

---

## Mise au point de méthodes de caractérisation des mélanges de poudre à l'échelle de laboratoire pour déterminer leur faisabilité en gélule

**Auteur :** Fontaine, Adrien

**Promoteur(s) :** Blecker, Christophe; 27928

**Faculté :** Gembloux Agro-Bio Tech (GxABT)

**Diplôme :** Master en bioingénieur : chimie et bioindustries, à finalité spécialisée

**Année académique :** 2024-2025

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/23239>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

# **MISE AU POINT DE MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DES MÉLANGES DE POUDRE À L'ÉCHELLE DE LABORATOIRE POUR DÉTERMINER LEUR FAISABILITÉ EN GÉLULE**

**FONTAINE ADRIEN**

**TRAVAIL DE FIN D'ÉTUDES PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE  
MASTER BIOINGÉNIEUR EN CHIMIE ET BIOINDUSTRIES, À FINALITÉ SPÉCIALISÉE**

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2024-2025**

**(CO)-PROMOTEUR(S): BLECKER CHRISTOPHE (PROMOTEUR), TANIMOMO JEAN - NATURACARE (CO-  
PROMOTEUR)**

**Copyright©. Toute reproduction du présent document, par quelque procédé que ce soit, ne peut être réalisée qu'avec l'autorisation de l'auteur et de l'autorité académique de Gembloux Agro-Bio Tech.**

**Le présent document n'engage que son auteur.**

# **MISE AU POINT DE MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DES MÉLANGES DE POUDRE À L'ÉCHELLE DE LABORATOIRE POUR DÉTERMINER LEUR FAISABILITÉ EN GÉLULE**

**FONTAINE ADRIEN**

**TRAVAIL DE FIN D'ÉTUDES PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
MASTER BIOINGÉNIEUR EN CHIMIE ET BIOINDUSTRIES, À FINALITÉ SPÉCIALISÉE**

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2024-2025**

**(CO)-PROMOTEUR(S): BLECKER CHRISTOPHE (PROMOTEUR), TANIMOMO JEAN - NATURACARE  
(CO)-PROMOTEUR)**

Ce travail de fin d'études a été réalisé au sein du département de Science des Aliments et Formulation de la Faculté de Gembloux Agro-Bio Tech, Université de Liège (TERRA Teaching and Research Centre) ainsi que dans l'entreprise Hedelab.

## Remerciements

Ce mémoire a été réalisé dans le cadre de mon travail de fin d'études au sein de l'entreprise Hedelab, spécialisée dans le façonnage de compléments alimentaires, que je tiens à remercier chaleureusement pour son accueil, sa disponibilité et son encadrement tout au long de ce travail.

Je remercie en particulier Tanimomo Jean, responsable R&D, pour son accompagnement, ses conseils techniques précieux et sa confiance durant toute la durée du projet.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance envers l'équipe R&D, de production et de contrôle qualité de Hedelab, dont les retours concrets et les observations de terrain ont été essentiels à la compréhension des enjeux industriels liés à la faisabilité des poudres en gélules.

Ce travail a été encadré académiquement par Blecker Christophe, enseignant à la Faculté de Gembloux Agro-Biotech, que je remercie pour son suivi, sa rigueur méthodologique et ses remarques constructives tout au long de l'élaboration de ce mémoire.

Je remercie également les laboratoires et services techniques de l'université, qui ont mis à disposition les équipements nécessaires à la réalisation des tests de caractérisation.

Enfin, je remercie ma famille, mes proches et mes camarades pour leur soutien constant, leur bienveillance et leurs encouragements tout au long de mon parcours académique.

## Abstract

This thesis was conducted in an industrial context, within a company specializing in the manufacturing of dietary supplements in capsule form. Its primary goal is to improve the ability to predict powder feasibility prior to production by determining whether simple, laboratory-accessible tests can anticipate problematic behaviors observed on production lines—such as weight variability, poor compaction, caking, or powder volatility.

After clarifying the complexity of the encapsulation process—strongly influenced by the intrinsic properties of powders, machine settings, and formulation constraints imposed by clients—a series of tests was performed on a panel of mono-ingredient and multi-ingredient formulations. The study revealed a significant gap between scientific literature, often based on well-controlled pharmaceutical powders, and the variability encountered with the raw materials typically used in food supplements.

Among the evaluated methods, the flow through-orifice test and the compression test (instrumented or manual with added  $\Delta VN$  analysis) proved to be the most relevant for predicting major production issues. In contrast, traditional bulk and tapped density measurements, including the Carr Index, showed limited predictive value. Additional tools such as DSC and DVS are recommended to better anticipate complex issues like caking, linked to thermal transitions and moisture sensitivity.

Two levels of solutions are proposed: a first, simple and cost-effective approach, based on orifice testing and enhanced manual compression, for immediate implementation; and a second, more

comprehensive approach, aiming to build a powder fingerprint by accumulating internal data to anticipate formulation behavior and optimize settings at the laboratory stage.

This work offers a progressive, robust, and realistic strategy to improve powder handling and encapsulation reliability in an industrial setting characterized by highly variable raw materials, regulatory constraints, and economic pressure.

## Résumé

Ce mémoire s'inscrit dans un contexte industriel concret, au sein d'une entreprise de façonnage de compléments alimentaires en gélules, et vise à améliorer la prédiction de la faisabilité des poudres avant leur passage en production. L'objectif principal est de déterminer si des tests simples, accessibles au laboratoire, peuvent anticiper les comportements problématiques rencontrés sur ligne, tels que la variabilité de poids, la mauvaise compaction, le caking, ou encore la volatilité.

Après avoir clarifié la complexité du procédé de gélulation – fortement influencé par les propriétés intrinsèques des poudres, les réglages machine et les contraintes formulatoires imposées par les clients –, une série d'analyses a été menée sur un panel de formulations mono- et pluri-ingrédients. L'étude a mis en évidence un écart important entre les données de la littérature, souvent issues de matières premières pharmaceutiques, et la variabilité réelle observée pour les poudres utilisées dans les compléments alimentaires.

Parmi les méthodes évaluées, le test d'écoulement à travers orifice et le test de compression (instrumenté ou manuel enrichi) se sont révélés les plus pertinents pour anticiper les principaux problèmes industriels. Les tests de densité tapée et indice de Carr, en revanche, n'ont pas montré de valeur prédictive suffisante. Des outils complémentaires comme le DSC et le DVS sont également proposés pour mieux prévenir des phénomènes complexes comme le caking.

Deux niveaux de solutions sont formulés : une première, simple et économique, reposant sur l'orifice et la compression manuelle pour une application immédiate ; et une seconde, plus globale, visant à construire une empreinte de poudre fondée sur l'accumulation de données internes, afin de faciliter l'anticipation et l'adaptation des formulations dès le stade laboratoire.

Ce travail propose ainsi une démarche progressive, robuste et réaliste, pour améliorer la maîtrise des poudres en gélules dans un environnement industriel contraint par la variabilité des matières premières, les exigences réglementaires et la pression économique.

## Table des matières

Remerciements.....	4
Abstract .....	4
Résumé.....	5
1. Introduction .....	7
2. Objectifs de ce travail .....	8
3. Fonctionnement de l'entreprise .....	8
4. Description technique de la conception d'une gélule .....	9
a) Formulation .....	9
b) Préparation du mélange .....	9
c) Préparation géluleuse.....	10
d) Fonctionnement géluleuse.....	14
e) Les systèmes de contrôle de production .....	15
f) Paramètres ajustés par les opérateurs .....	16
g) Problèmes principaux liés à la poudre souvent rencontrés en production.....	18
5. Etat de l'art.....	20
a) Représentation des poudres : une matière continue plutôt qu'un ensemble de particules ...	20
b) Forces agissants sur les poudres .....	21
c) Paramètres influençant l'écoulement des poudres.....	21
d) Présentation des principaux tests de caractérisations .....	23
e) Test d'écoulements et de compressions mis en place au sein d'Hedelab.....	28
6) Matériels et méthodes .....	29
a) Echantillonnage .....	29
b) Méthodes de caractérisation utilisées .....	30
c) Remarques.....	35
d) Analyse statistique.....	36
7) Résultats et discussions .....	36
a) Comparaison inter-fournisseurs de deux matières premières de même nature chimique .....	36
b) Analyse d'une large gamme de matières premières de nature chimique différentes .....	38
c) Analyse de mélanges de poudres.....	44
d) Analyse comparative de mélanges de poudres destiné à la production.....	49
8) Proposition de solution.....	56
9) Conclusion .....	59
10) Bibliographie.....	60
11) Annexes .....	63

# 1. Introduction

Le groupe Naturacare évolue dans le secteur des compléments alimentaires, avec un engagement fort en faveur de la santé humaine et animale ainsi que du respect de l'environnement. Créé en 2023, le groupe rassemble aujourd'hui cinq entreprises situées dans différents pays européens : Ambipack (Pays-Bas), Strapharm (France), Dietopack (Italie), Sochim (Italie) et Hedelab (Belgique). Chacune de ces entités, initialement concurrentes, a su mutualiser ses compétences et son savoir-faire pour proposer des solutions innovantes en matière de conception, production et conditionnement de compléments alimentaires. Grâce à une expérience cumulée de plus de quarante ans, ces entreprises partagent désormais leurs expertises respectives, renforçant ainsi la dynamique d'innovation du groupe.

Parmi ces entreprises, Hedelab se distingue par son pôle Recherche et Développement (R&D), qui joue un rôle clé dans l'innovation du groupe. Spécialisée dans la mise au point de nouvelles solutions pour la santé et le bien-être, cette entité contribue directement à l'élargissement de la proposition de produits de Naturacare.

Dans le secteur des compléments alimentaires, la transition entre le développement d'un produit et sa fabrication à grande échelle est une étape délicate. C'est précisément dans ce passage que s'inscrit l'intérêt de ce travail de fin d'étude, centré sur la caractérisation des écoulements de poudres en laboratoire afin d'évaluer leur faisabilité en géluleuse.

Cette démarche, bien qu'elle puisse sembler technique, a des retombées économiques très concrètes. En effet, une formulation mal adaptée au processus industriel ou une mauvaise évaluation du comportement de la poudre peut engendrer d'importantes pertes de matière<sup>1</sup>. Chez Hedelab, les pertes observées sur l'ensemble des productions sont estimées à environ 5 %, alors qu'elles atteignaient 8 % avant la mise en place des lots pilotes. Ce taux varie en fonction du volume produit : jusqu'à 8 % pour les petits lots, contre 3 % pour les plus importants.

Parmi ces pertes, environ 1 % sont liées à des erreurs humaines (comme la chute accidentelle de matière), mais la majeure partie, soit 4 %, provient des lots pilotes. Ces essais, indispensables à la validation d'une nouvelle formulation, permettent d'anticiper le comportement de la poudre en conditions réelles, mais ils ont un coût non négligeable.

D'un point de vue strictement matière première, les pertes associées aux lots pilotes sont estimées à 240 000 euros par an, ce qui représente une part significative du chiffre d'affaires interne de l'entreprise, estimé à 8,3 millions d'euros. À cette perte s'ajoutent les coûts de production des lots pilotes eux-mêmes : chaque essai mobilise environ trois journées de travail d'un opérateur (réparties en trois fois huit heures), soit une dépense d'environ 1 500 euros par lot. Or, Hedelab réalise plus de 50 pilotes par an, ce qui alourdit rapidement la facture.

Il faut également tenir compte du temps de travail des ingénieurs, notamment en formulation et en essais en laboratoire. Ce poste est difficile à chiffrer précisément car il varie fortement d'un projet à l'autre, mais il représente une charge de travail réelle. Enfin, au-delà de l'aspect humain et matériel, chaque lot pilote mobilise les machines et bloque temporairement la production commerciale, entraînant un coût de non-production qui se traduit par un manque à gagner direct pour l'entreprise.

Afin de donner du sens aux résultats présentés et de comprendre l'origine des contraintes rencontrées lors du développement d'un produit, ce mémoire suit une progression construite autour

de l'environnement industriel dans lequel il a été réalisé. Il débute par une présentation de l'organisation de l'entreprise, indispensable pour saisir les réalités pratiques et les contraintes spécifiques liées au fonctionnement en production. Ensuite, une attention particulière est portée à la géluleuse, à travers une description complète de son fonctionnement et des différentes étapes impliquées dans la conception d'une gélule, depuis la formulation en lien avec le client jusqu'au conditionnement final. Cette partie permet de mettre en lumière l'ensemble des paramètres susceptibles d'influencer la faisabilité d'un mélange de poudres. Ensuite, un état de l'art est proposé afin de mieux cerner les propriétés physiques des poudres, leur comportement à l'écoulement ou à la compression, et de situer les méthodes de caractérisation utilisées dans les travaux existants. Vient ensuite la description des tests choisis et du protocole expérimental mis en place, avec pour but d'évaluer leur pertinence à l'échelle du laboratoire. Enfin, une analyse et une discussion des résultats permettent de mettre en lien les observations de terrain avec les résultats de laboratoire, avant de proposer des pistes concrètes d'amélioration dans une logique de prédiction et d'optimisation du passage en gélule.

## 2. Objectifs de ce travail

Les objectifs de ce travail sont :

- Comprendre et expliquer clairement la problématique liée à la faisabilité des poudres en gélules, un sujet complexe influencé par de nombreux paramètres, aussi bien techniques, physico-chimiques qu'humains.
- Déterminer si, dans ce contexte précis, il existe un décalage entre ce que dit la littérature scientifique et la réalité rencontrée en production, notamment pour certaines matières premières peu étudiées mais pourtant très utilisées dans le domaine des compléments alimentaires.
- Choisir, parmi les méthodes disponibles au laboratoire, des tests simples et pertinents pour évaluer le comportement des poudres, en particulier leur écoulement.
- Comparer le comportement des poudres simples (mono-ingrédients) et des mélanges plus complexes (pluri-ingrédients), pour voir si les résultats sont cohérents d'un cas à l'autre.
- Mettre en lien les résultats des tests avec les observations faites pendant la production, pour voir si ces méthodes permettent d'expliquer ou de prévoir les problèmes rencontrés (comme une mauvaise compaction, un écoulement difficile, ou une instabilité du poids des gélules).
- Enfin, proposer une solution concrète et réaliste pour améliorer l'évaluation des poudres en laboratoire, et ainsi mieux anticiper leur comportement en production.

## 3. Fonctionnement de l'entreprise

Hedelab est une entreprise spécialisée dans le développement et la production de compléments alimentaires, intervenant de la formulation à la mise sur le marché. Son fonctionnement repose sur une organisation structurée autour de pôles clés : production, qualité, R&D, logistique, commercial et administratif. Le service production regroupe opérateurs, coordinateurs, maintenance et planification. Le département qualité veille à la conformité des produits, tandis que la R&D, accompagnée du service réglementation, travaille à l'optimisation des formules et au respect des

normes. Les achats, la logistique, le marketing et les fonctions support complètent cet organigramme intégré.

L'entreprise propose un accompagnement personnalisé, de la conception à la fabrication, en passant par les tests, les pilotes, la mise en gélule et le conditionnement. Son modèle repose sur la flexibilité, la qualité, et une forte expertise réglementaire, grâce à une collaboration étroite avec ses partenaires (fournisseurs, laboratoires, entreprises du groupe). Ses revenus proviennent de prestations B2B, de services techniques et de financements R&D. Cette approche intégrée permet à Hedelab de s'adapter aux besoins variés de ses clients tout en assurant performance et compétitivité industrielle.

## 4. Description technique de la conception d'une gélule

### a) Formulation

Lors de la conception d'une nouvelle gélule, les membres de l'équipe Recherche et Développement (R&D) sont en relation directe avec le client, principalement par échange de mails ou en visio-conférence. Selon les cas, le client peut soit fournir directement une formulation à développer, soit exprimer un besoin ou une problématique spécifique, auquel cas c'est à l'équipe R&D de proposer une formulation adaptée.

Une fois cette base établie, le rôle de l'équipe R&D est d'ajuster la composition en y intégrant les excipients et autres matières nécessaires pour garantir la faisabilité technique de la fabrication en géluleuse (les propriétés techniques attendues seront détaillées plus loin). Ce travail doit se faire en respectant plusieurs contraintes : le format de gélule demandé par le client, la teneur en actif par unité, ainsi que l'ensemble des normes réglementaires en vigueur.

Pour valider ces formulations, des essais sont ensuite réalisés en laboratoire (les différents tests seront également présentés plus loin). Les propositions finales sont synthétisées sous forme de tableaux Excel appelés PRVs (Prix de Revient Vente). Ces documents fournissent des informations détaillées sur les matières premières utilisées (notamment les numéros de lot et le prix au kilo), ainsi que sur les gélules (type, format, et taille), sans oublier les volumes de production envisagés. Le PRV constitue donc un support essentiel pour la prise de décision, tant sur le plan technique qu'économique. (Voir Annexe 1)

### b) Préparation du mélange

Une fois la formulation validée, la phase de production peut commencer. Les matières premières, sous forme de poudre, sont stockées dans le magasin de l'entreprise. L'équipe du magasin est chargée de préparer les différents lots nécessaires à la fabrication, qui sont ensuite transférés dans la zone de transition.

À partir de là, ce sont les opérateurs de production qui prennent le relais. Les prélèvements sont réalisés directement en salle de pesée, où les quantités nécessaires sont mesurées avec précision selon les indications de la formulation.

Une fois les matières pesées, elles sont introduites dans un mélangeur. L'entreprise dispose de trois mélangeurs de capacités et de formes différentes, permettant de s'adapter aux volumes et à la nature des matières premières utilisées. Le temps de mélange est déterminé en fonction du poids total du mélange et de la nature des ingrédients.

Après cette étape, les mélanges obtenus sont placés en zone d'attente, avant d'être utilisés pour la production en géluleuse.

## c) Préparation géluleuse

### 1) Différentes géluleuses et formats

L'entreprise Hedelab dispose de trois géluleuses principales : une ACG, une MG2 ancienne génération (MG2 OLD) et une MG2 nouvelle génération (MG2 NEW). Bien que leur fonctionnement global repose sur le même principe de remplissage par compression, certaines différences techniques existent entre les modèles, notamment au niveau du système d'alimentation en poudre, de la forme de la trémie, ainsi que du nombre d'alvéoles par cycle de compression (12 alvéoles pour l'ACG, contre 9 pour les MG2).

Trois formats de gélules sont utilisés : 00, 0 et 1, du plus grand (00) au plus petit (1). Chacun de ces formats nécessite des pièces de format spécifiques, notamment pour le diamètre des composants de manipulation (plaque de corps, disque de tête, etc.).

En plus de ces ajustements liés au format, il existe également plusieurs disques doseurs de différentes épaisseurs pour un même format. L'épaisseur du disque influence la hauteur de la poudre compactée dans les alvéoles, et donc la masse finale de produit dans la gélule. Cela permet de s'ajuster au plus près de la valeur nominale (VN) attendue pour chaque référence produit.

Voici les combinaisons de disques disponibles par format et par machine :

- Format 1 : disques de 18 mm et 20 mm
- Format 0 MG2 (OLD & NEW) : disques de 18 mm, 20 mm, 21,5 mm et 23 mm
- Format 00 MG2 (OLD & NEW) : disques de 20 mm, 22,5 mm et 25 mm
- Format 0 ACG : disques de 17 mm et 19 mm
- Format 00 ACG : disques de 19 mm, 21 mm et 23 mm

Il est également important de noter que le niveau de compression varie selon les machines. La MG2 OLD applique une pression de compactage plus élevée que la MG2 NEW, mais c'est la géluleuse ACG qui offre globalement la meilleure compression, grâce à son système plus performant de compactage et d'éjection du produit.



Figure 1 : Photo MG2 OLD (à gauche) et ACG (à droite)

### 2) Préparation de la géluleuse avant lancement de production

Avant de pouvoir démarrer la production d'un lot, il est indispensable de préparer la géluleuse en fonction du format de gélule à produire (taille, type, dosage). Cette préparation, appelée montage de format, consiste à installer l'ensemble des pièces spécifiques compatibles avec le format de gélule demandé. Ces éléments, appelés pièces de format, sont interchangeables et permettent à la machine de manipuler, remplir et fermer les gélules avec précision.

### 3) Mise en place des éléments de manipulation des gélules

La première étape du montage consiste à installer les composants permettant la manipulation physique des gélules. Cela inclut :



Figure 2 : Photo du module pour les gélules

- La plaque de corps de gélule (capsule body plate), qui reçoit les corps des gélules vides. Elle doit être correctement alignée pour que les corps soient parfaitement positionnés lors du remplissage ;
- Le disque de maintien des têtes (cover holding disc), qui maintient les têtes des gélules au-dessus de la zone de remplissage, en assurant une fermeture précise après le dosage ;
- Le système d'alimentation en capsules vides, composé d'un entonnoir d'alimentation (trémie capsules), d'un convoyeur et d'un sélecteur mécanique qui oriente les gélules en position verticale (tête en haut). Il est important de régler la hauteur de la platine d'alimentation selon la taille de la gélule, pour éviter tout blocage ou perte de capsules lors du transfert vers la plaque de corps.

Toutes ces pièces doivent être correctement fixées à l'aide de vis ou de loquets de sécurité, et un contrôle visuel est effectué pour s'assurer que chaque logement est bien aligné et que les gélules circulent librement.

### 4) Installation de la trémie de poudre et du système de dosage

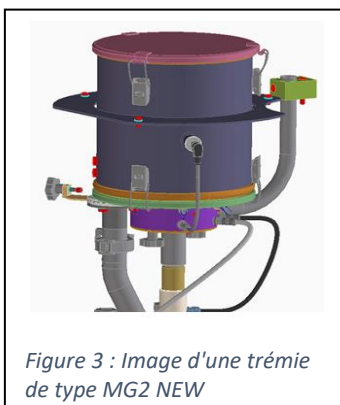


Figure 3 : Image d'une trémie de type MG2 NEW

La trémie de poudre (ou product hopper) est ensuite installée sur la zone supérieure de la géluleuse. Elle est munie d'un capteur de niveau qui permet de détecter la quantité de poudre restante et d'assurer un réapprovisionnement régulier en cours de production. La trémie est reliée à un système d'alimentation de poudre par un système de vis sans fin ou d'hélice, qui alimente en continu la zone de dosage.

Sous la trémie se trouve le disque doseur (dosing disc), élément central du système de remplissage. Ce disque comporte un ensemble d'alvéoles calibrées (trous) dans lesquels la poudre est déposée, tassée, puis transférée dans les gélules. Le disque doit être positionné précisément sur son axe, et fixé fermement. Son installation inclut :

- Le montage du disque avec vérification de son centrage ;
- L'installation du mixer qui permet d'éparpiller la poudre dans le bol ;

- L'installation du racloir de poudre (powder scraper) chargé de lisser la surface du disque au niveau des pistons 5 et 6 ;
- Le réglage de l'écart entre le disque et le racloir, à l'aide de cales d'épaisseur (feeler gauge), avec une tolérance généralement comprise entre 0,05 et 0,10 mm ;
- L'ajout d'un cône de distribution qui empêche la poudre de stagner au milieu.



Figure 4 : Photos d'un disque doseur (à gauche) et d'un disque doseur monté (à droite)

Ensuite, les pistons de compactage (tamping pin pistons) sont insérés dans leurs supports respectifs. Ils permettent de tasser la poudre dans les alvéoles du disque en plusieurs étapes, formant un petit cylindre de poudre homogène, appelé carotte (plug). A noter qu'au-dessus de chaque piston se trouve un ressort qui permet d'éviter d'endommager la machine si on réalise une compression trop élevée.

La profondeur de pénétration des pistons est réglée grâce à des molettes graduées. Cette profondeur dépend de la masse voulue, de la densité de la poudre et de la taille des alvéoles. Plus la lecture sur l'échelle est basse, plus le piston s'enfonce profondément dans le disque, ce qui permet de tasser plus fortement la poudre.

En parallèle, les pistons éjecteurs sont installés. Ils permettent d'extraire la carotte compactée du disque et de le transférer directement dans le corps de la gélule. L'installation de ces pistons nécessite un calage précis pour éviter toute perte de produit ou défaut de remplissage.

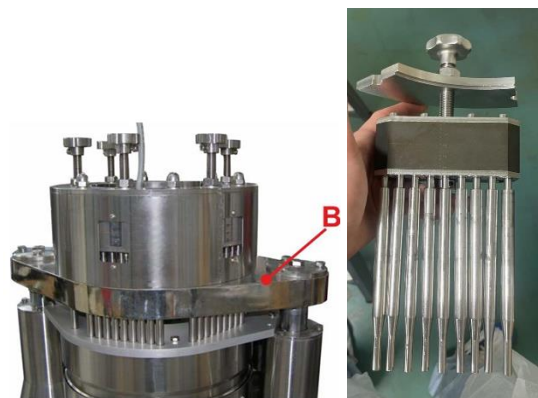


Figure 5 : Photo du système de dosage complet (à gauche) et d'un module de pistons de compactage (à droite)

## 5) Ajustements de précision

Une fois tous les composants en place, plusieurs réglages de précision sont réalisés :

- Réglage du jeu entre le disque doseur et la bague d'étanchéité (seal ring) : il doit être compris entre 0,03 et 0,08 mm pour éviter toute fuite de poudre sous le disque.
- Alignement des composants mobiles : des cycles manuels sont réalisés à l'aide d'une manivelle pour vérifier la fluidité des mouvements, l'absence de frottements, et le bon déroulement du cycle complet (ouverture, remplissage, fermeture des gélules).
- Positionnement du capteur de niveau de poudre, indispensable pour éviter les sous-dosages dus à un manque de matière première pendant le fonctionnement.

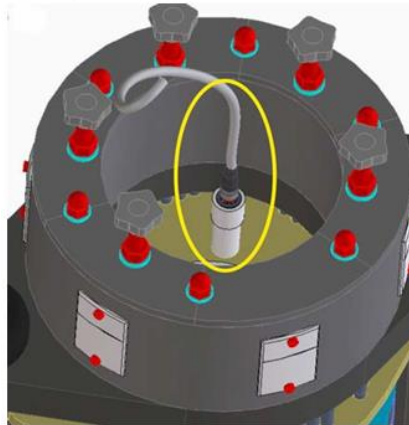


Figure 6 : Image illustrant le capteur de niveau

## 6) Sécurisation de la machine avant production

Avant de démarrer la machine en mode automatique, tous les capots de protection doivent être refermés, les sécurités enclenchées, et un test en mode manuel est réalisé pour simuler plusieurs cycles de remplissage. Ce test permet de valider :

- le bon alignement des gélules sur la ligne de production ;
- la régularité de la distribution de poudre ;
- la qualité de la fermeture des gélules.

Ce n'est qu'une fois ces vérifications faites que la production peut être officiellement lancée.

## 7) Lancement de l'aspirateur

Un système d'aspiration est installé au niveau de la zone du piston éjecteur de la géluleuse. Il a pour objectif principal de limiter les pertes de matière en aspirant les fines particules de poudre qui s'échappent du disque doseur au cours de la production. Ces particules, si elles ne sont pas récupérées, peuvent représenter une perte non négligeable de produit, tout en contribuant à l'encrassement de la machine.

En complément de ce dispositif automatique, l'opérateur intervient ponctuellement avec un aspirateur manuel autour du disque doseur afin de collecter les fines qui se sont accumulées localement. Cette opération permet de maintenir un bon niveau de propreté dans la zone de dosage, tout en limitant les variations potentielles dans la masse des gélules liées à une dispersion irrégulière de la poudre.

