique supérieures.

Chapitre 2 : Les outils pour l'étude du procédé d'ES : de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle

1. Compréhension du procédé d'extrusion-sphéronisation à l'échelle du laboratoire

1.1. Suivi des propriétés du produit lors du procédé d'ES

Les caractéristiques des minigranules dépendent des paramètres technologiques des étapes d'extrusion et de sphéronisation, mais également des propriétés de déformation, d'écoulement et de cohésion de la masse humide, propriétés qui dépendent des propriétés intrinsèques de la poudre ainsi que de la composition et de la quantité de liquide de mouillage. Les propriétés mécaniques et rhéologiques des masses humides de poudres pharmaceutiques déterminent la faisabilité du procédé et la qualité du produit obtenu par extrusion-sphéronisation.

Le contrôle du taux d'humidité est critique pour produire des minigranules de bonne qualité. Il existe une zone de mouillage en dessous et au dessus de laquelle l'extrusion et l'obtention de sphères ne sont pas possibles. La détermination de cette quantité optimale constitue une étape majeure et délicate dans la mise au point de minigranules par extrusion / sphéronisation.

Peu de recherches fondamentales ont été menées sur la caractérisation des masses humides, même si les opérations semi-solides, type granulation humide ou malaxage, sont largement utilisées en industrie pharmaceutique. Les premiers tests utilisés étaient empiriques, de type sensoriel, où l'expérimentateur égrenait entre ses doigts la masse humide et donnait un avis subjectif de sa qualité, en statuant sur le fait que la pâte résultante était trop sèche ou trop humide. Bien que ces tests soient utiles, ils manquent non seulement d'objectivité mais également de précision. D'autres méthodes, indirectes, permettaient d'apprécier la cohésion de la masse humide par l'intermédiaire de mesures de la résistance à l'écrasement ou de la friabilité des grains.

Au début des années 80, un programme de travail a été initié par Parker pour étudier les propriétés rhéologiques des masses humides [Parker, 1990a]. L'objectif était de mettre au point une technique applicable à la recherche, au développement et au contrôle de procédé [Rowe, 1994 ; Rowe, 1996]. Ce n'est qu'en 1982 que le premier mélangeur horizontal pharmaceutique

fut instrumenté de manière à suivre les changements de phases en cours de granulation et la rhéologie de la masse humide [Leuenberger, 1982]. Depuis, plusieurs approches ont été développées pour suivre les propriétés du produit, en particulier de la masse humide, tout au long du procédé de fabrication.

1.1.1. Approche couple/puissance

1.1.1.1. Instrumentation des mélangeurs-granulateurs

Les mélangeurs-granulateurs peuvent être équipés pour fournir une mesure du couple de torsion ou de la puissance consommée par le moteur du mélangeur [Lindberg, 1974 ; Travers, 1975 ; Hunter, 1973 ; Leuenberger, 1982 ; Gomez, 2001]. La puissance consommée est connue pour osciller avec la quantité de poudre qui reste collée à l'agitateur ou aux parois, rendant les courbes d'évolution de la puissance consommée en fonction du temps fluctuantes, ce qui nécessite un lissage des courbes [Holm, 1985a/b ; Faure, 2001]. Certains auteurs ont ainsi proposé de la mesurer *in situ* par l'intermédiaire de sondes vibrantes capables d'enregistrer un signal qui reflète le niveau de densification atteint par la poudre humide [Staniforth, 1986 ; Ohike, 1999].

Les auteurs ont trouvé que les deux variables couple / puissance consommée évoluaient en fonction des forces de cohésion et des différents états de saturation en liquide de mouillage des grains [Leuenberger, 1979 ; Bier, 1979 ; Goldszal, 2001]. Les auteurs ont ainsi été en mesure de suivre via l'évolution du couple ou de la puissance consommée, l'évolution rhéologique et la consistance du mélange poudre-liant de l'état initial à l'état capillaire, et de détecter ainsi le point final du processus de granulation (figure 1-16). L'allure des tracés est la même quels que soient les mélanges et les mélangeurs, et les résultats sont reproductibles. Un contrôle approprié du point de fin de granulation est important pour assurer la reproductibilité du lot pendant l'extrusion, mais également pendant la sphéronisation.

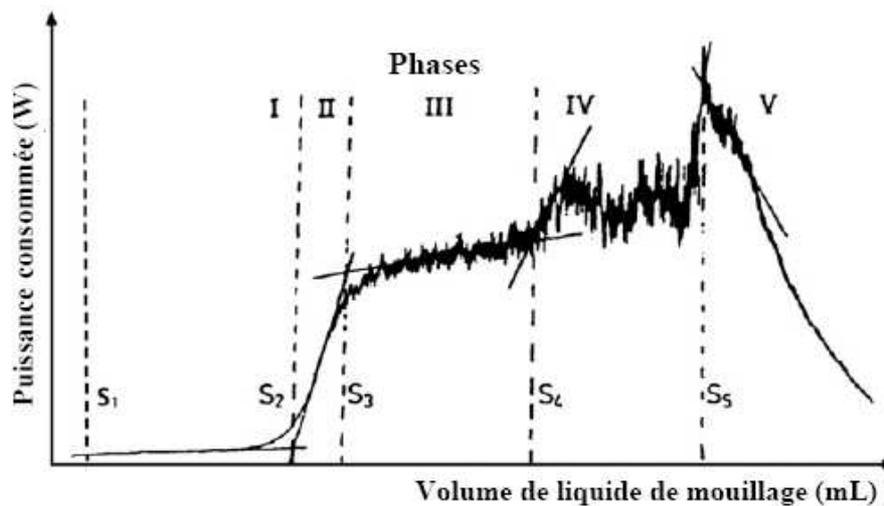


Figure 1- 16 : Courbe typique d'évolution de puissance consommée du mélangeur en fonction de la saturation en liquide (d'après Leuenberger [1982]).

Ainsi, sur la représentation graphique (figure 1-16), cinq phases peuvent être identifiées selon Leuenberger [1982] :

- phase I : le liquide de mouillage est adsorbé par le mélange de poudres sans qu'il y ait agglomération des particules. La puissance consommée est constante ;
- phase II : la valeur de la puissance augmente fortement et des grains commencent à se former. Il y a formation des ponts liquides et la fin de cette phase correspond à l'état pendulaire pour lequel tous les ponts sont formés ;
- phase III : la puissance consommée reste constante, cette phase de plateau correspond à la densification et à la croissance des agglomérats par remplissage progressif des espaces interparticulaires en liquide de mouillage. Cette phase correspond à l'état funiculaire ;
- phase IV : la puissance consommée augmente à nouveau et présente des fluctuations importantes jusqu'à atteindre sa valeur maximale. Le mélange passe alors à l'état capillaire ;
- phase V : la puissance consommée décroît fortement indiquant le passage à l'état de suspension.

Les études montrent que les forces de cohésion sont maximales quand le système atteint l'état capillaire : le couple maximum correspond à l'état de saturation en eau [Goldszal, 2001]. C'est donc à la fin de la zone funiculaire que le système présente les meilleures caractéristiques pour être extrudés. La teneur en eau nécessaire pour granuler est donc donnée par le degré de saturation des agglomérats. La saturation, définie comme la porosité interparticulaire, est elle-même dépendante des paramètres du procédé et de la nature de la poudre [Goldszal, 2001 ; Galland, 2005b]. Selon les poudres, et selon les liquides de mouillage utilisés, l'optimum se

situera au milieu de la zone de transition, ou dans la zone de grossissement. Il a été observé que les CMC les plus poreuses avaient besoin de plus d'eau pour atteindre l'état capillaire de saturation de liquide [Soh, 2006].

Quelques auteurs ont identifié une valeur π dérivée des courbes couple / puissance consommée pour déterminer S , la quantité critique de liquide pour la granulation à saturation [Imanidis, 1986; Usteri, 1989], avec une application pour l'extrusion-sphéronisation [Nürnberg, 1999a/b] : $\pi = (S-S_2) / (S_5-S_2)$. Cette valeur a permis d'identifier la quantité de liquide optimale pour l'étape d'extrusion, quelle que soit la formulation testée.

Les auteurs ont montré une bonne corrélation entre la puissance consommée et les mesures de couple pendant l'opération de granulation [Bier, 1979 ; Leuenberger, 1979]. A petite échelle, l'utilisation de la mesure du couple comme contrôle en ligne du procédé est souvent plus sensible que la mesure de la puissance consommée [Leuenberger, 2001]. Elle est indispensable au suivi de procédé et par la suite au scale-up. En effet, la possibilité de quantifier la consistance permet au formulateur d'avoir une méthode directe d'extrapolation du laboratoire à l'échelle de production [Cliff, 1990 ; Hutin, 2004].

1.1.1.2. Instrumentation des extrudeurs

L'utilisation d'extrudeurs instrumentés permet de suivre en continu les changements du produit pendant l'extrusion [Iyer, 2006]. Un extrudeur instrumenté est équipé de sondes qui mesurent les forces développées pendant l'extrusion, elles-mêmes dépendantes des propriétés du matériau et de la géométrie de l'équipement. Ces forces peuvent s'exprimer par la pression exercée par les pales ou les rouleaux sur la grille ou la filière pendant l'extrusion du produit [Shah, 1995], le couple exercé sur la vis [Iyer, 1996], ou la température du produit lors de sa sortie au niveau de la grille ou de la filière [Iyer, 1996]. Ces trois principaux paramètres opératoires peuvent être mesurés en ligne au moyen de sondes pression-température, ou via la consommation électrique du moteur pour la mesure indirecte du couple. Ces paramètres sont eux-mêmes dépendants de l'humidité, du flux de chaleur, et du gradient du taux de cisaillement qui se développent pendant l'extrusion et qui impactent le rendement et les propriétés de l'extrudat [Iyer, 2006].

Un paramètre fréquemment suivi est la puissance consommée E par le moteur pendant le transport du matériau jusqu'à la sortie. Une valeur élevée de E peut indiquer des frictions

importantes pendant le mouvement du produit, ou bien un fourreau surchargé [Iyer, 2006]. Le couple d'extrusion F est l'énergie dépensée par le moteur pour faire tourner la (les) vis, et est exprimé selon : $F = E / N$, où E est la puissance consommée pour faire tourner la (les) vis à une vitesse de N rpm. Un autre paramètre indirect est la consommation d'énergie spécifique K [Kleinebudde, 1995], qui est la puissance normalisée par le débit Q et exprimée selon : $K = E / Q$ ou $K = (FN) / Q$. K est une mesure de l'énergie dépensée en liaison et densification de l'extrudat. Pour un même débit, il apparaît que la valeur de K est identique après transposition d'échelle [Iyer, 2006].

Le couple, la force contre la grille, l'énergie spécifique et la puissance consommée peuvent être considérés comme des mesures de fin de process, et par conséquent comme une mesure de la conformité du procédé et de la qualité du produit [Iyer, 2006]. Il apparaît que ces variables de sortie sont liées. Certains auteurs ont été capables de corrélérer la force d'extrusion sur une grille d'extrusion d'un extrudeur à panier à la puissance consommée et ont trouvé que les deux paramètres diminuaient quand la quantité d'eau dans la masse humide augmentait [Baert, 1994]. D'autres auteurs ont développé des cartes de plasticité pour des mélanges cire-eau, en mesurant la puissance consommée dans un mini-extrudeur à piston Luwa [Iloanusi, 1996]. De plus, l'énergie dissipée pendant l'extrusion peut résulter en des augmentations notables de température qui doivent être contrôlées notamment en cas d'actifs thermolabiles, ou une migration de la phase liquide favorisée par une diminution de viscosité à haute température [Wilson, 2007]. Certains auteurs ont testé l'« extrudabilité » de différentes formulations par l'évaluation de la variation de température durant la période où l'extrusion se fait à flux constant [Sonaglio, 1997a].

1.1.1.3. Utilisation d'équipements pour évaluer le comportement de la masse humide

i. Mixer Torque Rheometer (MTR)

Le *Mixer Torque Rheometer* (MTR) (Caleva[®]), décrit par Parker et Rowe, permet de caractériser le comportement de masses humides pendant le mélange, sur de faibles volumes. Il a été utilisé pour étudier l'origine de la variation entre les différents grades de CMC [Rowe, 1987 ; Parker, 1991a], les interactions liant-substrat [Parker, 1990b ; Parker, 1991b], et la cinétique de mélange eau-CMC [Hancock, 1992]. Le MTR a également été utilisé pour la transposition d'échelle et le contrôle du procédé [Landin, 1996 ; Faure, 1999] et pour

l'évaluation de la quantité d'eau optimale pour l'extrusion-sphéronisation [Souto, 1998 ; Chatlapalli, 1998 ; Luukkonen, 1999 ; Rowe, 1994].

Le MTR est constitué de 2 pales contrarotatives, comme représenté sur la figure 1-17. Le mélange est successivement comprimé et expansé entre les pales [Luukkonen, 2001c].

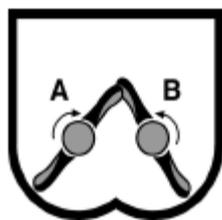


Figure 1- 17 : Mixer Torque Rheometer [Luukkonen, 2001c].

Le MTR mesure deux paramètres différents : l'amplitude des oscillations (plage de couple) et l'augmentation du couple moyen par rapport à la ligne de base (couple moyen). Le couple moyen décrit la résistance moyenne de la masse au mélange, et la plage de couple reflète l'hétérogénéité rhéologique de la masse. Certains auteurs ont mesuré des paramètres dérivés du couple, qui sont le couple maximal et l'énergie totale de mélange. Les valeurs de l'énergie totale de mélange ont été calculées en intégrant les aires sous les courbes des couples [Soh, 2006].

Le MTR suit les changements ayant lieu dans la masse humide face à différentes concentrations en liquide de mouillage, temps de mélange et vitesse des pales. Ces changements varient proportionnellement à la résistance des pales qui quand elles tournent reflètent les changements de couple [Soh, 2006]. Tous les matériaux étudiés avec un M.T.R. ont montré une augmentation du couple avec la teneur en eau jusqu'à un maximum puis une décroissance au fur et à mesure que le matériau devient surmouillé [Malamataris, 1997 ; Chatlapalli, 1998 ; Rowe, 1995]. Alleva (1984) et Rowe (1987) ont suggéré que ce comportement était cohérent avec les différents états de saturation liquide définis par Newitt et Conway-Jones (1958) [Luukkonen, 2001c]. D'autres auteurs ont observé, dans le cas de mélanges à base d'amidon, des valeurs du couple très faibles pour la masse humide, fortes après extrusion et très fortes après ré-extrusion. Cette étude a donc révélé une densification de la masse humide pendant l'extrusion. La ré-extrusion assure probablement une meilleure distribution de l'eau à travers la masse humide et une surface plus lisse des extrudats est obtenue [Dukic, 2007].

ii. Rhéomètre à poudre

Le rhéomètre à poudre est un équipement plus récent, permettant de mesurer à la fois la consistance des masses sèche et humide. L'équipement se compose d'un récipient cylindrique et d'un rotor qui descend dans le cylindre selon une trajectoire hélicoïdale (figure 1-18).



Figure 1- 18 : Rhéomètre à poudre [Luukkonen, 2001b].

L'appareil permet de mesurer à la fois de la force exercée par la poudre sur la pale et la résistance de la poudre au mouvement (couple). Chaque propriété est enregistrée en fonction de la hauteur de la pale dans le lit de poudre. Le rhéomètre à poudre a été utilisée jusqu'ici uniquement pour étudier les propriétés de remplissage de gélules de CMC et de poudre de cellulose granulée [Podczeck, 1999 a/b; Podczeck, 2000].

1.1.2. Approche rhéologique

La Rhéologie (du grec *rheo*, couler et *logos*, étude) est l'étude de la déformation et de l'écoulement de la matière soumise à des forces ou des contraintes. Dans la pratique, la rhéologie est une extension des disciplines telles que l'élasticité et la mécanique des fluides newtoniens, aux matériaux dont le comportement mécanique ne peut être décrit par ces théories classiques (tableau 1-II). On distingue 3 types de comportements rhéologiques : la viscosité, l'élasticité, et la viscoélasticité [Huang, 2006].

Tableau 1- II : Place de la rhéologie parmi les autres disciplines.

Mécanique des milieux continus	Mécanique du solide ou	Élasticité	
	Résistance des matériaux	Plasticité	Rhéologie
	Mécanique des fluides	Fluides non- newtoniens	
		Fluides newtoniens	

La masse humide subissant différents types de contraintes lors des étapes d'extrusion et de sphéronisation, ses propriétés rhéologiques doivent répondre aux exigences de ces deux étapes [Shah, 1995]. Seules quelques études ont examiné les propriétés rhéologiques des masses humides qui les rendent aptes à extrusion-sphéronisation [Luukkonen, 2001c]. L'extrudeur à piston et le compresseo-rhéomètre ont principalement été utilisés par certains auteurs [Harrison, 1985a/b ; Delalonde, 1997 ; Tuleu, 1998 ; Delalonde, 2000].

i. Extrudeur à piston

L'extrudeur à piston a été mis au point par Ovenston et Benbow pour étudier l'influence de la filière sur les propriétés de matières argileuses [Ovenston, 1968]. Harrison et al. ont été les premiers auteurs à utiliser l'extrudeur à piston pour étudier le comportement à l'extrusion de masses humides cellulosiques à petite échelle [Harrison, 1985a/b]. L'extrudeur à piston se compose d'un corps en acier inoxydable qui sert de réservoir pour le matériau (figure 1-19). Le piston est une tige en acier inoxydable qui rentre dans le fourreau, sur laquelle une charge suffisante est appliquée pour extruder le matériel à travers l'orifice [Newton, 2002].

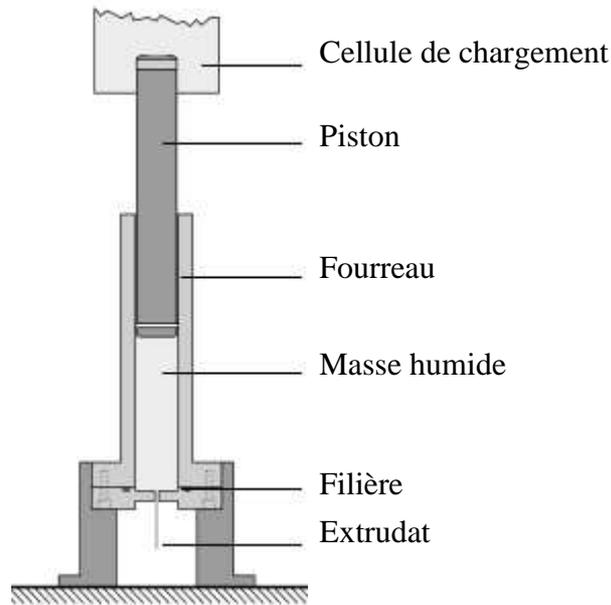


Figure 1- 19 : Extrudeur à piston [Luukkonen, 2001c].

La masse humide est placée dans le fourreau et comprimée par pression manuelle. Le piston est relié à une cellule dont le déplacement est suivi par une sonde de déplacement. Cette configuration permet à la force agissant sur le matériau lors de l'extrusion d'être enregistrée en fonction du déplacement du piston. Les auteurs ont ainsi obtenu des profils force-déplacement pour l'extrusion de CMC (figure 1-20) [Harrison, 1985a ; Newton, 2002].

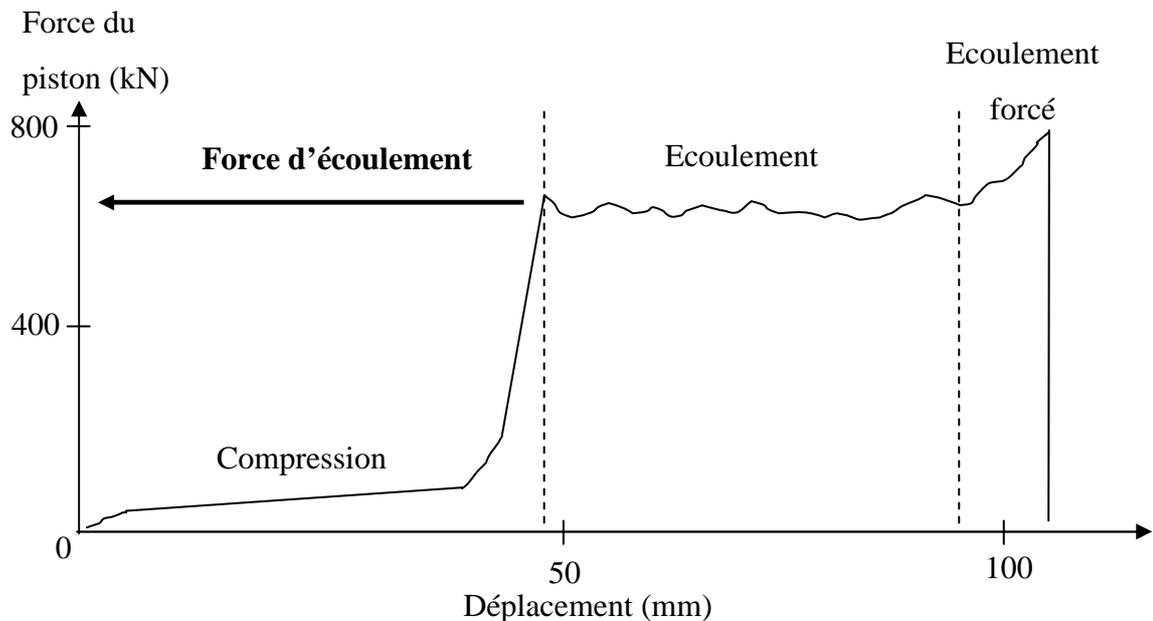


Figure 1- 20 : Schéma d'un profil force-déplacement pour un extrudeur à piston instrumenté [Harrison, 1985a].

Les auteurs ont pu mettre en évidence trois étapes [Harrisson, 1985a ; Newton, 2002] :

1. phase de compression (élimination des espaces interparticulaires).

L'air est expulsé lors de l'étape de compression pour qu'au début de l'extrusion, le système ne soit composé uniquement que de particules liquides et solides. Pendant la phase de compression, le piston descend dans le fourreau et consolide la matière à un volume minimal et une densité maximale. A la fin de cette phase, la pression appliquée sur la masse augmente jusqu'à ce que le matériel commence à s'écouler.

2. phase d'écoulement (la contrainte est indépendante du déplacement).

La force nécessaire pour maintenir l'extrusion reste constante alors que le déplacement continue d'augmenter.

3. phase d'écoulement forcé (la contrainte augmente et devient dépendante du déplacement du piston).

L'écoulement forcé apparaît lorsque l'écoulement libre ne peut plus être maintenu, et entraîne une augmentation de la force d'extrusion avec le déplacement.

Une comparaison de ces différentes zones pour différentes formulations donne des informations précieuses pour l'optimisation du procédé d'extrusion [Harrison, 1985a ; Parker, 1990a]. Les auteurs ont démontré que pour obtenir des extrudats de bonne qualité, il était préférable de s'assurer que l'étape de compression était aussi courte que possible et que l'écoulement stable prédominait.

Certains auteurs ont établi que l'approche de Bagley (1957) suggérée par Benbow (1987) pouvait être utilisée pour construire des courbes contrainte de cisaillement / vitesse de cisaillement afin de caractériser les propriétés d'écoulement de chaque système à travers des variables rhéologiques [Harrisson, 1985a/1987 ; Chohan, 1996]. Les contraintes de cisaillement contre la paroi de la filière peuvent être dérivées de l'équation proposée par Bagley (1957) : $\tau_w = \Delta PR / 2L$ dans laquelle τ_w est la contrainte de cisaillement à la paroi, L est la longueur de la filière, R est le rayon de la filière et ΔP la différence de pression entre les extrémités de la filière. La variation de pression le long du fourreau peut être estimée en déterminant les valeurs de pression du piston en fonction du ratio longueur / rayon de la filière, et en extrapolant à une valeur zéro. Une perte de pression à la longueur zéro de la filière peut donc être estimée, équivalente à la chute de pression le long du canon. Ainsi, l'équation peut être modifiée comme suit : $\tau_w = (P - P_0)R / 2L$, où P est la pression du piston et P_0 est la perte

de pression en amont. Les vitesses de cisaillement à la paroi de la filière sont calculées selon l'équation: $\gamma_A = AQ / \pi R^3$, où Q est le débit (taux d'écoulement) volumétrique et R est le rayon de la filière. Les contraintes de cisaillement à la paroi de la filière peuvent alors être tracées en fonction des vitesses de cisaillement à la paroi de la filière, afin de construire une courbe de débit qui fournit une représentation des propriétés rhéologiques d'un matériau donné [Luukkonen, 2001c].

L'analyse des résultats d'extrusion par l'approche de Bagley a permis d'identifier des paramètres rhéologiques en relation avec la qualité de la structure de la surface de l'extrudat produit. Les deux paramètres τ_w et P_0 peuvent être utilisés pour comparer différentes formulations, mais en utilisant une vitesse constante du piston, puisqu'ils sont dépendants de la vitesse d'extrusion. Ainsi, les grades de CMC qui ont de faibles contraintes de cisaillement à une vitesse nulle ont montré des défauts à la surface des extrudats. Un autre paramètre, la force d'éjection requise pour éjecter le matériau restant dans l'extrudeur, indépendante de la vitesse du piston, a également montré son intérêt pour évaluer la sensibilité d'une formulation particulière à la teneur en eau [Harrisson, 1985a].

Les auteurs ont largement utilisé l'extrusion à piston pour étudier les systèmes d'extrusion-sphéronisation car cette technique fournit des paramètres quantitatifs pour comparer différentes formulations, et indique les conditions pour lesquelles les défauts de surface et les phénomènes de mauvaise distribution de la phase liquide peuvent apparaître [Fielden, 1992b ; Harrisson, 1985b ; Fielden, 1992a]. Malheureusement les critères d'écoulement ne peuvent pas facilement être quantifiés en instrumentant les extrudeurs du commerce [Harrisson, 1985a].

ii. Compresso-rhéomètre

Plus récemment, Delalonde et al. (1996) ont développé un instrument, le compresso-rhéomètre, pour caractériser la rhéologie de petites quantités de poudre humide, et ont tenté d'établir une corrélation entre les caractéristiques physiques des matières premières, le comportement rhéologique de leur masse humide et la qualité du produit fini, avec une application à la CMC [Delalonde, 1996 ; Delalonde, 1997]. L'utilisation d'un compresso-rhéomètre permet de simuler le procédé d'extrusion à échelle réduite, et de caractériser les masses humides à travers l'utilisation de deux indices (viscoélasticité et plasticité). L'augmentation de la plasticité du mélange favorise l'opération d'extrusion.

Des tests d'écoulement et des tests de compressibilité / relaxation ont été réalisés avec le compresso-rhéomètre : les deux configurations sont en effet possibles, selon que la base de l'équipement est perforée ou non [Deladonde, 1996 ; Delalonde, 1997].

Le compresso-rhéomètre dans sa configuration perforée fonctionne sur le même principe que l'extrudeur à piston. Les tracés des courbes d'écoulement ont mis en évidence les trois mêmes phases pour les deux systèmes [Deladonde, 1996] : les expressions dérivées de l'extrudeur à piston peuvent donc être utilisées. Les auteurs ayant étudié le compresso-rhéomètre ont également pu calculer d'autres paramètres. Les tests d'écoulement constituent en effet une première étape pour connaître le déplacement De qui amène le matériel dans un état de compaction identique à celui obtenu au moment où l'écoulement a lieu ; la force requise pour l'écoulement est Fe [Delalonde, 1997]. L'étude des courbes d'écoulement rend possible l'accès à la qualité rhéologique des matériaux et plus particulièrement à leurs qualités plastiques. Les matériaux ne sont capables de s'écouler qu'au dessus d'un certain seuil de stress. Le seuil d'écoulement correspond au point critique De/Fe . Cependant la Fe ne peut pas représenter le seuil d'écoulement plastique en valeur absolue car elle doit prendre en compte la force nécessaire dès le début de l'expérience. Plus est importante la teneur en eau, plus faible est le seuil d'écoulement plastique [Deladonde, 1997]. Le tracé des forces résiduelles en fonction des forces maximales montre une relation linéaire. La pente correspond à l'index de viscoélasticité (égal à 1 dans le cas d'un solide parfaitement élastique et à 0 pour un matériau qui dissipe l'énergie initiale sous forme de frictions, ce qui implique un écoulement), elle est de 0,13 pour l'Avicel. L'intersection correspond à l'index de plasticité. Le produit doit être capable de s'écouler pour se déformer mais également de maintenir sa forme qui vient de lui être donnée. Il existe une force minimale, en relation avec la valeur de l'intersection, en dessous de laquelle le produit ne peut pas s'écouler et maintenir la forme imposée. L'index de plasticité tend vers 0 quand les propriétés de la phase aqueuse deviennent dominantes [Delalonde, 1997].

Les tests de compressibilité / relaxation (configuration non perforée de l'équipement) ont été menés après avoir amené le matériel à un état de compaction assurant une porosité nulle. Ces tests ont montré les propriétés de relaxation des masses humides à l'état où elles sont lors de l'extrusion [Deladonde, 1997]. Le piston est amené contre la masse humide et maintenu à la valeur du déplacement qui permet l'écoulement. A partir de là, les courbes de relaxation sont suivies, à travers des courbes de force (kN) en fonction du temps (s). Pour chacune d'elles, deux valeurs sont notées : la force maximale Fm et la force résiduelle Fr . La force maximale Fm peut avoir plusieurs valeurs pour le même De , mais elle est toujours inférieure à Fe . Ainsi

il y a plusieurs couples (F_m , F_r) pour chaque mouillage [Deladonde, 1997]. Le tracé des courbes de relaxation a permis d'identifier deux étapes 1. étape de compression ; 2. étape de relaxation. Cette mesure étudie également les propriétés viscoélastiques des matériaux [Deladonde, 1996]. La viscoélasticité d'un corps dépend de sa température et du temps de repos. La relaxation, qui est un phénomène réversible et détectable, est étudiée. Un corps élastique (« ressort ») n'entraîne aucune dissipation d'énergie, la réversibilité entre contrainte et déformation est parfaite. Pour un corps visqueux (« amortisseur »), l'énergie est totalement dissipée sous forme calorifique. Les matériaux viscoélastiques montrent à la fois un écoulement irréversible et une élasticité réversible [Deladonde, 1996]. Le comportement de l'Avicel PH101 à 54/54% w/w en eau est à mi-chemin entre le corps élastique idéal et l'état d'un liquide purement visqueux. Ce mélange supporte l'écoulement en plus d'une déformation élastique réversible [Deladonde, 1996].

Les auteurs ont étudié la rhéologie de la CMC à différentes quantités d'eau et ont reporté que la formulation contenant la plus faible quantité d'eau était la plus « visqueuse » [Delalonde, 2000]. Des auteurs ont réalisé des études de formulations CMC/lactose sur un compresseo-rheomètre et ont noté que la viscosité apparente des mélanges diminuait quand la quantité d'eau augmentait [MacRitchie, 2002]. Pour les systèmes étudiés, la plupart des matériaux ont montré un comportement non-newtonien et rhéofluidifiant (la viscosité diminue avec une augmentation du taux de cisaillement) [Newton, 2002]. Ces études rhéologiques conduites sur des échantillons de cellulose microcristalline humidifiée montrent donc un comportement rhéofluidifiant, laissant supposer des réorientations préférentielles des particules fibreuses dans la direction de l'écoulement [Delalonde, 2000 ; Shah, 1995].

Les conséquences en sphéronisation ont été démontrées par Newton et al. (1993), qui ont montré que les qualités de cellulose à haute valeur de limite d'élasticité à la vitesse zéro ont été difficiles à sphéroniser, étant un peu « raides » dans leur structure. Ces qualités de CMC avec de faibles valeurs d'élasticité à la vitesse zéro ont montré une tendance à s'agglomérer et à croître en taille au cours du processus de sphéronisation. Cette agglomération n'est cependant pas seulement fonction de la rhéologie du système: elle implique également la migration de l'eau à travers la structure [Newton, 1994].

iii. Application aux extrudeurs

L'approche de Benbow-Bridgwater fournit des paramètres qui peuvent facilement être appliqués à des systèmes d'extrusion à action «de pompage » (extrudeurs à piston et frontal

mono-vis et bi-vis) [Englander, 2000], mais ne peut pas être appliquée aux systèmes d'extrusion à action « d'essuyage » (extrudeurs à panier, à cylindres, à grille radiale). Les extrudeurs bi-vis à grille radiale ont été étudiés par certains auteurs, mais les résultats n'ont pas permis d'identifier précisément les modes de déformation et les paramètres rhéologiques les plus appropriés devant être mesurés [Martin, 2002].

Les extrudeurs à alimentation par gravité ou par vis permettent l'extrusion à une assez faible contrainte de cisaillement par rapport à l'extrudeur à piston, puisqu'une plus grande surface d'ouverture diminue la pression d'extrusion à la sortie, et qu'un plus faible contact entre la vis et la paroi du fourreau entraîne un cisaillement plus faible dans le fourreau [Iyer, 2006].

Dans le cas d'extrudeur bi-vis à grille radiale, les pressions exercées par les têtes d'extrusion sur la grille quand le produit est extrudé sont montrées sur la figure 1-21 [Shah, 1994]. Chaque pic représente une rotation de la tête d'extrusion, alors que la fréquence représente la vitesse de la vis.

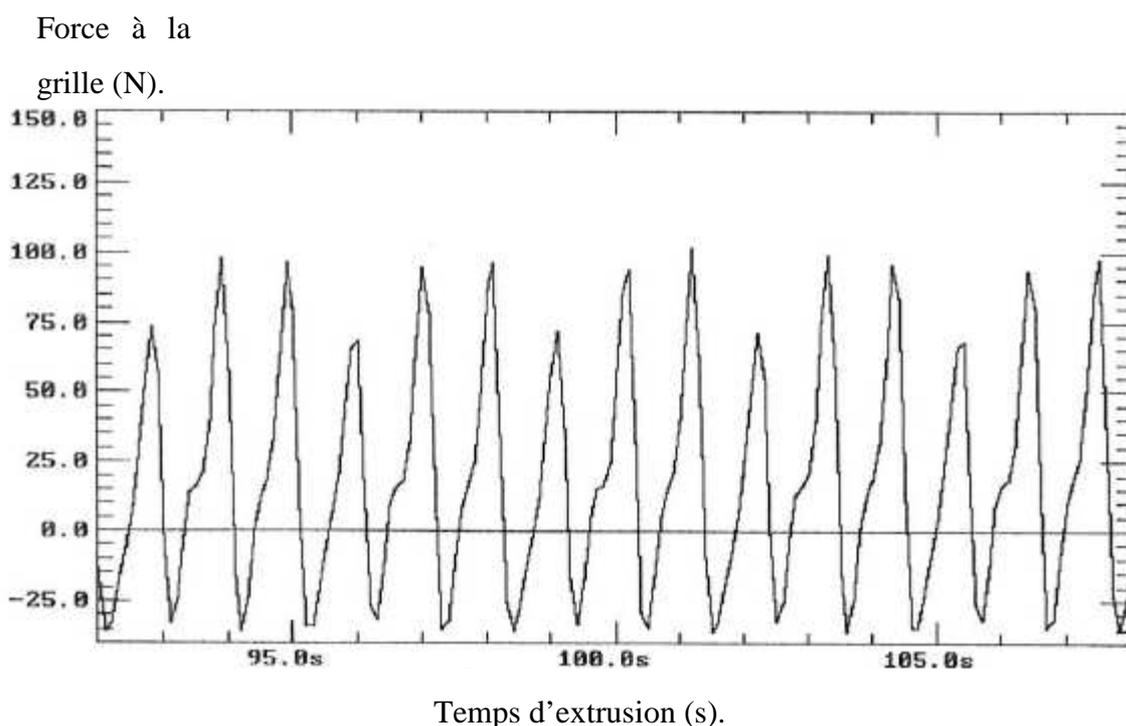


Figure 1- 21 : Schéma d'un profil de force à la grille pour un extrudeur bi-vis à grille radiale [Shah, 1994].

Les valeurs des paramètres mesurés sur un extrudeur instrumenté varient en fonction de la formulation, qui contrôle l'extrudabilité. Des auteurs ont montré qu'en utilisant des extrudeurs

instrumentés à gravité ou à vis radiale, une diminution de trois ou quatre fois la force était observée avec une augmentation de 10% de la quantité d'eau dans le matériau initial [Baert, 1993b].

Au final, la difficulté de prédire la capacité d'extrusion des matériaux en ES et les forces impliquées est aggravée par le fait que de nombreux extrudeurs ont des fonctions de déformation complexes qui n'ont pas encore été modélisées en détail [Wilson, 2007].

1.1.3. Evaluation du mouvement d'eau en ES

Lors de l'étape d'extrusion, un phénomène de migration de liquide peut apparaître, entraînant des modifications dans le contenu et la répartition en liquide à l'intérieur de la masse humide, conduisant à des extrudats de composition non uniforme ou aux surface humides et, dans le pire des cas, au drainage total [Newton, 2002 ; Wilson, 2007]. Les mouvements de l'eau dans le mélange dépendent à la fois de la formulation et de la contrainte appliquée. Ces mouvements peuvent apparaître pendant l'étape d'extrusion mais également de sphéronisation [Sinha, 2009]. En effet, pendant la sphéronisation, la force centrifuge induite par la rotation du plateau peut entraîner la migration de l'eau en surface, résultant en une agglomération des minigranules [Boutell, 2002] et une distribution granulométrique plus large (liée à l'hétérogénéité de distribution de l'eau des extrudats).

De nombreux travaux ont noté le phénomène de migration de l'eau lors de l'extrusion et ont cherché à l'évaluer. Certains auteurs ont utilisé une membrane sous pression pour mesurer le mouvement de l'eau dans le lit de poudre et le potentiel de rétention de liquide de ce dernier [Fielden, 1992c ; Knight, 1993 ; Boutell, 1995 ; Mascia, 2006]; en appliquant une pression sur une masse humide supportée par une membrane utilisant du diazote, les auteurs ont mesuré la teneur en eau quittant la chambre en fonction du temps [Fielden, 1992c]. De la même façon, des auteurs ont étudié la migration de l'eau dans des pâtes de cellulose [Tomer, 1999b; Tomer, 2001b] après centrifugation, et ont quantifié la teneur en eau perdue par la pâte lors de la centrifugation et la teneur en eau que la pâte est capable de retenir. Plusieurs auteurs ont examiné l'étendue du mouvement de l'eau pendant l'extrusion à piston en mesurant la teneur en eau des fractions d'extrudats collectés à différents temps d'extrusion [Rough, 2000; Harrison, 1982 ; Baert, 1992 ; Knight, 1993; Tomer, 1999a]. La distribution de l'humidité des extrudats a également été déterminée par imagerie par résonance magnétique (RMN) par certains auteurs [Tomer, 1999c/d].

Le phénomène de migration de la phase liquide a surtout été étudié sur des extrudeurs à piston [Wilson, 2007; Boutell, 2002; Tomer, 2001a; Tomer, 1999 a/b/c/d; Rough, 2000/2002; Mascia, 2006], les pâtes étant caractérisées en utilisant l'équation de Benbow-Bridgwater [Benbow, 1991], permettant de décrire le comportement de la masse humide en termes de six paramètres géométriques indépendants.

Le besoin d'avoir une distribution d'eau uniforme dans l'extrudeur est prioritaire pour l'extrusion ; une distribution inégale cause en effet un profil d'extrusion instable qui encourage plus la séparation d'eau et donc une perte en qualité des extrudats et par là même des sphéroïdes [Galland, 2005a].

La quantité d'eau initiale a montré contrôler la migration du liquide, les faibles quantités d'eau favorisant le phénomène, puisque les pâtes les moins humides nécessitent plus de force pour être extrudées [Tomer, 1999a/b]. Les réseaux solides de perméabilité élevée favorisent la migration de la phase liquide, en raison d'une mauvaise résistance du réseau au mouvement de l'eau [Fielden, 1993 ; Rough, 2000 ; Mascia, 2006]. De nombreux paramètres de formulation contrôlent la perméabilité du réseau solide: i. la viscosité du liquide, ii. la solubilité et la concentration du PA, qui influencent le volume de la fraction solide dans la masse humide, et iii. la taille des particules et la morphologie du PA qui influent sur la porosité du réseau solide. L'augmentation significative de la pression d'extrusion pour des volumes plus importants de fraction solide peut résulter en des pressions intersticielles plus fortes pour compenser le changement (diminution) de la perméabilité [Mascia, 2006 ; Soh, 2008]. L'entassement de particules de taille importante montre des pores plus larges, avec de faibles propriétés de succion, favorisant alors la migration du liquide, comme décrit par certains auteurs dans le cas de deux grades de lactose [Fielden, 1992c]. Le lactose présentant la granulométrie la plus élevée se compose principalement de larges pores au faible potentiel d'aspiration : de basses pressions sont nécessaires pour retirer le liquide du lit de poudre, et des pressions plus élevées n'entraînent sensiblement pas de drainage [Fielden, 1992c]. Les particules en forme d'aiguille favorisent également le phénomène [Di Pretoro, 2010]. Ce dernier peut donc être évité en augmentant la viscosité du liquide (réduction de la mobilité du liquide), ou en développant des formulations possédant une faible perméabilité [Mascia, 2006]. Une réduction de la taille des particules, combinée à un changement de la forme des particules de 5-ASA, a permis de réduire considérablement voire d'éliminer le phénomène [Di Pretoro, 2010]. L'augmentation de la quantité d'eau permet également de réduire la migration de liquide car elle améliore l'extrusion en réduisant les interactions entre particules [Jerwanska, 1995]. Enfin, la CMC ne

se « déshydrate » pas aussi vite que d'autres solides non-absorbants : son comportement de rétention d'eau a été décrit en termes de gel [Kleinebudde, 1997] et d'éponge supra-moléculaire en fonction des groupes [Fielden, 1988 ; Ek, 1998].

D'autres auteurs ont étudié l'influence des paramètres du procédé d'extrusion sur la migration du liquide, pour l'extrudeur à piston. Le temps d'extrusion, la vitesse d'extrusion, et la géométrie de la filière influencent le phénomène [Rough, 2000 ; Bains, 1991]. Dans la plupart des cas, les premiers extrudats sont plus humides que les suivants, et les extrudats sont toujours plus humides que le « bouchon » restant dans le fourreau de l'extrudeur [Wilson, 2007 ; Harrison, 1982 ; Baert, 1992 ; Knight, 1993]. En outre, la migration du liquide est exacerbée par une faible vitesse d'extrusion [Fielden, 1993 ; Rough, 2000 ; Tomer, 1999a]. En effet, à une vitesse plus lente d'extrusion, l'eau a plus de temps pour trouver un chemin de moindre résistance à travers les espaces entre les particules, et ainsi pour se redistribuer [Tomer, 1999a]. Certains auteurs ont constaté que la migration du liquide était plus influencée par la quantité de liquide et la vitesse d'extrusion que par la composition de la phase solide [Boutell, 2002]. Le phénomène peut donc être limité, en principe, en sélectionnant des vitesses de procédé appropriées [Mascia, 2006].

L'approche Benbow-Bridgwater fournit des paramètres facilement applicables à l'extrusion à piston et à d'autres dispositifs d'extrusion à action de « pompage » tels que des extrudeurs mono-vis [Englander, 2000], mais pas à la section d'alimentation d'extrudeurs bi-vis et, en particulier, à action « d'essuyage » (comme la grille radial) [Wilson, 2007]. Le mouvement de l'eau lors de l'extrusion est d'une importance cruciale pour les extrudeurs à piston, où les faibles taux de cisaillement peuvent conduire à la migration de la phase liquide, et moins pour les systèmes fonctionnant en continu comme les extrudeurs à vis. Fielden et al. (1992b) ont comparé l'extrudeur à piston et un extrudeur à grille : pour l'extrudeur à piston, les auteurs ont constaté que des pressions d'extrusion plus élevées (l'aire d'ouverture de la filière étant largement inférieure à celle de la grille) et une période de compaction plus longue (la masse humide étant compactée dans le fourreau tout le long du procédé d'extrusion, contrairement à l'extrusion à grille où la compaction a lieu pendant une brève période) conduisaient à une augmentation de la migration de la phase liquide. Les autres types d'extrudeurs ont reçu peu d'attention pour ce phénomène.

1.1.4. Approche PAT

Afin d'améliorer la compréhension des procédés de fabrication de médicaments, la compréhension fondamentale des transformations induites par le procédé est nécessaire [Morris, 2001]. Le suivi en ligne des paramètres du procédé rentre dans la démarche des PAT (*Process Analytical Technology*), introduit par la FDA, dont l'objectif est de comprendre et de contrôler le procédé de fabrication. L'implantation des PAT permet de supporter les principes de *Quality by Design* qui mettent l'accent sur la compréhension fondamentale et le contrôle des procédés afin d'en maximiser l'efficacité.

Certains auteurs ont déclaré que la première étape de la caractérisation des produits pharmaceutiques solides devait être réalisée au niveau moléculaire [Bugay, 1995]. Des méthodes appropriées à cette fin sont les différentes techniques de spectroscopie moléculaire comme l'infrarouge, le Raman, et la résonance magnétique nucléaire (RMN). L'analyse infrarouge et Raman fournissent une résolution complète de l'analyse des mouvements de la molécule, alors que la RMN donne un aperçu de l'environnement de chaque atome [Luukkonen, 2001c].

1.1.4.1. Teneur et uniformité en eau

Plusieurs techniques ont été introduites pour mesurer les caractéristiques de la masse humide au niveau moléculaire et le taux d'humidité in-process.

Le proche-infrarouge (proche IR), technique basée sur le principe d'absorption des rayonnements (infrarouges) par la matière, est largement utilisé de par sa nature non destructrice, sa sensibilité et sa flexibilité d'installation et de mesure (solides, liquides, poudres) [Rubinovitz, 2004 ; Lewis, 2004]. Dans les processus de granulation humide, les méthodes de proche IR ont été utilisées pour la détection en ligne du taux d'humidité et pour la détermination du point final [Watano, 1990 ; White, 1994 ; Frake, 1997 ; Rantanen, 1998 ; Rantanen, 2000a/b ; Morris, 2000]. En outre, un effort a été fait pour utiliser le proche IR et le potentiel absorbant d'eau d'un matériau pour prédire la quantité appropriée d'eau pour la granulation humide [Watano, 1996 ; Miwa, 2000]. Les données collectées par proche IR peuvent facilement être utilisées pour l'analyse de la teneur en humidité ou de l'uniformité de mélanges complexes.

De la même façon, l'effusivité thermique, technique basée sur la transférabilité thermique des matériaux, peut indiquer la teneur en humidité et fournir une cartographie de la distribution du matériau dans la masse sèche [Mathis, 2004].

La RMN a également été utilisée pour étudier l'état de l'eau dans des échantillons de cellulose [Froix, 1975 ; Froix, 1976 ; Peemoeller, 1985], la structure poreuse de billes poreuses de cellulose [Ek, 1995] et la distribution de la taille des pores dans une pâte de fibres de cellulose [Maloney, 1997].

La détermination de la teneur en eau est critique pendant les étapes de granulation, d'extrusion, de sphéronisation et de séchage. Les deux techniques décrites ont été largement utilisées dans les procédés de granulation et de séchage, néanmoins, elles peuvent être adaptées aux procédés d'extrusion et de sphéronisation, pour fournir des informations clés nécessaires à la compréhension et au contrôle du procédé. Par exemple, des capteurs appropriés peuvent être installés sur les parois de l'équipement afin de permettre une lecture en cours de procédé et ainsi éviter le prélèvement d'échantillons [Iyer, 2006].

