D'une pierre deux coups

Identification rapide de paramètres importants grâce aux plans d'expériences

Si les paramètres d'influence les plus importants sont identifiés dès le développement des formulations, la transposition ultérieure à l'échelle de production est simplifiée. D'une part, la validation du procédé vis-à-vis des autorités de régulation est facilitée par la spécification d'un *Design Space* ; d'autre part, une connaissance améliorée du procédé réduit l'occurrence de problèmes. À ce niveau, les plans d'expériences statistiques constituent un moyen important d'augmenter significativement l'efficacité.

Dans le travail présenté ici, il s'agit d'examiner les paramètres influant sur la viscosité de dispersions. Il est connu que deux types différents de dispersion peuvent être obtenus à l'aide de la méthode de la température d'inversion de phase (TIP). Au-dessus de la TIP, on obtient une émulsion de basse viscosité (lotion) ; en travaillant au-dessous de la TIP, on produit par contre une émulsion de viscosité élevée (crème). En partant d'une formulation prototype, les paramètres critiques du procédé sont identifiés avant de définir un réglage optimal pour les deux systèmes.

Approche structurée

En utilisant un diagramme de causes et effets pour l'analyse des risques (AMDEC), on peut identifier neuf facteurs d'influence potentiels. Dans une situation aussi complexe, ce n'est pas une tâche facile de déterminer le réglage idéal du procédé. C'est ici que les plans d'expériences statistiques (angl. *Design of Experiments*, DoE) entrent en jeu. Par une approche structurée, l'effort nécessaire peut être minimisé ; on obtient le résultat par le chemin le plus efficace.

L'idée de la planification d'expériences dite séquentielle est d'effectuer des analyses plus ou moins détaillées selon le nombre de paramètres. Le rapport entre effort fourni et avantages obtenus est ainsi réduit au minimum. Dans le cas d'un grand nombre de paramètres, un criblage grossier permet de diminuer le nombre de facteurs. Avec un nombre moyen de facteurs, des interactions peuvent en outre être prises en compte, en poursuivant toujours le but d'éliminer des facteurs. En pratique, ce ne sont souvent que deux ou trois facteurs qui ont une influence décisive sur la qualité du produit. Dès qu'ils sont identifiés, le réglage optimal du procédé peut être défini.

Cette approche est mise en œuvre de manière très conviviale dans le logiciel Stavex d'Aicos Technologies. Le système-expert intégré propose des plans d'expériences adéquats en se fondant sur le nombre de facteurs d'influence spécifiés. En général, on suit simplement les recommandations du logiciel. Des utilisateurs avancés peuvent bien entendu adapter les suggestions à d'autres besoins de manière très flexible, par exemple pour compléter des expériences préliminaires en un plan complet avec le logiciel.

Après le premier cycle de criblage, il est établi que le nombre de facteurs peut être réduit à quatre pour la lotion et à six pour la crème. Il faut souligner que Stavex présente ces résultats sous forme d'un rapport HTML facilement compréhensible et met à disposition de nombreux graphiques pour la visualisation. Si nécessaire, on peut accéder aux détails statistiques par les liens vers la version longue du rapport d'analyse.

Le nombre de facteurs réduit obtenu permet d'examiner plus précisément les dépendances dans le cycle dit de modélisation. Ce faisant, il ne faut pas oublier que le but reste toujours de réduire le nombre de facteurs. C'est pourquoi on utilise à ce stade des plans factoriels fractionnaires. Pour la crème, on choisit un plan à 16 expériences ; pour la lotion, il suffit d'en effectuer huit. Ces plans sont trop petits pour calculer les interactions entre tous les facteurs. Cependant, si les interactions étaient effectivement encore peu claires, elles devraient évidemment toutes être calculées. Ceci est donc le réglage par défaut du logiciel. Mais Stavex permet tout à fait de réduire le nombre d'expériences si on dispose de connaissances préalables sur le système, en définissant quelles interactions sont négligeables. Pour la lotion, cela concerne par exemple l'interaction entre la vitesse de rotation de l'homogénéisateur et la vitesse de refroidissement, alors que celles entre les autres facteurs devraient en tout cas être examinées. Le logiciel propose alors des plans adéquats.

À la fin du cycle de modélisation, il est établi que seuls trois facteurs (durée d'homogénéisation, vitesse de rotation de l'homogénéisateur et température de réunion des phases) sont réellement décisifs pour la crème ; pour la lotion ce ne sont même que deux facteurs (température de réunion des phases et vitesse de refroidissement). Puisque le nombre de facteurs est alors suffisamment petit pour rechercher le réglage optimal, on effectue maintenant le cycle d'optimisation. Pour la crème, le logiciel choisit un plan central-composé à 15 expériences. Pour la lotion, l'équipe de projet décide d'opter pour un plan hexagonal à sept expériences au lieu du plan à neuf expériences proposé initialement. Pour les deux séries d'expériences, l'adaptation du modèle est satisfaisante (crème) ou très bonne (lotion). Ainsi, on a trouvé un réglage optimal du procédé en 43 expériences pour la crème et 27 pour la lotion, en partant de neuf facteurs d'influence potentiels. Les expériences de confirmation effectuées démontrent la validité des modèles obtenus.

Un autre avantage de la planification d'expériences séquentielle est d'ailleurs que le domaine des facteurs peut être adapté à chaque cycle selon les résultats obtenus. Ici, on a par exemple réduit le domaine de la durée d'homogénéisation de 2-10 minutes lors du criblage à 5-8 minutes lors de la phase d'optimisation.