Les fines récupérées sont ensuite mélangées au reste du lot de poudre en cours de production. Cela permet de limiter les pertes de matière première tout en garantissant une certaine continuité dans la fabrication, en évitant notamment des écarts trop importants entre les différentes séquences de production.

#### d) Fonctionnement géluleuse

Une fois la mise en place terminée et validée, la production peut débuter. La poudre mélangée est apportée en salle de production, dans des contenants adaptés. La température et l'humidité de la salle sont mesurées régulièrement, afin de s'assurer qu'elles restent dans les plages compatibles avec le bon déroulement du processus.

Les gélules vides sont disposées dans la trémie d'alimentation du système de distribution, qui oriente les capsules en position correcte (corps en bas, tête en haut) avant leur insertion dans la plaque de corps.

En parallèle, la poudre est transférée depuis son contenant vers la trémie de la géluleuse. Ce transfert s'effectue différemment selon les machines :

- Sur la géluleuse ACG, une pompe d'aspiration permet d'acheminer automatiquement la poudre jusqu'à la trémie ;
- Sur les deux MG2 (OLD et NEW), le remplissage de la trémie est réalisé manuellement par l'opérateur.

La trémie alimente ensuite le bol situé en dessous, en fonction d'un signal émis par un capteur positionné au-dessus du bol. Ce signal régule l'arrivée de la poudre pour maintenir un niveau constant.

Le système de transfert entre la trémie et le bol varie selon le modèle :

- Pour la MG2 OLD, la poudre est conduite vers le bol à l'aide d'une vis sans fin ;
- Pour la MG2 NEW et l'ACG, l'alimentation se fait par un système d'hélice rotative, équipé de plusieurs pales, dont une positionnée horizontalement. Cette pale horizontale vient obstruer le canal de distribution lorsque le bol est plein, et se met à tourner pour libérer la poudre dès que le niveau baisse.

La poudre est ainsi déposée dans le bol, au-dessus du disque doseur au niveau du piston 1, sur lequel est installé un mixer rotatif. Ce mixer, monté directement sur le bol, est muni de petites pales qui permettent de répartir la poudre uniformément dans les alvéoles du disque grâce à la rotation continue du bol.

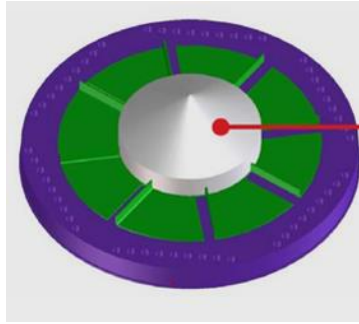


Figure 7 : Image représentant le cône de distribution (pointé en rouge) et le mixer (en vert) disposé sur le disque doseur (en bleu)

Une fois les alvéoles remplies, la poudre subit une séquence de cinq compressions successives :

- Les quatre premières compressions effectuent un compactage progressif avec de la poudre disposée au-dessus des alvéoles ;
- La cinquième compression applique une pression légèrement supérieure pour finaliser la forme de la carotte, sans poudre disposée au-dessus.

*Remarque* : Cette façon de procéder est théorique (recommandée par les fabricants de géluleuse), suivant l'opérateur, la poudre et la VN souhaitée le compactage peut-être dégressif, ou sans motif précis.

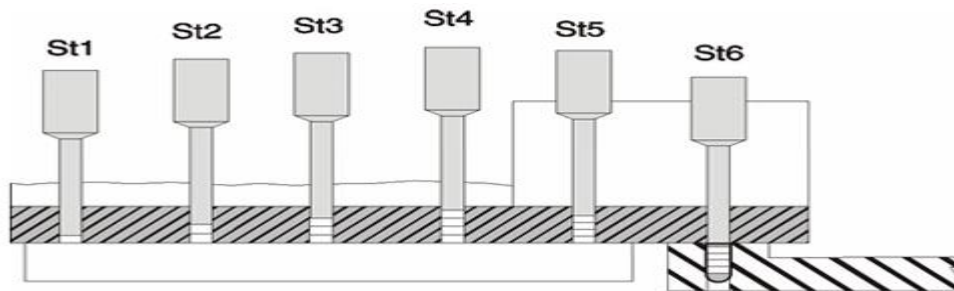


Figure 8 : Schéma de la méthode de compaction théorique

Le sixième piston, dit piston éjecteur, expulse ensuite la carotte formée hors du disque doseur, pour la déposer dans le corps de gélule préalablement positionné dans la plaque de corps.

La gélule est ensuite refermée par l'emboîtement de la tête sur le corps, puis elle est expulsée dans un système de convoyage. Ce dernier est équipé d'une soufflerie, qui retire la poudre résiduelle présente sur les gélules, et d'un système de tri automatique permettant d'éliminer les gélules défectueuses, comme celles mal fermées, vides ou endommagées.

### e) Les systèmes de contrôle de production

Afin de garantir que les gélules produites présentent un poids conforme et stable tout au long du processus de fabrication, un ensemble rigoureux de contrôles qualité est mis en place. Ces contrôles permettent de suivre en temps réel l'évolution de la charge des gélules et d'intervenir rapidement en cas de dérive.

Toutes les 30 minutes, un échantillon de 10 gélules est prélevé puis pesé collectivement. La moyenne de ces poids est ensuite reportée dans une cartographie dédiée, appelée « cartographe », qui permet de visualiser l'évolution du poids au cours du temps. Cette cartographie comporte une zone de

tolérance définie selon la valeur de la VN (valeur nominale attendue) :  $\pm 7,5\%$  si la VN est inférieure à 300 mg, et  $\pm 10\%$  si elle est supérieure à 300 mg. L'objectif pour l'opérateur est de maintenir le poids moyen des gélules dans cette plage de tolérance, idéalement légèrement au-dessus de la VN. Si les valeurs s'en écartent, des ajustements doivent être effectués rapidement.

En complément, un contrôle plus approfondi est réalisé toutes les deux heures sous forme de « ticket de pesée ». Pour ce test, 20 gélules sont pesées individuellement à l'aide d'une balance spécialisée. Le système délivre un ticket récapitulatif indiquant le poids de chaque gélule, ainsi que le poids moyen, le poids minimal et la variance. En parallèle, l'opérateur complète manuellement certaines informations contextuelles sur un document prévu à cet effet, telles que les conditions de production, les éventuels ajustements réalisés ou les observations particulières. Ces éléments permettent de vérifier que la production reste dans la plage de tolérance établie. Un exemple de ces documents est fourni en annexe. (Voir Annexe 2)

## f) Paramètres ajustés par les opérateurs

Pour atteindre la valeur nominale (VN) souhaitée – c'est-à-dire le poids cible de poudre contenu dans chaque gélule – tout en maintenant une production stable et à un rythme optimal, l'opérateur doit ajuster plusieurs paramètres techniques directement sur la géluleuse.

Le paramètre central est la hauteur de pénétration des pistons de compactage dans les alvéoles du disque doseur. Ce réglage conditionne le niveau de compression de la poudre, et donc le poids final de la carotte. En théorie, la production débute avec les pistons positionnés de manière à ce que leur extrémité affleure le niveau supérieur de l'alvéole (c'est-à-dire au même niveau que l'entrée du trou dans le disque). Cela constitue une base de départ.

Lorsque la VN mesurée est inférieure à la cible, l'opérateur augmente progressivement la compression. On agit alors sur la pénétration des pistons en faisant descendre plus profondément les pistons dans les alvéoles de façon décroissante comme montrée dans la figure 8.

À l'inverse, si la VN est trop élevée, l'approche consiste généralement à réduire l'épaisseur du disque doseur. En diminuant la hauteur disponible dans les alvéoles, on permet à la compression d'être plus efficace avec une quantité de poudre moindre, ce qui aide à abaisser la masse finale tout en maintenant une cohésion suffisante de la carotte pour éviter qu'elle ne se casse lors de l'éjection dans la gélule.

Cependant, cette méthode reste théorique. En pratique, certaines poudres ont des comportements très spécifiques selon leur granulométrie, leur texture ou leur élasticité. Il est parfois nécessaire d'augmenter progressivement la pression sur chaque piston afin d'atteindre la VN, même si cela s'éloigne de la méthode classique.

Dans certains cas, des opérateurs expérimentés choisissent de désactiver un ou plusieurs pistons, réduisant ainsi le nombre de cycles de compression, si cela s'avère plus efficace avec une poudre particulière. Ce genre d'ajustement dépend énormément de l'expérience de l'opérateur, de sa connaissance du produit, mais aussi du type de géluleuse utilisée, car chaque machine réagit différemment.

Enfin, il arrive également que l'on utilise des disques doseurs dont le diamètre est légèrement inférieur à celui de la gélule. Cette pratique, bien que moins courante, permet à une carotte moins compressée – donc plus fragile – de s'insérer plus facilement dans le corps de gélule, en réduisant les frottements au moment du transfert.

D'autres paramètres techniques, même si moins pris en compte par les opérateurs, peuvent également avoir un impact significatif sur la qualité du remplissage et sur l'atteinte de la valeur nominale. C'est notamment le cas de l'ouverture de la trémie et du positionnement du capteur de niveau dans le bol.

L'ouverture de la trémie détermine la quantité de poudre libérée vers le bol à chaque cycle. Lorsque la poudre est particulièrement fluide, il peut être nécessaire de réduire cette ouverture afin d'éviter un afflux excessif de matière, qui viendrait saturer le bol et compromettre la régularité du remplissage.

Le capteur de niveau, quant à lui, contrôle l'alimentation automatique en poudre vers le bol. Son positionnement est crucial :

- S'il est placé trop bas, le niveau de poudre dans le bol risque d'être insuffisant pendant les cycles de compression, ce qui rend l'atteinte de la VN difficile voire impossible ;
- S'il est positionné trop haut, le bol peut se retrouver surchargé, ce qui perturbe la distribution de la poudre et compromet la qualité de la compression (tassement irrégulier, surcharge, débordement...);

Enfin, la vitesse de production est un paramètre fondamental. Elle est exprimée, sur l'écran de contrôle de la machine, en nombre de gélules produites par heure. Cette vitesse influe directement sur :

- la rotation du bol et du disque doseur ;
- la vitesse de descente des pistons de compactage.

Une vitesse trop élevée réduit le temps de passage de chaque gélule dans les différentes stations, ce qui peut altérer la stabilité du processus. À l'inverse, une vitesse trop lente diminue le rendement global de production, sans nécessairement apporter de bénéfice sur le remplissage. Le réglage de cette vitesse demande donc un équilibre entre cadence et stabilité du processus, selon le comportement de la poudre et les objectifs de production.

Ces différents ajustements relèvent donc autant d'une maîtrise technique des réglages que d'une expérience pratique de terrain, chaque opérateur développant ses propres habitudes en fonction des matières manipulées, du comportement de la poudre, et des performances attendues de la géluleuse.

Paramètre technique	Rôle	Difficultés associées
Hauteur de pénétration des pistons	Ajuste la compression de la poudre dans les alvéoles du disque doseur	Nécessite un réglage fin selon la densité de la poudre ; dépend fortement du produit
Épaisseur du disque doseur	Conditionne le volume de poudre disponible à la compression	Peut nécessiter un changement si la VN ne peut être atteinte avec le réglage des pistons
Désactivation de pistons	Réduit le nombre de cycles de compactage si la poudre le permet	Requiert de l'expérience ; pas applicable à toutes les poudres
Utilisation de disques sous-dimensionnés	Réduit les frottements lors de l'insertion des carottes peu cohésives dans les gélules	À utiliser avec précaution pour éviter les pertes de produit
Ouverture de la trémie	Contrôle l'afflux de poudre dans le bol	Trop ouverte : surcharge du bol ; trop fermée : sous-dosage
Positionnement du capteur de niveau	Régule l'alimentation automatique du bol	Mauvais positionnement → niveau irrégulier, perturbation du processus
Vitesse de production	Définit la cadence et le temps de passage dans chaque station	Trop rapide : instabilité ; trop lente : baisse de rendement

Figure 5 : Tableau synthétique des paramètres à ajuster sur une géluleuse

## g) Problèmes principaux liés à la poudre souvent rencontrés en production

### 1) Stabilité et maîtrise du poids des gélules

L'un des principaux défis en production est de garantir un poids par gélule (VN) à la fois conforme et stable tout au long du lot. Dans certains cas, la valeur nominale cible est difficile à atteindre, notamment lorsque le format de gélule demandé par le client impose une contrainte de volume. Il peut alors être nécessaire de recourir à des niveaux de compression très élevés pour faire tenir la quantité d'actif souhaitée dans un espace restreint.

À l'inverse, certaines productions montrent une forte instabilité du poids, avec des variations importantes au fil du temps, sans changement apparent des paramètres réglés. Cette instabilité est étroitement liée au comportement d'écoulement de la poudre<sup>1</sup>. Une poudre peu fluide ou sujette au tassement irrégulier ne se répartira pas de façon homogène dans les alvéoles du disque doseur, ce qui affecte directement la formation des carottes et donc le poids final des gélules.

La maîtrise de la VN passe donc autant par un réglage précis des paramètres de la géluleuse que par une bonne compréhension des propriétés physiques de la poudre, notamment sa fluidité, sa densité apparente, et sa capacité à réagir de manière répétable à la compression<sup>2</sup>.

### 2) Caking

Le caking (ou « agglomération des poudres ») désigne la transformation progressive d'une poudre libre et fluide en une masse cohérente, partiellement ou totalement compacte. Ce phénomène est généralement lié à l'apparition de forces interparticulaires, comme des ponts liquides ou solides, des liaisons par déformation plastique ou encore des effets liés à la capillarité ou à l'humidité ambiante.<sup>3,4</sup> Dans certains cas extrêmes, notamment avec des poudres très hygroscopiques, une déliquescence peut se produire : la poudre absorbe tellement d'humidité qu'elle se liquéfie partiellement, rendant son utilisation en production totalement impossible.<sup>3,5</sup>

Dans le cas de la production de gélules, le caking représente un risque majeur pour la qualité et la régularité du remplissage. Une poudre agglomérée circule mal dans la géluleuse, se répartit de manière hétérogène dans les alvéoles du disque doseur, et réagit difficilement à la compression. Cela entraîne des variations de poids, des carottes fragiles, voire des blocs de poudre bloquant la machine.

La déliquescence, quant à elle, rend le produit inutilisable et entraîne des pertes de matière importantes, ainsi que l'arrêt complet de la ligne de production.<sup>3</sup>

Plusieurs facteurs intrinsèques peuvent favoriser l'apparition du caking : la granulométrie fine, la présence d'humidité résiduelle, la structure amorphe de certains composants (très sensibles à la température et à l'humidité), la température de fusion ou encore une grande surface spécifique. Les facteurs extrinsèques, tels que la température ambiante, le taux d'humidité, les vibrations mécaniques et la pression exercée sur la poudre pendant le stockage ou la manipulation, jouent également un rôle déterminant.<sup>3,4,6-8</sup>

Pour prévenir ces phénomènes, plusieurs approches peuvent être mises en œuvre en production :

- Contrôle strict de l'hygrométrie et de la température dans les zones de stockage et en salle de production<sup>9</sup> ;
- Utilisation de poudres bien séchées et conditionnées dans des contenants hermétiques<sup>9</sup> ;
- Ajout d'anti-agglomérants ou agents de fluidification (comme des silicates ou du stéarate de magnésium) dans les formulations sensibles<sup>9 10</sup> ;
- Adaptation du format de disque et des réglages de compression lorsque la poudre montre des signes de mauvaise répartition ;
- Et, de manière préventive, caractérisation du comportement hygroscopique des matières premières dès la phase de développement.<sup>8</sup>

Une attention particulière est également portée à la vitesse de production : plus elle est élevée, plus les poudres passent rapidement dans les zones critiques (trémie, bol, alvéoles), ce qui limite parfois le temps de contact avec l'humidité, mais peut aussi aggraver les défauts si la poudre n'est pas parfaitement fluide.

Comprendre les mécanismes à l'origine du caking permet donc d'anticiper les dérives en production, et d'adapter les conditions de travail ou les formulations en fonction du comportement réel des poudres utilisées.

### **3) Gestion des poudres volatiles en production**

Il arrive qu'une poudre, bien qu'ayant un écoulement satisfaisant et une réponse correcte à la compression, présente une volatilité importante. Ce paramètre, souvent sous-estimé lors des essais de formulation, peut pourtant avoir un impact non négligeable en phase de production.

Un exemple marquant observé chez Hedelab concernait une formulation contenant du piment. La poudre, extrêmement volatile, s'était dispersée dans toute la zone de production, provoquant une irritation des yeux et des voies respiratoires chez le personnel. L'ampleur du phénomène avait nécessité l'évacuation temporaire de la zone, et la production avait dû être reprogrammée de nuit, à un moment où moins de personnel était présent. Si ce cas reste extrême, il illustre bien les risques liés à la manipulation de poudres particulièrement fines et légères.

De manière plus fréquente, les poudres volatiles engendrent divers problèmes techniques :

- Dépôts de poudre sur le disque de distribution des gélules, perturbant leur positionnement correct dans la plaque de corps ;
- Accumulation de résidus dans la géluleuse, rendant les nettoyages plus fréquents et plus longs, ce qui ralentit significativement la cadence de production ;

- Perte de matière, certes minime à chaque cycle, mais pouvant représenter une quantité non négligeable sur un lot complet.

Pour limiter les émissions de particules fines, deux stratégies principales peuvent être mises en œuvre :

1. Réduire le débit de poudre à l'entrée de la géluleuse, en ajustant le flux d'alimentation ou en adaptant la vitesse d'écoulement, afin de minimiser les projections lors de la chute dans le bol ;
2. Ajouter des agents de charge ou de cohésion, comme la gomme d'acacia, permettant d'augmenter légèrement la densité apparente de la poudre et de réduire son comportement volatile.

La prise en compte de la volatilité dès la phase de développement ou lors des premiers essais pilotes permet ainsi d'anticiper les ajustements techniques nécessaires et d'éviter des perturbations majeures en salle de production.

## 5. Etat de l'art

### a) Représentation des poudres : une matière continue plutôt qu'un ensemble de particules

Travailler avec des poudres soulève une question essentielle : à quelle échelle faut-il analyser leur comportement pour obtenir des données utiles en production ? Deux grandes approches existent. La première, très théorique, consiste à étudier les interactions entre particules prises individuellement. Cette vision ultra-détaillée peut paraître séduisante, mais elle se heurte rapidement à des contraintes pratiques : dans un volume aussi restreint qu'un centimètre cube, une poudre fine peut contenir plusieurs milliards de particules, toutes différentes en forme, en taille et en comportement d'adhésion. Simuler ces interactions, même avec les outils numériques actuels, reste extrêmement limité et coûteux en ressources.<sup>11</sup>

À l'opposé, l'industrie adopte une méthode beaucoup plus fonctionnelle : considérer la poudre non pas comme une multitude de grains, mais comme une matière continue. Plutôt que de modéliser chaque contact entre particules, on observe les effets globaux — comme les déformations ou les contraintes appliquées à un volume donné — de la même manière qu'on le ferait avec un liquide ou un matériau solide. C'est cette lecture macroscopique qui est utilisée dans la majorité des outils de mesure (notamment pour l'écoulement ou la compression), car elle permet de représenter de manière fiable le comportement d'une poudre dans un processus réel, sans se perdre dans le détail microscopique.<sup>11</sup>

Ce choix de méthode, plus pragmatique que théorique, reflète un compromis nécessaire entre précision et faisabilité. En contexte industriel, il permet surtout d'obtenir des données applicables immédiatement à la formulation ou à la conception d'équipements.

## b) Forces agissants sur les poudres

- 1) Force de gravité** : La gravité est la force la plus évidente qui agit sur les particules de solides en vrac. Elle détermine le mouvement descendant des matériaux dans des systèmes comme les silos ou les trémies.
- 2) Forces d'adhésions et de cohésions** : La cohésion correspond aux forces qui s'exercent entre des particules de même nature, tandis que l'adhésion concerne les interactions entre des surfaces différentes, comme celles entre une particule et une paroi de machine. Ces interactions sont principalement dues aux forces de van der Waals, de courte portée, dont l'intensité augmente à mesure que la taille des particules diminue, rendant les poudres fines particulièrement sensibles à l'agglomération.<sup>12</sup> D'autres phénomènes peuvent renforcer cette tendance, notamment l'humidité ambiante<sup>13</sup> (qui génère des forces capillaires entre particules), les charges électrostatiques dues aux frottements lors de la manipulation<sup>14</sup> ou alors des forces chimiques entre particules ou entre la paroi et les particules<sup>15</sup>. Bien que souvent temporaires, ces effets augmentent le nombre de points de contact entre particules, renforçant ainsi la cohésion globale du lit de poudre. En production, notamment lors du remplissage de gélules, une poudre trop cohésive peut entraîner un écoulement irrégulier, des fluctuations de poids et des interruptions de production.<sup>15</sup>

## c) Paramètres influençant l'écoulement des poudres

### 1) Taille et forme des particules

La taille et la morphologie des particules jouent un rôle fondamental dans l'écoulement des poudres. En général, plus les particules sont de petite taille, plus elles sont soumises à des forces interparticulaires telles que les forces de van der Waals. Ces forces, devenant prédominantes à mesure que la taille diminue, s'opposent à l'action de la gravité, rendant l'écoulement plus difficile. À l'inverse, des particules de plus grande taille tendent à mieux s'écouler, car leur poids propre surpasse plus facilement les forces attractives entre elles.<sup>11,16,17</sup>

Concernant la forme, les particules sphériques ou de morphologie régulière présentent de meilleures propriétés d'écoulement. En effet, leur géométrie favorise le glissement mutuel, réduisant les points d'accrochage mécaniques entre particules. À l'opposé, des particules de forme anguleuse, irrégulière ou rugueuse ont tendance à s'emboîter ou à créer des points de friction, ce qui freine leur mobilité.<sup>11,18,19</sup>

Il convient de préciser que ces considérations sont généralement valables lorsque l'on compare des fractions granulométriques différentes d'une même matière première. En effet, la nature chimique et physico-chimique du matériau influence également fortement son comportement à l'écoulement, et ne doit pas être négligée dans l'interprétation des résultats.

Dans les systèmes multi-ingrédients, si la poudre est trop cohésive, il est courant d'ajouter des agents d'écoulement, appelés glidants, pour améliorer les performances d'écoulement.<sup>20</sup> Un exemple classique est le stéarate de magnésium. Ces glidants, généralement caractérisés par une granulométrie fine, s'insèrent entre les particules du mélange. Leur mode d'action est multiple, ils augmentent la distance entre les particules, réduisant ainsi les forces de cohésion. Ils peuvent également lisser les irrégularités de surface des particules primaires, améliorant leur capacité à se mouvoir les unes par rapport aux autres.<sup>21</sup>

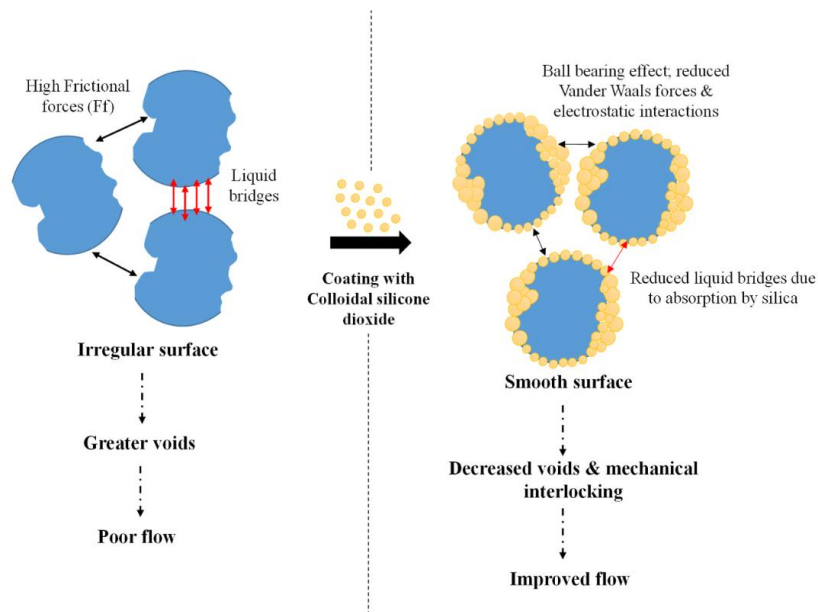


Figure 9 : Schéma du mécanisme d'action d'un glidant (ici silice)<sup>21</sup>

Il est important de noter que l'efficacité d'un glidant dépend non seulement de sa nature chimique<sup>22</sup>, de sa concentration<sup>23</sup>, du temps de mixage<sup>20</sup> mais également des caractéristiques de la poudre cible<sup>24</sup>. Ainsi, un glidant donné peut s'avérer très performant sur une poudre spécifique et avoir un effet limité sur une autre. Le choix du glidant et son mode d'incorporation doivent donc être adaptés au système étudié.

## 2) Composition de surface des particules

La composition chimique de la surface des particules joue un rôle essentiel dans le comportement d'écoulement des poudres. En effet, au-delà des paramètres purement physiques comme la taille ou la densité, c'est souvent la nature des interactions de surface qui détermine la cohésion d'un lit de poudre et sa capacité à s'écouler de manière fluide.

Certaines matières premières, en particulier celles contenant des composants lipidiques ou huileux (comme les poudres enrichies en triglycérides, ex. : MCT coco), présentent un écoulement difficile. La nature grasse de ces poudres favorise les phénomènes d'adhésion interparticulaire et la formation de films en surface, ce qui entrave la circulation libre dans la géluleuse et peut provoquer des problèmes d'éjection des carottes.<sup>25,26</sup>

À l'inverse, d'autres types de matières premières – comme certaines fibres végétales ou polysaccharides structurés (par exemple la gomme d'acacia) – peuvent au contraire améliorer l'écoulement en réduisant les forces de cohésion. Leur structure chimique permet parfois de limiter la formation de ponts capillaires et d'interactions électrostatiques, même si cela dépend fortement de leur degré d'hydratation ou de leur traitement préalable.<sup>27</sup>

De manière générale, la nature chimique en surface – qu'elle soit hydrophobe, hygroscopique, chargée électriquement ou poreuse – influence fortement les propriétés d'écoulement, au même titre que les paramètres granulométriques. Cette observation souligne la nécessité de prendre en compte la composition chimique globale et le comportement collectif des poudres plutôt que de se fier à un seul paramètre isolé.