1.1.4.2. Distribution de taille des particules

La mesure de la taille des grains humides (taille et distribution de taille), des extrudats (diamètre et longueur) et des minigranules sphéronisées (taille et distribution de taille) permet d'évaluer l'influence de paramètres formulation et procédé sur le produit. Plusieurs techniques en ligne sont disponibles: la sonde FBRM[®] (Mettler Toledo), technique mesurant une « longueur » des particules qui passent devant le faisceau laser, la sonde PVM[®] (Mettler Toledo), système d'imagerie permettant de visualiser les particules, ou l'Insitac[®] (Malvern), système mesurant la taille des particules par diffraction laser. Ces techniques ont été largement utilisées pour suivre le procédé de granulation. Comme indiqué précédemment, ces méthodes pourraient également être adaptées aux étapes d'extrusion, de sphéronisation et de séchage.

Des auteurs ont développé un modèle basé sur des cinétiques d'ordre 2 pour étudier le procédé de sphéronisation, et ont prédit le temps de demi-vie pour lequel 50% des sphéroïdes présentaient une certaine taille en un certain temps. Ce modèle a été établi avec l'aide de prises d'images à haute vitesse [Zhang, 1990].

Certains auteurs ont défini une taille limite d'agglomérats, δ , au-dessus de laquelle les forces de rupture qui séparent les particules par la force de rotation centrifuge, excèdent les forces de liaison, elles-mêmes liées à la saturation en liquide et à la plasticité de surface [Ouchiyama, 1975 ; Ouchiyama, 1982]. Cette valeur est définie selon : $\delta = A (k^{2/3} \sigma_t)$, où A est la constante,

k la déformabilité de l'agglomérat, et σ les forces de traction sur l'agglomérat. Une faible valeur de σ peut résulter en une agrégation ou une séparation incomplète des minigranules (en forme d'haltère), puisque les forces ne sont alors pas suffisantes pour surmonter les liaisons liquide-solide [Ouchiyama, 1975 ; Ouchiyama, 1982]. Un point de fin de procédé de sphéronisation est néanmoins difficile à identifier, puisque le moment précis où la déformation est complète n'est pas clair, impliquant des changements dans les propriétés physiques du matériau (forme, taille, porosité) [Iyer, 2006]. Cependant, comme la déformation se produit à partir de la collision entre les extrudats et les minigranules, et contre le plateau et la paroi du sphéroniseur, un ou plusieurs résultats de la collision peuvent être utilisés pour définir le process. Cela peut être un changement dans le taux d'humidité, la force d'impact, la taille des particules, ou les frictions à la paroi. Des techniques pour mesurer ces propriétés en ligne pendant la sphéronisation ne sont cependant pas disponibles [Iyer, 2006].

1.1.5. Approche hydro-texturale

Des auteurs ont développé une approche hydro-texturale pour étudier le procédé d'extrusion-sphéronisation [Galland, 2005a/b/2007/2009]. En effet, lors du mouillage de la poudre, les actions capillaires associées au malaxage commencent à texturer le produit. Tout au long de la transformation le matériau se déforme et subit une réorganisation texturale. Les auteurs ont ainsi pu étudier l'influence de variables formulation ou procédé sur les caractéristiques hydro-texturales du produit en cours d'élaboration jusqu'à l'obtention du produit fini.

Les auteurs ont ainsi calculé plusieurs variables hydro-texturales afin de suivre en continu les propriétés du matériau :

- La porosité intergranulaire : rapport du volume des vides intersticiels ramené au volume total.
- L'indice des vides : rapport du volume des vides intersticiels ramené au volume solide.
- Le degré de saturation en eau : rapport du volume d'eau ramené au volume des vides.

Les auteurs ont reporté les états hydro-texturaux, issus des différentes opérations unitaires et résultant de l'influence couplée des propriétés du matériau et des actions du procédé, sur un diagramme hydro-textural présentant l'état hydrique sur une échelle de teneur en eau et l'état textural sur une échelle de porosité intergranulaire (figure 1-22).

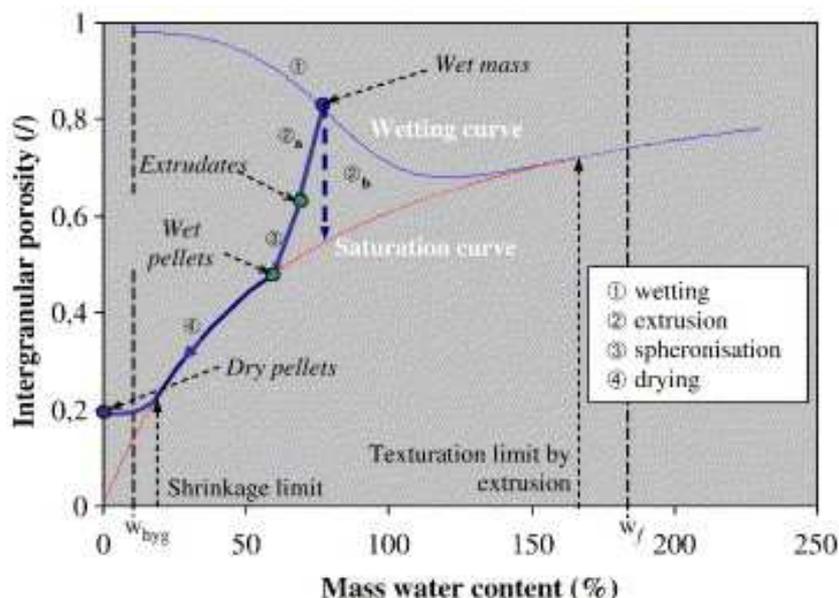


Figure 1- 22 : Diagramme hydro-textural typique : différents chemins de transformations [Galland, 2005b].

La courbe de saturation, qui représente la relation théorique qui existe entre la teneur en eau (w) et la porosité intergranulaire (n) lorsque le fluide interstitiel sature tous les pores, constitue la limite inférieure du diagramme. Celui-ci est alors limité d'un point de vue textural par la courbe de saturation qui donne le minimum de porosité intergranulaire pour une teneur en eau donnée qui peut être atteint par le matériau au cours de son élaboration.

A chaque étape de sa transformation, l'évolution hydro-texturale du matériau va suivre un chemin de transformation particulier, fonction de chaque matériau et des conditions opératoires. Le mouillage initial amène la masse humide dans un état donné en fonction de son mouillage et du mode et de l'amplitude des contraintes subies. L'extrusion a un effet de compactage et peut dans certains cas induire un drainage. Les extrudats générés sont alors dans un état hydro-textural correspondant à une porosité et une teneur en eau diminuées (2a) par exemple. En l'absence de drainage liquide, seule la porosité diminue et la transformation est représentée par un segment de droite 2b, par exemple, qui peut aller jusqu'à la courbe de saturation si le compactage s'effectue avec un drainage total de l'air interstitiel. La sphéronisation peut, comme l'extrusion, générer une réduction de la porosité et éventuellement de la teneur en eau ou ne générer que de la mise en forme si le compactage a été suffisant pour amener le produit à saturation. Le séchage en étuve ventilée qui assure la déshydratation et conduit au produit fini, entraîne à son tour une diminution de porosité, nommée retrait mécanique, associée au départ d'eau. Les sphéroïdes humides étant à saturation, la contraction

du matériau compense exactement le volume d'eau évaporé dans un premier temps. Le chemin de transformation suit alors la courbe de saturation. Dans un deuxième temps, le produit quitte la courbe de saturation, ce qui correspond au début de la désaturation du réseau poreux. Une troisième période marque la rigidification totale du matériau. C'est la limite de retrait.

L'originalité de cette étude réside donc dans la mise en place d'une méthodologie intégrant en parallèle les caractéristiques du matériau (formulation, taux de mouillage,...) et les caractéristiques du procédé au travers de l'impact des conditions opératoires [Galland, 2005a].

1.2. Etude des paramètres critiques et optimisation par plans d'expériences

La qualité du procédé et d'un produit pharmaceutique est généralement fonction de nombreux phénomènes, souvent dépendants les uns des autres. L'utilisation des plans d'expériences apparaît comme un outil statistique puissant pour prévoir et comprendre un procédé aussi complexe que l'extrusion-sphéronisation par le nombre de facteurs de formulation ou de procédé affectant le produit fini.

1.2.1. Intérêts des plans d'expériences

L'approche des plans d'expériences est un outil robuste pour la compréhension et l'optimisation des paramètres expérimentaux, permettant une étude rationnelle de leur influence sur les réponses choisies avec une diminution considérable du nombre d'essais et une amélioration de la compréhension du procédé [Lewis, 1999 ; Singh, 2005a ; Tye, 2004]. C'est le scientifique britannique A.Fisher qui a introduit les plans d'expériences dans les années 1920, dans le secteur agronomique puis dans l'industrie et dans le domaine biologique et médical.

Optimiser une forme galénique c'est optimiser sa formulation et son procédé d'obtention. Les plans d'expériences permettent d'étudier un très grand nombre de facteurs, de détecter des interactions éventuelles, de modéliser précisément les résultats obtenus, et fournissent l'assurance de la qualité du procédé. L'utilisation des plans d'expériences rentre en effet dans la démarche *Quality by Design* (ICHQ8).

Au cours de ces dernières années, avec le progrès des logiciels, la méthode des plans d'expériences a connu un essor spectaculaire et est aujourd'hui un outil indispensable à l'amélioration et à l'étude des procédés de fabrication. Cependant, cette méthodologie est basée sur des règles mathématiques strictes et exige une démarche rigoureuse de la part de l'expérimentateur. Une terminologie adaptée et précise doit être utilisée dans l'organisation des essais et la modélisation des résultats.

1.2.2. Définitions

1.2.2.1. Terminologie

Les variables étudiées sont des **facteurs**. Ils sont définis comme une variable ou un état qui agit sur le procédé étudié. Un facteur peut être de type continu (une vitesse) ou discret (un type d'équipement). Un facteur peut prendre n'importe quelle valeur entre une limite haute (+1) et une limite basse (-1), représentées sur un axe gradué et orienté. La graduation peut être en grandeurs normales spécifiques à chaque domaine d'expérience, ou en grandeurs codées qui confèrent aux plans d'expériences une présentation unifiée et générale. L'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre un facteur entre ces deux bornes est le **domaine de variation**. Une expérience donnée constitue un point expérimental et par conséquent l'ensemble des points expérimentaux constitue le **domaine expérimental** (figure 1-23) [Lewis, 1999]. Le domaine expérimental défini est ainsi habituellement un carré pour deux facteurs, un cube pour trois facteurs, etc.

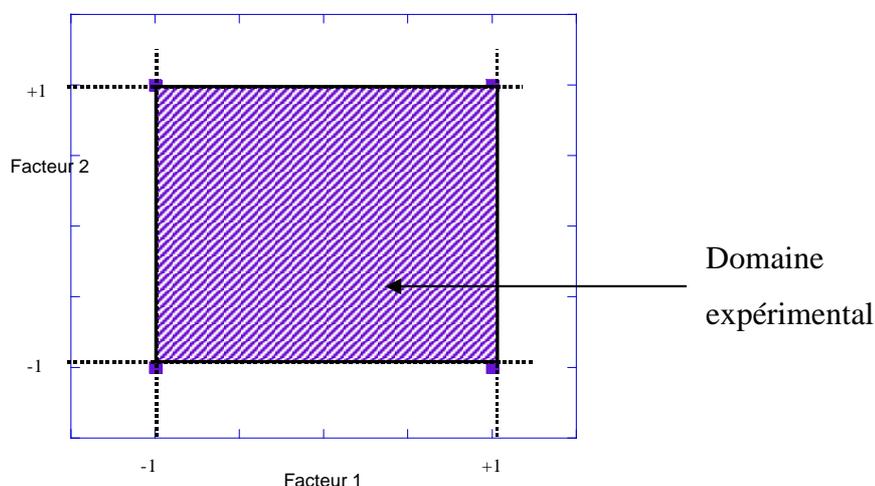


Figure 1- 23 : Représentation d'un domaine d'étude à deux facteurs [Goupy, 2005a].

Le choix du nombre et de l'emplacement des points correspondant aux expériences dans le domaine d'étude est le problème fondamental des plans d'expériences : l'objectif est de faire le minimum d'expériences, en un minimum de temps avec une quasi-certitude d'aboutir à la solution.

La **réponse** est un critère choisi pour évaluer l'effet des facteurs sur la qualité du procédé. Une réponse peut être qualitative (couleur) ou quantitative (le résultat d'une analyse). Le choix de réponses caractéristiques du procédé à étudier relève d'une analyse minutieuse des phénomènes, des objectifs et des contraintes mis en jeu.

Lorsque le modèle postulé est validé, il permet de décrire en tout point du domaine expérimental couvert, la surface de réponses. Cette surface de réponses, dans le cas de l'étude de l'influence de deux variables, peut être représentée par un « relief géographique » : une surface plane plus ou moins pentue si le modèle linéaire est retenu, ou un « sommet » ou « crevasse » en 3D permettant de localiser un optimum (maximum ou minimum) si le modèle est quadratique (du second degré), adapté pour décrire la relation entre variables et réponses [Cardot, 2007].

1.2.2.2. Les différents types de plans

Il existe trois grands types de plans d'expériences :

1. Les **plans de criblages**, dont l'objectif est de découvrir les facteurs les plus influents sur une réponse donnée en un minimum d'expériences. C'est la plus simple des familles car proche de l'intuition expérimentale (elle est parfois considérée comme une sous-famille de la deuxième famille).

2. Les **plans de modélisation**, dont l'objectif est de trouver la relation mathématique qui lie les réponses mesurées aux variables associées aux facteurs. Les plans factoriels complets et fractionnaires (2 niveaux par facteurs avec modèles linéaires) ainsi que les plans pour surfaces de réponses (au moins 3 niveaux par facteurs avec modèles du second degré) font partie de cette famille.

Ces deux premiers types de plans sont définis comme des plans d'expériences « conventionnels » : ils concernent des plans dont les facteurs sont indépendants, c'est-à-dire dont on peut choisir le niveau indépendamment des autres facteurs. Ces plans sont typiquement employés pour l'étude et l'optimisation du procédé. Selon le type, ils permettent de mesurer les

effets linéaires, rectangles (interactions) ou quadratiques des variables contrôlées (liées aux conditions opératoires) sur les réponses à optimiser [Lewis, 1999 ; Cardot, 2007].

3. Les **plans de mélange**, dont l'objectif est le même que la deuxième famille mais où les facteurs ne sont pas indépendants. Les plans d'expériences dits de mélange sont utiles lorsqu'il s'agit d'apprécier l'influence de la variation de la concentration en différents excipients sur la qualité finale d'une forme pharmaceutique [Lewis, 1999 ; Cardot, 2007]. Il faut prendre en compte pour la construction de ces plans d'expériences le fait que leur somme ou leur rapport doit être égal(e) à une certaine constante [Goupy, 2005a].

L'étude des paramètres clés du procédé d'extrusion-sphéronisation justifie tout l'intérêt de l'utilisation des plans dits « conventionnels ». Seuls ces types de plans seront donc présentés dans cette étude.

1.2.3. Méthodologie

Les plans d'expériences sont des méthodes statistiques d'optimisation fondées sur le postulat d'un modèle mathématique préalable à la mise en œuvre de l'expérimentation et au traitement des données collectées. Ce modèle est une fonction polynomiale du premier degré (plans factoriels,...) ou du second degré (plans composites centrés,...) et décrit la relation supposée entre les variables et les réponses [Cardot, 2007]. La conduite d'un plan d'expériences suit une démarche précise qui est illustrée dans ce paragraphe.

1.2.3.1. Définition de la problématique

La définition précise de l'objectif de l'étude est primordiale. Elle va conditionner le choix des réponses et des facteurs qui leur seront associés.

1.2.3.2. Synthèse du savoir-faire

Il faut en premier lieu dresser une liste exhaustive de l'ensemble des paramètres qui peuvent influencer le procédé. Il est important ensuite de choisir des réponses adaptées, qui pourront systématiquement être évaluées à l'issue des expérimentations. Le domaine d'étude et ses limites est enfin défini pour chacun des facteurs qui sera étudié.

1.2.3.3. Construction du plan

La construction d'un plan commence par le choix du modèle de réponse. Il existe une variété relativement importante de modèles, le modèle mathématique étant une fonction polynomiale du premier degré ou du second degré :

- Modèle linéaire avec une réponse du type :

$$Y = a_0 + \sum a_i X_i + \varepsilon$$

- Modèle factoriel (linéaire avec des interactions d'ordre 1) donc une réponse du type :

$$Y = a_0 + a_i X_i + a_j X_j + a_{ij} X_i X_j + \varepsilon$$

- Modèle quadratique avec une réponse du type :

$$Y = a_0 + \sum a_i X_i + \sum a_{ij} X_i X_j + \sum a_{ii} X_i^2 + \varepsilon$$

- Modèle cubique partiel avec une réponse du type :

$$Y = a_0 + \sum a_i X_i + \sum a_{ij} X_i X_j + \sum a_{ii} X_i^2 + \sum a_{iii} X_i^2 X_j + \varepsilon$$

Où Y représente la réponse étudiée, et X_i et X_j représentent les niveaux des facteurs ; a_0 est la constante du modèle représentant la moyenne des réponses pour l'ensemble des essais ; a_i et a_j quantifient respectivement l'effet des facteurs X_i et X_j ; a_{ii} , a_{jj} et a_{ij} quantifient respectivement l'effet quadratique du facteur X_i et X_j et de l'interaction $X_i X_j$. Le coefficient correspondant à un facteur ou à une interaction montre l'importance globale de ce facteur ou de cette interaction sur la réponse étudiée. Le symbole ε représente l'erreur expérimentale.

Le modèle choisi dépend généralement des objectifs, sachant que trois principaux objectifs sont possibles : le criblage, la prédiction de réponse, et l'optimisation. Par exemple, dans le cas d'une optimisation de réponse, pour une détermination de la position d'un optimum situé à l'intérieur de la région étudiée, un modèle quadratique sera choisi. De plus, le modèle quadratique permet d'observer d'éventuels phénomènes non linéaires et donc se trouve être un bon compromis entre le plan factoriel et le modèle cubique où les interactions du deuxième ordre sont souvent négligeables. Une fois le type de modèle sélectionné, il faut choisir les répétitions afin de pouvoir évaluer leur reproductibilité et estimer une erreur sur les résultats obtenus.

1.2.3.4. Conduite des essais

Au cours des différentes expériences, il est important de conserver l'environnement et le maximum de conditions opératoires "invariantes" (mode d'introduction de l'eau par exemple).

1.2.3.5. Interprétations des résultats

[Ozil, 1993 ; Goupy, 2005b]

A ce stade, les facteurs de l'étude et les réponses sont définis, le plan d'expériences a été réalisé et le modèle selon lequel les réponses expérimentales seront exploitées a été sélectionné. L'analyse des réponses constitue une étape clé puisqu'à son issue, le modèle de réponse, qui sera à la base des prédictions et des conclusions de l'étude, sera accepté. Cette analyse s'effectue en plusieurs étapes où la pertinence et l'adéquation du modèle postulé sont jugées.

Etude de la pertinence du modèle

Un modèle est dit pertinent lorsque l'écart type résiduel et l'écart type de l'erreur expérimentale vraie sont numériquement proches. L'écart type résiduel correspond à l'écart type basé sur la somme des carrés des écarts entre expérience et modèle. L'écart type de l'erreur expérimentale vraie représente l'erreur commise lorsque la même expérience est répétée.

Etude de l'adéquation du modèle

Cette étude se réalise en plusieurs étapes :

- Comparaisons entre les valeurs des réponses expérimentales et celles prédites par le modèle (figure 1-24).
- Comparaison des écarts types liés aux écarts expérience-modèle et à l'erreur expérimentale.
- Etude des résidus : le résidu est la différence entre la réponse mesurée et celle prédite par le modèle. L'analyse des résidus consiste à comparer les résidus en fonction, par exemple, des réponses expérimentales. Le diagramme obtenu ne doit pas laisser apparaître de relation ou de tendance entre les deux grandeurs (figure 1-25).

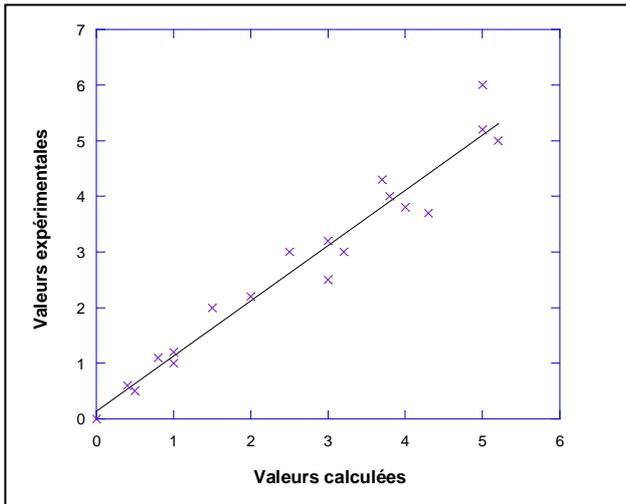


Figure 1- 24 : Valeurs expérimentales = $f(\text{valeurs calculées})$.

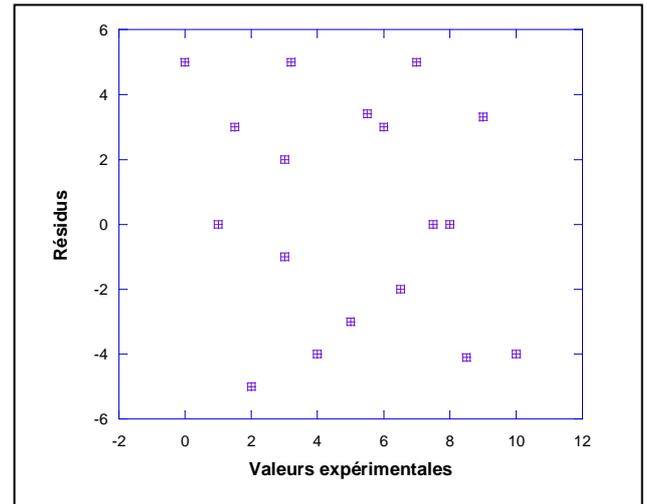


Figure 1- 25 : Résidus = $f(\text{valeurs expérimentales})$.

1.2.3.6. Présentation des résultats

La matrice d'expériences

La représentation géométrique d'un plan d'expériences est utile pour imaginer la position des points expérimentaux dans le domaine d'étude mais celle-ci devient difficile lorsque le nombre de facteurs est supérieur à trois. Aussi, il est préférable d'adopter une représentation sous forme de matrice d'expériences (tableau 1-III).

Tableau 1- III : Exemple de matrice d'expériences.

N° essais	Facteur1	Facteur2
1	-1	-1
2	1	-1
3	-1	1
4	1	1

Le tableau des coefficients

La table des coefficients du modèle (tableau 1-IV) renferme toutes les informations nécessaires à sa validation et à son interprétation. La valeur numérique des différents coefficients est le reflet du poids du facteur ou de l'interaction sur la réponse étudiée et la valeur du coefficient de corrélation (R^2) est le reflet de l'ajustement entre la valeur de la réponse calculée par le modèle mathématique postulé et sa valeur déterminée expérimentalement. L'effet d'un facteur sur une réponse particulière est évalué en comparant le poids du coefficient de ce facteur au terme constant (B_0).

Tableau 1- IV : Exemple de table de coefficients.

Réponses	B_0	B_1	B_{11}	B_2	B_{22}	B_3	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}	R^2
Réponse 1	648,6	50,7	-80,9	NS	-193,7	168,3	106,6	NS	NS	NS	0,902
Réponse 2	926,8	57,6	130,8	NS	-177,5	186,2	NS	NS	NS	NS	0,867

NS : non significatif

La représentation graphique

L'exploitation graphique des modèles mathématiques permet de décrire l'évolution des réponses en traçant des surfaces de réponses (3D) (figure 1-26) et des courbes iso-réponses (2D) (figure 1-27).

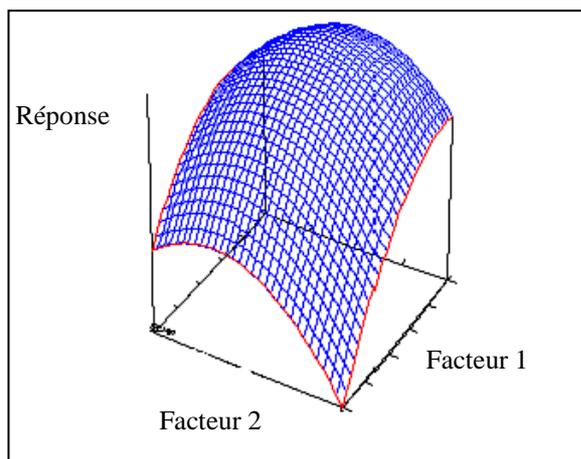


Figure 1- 26 : Représentation surface réponse.

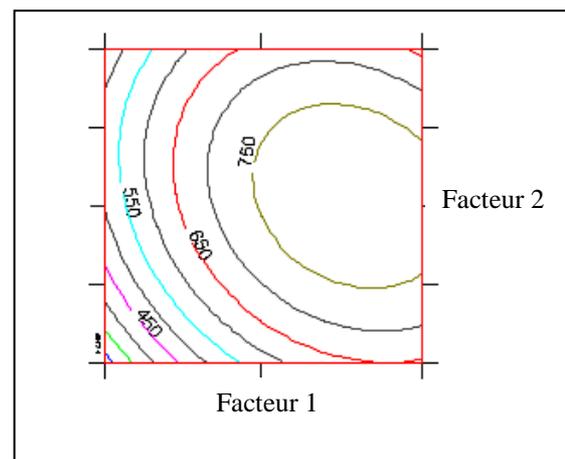


Figure 1- 27 : Représentation iso-réponse.

1.2.4. Facteurs et réponses en extrusion-sphéronisation

De nombreux auteurs ont utilisé les plans d'expériences en extrusion-sphéronisation pour étudier l'influence de variables formulation ou procédé sur la qualité du produit [Le Doeuff, 1992 ; Pinto, 2006 ; Sousa, 2002 ; Sonaglio, 1997a/b ; Schmidt, 1998 ; Alvarez, 2002 ; Hamedelniei, 2010 ; Tomer, 2001a]. La majorité des auteurs ont utilisé des plans factoriels, les surfaces de réponse n'ont été que très peu représentées dans les différents travaux [Hileman, 1993b]. Des facteurs et réponses fréquemment retrouvés lors de la recherche de paramètres critiques en extrusion-sphéronisation sont reportés dans le tableau 1-V.

Tableau 1- V : Facteurs et réponses pour le procédé d'extrusion-sphéronisation.

FACTEURS	REPONSES
<p>Formulation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solubilité excipient / PA - Granulométrie excipient / PA - Teneur excipient / PA - Type de liquide de mouillage - Teneur en liquide de mouillage <p>Paramètres technologiques /opérateurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etape de granulation - Type de mélangeur - Vitesse de mélange - Temps de mélange • Etape d'extrusion - Type d'extrudeur - Vitesse d'extrusion • Etape de sphéronisation - Géométrie du plateau - Vitesse de sphéronisation - Temps de sphéronisation - Charge • Etape de séchage - Mode de séchage - Type de séchage 	<p>Qualité du procédé d'extrusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Force d'extrusion - Débit d'extrusion - Rendement d'extrusion - Elévation de température <p>Propriétés des minigranules</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caractéristiques dimensionnelles - Taille - Dispersion granulométrique • Morphologie - Circularité - Elongation • Caractéristiques texturales et de surface - Porosité - Masses volumiques - Surface spécifique - Rugosité • Caractéristiques mécaniques - Dureté - Friabilité • Caractéristiques rhéologiques - Vitesse d'écoulement - Aptitude au tassement

2. Transfert du procédé à l'échelle industrielle

2.1. Outils généraux pour le transfert d'échelle

La transposition, qui prédit la transition de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote et ensuite aux conditions industrielles, est une étape fondamentale dans le développement d'un médicament. En effet, l'augmentation de la taille du lot peut conduire à un changement d'équipement, de site de fabrication ou de procédé, et il est essentiel d'évaluer les conséquences de ces changements [Hattami, 2001]. L'objectif en transposant le procédé du laboratoire à l'échelle industrielle est de vérifier que le procédé industriel est réalisable avec ou sans modification du procédé (le minimum possible) et reproductible, afin de démontrer que le produit obtenu à l'échelle industrielle est identique à celui élaboré à l'échelle du laboratoire. L'objectif est également de démontrer la robustesse du procédé et de la formulation lorsque la taille de lot augmente. Les paramètres critiques doivent être identifiés pour chaque échelle de fabrication afin de fixer les limites du procédé.

Les auteurs ont décrit différentes approches pour étudier la transposition de procédés [Faure, 2001]:

i. Les méthodes basées sur le **suivi d'un paramètre représentatif**. Le procédé initial est le plus souvent réalisé à échelle du laboratoire sur des lots d'1 kg environ, les paramètres critiques peuvent être suivis à cette échelle. Puisque la sélection et la transposition d'échelle d'extrudeurs est gouvernée par la géométrie de l'extrudeur, la formulation, et les variables procédé, les variables secondaires peuvent être utilisées pour suivre le procédé en continu [Iyer, 2006]. Par exemple, une courbe force-déplacement peut être utilisée pour suivre les performances du produit de l'échelle du laboratoire aux échelles supérieures [Iyer, 2006].

ii. L'utilisation de **l'analyse adimensionnelle** pour exprimer des similitudes géométriques et dynamiques entre les deux échelles, à travers la recherche de nombres sans dimension qui caractérisent le processus [Leuenberger, 2001 ; Iyer, 2006]. L'analyse adimensionnelle repose sur le principe de similitude. Lors de la transposition d'échelle d'un mélangeur-granulateur, trois types de similitudes doivent être considérées : géométrique, cinématique et dynamique. Deux systèmes sont géométriquement semblables lorsque le rapport des dimensions linéaires entre la petite échelle et la grande échelle est constant (transposition homothétique). Deux

systèmes de tailles différentes sont cinématiquement similaires quand en plus d'être géométriquement semblables, le rapport des vitesses entre des points correspondants dans les deux systèmes sont égaux. Deux systèmes de tailles différentes sont dynamiquement similaires quand en plus d'être géométriquement et cinématiquement semblables, le rapport de forces entre les points correspondants dans les deux systèmes sont égaux. Les nombres sans dimension sont des combinaisons de grandeurs physiques ayant la propriété d'être adimensionnelles. Ce sont par exemple le nombre de Reynolds, Re ; le nombre de Sherwood, Sh ; le nombre de Froude, Fr ; le nombre de Schmidt, Sc ; le nombre de Nusselt, Nu . Le principe classique de similitude peut alors être exprimé par une équation décrivant le procédé par une relation entre les seuls nombres adimensionnels de la forme: $\pi_1 = F(\pi_2, \pi_3, \dots)$, dont on peut montrer qu'elle est indépendante de l'échelle des conditions expérimentales. L'application du principe de similitude par les nombres adimensionnels est un outil très puissant de prédiction en scale-up.

iii. La construction de **plans expérimentaux** pour établir des modèles capables d'estimer la qualité du produit lorsque les conditions du procédé sont modifiées. L'approche par plans d'expériences est un outil puissant d'optimisation et de transposition de procédés : elle permet une étude rationnelle de l'influence de paramètres expérimentaux sur des réponses choisies en un temps court d'expérimentation et une meilleure compréhension du procédé [Lewis, 1999 ; Singh, 2005 a/b]. Elle fournit également l'assurance de la qualité après une transposition à grande échelle par l'approche *Quality by Design*, où toutes les sources critiques de variabilité sont identifiées et expliquées, et où la qualité du produit peut ainsi être prédite avec précision et fiabilité dans l'espace expérimental construit (ICH Q8).

L'approche utilisée est différente selon que le procédé est continu ou discontinu. Le concept de lots offre de nombreux avantages, puisqu'un lot peut être accepté ou rejeté, mais pour la transposition du procédé, les équipements sont de taille croissante, et les critères à prendre en compte sont dimensionnels : la transposition d'un procédé discontinu peut entraîner des problèmes, en raison de la diversité des équipements concernés et du manque de paramètres invariables bien connus. Plusieurs facteurs (réduction de coût, amélioration de l'efficacité du procédé, optimisation de l'équipement utilisé, flexibilité dans la capacité de production) encouragent l'industrie pharmaceutique à s'intéresser aux procédés continus [Vervaet, 2005].

Dans le cas d'un procédé continu, l'équipement est le même, et les critères à prendre en compte sont liés à la dynamique du procédé : un lot est défini par la quantité de produit fabriquée dans un délai défini. Les procédés continus offrent deux avantages importants : il n'y a pas

d'exercice difficile de transposition pour des « lots » de taille plus importante, et une ligne de production automatique de 24 h peut être possible. Cependant, certains effets indésirables liés à l'augmentation du temps de fabrication doivent être contrôlés (échauffement, évaporation ...).

2.2. Faisabilité industrielle et transfert d'échelle du procédé d'ES

La transposition d'échelle du procédé d'extrusion-sphéronisation implique la transposition séparée des cinq étapes du processus: mélange à sec, granulation, extrusion, sphéronisation, et séchage. Certains auteurs ont décrit les aspects critiques de la transposition du procédé d'extrusion-sphéronisation, impliquant l'influence des équipements, des excipients, des paramètres du procédé [Iyer, 2006]. D'autres facteurs sont également à prendre en compte lors de la transposition d'échelle. Par exemple, la solubilité du PA a un impact sur la quantité d'eau nécessaire pour l'extrusion, ce qui peut impacter la transposition puisque les premiers lots de PA peuvent avoir une cristallinité ou une solubilité différente des lots pilotes [Iyer, 2006]. Les variables semblant jouer un rôle critique dans la transposition de l'extrusion sont résumées dans le tableau 1-VI.

Tableau 1- VI : Variables critiques pour la transposition d'échelle de l'extrusion [Iyer, 2006].

Formulation	Procédé / extrudeur	Suivi du procédé
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teneur en eau ▪ Type et quantité du liant ▪ Ingrédients solubles 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Configuration vis <i>versus</i> engrenage ▪ Vitesse de rotation de la tête d'extrusion ▪ Ratio L/D de l'orifice ou de la grille d'extrusion 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teneur en eau ▪ Température ▪ Couple ou force d'extrusion ▪ Energie spécifique ou puissance consommée ▪ Débit

2.2.1. Mélange, Granulation, Séchage

La transposition des étapes discontinues de mélange, de granulation, ou de séchage est bien documentée dans la littérature, les auteurs utilisant généralement l'analyse adimensionnelle [Erkoboni, 2007]. Plusieurs auteurs se sont intéressés particulièrement à la transposition du procédé de granulation.

L'utilisation de la mesure de la puissance consommée ou du couple comme contrôle en ligne du procédé est apparue comme indispensable au suivi de procédé de granulation et par la suite au scale-up. En effet, la possibilité de quantifier la consistance permet au formulateur d'avoir une méthode directe d'extrapolation du laboratoire à l'échelle de production [Cliff, 1990].

Pour un procédé de granulation en mélangeur à haut-cisaillement [Faure, 2001], certains auteurs ont présenté une méthode de changement d'échelle basée sur l'expression d'une entre la puissance électrique consommée par le procédé et une combinaison de paramètres relatifs aux conditions opératoires (rayon des pales, vitesse) et aux caractéristiques de la masse humide (densité, viscosité) [Faure, 2001]. Cependant, la puissance consommée dépend d'un grand nombre de paramètres et il n'est pas simple d'établir un modèle mathématique qui traduit son évolution. Ainsi, cette relation a été représentée sous forme adimensionnelle de manière à être invariable pour des mélangeurs géométriquement similaires. Le principe de cette méthode est d'établir cette relation à une échelle et ensuite de l'utiliser pour calculer les besoins énergétiques à une autre échelle pour une même qualité de produit fini [Faure, 2001].

Dans ce contexte, le MTR (cf. paragraphe 1.1.1.3.i.) trouve tout son intérêt pour la transposition d'échelle de l'étape de granulation : en effet, pour les malaxeurs de géométrie, de vitesse / et d'intensité de mélange similaires, la relation entre le nombre de Puissance et le nombre de Reynolds sera indépendante de l'échelle du malaxeur. Le nombre de Puissance définit le profil basique d'écoulement dans le malaxeur, et le nombre de Reynolds définit les forces visqueuses de la masse. D'autres auteurs ont utilisé l'analyse adimensionnelle pour comparer différents extrudeurs-granulateurs [Leuenberger, 2001]. Le nombre de Froude (le Fr) a été utilisé pour déterminer la similitude dynamique entre les deux extrudeurs : $Fr = N^2 D / g$. Où N représente les révolutions par minute, D le diamètre de la pale ou de la vis et g est la constante de gravitation. Bien que ce nombre sans dimensions (prenant en compte la force centrifuge par rapport à la force de gravitation) ait été initialement utilisé pour comparer différents types de granulateurs à haut-cisaillement, son application a été étendue à la granulation utilisant un extrudeur. Une différence a été observée à toutes les vitesses de vis entre les deux types d'extrudeurs. Les Fr plus hauts obtenus avec l'un des extrudeurs, indiquant des forces centrifuges plus fortes pendant l'agglomération, étaient dus à des valeurs de vitesses périphériques plus importantes (diamètre de la vis supérieur), qui entraînaient un stress mécanique plus important sur les grains pendant le procédé [Djuric, 2009].

D'autres auteurs ont également utilisé l'approche par plans d'expériences (surfaces de réponses) pour contrôler la transposition d'un procédé de granulation humide en mélangeurs planétaires et à haut-cisaillement [Wehrlé, 1993].

2.2.2. Extrusion

Parce que l'extrusion est un procédé continu, le principal facteur qui change lorsque l'échelle augmente est la durée de fabrication. En outre, comme la durée d'extrusion augmente, la température peut atteindre un équilibre qui peut représenter une température supérieure par rapport aux lots plus petits : une évaporation peut se produire, ou alors une plus grande quantité de composés solubles peut aller dans la solution, ce qui augmente le niveau de liquide de granulation nécessaire. Si possible, l'évaporation doit être contrôlée par une enceinte de refroidissement. Pour les extrudeuses à vis, bien que la transposition soit basée sur le temps du procédé, l'extrudeur du laboratoire ne présente qu'une seule vis, tandis qu'à l'échelle pilote / industrielle l'extrudeur présente une double vis. Aucun auteur n'a étudié la transposition de l'étape d'extrusion dans le cas du procédé d'extrusion-sphéronisation.

L'analyse adimensionnelle a néanmoins été appliquée pour la transposition de procédés de mélange ou de transport dans des extrudeuses [Nakatani, 1998; Potente, 1991; Bigio, 1996] où la vis est segmentée et composée d'éléments de remplissage, de mélange, et de cisaillement (extrusion à chaud), contrairement à l'extrusion humide à froid qui utilise une vis non segmentée. Néanmoins, selon certains auteurs, il pourrait être intéressant de s'inspirer de l'approche développée dans la littérature pour les extrudeurs à chaud pour la transposition du procédé d'extrusion en ES [Iyer, 2006]. Ces auteurs utilisent les principes de l'analyse adimensionnelle dans la transposition d'échelle de l'extrusion à chaud. Dans sa forme la plus simple, le ratio d du diamètre D_2 de la plus grande échelle par rapport au diamètre D_1 de la petite échelle est la base de la transposition. Les variables primaires de transposition sont la profondeur du fourreau H , la longueur de la vis L , l'angle d'hélice ϕ et la vitesse de la vis N [Iyer, 2006]. Le ratio des variables primaires entre les deux échelles est exprimé comme une puissance du ratio des diamètres de la vis, d . Les variables secondaires, tels que le taux de cisaillement, le temps de séjour moyen, la consommation d'énergie, la puissance consommée, le débit, etc., sont fonction des variables primaires. Par exemple, le taux de cisaillement S est défini selon la formule : $S = L / (H \cdot \sin \phi)$. Un taux de cisaillement S constant suggère que les profils du matériau dans les extrudeurs de taille différente sont identiques, ou que

l'homogénéité de la distribution du matériau dans l'extrudeur est indépendante de la vitesse d'extrusion. De la même façon, les facteurs de transposition pour la puissance consommée, le débit, l'énergie spécifique, ... ont été décrits dans la littérature [Bigio, 1996 ; Rauwendaal, 1987]. Les facteurs de transposition dépendent de l'étape étudiée (le mélange, le transport, ...) [Iyer, 2006]. Par exemple, la « règle de la racine carrée » pour le transport de matériau dans l'extrudeur montre que lorsque la profondeur du fourreau (*channel*) augmente et que la vitesse de la vis diminue avec \sqrt{d} , le débit augmente avec d^2 , alors que la puissance consommée augmente avec $d^{2.5}$.

2.2.3. Sphéronisation

Parce que l'étape discontinue de sphéronisation est limitante après l'étape d'extrusion, un système complètement automatisé peut être utilisé pour manipuler des lots de taille importante dans une opération continue [Iyer, 2006]. Certains auteurs recommandent d'utiliser soit deux sphéroniseurs en parallèle (système semi-continu en « navette »), ou bien deux (ou plus) sphéroniseurs en séquence (système en « cascade ») [Erbokoni, 2007].

Les sphéroniseurs industriels ont une taille supérieure à celle du laboratoire. Quelle que soit l'échelle, tous les sphéroniseurs présentent la même configuration, avec une plaque métallique circulaire rotative. La simplicité de conception permet une transposition d'échelle facile de ces équipements [Iyer, 2006].

Les deux paramètres critiques du procédé sont la vitesse du plateau et le temps de résidence des minigranules dans le sphéroniseur, alors que le diamètre du plateau est une variable géométrique qui augmente avec la quantité de matières premières. Pour une vitesse du plateau (S), un diamètre de plateau (D) et un temps de sphéronisation (T) donnés, la transposition peut être menée en gardant constant [Iyer, 2006] :

- le nombre de rotations (N) avec $N = ST$ [Conine, 1970],
- ou la vitesse (*velocity*) périphérique (V) avec $V = \pi DS$ [Gamlén, 1985],
- ou la distance parcourue de rotation (X) avec $X = \pi DST$ [Newton, 1990].

Nombre fixé de rotations

Souvent, les sphéroniseurs ne sont pas disponibles avec différentes commandes de moteur, ce qui oblige à travailler à une vitesse constante en termes de nombre de rotations lors de la transposition. Avec cette approche, la transposition basée sur des vitesses constantes implique

un temps de résidence constant, nécessitant que la taille du lot doit être en quelque sorte proportionnelle au diamètres du plateau. Un inconvénient de la transposition basée sur un nombre fixe de rotations est qu'elle ne prend pas en compte les variables géométriques, telle que l'augmentation du diamètre du plateau [Iyer, 2006].

Vitesse périphérique fixée

La vitesse périphérique est fonction de la vitesse et du diamètre du plateau qui varie d'une échelle et d'un fabricant à l'autre. Des auteurs ont montré qu'il était possible de transposer l'étape de sphéronisation en faisant fonctionner le sphéroniseur à des vitesses de rotation donnant la même vitesse périphérique du plateau qu'à l'échelle du laboratoire, et d'obtenir des minigranules de qualité similaire. La vitesse du plateau a été diminuée à échelle industrielle pour obtenir une vitesse périphérique linéaire constante [Newton, 1995b]. Cette approche est indépendante du fabricant, puisqu'il suffit de connaître la vitesse du plateau, obtenue à partir du diamètre de celui-ci, et la vitesse périphérique à échelle du laboratoire.

Le nombre de Froude est souvent utilisé comme indice adimensionnel pour la transposition de procédés pour un fluide dont l'écoulement est principalement gouverné par les forces de gravité. Il s'agit essentiellement d'un rapport de cinétique à des forces d'inertie (de gravité) agissant sur un corps. Pour une particule sphéronisée, le paramètre cinétique est la force centrifuge, déterminée par la vitesse et le diamètre du plateau, g représentant le champ gravitationnel. Le nombre de Froude est exprimé selon : $Fr = U / \sqrt{gL}$, où U est la vitesse périphériques (m/s) (vitesse caractéristique), g l'accélération due à la gravité (m/s^2), et L le diamètre du plateau (longueur caractéristique) [O'Connor, 1989].

Comme g est une constante, le paramètre de transposition devient la force centrifuge exprimée selon : $F^c = MS^2 / D$, avec M la charge en produit [Rowe, 1985].

Sur la base de cette approche, la sphéronisation d'un produit à base d'ibuprofène a été transposée en lit d'air fluidisé à une échelle 10 fois supérieure avec des résultats acceptables [Chukwumezie, 2002].

CONCLUSION DE L'ETUDE DE LA LITTERATURE

Le premier chapitre de l'étude de la littérature a mis en évidence l'existence de nombreux paramètres critiques, au niveau de la formulation, de l'équipement ou du procédé, ayant une influence sur la qualité des minigranules fabriquées par extrusion-sphéronisation. Le deuxième chapitre de l'étude bibliographique a proposé plusieurs outils pour aider à la compréhension du procédé d'extrusion-sphéronisation à l'échelle du laboratoire. La majorité de ces outils consiste en des équipements développés pour l'étude *in-line* ou *at-line* des caractéristiques de la masse humide et apparaissent comme étant une aide intéressante à la compréhension du procédé, notamment lors de la variation de la formulation ou des paramètres process. Une autre approche proposée est l'utilisation des plans d'expériences pour identifier l'influence des paramètres procédé et formulation et leurs interactions sur la qualité du produit. L'identification des paramètres critiques, décrits dans le premier chapitre, est en effet indispensable à la compréhension et à l'optimisation du procédé. Le deuxième chapitre a également décrit plusieurs outils pour le transfert du procédé d'extrusion-sphéronisation à échelle pilote/industrielle, avec notamment l'utilisation des plans d'expériences.

Les avantages essentiels d'une approche par plans d'expériences sont l'efficacité en termes de temps et de ressources, la probabilité améliorée d'obtenir le résultat recherché et l'obtention de procédés optimisés et robustes [Lewis, 1999]. Une étude de procédé doit être menée de manière rigoureuse mais pour ce faire, le procédé lui-même doit pouvoir être contrôlé en permanence d'une manière fiable et précise. C'est ainsi que le suivi de procédé ("in process control") prend toute son importance.

Si une approche de la transposition d'échelle par nombres adimensionnels n'est pas envisageable dans l'étude présentée ici, un suivi en ligne des différents paramètres (couple, pression...) du procédé permettrait une meilleure compréhension physique de ses modes de fonctionnement, et éventuellement à terme un suivi du procédé au stade de la production par des méthodes du type PAT. Ceci nécessiterait toutefois l'acquisition d'appareils instrumentés spécifiques de différentes tailles, et n'a pas été retenu dans le cadre du présent travail, pour des raisons de coûts et de délai de mise en œuvre.

L'objectif de la partie expérimentale de ce travail est de comparer plusieurs systèmes d'extrusion de leur mise en œuvre à l'échelle du laboratoire jusqu'à leur transposition à échelle industrielle. Dans ce contexte, l'utilisation des plans d'expériences apparaît comme étant une

approche puissante et robuste. En effet, considérant le grand nombre de variables impliquées en extrusion-sphéronisation décrits dans le premier chapitre, les plans d'expériences sont un outil efficace pour le suivi, la compréhension, l'optimisation, et la transposition du procédé. Ils rentrent par ailleurs dans une démarche qualité, dans un contexte de « *Quality by design* ».