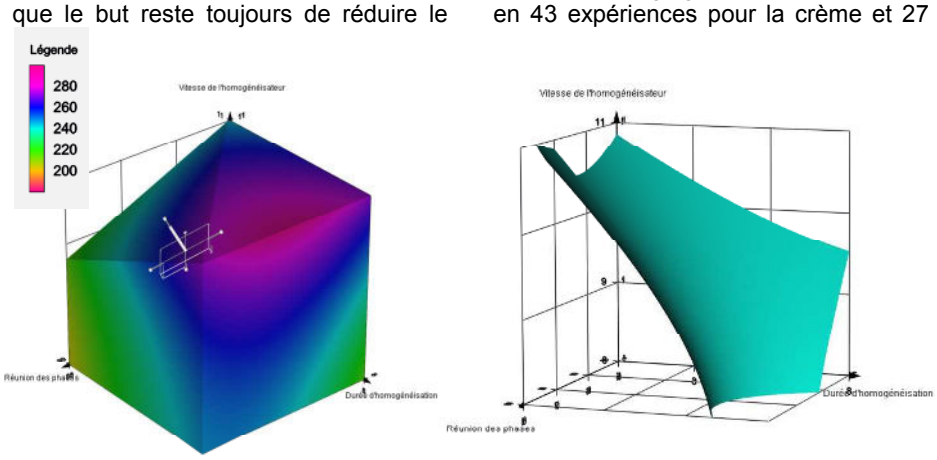

Figure 1 : Viscosité de la crème : graphique de courbes de niveau et de surface de niveau pour une viscosité de 240 Pa*s. Le domaine au-dessus de la surface de niveau définit le *Design Space*.

AICOS Technologies SA Tél. : +41 61 686 98 77 Fax : +41 61 686 98 88 E-mail : info@aicos.com Internet : www.aicos.com

Résultats principaux

Les figures 1 et 2 montrent des graphiques de courbes de niveau des résultats. On voit directement qu'une longue durée d'homogénéisation, une vitesse de rotation de l'homogénéisateur élevée ainsi qu'une température de réunion des phases moyenne sont idéales pour la crème. Pour la lotion, deux critères de qualité sont intéressants : outre une viscosité minimale, une capacité d'étalement maximale. Ils sont représentés dans les graphiques de courbes de niveau de la figure 2. Un bon compromis peut être trouvé avec un graphique de courbes de niveau commun (angl. *overlay plot*) ou une fonction de désirabilité (angl. *desirability*). Dans le cas considéré, ceci n'est pas forcément nécessaire puisque les deux graphiques de la figure 2 montrent une tendance similaire, c'est-à-dire que le meilleur réglage des facteurs se trouve dans le quart inférieur droit du domaine. Des *Design Spaces* sont également faciles à définir. Pour la viscosité de la crème, on souhaite obtenir une valeur d'au moins 240 Pa*s. Ce domaine est borné par la frontière turquoise qui peut par exemple être représentée au moyen d'un graphique de surface de niveau (figure 1, à droite). Les autorités de régulation permettent une validation simplifiée du procédé en cas de connaissances suffisantes des interdépendances, puisqu'on sait alors comment contrebalancer des effets indésirables. Le réglage peut être modifié de manière flexible au sein du *Design Space*.

Dans le cas de la crème, une déviation de la température de réunion des phases de sa valeur moyenne peut être facilement compensée en augmentant les valeurs de la durée d'homogénéisation et de la vitesse de rotation de l'homogénéisateur (figure 1, à droite). De plus, la connaissance du procédé obtenue grâce aux expériences réduit les problèmes lors de la transposition d'échelle ultérieure, et ainsi l'investissement en temps et en matières. C'est pourquoi les plans d'expériences statistiques sont indispensables pour le *Quality by Design* ; ils sont facilités par des outils logiciels conviviaux tels que Stavex d'Aicos Technologies.

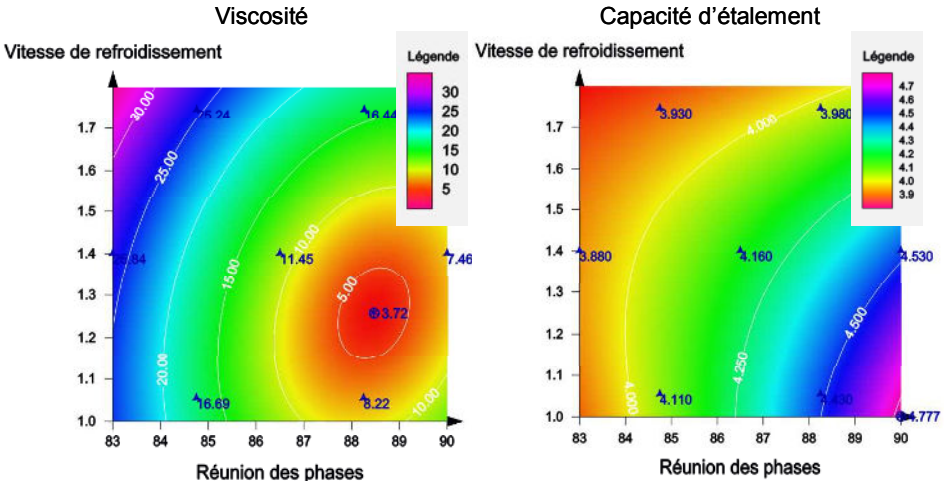

Figure 2 : Graphiques de courbes de niveau de la viscosité (à gauche) et de la capacité d'étalement (à droite) de la lotion. La viscosité devrait être minimale, la capacité d'étalement maximale. Le réglage optimal respectif se trouve dans les domaines violets des graphiques.