## 3) Humidité

L'humidité joue un rôle déterminant dans le comportement d'écoulement des poudres. Une faible activité d'eau est généralement associée à une bonne fluidité, tandis qu'un excès d'humidité tend à bloquer le mouvement des particules. Cependant, même de légères variations du taux d'humidité peuvent suffire à modifier radicalement la capacité d'une poudre à s'écouler<sup>28</sup>. Cette sensibilité s'explique par les multiples effets de l'eau sur les propriétés physico-chimiques de la poudre, notamment sa stabilité, sa réactivité, sa texture ou sa densité<sup>29,30</sup>. Dans le secteur pharmaceutique, les poudres sont souvent obtenues par séchage par atomisation, ce qui garantit une faible humidité initiale. Néanmoins, plusieurs facteurs peuvent entraîner une réabsorption d'humidité : la présence de composants hygroscopiques, des réactions chimiques libérant des liquides ou une mauvaise conservation<sup>3,31</sup>. Lorsque l'eau s'accumule à la surface des particules, elle peut dissoudre certaines fractions solubles et augmenter la tension superficielle, ce qui renforce les interactions entre particules. À cela s'ajoute la formation de ponts capillaires et la génération de charges électrostatiques par effet triboélectrique, qui peuvent ensemble accentuer la cohésion du lit de poudre.<sup>14</sup> Les poudres à structure amorphe sont particulièrement sensibles à ces effets, en raison du phénomène de plastification provoqué par l'eau stockée dans leur matrice, contrairement aux structures cristallines qui conservent leurs propriétés mécaniques<sup>4</sup>. Au final, la présence d'eau accroît les phénomènes d'adhésion et de cohésion, et contribue à la perte de fluidité, rendant la manipulation des poudres plus complexe et impactant directement la qualité des processus de dosage et de remplissage.<sup>32</sup>

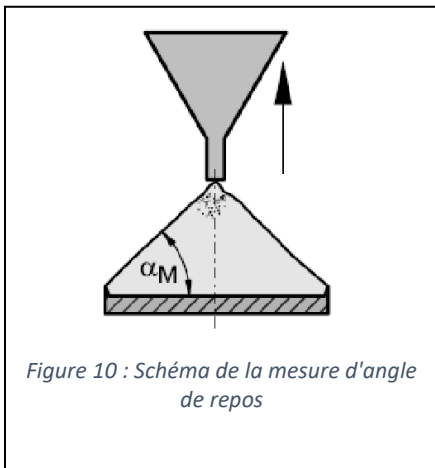
#### **4) Température**

La température est un paramètre souvent négligé mais qui peut influencer de manière significative le comportement d'écoulement d'une poudre<sup>11</sup>. Lorsqu'elle augmente, les particules ont tendance à devenir plus molles et plus plastiques, ce qui favorise la formation de zones de contact plus larges entre elles. Cela peut conduire à un phénomène de fusion localisée des aspérités, c'est-à-dire des petits points de contact à la surface des grains, qui peuvent fondre sous l'effet combiné de la chaleur et de la pression mécanique. Cette fusion temporaire peut ensuite se resolidifier, créant des liaisons solides entre particules et augmentant ainsi la cohésion de la poudre. Ce phénomène est particulièrement marqué lorsque la température s'approche de 90 % du point de fusion du matériau, au-delà duquel la poudre devient de moins en moins fluide. À basse température, au contraire, les particules conservent leur rigidité, leurs surfaces se déforment peu, et les interactions sont limitées à des points de contact réduits, favorisant un meilleur écoulement. De plus, des observations ont montré que la résistance mécanique d'un lit de poudre, exprimée par sa résistance à la traction, suit une courbe en cloche : elle augmente avec la température jusqu'à un maximum (juste avant la fusion), puis chute brutalement<sup>33</sup>. En pratique, cela signifie qu'un échauffement excessif d'une poudre en cours de production peut nuire à sa fluidité, notamment dans les étapes de dosage ou de remplissage de gélules. À l'inverse, des températures trop basses peuvent fragiliser les particules, mais améliorer leur comportement à l'écoulement. La gestion de la température en salle de production devient donc un levier de régulation important, en particulier lorsqu'on manipule des poudres thermosensibles ou à faible point de fusion.<sup>33</sup>

#### **d) Présentation des principaux tests de caractérisations**

Cette section présente une sélection de tests et d'équipements utilisés pour caractériser les propriétés d'écoulement et de compression des poudres. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, mais d'un ensemble ciblé regroupant les méthodes les plus fréquemment mentionnées dans la littérature scientifique, ainsi que celles jugées les plus pertinentes au regard des problématiques rencontrées en production.

## 1) Angle de repos



L'angle de repos est un paramètre classique utilisé pour évaluer de manière simple et rapide l'aptitude à l'écoulement d'une poudre. Il correspond à l'angle formé entre la base horizontale et la pente du tas de poudre lorsqu'elle est laissée à s'écouler librement. Un angle faible (en général inférieur à  $30^\circ$ ) est généralement associé à une bonne fluidité, tandis qu'un angle élevé traduit une forte cohésion entre les particules et donc un risque de mauvais écoulement. Ce test est fréquemment utilisé en développement et en contrôle qualité, car il permet d'obtenir rapidement une estimation qualitative du comportement d'une poudre en conditions gravitaires.<sup>17</sup>

La méthode de mesure la plus courante repose sur l'utilisation d'un entonnoir fixe positionné à une hauteur constante au-dessus d'une surface plane. La poudre est versée à travers l'entonnoir, formant un cône. On mesure alors la hauteur ( $h$ ) et le diamètre de la base ( $d$ ) du cône, puis on calcule l'angle de repos à l'aide de la formule :

$$\theta = \tan^{-1}(2h/d)$$

L'évaluation de l'écoulement avec cette méthode peut être influencée par de nombreux facteurs : la granulométrie, la forme des particules, l'humidité, mais aussi l'énergie de surface, la densité ou encore la vitesse de déversement<sup>34</sup>.

Il existe d'autres variantes, comme la méthode du plan incliné, dans laquelle la poudre est déposée sur une surface plate que l'on incline progressivement jusqu'à ce qu'elle commence à glisser. L'angle au moment du début du mouvement est enregistré comme angle de repos. Cette méthode a l'avantage d'être sensible aux interactions adhésives entre les particules et la surface, mais elle reste moins utilisée en milieu industriel.

Dans le contexte de la production de gélules, l'angle de repos constitue un indicateur utile pour anticiper les éventuelles difficultés d'écoulement dans les géluleuses, notamment au niveau de l'alimentation du bol ou de la répartition dans le disque doseur. Bien que cette mesure reste qualitative, elle permet de comparer plusieurs formulations entre elles ou d'identifier rapidement une poudre trop cohésive ou sujette à la formation de blocs. Pour une analyse plus fine, ce test peut être combiné avec d'autres méthodes, telles que la densité tapée, le ratio de Carr ou de Hausner, ou encore des mesures dynamiques plus poussées.

## 2) Test de compressibilité

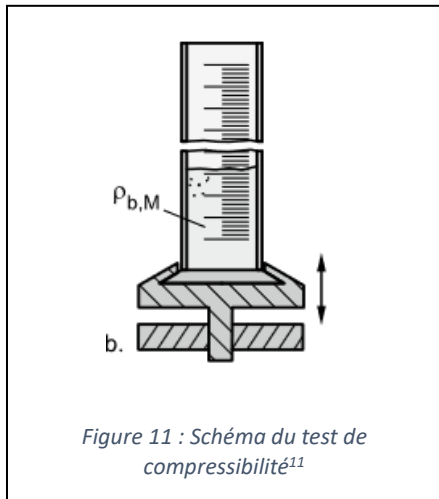


Figure 11 : Schéma du test de compressibilité<sup>11</sup>

Le test de compressibilité est une méthode indirecte, mais largement utilisée, pour évaluer le comportement à l'écoulement des poudres fines. Plutôt que de mesurer un écoulement en temps réel, ce test s'intéresse à la capacité de la poudre à se tasser lorsqu'elle est soumise à une sollicitation mécanique verticale. L'hypothèse est que plus une poudre est compressible, plus elle est cohésive, et donc susceptible de mal s'écouler.

La procédure repose sur la comparaison entre deux états de densité :

- La densité apparente aérée ( $\rho_0$ ), mesurée après introduction libre de la poudre dans un cylindre sans tassement préalable ;
- Et la densité tapée ( $\rho_t$ ), obtenue après un certain nombre de chocs verticaux standardisés à l'aide d'un *tap volumeter*.

À partir de ces deux mesures, on calcule :

- L'indice de compressibilité (*Carr Index*) :  $CI = ((\rho_t - \rho_0) / \rho_t) \times 100$
- Et le rapport de Hausner :  $H = \rho_t / \rho_0$

Un *Carr Index* proche de 0 % (et donc un rapport de Hausner proche de 1) indique une poudre peu compressible et généralement bien fluide. En revanche, des valeurs élevées ( $Carr > 25 \%$ ,  $H > 1,25$ ) signalent une mauvaise aptitude à l'écoulement, souvent causée par des forces d'adhésion interparticulaires, une granulométrie fine, ou une humidité résiduelle importante.<sup>11</sup>

Il est important de noter que ce test, bien que standardisé, peut être influencé par les caractéristiques mécaniques de l'appareil, comme la rigidité du support, le volume du cylindre ou l'amplitude des impacts. Il s'agit donc d'un outil comparatif, plus que d'un test absolu.

Dans le contexte de la fabrication de gélules, où une poudre trop cohésive risque de mal se répartir dans les alvéoles du disque doseur, ce test permet de discriminer rapidement les poudres problématiques, ou d'anticiper la nécessité d'ajouter des agents de fluidification.

### 3) Mesure de l'écoulement par tambour rotatif

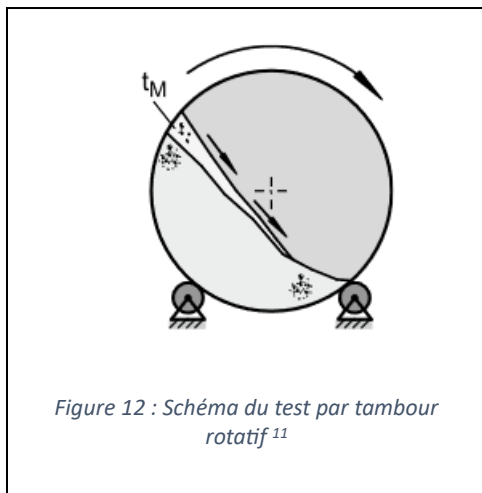


Figure 12 : Schéma du test par tambour rotatif<sup>11</sup>

Le test par tambour rotatif est une méthode de caractérisation dynamique de l'écoulement des poudres, basée sur l'observation du comportement d'un échantillon en mouvement dans un cylindre transparent en rotation. La poudre, déposée à l'intérieur du tambour partiellement rempli, forme une surface inclinée qui se déforme cycliquement sous l'effet de la gravité et de la rotation. Deux grandeurs sont principalement extraites de cette configuration : l'angle dynamique de repos, également appelé angle d'avalanche, et un indice de cohésion lié aux irrégularités de la surface libre de la poudre.<sup>35</sup>

L'angle d'avalanche correspond à l'angle moyen que forme la surface de la poudre en écoulement par rapport à l'horizontale. Un angle plus faible traduit généralement une meilleure fluidité, tandis qu'un angle plus élevé est caractéristique d'une poudre cohésive. L'indice de cohésion, souvent dérivé d'analyses d'image, quantifie les fluctuations de la surface de la poudre au cours de son déplacement. Il permet de détecter des comportements comme l'agglomération ou la variabilité du front d'écoulement, caractéristiques des poudres peu fluides.<sup>35</sup>

Cette méthode présente plusieurs intérêts. Contrairement aux approches statiques, elle offre une vision plus réaliste de l'écoulement en conditions dynamiques, proches de celles rencontrées en production. Elle est donc particulièrement pertinente pour des applications exigeantes comme la fabrication additive, où la morphologie, la granulométrie ou la rugosité des particules influencent fortement le comportement en écoulement.<sup>36</sup>

Néanmoins, la méthode n'est pas exempte de limites. Le processus d'écoulement étant de nature chaotique (par avalanches successives), il peut générer une variabilité importante entre essais, rendant la reproductibilité plus délicate. Par ailleurs, les poudres très cohésives peuvent présenter des comportements atypiques, comme l'adhérence aux parois du tambour ou la formation de structures instables, qui biaisent l'interprétation des résultats. Enfin, la rotation prolongée de l'échantillon peut induire des effets secondaires comme la ségrégation des particules ou leur fluidisation partielle, rendant la mesure moins représentative de l'écoulement naturel.<sup>11</sup>

En définitive, le tambour rotatif constitue un outil complémentaire intéressant pour caractériser l'écoulement des poudres, à condition de bien maîtriser ses conditions d'utilisation et de tenir compte de ses limites, en particulier pour les poudres fines et cohésives.

#### **4) Test d'écoulement à travers un orifice**

Le test d'écoulement à travers un orifice est une méthode simple utilisée pour évaluer si une poudre peut s'écouler facilement ou non. Il consiste à placer une certaine quantité de poudre dans un récipient cylindrique percé d'un trou (appelé orifice) à sa base. Lorsque la poudre est versée dans le récipient, on retire un bouchon et on observe si elle s'écoule par gravité à travers l'orifice. Deux variantes de ce test existent :

- Dans la première, on mesure le temps nécessaire à l'écoulement d'une quantité donnée de poudre, ce qui permet de comparer différentes formulations ou conditions.
- Dans la seconde, on ne mesure pas de temps : on observe simplement si la poudre s'écoule ou non. Si elle ne s'écoule pas, on augmente le diamètre de l'orifice jusqu'à trouver le diamètre critique. Ce test permet une évaluation qualitative rapide de la fluidité, souvent utilisée dans un cadre industriel.

L'intérêt principal de cette méthode est sa facilité de mise en œuvre : elle ne nécessite pas d'équipement complexe et peut être réalisée rapidement sur le terrain ou au laboratoire.

Cependant, il existe plusieurs limites importantes. Tout d'abord, les résultats peuvent être très sensibles au diamètre de l'orifice utilisé, et certaines poudres très cohésives peuvent former des blocs ou des arches qui bloquent l'écoulement, faussant les résultats. Ensuite, ce test est peu sensible à certains paramètres comme l'humidité ou les charges électrostatiques, qui peuvent pourtant avoir un fort impact sur l'écoulement. Enfin, les résultats obtenus dépendent parfois de la manière dont la poudre est versée dans le récipient, ce qui peut nuire à la reproductibilité.<sup>37</sup>

Malgré ces limites, ce test reste largement utilisé pour avoir un aperçu rapide et simple de la capacité d'une poudre à s'écouler, notamment dans les phases préliminaires de développement ou pour des contrôles qualité simples.

## 5) Tests de cisaillements

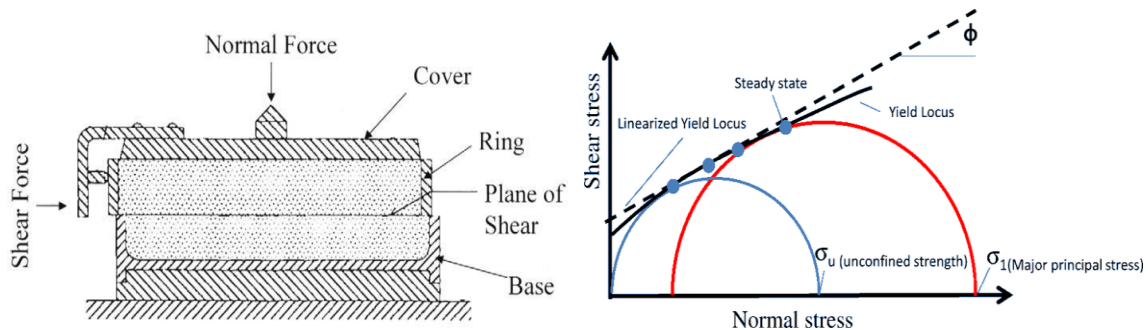


Figure 13 : Schéma Jenike Shear test<sup>11</sup> (à gauche) et graphique yield locus<sup>38</sup> (à droite)

Parmi les techniques les plus fiables pour caractériser l'écoulement des poudres, les tests de cisaillement jouent un rôle essentiel. Ils consistent à soumettre un échantillon de poudre à une contrainte normale contrôlée, puis à mesurer la contrainte de cisaillement nécessaire pour provoquer sa rupture. Cela permet de tracer un *yield locus* (ou courbe de rupture), qui met en relation les différentes contraintes normales appliquées avec les contraintes de cisaillement correspondantes. Cette approche fournit des données précieuses sur la cohésion du matériau, son angle de frottement interne, et sa capacité à résister ou à céder sous pression<sup>39</sup>. Ces informations sont fondamentales pour comprendre comment la poudre se comportera dans des situations de stockage, de transport ou de mise en forme.

Deux types de dispositifs sont principalement utilisés pour générer un *yield locus* : le test de cisaillement de Jenike et le test de cisaillement rotatif. Le test de Jenike repose sur une cellule rectangulaire dans laquelle la poudre est cisailée horizontalement sous une contrainte verticale donnée. C'est une méthode fondatrice et standardisée, mais qui présente plusieurs limitations : elle est lente, nécessite un nouveau test pour chaque contrainte normale, et les résultats peuvent varier selon l'opérateur. De plus, les faibles déformations appliquées ne permettent pas toujours d'atteindre un état d'équilibre représentatif du matériau avant la rupture.<sup>11</sup>

Le test de cisaillement rotatif, quant à lui, constitue une évolution majeure. Utilisé dans des appareils modernes comme le Ring Shear Tester ou le FT4 Powder Rheometer, il applique une contrainte de cisaillement continue à l'échantillon en rotation, dans une cellule annulaire. Cette méthode réduit considérablement les effets de bord et permet de réaliser l'ensemble du *yield locus* en un seul essai. Elle autorise également des variations contrôlées du taux de cisaillement, ce qui est particulièrement pertinent pour simuler des conditions réelles de procédé. Le cisaillement rotatif permet ainsi d'obtenir des données plus représentatives, plus rapidement, et avec une reproductibilité accrue.<sup>11,40,41</sup>

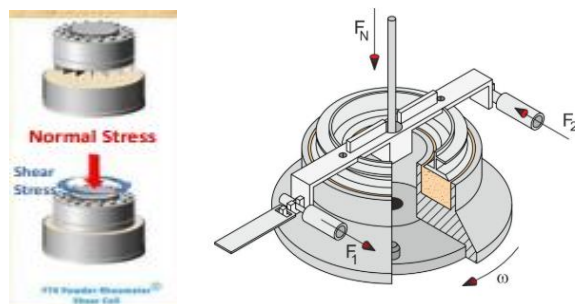


Figure 14 : Schéma du FT4 Powder Rheometer<sup>41</sup> (à gauche) et du Ring Shear Tester<sup>11</sup> (à droite)

Dans le contexte de la fabrication de gélules, ces tests sont particulièrement précieux. En effet, l'écoulement de la poudre à travers les différents éléments de la géluleuse — comme les bols d'alimentation, les alvéoles ou les canaux d'acheminement — se fait sous des contraintes très variables. Il est donc crucial de connaître la réponse mécanique de la poudre sous différentes charges normales pour anticiper et éviter des phénomènes tels que le colmatage, la ségrégation ou les variations de poids unitaire. Le *yield locus* permet justement de prédire ce comportement, et le cisaillement rotatif, en raison de sa précision et de sa flexibilité, se révèle comme l'outil le plus adapté pour cette tâche. En résumé, ces tests de cisaillement ne sont pas uniquement des moyens de classification : ce sont de véritables outils d'aide à la formulation et à la conception des procédés, notamment pour garantir une production de gélules stable, efficace et conforme.

## e) Tests d'écoulements et de compressions mis en place au sein d'Hedelab

### 1) Densitap

Dans la continuité du test de compression précédemment décrit, Hedelab utilise également un appareil de type Densitap, qui fonctionne sur le principe de tapotements verticaux réguliers et constants. L'évaluation consiste à introduire environ 50 grammes de poudre dans un cylindre gradué, puis à mesurer les variations de volume sous l'effet de ces frappes répétées. L'appareil calcule automatiquement plusieurs paramètres liés à la densité : la densité apparente ou brut (sans tassement), la densité tapée (après compactage), ainsi que les deux indicateurs de compressibilité couramment utilisés, le ratio de Hausner et l'index de compressibilité de Carr. Dans le cadre des analyses réalisées chez Hedelab, c'est principalement la densité moyenne obtenue qui est retenue pour orienter les décisions. En fonction de la valeur nominale de remplissage (VN) choisie soit selon les exigences du client, soit sur base d'un choix interne du service R&D lors du développement de la formule, une taille de gélule adaptée est alors recommandée.

### 2) Test de compression interne chez Hedelab

Afin d'évaluer la faisabilité d'une production, Hedelab a développé un test de compression interne utilisant directement un piston et une alvéole issus des géluleuses de production. Ce protocole permet de reproduire de manière réaliste les conditions de compression rencontrées lors du remplissage industriel des gélules.

Trois essais sont réalisés selon un mode opératoire constant, seule la force de compression appliquée variant d'un test à l'autre :

- Compression faible : le piston est simplement posé au-dessus de l'alvéole, sans pression supplémentaire.

- Compression moyenne : l'opérateur exerce une légère pression manuelle sur le piston.
- Compression forte : l'opérateur applique une pression importante pour simuler une compression élevée.

Pour chaque essai, la procédure consiste à réaliser cinq compressions successives, en rajoutant de la poudre jusqu'au bord de l'alvéole entre chaque compression. Cela permet de simuler le processus réel de formation de carottes solides au sein du disque doseur pendant la production.

À chaque type de compression, c'est le poids de la poudre compactée dans l'alvéole qui est mesuré. Une formule de calcul, prenant en compte les résultats obtenus pour les compressions faible et forte ainsi que la présence ou non d'une carotte compacte, permet de déterminer une valeur nominale (VN) idéale. Cette VN constitue un indicateur clé pour évaluer la faisabilité technique d'un lot en conditions industrielles.

Pour garantir la pertinence des essais, des pistons correspondants aux trois formats de gélules utilisées (00, 0 et 1) sont disponibles, couvrant presque toutes les profondeurs de bols existantes et adaptés aux deux types de géluleuses en service. Il est également important de préciser que les pistons de la MG2 NEW sont identiques à ceux de l'ACG, permettant ainsi une standardisation du matériel de test entre ces deux modèles.

Le détail du calcul ainsi que la fiche de contrôle utilisée sont disponibles en annexe. (Voir Annexe 3)

### **3) Détermination visuelle de l'écoulement des poudres**

En l'absence d'un équipement spécifique de mesure, l'évaluation de l'écoulement des poudres chez Hedelab est réalisée de manière visuelle. De petits échantillons de poudre (environ 100 g) sont conditionnés dans des sachets, puis testés manuellement en retournant délicatement le sachet pour observer le mouvement de la poudre à l'intérieur. Ce procédé permet d'apprécier la capacité de la poudre à s'écouler librement sous son propre poids. L'interprétation du résultat repose uniquement sur l'expérience des membres de l'équipe R&D, sans recours à des mesures quantitatives. Cette méthode empirique, bien que qualitative, reste suffisamment fiable pour donner une première indication sur la maniabilité de la poudre avant production.

## **6) Matériels et méthodes**

### **a) Echantillonnage**

Deux campagnes d'échantillonnages ont été réalisées dans le cadre de cette étude. Dans les deux cas, plus ou moins 100 grammes de poudres ont été prélevés.

La première a porté sur des matières premières sous forme de mono-ingrédients. Les échantillons ont été prélevés directement dans les stocks de l'entreprise, afin d'assurer leur représentativité. Ils incluent à la fois des ingrédients couramment utilisés (agents de charge, excipients, etc.) et des matières premières identifiées comme potentiellement problématiques. L'objectif était de disposer d'un panel varié, couvrant à la fois les produits standards et ceux susceptibles de générer des difficultés lors de leur utilisation.

La seconde campagne d'échantillonnage a été réalisée directement en production, sur des mélanges de poudres utilisés lors de la mise en gélule. Les prélèvements ont été effectués sur les lignes de fabrication, au moment même de la production, pour s'assurer de la cohérence entre l'échantillon analysé et la poudre effectivement manipulée. Les lots choisis comprennent des productions

conformes, des fabrications ayant présenté des anomalies (mauvais écoulement, bourrage, etc.), ainsi que des formules pilotes et leurs versions finales, afin d'évaluer l'impact des ajustements de formulation.

En raison de la fréquence relativement faible des incidents de production et de la présence intermittente sur site, certaines poudres problématiques n'ont pas pu être collectées. Cela explique une représentation plus limitée de ces cas dans l'échantillonnage global.

Pour chaque lot prélevé en production, plusieurs paramètres contextuels ont été systématiquement enregistrés : réglages de la géluleuse (vitesse, diamètre des pistons, hauteurs des pistons), température et humidité ambiantes au moment de la fabrication, formulation complète du mélange avec la proportion exacte de chaque ingrédient, poids de gélule visé (volume nominal théorique, VN) et poids réellement atteint. En cas de problème constaté, les dysfonctionnements ont été décrits précisément. Toutes ces données ont été saisies dans un tableau de suivi (format Excel), utilisé comme base pour les analyses croisées. Un exemple de cette feuille figure en annexe 4. (Voir annexe 4)

Enfin, des précautions strictes ont été appliquées pour la conservation des échantillons. Chaque prélèvement a été immédiatement conditionné dans un sachet isotherme en aluminium, hermétiquement scellé. Ces sachets protègent les poudres de l'humidité, de la lumière et des variations de température. Lors des manipulations liées aux essais, les échantillons n'étaient sortis que le temps strictement nécessaire, puis refermés aussitôt. Le contact avec l'air ambiant a été limité afin de préserver les propriétés physico-chimiques et d'éviter toute altération susceptible d'influencer les résultats.

## b) Méthodes de caractérisation utilisées

### 1) Granulométrie



Figure 15 : Photo de l'appareil PSA 1190

L'analyse granulométrique des poudres a été réalisée à l'aide de l'appareil PSA 1190 de chez Anton Paar, selon une procédure en voie sèche. Ce dispositif fonctionne sur le principe de diffraction laser, méthode largement utilisée pour mesurer la distribution de taille des particules dans un échantillon de poudre. Le fonctionnement repose sur l'éclairage de la poudre dispersée par un faisceau laser : les particules diffractent la lumière selon un angle qui dépend de leur taille. Les plus grosses particules provoquent une diffraction à faible angle, tandis que les particules plus fines induisent une diffraction à angle élevé. Le signal lumineux est ensuite capté par une série de photodétecteurs disposés autour du faisceau, et un logiciel de traitement reconstruit la distribution de taille à partir de ces signaux, en appliquant un modèle mathématique adapté (généralement Mie ou Fraunhofer selon la nature de la poudre, Mie dans ce cas-ci).

L'analyse a été effectuée en voie sèche, ce qui signifie que les poudres sont dispersées dans un flux d'air comprimé sans ajout de liquide, grâce à un module de dispersion intégré. Ce mode est particulièrement adapté aux poudres fragiles ou sensibles à l'humidité, ainsi qu'à celles utilisées en formulation de gélules, car il évite toute modification de la morphologie des particules par réhydratation ou agglomération.

Les résultats sont exprimés en distribution de taille cumulée, et plusieurs indicateurs caractéristiques ont été pris en compte dans l'analyse des résultats :

- $d_{10}$  : diamètre sous lequel se trouvent 10 % des particules (en volume) – indique la fraction la plus fine ;
- $d_{50}$  : aussi appelé diamètre médian, correspond au diamètre pour lequel 50 % des particules sont plus petites et 50 % plus grosses – c'est un indicateur central de la distribution ;
- $d_{90}$  : diamètre en dessous duquel se trouvent 90 % des particules – reflète la taille des fractions les plus grossières ;
- Envergure (span) : donnée par la formule  $(d_{90}-d_{10})/d_{50}$ , elle donne une indication de l'étalement de la distribution ; plus elle est faible, plus la distribution est resserrée (poudre homogène) ;

Ces paramètres sont essentiels pour la caractérisation des poudres, car la granulométrie influence directement le comportement en écoulement, la compressibilité, la cohésion ainsi que la densité apparente<sup>19,42</sup>. L'ensemble des mesures a été réalisé en triple pour chaque échantillon afin d'assurer une bonne reproductibilité.