Deuxième partie

DEMARCHE EXPERIMENTALE

Chapitre 1 : Eléments spécifiques

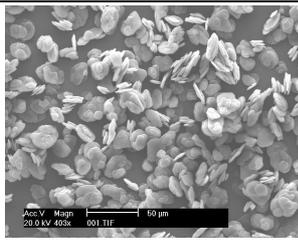
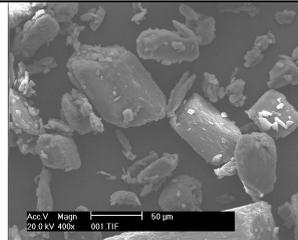
1. Matières premières

Deux principes actifs de solubilités différentes ont été testés lors de cette étude : le PA₁ (solubilité de 1250 g/L dans l'eau), antidépresseur en développement au sein des laboratoires Pierre Fabre, et le PA₂ (solubilité de 8 g/L dans l'eau), qui correspond à la théophylline monohydrate. La cellulose microcristalline (Avicel PH101[®]) a été utilisée comme excipient unique.

L'analyse granulométrique des particules a été effectuée à l'aide d'un granulomètre laser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments, Malvern, UK). Deux paramètres ont été calculés à partir de la distribution granulométrique : le diamètre moyen d_{moy} (μm) et le coefficient de dispersion granulométrique d_g calculé selon $d_g = (d_{0,9} - d_{0,1}) / d_{0,5}$, où $d_{0,1}$, $d_{0,5}$ et $d_{0,9}$ sont les diamètres correspondants respectivement à 10, 50 et 90% de la courbe cumulée de la distribution granulométrique. L'observation des matières premières a été réalisée au microscope électronique à balayage (XL30 ESEM FEG, Philips), afin d'évaluer la morphologie et la surface des particules.

Les caractéristiques granulométriques et morphologiques des trois matières premières sont reportées dans le tableau 2- I.

Tableau 2-I : Caractéristiques granulométriques et morphologiques des matières premières.

		CMC	PA ₁	PA ₂
Analyse granulométrique	Dispersion	Voie sèche	Voie liquide (acétate d'éthyle)	Voie sèche
	D_{moy}	53,16 μm	14,36 μm	49,41 μm
	d_g	1,75	1,53	2,41
Observations MEB				

Les particules de CMC sont fibreuses et plus ou moins agglomérées. Les particules du PA₁ sont plates et arrondies : elles ont une surface lisse et se présentent sous forme d'agglomérats de particules empilées les unes sur les autres. Les particules du PA₂ sont plus ou moins cubiques, et sont très hétérogènes en taille, les plus fines étant agglomérées sur les plus grosses particules.

2. Extrudeurs mono-vis et bi-vis

Plusieurs systèmes d'extrusion à vis sont comparés dans cette étude. Un extrudeur mono-vis MG-55 et un extrudeur bi-vis EXDCS-100 ont été utilisés. Le premier permet de comparer les systèmes d'extrusion radial, dôme et frontal à échelle du laboratoire (figures 2- 1 et 2- 2), alors que le deuxième permet de comparer les systèmes d'extrusion radiale et frontale à échelle industrielle (figure 2- 3).

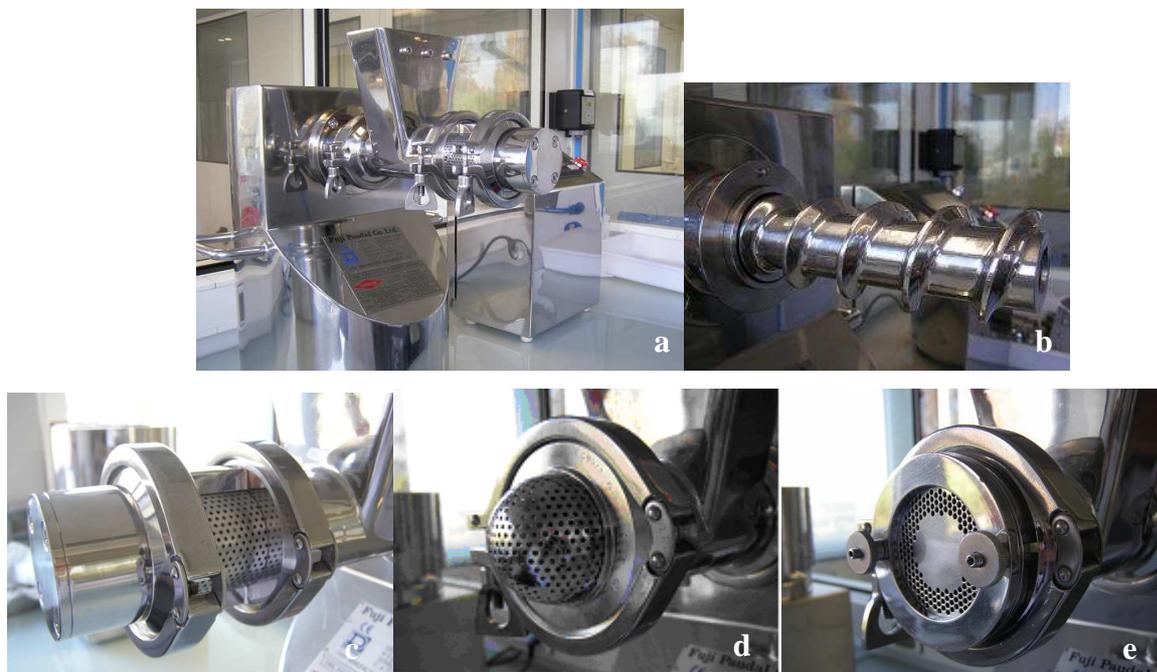


Figure 2- 1 : Extrudeur de laboratoire MG-55 (FujiPaudal®) :

(a) vue générale, (b) mono-vis, (c) système radial, (d) système dôme, (e) système frontal.

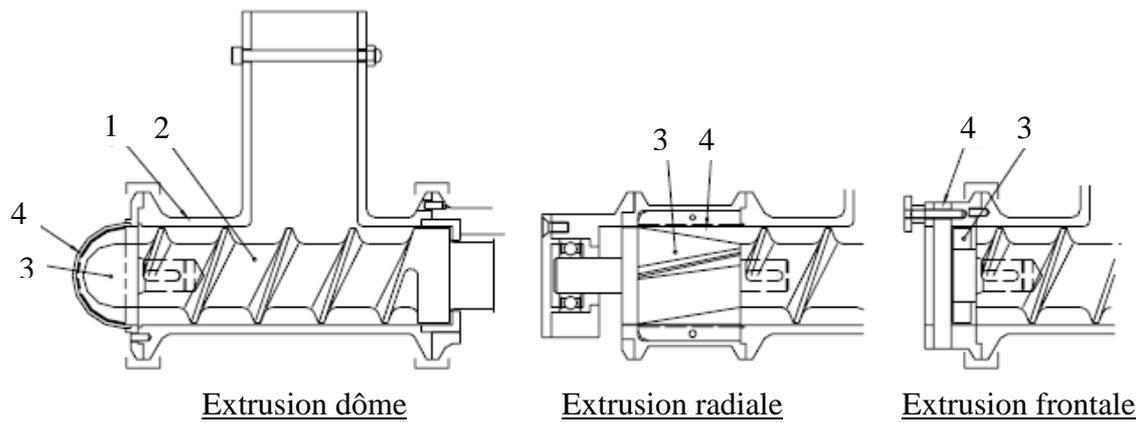
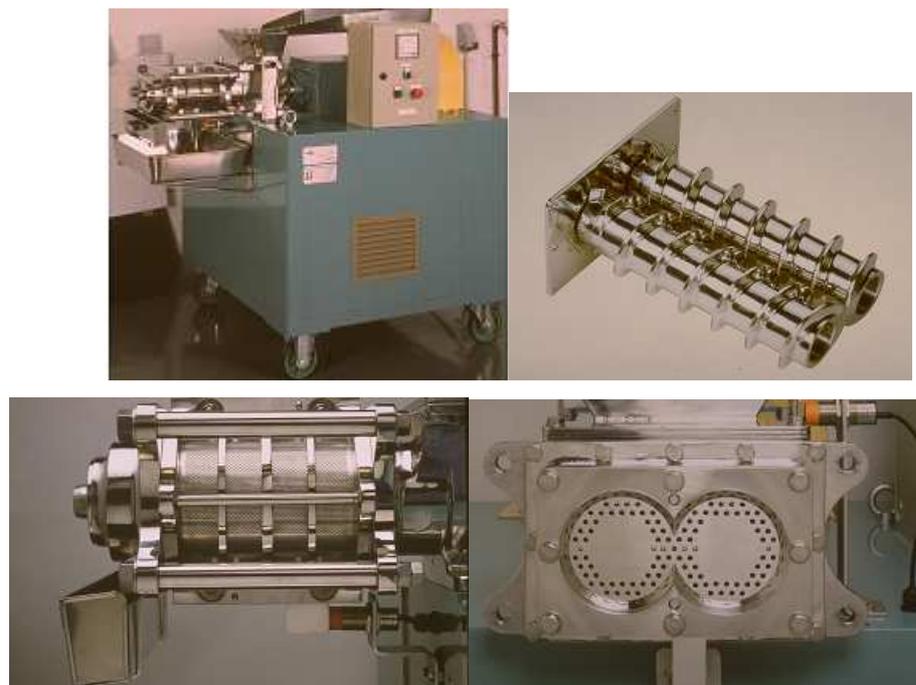


Figure 2- 2 : Schéma des différentes configurations de l'extrudeur de laboratoire MG-55, (1) : carter de vis, (2) : mono-vis, (3) : fin de vis, (4) : grille d'extrusion [Manuel MG-55, FujiPaudal®].



*Figure 2- 3 : Extrudeur industriel EXDCS-100 (FujiPaudal®) :
(a) vue générale, (b) bi-vis, (c) système radial, (d) système frontal.*

L'extrudeur industriel présente une zone morte supérieure à celle de l'extrudeur à l'échelle du laboratoire, particulièrement pour le système radial. Le tableau 2- II regroupe les

caractéristiques des différents systèmes tels qu'ils sont utilisés dans cette étude. Le diamètre d'ouverture des orifices de la grille d'extrusion est de 2 mm pour les différents systèmes, seul diamètre à la fois commun à tous les systèmes et disponible chez le fabricant.

Tableau 2- VII : Comparaison des caractéristiques des différents types d'extrudeurs utilisés, dans les conditions de l'étude.

		Extrudeur de laboratoire MG-55 (FujiPaudal®)	Extrudeur industriel EXDCS-100 (FujiPaudal®)
Systèmes d'extrusion		Radial, Dôme, Frontal	Radial, Frontal
Type de vis		Mono-vis	Bi-vis co-rotatives
Vitesse de la (des) vis (rpm)		20 à 60 (capacité : 10 à 90)	40 (capacité : 18 à 71)
Capacité (kg/h)		30 à 60	100 à 300
Puissance du moteur (kW)		0,75	5,5
Poids (kg)		60	1250
Dimensions (cm)		60 x 65 x 80	180 x 135 x 185
Dimensions de la vis (cm)		5,5 x 16	9,8 x 31,6
Perforations de la grille radiale	Diamètre (mm)	2	2
	Epaisseur (mm)	1,0	1,0
	Aire d'ouverture (%)	52,4	52,4
Perforations de la grille dôme	Diamètre (mm)	2	/
	Epaisseur (mm)	1,2	/
	Aire d'ouverture (%)	22,7	/
Perforations de la grille frontale	Diamètre (mm)	2	2
	Epaisseur (mm)	2	2
	Aire d'ouverture (pitch)	3	3

3. Design Expert[®] : méthodologie d'utilisation (Version 7.0.0., Statease)

Le logiciel Design Expert[®] a été utilisé dans cette étude pour la construction et l'analyse des plans d'expériences. La méthodologie d'utilisation est présentée ci-dessous.

3.1. Réflexion préliminaire

Une réflexion en amont est primordiale à la construction d'un plan d'expériences. Pour cela, plusieurs questions doivent préalablement être posées :

- Quels sont les problèmes à résoudre ?
- Quels sont les paramètres susceptibles d'agir de façon significative sur les réponses ?
- Comment les paramètres agissent-ils sur les réponses ?
- Les différents facteurs sont-ils indépendants ?
- Quelles sont les réponses caractéristiques les mieux adaptées ?
- Quelles sont les contraintes à respecter ? (délai, coût, matières premières, équipements,...)

Une réflexion sur les différents objectifs de l'étude est importante pour sélectionner le type de plan. En effet, certains plans sont plus adaptés au criblage, d'autres à la prédiction de réponse, d'autres à l'optimisation de réponses, etc. De plus, l'expérimentateur cherche à obtenir un nombre minimum d'expériences à réaliser, et un nombre maximum d'expériences réalisables, dans le but de sélectionner les variables et les interactions qui ont un effet significatif et de quantifier ces effets.

3.2. Elaboration du plan d'expériences

3.2.1. Choix du plan d'expériences

Plusieurs plans d'expériences sont disponibles avec Design Expert[®] (tableau 2- III).

Tableau 2- III: Différents plans d'expériences disponibles avec Design Expert®.

Plans factoriels	Surfaces de réponses	Plans de mélange	Plans combinés
-Plans factoriels à 2 niveaux 2^K et 2^{K-P} (2-21 facteurs) -Plans factoriels 2^{K-P} saturés de résolution V (6-50 facteurs) -Plans factoriels 2^{K-P} saturés de résolution IV (5-50 facteurs) -Plans factoriels fractionnaires irréguliers de résolution V (4-11 facteurs) -Plans factoriels complets à nombre de niveaux quelconque pour chaque facteur (1-12 facteurs discrets) -Plans D-optimaux (2-30 facteurs discrets) -Plans de Plackett & Burman (2-31 facteurs discrets) -Tables orthogonales de Taguchi	-Plans composites centrés -Plans de Box-Behnken -Plans pour 1 seul facteur -Plans divers -Plans D-optimaux -Plans basés sur la distance -Plans définis par l'utilisateur -Utilisation de données historiques	-Plans réseaux Simplex -Plans Simplex avec centres de gravité -Plans de screening -Plans D-optimaux -Plans basés sur la distance -Plans définis par l'utilisateur -Utilisation de données historiques	-Plans D-optimaux -Plans définis par l'utilisateur

Les plans factoriels et les surfaces de réponses sont utiles pour des études avec facteurs indépendants. Les plans de mélange sont très utilisés pour l'étude de formulations. Les plans combinés sont des plans combinant facteurs procédé et fractions de composants de mélange.

Parmi ces différents plans, les surfaces de réponses présentent un intérêt tout particulier, car elles permettent l'étude du mode d'action des facteurs sur les réponses, et permettent également la prédiction et l'optimisation de réponses. C'est ce type de plan qui sera développé dans cette étude.

Plusieurs types de surfaces de réponses sont disponibles (tableau 2- III).

Les plans composites centrés permettent l'étude d'une réponse selon un modèle quadratique en fonction de facteurs tous continus. Le logiciel Design Expert[®] permet d'inclure des facteurs discrets, mais en réalité un plan composite centré relatif aux facteurs continus est alors réalisé pour chaque combinaison possible des facteurs discrets.

Les plans de Box-Behnken permettent l'étude d'une réponse selon un modèle quadratique en fonction de facteurs tous continus. Ils ne nécessitent que 3 niveaux et peuvent être partagés en blocs. Ils ne permettent cependant pas la réalisation d'expériences dans les coins du domaine cubique. Le logiciel Design Expert[®] permet d'inclure des facteurs discrets mais en réalité le plan de Box-Behnken relatif aux facteurs continus est alors réalisé pour chaque combinaison possible des facteurs discrets.

Les plans D-optimaux sont utilisés pour déterminer un modèle polynomial à la carte, de degré quelconque, avec possibilité de prise en compte de contraintes sur des combinaisons linéaires de facteurs.

3.2.2. Construction d'un plan d'expériences « surface de réponse, D-optimal ».

Plusieurs étapes sont nécessaires à la construction d'une surface de réponses D-optimal :

1. Détermination du modèle de départ.
2. Détermination du nombre de variables continues et discrètes.
3. Définition des candidats et du modèle, localisation des points expérimentaux dans l'espace.
4. Ajout de points centraux additionnels ou répliqués de certains points.
5. Edition du modèle de base (le plus souvent quadratique), modifiable par ajout ou suppression de termes au carré et de certaines interactions.

3.2.3. Evaluation du plan d'expériences

L'évaluation de la matrice du plan doit suivre plusieurs recommandations, dont les principales sont :

- L'absence d'alias pour les termes qui doivent être estimés.

- Une valeur au minimum de 3 pour le *lack of fit* (estimation du manque d'adéquation du modèle).
- Une valeur au minimum de 4 pour la *pure error* (erreur pure).
- L'absence si possible d'expériences ayant un levier proche de 1 (poids trop fort dans la détermination du modèle). Pour diminuer le levier d'une expérience, il est possible de la répéter, sinon elle devra être réalisée avec prudence.

3.3. Interprétation du plan

3.3.1. Analyse

L'analyse des résultats est effectuée pour chaque réponse individuellement, et doit respecter plusieurs étapes.

Transformation

Des transformations peuvent être nécessaires pour satisfaire les hypothèses qui font que l'ANOVA est valide. C'est le diagnostic du modèle qui permettra de valider ces hypothèses, ou bien de proposer des transformations. Par défaut, l'option de transformation de réponse est désactivée et les données de la réponse sont analysées telles qu'elles.

Choix du modèle

Le logiciel calcule les effets pour tous les termes du modèle, et calcule des paramètres statistiques tels que les F-values, le lack of fit, et les valeurs des R², afin de comparer les modèles. Si un modèle est identifié comme statistiquement significatif (p-value < 0,0001), le logiciel le choisit comme modèle par défaut.

Raffinement du modèle

Les termes du modèle de départ ayant une p-value < 0.05 sont candidats à la suppression du modèle. Pour raffiner le modèle, il suffit de sélectionner le mode de raffinement *stepwise* (un terme est ajouté, enlevé ou échangé à chaque étape), *forward* (un terme est enlevé à chaque étape) ou *backward* (un terme est ajouté à chaque étape). Il est recommandé d'utiliser la procédure *backward* qui est la plus robuste. C'est sur le modèle raffiné que l'on doit juger du manque d'adéquation et que les tests de diagnostic doivent être faits.

Détermination de la validité du modèle

L'analyse de la variance (ANOVA) permet d'obtenir :

- les coefficients imposés dans le modèle raffiné et ceux enlevés.
- l'Anova sur le modèle (ANOVA) et les commentaires sur la pertinence du modèle (pouvoir explicatif, manque d'adéquation).
- l'équation finale du modèle en termes de paramètres physiques et de variables codées.
- les données pour le diagnostic de l'impact de chaque expérience vis à vis du modèle raffiné.

Pour considérer la modélisation comme valide, il faut respecter certains critères.

L'analyse de la variance permet de comparer l'erreur résiduelle et l'erreur pure afin de déterminer s'il y a ou non manque d'adéquation du modèle postulé. Les chances que le *lack of fit* soit dû au bruit expérimental doivent être supérieures à 10%. Le *lack of fit* doit être non significatif pour qu'il n'y ait pas de manque d'adéquation au modèle.

L'analyse des résultats fournie par le logiciel indique deux coefficients : le coefficient de corrélation ajusté (R^2_{adj}), et le coefficient de corrélation prédictif (R^2_{pred}). Pour que la modélisation soit valide, et pour s'assurer ainsi du pouvoir descriptif du modèle, il faut avoir un $R^2_{adj} > 0,85$, et $R^2_{adj} - R^2_{pred} \leq 0.20$.

Diagnostic du modèle et de l'impact de chaque expérience

Ce diagnostic comporte les vérifications des points suivants :

1. Etude de la normalité / du comportement des résidus : Test de la droite de Henry.

Un graphe linéaire est obtenu quand la normalité est respectée avec des valeurs de résidus « studentisés » entre -3 et +3.

2. Etude de l'indépendance des résidus vis-à-vis de la réponse : Résidu = f(réponse prédite).

L'indépendance est respectée si la distribution des résidus est aléatoire dans une zone entre -a et +a (a<3).

3. Etude de l'indépendance des résidus vis-à-vis de l'ordre des essais : Résidu = f(N° expérience).

L'indépendance est respectée si la distribution des résidus est aléatoire dans une zone entre -a et +a (a<3).

4. Accord entre les réponses expérimentales et prédites.

5. Intérêt d'une transformation de réponse (test de Box Cox).

Lorsque $Y_{\max}/Y_{\min} > 10$, une transformation s'impose. Plusieurs transformations sont disponibles (puissance, logarithme, racine carrée, ...).

6. Indépendance des résidus vis-à-vis des facteurs.

3.3.2. Optimisation

Le module d'optimisation de Design-Expert® recherche une combinaison de niveaux de facteurs qui permette de satisfaire simultanément les exigences requises pour chaque réponse et chaque facteur.

L'optimisation d'une réponse ou l'optimisation simultanée de plusieurs réponses (optimisation multiréponses) peuvent être effectuées numériquement ou graphiquement. Il est également possible d'évaluer simultanément toutes les réponses du modèle pour n'importe quelle valeur des facteurs (prédiction de réponses).

L'optimisation de réponse permet de rechercher la position d'un optimum situé à l'intérieur de la région étudiée.

- Optimisation numérique

Deux étapes principales sont nécessaires à l'optimisation multiréponses :

1. Définition des intervalles de variation (minimum et maximum) dans les objectifs pour chaque réponse. Les conditions d'optimisation, c'est-à-dire les objectifs (spécifications) pour chaque facteur et chaque réponse sont renseignés par l'utilisateur. Il est possible pour chaque facteur (ou réponse) de le laisser varier dans son intervalle (*in range*), de rechercher sa valeur maximale (*maximize*) ou minimale (*minimize*) ou une valeur cible (*target*), ou de le fixer à une valeur donnée (*equal to*). Il est également possible dans le cas des réponses de n'imposer aucune condition (*none*). Un poids peut être donné à chaque objectif, afin de rendre certains objectifs plus importants que les autres. Les objectifs sont ensuite combinés en une fonction de désirabilité globale.

2. Détermination du coefficient de désirabilité et du meilleur compromis. Le coefficient de désirabilité correspond à la position de l'optimum présumé et des réponses moyennes prédites en ce point. L'optimisation numérique recherche un point qui maximise la fonction de désirabilité. Si le meilleur compromis déterminé ne convient pas pour une ou plusieurs

réponses, on peut augmenter leur importance (mais leurs valeurs seront améliorées mais au détriment de celles d'autres réponses).

- Optimisation graphique

L'optimisation graphique permet de trouver, dans le domaine expérimental et en fonction de 2 facteurs, les régions où les objectifs sont atteints pour chacune des réponses, et de visualiser le meilleur compromis (optimum). L'optimisation graphique permet de vérifier la **robustesse de l'optimum vis-à-vis d'éventuelles variations des facteurs contrôlés**. Pour cela, il est nécessaire d'étudier l'allure des surfaces de réponse au voisinage de l'optimum présumé. Il faut vérifier que le meilleur compromis soit situé sur des zones assez plates des surfaces de réponse pour toutes les réponses.

- Prédiction de point

Le logiciel permet de réaliser la prédiction de point pour les facteurs numériques. La prédiction de point permet d'entrer des niveaux pour chaque facteur du modèle utilisé, et le logiciel calcule ensuite les réponses attendues et les intervalles de confiance associés basés sur l'équation montrée dans l'analyse de la variance. Malgré cette possibilité, il n'est cependant pas recommandé d'extrapoler les résultats en dehors de l'espace expérimental.

L'optimisation n'étant pas l'objectif principal de cette étude, seule l'optimisation graphique sera développée pour chacun des plans d'expériences afin de déterminer la zone de robustesse en fonction des spécifications choisies.

Chapitre 2 : Etude du procédé d'extrusion-sphéronisation à l'échelle du laboratoire

1. Introduction et choix des paramètres de l'étude

L'objectif de l'étude à l'échelle du laboratoire est de comparer trois systèmes d'extrusion mono-vis (radial, dôme et frontal) afin d'identifier le système d'extrusion présentant les meilleurs résultats en termes de productivité et de qualité du produit fini, mais également en termes de robustesse et de flexibilité face à des variations de paramètres critiques.

L'objectif en amont est alors de sélectionner, sur la base d'essais préliminaires et d'étude de la littérature, des paramètres formulation et procédé supposés suffisamment critiques sur la qualité du procédé et du produit pour permettre une comparaison pertinente des trois types d'extrudeurs.

L'étude à échelle du laboratoire s'organise selon deux plans d'expériences successifs, les paramètres du second plan ayant été fixés après analyse des résultats du premier plan d'expériences. Plusieurs caractérisations ont été choisies pour leur pertinence en tant que réponses du plan d'expériences. Le premier plan d'expériences a pour objectif d'évaluer l'influence de la quantité d'eau et de la vitesse d'extrusion sur la qualité du procédé et du produit, pour les trois systèmes, pour un actif à une concentration donnée. Le second plan d'expériences a pour but d'étudier l'impact de la solubilité et de la concentration en actif, et l'influence du temps et de la vitesse de sphéronisation, sur la qualité du procédé et du produit, pour les trois systèmes d'extrusion.

Le tableau 2- IV regroupe les variables et les réponses testées pour les deux plans d'expériences à échelle du laboratoire. Les réponses grisées sont les réponses présentées dans les paragraphes qui ont fait l'objet de publications. Les autres réponses sont développées dans des paragraphes présentant les résultats complémentaires. Les cinétiques de libération de l'actif (TW80) sont étudiées à titre indicatif, puisque les minigranules sont destinées à être pelliculées.

Tableau 2- IV: Variables et réponses étudiées pour les plans d'expériences réalisés à échelle du laboratoire.

PLAN D'EXPERIENCES « I »				
Variables		Réponses		
Formulation	- Quantité d'eau (%)	Procédé	Débit d'extrusion (g/s)	
			Rendement d'extrusion (%)	
			Perte en eau des extrudats humides (%)	
Procédé	- Système d'extrusion	Minigranules fraction totale	Diamètre moyen (μm)	
			Dispersion granulométrique	
			Elongation	
			Rendement [1400-2000] μm (%)	
	- Vitesse d'extrusion (rpm)	Minigranules fraction [1400-2000] μm	Masse volumique pycnométrique (g/cm^3)	
			Rugosité	
			Friabilité (%)	
			Résistance à l'écrasement (N)	
			TW80 (min)	
PLAN D'EXPERIENCES « II »				
Formulation	- Solubilité de l'actif	Procédé	Débit d'extrusion (g/s)	
			Rendement d'extrusion (%)	
			Minigranules fraction totale	Diamètre moyen (μm)
				Dispersion granulométrique
				Elongation
Procédé	- Concentration en actif (%)	Minigranules fraction [1400-2000] μm	Rendement [1400-2000] μm (%)	
			Masse volumique pycnométrique (g/cm^3)	
			Rugosité	
			Friabilité (%)	
			Résistance à l'écrasement (N)	
			TW80 (min)	

Ce travail a donc pour objectif d'étudier l'influence des paramètres et de leurs interactions sur les différentes réponses. L'objectif principal est d'utiliser les variations des paramètres pour comparer les différents systèmes en termes de qualité des produits obtenus, de robustesse face à différentes formulations, et de flexibilité lorsque les paramètres du procédé varient. L'objectif

secondaire est de définir, lorsque les paramètres varient, des zones de robustesse dans lesquelles les réponses étudiées restent dans des spécifications préalablement définies, afin de comparer les différents systèmes en termes de zone de robustesse. Ces deux approches devraient permettre au final de sélectionner le type d'extrudeur le plus favorable. Le système d'extrusion idéal à échelle du laboratoire est celui qui donne les meilleurs résultats en termes de caractéristiques du procédé et des minigranules («qualité»), celui qui montre le moins d'influence sur ces mêmes propriétés lorsque la formule utilisée change («robustesse»), celui qui permet d'adapter ou d'améliorer les propriétés des minigranules avec les conditions opératoires («flexibilité») et celui qui présente une zone de robustesse (« optimum ») la plus grande possible.

2. Influence de la quantité d'eau et de la vitesse d'extrusion

2.1. Introduction / Essais préliminaires

Les essais préliminaires ont pour objectif de déterminer les limites du plan d'expériences, c'est-à-dire de fixer les valeurs minimum et maximum pour chaque paramètre testé (quantité d'eau, vitesse d'extrusion) mais également de fixer une valeur pour chaque paramètre fixe (temps et vitesse de mouillage/granulation, temps et vitesse de sphéronisation, charge du plateau de sphéronisation, temps de séchage). La détermination des valeurs des paramètres fixes s'est aidée de l'expérience du laboratoire sur la technologie d'extrusion-sphéronisation. Ces différentes valeurs sont présentées dans le paragraphe 2.2 de ce chapitre. Pour la détermination des valeurs des variables du plan d'expériences, l'objectif est de pouvoir établir un intervalle de mesure aussi grand que possible, afin de balayer l'espace expérimental le plus grand possible, tout en s'assurant que tous les essais du plan d'expériences seront réalisables. C'est l'obtention de ce compromis qui fait toute la difficulté et l'importance des essais préliminaires.

La composition solide de la formule est fixe pour tous les essais du plan d'expériences : le mélange initial est composé du principe actif très soluble (PA₁) et de cellulose microcristalline (Avicel PH101[®]) en proportion 36 : 64 (% massique). L'eau est ajoutée lors de l'étape de mouillage, correspondant aux cinq premières minutes, à une proportion de X% (% massique par rapport à la masse totale = masse sèche + eau). Six minutes de granulation sont ensuite nécessaires.

Le malaxeur utilisé dans le cadre de cette étude est un mélangeur-malaxeur Aoustin[®] (RPA Process, Nanterre, France) à pales Sigma (ou en Z). Les deux pales d'agitation, tournant en sens inverse, ont des domaines d'action interférents et provoquent ainsi de grands effets de cisaillement entre les veines fluides, brisant et mélangeant d'éventuels agglomérats (Figure 2-4).

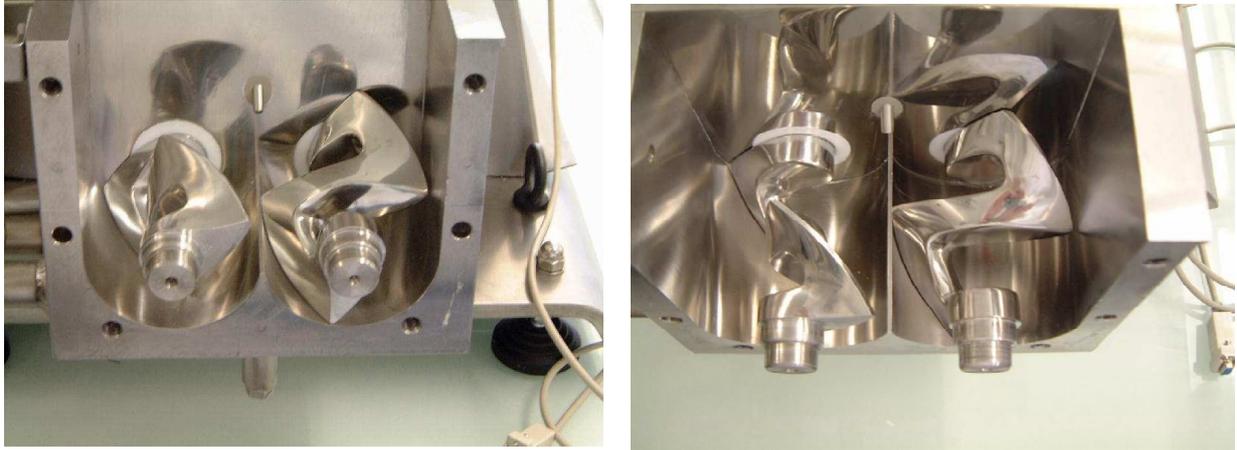


Figure 2- 4 : Malaxeur Aoustin[®] (RPA Process).

Les valeurs limites pour la quantité d'eau ont été déterminées par des essais préliminaires en combinant deux approches : le suivi de l'évolution du couple en fonction de la quantité d'eau ajoutée dans le mélange, et la faisabilité des étapes de granulation, d'extrusion (pour les trois systèmes) et de sphéronisation pour les différentes quantités d'eau testées. Une teneur trop faible en eau entraîne la formation de minigranules de taille insuffisante, voire de fines, et une teneur trop importante entraîne l'agglomération des extrudats ou des minigranules pendant l'étape de sphéronisation, voire un surmouillage lors de la granulation.

La modification du couple exercé par les pales d'agitation est enregistrée en continu par l'intermédiaire d'un bras de torsion relié à un dynamomètre calibré. Un système d'acquisition des données, à l'interface entre le malaxeur et un ordinateur, assure une mesure instantanée du couple de torsion en fonction d'une période d'échantillonnage du signal préalablement définie.

L'évolution du couple en fonction de la quantité d'eau ajoutée au mélange PA / CMC est reportée sur la figure 2- 5.

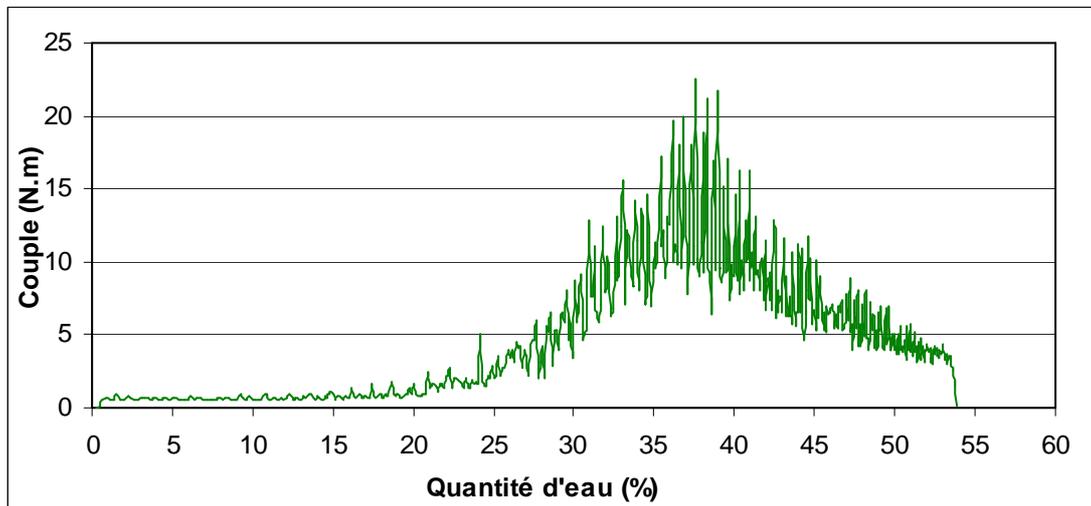


Figure 2- 5 : Evolution du couple (N.m) en fonction de la quantité d'eau (%) ajoutée au mélange PA₁ / Avicel PH101[®] (36/64% m/m) dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®].

Ce graphe a permis d'orienter dans un premier temps les valeurs des quantités d'eau à tester autour de 30-35%. Après étude de la faisabilité et des résultats des étapes de granulation, d'extrusion et de sphéronisation pour différentes quantités d'eau testées, les limites du domaine expérimental pour la variable « quantité d'eau » ont été fixées à [22.5 - 32.5] %.

L'évolution du couple en fonction du temps, pour différentes quantités d'eau testées dans cet intervalle, est reportée sur la figure 2- 6.

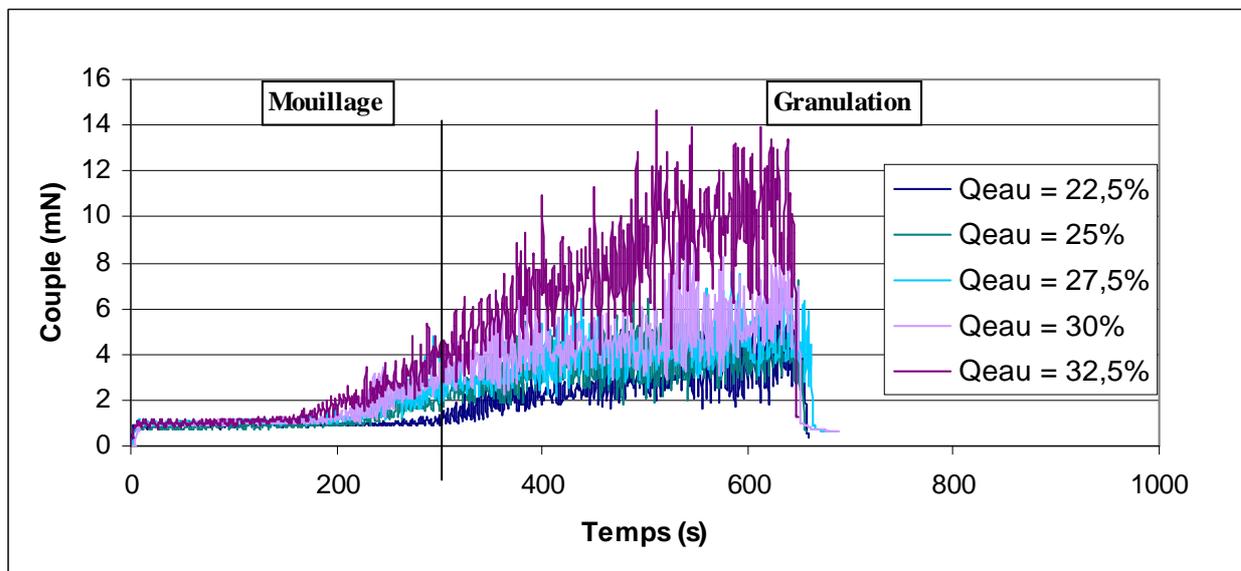


Figure 2- 6 : Evolution du couple en fonction du temps, pour différentes quantités d'eau ajoutées au mélange PA₁ / Avicel PH101[®] (36/64% m/m) dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®].

Les essais préliminaires ont également permis de déterminer les limites du domaine expérimental pour la variable « vitesse d'extrusion », fixées à [20- 60] rpm pour les trois systèmes d'extrusion mono-vis.

2.2. A comparison of three extrusion systems - Part I: The influence of water content and extrusion speed on pellet properties

Published in Pharmaceutical Technology North America, 35 (1), 56–65 (2011).

Abstract

Pellets containing a very soluble active ingredient and microcrystalline cellulose were produced by extrusion-spheronization. Different water quantities and extrusion speeds were tested on three different systems of single-screw extrusion (radial, dome and axial), under constant spheronization conditions. A response surface design of experiments was built to evaluate the influence of these parameters and their interactions on pellets properties, in order to select the type of extrusion which provides the best results in term of productivity and pellets quality. Pellets were characterized by their size, their shape, and their mechanical properties. The design of experiments underlined high differences between the three extruders. For the considered drug product, results showed that axial extrusion provided the best results in terms of pellets mechanical properties, and that dome extrusion gave the best results in terms of productivity and pellets morphology. Increase of water quantity improved significantly pellets quality, and interactions were highlighted between extrusion system and water quantity. The extrusion speed had no significant influence on pellets properties. Finally, for the considered drug product, results showed that axial and dome extrusion provides better results, and that pellets quality can be optimized with water quantity.

Keywords:

Design of experiments, single-screw extrusion, spheronization, pellets.

2.2.1. Introduction

Multiparticulate oral dosage forms have gained considerable popularity since their market introduction because of their numerous pharmaceutical and technological advantages and their suitability for pediatric use [Gandhi, 1999 ; Umprayn, 1999 ; Trivedi, 2007]. From a pharmaceutical point of view, pellets can reduce the variations in gastric drug levels, reduce inter- and intraindividual variations, minimize side effects and high local concentrations, and allow modified-release kinetics. They also enable otherwise incompatible active ingredients to be combined in one dosage form. In pediatrics, pellets offer the advantages of administration with food and the possibility of adjusting doses according to the child's body mass. The major technological advantage of pellets is their capacity to be adapted to successful coating operations (e.g., for a sustained release diltiazem formulation). Furthermore, pellets enhance flow properties during capsule filling, provide a narrow size distribution of particles, and offer low friability.

Among the different methods to produce pellets, the process of extrusion–spheronization is of particular interest [Gandhi, 1999 ; Trivedi, 2007]. Extrusion–spheronization is a semi-continuous process organized in five unit operations: blending, wet granulation, extrusion, spheronization, and drying [Vervaet, 1995]. This process, fast and robust, limits the use of organic solvent and enables drug loading as high as 90%, depending on the active properties, in the mixture. When used to make finished products, extrusion–spheronization produces well-densified pellets, offers a narrow particle-size distribution, yields low friability, ensures regular sphericity, and maintains good flow properties.

The properties of the final product depend on the physicochemical properties of the raw materials and the amount of each component in the formulation [Vervaet, 1995]. Various process variables also affect the quality of the pellets. These variables include the type and quantity of solvent added to the powder mixture; mixing time and speed; type of extruder, design of the screen, and rate of extrusion; spheronization speed, time, load, and plate design; and drying rate and time [Umprayn, 1999 ; Trivedi, 2007 ; Vervaet, 1995].

Because various extruder designs are available to prepare extrudates from the wet mass, numerous authors have studied the effect of different extruders on process characteristics and pellet properties. Extruders can be divided into three main categories, according to their feed mechanism: screwfeed (i.e., single- or twin-screw), gravity-feed (i.e., sieve, gear, cylinder, and basket), and ram extruders [Vervaet, 1995 ; Trivedi, 2007].

Few studies compared any extruders with the ram extruder to provide rheological information and to validate the latter extruder's prediction power. Some authors drew parallels between a ram extruder and a gear extruder or a cylinder extruder, in terms of extrusion characteristics

and pellet properties [Baert, 1992 ; Fielden, 1992b ; Newton , 1995a]. Others compared a twin-screw extruder with a gear extruder or with a rotaring-die press by examining the extrusion process and pellet quality [Baert, 1993b ; Schmidt, 1998]. A roll-press cylinder also was compared with a basket and a single-screw extruder in terms of pellet characteristics [Nürnberg, 1999b]. Differences in process and pellet properties between a cylinder, an axial single-screw, a radial basket screen, and a ram extruder were studied [Thoma, 1998a/b]. The authors underlined great differences between the feeding systems, thus demonstrating that it was not always possible to transfer a formulation directly from one type of extruder to another.

Few authors have compared various extrusion systems with the same extrusion-feed mechanism. This approach seems to be particularly attractive for screw-feed extruders, which can be classified in three categories according to the design of the screen (i.e., axial, dome, and radial) [Trivedi, 2007]. The comparative influence of radial and axial single-screw extruders on the extrusion process characteristics and on the quality of final product was studied using various formulations [Sonaglio, 1997a/b ; Le Doeuff, 1992]. Other authors compared two twin-screw axial extruders for continuous granulation on pellet quality [Djuric, 2009]. Nevertheless, no author has compared dome technology to the two other screw-feeding technologies. Few authors have studied the dome extruder as a simple tool for extrusion [Debunne, 2002 ; Dukic, 2007 ; Dukic, 2008 ; Kanbe, 2007].

Numerous authors showed the influence of water quantity on extrudate or pellet properties when using a ram extruder [Fielden, 1993 ; Jerwanska, 1995 ; Sousa, 1996 ; Sousa, 2002], a gravity feed extruder [Hileman, 1993b ; Baert, 1993b ; Hellen, 1993a ; Ku, 1993], a single-screw extruder [Mehta, 2000 ; Sonaglio, 1995 ; Bataille, 1990b ; Nürnberg, 1999b ; Galland, 2003 ; Galland, 2005b], or a twin-screw extruder [Kleinebudde, 1993a]. Other authors showed that extrusion speed influenced extrudate or pellet quality in ram extruders [Lutchman, 2005], gravity-feed extruders [Vervaet, 1994 ; Vervaet, 1996 ; Ku, 1993 ; Galland, 2003], single-screw extruders [Dietrich, 1988], or twin-screw extruders [Kleinebudde, 1993a]. Several authors showed extrusion systems' different sensitivities to water content and to extrusion speed [Le Doeuff, 1992 ; Thoma, 1998a/b ; Schmidt 1997 ; Schmidt, 1998 ; Nürnberg, 1999b ; Djuric, 2009].

In this context, studying the influence of water quantity and extrusion speed is an interesting way to highlight differences between extrusion systems. The authors aimed to compare the three systems of single-screw extrusion—radial, dome, and axial—in terms of productivity and the properties of pellets created by extrusion–spheronization. To highlight differences between the three extrusion systems, various levels of water content and extrusion speeds were tested. A

majority of previous studies indicated that these two parameters have great influence. The authors set up a response surface design of experiments to reveal the variables' influence and to identify the type of extruder that yielded the best productivity and pellet quality.

2.2.2. Materials and methods

2.2.2.1. Raw materials

Pellets were prepared from a binary mixture of a drug substance (DS) and microcrystalline cellulose (MCC). The DS, an antidepressant supplied by Pierre Fabre Research Institute, is highly soluble in water (1250 g/L, median drug particle size: 14 μm , dispersion: 1.5). MCC (Avicel PH101, median drug particle size: 50 μm , FMC Biopolymer, Philadelphia) is insoluble in water. The ratio of DS to MCC was 36:64 (% w/w) in this study. Purified water was used at different concentrations as liquid binder.

2.2.2.2. Description of the experimental design

A response surface design of experiments was built with Design Expert software version 7.0.1.0 (Stat-Ease, Minneapolis). The mathematical model targeted for each response studied was a quadratic model with first order interactions. The authors studied three factors: percent water quantity (A), extrusion speed (B), and extrusion system (C). To analyze the results, the extruder system was included as a qualitative factor, whereas water quantity and extrusion speed were continuous factors.

The levels of the continuous factors were determined by preliminary trials. Five levels of water quantity were tested in the range of 22.5–32.5%. According to preliminary tests, it was impossible to create pellets with water quantities beyond these limits. Three levels of extrusion speed were tested in the range of 20–60 rpm. Radial, dome, and axial extrusion systems were tested. All other experimental conditions were kept constant. Two replicates of the median conditions (i.e., 27.5% water and 40 rpm extrusion speed) were run for each extruder type. The experimental design comprised 27 experiments. All factor-level combinations were carried out in a randomized order. Figure 2- 7 summarizes factors and responses selected for the design of experiments.

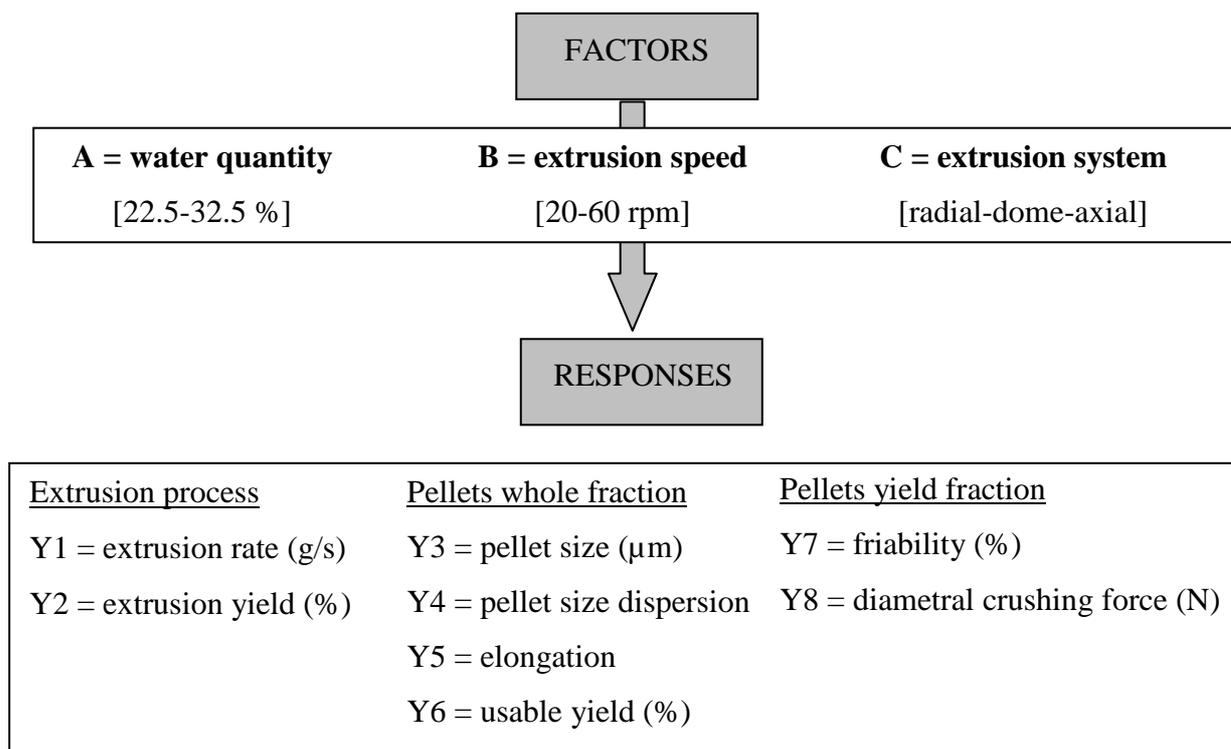


Figure 2- 7: Factors and responses of the experimental design.

