Des résultats clairs comme du cristal !

Accélérer les procédés de cristallisation grâce aux plans d'expériences

Les problèmes de qualité et le manque d'efficacité peuvent conduire à des pertes financières considérables dans l'industrie de procédés. C'est pourquoi de plus en plus d'entreprises renommées de cette branche s'efforcent d'instaurer l'innovation et l'amélioration continues du procédé en tant que culture d'entreprise et mettent à disposition de leurs collaborateurs les outils qui leur permettront d'atteindre ce but. La planification d'expériences figure parmi les plus utiles.

Pour employer la planification d'expériences, l'expert en production commence par définir un ou plusieurs critères d'optimisation : par exemple, le rendement, la quantité de résidus restant dans le produit final, la durée de la réaction. Il établit ensuite la liste des facteurs potentiellement influents sur ces grandeurs. Il peut s'agir par exemple de la quantité de catalyseur, de la température de réaction, de la forme de l'agitateur, etc. Le but de la planification statistique d'expériences est de proposer un plan permettant d'obtenir en un nombre minimum d'expériences la configuration optimale des facteurs influents. Il existe heureusement des logiciels modernes et performants qui permettent à l'expert en production d'utiliser cette technique, sans pour autant avoir besoin de connaissances poussées en statistique.

L'objectif : diminuer le temps de cycle

Novartis Pharma, à Bâle, a utilisé la planification d'expériences pour éliminer un goulot d'étranglement dans la production d'un produit pharmaceutique intermédiaire.

Le goulot d'étranglement concernait l'étape de refroidissement/réaction de la cristallisation, qui était suivie de la filtration des eaux-mères, hautement visqueuses, puis d'un dispendieux lavage du gâteau de filtration par de grandes quantités de solvant. Le but premier de ce projet était de réduire le temps de cycle pour la cristallisation, la filtration et le lavage. Pour cela, le critère de qualité principal retenu lors des expériences de laboratoire fut la résistance spécifique du gâteau de filtration. En effet, cette valeur décrit non seulement la vitesse de filtration, mais est également liée à la qualité de la cristallisation (taille primaire du cristal) et à la structure du gâteau de filtration (agglomération des particules).

Le logiciel Stavex, disponible depuis dans sa version 5, fut utilisé pour

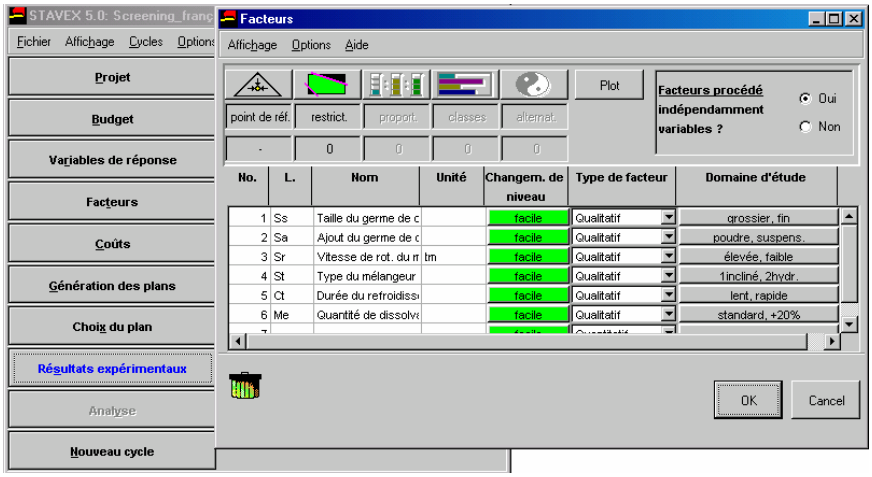

Fig. 1 : Fenêtre principale et fenêtre de spécification des facteurs.

concevoir le plan d'expériences. Ce programme guide l'utilisateur pas à pas durant la spécification du projet, grâce à une suite d'étapes claires et structurées. Les fenêtres de dialogue, avec des questions et des commentaires clairs, aident l'utilisateur à définir précisément les facteurs, les réponses et les restrictions aux limites. Pour des cas particuliers tels que des mélanges, des restrictions sur les domaines de variation de plusieurs facteurs, des expériences non réalisables et des changements de niveau de facteurs difficiles, l'utilisateur dispose d'un grand nombre de possibilités. Cependant, les menus ont été conçus de manière à ce que le fil rouge ne soit jamais perdu.