Ces paramètres ont été choisis car ils permettent de décrire de manière synthétique et représentative la distribution granulométrique des poudres, en mettant en évidence à la fois les fractions fines, grossières et la dispersion globale. L'analyse en volume, plutôt qu'en nombre ou en surface, a été privilégiée car elle reflète plus fidèlement l'impact réel des particules sur les propriétés physiques des poudres, notamment en termes de volume occupé, ce qui est particulièrement pertinent pour les applications liées à l'écoulement, au compactage ou au dosage.

## 2) Écoulement à travers un orifice



Figure 16 : Photo de l'appareil Copley Flowability Tester<sup>43</sup>

L'évaluation de l'écoulement des poudres a été réalisée à l'aide d'un appareil de type *Copley Flowability Tester*<sup>43</sup>, basé sur la méthode d'écoulement gravitaire à travers un orifice de diamètre contrôlé. Cette méthode simple et directe consiste à observer si une poudre parvient ou non à s'écouler sous son propre poids à travers un trou de diamètre donné. Pour chaque essai, 50 g de poudre étaient introduits dans le cylindre de test, puis laissés au repos pendant 30 secondes avant ouverture de l'orifice. Cette étape permettait de laisser le temps à la poudre de se stabiliser dans le récipient, limitant ainsi les effets liés à la turbulence ou à la décompression.

L'essai débutait avec un orifice de taille relativement large. Si la poudre s'écoulait de manière franche et complète, le test était reconduit avec un orifice de diamètre inférieur. Cette procédure était répétée de manière décroissante jusqu'à atteindre le plus petit diamètre pour lequel

la poudre parvenait encore à s'écouler sans blocage. Pour qu'un diamètre soit considéré comme valide (paramètre retenue lors de ce test), il fallait que l'écoulement s'effectue correctement à trois reprises consécutives. Le test couvrait une plage d'orifices standardisés allant de 2 mm à 36 mm, permettant d'évaluer une large gamme de comportements, depuis les poudres très fluides jusqu'aux plus cohésives.

Ce test présente un réel intérêt dans le cadre du remplissage de gélules, car il simule un écoulement gravitaire à travers un orifice restreint, ce qui reflète assez bien les conditions rencontrées dans certains points critiques d'une géluleuse (comme le passage à travers la trémie, le remplissage du bol ou la descente de la poudre vers les alvéoles du disque doseur). Contrairement à d'autres tests plus complexes ou moins spécifiques, celui-ci permet une évaluation simple mais pertinente de la capacité de la poudre à s'écouler sans aide mécanique, ce qui est essentiel pour garantir une alimentation régulière de la machine<sup>44</sup>.

### **3) Densitap**

L'analyse de la densité apparente et de la compressibilité des poudres a été effectuée à l'aide du Densitap ETD-20, un appareil Granuloshop étant présent au sein d'Hedelab, conçu pour mesurer la densité tapée par impact vertical. Pour chaque mesure, 50 g de poudre étaient introduits dans un cylindre gradué à l'aide d'un entonnoir, de manière à garantir un versement homogène et reproductible. Le poids exact de la poudre était enregistré, puis les volumes de remplissage étaient relevés avant et après tassements, directement à partir des graduations du cylindre.

L'appareil effectue deux séquences de frappes successives : une première série de 500 frappes, suivie automatiquement de 750 frappes supplémentaires, totalisant 1 250 impacts au terme de l'essai. Ces secousses verticales provoquent le tassement progressif de la poudre dans le cylindre, ce qui permet d'observer la variation de volume sous l'effet de contraintes mécaniques répétées.

À partir de ces données, l'appareil calcule plusieurs paramètres standards, essentiels pour l'interprétation des propriétés d'écoulement et de cohésion :

- La densité apparente (ou "bulk density"), obtenue à partir du volume initial non tassé ;
- La densité tapée, mesurée après tassement complet ;
- L'index de compressibilité (*Carr Index*), qui exprime le pourcentage de réduction de volume sous l'effet des frappes ;
- Et le rapport d'Hausner, rapport direct entre la densité tapée et la densité apparente.

Ces deux derniers indicateurs sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer la fluidité des poudres : une faible compressibilité est généralement associée à un meilleur écoulement<sup>44</sup>. Les valeurs obtenues avec le Densitap ont ainsi été intégrées dans l'analyse comparative des échantillons, en complément des autres tests de caractérisation.

### **4) Compression forte**

Déjà cité plus haut, un test de compression spécifique, développé en interne chez Hedelab, a été utilisé pour évaluer le comportement compressible des poudres dans des conditions proches de la production réelle. Ce test repose sur l'utilisation d'un piston et d'une alvéole directement issus d'une géluleuse, ce qui permet de reproduire les contraintes mécaniques appliquées lors du remplissage. Afin de garantir la comparabilité des résultats, le même couple piston/alvéole a été utilisé pour tous les échantillons, correspondant à une taille de gélule 0 et une profondeur d'alvéole de 23 mm.

Le protocole consiste à remplir l'alvéole jusqu'au bord avec la poudre, puis à réaliser cinq compressions successives. Entre chaque cycle, la poudre est réajustée pour maintenir un niveau constant. Deux niveaux d'intensité sont testés :

- Pour la compression faible, le piston est simplement posé sans pression ;
- Pour la compression forte, une pression manuelle importante est appliquée à chaque cycle.

À l'issue de la cinquième compression, le contenu de l'alvéole est récupéré et pesé avec précision. Les deux principaux paramètres analysés sont :

- Le poids après compression faible,
- Le poids après compression forte.

Pour affiner l'interprétation des résultats, un indice complémentaire a été introduit : l'index de compression forte, calculé selon la formule suivante :

Index de compression forte =  $(\text{Poids fort} - \text{Poids faible}) / \text{Poids fort}$

Ce ratio permet d'estimer la capacité de la poudre à se densifier sous l'effet d'une compression accrue. Un index élevé traduit une bonne aptitude au compactage, tandis qu'un index faible peut révéler une poudre peu compressible ou déjà densifiée à l'état initial. Ce test constitue ainsi un outil simple mais pertinent pour compléter l'évaluation globale de la compressibilité des poudres, notamment en lien avec la faisabilité du remplissage en géluleuse.

Un autre indice découle également de ce test et de ce celui réalisé avec le densitap. C'est le delta comp. Index, qui est la différence entre l'index de compression fort et l'index de compression. Il permet de montrer la différence de comportement de la poudre entre les deux tests de compression.

## 5) Test de compression instrumenté



Dans le cas des mélanges de poudres, et afin de mieux simuler les contraintes réelles appliquées en production, le développement d'un test de compression complémentaire a été réalisé en s'inspirant directement du protocole de compression forte utilisé en interne chez Hedelab. L'objectif était d'évaluer plus précisément le comportement de la poudre lorsqu'elle est soumise à des forces de compression comparables à celles exercées par les pistons d'une géluleuse, ce que ne permettent pas les tests de compressibilité traditionnels présentés précédemment.

Pour cela, un texturomètre TA.XT2i a été utilisé, un appareil de mesure de texture généralement utilisé en agroalimentaire ou en pharmaceutique, mais parfaitement adapté à ce type de test mécanique. Cet appareil propose deux modes de fonctionnement :

- Un mode déplacement imposé, dans lequel on définit la distance de pénétration, et l'appareil mesure la force exercée (jusqu'à 500 N) ;
- Un mode force imposée, où l'on choisit la valeur de force souhaitée, et l'appareil descend jusqu'à ce que cette force soit atteinte.

L'échantillon est placé dans une alvéole issue de géluleuse, positionnée sur un support spécifique en bois conçu sur mesure par un technicien du laboratoire de Gembloux, afin de garantir le bon maintien de l'alvéole pendant la compression. Le piston, identique à celui utilisé sur ligne de production, est fixé sur un mandrin de visseuse, elle-même raccordée au bras mobile du texturomètre. Ce montage permet de reproduire fidèlement le mouvement vertical de compression observé sur une géluleuse, avec un bon alignement et une transmission efficace de la force.

Les résultats sont enregistrés sous forme de courbes représentant l'évolution de la force au cours du temps, ce qui permet d'observer les comportements dynamiques (résistance initiale, tassement progressif, plateau de densification, etc.). L'appareil génère également des fichiers Excel contenant des données brutes telles que la force appliquée, la distance parcourue, le temps, ainsi que des paramètres dérivés comme l'aire sous la courbe, qui donne une estimation de l'énergie mécanique absorbée par la poudre pendant la compression.

Ce dispositif permet ainsi de reproduire de façon plus réaliste les conditions de compression en production, tout en fournissant des données quantitatives précises et exploitables pour comparer la réponse mécanique de différents mélanges. Il constitue un outil complémentaire essentiel pour relier les propriétés de compression mesurées en laboratoire aux comportements observés sur ligne, notamment dans le cadre de la mise en gélule.

- 1<sup>er</sup> test : Pour ce premier test de compression à l'aide du dispositif texturométrique, l'objectif était de reproduire aussi fidèlement que possible les conditions de compression observées sur une géluleuse industrielle. Le protocole adopté repose sur cinq compressions successives, chacune suivie d'une remise à niveau de la poudre dans l'alvéole (sauf après la cinquième compression), selon le même principe que celui utilisé dans le test manuel de Hedelab. Afin de pouvoir comparer les différents mélanges de poudres entre eux de manière cohérente, il était indispensable de maintenir une force de compression constante tout au long des essais, et ce pour chaque poudre testée. Déterminer une force représentative de celle exercée en production s'est toutefois révélé complexe, en raison de la présence de ressorts dans la géluleuse, de la variabilité du niveau de poudre dans le bol entre chaque cycle, et de l'absence de mesure directe en machine. La force de référence a donc été estimée de manière empirique. Pour ce faire, plusieurs poudres ayant donné de bons résultats de production ont été sélectionnées en début de campagne d'analyse. En utilisant un piston et une alvéole de même format que ceux employés en production, plusieurs tests ont été réalisés avec différentes forces de compression. L'objectif était de se rapprocher le plus possible de la valeur nominale (VN) obtenue sur ligne. Parmi les forces testées, la valeur de 150 N a permis d'atteindre un bon compromis entre reproductibilité et cohérence avec les résultats industriels. Cette valeur a donc été retenue pour l'ensemble des tests. À noter qu'un article scientifique consulté par la suite, comparant plusieurs géluleuses de fonctionnement similaire à celles d'Hedelab, indiquait que les forces de compactage utilisées en production se situaient généralement entre 100 et 200 N, ce qui valide a posteriori le choix de 150 N comme force de référence<sup>45</sup>.

Un autre paramètre critique à définir pour le test texturométrique était la trigger force. Il s'agit de la force minimale détectée par l'appareil pour lancer la mesure de compression. Elle permet de distinguer la phase de descente libre du bras de compression de la phase où le piston entre effectivement en contact avec la poudre. Pour déterminer cette valeur, plusieurs essais ont été réalisés en modulant fortement la vitesse de descente et la vitesse de compression, afin d'observer à l'œil nu le moment précis où le contact réel avait lieu. Une trigger force de 0,025

N a été retenue, car elle permettait une détection suffisamment sensible sans être perturbée par les éventuelles vibrations ambiantes.

Enfin, la vitesse de compression a été fixée de manière à se rapprocher des cadences industrielles tout en évitant d'expulser la poudre par le léger jeu existant entre le piston et l'alvéole. Après plusieurs essais, une vitesse de 5 mm/s a été jugée optimale pour la phase de compression. La vitesse de descente initiale a quant à elle été réglée à 1 mm/s, ce qui permettait d'atteindre doucement la trigger force sans créer de perturbation dans l'échantillon avant le début effectif de la compression.

Les données analysées lors de ce test sont :

- 1) La VN idéale (gramme) : Poids de la carotte après 5 compressions
- 2) Delta VN souhaitée (gramme) : différence entre la VN souhaitée et la VN idéale
- 3) Densité brut alvéolaire : Densité calculé à partir de du remplissage de la poudre sans compression dans l'alvéole de 25 mm en taille 00.

- 2 et 3eme test : L'objectif principal de ces essais était d'analyser la réponse mécanique des poudres soumises à une forte compression, en conditions proches de celles rencontrées dans une géluleuse. Pour cela, les deux modes de fonctionnement du texturomètre TA.XT2i ont été utilisés de manière complémentaire, afin de mieux comprendre comment les poudres réagissent soit à une contrainte imposée, soit à un déplacement imposé.

Dans le premier mode, une profondeur de pénétration fixe (10mm) a été définie, correspondant à la course maximale souhaitée du piston dans l'alvéole. L'appareil applique alors une compression jusqu'à atteindre cette position, puis maintient cette position constante pendant 10 secondes, période pendant laquelle il mesure et enregistre l'évolution de la force nécessaire pour conserver cette position. Ce plateau temporel de 10 secondes permet d'observer le comportement de relaxation ou de résistance résiduelle de la poudre une fois comprimée.

Dans le second mode, c'est l'inverse : c'est une force constante de 150 N qui est imposée, représentative de celle exercée en production, et on observe la manière dont la poudre se tasse sous cette force. L'appareil ajuste automatiquement la descente du piston pour maintenir la force cible pendant 10 secondes, tout en enregistrant l'évolution de la distance parcourue. Cette approche permet de visualiser le comportement de compactage dynamique de la poudre à force constante, en particulier la vitesse et l'ampleur du tassement.

Ces deux approches fournissent des données complémentaires. L'une permet de mesurer l'évolution de la force nécessaire pour conserver une certaine densité, tandis que l'autre renseigne sur la capacité de la poudre à se tasser au cours du temps sous une contrainte constante.

Les données analysées lors de ce test sont :

- 1) La réponse compression 1 (%) : Pourcentage de diminution entre la force max appliquée et la force à la fin des 10 secondes.
- 2) La réponse compression 2 (mm) : Distance parcourue par le piston pendant les 10 secondes de compaction.

### c) Remarques

L'appareil Copley, en plus du test d'écoulement à travers orifice via cylindre, permet également de réaliser d'autres essais standardisés tels que le test de l'angle de repos, le test de cisaillement simplifié (shear test), et le test d'écoulement à travers un tunnel. Bien que ces méthodes aient été explorées au cours de la phase préliminaire, elles n'ont pas été retenues dans le protocole final d'analyse.

Les deux premiers tests, à savoir l'angle de repos et le shear test, se sont révélés peu adaptés aux poudres utilisées en compléments alimentaires. Plus spécifiquement, les résultats manquaient de répétabilité, avec une forte variabilité d'un essai à l'autre, rendant leur exploitation difficile. De plus, les formes irrégulières, les densités variables et la cohésion partielle de certaines poudres rendaient ces méthodes peu sensibles aux différences de comportement réels observés en production.

Concernant le test d'écoulement via tunnel, il a été écarté principalement pour des raisons de manque de flexibilité : ce dispositif ne permettait d'utiliser que trois tailles d'orifices, ce qui limitait fortement la finesse de l'analyse. À l'inverse, le test d'écoulement à travers cylindre, également réalisé avec le Copley, offre plus de vingt tailles d'orifices différentes, permettant une évaluation plus précise et plus discriminante de la capacité d'écoulement des poudres.

## d) Analyse statistique

Les matrices de corrélation, les analyses en composantes principales ainsi que les graphiques correspondants ont été réalisés avec la version 2024.12.01+563 de Rstudio, et le package FactoMineR.

## 7) Résultats et discussions

### a) Comparaison inter-fournisseurs de deux matières premières de même nature chimique

Cette série de tests vise à comparer deux matières premières de même nature chimique, chacune provenant de deux fournisseurs différents. L'objectif est d'écarter le facteur chimique et de se concentrer sur les différences d'écoulement liées uniquement aux propriétés physiques.

Aucune information n'étant disponible sur les procédés de fabrication des fournisseurs, des différences à l'échelle de la surface des particules ne peuvent être exclues, mais cette approche reste la plus proche possible d'une comparaison physique à composition équivalente.

Ce travail permet également de vérifier si les observations issues de la littérature, principalement centrée sur des matières utilisées en pharmacie, s'appliquent à des ingrédients plus spécifiques au secteur des compléments alimentaires.

Deux matières premières différentes ont été choisies :

- La gomme d'acacia, agent de charge largement utilisé dans ce secteur, généralement associé à un bon écoulement.

	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	Envergure	Orifice	D. tapée (g/ml)	D. brut (g/ml)	Index de comp.(%)	Poids comp. faible(g)	Poids comp. élevée (g)	Comp.index fort (%)
POUBI0011	28,286	95,832	212,24	1,92	12	0,568	0,476	16,19	0,378	0,471	32,0515
POUBI0014	42,989	119,11	224,475	1,524	8	0,485	0,42	13,443	0,34	0,466	27,039

Figure 18 : Tableau de comparaison de deux poudres de gomme d'acacia

- L'inuline, souvent impliquée dans des problèmes d'écoulement en production, et dont le comportement varie fortement selon les fournisseurs.

	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	Envergure	Orifice	D. tapée (g/ml)	D. brut (g/ml)	Index de comp.(%)	Poids comp. faible(g)	Poids comp. élevée (g)	Comp.index fort (%)
POUHED201	3,25	54,971	133,71	2,373	26	0,736	0,575	21,839	0,524	0,704	25,57
POUHED190	32,253	75,13	132,046	1,328	14	0,634	0,556	12,22	0,423	0,612	30,88

Figure 19 : Tableau de comparaison de deux poudres d'inuline

Les données montrent que pour des échantillons de mêmes natures, plus les particules sont grandes, meilleur sera l'écoulement, ce qui est conforme aux observations de nombreux travaux antérieurs<sup>11,16,17</sup>. Cet effet est particulièrement marqué pour l'inuline : POUHED190, avec un D10 de 32,25 µm et un D50 de 75,13 µm, s'écoule à travers un orifice de 14 mm, contre 26 mm pour POUHED201, dont le D10 est seulement de 3,25 µm. Cette différence de comportement s'explique par la plus forte cohésion des poudres fines, favorisée par leur grande surface spécifique et l'intensité accrue des forces interparticulaires (van der Waals, capillaires...).

On note également un lien probable entre l'envergure granulométrique et l'écoulement. Les poudres avec une distribution plus resserrée s'écoulent mieux, ce qui peut s'expliquer par une meilleure homogénéité d'arrangement des particules. Cependant, il reste difficile de déterminer si c'est l'hétérogénéité granulométrique elle-même ou simplement la présence accrue de particules fines qui limite l'écoulement. À ce stade, les deux effets sont probablement couplés.

Concernant le lien entre l'écoulement et l'indice de compressibilité de Carr, les résultats sont cohérents avec les connaissances actuelles : plus une poudre est compressible, moins elle s'écoule facilement<sup>17,44</sup>. Cela s'observe pour les deux types de matières premières. Par exemple, la gomme d'acacia POUBIO014, qui présente une meilleure aptitude à l'écoulement (orifice 8 mm), a un index de compressibilité de 13,4 %, contre 16,2 % pour la gomme d'acacia POUBIO011 (orifice 12 mm). Même logique pour les échantillons d'inuline.

À noter toutefois un point qui pourrait paraître contradictoire : les poudres les plus cohésives, donc celles qui s'écoulent moins bien, présentent ici une densité brute plus élevée. Cela va à l'encontre de certaines publications qui associent faible densité brute à une forte cohésion<sup>17</sup>. Cette observation peut être due à des différences dans les procédés de fabrication ou de séchage entre les fournisseurs, notamment en ce qui concerne le degré d'agglomération ou la structure interne des particules (poreuses vs. denses). Cela montre aussi que la densité brute seule n'est pas toujours un bon indicateur de l'écoulement, surtout lorsqu'elle n'est pas croisée avec d'autres paramètres<sup>44</sup>.

Les résultats issus du test de compression développé en interne confirment globalement les tendances observées. Les poudres qui s'écoulent le moins bien présentent également un poids plus élevé après compression forte, signe d'une meilleure compacité. L'index de compression forte (calculé comme la différence relative entre les deux poids) permet d'apprécier la capacité d'une poudre à se densifier sous une pression constante.

Dans le cas de l'inuline, l'indice de compression forte est plus faible pour l'échantillon le plus cohésif (25,6 % pour POUHED201 contre 30,9 % pour POUHED190), ce qui pourrait sembler contradictoire à première vue. Cependant, cela peut s'expliquer par le fait que la poudre la plus cohésive se compacte plus rapidement dès les premières compressions, atteignant un seuil de densité au-delà duquel le gain de masse est limité. Ce phénomène de "saturation" de la compaction est logique dans les poudres fortement cohésives.

Dans ce cas précis, en comparant deux échantillons de même matière première issus de fournisseurs différents, et en minimisant autant que possible l'impact de la composition de surface, les poudres

suivent globalement les tendances décrites dans la littérature : les particules plus grossières, moins cohésives et moins compressibles s'écoulent mieux.

En revanche, lorsque l'on compare les deux matières premières différentes entre elles, des différences nettes apparaissent, par exemple si l'on compare les indices de compressions en fonction de l'écoulement, comme le montre le graphique ci-dessous. Cela suggère que la nature chimique reste un facteur déterminant. L'analyse est désormais élargie à un ensemble plus vaste de matières premières afin de vérifier si ces observations se confirment, et si il est possible d'en sortir des tendances.

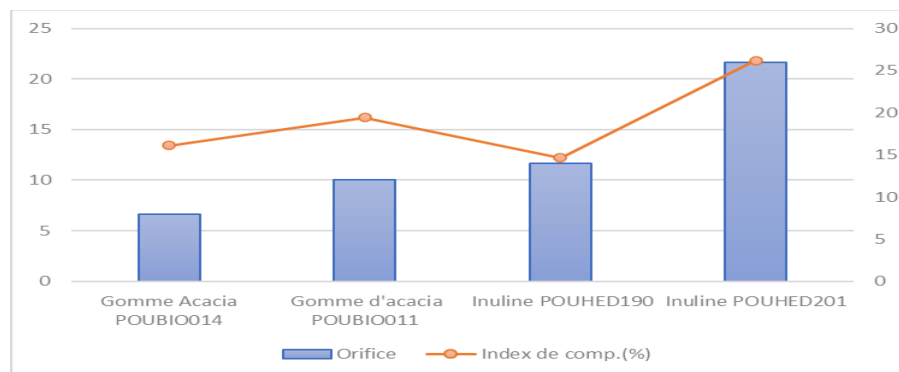


Figure 20 : Graphique de comparaison de l'indice de Carr en fonction de l'écoulement mesuré par la taille d'orifice pour les deux matières premières

## b) Analyse d'une large gamme de matières premières de nature chimique différentes

Comme abordé précédemment, une analyse portant cette fois sur des matières premières de nature chimique différente est menée. L'objectif est d'évaluer si les tendances observées dans la littérature, généralement établies sur des poudres de même nature, peuvent être étendues à un panel plus hétérogène. Cette démarche vise à déterminer si des paramètres purement physiques permettent de prédire le comportement à l'écoulement, et à identifier d'éventuelles corrélations entre les tests, en vue de sélectionner les plus pertinents pour un protocole de caractérisation.

Pour ce faire, un échantillonnage relativement large a été constitué afin de refléter au mieux la diversité des poudres utilisées en production. Il comprend des agents de charge ou poudres secondaires ajoutés aux formulations pour leurs effets fonctionnels ou physiologiques (désignation POU), des excipients aux rôles et compositions variés (EXC), des extraits de plantes (SEC) ainsi qu'une poudre de charge de nature distincte identifiée par GLU.

Un code couleur a été appliqué dans le tableau pour représenter la famille chimique dominante associée à l'origine des poudres :

- Orange : poudres à dominante lipidique
- Rouge : poudres d'origine protéique ou à composition biochimique complexe
- Vert : poudres majoritairement composées de polysaccharides ou de glucides
- Bleu : poudres à base de minéraux ou d'oxydes
- Jaune : poudres riches en acides organiques (l'acérola peut aussi être considérée dans cette catégorie)
- Rose : poudres à teneur élevée en polyphénols ou flavonoïdes.

Cette classification reste indicative, car les poudres issues de matrices naturelles présentent souvent des compositions complexes et chevauchantes.

	Orifice	D10	D50	D90	Envergure	Densité tapée (g/ml)	Densité brut (g/ml)	Comp.index (%)	Comp.index fort (%)	Delta Comp. Index	Nom
POUBIO014	8	42,989	119,11	224,475	1,524	0,485	0,42	13,443	27,03862661	13,59562661	Gomme acaci
POUBIO011	12	28,286	95,832	212,24	1,92	0,568	0,476	16,19	35,05154639	18,86154639	Gomme acaci
POUHED190	14	32,253	75,13	132,046	1,328	0,634	0,556	12,22	30,88235294	18,66235294	Inuline
POUHED201	26	3,25	54,971	133,71	2,373	0,736	0,575	21,839	25,56818182	3,729181818	Inuline
POUHED246	34	53,457	123,231	228,885	1,424	0,515	0,454	11,818	46,66667	34,84867	Mct coco
POUHED059	30	11,589	45,561	117,674	2,328	0,699	0,493	29,412	9,43	-19,982	Spiruline
EXCHED001	4	151,78	291,5	450,64	1,025	1,02	0,892	12,5	16,3636	3,8636	Ac.citrique
EXCHED010	30	19,594	52,81	112,529	1,76	0,481	0,338	29,73	36,57142857	6,841428571	Cell. Microcrist
EXCHED011	26	1,1312	6,333	14,893	2,144	0,54	0,415	23,14	19,7	-3,44	Dioxyde de silic
EXCHED044	28	4,219	13,65	50,961	3,424	0,633	0,459	27,52	12,216	-15,304	Farine de riz
EXCHED023	24	2,076	8,181	30,839	3,516	0,345	0,26	24,479	6	-18,479	Stéarate de M
SECHED084	30	6,241	41,475	139,474	3,212	0,862	0,694	19,444	16,61971831	-2,82428169	Acérola
SECHED206	22	7,84	17,287	46,909	2,26	0,778	0,568	26,96	19,18699187	-7,77300813	Quercétine
SECHED245	28	2,797	32,011	86,494	2,615	0,685	0,5	27	21,33333	-5,66667	Sève de bamb
GLUHED003	24	8,67	74,464	173,809	2,218	0,726	0,583	19,767	30,6402439	10,8732439	Maltodextrine

Figure 21 : Tableau représentant l'ensemble des matières premières et leurs résultats aux tests de caractérisation

Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques d'un ensemble de poudres sélectionnées pour leur diversité d'usage et de composition. On y observe un large éventail de comportements à l'écoulement, avec des diamètres d'orifice allant de 4 mm pour les poudres les plus fluides à 34 mm pour les plus cohésives. La granulométrie varie également fortement, traduisant des tailles et distributions de particules très contrastées selon les matières premières. Cette hétérogénéité permet d'évaluer la robustesse des corrélations entre propriétés physiques et aptitude à l'écoulement sur un panel représentatif des poudres rencontrées en formulation.

Contrairement aux tendances mises en évidence dans les comparaisons précédentes, les résultats obtenus sur ce panel élargi ne permettent pas de retrouver systématiquement les corrélations décrites dans la littérature, telles que la relation entre granulométrie, aptitude à l'écoulement et compressibilité. En regroupant les poudres selon leur nature chimique, ces tendances deviennent moins lisibles, voire contradictoires.