2.2.2.3. Pellet preparation

MCC pellets containing 36% DS were made by extrusion–spheronization. Dry blending of MCC and DS was a common step to all the batches. After blending, 550 g of dry mix were sampled for subsequent steps. Wetting and granulation were performed in an Aoustin kneader (RPA Process, Nanterre, France). The wet mass obtained was extruded in an MG-55 extruder (FujiPaudal, Osaka). The extrudates were then spheronized in a Multi Bowl Spheronizer 250 (Caleva, Sturminster Newton, UK) and the pellets obtained were dried in a UT6120 drying oven (Heraeus, Hanau, Germany). Process conditions were fixed according to the flow chart shown in Figure 2- 8.

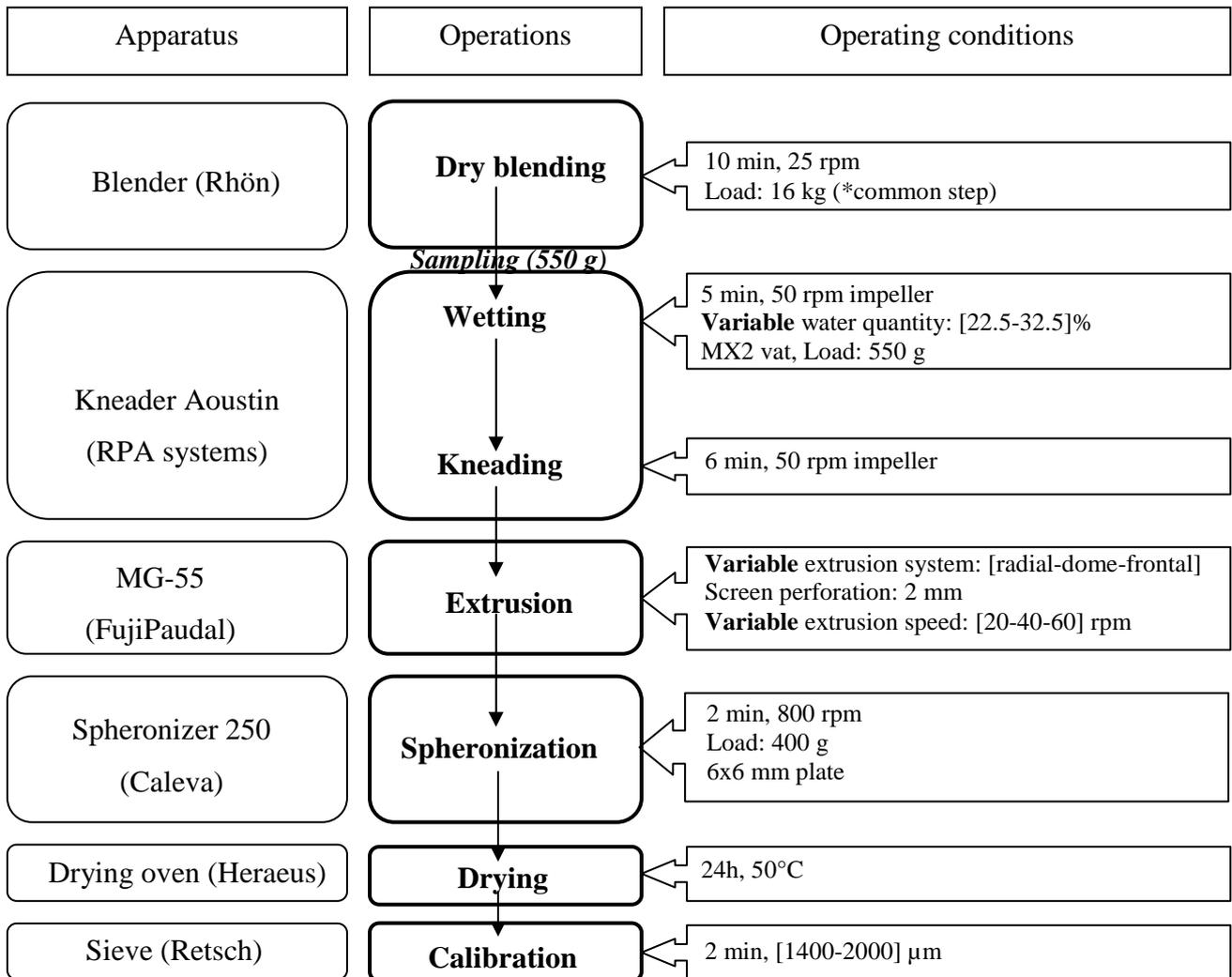


Figure 2-8: Pellet-manufacturing flow chart.

The authors used the MG-55 single-screw extruder to test the three extrusion configurations (see Figure 2- 9). The axial system incorporated a flat end-plate screen perpendicular to the end of the screw. The dome system had an arch-shaped endplate screen at the end of the screw. The extrudates were ejected out of the screens at the end of the axial and dome extruders. In the radial system, the screen was placed around the screw so that the extrudates were ejected perpendicular to the motion of the screw. A die of 2 mm in diameter was used in this study to allow comparisons. The extruders' total open areas also were different. The screen thickness of the radial, dome, and axial systems presented 52.4, 22.7, and 15.5% open area and a 1-, 1.2-, and 2-mm screen thickness, respectively.



Figure 2- 9: Extrusion of the wet mass for the different extrusion systems: radial, dome, axial.

2.2.2.4. Characterization

Particle-size distribution of the pellets was determined with a laser diffractometer (Mastersizer 2000, Malvern Instruments, Malvern, UK) equipped with a dry-powder dispersing system (Scirocco 2000, Malvern Instruments, Malvern, UK) using a dispersion pressure of 1 bar. Particle-size distributions were characterized by their volume median diameter $d_{0.5}$ (μm) and their pellet-size dispersion d_g . The pellet-size dispersion was calculated from $d_{0.5}$, $d_{0.1}$, and $d_{0.9}$ according to the following equation:

$$d_g = (d_{0.9} - d_{0.1}) / d_{0.5} \text{ (Eq. 1),}$$

where $d_{0.1}$ and $d_{0.9}$ values are the particle diameters corresponding to 10% and 90% of the cumulative distribution, respectively. The materials were passed through a 2000- μm sieve before the measurement, and the pellet fraction over this size was re-entered in the results. The pellets' mean size should be smaller than the diameter of the extruder die (i.e., 2 mm) because of the densification and water evaporation that occurred during the spheronization and drying stages. The pellets' size dispersion was required to be narrow as possible, expressed by a low (i.e., < 3) d_g value, to facilitate coating or capsule-filling operations.

Pellet morphology was evaluated by microscopic observations (Stereo Microscope SMZ-168-TL and Moticam 2300 microscopes, Motic Microscopes, Xiamen, China). The morphological analysis of pellets was performed by means of a particle-image analyzer (Morphologi G2, Malvern Instruments). Analysis was carried out on roughly 300 pellets. Numerous parameters can be used to describe pellets' shape. For the current study, pellet elongation (E) was calculated according to the following formula:

$$E = 1 - (\text{width} / \text{length}) \text{ (Eq. 2).}$$

Because the pellets eventually are filled into capsules, they should present good flow characteristics and be as spherical as possible. For a perfect disk, the value of the elongation factor equals 0. It is desirable to obtain pellets with the least elongation possible.

The pellets' whole fraction was sieved on 1400–2000- μm sieves (Retsch, Haan, Germany) for 2 min, at a frequency of 60 Hz with an amplitude of 1 mm. The 1400–2000- μm fraction of pellets was considered the usable fraction. The authors used this fraction for pellets characterizations to eliminate the effect of size on the pellets' mechanical properties. The usable yield had to be as high as possible.

Friability $F(\%)$ was measured on approximately 20 g of pellets from the usable yield fraction, to which were added 40 g of 6-mm glass beads. After 30 min of blending in a 200-mL flask in a shaker–mixer (Turbula, GlenMills, Clifton, NJ) at 42 rpm, the mass retained on a 1400- μm sieve was weighed, and the friability $F(\%)$ was calculated according to the following equation:

$$F(\%) = [(M_i - M_f) / M_i] \times 100 \text{ (Eq. 3)},$$

where M_i is the mass of granules before the test (i.e., 20 g) and M_f is the mass of granules retained by the sieve after the test. The test was performed in triplicate. The friability test showed the pellet surface's resistance to abrasion, which should be as high as possible to avoid abrasion during further processing.

The resistance to crushing $R(\text{N})$ was tested on 20 pellets of the usable yield fraction with a durometer (Computest, Kraemer Elektronik, Darmstadt, Germany). The diametral crushing force measured indicates the mechanical robustness of the pellets. It should be as high as possible to avoid pellet breakage during further processing.

2.2.3. Results and discussion

2.2.3.1. Design of experiments interpretation

The mathematical model generated for each response Y was a quadratic model with first-order interactions, designed according to the following equation:

$$Y = a_0 + a_i X_i + a_j X_j + a_{ij} X_i X_j + a_{ii} X_i^2 + a_{jj} X_j^2 + \dots + \varepsilon \text{ (Eq. 4)},$$

where X_i and X_j represent the levels of the factors; a_0 is the intercept representing the mean of the measured response data; a_i and a_j , a_{ii} and a_{jj} , and a_{ij} correspond to the coefficients of first-order terms, the coefficients of second-order quadratic terms, and the coefficient of second-order interaction terms, respectively. The coefficient corresponding to a factor or interaction shows its importance to the studied response. The symbol ε represents pure error.

To simplify the design-of-experiments interpretation, the coefficients of second-order quadratic terms are not presented. Results are expressed according to the following equation:

$$Y = a_0 + a_A A + a_B B + a_{C[1]} C[1] + a_{C[2]} C[2] + a_{AB} AB + a_{AC[1]} AC[1] + a_{AC[2]} AC[2] \text{ (Eq. 5)}.$$

For the multilevel categorical factor C presenting three levels, the software calculated two coefficients, C(1) and C(2), corresponding to the difference between the high level and the average, and the difference between the low level and the average, respectively. The coefficient values were expressed in coded units to compare each one's relative effects to those of the others. Analysis of variance was performed to determine the significance of the model. A term that had a probability value lower than 0.05 was considered a significant effect. A probability value greater than 0.10 was regarded as insignificant. Table 2-V summarizes the *p* values for the coefficients of factors for the different responses tested.

Table 2-V: Significant effects for the main factors and interactions for various responses Y_x.

p-values	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8
A	***	**	***	***	***	***	*	***
B	***	**	NS	NS	NS	**	NS	NS
C	***	***	***	***	***	***	***	***
AB	*	NS						
AC	NS	NS	***	***	**	***	**	*
BC	NS							

*** $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, * $p < 0.1$, NS not significant.

Graphical analyses of responses were performed to determine the most important factors for a response by comparison with the other factors. Figure 2- 10 shows the effects of factors and interactions on the responses. The red bars correspond to the factors that influenced the response.

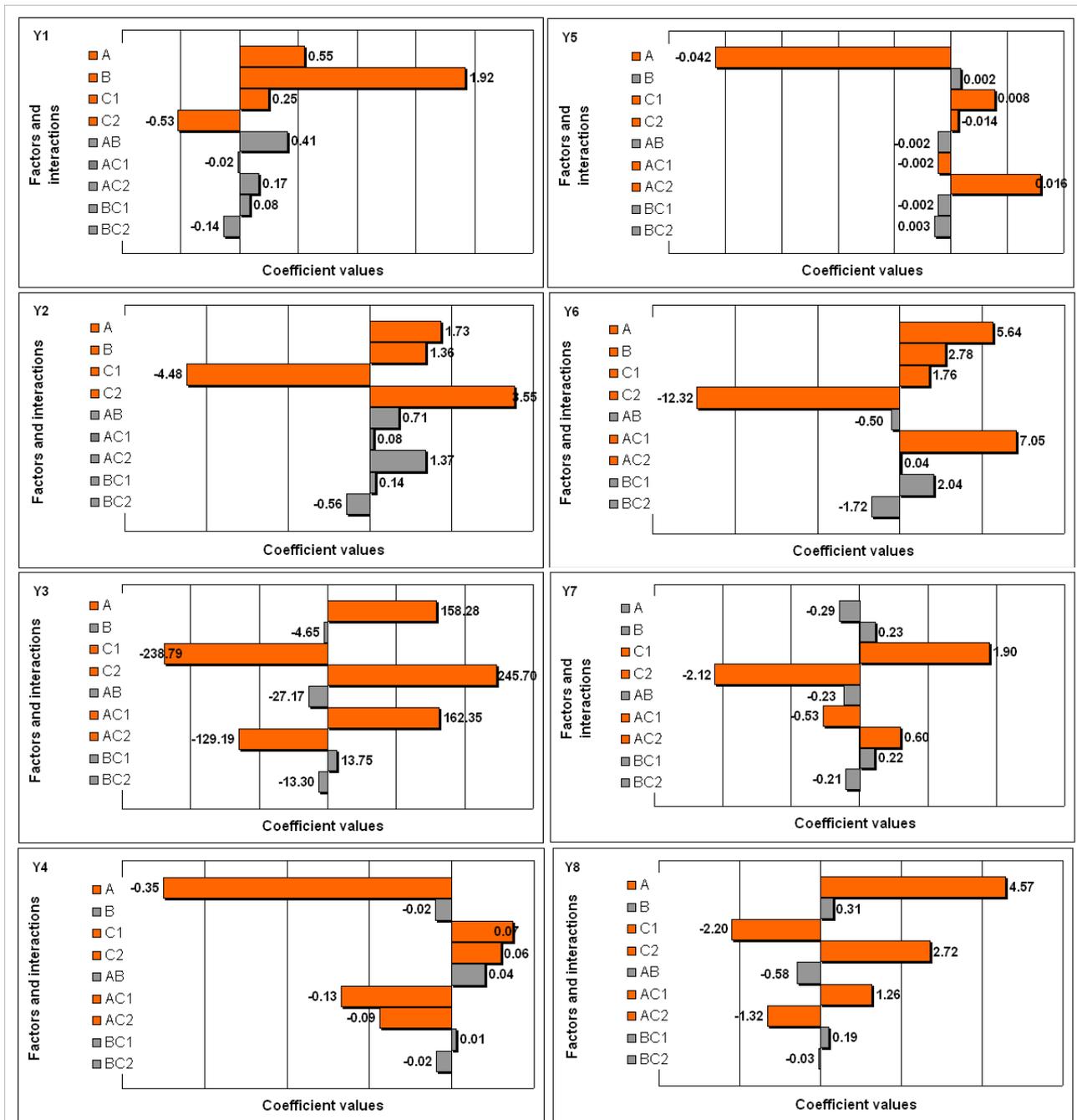


Figure 2- 10: The effects of factors and interactions on various responses (Y_1 – Y_8).

Figure 2- 11 represents the evolution of the mean response value according to the extrusion system for the various responses, for medium water quantity value. When an interaction between water quantity and extrusion system is underlined, the mean response value according to the extrusion system is shown according to three water-quantity values (i.e., minimum, medium, and maximum).

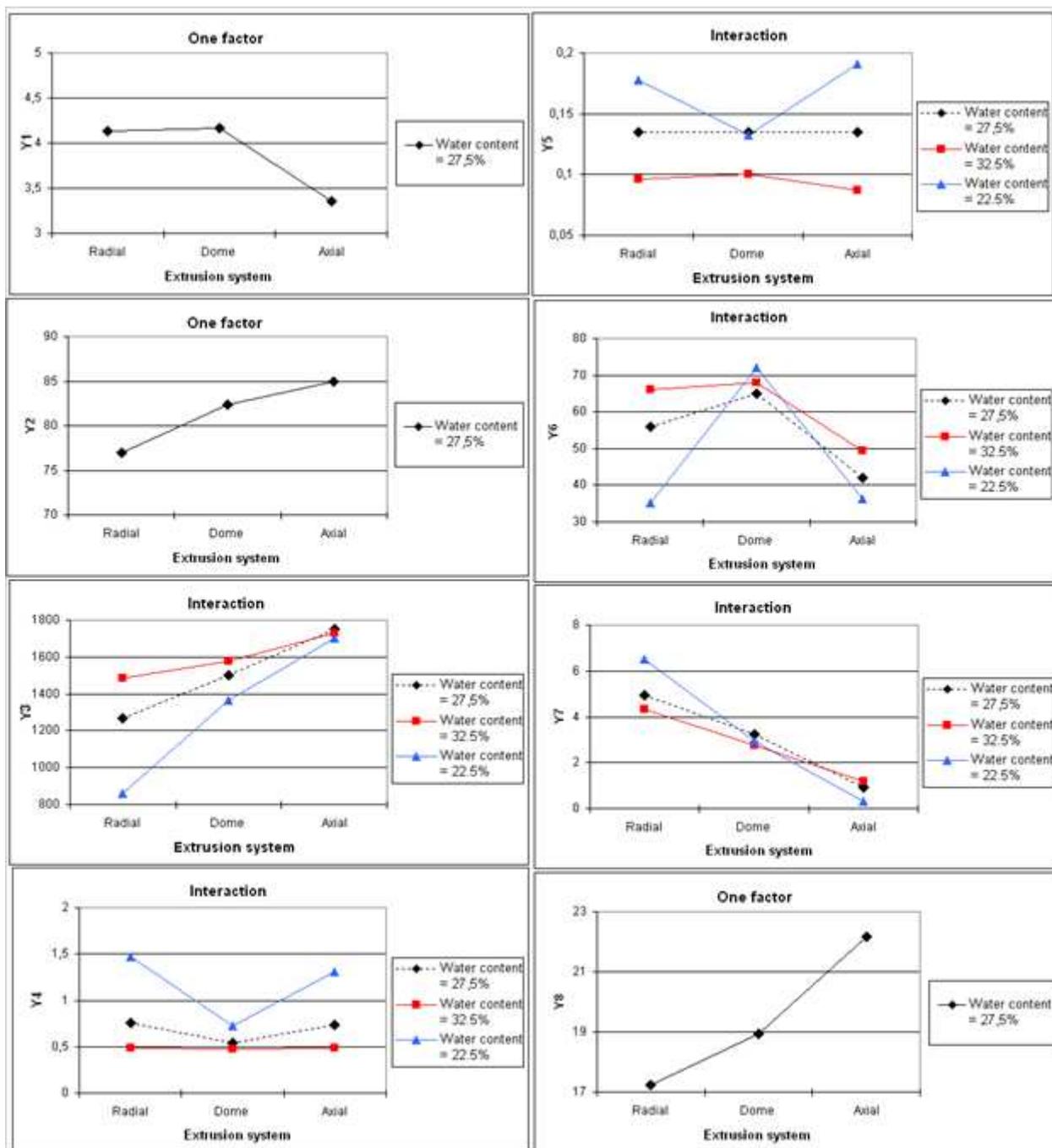


Figure 2- 11: Response values according to extrusion method and water quantity for various responses (Y1–Y8).

2.2.3.2. Pellet characteristics

i. Pellets whole fraction (morpho-granulometric aspects)

The pellet-morphology study showed great differences between the three extrusion systems. At the lowest water quantity (i.e., 22.5%), pellets created after radial extrusion presented a wide

size distribution with many small particles, compared with pellets created after axial extrusion, which presented a majority of rods. Only dome extrusion provided pellets of the correct specifications. The pellets' morphology is linked to extrudate characteristics and the spheronization step. At low water quantities, radial extrudates were not densified enough and broke during the spheronization step, in contrast with axial extrudates, which were well densified but did not have enough plasticity to deform during the spheronization step. An increase in the water quantity improved the morphology of all pellets excepted those produced by the dome system.

The following equations obtained for pellet size, pellet dispersion, and usable yield, in which significant terms are shown in bold type, are represented in Figure 2- 10:

The transformed global equations obtained for the answers “pellet size”, “pellet dispersion” and “usable yield” are represented on bar graphs on figure 2- 10.

$$Y_3 = 1535.47 + \mathbf{158.28A} - 4.65B - \mathbf{238.79C[1]} + \mathbf{245.70C[2]} - 27.17AB + \mathbf{162.35AC[1]} - \mathbf{129.19AC[2]} + 13.75BC[1] - 13.30BC[2] \quad (F = 246.00, R^2 = 0.98) \quad (\text{Eq. 6}).$$

$$Y_4 = 0.60 - \mathbf{0.35A} - 0.02B + \mathbf{0.07C[1]} + \mathbf{0.06C[2]} + 0.04AB - \mathbf{0.13AC[1]} - \mathbf{0.09AC[2]} + 0.00BC[1] - 0.02BC[2] \quad (F = 79.57, R^2 = 0.96) \quad (\text{Eq. 7}).$$

$$Y_6 = 54.33 + \mathbf{5.64A} + \mathbf{2.78B} + \mathbf{1.76C[1]} - \mathbf{12.32C[2]} - 0.50AB + \mathbf{7.05AC[1]} + \mathbf{0.04AC[2]} + 2.04BC[1] - 1.72BC[2] \quad (F = 32.07, R^2 = 0.91) \quad (\text{Eq. 8}).$$

The design-of-experiments analysis showed that the three responses were significantly affected by water content and extrusion type. The usable yield fraction also was significantly affected by the extrusion speed. Pellet size and usable yield were more influenced by the extrusion system, whereas pellet dispersion was more influenced by the water quantity (see Figure 2- 10). The pellet size was greatest in the axial system, moderate in the dome system, and smallest in the radial system. The dome system allowed the highest usable yield and the narrowest pellet dispersion, compared with the other systems. Increasing the water content increased the particle size and the usable yield, and decreased the pellet distribution. Other studies observed the favorable effect of water quantity on other extrusion systems, notably the pellet-size increase by agglomeration [Sousa, 2002 ; Sonaglio, 1995 ; Bataille, 1990b ; Umprayn, 1999 ; Sousa, 1996 ; Galland., 2005b], the pellet-dispersion decrease [Bataille, 1990b ; Galland, 2005b], and the usable-yield increase [Baert, 1993b]. Moreover, extrusion speed increased the yield [Le Doeuff, 1992]. These results can be explained by the previous morphological observations. At lower water quantities, the rods observed after axial extrusion did not pass through a 2000- μm sieve, and the fine pellets observed after radial extrusion passed through the 1400- μm sieve,

which in both cases decreased the usable yield fraction. A significant interaction between the extrusion system and the water quantity showed that water quantity had less influence on pellet size in the axial system (but great influence in the radial system), and little influence on pellet distribution and usable yield in the dome system. Presenting a compromise between the three responses, the dome system offered the best characteristics in terms of pellet-size dispersion and usable yield fraction. At high water quantities, the three extrusion systems' results were more similar.

The following equation obtained for elongation is shown in Figure 2- 10:

$$Y_5 = 0.126 - \mathbf{0.042A} + 0.002B + \mathbf{0.008C[1]} - \mathbf{0.014C[2]} - 0.002AB - \mathbf{0.002AC[1]} + \mathbf{0.016AC[2]} - 0.002BC[1] - 0.003BC[2] \quad (F = 329.56, R^2 = 0.88) \quad (\text{Eq. 9}).$$

Pellet elongation was influenced significantly by water quantity and, to a lesser extent, the extrusion system. An increase in water quantity improved pellet morphology by decreasing elongation. In the same way, some studies showed that increased water quantity yielded better roundness [Baert, 1993b ; Umprayn, 1999 ; Nürnberg, 1999b]. A significant interaction between the extrusion system and water quantity showed that dome extrusion gave the best characteristics in terms of the morphology of the granules at lower water quantities. Water quantity had less influence on pellet elongation for this system. For the axial system, the elongation (manifested by rods) decreased as the water quantity increased. For the radial system, the elongation at the smallest water quantity (manifested by non spherical pellets) also decreased with an increase in water content. Finally, the extrusion dome produced the least elongation at the lowest water quantity and was not affected by an increase in the water quantity. At high water quantities, the three extrusion systems provided pellets with similar morphology.

ii. Pellet yield fraction

The following equation obtained for friability is shown on bar graphs in Figure 2- 10:

$$Y_7 = + 3.03 - 0.29A + 0.23B + \mathbf{1.90C[1]} - \mathbf{2.12C[2]} - 0.23AB - \mathbf{0.53AC[1]} + \mathbf{0.60AC[2]} + 0.22BC[1] - 0.21BC[2] \quad (F = 70.03, R^2 = 0.95) \quad (\text{Eq. 10}).$$

Pellet friability was influenced significantly by the extrusion system. The axial system produced the least fragile pellets, followed by the dome system. The radial extrusion produced friable pellets. The water quantity did not affect the friability significantly, but the authors observed an interaction between the extrusion system and water quantity. The increase in water

quantity decreased the friability of pellets obtained after radial extrusion, did not influence the dome and axial systems.

The following equation obtained for diametral crushing force is represented on bar graphs in Figure 4:

$$Y_8 = 19.45 + 4.57A + 0.31B - 2.20C[1] + 2.72C[2] - 0.58AB + 1.26AC[1] - 1.32AC[2] + 0.19BC[1] - 0.03BC[2] \quad (F = 61.73, R^2 = 0.89) \quad (\text{Eq. 11}).$$

The pellets' diametral crushing force was influenced significantly by the water quantity and, to a lesser extent, the extrusion system. An increase in the water quantity improved pellets' resistance by increasing strong bonds, as other authors showed [Bataille, 1990b ; Sousa, 1996]. The axial extrusion system obtained the most resistant pellets, followed by the extrusion dome. The radial system yielded the least resistant pellets. These results can be explained by the differences in extrudate and pellet densification between the three extrusion systems. Combined with friability analysis, these results indicated that the axial system produced pellets with the best strength properties, followed by dome extrusion. The likely explanation is that extrudates and pellets obtained through axial extrusion are denser than those obtained with the other systems.

2.2.4. Conclusion

The design of experiments showed significant differences between the three extruders on all the responses studied. Overall, the radial system produced the worst results for the drug product considered. Dome extrusion provided the best results in terms of productivity, pellet morphology, and pellet dispersion, and the axial system provided the best results in terms of pellets' mechanical properties. Pellet properties appeared to be linked to extrudate characteristics.

Water quantity had a favorable effect on all responses. An increase in water quantity improved the results obtained with the least efficient extrusion system and had a smaller influence on results obtained with the more efficient system. Water quantity had less influence on the dome and axial systems, which already yielded good results. A system that gives high-quality pellets over a wide range of water content values is less sensitive to water and more robust than one which produces high-quality pellets in a narrow range of water content. For the development of a formulation by an extrusion-spheronization process, a narrow water-level range could cause problems, especially for the scale-up phase of development. For this reason, the axial and dome

systems are more appropriate than the radial system. The extrusion speed had no significant influence on pellet properties, but improved extrusion productivity significantly.

This study showed the particular advantages of dome extrusion in comparison with the two other systems. The results were nevertheless obtained for fixed spheronization conditions, which could be more appropriate for dome extrudates. It would be interesting to compare the three extrusion systems by testing various spheronization conditions. Moreover, results were observed for a highly soluble drug product at a fixed concentration in the formula. Testing different solubilities and concentrations of drug substances also could give complementary information about the efficiency of the three extrusion systems. The influence of formulation and spheronization conditions will be described in Part II of this article.

2.3. Compléments

2.3.1. Résultats complémentaires

2.3.1.1. Procédé d'extrusion

i. Teneur en eau des extrudats

La teneur en eau des extrudats humides T_E (%) a été évaluée par des mesures de perte à la dessiccation. Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un dessiccateur halogène (Mettler Toledo®), pendant 120 min à 105°C. Une perte en eau significative par rapport à la teneur en eau initiale peut indiquer une évaporation anormale de l'eau, pouvant être liée à un échauffement lors de l'extrusion, particulièrement avec l'extrusion frontale qui génère une pression plus élevée sur la grille. L'analyse du plan d'expériences a montré que la teneur en eau des extrudats T_E était influencée seulement par la quantité d'eau initiale dans la masse humide et qu'aucun des trois systèmes d'extrusion n'entraînait une perte en eau lors de l'extrusion.

ii. Débit et rendement d'extrusion

Le débit d'extrusion et le rendement d'extrusion, correspondant respectivement aux réponses Y_1 et Y_2 du plan d'expériences décrit dans le paragraphe 2.2, ont été étudiés afin de comparer la productivité de chaque système d'extrusion.

Le débit d'extrusion D_E (g/s) a été calculé selon : D_E (g/s) = M_E (g) / T_E (s), où M_E correspond à la masse d'extrudats humides récupérée à la fin de l'étape d'extrusion, et T_E au temps nécessaire pour extruder cette masse. Le rendement d'extrusion R_E (%) a été calculé selon : R_E (%) = M_E (g) / M_{MH} (g) x100, où M_{MH} et M_E correspondent respectivement à la masse de poudre humide initialement introduite dans l'extrudeur et à la masse d'extrudats humides à la fin de l'extrusion. Pour une bonne productivité du procédé d'extrusion, un débit et un rendement d'extrusion aussi hauts que possible sont nécessaires.

Les équations obtenues pour les réponses débit d'extrusion (Y_1) et rendement d'extrusion (Y_2), sont représentées sur la figure 2- 10 du paragraphe 2.2. Les facteurs ayant un impact significatif sur les réponses sont indiqués en gras dans les équations ci-dessous.

$$Y_1 = 3,89 + \mathbf{0,55A} + \mathbf{1,92B} + \mathbf{0,25C[1]} - \mathbf{0,53C[2]} + 0,41AB - 0,02AC[1] + 0,17AC[2] + 0,08BC[1] - 0,14BC[2] \text{ (F = 87,75, R}^2 = 0,94\text{)}.$$

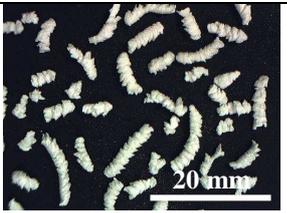
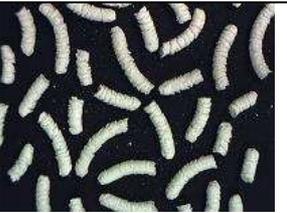
$$Y_2 = 81,40 + \mathbf{1,73A} + \mathbf{1,36B} - \mathbf{4,48C[1]} + \mathbf{3,55C[2]} + 0,71AB + 0,08AC[1] + 1,37AC[2] + 0,14BC[1] - 0,56BC[2] \text{ (F = 23,36, R}^2 = 0,81\text{)}.$$

L'analyse du plan d'expériences décrit dans le paragraphe 2.2 montre que les deux réponses sont significativement influencées par la quantité d'eau, le système d'extrusion et la vitesse d'extrusion. Aucune interaction n'a été mise en évidence. Le débit d'extrusion est logiquement largement influencé par la vitesse d'extrusion, alors que le rendement d'extrusion est surtout influencé par le système d'extrusion. Le rendement d'extrusion est plus important pour les systèmes dôme et frontal (fig. 2- 11, paragraphe 2.2), ce qui peut être expliqué par un volume mort plus faible en fin de vis pour ces deux systèmes. Le débit d'extrusion est plus important pour les systèmes radial et dôme (fig. 2- 11, paragraphe 2.2), en raison de l'épaisseur plus faible de la grille d'extrusion et du nombre plus important des perforations par rapport au système frontal. Certains auteurs ont également observé que le système frontal présentait le temps de passage des extrudats le plus lent par comparaison avec le système radial pour un extrudeur mono-vis, mais ils n'ont pas mis en évidence de différences pour le rendement d'extrusion [Sonaglio, 1997a]. Considérant les deux réponses, le système dôme présente les meilleures caractéristiques en termes de productivité pendant l'étape d'extrusion. Par ailleurs, le débit et le rendement d'extrusion peuvent être améliorés avec la quantité d'eau et la vitesse d'extrusion. En effet, de nombreux auteurs ont montré que la quantité d'eau avait un effet lubrifiant qui réduisait la force d'extrusion, facilitant ainsi l'extrusion de la masse humide [Harrison, 1985a ; Pinto, 1992 ; Lustig-Gustafsson, 1999 ; Sousa, 2002 ; Baert, 1994 ; Tomer, 2001a ; Jerwanska, 1995].

iii. Morphologie des extrudats et des minigranules correspondantes

La morphologie des extrudats a été évaluée par des observations microscopiques (Stereo Microscope SMZ-168-TL et Moticam 2300, Motic Microscopes, Xiamen, Chine). Les photos des extrudats obtenus avec les trois systèmes d'extrusion, avec 22,5, 27,5 et 32,5% en eau, et à une vitesse d'extrusion de 40 rpm, sont reportées dans le tableau 2- VI.

Tableau 2- VI : Morphologie des extrudats pour différentes quantités d'eau et systèmes d'extrusion.

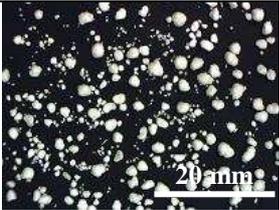
Teneur en eau (%)	Radial	Dôme	Frontal
22.5			
27.5			
32.5			

Comme le montre le tableau 2- VI, pour la quantité d'eau la plus faible (22,5%), les extrudats élaborés avec système frontal sont longs et densifiés, contrairement à ceux élaborés avec le système radial. Par ailleurs, les extrudats obtenus avec le système radial présentent une surface en peau de requin, qui peut être attribuée à une quantité d'eau trop faible dans le mélange, puisqu'elle disparaît aux plus fortes quantités d'eau. Les extrudats obtenus après extrusion dôme présentent des caractéristiques intermédiaires en termes de longueur et de densification. Ces observations peuvent être expliquées par les différences de géométrie et d'épaisseur de grille entre les trois systèmes d'extrusion. Présentant une plus faible surface d'ouverture, le système frontal génère une pression plus élevée sur le matériau par rapport à la géométrie radiale, c'est pourquoi il a tendance à produire des extrudats avec des densités légèrement plus élevée [Thoma, 1998b]. De plus, une longueur plus importante des orifices de la grille

d'extrusion pour le système frontal entraîne une plus grande consolidation des extrudats [Juppo, 1997 ; Vervaet, 1994 ; Hellen, 1992]. L'augmentation de la quantité d'eau jusqu'à 32,5% conduit à des caractéristiques similaires des extrudats entre les trois systèmes d'extrusion en termes de longueur et de densification, et a un faible impact sur extrudats obtenus avec le système dôme.

La morphologie des minigranules a été également évaluée par des observations microscopiques (Stereo Microscope SMZ-168-TL et Moticam 2300, Motic Microscopes, Xiamen, Chine). Les photos des minigranules obtenues après sphéronisation des extrudats élaborés avec les trois systèmes d'extrusion, avec 22,5, 27,5 et 32,5% de teneur en eau, à une vitesse d'extrusion de 40 rpm, sont reportées dans le tableau 2- VII.

Tableau 2- VII: Morphologie des minigranules obtenues pour différentes quantités d'eau et systèmes d'extrusion.

Teneur en eau (%)	Radial	Dôme	Frontal
22.5			
27.5			
32.5			

Ces images complètent l'analyse des résultats et les conclusions détaillées dans le paragraphe 2.2.

2.3.1.2. Propriétés texturales des minigranules

i. Rugosité

L'analyse de la rugosité des minigranules été réalisée à l'aide d'un Morphologi G2 (Malvern Instruments Ltd, Worcester-shire, Royaume-Uni), en mesurant le facteur *solidity*. L'analyse a été réalisée sur environ 300 minigranules de la fraction [1400-2000] µm. Le facteur *solidity* (S) a été calculé pour chaque minigranule, selon la formule : $S = A / (A + B)$, correspondant à l'aire de l'objet (A) divisé par la surface délimitée par l'enveloppe convexe (A + B). Une valeur importante est souhaitable, car elle correspond à une faible rugosité. Les facteurs ayant un impact significatif sur la réponse "Solidity" sont indiqués en gras dans l'équation ci-dessous.

$$Y_{\text{Solidity}} = +0,9923 + \mathbf{0,0034A} + 0,0003B - \mathbf{0,0030C[1]} + \mathbf{0,0017C[2]} - 0,0003AB + \mathbf{0,0044AC[1]} - \mathbf{0,0029AC[2]} + 0,0004BC[1] - 0,0001 BC[2] \quad (F = 25,95, R^2 = 0,89).$$

L'analyse de la réponse du plan d'expériences indique que la rugosité de minigranules, caractérisée par le facteur *solidity*, est fortement influencée par la quantité d'eau et le type d'extrusion. L'augmentation de la quantité d'eau, facteur le plus influent, permet de diminuer la rugosité des pellets. Une interaction entre la teneur en eau et le type d'extrusion est à souligner. À faible teneur en eau, les extrusions dôme et frontale conduisent à des minigranules présentant la rugosité la plus faible par rapport au système radial. A une teneur élevée en eau, les rugosités obtenues pour les trois systèmes sont similaires et faibles. L'augmentation de la teneur en eau n'a aucune influence pour l'extrusion dôme, pour laquelle la rugosité des sphéroïdes obtenus est correcte quel que soit le niveau en eau.

ii. Masse volumique pycnométrique

La masse volumique pycnométrique de la fraction [1400 – 2000] µm des minigranules (D_{pycno}) (g.cm^{-3}) a été déterminée à l'aide d'un pycnomètre à hélium Accupyc 1330 (Accupyc 1330, Micromeritics Instrument Inc., Norcross, GA). Les mesures ont été réalisées dans des cellules de 10 cm^3 et ont été répétées jusqu'à stabilisation de la valeur.

Les facteurs ayant un impact significatif sur la réponse « D_{pycno} » sont indiqués en gras dans l'équation ci-dessous.

$$Y_{D_{\text{pycno}}} = +1,256 - \mathbf{0,109A} + 0,002B + \mathbf{0,009C[1]} - \mathbf{0,038C[2]} - 0,013AB - 0,023AC[1] + 0,016AC[2] + 0,011 BC[1] + 0,007 BC[2] \quad (F = 15,61, R^2 = 0,71).$$

La densité pycnométrique est fortement influencée par la teneur en eau dans le mélange. Une quantité croissante en eau diminue la densité pycnométrique, pour une teneur en humidité résiduelle constante des minigranules (autour de 2,50%). Il est possible que le départ de l'eau au cours de l'étape de séchage crée une porosité qui diminuerait la densité des minigranules, proportionnellement à l'augmentation de la teneur en eau initiale de la masse humide. Le

système d'extrusion a également une influence sur la densité pycnométrique : l'analyse du plan montre en effet que le système d'extrusion frontal permet d'obtenir des minigranules plus denses par rapport aux autres systèmes.

2.3.1.3. Cinétiques de dissolution

L'étude de la libération *in vitro* a été réalisée à l'aide d'un appareil à palettes tournantes (Dissolutest SOTAX AT7, Suisse), couplé à un spectrophotomètre UV direct (UV/Vis Spectrometer Lambda 2, Perkin Elmer, USA). Les cinétiques de dissolution (n=3) ont été réalisées dans 1000 mL d'eau distillée à 37°C, avec une vitesse de rotation des pales fixée à 40 rpm. Les échantillons ont été prélevés toutes les minutes pendant 30 minutes, puis toutes les 5 minutes pendant 5 heures. La concentration du PA₁ a été mesurée par détection UV à une longueur d'onde de 220 nm.

Les cinétiques de dissolution sont exprimées selon le pourcentage cumulé de la quantité de PA libéré (%) en fonction du temps (min). Les résultats obtenus ont été modélisés grâce à la fonction de distribution de Rosin, Rammler, Sperling, Benett et Weibull (RRSBW) ou fonction de Weibull [Gibassier, 1982 ; Costa, 2001] :

$$Q = 1 - e^{-[T/T_d]^\beta}$$

où T est la variable de temps ($T = t - t_0$ (min)), t_0 le temps de latence expérimental (min), t le temps de prélèvement expérimental, T_d le paramètre RRSBW (temps nécessaire pour dissoudre 63,2 % de l'actif) et β le paramètre de forme RRSBW (dont la valeur dépend de l'évolution de la cinétique), afin de calculer les constantes de temps TW50 et TW80 (min), correspondant au temps nécessaires pour dissoudre 50 et 80% de l'actif, ainsi que l'AUC (*Area Under Curve*, %.min).

L'analyse du plan d'expériences n'a montré aucune différence entre les différents essais pour les réponses TW50, TW80 et AUC. L'actif utilisé étant très soluble dans l'eau (1250 g/l), sa cinétique de libération est trop rapide pour permettre de mettre en évidence des différences entre les trois systèmes. A titre indicatif, les cinétiques de libération de l'actif pour les minigranules élaborées avec 27,5 % d'eau, à une vitesse d'extrusion de 40 rpm sont reportées pour les trois systèmes d'extrusion sur la figure 2- 12.

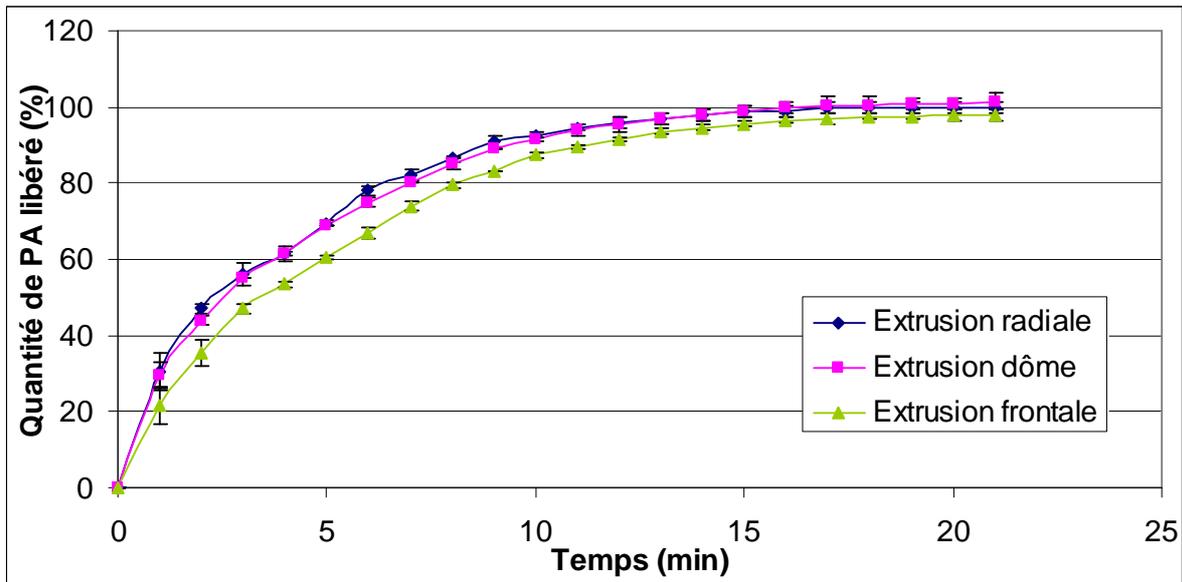


Figure 2- 12: Cinétiques de libération de PA₁ pour les minigranules élaborées avec 27,5% d'eau, à une vitesse d'extrusion de 40 rpm : comparaison des trois systèmes d'extrusion.

Pour valider ces résultats, la méthode modèle-indépendante utilisant le facteur de différence (f1) et le facteur de similitude (f2) a été utilisée pour comparer deux à deux ces trois cinétiques [Costa, 2001]. f1 est considéré comme un pourcentage d'erreur entre deux courbes pour tous les points. Il est égal à zéro quand les deux profils sont identiques et augmente proportionnellement avec les différences entre elles. f2 est la transformation logarithmique de la racine carrée de l'erreur des différences entre deux profils. Elle est égale à 100 quand les profils sont identiques et tend vers zéro quand leurs différences augmentent. Deux cinétiques de dissolution sont considérées comme équivalentes si f1 est compris entre 0 et 15 et f2 entre 50 et 100. Les paramètres RRSBW et les facteurs de différence et de similarité sont reportés dans le tableau 2- VIII.

Tableau 2- VIII : Paramètres RRSBW et détermination des facteurs de différence et de similarité pour les cinétiques de libération de PA₁ obtenues pour les minigranules élaborées avec 27,5% d'eau, à une vitesse d'extrusion de 40 rpm : comparaison des trois systèmes d'extrusion.

Paramètres RRSBW			
	TW50 (h)	TW80 (h)	AUC
Radial	0,02	0,10	27,1
Dôme	0,02	0,12	26,9
Frontal	0,03	0,13	25,2
Facteurs de différence et de similarité			
	f1	f2	
Radial / Dôme	1,4	87,6	
Dôme / Frontal	7,2	60,8	
Radial / Frontal	8,0	57,3	

Ces résultats confirment la rapidité de la libération de l'actif quel que soit le système d'extrusion utilisé (80% de l'actif libéré en moins de 10 minutes) et l'absence de différences entre les trois profils de dissolution.

2.3.2. Analyse du plan

2.3.2.1. Robustesse et flexibilité

Un système d'extrusion robuste est celui qui entraîne le moins d'influence (*via* des effets non significatifs) sur les propriétés du produit lorsque la formule change. Un système d'extrusion flexible est celui qui permet d'adapter ou d'améliorer (*via* des effets significatifs) les propriétés du produit lorsque les conditions opératoires varient.

Dans le cadre de cette étude, les deux variables étudiées (quantité d'eau et vitesse d'extrusion) sont des paramètres opératoires dont la variation est réalisée dans l'objectif d'améliorer les propriétés du produit. Ces variables sont donc intéressantes pour une comparaison de la flexibilité des systèmes d'extrusion. La flexibilité de chaque type d'extrudeur n'a cependant pas pu être testée lorsque la vitesse d'extrusion varie, puisque celle-ci n'a pas montré d'influence sur les différentes réponses du plan. La flexibilité de chaque type d'extrudeur lorsque la quantité d'eau varie a néanmoins pu être étudiée. Les extrudeurs ont été analysés

séparément (tableau 2- IX) afin d'étudier la significativité du facteur « quantité d'eau » sur chaque réponse. L'extrudeur le plus flexible est celui pour lequel la quantité d'eau a un impact sur la majorité des réponses ou sur les réponses les plus critiques.

Tableau 2- IX: Influence de la variation de la quantité d'eau sur les différentes réponses, en fonction du système d'extrusion, pour une formule fixe (36% PA₁).

Réponses		Système radial	Système dôme	Système frontal
Procédé	Débit d'extrusion (g/s) (Y1)	↗	NS	↗
	Rendement d'extrusion (%) (Y2)	NS	NS	↗
Minigranules fraction totale	Diamètre moyen (µm) (Y3)	↗	↗	NS
	Dispersion granulométrique (Y4)	↘	↘	↘
	Elongation (Y5)	↘	NS	↘
	R [1400-2000] µm (%) (Y6)	↗	NS	↗
Minigranules fraction [1400-2000]µm	Dp _{ycno} (g/cm ³)	↘	NS	↘
	Solidity	↗	NS	↗
	Friabilité (%) (Y7)	↘	NS	NS
	Résistance à l'écrasement (N) (Y8)	↗	↗	↗

NS = effet non significatif du facteur sur la réponse.