Criblage : séparer le bon grain de l'ivraie

Pour ce projet, on a d'abord effectué une sélection (étape de criblage) des facteurs potentiellement importants : taille des germes de cristal, germes de cristal en suspension ou sous forme sèche, type de mélangeur, vitesse de rotation du mélangeur, temps de refroidissement et quantité de solvant.

Une réponse secondaire fut étudiée en même temps que la résistance du gâteau de filtration ; il s'agit de la distribution de la taille des cristaux primaires (par diffraction laser Sympatec Helos, hors ligne) ainsi que de la distribution de la taille des agglomérats dans la suspension (sonde in situ Lasentec FBRM), ceci afin d'étudier l'importance de leur rôle dans la résistance du gâteau de filtration, et par conséquent dans le temps de cycle.

Après la saisie de ces variables, le logiciel détermine des plans d'expériences adéquats dans lesquels les valeurs des facteurs varient de façon systématique. Un plan de Plackett Burman à huit expériences fut choisi. L'objectif de ce plan est de différencier les facteurs peu importants de ceux qui sont influents, mais pas encore de trouver les valeurs optimales des facteurs.

Après avoir effectué les expériences et saisi les résultats, Stavex produit un rapport d'analyse au format HTML très complet, quoique rédigé de façon simple et claire et surtout sans recours au jargon des statisticiens. Il en ressort qu'il suffit de jouer sur les valeurs de trois facteurs pour réduire de façon significative la résistance du gâteau de filtration : il faut que les germes de cristal soient en suspension, la vitesse de mélange faible et la quantité de solvant élevée. La relation de cause à effet supputée entre la taille des cristaux primaires – resp. des agglomérats en suspension – et la structure du gâteau de filtration – resp. la durée de filtration – n'a pas été confirmée.

Optimisation : les meilleures valeurs des facteurs

En vertu des résultats de l'analyse, le logiciel donne aussi des recommandations pour la suite de la procédure. Dans le cas présent, le logiciel conseillait de préciser les résultats obtenus par des expériences d'optimisation.

Ce qui fut fait, avec la vitesse de rotation et un facteur nouvellement introduit, à savoir la concentration en cristaux d'ensemencement dans le lot. Tous les autres facteurs furent fixés soit à leur meilleur niveau (lorsque l'analyse a établi qu'il s'agit de facteurs importants qui ne peuvent varier que par paliers), soit sur la valeur la plus pratique à mettre en oeuvre lorsqu'il s'agit de facteurs non influents.

© AICOS Technologies SA 2005

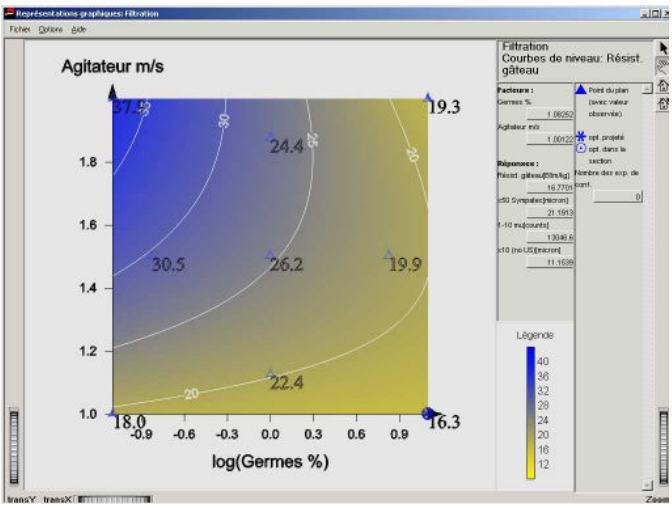

Fig. 2 : Graphique de lignes de niveau de la résistance du gâteau de filtration en fonction de la proportion de germes de cristal et de la vitesse de rotation du mélangeur.

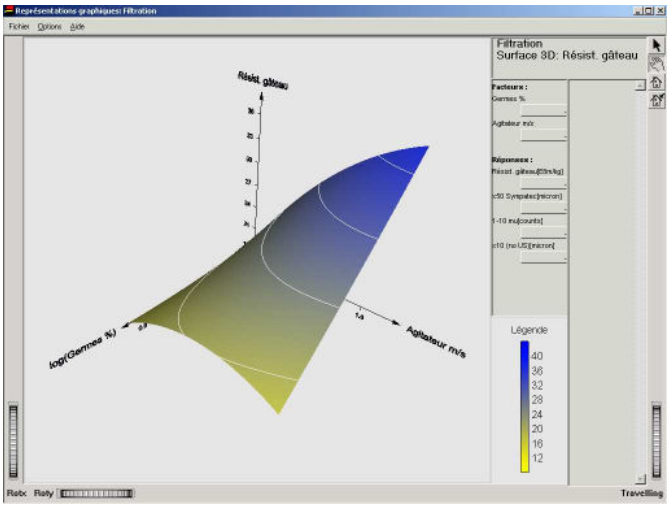

Fig. 3 : Surface de la résistance du gâteau de filtration en fonction de la proportion de germes de cristal et de la vitesse de rotation du mélangeur. Le graphique peut être positionné au moyen de la souris.