Un exemple particulièrement parlant concerne les poudres d'origine lipidique (en orange dans le tableau). On y observe que la poudre ayant la granulométrie la plus faible (EXCHED023) présente pourtant le meilleur écoulement (orifice de 24 mm contre 34 mm pour POUHED246) ainsi qu'une meilleure aptitude à la compression faible (voir tableau ci-dessous). Ce comportement est en opposition avec les observations classiques selon lesquelles des particules plus fines induisent généralement un écoulement plus difficile et une compression plus marquée.

Dans ce même exemple, l'indice de compression forte, en revanche, respecte la tendance attendue : la poudre la moins fluide (POUHED246) présente un indice significativement plus élevé (46.67 %) que celle qui s'écoule mieux (6 % pour EXCHED023). Cette opposition entre les résultats issus de la compression faible et ceux de la compression forte suggère que la pression appliquée lors du test joue un rôle clé dans la caractérisation du comportement de la poudre. Cela met en évidence l'intérêt d'utiliser un test de compression à contrainte plus élevée pour évaluer plus finement la capacité de densification, en particulier pour des poudres cohésives ou présentant des microstructures différentes.

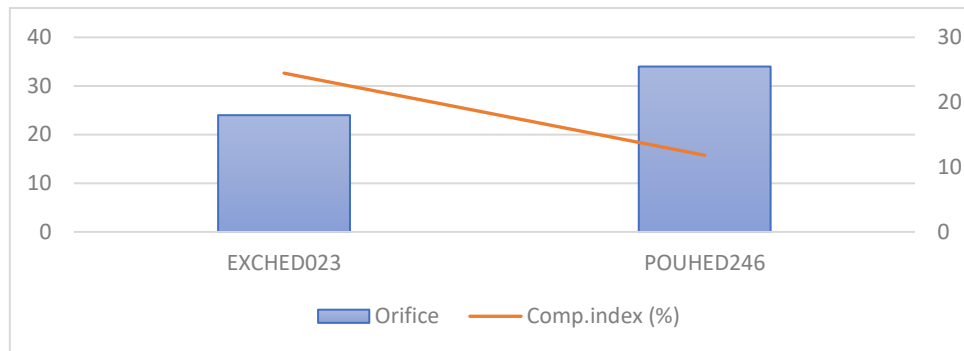


Figure 22 : Graphique de comparaison de l'indice de Carr en fonction de l'écoulement mesuré par la taille d'orifice pour deux matières premières lipidiques

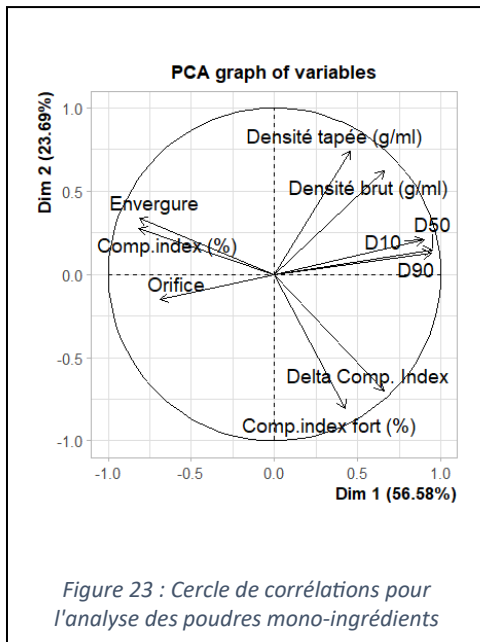
Ce constat peut également être étendu aux autres familles de poudres. Même lorsque la nature chimique globale est identique, les comportements restent très variables d'un échantillon à l'autre. Cela suggère que des différences significatives de composition ou de structure de surface — liées aux procédés de fabrication, de séchage ou d'agglomération — influencent fortement les propriétés d'écoulement et de compression. Ainsi, regrouper les poudres par nature chimique lors de leur caractérisation ne semble pas pertinent, car cela masque des effets de surface essentiels à la compréhension de leur comportement réel. Une étude plus globale semble donc être plus appropriée.

Mais face à la diversité des poudres étudiées et au nombre important de paramètres mesurés, il s'est rapidement avéré difficile de faire ressortir des tendances générales à partir des seules données brutes. Pour tenter d'y voir plus clair, une matrice de corrélation a été établie (voir annexe 5), dans l'objectif d'identifier d'éventuelles relations entre les variables et de repérer des paramètres potentiellement redondants ou au contraire discriminants.

Toutefois, l'analyse de cette matrice montre qu'il existe peu de corrélations nettes, fortes et systématiques entre les différents paramètres mesurés (mise à part des corrélations logiques comme la D10 avec la D50). La plupart des variables sont faiblement corrélées entre elles, la plus grande corrélation notable étant 0,71, ce qui limite considérablement la possibilité d'en tirer des enseignements globaux. Ce manque de structure claire dans les corrélations suggère soit une forte hétérogénéité entre les poudres, soit que certains tests ne mesurent pas des phénomènes comparables.

Quelques relations ressortent tout de même, notamment une corrélation négative entre la granulométrie (D10, D50, D90) et l'orifice, ce qui tend à confirmer qu'une poudre composée de particules plus grosses s'écoule généralement mieux — une tendance déjà évoquée plus tôt dans l'analyse. On observe également que l'indice de compressibilité de Carr est positivement corrélé à l'envergure et à l'orifice, ce qui soutient l'idée qu'une distribution granulométrique plus large est souvent associée à une plus grande cohésion et à un moins bon écoulement.

En revanche, d'autres paramètres comme l'indice de compression fort montrent peu ou pas de lien avec les autres indicateurs, en particulier ceux directement liés à l'écoulement. Leur utilité pour décrire le comportement global des poudres reste donc à nuancer, au moins dans ce jeu de données.



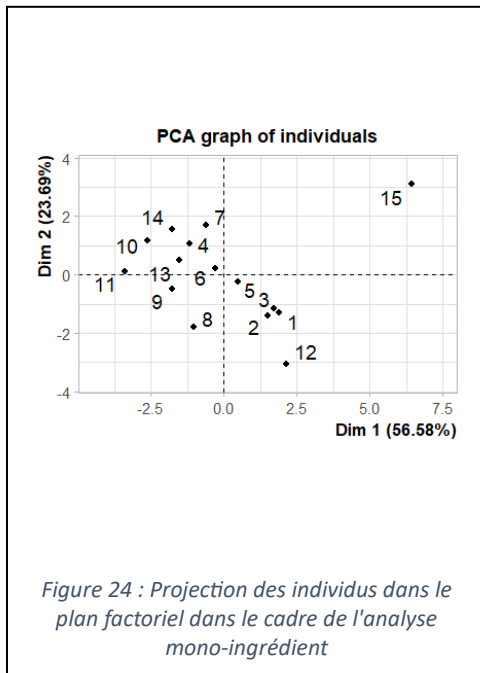
Le cercle de corrélation présenté est un outil graphique issu de l'analyse en composantes principales (ACP). Il permet de visualiser les relations entre les variables étudiées en les projetant dans le plan défini par les deux premières composantes principales (ici Dim 1 et Dim 2, qui expliquent ensemble environ 80 % de la variance totale). Plus une flèche est longue et proche du bord du cercle, plus la variable est bien représentée dans ce plan ; l'orientation des flèches indique les corrélations : des flèches proches indiquent des variables corrélées, tandis que des flèches opposées signalent des variables anticorrélées.

Dans le cadre de ce travail, ce type de représentation est particulièrement utile pour identifier les liens entre les différents paramètres physiques mesurés (granulométrie, densité, indices de compression, etc.) et pour déterminer si certains tests apportent des informations redondantes

ou complémentaires. Cela aide à orienter les choix méthodologiques pour la caractérisation des poudres.

Cependant, sur ce graphique, la dispersion des flèches entre les deux axes principaux est importante, ce qui indique une structuration relativement faible des données. Les corrélations ne sont pas clairement définies, et aucun groupe de variables ne se détache nettement. Cela reflète une complexité dans les relations entre les paramètres mesurés et montre que l'ACP seule ne suffit pas à expliquer les comportements d'écoulement ou de compression observés.

Afin d'affiner la lecture, la projection des individus dans le plan factoriel a donc été évaluée, dans le but de repérer d'éventuelles poudres se comportant différemment du reste de l'échantillon. La projection des individus dans le plan factoriel consiste à représenter chaque poudre en fonction de ses caractéristiques mesurées (granulométrie, densité, indices de compression, etc.), ce qui permet de visualiser leurs similitudes ou différences globales à partir des axes principaux de variation révélés par l'ACP.



On remarque immédiatement que deux poudres s'éloignent très fortement du groupe principal : les échantillons n°15 (acide citrique) et n°12 (MCT coco). Ces deux poudres présentent des résultats singuliers qu'il est important de commenter.

L'acide citrique présente l'orifice le plus petit du jeu de données (4), indiquant l'écoulement le plus fluide observé. Il se distingue également par une granulométrie élevée et une envergure faible, ce qui est conforme aux tendances attendues : les particules de grande taille et de distribution étroite favorisent un bon écoulement.

Cependant, ses résultats aux tests de compression sont dans la moyenne, ce qui peut surprendre compte tenu de sa structure cristalline rigide. On pourrait en effet s'attendre à une faible compressibilité. Ce comportement intermédiaire suggère que d'autres facteurs, comme la forme exacte des particules, leur rugosité, son

hygroscopicité ou encore des phénomènes d'interverrouillage mécanique, peuvent influencer la réponse à la compression, atténuant la prédictibilité basée uniquement sur la rigidité et la taille des particules.

Le MCT coco est à l'inverse la poudre qui présente le moins bon écoulement du jeu, avec un orifice nécessaire très élevé, ce qui est étonnant puisqu'elle possède pourtant une granulométrie relativement élevée, ce qui va à l'encontre de la tendance observée jusqu'ici.

On observe également que c'est la poudre qui possède le poids de compression fort le plus élevé, ce qui semble en accord avec son comportement cohésif. Pour autant, ses résultats aux autres tests ne sont pas particulièrement extrêmes.

Ce comportement atypique peut probablement s'expliquer par la nature grasse de cette poudre, qui est différente des autres échantillons. Il est possible que les propriétés chimiques de surface du MCT (adhésion, effet de film lipidique, comportement collant) limitent fortement l'écoulement, indépendamment de la taille des particules. Ce cas montre encore que dans certains cas, la nature chimique peut prendre le dessus sur les paramètres physiques classiques (granulométrie, densité, etc.) dans la caractérisation de l'écoulement.

Ces deux poudres apparaissant comme atypiques, elles pourraient perturber l'interprétation globale de l'ACP en masquant les tendances valables pour les autres échantillons. Pour cette raison, leurs retraits dans une seconde ACP semble judicieux, afin de mieux identifier les liens dominants entre les autres poudres et de clarifier les regroupements éventuels sans être biaisé par ces deux cas extrêmes.

Suite à leurs retraits, un nouveau graphique des variables a été généré, accompagné d'une matrice de corrélation actualisée (voir annexe 6). Cette étape permet d'affiner l'interprétation des relations entre les différents paramètres des tests étudiés.

L'analyse de la matrice de corrélation révèle que les variables les plus fortement corrélées à l'indice d'écoulement sont le D10 ( $r = -0.82$ ) et l'indice de compressibilité standard ( $r = 0.81$ ). Cela confirme les tendances observées dans la littérature, où la fraction fine des particules (D10) est généralement

reconnue comme un facteur limitant l'écoulement des poudres, en raison de l'augmentation des interactions interparticulaires. De manière intéressante, le D50, souvent utilisé comme paramètre central de la granulométrie, n'apparaît pas comme un facteur déterminant pour l'écoulement dans ce jeu de données ( $r = -0.71$ ).

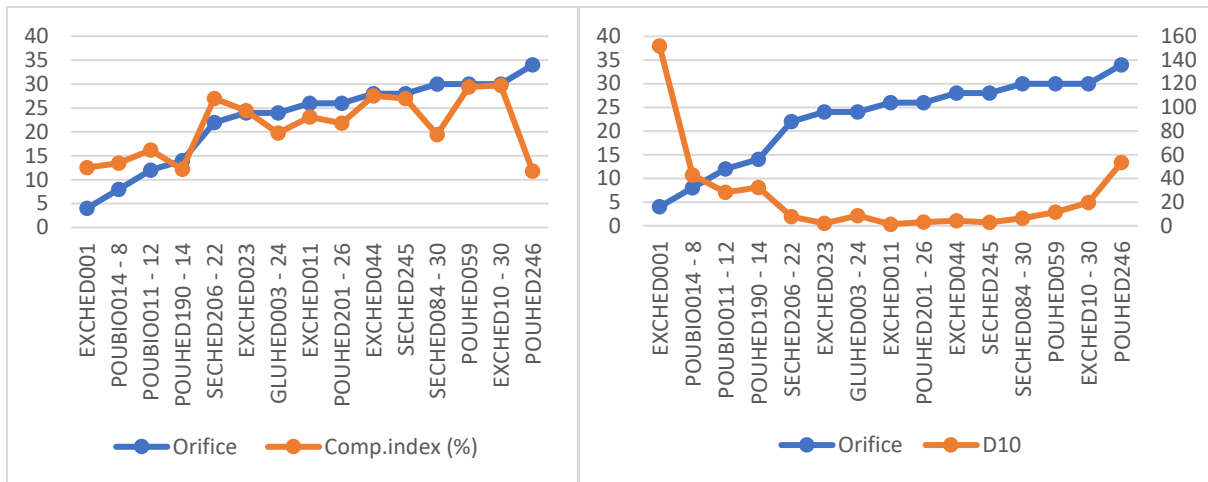


Figure 25 : Graphiques de l'indice de Carr (à droite) et de la D10 (à gauche) en fonction de la taille d'orifice pour poudres mono-ingrédients

Par ailleurs, une corrélation notable est observée entre le D50 et le Delta Comp. Index ( $r = 0.81$ ), c'est-à-dire la différence d'indice de compressibilité entre une compression faible et forte. Cette relation suggère que les poudres composées de particules de plus grande taille présentent un potentiel de compaction accru sous des forces de compression élevées. Ce résultat corrobore l'hypothèse selon laquelle les particules plus grossières, en raison de leur capacité à mieux se réarranger sous pression, permettent une amélioration significative de la densité compacte lorsque la force appliquée augmente.

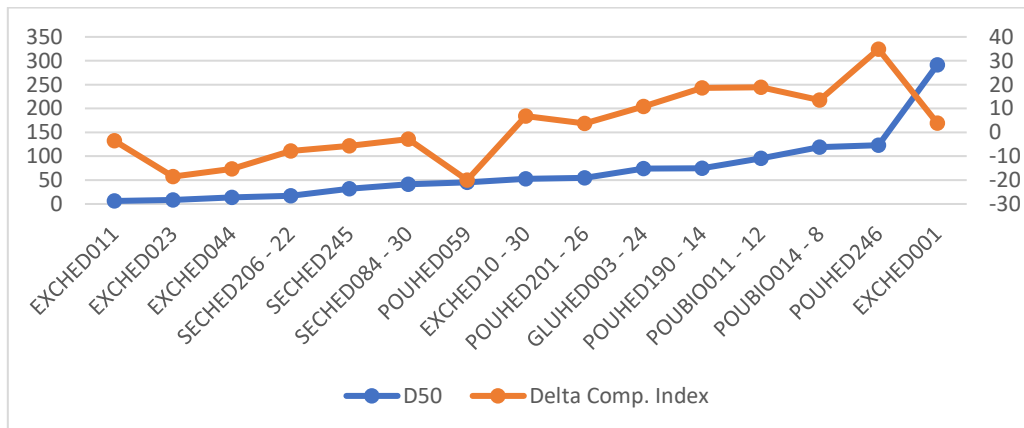
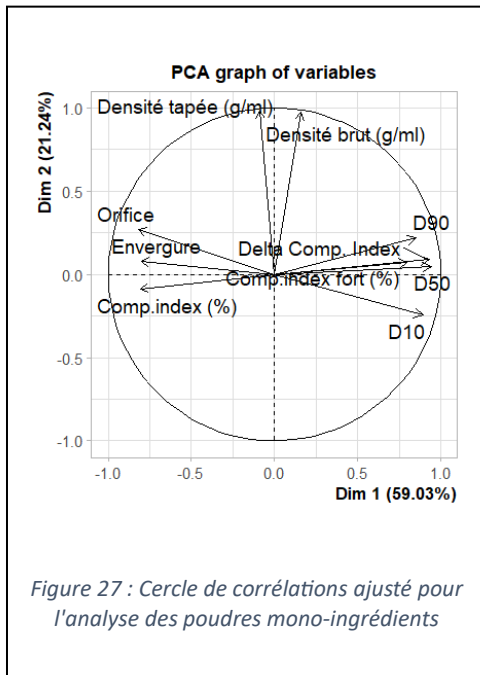


Figure 26 : Graphique de la différence entre les deux tests de compression en fonction de la D50

Ce nouveau cercle de corrélations met en évidence des paramètres bien mieux corrélés avec les composantes principales, ce qui en facilite l'interprétation.



On observe que le D50 est la variable qui contribue le plus fortement à la première dimension, ce qui signifie qu'elle explique en grande partie la variabilité globale du comportement des poudres. Les indices granulométriques (D10, D50, D90) sont regroupés dans la même direction que les indices de compression à forte contrainte et le delta de compression, suggérant une interdépendance entre la distribution granulométrique et le comportement à la compression. L'interdépendance signifie ici que ces paramètres varient de façon liée : lorsque la granulométrie change, le comportement à la compression évolue aussi. Plus la granulométrie est élevée (particules plus grosses), plus la poudre tend à se compresser fortement sous forte contrainte. Cela peut s'expliquer par le fait que des particules plus grosses laissent initialement plus de vide entre elles, ce qui offre davantage de marge pour la compaction lorsque la pression augmente.

À l'opposé, les variables telles que l'orifice et l'indice de compressibilité standard sont orientées dans une direction inverse sur l'axe principal, ce qui indique une relation antagoniste avec les indices de compression forte et de granulométrie. Cette configuration est cohérente avec les observations précédentes et la littérature : une bonne compressibilité (notamment à haute contrainte) est souvent associée à une granulométrie plus grossière, tandis que de faibles indices de compression faible sont liés à une meilleure aptitude à l'écoulement (plus large orifice).

Enfin, les densités brute et tapée se positionnent de manière quasi orthogonale par rapport aux autres variables, suggérant une faible corrélation avec les indices de compression et de granulométrie. Malgré cela, elles contribuent significativement à la deuxième composante principale (Dim 2), expliquant environ 20 % de la variabilité totale. Cette indépendance vis-à-vis des autres paramètres laisse supposer que les densités pourraient refléter d'autres aspects intrinsèques des poudres, tels que la nature chimique ou la morphologie des particules en surface.

Pour conclure, les propriétés d'écoulement et de compression des poudres sont fortement influencées par leur granulométrie, mais aussi par des facteurs de surface et de nature chimique. Les corrélations classiques ne sont pas toujours vérifiées, surtout sur des poudres hétérogènes. L'ACP et la matrice de corrélation révèlent quelques relations clés (ex. : D10 ↔ écoulement, D50 ↔ compression forte), mais soulignent la complexité et la nécessité d'une analyse multidimensionnelle pour interpréter les comportements des poudres.

### c) Analyse de mélanges de poudres

Dans la continuité de l'approche adoptée pour les poudres mono-ingrédients, une démarche similaire a été appliquée aux mélanges de poudres utilisés en production. L'objectif était d'évaluer si les tendances observées précédemment sur des poudres unitaires (comme le lien entre la granulométrie ou la densité et l'écoulement) se retrouvent également dans le cas de formulations complexes, représentant plus fidèlement les conditions industrielles réelles.

Pour cela, les mêmes tests expérimentaux ont été réalisés sur les échantillons pluri-ingrédients, en suivant un protocole strictement identique : mesure des paramètres granulométriques, des densités, de l'écoulement via orifice, ainsi que des indices de compressibilité. L'ensemble des données obtenues a ensuite été traité à l'aide d'une matrice de corrélation (voir annexe 7) pour détecter d'éventuels liens entre les variables, ou au contraire mettre en évidence des comportements spécifiques liés à la complexité des mélanges.

	Orifice	D10	D50	D90	Envergure	Densité brut (g/ml)	Densité tapée (g/ml)	Comp.index (%)	Comp.index fort (%)	Delta Comp. Index
Lion's mane 1	26	10,485	43,265	98,421	2,033	0,5	0,649	23	28,8	5,8
Lion's mane 2	26	9,127	43,23	102,375	2,17	0,5	0,649	23	32,15926493	9,159264931
Brulactif	26	5,159	42,683	137,051	3,09	0,602	0,793	24,096	23,4769688	-0,619031204
Xtraslim700	26	5,793	34,374	131,711	3,663	0,714	0,926	22,857	17,74415406	-5,112845942
Omnimag	12	18,334	109,964	236,509	1,984	0,746	0,98	23,88	16,5374677	-7,3425323
Lactolérance	12	10,059	84,747	217,333	2,446	0,568	0,735	22,721	16,44518272	-6,275817276
Hormonium	24	12,224	65,873	262,157	3,794	0,641	0,833	23,077	23,71273713	0,635737127
Sleepyl	22	6,326	37,278	81,74	2,023	0,61	0,806	24,39	15,95576619	-8,434233807
Biotique immunité	30	14,854	45,284	113,171	2,171	0,515	0,714	27,835	14,93055556	-12,90444444
Chrono Xtra slim	24	6,9333	60,252	199,077	3,189	0,521	0,65	19,792	21,95540309	2,16340309
Zactigis	28	8,279	59,969	167,139	2,649	0,431	0,581	25,862	26,987061	1,125060998
Cellublu	26	14,453	62,479	157,191	2,285	0,413	0,561	26,446	27,71317829	1,267178295
Gugulcol base	34	9,478	35,09	89,629	2,284	0,52	0,666	21,875	29,44942382	7,574423816
Slim boost ventre plat	26	4,432	25,512	137,417	5,213	0,98	1,087	9,804	14,52581032	4,721810324
Cholestérol gugulcol	32	20,23	63,007	267,487	3,924	0,65	0,737	11,688	30,32694476	18,63894476
Optim Serenity	28	7,932	43,677	157,418	3,422	0,575	0,725	20,69	22,59887006	1,90887006

Figure 28 : Tableau récapitulatif des mélanges de poudres et leurs résultats aux différents tests

Le tableau ci-dessus présente un ensemble de poudres multi-ingrédients issues de formules déjà passées en production. Contrairement aux matières premières brutes, ces poudres montrent une variabilité plus faible des paramètres mesurés, reflet d'une optimisation industrielle. Par exemple, l'orifice d'écoulement varie ici de 12 à 34 mm, avec beaucoup de poudre autour de 26, indiquant un comportement globalement maîtrisé. Cette homogénéité traduit un souhait du formulateur à se rapprocher d'une poudre idéale pour la production. Il est intéressant de voir si les tendances discutées en mono-ingrédient sont aussi valables ici, et si les tests sont assez précis que pour montrer des différences entre les poudres, sachant que l'échantillonnage a été réalisé pour décrire des comportements en production différents.

L'analyse de la matrice (voir annexe 7) révèle peu de corrélations fortes et généralisables, confirmant qu'il est difficile d'extraire des lois simples dans le cas des mélanges. Cette dispersion peut s'expliquer par la diversité des compositions (nature des ingrédients, proportions, traitements subis), qui engendre une plus grande variabilité dans les propriétés physiques et donc dans les résultats des tests.

Quelques corrélations ressortent cependant. La première, entre la taille médiane des particules (D50) et l'orifice nécessaire à l'écoulement, est négative ( $r \approx -0,70$ ), ce qui confirme que des particules plus grosses tendent à mieux s'écouler. Cette tendance, déjà observée sur les mono-ingrédients, semble donc partiellement transposable aux mélanges, du moins sur cet aspect.

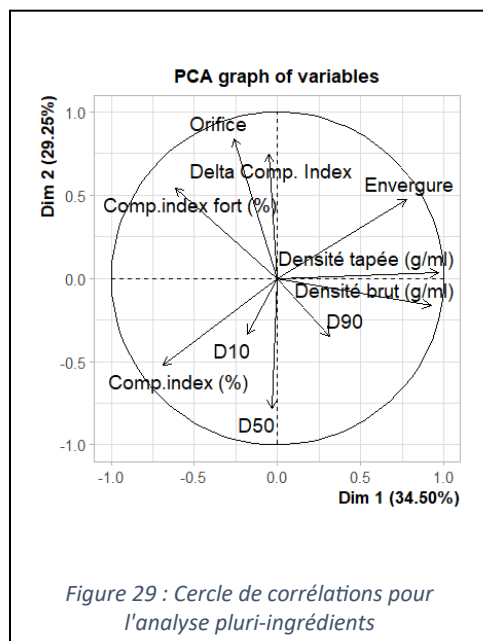
La deuxième corrélation marquante concerne l'indice de compressibilité de Carr, qui montre ici une corrélation négative avec l'envergure granulométrique ( $r \approx -0,78$ ). Cela signifie que plus la distribution des tailles de particules est large, plus l'indice de compressibilité est faible, et donc que l'écoulement est meilleur. Cette relation est à l'inverse de ce qui avait été observé sur les mono-ingrédients, où une distribution plus étroite semblait favoriser l'écoulement.

Cette contradiction peut s'expliquer par le fait que dans le cas des mélanges, une distribution granulométrique plus large peut parfois favoriser le colmatage des pores entre particules, réduisant

ainsi la porosité globale et améliorant l'arrangement des grains, ce qui pourrait favoriser cet indice d'écoulement dans certaines conditions.

Enfin, une corrélation très forte est logiquement observée entre le delta de compression et l'indice de compression fort, puisque le premier est en partie calculé à partir du second. Cette redondance n'apporte donc pas d'information indépendante et n'est pas interprétée plus en détail ici.

Dans l'ensemble, cette première exploration montre que si certaines tendances physiques générales se maintiennent, d'autres sont perturbées ou inversées par la complexité des mélanges. Ces résultats justifient la poursuite de l'analyse par ACP pour tenter de mieux visualiser les regroupements éventuels, les comportements atypiques, ou les paramètres discriminants au sein de ces formulations plus complexes.



L'analyse en composantes principales (ACP) réalisée sur les poudres multi-ingrédients montre une structuration modérée des données : les deux premières dimensions n'expliquent qu'environ 64 % de la variabilité totale. Ce niveau relativement faible limite la portée des conclusions globales que l'on peut tirer à partir du cercle de corrélation.

Malgré cette dispersion, quelques tendances émergent. La première dimension est majoritairement portée par les densités brute et tapée, ce qui souligne l'importance de la masse volumique dans la structuration des comportements. La deuxième dimension, quant à elle, semble refléter davantage des phénomènes liés à l'écoulement, avec une opposition visible entre l'orifice et les indices granulométriques, notamment le D50, cohérente avec les observations précédentes.

D'autres variables, comme les indices de compression (standard, fort, delta) ou l'envergure, apparaissent plus dispersées, témoignant d'une influence moindre et moins systématique. Leur position suggère qu'elles apportent une information complémentaire, mais peu discriminante à l'échelle de l'ensemble des échantillons.