↗ = la valeur de la réponse est significativement augmentée quand la valeur du facteur augmente.

↘ = la valeur de la réponse est significativement diminuée quand la valeur du facteur augmente.

L'étude de l'influence de la quantité d'eau sur les différentes réponses a mis en évidence l'excellente flexibilité du système radial lorsque la teneur en eau d'une formule fixe varie. Les systèmes dôme et frontal montrent une flexibilité moyenne, puisque la variation de la quantité d'eau n'entraîne pas de différences en termes de productivité, de morphologie, de rendement, de propriétés texturales et de friabilité pour l'extrusion dôme, et en termes de diamètre médian (réponse critique) et de friabilité pour l'extrusion frontale. La flexibilité du système radial permet donc de compenser ses moins bons résultats en termes de qualités des minigranules par rapport aux deux autres systèmes.

2.3.2.3. Recherche d'une zone de robustesse par optimisation graphique (robustesse globale)

Un système d'extrusion idéal doit présenter une zone de robustesse (c'est-à-dire une zone de l'espace expérimental où les réponses restent dans les spécifications malgré les variations de formulation et de procédé), définie comme la robustesse globale, la plus grande possible.

Il est important de distinguer la robustesse (précédemment décrite) de la robustesse globale. La robustesse est définie pour un extrudeur donné, lorsque la variation de paramètres non maîtrisables entraîne des effets non significatifs sur le maximum de réponses (analyse réponse par réponse). La robustesse globale est définie pour un extrudeur donné, lorsque la variation de tous les paramètres de l'étude entraîne des effets plus ou moins significatifs sur les réponses, mais qui restent dans les spécifications (analyse toutes réponses confondues).

Les spécifications attendues pour les différentes réponses sont indiquées dans le tableau 2- X. Les intervalles fixés sont assez grands afin de pouvoir déterminer une zone de robustesse pour chacun des extrudeurs. Le même poids a été donné à toutes les réponses pour lesquelles des spécifications ont été déterminées.

Tableau 2- X : Spécifications attendues pour les différentes réponses du plan d'expériences.

Réponses	Spécifications attendues
Débit d'extrusion (g/s)	Aucune
Rendement d'extrusion (%)	Aucune
Diamètre médian (μm)	[1300 - 1900]
Dispersion granulométrique	[0 - 1]
Elongation	[0 - 0,12]
Rendement [1400-2000] μm (%)	[40 - 100]
Masse volumique pycnométrique (g/cm ³)	Aucune
<i>Solidity</i>	[0,985 - 1]
Friabilité (%)	[0 - 5]
Résistance à l'écrasement (N)	[15 - 30]
TW80 (min)	Aucune

Pour chaque système d'extrusion, une optimisation graphique a été réalisée afin de déterminer la zone de l'espace expérimental où les différentes réponses restent dans les spécifications lorsque la quantité d'eau et la vitesse d'extrusion varient. Les régions du domaine expérimental

où les objectifs sont atteints pour chacune des réponses pour chacun des trois systèmes d'extrusion sont indiquées sur la figure 2- 13. Le meilleur compromis (zone de robustesse) correspond à la région en jaune du domaine expérimental.

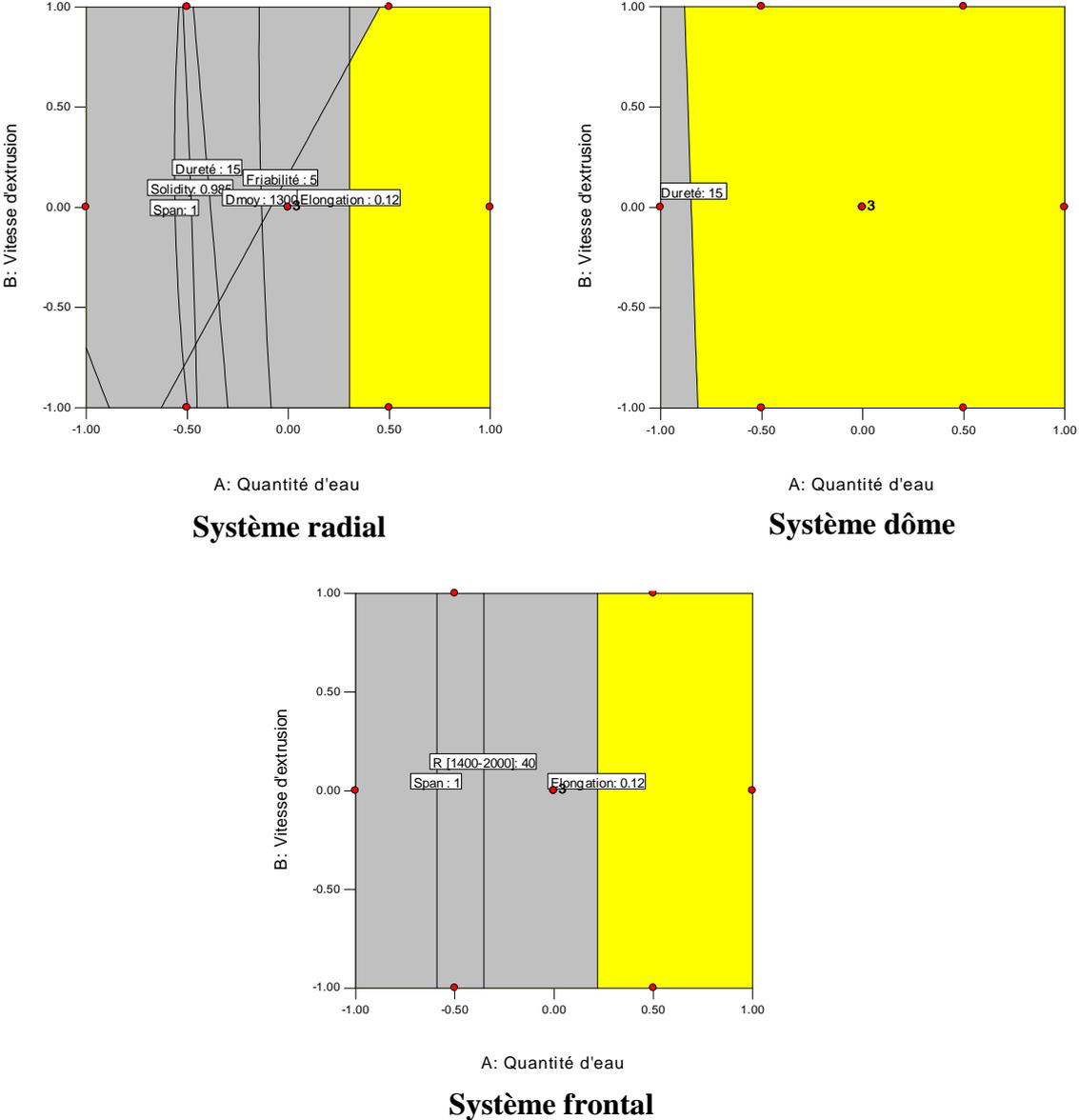


Figure 2- 13 : Détermination de la zone de robustesse pour chaque type d'extrudeur en fonction des spécifications données.

Pour les différentes spécifications fixées pour chaque réponse, les systèmes radial et frontal présentent une zone de robustesse moyenne (environ un tiers du domaine expérimental) correspondant aux quantités d'eau les plus hautes. Pour ces mêmes spécifications, le système dôme présente une zone de robustesse très importante, correspondant à la quasi-totalité du domaine expérimental. Pour les spécifications étudiées, le système dôme apparaît donc comme étant le plus favorable en termes de robustesse globale.

2.4. Conclusion

Les conclusions des différentes approches étudiées dans cette première partie de l'étude à l'échelle du laboratoire sont reportées dans le tableau 2- XI.

Tableau 2- XI: Conclusions des différentes approches du plan d'expériences I.

	Approches étudiées			
	<u>Qualité</u>	<u>Robustesse</u>	<u>Flexibilité</u>	<u>Robustesse globale</u>
Variables étudiées	-Système d'extrusion	/	-Quantité d'eau (-Vitesse d'extrusion)	-Quantité d'eau (-Vitesse d'extrusion)
Système d'extrusion « optimal »	Dôme Frontal	/	Radial	Dôme

Les systèmes d'extrusion dôme et frontal ont permis d'obtenir de meilleurs résultats par rapport au système radial, en termes de productivité, de morphologie et de dispersion granulométrique des minigranules pour l'extrusion dôme, et en termes des propriétés mécaniques des minigranules pour l'extrusion frontale. La vitesse d'extrusion n'a montré aucun impact sur les caractéristiques des minigranules. Malgré des caractéristiques moins optimales en termes de qualité du produit élaboré, le système radial a montré la plus grande flexibilité lorsque la quantité d'eau varie, des quantités d'eau croissantes lui permettant d'améliorer les caractéristiques des minigranules élaborées. Enfin, le système d'extrusion dôme présente la zone de robustesse la plus importante par rapport aux deux autres systèmes : pour ce système, sur la quasi-totalité de la surface expérimentale, la variation de la quantité d'eau a un impact plus ou moins important sur les différentes réponses mais celles-ci restent dans les spécifications.

Il semble que les conditions de sphéronisation fixées pour tous les essais (2 min, 800 rpm) soient plus adaptées pour l'extrusion dôme. Les systèmes d'extrusion radial et frontal semblent en effet nécessiter un temps et/ou vitesse de sphéronisation plus important(s) pour permettre d'obtenir des minigranules de bonne qualité. Les résultats obtenus sont également caractéristiques d'une formule donnée (PA₁ très soluble, 36%) qui est assez favorable, puisqu'elle a permis de réaliser tous les essais avec des variations importantes en termes de

quantités d'eau et de vitesse d'extrusion. L'étude de deux actifs de solubilités différentes à des concentrations différentes permettrait de comparer les différents systèmes d'extrusion de manière plus critique.

Un deuxième plan d'expériences a donc été construit sur le même équipement à échelle du laboratoire (paragraphe 3) afin d'étudier l'influence de la formulation (solubilité et concentration en actif) et des conditions de sphéronisation (vitesse et temps) sur la qualité des minigranules pour les trois systèmes d'extrusion, dans le but de comparer les trois systèmes d'extrusion en termes de robustesse (face à différentes formulations) et de flexibilité (face à différentes conditions de sphéronisation).

La deuxième partie de l'étude à échelle du laboratoire, combinée aux résultats de cette première partie, devraient permettre de sélectionner le système d'extrusion le plus favorable.

3. Influence de la formulation et des conditions de sphéronisation

3.1. Introduction / Essais préliminaires

Les essais préliminaires ont pour objectif de fixer les valeurs minimum et maximum pour chaque paramètre testé (solubilité de l'actif, concentration en actif, vitesse et temps de sphéronisation) et de déterminer une valeur pour chaque paramètre fixe (temps et vitesse de mouillage/granulation, vitesse d'extrusion, charge du plateau de sphéronisation, temps de séchage,...). Les valeurs des différents paramètres fixes sont présentées dans le paragraphe 3.2.

Les valeurs des différentes variables ont été déterminées sur la base des résultats du premier plan d'expériences (paragraphe 2), qui a montré que la formule utilisée (36% PA₁) ne montrait pas suffisamment de différences, et que le temps et/ou la vitesse de sphéronisation étaient peut-être trop faibles pour deux des systèmes (radial et frontal).

Pour cette étude, deux actifs PA₁ et PA₂ ont été choisis pour leurs différences en termes de solubilité dans l'eau (respectivement 1250 g/L et 8 g/L), et pour être testés à des concentrations de 20, 36 et 52 % dans le mélange à sec. Le PA₁ correspond à l'actif étudié dans la première partie de l'étude à échelle du laboratoire (paragraphe 2) et le PA₂ correspond à la théophylline monohydrate.

L'objectif principal des essais préliminaires est de déterminer la quantité d'eau optimale pour chacune des six formulations.

Comme pour l'étude précédente, les valeurs limites des quantités d'eau ont été déterminées en combinant deux approches : le suivi de l'évolution du couple en fonction de la quantité d'eau ajoutée dans le mélange dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®], et la faisabilité des étapes de granulation, d'extrusion (pour les trois systèmes) et de sphéronisation pour les différentes quantités d'eau testées.

L'évolution du couple dans le mélangeur-malaxeur Aoustin[®] en fonction de la quantité d'eau pour les différentes formulations est reportée sur la figure 2- 14.

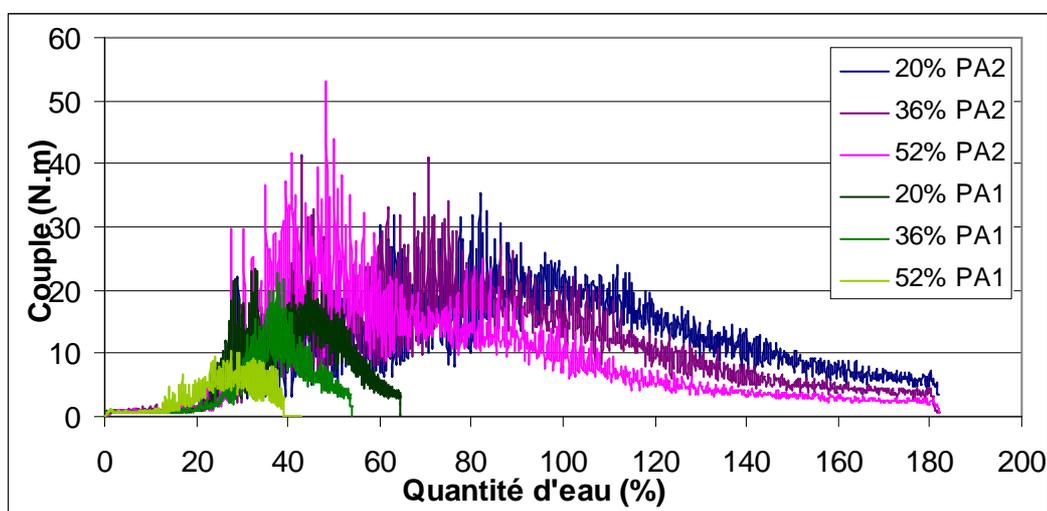


Figure 2- 14 : Evolution du couple (N.m) en fonction de la quantité d'eau (%) ajoutée aux différents mélanges PA / Avicel PH101[®] dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®].

Ces graphes ont permis d'orienter dans un premier temps les valeurs des quantités d'eau à tester. Après étude de la faisabilité et des résultats des étapes d'extrusion et de sphéronisation pour différentes quantités d'eau testées, il est apparu que mise à part la formule contenant 36% de PA1, les autres mélanges n'autorisaient que très peu de variations de la quantité d'eau (autour de 1 ou 2 %) pour obtenir des minigranules de bonne qualité.

La quantité d'eau nécessaire pour chaque formulation, c'est à dire la quantité d'eau donnant le meilleur rendement de minigranules de bonne qualité, est présentée pour chaque formulation sur la figure 2- 15. La quantité d'eau optimale trouvée pour un mélange composé uniquement de cellulose microcristalline est également indiquée sur la figure.

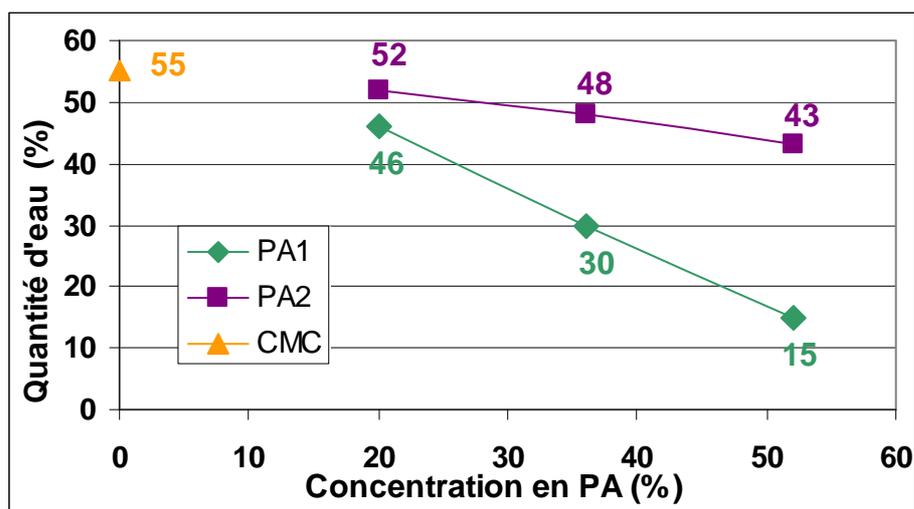


Figure 2- 15 : Evolution de la quantité d'eau optimale en fonction de la solubilité et de la concentration en actif.

La valeur de la quantité d'eau pour laquelle des minigranules de bonne qualité peuvent être formées est dépendante de la solubilité de l'actif et de sa concentration : la teneur en eau optimale diminue quand la solubilité dans l'eau et la concentration de l'actif augmentent. Plus la fraction insoluble (ici la CMC et / ou une partie du PA₂) est importante, plus la quantité d'eau nécessaire pour obtenir le même ratio liquide / solide pour un mouillage, une extrusion et une sphéronisation correctes augmente. Cela a également été observé par d'autres auteurs, pour des molécules actives comme pour des excipients [Lustig-Gustafsson, 1999 ; Sousa, 2002 ; Rahman, 1991 ; Schmidt, 1997]. Pour le PA₂ faiblement soluble, la quantité d'eau optimisée n'a pas montré de différences importantes pour différentes concentrations, puisque ses propriétés sont proches des propriétés de la CMC en termes de solubilité, par comparaison avec le PA₁ très soluble.

L'évolution du couple en fonction du temps, pour les différentes quantités d'eau fixées pour chaque formule, est reportée sur la figure 2- 16. L'évolution du couple en fonction du temps, pour un mélange composé uniquement de cellulose microcristalline, est également indiquée sur le graphe.

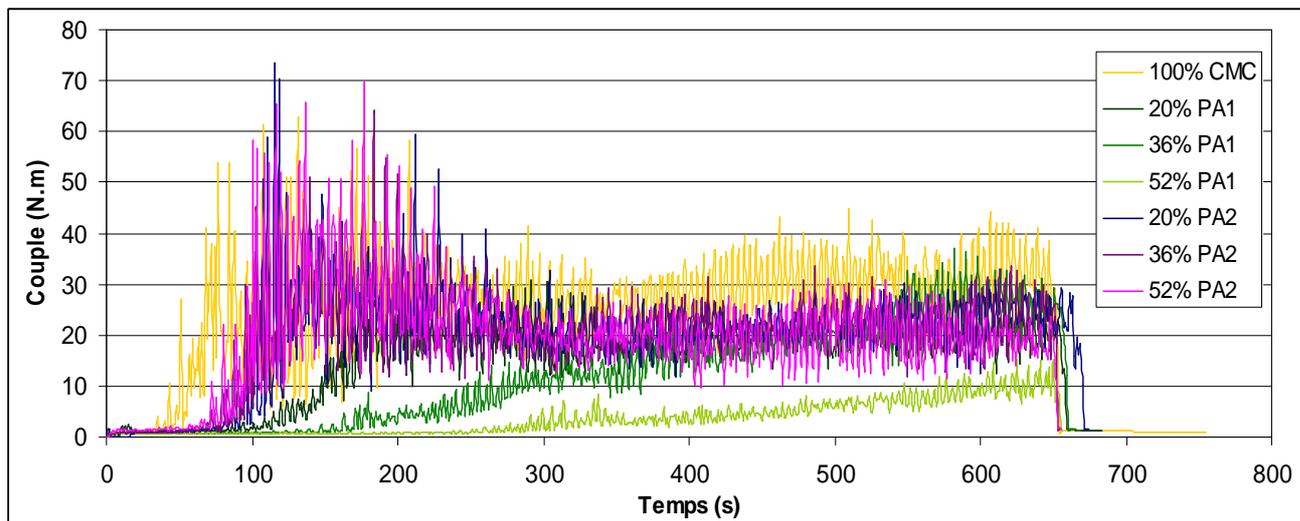


Figure 2- 16 : Evolution du couple en fonction du temps, pour différentes quantités d'eau ajoutées au mélange PA₁ / Avicel PH101[®] (36/64% m/m) dans un mélangeur-malaxeur Aoustin[®].

Les mélanges contenant le PA₂ peu soluble aux trois concentrations (20, 36 et 52%), et le mélange contenant 20% du PA₁ présentent des évolutions du couple en fonction du temps proches de celle de la CMC. Ces formules nécessitent en effet une quantité d'eau relativement importante (entre 43 à 52%, 55% pour la CMC), comparées aux formules contenant 36 et 52% de PA₁. Le temps de mouillage et de granulation étant identiques pour toutes les formules (respectivement 5 et 6 min), l'eau est introduite plus rapidement pour les formules contenant une grande quantité d'eau, ce qui explique les différentes évolutions du couple.

Les essais préliminaires ont également permis de déterminer les limites du domaine expérimental pour les paramètres de sphéronisation, fixées à [800-1200] rpm pour la vitesse de sphéronisation, et [2-4] minutes pour le temps de sphéronisation.

3.2. A comparison of three extrusion systems - Part II: Influence of formulation and spheronization conditions on pellet properties.

Published in Pharmaceutical Technology North America, 35 (6), 56-61(2011).

Abstract

Three different systems of single-screw extrusion (radial, dome and axial) were compared using binary formulations (microcrystalline cellulose and active material) for their suitability of producing pellets for different formulations and spheronization conditions. Two drug substances of high and low solubility in water were retained at different concentrations as formulation variables. Different spheronization speeds and spheronization times were tested for each extrusion system. The productivity of the process was followed by the extrusion rate and yield. Pellets were characterized by their size and shape, and by their structural and mechanical properties. A response surface design of experiments was built to evaluate the influence of the different variables and their interactions on each response for the different extrusion systems, and to select the type of extrusion which provides the best results in term of productivity, pellets quality, and process robustness and flexibility. The experimental design showed high differences between the three extrusion systems. Axial system presented the best results in terms of pellets yield, mechanical properties and roughness, and dome system gave the best results in terms of process productivity and pellets circularity. Despite of the worst results for the different responses, radial system presented the best results in terms of process robustness and flexibility.

Keywords:

Design of experiments, single-screw extrusion, spheronization, pellets.

3.2.1. Introduction

In the first part of the current study, the influence of water quantity and extrusion speed was investigated for a highly soluble drug product at a fixed concentration in the formula. A design of experiments underlined significant differences between the three extrusion systems [Désiré, 2011a]. This article will continue to compare radial, dome, and axial single-screw extruders in terms of process and pellet quality. This article specifically will investigate the influence of formulation and spheronization variables on process and pellet properties by using a response surface design of experiments, a powerful statistic tool allowing a rational study of the experimental parameters and enhanced process comprehension.

The influence of formulation and spheronization conditions on product properties has been widely described in the literature. Numerous authors have shown the impact of excipient and drug substance properties (e.g., solubility, particle size) or content on the extrusion process and/or pellet quality for one kind of extrusion system, as a ram [Lustig-Gustafsson, 1999; Tomer, 2001a ; Tomer, 2002 ; Sousa, 2002 ; Chatchawalsaisin, 2005 ; Lutchman, 2005], a

cylinder [Costa, 2004], a basket [Baert, 1994 ; Hileman, 1993b], a roll [Alvarez, 2003 ; Gandhi, 2005] or a single-screw [Rahman, 1991 ; Nürnberg, 1999b ; Galland, 2007 ; Galland, 2008] extruder. Other authors have underlined the effect of spheronization time or speed on pellet properties for one system of extrusion, as a ram [Lutchman, 2005 ; Pinto, 2006], a basket [Hileman, 1993b ; Hellen, 1993a/b/c ; Juppo, 1997], a roll [Sinha, 2007], a single-screw [Sonaglio, 1995 ; Galland, 2005b ; Galland, 2007 ; Galand, 2008 ; Hamedelniei, 2010] or a twin -screw [Häring, 2003] extruder. These studies show that formulation and spheronization variables allow improved comparison of extrusion systems by providing complementary information about their efficiency under different conditions. Other authors have compared the extrusion of different formula under constant spheronization conditions [Baert, 1992 ; Baert, 1993b ; Schmidt, 1997 Nürnberg, 1999b ; Thoma, 1998a/b; Sonaglio, 1997a], the effect of different spheronization conditions on pellet quality for different extrusion systems for the same formulation [Schmidt, 1998 ; Newton, 1995a], and other combinations of conditions to evaluate the extrusion process for axial and radial extruders [Sonaglio, 1997b ; Le Doeuff, 1992].

The research here fully compares the dome extruder with other systems using a design-of-experiments approach to enable full analysis and good process understanding. Three single-screw extrusion systems (radial, dome, and axial) are compared for their capacity to produce good quality pellets of various drug concentrations and solubility, under different spheronization speeds and times. The study analyzes the results against each other, introducing the notions of robustness and flexibility.

3.2.2. Materials and methods

3.2.2.1. Raw materials

Pellets were prepared from a binary mixture of a drug substance (DS) and microcrystalline cellulose (MCC). Two drug substances, DS1 and DS2 supplied by Pierre Fabre Research Institute, were tested. DS1 corresponded to the antidepressant drug product studied in Part I of the study, and DS2 corresponded to the monohydrate theophylline. The drugs were chosen for their different solubility in water (1250 g/L for DS1 and 8 g/L for DS2). MCC (Avicel PH101), supplied by FMC Biopolymer, is insoluble in water. Three ratios of DS to MCC were tested for both drug substances: 20:80, 36:64, and 52:48 (% w/w). Purified water was used as liquid

binder. The optimal water quantity used for each of the six formulations was determined by preliminary experiments and was found to be dependant on drug solubility and concentration. The optimal water level decreased with water solubility and increased concentration of the drug. This effect has been observed before for drugs and excipients [Lustig-Gustafsson, 1999 ; Sousa, 2002 ; Schmidt, 1997 ; Rahman, 1991].

3.2.2.2. Experimental design and pellet preparation

Pellets were prepared according to the manufacturing conditions described in Part I of the study (1). A response surface design of experiments was built with Design Expert software, version 7.0.1.0 (Stat-Ease). The mathematical model targeted for each response studied was a quadratic model with first-order interactions. Five factors were studied: drug solubility in water (g/L), drug concentration (%), extrusion system, spheronization speed (rpm), and spheronization time (min). To analyze the results, the drug solubility and the extruder system were included as qualitative factors, whereas the others were considered as continuous factors. DS1 and DS2 were both tested at concentrations of 20, 36, and 52%. Spheronization speed was tested at 800, 1000, and 1200 rpm. Spheronization time was tested at 2, 3, and 4 min. These intervals were determined by preliminary trials, beyond these limits, it was difficult to obtain acceptable pellets. All other experimental conditions were constant. The extrusion speed was 40 rpm.

The design of experiments was built as a set of six Box–Behnken designs, each corresponding to one combination of two qualitative factors (i.e., drug solubility and extrusion system). For each of these six designs, three replicates of the central point (level 0, i.e., 36% of drug substance, 1000 rpm of spheronization speed, and 3 min of spheronization time) were run (see Figure 2- 17). The whole experimental design included a total of 96 (6×16) experiments.

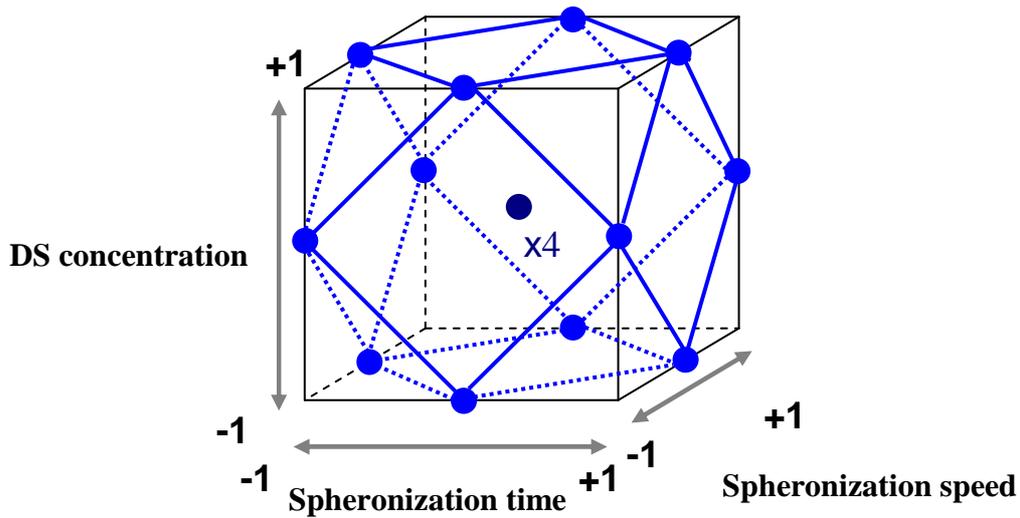


Figure 2- 17: Factor levels of the experimental design for each qualitative combination.

Figure 2- 18 summarizes factors and responses selected for the global design of experiments.

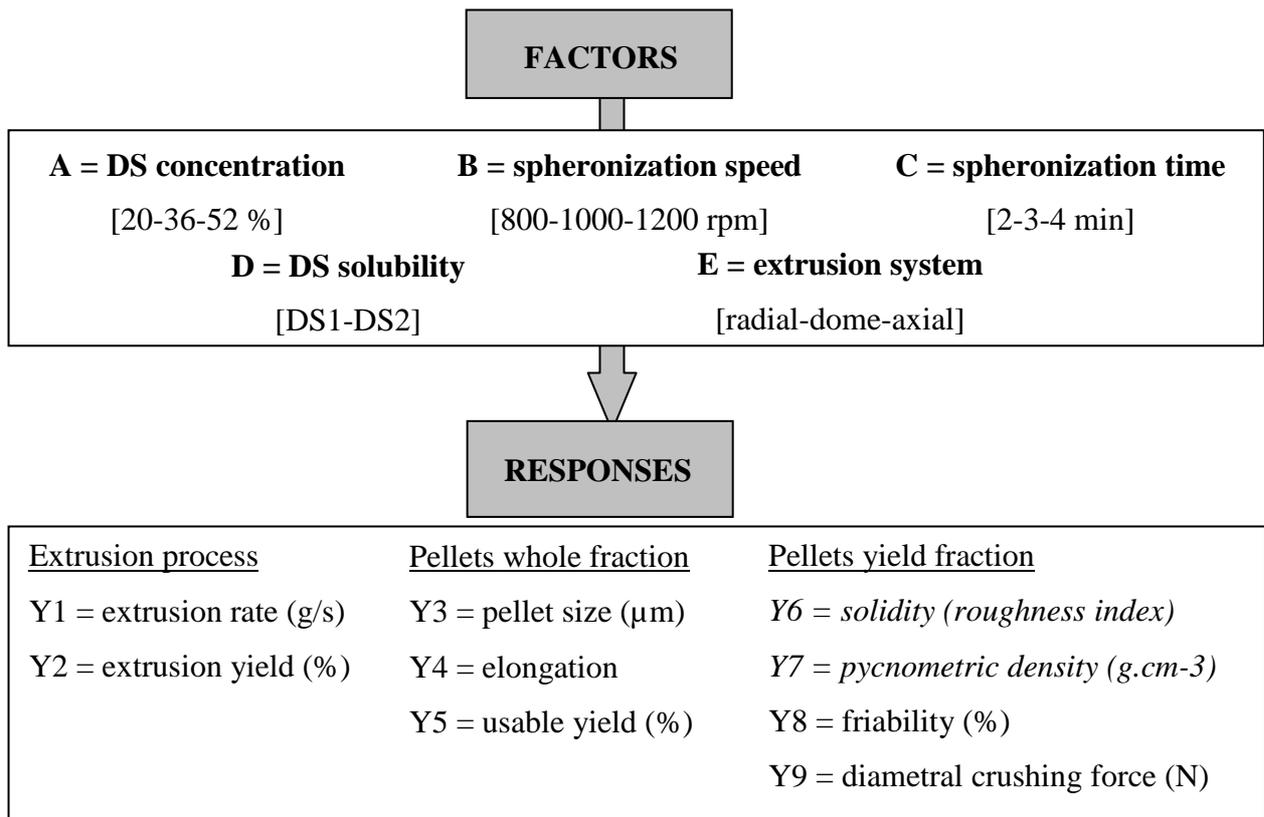


Figure 2- 18: Factors and responses of experimental design.

3.2.2.3. Characterizations

Responses specific to this part of the study, shown in italics in Figure 2- 18, are described below. All other responses are described in Part I of the study [Désiré, 2011a]. Pellet dispersion could not be analyzed because the design of experiments was inadequate for the model for this response.

Roughness

Roughness analysis of the pellet yield fraction was assessed by measuring solidity factor using a Morphologi G2 (Malvern Instruments). Analysis was carried out on around 300 pellets from the usable yield fraction. Solidity factor (S) was calculated according to the formula: $S = A \div (A+B)$ in which, A is pellet area and A+B is the area enclosed by the convex hull (A+B). High solidity is desirable because it corresponds to low roughness; rough pellets may generate fines or have poor flow characteristics. Surface roughness of the pellets is also an important characteristic when considering eventual coating or compression into tablets.

Pycnometric density

Pycnometric density of pellets, D_{pycno} ($\text{g}\cdot\text{cm}^3$), was determined using a helium pycnometer (Accupyc 1330, Micromeritics Instrument) Samples were degassed under 6.5 Pa vacuum (VacPrep 061, Micromeritics Instrument) for two days at about 25 °C. Measurements were performed using a 10 cm^3 cell, and repeated until the value stabilized. The mean pycnometric density was calculated from the final three stabilized data points.

3.2.3. Results

3.2.3.1. Design of experiments interpretation

The mathematical model generated for each response Y was a quadratic model with first-order interactions, built according to the following equation:

$$Y = a_0 + a_i X_i + a_j X_j + a_{ij} X_i X_j + a_{ii} X_i^2 + a_{jj} X_j^2 + \dots + \varepsilon \quad [\text{Eq. 1}].$$

in which X_i and X_j represent the levels of the factors; a_0 is the intercept representing the mean of the measured response data; and a_i and a_j , a_{ii} and a_{jj} , and a_{ij} correspond to the coefficients of

first-order terms, the coefficients of second-order quadratic terms, and the coefficient of second-order interaction terms, respectively. The coefficient corresponding to a factor or interaction shows its importance on the studied response. The symbol ε represents pure error. For the multilevel categoric factors presenting more than two levels (i.e., factor E), the software calculates two coefficients, E(1) and E(2), of the difference between the overall average and the high and low levels, respectively. To simplify the design-of-experiments interpretation, the coefficients of second-order quadratic terms were not presented in this study. The coefficient values were expressed in coded units to compare their relative effect to that of the others.

Analysis of variance (ANOVA) was performed to determine the significance of the model. A probability value lower than 0.05 was considered significant. A probability value greater than 0.10 was regarded as not significant. The effects of factors and main interactions between the factors, deduced from the analysis of the experimental design, are summarized with bar graphs on Figure 2- 19. The red bars correspond to the factors that significantly influenced the response Y_x .

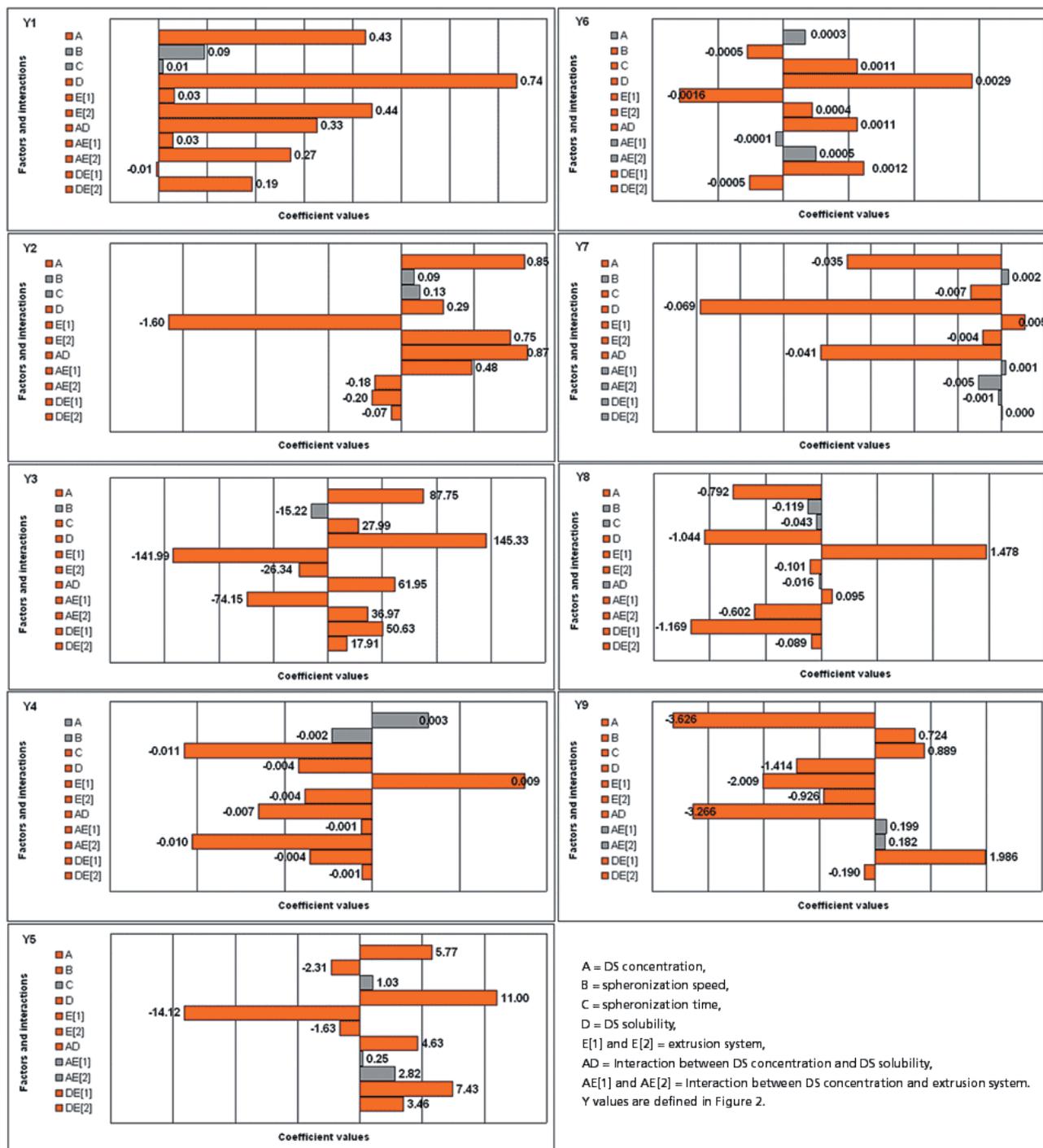


Figure 2- 19: Effects of factors and main interactions on various responses.

3.2.3.2. Influence of formulation

As deduced from the analysis of the experimental design (see Figure 2- 19), the drug substance solubility (*D*) and concentration (*A*) had significant influence on all the responses except pellet elongation and roughness index for the drug concentration. Some of these effects can be explained by the different water quantities required for different formulations.

Decreases in drug concentration and solubility both led to a lower extrusion rate and yield. The corresponding water quantity increase should nevertheless facilitate extrusion by an extrusion force decrease due to a lubricant effect [Désiré, 2011a ; Lustig-Gustafsson, 1999 ; Sousa, 2002 ; Baert, 1993b ; Baert, 1994 ; Tomer, 2001a ; Jerwanska, 1995 ; Sonaglio, 1997a ; Kleinebudde, 1993a ; Nürnberg, 1995]. The observed effect is more likely linked to raw materials properties and facilities to extrude than to associated water quantities. Decreases in drug concentration and solubility also decreased pellet size and the usable yield fraction, and increased true density, friability, and hardness. The drug-solubility decrease also increased pellet elongation and rugosity by decreasing the solidity index. These effects can be explained by the corresponding water quantity increase. Many authors reported that water evaporation from wet pellets during the oven-drying step caused a mechanical shrinkage phenomenon [Galland, 2007 ; Bashawoldu, 2004 ; Song, 2006 ; Perez, 2002 ; Sousa, 1996 ; Berggren, 2001a/b ; Kleinebudde, 1994a]. Shrinkage proportional to the water-quantity increase led to a particle size reduction (and thus a decrease in usable yield fraction), a decrease in circularity decrease, a roughness increase and subsequent friability increase by attrition, and densification leading to an increase in hardness.

Drug concentration and solubility thus had a similar influence on the responses, including an important effect on drug solubility. Except for pellet friability, an interaction between the two formulation variables was observed for all the responses. Some authors also indicated an interaction between the two formulation variables and observed higher impact of drug solubility on the different responses, because it led to greater differences between the corresponding water quantities than for DS concentration [Tomer, 2001a ; Tomer, 2002]. Moreover, drug concentration had more influence for the highly soluble drug, where large changes in water quantity are required for different concentrations, than for the poorly soluble drug, where water quantities remain very similar.

3.2.3.3. Influence of the extrusion system

The extrusion system had a significant effect on all responses. Significant interactions between the extrusion system and drug substance solubility and concentration and their effect on the responses necessitated that formulations were analyzed as distinct designs of experiments. This method enabled identification of the extruder type that gave the best results in terms of process and pellet quality, according to the formula (see Table 2- XII).

Table 2- XII: Analysis of the influence of extrusion system on responses to drug substance solubility and concentration.

Response	DS1				DS2			
	DS proportion (%)			Global effect	DS proportion (%)			Global effect
	20	36	52		20	36	52	
Y₁	NS	D>R>A	D>R>A	D>R>A	NS	NS	A>R>D	D>A>>R
Y₂	A>D>R	A>D>>R	A>D>>R	A>D>R	NS	A>D>R	NS	D~R>A
Y₃	NS	A>>D>R	A>D>>R	A>D>R	NS	A>D>R	NS	A>D>R
Y₄	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=A>D
Y₅	A>D>R	D>A>R	D>R>>A	NS	A>>D>R	A>D>R	NS	A>D>R
Y₆	NS	A>D>R	NS	A>D>R	A>D>R	A~D>R	A~D>R	A~D>R
Y₇	R>D>A	NS	A>R>D	A>R>D	NS	NS	NS	R>>D>A
Y₈	NS	NS	NS	R>D>A	R>D>A	R>D>A	R>D>A	R>D>A
Y₉	NS	NS	R>A>D	A>R>D	NS	A>D>R	NS	A>D>R

R is radial system; D is dome system; A is axial system.

NS means no significant effect of the extrusion system on the considered response.

Effect of one particular extrusion system: superior (>), inferior (<), highly superior (>>), highly inferior (<<), equivalent (=) or closed (~) to the other extrusion systems, on the considered response.

Y values are defined in figure 2- 18.

For example, in the formulation constituting 36% DS1, the dome system had the highest extrusion rate, and the axial system had the lowest extrusion rate. Analysis of the extrusion system influence showed different results according to the formulation tested. The extrusion systems presented more significant differences for DS2 than for DS1 on pellet properties. Overall, the axial system presented the best results in terms of pellet yield, mechanical properties, and roughness, followed by the dome system for productivity and pellet circularity. The radial system produced the worst results irrespective of the formulation.

3.2.3.4. Influence of spheronization conditions

The design of experiments showed a significant effect of spheronization speed and time on some pellet characteristics, as shown on Figure 2- 19. An increase in spheronization speed influenced the pellet usable yield fraction, roughness index, and hardness, whereas

spheronization time influenced pellet size, elongation, roughness index, true density, and hardness. Both factors increased pellet hardness to the same degree, as observed previously [Häring, 2003 ; Bataille, 1990b ; Ligarski, 1991 ; Bataille, 1993]. This result most likely can be explained by pellet densification caused by the pellet water migration during spheronization, which decreases pellet porosity after drying [Juppo, 1997]. An increase in spheronization speed decreased the usable yield fraction, probably because of the phenomenon of attrition linked to increases in rugosity [Sonaglio, 1997b ; Baert, 1993]. On the other hand, as reported by other authors, spheronization time increased pellet size and quality by improving pellet roundness and decreasing pellet rugosity [Häring, 2003 ; Baert, 1993b ; Newton, 1995a ; Pinto, 2006 ; Sinha, 2007 ; Umprayn, 1999 ; Le Doeuff, 1992]. Nevertheless, spheronization time decreased the pycnometric density, which can be explained by pores closing on the surface during spheronization, thus creating internal porosity.

3.2.4. Discussion

The ideal extrusion system gives the best results in terms of productivity and pellet quality, but also has the least influence on those same properties when the formula used changes (i.e., robustness), and allows pellet properties to be adjusted or improved with spheronization variables (i.e., flexibility). The extruders were analyzed as distinct designs of experiments (see Table 2- XIII) to study the significant effects of other factors in order to assess which extruder presented the best robustness and flexibility.

Table 2- XIII: The effect of formulation and spheronization variables on responses.

Response	Effect of factors															
	Radial system				Dome system				Axial system				Global effect			
	(A)	(D)	(B)	(C)	(A)	(D)	(B)	(C)	(A)	(D)	(B)	(C)	(A)	(D)	(B)	(C)
Y ₁	↗	↗			↗	↗			↗	↗			↗	↗		
Y ₂	↗	NS			↗	↗			↗	↗			↗	↗		
Y ₃	NS	↗	NS	NS	↘	↗	NS	↗	↗	↗	NS	NS	↗	↗	NS	↗
Y ₄	NS	↘	NS	↘	NS	↘	NS	NS	NS	↘	NS	NS	NS	↘	NS	↘
Y ₅	NS	↗	NS	NS	↗	↗	↘	NS	↘	↘	NS	NS	↗	↗	↘	NS
Y ₆	NS	↗	NS	↗	NS	↗	NS	↗	NS	↗	NS	↗	NS	↗	↘	↗
Y ₇	↘	↘	NS	↘	↘	↘	NS	↘	↘	↘	NS	NS	↘	↘	NS	↘
Y ₈	NS	↘	↘	NS	↘	↘	NS	NS	NS	NS	NS	NS	↘	↘	NS	NS
Y ₉	↘	NS	↗	NS	↘	↘	NS	NS	↘	↘	NS	NS	↘	↘	↗	↗

(A) is DS concentration; (D) is DS solubility; (B) is spheronization speed; (C) is spheronization time.

NS means not significant effect of the factor on the response.

↗ means the value of the response significantly increases with increase in the factor.

↘ means the value of the response significantly decreases with increase in the factor.

Y values are defined in figure 2- 18.

3.2.4.1. Robustness study

A non significant effect of an extrusion system when the formulation changed confirmed extruder robustness. For example, an increase in DS concentration caused an increase or decrease in pellet size for axial and dome extrusion respectively but had no significant effect for the radial system, which, therefore, is the most robust (see Table 2- XIII). The influence of DS solubility and DS concentration was also extrusion system dependent. In the radial system, DS solubility had no significant effect on extrusion yield or pellet hardness, and DS concentration showed no significant effect on pellet size, circularity, yield, roughness or friability. In the dome system, DS concentration had no significant influence on pellet circularity or roughness, whereas DS solubility had significant effect on all responses. In the axial system, DS solubility had no significant influence on pellet friability, and DS concentration showed no significant effect on pellet circularity, roughness or friability. The influence of DS solubility and concentration was significant for all the other cases. The radial

system, therefore, was the most robust formulation variability (particularly in terms of pellet size).