Stavex proposa un plan à neuf expériences pour ces nouvelles conditions. Contrairement à la phase de criblage, l'accent est mis ici sur le réglage fin des deux facteurs étudiés. Entre criblage et optimisation, Stavex propose aussi une phase de modélisation où un nombre modéré de facteurs est analysé (typiquement entre quatre et huit) dans l'optique d'étudier d'éventuelles interactions entre facteurs. Ici, cette phase a été sciemment sautée.

Les meilleurs résultats furent obtenus pour une vitesse de rotation faible et une concentration en germes de cristal élevée. L'analyse montre cependant aussi qu'en raison d'interactions entre la vitesse de rotation et la proportion de germes de cristal, une vitesse de rotation élevée peut être compensée par une grande proportion de cristaux d'ensemencement, et vice-versa. De bons résultats peuvent donc être obtenus aussi bien à faible vitesse de rotation, indépendamment de la concentration en germes de cristal, qu'à concentration élevée en germes de cristal, indépendamment de la vitesse de rotation du mélangeur. Ce dernier résultat est le plus intéressant, car la vitesse de rotation ne peut souvent pas être réduite à volonté en production, pour des raisons de transmission de chaleur et de qualité.

Ceci est mis en lumière dans le rapport d'analyse de Stavex : en effet, les facteurs et interactions importants y sont clairement énumérés et leurs effets sont estimés quantitativement par un modèle mathématique empirique, qui décrit les relations existant entre les facteurs et les réponses. Le logiciel vérifie aussi automatiquement la validité du modèle, et, en cas d'insuffisance, propose des modifications (comme, par exemple, une transformation de la réponse). Le large panel de graphiques disponibles dans Stavex est très utile, en particulier pour effectuer le diagnostic du modèle, mais aussi pour mieux comprendre les résultats. La version 5.0 dispose de nombreuses possibilités supplémentaires qui vont de l'utilisation de nouveaux types de graphiques à une interactivité accrue : il est à présent possible de faire pivoter certains diagrammes, d'en modifier les couleurs et la taille des symboles ; une fonction permet par ailleurs de représenter automatiquement plusieurs graphiques sur une même page. La figure 2 représente la relation existant entre les deux facteurs d'influence principaux et la réponse la plus importante, à savoir la résistance du gâteau de filtration. Les résultats obtenus dans la pratique sont également représentés sur ce graphique. On observe une bonne correspondance entre les valeurs mesurées et celles prévues par le modèle, ce qui est l'indice d'un modèle adéquat. La figure 3 représente la même situation sous forme de surface.

Un temps de cycle réduit de moitié

L'emploi systématique de la planification d'expériences a permis une meilleure compréhension du phénomène. En prenant des mesures en conséquence en production, le temps de cycle de la filtration a pu être ramené de 46 à 37 heures.

De plus, cette meilleure connaissance du procédé de cristallisation a servi d'impulsion pour apporter des améliorations supplémentaires. En se basant sur la découverte que la vitesse de rotation, la quantité de germes de cristal et leur forme sont des facteurs importants pour la filtrabilité de la solution, il fut décidé d'utiliser un mélangeur optimisé, de bien mélanger les cristaux d'ensemencement dans une cuve séparée et d'optimiser la proportion de solvant. Ces mesures permirent de réduire le temps de cristallisation et de filtration à moins de 24h !

Auteurs : Dr. E. Glimm, AICOS Technologies SA, et Dr. U. Meier, Novartis Pharma SA

Interessé ? Faxez cette page au +41 61 686 98 88 !

Je souhaiterais recevoir des informations détaillées sur :

❑ STAVEX ❑ les cours sur les plans d'expériences ❑ la simulation de flux pour dégoulottage ❑ le conseil en optimisation de procédés ❑ les logiciels d'ordonnancement

Nom _____ Téléphone _____

Société _____ Fax _____

Adresse _____ E-mail _____

NPA, ville _____ Date / Sign. _____