Ainsi, bien que cette ACP ne permette pas de conclusions tranchées, elle confirme que certaines tendances globales — comme le lien entre granulométrie et écoulement — se maintiennent, tandis que la densité émerge ici comme un paramètre structurant majeur pour les poudres multi-ingrédients. L'observation de la projection des individus permettra par ailleurs de repérer d'éventuelles poudres au comportement atypique, et ainsi d'identifier des pistes d'amélioration pour renforcer la signification de cette représentation et la comparer plus efficacement à celle obtenue en mono-ingrédient.

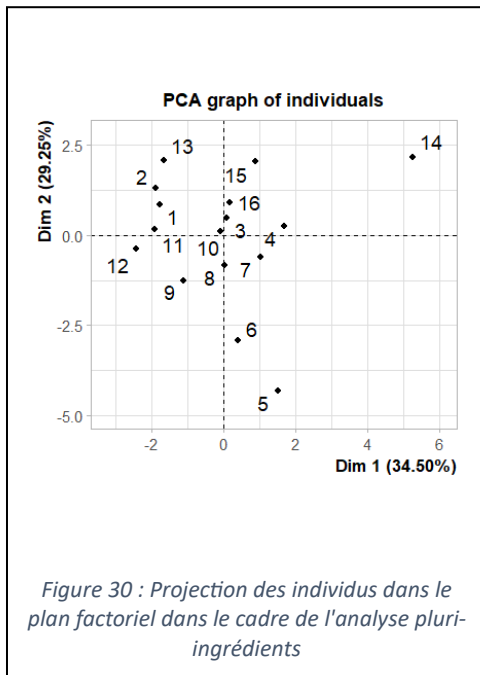


Figure 30 : Projection des individus dans le plan factoriel dans le cadre de l'analyse pluri-ingrédients

L'observation de la projection des individus sur le plan factoriel de l'analyse en composantes principales (voir figure) met en évidence le comportement distinct de trois poudres : les échantillons n°5, n°6 et n°14. Ces derniers s'éloignent nettement du nuage principal, ce qui suggère un profil particulier vis-à-vis des paramètres mesurés.

Les échantillons 5 (omnimag) et 6 (lactolérance) sont les poudres qui nécessitent les orifices les plus petits pour s'écouler, traduisant un très bon écoulement dans le test à travers cylindre. Ce point pourrait logiquement s'expliquer par leur granulométrie ou leur faible cohésion, mais en consultant le tableau de résultats, on constate que leurs indices de compressibilité de Carr et résultats de compression forte sont différents. L'échantillon 6 présente un indice Carr modéré (26,44 %) tandis que le 5 est plus cohésif avec un indice supérieur à 29 %, ce qui devrait normalement se traduire par un moins bon écoulement.

Cette contradiction entre bon écoulement mesuré et comportement compressif marque ces poudres comme potentiellement influencées par des facteurs externes, comme la présence d'un agent lubrifiant en très grande quantité, la forme particulière des particules, ou la répartition non uniforme de la granulométrie. Et au regard de la formulation (voir annexe 8) de ces deux poudres on remarque qu'elle sont effectivement particulières. Les deux poudres n'ont que très peu d'actif par rapport aux autres, et l'une d'entre-elle (lactolérance) est composée à presque 50% de gomme d'acacia, agent de charge souvent utilisé pour son écoulement favorable. Pour cette dernière, si l'on regarde l'analyse mono-ingrédient des gommes d'acacia, on remarque que les valeurs sont pareils pour l'écoulement, mais différentes pour les autres paramètres. Cela suggère que certaines propriétés des poudres, comme la compressibilité, peuvent être significativement modifiées par les interactions avec d'autres ingrédients, même lorsque le comportement d'écoulement reste proche de celui de l'ingrédient majoritaire.

De son côté, l'échantillon 14 (Slim Boost Ventre plat), très éloigné sur l'axe 1, est celui qui présente les densités les plus élevées du jeu de données (0,98 g/ml tapée et 0,823 g/ml brute) et l'indice de compressibilité de Carr le plus faible (11,7 %), ce qui traduit une poudre extrêmement fluide, peu compressible et très compacte. Malgré cela, son écoulement à travers l'orifice est dans la moyenne. Cette configuration en fait une valeur extrême, très différente des autres formulations testées, et dont le profil pourrait dominer les axes de l'ACP au détriment d'une meilleure représentation des poudres plus proches du centre de gravité des données.

Dans l'ensemble, ces trois échantillons s'écartent fortement de la majorité du nuage de données, soit en raison d'un écoulement extrêmement facile mais mal corrélé aux autres indicateurs, soit en raison de valeurs physiques très extrêmes. Leur comportement atypique, couplé à leur éloignement dans le plan factoriel, justifie leur retrait temporaire du jeu de données, dans le but de réaliser une nouvelle ACP plus représentative du comportement général des poudres utilisées en production. Cela permettra une meilleure lisibilité du cercle des corrélations et un raffinement des interprétations en évitant que ces profils extrêmes ne biaisent la construction des axes principaux et ainsi permettre une meilleure comparaison.

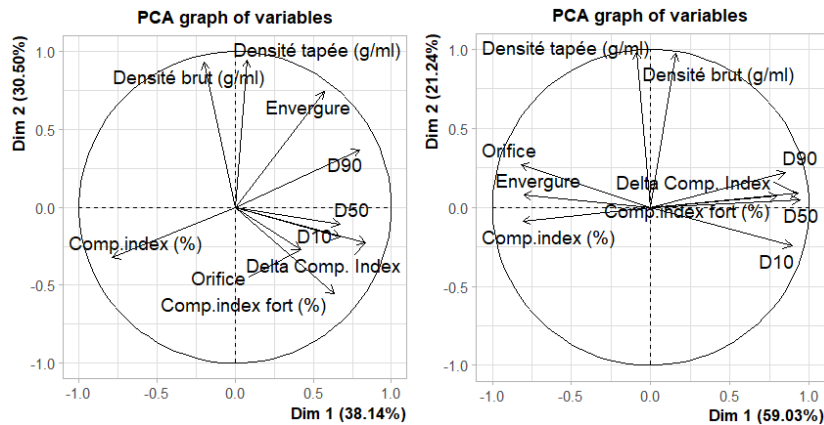


Figure 31 : Comparaison des cercles de corrélations pluri- (à gauche) et mono-ingrédients (à droite) retravaillés

Ce nouveau cercle de corrélation se rapproche de celui obtenu à la fin de l'analyse des résultats des poudres mono-ingrédients. Toutefois, une différence majeure est à noter : ici, le paramètre « Orifice », qui constitue pourtant le test principal pour évaluer l'écoulement, se retrouve situé à l'opposé de sa position dans le cercle des mono-ingrédients. Plus encore, sa contribution à l'explication de la variabilité des résultats est très faible. De ce fait, il n'est pas pertinent d'en tirer des conclusions sur l'impact des autres facteurs sur l'écoulement à travers l'orifice. Ce constat est d'autant plus renforcé par le fait que, dans le cercle de corrélation précédent, ce paramètre apparaissait également en opposition.

Par contre, l'indice de compressibilité (%) reste un paramètre bien représenté. La granulométrie reste également présente, bien qu'elle soit ici moins significative, ce qui pourrait indiquer qu'elle a un impact moindre dans un mélange, peut-être dilué par la diversité des composants.

Concernant l'envergure, elle se positionne également à l'opposé dans ce nouveau cercle, ce qui interroge. Ce changement pourrait refléter une modification de son influence dans un contexte de mélange, mais cela mériterait une analyse plus approfondie.

Les paramètres « Comp. index fort (%) » et « Delta Comp. Index » se situent globalement au même endroit que dans l'analyse précédente, mais leur poids est cette fois-ci moins important, ce qui indique une influence plus limitée sur la variabilité observée.

En revanche, les densités tapée et brute conservent une place importante dans cette représentation. Elles restent bien représentées, ce qui confirme qu'elles renseignent sur une propriété intrinsèque de la poudre. Cette propriété semble peu influencée par les autres résultats, et pourrait être liée à la nature chimique des poudres, à la forme des particules, ou encore à leur rugosité.

Il est toutefois essentiel de rappeler que ce cercle de corrélation ne représente que 68 % de la variabilité totale, ce qui implique que les observations faites ici doivent être interprétées avec précaution. Il est possible qu'un échantillonnage plus large permette de mieux cerner ces tendances.

Bien que certaines tendances observées en mono-ingrédient se retrouvent dans les mélanges pluri-ingrédients, et que des corrélations existent entre plusieurs tests, aucune ne permet, à elle seule, de caractériser l'écoulement des poudres de manière satisfaisante. Ces analyses suggèrent au contraire que chaque test apporte une information partielle et complémentaire. Pour appréhender le

comportement d'écoulement global, en particulier dans des formulations complexes, il apparaît nécessaire de considérer l'ensemble — ou du moins une large part — des paramètres mesurés.

## d) Analyse comparative de mélanges de poudres destiné à la production

L'objectif principal de cette section est d'identifier les paramètres les plus pertinents pour évaluer la faisabilité d'une formulation dans des conditions industrielles réelles. Pour cela, et au regard des analyses précédentes, les indicateurs analysés ont été adaptés afin de mieux refléter les contraintes de production.

La densité brute mesurée en alvéole a ainsi été intégrée, de même que l'écart de densité brute entre le test au Densitap et celui en alvéole, afin de mettre en évidence les différences d'adhésion entre les surfaces de test et celles rencontrées en conditions industrielles. Par ailleurs, les essais de texturomètre, plus précis que les tests de compression forte réalisés manuellement chez Hedelab, ont été utilisés en remplacement. Ces essais permettent notamment de mesurer la densité brute en alvéole, la valeur nominale idéale (VN idéale), l'écart entre la VN idéale et la VN cible, ainsi que les deux paramètres décrivant la réponse de la poudre à la compression.

Pour débiter cette analyse, nous adoptons la même démarche que celle utilisée pour les mono-ingrédients, en cherchant à simplifier au maximum l'approche. Pour cela, nous comparons deux paires de formulations ayant la même teneur en actif, mais des quantités d'excipients différentes. Ces formulations ont toutes été retravaillées en vue d'une meilleure transposition en production industrielle. L'objectif ici est d'évaluer l'impact de ces légères modifications de formulation sur les résultats obtenus lors des essais en laboratoire, et ainsi vérifier la pertinence et la sensibilité des tests utilisés.

### 1) Cas de comparaison : Lion's Mane 1 vs Lion's Mane 2

Lors de la production de Lion's Mane 1, les opérateurs ont signalé une impossibilité d'atteindre la valeur nominale (VN) souhaitée, même en appliquant une force de compression élevée. Pour remédier à ce problème, une reformulation a été effectuée en ajoutant 1 % de stéarate de magnésium, donnant lieu au mélange Lion's Mane 2. Cette modification a permis d'atteindre la VN cible, indiquant une amélioration notable du comportement de la poudre en production.

	Orifice	D10	D50	D90	Envergure	Densité brut	Densité tapée	Comp.index	D.B alvéole	delta D.B	VN idéale (g)	Delta VN	Delta VN réel	Rép comp 1 (%)	Rép comp 2 (mm)
Lion's mane 1	26	10,485	43,265	98,421	2,033	0,5	0,649	23	0,4985447	0,0014553	0,78196	0,02204	-0,03196	15,1833673	0,136666667
Lion's mane 2	26	9,127	43,23	102,375	2,17	0,5	0,649	23	0,50644491	-0,00644491	0,7876	0,0164	-0,0026	25,7575398	0,17

Figure 32 : Tableau comparatif des mélanges Lion's Mane

Premièrement, les tests d'écoulement classiques (temps d'écoulement via orifice, densités apparentes, indice de compressibilité) ne montrent pas de différences significatives entre les deux mélanges. Cela suggère que l'ajout de stéarate n'a pas modifié de manière notable la fluidité macroscopique mesurée par ces méthodes standards.

Cependant, une légère diminution de la granulométrie moyenne est observée, ce qui est cohérent avec l'ajout de stéarate, connu pour sa très faible taille particulaire. Une exception est notée au niveau du D90 volumique, qui augmente. Cette augmentation pourrait s'expliquer par l'effet d'agglomération ou d'enrobage provoqué par le stéarate. En effet, cette substance hydrophobe tend à

se déposer à la surface des particules, ce qui peut créer des agrégats plus volumineux détectés comme des particules de plus grande taille dans les analyses granulométriques par diffraction laser. Ainsi, même si la taille des particules individuelles diminue, la mesure du D90 peut augmenter du fait de ces regroupements, faussant l'interprétation intuitive d'un simple ajout de fines.

L'envergure granulométrique, quant à elle, augmente, traduisant un élargissement de la distribution des tailles de particules.

Les résultats les plus révélateurs se trouvent dans les tests au pénétromètre, simulant des compressions plus proches des conditions industrielles. On observe une densité alvéolaire plus élevée pour le mélange Lion's Mane 2. Cela indique que l'ajout de stéarate a probablement facilité :

- Une meilleure coulabilité dans les alvéoles (réduction des frottements entre les parois du disque doseur et la poudre) ;
- Et/ou un relâchement des interactions interparticulaires, permettant un meilleur empilement des grains.

Ce phénomène n'était pas visible dans le test Densitap (densité tapée), ce qui renforce la pertinence d'utiliser la densité alvéolaire comme indicateur plus représentatif du comportement en production.

Autre point notable : la VN idéale mesurée par pénétrométrie est plus élevée dans le mélange 2, pour une même force de compression appliquée. Cela entraîne une augmentation de l'écart entre la VN idéale et la VN cible. Cet écart reflète précisément l'échec observé en production avec le premier mélange.

À ce stade, il serait pertinent d'explorer si un seuil critique de delta (VN cible – VN idéale) pourrait être défini, au-delà duquel il devient mécaniquement impossible d'atteindre la compression souhaitée en production, faute de capacité à appliquer une force suffisante.

Enfin, les deux réponses de compression apportent des informations complémentaires. La réponse de compression 1 (différence de force entre le point de compression initial et après 10 secondes, à distance de piston constante) est significativement plus faible dans le mélange 2 (15 contre 25 N), signe que la poudre reste moins résistante à la compression prolongée, ce qui témoigne d'une moindre rétention d'élasticité, et donc d'une VN plus adéquate. La réponse de compression 2 (distance de descente du piston sous une même force pendant 10 secondes) est également plus élevée pour le mélange 2 (17 mm contre 13 mm), ce qui traduit une meilleure aptitude à la déformation sous charge constante.

Ces résultats confirment donc l'influence positive du stéarate de magnésium sur le comportement compressible de la poudre, notamment en conditions de forte contrainte mécanique, et soulignent son rôle en tant qu'agent fluidifiant et facilitateur de compression. Cela permet aussi de montrer l'utilité du test de compression instrumentée, plus que le test de compression classique (Densitap) pour caractériser la compression d'une poudre.

## **2) Cas de comparaison : Gugulcole base vs Cholestérol gugulcol**

Dans ce cas, nous comparons une base formulée uniquement à partir de l'ingrédient actif (sans excipients ni agents de charge), jugée très problématique, avec sa version ajustée contenant des excipients et des agents de charge, cette fois produite à l'échelle industrielle.

Bien que cette reformulation ait permis de rendre la poudre plus compatible avec un passage en production, des difficultés ont tout de même été rencontrées lors de la fabrication : problèmes de

stabilité, phénomènes de collage, mauvaise répartition de la poudre dans le bol doseur, et compression difficile. Toutefois, cette section se concentre exclusivement sur l'impact de l'ajout d'excipients et d'agents de charge sur les propriétés physico-techniques de la poudre, ainsi que la précision des tests, indépendamment des aléas observés en production.

	Orifice	D10	D50	D90	Envergure	D.brut	D. tapée	Comp.index	D.B. alvéole	delta D.B	VN idéale (g)	Delta VN réel	Rép comp 1 (%)	Rép comp 2 (mm)
Gugulcol base	34	9,478	35,09	89,629	2,284	0,52	0,666	21,875	0,40280665	0,11719335	0,91302		14,7320446	0,167333333
Cholestérol gugulcol	32	20,23	63,007	267,487	3,924	0,65	0,737	11,688	0,53960499	0,11039501	1,09546	-0,28746	20,48627041	0,212333333

Figure 33: Tableau comparatif des mélanges Gugulcol

L'ajout d'agents de charge a conduit à une augmentation globale de la granulométrie, ce qui est un comportement attendu, ces substances étant généralement composées de particules plus grossières. Cette modification s'est accompagnée d'une nette amélioration des résultats aux tests d'écoulement, traduisant une meilleure fluidité de la poudre.

Il reste toutefois difficile de déterminer si cette amélioration est principalement due à l'augmentation de la granulométrie induite par les agents de charge, ou à l'effet direct des excipients sur les interactions interparticulaires. En s'appuyant sur la comparaison précédente (Lion's Mane 1 vs 2), on pourrait supposer que la granulométrie joue un rôle majeur, dans la mesure où l'écoulement n'avait pas évolué malgré l'ajout d'un excipient. Toutefois, il convient de nuancer cette interprétation : dans le cas précédent, la quantité de stéarate ajoutée était très faible, et il est possible que le test d'orifice utilisé ne soit pas suffisamment sensible pour détecter des variations aussi subtiles. Ainsi, les deux facteurs pourraient contribuer simultanément à l'amélioration de l'écoulement observée ici.

Les résultats issus des tests de compression forte réalisés au pénétromètre confirment également l'impact positif de cette reformulation. Les tendances observées suivent rigoureusement celles mises en évidence dans la comparaison précédente (Lion's Mane 1 vs 2) : augmentation de la densité alvéolaire, meilleure réponse à la compression, et amélioration des valeurs nominales idéales atteintes sous une force constante.

Cela démontre à nouveau la sensibilité de ces tests de compression à la formulation, et leur capacité à refléter fidèlement les modifications induites par l'ajout d'excipients. En ce sens, ils s'imposent comme des outils pertinents pour prédire le comportement industriel d'une poudre, en particulier pour des formulations initialement peu adaptées à la production.

### 3) Comparaison générale

L'objectif de l'analyse qui suit est d'examiner, pour chaque échantillon, si les problèmes rencontrés en production peuvent être corrélés aux résultats des tests réalisés en amont, et ainsi, d'évaluer la capacité prédictive des tests de caractérisation des poudres.

Pour cela, chaque problématique rencontrée en production sera illustrée à travers un ou plusieurs échantillons de poudre. Une analyse de leurs résultats aux différents tests sera ensuite menée afin de déterminer si les dysfonctionnements observés en production se traduisent par des signaux mesurables en laboratoire.

Concernant l'échantillonnage, celui-ci comprend des mélanges de poudres présentant des problèmes mineurs (indiqués en bleu), des poudres sans problème (en vert), des poudres jugées inutilisables en raison de problématiques majeures (en rouge), ainsi que des poudres n'ayant pas été mises en production ou traitées sur une autre géluleuse manuelle (en blanc).

	Orifice	D10	D50	D90	Envergure	D.brut	D. tapée	Comp.index	D.B. alvéole	delta D.B	VN idéale (g)	Delta VN souhaitée	Rép comp 1 (%)	Rép comp 2 (mm)
Lion's mane 1	26	10,485	43,265	98,421	2,033	0,5	0,649	23	0,498544699	0,001455301	0,78196	0,02204	15,18336725	0,13666667
Lion's mane 2	26	9,127	43,23	102,375	2,17	0,5	0,649	23	0,506444906	-0,006444906	0,7876	0,0164	25,75753981	0,17
Brulactif	26	5,159	42,683	137,051	3,09	0,602	0,793	24,096	0,567047817	0,034952183	0,81824	-0,03024	19,76156429	0,305
Xtraslim700	26	5,793	34,374	131,711	3,663	0,714	0,926	22,857	0,698544699	0,015455301	0,94528	-0,04528	15,71257721	0,247
Omnimag	12	18,334	109,964	236,509	1,984	0,746	0,98	23,88	0,823388773	-0,077388773	1,0206	-0,1336	11,25337823	0,187333333
Lactolérance	12	10,059	84,747	217,333	2,446	0,568	0,735	22,721	0,62037422	-0,05237422	0,77188	-0,07488	21,07667039	0,27
Hormonium	24	12,224	65,873	262,157	3,794	0,641	0,833	23,077	0,625363825	0,015636175	0,932	-0,154	23,55317454	0,32266667
Sleepyl	22	6,326	37,278	81,74	2,023	0,61	0,806	24,39	0,613097713	-0,003097713	0,83056	0,04344	23,18810978	0,38
Biotique immunité	30	14,854	45,284	113,171	2,171	0,515	0,714	27,835	0,48024948	0,03475052	0,73848	-0,07848	20,33872396	0,232333333
Chrono Xtra slim	24	6,9333	60,252	199,077	3,189	0,521	0,65	19,792	0,516735967	0,004264033	0,75396	0,08804	25,40914813	0,456333333
Zactigis	28	8,279	59,969	167,139	2,649	0,431	0,581	25,862	0,442619543	-0,011619543	0,6733	-0,0023	25,41960736	0,42566667
Cellublu	26	14,453	62,479	157,191	2,285	0,413	0,561	26,446	0,428898129	-0,015898129	0,63652	0,16948	29,82149086	0,73266667
Gugulcol base	34	9,478	35,09	89,629	2,284	0,52	0,666	21,875	0,402806653	0,117193347	0,91302		14,7320446	0,167333333
Slim boost ventre plat	26	4,432	25,512	137,417	5,213	0,98	1,087	9,804	0,822869023	0,157130977	1,10454		18,04710016	0,248
Cholestérol gugulcol	32	20,23	63,007	267,487	3,924	0,65	0,737	11,688	0,53960499	0,11039501	1,09546	-0,28946	20,48627041	0,212333333
Optim Serenity	28	7,932	43,677	157,418	3,422	0,575	0,725	20,69	0,547817048	0,027182952	0,91538	-0,11538	36,05334718	0,329

Figure 34 : Tableau récapitulatif des mélanges de poudres et leurs résultats aux tests en lien avec la production

### 1) Difficultés d'atteinte de la valeur nominale (VN)

Le problème de l'atteinte de la valeur nominale (VN) est fréquemment rencontré en production, notamment lorsqu'une poudre nécessite une force de compression trop élevée pour être contenue dans une alvéole standard. Cela peut conduire à des défauts techniques comme des becs de lièvre (fermeture incomplète de la gélule), à une instabilité du process ou tout simplement à une impossibilité d'atteindre cette VN. Dans l'échantillonnage étudié, deux poudres (Lion's Mane 1 et 2) ont été signalées comme ayant cette difficulté (Lion's Mane 1 n'ayant pas su l'atteindre), demandant une modification de formulation pour atteindre leur VN. Une autre (Sleepyl) a dû être légèrement sous-dosée, et une quatrième (Chrono Xtra Slim) a vu sa VN abaissée pour limiter les défauts de becs de lièvres dus à une pression excessive. Ces difficultés peuvent aussi résulter d'un mauvais choix de bol de compression, inadapté au comportement de la poudre. Dans ce contexte, le paramètre le plus pertinent pour anticiper ce type de problématique semble être le delta VN souhaitée, qui correspond à l'écart entre la VN cible et la VN idéale calculée via les mesures au texturomètre.

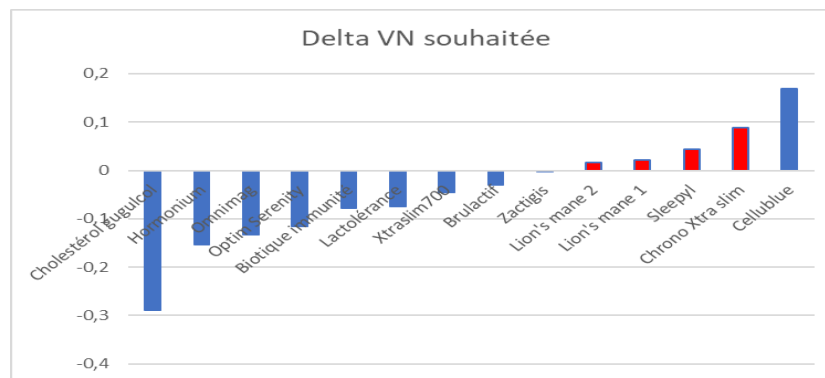


Figure 35 : Graphique de la différence entre la VN cible et la VN idéale pour les échantillons pluri-ingrédients

En effet, sur le graphique, on observe que quatre des cinq poudres présentant un  $\Delta$ VN positif sont celles ayant rencontré des difficultés d'atteinte de la VN cible en production. Ce décalage positif traduit une VN souhaitée supérieure à la VN "idéale" estimée par le test au texturomètre, suggérant une compression excessive nécessaire, souvent à l'origine des problèmes observés, notamment les becs de lièvre. La cinquième poudre en positif ayant été conditionnée sur géluleuse manuelle, elle n'est pas prise en compte dans cette analyse.

Il est également intéressant de noter que Zactigis, très proche de la zone positive, a connu des dysfonctionnements mineurs similaires (becs de lièvres), renforçant la pertinence de ce paramètre comme indicateur de risque.

Ces observations suggèrent que le  $\Delta$ VN (écart entre la VN souhaitée et la VN estimée) est un paramètre pertinent pour anticiper les difficultés de remplissage en production. En ce sens, le test au texturomètre apparaît comme un outil utile d'aide à la formulation.

Toutefois, la notion de "VN idéale" peut être questionnée. En réalité, la valeur obtenue semble correspondre à une VN maximale théorique, basée sur un seuil empirique de 150 N de force, qui pourrait être surestimé. Il serait donc pertinent, dans de futurs travaux, de réévaluer cette valeur cible, afin d'identifier le niveau de force le plus représentatif des contraintes industrielles réelles, et affiner encore davantage la capacité prédictive de ce test.

## 2) Variabilité de poids des gélules

La variabilité des poids des gélules constitue un problème récurrent en production, car elle conduit à des écarts de masse significatifs entre les gélules d'un même lot. Cela nuit non seulement à la conformité réglementaire, mais peut aussi affecter l'homogénéité des dosages et, par conséquent, l'efficacité ou la sécurité du produit fini.

Dans cet échantillonnage, plusieurs poudres ont été identifiées comme problématiques à ce niveau : Cholestérol Gugulcol, Omnimag et Biotique Immunité.

Un facteur majeur susceptible d'expliquer cette variabilité semble être l'écoulement imparfait de la poudre. En effet, lorsque la poudre ne se répartit pas de manière homogène dans le bol, cela provoque des différences de hauteur en-dessous des pistons de compression. Or, la quantité de poudre compressée dépend directement de cette hauteur : des irrégularités peuvent ainsi entraîner des poids de gélules fluctuants d'un cycle à l'autre, voir même d'une alvéole à l'autre.