3.2.4.2. Flexibility study

A significant effect of the extrusion system when spheronization conditions changed confirmed extruder flexibility. For example, an increase in spheronization time increased pellet size in the dome system but had no significant effect in the other systems, which showed the dome system to be the most flexible (see Table 2- XIII). The influence of spheronization time and speed also depended on extrusion system. In the radial system, spheronization speed affected mechanical pellet properties (e.g., friability and hardness), whereas spheronization time influenced roundness, roughness, and true density. In the dome system, spheronization speed had a significant effect on usable yield, and spheronization time influenced pellet size, roughness and true density. In the axial system, spheronization time affected pellet roughness. Overall, the radial and dome systems were more flexible. The dome system presented good flexibility, notably on pellet size when spheronization time varied. In the axial system, changes in spheronization parameters did not compensate for bad pellets properties. Other authors have also concluded that the type of extruder influenced pellet characteristics and that axial extruders were more difficult to use because of their lower flexibility [Le Doeuff, 1992].

The conclusions of robustness and flexibility studies, combined with the quality study described previously identified the ideal extrusion system at lab scale [Tomer, 2001a ; Tomer, 2002]. The extruder systems that presented the best results for each of the three approaches are highlighted in Table 2-XIV.

Table 2- XIV: Identification of ideal extrusion system in terms of quality, robustness, and flexibility.

	Quality study <i>(analysis by drug substance solubility)</i> <i><u>Good product characteristics</u></i>		Robustness study <i>(analysis by extrusion system, influence of formulation variables)</i> <i><u>No significant effect</u></i>		Flexibility study <i>(analysis by extrusion system, influence of spheronization variables)</i> <i><u>Significant effect</u></i>	
Responses	DS1	DS2	(A)	(C)	(B)	(C)
Y₁	D>R>A	D>A>>R	/	/	/	/
Y₂	A>D>R	D~R>A	/	R	/	/
Y₃	A>D>R	A>D>R	R+++	/	/	D+++
Y₄	NS	R=A>D	R-D-A	/	/	R
Y₅	NS	A>D>R	R	/	D	/
Y₆	A>D>R	A~D>R	R-D-A	/	/	R-D-A
Y₇	A>R>D	R>>D>A	/	/	/	R-D
Y₈	R>D>A	R>D>A	R	A	R	/
Y₉	A>R>D	A>D>R	/	R	R	/
<u>Overall best system</u>	Axial / Dome		Radial		Radial / Dome	

(A) is DS concentration; (D) is DS solubility; (B) is spheronization speed; (C) is spheronization time.

R is radial system; D is dome system; A is axial system.

Y values are defined in figure 2- 18.

Regardless of spheronization parameter levels, the axial system presented the best results in terms of mechanical pellet properties and roughness, but disappointing results for process robustness and flexibility. The dome system showed the best results in terms of productivity, pellet morphology, and process flexibility, but disappointing results for process robustness. Despite the worst results in terms of process and pellet properties, the radial system presented good results for process robustness and flexibility (see Table 2- XIV).

3.2.5. Conclusion

The objective of this study was to identify critical parameters and to select the extruder that gives the best results in terms of productivity and pellet characteristics (product quality), the one that shows the least influence on these same properties when the formulation changes (robustness), and the one that allows the adjustment of spheronization variables to improve pellet properties (flexibility).

In spite of good pellet quality results, the axial extruder seems to be the most difficult to use because of its lack of flexibility. Perfect knowledge of the initial wet mass composition and plasticity is required because its results depend on formulation. The pellet manufacturing ability of the radial extruder is not heavily influenced by the formulation, and adjustment of spheronization variables control pellet properties. For the formulations and process variables studied, the design of experiments identified the radial system as the easiest to use because of its higher robustness and flexibility—two important requirements for the development and scale-up of formulation by extrusion–spheronization. The final part of this work will validate these results at industrial scale.

3.3. Compléments

3.3.1. Cinétiques de dissolution

Les cinétiques de dissolution ($n=3$) ont été réalisées dans 1000 mL d'eau distillée à 37°C, en utilisant l'appareil à pales Sotax AT7 Smart (Sotax, Suisse) couplé à la détection UV en ligne (UV/Vis Spectrometer Lambda 2, Perkin Elmer, USA), avec une vitesse de rotation des pales fixée à 40 rpm. Les échantillons ont été prélevés toutes les minutes pendant 30 minutes, puis toutes les 5 minutes pendant 7 heures. La concentration de l'actif a été mesurée par détection UV à une longueur d'onde de 220 nm pour le PA₁, et de 272 nm pour le PA₂.

Les cinétiques de dissolution sont exprimées comme le pourcentage de la quantité cumulée de l'actif libéré (%) en fonction du temps (min). Les résultats obtenus ont été modélisés grâce à la fonction de distribution de Rosin, Rammler, Sperling, Benett et Weibull (R.R.S.B.W.) ou

fonction de Weibull (décrite dans le paragraphe 2.3.1.3), afin de déterminer la valeur du TW80 (min), retenu comme paramètre caractéristique des cinétiques de dissolution.

L'étude a montré que l'augmentation de la solubilité de l'actif dans l'eau augmentait la vitesse de libération de l'actif, comme indiqué sur la figure 2- 20 pour des mélanges PA/CMC (36/64%) à quantités d'eau optimisées.

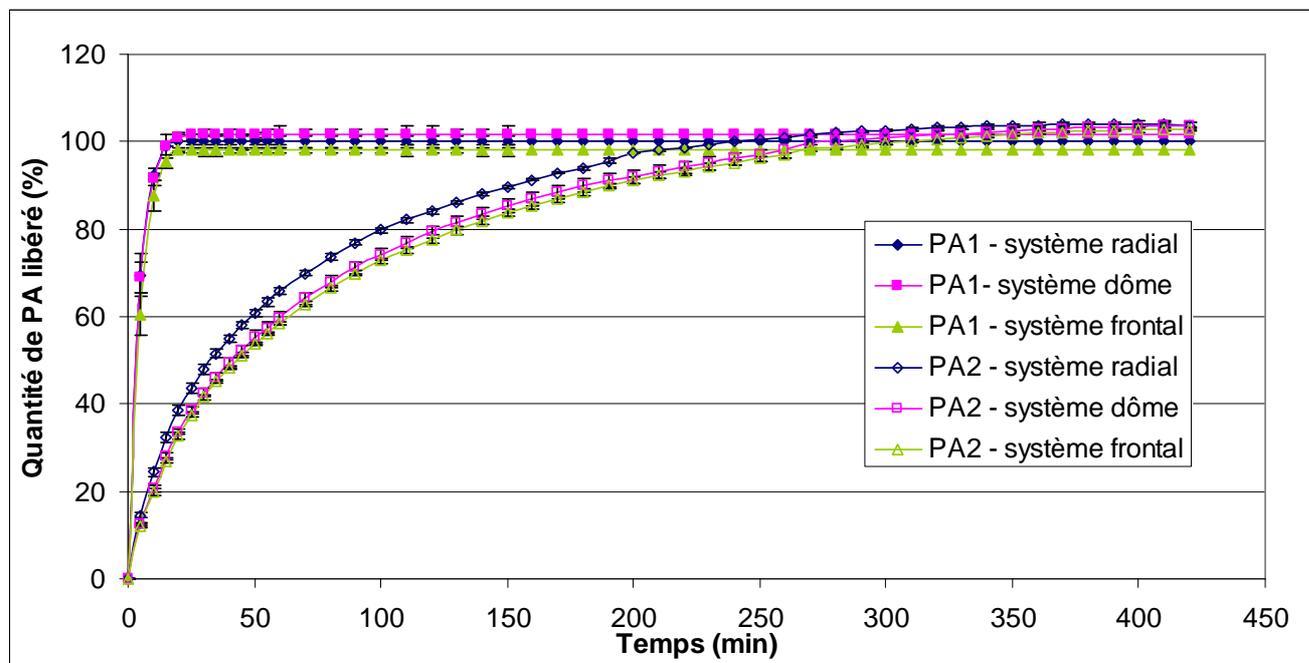


Figure 2- 20 : Profils de dissolution pour des minigranules contenant 36% de PA, pour différentes solubilités du PA et systèmes d'extrusion.

Ces études ont par ailleurs montré que le PA très soluble (PA₁) était libéré trop rapidement pour souligner des différences ou un effet significatif des différents facteurs sur les paramètres de dissolution. Pour cette étude, les cinétiques de dissolution ont ainsi été réalisées seulement sur les minigranules élaborées avec le PA peu soluble (PA₂).

L'analyse globale du plan d'expériences pour le PA₂ a montré des différences significatives pour la réponse TW80. Seuls les facteurs ayant un impact significatif sur la réponse sont indiqués dans l'équation ci-dessous.

$$Y_{TW80} = 1,97 - 0,59A + 0,24B - 0,2E[1] + 0,057E[2] - 0,17AB + 0,13AE[1] - 0,020AE[2] \quad (F = 2,06, R^2 = 0,92).$$

(A = concentration du PA ; B = vitesse de sphéronisation, C = temps de sphéronisation, E = système d'extrusion).

La libération de l'actif est plus rapide lorsque la concentration (et la solubilité) de celui-ci augmentent, cet effet étant plus lié à la relation dose-effet qu'aux caractéristiques des minigranules liées au rétrécissement lors du séchage : en effet, des auteurs ont montré que phénomène de rétrécissement était presque totalement réversible lors du contact des minigranules avec le milieu de dissolution, via un phénomène de gonflement [Kleinebudde, 1994b]. L'augmentation de la vitesse de sphéronisation ralentit significativement la libération du PA₂, certainement grâce à une densification plus importante des minigranules. Le temps de sphéronisation n'a aucun effet sur le temps de dissolution de l'actif. Enfin, pour le PA₂, l'analyse du plan d'expériences indique que le passage de l'extrusion radiale à l'extrusion frontale permet de ralentir significativement la libération de l'actif, mais pour de faibles concentrations en actif seulement (20%).

3.3.2. Recherche d'une zone de robustesse par optimisation graphique (robustesse globale)

Les spécifications attendues pour les différentes réponses sont les mêmes que celles présentées dans le paragraphe 2.3.2.3.

Pour chaque système d'extrusion, une optimisation graphique a été réalisée afin de déterminer la zone de l'espace expérimental où les différentes réponses restent dans les spécifications lorsque la solubilité de l'actif, la concentration de l'actif, la vitesse de sphéronisation et le temps de sphéronisation varient.

L'optimisation graphique permet d'étudier la zone de robustesse de chaque extrudeur lorsque deux facteurs continus varient. L'étude comprenant un facteur discret (solubilité de l'actif) et trois facteurs continus (concentration de l'actif, vitesse et temps de sphéronisation), l'analyse a du être découpée en plusieurs optimisations graphiques. Pour simplifier l'étude, seuls certains résultats l'optimisation graphique sont présentés, sélectionnés sur les bases des résultats de l'analyse du plan d'expériences (paragraphe 3.2.). Les résultats ont montré que le temps de sphéronisation avait plus d'impact que la vitesse de sphéronisation sur les caractéristiques des minigranules, et que l'augmentation de la vitesse de sphéronisation pouvait avoir un impact négatif sur la qualité du produit. L'optimisation graphique est donc présentée ici pour chaque type d'extrudeur, pour chacun des deux actifs, à une vitesse de sphéronisation de 800 rpm ;

c'est donc la variation de la concentration en actif et du temps de sphéronisation qui a été étudiée pour déterminer la zone de robustesse de chaque combinaison.

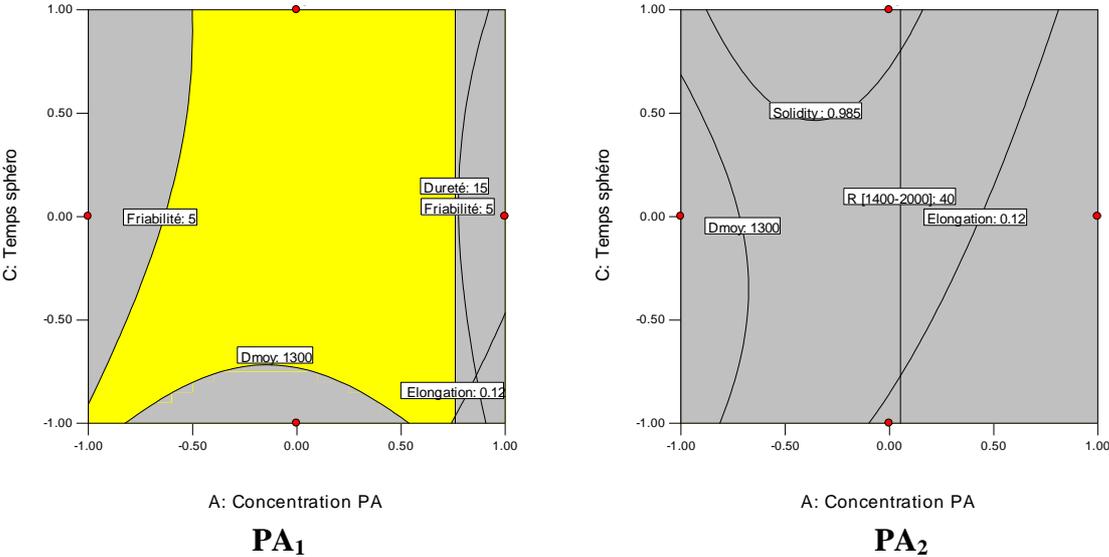


Figure 2- 21: Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système radial.

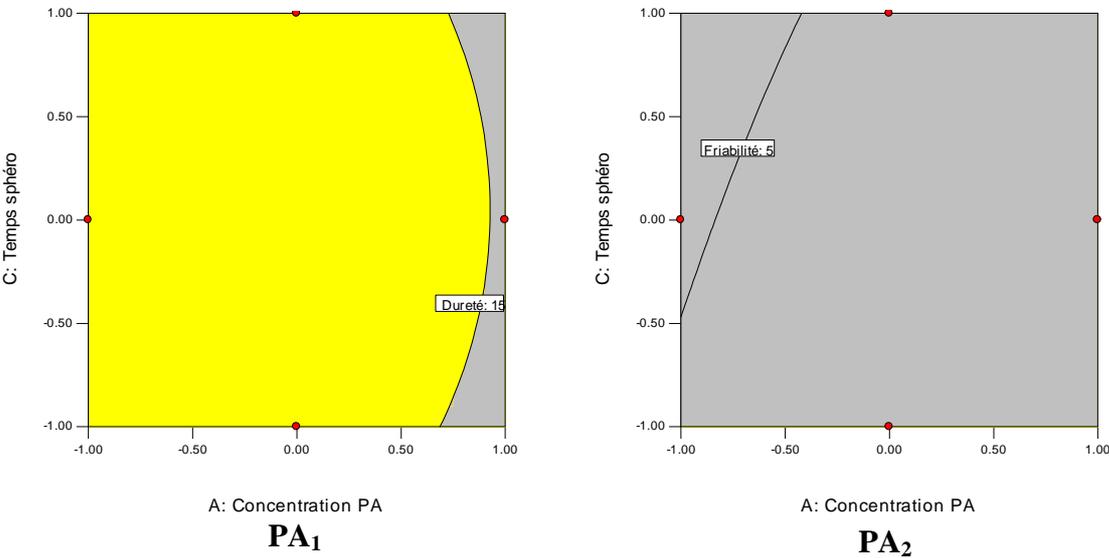


Figure 2- 22.: Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système dôme.

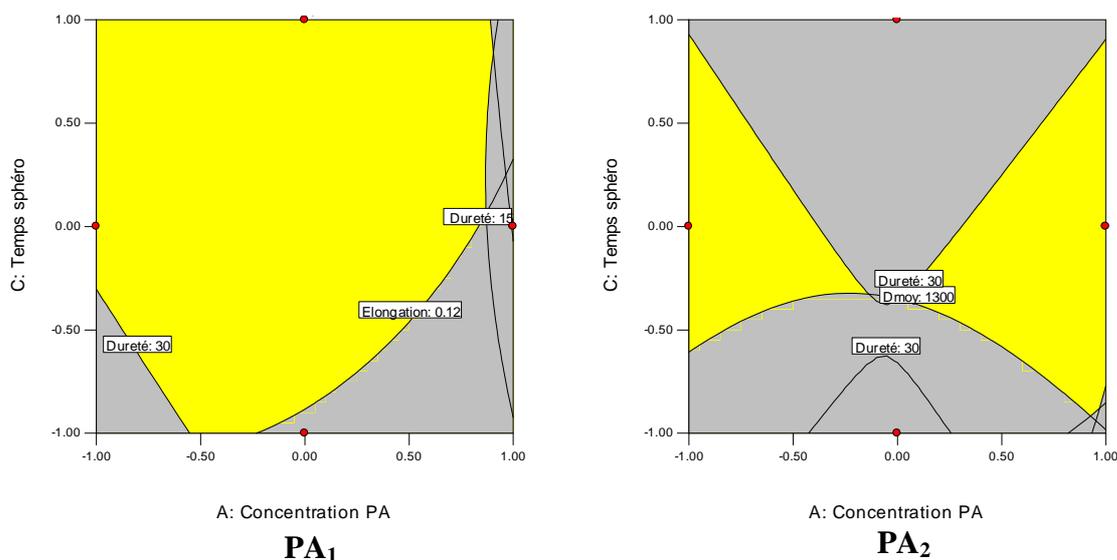


Figure 2- 23 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système frontal.

Les trois systèmes d’extrusion présentent une zone de robustesse importante pour le PA très soluble.

Pour les spécifications données, seule l’extrusion frontale présente une zone où les réponses restent dans les spécifications lorsque la solubilité, la concentration en actif et le temps de sphéronisation changent. Si les deux autres systèmes présentent une zone de robustesse correcte pour le PA₁, avec le PA₂ aucune zone de l’espace expérimental ne leur permet de rester dans les spécifications données lorsque la concentration en actif et le temps de sphéronisation évoluent.

3.4. Conclusion

Les conclusions des différentes approches étudiées dans cette seconde partie de l’étude à l’échelle du laboratoire sont reportées dans le tableau 2- XV.

Tableau 2- XV : Conclusions des différentes approches du plan d'expériences II.

	Approches étudiées			
	<u>Qualité</u>	<u>Robustesse</u>	<u>Flexibilité</u>	<u>Robustesse globale</u>
Variables étudiées	-Système d'extrusion	-Solubilité PA -Concentration PA	-Vitesse de sphéronisation -Temps de sphéronisation	- Solubilité PA -Concentration PA -Temps de sphéronisation
Systeme d'extrusion « optimal »	Frontal (Dôme)	Radial	Radial Dôme	Frontal

Cette deuxième étude expérimentale à échelle du laboratoire a permis de mettre en évidence des différences entre les différents systèmes d'extrusion, grâce à l'utilisation de formules très différentes en termes de solubilité et de concentration en actif. En effet, l'actif peu soluble a permis de relever plus de différences entre les trois systèmes. L'extrusion frontale a permis d'obtenir des minigranules de meilleure qualité en termes de propriétés de surface et de propriétés mécaniques, par rapport aux autres systèmes. L'extrusion dôme a permis d'élaborer des minigranules les plus sphériques, pour l'actif peu soluble. Malgré des caractéristiques les moins performantes en termes de qualité des minigranules, par rapport aux autres systèmes, le système radial a montré la meilleure robustesse lorsque la formule change (en particulier, la variation de la concentration en actif n'a pas d'impact sur la taille des minigranules) et une bonne flexibilité lorsque les conditions de sphéronisation varient (en particulier, le temps de sphéronisation permet d'améliorer la sphéricité, et la vitesse de sphéronisation permet de modifier les propriétés mécaniques des minigranules). Le système dôme a également montré une bonne flexibilité, puisqu'avec ce système la taille des minigranules peut être modifiée avec le temps de sphéronisation. Enfin, le système d'extrusion frontal présente la zone de robustesse la plus importante par rapport aux deux autres systèmes (où la zone de robustesse est inexistante pour l'actif peu soluble), lorsque la formule et le temps de sphéronisation changent.

4. Discussion

Les conclusions des différentes approches étudiées dans les deux parties de l'étude à l'échelle du laboratoire sont reportées dans le tableau 2- XVI.

Tableau 2- XVI : Conclusions des différentes approches à échelle du laboratoire (plans d'expériences I et II).

	Approches étudiées plan I			
	<u>Qualité</u>	<u>Robustesse</u>	<u>Flexibilité</u>	<u>Robustesse globale</u>
Variables étudiées	-Système d'extrusion	Non applicable	-Quantité d'eau (-Vitesse d'extrusion)	-Quantité d'eau (-Vitesse d'extrusion)
Système d'extrusion « optimal »	Dôme Frontal	/	Radial	Dôme
	Approches étudiées plan II			
	<u>Qualité</u>	<u>Robustesse</u>	<u>Flexibilité</u>	<u>Robustesse globale</u>
Variables étudiées	-Système d'extrusion	-Solubilité PA -Concentration PA	-Vitesse de sphéronisation -Temps de sphéronisation	-Concentration PA -Temps de sphéronisation
Système d'extrusion « optimal »	Frontal (Dôme)	Radial	Radial Dôme	Frontal

L'étude de l'influence de la formulation et des paramètres opératoires a permis de mettre en évidence des paramètres critiques et des différences entre les trois systèmes d'extrusion. L'utilisation du PA peu soluble a permis de souligner plus de différences.

Plusieurs conclusions générales ressortent de cette étude à échelle du laboratoire. Globalement, l'extrudeur radial présente de bonnes qualités en termes de robustesse et de flexibilité, et les extrudeurs frontal et dôme montrent de bonnes propriétés en termes de qualité des minigranules et de robustesse globale.

Le choix de l'extrudeur dépend principalement des objectifs de son application à échelle industrielle. Il est bien sûr nécessaire que l'extrudeur fournisse des produits de qualité souhaitée. Pour une application industrielle respectant une démarche « *Quality by Design* », il est également intéressant que l'extrudeur présente une zone de robustesse importante pour les spécifications données face à des variations de formule ou de procédé. De plus, les laboratoires Pierre Fabre souhaitent pouvoir appliquer la technologie d'extrusion-sphéronisation à plusieurs projets, les capacités de l'extrudeur en termes de robustesse face à des changements de formule

sont donc importantes. Toutes ces approches sont donc essentielles pour le choix de l'extrudeur industriel. A échelle industrielle, la flexibilité de l'équipement est moins primordiale qu'à échelle du laboratoire, puisque les conditions opératoires doivent être fixes et robustes. La capacité de l'extrudeur à ne pas montrer d'impact (ou le moins possible) sur les propriétés des minigranules lors du changement d'échelle est également une qualité décisive, qui sera développée sous le terme de « transposabilité » lors de l'étude à échelle industrielle (chapitre 3).

Il est nécessaire de valider ces résultats à échelle industrielle, afin de sélectionner un système d'extrudeur pour acquisition.

Chapitre 3 : Etude de la faisabilité industrielle

1. Introduction et choix des paramètres de l'étude

La transposition du procédé d'extrusion-sphéronisation consiste à transposer distinctement les cinq étapes du processus : (1) mélange à sec, (2) granulation, (3) extrusion, (4) sphéronisation, et (5) séchage. L'étude des trois systèmes d'extrusion sur le même équipement est impossible (dans les conditions de notre étude) à échelle industrielle, puisque le fournisseur propose l'extrudeur industriel à vis TDG-80 de type dôme, ou l'extrudeur industriel à vis EXDCS-100 qui met à disposition sur un même équipement les technologies radiale et frontale. Ce dernier a été sélectionné afin de continuer la comparaison des deux systèmes d'extrusion ayant montré le plus de différences à échelle du laboratoire.

Le but de cette étude est de comparer la transposition de deux systèmes d'extrusion à vis à échelle industrielle, et d'identifier le type d'extrudeur donnant les meilleurs résultats. Les paramètres de l'étude à échelle industrielle ont été choisis sur la base des résultats des plans d'expériences réalisés à échelle du laboratoire. De la même façon que dans la deuxième partie de l'étude à échelle du laboratoire, deux principes actifs de solubilités différentes (PA_1 et PA_2) à des concentrations différentes (20, 36, 52%) sont retenus comme variables de formulation. Différents temps de sphéronisation sont testés.

Les expériences du plan d'expériences III pour l'échelle du laboratoire ont toutes été réalisées lors du plan d'expériences II (chapitre 2, partie 3). Ces expériences réalisées à échelle du laboratoire sont reproduites sur les systèmes d'extrusion à vis radial et frontal, à échelle industrielle. Un plan d'expériences sous forme de surface de réponse est construit pour évaluer l'influence des différentes variables et leurs interactions sur les différentes réponses. Le tableau 2- XVII regroupe les variables et les réponses testées pour le plan d'expériences III. Les réponses grisées sont les réponses présentées dans les paragraphes qui ont fait l'objet de publications. Comme pour la partie de l'étude à échelle du laboratoire, les cinétiques de libération de l'actif (TW80) sont étudiées à titre indicatif, puisque les minigranules sont destinées à être pelliculées.

Tableau 2- XVII : Variables et réponses étudiées pour le plan d'expériences réalisé à échelle industrielle.

PLAN D'EXPERIENCES « III »			
Variables		Réponses	
Formulation	- Solubilité de l'actif	Procédé	Débit d'extrusion (g/s)
			Rendement d'extrusion (%)
	-Concentration en actif (%)	Minigranules fraction totale	Diamètre médian (µm)
			Dispersion granulométrique
-Echelle	Elongation		
	Rendement [1400-2000] µm (%)		
Procédé	-Système d'extrusion	Minigranules fraction [1400-2000] µm	Masse volumique pycnométrique (g/cm ³)
			Rugosité
	Friabilité (%)		
	Résistance à l'écrasement (N)		
	TW80 (min)		
- Temps de sphéronisation (s)			

Le système d'extrusion idéal à échelle industrielle est celui qui donne les meilleurs résultats en termes de caractéristiques du procédé et des minigranules («qualité»), celui qui montre le moins d'impact sur le produit après transposition d'échelle (« transposabilité »), celui qui montre le moins d'influence sur ces mêmes propriétés lorsque la formule utilisée change («robustesse»), et celui qui permet d'adapter ou d'améliorer les propriétés des minigranules avec les conditions de sphéronisation («flexibilité»). La zone de robustesse (« robustesse globale ») de chaque système d'extrudeur est également étudiée, pour les spécifications données.

2. Transposition de deux systèmes d'extrusion à échelle pilote-industrielle

2.1. Introduction / Essais préliminaires

Les variables de l'étude à échelle industrielle sont les mêmes que pour le plan d'expériences II, sauf pour la vitesse de sphéronisation qui n'est plus retenue comme variable. Les variables de l'étude sont la solubilité de l'actif ($PA_1 - PA_2$), la concentration de l'actif (20 – 36 – 52) %, le système d'extrusion (radial – frontal), l'échelle (labo – industrielle) et le temps de sphéronisation (2-3-4) min. Tous les autres paramètres sont restés constants afin de faciliter la comparaison : les étapes en amont et en aval sont donc réalisées à l'échelle du laboratoire. L'étape de mouillage-granulation et les formules ne changeant pas entre les deux échelles, les essais réalisés à échelle industrielle ont repris les résultats des essais de mise au point (en termes de quantité d'eau optimale pour chaque formule) réalisés dans le paragraphe 3.1 du chapitre 2.

2.2. Extruder scale-up assessment in the process of extrusion-spheronization: comparison of radial and axial systems by a design of experiments approach.

Submitted in Drug Development and Industrial Pharmacy.

Keywords

Response surface, Screw extruder, Industrial scale, Quality by design, Robustness, Flexibility.

Abstract

The scale-up of the extrusion-spheronization process involves the separate scale-up of each of the five process steps: dry mixing, granulation, extrusion, spheronization, and drying. The aim of the study was to compare two systems of screw extrusion for their suitability of scaling-up, when formulation and spheronization variables changed. Two drug substances of high and low solubility in water were retained at different concentrations as formulation variables. Different spheronization times were tested. The productivity of the process was followed by the extrusion rate and yield. Pellets were characterized by their size and shape, and by their structural and mechanical properties. A response surface design of experiments was built to evaluate the influence of the different variables and their interactions on each response, and to select the type of extrusion which provides the best results, *i.e.* the one which gives the best results in terms of productivity and pellets characteristics (“quality”), the one which shows less impact on

the product after scale-up (“scalability”), the one which shows the less influence on these same properties when the formula used changes (“robustness”), and the one which allows the possibility to adjust or improve pellets properties with spheronization variables (“flexibility”). Axial system showed the best characteristics in terms of productivity and pellets quality for both lab and industrial scales, and the best scalability. Conversely to lab scale, at industrial scale, axial system presented the best robustness and a slightly better flexibility. Axial system thus appeared as the system the easiest scaled-up. Compared to lab scale, the conclusions observed at industrial scale were the same in terms of product quality, but different for robustness and flexibility, which confirmed the importance to test the two systems at industrial scale before the acquisition of the equipment.

2.2.1. Introduction

Scale-up, which predicts the transition from lab batch to pilot and then to industrial batches, is a fundamental step in the drug development. As a matter of fact, increasing the batch size may lead to a change of equipment, manufacturing site or process, and it is essential to evaluate the consequences of these changes [Hattami, 2001]. The objective, by scaling-up a lab process to industrial scale, is to check that the industrial process is feasible with or without process modifications (minimum as possible) and reproducible, to demonstrate that the product obtained at industrial scale is identical to the one elaborated at lab scale and also to demonstrate the formulation and process robustness when the batch size increases. Critical parameters must be identified for each manufacturing scale in order to fix the process limits.

Authors described different approaches for scaling-up a process to another scale: *i.* monitoring of one representative parameter; *ii.* search of scale-up dimensionless numbers that completely characterize the process to express geometric and dynamic similarities between two scales [Iyer, 2006 ; Leuenberger, 2001] ; *iii.* construction of experimental designs to establish models able to estimate the quality of the product when the process conditions are changed. The design of experiments approach is a powerful tool for optimisation and process scaling-up: it allows a rational study of experimental parameters influence on selected responses with a shorter experimentation time and an improved process comprehension [Lewis, 1999 ; Singh, 2005a]. It also provides assurance of quality after a scale-up operation by a “quality by design” approach, where all critical sources of variability are identified and explained, and where product quality can be accurately and reliably predicted over the design space established.

The scale-up of the extrusion-spheronization process involves the separate scale-up of each of the five process steps: dry mixing, granulation, extrusion, spheronization, and drying. This study focuses on the extrusion step scale-up. Among the different types of extruders on the market (screw-feed, gravity feed, ram extruders), this work is limited to screw-feed extruders, which can be classified in three categories according to the design of the screen: axial, dome and radial [Trivedi, 2007]. This study compares the scale-up of a lab mono-screw extruder to an industrial twin-screw extruder, for radial and axial systems. Because extrusion is a continuous process, the pilot devices correspond to industrial equipments, the batch size depending on the process time.

Previous studies compared three single-screw extrusion systems (radial, dome and axial) at lab scale to evaluate, with the help of designs of experiments, their suitability to provide good results in terms of product quality, when formulation and process parameters changed [Désiré, 2011a ; Désiré, 2011b]. Few other authors studied the comparative influence of radial and axial single-screw extruders at lab scale using different formulations, on the extrusion process characteristics [Le Doeuff, 1992 ; Sonaglio, 1997a], and on the final product quality [Le Doeuff, 1992 ; Sonaglio, 1997b ; Rabiskova, 2007b]. Only few authors realized studies at industrial scale on twin-screw extruders for extrusion-spheronization. Most of them used radial twin-screw extruders, either for a specific extrusion study [Shah, 1994 ; Shah, 1995; Martin, 2002], or for a global extrusion-spheronization study [Häring, 2003 ; Perez, 2002 ; Elbers, 1992]. Others used dome twin-screw extruder [Kanbe, 2007]. Axial twin-screw extruder was mentioned as being used for extrusion-spheronization in one study where the axial extruder was actually a system for wet granulation [Schmidt, 1997]. One patent detailed quite extensively the development of twin-screw extruder technology from axial extruders, through radial screen extruders, to dome extruders [Fujimoto, 1993]. No author studied the screw extrusion scale-up in the process of extrusion-spheronization.

The aim of the study is to compare radial and axial screw extrusion systems for their capacity to scale-up, and to study the influence of formulation (drug substance solubility and concentration) and process variables (spheronization time) between the two scales for the two extrusion systems. The other steps are kept at lab scale in order to focus on extrusion step scale-up. A response surface design of experiments is set up to underline the influence of the different variables and their interactions. The objective is to identify the type of extruder the best suited to scaling, *i.e* the one which gives the best results in terms of productivity and pellets characteristics (“product quality”), the one which shows less impact on the product after

scale-up (“scalability”), the one which shows the less influence on these same properties when the formula used changes (“robustness”), and the one which allows the possibility to adjust or improve pellets properties with spheronization variables (“flexibility”).

In addition to being unique by the fact that no other author has studied the scale-up of radial and axial screw systems, this study is original, because it provides a global vision of process scale-up by using a surface response design of experiments, responding to a quality by design approach. This study is also original by the fact that it analyzes the results by crossing them, introducing the notions of robustness, flexibility, and scalability.

2.2.2. Methods

2.2.2.1. Raw materials

Pellets were prepared from a binary mixture of a drug substance (DS) and microcrystalline cellulose (MCC). Two drug substances DS1 and DS2 supplied by Pierre Fabre Research Institute were tested, DS1 corresponding to an antidepressant, and DS2 corresponding to the theophylline. The two drug substances have been chosen for their different solubility in water (1250 g/L for DS1 and 8 g/L for DS2). MCC (Avicel[®] PH101), supplied by FMC Biopolymer (Philadelphia, USA), is insoluble in water. Three ratios of DS to MCC were tested for both drug substances: 20:80, 36:64 and 52:48 (% w/w).

Purified water was used as liquid binder, and was adjusted for the six different formulations. The optimal water quantity required for each of the six formulations, *i.e.* the percentage of water which gives the best yield of good quality pellets (% w/w in relation to the amount of the solid mass), was determined by preliminary experiments at lab scale. The value of water quantity for which pellets could be formed was found to be dependant on the drug solubility and its concentration. The optimal water amount at lab scale was found to decrease with DS solubility and concentration increase [Désiré, 2011b]. The water quantities used at industrial scale were those optimized at lab scale.

2.2.2.2. Description of the experimental design

A response surface design of experiments was built with Design Expert[®] software, version 7.0.1.0 (Stat-Ease, Minneapolis, USA). The mathematical model targeted for each response studied was a quadratic model with first-order interactions. Five factors were studied: drug solubility in water [DS1 – DS2] (g/L), drug concentration [20-36-52] (%), extrusion system [radial – axial], extruder scale [lab – pilot], and spheronization time [2-3-4] (min). To analyze the results, the drug solubility, the extruder system and the extruder scale were considered as qualitative factors, whereas drug concentration and spheronization time were continuous factors.

The design of experiments was built as a set of 8 designs, each corresponding to one combination of three qualitative factors. For each of these 8 designs, a response surface was built where DS concentration and spheronization time were tested, and three replicates of the central point were run (level 0, i.e. 36% of drug substance and 3 min of spheronization time). The same experiments were thus repeated for both DS solubility, on the two extrusion systems, at lab and industrial scales. The whole experimental design included a total of 64 (8x8) experiments. Figure 2-24 summarizes factors and responses selected for the global design of experiments. The responses associated are described in paragraph 2.2.2.4.

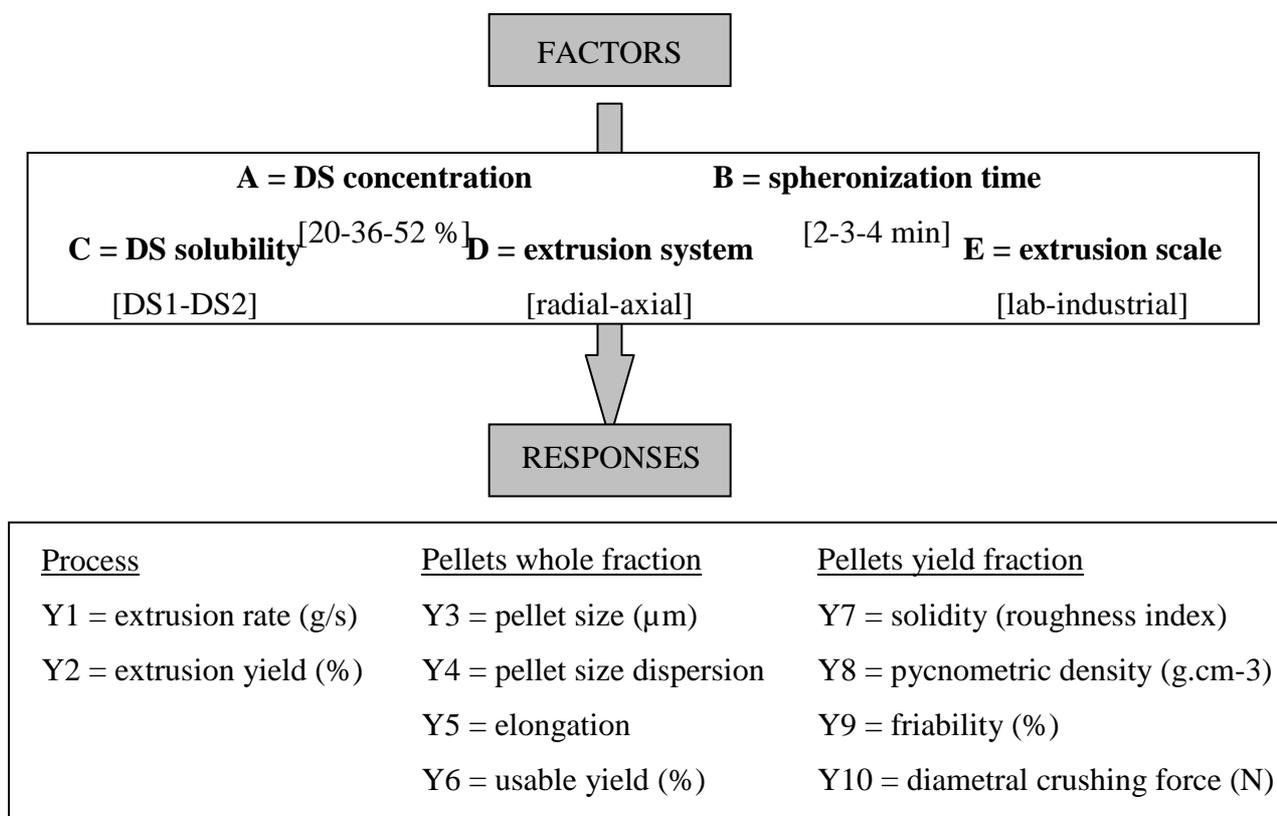


Figure 2- 24: Experimental design: factors and responses.

2.2.2.3. Pellets preparation

Process conditions were fixed according to the flow chart shown in Figure 2- 25. After dry blending of MCC and DS, wetting and granulation were performed in an Aoustin kneader (RPA Process, Nanterre, France). The water quantity was adjusted at lab scale according to the formula. The wet mass obtained was extruded with a lab MG-55 or an industrial EXDCS-100 extruder, both from FujiPaudal (The FitzPatrick Company Europe, Sint-Niklaas, Belgium), using the radial or the axial extrusion system. The extrudates were then spheronized in a spheronizer 250 (Caleva, Sturminster Newton, Dorset, UK) and the pellets obtained were dried in a drying oven (Heraeus, Hanau, Germany), and calibrated (Retsch GmbH, Haan, Germany) to obtain a [1400-2000] μm fraction.

MG-55 presents a single screw (160 x 55 mm), whereas EXDCS-100 presents two contra-rotatives screws (31.6 x 9.8 cm). For the extrusion step, whatever the extrusion system and scale, a screen die of 2 mm in diameter and a screw speed of 40 rpm were used to allow comparisons.

In the lab and industrial axial systems, a flat end-plate screen is placed in front of the one or two flat blades positioned to the end of the screw(s), so that the extrudates are ejected out of the screens at the end of the extruder. In the lab and industrial radial systems, two semi-cylindrical screens are placed along each side of the one or two counter rotating extruder head(s) positioned to the end of the screw(s), so that the extrudates are ejected perpendicular to the motion of the screw(s), each head consisting of a truncated cone with three attached blades. For both scales, the extrusion screen presents a 1- and 2-mm screen thickness, respectively for radial and axial system.

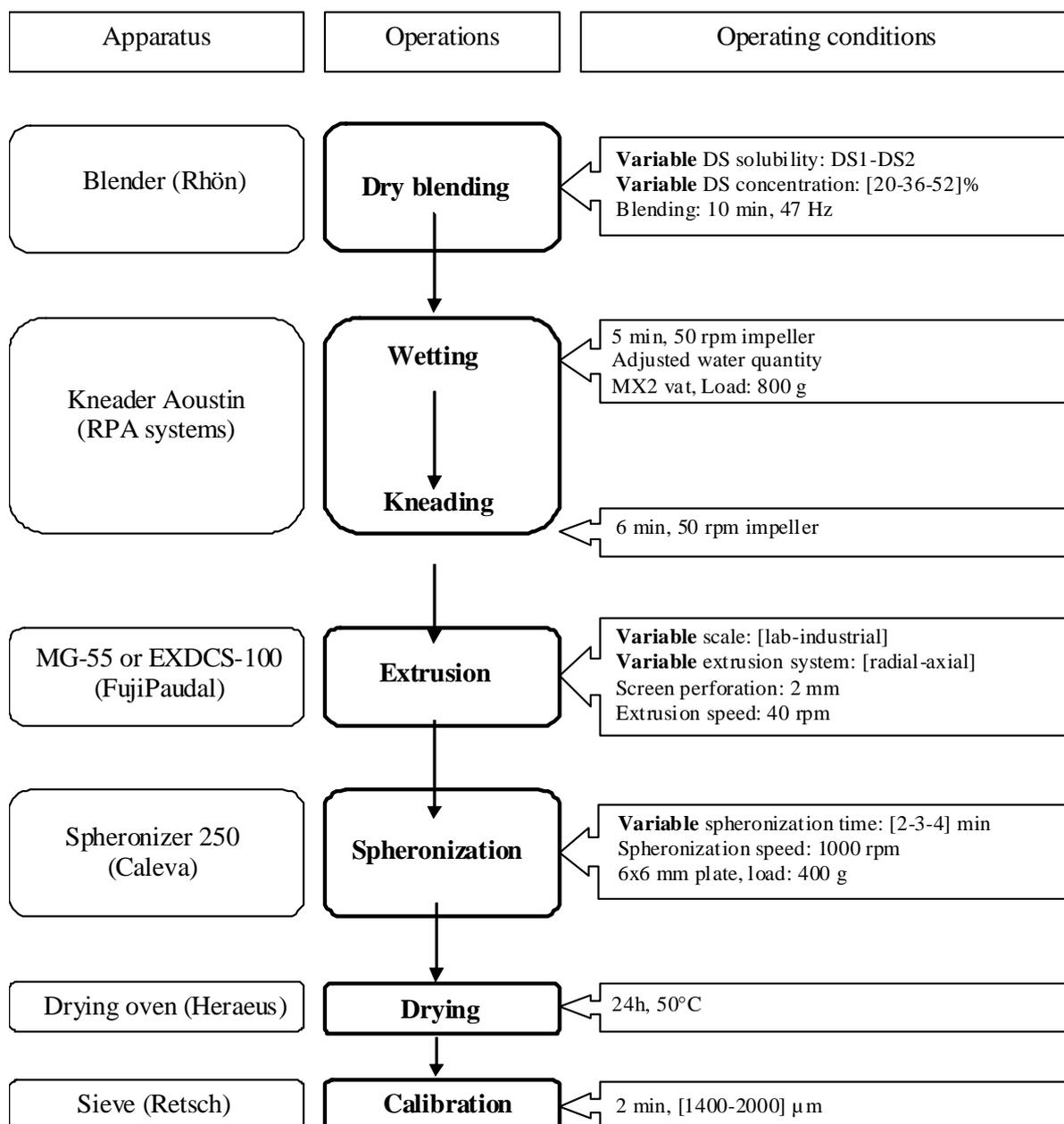


Figure 2- 25: Pellets elaboration flow chart.

2.2.2.4. Characterizations

The different responses, corresponding to the different characterizations, are reported in figure 2- 24.

i. Extrusion process

Extrusion rate and extrusion yield were studied in order to follow the productivity of each extruder system.

The extrusion rate R_E ($\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$) was calculated according to:

$$R_E (\text{g}\cdot\text{s}^{-1}) = M_E (\text{g}) / T_E (\text{s}) \text{ (Eq.1)},$$

where M_E corresponds to the mass of wet extrudates recovered at the end of the extrusion step, and T_E to the time necessary to extrude this mass.

The extrusion yield Y_E (%) was calculated according to:

$$Y_E (\%) = M_E (\text{g}) / M_{WM} (\text{g}) \times 100 \text{ (Eq.2)},$$

where M_{WM} and M_E correspond respectively to the mass of wet powder initially introduced in the extruder and to the mass of wet extrudates at the end of extrusion.

An extrusion rate and an extrusion yield are expected as high as possible to improve the productivity of the process.

ii. Pellets hole fraction

Size distribution

Particle size distribution of the pellets was determined with a laser diffractometer (Mastersizer 2000, Malvern Instruments, Malvern, UK), equipped with a dry powder dispersing system (Scirocco 2000), using a dispersion pressure of 1 bar, and by a microscopic method (Morphologi G2), described below. Particle size distributions were characterized by their volume median diameter ($d_{0.5}$, μm) and their pellet size dispersion (d_g).

For the design of experiments analysis, the volume median diameter $D[4-3]$ (μm) calculated by laser diffraction was used: a sieving of 2000 μm opening was realized before the measure, the pellets fraction over this size being then re-entered in the results. Pellets mean size must be inferior to the diameter of the extruder die diameter (2 mm) considering the densification and the water evaporation during the spheronization and the drying stages.

For the design of experiments analysis, the pellet size dispersion calculated by microscopy was used. The pellet size dispersion was calculated from $d_{0.5}$, $d_{0.1}$ and $d_{0.9}$, according to the following equation:

$$d_g = (d_{0.9} - d_{0.1}) / d_{0.5} \text{ (Eq.3)},$$

where $d_{0.1}$ and $d_{0.9}$ values are the particle diameters corresponding to respectively 10 % and 90 % of the cumulative distribution. Pellets size dispersion is required to be narrow as possible, which is expressed by a low d_g value (less than 3), to facilitate an eventual later coating or capsule-filling operation.

Morphology

The morphological analysis of pellets was performed by means of a particle-image analyzer (Morphologi G2, Malvern Instruments). Analysis was carried out on around 300 pellets. Pellets elongation (E) was calculated according to the formula:

$$E = 1 - (\text{width} / \text{length}) \text{ (Eq.4).}$$

Because the pellets eventually are filled into capsules, they should present good flow characteristics and be as spherical as possible. For a perfect disk, the value of the elongation factor equals 0. It is desirable to obtain pellets with the least elongation possible.

Usable yield

The pellets' whole fraction was sieved on 1400–2000- μm sieves (Retsch, Haan, Germany) for 2 min, at a frequency of 60 Hz with an amplitude of 1 mm. The 1400–2000- μm fraction of pellets was considered the usable fraction. The authors used this fraction for pellets characterizations to eliminate the effect of size on the pellets' mechanical properties. The usable yield had to be as high as possible.

iii. Pellet usable fraction

Roughness

Roughness analysis of the pellet yield fraction was assessed by measuring solidity factor using a Morphologi G2 (Malvern Instruments). Analysis was carried out on around 300 pellets from the usable yield fraction. Solidity factor (S) was calculated according to the formula:

$$S = A / (A+B) \text{ (Eq.5),}$$

in which, A is pellet area and A+B is the area enclosed by the convex hull (A+B). High solidity is desirable because it corresponds to low roughness; rough pellets may generate fines or have poor flow characteristics. Surface roughness of the pellets is also an important characteristic when considering eventual coating or compression into tablets.

Pycnometric density

Pycnometric density of pellets, D_{pycno} ($\text{g}\cdot\text{cm}^3$), was determined using a helium pycnometer (Accupyc 1330, Micromeritics Instrument) Samples were degassed under 6.5 Pa vacuum (VacPrep 061, Micromeritics Instrument) for two days at about 25 °C. Measurements were performed using a 10 cm^3 cell, and repeated until the value stabilized. The mean pycnometric density was calculated from the final three stabilized data points.