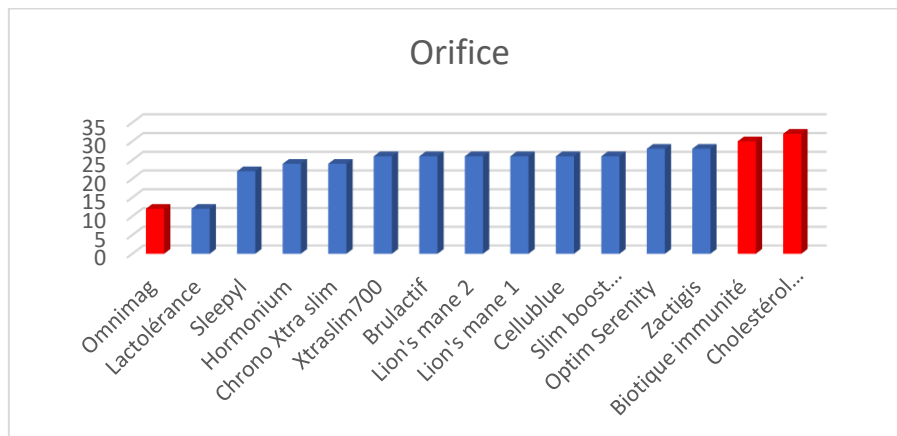


Figure 36 : Graphique des différentes tailles d'orifices des échantillons pluri-ingrédients

Les deux dernières, Gugulcol Cholestérol (indice d'orifice : 32) et Biotique Immunité (indice d'orifice : 30), sont les poudres ayant nécessité les interventions les plus significatives en production. Leur point commun : un écoulement gravitaire très difficile, rendant la répartition dans le bol de la géluleuse instable, avec un comportement collant ou trop lent. Ces difficultés ont conduit à des carottes mal formées ou incomplètes, donc à une grande variabilité du poids final. Dans le cas de Biotique Immunité, le retrait de deux pistons a même été nécessaire pour permettre à la poudre de descendre correctement dans les alvéoles et atteindre la VN, confirmant que la dynamique d'écoulement était le facteur limitant.

À l'autre extrême, Omnimag, avec un indice d'orifice de 12 (le plus bas mesuré, ex aequo avec Lactolérance), a également présenté des variations de poids, mais pour une raison opposée : une fluidité excessive, provoquant un remplissage trop rapide et irrégulier. Ce comportement confirme qu'un écoulement trop rapide, mal contrôlé, peut nuire autant qu'un écoulement trop lent.

Notons toutefois que Lactolérance, qui partage cette valeur d'orifice très faible, n'a pas présenté de problème de production. Ce cas s'explique probablement par un format de gélule différent (taille 1) et un volume de remplissage plus petit, qui limite l'impact des excès de fluidité. Cela montre que la valeur de l'indice d'orifice doit être interprétée dans le contexte du format de la gélule et des réglages de la machine.

L'analyse conjointe de ces trois cas met en évidence que l'orifice constitue un test clé pour expliquer la variabilité des poids. En effet, un écoulement trop important ou trop faible influence directement la régularité du processus. Il apparaît qu'un écoulement situé autour de 26 est optimal, offrant un bon équilibre entre fluidité et contrôle. Cette hypothèse est confortée par les valeurs observées pour les formulations Xtra Slim 700 et Brulactif, qui sont deux productions exemplaires.

### 3) Caking

Le phénomène de *caking* a déjà été évoqué dans la section dédiée aux problèmes rencontrés en production. Bien qu'il survienne moins fréquemment que les deux autres dysfonctionnements mentionnés précédemment, ses conséquences sur la ligne de production sont nettement plus contraignantes.

Dans l'échantillonnage réalisé, un seul échantillon a présenté ce problème. Sur ligne, cela s'est traduit par la formation de croûtes sur les pistons, nécessitant un arrêt pour nettoyage toutes les 5 000 gélules, impactant significativement la cadence de production.

Ce cas est caractéristique du *caking*, un phénomène bien connu dans le domaine du traitement des poudres. Il peut être favorisé par plusieurs facteurs : une humidité ambiante trop élevée, une température excessive au point de contact, ou encore certaines propriétés intrinsèques des ingrédients utilisés dans la formulation. La maîtrise de ces paramètres est donc essentielle pour prévenir ce type d'incident.

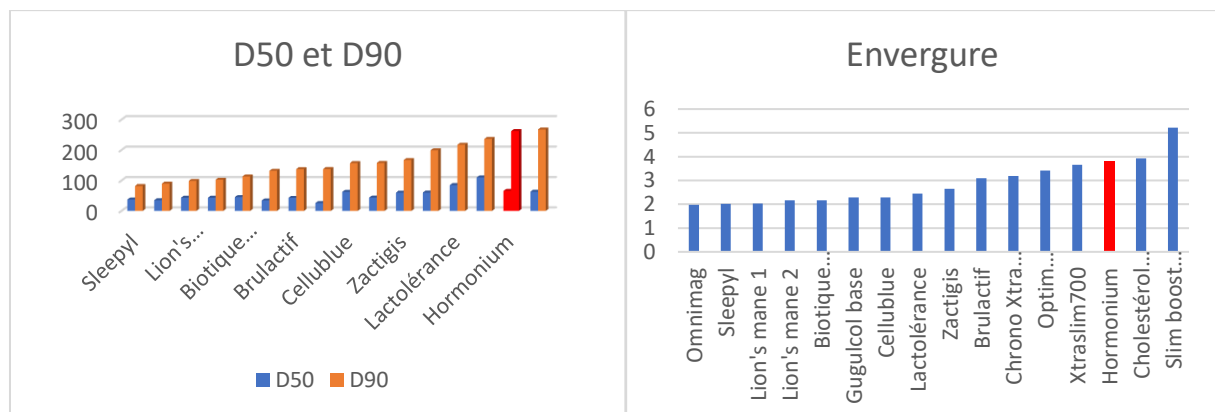


Figure 37 : Graphiques de la D50 et D90 (à gauche) et de l'envergure (à droite) des différents mélanges de poudres

Malheureusement, l'analyse des paramètres physiques classiques n'a pas permis d'identifier un facteur discriminant. En effet, les valeurs d'écoulement ainsi que les paramètres de compression de l'échantillon incriminé restent dans les plages considérées comme normales.

Les seuls éléments qui se distinguent concernent les paramètres granulométriques. Comme l'illustre le graphique, la formulation Harmonium présente une granulométrie particulièrement grossière, avec des valeurs de D50 et D90 parmi les plus élevées du jeu de données. De plus, l'envergure granulométrique (écart entre les particules fines et les plus grosses) est très large, traduisant une distribution peu homogène.

Ce profil granulométrique pourrait favoriser le *caking* en raison d'une répartition déséquilibrée entre particules fines et grossières, entraînant une densification irrégulière lors du dosage, ainsi qu'une sensibilité accrue à l'humidité, notamment si les particules fines sont insuffisantes pour l'absorber efficacement.

Cependant, le fait que d'autres échantillons présentent des profils granulométriques similaires – voire plus extrêmes – sans manifester de phénomène de *caking* suggère que la granulométrie seule ne suffit pas à expliquer ou prédire ce comportement.

Par ailleurs, l'analyse de la composition du mélange s'avère particulièrement complexe dans ce cas, celui-ci étant constitué de plus de 50 ingrédients différents. Cette diversité rend difficile l'identification précise de l'ingrédient ou de la combinaison d'ingrédients potentiellement responsables du phénomène observé.

Dans cette optique, il semble pertinent d'envisager des analyses complémentaires, mieux adaptées à l'étude du comportement des poudres en conditions réelles. Deux techniques en particulier se révèlent prometteuses :

- DSC (Differential Scanning Calorimetry) : cette méthode permet d'analyser les transitions thermiques des matières premières (fusion, cristallisation, transitions vitreuses). Elle pourrait mettre en évidence des réactions thermiques ou des points de ramollissement locaux qui favorisent l'agglomération à température ambiante ou légèrement élevée.
- DVS (Dynamic Vapor Sorption) : cette technique mesure la capacité d'un matériau à absorber ou désorber de la vapeur d'eau en fonction de l'humidité relative. Elle est particulièrement utile pour identifier une sensibilité à l'humidité, facteur connu de déclenchement du *caking*.

Des tests en laboratoire à l'aide de ces techniques sont donc nécessaires pour confirmer l'hypothèse d'un lien entre les propriétés physico-chimiques des ingrédients et le phénomène observé sur ligne.

#### **4) Volatilité des poudres**

La volatilité des poudres, bien que généralement moins critique que les autres problématiques abordées, peut dans certains cas extrêmes devenir particulièrement gênante en production (voir exemple détaillé dans la section sur les problèmes rencontrés en production). Elle peut entraîner des pertes de matière non négligeables et perturber le remplissage ou la fermeture des gélules. Ce phénomène a été observé dans deux échantillons de la série : Sleepyl et Chrono Xtraslim.

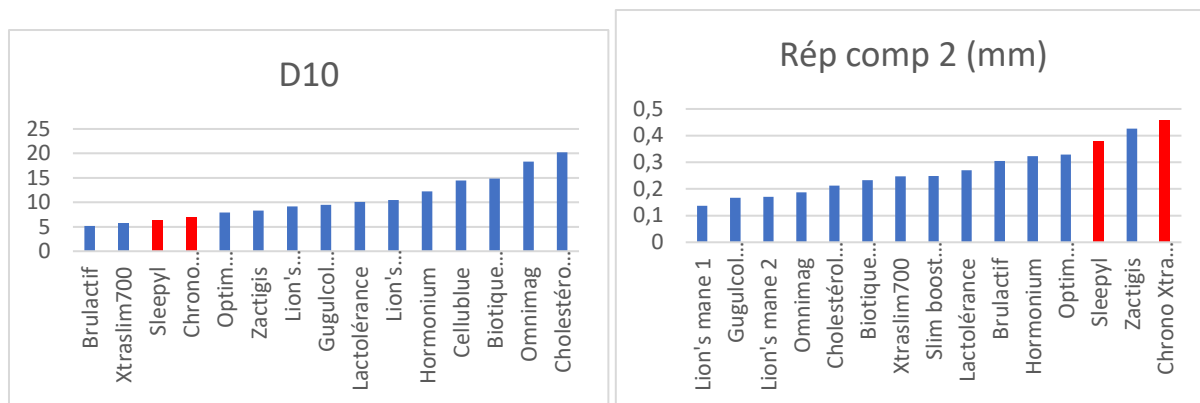


Figure 38 : Graphiques de la D10 et du deuxième paramètre de réponse à la compression 2 des différents mélanges de poudres

Aucun paramètre isolé ne permet d'expliquer à lui seul le phénomène de volatilité observé, mais une combinaison de facteurs semble en cause. Les deux échantillons concernés, Sleepyl et Chrono Xtraslim, présentent une granulométrie fine (D10) parmi les plus faibles du panel, traduisant une forte proportion de particules très légères. Bien que deux autres échantillons soient encore plus fins, ceux-ci affichent une valeur d'orifice plus élevée, indiquant un écoulement plus lent. Cela suggère que c'est la combinaison d'une granulométrie très fine avec un écoulement trop fluide qui favorise la dispersion de particules dans l'environnement, donc la volatilité.

Par ailleurs, ces deux échantillons présentent une valeur de compression 2 parmi les plus élevées, ce qui signifie qu'ils continuent de se compacter fortement sous une pression constante, pouvant traduire un comportement élastique marqué au moment de la compression, qui diminue fort avec le temps et le réarrangement des particules. Cette élasticité brutal au moment de la compression pourrait accentuer la projection de particules au moment des compressions, renforçant encore le phénomène de volatilité en production.

### 5) Poudre salissante

Enfin, l'échantillon Optim Serenity s'est révélé particulièrement salissant en production, nécessitant parfois l'arrêt de la géluleuse pour nettoyage. Contrairement à la volatilité, la poudre ne se disperse pas dans l'air, mais adhère aux parois, ce qui peut devenir critique pour d'autres formulations présentant une température de fusion plus basse ou une forte affinité à l'humidité, augmentant le risque de *caking*. Le seul paramètre reflétant ce comportement est la réponse à la compression 1 (36%), qui mesure la différence de force après 10 secondes de maintien sous pression constante. Optim Serenity présente ici la valeur la plus élevée, suggérant un caractère plastique prononcé, probablement lié à cette tendance à coller. Ce phénomène ne se manifeste pas à l'orifice, bien qu'ayant une valeur parmi les plus élevées (28), sûrement dû à une formulation et un ajout d'excipient de qualité, ce qui souligne une fois de plus la nécessité de combiner plusieurs tests pour anticiper efficacement les comportements en production.

## 8) Proposition de solution

À la lumière de cette comparaison générale, il apparaît que certains tests – ou combinaisons de tests – permettent de prédire la majorité des problèmes rencontrés en production. Le seul phénomène qui n'a pas pu être anticipé à l'aide des outils utilisés dans cette étude est le *caking*. Toutefois,

l'intégration d'analyses complémentaires telles que la DSC et la DVS semble constituer une piste pertinente pour mieux comprendre et prévenir ce comportement.

Parmi les tests les plus déterminants :

- Le test d'orifice, qui s'est révélé particulièrement fiable pour anticiper les problèmes d'écoulement – qu'ils soient liés à une fluidité insuffisante ou excessive – et donc les variations de poids ou les difficultés d'alimentation en production.
- Le test de compression instrumentée, qui, à travers ses différents paramètres, a permis d'anticiper les problèmes majeurs comme l'atteinte de la valeur nominale (VN), la volatilité des poudres, ou encore le caractère collant de certaines formulations.

Les analyses granulométriques, bien que moins discriminantes isolément, peuvent également contribuer à mieux anticiper certains comportements spécifiques lorsqu'elles sont croisées avec d'autres résultats, notamment ceux liés à l'écoulement ou à la compression.

En revanche, les tests classiques de densité brute, densité tapée et indice de Carr n'ont pas montré de corrélation significative avec les phénomènes observés en production. Leur utilité comme indicateur prédictif reste donc limitée dans le cadre de mélanges multi-ingrédients complexes. De plus, les corrélations entre les données d'écoulement issues du Densitap (indice de Carr) et celles du test d'orifice se sont révélées insuffisantes – comme démontré dans l'analyse pluri-ingrédients – pour envisager une substitution de l'un par l'autre.

Compte tenu de ces résultats, et en prenant en considération les contraintes budgétaires fréquentes en entreprise, deux recommandations principales émergent :

1. Investir dans un testeur d'orifice (type Copley ou équivalent), outil peu coûteux et facile d'utilisation, permettant de viser une valeur cible autour de 26, qui s'est révélée optimale dans les productions maîtrisées.
2. En l'absence de texturomètre (équipement onéreux), maintenir le test de compression manuel tout en y intégrant l'analyse du delta VN souhaitée, un paramètre simple mais pertinent, capable de fournir une première estimation du comportement compressif et de la faisabilité industrielle d'une formulation.

En somme, une stratégie combinant ces deux outils – test d'orifice et compression manuelle enrichie – semble offrir un excellent compromis entre efficacité prédictive et accessibilité économique. Elle permettrait déjà d'anticiper la majorité des dysfonctionnements observés sans nécessiter un investissement important en instrumentation.

Cependant, il est important de souligner que ces recommandations, bien qu'efficaces et économiquement viables, se heurtent parfois à des contraintes extérieures au contrôle direct de l'entreprise, notamment :

- Les exigences spécifiques des clients, qui imposent des formulations avec peu d'excipients, réduisant considérablement les marges de manœuvre techniques pour ajuster les propriétés de la poudre (écoulement, compressibilité, etc.) ;
- La nature intrinsèque de certaines matières premières, particulièrement problématiques (volatiles, collantes, instables...), dont les comportements ne peuvent pas toujours être corrigés par de simples ajustements formulatoires ;

- La volonté, croissante, d'optimiser les délais et les coûts de développement, en réduisant voire en éliminant les lots pilotes, ce qui renforce la nécessité d'obtenir des informations fiables dès les premiers tests laboratoire.

Dans ce contexte, il devient crucial d'aller plus loin que les recommandations minimales évoquées précédemment, et d'envisager des pistes plus robustes et plus intégrées pour sécuriser la faisabilité industrielle des formulations complexes dès les premières phases de développement. Cela nous amène à la deuxième partie de la proposition, centrée sur une approche plus systémique et stratégique.

C'est pourquoi, dans une perspective d'optimisation à long terme, notamment dans l'optique de limiter, voire d'éviter, le recours systématique aux lots pilotes, la mise en place d'une procédure de caractérisation complète et rigoureuse de chaque poudre destinée à la production apparaît comme une démarche prometteuse. Cette procédure s'appuierait sur un protocole standardisé combinant les différents tests présentés dans ce mémoire : analyses granulométriques, tests d'écoulement à travers orifice, et tests de compression (ceux réalisés au pénétromètre), en y ajoutant des valeurs telles que la température de fusion, la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) obtenues par DSC, ainsi que les isothermes d'adsorption et de désorption et le pourcentage d'humidité absorbée à différentes humidités relatives mesurés par DVS, afin de mieux prévenir les risques de caking. Les données de production (telles que la hauteur des pistons, le choix des bols, la géluleuse utilisée, les opérateurs impliqués, etc..) seront également prises en compte afin d'enrichir l'analyse et d'améliorer la pertinence des comparaisons entre les différents lots.

L'objectif de cette approche ne serait pas de fixer des seuils absolus à respecter pour chaque paramètre, mais plutôt de construire un système basé sur le concept d'« empreinte de poudre » (voir exemple ci-dessous). Chaque mélange serait caractérisé par son propre profil physico-mécanique, et ses paramètres de productions, pouvant ensuite être comparé à une base de données grandissante d'échantillons déjà passés en production. Cette logique comparative permettrait, à partir d'un historique de comportements connus, d'évaluer la faisabilité de nouvelles productions sur une machine, un format de bol ou une valeur nominale (VN) donnée.

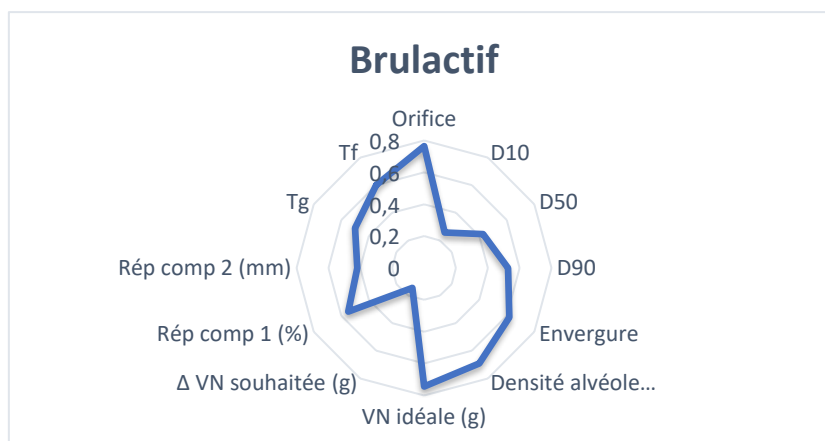


Figure 39 : Exemple d'empreinte de poudre

En enrichissant progressivement cette base de données par l'ajout de nouvelles formulations testées et documentées, il deviendrait possible de prédire de manière fiable la performance d'une poudre en fonction de sa proximité avec d'autres poudres au profil similaire. Cela offrirait également des pistes pour anticiper les réglages nécessaires (pression de compression, position des pistons, choix du bol,

etc.), ou au contraire, pour ajuster la formulation (via le choix ou la quantité d'excipients) dans le but de rapprocher la poudre de ce que l'on pourrait considérer comme un profil optimal.

Il est néanmoins important de souligner qu'il n'est pas toujours possible d'atteindre une « poudre parfaite », en raison de contraintes formulatoires, notamment la limitation dans l'ajout d'excipients. Cependant, même dans ce cas, cette approche comparative resterait utile, puisqu'elle permettrait de retrouver des profils similaires ayant fonctionné en production, et ainsi d'adapter les paramètres de mise en gélule en conséquence.

À terme, l'accumulation de ces données pourrait permettre de dégager des profils types de poudres adaptées aux exigences spécifiques des géluleuses. Et avec l'essor de l'intelligence artificielle et des outils de traitement de données, il deviendra envisageable d'exploiter ces bases de données de manière automatisée, rapide et performante, ouvrant ainsi la voie à une production mieux anticipée, plus stable, et plus efficace.

## 9) Conclusion

Ce mémoire avait pour objectif d'explorer la faisabilité des poudres en gélules à travers une approche expérimentale et pragmatique, en s'appuyant sur des méthodes de caractérisation accessibles à l'échelle du laboratoire. Plus spécifiquement, il s'agissait de comprendre les paramètres influençant les performances en production, de confronter les données de la littérature aux réalités industrielles, et de proposer des outils fiables pour anticiper les difficultés rencontrées lors du passage à l'échelle.

Dans un premier temps, ce travail a permis de clarifier la complexité de la problématique de mise en gélule. La faisabilité d'une poudre dépend en effet d'une multitude de facteurs : propriétés physico-chimiques, interactions entre ingrédients, conditions environnementales, mais aussi configuration et réglages très spécifiques des géluleuses. La machine elle-même, avec ses multiples points d'ajustement (pistons, vitesse, capteur de niveau, disques doseurs...), influence fortement le résultat final, au même titre que l'expérience de l'opérateur. Cette complexité rend la prédiction du comportement des poudres particulièrement difficile, d'autant plus que les formulations sont souvent imposées, sans marge de manœuvre sur les excipients.

L'étude a ensuite mis en évidence un écart important entre la variabilité observée en production et la relative stabilité des données issues de la littérature. Contrairement aux matières pharmaceutiques bien référencées, les poudres utilisées dans le domaine des compléments alimentaires présentent des comportements plus instables, très sensibles aux procédés de fabrication, aux origines fournisseurs ou à leur traitement de surface. Cela montre les limites des référentiels existants, et l'intérêt d'adopter une approche plus empirique, directement centrée sur les poudres réellement utilisées.

Dans ce contexte, un panel de tests simples a été sélectionné pour caractériser les poudres de manière ciblée. Les résultats montrent que deux tests sont particulièrement prédictifs :

- le test d'écoulement à travers orifice, qui permet d'anticiper efficacement les problèmes de variabilité de poids ou d'alimentation instable ;
- le test de compression (instrumenté ou manuel enrichi du paramètre  $\Delta VN$ ), qui permet de détecter les risques liés à la non-atteinte de la valeur nominale, à la volatilité ou au comportement collant des poudres.

Les analyses granulométriques, bien qu'insuffisantes seules, apportent une information complémentaire utile, notamment pour interpréter certains comportements spécifiques. À l'inverse, les tests de densité tapée et indice de Carr n'ont pas permis de prédire les problèmes de terrain, ni de se substituer aux tests d'écoulement réels.

Malgré cela, certains phénomènes – comme le *caking* – restent difficiles à anticiper par les outils conventionnels. C'est pourquoi ce mémoire propose d'intégrer deux techniques complémentaires : le DSC (pour repérer les températures critiques de transition ou de ramollissement) et le DVS (pour mesurer la sensibilité à l'humidité), afin de mieux cerner les formulations à risque.

Afin de rendre cette démarche applicable en contexte industriel, deux niveaux de solutions complémentaires ont été proposés :

1. Une solution simple, peu coûteuse et immédiatement applicable, consistant à investir dans un testeur d'orifice (type Copley) et à renforcer le test de compression manuel avec l'analyse du  $\Delta V_N$  souhaitée. Ce duo de tests, accessible et rapide, permettrait déjà d'anticiper une grande partie des problèmes rencontrés, sans besoin d'équipement lourd.
2. Une solution globale à plus long terme, consistant à construire une empreinte de poudre pour chaque formulation, croisant plusieurs paramètres-clés et les comparant à une base de données interne d'expériences passées. Cette approche offrirait une méthode robuste et évolutive pour rapprocher toute nouvelle poudre de profils déjà maîtrisés, et ajuster les choix de formulation ou les réglages machines en conséquence.

En conclusion, ce mémoire contribue à reconnecter les outils de laboratoire avec les exigences de la production industrielle, en fournissant des pistes concrètes, hiérarchisées et réalistes pour fiabiliser la mise en gélule. La combinaison d'une stratégie de test optimisée et d'un retour d'expérience structuré constitue une voie pertinente pour limiter les risques en production, réduire les pertes, et améliorer la réactivité face à des formulations de plus en plus contraignantes.

## 10) Bibliographie

- (1) Freeman, T.; Moolchandani, V.; Hoag, S. W.; Fu, X. Capsule Filling Performance of Powdered Formulations in Relation to Flow Characteristics. **2011**. <https://doi.org/10.1039/9781849735148-00131>.
- (2) Osorio, J. G.; Muzzio, F. J. Effects of Powder Flow Properties on Capsule Filling Weight Uniformity. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2013**, *39* (9), 1464–1475. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.728227>.
- (3) Zafar, U.; Vivacqua, V.; Calvert, G.; Ghadiri, M.; Cleaver, J. A. S. A Review of Bulk Powder Caking. *Powder Technol.* **2017**, *313*, 389–401. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.02.024>.
- (4) Aguilera, JoséM.; del Valle, JoséM.; Karel, M. Caking Phenomena in Amorphous Food Powders. *Trends Food Sci. Technol.* **1995**, *6* (5), 149–155. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(00\)89023-8](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(00)89023-8).
- (5) Salameh, A. K.; Taylor, L. S. Deliquescence in Binary Mixtures. *Pharm. Res.* **2005**, *22* (2), 318–324. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-1563-5>.
- (6) Airaksinen, S.; Karjalainen, M.; Shevchenko, A.; Westermarck, S.; Leppänen, E.; Rantanen, J.; Yliruusi, J. Role of Water in the Physical Stability of Solid Dosage Formulations. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94* (10), 2147–2165. <https://doi.org/10.1002/jps.20411>.
- (7) Carpin, M.; Bertelsen, H.; Dalberg, A.; Bech, J. K.; Risbo, J.; Schuck, P.; Jeantet, R. How Does Particle Size Influence Caking in Lactose Powder? *J. Food Eng.* **2017**, *209*, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2017.04.006>.

- (8) Palzer, S. The Effect of Glass Transition on the Desired and Undesired Agglomeration of Amorphous Food Powders. *Chem. Eng. Sci.* **2005**, *60* (14), 3959–3968. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2005.02.015>.
- (9) Lipasek, R. A.; Ortiz, J. C.; Taylor, L. S.; Mauer, L. J. Effects of Anticaking Agents and Storage Conditions on the Moisture Sorption, Caking, and Flowability of Deliquescent Ingredients. *Food Res. Int.* **2012**, *45* (1), 369–380. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.10.037>.
- (10) Bode, A. A. C.; Verschuren, M.; Jansen, M.; Jiang, S.; Meijer, J. A. M.; van Enckevort, W. J. P.; Vlieg, E. Influence of Anticaking Agents on the Caking of Sodium Chloride at the Powder and Two-Crystal Scale. *Powder Technol.* **2015**, *277*, 262–267. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.02.034>.
- (11) Schulze, D. *Powders and Bulk Solids: Behavior, Characterization, Storage and Flow*; Springer International Publishing: Cham, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-76720-4>.
- (12) Li, Q.; Rudolph, V.; Weigl, B.; Earl, A. Interparticle van Der Waals Force in Powder Flowability and Compactibility. *Int. J. Pharm.* **2004**, *280* (1), 77–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.05.001>.
- (13) Podczek, F.; Newton, J. M.; James, M. B. Influence of Relative Humidity of Storage Air on the Adhesion and Autoadhesion of Micronized Particles to Particulate and Compacted Powder Surfaces. *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *187* (2), 484–491. <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.4684>.
- (14) Rescaglio, A.; Schockmel, J.; Vandewalle, N.; Lumay, G. Combined Effect of Moisture and Electrostatic Charges on Powder Flow. *EPJ Web Conf.* **2017**, *140*, 13009. <https://doi.org/10.1051/epjconf/201714013009>.
- (15) Taylor, K. M. G.; Aulton, M. E. *Aulton's Pharmaceuticals E-Book: Aulton's Pharmaceuticals E-Book*; Elsevier Health Sciences, 2021.
- (16) Fu, X.; Huck, D.; Makein, L.; Armstrong, B.; Willen, U.; Freeman, T. Effect of Particle Shape and Size on Flow Properties of Lactose Powders. *Particuology* **2012**, *10* (2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2011.11.003>.
- (17) Abdullah, E. C.; Geldart, D. The Use of Bulk Density Measurements as Flowability Indicators. *Powder Technol.* **1999**, *102* (2), 151–165. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(98\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(98)00208-3).
- (18) Höhner, D.; Wirtz, S.; Scherer, V. A Study on the Influence of Particle Shape on the Mechanical Interactions of Granular Media in a Hopper Using the Discrete Element Method. *Powder Technol.* **2015**, *278*, 286–305. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.02.046>.
- (19) Podczek, F.; Mia, Y. The Influence of Particle Size and Shape on the Angle of Internal Friction and the Flow Factor of Unlubricated and Lubricated Powders. *Int. J. Pharm.* **1996**, *144* (2), 187–194. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(96\)04755-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(96)04755-2).
- (20) Meyer, K.; Zimmermann, I. Effect of Glidants in Binary Powder Mixtures. *Powder Technol.* **2004**, *139* (1), 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2003.09.007>.
- (21) Shah, D. S.; Moravkar, K. K.; Jha, D. K.; Lonkar, V.; Amin, P. D.; Chalikwar, S. S. A Concise Summary of Powder Processing Methodologies for Flow Enhancement. *Heliyon* **2023**, *9* (6), e16498. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16498>.
- (22) Ruzaidi, A. F. B.; Mandal, U. K.; Chatterjee, B. Glidant Effect of Hydrophobic and Hydrophilic Nanosilica on a Cohesive Powder: Comparison of Different Flow Characterization Techniques. *Particuology* **2017**, *31*, 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2016.04.006>.
- (23) Jonat, S.; Albers, P.; Gray, A.; Schmidt, P. C. Investigation of the Glidant Properties of Compacted Colloidal Silicon Dioxide by Angle of Repose and X-Ray Photoelectron Spectroscopy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2006**, *63* (3), 356–359. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2005.11.005>.
- (24) Zimmermann, I.; Eber, M.; Meyer, K. Nanomaterials as Flow Regulators in Dry Powders. *Z. Für Phys. Chem.* **2004**, *218* (1), 51–102. <https://doi.org/10.1524/zpch.218.1.51.25388>.
- (25) Nijdam, J. J.; Langrish, T. a. G. The Effect of Surface Composition on the Functional Properties of Milk Powders. **2006**.

- (26) Bayarri, S.; CosTÉL, E. Flow Properties of Carboxymethylcellulose Dairy Systems with Different Fat Content. *J. Food Process Eng.* **2011**, *34* (6), 1903–1914. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4530.2009.00383.x>.
- (27) Adhikari, B.; Howes, T.; Bhandari, B. R.; Langrish, T. A. G. Effect of Addition of Proteins on the Production of Amorphous Sucrose Powder through Spray Drying. *J. Food Eng.* **2009**, *94* (2), 144–153. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2009.01.029>.
- (28) Ganesan, V.; Muthukumarappan, K.; Rosentrater, K. A. Effect of Moisture Content and Soluble Level on the Physical, Chemical, and Flow Properties of Distillers Dried Grains with Solubles (DDGS). *Cereal Chem.* **2008**, *85* (4), 464–470. <https://doi.org/10.1094/CCHEM-85-4-0464>.
- (29) Araujo-Díaz, S. B.; Leyva-Porras, C.; Aguirre-Bañuelos, P.; Álvarez-Salas, C.; Saavedra-Leos, Z. Evaluation of the Physical Properties and Conservation of the Antioxidants Content, Employing Inulin and Maltodextrin in the Spray Drying of Blueberry Juice. *Carbohydr. Polym.* **2017**, *167*, 317–325. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.03.065>.
- (30) Ixtaina, V. Y.; Julio, L. M.; Wagner, J. R.; Nolasco, S. M.; Tomás, M. C. Physicochemical Characterization and Stability of Chia Oil Microencapsulated with Sodium Caseinate and Lactose by Spray-Drying. *Powder Technol.* **2015**, *271*, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.11.006>.
- (31) Golshan Tafti, A.; Peighambaroudost, S. H.; Behnam, F.; Bahrami, A.; Aghagholizadeh, R.; Ghamari, M.; Rafat, S. A. Effects of Spray-Dried Sourdough on Flour Characteristics and Rheological Properties of Dough. *Czech J. Food Sci.* **2013**, *31* (4), 361–367. <https://doi.org/10.17221/183/2012-CJFS>.
- (32) Carpin, M.; Bertelsen, H.; Bech, J. K.; Jeantet, R.; Risbo, J.; Schuck, P. Caking of Lactose: A Critical Review. *Trends Food Sci. Technol.* **2016**, *53*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.04.002>.
- (33) Pilpel, N.; Britten, J. R. Effects of Temperature on the Flow and Tensile Strengths of Powders. *Powder Technol.* **1979**, *22* (1), 33–44. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(79\)85005-6](https://doi.org/10.1016/0032-5910(79)85005-6).
- (34) Beakawi Al-Hashemi, H. M.; Baghabra Al-Amoudi, O. S. A Review on the Angle of Repose of Granular Materials. *Powder Technol.* **2018**, *330*, 397–417. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.02.003>.
- (35) Neveu, A.; Francqui, F.; Lumay, G. Measuring Powder Flow Properties in a Rotating Drum. *Measurement* **2022**, *200*, 111548. <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2022.111548>.
- (36) Krantz, M.; Zhang, H.; Zhu, J. Characterization of Powder Flow: Static and Dynamic Testing. *Powder Technol.* **2009**, *194* (3), 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2009.05.001>.
- (37) Ahn, H.; Başaranoglu, Z.; Yilmaz, M.; Buğutekin, A.; Gül, M. Z. Experimental Investigation of Granular Flow through an Orifice. *Powder Technol.* **2008**, *186* (1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.11.001>.
- (38) Thakur, S. C. Mesoscopic Discrete Element Modelling of Cohesive Powders for Bulk Handling Applications. **2014**.
- (39) Wang, Y.; Koynov, S.; Glasser, B. J.; Muzzio, F. J. A Method to Analyze Shear Cell Data of Powders Measured under Different Initial Consolidation Stresses. *Powder Technol.* **2016**, *294*, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.02.027>.
- (40) Nan, W.; Ghadiri, M.; Wang, Y. Analysis of Powder Rheometry of FT4: Effect of Particle Shape. *Chem. Eng. Sci.* **2017**, *173*, 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2017.08.004>.
- (41) Freeman, R. Measuring the Flow Properties of Consolidated, Conditioned and Aerated Powders — A Comparative Study Using a Powder Rheometer and a Rotational Shear Cell. *Powder Technol.* **2007**, *174* (1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2006.10.016>.
- (42) Jolliffe, I. G.; Newton, J. M. An Investigation of the Relationship between Particle Size and Compression during Capsule Filling with an Instrumented mG2 Simulator. *J. Pharm. Pharmacol.* **1982**, *34* (7), 415–419. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1982.tb04747.x>.
- (43) *Flow-Through an Orifice via Cylinder - Powder flowability tester by Copley Scientific | MedicalExpo.* <https://www.medicaexpo.com/prod/copley-scientific/product-89673-719687.html> (accessed 2025-06-03).

- (44) Taylor, M. K.; Ginsburg, J.; Hickey, A. J.; Gheyas, F. Composite Method to Quantify Powder Flow as a Screening Method in Early Tablet or Capsule Formulation Development. *AAPS PharmSciTech* **2000**, 1 (3), 18. <https://doi.org/10.1208/pt010318>.
- (45) Heda, P. K.; Muteba, K.; Augsburg, L. L. Comparison of the Formulation Requirements of Dosator and Dosing Disc Automatic Capsule Filling Machines. *AAPS PharmSci* **2002**, 4 (3), 45–60. <https://doi.org/10.1208/ps040317>.

## 11) Annexes

### Annexe 1 : Exemple de PRV

PRIX DE REVIENT : Gélules		Créé le :	22-févr-2023					
NOM du produit: Sleepyl Forte V7 - 2023 40gél/étuis		MAJ le :	21-avr-2023					
CLIENT: Therabel		Modifié le :						
PRODUIT N° PRV: 2022-567		Essai N° :						
PRESENTATION: Pot/étuis/rac 30K étuis 40gél = 1200K gél		Validé le :						
Ref/SAGE	Fournisseurs	Désignation SAGE	Pour 1000 gélules (g)	% en m/m	Pour fabriquer 1 kg	Prix/kg	Prix formule/kg	% du PRV
<b>Therabel</b>	2022-567	<b>Sleepyl Forte V7 - 2023 40gél/étuis</b>	<b>mg/gélule</b>		<b>6000</b>			
NB13822/SEC0HED010	Axoindustry	Valériane ( <i>Valeriana officinalis</i> ) racine ES 5/1 (valepotriates free) - 0,8% acides valérianiques	350,0000	65,421%	3925,234	29,00 €	18,97 €	68,4%
00SEC0HED004-NB13768	IMCD	Houblon ( <i>Humulus lupulus</i> ) inflorescences femelles (Max 0,8ppm 8-PN = 0,0008%)	120,0000	22,430%	1345,794	33,30 €	7,47 €	26,9%
00POU0HED194	Omnipharm	Mélatonine	0,2960	0,055%	3,320	165,00 €	0,09 €	0,3%
00VIT0HED007	82,27%	Vitamine B6 (Pyridoxine HCl) - 0,84mg/caps + 30% surdosage	1,3273	0,248%	14,886	34,50 €	0,09 €	0,3%
00EXC0HED023		Stéarate de magnésium	1,0000	0,187%	11,215	4,35 €	0,01 €	0,0%
00EXC0HED011		Silice - Syloid	5,0000	0,935%	56,075	13,48 €	0,13 €	0,5%
00ARO0HED001		Arôme cacao	40,0000	7,477%	448,598	12,80 €	0,96 €	3,4%
00MIN0HED004		Carbonate de calcium - E170	17,3767	3,248%	194,878	0,94 €	0,03 €	0,1%
		<b>TOTAL</b>	<b>535,0000</b>	<b>100,000%</b>	<b>6000</b>		<b>27,74 €</b>	<b>100,0%</b>
NB		Capsule HPMC Nr0 Bleue foncé TIO2 free			Prix par 1000 gélules			
		<b>Dose journalière = 1 gélule</b>			25240	50480		
		<b>PRV / 1000 gélules</b>	<b>14,8407 €</b>					

### Annexe 2 : Exemple feuille de suivi de conformité

IPC - In Process Control - Conformité des gélules

Numéro de PF: 250 220  
 Référence Produit SAGE: 403322 ATIR 003  
 Désignation du Produit: MAGNÉSIAN 20474  
 Numéro de lot: 26134

Équipement utilisé: MG2-OLD MG2-NEW CAP8 AC9

Passage QC (remplir par le QC): Date: 23/01/2024 Heure: 14h00 Intéresse: 150 V

CONTRÔLE DE 20 GÉLULES  
 SUR BASE DU TICKET CONTRÔLE  
 Opérateur: JG Date: 23/01/2024 Heure: 14h00  
 Critères viciés?  OUI  NON

1 Gélules tachées / couleur suspecte  0/20 6 Gélules avec bec de lièvre  0/20  
 2 Gélules trouées ou fissurées  0/20 7 Max 2 gélules sur 20 <T-1 ou >T+1 (sur base du ticket contrôle)  OUI  NON  
 3 Gélules capotées  0/20 8 Aucune gélule <T-2 ou >T+2  OUI  NON  
 4 Gélules hors calibre  0/20 9 Poids moyen ± VN  OUI  NON Poids moyen = 326  
 5 Gélules mal clipées  0/20 10 Poids minimum obtenu = 326

Toutes les gélules sont-elles conformes?  OUI  NON Critères non-conformes?  OUI  NON  
 Modification réglage machine, nettoyage ou autre modification de la production? (Si oui, à renseigner ci-dessous)  OUI  NON

Toutes les gélules sont-elles conformes?  OUI  NON Critères non-conformes?  OUI  NON  
 Accord hiérarchie pour continuer la production? (Remplir par la hiérarchie)  OUI  NON

Nombre de gélules non-conformes: 0

Affiche « Non conforme » avec description du critère non-conforme sur les fils de gélules non-conformes?  OUI  NON

CONTRÔLE DE 20 GÉLULES  
 SUR BASE DU TICKET CONTRÔLE  
 Opérateur: JG Date: 23/01/2024 Heure: 14h00  
 Critères viciés?  OUI  NON

1 Gélules tachées / couleur suspecte  0/20 6 Gélules avec bec de lièvre  0/20  
 2 Gélules trouées ou fissurées  0/20 7 Max 2 gélules sur 20 <T-1 ou >T+1 (sur base du ticket contrôle)  OUI  NON  
 3 Gélules capotées  0/20 8 Aucune gélule <T-2 ou >T+2  OUI  NON  
 4 Gélules hors calibre  0/20 9 Poids moyen ± VN  OUI  NON Poids moyen = 327  
 5 Gélules mal clipées  0/20 10 Poids minimum obtenu = 326

Toutes les gélules sont-elles conformes?  OUI  NON Critères non-conformes?  OUI  NON  
 Modification réglage machine, nettoyage ou autre modification de la production? (Si oui, à renseigner ci-dessous)  OUI  NON

Toutes les gélules sont-elles conformes?  OUI  NON Critères non-conformes?  OUI  NON  
 Accord hiérarchie pour continuer la production? (Remplir par la hiérarchie)  OUI  NON

Nombre de gélules non-conformes: 0

Affiche « Non conforme » avec description du critère non-conforme sur les fils de gélules non-conformes?  OUI  NON

CONTRÔLE DE 20 GÉLULES  
 SUR BASE DU TICKET CONTRÔLE  
 Opérateur: JG Date: 23/01/2024 Heure: 14h00  
 Critères viciés?  OUI  NON

1 Gélules tachées / couleur suspecte  0/20 6 Gélules avec bec de lièvre  0/20  
 2 Gélules trouées ou fissurées  0/20 7 Max 2 gélules sur 20 <T-1 ou >T+1 (sur base du ticket contrôle)  OUI  NON  
 3 Gélules capotées  0/20 8 Aucune gélule <T-2 ou >T+2  OUI  NON  
 4 Gélules hors calibre  0/20 9 Poids moyen ± VN  OUI  NON Poids moyen = 327  
 5 Gélules mal clipées  0/20 10 Poids minimum obtenu = 326

Toutes les gélules sont-elles conformes?  OUI  NON Critères non-conformes?  OUI  NON  
 Modification réglage machine, nettoyage ou autre modification de la production? (Si oui, à renseigner ci-dessous)  OUI  NON

Toutes les gélules sont-elles conformes?  OUI  NON Critères non-conformes?  OUI  NON  
 Accord hiérarchie pour continuer la production? (Remplir par la hiérarchie)  OUI  NON

Nombre de gélules non-conformes: 0

Affiche « Non conforme » avec description du critère non-conforme sur les fils de gélules non-conformes?  OUI  NON

CARTOGRAPHIE / Poids moyen par gélule (pesés sur 10 gélules pleines)

Échelle horaire toutes les 30 min

Poids moyen par gélule (sur 10 gélules pleines)

Consignes:

- Le poids moyen de la pause doit être ≥ VN.
- Les mesures de poids moyen doivent rester dans la zone blanche. Si plusieurs mesures consécutives se trouvent sous la VN → Effectuer les réglages nécessaires en vue d'avoir un poids moyen sur la pause ≥ VN.
- Pas plus de 3 mesures consécutives dans la zone gris clair. Régler dès l'instant mesurer dans la zone gris clair. Effectuer les réglages nécessaires afin d'avoir un poids moyen proche de la VN. Prévenir la hiérarchie si les réglages s'avèrent infructueux.
- Aucune mesure ne peut se trouver dans la zone gris foncé (Aucun T-2 / T+2).

IPC.07/1.1.1.0003 QA/PROD 31/01/2024 Version: 4 Page 1 de 4

### Annexe 3 : Exemple feuille de Densitap

TEST DE DENSITÉ - DENSITAP

CLIENT:   
 Référence SAGE / R&D:   
 Désignation formule:   
 Lot:   
 Date:   
 Couleur de la poudre:

Densimétrie Résultats

Poids de l'échantillon (g):   
 Volume non tassé (ml):   
 Va = 500 tapes (ml):   
 Vb1 = 750 tapes (ml):   
 T. density = densité tapée (g/ml):   
 Init. density = densité brute (g/ml):   
 Comp. index (%):   
 Hausner ratio:

VN = 4  
 Gélule vide n° 1 / 0 / 00 Formule: P = Vvd  
 Volume (ml) = 0.5 / 0.68 / 0.95 ou P/d=V

Densité Tapée >>> Volume obtenu =   
 Densité Brute >>> Volume obtenu =

DOC.01/1.01.03.11 R&D v.3 06/04/23 Page 1 sur 2

Contrôle de mélange production:

Résultats

Machine & matrice:   
 Poids compression faible (g):   
 Poids compression élevée (g):   
 Carotte? (oui/non):   
 Vn idéal (mg):   
 Test ok? (Oui / non):

Formules:

Carotte  

$$Vn\ idéal\ (mg) = \frac{Poids\ basse\ pression + 2 \cdot poids\ haute\ pression}{3}$$

Pas de carotte  

$$Vn\ idéal\ (mg) = \frac{Poids\ basse\ pression + poids\ haute\ pression}{2}$$

Sur le sachet indiquer:  
 → Client  
 → Formule + volume  
 → Taille gélule

Densité de la poudre dans un sac de...

Nom, signature

DOC.01/1.01.03.11 R&D v.3 06/04/23 Page 2 sur 2

### Annexe 4 : Exemple tableau Excel

Nom poudre	Sleepyl									Désignation	Nom	Quantité en mg	Pourcentage
Désignation										NB13822/SEC01	racine ES 5/1 (valepotriates free) -	350	65,42%
										00SECOHED004	Hobblon ( <i>Hamulus lupulus</i> ) -	120	22,43%
										00POUOHED194	inflorescences femelles (Max)	0,296	0,06%
Taille Orifice	22									00VITOHED007	Vitamine B6 (Pyridoxine HCl) -	1,3273	0,25%
										00EXCOHED023	Stéarate de magnésium	1	0,19%
										00EXCOHED011	Silice - Syloid	5	0,94%
Granulométrie	D50	D90	Envergure	Moyenne						00AROHED001	Arôme cacao	40	7,48%
	6,326	37,278	81,74	2,023	43,153					00MINOHED004	Carbonate de calcium - E170	17,3767	3,25%
L	Résultats									Opérateur	AST/ICO		
Poids éch. (g)	50,03									Machine	ACG	Date	12-02-25
V. non tassé (ml)	82									Poids contenu	551	Poids gélule p	650
Va (500 tapes)	63											Humidité	25 %
Vb(750tapes)	62									Paramètres Géluleuse			
Densité tapée (g/ml)	0,806									Taille gélule	0	Unités	
Densité brute (g/ml)	0,61									Format disque	0		
Comp.index (%)	24,39									Taille disque	21	mm	
Hausner ratio	1,322									Format piston	0		
Poids compression faible (g)	0,532									Compression 1	14	mm	
Poids compression moy										Compression 2	14	mm	
Poids compression élevée	0,633									Compression 3	13	mm	
Comp.index fort (%)										Compression 4	12	mm	
										Compression 5	12	mm	
										Ouverture trémie	max		
										Réducteur	non		
										Vitesse	108000	gél/h	
										VN réelle moyen	546	mg	
										Variabilité moyenne		mg	
										Suivi des défauts		Retour sur la poudre	
										Petits bec de lièvre	NA	Coulabilité	ok
										Gros bec de lièvre	NA	Collage	ok
										Capotées	NA	Compression	ok
										Hors calibre	NA	Contient des	ok
										Points/Taches	NA	Hygroscopique	ok
										Fissures	NA	Homogénéité	ok
										télescopées	NA	Broyage/tam	ok
										Gélules poussière	NA	Autre:	NA
										Gélules vides	NA		
										Autre :	NA		
										Commentaires :	Poudre très voltail bcp de perte		

### Annexe 5 : Matrice de corrélation des poudres mono-ingrédients

Colonne1	Orifice	D10	D50	D90	Envergure	Moyenn	Densité.tapée..g.m	Densité.brute..g.m	Comp.index..	Comp.index.fort..	Delta.Comp..Inde
Orifice	1	-0,64019	-0,65365	-0,60989	0,5243481	-0,6427272	-0,2213229	-0,385686	0,5894973	0,007495542	-0,2455446
D10	-0,64019	1	0,969752	0,912873	-0,6807525	0,9639405	0,4355064	0,6054653	-0,6192604	0,140214439	0,3653647
D50	-0,65365	0,969752	1	0,981151	-0,7114017	0,9985519	0,4576602	0,6385559	-0,6860838	0,24576229	0,4703792
D90	-0,60989	0,912873	0,981151	1	-0,6699288	0,9878511	0,478811	0,6556465	-0,6986531	0,295436638	0,5117642
Envergure	0,524348	-0,68075	-0,7114	-0,66993	1	-0,6890503	-0,1476395	-0,3113535	0,6142358	-0,626320564	-0,7158451
Moyenne	-0,64273	0,963941	0,998552	0,987851	-0,6890503	1	0,4762289	0,6536739	-0,6807237	0,238100995	0,4625396
Densité.tapée..g	-0,22132	0,435506	0,45766	0,478811	-0,1476395	0,4762289	1	0,9589904	-0,1274463	-0,217511165	-0,1035208
Densité.brute..g	-0,38569	0,605465	0,638556	0,655647	-0,3113535	0,6536739	0,9589904	1	-0,394967	-0,083305503	0,1077299
Comp.index..	0,589497	-0,61926	-0,68608	-0,69865	0,6142358	-0,6807237	-0,1274463	-0,394967	1	-0,473595553	-0,7693003
Comp.index.fort..	0,007496	0,140214	0,245762	0,295437	-0,6263206	0,238101	-0,2175112	-0,0833055	-0,4735956	1	0,9270324
Delta.Comp..Inde	-0,24554	0,365365	0,470379	0,511764	-0,7158451	0,4625396	-0,1035208	0,1077299	-0,7693003	0,927032437	1

### Annexe 6 : Matrice de corrélation actualisée des poudres mono-ingrédients

Colonne1	Orifice	D10	D50	D90	Envergure	Moyenn	Densité.tapée..g.m	Densité.brute..g.m	Comp.index..	Comp.index.fort..	Delta.Comp..Inde
Orifice	1	-0,82173	-0,71999	-0,57486	0,58517904	-0,6779007	0,31259933	0,07116168	0,80904511	-0,4424102	-0,67444141
D10	-0,82173	1	0,85728	0,725893	-0,74324399	0,82758548	-0,2844426	-0,08142632	-0,66515366	0,580654	0,7112422
D50	-0,71999	0,85728	1	0,962023	-0,67910934	0,99312457	-0,04557993	0,16689206	-0,71150533	0,68482457	0,80684059
D90	-0,57486	0,725893	0,962023	1	-0,51639373	0,98494416	0,11681313	0,30609183	-0,64443846	0,6183878	0,72942537
Envergure	0,585179	-0,74324	-0,67911	-0,51639	1	-0,6165211	0,09374515	-0,04123319	0,46193978	-0,77106581	-0,75972762
Moyenne	-0,6779	0,827585	0,993125	0,984944	-0,61652105	1	0,01030177	0,21610562	-0,69296236	0,65790057	0,77925443
Densité.tapée..g.ml	0,312599	-0,28444	-0,04558	0,116813	0,09374515	0,01030177	1	0,94954637	0,03214004	-0,0178122	-0,02696408
Densité.brute..g.ml	0,071162	-0,08143	0,166892	0,306092	-0,04123319	0,21610562	0,94954637	1	-0,27862547	0,13206956	0,21760709
Comp.index....	0,809045	-0,66515	-0,71151	-0,64444	0,46193978	-0,6929624	0,03214004	-0,27862547	1	-0,45064862	-0,76412558
Comp.index.fort....	-0,44241	0,580654	0,684825	0,618388	-0,77106581	0,65790057	-0,0178122	0,13206956	-0,45064862	1	0,92020482
Delta.Comp..Index	-0,67444	0,711242	0,806841	0,729425	-0,75972762	0,77925443	-0,02696408	0,21760709	-0,76412558	0,92020482	1

### Annexe 7 : Matrice de corrélation des poudres pluri-ingrédients

Colonne1	Orific	D10	D50	D90	Envergure	Densité tapée (g/m)	Densité brut (g/m)	Comp.index (%)	Comp.index fort (%)	Delta Comp. Inde
Orifice	1	-0,0688	-0,7014	-0,36086	0,23415426	-0,22155203	-0,34254843	-0,18424182	0,51475037	0,51598352
D10	-0,0688	1	0,636522	0,545012	-0,25358162	-0,14232751	-0,13596639	0,02637154	0,20523979	0,14376242
D50	-0,7014	0,636522	1	0,738877	-0,30298109	-0,08150115	-0,00131947	0,19739105	-0,09554267	-0,19707159
D90	-0,36086	0,545012	0,738877	1	0,33448029	0,19153261	0,16019437	-0,28545408	-0,02113121	0,16070403
Envergure	0,234154	-0,25358	-0,30298	0,33448	1	0,69231014	0,54658663	-0,77962668	-0,17443728	0,3478413
Densité tapée (g/ml)	-0,22155	-0,14233	-0,0815	0,191533	0,69231014	1	0,96291617	-0,66961725	-0,56060543	-0,0217413
Densité brut (g/ml)	-0,34255	-0,13597	-0,00132	0,160194	0,54658663	0,96291617	1	-0,45262751	-0,66787607	-0,24012885
Comp.index (%)	-0,18424	0,026372	0,197391	-0,28545	-0,77962668	-0,66961725	-0,45262751	1	-0,00613934	-0,6255239
Comp.index fort (%)	0,51475	0,20524	-0,09554	-0,02113	-0,17443728	-0,56060543	-0,66787607	-0,00613934	1	0,7840306
Delta Comp. Index	0,515984	0,143762	-0,19707	0,160704	0,3478413	-0,0217413	-0,24012885	-0,6255239	0,7840306	1

### Annexe 8 : Tableau de la composition des mélanges Lactolérance (à gauche) et Omnimag (à droite)

Désignation	Nom	Quantité en mg	Pourcentage	Désignation	Nom	Quantité en mg	Pourcentage
00POU0HED219	Lactase 17 MDP (/kg)	153,38	51,1266667	01CLI9UNA021	Magnésium taurate	440	53,9877301
00POU0BIO011	INAVEA ESSENTIAL(Gomme acaci	146,62	48,8733333	01CLI9UNA020	Magnésium malate	330	40,4907975
				01CLI9UNA005	Vitamine B6	0,573	0,07030675
				00POU0BIO020	Huile d'olive BIO	6,427	0,78858896
				00POU0BIO011	Gomme d'acacia BIO	38	4,66257669
			0				0
		300	100			815	100