Friability

Friability $F(\%)$ was measured on approximately 20 g of pellets from the usable yield fraction, to which were added 40 g of 6-mm glass beads. After 30 min of blending in a 200-mL flask in a shaker–mixer (Turbula, GlenMills, Clifton, NJ) at 42 rpm, the mass retained on a 1400- μm sieve was weighed, and the friability $F(\%)$ was calculated according to the following equation:

$$F(\%) = [(M_i - M_f) / M_i] \times 100 \text{ (Eq.6)},$$

where M_i is the mass of granules before the test (i.e., 20 g) and M_f is the mass of granules retained by the sieve after the test. The test was performed in triplicate. The friability test showed the pellet surface's resistance to abrasion, which should be as high as possible to avoid abrasion during further processing.

Diametral crushing force

The resistance to crushing R (N) was tested on 20 pellets of the usable yield fraction with a durometer (Computest, Kraemer Elektronik, Darmstadt, Germany). The diametral crushing force measured indicates the mechanical robustness of the pellets. It should be as high as possible to avoid pellet breakage during further processing.

2.2.3. Results and discussion

2.2.3.1. Experiments feasibility

Pictures of extrusion step on the two extrusion systems at lab and industrial scales are presented in figure 2- 26.

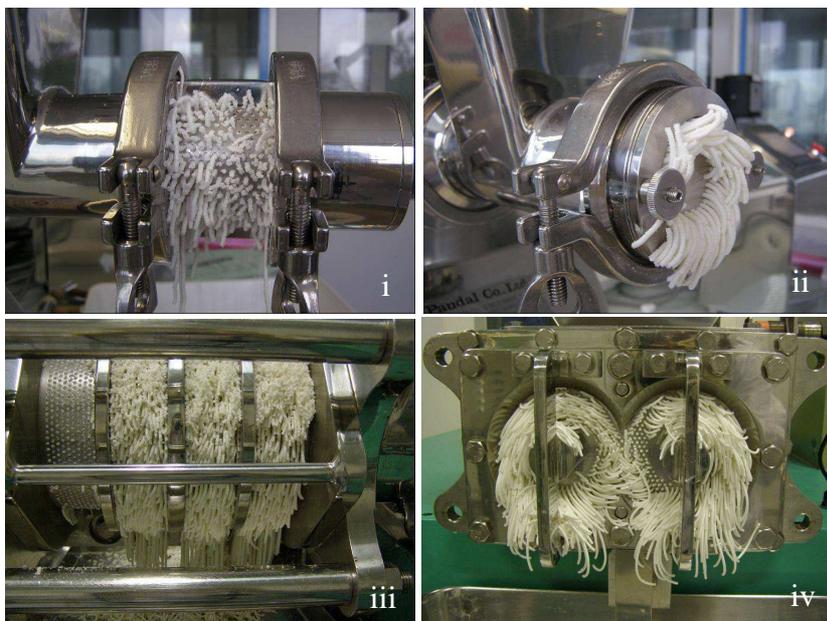


Figure 2- 26: Extrusion of the wet mass in the MG-55 lab system: i. radial, ii. axial, and in the EXDCS-100 industrial system: iii. radial, iv. axial.

For axial extrusion, all the experiments were feasible at industrial scale, using water quantities optimized at lab scale. No water readjustment was thus necessary after scale-up. For radial extrusion, using water quantities optimized at lab scale, experiments were not all feasible at industrial scale.

As a matter of fact, a dewatering phenomenon appeared for some batches at industrial scale for radial system, corresponding to the wet masses containing more than 40% of water. During the extrusion of wet mass, after a while more or less short according to the batches, the following steps appeared chronologically: i. extrusion rate decreased, ii. extrudates formed out were very wet, iii. water flowed along the screen (drainage), iv. extrusion stopped. In these cases, the extrudates recovered after the beginning of the phenomenon were not usable for the next spheronization steps.

This phenomenon can be explained by the low quantities of wet mass used in our work. The extrusion of a high quantity of product, as normally expected on an industrial extruder, should avoid the drainage phenomenon: as a matter of fact, in this case the wet mass should stay for less time in the device as pushed by the incoming product, thus decreasing the possibility of water migration.

2.2.3.2. Design of experiments interpretation

The mathematical model generated for each response Y was a quadratic model with first-order interactions, built according to the following equation:

$$Y = a_0 + a_i X_i + a_j X_j + a_{ij} X_i X_j + a_{ii} X_i^2 + a_{jj} X_j^2 + \dots + \varepsilon \text{ (Eq.7)},$$

in which X_i and X_j represent the levels of the factors; a_0 is the intercept representing the mean of the measured response data; and a_i and a_j , a_{ii} and a_{jj} , and a_{ij} correspond to the coefficients of first-order terms, the coefficients of second-order quadratic terms, and the coefficient of second-order interaction terms, respectively. The coefficient corresponding to a factor or interaction shows its importance on the studied response. The symbol ε represents pure error. To simplify the design of experiments interpretation, the coefficients of second-order quadratic terms were not presented in this study. The coefficient values were expressed in coded units in order to compare their relative effect to that of the others. Analysis of variance (ANOVA) was performed to determine the significance of the model. A term that had a probability value lower than 0.05 was considered significant. A probability value greater than 0.10 was regarded as not significant. The effects of factors and main interactions between the factors, deduced from the analysis of the experimental design are summarized with bar graphs on figure 2- 27. The red bars correspond to the factors that significantly influence the response Y_x .

No pellets could be formed for the batches which have shown a drainage phenomenon (4 batches): these batches were not included in the design of experiments. Nevertheless, this lack of data showed no impact on the design of experiments interpretation. The drainage phenomenon should nevertheless be kept in mind for the discussion.

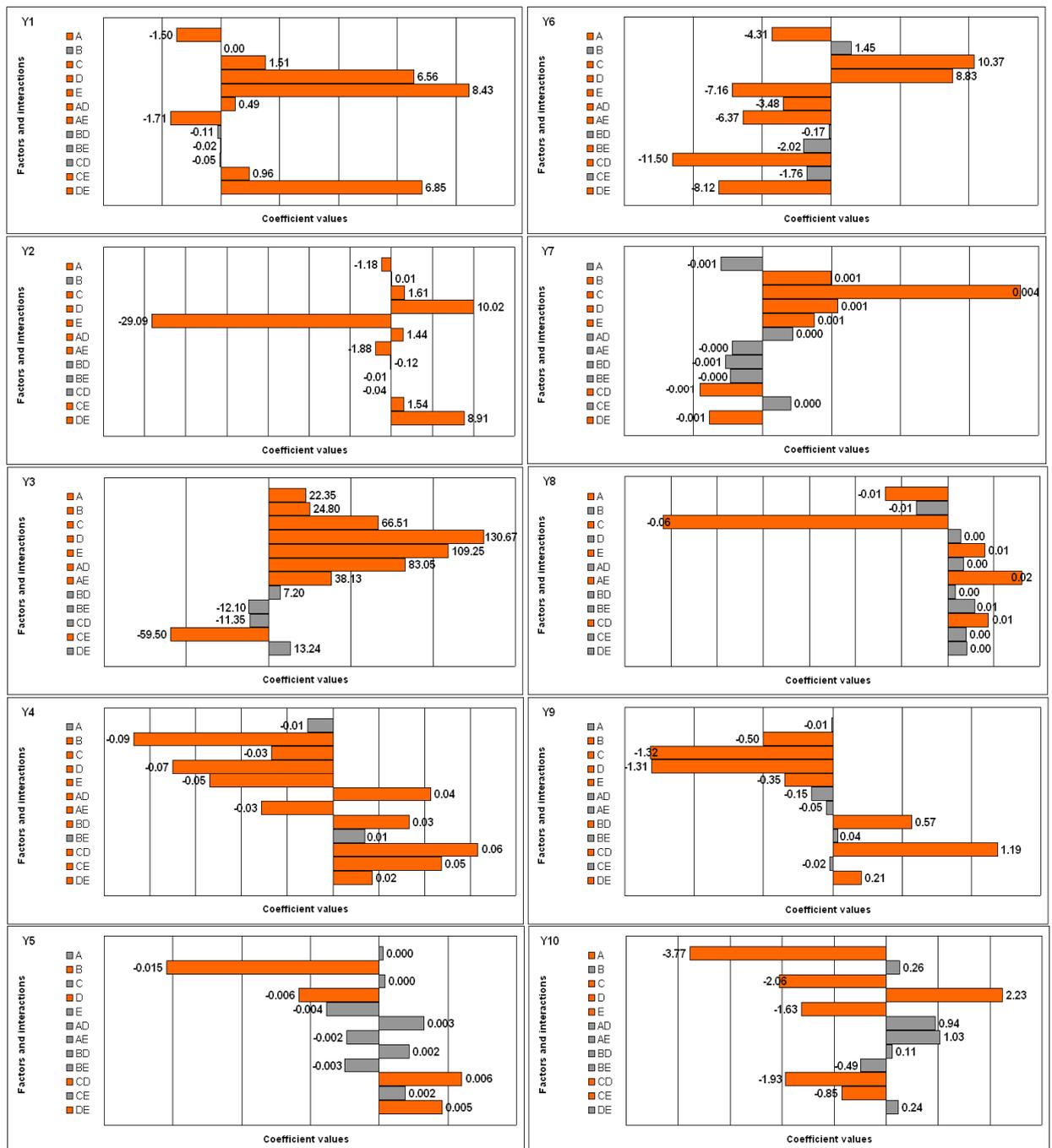


Figure 2-27: The effects of factors and main interactions on various responses Y_x .

A = DS concentration,

B = Spheronization time,

C = DS solubility,

D = Extrusion system,

E = Extrusion scale,

AD = Interaction between DS concentration and extrusion system,

AE = Interaction between DS concentration and extrusion scale,

BD = Interaction between spheronization time and extrusion system,

BE = Interaction between spheronization time and extrusion scale,

CD = Interaction between DS solubility and extrusion system,
CE = Interaction between DS solubility and extrusion scale,
DE = Interaction between extrusion system and extrusion scale.
Y values are defined in figure 2- 24.

2.2.3.3. Global analysis

Global analysis allowed identifying the significant factors and interactions on the different responses. It thus allowed studying the global influence of formulation and spheronization variables, and the global impact of extrusion system and scale-up, and their interactions, on productivity and pellets quality. It thus showed a global vision of the experimental design.

Formulation variables showed to have a significant impact on all the responses, excepted on pellets circularity. The influence of drug solubility and concentration on product characteristics are linked to the corresponding water quantity used, as described in a previous work [Désiré, 2011b]. Spheronization time increase showed a favourable effect on pellets morphology and mechanical properties (pellets dispersion, elongation, roughness and friability decrease) and increased pellets diameter.

The system of extrusion showed a significant impact on all the responses, excepted on the pellets pycnometric density. The extrusion scale showed a significant impact on all characteristics, excepted on pellets circularity. Moreover, in addition to the numerous interactions with formulation and spheronization variables, the design of experiments underlined interactions between extrusion system and scale for a majority of responses: this therefore requires a more detailed analyse.

The objective of the study is not to describe the influence of formulation and spheronisation variables on the different responses, but to use their variations to better compare the different extruder systems at different scales. The goal is to "stress" the manufacturing process, *i.e.* to vary the various parameters identified as critical to a certain limit of change and examine the results they provide on the different systems and scales.

The ideal pilot extrusion system is the one which gives the best results in terms of productivity and pellets characteristics ("quality"), the one which shows less impact on the product after scale-up ("scalability"), the one which shows the less influence on these same properties when the formula used changes ("robustness"), and the one which allows the possibility to adjust or

improve pellets properties with the spheronization variables change (“flexibility”). For that, the influence of the different variables was studied by analyzing (and crossing) the results according to the scale or/and the extrusion system, by detailing the global design of experiments into several designs.

2.2.3.4. Analysis by scale (“quality” study)

Analysis by scale (lab vs industrial scale) allowed identifying the extrusion system giving the best results in terms of productivity and pellets characteristics at industrial scale, compared to lab scale. The two different scales were analysed separately as two distinct designs of experiments (table 2- XVIII) in order to study the influence of the extrusion system (E) according to the scale. Analyse by scale also allowed studying the influence of formulation and spheronization variables according to the scale.

Table 2- XVIII: Detailed experimental design analysis by scale.

Influence of the radial to axial system change (i.e. influence of axial system by comparison with radial system): **no impact** ; **positive impact** ; **negative impact**

Responses	Lab scale				Industrial scale			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Y1	↗	NS	↗	↘	NS	NS	↗	↗
Y2	↗	NS	NS	↗	↘	NS	↗	↗
Y3	NS	↗	↗	↗	↗	NS	NS	↗
Y4	↗	↘	↘	↘	↘	↘	NS	↘
Y5	NS	↘	NS	↘	NS	↘	↗	NS
Y6	NS	NS	↗	↗	NS	NS	↗	NS
Y7	NS	↗	↗	↗	NS	↗	↗	NS
Y8	↘	↘	↘	NS	NS	NS	↘	↗
Y9	NS	NS	↘	↘	↘	NS	↘	↘
Y10	↘	NS	↘	↗	↘	NS	↘	↗

NS = not significant effect of the factor on the response.

↗ = the value of the response significantly increases with the factor (i.e. when the factor increases)

▼ = the value of the response significantly decreases with the factor (*i.e.* when the factor decreases).

A = DS concentration,

B = Spheronization time,

C = DS solubility,

D = Extrusion system,

Y values are defined in figure 2- 24.

For both lab and industrial scales, the extrusion system showed a significant influence on all responses, excepted on pellets pycnometric density at lab scale, and on pellets elongation, roughness and yield at industrial scale. Industrial scale thus showed a better robustness in terms of pellets morphology when the extrusion system changes, compared to lab scale.

For both lab and industrial scales, axial system showed the best characteristics in terms of productivity (excepted for extrusion rate at lab scale) and pellets quality. Axial system also produced pellets with higher diameter compared to radial system. These conclusions showed that in addition to the better robustness at industrial scale when extrusion system changes, the axial system identified at lab scale as the best one in term of product quality is refunded as the best one at industrial scale.

2.2.3.5. Analysis by extrusion system (“scalability” study)

Analysis by extrusion system (radial *vs* axial) allowed identifying the system the easiest scaled-up, *i.e.* the one which showed less impact on product characteristics after the scale-up. The two different extruder systems were analysed separately as two distinct designs of experiments (table 2- XIX) in order to study the significant impact of scale-up according to the extruder. Analyse by extrusion system also allowed studying the influence of formulation and spheronization variables according to the extrusion system.

Table 2- XIX: Detailed experimental design analysis by extrusion system.

Influence of the lab to industrial scale-up: no impact ; positive impact ; negative impact

Responses	Radial system				Axial system			
	A	B	C	E	A	B	C	E
Y1	↘	NS	↗	↗	NS	NS	NS	↗
Y2	↘	NS	↗	↘	NS	NS	↗	↘
Y3	↘	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
Y4	NS	↘	↘	↘	↗	↘	↗	↘
Y5	NS	↘	NS	NS	↗	↘	↗	↗
Y6	↗	NS	↗	NS	↘	NS	NS	↘
Y7	NS	↗	↗	↗	NS	NS	↗	NS
Y8	NS	NS	↘	NS	NS	NS	↘	↗
Y9	↘	NS	↘	↘	NS	NS	NS	NS
Y10	↘	NS	NS	↘	↘	NS	↘	↘

NS = not significant effect of the factor on the response.

↗ = the value of the response significantly increases with the factor (*i.e.* when the factor increases).

↘ = the value of the response significantly decreases with the factor (*i.e.* when the factor decreases).

A = DS concentration,

B = Spheronization time,

C = DS solubility,

E = Extrusion scale,

Y values are defined in figure 2-24.

For both extrusion systems, the scale-up had a favourable impact on extrusion rate, but a negative effect on extrusion yield (due to the humid mass quantities used at industrial scale closed to the extruder dead zone). For both extrusion systems, the scale-up led to a pellet size increase and hardness decrease, considered as unfavourable effects, because it needs to be readjust water quantity at industrial scale to produce pellets of similar size and hardness to those obtained at lab scale. The scale-up nevertheless led to an improved dispersion for both systems.

For radial system, scale-up showed no impact on pellet elongation, yield and density, and a favourable effect on pellet roughness and friability. For axial system, scale-up showed no

influence on pellet roughness and friability, a favourable impact on pellet density, but a negative effect on pellet circularity and yield. Considering these results, it appears that radial system showed a little lower impact after scale-up than axial system. Moreover, these results do not take into account that several experiments could not be reproduced at industrial scale, especially with formulations containing high water quantities, causing drainage problems. Considering that, it can be conclude that axial system is the easiest scaled-up in our work.

2.2.3.6. Analysis by scale and extrusion system (“robustness” and “flexibility” study)

Analyse by extrusion system and scale allowed to identify the kind of extruder which gave the best results in terms of process robustness and flexibility. The different extruders and scales were analysed separately as four distinct designs of experiments (table 2- XX) to study, for each combination, the significant effects of formulation and spheronization factors. The best system is the one which shows the less influence on the product properties when the formula used changes (“robustness”), and the one which allows the possibility to adjust or improve pellets properties with spheronization variables (“flexibility”).

Table 2- XX: Detailed experimental design analysis by scale and extrusion system.

Study of **robustness** (A and/or C = NS) and **flexibility** (B = ↗ or ↘).

Responses	Lab scale						Industrial scale					
	Radial			Axial			Radial			Axial		
	A	C	B	A	C	B	A	C	B	A	C	B
Y1	↗	↗	NS	NS	↗	NS	↘	↗	NS	NS	NS	NS
Y2	↗	NS	NS	↗	↗	NS	↘	↗	NS	NS	↗	NS
Y3	↘	↗	↘	↗	↗	↘	↘	↗	NS	↗	NS	NS
Y4	NS	↘	↘	↗	NS	↘	↘	NS	↘	NS	↗	↘
Y5	NS	↘	↘	NS	NS	↘	NS	NS	NS	↗	↗	↘
Y6	↗	↗	↘	NS	NS	NS	↗	↗	NS	↘	NS	NS
Y7	NS	↗	↘	NS	↗	NS	NS	↗	NS	NS	↗	NS
Y8	↘	↘	NS	↘	↘	NS	NS	↘	NS	NS	↘	NS
Y9	NS	↘	NS	NS	NS	NS	↘	↘	NS	NS	NS	NS
Y10	↘	NS	NS	↘	↘	NS	↘	↗	NS	NS	↘	NS

NS = not significant effect of the factor on the response.

↗ = the value of the response significantly increases with the factor (*i.e.* when the factor increases).

↘ = the value of the response significantly decreases with the factor (*i.e.* when the factor decreases).

A = DS concentration,

B = Spheronization time,

C = DS solubility,

Y values are defined in figure 2- 24.

Whatever the extrusion system, the industrial scale led globally to a very low improvement of system robustness, and a loss of flexibility, compared to lab scale.

At lab scale, the results are not statistically all analyzable (notably for axial system), but previous study showed that radial system presented the best robustness and flexibility [Désiré, 2011b]. Conversely, at industrial scale, axial system presented the best robustness (with more particularly an absence of impact of drug solubility on pellet size) and a slightly better flexibility (even if this one is limited at industrial scale).

2.2.4. Conclusion

Compared to lab scale, the conclusions observed at industrial scale are the same in terms of product quality (axial system giving better results), and different in terms of robustness and flexibility (axial system being better at industrial scale, conversely to radial system at lab scale), which confirm the importance to test the two systems at industrial scale before investing in one industrial equipment.

The ideal industrial extrusion system is the one which gives the best results in terms of productivity and pellets characteristics (“quality”), the one which shows less impact on the product after scale-up (“scalability”), the one which shows the less influence on these same properties when the formula used changes (“robustness”), and the one which allows the possibility to adjust or improve pellets properties with spheronization variables (“flexibility”). Considering the results, axial system appears as the system giving the best results, and the easiest scaled-up, without any process or formulation readjustment, by comparison with lab scale. The design of experiments approach thus allowed studying critical parameters and their interactions on the different responses, and identifying the more efficient extrusion system, through different design analysis.

Experimental designs allow building design spaces where selected responses are into specifications whatever formulation and/or process parameters. It firstly evaluates potential risks in scale-up operation: if the design space is applicable to multiple operational scales, the design space is described in terms of relevant scale-independent parameters. It also evaluates ability of the process to tolerate variability of materials and changes of the process and equipment without negative impact of quality. It thus enters in quality risk management, in a quality by design context.

2.3. Compléments

2.3.1. Phénomène de migration de la phase liquide

Pour l'extrusion frontale, toutes les expériences se sont avérées faisables à l'échelle industrielle, en utilisant les quantités d'eau optimisées à l'échelle du laboratoire. Aucun réajustement de la quantité l'eau n'a donc été nécessaire après transposition. Pour l'extrusion radiale, en utilisant les quantités d'eau optimisées à l'échelle du laboratoire, certaines expériences n'ont pas pu être réalisées.

En effet, un phénomène d' « essorage », aussi appelé migration de la phase liquide, est apparu lors de l'extrusion radiale pour certains lots à l'échelle industrielle, comme indiqué dans le tableau 2- XXI. Lors de l'extrusion de la masse humide, après un certain temps plus ou moins court selon les lots, les étapes suivantes sont apparues chronologiquement : i. vitesse d'extrusion diminuée, ii. formation d'extrudats très humides, iii. écoulement de l'eau le long de la grille d'extrusion (drainage), iv. arrêt de l'extrusion. Dans tous les cas, les extrudats récupérés après le début du phénomène n'étaient pas utilisables pour l'étape de sphéronisation.

Tableau 2- XXI : Détail du phénomène d' « essorage » en fonction de la formulation, dans le cas de l'extrusion radiale à l'échelle industrielle.

Solubilité du PA dans l'eau (g/L)	Concentration en PA (% de la masse sèche)	Concentration en CMC (% de la masse sèche)	Teneur en eau (% de la masse humide)	Importance du phénomène (rapidité d'apparition)
PA ₁ (1250 g/L)	20	80	46	+
	36	64	30	-
	52	48	15	-
PA ₂ (8g/L)	20	80	52	+
	36	64	48	+++
	52	48	43	++++

Ce phénomène est apparu pour des quantités d'eau relativement élevées (plus de 40% de la masse humide) et a montré être dépendant de la solubilité de l'actif. Pour des PA de faible solubilité, la migration de la phase liquide est apparue pour toutes les formulations avec une augmentation (en rapidité d'apparition du phénomène) lorsque la quantité d'eau diminuait. A l'opposé, pour le PA de solubilité élevée, le phénomène est apparu pour la formulation contenant la plus grande quantité d'eau. Au vu de ces résultats, ce phénomène semble être dépendant de paramètres formulation, plus particulièrement de l'affinité et donc de la force de la liaison entre l'eau et les autres composants. Le comportement de rétention d'eau de la CMC a été décrit en termes de gel ou d'éponge moléculaire par différents modèles, indiquant que la CMC est peu sujette au phénomène d'essorage. Contrairement à la liaison CMC / eau, la liaison PA / eau est plus ou moins forte selon la solubilité de l'actif. Pour le PA₂, en raison d'une faible affinité avec l'eau, cette liaison est moins forte (que pour le PA₁), favorisant la migration de la phase liquide, de façon d'autant plus importante que la concentration en PA augmente. Pour le PA₁, en raison d'une meilleure affinité avec l'eau, la liaison est plus forte, ce qui retarde la migration de la phase liquide, d'une façon plus efficace lorsque la concentration en actif augmente. En plus de solubilités et d'affinités différentes avec l'eau, les deux PA étudiés présentent des tailles de particules et une morphologie différentes, pouvant également expliquer les différences importantes des formulations en termes de migration de l'eau. Un mouvement extensif de l'eau peut être défavorable pour certaines formulations, puisque même si le phénomène n'apparaît pas clairement, il peut conduire à des extrudats présentant le phénomène de « peau de requin », ou des extrudats avec différentes teneurs en eau, qui se transforment en

sphères de tailles très variables. Par conséquent, il est très important de comprendre, évaluer et contrôler, si possible, le mouvement de l'eau lors de l'extrusion [Wilson, 2007].

Dans la littérature, le phénomène de migration de la phase liquide a été largement étudié sur des extrudeurs à piston (cf. partie 1). L'extrapolation de l'effet observé sur les extrudeurs à piston à un effet probable sur l'extrudeur bi-vis radial est difficile, ces deux extrudeurs correspondant à deux mécanismes différents. Néanmoins, ces études peuvent donner quelques informations sur les paramètres matériaux et procédé qui accentuent le phénomène sur des extrudeurs à piston, afin de mieux l'appréhender sur l'extrudeur bi-vis radial.

Plusieurs considérations ont été relatées dans la littérature sur l'influence des paramètres de formulation sur la migration du liquide dans l'extrudeur à piston. Ces études ont montré que la quantité et la viscosité du liquide, ainsi que la distribution de taille et la morphologie des particules influençaient le phénomène d'essorage (cf. partie 1). Ces remarques peuvent expliquer les différences de migration de liquide entre les formulations testées dans notre étude. En effet, les particules de PA₁ de faible taille, relativement arrondies et à la distribution granulométrique étroite, permettent un meilleur entassement des particules dans le mélange CMC/ PA, entraînant des pores plus petits et des propriétés de succion et de rétention d'eau plus fortes (limitant la migration du liquide) par rapport au PA₂ [Di Pretoro, 2010 ; Fielden, 1992c]. De plus, les études indiquent que la migration de la phase liquide pourrait être évitée en augmentant la quantité d'eau, en augmentant la viscosité du liquide, ou en développant des formulations présentant une faible perméabilité [Mascia, 2006 ; Jerwanska, 1995].

D'autres considérations ont été faites dans la littérature sur les paramètres du procédé affectant la migration du liquide dans l'extrudeur à piston. Le temps d'extrusion, la vitesse d'extrusion, et la géométrie de la filière influencent le phénomène. Ce dernier pourrait être réduit, selon les auteurs, en diminuant la vitesse d'extrusion. Certains auteurs ont constaté que la migration de la phase liquide était plus influencée par la quantité de liquide et la vitesse d'extrusion que par la composition de la phase solide [Boutell, 2002].

Dans notre étude, le phénomène d'essorage est apparu seulement pour l'extrusion radiale à l'échelle industrielle. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Un malaxage ou une compression supplémentaires de la masse humide causés par les deux lames rotatives peuvent entraîner une migration de phase liquide. De plus, contrairement au système frontal, l'extrusion radiale à double vis présente une zone morte importante entre les têtes de vis et les grilles

d'extrusion, où la masse humide est accumulée et peut donc subir une migration de la phase liquide avant l'extrusion.

Considérant les mouvements de liquide, l'extrudeur radial bi-vis a reçu peu d'attention en dehors de l'ouvrage de Martin [Martin, 2002], dans lequel les modes de déformation clés n'ont pas été identifiés et donc le(s) paramètre(s) rhéologique(s) le(s) plus approprié(s) devant être mesuré(s) n'ont pas été établi(s) [Wilson, 2007].

Le phénomène a été cité lors de l'approche hydro-texturale développée par certains auteurs [Galland, 2005b] pour un extrudeur mono-vis frontal, qui décrit l'évolution du matériau à chaque étape de sa transformation en termes de porosité intergranulaire et de teneur en eau. Les auteurs ont montré que l'opération d'extrusion assurait un compactage qui pouvait amener les extrudats jusqu'à un état de porosité assurant leur saturation, mais qui pouvait dans certains cas induire un drainage.

Le phénomène d'essorage n'a pas été décrit dans la littérature pour d'autres systèmes d'extrusion. Des auteurs ont utilisé l'extrudeur bi-vis radial et ont testé des formulations avec 75% de théophylline anhydre et une quantité d'eau ajustée (37 ou 31% selon l'étude) [Perez, 2002 ; Häring, 2003], ou bien des formulations avec 10 ou 50% de théophylline monohydrate et diverses quantités d'eau [Elbers, 1992], et aucun n'a mentionné le phénomène d'essorage.

Dans notre étude, avant de modifier la formule (quantité d'eau) ou les conditions opératoires (vitesse d'extrusion), une solution pourrait être envisagée pour éviter le phénomène. L'extrusion d'une grande quantité de masse humide, comme normalement réalisée à échelle industrielle, pourrait aider la masse humide à être extrudée rapidement, évitant ainsi un temps de séjour important de la masse humide entre la vis et la grille d'extrusion, et pourrait ainsi réduire le phénomène de migration de l'eau.

2.3.2. Cinétiques de dissolution

Les cinétiques de dissolution ont été réalisées pour les lots contenant le PA₂, selon le protocole opératoire défini dans le paragraphe 3.3.1 du chapitre 2.

A titre indicatif, les cinétiques de dissolution pour les minigranules correspondant aux points centraux du plan d'expériences pour les systèmes frontal et radial, aux échelles du laboratoire et industrielle, sont reportées sur la figure 2-28.

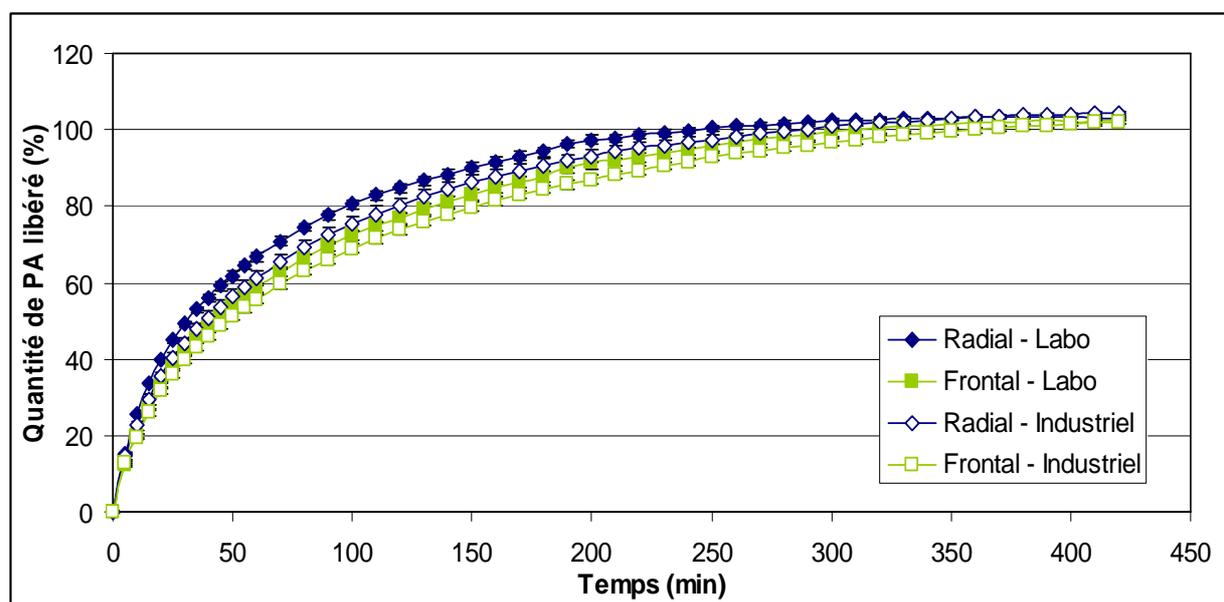


Figure 2- 28: Profils de dissolution pour des minigranules contenant 36% de PA₂, élaborées avec les différents systèmes d'extrusion aux différentes échelles (temps de sphéronisation = 3 min, vitesse de sphéronisation = 1000 rpm).

L'analyse globale du plan d'expériences pour le PA₂ a montré des différences significatives pour la réponse « TW80 ». Les facteurs ayant un impact significatif sur la réponse sont indiqués en gras dans l'équation ci-dessous. Le facteur « solubilité de l'actif », bien que non indiqué dans l'équation, a un impact significatif sur la libération de l'actif, comme discuté dans le paragraphe 3.3.1 du chapitre 2.

$$Y_{TW80} = 2,03 - \mathbf{0,66A} + 0,066B + \mathbf{0,20D} + \mathbf{0,19E} - \mathbf{0,13AD} - 0,092AE \quad (F = 6,00, R^2 = 0,92)$$

(A = concentration du PA ; B = temps de sphéronisation, D = système d'extrusion, E = échelle).

La libération de l'actif est plus rapide lorsque la concentration de celui-ci augmente, cet effet étant relié à la relation dose-effet comme discuté dans le paragraphe 3.3.1 du chapitre 2. L'analyse du plan d'expériences indique un ralentissement significatif de la libération de l'actif pour les minigranules élaborées avec le système frontal par rapport au système radial, quelle que soit l'échelle étudiée, mais pour de faibles concentrations en actif seulement. Enfin, quel que soit le système d'extrusion, la transposition d'échelle entraîne un ralentissement significatif

de la libération de l'actif, certainement reliée à l'augmentation de la densité des minigranules avec l'extrudeur industriel, comme décrit dans le paragraphe 2.2.3.5 de ce chapitre.

2.3.3. Recherche d'une zone de robustesse par optimisation graphique (robustesse globale)

Les spécifications attendues pour les différentes réponses sont celles présentées dans le paragraphe 2.3.2.3 pour l'étude à échelle du laboratoire. Pour chaque système d'extrusion à échelle industrielle, et pour chaque PA, une optimisation graphique a été réalisée afin de déterminer la zone de l'espace expérimental où les différentes réponses restent dans les spécifications lorsque la concentration de l'actif et le temps de sphéronisation varient. La détermination la zone de robustesse pour un PA donné est reportée pour l'extrudeur radial et frontal, respectivement sur les figures 2- 29 et 2- 30.

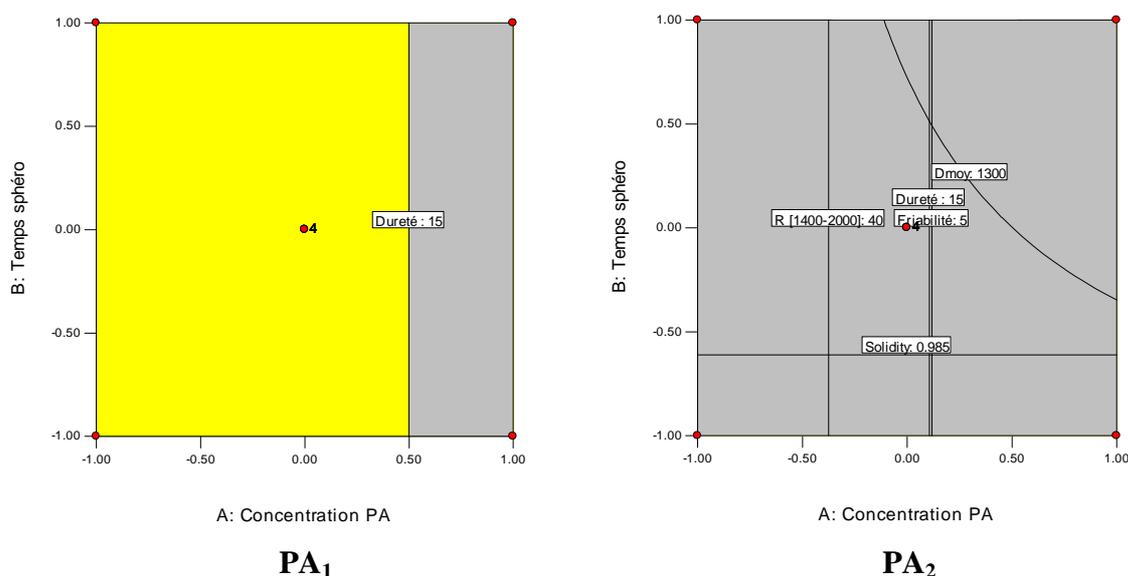


Figure 2- 29 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système radial à échelle industrielle.

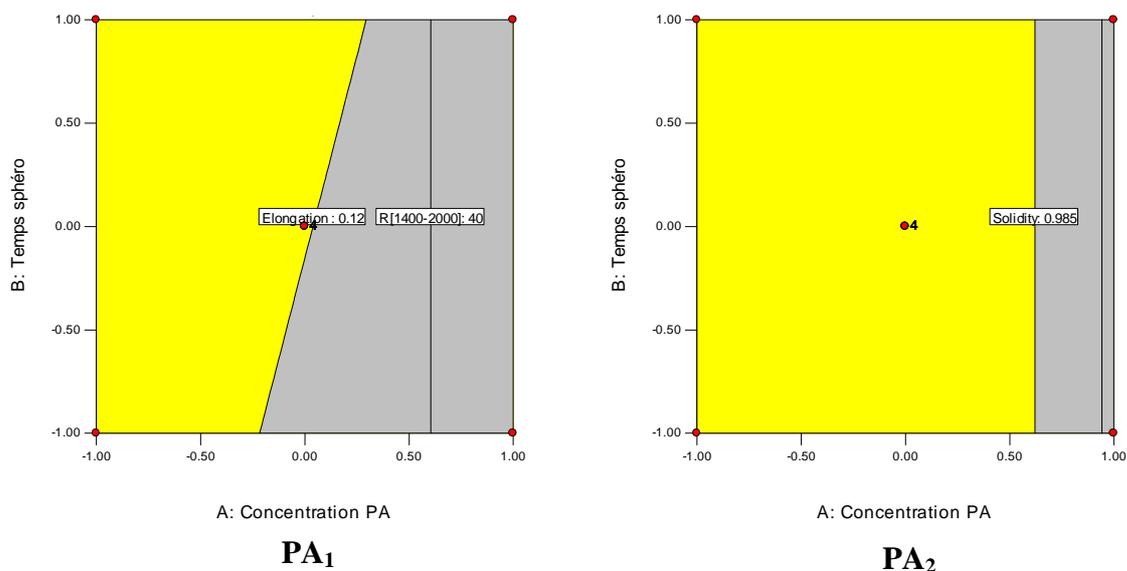


Figure 2- 30 : Détermination de la zone de robustesse en fonction des spécifications pour le système frontal à échelle industrielle.

Pour les spécifications fixées, l'extrusion frontale permet d'obtenir une zone de robustesse correspondant à la moitié de l'espace expérimental, lorsque la formule (solubilité et concentration de l'actif) et le temps de sphéronisation varient. Le système radial ne montre aucune zone de robustesse lorsque ces mêmes paramètres varient.

2. Discussion

Les conclusions des différentes approches étudiées lors la transposition à l'échelle industrielle de l'étape d'extrusion sont reportées dans le tableau 2- XXII.

Tableau 2- XXII : Conclusions des différentes approches du plan d'expériences III pour l'échelle industrielle.

	Approches étudiées				
	<u>Qualité</u>	<u>Transposabilité</u>	<u>Robustesse</u>	<u>Flexibilité</u>	<u>Zone de robustesse</u>
Variables étudiées	-Système d'extrusion	-Echelle	-Solubilité PA -Concentration PA	-Temps de sphéronisation	-Concentration PA -Temps de sphéronisation
Système d'extrusion « optimal »	Frontal	Frontal	Frontal	(Frontal)	Frontal

Quelle que soit l'approche étudiée, à échelle industrielle, le système frontal apparaît comme étant le système le plus favorable, par rapport au système radial. En effet, le système frontal permet d'obtenir les minigranules présentant la meilleure qualité en termes de morphologie et de propriétés mécaniques, et présente l'impact le plus faible de la transposition sur les caractéristiques des minigranules, par rapport au système radial. De plus, le système frontal montre une meilleure flexibilité et une meilleure robustesse par rapport au système radial. Enfin, le système frontal présente une zone de robustesse relativement importante lorsque la formule et le temps de sphéronisation varient, pour des spécifications données. Ces différentes approches permettent d'identifier l'extrudeur frontal comme étant l'extrudeur le plus favorable, pour les conditions opératoires, de formules, et les paramètres étudiés.

CONCLUSION GENERALE

L'étude du procédé d'extrusion-sphéronisation par plans d'expériences a permis d'identifier les paramètres critiques du procédé et de comparer plusieurs systèmes d'extrusion à vis à l'échelle du laboratoire et à l'échelle industrielle, afin d'identifier l'extrudeur le plus favorable pour l'acquisition d'un équipement à échelle industrielle. Le système d'extrusion idéal est celui qui donne les meilleurs résultats en termes de caractéristiques du procédé et des minigranules («qualité»), celui qui montre le moins d'impact sur le produit après transposition d'échelle («transposabilité»), celui qui montre le moins d'influence sur les réponses lorsque la formule utilisée change («robustesse»), et celui qui permet d'adapter ou d'améliorer les propriétés des minigranules avec les conditions de sphéronisation («flexibilité»). Le système d'extrusion le plus favorable présente également une zone de robustesse importante lorsque les conditions opératoires et de formulation changent, pour des spécifications données («robustesse globale »).

Les conclusions générales des trois plans d'expériences analysés selon ces différentes approches sont regroupées dans le tableau 2- XXIII.

Tableau 2- XXIII : Conclusions de l'étude à échelle du laboratoire et à échelle industrielle.

Plan d'expériences	Variables étudiées et principaux résultats			
Plan I (étude à échelle du laboratoire)	Variables	Formulation	Quantité d'eau (%)	
		Procédé	Système d'extrusion (Radial – Dôme – Frontal)	
			Vitesse d'extrusion (rpm)	
	Conclusions	Qualité	Dôme - Frontal	
		Robustesse	/	
		Flexibilité	Radial	
		Robustesse globale	Dôme	
Plan II (étude à échelle du laboratoire)	Variables	Formulation	Solubilité de l'actif (g/L)	
			Concentration en actif (%)	
		Procédé	Système d'extrusion (Radial – Dôme – Frontal)	
			Vitesse de sphéronisation (rpm)	
	Temps de sphéronisation (s)			
	Conclusions	Qualité	Frontal - (Dôme)	
		Robustesse	Radial	
		Flexibilité	Radial - Dôme	
Robustesse globale		Frontal		
Plan III (transposition à échelle industrielle)	Variables	Formulation	Solubilité de l'actif (g/L)	
			Concentration en actif (%)	
		Procédé	Système d'extrusion (Radial – Frontal)	
			Echelle (labo – industrielle)	
	Temps de sphéronisation (s)			
	Conclusions	Qualité	Frontal	
		Robustesse	Frontal	
		Flexibilité	Frontal	
		Transposabilité	Frontal	
Robustesse globale		Frontal		

A l'échelle du laboratoire, le système radial, malgré des résultats moins favorables en termes de caractéristiques des minigranules, présente une bonne robustesse face à différentes formules et une flexibilité favorable lorsque les conditions de sphéronisation ou la quantité d'eau dans le mélange initial varient. A échelle industrielle, c'est l'extrusion frontale qui donne de meilleurs résultats pour ces propriétés, combinés à de bons résultats en termes de transposabilité et de robustesse globale du procédé. L'extrusion dôme montre des caractéristiques favorables à l'échelle du laboratoire en termes de qualité des minigranules et de flexibilité face à des variations des conditions de sphéronisation, mais n'a pas été testée à échelle industrielle. Par rapport à l'échelle du laboratoire, pour l'analyse comparative des extrudeurs et l'identification du système le plus favorable, les conclusions observées à l'échelle industrielle sont similaires en termes de qualité du produit obtenu, mais différentes en termes de robustesse et de flexibilité. Cela confirme l'importance de tester les systèmes à échelle industrielle avant acquisition d'un équipement.

Au regard de ces différents résultats, plusieurs perspectives de travail sont envisageables.

L'utilisation des plans d'expériences est une approche permettant d'appréhender le fonctionnement d'un procédé à travers l'étude de ses principaux paramètres et de suivre sa transposition d'échelle. Néanmoins, elle ne permet pas d'investiguer certains résultats, notamment le phénomène d'essorage, dont la compréhension devrait être approfondie au travers d'essais supplémentaires (avec des quantités supérieures de produit extrudé) ou des études complémentaires des caractéristiques rhéologiques et / ou hydro-texturales des différents mélanges, qui pourraient s'inspirer de travaux décrits dans l'étude de la littérature.

Après analyse des différents résultats, l'extrudeur frontal est ressorti comme étant le plus favorable à échelle industrielle par rapport au système radial. L'extrusion dôme présentant des caractéristiques intermédiaires aux deux systèmes à échelle du laboratoire, il peut être supposé qu'il en est de même pour l'échelle industrielle. Néanmoins, avant investissement, il serait intéressant de réaliser quelques essais comparatifs sur un extrudeur bi-vis dôme de taille industrielle afin de confirmer cette hypothèse et de valider le choix de l'extrudeur frontal. Les laboratoires Pierre Fabre privilégient néanmoins le choix d'un extrudeur « classique » tel que le système radial ou frontal, car ces systèmes sont plus largement retrouvés chez les sous-traitants pharmaceutiques. C'est donc le système frontal qui semble dans tous les cas privilégié.

Il est également important de confirmer les résultats observés lors de cette étude (et de contrôler l'échauffement) en utilisant une grille d'extrusion avec des ouvertures de diamètre

inférieur au millimètre (réalisée sur mesure par le fabricant) comme classiquement utilisées en pharmacie pour l'élaboration de minigranules voire de microgranules.

Par ailleurs, il serait nécessaire, en complément de ce travail, de valider le procédé d'extrusion sur l'équipement choisi à échelle industrielle, en utilisant des quantités plus importantes de matière première adaptée à cette échelle, afin de suivre l'évolution de la qualité du procédé et du produit obtenu en fonction du temps. Pour cela, il faudrait pouvoir bénéficier d'une chaîne d'équipements de taille industrielle afin de valider la faisabilité du procédé et de tester la reproductibilité des lots obtenus à cette échelle.

L'originalité de cette étude est basée sur l'approche par plans d'expériences qui a permis de comparer plusieurs procédés d'extrusion dans une démarche « *Quality by Design* », permettant de maîtriser la qualité du procédé dès sa conception. Un intérêt de ce travail est également d'avoir pu transposer le procédé d'extrusion directement sur un équipement de taille industrielle.

Références bibliographiques

Alleva D.S., "The wet granulation process: Kinetics and mechanisms of granule formation," Ph.D. Thesis, Philadelphia College of Pharmacy and Science, USA (1984).

Alvarez L., Concheiro A., Gómez-Amoza J. L., Souto C., and Martínez-Pacheco R., "Effect of Microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets prepared by Extrusion-Spheronization," *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 28 (4), 451-456 (2002).

Alvarez L., Concheiro A., Gómez-Amoza J.L., Souto C., and Martínez-Pacheco R., "Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55 (3), 291-295 (2003).

Amourdedieu A., "La pelletisation par extrusion/sphéronisation : influence des paramètres pharmacotechniques d'humidification sur les caractéristiques des microgranulés à base de paracétamol," Ph.D. Thesis, Université de Montpellier (2005).

Baert L., Fanara D., De Baets P., and Remon J.P., "Instrumentation of a gravity feed extruder and the influence of the composition of binary and ternary mixtures on the extrusion forces," *J. Pharm. Pharmacol.* 43 (11), 745- 749 (1991).

Baert L., Remon J.P., Knight P., and Newton J.M., "A comparison between the extrusion forces and sphere quality of a gravity feed extruder and a ram extruder," *Int. J. Pharm.* 86 (2-3), 187-192 (1992).

Baert L., Vermeersch H., Remon J.P., Smeyers-Verbeke J., and Massart D.L., "Study of parameters important in the spheronisation process," *Int. J. Pharm.* 96, 225–229 (1993a).

Baert L., Remon J.P., Elbers J.A.C., and Van Bommel E.M.G., "Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder," *Int. J. Pharm.* 99 (1), 7-12 (1993b).

Baert L., and Down G.R.B., "A comparison of two methods of instrumenting a small-scale basket extruder," *Int. J. Pharm.* 107 (3), 219-222 (1994).

Bagley E.B., "End corrections in the capillary flow of polyethylene," *J.Appl.Phys.* 28 (5), 624-627 (1957).

Bains D., Boutell S.L., and Newton J.M., "The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose," *Int. J. Pharm.* 69 (3), 233–237 (1991).

Bashaiwoldu A.B., Podczeck F., and Newton J.M., "A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets," *Eur. J. Pharm. Sci.* 21 (2-3), 119-129 (2004).

Basit A.W., Newton J.M., and Lacey L.F., "Formulation of ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose," *Pharm. Dev. Tech.* 4 (4), 499-505 (1999).

Bataille B., Barrau J. P., Rahman L., Ligarski K., Jacob M., Duru C., Baylac G., and Puech A., "Optimisation de l'étape de sphéronisation dans la fabrication de granules à base de dérivées cellulosiques par extrusion-sphéronisation," *J. Pharm. Belg.* 45, 125-130 (1990a).

Bataille B., Ligarski K., and Jacob M., "Etude des paramètres de mouillage et de vitesse de sphéronisation sur la granulométrie et la dureté de minigranules obtenus par extrusion/sphéronisation," *Pharm. Acta Helv.* 65 (12), 334-337 (1990b).

Bataille B., Ligarski K., Jacob M., Thomas C., and Duru C., "Study of the influence of spheronization and drying conditions on the physico-mechanical properties of neutral spheroids containing Avicel PH 101 and lactose," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (6), 653-671 (1993).

Battista O.A., "Microcrystalline Polymer Science," McGraw Hill, London (1975).

Bechgaard H., and Nielsen G., "Controlled-release multiple-units and single-unit doses," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 4 (1), 53-67 (1978).

Benbow J.J., Oxley E.W., and Bridgwater J., "The extrusion mechanism of pastes - the influence of paste formulation on extrusion parameters," *Chem. Eng. Sci.* 42 (9), 2151-2162 (1987).

Benbow J.J., Jazayeri S.H., and Bridgwater J., "The flow of pastes through dies of complicated geometry," *Powder Technol.* 65 (1-3), 393-401 (1991).

Benbow J.J., and Bridgwater J., "Paste Flow and Extrusion," Clarendon Press, Oxford (1993).

Berggren J., and Alderborn G., "Effect of drying rate on porosity and tableting behaviour of cellulose pellets," *Int. J. Pharm.* 227 (1-2), 81-96 (2001a).

Berggren J., and Alderborn G., "Drying behaviour of two sets of microcrystalline cellulose pellets," *Int. J. Pharm.* 219 (1-2), 113-126 (2001b).

Bianchini R., and Vecchio C., "Oral controlled release optimization of pellets prepared by extrusion-spheronization processing," *Farmaco.* 44 (6), 645-654 (1989).

Bier H.P., Leuenberger H., and Sucker H., "Determination of the uncritical quantity of granulating liquid by power measurements on planetary mixers," *Pharm. Ind.* 41 (4), 375-380 (1979).

Bigio D., and Wang K., "Scale-up rules for mixing in a non-intermeshing twin-screw extruder," *Polym. Eng. Sci.* 36 (23), 2832-2839 (1996).

Boutell S.L., "Factors influencing the preparation of spherical granules by extrusion/spheronisation," PhD Thesis, University of London, UK (1995).

Boutell S., Newton J. M., Bloor J. R., and Hayes G., "The influence of liquid binder on the liquid mobility and preparation of spherical granules by the process of extrusion/spheronization," *Int. J. Pharm.* 238 (1-2), 61-76 (2002).

Bugay D., and Williams A., "Vibrational spectroscopy," In *Physical characterization of pharmaceutical solids.* Brittain H. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 59-91 (1995).

- Cardot J. M., Piccerelle P., and Wehrlé P., "Outils statistiques pour l'optimisation et le suivi de la qualité des formes pharmaceutiques," in *Pharmacie Galénique : formulation et technologie pharmaceutique*, Maloine, Paris, 321-356 (2007).
- Carstensen J.T., Zoglio M.A., "Tray drying of pharmaceutical wet granulations," *J. Pharm. Sci.* 71 (1), 35-39 (1982).
- Chapman S.R., Rowe R.C., Harrison P.J., and Newton J.M., "The influence of process variables on the density of granules produced by extrusion spherulization," *Proc. 4th Cong. Int. Tech. Pharm.*, III, 9-14 (1986).
- Chariot M., Frances J., Lewis G.A., Mathieu D., Phan Tan Luu R., and Stevens H.N.E., "A factorial approach to process variables of extrusion/spherulization of wet powder masses," *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 13, 1639-1649 (1987).
- Chatchawalsaisin J., Podzeck F., and Newton J.M., "The preparation by extrusion/spherulization and the properties of pellets containing drugs, microcrystalline cellulose and glyceryl monostearate," *Eur.J. Pharm. Sci.* 24 (1), 35-48 (2005).
- Chatlapalli R., and Rohera B.D., "Rheological characterization of diltiazem HCl/cellulose wet masses using a mixer torque rheometer," *Int. J. Pharm.* 175 (1), 47-59 (1998).
- Chen Z., Ikeda K., Murakami T., and Takeda T., "Drainage phenomenon of pastes during extrusion," *J. Mat. Sci.* 35 (10), 2517-2523 (2000).
- Chien T.Y., and Nuessel N.O., "Factors influencing migration during spherulization," *Pharm. Technol.* 9 (4), 42-48 (1985).
- Chohan R.K., and Newton J.M., "Analysis of extrusion of some wet powder masses used in extrusion/spherulization," *Int. J. Pharm.* 131 (2), 201-207 (1996).
- Chukwumezie B.N., Wojcik M., Malak P., and Adeyeye M.C., "Feasibility studies in spherulization and scale-up of ibuprofen microparticulates using the rotor disk fluid bed technology," *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 3(1), E2 (2002).
- Cliff M.J., and Parker M.D., "Scale-up of mixer granulator," in *Proceedings of 12th Interfex Conference*, 17-32 (1990).
- Conine J.W., and Hadley H.R., "Preparation of small, solid pharmaceutical spheres," *Drug. Cosmet. Ind.* 106 (4), 38-41 (1970).
- Cooper J., Swartz C.J., and Suydam J.W., "Drying of tablet granulations," *J. Pharm. Sci.* 50 (1) 67-75 (1961).
- Costa P., and Sousa Lobo J.M., "Modelling and comparison of dissolution profiles," *Eur J. Pharm. Sci.* 13 (2), 123-133 (2001).
- Costa F.O., Pais A.A.C.C., and Sousa J.J.S., "Analysis of formulation effects in the dissolution of ibuprofen pellets," *Int. J. Pharm.* 270 (1-2), 9-19 (2004).
- Debunne A., Vervaet C., and Remon J.P., "Development and in vitro evaluation of an enteric-coated multiparticulate drug delivery system for the administration of piroxicam to dogs," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54 (3), 343-348 (2002).

- Delalonde M., Baylac G., Bataille B., Jacob M., and Puech A., "The rheology of wet powders: a measuring instrument, the compresso-rheometer," *Int. J. Pharm.* 130 (1), 147-151 (1996).
- Delalonde M., Bataille B., Baylac G., Jacob M., and Sabatier R., "Definition of indices for the mechanical design of wet powders: application to the study of a natural polymer, microcrystalline cellulose," *Int. J. Pharm.* 146 (2), 159-165 (1997).
- Delalonde M., Bataille B., Baylac G., and Jacob M., "Rheological study of wet powder masses: application to a pharmaceutical grade of microcrystalline cellulose," *S.T.P. Pharma Sciences* 10 (3), 205–209 (2000).
- Désiré A., Paillard B., Bougaret J., Baron M., and Couarraze G., "A Comparison of three extrusion systems - Part I: The influence of water content and extrusion speed on pellet properties," *Pharm. Technol.* 35 (1), 56-65 (2011a).
- Désiré A., B. Paillard, J. Bougaret, M. Baron, and G. Couarraze, "A Comparison of three extrusion systems - Part II: Influence of formulation and spheronization conditions on pellet properties," *Pharm. Technol.* 35 (6), 56-61 (2011b).
- Dietrich R., and Brausse R., "Erste Erfahrungen und Validierungsversuche an einem neu entwickelten GMP-gerechten und instrumentierten Pharma-Extruder," *Pharm. Ind.* 50 (10), 1179–1186 (1988).
- Di Pretoro G., Zema L., Gazzaniga A., Rough S.L., and Wilson D.I., "Extrusion-spheronisation of highly loaded 5-ASA multiparticulate dosage forms," *Int. J. Pharm.* 402 (1-2), 153-164 (2010).
- Djuric D., and Kleinebudde P., "Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder," *J. Pharm. Sci.* 97 (11), 4934-4942 (2008).
- Djuric D., Van Melkebeke B., Kleinebudde P., Remon J.P., and Vervaet C., "Comparison of two twin-screw extruders for continuous granulation," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71(1), 155-160 (2009).
- Dukić A., Mens R., Adriaensens P., Foreman P., Gelan J., Remon J.P., and Vervaet C., "Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66 (1), 83-94 (2007).
- Dukić-Ott A., De Beer T., Remon J.P., Baeyens W., Foreman P., and Vervaet C., "In-vitro and in-vivo evaluation of enteric-coated starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 70 (1), 302-312 (2008).
- Dyer M., Khan K. A., and Aulton M. E., "Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (20), 3045-3068 (1994).
- Ek R., "Characterisation of powder cellulose, microcrystalline cellulose and porous cellulose beads," PhD Thesis, University of Uppsala, Sweden (1995).
- Ek R., Newton J.M., Kleinebudde P., "Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion spheronization," *Pharm. Res.* 15 (4), 509-512 (1998).

Elbers J.A.C., Bakkenes H.W., and Fokkens J.G., "Effect of amount and composition of granulation liquid on mixing, extrusion, and spheronization," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (5), 501-517 (1992).

Emerton H.W., "The preparation of pulp fibers for papermaking," In *Handbook of Paper Science, Vol 1, The Raw Materials and Processing of Papermaking*, Rance, H.F. (Ed.), Elsevier Scientific Publishing Company, The Netherlands, 139-164 (1980).

Engländer A., Burbidge A., and Blackburn S., "A preliminary evaluation of single screw paste Extrusion," *Chem. Eng. Res. Des.* 78 (5), 790-794 (2000)

Erkoboni D.F., "Extrusion/Spheronization," in *Pharmaceutical Extrusion Technology*, I. Ghebre-Sellassie, and C. Martin, Eds. Informa Healthcare USA, Inc., New-York, 277-322 (2007).

Faure A., Grimsey I., Rowe R., York P., and Cliff M., "Process control in a high shear mixer-granulator using wet mass consistency: The effect of formulation variables," *J.Pharm.Sci.* 88 (2), 191-195 (1999).

Faure A., York P., and Rowe R. C., "Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 (3), 269-277 (2001).

Fielden K.E., Newton J.M., O'Brien P., and Rowe R.C., "Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose," *J Pharm. Pharmacol.* 40 (10) 674-678 (1988).

Fielden K.E., Newton J.M., and Rowe R.C., "The influence of lactose particle size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder," *Int. J. Pharm.* 81 (2-3), 205-212 (1992a).

Fielden K.E., Newton J.M., and Rowe R.C., "A comparison of the extrusion and spheronization behaviour of wet powder masses processed by a ram extruder and a cylinder extruder," *Int. J. Pharm.* 81 (2-3), 225-233 (1992b).

Fielden K.E., Newton J.M., and Rowe R.C., "Movement of liquids through powder beds," *Int. J. Pharm.* 79 (1-3), 47-60 (1992c).

Fielden K.E., Newton J.M., and Rowe R.C., "The influence of moisture content on spheronization of extrudate processed by a ram extruder," *Int. J. Pharm.* 97 (1-3), 79-92 (1993).

Frake P., Greenhalgh D., Grierson S.M., Hempenstall J.M., and Rudd D.R., "Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy," *Int.J.Pharm.* 151 (1), 75-80 (1997).

Froix M., and Nelson R., "The interaction of water with cellulose from nuclear magnetic resonance relaxation times," *Macromol.* 8 (6), 726-730 (1975).

Froix M., and Goedde A., "The effect of temperature on the cellulose/water interaction from NMR relaxation times," *Macromol.* 9 (3), 428-430 (1976).

Fujimoto T., Ohta Y., Nakayama M., and Uesugi H., "Screw-type extrusion granulating apparatus, especially for producing very fine granules," US patent 5240400 (1993).

- Galland S., Bataille B., Delalonde M., Ruiz T., Bennacer N., and Dupuy C., "Preparation of granular systems by extrusion/spheronization: A twin product/process approach," *Chem. Eng. Res. Des.* 81(9), 1237-1242 (2003).
- Galland S., "Elaboration de matrices granulaires par une approche couplée produit/procédé. Application au développement de sphéroïdes médicamenteux par extrusion/sphéronisation," Ph.D. Thesis, Université de Montpellier I (2005a).
- Galland S., Ruiz T., Delalonde M., Krupa A., and Bataille B., "Texturing the spherical granular system influence of the spheronisation stage," *Powder Technol.* 157 (1-3), 156-162 (2005b).
- Galland S., Ruiz T., Delalonde M., "Twin product/process approach for pellet preparation by extrusion/spheronisation Part I: Hydro-textural aspects," *Int.J.Pharm.* 337 (1-2), 239-245 (2007).
- Galland S., Ruiz T., Delalonde M., "Hydro-textural characterisation of wet granular media shaped by extrusion/sphéronisation," *Powder Technol.* 190 (1-2), 48-52 (2009).
- Gamlen M.J., "Pellet manufacture for controlled release," *Manuf. Chem.* 56, 55-59 (1985).
- Gamlen M.J., and Eardley C., "Continuous extrusion using a Baker Perkins MP50 (Multipurpose) extruder," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (11-13), 1701-1713 (1986).
- Gandhi R., Kaul C.L., and Panchagnula R., "Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms," *Pharm. Sci. Technol. Today* 2 (4), 160-170 (1999).
- Gandhi R., Ashokraj Y., Kaul C.L., and Panchagnula R., "Using extrusion-spheronization to develop controlled-release formulations of azithromycin," *Pharm. Technol.* 29 (2). 68-86 (2005).
- Gayot A., Lafaille P., Leterme P., Baume B., and Traisnel M., "Essais de fabrication de granules et globules inertes à usage homéopathique par extrusion ou extrusion-découpe et sphéronisation," *STP Pharma* 1 (3), 189-193 (1985).
- Ghebre-Sellassie, I. Pellets: a general overview. In: Ghebre-Sellassie I, (Ed.) *Pharmaceutical Pelletization Technology*. New York, NY: Marcel Dekker; 1-14 (1989).
- Gibassier D., Sado P., Le Verge R., and Devissaguet J.P., "Test de dissolution et fonction de Weibull," *Labo. Pharma. Prob. Techn.* 30 (319), 250-255 (1982).
- Goldszal A., and Bousquet J., "Wet agglomeration of powders: from physics toward process optimization," *Powder Technol.* 117 (3), 221-231 (2001).
- Gomez F., Saleh K., Guigon P., "Etude de la granulation humide en mélangeur à taux de cisaillement élevé par rhéométrie par couple de rotation," in *Récents Progrès en Génie des Procédés*. 15, 317-322 (2001).
- Goupy J., "Les phases de construction d'un plan d'expériences, " in *Pratiquer les plans d'expériences*. Dunod, Paris, 11-28 (2005a).
- Goupy J., "Les phases de l'interprétation des résultats d'un plan d'expériences," in *Pratiquer les plans d'expériences*. Dunod, Paris, 29-52 (2005b).

- Habib Y.S., and Shangraw R.F., "Effect of different drying techniques on the physico-mechanical properties of beads containing microcrystalline cellulose produced by extrusion and spheronization," *Pharm. Res.* 14, S14 (1997).
- Hamedelniei E.I., Bajdika J., and Pintye-Hódi K., "Optimization of preparation of matrix pellets containing ethylcellulose," *Chem. Eng. Process.: Process Intensification.* 49 (1), 120-124 (2010).
- Hancock B.C., York P., and Rowe R.C., "Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer: II. Mixing kinetics," *Int.J.Pharm.* 83 (1-3), 147-153 (1992).
- Häring A., Krejcová K., and Rabisková M., "Spheronisation variables and theophylline pellet characteristics," *Farm. Vestn.* 54 (special issue), 437-438 (2003).
- Häring A., Vetchy D., Janovská L., Krejcová K., and Rabisková M., "Differences in characteristics of pellets prepared by different pelletization methods," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 34 (3), 289-296 (2008).
- Harrison P.J., "Extrusion of wet powder masses," Ph.D. thesis, University of London (1982).
- Harrison P.J., Newton J.M., and Rowe R.C., "The characterization of wet powder masses suitable for extrusion/spheronization," *J. Pharm. Pharmacol.* 37(10), 686-691 (1985a).
- Harrison P.J., Newton J.M., and Rowe R.C., "Flow defects in wet powder mass extrusion," *J. Pharm. Pharmacol.* 37 (2), 81-83 (1985b).
- Harrison P.J., Newton J.M., and Rowe R.C., "The application of capillary rheometry to the extrusion of wet powder masses," *Int. J. Pharm.* 35 (3), 235-242 (1987).
- Hattami I., Durandeau C., and Grislain L., "La transposition d'échelle pendant le développement pharmaceutique et lors du passage en production industrielle," *STP Pharma Pratiques* 11 (3), 134-144 (2001).
- Hazos L., Langer I., and Gyarmathy M., "Some factors influencing pellet characteristics made by extrusion/spheronization process: Effect on size characteristics and moisture content decrease of pellets," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (4), 405-438 (1992).
- Hellén L., Ritala M., Yliruusi J., Palmroos P., and Kristoffersson E., "Process variables of the radial screen extruder: I. Production capacity of the extruder and the properties of the extrudate," *J. Pharm. Tech. Int.* 4, 50-60 (1992).
- Hellén L., Yliruusi J., and Kristoffersson E., "Process variables of instant granulator and spheroniser: I. Physical properties of granules, extrudates and pellets," *Int. J. Pharm.* 96 (1-3), 197-204 (1993a).
- Hellén L., Yliruusi J., and Kristoffersson E., "Process variables of instant granulator and spheroniser: II. Size and size distribution of pellets," *Int. J. Pharm.* 96 (1-3), 205-216 (1993b).
- Hellén L., Yliruusi J., and Kristoffersson E., "Process variables of instant granulator and spheroniser: III. Shape and shape distribution of pellets," *Int. J. Pharm.* 96 (1-3), 217-223 (1993c).

- Heng P.W.S., and Koo O.M.y, "A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spherionization," *Pharm. Res.* 18 (4), 480-487 (2001).
- Hileman G.A., Goskonda S.R., Spalitto A., and Upadrashta S.M., "A factorial approach to high dose product development by an extrusion spherionization process," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (4), 483-491 (1993a).
- Hileman G.A., Goskonda S.R., Spalitto A., and Upadrashta S.M., "Response surface optimization of high dose pellets by extrusion and spherionization," *Int. J. Pharm.* 100 (1-3), 71-79 (1993b).
- Holm P., Schaefer T., and Kristensen H.G., "Granulation in high speed mixers. Part V. Power consumption and temperature changes during granulation," *Powder Technol.* 43 (3), 213-223 (1985a).
- Holm P., Schaefer T., and Kristensen H.G., "Granulation in high speed mixers. Part IV. Effect of process conditions on power consumption and granule growth," *Powder Technol.* 43, 213-223 (1985b).
- Huang N., "Rhéologie des pâtes granulaires," Ph.D. thesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, France (2006).
- Hunter B.M., and Ganderton D., "The influence on pharmaceutical granulation of the type and capacity of mixers," *J. Pharm. Pharmacol.* 25 (Suppl.) (1973).
- Hutin S., Chamayou A., Avan J.L., Paillard B., Baron M., Couarraze G., and Bougaret J., "Study of a kneading process using dimensionless analysis : Application to drug substance – cyclodextrin complexation," *Pharm. Technol.* 28(10), 112-124 (2004).
- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development: Q8 (R2), 2009 version, <http://www.ich.org> (site consulté le 14 juin 2011).
- Iloanusi N.O, and Schwartz J.B, "The effect of wax and water on extrusion forces using an instrumented miniextruder," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22 (7), 667-672 (1996).
- Imanidis G., "Untersuchungen über die Agglomerierkinetik und die elektrische Leistungsaufnahme beim Granulierprozess im Schnellmischer," Ph.D. thesis, University of Basel, Switzerland. (1986).
- Iyer R.M., Augsburg L.L., Pope D.G., and Shah R.D., "Extrusion/Spherionization – Effect of moisture content and spherionization time on pellet characteristics," *Pharm. Dev. Tech.* 1(4), 325-331 (1996).
- Iyer R.M., Sandhu H.K, Shah N.H., Phuapradit W., and Ahmed H.M., "Scale-up of Extrusion and Spherionization," in *Pharmaceutical Process Scale-up*, M. Levin, Eds. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2nd ed., 325-369 (2006).
- Jerwanska E., Alderborn G., Newton J.M., and Nystrom C., "The effect of water content on the porosity and liquid saturation of extruded cylinders" *Int. J. Pharm.* 121 (1), 65-71 (1995).
- Jess K., and Steckel H., "The extrusion and spherionization of chitosan," *Pharm. Technol.* 19(7), 21-30. 2007.

Juppo A.M., Hellen L., Pullinen-Strander V., Kalsta K., Yliruusi J., and Kristoffersson E., "Application of mercury porosimetry in evaluation of extrusion- spheronisation process," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 (2), 205-214 (1997).

Kanbe H., Hayashi T., Onuki Y., and Sonobe T., "Manufacture of fine spherical granules by an extrusion/spheronization method," *Int. J. Pharm.* 337 (1-2), 56-62 (2007).

Keleb E.I., Vermeire A., Vervaet C., and Remon J.P., "Continuous twin screw extrusion for the wet granulation of lactose," *Int. J. Pharm.* 239 (1-2), 69-80 (2002).

Keleb E.I., Vermeire A., Vervaet C., and Remon J.P., "Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation," *Int. J. Pharm.* 273 (1-2), 183-194 (2004).

Kleinebudde P., and Lindner H., "Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single-step granulation/extrusion process," *Int. J. Pharm.* 94 (1-3), 49-58 (1993a).

Kleinebudde P., "Application of low substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion/spheronization," *Int. J. Pharm.* 96 (1-3), 119-128 (1993b).

Kleinebudde P., "Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties," *Int. J. Pharm.* 109 (3), 209-219 (1994a).

Kleinebudde P., "Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties," *Int. J. Pharm.* 109 (3), 221-227 (1994b).

Kleinebudde P., "Use of a power-consumption-controlled extruder in the development of pellet formulations," *J. Pharm. Sci.* 84 (10), 1259-1264 (1995).

Kleinebudde P., "The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization," *Pharm. Res.* 14(6), 804-809 (1997).

Kleinebudde P., Jumaa M., and El Saleh F., "Influence of the degree of polymerization on the behavior of cellulose during homogenization and extrusion/spheronization," *AAPS Pharm. Sci.* 2(3), E21 (2000).

Knight P.E., "Evaluation of binding agents for the preparation of spherical granules by extrusion/spheronisation," Ph.D. thesis, University of London, UK (1993).

Koo O.M., and Heng P.W., "The influence of microcrystalline cellulose grade on shape and shape distributions of pellets produced by extrusion-spheronization," *Chem. Pharm. Bull.* 49(11), 1383-1387 (2001).

Ku C.C., Joshi Y.M., Bergum J.S., and Jain N.B., "Bead manufacture by extrusion-spheronization - A statistical design for process optimization," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (13), 1505-1519 (1993).

Landín M., York P., Cliff M.J., Rowe R.C., and Wigmore A.J., "Scale-up of a pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators," *Int. J. Pharm.* 133 (1-2), 127-131 (1996).

- Le Doeuff E., Vanhoeve M., Gayot A.T., and Becourt P., "An approach of extrusion and spheronization, comparison of two extruders by means of experimental designs," 6th Int. Conf. Pharm. Technol. (APGI), Paris, France, June 1992.
- Leuenberger H., Bier H.P., and Sucker H., "Theory of the granulation-liquid requirement in the conventional granulation process," *Pharm. Technol.* 3, 61-68 (1979).
- Leuenberger H., "Granulation, new techniques," *Pharm. Acta Helv.* 57 (3), 72-82 (1982).
- Leuenberger H., "New trends in the production of pharmaceutical granules: the classical batch concept and the problem of scale-up," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52 (3), 279-288 (2001).
- Lewis G.A, Mathieu D., and Phan-Tan-Luu R., *Pharmaceutical Experimental Design*, Eds. Marcel Dekker, New York, 1st ed. (1999).
- Lewis E.N., Schoppelrei J., and Lee E., "Near IR chemical imaging and the PAT initiative," *Spectroscopy* 19(4), 26-32 (2004).
- Li J.-X., Zhou Y., Wu X.Y., Odidi I., Odidi A., "Characterization of Wet Masses of Pharmaceutical Powders by Triaxial Compression Test," *J. Pharm. Sci.* 89 (2), 178-190 (2000).
- Ligarski K., Bataille B., Jacob M., and Cassanas G., "Influence des paramètres technologiques sur la dureté de minigranules fabriqués par extrusion/spheronization," *STP Pharma Sci.* 1 (4), 256-261 (1991).
- Lindberg N.O., Leander L., Wenngren L., Helgesen H., and Reenstierna R., "Studies on granulation in a change can mixer," *Acta Pharm. Suec.* 11 (6), 603-620 (1974).
- Liu Y., Liu S., and Dai Q., "Design and evaluation of pH-independent pulsatile release pellets containing isosorbide-5-mononitrate," *Chem. Pharm. Bull.* 57 (1), 55-60 (2009).
- Lövgren K, and Lundberg K, "Determination of Sphericity of Pellets Prepared by Extrusion/Spheronization and the Impact of Some Process Parameters," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15(14-16), 2375-2392 (1989).
- Lustig-Gustafsson C., Kaur Johal H., Podczeczek F., and Newton J.M., "The influence of water content and drug solubility on the formulation of pellets by extrusion and spheronisation," *Eur. J. Pharm. Sci.* 8 (2), 147-152 (1999).
- Lutchman D., Dangor C.M., and Perumal D., "Formulation of rate-modulating pellets for the release of ibuprofen: An extrusion-spheronization process," *J. Microencapsul.* 22(6), 643-659 (2005).
- Luukkonen P., Schaefer T., Hellen L., Juppo A.M., and Yliruusi J. "Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer," *Int. J. Pharm.* 188 (2), 181-192 (1999).
- Luukkonen P., Newton J.M., Podczeczek F., and Yliruusi J., "Use of a capillary rheometer to evaluate the rheological properties of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses," *Int. J. Pharm.* 216 (1-2) 147-157 (2001a).
- Luukkonen P., Schaefer T., Podczeczek F., Newton M., Hellen L., and Yliruusi J., "Characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a powder rheometer," *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2), 143-149 (2001b).

Luukkonen P., "Rheological properties and the state of water of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses," Academic dissertation, Helsinki, Finland (2001c).

MacRitchie K.A., Newton J.M., and Rowe R.C., "The evaluation of the rheological properties of lactose / microcrystalline cellulose and water mixtures by controlled stress rheometry and the relationship to the production of spherical pellets by extrusion / spheronization," *Eur. J. Pharm. Sci.* 17 (1-2), 43–50 (2002).

Malamataris S., and Kiortsis S., "Wettability parameters and deformational behaviour of powder-liquid mixes in the funicular agglomeration phase," *Int. J. Pharm.* 154 (1), 9-17 (1997).

Maloney T.C., Li T., Weise U., and Paulapuro H., "Intra- and interfibre pore closure in wet pressing," *Appita J.* 50 (4), 301-306 (1997).

Martin P.J., "Mechanics of paste flow in radial screen extruders," Ph.D. thesis, University of Cambridge, UK (2002).

Mascia S., Patel M.J., Rough S.L., Martin P.J., and Wilson D.I., "Liquid phase migration in the extrusion and squeezing of microcrystalline cellulose," *Eur. J. Pharm. Sci.* 29 (1), 22-34 (2006).

Mathis N., "PAT: quality by design," *Pharm. Formul. Qual.* 5a, 82 (2004).

Mehta K.A., Kislalioglu M.S., Phuapradit W., Malick A.W, and Shah N.H., "Effect of formulation and process variables on porosity parameters and release rates from a multi unit erosion matrix of a poorly soluble drug," *J. Control. Release* 63 (1-2), 201-211 (2000).

Miwa A., Yajima T., and Itai S., "Prediction of suitable amount of water addition for wet granulation," *Int. J. Pharm.* 195 (1-2), 81-92 (2000).

Moatti C., "La fabrication de particules sphériques par extrusion sphéronisation," *Sci. Techn. Pharm.* 2 (7), 341-345 (1973).

Morris K., Stowell J., Byrn S., Placette A., Davis T. and Peck G., "Accelerated fluid bed drying using NIR monitoring and phenomenological modelling," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26 (99), 985-988 (2000).

Morris K., Griesser U., Eckhardt C., and Stowell J., "Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes," *Adv. Drug Delivery Rev.* 48 (1), 91-114 (2001).

Mouton R., and Gayot A., "Evaluation de l'influence des conditions opératoires d'un extrudeur à cylindres et d'un sphéroniseur," *STP Pharma* 4 (8), 648-655 (1988).

Müller A., "L'extrusion/sphéronisation, Aspects techniques et intérêts dans l'industrie pharmaceutique," Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France (2001).

Nakahara N., "Method and apparatus for making spherical granules," US Patent 3277520 (1964).

- Nakatani M., "Short communication - Scale-up theory for twin-screw extruder, keeping the resin temperature unchanged," *Adv. Polym. Technol.* 17 (1), 19-22 (1998).
- Newitt D.M., and Conway-Jones J.M., "A contribution to the theory and practise of granulation," *Trans. Inst. Chem. Eng.* 36, 422-442, (1958).
- Newton J.M., "Spheronization," In J. Swabrick & J.C. Boylan (Eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol.14, 187-205, New York: Marcel Dekker, Inc. (1988).
- Newton, "The preparation of spherical granules by extrusion spheronisation," *S.T.P. Pharma.* 6(6), 396-398 (1990).
- Newton J.M., Chow A.K., and Jeewa K.B., "The effect of excipient source on spherical granule made by extrusion spheronization," *Pharm. Tech.* 17 (3), 166-166 (1993).
- Newton J.M., "Extrusion/spheronisation," *Powder Technology and Pharmaceutical Processes, Handbook of Powder Technology*, 9, 391-401 (1994).
- Newton J.M., Chapman S.R., and Rowe R.C., "The influence of process variables on the preparation and properties of spherical granules by the process of extrusion and spheronisation," *Int. J. Pharm.* 120 (1), 101-109 (1995a).
- Newton J.M., Chapman S.R., and Rowe R.C., "The assessment of the scale-up performance of the extrusion/spheronisation process," *Int. J. Pharm.* 120 (1), 95-99 (1995b).
- Newton J.M., "Extrusion and extruders," In: Swarbrick J, Boylan JC, eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York, NY: Marcel Dekker 2, 1220-1236 (2002).
- Noché C., Huet de Barochez B., Brossard C., Horvath S., and Cuiiné A., "Optimizing the manufacturing process for controlled release pellets," *Pharm. Technol.* 6 (4), 39-46 (1994).
- Nürnberg E., and Wunderlich J., "Manufacturing pellets by extrusion and spheronization (part I)," *Pharm. Technol.* 41-48 (1999a).
- Nürnberg E., and Wunderlich J., "Manufacturing pellets by extrusion and spheronization (Part II)," *Pharm. Technol.* 11 (3), 30-34 (1999b).
- O'Connor R.E., and Schwartz J.B., "Pharmaceutical Pelletization Technology," New York: Marcel Dekker, 10, 001 (1989).
- Ohike A., Ashihara K., and Ibuki R., "Granulation monitoring by fast fourier transform technique," *Chem. Pharm. Bull.* 47 (12), 1734-1739 (1999).
- Ouchiyama N., and Tanaka T., "The probability of coalescence in granulation kinetics," *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* 14 (3), 286-289 (1975).
- Ouchiyama N., and Tanaka T., "Physical requisite to appropriate granule growth rate. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* 21 (1), 35-37 (1982).
- Ovenston A., and Benbow J.J., "Effects of die geometry on the extrusion of claylike Material," *Trans.Br.Ceram.Soc.* 67, 543-567 (1968).

- Ozil P., "Le logiciel ECHIP, De l'élaboration des plans d'expériences à l'interprétation des modèles," Ecole Nationale Supérieure d'Electrochimie et d'électrometallurgie (1993).
- Parker M.D., Rowe R.C., and Upjohn N.G., "Mixer torque rheometry: a method for quantifying the consistency of wet granulations," *Pharm. Technol.* (1990a). *Pharm. Technol.* 2 (8), 50-62 (1990a).
- Parker M.D., York P. and Rowe R.C., "Binder-substrate interactions in wet granulation. 1: The effect of binder characteristics," *Int. J. Pharm.* 64 (2-3), 207-216 (1990a).
- Parker M.D., and Rowe R.C., "Source variation in the wet massing (granulation) of some microcrystalline celluloses," *Powder Technol.* 65 (1-3), 273-281 (1991a).
- Parker M.D., York P., and Rowe R.C., "Binder-substrate interactions in wet granulation. 2: The effect of binder molecular weight," *Int. J. Pharm.* 72 (3), 243-249 (1991b).
- Parker M.D., York P., and Rowe R.C., "Binder-substrate interactions in wet granulation. 3. The effect of excipient source variation," *Int. J. Pharm.* 80 (1-3), 179-190 (1992).
- Peemoeller H., and Sharp A.R., "NMR study of cellulose-water systems: Water proton spin-lattice relaxation in the rotating reference frame," *Polymer* 26 (6), 859-864 (1985).
- Pérez J. P., and Rabisková M., "Influence of the drying technique on theophylline pellets prepared by extrusion-spheronization," *Int. J. Pharm.* 242 (1-2), 349-351 (2002).
- Pharmacopée Européenne, 6ème édition, Strasbourg : Editions du Conseil de l'Europe (2008).
- Pinto J.F., Buckton G., and Newton J.M., "The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronisation," *Int. J. Pharm.* 83 (1-3), 187-196 (1992).
- Pinto J.F., and Abreu C.N., "Evaluation of the performance of a new continuous spheronizer," *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 32 (9), 1067-1078 (2006).
- Podczec F., "Rheological studies of the physical properties of powders used in capsule filling. Part I," *Pharm. Technol. Eur.* 11 (9) 16-24 (1999a).
- Podczec F., "Rheological studies of the physical properties of powders used in capsule filling. Part II," *Pharm. Technol. Eur.* 11 (10) 34-42 (1999b).
- Podczec F., and Newton J.M., "Powder and capsule filling properties of lubricated granulated cellulose powder," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50 (3), 373-377 (2000).
- Potente H., "Existing scale-up rules for single-screw plasticating extruders," *Int. Polym. Proc.* 6 (4) 267-278 (1991).
- Rabisková M., Häring A., Minczingerova K., Havlasek M, and Musilova P., "Microcrystalline cellulose in oral dosage forms," *Chem. Listy.* 101 (1), 70-77 (2007a).
- Rabisková M., Weingartová D., and Häring A., "The influence of the extrusion die on pellet characteristics", *Ceska Slov. Farm.* 56 (1), 17-20 (2007b).

Rahman L., Bataille B., Gaudy D., Jacob M., Peuch A., and Cassanas G., "Extrusion/sphéronisation : Influence de la teneur en cellulose microcristalline sur les propriétés physiques et la lyodisponibilité de spheroides a base de théophylline," STP Pharm. Sci. 1 (5), 294-299 (1991).

Rahman M.A., Ahuja A., Baboota S., Bhavna, Bali V., Saigal N., and Ali J., "Recent advances in pelletization technique for oral drug delivery: a review," Curr. Drug. Deliv. 6(1), 122-129 (2009).

Rantanen J., Lehtola S., Rämetsä P., Mannermaa J.P., and Yliruusi J., "On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multichannel NIR moisture sensor," Powder Technol. 99 (2), 163-170 (1998).

Rantanen J., Antikainen O., Mannermaa J.P., and Yliruusi J., "Use of nearinfrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation," Pharm. Dev. Technol. 5 (2), 209-217 (2000a).

Rantanen J., Käsäkoski M., Suhonen J., Tenhunen J., Lehtonen S., Rajalahti T., Mannermaa J.P., and Yliruusi J., "Next generation fluidized bed granulator automation," AAPS PharmSciTech 1(2), E10 (2000b).

Rauwendaal C., "Scale-up of single screw extruders," Pol. Eng. Sci. 27 (14), 1059-1068 (1987).

Reynolds A.D., "A new technique for the production of spherical particles," Manuf. Chem. Aerosol. News. 41 (6), 40-46 (1970).

Rosetto Y. In Rosetto Y (Ed), *φ 41 Pharmacotechnie Industrielle*, IMT Inc, France (1998).

Rough S.L., Bridgwater J., and Wilson D.I., "Effects of liquid phase migration on extrusion of microcrystalline cellulose pastes," Int. J. Pharm. 204 (1-2), 117-126 (2000).

Rough S.L., Wilson D.I., and Bridgwater J., "A model describing liquid phase migration within an extruding microcrystalline cellulose paste", Chem. Eng. Res. Des. 80 (7), 701-714 (2002).

Rowe R.C., "Spheronization: a novel pill-making process?" Pharm. Int. 6(5), 119-123 (1985).

Rowe R.C., and Sadeghnejad G.R., "The rheology of microcrystalline cellulose powder/water mixes – measurement using a mixer torque rheometer," Int. J. Pharm. 38 (1-3), 227-229 (1987).

Rowe R.C., and Parker M.D., "Mixer torque rheometry - an update," Pharm. Technol. 6 (3), 17-36 (1994).

Rowe R.C., "The rheological properties of lactose MCC/water mixtures measurement using mixer torque rheometer," Pharm. Sci. 1, 547-549 (1995).

Rowe R.C., "Mixer torque rheometry – further advances," Pharm. Technol. Eur. 8 (8), 38-48. (1996).

Rowe R.C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition (2005).

Rubinovitz R., "Diverse measurements through NIR," Pharm. Formul. Qual. 6b, 79 (2004).

- Schmidt C., Linder H., and Kleinebudde P., "Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press. I: Influence of formulation variables," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 (2),169-176 (1997).
- Schmidt C., and Kleinebudde P., "Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press. Part II: Influence of process variables," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45 (2), 173-179 (1998).
- Schmidt C., and Kleinebudde P., "Influence of the granulation step on pellets prepared by extrusion/ spheronization," *Chem. Pharm. Bull.* 47 (3), 405-412 (1999).
- Shah R.D., Kabadi M., Pope D.G., and Augsburger L.L., "Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process, I. Instrumentation of the extruder," *Pharm. Res.* 11 (3) 355-360 (1994).
- Shah R.D., Kabadi M., Pope D.G., and Augsburger L.L., "Physico-mechanical characterization of the extrusion-spheronization process, II: Rheological determinants for successful extrusion and spheronization," *Pharm. Res.* 12 (4), 496-507 (1995).
- Singh B., Kumar R., and Ahuja N., "Optimizing drug delivery systems using systematic "design of experiments" Part I: fundamental aspects," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 22(1), 27-105 (2005a).
- Singh B., Dahiya M., Saharan V., and Ahuja N., "Optimizing drug delivery systems using systematic "design of experiments." Part II: retrospect and prospects," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 22 (3), 215-294 (2005b).
- Sinha V.R., Agrawal M.K., Kumria R., and Bhinge J.R., "Influence of operational variables on properties of piroxicam pellets prepared by extrusion-spheronization: a technical note," *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 8 (1), E20 (2007).
- Sinha V.R., Agrawal M.K., Agarwal A., Singh G., and Ghai D., "Extrusion-spheronization: process variables and characterization," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 26(3), 275-331 (2009).
- Soh J.L.P., Liew C.V., Heng P.W.S., "Torque rheological parameters to predict pellet quality in extrusion-spheronization," *Int. J. Pharm.* 315 (1-2), 99-109 (2006).
- Soh J.L., Yang L., Liew C.V., Cui F.D., and Heng P.W., "Importance of small pores in microcrystalline cellulose for controlling water distribution during extrusion-spheronization," *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 9(3), 972-981 (2008).
- Sonaglio D., Bataille B., Ortigosa C., and Jacob M., "Factorial design in the feasibility of producing Microcel MC 101 pellets by extrusion/spheronization," *Int. J. Pharm.* 115 (1), 53-60 (1995).
- Sonaglio D., Bataille B., and Jacob M., "Effects of extrusion and formulation parameters on the production of paracetamol-microcrystalline cellulose extrudates," *Pharm. Acta Helv.* 72 (2), 69-74 (1997a).
- Sonaglio D., Bataille B., Ortigosa C., and Jacob M., "Approach to the development of high dose paracetamol spheres by extrusion/spheronization," *Pharmazie* 52 (2), 129-134 (1997b).

- Song B., Rough S.L., and Wilson D.I., "Effects of drying technique on extrusion-spheronisation granules and tablet properties," *Int. J. Pharm.* 332 (1-2), 38-44 (2007).
- Sousa J.J., Sousa A., Podczek F., and Newton J.M., "Influence of process conditions on drug release from pellets," *Int. J. Pharm.* 144 (2), 159-169 (1996).
- Sousa J.J., Sousa A., Podczek F., and Newton J.M., "Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization," *Int. J. Pharm.* 232 (1-2), 91-106 (2002).
- Souto C., Alvarez R., Duro R., Concheiro A., Gomez-Amoza J. L., and Martínez-Pacheco R., "Versatility of mixer torque rheometry predictions in extrusion-spheronization," *Proc. 2nd World Meeting APGI/APV*, 447-448 (1998).
- Staniforth J.N., and Quincey S.M., "Granulation monitoring in a planetary mixer using a probe vibration analysis technique," *Int. J. Pharm.* 32 (2-3), 177-185 (1986).
- Steckel H., and Mindermann-Nogly F., "Production of chitosan pellets by extrusion/spheronization," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 57 (1), 107-114 (2004).
- Terrier de la Chaise B., and Le Perdriel F., "The drying of granules," *Pharm. Int.* 6, 16-22 (1972).
- Thoma K., and Ziegler I., "Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization. I. Extrusion behavior of formulations," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (5), 401-411 (1998a).
- Thoma K., and Ziegler I., "Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization. II. Sphere Characteristics," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (5), 413-422 (1998b).
- Tomer G., and Newton J.M., "Water movement evaluation during extrusion of wet powder masses by collecting extrudate fractions," *Int. J. Pharm.* 182 (1), 71-77 (1999a).
- Tomer G., and Newton J.M., "A centrifuge technique for the evaluation of the extent of water movement in wet powder masses," *Int. J. Pharm.* 188 (1), 31-38 (1999b).
- Tomer G., Newton J.M., and Kinchesh P., "Magnetic resonance imaging (MRI) as a method to investigate movement of water during the extrusion of pastes," *Pharm. Res.* 16(5), 666-671 (1999c).
- Tomer G., Mantle M.D., Gladden L.F., and Newton J.M., "Measuring water distribution in extrudates using magnetic resonance imaging (MRI)," *Int. J. Pharm.* 189 (1), 19-28 (1999d).
- Tomer G., Podczek F., and Newton J.M., "The influence of type and quantity of model drug on the extrusion/spheronization of mixtures with microcrystalline cellulose - I. Extrusion parameters," *Int. J. Pharm.* 217(1-2), 237-248 (2001a).
- Tomer G., Patel H., Podczek F., and Newton J.M., "Measuring the water retention capacities (MRC) of different microcrystalline cellulose grades," *Eur. J. Pharm. Sci.* 12 (3), 321-325 (2001b).

- Tomer G., Podczeck F., and Newton J.M., "The influence of model drugs on the preparation of pellets by extrusion/spheronization. II. Spheronisation parameters," *Int. J. Pharm.* 231, 107-119 (2002).
- Travers D.N., Rogerson A.G., and Jones T.M., "A torque arm mixer for studying wet massing," *J. Pharm. Pharmacol.* 27, Suppl. 2-3P (1975).
- Trivedi N.R., Rajan M.G., Johnson J.R., and Shukla A.J., "Pharmaceutical approaches to preparing pelletized dosage forms using the extrusion-spheronisation process," *Critical Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 24 (1), 1-40 (2007).
- Tye H., "Application of statistical "design of experiments" methods in drug discovery," *Drug Discov. Today* 9 (11), 485-491 (2004).
- Tuleu C., and Chaumeil J.C., "Small-scale characterization of wet powder masses suitable for extrusion-spheronization," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (5), 423-429 (1998).
- Umprayn K., Chitropas P., and Amarekajorn S., "Influence of process variables on physical properties of the pellets using extruder and spheronizer," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1), 45-61(1999).
- Usteri M., and Leuenberger H., "Agglomeration of binary mixtures in a high-speed mixer," *Int. J. Pharm.* 55 (2-3), 135-141 (1989).
- Van Melkebeke B., Vervaet C., and Remon J.P., "Validation of a continuous granulation process using a twin-screw extruder," *Int. J. Pharm.* 356 (1-2), 224-230 (2008).
- Vervaet C., Baert L., Risha P.A, and Remon J.P., "The influence of the extrusion screen on pellet quality using an instrumented basket extruder," *Int. J. Pharm.* 107 (1), 29-39 (1994).
- Vervaet C., Baert L., and Remon J.P., "Extrusion-spheronisation. A literature review," *Int. J. Pharm.* 116 (2), 131-146 (1995).
- Vervaet C., and Remon J.P., "Influence of impeller design, method of screen perforation and perforation geometry on the quality of pellets made by extrusion-spheronisation," *Int. J. Pharm.* 133 (1-2), 29-37 (1996).
- Vervaet C., "Influence of process and formulation parameters on the quality extrusion/spheronisation," Ph.D. Thesis, Gent University, Belgium (1997).
- Vervaet C., and Remon J.P., "Continuous granulation in the pharmaceutical industry," *Chem. Eng. Sci.* 60 (14), 3949-3957 (2005).
- Watano S., Terashita K., and Miyanami K., "Development and application of infrared moisture sensor to complex granulation," *Bull. Univ. Osaka Pref. Series A* 39 (2), 187-197 (1990).



Amélie DESIRE

**EXTRUSION-SPHERONISATION DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES : COMPARAISON ET TRANSPPOSITION
A ECHELLE INDUSTRIELLE DE PROCEDES D'EXTRUSION PAR
PLANS D'EXPERIENCES.**



◆ **Résumé**

Ce travail a pour objectif de comparer les performances de plusieurs systèmes d'extrusion à vis (radial, dôme, frontal), de l'échelle du laboratoire jusqu'à la transposition à l'échelle industrielle. Pour cela, des plans d'expériences ont été construits afin d'identifier les variables critiques et de sélectionner l'extrudeur le plus favorable selon différentes approches spécifiques à cette étude. Les conclusions observées à l'échelle industrielle sont différentes de celles considérées à l'échelle du laboratoire, ce qui confirme l'importance de tester les systèmes à échelle industrielle avant acquisition d'un équipement.

◆ **Mots- clés**

Extrusion-sphéronisation, Plans d'expériences, Transposition d'échelle.

◆ **Laboratoires de rattachement**

- Centre RAPSODEE, Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, Campus Jarlard, 81013 Albi Cedex 09, France.
- Centre de Recherche et Développement Pierre Fabre, 3 avenue Hubert Curien, 31035 Toulouse Cedex 01, France.

PÔLE : PHARMACOTECHNIE ET PHYSICO-CHIMIE PHARMACEUTIQUE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »

5, rue Jean Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex