Université PAUL SABATIER

TOULOUSE III

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

ANNEE : **2019** **N°2019/TOU3/2065**

THÈSE

En vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Ludovic LEGUILLON

PROCÉDÉ DE GRANULATION HUMIDE EN CONTINU

ÉTUDE DES TEMPS DE DISSOLUTION DE COMPRIMÉS D'ALFUZOSINE PRODUITS EN GRANULATEUR À HAUT TAUX DE CISAILLEMENT ET PAR EXTRUSION DE POUDRES

Date de soutenance
26/09/2019

Directrice de thèse : Véronique FALK

JURY

Sophie CAZALBOU	Maître de Conférences HDR	Présidente
Véronique FALK	Professeur des Universités	1er Assesseur
Anne SAPIN-MINET	Maître de Conférences HDR	2ème Assesseur

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er janvier 2019

Professeurs Emérites

M.	BENOIST H.	Immunologie
M.	BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M.	CAMPISTRON G.	Physiologie
M.	CHAVANT L.	Mycologie
M.	MOULIS C.	Pharmacognosie
M.	ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M.	SALLES B.	Toxicologie
M.	SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme	AYYOUB M.	Immunologie
M.	CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme	DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M.	FAVRE G.	Biochimie
Mme	GANDIA P.	Pharmacologie
M.	PARINI A.	Physiologie
M.	PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme	ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme	ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme	SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M.	VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme	BARRE A.	Biologie
Mme	BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme	BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme	BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	COUDERC B.	Biochimie
M.	CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M.	FABRE N.	Pharmacognosie
M.	GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme	GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme	MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	NEPVEU F.	Chimie analytique
M.	SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme	SIXOU S.	Biochimie
M.	SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme	TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M.	VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie

Remerciements

Madame Véronique FALK, Professeur des Universités,

Pour le temps que vous m'avez consacré, et vos avis qui m'ont permis de mieux cadrer ce projet. Vos sages paroles face à mon envie de parfois vouloir trop en faire.

Madame Sophie CAZALBOU, Maître de conférences,

Pour vos conseils, le temps que vous m'avez consacré dans ce projet, votre aide dans la réalisation des tests de dissolution. Sans vous je n'aurais jamais pu aller aussi loin.

Madame Anne SAPIN MINET, Maître de conférences,

Pour votre assistance lors des expériences de tests de dissolution, votre gentillesse et votre professionnalisme exemplaire. Merci de m'avoir permis d'accéder aux équipements du parc de travaux pratiques de la faculté de pharmacie de Nancy.

Madame Graciela CARES, Maître de conférences,

Pour votre temps, votre présence lors des réunions organisées sur ce projet, et votre accompagnement. Merci de m'avoir permis de réaliser des expériences à Albi.

Monsieur Philippe MAINCENT, Professeur des Universités,

Pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire, votre aide sur les tests de solubilité du principe actif employé dans cette étude et m'avoir gracieusement fourni l'Alfuzosine tout au long de ce projet.

Monsieur Richard LAINÉ, Ingénieur d'études,

Pour votre aide précieuse lors des expériences sur l'extrudeuse. Merci pour ces quelques jours passés ensemble.

Madame Suênia DE PAIVA LACERDA, Pharmacienne industrielle & Docteur en Génie des procédés,

Pour votre accueil au sein du laboratoire RAPSODEE, vos conseils, ainsi que vos corrections sur mon travail. Merci pour votre gentillesse et le temps que vous m'avez consacré.

Madame Maud LEBRUN, Assistante ingénieure,

Pour votre aide dans ce projet, votre gentillesse à chaque entrevue au laboratoire. Merci de m'avoir permis de réaliser des clichés au microscope électronique à balayage.

Merci à toutes ces personnes qui ont fait de ce projet une expérience enrichissante.

A toute la promo Pharma Plus,

Pour avoir fait de ces 2 années passées à Nancy une expérience inoubliable. Votre sympathie, votre soutien et vos conseils. Nous étions une équipe soudée même dans les moments difficiles. Dans l'espoir de vous revoir et partager encore avec vous ces beaux moments passés.

A Marlène MURARO,

Toi qui m'as accompagné à chaque instant, je te serai éternellement reconnaissant pour tout le bien que tu me prodigues chaque jour. Tu m'apportes stabilité, force, détermination, tempérance, et tout cet amour qui se fortifie jour après jour.

A mon cher père Lucien LEGUILLON,

Pour ton soutien inébranlable, tu as cru en moi depuis le départ. Puisse tout ce travail te rendre fier et te combler par l'amour de ton fils. Malgré toutes les épreuves que nous avons traversées, ton dévouement pour m'accompagner jusque-là me rend admiratif. Dans l'espoir de te ressembler et d'apporter à mon entourage tout l'amour que tu as su me prodiguer.

A Chris PLESDIN, Gawen KOREZ et Pierre-Alexandre VIRETTO,

Pour votre amitié qui ne s'érode pas au fil du temps et malgré la distance. Pour votre présence et votre soutien.

A Denis et Yvette PAGEL,

Pour votre sympathie à chaque entrevue et votre sagesse. J'aurais souhaité partager plus de moments en votre compagnie.

Table des matières

Remerciements 1

Liste des figures 8

Liste des tableaux 10

Introduction 11

Chapitre 1 : L'industrie pharmaceutique vers des procédés de fabrication en continu 14

I Méthodes de production de comprimés 14

I - A Fabrication des grains 14

I - A - 1 Procédés de granulation 14

I - A - 2 Equipements 18

I - A - 3 Caractérisation des grains 21

I - B Fabrication des comprimés 23

I - B - 1 Procédé de compression 24

I - B - 2 Equipements 27

I - B - 3 Caractérisation de comprimés non enrobés 28

II La production en continu dans l'industrie pharmaceutique 33

II - A Définition et principes d'ingénierie 33

II - A - 1 Définition et historique 33

II - A - 2 Principes d'ingénierie 34

II - B Exemples de technologies de fabrication en continu 37

II - B - 1 Le système ConsiGma™ de l'entreprise GEA 37

II - B - 2 Le système MODCOS™ et le TwinPro™ de l'entreprise GLATT 37

II - B - 3 Les industries pharmaceutiques dans le développement de procédés 39

II - C Les avantages de la fabrication en continu 39

II - C - 1 Une flexibilité 39

II - C - 2 Les effets sur la chaîne logistique 40

II - C - 3 Une transposition industrielle facilitée 41

II - C - 4 L'assurance qualité en temps réel 41

II - C - 5 La production décentralisée 42

II - C - 6 La production personnalisée 42

II - C - 7 Une réduction de l'espace de production et des coûts 43

II - C - 8 Les bénéfices sociétaux 43

Chapitre 2 : Matériel et méthodes 45

I Formule et mélange 45

I - A Formulation 45

I - B Description des matières premières 46

I - C Contrôle de l'humidité 49

I - C - 1 Matériels et protocole opératoire 49

I - D Mélange des poudres 49

I - D - 1 Matériel 49

I - D - 2 Protocole opératoire 49

II Procédés de granulation humide 50

II - A Définition du plan d'expériences 50

II - B Procédé de granulation à haut taux de cisaillement 51

II - B - 1 Matériel et logiciel associé 51

II - B - 2 Détermination des ratios L/S optimaux 52

II - B - 3 Protocole opératoire 55

II - C Procédé d'extrusion bi-vis corotatives 56

II - C - 1 Matériel et logiciel associé 56

II - C - 2 Protocole opératoire 59

III Calibrage des grains 60

III - A Matériel 60

III - B Protocole opératoire 60

IV Procédé de compression 61
IV - A Matériel et logiciel associé 61
IV - B Protocole opératoire 61
V Caractérisation des grains 62
V - A Microscope électronique à balayage 62
VI Caractérisation des comprimés 63
VI - A Apparence et uniformité de masse 63
VI - B Dureté 63
VI - C Essai de dissolution 63
VI - C - 1 Etude de la solubilité 63
VI - C - 2 Tests de dissolution 64
Chapitre 3 : Résultats 67
I Caractérisation des grains 67
I - A Analyse structurale par microscopie électronique à balayage 67
I - B Distributions granulométriques 68
II Caractérisation des comprimés 69
II - A Apparence et uniformité de masse 69
II - B Résistance à la rupture 69
II - C Tests de dissolution 70
II - C - 1 Démarche d'analyse des résultats 70
II - C - 2 Analyse comparative des différences absolues 72
II - C - 3 ANOVA : Analyse de la variance à un facteur contrôlé 74
II - C - 4 Analyse de la similarité des courbes 75
Chapitre 4 : Discussion 77
Conclusion 80
Bibliographie 82
Abréviations et acronymes 85

Annexes 86

I Annexe 1 : Fiches de spécifications des matières premières 86

II Annexe 2 : Etalonnage de la pompe dosimat 765 87

III Annexe 3 : Etalonnage du doseur de poudre K-TRON SFS-24/6 88

IV Annexe 4 : Photos des essais realisés avec l'*high shear* après sechage 89

V Annexe 5 : Photos des echantillons au microscope électronique à balayage 93

VI Annexe 6 : Pesées des tamis après calibrage 102

VII Annexe 7 : Distributions granulométriques 107

VIII Annexe 8 : Tableau des masses pesées des comprimés et dimensions 116

IX Annexe 9 : Etalonnage du spectrophotomètre uv 118

X Annexe 10 : Résultats des tests de dissolution 119

X - A Comprimés produits à partir des grains de l'*high shear* 119

X - A - 1 Expérience n°1 : 800 trs/min et L/S = 0,2 119

X - A - 2 Expérience n°2 : 800 trs/min et L/S = 0,175 119

X - A - 3 Expérience n°3 : 800 trs/min et L/S = 0,15 119

X - A - 4 Expérience n°6 : 1200 trs/min et L/S = 0,15 119

X - A - 5 Expérience n°9 : 1400 trs/min et L/S = 0,15 119

X - B Comprimés produits à partir des grains de l'extrudeuse 120

X - B - 1 Expérience n°1 : 75 trs/min et L/S = 0,2 120

X - B - 2 Expérience n°2 : 75 trs/min et L/S = 0,175 120

X - B - 3 Expérience n°3 : 75 trs/min et L/S = 0,15 120

X - B - 4 Expérience n°4 : 125 trs/min et L/S = 0,2 120

X - B - 5 Expérience n°6 : 125 trs/min et L/S = 0,15 120

X - B - 6 Expérience n°7 : 150 trs/min et L/S = 0,2 120

X - B - 7 Expérience n°8 : 150 trs/min et L/S = 0,175 121

X - B - 8 Expérience n°9 : 150 trs/min et L/S = 0,15 121

XI Annexe 11 : ANOVA à un facteur contrôle, le choix de la technologie 122

XI - A Méthode et définition du facteur « choix de la technologie » 122

XI - B ANOVA à un facteur contrôlé : à 15 minutes 123

XI - C ANOVA à un facteur contrôlé : à 30 minutes 124

XI - D ANOVA à un facteur contrôlé : à 45 minutes 125

XI - E ANOVA à un facteur contrôlé : à 60 minutes 126

XI - F ANOVA à un facteur contrôlé : à 90 minutes 127

XI - G ANOVA à un facteur contrôlé : à 120 minutes 128

XI - H ANOVA à un facteur contrôlé : à 190 minutes 129

Liste des figures

Figure 1 : Procedes de fabrication en continu et par lots de comprimes 11
Figure 2 : Schema des differents types de granulation classes selon les pratiques industrielles actuelles 15
Figure 3 : Schema de l'etat pendulaire (Viault & Gautier, 2006) 16
Figure 4 : Schema de l'etat funiculaire (Viault & Gautier, 2006) 16
Figure 5 : Schema de l'etat capillaire (Viault & Gautier, 2006) 17
Figure 6 : Schema de l'etat disperse (Viault & Gautier, 2006) 17
Figure 7 : Schéma d'un high shear (Swarbrick, 2006) 19
Figure 8 : Schema d'un procede hot-melt (Lubrizol Company , s.d.) 20
Figure 9 : Schema des etapes de compression d'un comprime (Gad, 2007) 23
Figure 10 : Evolution de la deformation de la matiere en fonction de la contrainte (Fortunier, 2019) 24
Figure 11 : Schema de la compression par une presse rotative (Morin, 2006) 26
Figure 12 : Representation du processus de digestion, un milieu complexe a mimer dans les tests de dissolution. 31
Figure 13 : Photo d'une installation ConsiGma™ de l'entreprise GEA (GEA, s.d.) 37
Figure 14 : Exemple d'installation equipee du module MODCOS™ pour une production a petite echelle (GLATT, s.d.) 37
Figure 15 : Le TwinPro™ de GLATT (GLATT, s.d.) 38
Figure 16 : Photo de l'installation R&D Xelum™ (BOSCH, s.d.) 38
Figure 17 : Schema de chaines logistiques pour la production d'un principe actif 40
Figure 18 : Representation schematique des 2 modes de production (a gauche par lots, a droite en continu) 44
Figure 19 : Observation au MEB du Pharmatose 200M® 46
Figure 20 : Observation au MEB de l'Avicel PH101® 47
Figure 21 : Observation au MEB du Kollidon 30® 47
Figure 22 : Observation au MEB du chlorhydrate d'alfuzosine 48
Figure 23 : Photo d'un melangeur Turbula T2F 49
Figure 24 : Montage experimental du procede de granulation en high shear 51
Figure 25 : Puissance electrique consommee en fonction de la quantite de liquide de mouillage ou temps 52
Figure 26 : Suivi du couple en fonction de l'augmentation du ratio L/S a debit constant au cours du temps 54
Figure 27 : Elements de convoyage (en haut) et elements de melange (en bas) 56
Figure 28 : Adaptateurs pour alimentation en liquide et en poudres 57
Figure 29 : Doseur a poudre K-TRON SFS-24/6 et pompe Dosimat 765 58
Figure 30 : Photo et representation schematique de la configuration de l'extrudeuse 58
Figure 31 : Tamiseuse AS 200 control 60
Figure 32 : Presse INSTRON 5569 61
Figure 33 : Microscope Electronique a Balayage (MEB) JSM-6490LV 62
Figure 34 : Appareil de dissolution Distek 2100B 64
Figure 35 : Observation de grains au Microscope Electronique a Balayage x50 67
Figure 36 : Photos et caracteristiques des comprimes 69

FIGURE 37 : PHOTO DES COMPRIMES APRES 3 HEURES EN MILIEU DE DISSOLUTION 70
FIGURE 38 : COURBES DE SUIVI DES CINETIQUES DE DISSOLUTION DE L''ALFUZOSINE 72
FIGURE 39 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°1 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 107
FIGURE 40 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°1 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 107
FIGURE 41 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°2 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 108
FIGURE 42 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°2 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 108
FIGURE 43 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°3 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 109
FIGURE 44 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°3 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 109
FIGURE 45 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°4 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 110
FIGURE 46 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°4 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 110
FIGURE 47 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°5 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 111
FIGURE 48 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°5 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 111
FIGURE 49 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°6 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 112
FIGURE 50 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°6 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 112
FIGURE 51 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°7 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 113
FIGURE 52 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°7 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 113
FIGURE 53 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°8 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 114
FIGURE 54 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°8 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 114
FIGURE 55 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES SIMPLES DES ESSAIS N°9 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE..... 115
FIGURE 56 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES CUMULEES DES ESSAIS N°9 EN HIGH SHEAR ET EN EXTRUDEUSE 115
FIGURE 57 : REGRESSION LINEAIRE DE LA GAMME ETALON 118

Liste des tableaux

Tableau 1 : Uniformite de masse selon la Pharmacopee Europeenne (2.9.5) (EDQM, 2016) 29
Tableau 2 : Criteres d'acceptation du test de dissolution pour les comprimes a liberation immediate 32
Tableau 3 : Composition du Xatral 2,5mg et roles des composants (ANSM, 2012) 45
Tableau 4 : Formulation de l'etude par unite et par lot 46
Tableau 5 : Plan d'experiences et valeurs des parametres du procede de granulation humide 50
Tableau 6 : Caracteristiques geometriques du Mi-Pro 0,5 L 51
Tableau 7 : Caracteristiques geometriques de l'extrudeuse HAAKE Rheomex PTW 24 OS 57
Tableau 8 : Calcul des temps de sejour selon le modele de Loïc Ronin 59
Tableau 9 : Pourcentage de grains entre 0,3 et 1,19 mm par technologie de granulation et par configurations 68
Tableau 10 : Resultats des forces de rupture 70
Tableau 11 : Pourcentages de liberation de l'Alfuzosine au cours des tests de dissolution 73
Tableau 12 : Resultats apres analyse de la variance a un facteur controle, « le choix de la technologie » 74
Tableau 13 : Calculs des facteurs de difference relative F1 et de similarite F2 76
Tableau 14 : Masses pesees apres calibrage des essais en high shear 104
Tableau 15 : Masses pesees apres calibrage des essais en extrudeuse 106
Tableau 16 : Masses et dimensions des comprimes produits avec etape de granulation en high shear 116
Tableau 17 : : Masses et dimensions des comprimes produits avec etape de granulation en extrusion 117
Tableau 18 : Gamme etalon a 245 nm 118

Introduction

Dans un contexte de compétitivité économique les industries pharmaceutiques développent de nouvelles méthodes de production afin de répondre à une demande mondiale grandissante. Peu de choses ont changé dans la production pharmaceutique au cours des cinquante dernières années. Pendant des décennies la plupart des médicaments ont été fabriqués en utilisant des technologies de production discontinue, un processus par lequel le produit final est fabriqué par des étapes successives indépendantes et séparées. Des stockages tampon des produits intermédiaires sont alors nécessaires entre les différentes phases actives. Cependant, chaque interruption dans le processus peut entraîner une inefficacité et des retards ainsi que la possibilité accrue de défauts et d'erreurs (Figure 1).

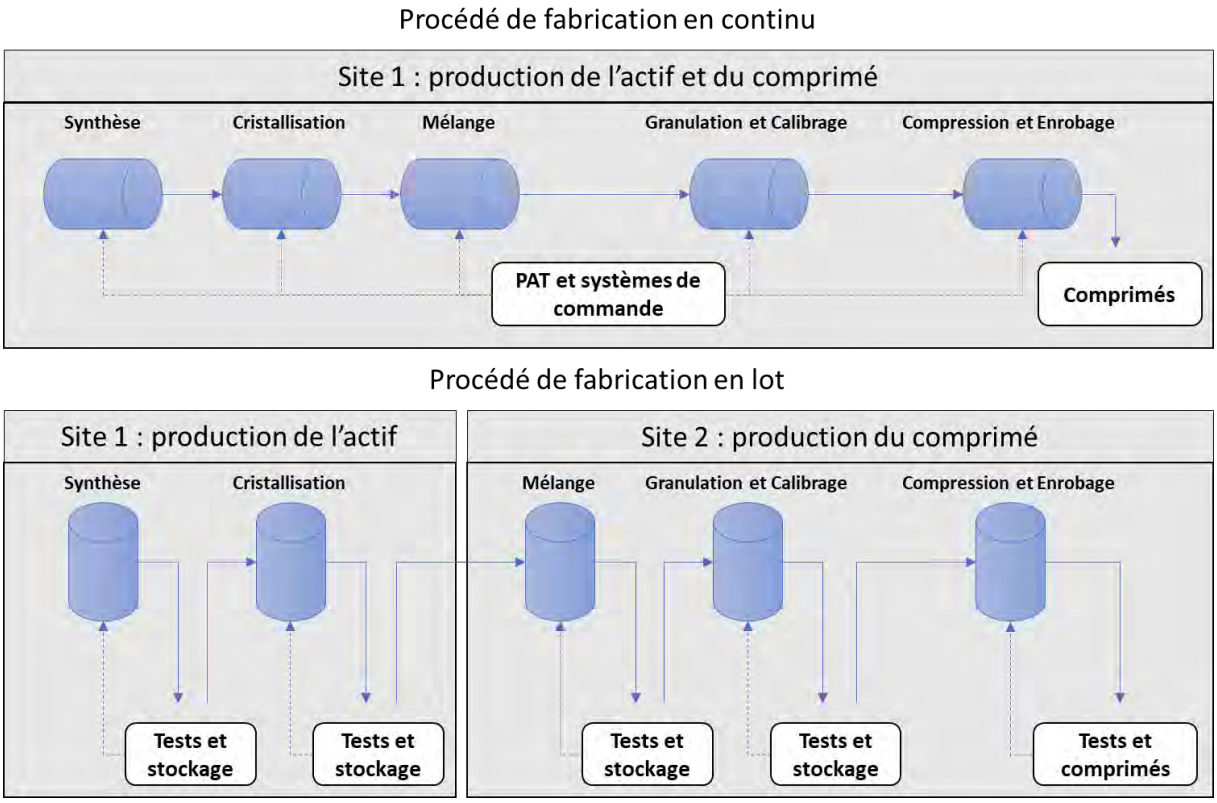


Figure 1 : Procédés de fabrication en continu et par lots de comprimés

Depuis plusieurs années les industries pharmaceutiques s'intéressent au développement de technologies de production en continu connues dans d'autres secteurs fabriquant des produits peu variés vendus en grandes quantités, comme les industries agroalimentaires ou pétrochimiques. La production en continu permettrait d'accroître la productivité des entreprises mais également à terme de réduire les divergences observées sur le produit fini. Les

équipementiers ont bien identifié que ce mode de production constituait l'un de leurs leviers de développement dans les années à venir et proposent aujourd'hui des solutions innovantes. Avec l'évolution des systèmes informatiques, le développement de technologies d'analyse des procédés (*PAT*[1]) et le concept de *Quality by Design (QbD)* désormais bien ancré dans le secteur pharmaceutique il est possible de profiter de l'ensemble de ces avancées pour marquer une rupture dans le secteur de la production. La qualité du produit final ne doit pas être impacté par le choix du mode de production, mais en éliminant les interruptions entre les étapes et en réduisant les risques d'erreurs humaines pendant les arrêts et les démarrages dans un processus de fabrication discontinue, la fabrication continue apparaît comme un mode de production plus fiable et plus sûre. (Yu, 2016)

La production des formes sèches étant principalement réalisée en discontinu, les autorités réglementaires telles que la *FDA*[2] aux Etats-Unis, l'*EMA*[3] en Europe ou encore la *PMDA*[4] au Japon encouragent le concept de production en continu dans la mesure où ce mode de production peut permettre de réduire les variabilités inhérentes aux procédés actuels. La fabrication de médicaments est aujourd'hui un domaine très encadré et contrôlé pour des raisons de santé publique. La standardisation des pratiques industrielles nécessite donc un travail de contrôle en amont de chaque nouveau procédé afin d'assurer la qualité du produit souhaité. Outre les caractéristiques du produit, on retrouve dans l'industrie pharmaceutique des propriétés d'usage spécifiques au médicament telles que la biodisponibilité. Ainsi, le nouveau procédé ne devra pas avoir d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, ainsi que toxicologiques du médicament. (Kopcha, 2017)

Plusieurs opérations unitaires sont nécessaires afin de transformer un ensemble de poudres en comprimés prêts à l'usage. Parmi ces opérations, on retrouve notamment la granulation qui connait depuis quelque années une évolution dans ses pratiques industrielles. L'extrusion est un procédé bien connu des industries des polymères, agro-alimentaires, et s'inscrit dans cette démarche d'amélioration de la productivité permettant la production en continu de grains. Ce procédé est habituellement employé dans des milieux continus, comme par exemple les

---

[1] *PAT : Process Analytical Technology*

[2] *FDA : Food and Drug Administration*

[3] *EMA : European Medicines Agency*

[4] *PMDA : Pharmaceutical and Medical Devices Agency*

polymères fondus dans la plasturgie. Sa transposition dans la fabrication de formes sèches est donc un véritable challenge puisque le milieu est alors discontinu. Depuis plusieurs années l'équipe EMMAD[5] du Laboratoire des Réactions et Génie des Procédés (LRGP) travaille sur l'étude du comportement de mélanges de solides divisés dans le procédé d'extrusion afin de renforcer les connaissances du procédé dans le domaine pharmaceutique. A ce jour, les différents travaux réalisés au sein de l'équipe ont permis d'établir une modélisation du procédé de granulation humide par extrusion, basée sur la distribution des temps de séjour.

L'objectif de ce projet est établi dans la continuité de ces travaux en s'intéressant aux propriétés d'usage des produits, afin d'étudier les temps de dissolution entre des comprimés produits avec deux procédés de granulations humides, le granulateur à haut taux de cisaillement et l'extrudeuse à bi-vis corotatives. Ce projet est mené en collaboration avec le Laboratoire de Réaction et Génie des Procédés et les facultés de Pharmacie de Nancy et Toulouse.

[5] EMMAD : Elaboration et Mise en forme des MAtériaux Divisés

Chapitre 1 : L'industrie pharmaceutique vers des procédés de fabrication en continu

Ce chapitre est construit afin d'apporter les éléments nécessaires à la compréhension de la démarche expérimentale. Il contient des informations sur la production de formes sèches dans l'industrie pharmaceutique en y intégrant une approche de génie des procédés. L'objectif est donner au lecteur des connaissances sur les pratiques industrielles afin d'introduire les technologies de production en continu et l'intérêt qu'elles peuvent susciter dans ce secteur.

I METHODES DE PRODUCTION DE COMPRIMES

La fabrication de comprimés se déroule en plusieurs étapes distinctes. Chacune de ces étapes est déterminante afin d'assurer la qualité du produit final. Lors de la fabrication d'un comprimé, il est nécessaire dans un premier temps de former des grains qui seront ensuite séchés puis compactés pour former des comprimés.

I - A Fabrication des grains

I - A - 1 Procédés de granulation

I - A - 1 - a Les différentes voies de granulation

Avant de réaliser une granulation, un mélange des matières premières selon les proportions de la formule est nécessaire. L'introduction des poudres se réalise de manière décroissante de la quantité la plus importante vers la quantité la plus faible ce qui favorise l'homogénéité du mélange. Les mélangeurs de poudres généralement utilisés à cette étape sont des cuves tournantes sans pales de mélange.

Il existe 3 types de granulation dans l'industrie pharmaceutique, la granulation par voie sèche, par voie humide et par fusion. Il est également possible de réaliser une compression directe pour des poudres aux propriétés de compressibilité adaptées mais ce cas reste relativement rare dans l'industrie bien qu'il présente le grand avantage d'être le processus le moins énergivore.

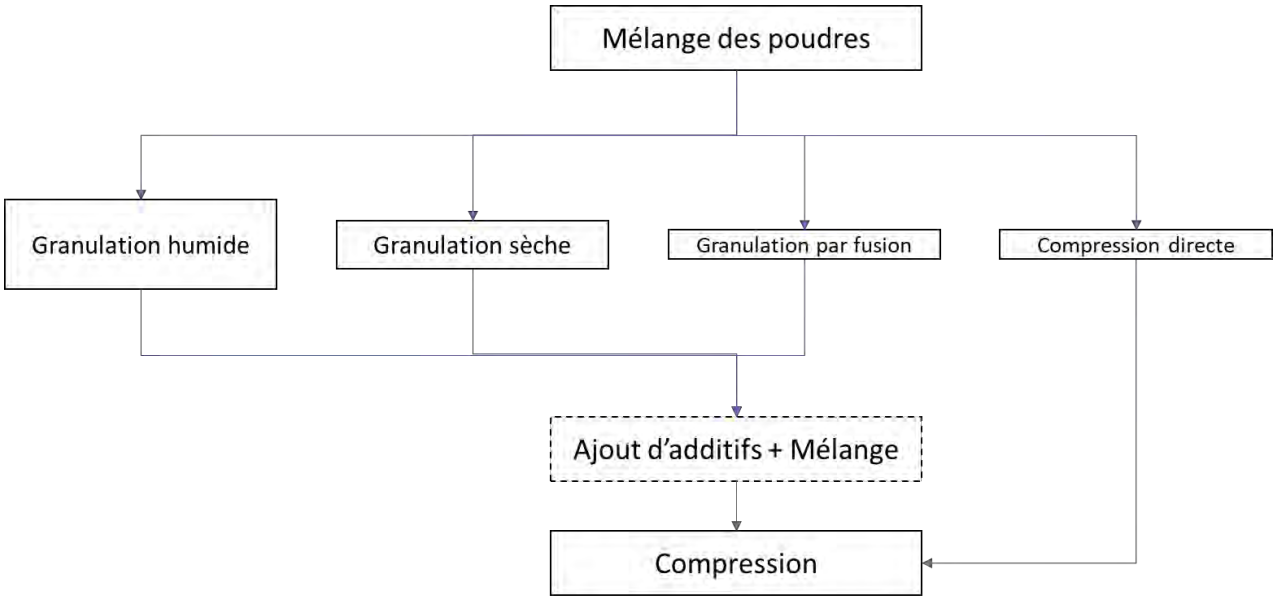


Figure 2 : Schéma des différents types de granulation classés selon les pratiques industrielles actuelles

La granulation sèche est réalisée lorsque le principe actif se dégrade sous l'effet de l'humidité ou de la chaleur, on utilise alors un compacteur qui permet de comprimer la matière pour ensuite la broyer afin d'atteindre des caractéristiques granulométriques souhaitées. Lorsque le principe actif est sensible à l'humidité mais supporte la chaleur, il est possible d'opter pour la technique de granulation par fusion. Le liant de fusion se liquéfie à la suite de l'augmentation de la température amorçant ainsi le processus de granulation.

Dans le cadre de cette étude nous nous intéresserons principalement à la granulation humide qui consiste à mettre en mouvement les particules d'un lit de poudres en ajoutant progressivement un liquide de mouillage ou solution liante, afin de favoriser leur mise en contact et leur agglomération. Cette solution liante est pulvérisée sous forme de fines gouttelettes afin d'assurer une répartition homogène au sein du lit de poudre. Les grains obtenus sont ensuite contrôlés pour satisfaire une qualité d'écoulement, une densité et une distribution de taille afin d'obtenir une compression optimale tout en réduisant un empoussièrement des presses. (Saleh & Guigon, 2009)

I - A - 1 - b Description du phénomène de granulation humide

Ce procédé se distingue par 4 phases successives permettant la formation de grain humide :

1. <u>Nucléation – Etat pendulaire :</u>

Les poudres étant à l'état pulvérulent, elles sont mises en contact avec une faible quantité de liquide de mouillage permettant la création des premiers ponts liants, l'état est alors dit pendulaire. Ces ponts ont un profil lenticulaire lié à la mouillabilité des particules et à la présence d'un fin film entourant les particules. Les liens formés sont fragiles, les noyaux sont alors de nature triphasique (air/liquide/solide) et ces liens seront continuellement rompus et reformés du fait du mélange généré par le procédé.

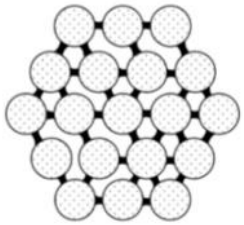


Figure 3 : Schéma de l'état pendulaire (Viault & Gautier, 2006)

2. <u>Transition – Etat funiculaire :</u>

L'augmentation progressive de la quantité de liquide de mouillage va permettre la formation de nouveaux ponts liants, ce qui va renforcer à terme la cohésion des particules au sein des noyaux encore triphasiques. A cette étape, les granules obtenus sont de petites tailles et la distribution granulométrique est hétérogène.

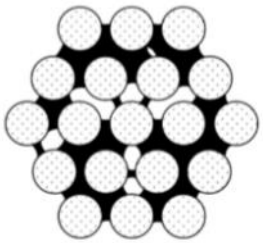


Figure 4 : Schéma de l'état funiculaire (Viault & Gautier, 2006)

3. Grossissement – Etat capillaire :

Les noyaux sont biphasiques, l'augmentation de la quantité de solution liante et l'agitation vont permettre progressivement de remplacer l'air présent dans le noyau et renforcer encore la cohésion. Les ponts liquides fusionnent pour former une phase continue dans laquelle seront dispersées les particules.

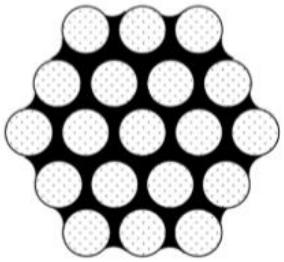


Figure 5 : Schéma de l'état capillaire (Viault & Gautier, 2006)

4. Coalescence et enrobage – Etat dispersé :

En augmentant encore la quantité de liant au sein du granulateur les noyaux vont grossir par 2 mécanismes :

- La croissance par coalescence résulte des collisions aléatoires des noyaux formés. Dans le cas où les forces de liaison sont supérieures aux forces de séparation les noyaux qui entreront en collision formeront un granule plus gros.

- La croissance par enrobage est liée au dépôt successif de particules provenant de l'éclatement des noyaux formés (par l'émotteur par exemple) sur d'autres noyaux circulants. Ces particules forment alors une couche sur le noyau primaire, on parle alors de *layering*. Cet état est à éviter lors de la granulation humide. On parle de surgranulation.

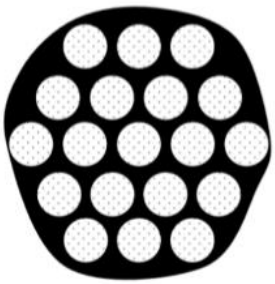


Figure 6 : Schéma de l'état dispersé (Viault & Gautier, 2006)

A noter que si les forces de collisions sont trop importantes, le phénomène inverse se produit, les grains sont alors fragmentés, on parle alors d'attrition. (Viault & Gautier, 2006)

I - A - 1 - c Séchage et calibration

La calibration avant séchage :

Cette étape n'est pas obligatoire. Elle consiste à rompre les mottes de grains formées à la suite de la granulation. Cela entraine une augmentation de la surface spécifique des grains qui seront en contact avec l'air chaud lors de la phase de séchage. La calibration se réalise grâce à trois types de granulateurs : les granulateurs rotatifs, oscillant, ou les extrudeurs équipés de filières.

Le séchage :

Cette étape permet d'évaporer le solvant et de consolider les ponts liants des particules entre elles afin de donner aux grains leur cohésion finale. Il existe différents types de séchage : à l'air libre, en lit d'air fluidisé ou à l'étuve à plateaux. Une autre méthode est le séchage *in situ* qui permet de réaliser de manière successive le mélange, la granulation et le séchage au sein d'un même équipement. Le séchage est régulièrement contrôlé par la mesure de la teneur en eau du grain, jusqu'à obtenir l'humidité résiduelle souhaitée.

La calibration après séchage :

Cette étape se réalise grâce à un granulateur oscillant, rotatif ou des tamiseurs rapides, elle permet la calibration du grain en fonction de la taille de maille choisie.

I - A - 2 Equipements

Il existe aujourd'hui différents types d'appareillages :

- Le granulateur à lit d'air fluidisé
- Le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement
- Le plateau tournant ou assiette granulatrice
- Le compacteur
- Le granulateur à tambour rotatif
- L'extrudeuse

Ce dernier appareil possède l'avantage de permettre une granulation en continu. Dans le cadre de cette étude nous confronterons deux procédés, le mélangeur-granulateur à haut taux de cisaillement et l'extrudeuse à bi-vis corotatives.

I - A - 2 - a Le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement (*high shear*)

Cet équipement est composé de deux systèmes d'agitation permettant de réaliser un effet de cisaillement de la matière par action mécanique et d'un système de buses de géométries variables pour l'ajout du liquide de mouillage. Les poudres sèches sont placées dans le granulateur puis sont mises en mouvement au moyen des systèmes d'agitation. L'ajout de liquide de mouillage permet d'initier l'étape de granulation. L'émotteur a pour rôle de casser les gros agglomérats formés au cours du procédé afin d'homogénéiser la granulométrie, et de permettre une répartition du liquide de mouillage optimale dans le granulateur. (Swarbrick, 2006)

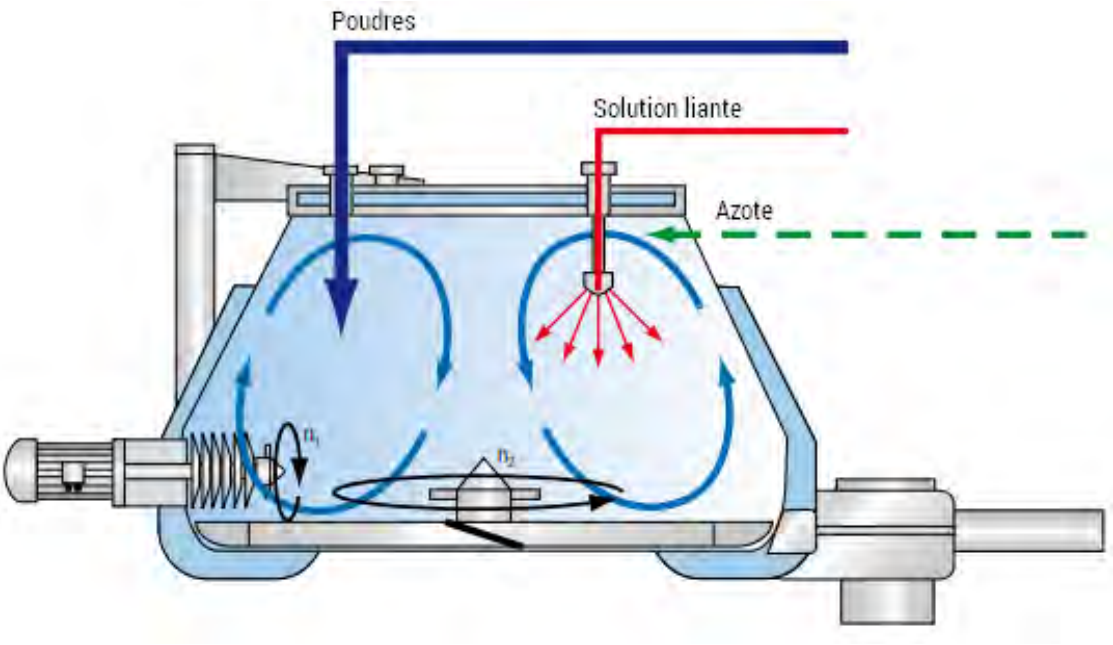


Figure 7 : Schéma d'un high shear (Swarbrick, 2006)

Les grains produits avec cette technologie sont relativement denses et sphériques.

I - A - 2 - b L'extrudeuse

L'extrusion est un processus qui consiste à transformer une matière première en un produit de forme et de densité uniforme par passage à travers un orifice ou une filière dans des conditions contrôlées. Une extrudeuse se compose de deux parties distinctes : un ensemble de vis qui transporte la matière et parfois donne un certain degré de mélange, et un fourreau contraignant la matière à être véhiculée dans un espace réduit et pouvant être équipé d'un système de chauffe. L'extrusion peut être classée en deux grandes catégories : l'extrusion en système fondus sous contrôle de température (*hot-melt)*, et l'extrusion de milieux visqueux semi-solides.

Dans l'extrusion de systèmes fondus, la chaleur est appliquée à la matière afin de contrôler sa viscosité et lui permettre de s'écouler à travers le fourreau. Les systèmes semi-solides se caractérisent comme des dispersions concentrées multiphasiques contenant une proportion élevée de solides mélangés à une phase liquide. C'est la formulation qui permet de contrôler la viscosité de la masse semi-solide pour permettre son écoulement.

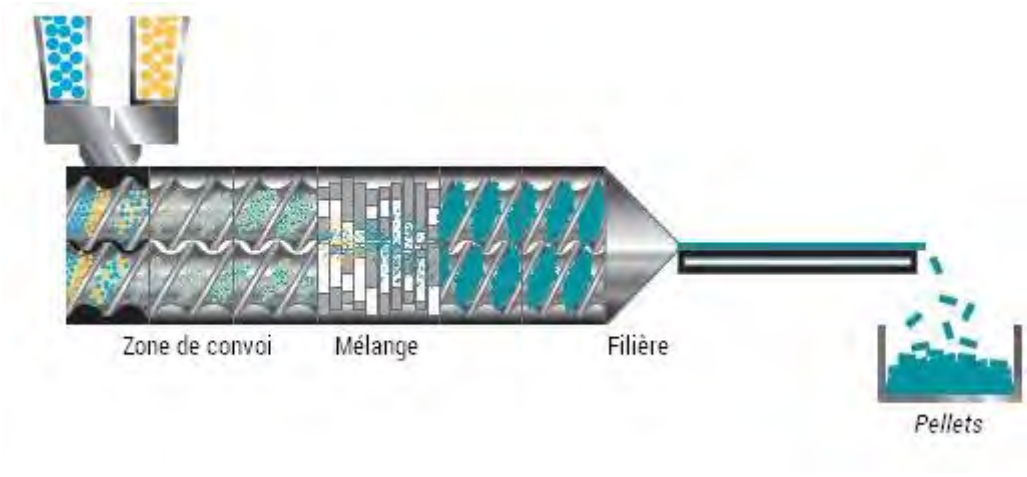


Figure 8 : Schéma d'un procédé hot-melt (Lubrizol Company , s.d.)

L'extrusion est un procédé continu qui permet d'obtenir un produit constant à des débits élevés. Le processus a des applications diverses dans un large éventail d'industries en utilisant des équipements d'extrusion spécialement conçu ou adaptés pour former un produit particulier.

Les procédés d'extrusion sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour produire une variété de formes posologiques comme les suppositoires, les implants et les granulés. La fabrication à grande échelle de suppositoires et d'ovules utilise soit la méthode *hot-melt* où le médicament est dispersé dans une base fondue et le mélange versé dans des moules pour se solidifier, soit la méthode de compression à froid. L'application la plus importante de l'extrusion dans l'industrie pharmaceutique est la préparation de granulés ou de pastilles de taille, de forme et de densité uniformes qui contiennent un ou plusieurs médicaments. Le procédé comprend une étape préliminaire au cours de laquelle les poudres sèches, le principe actif (PA) et les excipients, sont mélangés par des mélangeurs conventionnels, suivis de l'ajout d'une phase liquide et d'un mélange supplémentaire pour assurer une distribution homogène. La masse de poudre humide est extrudée à travers des matrices cylindriques ou des écrans perforés à trous circulaires, généralement de 0,5 à 2,0 mm de diamètre, pour former des extrudats cylindriques appelés *pellets*. En sortie, des couteaux peuvent couper ces extrudats, permettant d'obtenir après séchage des granulés. Il est également possible de réaliser une opération de sphéronisation en déposant les extrudats humides sur un plateau crénelé où est

appliqué un mouvement de rotation en spirale afin d'obtenir des sphéroïdes. Les sphéroïdes sont habituellement enrobés d'un polymère pour contrôler la vitesse de libération du médicament, et remplis dans des capsules de gélatine dure pour donner une forme posologique à unités multiples. (Lee, et al., 2015)

I - A - 3 Caractérisation des grains

Dans cette partie nous aborderons 3 contrôles réalisés au cours d'une production de formes sèches. Ces tests permettent d'évaluer la qualité des grains obtenus pour poursuivre le processus de fabrication.

I - A - 3 - a L'écoulement

En élaborant des lignes directrices, les organismes de la Pharmacopée Européenne ont examiné en profondeur la documentation relative à chacun des tests de fluidité des poudres et ont évalué l'incidence des variations de la méthode. Les fabricants d'équipements ont réagi en mettant au point des instruments qui fournissent des essais conformes aux réglementations.

(a) Voluménomètre de tassement

L'aptitude au tassement est un contrôle régulier de la Pharmacopée Européenne, il est effectué à l'aide d'un Densi-Tap®. Cet instrument permet de mesurer la masse volumique tassée des poudres qui est opposée à la masse volumique apparente pour évaluer l'aptitude au tassement, une caractéristique dynamique essentielle pour estimer l'écoulement d'un matériau granulaire. Si le grain produit s'écoule mal, il y aura des risques de défaut d'alimentation durant l'étape de compression pouvant ainsi induire des pertes plus importantes et un remplissage irrégulier des matrices de compression engendrant des non-conformités de masse.

Ces mesures permettent d'évaluer l'aptitude au tassement de la poudre afin de calculer l'indice d'Hausner tel que : $H = \frac{\rho_{tassée}}{\rho_{apparente}}$

Avec un indice d'Hausner supérieur à 1,2 la réorganisation des grains sera difficile, le mélange aura un mauvais écoulement. A l'inverse s'il est inférieur à 1,2 le mélange s'écoulera bien. [8]

(b) Mesure de l'angle de repos

La littérature suggère que les formulations avec un angle de repos allant jusqu'à 40 - 50° possèdent un écoulement satisfaisant, mais au-dessus de ce niveau, l'écoulement sera problématique.

(c) Test de l'entonnoir normalisé

Évaluer le passage d'une poudre à travers un orifice est également un moyen intuitif et sensible de l'étude de la fluidité et est un test populaire pour l'évaluation de base. D'après la Pharmacopée Européenne, ce test se réalise 3 fois sur 100 g de grain et l'écoulement doit durer moins de 10 secondes dans un entonnoir normalisé.

I - A - 3 - b La distribution granulométrique

Cette mesure est indispensable pour évaluer la distribution de taille des grains produits. Pour ce contrôle on utilise une tamiseuse vibrante, on pèse chaque tamis pour évaluer les proportions massiques et définir ainsi une conformité aux spécifications attendues afin de poursuivre la fabrication. Un manque de fines peut entrainer des difficultés à l'étape de compression et induire des zones de fragilité au niveau des comprimés qui peuvent alors cliver.

Décrit dans la Pharmacopée Européenne, l'objectif de cette mesure est la caractérisation de la poudre : grossière, semi-fine, très fine et extra-fine. Pour ce faire sept tamis sont empilés les uns sur les autres dans l'ordre croissant et disposés sur un socle vibrant. 95% de la poudre doit passer à travers le premier tamis (5% de refus) et le pourcentage de passant à travers les tamis doit être inférieur à 40%. (EDQM, 2016)

I - A - 3 - c L'humidité résiduelle

Ce contrôle régulier est effectué à l'aide d'une thermobalance en fin de séchage. En mesurant l'humidité résiduelle on s'assure de la teneur en eau pour permettre la poursuite de la fabrication du médicament. Si la teneur en eau est trop importante on aura un risque de collage accru en compression.

Habituellement, il faut autant d'humidité dans les comprimés finaux que dans la poudre de départ. Si le taux d'humidité des comprimés est supérieur à l'humidité résiduelle du mélange de poudre, ceux-ci renferment de l'eau libre. A l'inverse, si les comprimés s'avèrent plus secs que le mélange initial, ces derniers vont avoir tendance à récupérer de l'eau. Par ailleurs l'humidité résiduelle des comprimés joue un rôle crucial dans leur fabrication. Les

phénomènes de grippage[6] et de collage[7] peuvent être inhérents à une trop forte teneur en eau tandis que le clivage[8] peut résulter de comprimés trop secs. La force de compression ainsi que la qualité de l'outillage affectent aussi ces défauts de fabrication des comprimés. (Plumb, 2005)

I - B Fabrication des comprimés

Cette opération s'effectue à l'aide d'une matrice, d'un jeu de poinçons inférieurs et supérieurs ainsi que d'une trémie et d'un sabot assurant la distribution du grain à comprimer jusqu'à la chambre de compression. La compression est la résultante d'étapes successives :

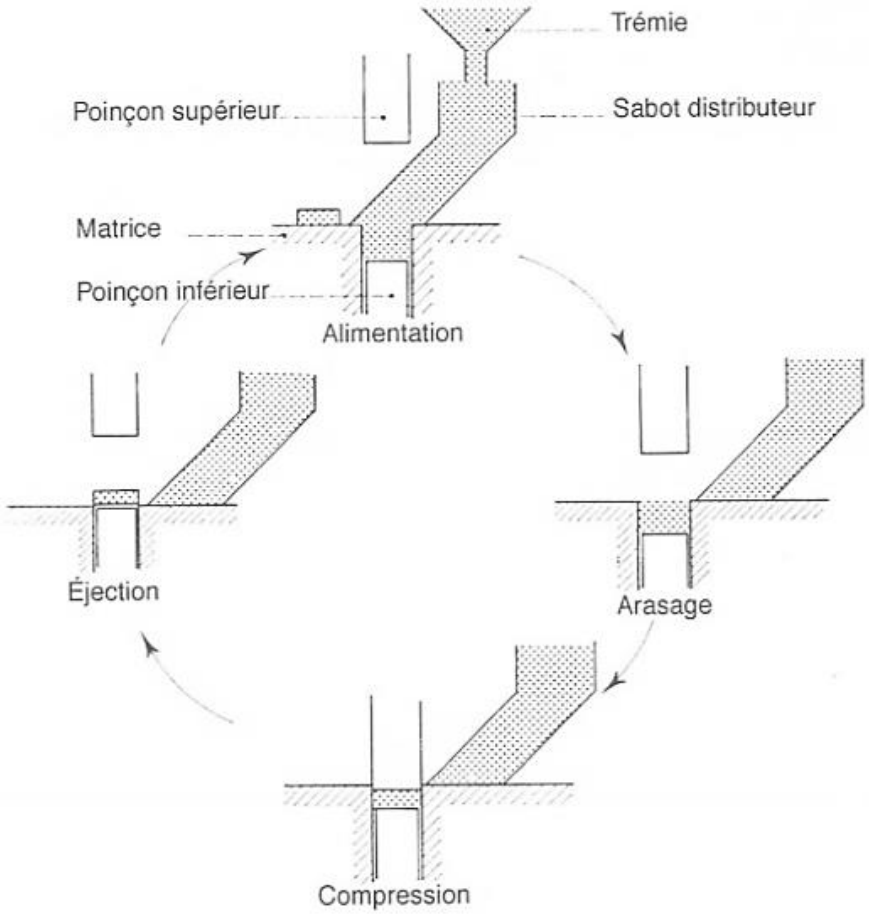


Figure 9 : Schéma des étapes de compression d'un comprimé (Gad, 2007)

[6] Grippage : signifie que le comprimé colle à la matrice

[7] Collage : signifie que le comprimé colle aux poinçons

[8] Clivage : correspond à une rupture du comprimé lors de son éjection ou au cours de sa relaxation. Il est possible d'observer un découpage du comprimé en feuillets ou un décollement de la partie supérieure, on parle alors de décalottage.

I - B - 1 Procédé de compression

La qualité d'un comprimé est déterminée par les caractéristiques de la machine à comprimer, les conditions opératoires ainsi que le comportement des grains en compression. Un défaut de qualité sur des comprimés peut être inhérent à l'équipement ou à la formulation. Afin que le comprimé soit conforme au cahier des charges et reproductible, les grains doivent former un ensemble compact et cohérent, qui reste intact lors de son éjection hors de la matrice. Par conséquent, les performances de la presse peuvent être limitées en raison de caractéristiques non adaptées de la machine et/ou d'un mauvais comportement des grains lors de la compression. Une distribution granulométrique non uniforme peut aussi entraîner une ségrégation des particules lors du remplissage des matrices, ce qui entraîne des problèmes d'uniformité. Pour certains mélanges de grains, il faut donc veiller à ce que le système d'alimentation de la presse une ségrégation du mélange. (Aznareps & Djeraba, 2019)

Les caractéristiques de compactage des particules varient selon leurs propriétés viscoélastiques, qui dépendent du temps de contact des poinçons avec la matière, de l'amplitude et de la force de compression, affectant ainsi la qualité du comprimé. (Fortunier, 2019)

Lors de la compression, le volume du lit de particules est réduit, ce qui entraîne le déplacement de la phase gazeuse (air). L'augmentation de la force entraîne un réarrangement et une déformation des particules.

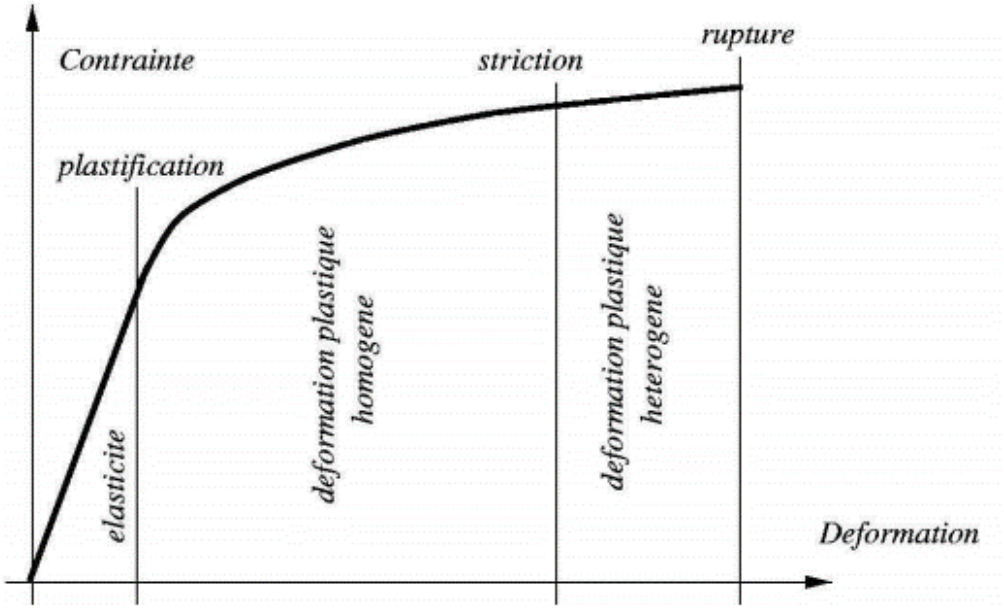


Figure 10 : Evolution de la déformation de la matière en fonction de la contrainte (Fortunier, 2019)

A ce stade, les trois principaux modes de déformation sont les suivants (cf. Figure 10) :

- **Déformation élastique :** spontanément réversible lors du compactage au cours de laquelle, lors du retrait de la charge, les particules reviennent à leur forme initiale. La plupart des matériaux subissent, pour une part, une déformation élastique.
- **Déformation plastique :** après avoir dépassé la limite élastique, la déformation peut devenir plastique, c'est-à-dire que les particules subissent une déformation irréversible. C'est le mécanisme prédominant lorsque la résistance au cisaillement[9] entre les particules est inférieure à la résistance à la traction[10]. La déformation plastique est un processus qui dépend du temps.
- **Fracture fragile :** en cas de dépassement de la limite élastique, les particules subissent une rupture fragile si la résistance au cisaillement entre les particules est supérieure à la résistance à la traction ou à la rupture. Dans ce cas, les particules les plus grosses sont cisaillées et brisées en particules plus petites.

Le processus de compression comprend ces trois mécanismes. Comme la déformation plastique dépend du temps, les paramètres de fonctionnement de la machine peuvent avoir un effet majeur sur la qualité du comprimé. C'est donc en fonction des caractéristiques viscoélastiques du matériau formé qu'est déterminé la vitesse d'application de la force, le *dwell-time*[11] et la vitesse de décompression. Généralement, pour les matériaux qui subissent une déformation plastique, plus la vitesse de la machine augmente, moins il y a de temps pour la relaxation. Cependant, le clivage peut être réduit en ralentissant la vitesse de la machine à comprimer, en abaissant la force ou en ayant recours à une précompression. Les propriétés du comprimé sont également affectées par les mécanismes de liaisons des particules entre elles, influencées par leur nature chimique, la surface des points de contact et la distance entre les particules. (Rosetto Yves, 2016)

[9] Le cisaillement : contrainte mécanique qui s'applique de manière parallèle à une face d'un matériau

[10] La résistance à la traction : correspond à la capacité d'un matériau à résister à des charges, à des forces sans rompre en raison d'une concentration de contrainte ou de déformation.

[11] *Dwell time* : temps pendant lequel la tête du poinçon reste en contact avec la matière à une contrainte de force fixé par le procédé de compression.

Les différentes étapes de la compression sont représentées dans la Figure 11 :

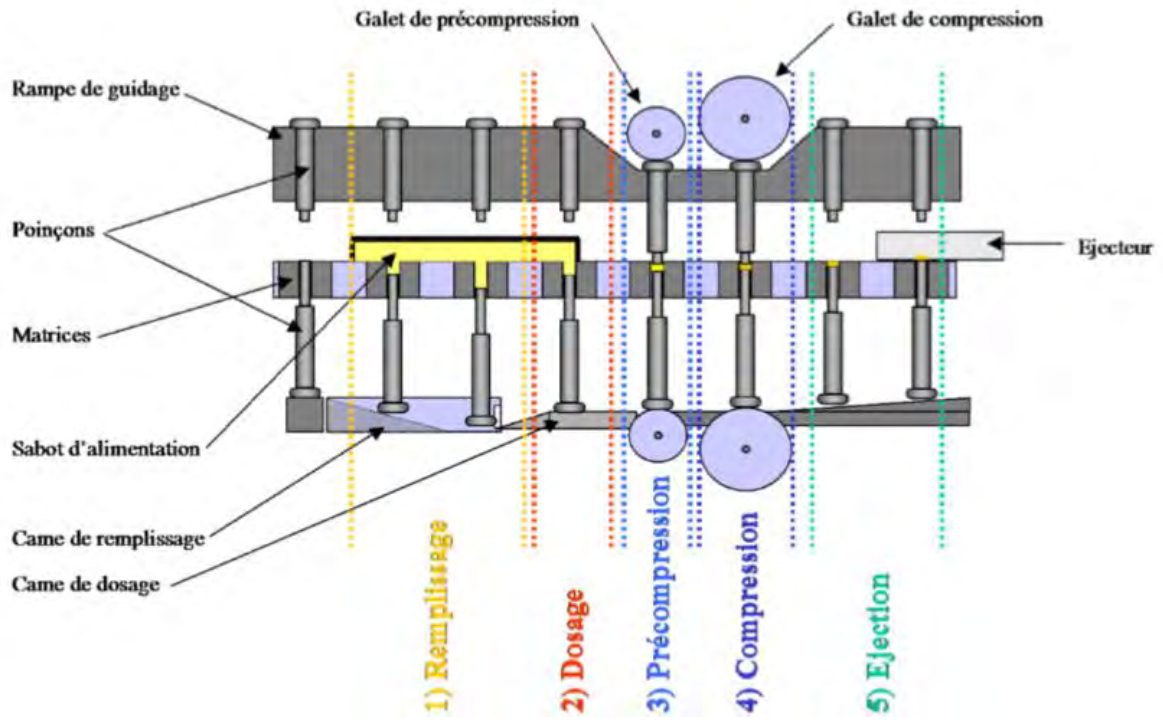


Figure 11 : Schéma de la compression par une presse rotative (Morin, 2006)

1. <u>Le remplissage :</u>

Le grain formulé précédemment est acheminé jusqu'à la chambre de compression où le poinçon inférieur est abaissé et le poinçon supérieur est relevé. Celui-ci s'insère dans l'espace entre les deux poinçons. Cette étape détermine la masse du futur comprimé grâce au réglage de pénétration dans la matrice du poinçon inférieur.

2. <u>Le dosage par arasage :</u>

Cette étape consiste à éliminer l'excédent de grains par arasage. Dans le cas d'une machine à comprimer rotative, la couronne rotative comprenant le disque de matrices débute sa rotation, afin que celles-ci rencontrent la plaque d'arasage. Une cuillère de recyclage permet également de récupérer l'excédent de matière afin de la renvoyer au sabot d'alimentation pour éviter des pertes.

3. <u>La précompression :</u>

La précompression permet de chasser l'air inter-particulaire réduisant les risques de clivage. Le réarrangement des poudres étant ainsi amorcé avant l'étape de compression principale, on obtient des comprimés avec une plus grande dureté. Cette phase assure la consolidation initiale du comprimé et prévient des phénomènes de décalottage.

4. La compression :

Le poinçon supérieur descend jusqu'à arriver au niveau de la matrice, où sont confinés les grains. La distance séparant les deux poinçons diminue, soit par le mouvement du poinçon supérieur seul (comme dans les presses alternatives), soit par le mouvement des deux poinçons (comme dans les presses rotatives). La porosité du contenu de la matrice est progressivement réduite et les particules se rapprochent de plus en plus les unes des autres. Ce processus est facilité par la fragmentation et/ou la déformation des particules. Une fois que les grains sont suffisamment rapprochés les uns des autres, des forces inter-particulaires provoquent l'agrégation des particules individuelles, formant un comprimé. L'amplitude de la force est régie par la variation de la hauteur de la chambre de compression. Par conséquent, les particules se lient entre elles sous l'influence d'une force de compression permettant une cohésion de la matière.

5. L'éjection :

Les deux poinçons s'élèvent, le poinçon supérieur revient à sa position initiale et le poinçon inférieur entraîne l'éjection du comprimé. Lors de cette phase du procédé de fabrication des comprimés une lubrification inadéquate peut entrainer un phénomène de grippage et endommager les matrices ainsi que les poinçons inférieurs lors de la remontée.

I - B - 2 Equipements

Il existe deux types de machines à comprimer, la presse alternative et la presse à comprimer rotative largement utilisée en production. (Gad, 2007)

I - B - 2 - a Machines alternatives

Sur une machine à comprimer alternative la compression s'effectue grâce à l'abaissement du poinçon supérieur. Il en résulte un gradient de compression non uniforme de haut en bas. Les presses alternatives disposent d'une seule station de compression, leur cadence de compression est d'environ 1500 à 6000 comprimés par heure.

I - B - 2 - b Machines rotatives

Sur une machine à comprimer rotative la compression a lieu grâce à la descente du poinçon supérieur en simultané avec la montée du poinçon inférieur. Le gradient de compression est donc uniforme de haut en bas et de bas en haut. Contrairement aux presses alternatives, les presses rotatives ont la possibilité de disposer d'un galet de précompression.

Sur une machine à comprimer rotative le lit de poudre (ou de grains) préalablement pré-comprimé, subit une deuxième force de compression grâce aux galets de compression

supérieur et inférieur. Les machines à comprimer rotatives sont plus récentes que les alternatives et majoritairement employées en production pharmaceutique grâce à leur cadence élevée. En effet, elles sont capables de produire plus de 1 000 000 comprimés par heure. Cela est dû en partie au fait qu'elles présentent plusieurs stations de compression. (Fette, 2019)

I - B - 3 Caractérisation de comprimés non enrobés

Cette partie présente les tests à réaliser sur des comprimés répondant aux caractéristiques voulus dans le cadre de cette étude, c'est-à-dire des comprimés non enrobés de masse supérieure à 250 mg et de teneur inférieure à 25% en proportion massique de substance active. Les tests réalisés sont le test d'uniformité de masse, de résistance à la rupture et le test de dissolution. Ceux-ci permettent une première estimation des variations des propriétés d'usage inhérentes au choix du procédé de granulation humide employé.

I - B - 3 - a Uniformité des préparations unidoses (2.9.40)

En pratique pour des comprimés non enrobés ayant une quantité de PA inférieure à 25mg ou 25%, un test d'uniformité de teneur doit être réalisé. Dans notre cas le comprimé contient 10mg de principe actif pour une masse théorique de 300mg soit 3.33%. D'après la Pharmacopée Européenne, cet essai s'exécute à l'aide de 10 unités. Celui-ci est satisfaisant si sur 10 unités, 1 unité au plus se situe en dehors des limites : 85% - 115% (zone acceptable) et si elle ne se situe pas en dehors de la limite : 75% - 125%. Dans le cas contraire, ce test est à refaire avec 20 unités supplémentaires. (EDQM, 2016)

I - B - 3 - b Uniformité de masse (2.9.5)

Cet essai s'effectue sur un échantillon de 20 unités. Ce contrôle se fait à des intervalles réguliers au cours de la production à l'aide d'une balance de précision. Chaque comprimé doit contenir la dose thérapeutique souhaitée, pour cela des normes absolues de masse minimale et maximale sont évaluées lors de la validation du procédé. Selon le tableau de la Pharmacopée Européenne ci-dessous, la masse d'au maximum 2 unités parmi les 20 peut s'écarter de 5% par rapport à la masse cible. Aucune unité ne doit s'écarter de plus du double de cet écart autorisé. (EDQM, 2016)

Tableau 1 : Uniformité de masse selon la Pharmacopée Européenne (2.9.5) (EDQM, 2016)

Comprimé non enrobé	*Masse moyenne ($\bar{M}$)*	*Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)*
Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)	$\bar{M}$ ≤ 80mg	10
	80 mg < $\bar{M}$ < 250mg	7,5
	$\bar{M}$ ≥ 250mg	5

Dans les essais nous produirons des comprimés de masse théorique fixée à 300mg, l'écart limite est donc tel que la masse moyenne doit être de 300 ± 15mg. Tout comprimé produit ne respectant pas cette norme sera écarté du projet.

I - B - 3 - c Friabilité (2.9.7)

On doit s'assurer que les comprimés résistent à l'abrasion et aux chocs qu'ils subiront durant l'enrobage et au conditionnement. Ce test figure dans la Pharmacopée Européenne et consiste à disposer 10 comprimés d'une masse au moins égale à 0,65g ou 20 comprimés si leur masse est inférieure à 0,65g. Ils doivent être tamisés et dépoussiérés avant d'être placés dans un tambour. Celui-ci réalise 100 rotations à 25 rpm. Le pourcentage de perte ne doit pas excéder 1%. Si l'essai n'est pas satisfaisant, il est indispensable de le répéter une seconde fois. Ce test n'a pas été réalisé dans cette étude mais pourrait apporter de nouveaux éléments sur l'évolution des caractéristiques des comprimés en fonction du choix de procédé de granulation humide. (EDQM, 2016)

I - B - 3 - d Résistance à la rupture (2.9.8)

Ce contrôle régulier est réalisé à l'aide d'un duromètre. Chaque comprimé doit être à la bonne dureté pour assurer une dissolution du principe actif dans le corps humain mais aussi résister aux étapes suivantes de fabrication. Décrit dans la Pharmacopée Européenne, ce test s'effectue sur 10 unités. La force entraînant la rupture du comprimé est à relever pour chaque comprimé. Il n'existe pas de valeur de référence dans la pharmacopée ; les résultats dépendent de la formulation. Cependant, lors de la demande d'AMM, la valeur de dureté pour la spécialité pharmaceutique développée sera fixée dans le dossier d'AMM. (EDQM, 2016)

I - B - 3 - e Désagrégation (2.9.1)

Au début d'une campagne de production on vérifie que la désagrégation du comprimé s'effectue dans un temps imparti pour un milieu donné afin de s'assurer que la vitesse d'absorption sera atteinte pour respecter les conditions pharmacocinétiques. D'après la Pharmacopée Européenne, ce test se réalise soit sur un appareil pouvant contenir 6 unités (Ø ≤ 18 mm), soit sur appareil de 3 portes tubes pour un diamètre de comprimés excédant 18 mm. Pour les comprimés à libération immédiate, la désagrégation doit s'achever en moins de 15 minutes. Toutefois, si 1 ou 2 des unités ne sont pas désagrégées, l'essai est à répéter sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées en moins de 15 minutes. (EDQM, 2016)

I - B - 3 - f Dissolution (2.9.3)

Les formes pharmaceutiques solides orales sur le marché doivent répondre à des exigences de temps de dissolution. La solubilité du principe actif dans le tractus digestif doit être assurée afin de permettre son absorption aux niveaux des barrières biologiques que représente le tissu gastrique et entérique. Il existe plusieurs types de formulation permettant différents profils de libération du principe actif au sein du tractus digestif du patient. Le profil de libération à adopter dépend de la concentration systémique recherchée pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, ainsi que des propriétés physico-chimiques du principe actif. Il existe plusieurs formes galéniques destinées à l'administration par voie entérale. Selon le profil de libération souhaité, la formulation ainsi que la forme galénique seront déterminées au cours de la phase de développement.

L'objectif d'une forme pharmaceutique passant par voie entérique est d'avoir une cinétique de dissolution et d'absorption suffisante pour permettre au principe actif d'atteindre sa cible. La formulation du médicament doit permettre une dissolution efficace tout en protégeant le principe actif jusqu'à son site d'absorption. Deux milieux se distinguent au sein du tractus digestif, l'estomac et les intestins. Chacun de ces milieux possède la capacité de produire de nombreuses enzymes ainsi que du mucus participant à la digestion des aliments et la protection des tissus contre les agressions physiques ou chimiques. Les liquides biologiques présents au niveau du tractus sont appelés sucs, et sont composés de plusieurs constituants. (Lechat, 2006)

1. Les sucs gastriques

Les principaux constituants des sucs gastriques participent à la digestion et varient selon l'âge et l'espèce. On retrouve principalement :

- L'acide gastrique : constitué essentiellement d'acide chlorhydrique de concentration variable selon l'activité des pompes H^+/K^+/ATPase.
- La pepsine : peptidase capable de couper des chaînes protéiques en peptides ou en acides aminés.
- La lipase gastrique : estérase agissant sur les liaisons esters des triglycérides.
- Mucus gastrique contenant des bicarbonates protégeant la paroi gastrique de l'acidité.

2. Les sucs pancréatiques et intestinaux

Un ensemble d'enzymes ayant des rôles spécifiques dans la digestion sont produites au niveau du pancréas et des entérocytes. La mucine a des propriétés gélifiantes et viscoélastiques et constitue le principal composant du mucus. Les entérocytes sont protégés par une barrière physique constituée d'un gel adhérant à la muqueuse et hydrophobe, ainsi que d'un gel hydrosoluble en surface.

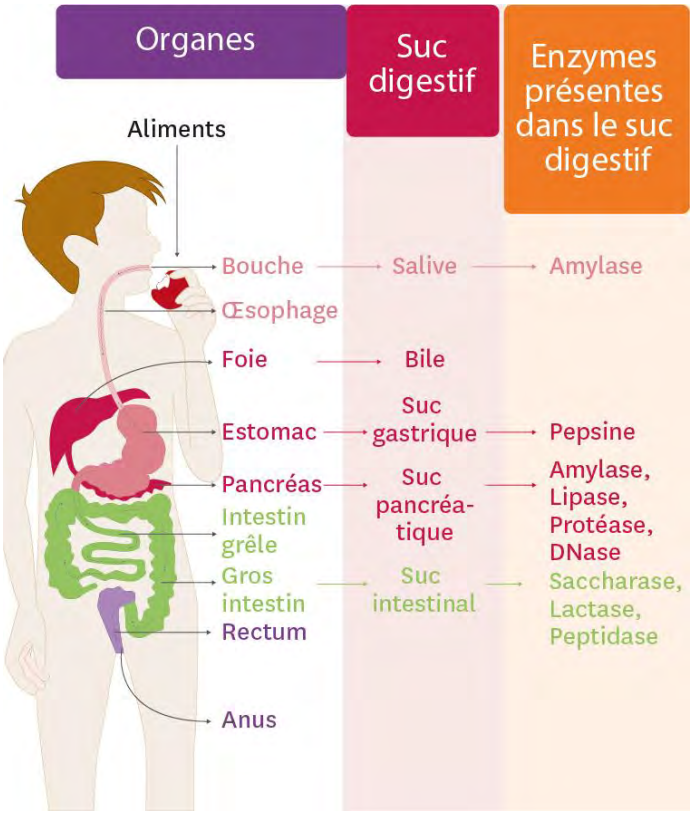


Figure 12 : Représentation du processus de digestion, un milieu complexe à mimer dans les tests de dissolution. (Hardouin, 2019)

Les formes solides doivent être capables de se désagréger afin de faciliter la solubilisation du principe actif et son passage systémique. Pour cela, des essais de dissolution sont menés lors du développement d'un nouveau médicament. Ils doivent répondre à des spécifications précises, autant sur l'appareillage que sur les conditions opératoires afin d'être validés par les autorités compétentes lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Plusieurs milieux de dissolution sont proposés afin de mimer le comportement de la voie entérique en contrôlant le pH et l'ajout de tensioactifs.

Selon la Pharmacopée Européenne, le test de dissolution est satisfaisant lorsque pour chacun des 6 comprimés testés, la teneur en PA dissoute (Q dans le tableau 2) est supérieure ou égale à 80% et que cette valeur est atteinte en 45 min ou moins. (EDQM, 2016)

Tableau 2 : Critères d'acceptation du test de dissolution pour les comprimés à libération immédiate (EDQM, 2016)

Etapes du test de dissolution	*Nombre de Cp testés*	*Critères d'acceptation (Q : Quantité de PA passée en solution)*
E1	6	Pour chaque comprimé, pas moins de Q + 5%
E2	6	Moyenne des 12 comprimés (E1+E2) Q Aucune unité n'a moins de Q – 15%
E3	12	Moyenne des 24 comprimés (E1 + E2 +E3) Q Pas plus de 2 comprimés ayant moins de Q – 15% Aucune unité n'a moins de Q – 25%

Au cours de cette étude le test de dissolution permettra d'évaluer l'impact du choix de procédé de granulation sur le profil de libération.

II LA PRODUCTION EN CONTINU DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

II - A Définition et principes d'ingénierie

II - A - 1 Définition et historique

En génie chimique, les procédés de fabrication peuvent être classés de différentes manières, l'une est basée sur l'introduction et l'élimination des matières dans un équipement. Spécifiquement, on distingue :

- **Fabrication par lots** (ou par *batch*) : Tous les matériaux sont chargés avant le début de l'opération et déchargés à la fin du traitement (exemple : une granulation par fusion en lit d'air fluidisé).
- **Fabrication en semi-lots** (ou semi-*batch*) : Certaines matières peuvent être ajoutées en continu pendant le procédé et déchargées à la fin (exemple : l'ajout de solution liante au cours d'un procédé de granulation humide).
- **Fabrication en continu** : Le matériau est simultanément chargé et déchargé au cours du procédé de fabrication (exemple : la granulation à travers une extrudeuse à bi-vis corotatives).
- **Fabrication quasi-continue** : Les matières sont traitées par lots, mais enlevées à des intervalles définis pour obtenir une quantité du produit voulue (exemple : industries agro-alimentaires notamment l'huile d'olive).
- **Fabrication semi-continue** : Comme pour la fabrication en continu mais pour une période de temps définie (exemple : les cultures semi-continues en biotechnologie)

Ainsi, la fabrication en continu est une méthode de fabrication de produits et de transformation de matériaux sans interruption avec une alimentation et une évacuation constante de matières. Contrairement à la fabrication par lots, les matières sont constamment en mouvement, subissant des transformations physiques et/ou chimiques. Elles peuvent notamment être soumises à un traitement mécanique ou thermique.

Le concept de traitement continu n'est pas nouveau. Il a été largement utilisé dans toute l'industrie, y compris dans l'industrie du pétrole, de la production de produits chimiques, d'engrais, de papiers et d'aliments. L'un des premiers procédés continus concerne l'industrie papetière avec la machine à papier brevetée en 1799 par Henry Fourdrinier. Bien qu'elle ne soit pas utilisée sur une large base, la fabrication continue n'est pas nouvelle dans le secteur des produits pharmaceutiques. Certains procédés de fabrication de produits pharmaceutiques fonctionnent sans interruption depuis des quelques années, on peut citer quelques exemples :

- La spécialité pharmaceutique Pentasa® (mésalazine ou 5-ASA) du laboratoire *Ferring Pharmaceuticals* qui a déposé en 2004 un brevet sur un procédé de fabrication utilisant l'extrusion pour réaliser l'étape de granulation humide.
- La spécialité pharmaceutique Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) du laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* approuvée par la *FDA* en 2015.
- Prezista® (darunavir) du laboratoire Janssen approuvée par l'*EMA* en 2017.

De plus, de nombreuses opérations unitaires pharmaceutiques, telles que le compactage, la compression et l'extrusion sont des étapes de procédé intrinsèquement continues. Cependant, comme l'analyse en continu des produits n'était pas intégrée dans ces procédés par le passé, l'industrie pharmaceutique a continué d'exploiter par lots afin de s'assurer d'une traçabilité et d'une maîtrise de ses procédés de fabrication.

Sur le plan académique, la fabrication continue de produits pharmaceutiques est étudiée depuis plusieurs décennies. Au début des années 1990, Fernando J. Muzzio à l'Université Rutgers a lancé le premier programme de recherche pour la fabrication continue de produits pharmaceutiques (International society for pharmaceutical engineering, 2019). En outre, Hans Leuenberger, Professeur émérite de l'Université de Bâle, a très tôt souligné les avantages de ce mode de fabrication dans les industries du médicament (Leuenberger H. , 2001). Depuis, d'importants efforts ont été déployés dans ce domaine et plusieurs programmes de recherche ciblés sont actuellement en cours. Par exemple, le centre Novartis-MIT pour la fabrication en continu aux USA se concentre sur la fabrication de principes actifs et à l'intégration de la synthèse de médicaments dans une chaîne de production en continu. (Kleinebudde & al, 2017)

II - A - 2 Principes d'ingénierie

II - A - 2 - a Définition de l'opération unitaire

Les chaînes de fabrication en continu peuvent être décrites, modélisées et contrôlées selon des principes bien établis dans le génie chimique et le génie des procédés. Par exemple, le concept d'opération unitaire peut être utilisé pour décrire des usines chimiques fabricant en continu et peut donc également être appliqué à la fabrication pharmaceutique. En général, une opération unitaire est une étape de traitement clairement définie, au cours de laquelle une transformation spécifique est effectuée. Les opérations unitaires peuvent être catégorisées en fonction de :

- **Leurs effets physico-chimiques** : modifications physiques, chimiques ou biochimiques d'un matériau.
- **Les états de la matière** : solide, liquide, gaz, supercritique ou plasma. Les procédés de fabrication pharmaceutique comprennent l'ensemble des états (à l'exception du plasma), souvent avec la présence de plusieurs phases.
- **Les modes de contact entre les flux (cas des milieux polyphasiques)** : ils sont déterminants pour l'efficacité des opérations de séparation et de transferts d'énergie ou de matière. Il existe 3 types de mise en contact des flux entrant dans un réacteur : à co-courant, à contre-courant et à courants croisés. Chacun de ces modes présentent un intérêt dans l'ensemble des secteurs industriels à travers une efficacité de l'opération, une compacité de l'équipement, et un dimensionnement à définir selon les ressources pour l'installation et les besoins de l'exploitant.
- **Les modes de fonctionnement** : discontinu, continu ou semi-continu. Il faut noter que les systèmes fonctionnant en continu sont typiquement non homogènes sur le plan spatial puisque la matière va subir une transformation au cours de son cheminement dans l'équipement comme nous le verrons dans cette étude.

II - A - 2 - b La modélisation des procédés

Les modèles de procédés sont généralement fondés sur des équations d'équilibre basées sur la conservation de la masse, de l'énergie, des charges et de la quantité de mouvement. Chaque équation d'équilibre a la structure suivante :

$$\boldsymbol{Entrees + Generation = Sorties + Accumulation}$$

Ces équations d'équilibre doivent être écrites pour un volume de contrôle donné. Si les variables de procédé telles que la concentration ou la température dans le système sont homogènes il convient d'utiliser des bilans intégraux. Généralement, il s'agit d'équations différentielles ordinaires relativement simples à résoudre. En revanche, si les variables du procédé changent de manière significative au sein d'un système, des bilans différentiels contenant des dérivées partielles seront alors nécessaires pour résoudre l'équation, le problème est alors plus complexe à modéliser.

A partir de ces équations d'équilibre des lois de transport de la matière, de la chaleur et de la quantité de mouvement connues respectivement comme étant les lois de Fick, de

Fourier et de Newton ont été établies pour modéliser des effets chimiques et physiques. Ces lois permettent aujourd'hui d'établir des modèles plus performants pour prédire les comportements de systèmes dynamiques. (Kleinebudde & al, 2017)

II - A - 2 - c La modélisation et les technologies analytiques des procédés (*PAT*)

Le contrôle du procédé est un élément essentiel de la gestion de la qualité. En général, elle repose sur deux composantes principales :

- L'utilisation de capteurs appropriés
- L'élaboration d'algorithmes de contrôle adaptés

Ces deux aspects sont loin d'être négligeables et des recherches importantes sont nécessaires pour mettre au point de nouvelles approches. La fabrication pharmaceutique a ses propres complexités du fait d'un temps de latence important entre l'étape initiale de fabrication et l'étape finale du procédé. Par exemple, dans un procédé continu pour une forme galénique solide, la poudre sèche peut être alimentée, mélangée, granulée par voie humide, séchée et comprimée, avec un temps de séjour moyen de l'ordre de quelques heures. Ceci ne permet pas d'employer des contrôleurs par rétroaction qui mesurent les propriétés finales (masse, épaisseur et dureté des comprimés) et les paramètres de contrôle au début du procédé (débit d'alimentation). Une action de régulation plus rapide est nécessairement basée sur des modèles qui permettent de prédire la dynamique du processus.

De nos jours, il n'existe pas de capteur permettant de mesurer avec précision de faibles débits d'un flux de poudre solide, or les principes actifs ont souvent une très faible concentration pouvant aller jusqu'à l'ordre de quelques microgrammes pour des comprimés de plusieurs dizaines de grammes (soit de l'ordre de 0,1%), pour lesquels il n'existe aucune technologie de capteur en ligne avec une sensibilité suffisante. Des améliorations majeures en termes de robustesse, de fiabilité, de développement de modèles, d'étalonnage, de facilité d'utilisation, d'encrassement et de coûts doivent donc être apportées, créant ainsi de grandes opportunités commerciales et de recherche pour les entreprises et les universités. (Kleinebudde & al, 2017)

II - B Exemples de technologies de fabrication en continu

II - B - 1 Le système ConsiGma™ de l'entreprise GEA

Plusieurs fournisseurs de systèmes ont développé des lignes de fabrication en continu certifiées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Le système ConsiGma™ de l'entreprise GEA est l'une des approches permettant d'intégrer plusieurs opérations unitaires continues dans une ligne de fabrication. Il s'agit d'une unité compacte de production de comprimés intégrant une granulation humide continue par extrusion, un séchage semi-continu dans un lit fluidisé segmenté et une compression avec des systèmes de surveillance en ligne à la pointe de la technologie. (GEA, s.d.)

Figure 13 : Photo d'une installation ConsiGma™ de l'entreprise GEA (GEA, s.d.)

II - B - 2 Le système MODCOS™ et le TwinPro™ de l'entreprise GLATT

L'équipementier reconnu GLATT a introduit le système MODCOS™ qui est un module de chambre à ailettes rotatives pour convertir le système de séchage par lots « GPCG », pour *Glatt-Powder-Coater-Granulator*, en un système de séchage à lit fluidisé continu. En combinant le GPCG avec des technologies d'analyse de procédé (PAT) et un système de granulation en continu, le système MODCOS™ rend ainsi possible une granulation humide en continu. Cette capacité de modulation des équipements permet ainsi à l'industriel de pouvoir évoluer vers des solutions de fabrication en continu à moindre coût. (GLATT, s.d.)

Figure 14 : Exemple d'installation équipée du module MODCOS™ pour une production à petite échelle (GLATT, s.d.)

GLATT a également présenté lors du salon de l'ACHEMA en 2018 à Francfort une nouvelle technologie avec le TwinPro™. Cet équipement permet de combiner deux processus par lots en un seul équipement, la granulation à haut taux de cisaillement et le séchage en lit fluidisé. Certains aspects critiques comme le transfert du produit et le tamisage humide sont éliminés et le temps du traitement est grandement diminué. L'industriel gagne ainsi en productivité ainsi qu'en rendement lors de l'étape de granulation. Lauréat du Prix de l'Innovation au salon dans la catégorie des technologies pharmaceutique, le TwinPro™ marque cet engouement du secteur pharmaceutique à évoluer vers des chaines de production en continu. Cet exemple illustre également la capacité des nouvelles technologies à pouvoir assurer une dynamique du procédé régulée finement pour ainsi satisfaire une qualité finale du produit en limitant l'intervention humaine. (GLATT, s.d.)

Figure 15 : Le TwinPro™ de GLATT (GLATT, s.d.)

II - B - 2 - a Le développement de formes orales avec le R&D Xelum™ de Bosch

Bosch est une autre entreprise d'équipement allemande développant des systèmes de fabrication continue avec la coopération avec du RCPE. L'appareil de R&D Xelum™ de l'entreprise offre un temps de développement réduit grâce à sa production continue. Contrairement au flux massique continu, la R&D Xelum™ dose les excipients et les principes actifs sous forme de masse discrète, permettant ainsi aux clients de doser même les plus petites quantités de principes actifs parfois inférieures à 1% de la formule. (BOSCH, s.d.)

Figure 16 : Photo de l'installation R&D Xelum™ (BOSCH, s.d.)

II - B - 3 Les industries pharmaceutiques dans le développement de procédés

Plusieurs sociétés pharmaceutiques ont lancé d'importants programmes de fabrication continue tels que Novartis, Pfizer récemment en collaboration avec GEA, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Bayer, UCB et de nombreux autres. En 2015, la FDA approuvait une usine de fabrication en continu par Vertex aux Etats-Unis pour produire l'Orkambi®, un médicament traitant la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. En 2016, une autre chaîne de fabrication du laboratoire Jannsen à Porto Rico visant à produire le Darunavir, un médicament pour traiter les infections au VIH, a également reçu l'approbation des autorités. Au moment de la rédaction de cette thèse d'autres approbations sont en cours, non seulement aux États-Unis, mais aussi en Europe et dans d'autres régions du monde. (Kleinebudde & al, 2017)

II - C Les avantages de la fabrication en continu

II - C - 1 Une flexibilité

La flexibilité de ce mode permet à de nouveaux procédés d'être développés plus rapidement en utilisant des chaînes de fabrication continues existantes. En adaptant les paramètres du procédé et en respectant les conditions de nettoyages ce mode peut permettre à des chaînes de fabrication multi-produits d'être opérationnelles plus rapidement et ainsi gagner en productivité. De plus, la réduction du temps de fabrication permet une augmentation de la capacité d'intervention de l'industrie en cas d'urgence, la quantité de médicaments produite peut ainsi être augmentée ou diminuée selon les besoins. En cas de pandémie par exemple, il est possible de répondre à une demande ponctuelle importante du marché, ce que les technologies de fabrication par lots peinent à réaliser aujourd'hui. Si l'industriel ne dispose pas suffisamment de ressources financières pour évoluer totalement vers ce mode de production, l'introduction d'équipements permettant une fabrication en continu pour un certain nombre d'étapes pourra lui apporter une flexibilité supplémentaire dans sa chaîne de production. On peut imaginer un site sur lequel les étapes de mélange, de granulation et de compression peuvent être effectués en continu tandis que l'opération d'enrobage est toujours réalisée en mode *batch*. Dans ce cas l'industriel gagne en flexibilité sur les premières étapes de sa chaîne ce qui lui assure une productivité meilleure, l'idéal étant d'éliminer les goulots d'étranglement de la chaîne. (Plumb, 2005)

II - C - 2 Les effets sur la chaîne logistique

L'un des principaux avantages de ce mode de fabrication est d'accélérer la chaîne d'approvisionnement. Les chaînes actuelles peuvent voir leur durée s'étendre parfois sur plusieurs mois. Par exemple, si l'on prend une entreprise A qui effectue plusieurs étapes de synthèse mais ne dispose pas des équipements adéquats pour les étapes suivantes faute d'espace suffisant et de moyens pour investir sur de nouveaux équipements dédiés uniquement à ce produit. L'entreprise A préfèrera alors sous-traiter les étapes suivantes à 2 autres entreprises B et C, ce qui lui reviendra moins cher mais augmentera le temps de production. Une fois le produit synthétisé celui-ci sera réexpédié à l'entreprise A d'origine, où le produit pharmaceutique est alors mis en forme. En optant pour une fabrication en continu l'entreprise A pourrait augmenter sa capacité de production en réduisant son temps de fabrication et ainsi accélérer l'approvisionnement de l'entreprise B en produits intermédiaires.

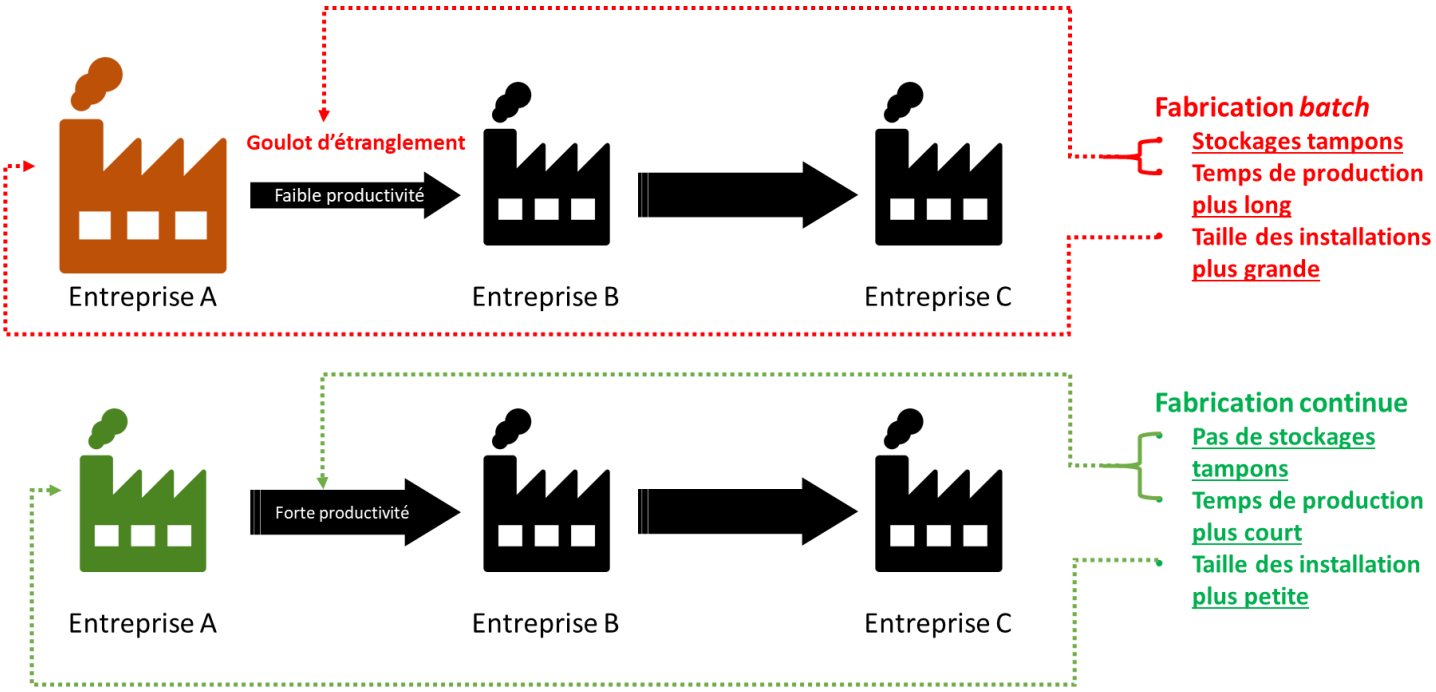


Figure 17 : Schéma de chaînes logistiques pour la production d'un principe actif

De plus, de longues chaînes d'approvisionnement compliquent les étapes du développement clinique. Par exemple, le passage de la phase 2 à la phase 3 exige une quantité considérable de médicaments. Pour éviter des retards importants, la décision d'investir dans la phase 3 doit être prise bien avant que les résultats de la phase 2 soient disponibles. De mauvais choix à cet égard peuvent entraîner des pertes importantes causées par des investissements dans des équipements ou par une entrée sur le marché trop tardive et induire des pertes de revenus. Les usines de fabrication en continu de bout en bout peuvent améliorer

considérablement cette situation et réduire les coûts de stockage et l'expédition de produits intermédiaires.

II - C - 3 Une transposition industrielle facilitée

Bien qu'il y ait des produits comme le Doliprane® qui nécessitent un volume de marché de plusieurs tonnes par an, un approvisionnement annuel de quelques centaines de kilogrammes de principes actifs est généralement suffisant. Ainsi, les lignes de fabrication en continu peuvent être conçues dans une plage de quelques grammes à plusieurs kilogrammes par heure en cadence de production pour les principes actifs. Le débit traité est en général plus élevé lors des étapes de mise en forme car les différents excipients sont à ajouter. Dans certains cas, le temps de développement pour le changement d'échelle des procédés voir complètement éliminé. Par exemple, si nous envisageons qu'une extrudeuse peut produire par fusion quelques kilogrammes de granulés par heure, il est alors possible en l'utilisant pendant un mois d'obtenir quelques milliers de kilogrammes de granulés ce qui pourrait suffire à satisfaire la demande mondiale annuelle. Ainsi, la même extrudeuse peut être utilisée dans les phases de développement et de fabrication industrielle, ce qui rend superflue la mise à l'échelle complexe et délicate et élimine l'une des principales sources de retards et de lots hors spécifications (*OOS*[12]). Il en va de même pour tous les systèmes qui sont difficiles à mettre à l'échelle, tels que les bioréacteurs, les procédés de bioséparation et les mélangeurs de poudres ou les systèmes à lit fluidisé. En éliminant la mise à l'échelle qui pourrait devenir un goulot d'étranglement important sur le marché du produit, la fabrication en continu permet d'avoir des procédés de fabrication plus agiles qui peuvent s'adapter rapidement aux changements de la demande et augmenter le volume de production sans problèmes liés à la mise à l'échelle et qui nécessitent des thérapies ciblées et en particulier pour le cas des médicaments innovants. (Kleinebudde & al, 2017)

II - C - 4 L'assurance qualité en temps réel

Grâce au développement des technologies d'analyse des procédés (PAT) en temps réel et à l'étude de leurs dynamiques il est aujourd'hui possible de concevoir des systèmes automatisés disposant de modèles de commandes pensés et étudiés pour être capables de pallier les perturbations que pourra rencontrer le système au cours de son fonctionnement. Si l'on considère également les récentes évolutions du *Deep Learning* dans le cadre du développement de l'intelligence artificielle, les nouvelles chaînes de fabrication sont

[12] *OOS : Out of specification*

désormais en mesure d'évaluer leur production en temps réel et d'appliquer les corrections nécessaires à leurs paramètres de procédés de fabrication afin d'assurer une qualité optimale du produit. On pourra citer par exemple les Checkmaster® de la société FETTE qui contrôlent en temps réel les masses, épaisseurs et duretés des comprimés produits par des presses rotatives et appliquent des correctifs via l'automate afin d'atteindre des consignes fixées par l'industriel tout en travaillant dans l'environnement de conception ou *design space*.

II - C - 5 La production décentralisée

Avec la réduction de taille des usines fabriquant en continu les chaînes de fabrication gagnent en mobilité territoriale. Ces chaînes peuvent être expédiées durant une période sur des secteurs donnés pour répondre à une demande et ainsi faire des économies en logistique. Pour des usages militaires, des épidémies locales ou encore au sein d'une unité spatiale la réduction d'espace qu'offre ces nouvelles chaînes de fabrication ouvre de nouvelles perspectives.

II - C - 6 La production personnalisée

La médecine personnalisée est aujourd'hui une réalité pour plusieurs thérapies mais reste complexe à adopter dans un contexte de production par lots. En admettant que le besoin médical remonterait jusqu'à la ressource, à savoir la production des médicaments, on peut imaginer, avec les systèmes automatisés de la fabrication continue, d'adapter les dosages au besoin de chaque patient. Pour appuyer ce modèle économique on constate ces dernières années une intention des institutions règlementaires encadrant les industries pharmaceutiques d'évoluer vers une traçabilité par sérialisation. Chaque boîte sortant de l'industrie serait désormais tracée pour lutter contre les marchandises de contrefaçons, qui s'agrandissent chaque année à travers le phénomène de mondialisation des échanges, ainsi que contre l'émergence des marchés en ligne de médicaments.

Aujourd'hui certaines sociétés produisent directement selon la demande des patients. On peut citer notamment la société ALK spécialisée en allergologie où des pharmaciens industriels reçoivent chaque jour des ordonnances et élaborent le planning de fabrication pour répondre à des demandes bien spécifiques. Ce type de pratique pourrait s'étendre à des productions plus importantes en termes de volume si des automates relayaient ces informations sur le besoin directement aux équipements.

II - C - 7 Une réduction de l’espace de production et des coûts

Les chaînes de fabrication en continu nécessitent moins d'espace au sol puisque l'équipement de chaque étape et le contrôle de la qualité du produit sont regroupés dans une seule unité logée dans une seule pièce avec un système air/eau et un accès commun. De plus, le stockage intermédiaire est considérablement réduit. La réduction de l'espace au sol est estimée à 80% si on compare des unités équivalentes en mode *batch* ou continu. Dans ce contexte, les coûts d'investissement peuvent être réduits jusqu'à 70%, bien que l'on puisse s'attendre à des coûts plus élevés dans le domaine de l'analyse en ligne et du contrôle des procédés. Enfin, les coûts d'exploitation peuvent être réduits : Les usines peuvent considérablement augmenter l'utilisation actuelle de l'équipement de 2 à 20 % ce qui nécessite cependant une maintenance efficiente.

II - C - 8 Les bénéfices sociétaux

Avec son faible impact sur l'environnement et en tant que source d'emplois de haute technologie, la fabrication en continu a un impact positif sur la société. De plus, elle contribue à réduire le coût des médicaments et de leur mise au point, ce qui profite au système de santé et permet potentiellement d'investir davantage dans de nouveaux produits. Ce mode de fabrication permet de mettre au point une gamme plus large de doses sans devoir procéder à des modifications importantes du procédé. Enfin, la fabrication en continu améliore la qualité des médicaments ou du moins réduit les coûts associés aux systèmes d'assurance qualité actuels. Les procédés nécessitent moins d’intervention humaine et sont plus robustes.

En résumé la fabrication en continu présente de nombreux avantages par rapport aux techniques de fabrication classiques par lots de l'industrie pharmaceutique. L'évolution de ce secteur vers ce nouveau modèle se profile avec un environnement réglementaire qui s'adapte progressivement à son développement. Le secteur académique et les industriels travaillent de concert avec les équipementiers pour favoriser cette transition. Néanmoins, d'importants défis demeurent en ce qui concerne la conception de procédés, leur contrôle et l'assurance d'une qualité en ligne. La démarche expérimentale qui va suivre vise à étudier l'impact d'un changement d'une partie d'un procédé de fabrication de forme sèche vers une production en continu.

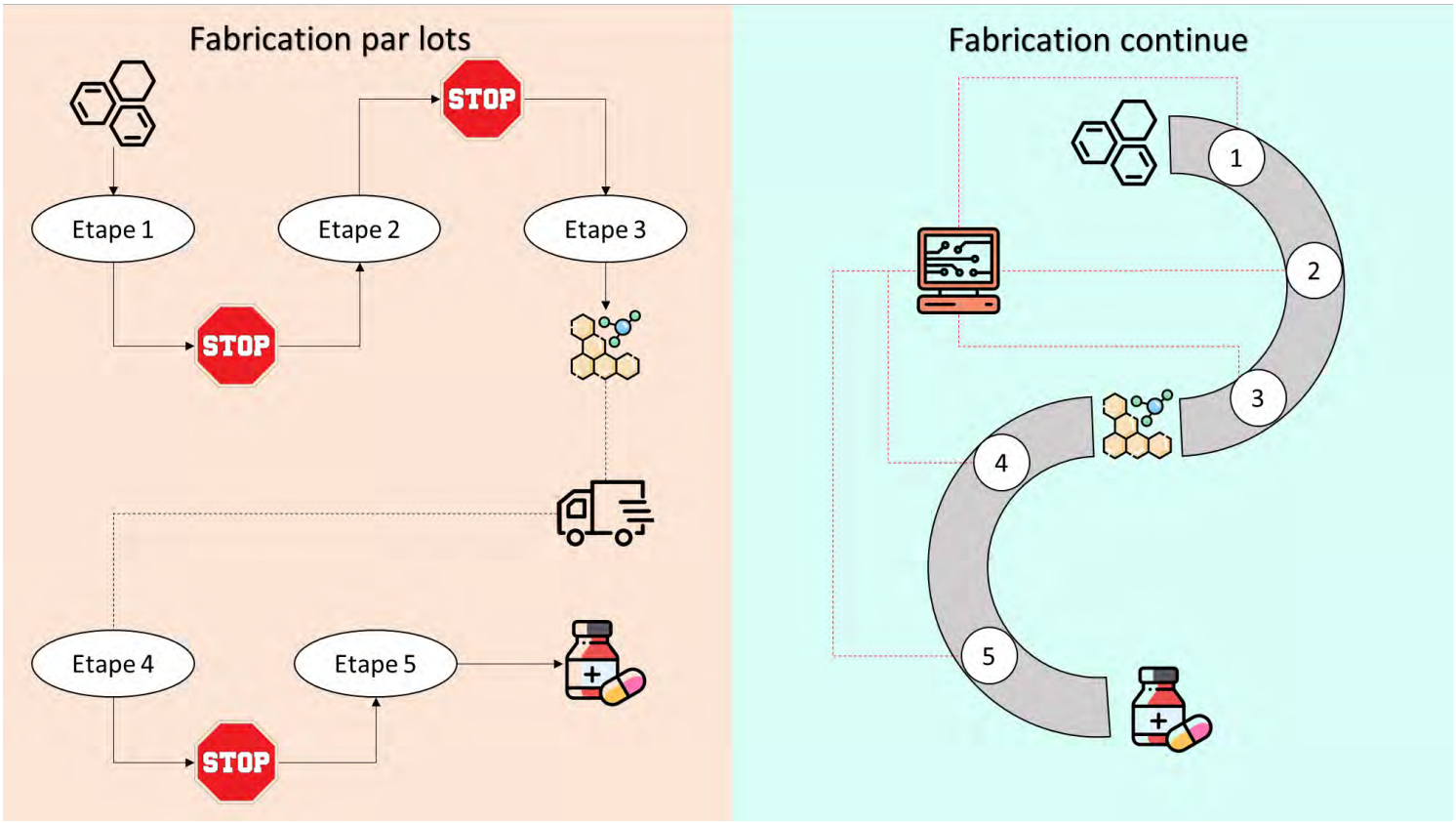


Figure 18 : Représentation schématique des 2 modes de production (à gauche par lots, à droite en continu)

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

L'étude suivante consiste à produire des comprimés non enrobés, puis d'évaluer l'impact d'un changement de procédé de granulation ainsi que de la variation de 2 paramètres opératoires, la vitesse d'agitation et le ratio de mouillage sur les profils de dissolution des comprimés.

I FORMULE ET MELANGE

I - A Formulation

Une formule a été élaborée dans le cadre de cette étude. La formule présente des similitudes avec la formulation actuelle du Xatral® 2,5mg, sa composition étant la suivante :

Tableau 3 : Composition du Xatral 2,5mg et rôles des composants (ANSM, 2012)

Composants	Rôles
Alfuzosine chlorhydrate	Substance active
Lactose monohydrate	Diluant
Cellulose microcristalline	Liant, adjuvant de lubrification et délitant
Povidone (type non précisé)	Liant
Carboxymethylamidon sodique (type A)	Désagrégeant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant

Afin d'assurer un suivi des temps de dissolution, la formulation des comprimés contient du chlorhydrate d'Alfuzosine. Cette molécule absorbe dans le domaine de l'ultraviolet à une longueur d'onde de 245nm, il sera donc possible de réaliser un suivi de la dissolution de chaque comprimé. Le principe actif a été fourni gracieusement par le Professeur MAINCENT, référent du pôle galénique à la faculté de pharmacie de Nancy. En raison de sa faible toxicité le principe actif sera manipulé sans confinement des installations à l'aide d'équipements de protection individuelle (gants, lunette de protection et masque).

Le choix de travailler avec du chlorhydrate l'Alfuzosine dans la formule est motivé par son profil d'absorption dans l'UV et du fait des similarités retrouvées entre la formulation de la forme à libération immédiate (Xatral 2,5mg) présente sur le marché et la formule employée dans les précédentes expériences menées par Loïc Ronin. La solution liante sera constituée d'eau purifiée et sera ajoutée dans des parts variables en fonction du ratio de mouillage choisi. La formule doit avoir une sensibilité aux variables opératoires. Par ailleurs on cherchera des conditions opératoires de fabrication des comprimés de manière à obtenir des comprimés présentant une dureté suffisante pour être manipulés sans altérer leur qualité. Enfin les

préparations destinées à l'*high shear* feront 50g tandis que celles pour l'extrudeuse feront 200g.

La formule retenue pour l'étude s'inspire donc de celle donnée dans le tableau 3, les excipients ont été sélectionnés parmi ceux disponibles au laboratoire et qui sont fréquemment utilisés pour ce type de formulation :

Tableau 4 : Formulation de l'étude par unité et par lot

Composant	Pourcentage massique (%)	Quantité par unité (mg)	Quantité par lot (g)
Chlorhydrate d'alfuzosine	3,3	10	1,66
Lactose monohydraté : PHARMATOSE 200M®	70	210	35
Cellulose microcristalline : AVICEL PH101®	20	60	10
Povidone	5	15	2,50
Eau purifiée	Selon le ratio L/S	Selon le ratio L/S	Selon le ratio L/S
Stéarate de Mg	1,66	5	0,83
Total	100	300	50

I - B Description des matières premières

Les matières premières composant la formulation étudiée sont présentées par ordre décroissant en proportion massique.

Le choix du **lactose monohydraté** repose sur ses propriétés d'écoulement. Pharmatose® est la marque commerciale de DFE Pharma pour les qualités de lactose monohydraté cristallin blanc pur. Le lactose est broyé mécaniquement et tamisé selon plusieurs classes granulométriques, ce qui permet aux sociétés pharmaceutiques de choisir la qualité qui correspond le mieux à leurs besoins en formulation. Le Pharmatose 200M® présente une finesse et une surface spécifique relativement importante. Ce type de lactose est généralement utilisé dans les comprimés, les capsules et la sphéronisation par extrusion. Un exemple d'une photo prise au microscope électronique est disponible à la Figure 19.

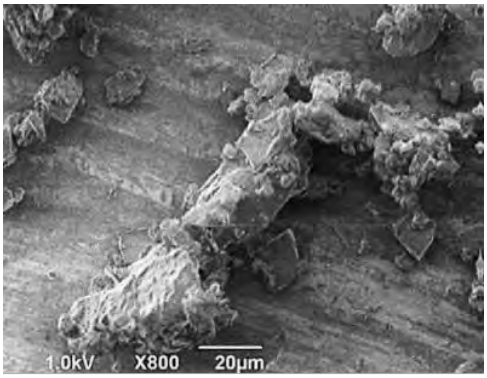


Figure 19 : Observation au MEB du Pharmatose 200M®

La **cellulose microcristalline** est choisie pour ses propriétés de délitant, de diluant, de liant, ainsi que de lubrifiant (Sheskey & al, 2017). Elle provoque l'éclatement du comprimé en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que sa structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. L'Avicel PH 101® présente une taille moyenne nominale de particule de 50 µm. (Sigma Aldrich, s.d.)

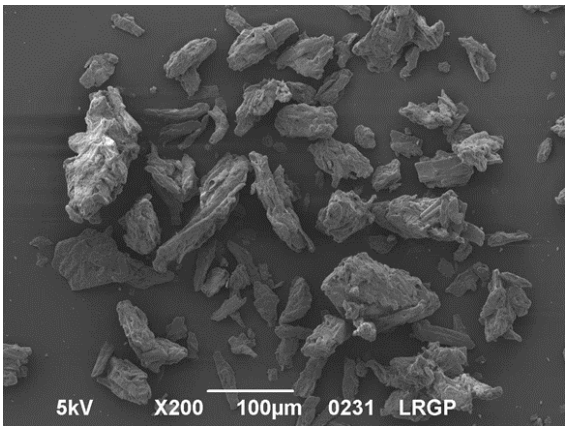


Figure 20 : Observation au MEB de l'Avicel PH101®

La **Povidone** ou polyvinylpyrrolidone est utilisée dans la production de comprimés pour ses propriétés de liant, dans notre cas elle sera ajoutée sous forme sèche dans le mélange de poudre avant granulation humide. Les propriétés adhésives, filmogènes, dispersantes et épaississantes du Kollidon 30® soluble sont utilisées dans la fabrication de comprimés, l'enrobage, la solubilisation, la stabilisation et de nombreuses autres façons. Le grade de Kollidon® choisi dépend principalement de son poids moléculaire, car il détermine la viscosité, l'effet de liaison, la capacité de complexation et la facilité avec laquelle le corps l'élimine. (BASF, 2019)

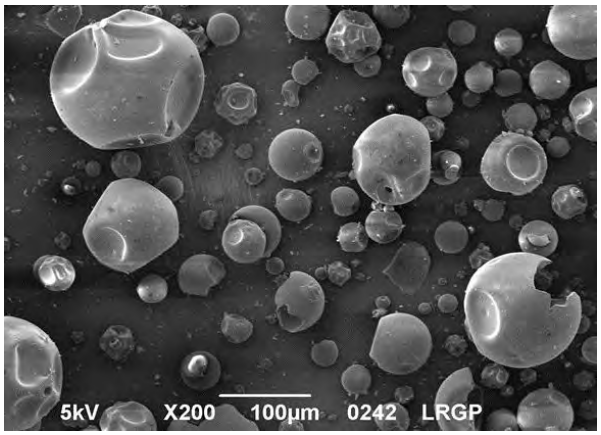


Figure 21 : Observation au MEB du Kollidon 30®

Le **chlorhydrate d'alfuzosine** est un composé comportant un noyau quinazoline à l'activité relaxante des muscles lisses. Le chlorhydrate d'alfuzosine se lie sélectivement aux α-1-adrénorécepteurs post-synaptiques et les antagonise dans le muscle lisse de la prostate, la base vésicale, le col vésical, la capsule prostatique et l'urètre prostatique, provoquant un relâchement du muscle lisse et entraînant une amélioration du débit urinaire et les symptômes d'hyperplasie prostatique bénigne (HBP). Cet agent bloque également les alpha-1-adrénorécepteurs dans le muscle lisse vasculaire périphérique, ce qui entraîne une vasodilatation et une diminution de la résistance vasculaire périphérique. Fabriqué par les laboratoires MACORS, le chlorhydrate d'alfuzosine est une poudre blanche inodore. L'observation au microscope électronique à balayage (Figure 22) montre des structures en bâtonnets. (Vidal, s.d.)

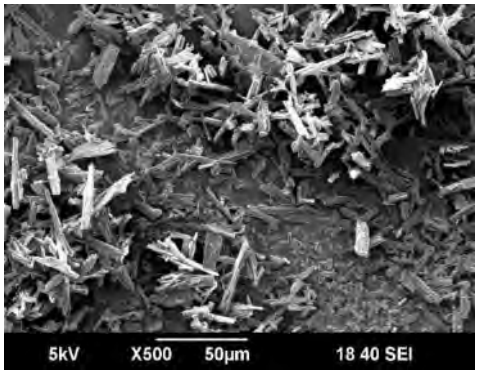


Figure 22 : Observation au MEB du chlorhydrate d'alfuzosine

Le **stéarate de magnésium** est utilisé comme lubrifiant antifriction et sera ajouté avant l'étape de compression des grains secs. Le stéarate de magnésium est le composé chimique de formule $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$. Il est constitué d'un sel contenant deux équivalents de stéarate (l'anion de l'acide stéarique) et un cation magnésium (Mg^{2+}). Le stéarate de magnésium est une poudre blanche insoluble dans l'eau. Ses applications exploitent sa propriété d'antiagglomérant, son insolubilité dans de nombreux solvants et sa faible toxicité. Il est utilisé comme agent de démoulage et comme composant ou lubrifiant dans la production de produits pharmaceutiques et cosmétiques. (Sheskey & al, 2017)

L'ensemble des caractéristiques physico-chimiques des matières premières sont disponibles dans l'annexe I.

I - C Contrôle de l'humidité

I - C - 1 Matériels et protocole opératoire

Afin de contrôler l'humidité des poudres avant mélange, un dessiccateur est employé afin de maintenir les poudres entre 20% et 30% d'humidité. Pour cela on emploie une solution saline à saturation d'acétate de potassium. L'humidité relative de l'air au-dessus de la solution saline saturée est ainsi maintenue à 21-22%. Les poudres sont stockées dans le dessiccateur au moins 24h avant mélange. Le séchage des grains produits étant réalisé à l'air ambiant, l'humidité dans le laboratoire est suivie au cours des expériences au moyen d'un thermomètre-hygromètre digital.

I - D Mélange des poudres

I - D - 1 Matériel

Le mélangeur T2F est de la marque Bachofen Willy et a été fabriqué par le groupe WAB. Ce mélangeur tridimensionnel possède un régulateur de vitesse de rotation.

I - D - 2 Protocole opératoire

Pour chaque essai, une étape préliminaire de mélange est réalisée avec le Turbula T2F pendant 15 minutes à une vitesse de 93 rpm. Cette étape est répétée avec les grains secs avant compression pour homogénéiser la répartition du stéarate de magnésium.

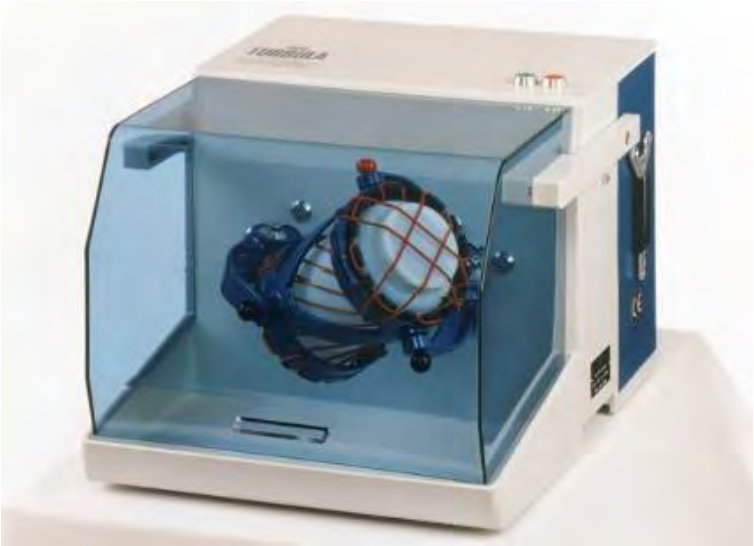


Figure 23 : Photo d'un mélangeur Turbula T2F

II PROCEDES DE GRANULATION HUMIDE

II - A Définition du plan d'expériences

L'étude réalisée porte sur la variation de 2 paramètres liés au procédé de granulation humide. Le plan d'expériences est un plan factoriel avec 2 facteurs à 3 variations soit un ensemble de 3^2 valeurs possibles, la matrice d'expérience se présente telle que :

Tableau 5 : Plan d'expériences et valeurs des paramètres du procédé de granulation humide

N° de l'expérience	Vitesse d'agitation (Tours/min)		Ratio L/S (%)
	High Shear	Extrudeuse	
1	800	75	0,2
2			0,175
3			0,15
4	1200	125	0,2
5			0,175
6			0,15
7	1400	150	0,2
8			0,175
9			0,15

Afin de respecter une randomisation des essais un tirage au sort est réalisé au moyen d'Excel au début de cette étude pour définir l'ordre de réalisation des expériences. Ainsi les expériences de production de grains à partir de l'*high shear* et de l'extrudeuse présentent des ordres différents. Cette randomisation permet de mettre en évidence des biais systématiques et de les supprimer ou alors de mettre en évidence l'influence d'une variable cachée dont il faut tenir compte.

Pour chaque essai on produit suffisamment de granulés pour fabriquer le nombre de comprimés nécessaires à la réalisation de l'ensemble des tests de caractérisation. Ainsi on produira 5 comprimés tels que : 3 comprimés pour les tests de dissolution + 1 comprimé pour le test de dureté + 1 comprimé de sécurité pour un total de 90 comprimés pour l'ensembles des conditions expérimentales testées.

II - B Procédé de granulation à haut taux de cisaillement

II - B - 1 Matériel et logiciel associé

Pour réaliser l'étape de granulation humide, un mélangeur-granulateur à haute vitesse de cisaillement est employé. Il s'agit du Mi-Pro construit par la société ProCepT, basée à Zelzate en Belgique. Le bol de granulation employé pour cette étude est en verre et d'une contenance de 0,5 L. Afin d'éviter l'adhérence aux parois du bol, une solution à base de silicones sera pulvérisée sur les parois et séchée. Cet appareil est piloté au moyen d'un logiciel, Fix32, permettant de régler différents paramètres de la machine et de les suivre en temps réel tout au long de la procédure.

Figure 24 : Montage expérimental du procédé de granulation en high shear

L'appareil est notamment équipé d'une mesure du couple sur l'arbre du mobile d'agitation, ainsi que des éléments présentés dans le Tableau 6 :

Tableau 6 : Caractéristiques géométriques du Mi-Pro 0,5 L

Bol	
Volume (L)	0,5
Hauteur (mm)	80
Diamètre (mm)	100
Agitateur	
Nombre de pales	3
Diamètre des pales (mm)	98
Hauteur par rapport au fond (mm)	5
Amplitude de vitesse (rpm)	50-3000
Émotteur	
Nombre de pales	6 en parallèle
Diamètre des pales (mm)	20
Amplitude de vitesse (rpm)	500-5000

Une pompe à piston Dosimat 765 fabriquée par la société Metrohm basée en Suisse permet l'injection d'eau purifiée (diamètre du capillaire de 400 µm) durant le procédé. Afin d'homogénéiser sa répartition dans le granulateur, le capillaire est orienté vers l'émotteur. Un étalonnage de la pompe est réalisé afin de contrôler par empotage les débits réels obtenus entre les consignes fixées de 1 à 4 ml/min. Le détail des résultats expérimentaux obtenus lors de l'étalonnage sont disponibles dans l'annexe 0.

II - B - 2 Détermination des ratios L/S optimaux

En 1979, Leuenberger *et al* ont proposé une méthode pour évaluer la quantité de liquide nécessaire au processus de granulation. Ceci est mesuré lors de l'addition continue du liquide. A partir des résultats, il est possible de définir la quantité théorique de liquide requise pour l'agglomération des poudres, et ces prédictions se situent à l'intérieur d'une fourchette considérée comme acceptable. Leuenberger *et al*, (1979) ont étudié la granulation d'une formule composée à 86% de lactose, 10% d'amidon de maïs et 4% de Povidone. Au cours de l'ajout continu de liquide, des mesures de la puissance consommée permirent d'établir la courbe présentée sur la Figure 25.

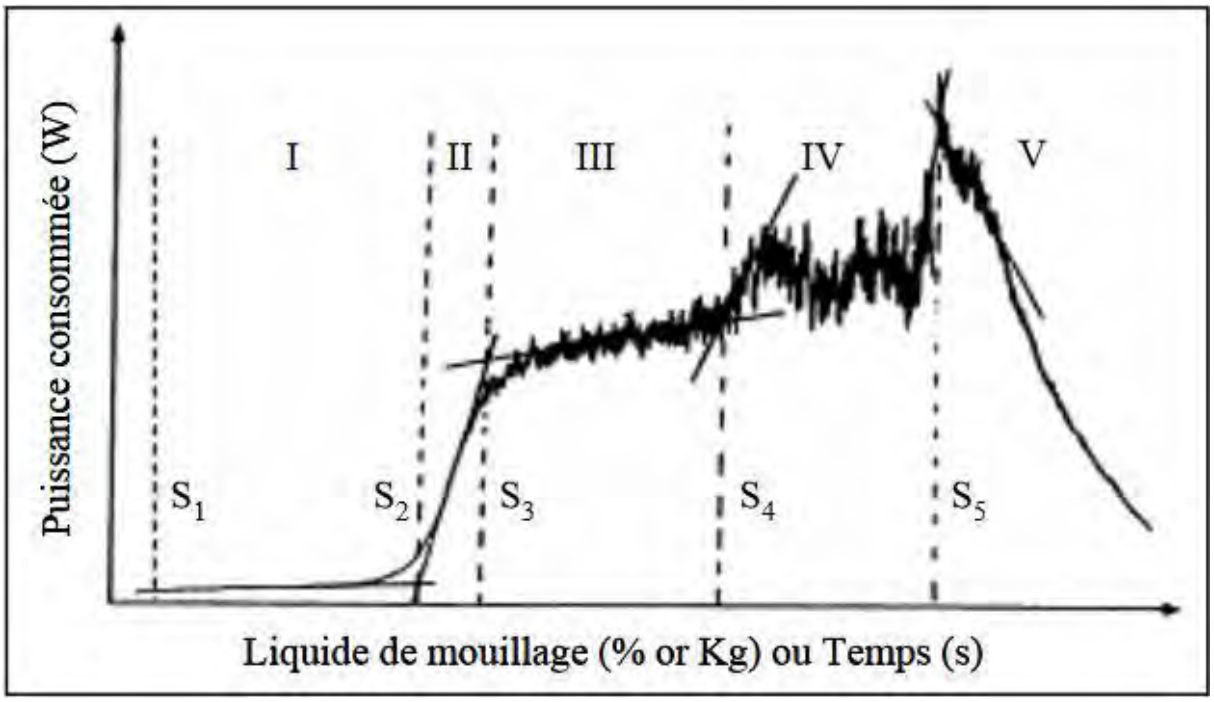


Figure 25 : Puissance électrique consommée en fonction de la quantité de liquide de mouillage ou temps (Leuenberger, Bier, & Sucker, 1979)

Il a été alors possible d'identifier 5 phases distinctes permettant de décrire le phénomène de granulation.

1. <u>Phase 1 :</u>

La puissance consommée est constante et équivalente à celle mesurée pour un mélange de poudres sèches. Les poudres étant à l'état pulvérulent, elles sont mises en contact avec une faible quantité de liquide de mouillage permettant la création des premiers ponts liquidiens. On parle de phase de nucléation.

2. Phase 2 :

La puissance consommée croît rapidement. Les grains se forment, on entre dans la phase de croissance. La fin de cette phase marque le début de l'état pendulaire.

3. Phase 3 :

On observe un plateau sur la courbe. Cette phase détermine la quantité optimale de liquide nécessaire au processus de granulation. Cette phase correspond à l'étape de consolidation et de croissance décrite par Ennis et Litster. La puissance progresse plus lentement avant d'entrer dans la phase 4. (Ennis & Litster, 2004)

4. Phase 4 :

Des agglomérats hétérogènes se forment et on constate une oscillation sur la courbe de puissance consommée avec une progression modérée du couple au cours du temps. L'ajout de liquide supplémentaire initie le phénomène de surgranulation. On observe une augmentation franche de la puissance consommée à la fin de cette phase.

5. Phase 5 :

Une diminution importante de la puissance consommée est observée. Le mélange a surgranulé, on tend vers un état de suspension de la matière, les particules étant alors en suspension dans le liquide

Grâce à cette méthode, il est possible de déterminer le ratio optimal L/S pour réaliser les expériences. L'équation reliant la puissance consommée P, au couple C et à la vitesse d'agitation du mobile N est la suivante :

P : puissance consommée

$$P = 2\pi NC$$

Avec
N : la vitesse d'agitation du mobile (s^{-1})
C : le couple agissant sur l'arbre d'agitation (Nm)

Plusieurs essais de surgranulation à plusieurs vitesses ont permis d'établir la plage de ratios L/S optimale. Pour cela, le couple mesuré sur l'arbre du mobile d'agitation principal est suivi en fonction du temps, toutefois, comme le débit d'ajout du liquide est constant, cela correspond à une courbe du couple en fonction du rapport L/S. La méthode de Leuenberger

montre que le couple observé au niveau de l'agitation est relativement stable au cours de la phase de consolidation et de croissance, avant la prise en masse des particules et l'apparition d'amas hétérogènes. En traçant l'évolution du couple mesuré on observe la courbe suivante :

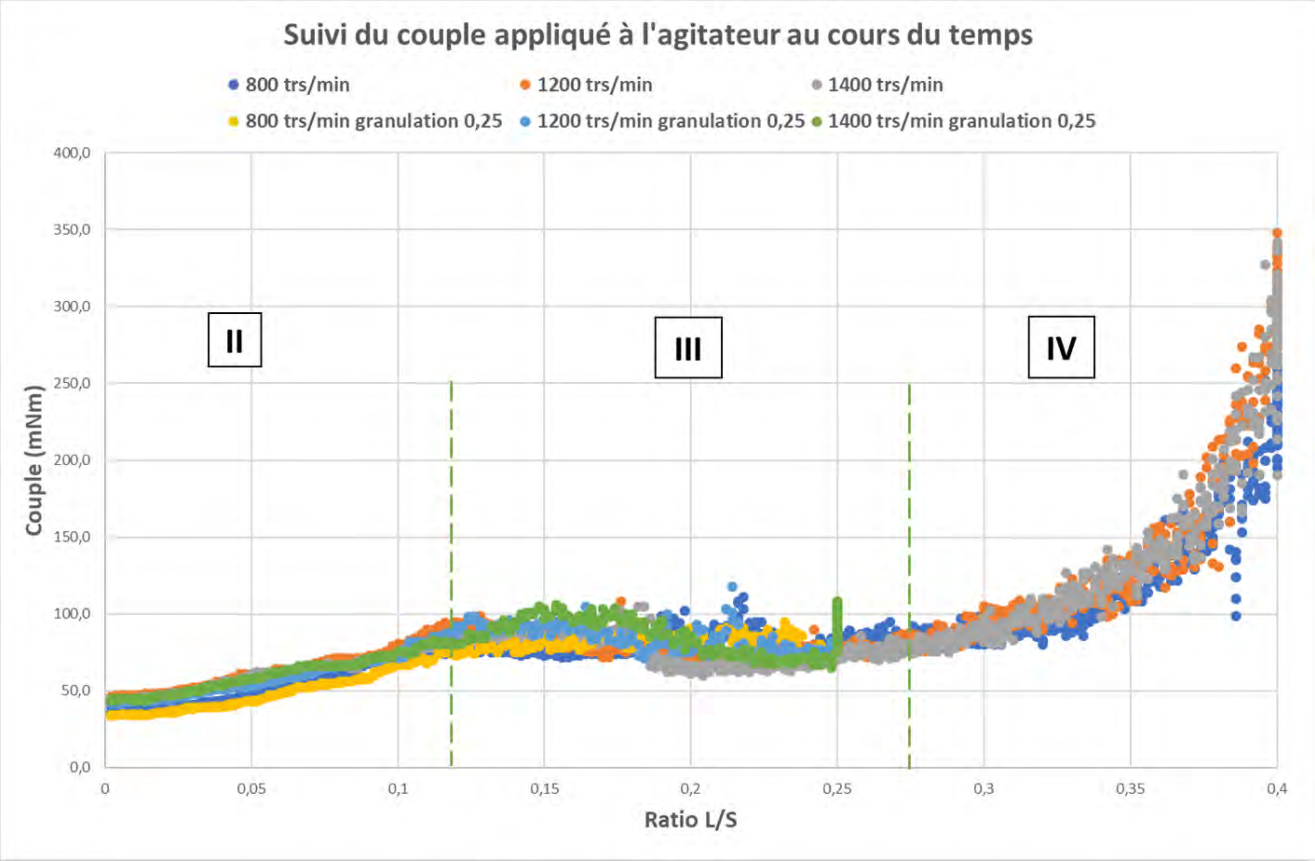


Figure 26 : Suivi du couple en fonction de l'augmentation du ratio L/S à débit constant au cours du temps

Il est alors possible de comparer les résultats obtenus aux différentes configurations de vitesses d'agitation afin de définir la plage de ratio L/S de travail. Cette gamme a été déterminée entre 0,15 et 0,25. Au cours des expériences préliminaires, plusieurs essais ont été menés pour le ratio L/S = 0,25 et en appliquant le protocole de granulation, une surgranulation a été observée quelle que soit vitesse d'agitation. La gamme de travail finale a donc été restreinte aux ratios L/S de 0,15 à 0,20. Des clichés des granulés obtenues lors des essais réalisés sont disponibles dans l'annexe IV et montre une surgranulation pour les expériences suivantes :

- L/S = 0,15 : les expériences présentent un faible taux de grains ayant surgranulé
- L/S = 0,175 : on observe une surgranulation à partir de 1200 trs/min
- L/S = 0,2 : on observe une surgranulation à partir de 1200 trs/min plus marquée
- L/S = 0,25 : dès 800 trs/min on observe une surgranulation

II - B - 3 Protocole opératoire

La réalisation des essais de granulation à fort taux de cisaillement seront effectués selon le mode opératoire suivant :

1. Placer les différentes poudres dans un dessiccateur à une atmosphère contrôlée de 20-30% d'humidité au moins 24 heures avant mélange.
2. Peser les différentes poudres (sans le stéarate de magnésium qui sera ajouté avant compression) selon la formule décrite pour obtenir un total de 50g, puis homogénéiser le mélange 15 minutes au mélangeur Turbula T2F.
3. Paramétrer le granulateur à fort taux de cisaillement via le logiciel Fix32 selon :
    - Vitesse d'agitation : 800, 1200, ou 1400 tours/min
    - Vitesse de l'émotteur : 3000 tours/min
    - Débit en liquide de mouillage : variable selon le ratio L/S fixé à 0,15 ; 0,175 ou 0,2 (soit des débits de 1,25 ; 1.46 ou 1,66 mL/min)
    - Durée de l'opération : 1 minute d'agitation des poudres + 6 minutes de granulation + 1 minute de maturation
4. Sécher les grains sur une feuille d'aluminium pendant 72 heures à température ambiante
5. Tamiser les grains obtenus pour sélectionner la population de taille entre 1,19 mm et 0,3 mm

II - C Procédé d'extrusion bi-vis corotatives

II - C - 1 Matériel et logiciel associé

II - C - 1 - a Extrudeuse

Le procédé d'extrusion se caractérise par une opération de mélange et de convoyage de la matière au sein d'un système fourreau/bi-vis corotatives. Les vis sont constituées de plusieurs modules permettant d'assurer des fonctions de mélange ou de convoyage en fonction de leur configuration géométrique et de leur agencement. L'extrudeuse utilisée est équipée de bi-vis corotatives non interpénétrées. Le système est un modèle HAAKE Rheomex PTW 24 OS construit par la société Thermo Fisher Scientific Inc. basée aux Etats-Unis. L'extrudeuse dispose d'un système de régulation thermique afin d'assurer un suivi de la température au sein du fourreau mais ne sera pas employé lors de cette étude. Un capteur de couple dynamique est intégré au système afin de suivre l'évolution du couple appliqué aux vis au cours du procédé.

L'acquisition de données et le réglage de l'extrudeuse sont effectués au moyen du logiciel HAAKE Polysoft OS Monitor. Il est possible de régler la vitesse de rotation des vis, et suivre le couple appliqué aux arbres des vis, ainsi que la température grâce à plusieurs capteurs disposés à des intervalles réguliers le long du fourreau.

On distingue deux types de modules pouvant composer les vis. Les éléments de convoyage permettent le déplacement de la matière jusqu'à l'aval de l'extrudeuse, tandis que les éléments de mélange ou de malaxage permettent d'appliquer des contraintes de cisaillement sur la matière. Cette contrainte dépend notamment de l'angle entre les modules ainsi que de leur agencement dans le fourreau.

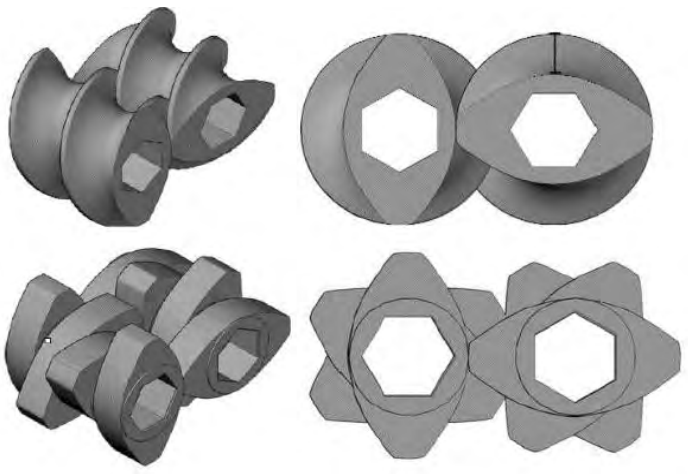


Figure 27 : Eléments de convoyage (en haut) et éléments de mélange (en bas)

En aval du fourreau l'absence de filière permet de récolter les grains formés sous l'unique contrainte du travail fourni par les bi-vis corotatives. Les caractéristiques géométriques de l'appareil ainsi que la configuration des vis sont les suivants :

Tableau 7 : Caractéristiques géométriques de l'extrudeuse HAAKE Rheomex PTW 24 OS

Fourreau	
Rapport L/D de l'appareil	40
Rapport L/D effectif	25
Surface (mm^2)	869,8
Largeur (mm)	42,9
Vis	
Diamètre (mm)	24
Longueur (m)	1

L'installation est équipée de deux adaptateurs permettant l'introduction en continu du mélange de poudre ainsi que du liquide de mouillage. Afin d'éviter une contamination croisée, les éléments constituant les vis ont été préalablement pyrolysés et brossés.

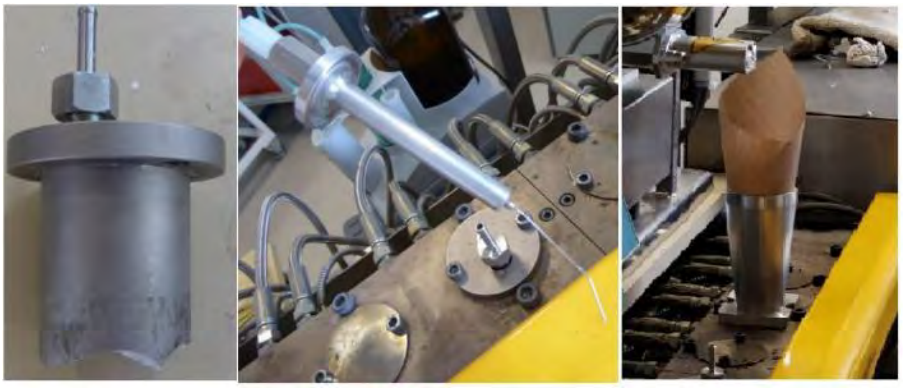


Figure 28 : Adaptateurs pour alimentation en liquide et en poudres

II - C - 1 - b Alimentation

Pour alimenter l'extrudeuse en matière solide on dispose d'un doseur à poudre K-Tron SFS-24/6 fabriqué par la société Coperion basée en Suisse. Le débit de poudre est régulé au moyen d'un système de commande de deux vis corotatives de convoyage. Le bol d'alimentation est également muni d'un agitateur à pales afin de faciliter le convoyage du mélange de poudres à travers les vis du doseur. Un étalonnage du doseur est réalisé avec la formule étudiée afin de vérifier le débit réel d'alimentation. Trois points de consignes sont étudiés et le suivi est réalisé par empotage pour estimer les débits réels obtenus entre les consignes fixées de 0,8 à 1,2 kg/h et permet d'établir une courbe d'étalonnage (présentée en annexe 0).

Pour alimenter l'extrudeuse en liquide de mouillage on dispose de la même pompe volumétrique à piston Dosimat 765 utilisée lors des essais de granulation à fort taux de cisaillement. Le mélange de poudre sera introduit dans la seconde partie de la vis, c'est-à-dire au niveau du 9ème élément de convoyage, tandis que le liquide de mouillage sera introduit en amont de la zone de mélange.

Figure 29 : Doseur à poudre K-TRON SFS-24/6 et pompe Dosimat 765

II - C - 1 - c Configuration de l'installation

Après étalonnage de la pompe et du doseur de poudre, l'installation est testée à vide à différentes vitesses jusqu'à atteindre la vitesse maximale d'expérimentation fixée à 150 tours par minute.

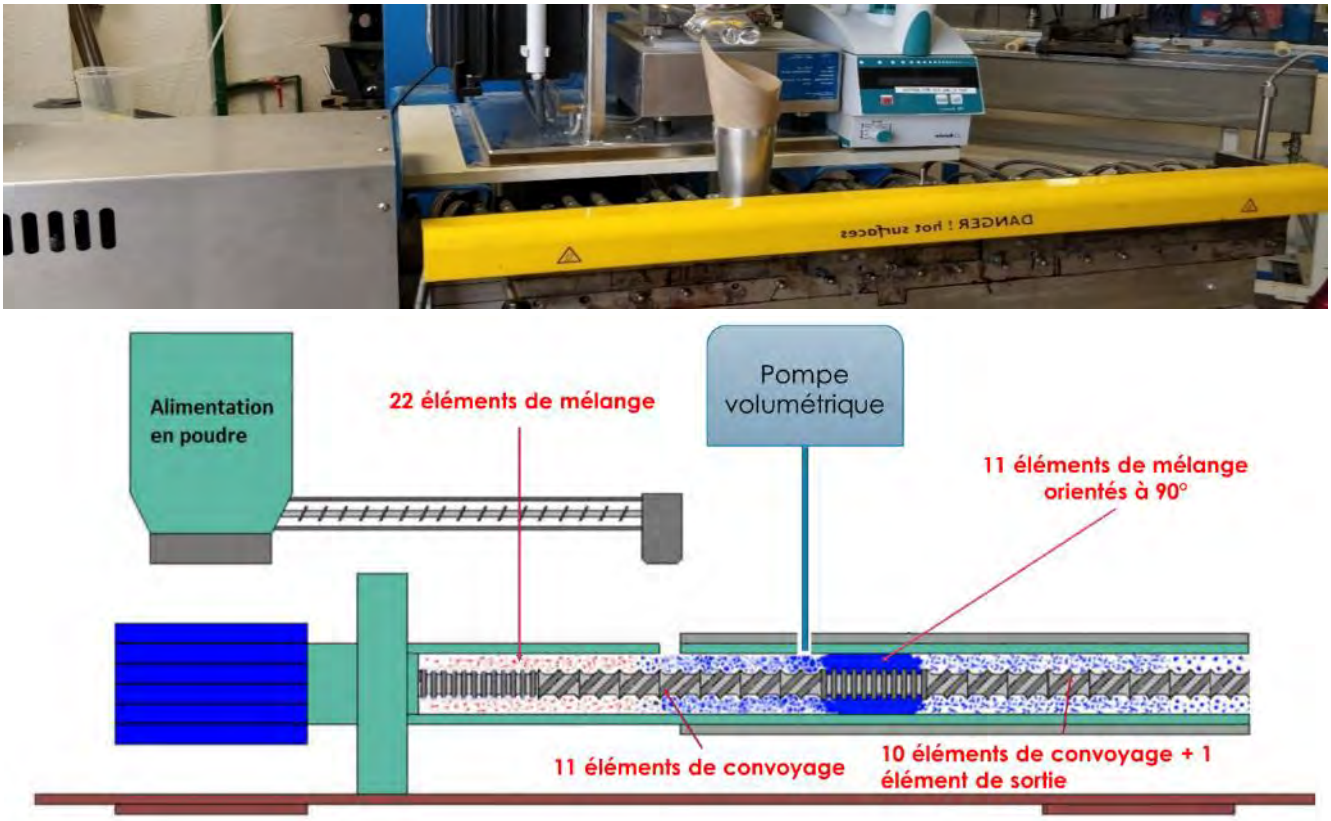


Figure 30 : Photo et représentation schématique de la configuration de l'extrudeuse

II - C - 1 - d Estimation des temps de séjour pour atteindre le régime permanent

L'estimation des temps de séjour dans l'extrudeuse est calculée à partir du modèle construit par les travaux de Loïc RONIN (2017). On calcule les temps de séjour à partir du modèle suivant :

$$\bar{t}_{séjour} = 3885{,}25 \times \omega^{-0.756} \times L^{0.379}$$

Avec :

ω : la vitesse d'agitation (tours/min)

L : le ratio L/S

En fonction de la configuration de chaque essai, on calcule le temps de séjour, sachant que le régime permanent est établi à partir de $5.\bar{t}_{séjour}$. (Ronin, 2017)

Tableau 8 : Calcul des temps de séjour selon le modèle de Loïc Ronin

Numéro d'expérience	Vitesse d'agitation (tour/min)	Ratio L/S	$T_{séjour}$ (s)	$5.T_{séjour}$ (s)
1		0,2	81	403
2	75	0,175	77	383
3		0,15	73	362
4		0,2	55	274
5	125	0,175	52	260
6		0,15	49	245
7		0,2	47	238
8	150	0,175	45	227
9		0,15	43	214

II - C - 2 Protocole opératoire

La réalisation des essais de granulation par extrusion suivra le mode opératoire suivant :

1. Placer les différentes poudres dans un dessiccateur à une atmosphère contrôlée avec 20% d'humidité au moins 24 heures avant mélange.
2. Peser les différentes poudres (sans le stéarate de magnésium qui sera ajouté avant compression) selon la formule décrite pour obtenir 200g de mélange, puis homogénéiser le mélange 15 minutes au mélangeur Turbula T2F.
3. Paramétrer l'extrudeuse via le logiciel HAAKE PolySoft OS Monitor selon :
    - Vitesse des vis : 75, 112, et 150 tours/min
    - Débit en liquide de mouillage : variable selon le ratio L/S désiré fixé à 0,15 ; 0,175 ; et 0,2 (soit des débits de 2,5 ; 2,91 ; ou 3,33 mL/min pour un débit d'alimentation en poudre fixé à 1 kg/h)

- Durée de collecte : débit en poudre fixé à 1 kg/h soit 3 minutes pour constituer un lot de 50 g.

4. Séchage des grains sur une feuille d'aluminium pendant 72 heures à température ambiante.

III CALIBRAGE DES GRAINS

III - A Matériel

Le calibrage est une opération unitaire permettant d'obtenir des grains de dimensions bien déterminées et de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux au cours du séchage. Afin de calibrer la population de grains une tamiseuse AS 200 control fabriquée par la société RETSCH est équipée de 6 tamis discriminant les grains à travers des mailles de différentes dimensions (Figure 31).

Figure 31 : Tamiseuse AS 200 control

III - B Protocole opératoire

La tamiseuse est configurée à une amplitude à 136 mm/G[13] pour une durée de 10 minutes. Les tamis sont ensuite séparés, les populations de grains sont récoltées et pesées. Un document Excel permet de collecter les masses pour établir une distribution granulométrique des populations sélectionnées.

[13] g représente ici la constante d'accélération de la pesanteur pour mesurer l'amplitude des vibrations

IV PROCEDE DE COMPRESSION

IV - A Matériel et logiciel associé

Au cours de cette étude, deux presses uniaxiales INSTRON 5569 fabriquées par la société INSTRON basée aux Etats-Unis ont été utilisées afin de produire les comprimés à partir des grains obtenus par les deux procédés de granulation. La matrice employée possède un diamètre de 1 cm. Le logiciel d'acquisition des données est Bluehill3®, il permet de commander la presse. L'installation est équipée d'un capteur de force et d'un capteur de déplacement permettant de réaliser des méthodes de compression reproductibles. Une commande manuelle permet également de contrôler la machine qui se comporte comme une machine à comprimer alternative.

Figure 32 : Presse INSTRON 5569

IV - B Protocole opératoire

Chaque comprimé à produire pèse 300 mg, une balance de précision permet de peser la masse de grains à introduire dans la matrice. La masse pesée est surestimée à + 2% pour compenser les pertes lors de l'introduction manuelle des grains.

La méthode de compression est programmée avec le logiciel BlueHill3®. Les étapes réalisées sont les suivantes :

- Déplacement du poinçon à une vitesse de 20 mm.min^{-1}, la consigne de force est fixée à 0,01 kN. On estimera qu'à cette consigne le contact entre les grains et le poinçon est établi.
- Compression des grains à une vitesse de 5 mm.min^{-1}, la consigne d'arrêt est fixée à 9 kN soit 115 MPa avec une matrice de 1 cm de diamètre.
- Déplacement du poinçon à une vitesse de 10 mm.min^{-1} pour assurer la remontée du poinçon et permettre la relaxation du comprimé.
- Ejection du comprimé

Le comprimé obtenu est ensuite pesé et rejeté si sa masse est hors de la tolérance fixée à 300 ± 15 mg (norme de 5% d'écart respectée dans les tests d'uniformité de masse dans la Pharmacopée Européenne). (EDQM, 2016)

V CARACTERISATION DES GRAINS

V - A Microscope électronique à balayage

L'observation des grains produits au cours des expériences est réalisée avec un microscope électronique à balayage JSM-6490LV fabriqué par la société JEOL Ltd basée à Tokyo. Après métallisation des échantillons avec un mélange de Palladium et d'Or pour rendre la surface conductrice, l'analyse morphologique est réalisée sur le principe d'interaction entre l'échantillon et un faisceau d'électrons primaires. Les électrons interagissent avec les atomes de la couche de Palladium et d'Or, produisant divers signaux qui contiennent des informations sur la topographie de surface. Le faisceau d'électrons est balayé selon un motif de balayage matriciel et la position du faisceau est combinée au signal détecté pour produire une image.

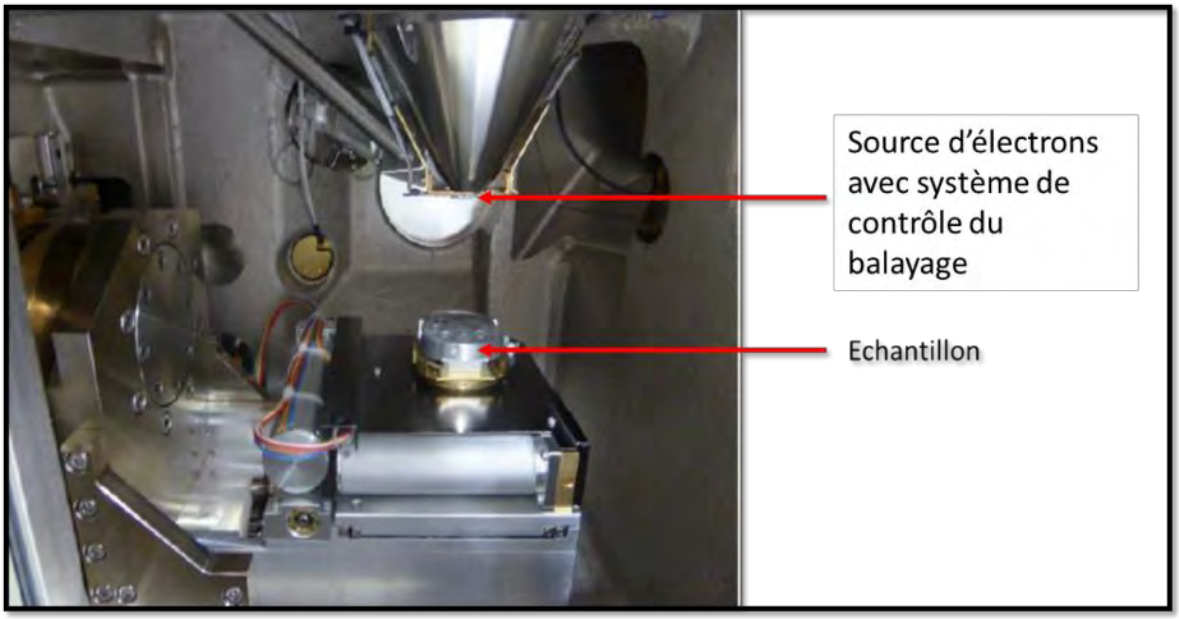


Figure 33 : Microscope Electronique à Balayage (MEB) JSM-6490LV

VI CARACTERISATION DES COMPRIMES

VI - A Apparence et uniformité de masse

Pour contrôler les dimensions et la masse de chaque comprimé produit, une balance de précision ainsi qu'un pied à coulisse numérique sont employés. Les mesures ont été réalisées avant les tests de dissolution et seront effectuées sur les unités destinées au test de rupture avant l'opération.

VI - B Dureté

Les tests de dureté ont été réalisés à l'aide d'un duromètre de la marque ERWEKA mis à disposition par Madame SAPIN-MINET Anne au parc de travaux pratiques en galénique de la faculté de pharmacie de Nancy.

VI - C Essai de dissolution

VI - C - 1 Etude de la solubilité

Le chlorhydrate d'alfuzosine possède un pka de 8,13. Afin d'étudier la faisabilité des tests de dissolution établies selon la pharmacopée européenne on propose d'étudier plusieurs milieux afin de déterminer les conditions optimales pour obtenir une libération immédiate.

VI - C - 1 - a Résultats

La solubilité a été évaluée dans les travaux du professeur MAINCENT dans 3 milieux de dissolution (1,2 ; 4,5 et 6,8). Le chlorhydrate d'alfuzosine a une solubilité > 500 mg/ml dans 0,1 N HCl et PBS pH 6,8 tel que résumé dans le tableau suivant :

pH des milieux de dissolution	Solubilité (mg/ml)
1,2 6,8 4,5	> 500

Selon l'USP[14] et la Pharmacopée européenne, le chlorhydrate d'alfuzosine est considéré comme un médicament très soluble dans l'eau. Les résultats de l'étude de solubilité montrent également que les conditions SINK seront remplies pour tous les milieux de dissolution testés.

[14] USP : *United State Pharmacopeia*

VI - C - 2 Tests de dissolution

VI - C - 2 - a Présentation de l'appareil

L'appareil employé dans les tests de dissolution est de type 2 selon la pharmacopée européenne. Il s'agit d'un appareil à palettes composé des éléments suivants :

- 6 récipients qui peuvent être couvert, en verre
- 6 agitateurs constitués d'une pale et d'une tige. La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillations significatives susceptibles d'affecter les résultats. La précision du moteur est estimée par le constructeur à ±0,2 rpm.

Figure 34 : Appareil de dissolution Distek 2100B

Chaque récipient est partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté de taille appropriée et chauffé par un dispositif chauffant. Le bain est thermostaté à 37 ± 5 °C pendant l'essai et permet d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution. Le récipient de forme cylindrique, à fond hémisphérique est d'une contenance de 1 L. Le bord du récipient forme une collerette sur laquelle peut venir s'ajuster un couvercle pour retarder l'évaporation. La tige et les pales qui constituent l'agitateur sont en acier inoxydable type 316.

VI - C - 2 - b Préparation du milieu de dissolution

Le milieu de dissolution choisi est une solution saline tamponnée de phosphate à pH 6,8 afin de correspondre aux études de solubilité qui ont été réalisées sur le principe actif.

D'après la pharmacopée européenne :

« **Préparation d'une solution saline tamponnée phosphate pH 6,8 :**

Dissolvez 1,0g de phosphate monopotassique R, 2,0g de phosphate dipotassique R et 8,5 g de chlorure de sodium R dans 900 mL d'eau R. Ajustez le pH si nécessaire et complétez à 1000 mL avec le même solvant. »

VI - C - 2 - c Protocole de préparation de la gamme étalon

1) Préparer une solution de 50mL de milieu de dissolution (PBS à pH 6,8) avec 30mg de mélange sans principe actif pour mimer une dissolution complète de la matrice.
2) Ajouter à cette solution 1mg d'Alfuzosine pour atteindre une concentration à 0,02mg/mL
    - Prélever 1 mL de la solution à mélanger avec 4 mL de PBS afin d'obtenir une solution concentrée à 0,004mg/mL
    - Prélever 2 mL de la solution à mélanger avec 3 mL de PBS afin d'obtenir une solution concentrée à 0,008mg/mL
    - Prélever 3 mL de la solution à mélanger avec 2 mL de PBS afin d'obtenir une solution concentrée à 0,012mg/mL
    - Prélever 4 mL de la solution à mélanger avec 1 mL de PBS afin d'obtenir une solution concentrée à 0,016mg/mL
3) Placer un échantillon de PBS seul dans le spectromètre pour faire le blanc. Analyser les 5 solutions afin d'établir la gamme d'étalonnage à 245nm. Les données sont disponibles à l'annexe IX.

VI - C - 2 - d Protocole du test de dissolution

Afin de suivre la dissolution des comprimés à libération immédiate produits, un protocole de dissolution est réalisé à partir des recommandations des pharmacopées américaine et européenne. Les paramètres du test sont les suivants :

- Appareil de type 2, à palettes
    - Vitesse de rotation des pales : 100 rpm
    - Milieu : Tampon phosphate salin tamponné à un pH de 6,8 ; 500 mL
    - Température : 37 ± 0.5 °C
    - Le comprimé sera déposé au fond du récipient avant de mettre l'agitateur en rotation
- Respect des conditions SINK : la concentration en substance active dans le milieu ne devra pas être supérieure à 20-30 % de sa solubilité. Le comprimé étant dosé à 10 mg de principe actif, les conditions SINK sont respectées.
- Solubilité du principe actif :
    - Dans un milieu à Tampon phosphate salin, le pH de la solution est régulé à 6,8.
    - D'après la classification biopharmaceutique (BCS), le chlorhydrate d'alfuzosine est classée dans la catégorie 1.

- Suivi des concentrations en Alfuzosine :
    - Détecteur : UV 245 nm
    - Blanc : Milieu de dissolution
    - Temps de prélèvement : 15min, 30min, 45min, 1h, 1h30, 2h, 2h30, 3h

6 comprimés sont répartis dans les 6 récipients dont dispose l'appareil. On sélectionne 3 comprimés produits par granulation avec l'*high shear*, et 3 comprimés produits par granulation avec l'extrudeuse. A chaque prélèvement on réinjecte le volume équivalent en milieu de dissolution.

Chapitre 3 : Résultats

I CARACTERISATION DES GRAINS

I - A Analyse structurale par microscopie électronique à balayage

Un échantillon de grains de chaque essai réalisé a été analysé par microscopie électronique à balayage après métallisation avec un mélange Palladium/Or. Il est possible de comparer la taille ainsi que la forme des grains produits. L'ensemble des clichés réalisés sont disponibles dans l'annexe V. On observe que les grains produits en *high shear* présentent une forme plus régulière et sphérique que les grains obtenus par extrusion.

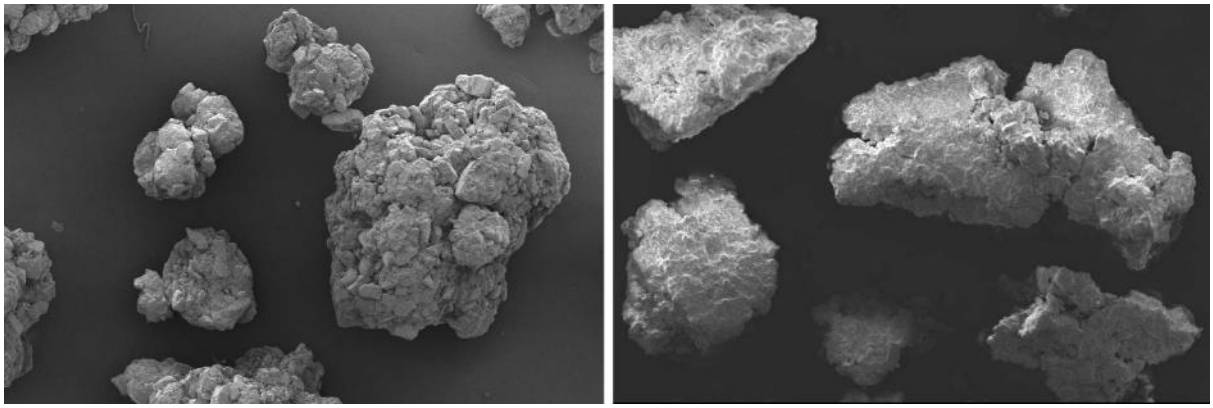


Figure 35 : Observation de grains au Microscope Electronique à Balayage x50
(à gauche high shear, à droite extrudeuse, conditions : vitesse d'agitation = 800 / 75 rpm, L/S = 0,2)

Les grains obtenus avec l'extrudeuse présentent une forme plus effilée avec une surface relativement plus régulière que les grains produits en *high shear*. Ces observations se vérifient dans chaque configuration étudiée. Etant contraint à poursuivre leur déplacement le long du fourreau, les grains en formation sont poussés vers l'aval des vis. La résultante des forces dans l'extrudeuse est donc différente par rapport à celle de l'*high shear*. Dans le cas de l'extrudeuse, la configuration des vis ne dispose pas d'éléments de rétromélange. Dans l'*high shear*, les contraintes de forces sont majoritairement appliquées au contact de l'agitateur ainsi que de l'émotteur. Cette localisation des contraintes et le volume offert au mélange de poudres nécessitent d'employer de grandes vitesses afin d'assurer une homogénéité des contraintes appliquées au cours du processus de granulation. La porosité en surface des grains produits à partir de l'high shear semble plus importante lorsque l'on compare les photos.

I - B Distributions granulométriques

Après calibrage des populations produites, une pesée de chaque tamis a été réalisée afin d'analyser la distribution granulométrique des grains d'intérêts. L'ensemble des données sont disponibles dans l'annexe VI. Des représentations graphiques de la distribution granulométrique simple et cumulée entre 0,3 et 1,19 mm de chaque essai sont réalisées afin de rendre compte de la production effective de chaque lot et de la distribution de taille des grains.

Lors des expériences n°4, n°7, et n°8 effectuées en *high shear*, une surgranulation a eu lieu. Les grains obtenus après séchage et calibrage ne correspondaient pas aux spécifications attendues. On peut expliquer ce phénomène par la variabilité liée à l'utilisation de cet équipement. Contrairement à l'extrudeuse, la matière est contrainte dans un espace moins confiné que l'espace disponible entre le fourreau et les bi-vis corotatives. Lors du procédé, la matière en granulation va donc avoir un déplacement aléatoire au sein du bol. Les phénomènes d'adhérence et d'agglomération de la matière humide lors de la granulation peuvent participer à une croissance excessive du grain conduisant à une surgranulation. A de fortes vitesses les grains subissent de plus fortes contraintes. De plus la phase de maturation a également un impact sur la structure des grains, les rendant un peu plus compact.

Tableau 9 : Pourcentage de grains entre 0,3 et 1,19 mm par technologie de granulation et par configurations

Numéro d'expérience	Vitesse d'agitation (Tours/min)		Ratio L/S (%)	% rendement massique *High shear*	% rendement massique Extrudeuse
	High Shear	Extrudeuse			
1			0,2	43,12%	37,98%
2	800	75	0,175	29,01%	38,55%
3			0,15	31,24%	41,95%
4			0,2	1,43%	44,33%
5	1200	125	0,175	19,57%	47,51%
6			0,15	23,75%	42,66%
7			0,2	0,43%	46,29%
8	1400	150	0,175	5,13%	47,59%
9			0,15	27,70%	45,39%
Ecart-type				0,1485	0,0359

Il est intéressant de remarquer que la reproductibilité des essais en extrudeuse est significative en comparant les différents graphiques (Annexe VII). Si l'on considère la production de grains répondant aux spécifications attendues pour passer à l'étape de

compression, l'extrudeuse apparaît comme l'équipement le plus efficient dans la fabrication des comprimés de cette étude. Ces pourcentages ont été calculés à partir de la formule suivante :

$$\%\, rendement\ massique = \frac{Masse\ des\ grains\ entre\ 300\mu m\ et\ 1.19mm}{Masse\ de\ grains\ produite} \times 100$$

Dans les cas ayant surgranulé, la majorité de la production a été retrouvée sur le tamis de 2,39mm, un calibrage du grain humide aurait donc permis d'améliorer les rendements. Il est intéressant de noter également que dans le cas des expériences menées durant cette étude, l'augmentation de la vitesse a conduit à augmenter la proportion de fines.

II CARACTERISATION DES COMPRIMES

II - A Apparence et uniformité de masse

L'ensemble des données de dimensions et de masses de chaque comprimé produit est disponible dans l'annexe VIII. L'uniformité de masse est respectée selon les directives de la Pharmacopée Européenne. Certains comprimés, produits à partir des grains réalisés dans l'extrudeuse, présentent quelques impuretés visibles en surface. Les comprimés présentent une friabilité en surface, ainsi qu'une légère rugosité au toucher. Ils sont conservés dans des flacons en PVC fermés après production.

Figure 36 : Photos et caractéristiques des comprimés

L'humidité relative des comprimés a été estimée à l'hygromètre sur 5 unités des 2 populations, la moyenne est de 38% (fait le 22/02/2019).

II - B Résistance à la rupture

Les tests effectués sur le duromètre des salles de travaux pratiques de la faculté de pharmacie de Nancy permettent d'évaluer la résistance des comprimés produits à partir des grains réalisés avec l'*high shear* et à l'extrudeuse :

Tableau 10 : Résultats des forces de rupture

N° de l'expérience	Résistance à la rupture (N)		Résistance diamétrale à la rupture (MPa)	
	High Shear	Extrudeuse	High Shear	Extrudeuse
1	32	44	0,807	1,11
2	31	47	0,784	1,18
3	33	41	0,829	1,03
4	Surgranulation	45	Surgranulation	1,13
5	35	43	0,886	1,08
6	34	46	0,861	1,17
7	Surgranulation	41	Surgranulation	1,04
8	Surgranulation	47	Surgranulation	1,18
9	34	44	0,860	1,11
Moyenne	33,17	44,22	0,84	1,11
Ecart-type	1,47	2,27	0,04	0,06

On remarque que les comprimés produits à partir des grains obtenus par extrusion de poudre sont plus résistants à la rupture avec une différence d'environ 10 Newtons. Cette différence est marquée sur l'ensemble des échantillons testés.

II - C Tests de dissolution

II - C - 1 Démarche d'analyse des résultats

Les résultats obtenus pour l'expérience n°5 ont été écartés de l'étude car hors de la gamme étalon établie sur le spectrophotomètre disponible. Néanmoins, au cours de cette série de tests les comprimés ont été filmés aux intervalles de prélèvements définis selon l'étude pour évaluer leur désagrégation. On observe que les comprimés produits à partir des grains de l'extrudeuse se délitent plus rapidement que les comprimés produits à partir des grains provenant de l'*high shear*. Cette différence est visible dès les 15 premières minutes de lancement du test et devient de plus en plus marquée tout au long du test (les vidéos seront présentées lors de la soutenance).

Au bout de 3 heures les comprimés ont été extraits délicatement du milieu de dissolution, une photo de leurs aspects permet de mettre en évidence les différences sur leurs capacités de délitement (Figure 37).

High Shear Extrudeuse

Figure 37 : Photo des comprimés après 3 heures en milieu de dissolution

A l’exception des essais n°4, 7 et 8 où la production n’était pas suffisante pour continuer le procédé de production les comprimés des autres expériences ont permis d’établir des profils de dissolution afin de pouvoir réaliser une étude comparative. Afin de traiter les résultats obtenus nous emploierons plusieurs approches :

- Analyse comparative des différences absolues : % de PA dissous à un instant t
- Analyse de la variance à un facteur contrôlé, « le choix de la technologie »
- Analyse de la similarité des courbes avec les facteurs F1 et F2

II - C - 2 Analyse comparative des différences absolues

En étudiant la cinétique de libération du PA à partir des comprimés produits, on observe des profils de libération aux tendances d'évolution proches. Les courbes de libération du principe actif des comprimés produits à partir des grains de l'extrudeuse sont représentées sur la Figure 38 par des courbes vertes tandis que ceux produits à partir des grains de l'*high shear* sont représentées par des courbes rouges. Dans l'ensemble des cas les courbes de libérations vertes sont en dessous de leurs équivalents rouges. Une étude comparative en raisonnant par expériences homologues est réalisée afin d'évaluer si les différences observées lors de ces tests sont significatives.

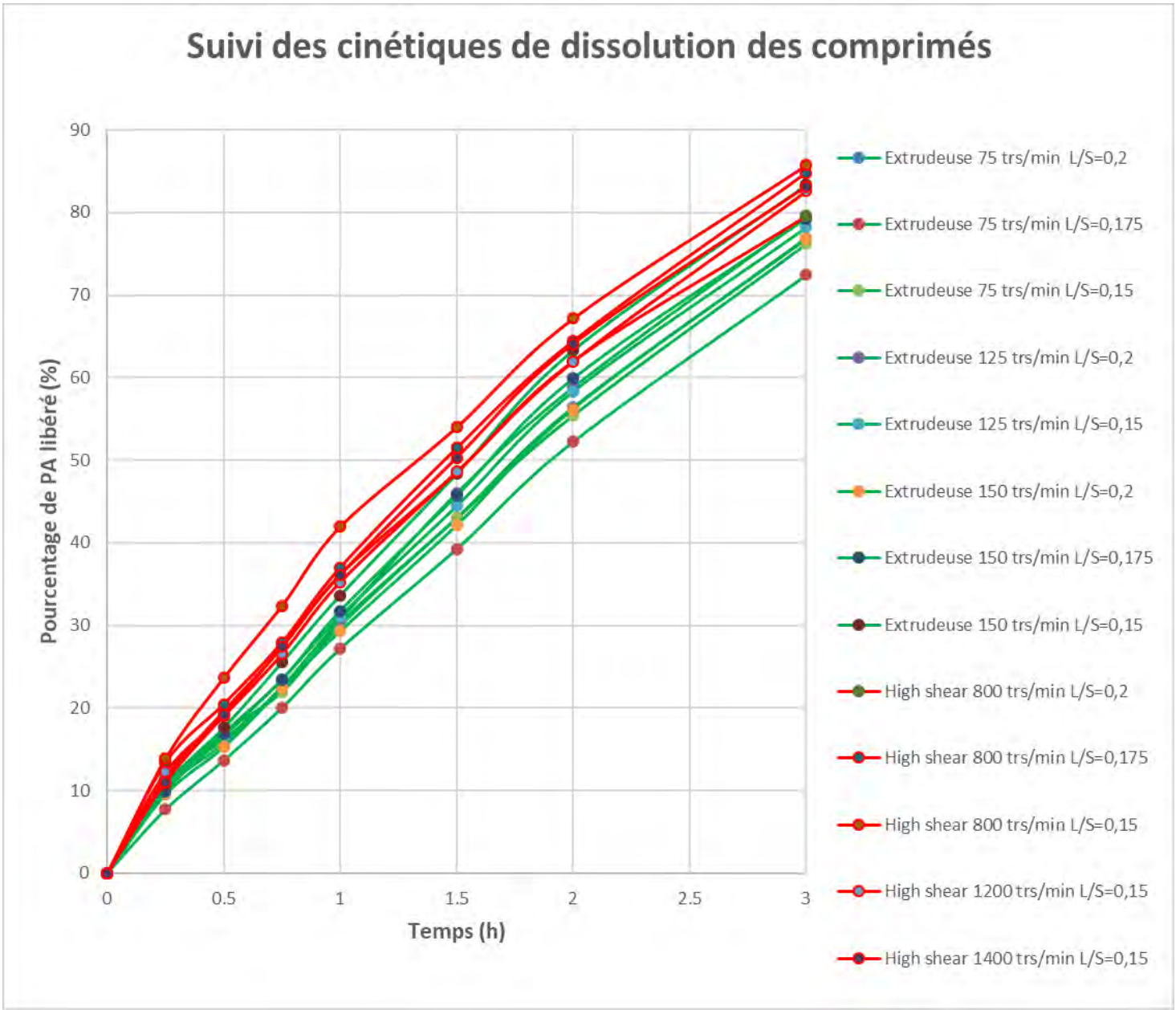


Figure 38 : Courbes de suivi des cinétiques de dissolution de l''Alfuzosine

On remarque que pour les expériences n°1, n°2, n°3 et n°6 les vitesses de libération du PA des comprimés produits à partir des grains provenant de l'*high shear* sont relativement plus rapides, à la différence de l'expérience n°9 où les profils de libération sont similaires. Les différences les plus importantes sont observées sur les expériences n°2 et 3 :

Tableau 11 : Pourcentages de libération de l'Alfuzosine au cours des tests de dissolution

	Temps (minutes)	Extrudeuse n°1	Extrudeuse n°2	Extrudeuse n°3	Extrudeuse n°4	Extrudeuse n°5	Extrudeuse n°6	Extrudeuse n°7	Extrudeuse n°8	Extrudeuse n°9
EXTRUDEUSE	Vitesse	75			125			150		
	Ratio L/S	0,2	0,175	0,15	0,2	0,175	0,15	0,2	0,175	0,15
	15	0%	0%	0%	0%	Tests non concluant	0%	0%	0%	0%
	30	10,20%	7,70%	10,14%	10,99%		9,92%	9,51%	9,92%	10,64%
	45	15,72%	13,63%	16,96%	16,15%		16,60%	15,25%	16,95%	17,61%
	60	22,58%	20,02%	21,94%	22,52%		23,48%	22,38%	23,41%	25,54%
	90	30,39%	27,16%	29,99%	30,73%		31,13%	29,30%	31,73%	33,64%
	120	43,02%	39,26%	42,98%	45,98%		44,48%	42,12%	45,71%	48,37%
	180	56,41%	52,23%	55,42%	58,77%		58,33%	56,18%	59,86%	63,30%
	3	76,79%	72,39%	76,17%	79,47%		78,19%	76,85%	79,23%	83,32%
HIGH SHEAR	Temps (minutes)	*High shear* n°1	*High shear* n°2	*High shear* n°3	*High shear* n°4	*High shear* n°5	*High shear* n°6	*High shear* n°7	*High shear* n°8	*High shear* n°9
	Vitesse	800			1200			1400		
	Ratio L/S	0,2	0,175	0,15	0,2	0,175	0,15	0,2	0,175	0,15
	15	0%	0%	0%	Surgranulation	Tests non concluant	0%	Surgranulation	Surgranulation	0%
	30	11,55%	13,40%	13,88%			12,22%			11,04%
	45	19,61%	20,47%	23,65%			19,06%			19,11%
	60	27,39%	27,95%	32,38%			26,55%			27,40%
	90	36,17%	37,01%	41,95%			35,27%			36,13%
	120	48,58%	51,48%	54,00%			48,60%			50,31%
	180	62,01%	64,42%	67,16%			61,97%			64,05%
	3	79,58%	84,79%	85,72%			82,60%			83,12%
COMPARAISON	Temps (minutes)	Différence entre *High Shear* et Extrudeuse *n°1*	Différence entre *High Shear* et Extrudeuse *n°2*	Différence entre *High Shear* et Extrudeuse *n°3*			Différence entre *High Shear* et Extrudeuse *n°6*			Différence entre *High Shear* et Extrudeuse *n°9*
	15	0,00%	0,00%	0,00%			0,00%			0,00%
	30	1,35%	5,70%	3,74%			2,30%			0,39%
	45	3,89%	6,84%	6,68%			2,45%			1,51%
	60	4,81%	7,93%	10,44%			3,07%			1,86%
	90	5,78%	9,85%	11,96%			4,14%			2,49%
	120	5,56%	12,23%	11,02%			4,12%			1,94%
	180	5,60%	12,19%	11,73%			3,65%			0,75%
	3	2,79%	12,41%	9,55%			4,41%			0,21%

II - C - 3 ANOVA : Analyse de la variance à un facteur contrôlé

Dans un premier temps on souhaite évaluer si le choix de la technologie a un impact sur le pourcentage de dissolution de principe actif à un instant t. Pour cela on réalise une analyse de la variance à un facteur « le choix de la technologie » avec un seuil de signification α fixé à 5%. L'ensemble des résultats ont été générés au moyen du logiciel Minitab 19 et sont disponibles dans l'annexe X. Les expériences n°1, 2, 3, 6 et 9 ont été concluantes pour la production de comprimés avec les 2 technologies et constituent les données des analyses statistiques. En posant l'hypothèse nulle et l'hypothèse alternative telle que :

$$\begin{cases} H_0\text{: Le choix de la technologie n'impacte pas le profil de dissolution} \\ H_1\text{: Le choix de la technologie impacte le profil de dissolution} \end{cases}$$

La variation des paramètres procédés n'est pour l'instant pas considérée. Il apparaît qu'aux différents instants de prélèvement les p-values sont inférieures à α.

Tableau 12 : Résultats après analyse de la variance à un facteur contrôlé, « le choix de la technologie »

Temps (minutes)	Décisions
15	On rejette H_0 et on accepte H_1 en prenant un risque de **0,7%** de se tromper
30	On rejette H_0 et on accepte H_1 en prenant un risque de **0,5%** de se tromper
45	On rejette H_0 et on accepte H_1 en prenant un risque de **0,3%** de se tromper
60	On rejette H_0 et on accepte H_1 en prenant un risque de **0,3%** de se tromper
90	On rejette H_0 et on accepte H_1 en prenant un risque de **0,4%** de se tromper
120	On rejette H_0 et on accepte H_1 en prenant un risque de **1,1%** de se tromper
180	On rejette H_0 et on accepte H_1 en prenant un risque de **2,3%** de se tromper

On peut donc conclure de cette analyse que le choix de la technologie dans cette étude aura un impact sur le profil de dissolution.

II - C - 4 Analyse de la similarité des courbes

Afin de comparer chaque couple de courbes (par exemple *high shear* n°1 – extrudeuse n°1) on définit les critères F1 et F2 utilisés dans les études de bioéquivalence, tels que :

F1 : fonction de différence relative

$$F1 = \frac{\sum_{i=1}^{n} |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^{n} R_i}$$

F2 : facteur de similarité

$$F2 = 50 \times log\left[\left(1 + \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(R_i - T_i)^2\right)^{-0.5} \times 100\right]$$

Avec
R_i : Pourcentage de principe actif dissous au temps i pour la référence
T_i : Pourcentage de principe actif dissous au temps i pour la forme à tester
n : Nombre de points de prélèvement

Dans notre cas, les expériences réalisées avec l'extrudeuse constitueront la référence car considérée comme la technologie innovante et les expériences liées à l'*high shear* la forme à tester. Les conditions de similarité seront étudiées à partir des concentrations retrouvées dans le milieu de dissolution. L'agence européenne du médicament définit le domaine de similarité tel que :

- La valeur finale de F2 > 50%
- Chaque valeur de F1 < 15%

Afin d'avoir une première estimation des différences entre les courbes nous reprendrons ce domaine pour exprimer la similarité des profils de dissolution des expériences concluantes, pour rappel il s'agit des expériences n°1, 2, 3, 6 et 9. Le paramètre de la vitesse d'agitation est exprimé en variables qualitatives, ce choix sera argumenté dans le chapitre 4. Lorsque les 2 critères sont respectés on admettra une similarité entre les courbes, si l'un des deux critères est respecté on parlera de similarité relative et enfin si les deux critères ne sont pas respectés l'absence de similarité des courbes sera avérée.

Tableau 13 : Calculs des facteurs de différence relative F1 et de similarité F2

N° expérience	1	2	3	6	9
Paramètres procédé	Vitesse faible	Vitesse faible	Vitesse faible	Vitesse modérée	Vitesse forte
	Ratio L/S = 0,2	Ratio L/S = 0,175	Ratio L/S = 0,15	Ratio L/S = 0,15	Ratio L/S = 0,15
Temps (minutes)	**F1**	**F1**	**F1**	**F1**	**F1**
15	11,66%	42,55%	26,94%	18,80%	3,56%
30	19,85%	33,41%	28,26%	12,87%	7,88%
45	17,55%	28,37%	32,25%	11,57%	6,78%
60	15,99%	26,61%	28,52%	11,74%	6,90%
90	11,44%	23,75%	20,41%	8,48%	3,87%
120	9,03%	18,93%	17,47%	5,88%	1,17%
190	3,50%	14,63%	11,14%	5,34%	0,25%
Temps (minutes)	**F2**	**F2**	**F2**	**F2**	**F2**
15	88,77%	61,86%	70,61%	80,06%	98,44%
30	69,80%	58,02%	58,52%	78,84%	87,15%
45	65,45%	54,87%	48,96%	74,54%	83,78%
60	61,57%	50,22%	46,03%	68,54%	78,53%
90	62,40%	45,56%	47,80%	68,62%	83,01%
120	62,25%	45,62%	46,45%	71,12%	95,16%
180	76,43%	45,25%	50,89%	67,25%	99,54%
Résultats	Similarité relative	Pas de similarité	Pas de similarité	Similarité relative	Similarité

Une première analyse consiste à comparer les essais dont le paramètre procédé vitesse est qualifié de « faible », à savoir 800 tours/min pour les expériences en *high shear* et 75 tours/min pour celles avec l'extrudeuse. Les facteurs des essais n°1, 2 et 3 montrent qu'une similarité relative apparaît pour les expériences ayant un ratio L/S fixé à 0,2.

En seconde analyse et en raisonnant de la même façon sur les expériences n°3, 6 et 9 dont le ratio L/S est fixé à 0,15 on constate qu'avec l'augmentation de la vitesse les courbes tendent vers la similarité. Les différences entre ces 3 configurations sont plus marquées par rapport à la première analyse.

Ainsi, avec les spécifications attendues dans cette étude il apparaît qu'en augmentant la vitesse d'agitation les profils de dissolution des 2 procédés présentent des similarités. De même l'augmentation du ratio L/S dans la plage de l'étude oscillant entre 0,15 et 0,2 nous indique qu'une similarité relative des courbes peut être attendue lorsque ce ratio augmente.

Chapitre 4 : Discussion

L'objectif principal de cette étude était de comparer les propriétés d'usage de comprimés produits à partir de grains fabriqués par voie humide à l'aide de deux équipements, le mélangeur-granulateur à fort taux de cisaillement et l'extrudeuse bi-vis corotatives.

En termes de morphologie, les grains produits par l'extrudeuse présentent peu d'aspérités en surface. Lors de l'extrusion, ces particules doivent être capables de glisser entre elles, ainsi que le long des parois du fourreau, ce qui a probablement pour effet de lisser les surfaces des grains fabriqués. Le milieu discontinu est complexe, son comportement rhéologique est déterminé par les contacts inter-particulaires ainsi que la migration de la phase liquide lors du procédé de granulation. En effet, plusieurs études montrent que le mouvement de la phase liquide forme sur les vis une fine couche permettant de lubrifier le système au niveau des régions où se produisent les contraintes de cisaillement. La formulation étudiée permet grâce aux propriétés des matières qui la constituent de produire une masse plastique cohésive pouvant glisser lors du procédé de granulation.

Les distributions granulométriques réalisées après séchage des grains présentent systématiquement une proportion de grains d'intérêt plus importante dans les expériences de granulation humide par extrusion. Bien que l'on ait déterminé la plage de ratios L/S selon une méthode reconnue il n'a pas été possible de mener l'ensemble des essais avec l'*high shear* sans surgranulation. Sur 9 configurations testées pour chaque équipement 3 configurations ne permettent pas d'obtenir suffisamment de grains répondant aux spécifications pour l'*high shear*, à la différence de l'extrudeuse où les 9 configurations permettent une production avec environ 40% de rendement massique. Le procédé continu est donc plus robuste et plus efficace en fonction des variations de vitesse d'agitation, ainsi que du ratio de mouillage.

Il apparaît clairement qu'avec les configurations testées, les comprimés produits par l'extrudeuse présentent une dureté supérieure à leurs homologues produits en *high shear*. La variation entre les valeurs de dureté pour chaque équipement étant de l'ordre de quelques Newtons, il n'est pas judicieux d'évaluer la reproductibilité de ce paramètre. Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par la proportion de fines supérieure dans les expériences réalisées avec l'extrudeuse par rapport à l'*high shear*. L'enchevêtrement des grains dans la matrice est avant tout lié à 2 facteurs : la taille et la forme. La tenue mécanique finale du comprimé est aussi liée à la capacité du grain à se déformer, et donc à sa plasticité. Si on se

base sur l'indice de Hausner on peut imaginer que les grains produits avec l'extrudeuse présentent des formes plus éloignées de la sphéricité entrainant un indice d'Hausner élevé traduisant une bonne cohésion et une bonne compressibilité. Un moyen de vérifier ces hypothèses serait de réaliser des mesures de la densité tassée des poudres à l'aide d'un Densi-tap. Ces observations vont dans le sens des publications étudiées, les grains produits en extrudeuse auront une capacité de déformation plastique accrue lors de la compaction des poudres, ce qui explique les différences observées au niveau des duretés. (Kleinebudde & al, 2017)

L'étude des temps de dissolution a permis de mesurer l'impact du choix de l'équipement de granulation et des paramètres liés au procédé sur les propriétés pharmacocinétiques du produit attendu. L'objectif était de pouvoir évaluer les variations des profils de dissolution en fonction des capacités de chaque équipement employé. Pour être plus rigoureux dans ce travail il aurait été intéressant de comparer le couple exercé par les mobiles d'agitation des machines de façon à rendre les configurations comparables en ajustant ces vitesses à des contraintes similaires. Les différentes analyses menées sur les résultats obtenus permettent d'estimer un lien entre les réglages des procédés de granulation et les profils de libération attendus pour tendre vers des profils similaires. Ainsi on observe dans la plage de l'étude qu'une augmentation de la vitesse d'agitation, et dans une moindre mesure, du ratio de mouillage permettent de tendre vers des profils de libération similaires. Les contraintes de cisaillement que subit la poudre sont liées à l'agitation dans les granulateurs. En augmentant la vitesse on brise les ponts liquides à une plus haute fréquence, l'objectif étant de trouver la balance optimale entre croissance et dissociation des agglomérats. Il serait intéressant d'évaluer la masse volumique apparente du grain ainsi que les facteurs de formes des grains obtenus dans chacune des configurations pour voir si la similarité des courbes se retrouve sur ces caractéristiques.

En perspectives de cette étude l'analyse des formes intermédiaires en granules peut être envisagée pour apporter des informations supplémentaires. La capacité au tassement est un paramètre à évaluer afin de confirmer les résultats actuels et enrichir les connaissances des procédés. Les sphéroïdes médicamenteux représentent une nouvelle forme pharmaceutique qu'il serait intéressant d'étudier dans le cadre du développement des techniques de granulation par extrusion. Equipé d'une filière et d'un système vibrant permettant une sphéronisation des grains, il est alors possible de produire cette forme galénique. Les grains produits constituent la forme finale et peuvent être enrobés pour

retarder la cinétique de libération. Cette nouvelle forme présente également plusieurs atouts, notamment une surface spécifique importante permettant de produire des formes à libération immédiate pouvant atteindre de fortes biodisponibilités. (Desire, 2011)

Ainsi lors d'une transposition industrielle une société souhaitant évoluer vers des techniques de production en continu devra prouver aux agences réglementaires que le changement de procédé n'impacte pas sur les caractéristiques du produit. Ce travail a été réalisé afin d'alimenter les nombreuses recherches actuelles dans ce domaine.

Conclusion

Le marché mondial des médicaments est en constante progression avec une évolution significative du chiffre d'affaires des entreprises françaises ces dernières années (54 489 M€ en 2016 contre 26 854 M€ en 2000). Afin de pallier l'augmentation de la demande de nouvelles méthodes de production voient le jour, pour produire plus efficacement, et à moindre coût. Le marché français des comprimés est cependant aujourd'hui en surcapacité, cela étant dû au déclin des formulations actuellement exploitées, et à une grande pression des coûts sur le marché mondial.

Les agences de santé comme la *FDA*, l'*EMA*, l'ANSM, ou encore la *PMDA* réglementent les produits pharmaceutiques afin d'assurer un approvisionnement continu en médicaments. Les procédés de fabrication en continu ont un grand potentiel pour résoudre les problèmes de flexibilité, de coût et de robustesse rencontrés dans le développement. Au cours de la dernière décennie, il y a eu des progrès importants en sciences et en génie des procédés pour appuyer la mise en œuvre de la fabrication pharmaceutique continue. Ces investissements, ainsi que l'adoption du modèle de la qualité selon la conception *QbD* et l'évolution des technologies analytiques des procédés pour la conception ont progressé sur le plan scientifique et sur le plan technique.

Par rapport à la fabrication par lots traditionnelle, la fabrication en continu offre plusieurs possibilités pour améliorer le contrôle de la qualité des produits et accroître la flexibilité de la fabrication. L'industrie pharmaceutique a actuellement une capacité limitée pour augmenter rapidement sa production en cas de pénurie de médicaments ou d'autres urgences telles que des pandémies. La mise en place d'une nouvelle installation ou d'une nouvelle chaîne de fabrication en réponse à de telles urgences peut prendre plusieurs mois, voire plusieurs années. La fabrication en continu peut potentiellement permettre d'augmenter le volume de production sans les goulots d'étranglement actuels liés à la mise à l'échelle, offrant ainsi une plus grande capacité de réponse. Des options de mise à l'échelle, telles que l'exploitation du procédé pendant de plus longues périodes, l'utilisation de lignes de traitement parallèles ou l'augmentation du débit dans le procédé, peuvent être intégrées à la conception et à la vérification du procédé. De plus, en raison du faible volume de matériaux nécessaires au fonctionnement des systèmes de fabrication en continu, il peut être possible de concevoir et d'optimiser un système continu à l'échelle commerciale, éliminant

ainsi la mise à l'échelle. L'élimination des goulots d'étranglement au niveau du *scale-up* peut faciliter un développement clinique rapide de médicaments.

Bibliographie

Amidon GL, L. H. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.*, 12(3):413-20.

ANSM. (2012, 06). *Résumé des caractéristiques du produit - ALFUZOSINE RPG LP 10 mg*. Consulté le 15 Juillet, 2018, sur http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214836.htm

Aznareps, L., & Djeraba, S. (2019). *Cours sur les comprimés à l'Université d'Alger.* Consulté le 16 février, 2019, sur Academia: https://www.academia.edu/6400497/Les_comprimés

BASF. (2019). *Spécifications du KOLLIDON 30*. Consulté le 14 janvier, 2019, sur https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollidon-30.html

BOSCH. (s.d.). *Xelum R&D*. Consulté le 16 Avril, 2019, sur Site de l'equipementier Bosch: https://www.bosch-presse.de/pressportal/de/en/bosch-presents-new-xelum-randd-158528.html

Desire, A. (2011). *Thèse d'exercice : Extrusion - Sphéronisation de produits pharmaceutiques - Comparaison et transposition à échelle industrielle de procédés d'extrusion par plan d'expériences.*

DFE Pharma. (s.d.). *Spécifications du PHARMATOSE 200M*. Consulté le 4 Avril, 2019, sur DFE Pharma: https://www.dfepharma.com/excipients/oral-solid-dose/lactose/milled/pharmatose-200m

EDQM. (2016). Pharmacopée européenne 9ème édition.

Ennis, B., & Litster, J. (2004). The Science and Engineering of Granulation Processes.

Fette. (2019). *Presse F75 pour production à grande échelle / pour comprimés / à grande vitesse*. Consulté le 6 Avril, 2019, sur Fette compacting: https://www.fette-compacting.com/en/products/tablet-presses/fe-series/

Fortunier, R. (2019). *Comportement Mécanique des Matériaux.* Récupéré sur Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint Etienne: https://www.emse.fr/~fortunier/cours/Constitutive_Equations/poly.pdf

Gad, S. C. (2007). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes.* John Wiley & Sons, Inc.

GEA. (s.d.). *ConsiGmaTM Continuous Tableting Line*. Consulté le 11 Juin, 2019, sur https://www.gea.com/fr/products/consigma-ctl.jsp

GLATT. (s.d.). *Continuous technologies pharma - Glatt integrated process solutions*. Consulté le 9 Avril, 2019, sur https://www.glatt.com/en/products/continuous-technologies-pharma/

GLATT. (s.d.). *TwinPro®*. Consulté le 16 Avril, 2019, sur Site de l'équipementier Glatt: https://www.glatt.com/en/products/twinpror/

Hardouin, P. (2019, 20 août). *Les sucs digestifs et les enzymes*. Récupéré sur Canoprof: https://patrice-hardouin.canoprof.fr/eleve/HR/1_STHR/nutrition_humaine_eleve/activities/sucs_digestifs.xhtml

International society for pharmaceutical engineering. (2019). *Biographie de Fernando J.Muzzio*. Consulté le 14 Mai, 2019, sur https://ispe.org/people/fernando-j-muzzio-phd#

Kleinebudde, P., & al, e. (2017). *Continuous manufacturing of pharmaceuticals.* John Wiley & Sons Ltd.

Kopcha, M. (2017, Septembre 14). *FDA Voice - Common guiding principles can help ensure progress.* Consulté le 14 Juin, 2018, sur Pharmacists provide care: https://pharmacistsprovidecare.com/article/continuous-manufacturing-common-guiding-principles-can-help-ensure-progress

Lechat, P. (2006). *Université Pierre et Marie Curie*. Récupéré sur Cours de Pharmacologie DCEM1: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf

Lee, S., O'Connor, T., Yang, X., Cruz, C., Chatterjee, S., & Madurawe, R. (2015). Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 191-9.

Leuenberger, H. (2001). *New trends in the production of pharmaceuticals granules., Batch versus continuous processing.* European Journal of Pharmaceutics and Bio pharmaceutivs.

Leuenberger, H., Bier, H. P., & Sucker, H. B. (1979). *Theory of the granulation liquid requirement in the conventional granulation process.* Pharmaceutical Technology International.

Lieberman, H. A., Lachman, L., & Schwartz, J. B. (1990). *Pharmaceutical dosage forms.* New York: Marcel Dekker Inc.

Lubrizol Company . (s.d.). Consulté le 22 février, 2019, sur Particle sciences: https://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2011/hot-melt-extrusion.html

Morin, G. (2006). *Les défauts de fabrication des comprimés.* Pharmaterm, Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique.

Plumb, K. (2005). *Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mind Set. Chemical Engineering Research and Design.*

Ronin, L. (2017). *Thèse d'exercice : Développement de la production en continu dans l'industrie pharmaceutique - Etude bibliographique et expérimentale de la misen en forme de poudres par extrusion.* Université de Lorraine.

Rosetto Yves. (2016). *Pharmacotechnie industrielle, Phi41.* Institut des métiers et des technologies industries pharmaceutiques et cosmétiques.

Saleh, K., & Guigon, P. (2009, Septembre 10). *Mise en œuvre des poudres - Techniques de granulation humide et liants.* Récupéré sur Techniques de l'ingénieur: https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharma-th15/mise-en-forme-des-medicaments-42611210/mise-en-uvre-des-poudres-j2254/

Sheskey, P., & al. (2017). *Handbook of pharmaceutical excipients.* American Pharmacists Association.

Sigma Aldrich. (s.d.). *Spécifications de l'AVICEL PH101*. Consulté le 14 janvier, 2019, sur https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/11365?lang=fr&region=FR

Swarbrick, J. (2006). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition.* CRC Press. Consulté le 02 Février, 2019

Viault, C., & Gautier, s. l. (2006). Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. France: Université de Nantes - Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

Vidal. (s.d.). *Fiche du Xatral 2,5mg*. Consulté le 19 Juin, 2018, sur Eureka Santé: https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-dxatra01-XATRAL.html

Yu, L. (2016, Avril 13). *FDA Voice - Continuous manufacturing has a strong impact on drug quality.* Retrieved from Rdmag: https://www.rdmag.com/blog/2016/04/continuous-manufacturing-has-strong-impact-drug-quality

Abréviations et acronymes

A

AMM · *Autorisation de mise sur le marché*

B

BPF · *Bonnes Pratiques de Fabrication*

E

EMA · European Medicines Agency

EMMAD · *Elaboration et Mise en forme des Matériaux Divisés*

F

FDA · *Food and Drug Administration*

H

HBP · *Hyperplasie bénigne de la prostate*

L

L/S · *Ratio Liquide/Solide ou ratio de mouillage*

O

OOS · Out of specification

P

PA · *Principe Actif*

PAT · Process Analytical Technology

PMDA · Pharmaceutical and Medical Devices Agency

PVC · *Polychlorure de vinyle*

Q

QbD · Quality by Design

R

RCPE · *Centre de recherche en ingénierie pharmaceutique*

Rpm · *Rotations par minute*

U

USP · *United State Pharmacopeia*

UV · *Ultraviolet*

Annexes

I ANNEXE 1 : FICHES DE SPECIFICATIONS DES MATIERES PREMIERES

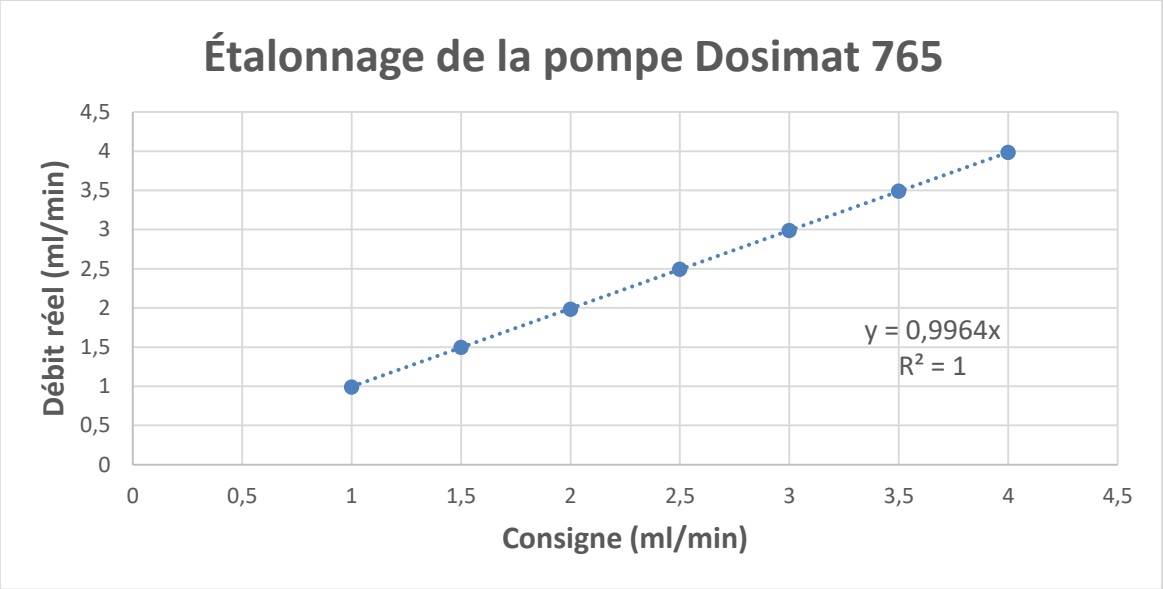
Fiches de spécifications

1. Pharmatose 200M dfepharma disponible à l'adresse suivante :
   https://www.dfepharma.com/excipients/oral-solid-dose/lactose/milled/pharmatose-200m
2. Avicel PH101 FMC Biopolymer disponible à l'adresse suivante :
   http://msdsviewer.fmc.com/private/document.aspx?prd=9004-34-6-B~~PDF~~MTR~~BPNA~~EN~~1/1/0001%2012:00:00%20AM~~AVICEL%C2%AE%20PH%20MICROCRYSTALLINE%20CELLULOSE~~
3. Kollidon 30 BASF disponible à l'adresse suivante :
   https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollidon-30.html
4. Stéarate de Magnésium Aldrich disponible à l'adresse suivante :
   https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=FR&language=fr&productNumber=415057&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Faldrich%2F415057%3Flang%3Dfr
5. Chlorhydrate d'alfuzosine Macors disponible à l'adresse suivante :
   https://www.pharmacopoeia.com/Catalogue/Preview?uri=%2Fcontent%2Ffile%2Fproducts%2Fhealthandsafety%2FCat_847_GB.pdf

II ANNEXE 2 : ETALONNAGE DE LA POMPE DOSIMAT 765

Pour un temps d'empotage de 5 minutes :

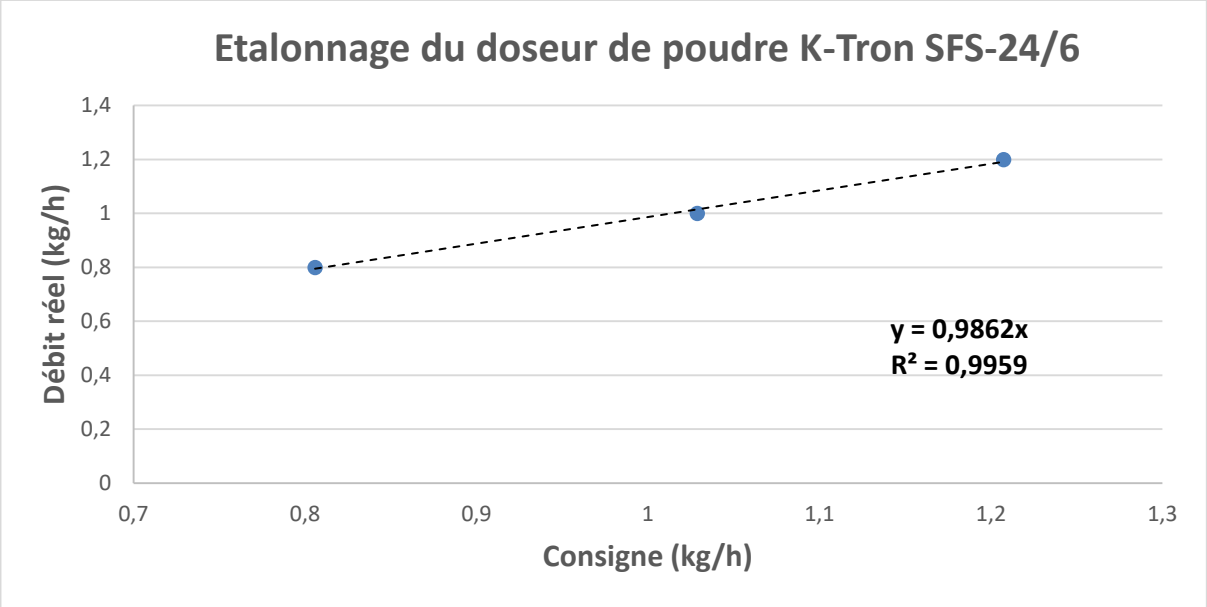
Numéro du flacon	Masse d'eau (g)	Consigne de débit (ml/min)	Débit réel (ml/min)
1	4,95	1	0,99
2	7,49	1,5	1,50
3	9,93	2	1,99
4	12,47	2,5	2,49
5	14,94	3	2,99
6	17,45	3,5	3,49
7	19,93	4	3,99
Consigne à appliquer	0,9964		



III ANNEXE 3 : ETALONNAGE DU DOSEUR DE POUDRE K-TRON SFS-24/6

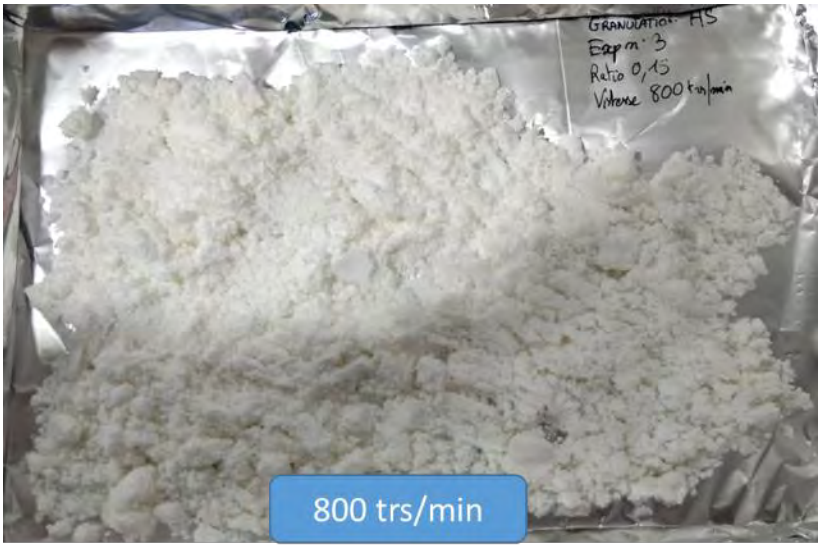
Pour un temps d'empotage de 2 minutes :

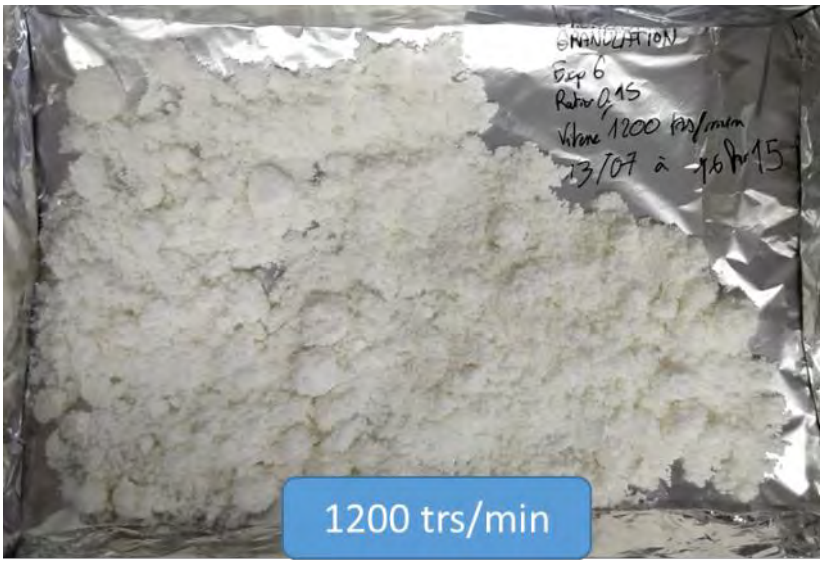
Consigne (kg/h)	Mesure empotage (g)	Débit réel (kg/h)	Moyenne débit réel (kg/h)
1,2	40,30	1,2090	1,2075
	40,26	1,2078	
	40,19	1,2057	
1	34,90	1,0470	1,0289
	34,23	1,0269	
	33,76	1,0128	
0,8	26,80	0,8040	0,8059
	26,74	0,8022	
	27,05	0,8115	
Consigne à appliquer	0,986		



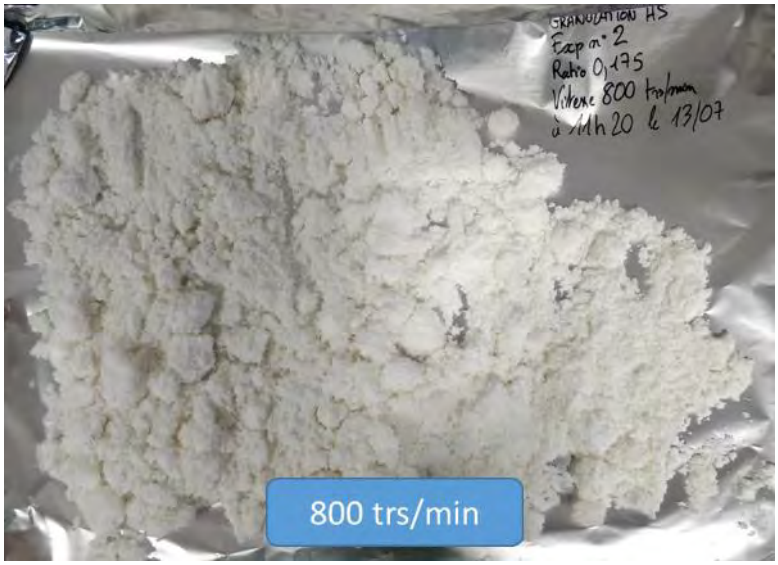
IV ANNEXE 4 : PHOTOS DES ESSAIS REALISES AVEC L'*HIGH SHEAR* APRES SECHAGE

Ratio à 0,15

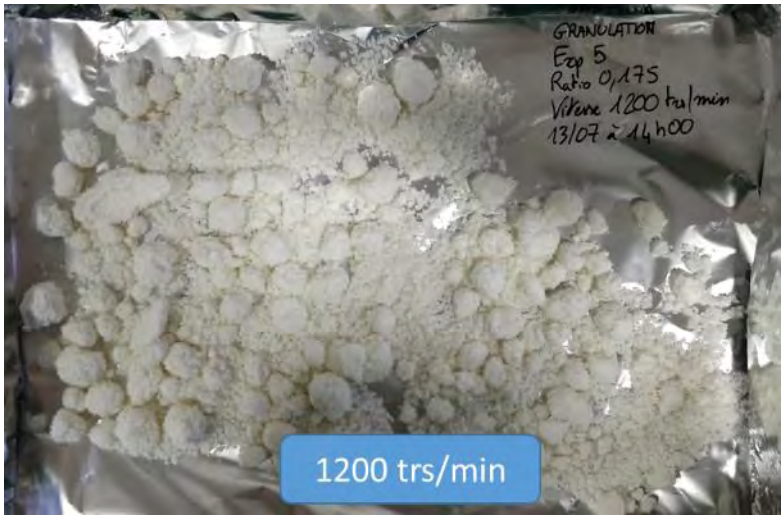




Ratio à 0,175



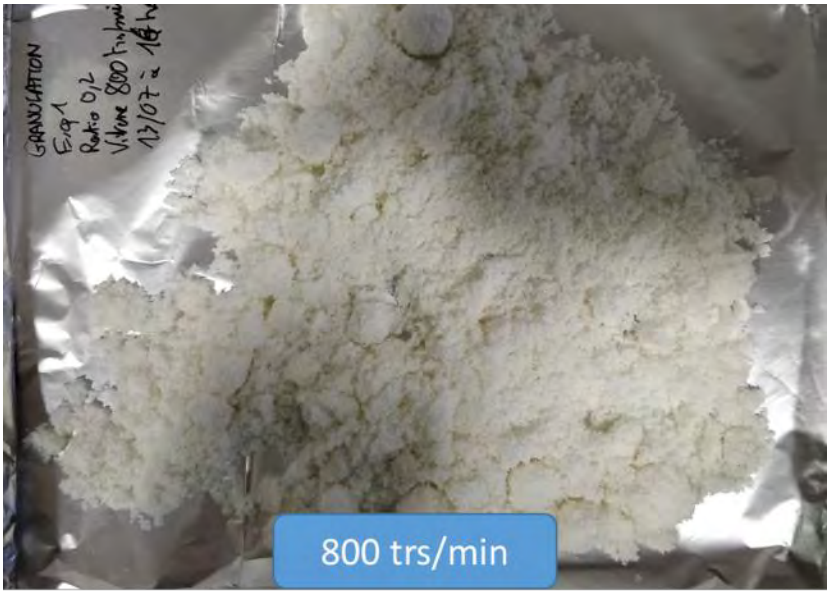
800 trs/min



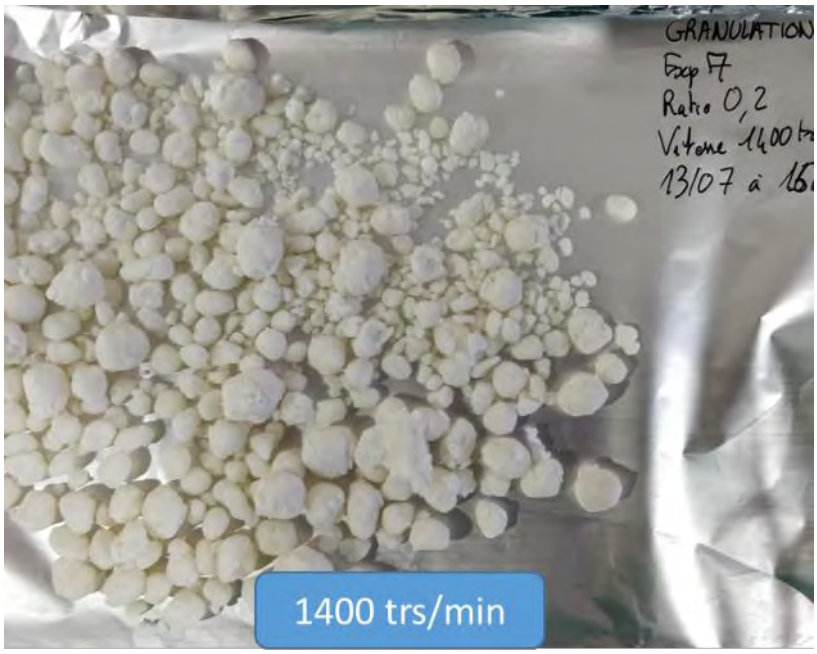
1200 trs/min

1400 trs/min

Ratio à 0,2

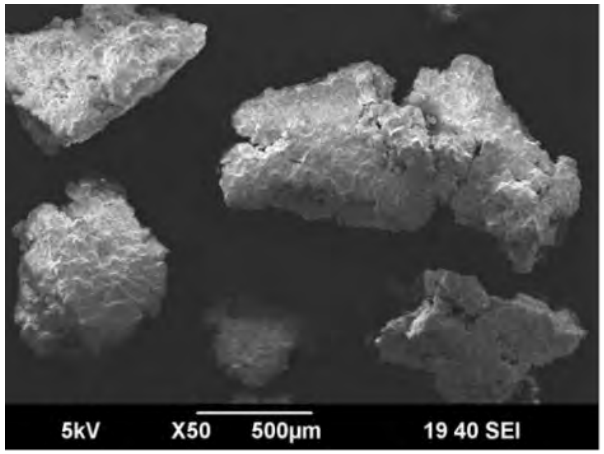

GRANULATION
Exp 1
Ratio 0,2
800 trs/min

1200 trs/min

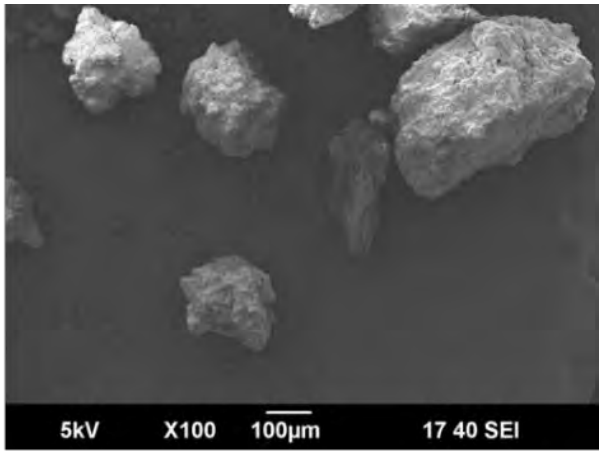

GRANULATION
Exp 7
Ratio 0,2
1400 trs/min

Ratio à 0,25

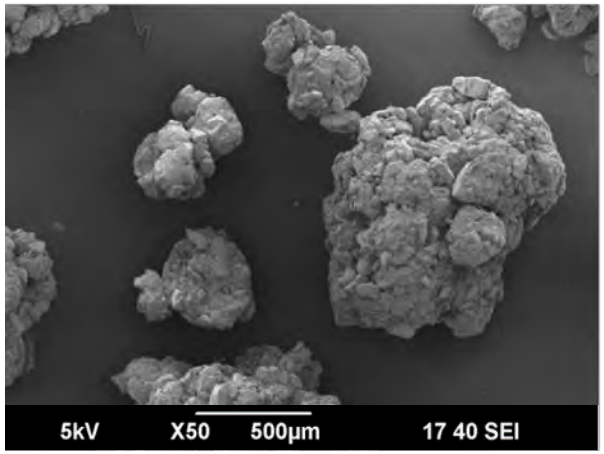
V ANNEXE 5 : PHOTOS DES ECHANTILLONS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE



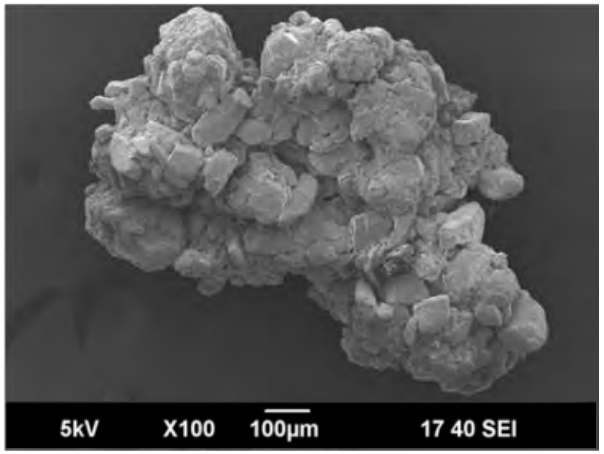
Extrusion n°1 (x50)



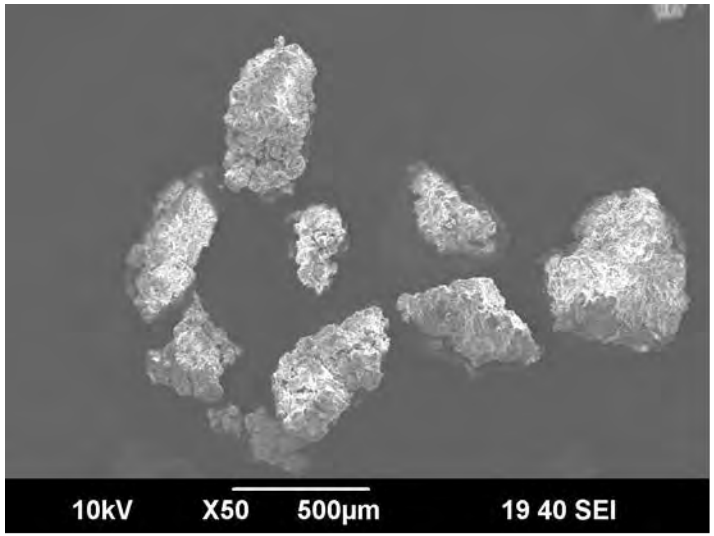
Extrusion n°1 (x100)



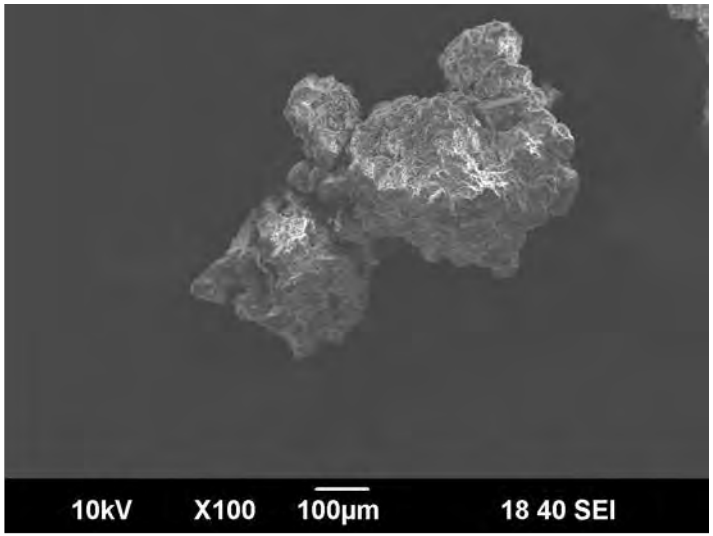
High Shear n°1 (x50)



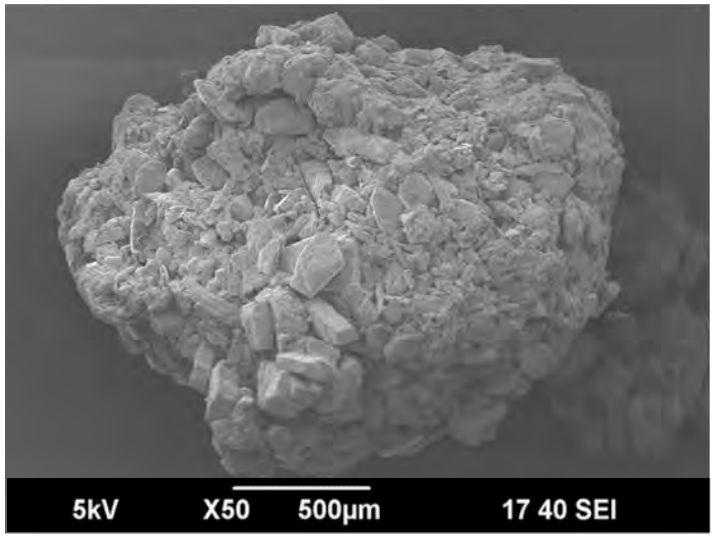
High Shear n°1 (x100)



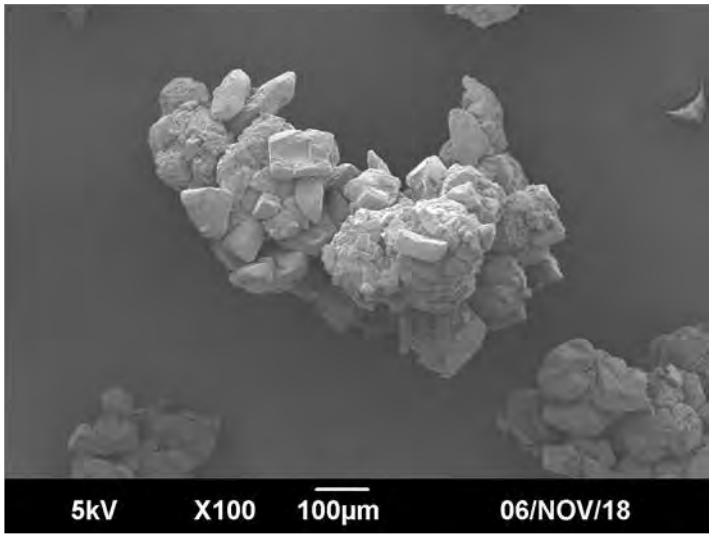
Extrusion n°2 (x50)



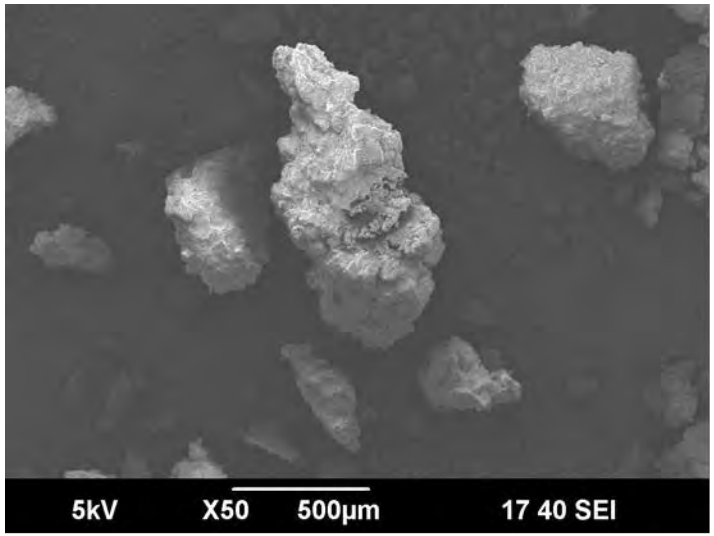
Extrusion n°2 (x100)



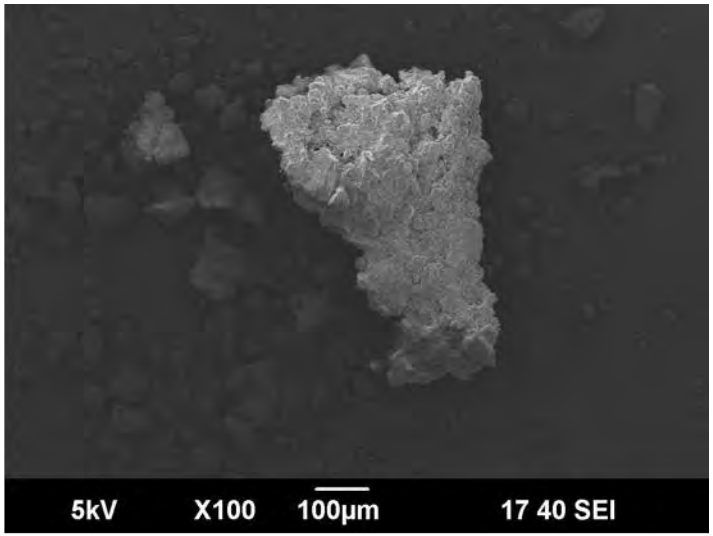
High Shear n°2 (x50)



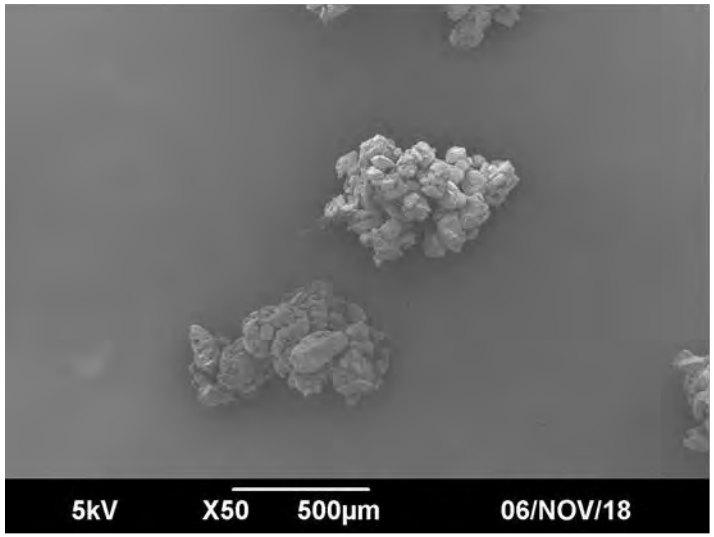
High Shear n°2 (x100)



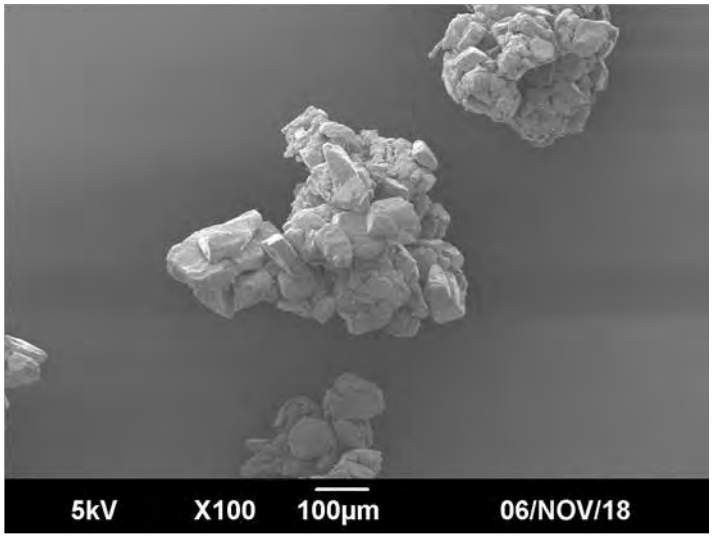
Extrusion n°3 (x50)



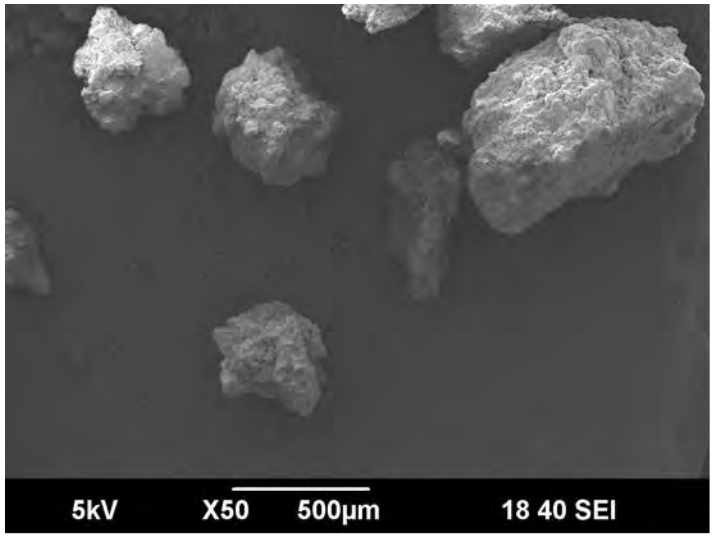
Extrusion n°3 (x100)



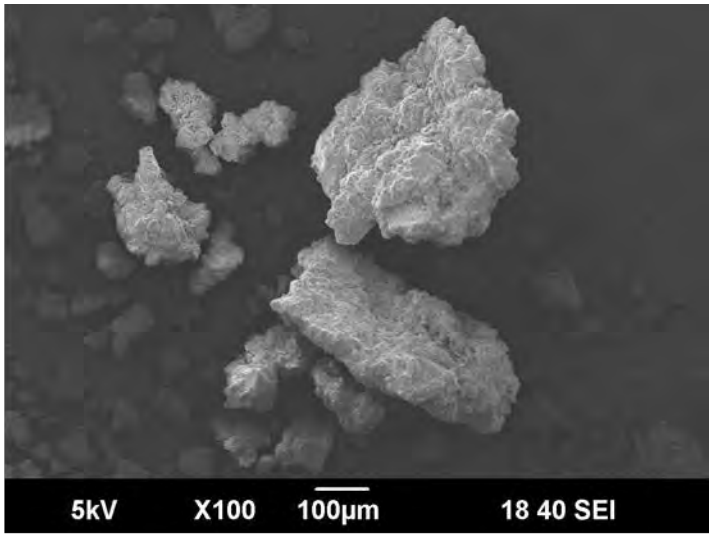
High Shear n°3 (x50)



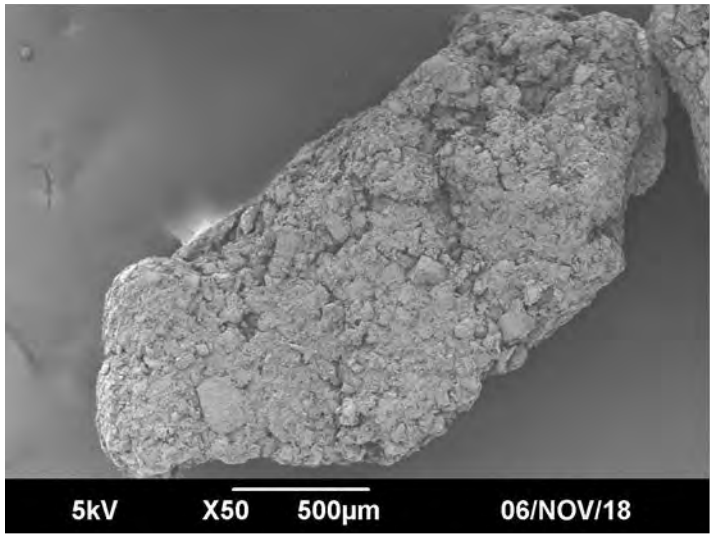
High Shear n°3 (x100)



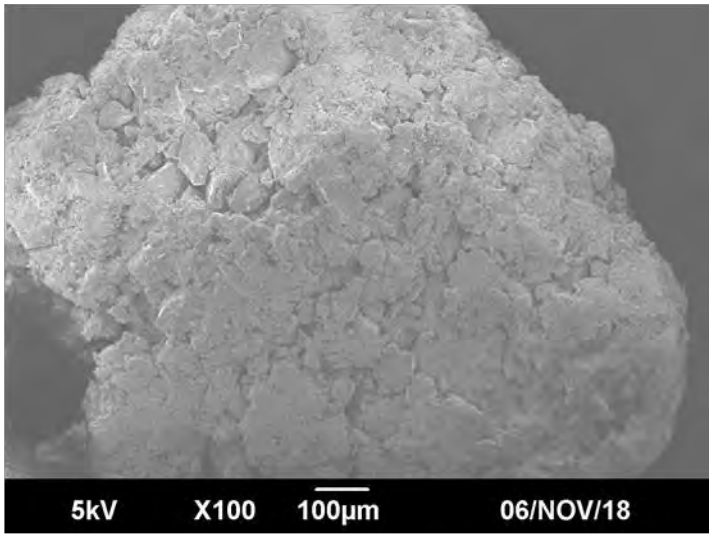
Extrusion n°4 (x50)



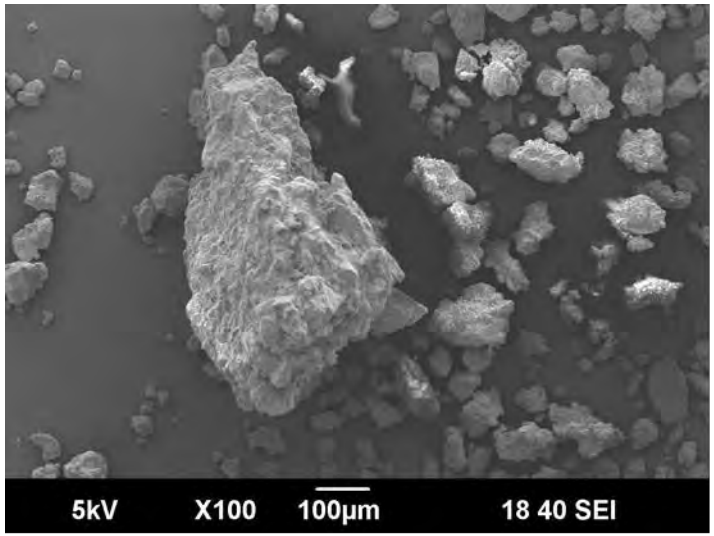
Extrusion n°4 (x100)



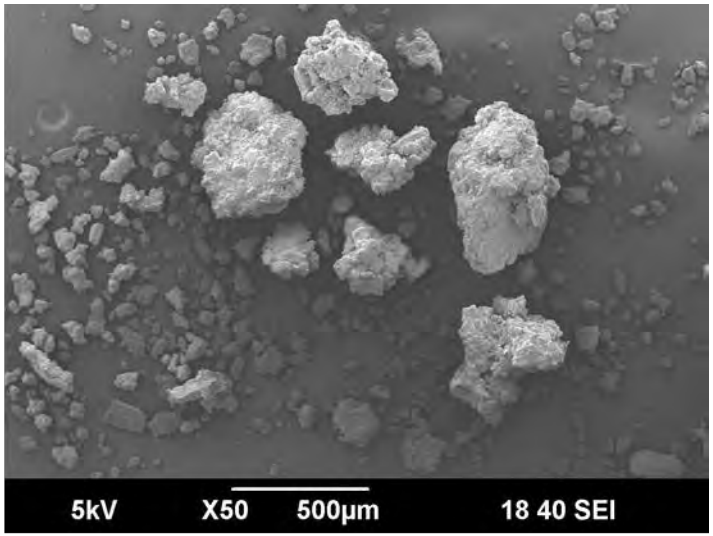
High Shear n°4 (x50)



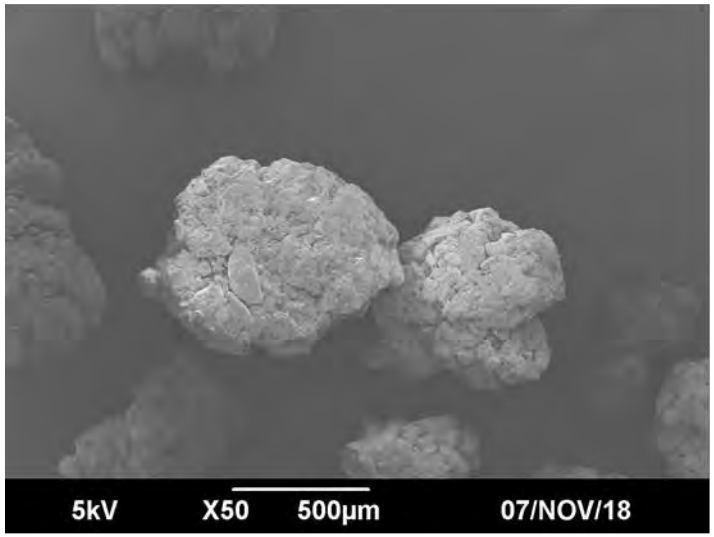
High Shear n°4 (x100)



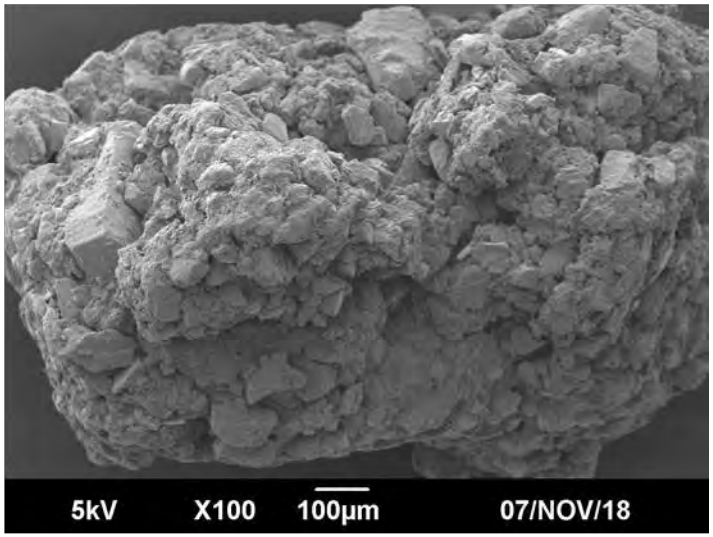
Extrusion n°5 (x50)



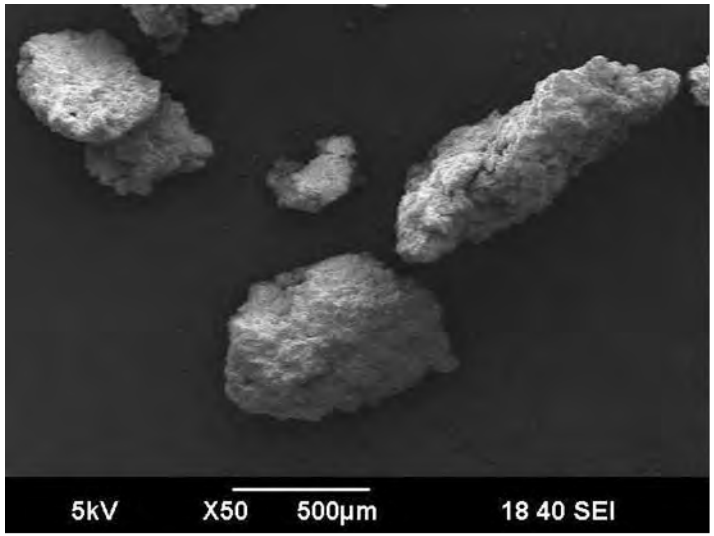
Extrusion n°5 (x100)



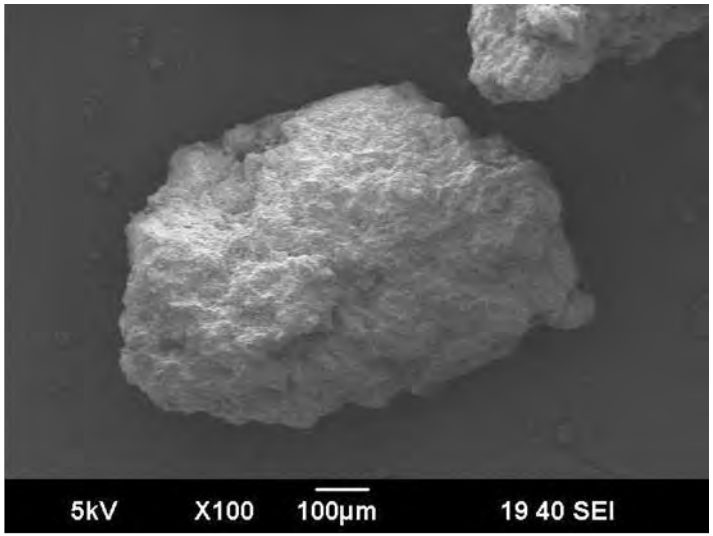
High Shear n°5 (x50)



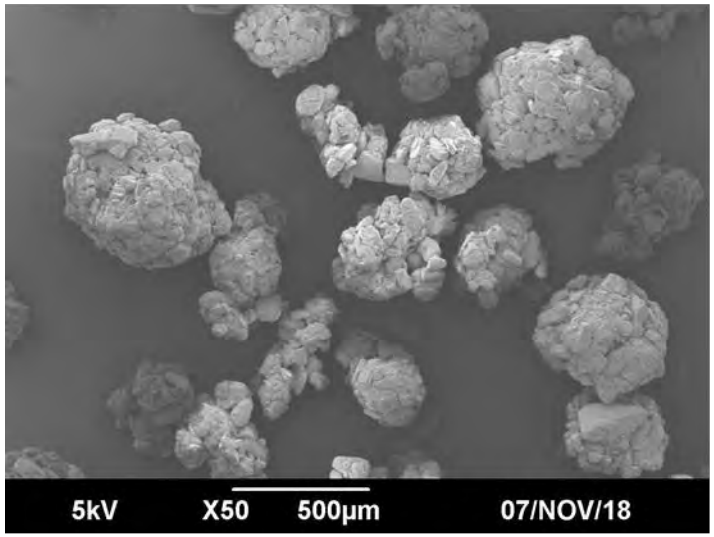
High Shear n°5 (x100)



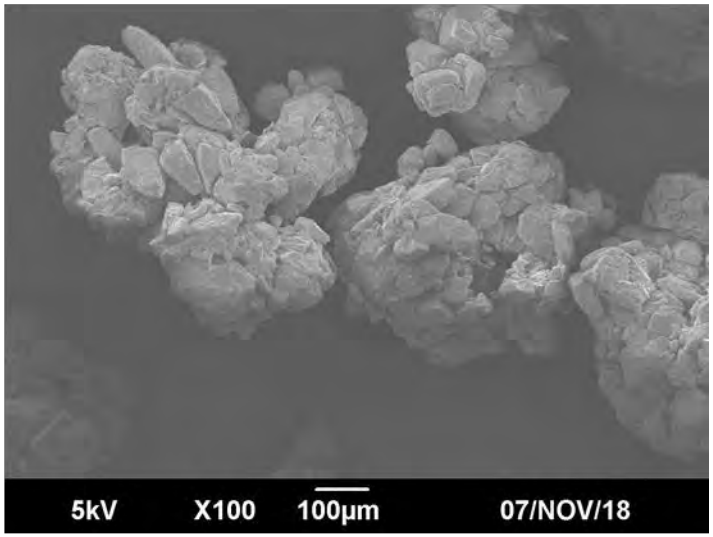
Extrusion n°6 (x50)



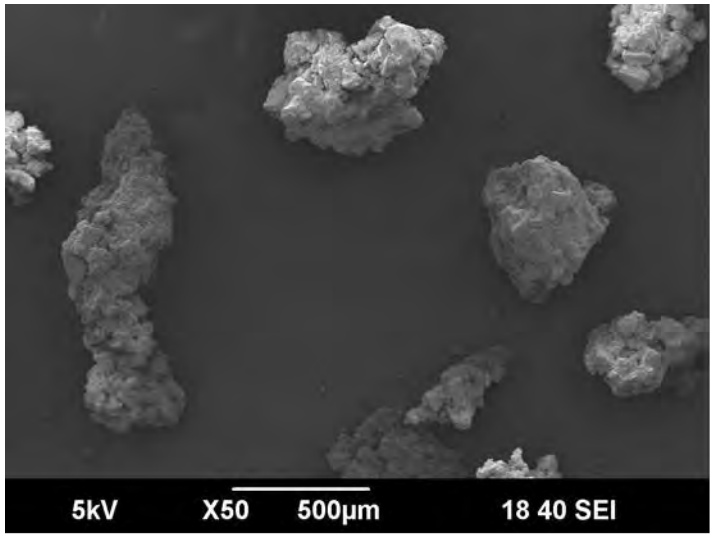
Extrusion n°6 (x100)



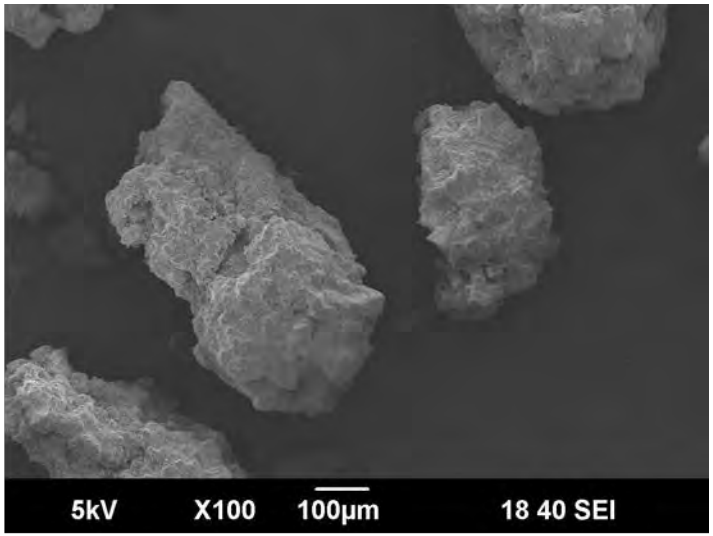
High Shear n°6 (x50)



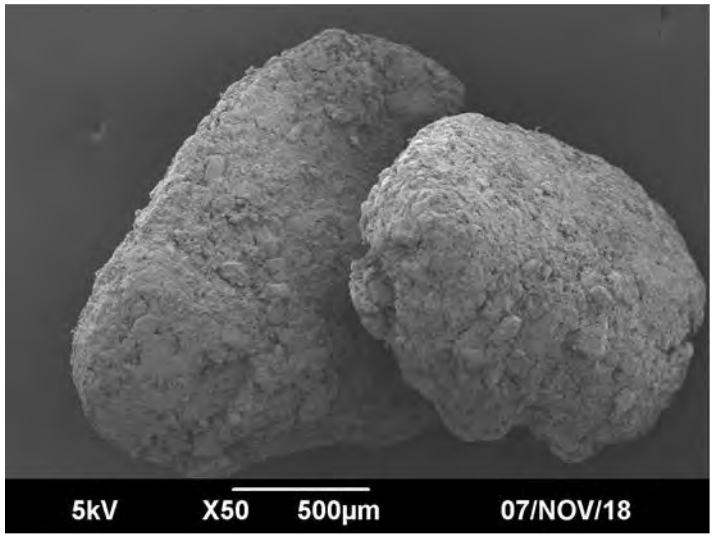
High Shear n°6 (x100)



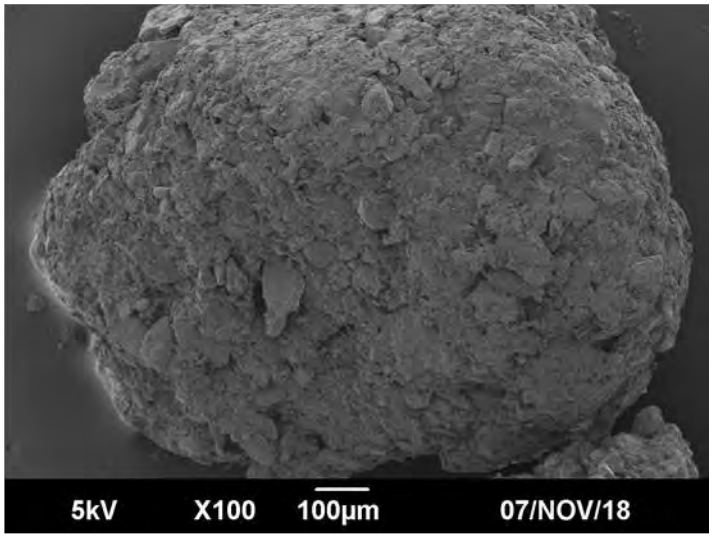
Extrusion n°7 (x50)



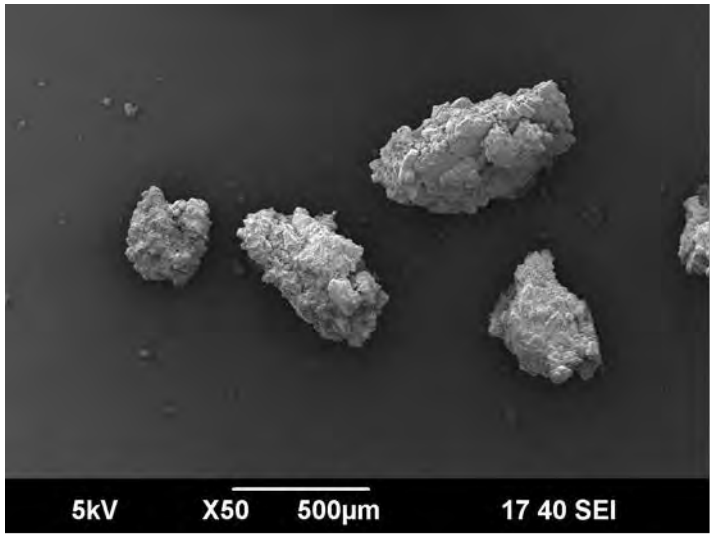
Extrusion n°7 (x100)



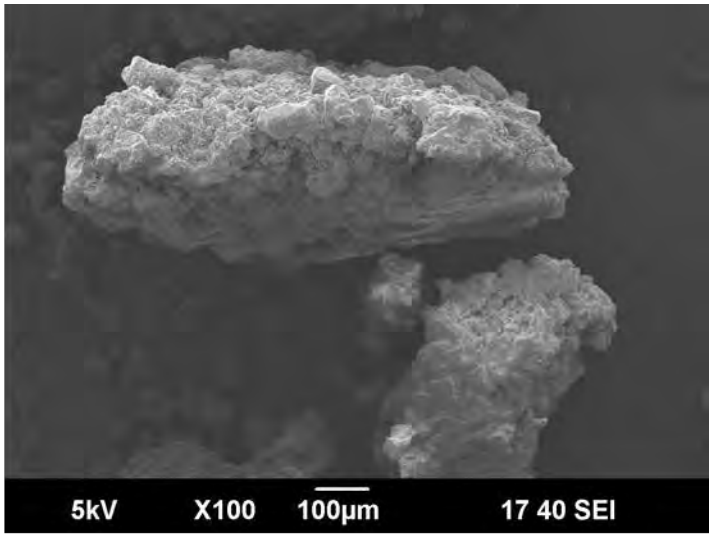
High Shear n°7 (x50)



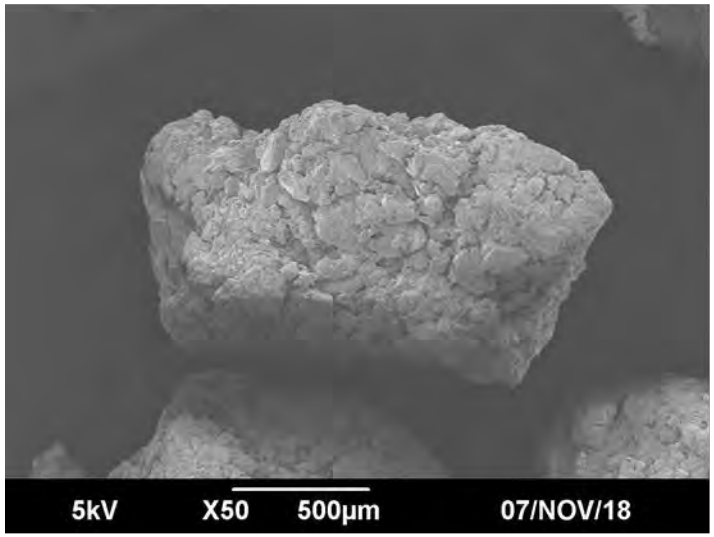
High Shear n°7 (x100)



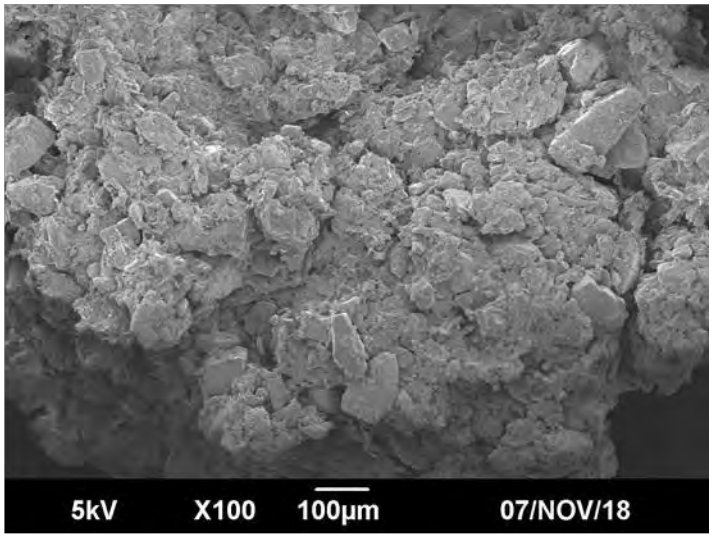
Extrusion n°8 (x50)



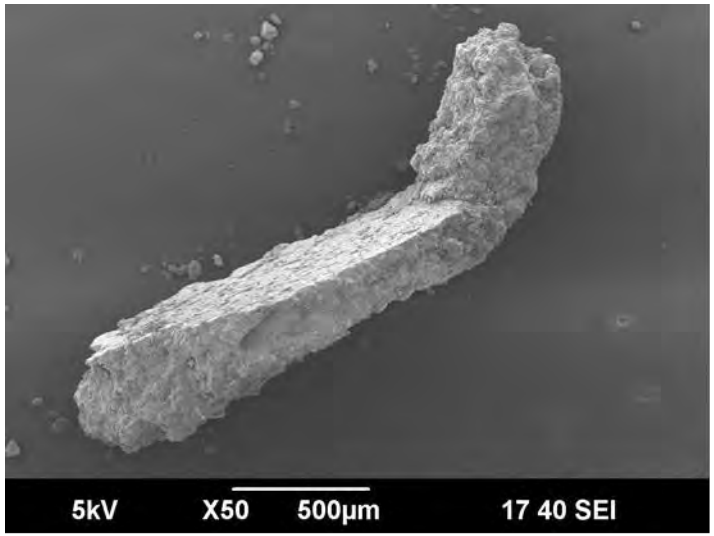
Extrusion n°8 (x100)



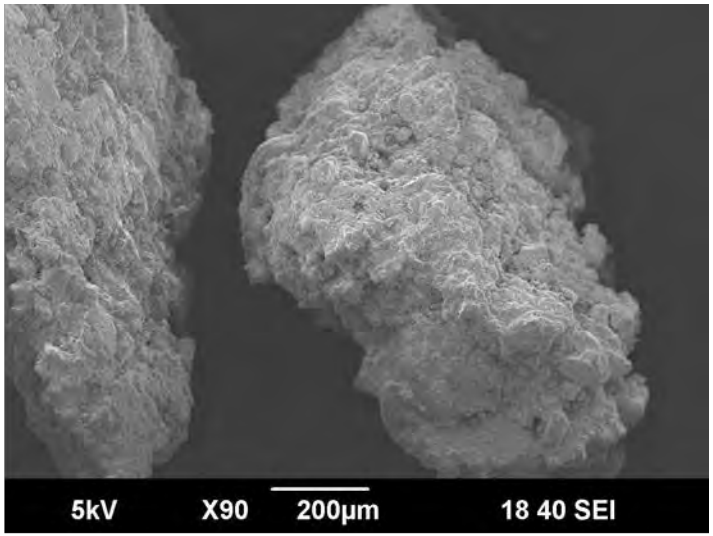
High Shear n°8 (x50)



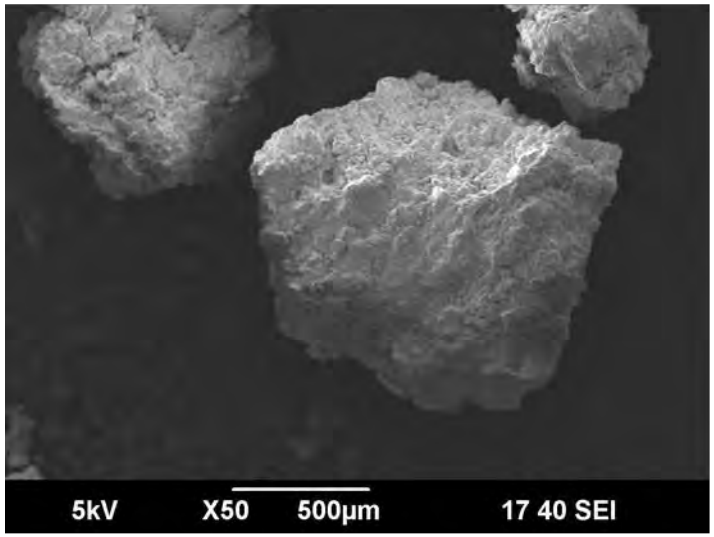
High Shear n°8 (x100)



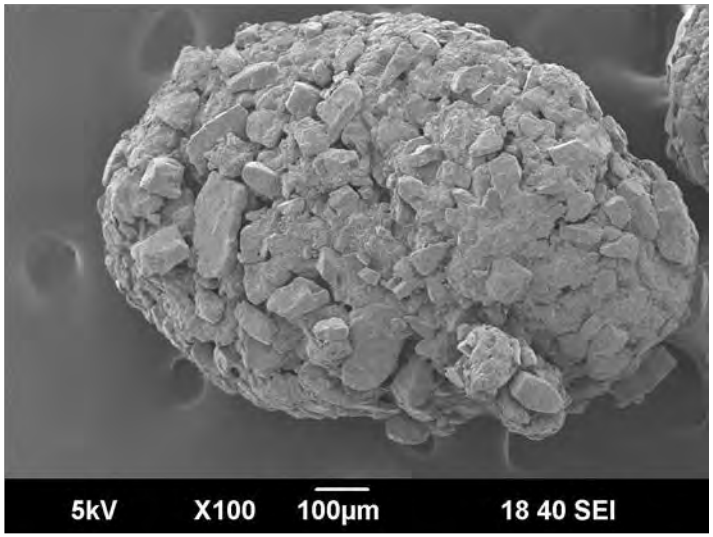
Extrusion n°9 (x50)



Extrusion n°9 (x100)



High Shear n°9 (x50)



High Shear n°9 (x100)

VI ANNEXE 6 : PESEES DES TAMIS APRES CALIBRAGE

GRANULATION HIGH SHEAR

Numéro de l'expérience	1						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	9,84	21,8	97%	72,76
0,3	0,4	0,35	0,1	9,82	21,8	75%	217,83
0,4	0,5	0,45	0,1	3,3	7,3	53%	73,20
0,5	0,8	0,65	0,3	3,95	8,8	46%	29,21
0,8	1,19	0,995	0,39	2,37	5,3	37%	13,48
1,19	2,39	1,79	1,2	1,45	3,2	32%	2,68
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	12,89	28,6	29%	#VALEUR!
Masse totale (g)	45,08		Masse à comprimer (g)	✔ 19,44		Production effective	43,12%

Numéro de l'expérience	2						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	20	42,0	98%	140,14
0,3	0,4	0,35	0,1	7,22	15,2	56%	151,78
0,4	0,5	0,45	0,1	3,15	6,6	41%	66,22
0,5	0,8	0,65	0,3	2,01	4,2	34%	14,08
0,8	1,19	0,995	0,39	1,42	3,0	30%	7,65
1,19	2,39	1,79	1,2	1,93	4,1	27%	3,38
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	10,91	22,9	23%	#VALEUR!
Masse totale (g)	47,57		Masse à comprimer (g)	✔ 13,8		Production effective	29,01%

Numéro de l'expérience	3						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	24,84	52,9	97%	176,21
0,3	0,4	0,35	0,1	7,35	15,6	45%	156,42
0,4	0,5	0,45	0,1	2,56	5,4	29%	54,48
0,5	0,8	0,65	0,3	3,25	6,9	24%	23,05
0,8	1,19	0,995	0,39	1,52	3,2	17%	8,29
1,19	2,39	1,79	1,2	1,28	2,7	13%	2,27
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	5,01	10,7	11%	#VALEUR!
Masse totale (g)	46,99		Masse à comprimer (g)	✔ 14,68		Production effective	31,24%

Numéro de l'expérience	4						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	0,19	0,4	100%	1,39
0,3	0,4	0,35	0,1	0,026	0,1	99%	0,57
0,4	0,5	0,45	0,1	0,016	0,0	99%	0,35
0,5	0,8	0,65	0,3	0,11	0,2	99%	0,80
0,8	1,19	0,995	0,39	0,5	1,1	99%	2,81
1,19	2,39	1,79	1,2	3,58	7,9	98%	6,55
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	40,98	89,9	90%	#VALEUR!
Masse totale (g)	45,56		Masse à comprimer (g)	✘ 0,652		Production effective	1,43%

GRANULATION HIGH SHEAR

Numéro de l'expérience	5						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\% \, massique}{Ecart \, \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	2,83	6,2	99%	20,67
0,3	0,4	0,35	0,1	2,36	5,2	93%	51,71
0,4	0,5	0,45	0,1	1,61	3,5	88%	35,28
0,5	0,8	0,65	0,3	2,86	6,3	84%	20,89
0,8	1,19	0,995	0,39	2,1	4,6	78%	11,80
1,19	2,39	1,79	1,2	2,58	5,7	73%	4,71
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	30,85	67,6	68%	#VALEUR!
Masse totale (g)	45,64		Masse à comprimer (g)	✔ 8,93		Production effective	19,57%

Numéro de l'expérience	6						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\% \, massique}{Ecart \, \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	22,57	50,1	100%	167,15
0,3	0,4	0,35	0,1	5,97	13,3	49%	132,64
0,4	0,5	0,45	0,1	0,96	2,1	36%	21,33
0,5	0,8	0,65	0,3	2,02	4,5	34%	14,96
0,8	1,19	0,995	0,39	1,74	3,9	30%	9,91
1,19	2,39	1,79	1,2	1,2	2,7	26%	2,22
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	10,35	23,0	23%	#VALEUR!
Masse totale (g)	45,01		Masse à comprimer (g)	✔ 10,69		Production effective	23,75%

Numéro de l'expérience	7						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\% \, massique}{Ecart \, \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	0,08	0,2	100%	0,56
0,3	0,4	0,35	0,1	0,00015	0,0	99%	0,00
0,4	0,5	0,45	0,1	0,0027	0,0	99%	0,06
0,5	0,8	0,65	0,3	0,045	0,1	99%	0,31
0,8	1,19	0,995	0,39	0,16	0,3	99%	0,86
1,19	2,39	1,79	1,2	2,84	5,9	99%	4,94
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	44,56	93,0	93%	#VALEUR!
Masse totale (g)	47,89		Masse à comprimer (g)	✘ 0,20785		Production effective	0,43%

Numéro de l'expérience	8						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\% \, massique}{Ecart \, \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	0,2	0,4	100%	1,37
0,3	0,4	0,35	0,1	0,11	0,2	99%	2,26
0,4	0,5	0,45	0,1	0,13	0,3	99%	2,67
0,5	0,8	0,65	0,3	0,69	1,4	99%	4,72
0,8	1,19	0,995	0,39	1,57	3,2	98%	8,26
1,19	2,39	1,79	1,2	3,9	8,0	94%	6,67
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	42,1	86,4	86%	#VALEUR!
Masse totale (g)	48,75		Masse à comprimer (g)	✘ 2,5		Production effective	5,13%

GRANULATION HIGH SHEAR

Numéro de l'expérience	9						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	27,42	58,7	99%	195,68
0,3	0,4	0,35	0,1	7,75	16,6	40%	165,92
0,4	0,5	0,45	0,1	2,5	5,4	24%	53,52
0,5	0,8	0,65	0,3	1,98	4,2	18%	14,13
0,8	1,19	0,995	0,39	0,71	1,5	14%	3,90
1,19	2,39	1,79	1,2	0,73	1,6	13%	1,30
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!	5,19	11,1	11%	#VALEUR!
Masse totale (g)	46,71		Masse à comprimer (g)	12,94		Production effective	27,70%

Tableau 14 : Masses pesées après calibrage des essais en high shear

GRANULATION EXTRUDEUSE

Numéro de l'expérience	1						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	18,27	35,8	98%	119,34
0,3	0,4	0,35	0,1	3,85	7,5	62%	75,45
0,4	0,5	0,45	0,1	1,88	3,7	55%	36,84
0,5	0,8	0,65	0,3	5,57	10,9	51%	36,38
0,8	1,19	0,995	0,39	8,08	15,8	40%	40,60
1,19	2,39	1,79	1,2	12,5	24,5	24%	20,41
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	51,03		Masse à comprimer (g)	19,38		Production effective	37,98%

Numéro de l'expérience	2						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	18,37	35,0	92%	116,68
0,3	0,4	0,35	0,1	3,67	7,0	57%	69,93
0,4	0,5	0,45	0,1	2,24	4,3	50%	42,68
0,5	0,8	0,65	0,3	6,2	11,8	46%	39,38
0,8	1,19	0,995	0,39	8,12	15,5	34%	39,67
1,19	2,39	1,79	1,2	9,94	18,9	19%	15,78
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	52,48		Masse à comprimer (g)	20,23		Production effective	38,55%

Numéro de l'expérience	3						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	19,99	39,9	97%	133,11
0,3	0,4	0,35	0,1	3,54	7,1	57%	70,72
0,4	0,5	0,45	0,1	2,56	5,1	50%	51,14
0,5	0,8	0,65	0,3	6,15	12,3	45%	40,95
0,8	1,19	0,995	0,39	8,75	17,5	32%	44,82
1,19	2,39	1,79	1,2	7,38	14,7	15%	12,29
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	50,06		Masse à comprimer (g)	21		Production effective	41,95%

GRANULATION EXTRUDEUSE

Numéro de l'expérience	4						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	21,15	38,8	98%	129,19
0,3	0,4	0,35	0,1	4,55	8,3	60%	83,38
0,4	0,5	0,45	0,1	3	5,5	51%	54,98
0,5	0,8	0,65	0,3	6,54	12,0	46%	39,95
0,8	1,19	0,995	0,39	10,1	18,5	34%	47,46
1,19	2,39	1,79	1,2	8,35	15,3	15%	12,75
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	54,57		Masse à comprimer (g)	✓ 24,19		Production effective	44,33%

Numéro de l'expérience	5						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	17,08	34,5	97%	115,16
0,3	0,4	0,35	0,1	3,9	7,9	62%	78,88
0,4	0,5	0,45	0,1	3,29	6,7	54%	66,55
0,5	0,8	0,65	0,3	7,23	14,6	48%	48,75
0,8	1,19	0,995	0,39	9,07	18,3	33%	47,04
1,19	2,39	1,79	1,2	7,27	14,7	15%	12,25
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	49,44		Masse à comprimer (g)	✓ 23,49		Production effective	47,51%

Numéro de l'expérience	6						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	24,1	45,7	97%	152,46
0,3	0,4	0,35	0,1	4,45	8,4	52%	84,46
0,4	0,5	0,45	0,1	2,47	4,7	43%	46,88
0,5	0,8	0,65	0,3	6,3	12,0	38%	39,86
0,8	1,19	0,995	0,39	9,26	17,6	27%	45,06
1,19	2,39	1,79	1,2	4,72	9,0	9%	7,47
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	52,69		Masse à comprimer (g)	✓ 22,48		Production effective	42,66%

Numéro de l'expérience	7						
Diamètre inférieur (mm)	Diamètre supérieur (mm)	Diamètre moyen (mm)	Ecart Δdp (mm)	Masse pesée (g)	% massique	$P(L_k)$	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ (mm^{-1})
0	0,3	0,15	0,3	19,62	39,6	96%	131,91
0,3	0,4	0,35	0,1	4,74	9,6	56%	95,60
0,4	0,5	0,45	0,1	2,49	5,0	47%	50,22
0,5	0,8	0,65	0,3	6,27	12,6	42%	42,15
0,8	1,19	0,995	0,39	9,45	19,1	29%	48,87
1,19	2,39	1,79	1,2	4,96	10,0	10%	8,34
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	49,58		Masse à comprimer (g)	✓ 22,95		Production effective	46,29%

GRANULATION EXTRUDEUSE

Numéro de l'expérience	8						
Diamètre inférieur (mm)	**Diamètre supérieur (mm)**	**Diamètre moyen (mm)**	**Ecart Δdp (mm)**	**Masse pesée (g)**	**% massique**	**$P(L_k)$**	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ **(mm^{-1})**
0	0,3	0,15	0,3	20,1	40,6	97%	135,41
0,3	0,4	0,35	0,1	4,34	8,8	57%	87,71
0,4	0,5	0,45	0,1	2,76	5,6	48%	55,78
0,5	0,8	0,65	0,3	8,4	17,0	42%	56,59
0,8	1,19	0,995	0,39	8,05	16,3	25%	41,72
1,19	2,39	1,79	1,2	4,41	8,9	9%	7,43
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	49,48		**Masse à comprimer (g)**	23,55		**Production effective**	47,59%

Numéro de l'expérience	9						
Diamètre inférieur (mm)	**Diamètre supérieur (mm)**	**Diamètre moyen (mm)**	**Ecart Δdp (mm)**	**Masse pesée (g)**	**% massique**	**$P(L_k)$**	$\frac{\%\,massique}{Ecart\ \Delta dp}$ **(mm^{-1})**
0	0,3	0,15	0,3	22,4	44,0	98%	146,72
0,3	0,4	0,35	0,1	4,46	8,8	54%	87,64
0,4	0,5	0,45	0,1	2,44	4,8	45%	47,95
0,5	0,8	0,65	0,3	7,08	13,9	40%	46,37
0,8	1,19	0,995	0,39	9,12	17,9	26%	45,95
1,19	2,39	1,79	1,2	4,21	8,3	8%	6,89
2,39	/	#VALEUR!	#VALEUR!		0,0	0%	#VALEUR!
Masse totale (g)	50,89		**Masse à comprimer (g)**	23,1		**Production effective**	45,39%

Tableau 15 : Masses pesées après calibrage des essais en extrudeuse

VII ANNEXE 7 : DISTRIBUTIONS GRANULOMETRIQUES

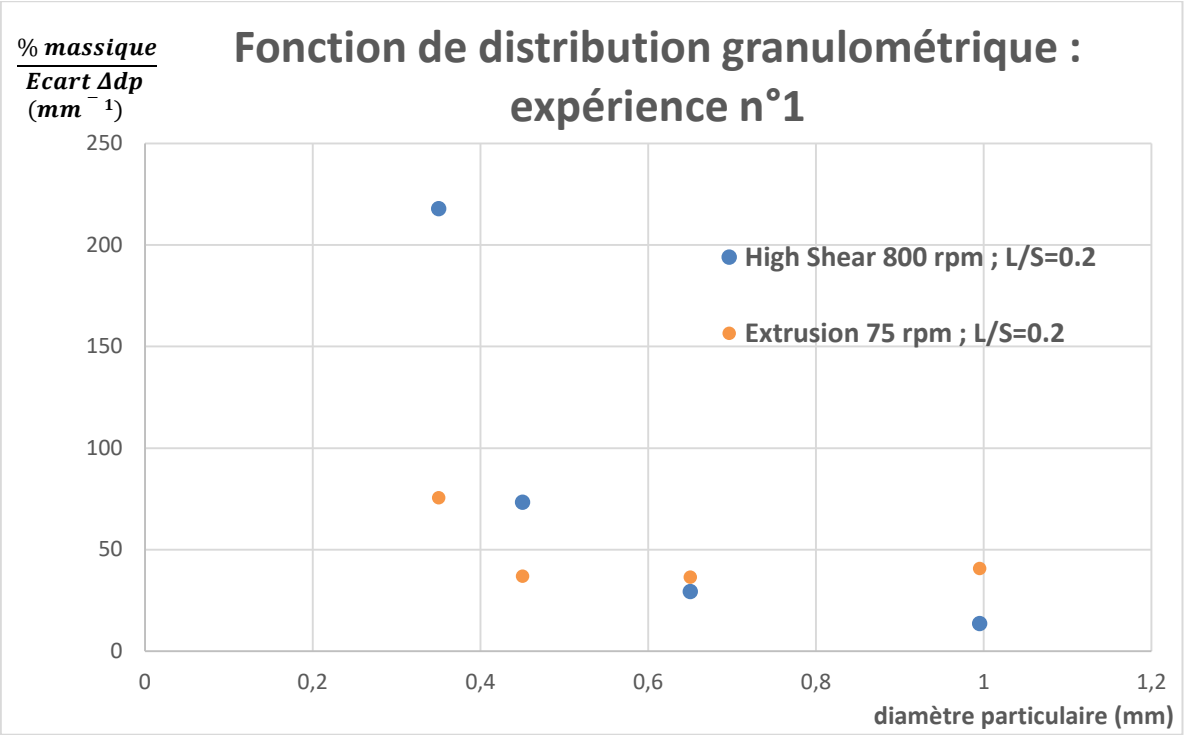


Figure 39 : Distributions granulométriques simples des essais n°1 en high shear et en extrudeuse

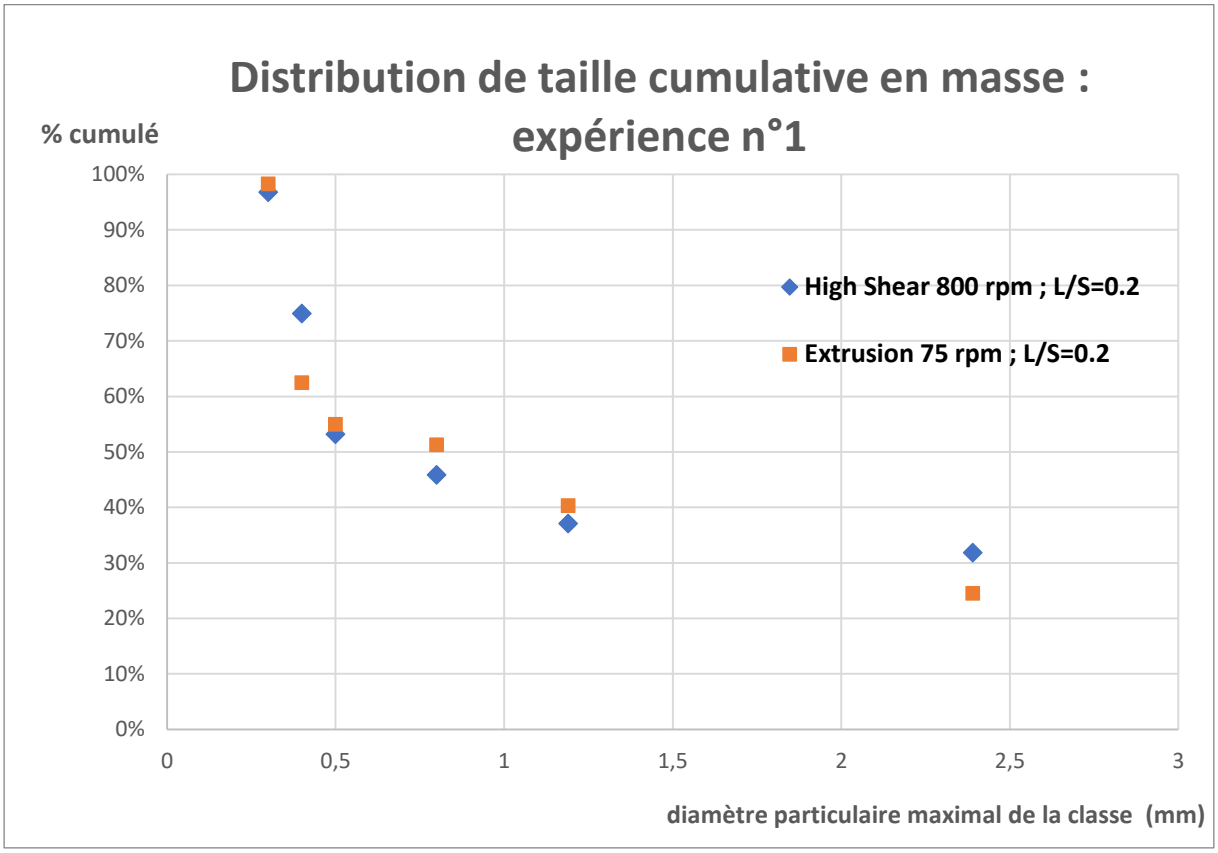


Figure 40 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°1 en high shear et en extrudeuse

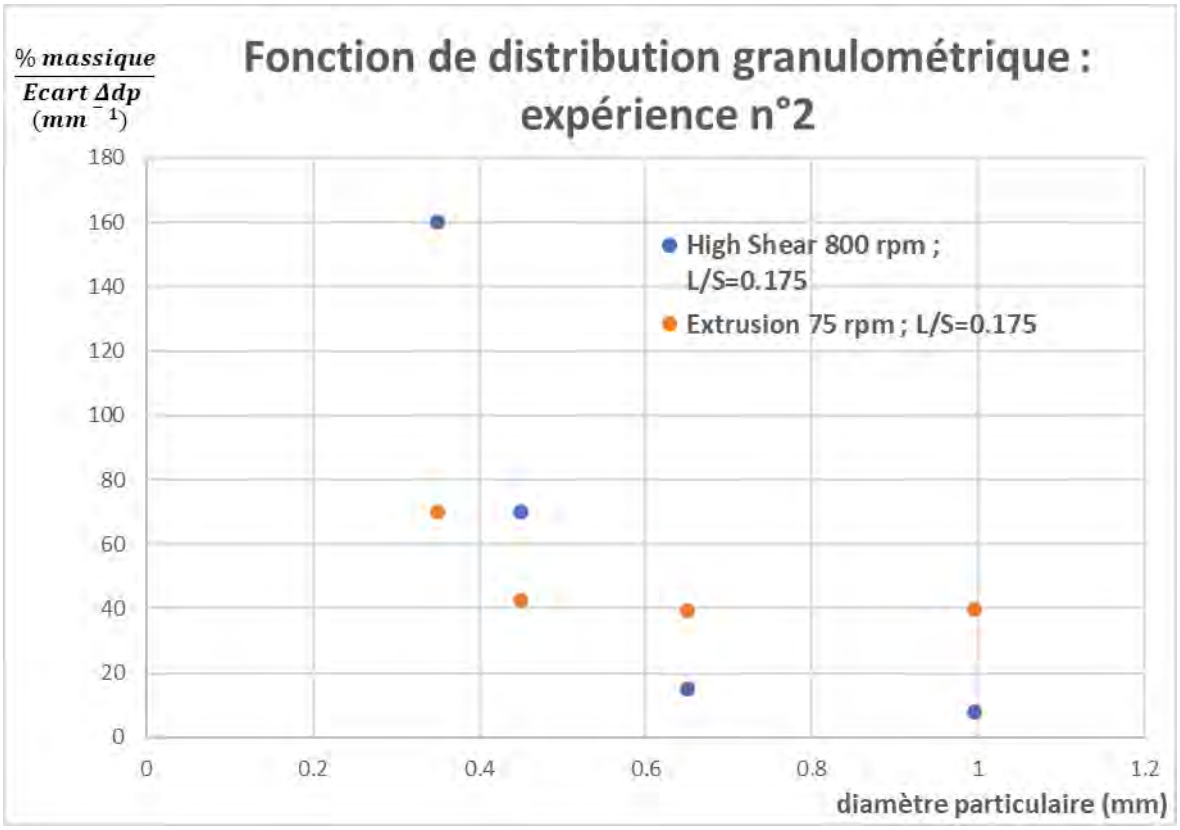


Figure 41 : Distributions granulométriques simples des essais n°2 en high shear et en extrudeuse

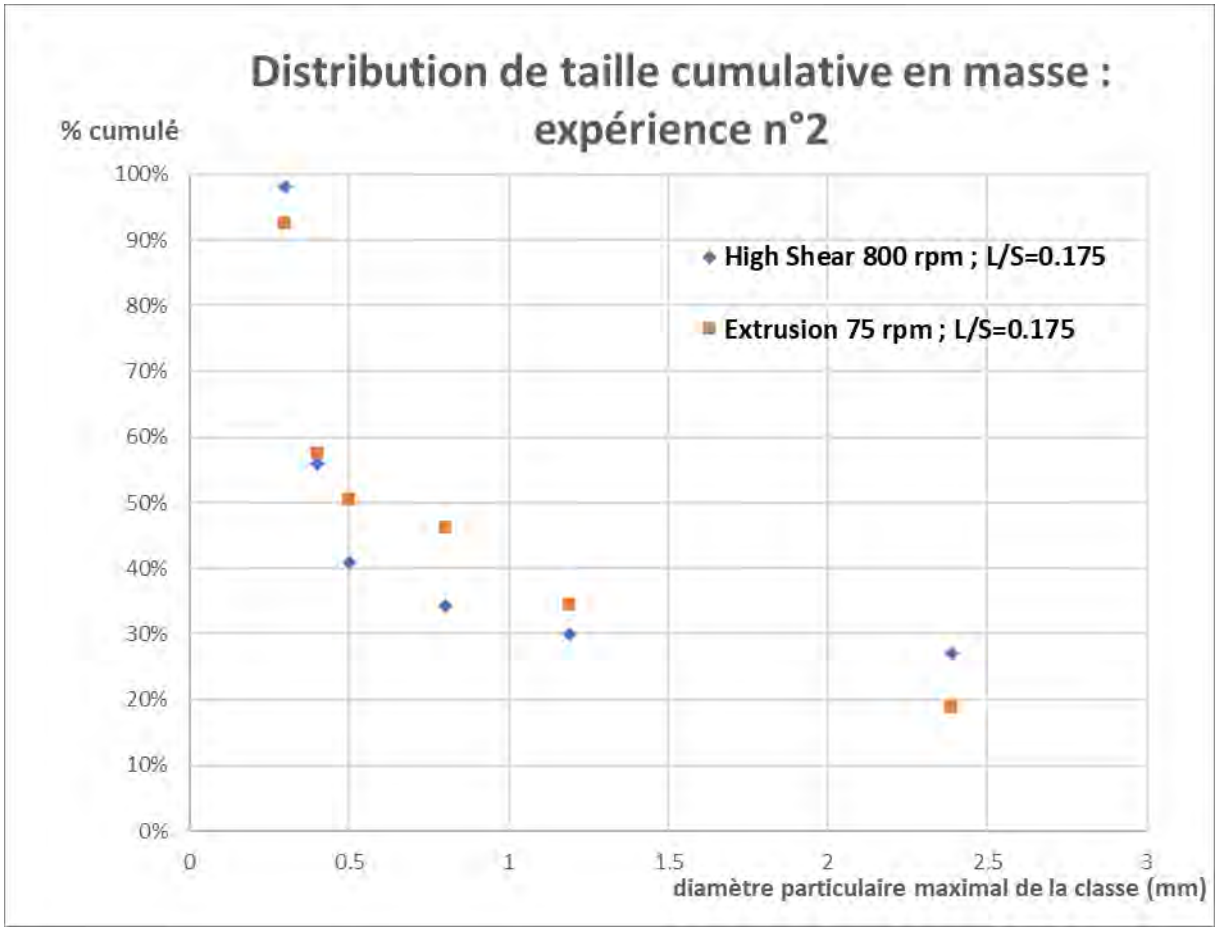


Figure 42 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°2 en high shear et en extrudeuse

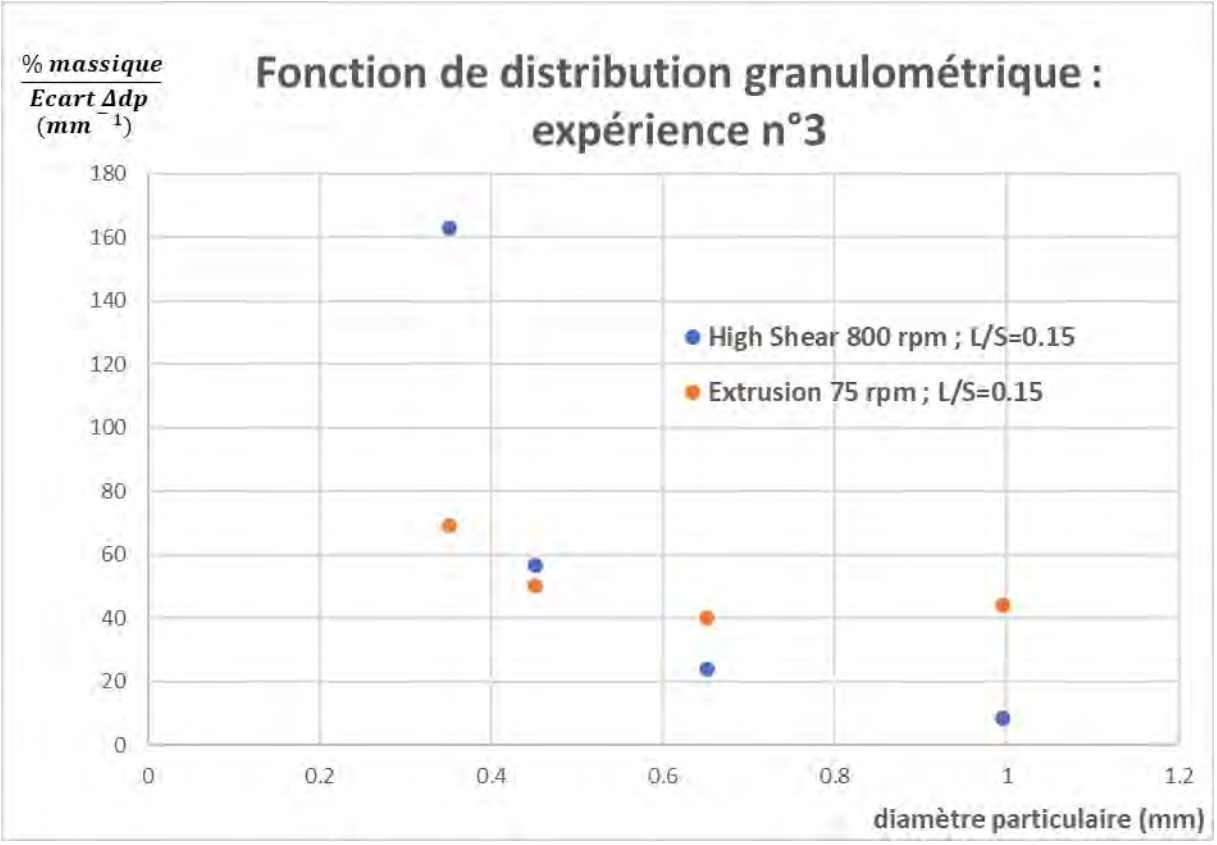


Figure 43 : Distributions granulométriques simples des essais n°3 en high shear et en extrudeuse

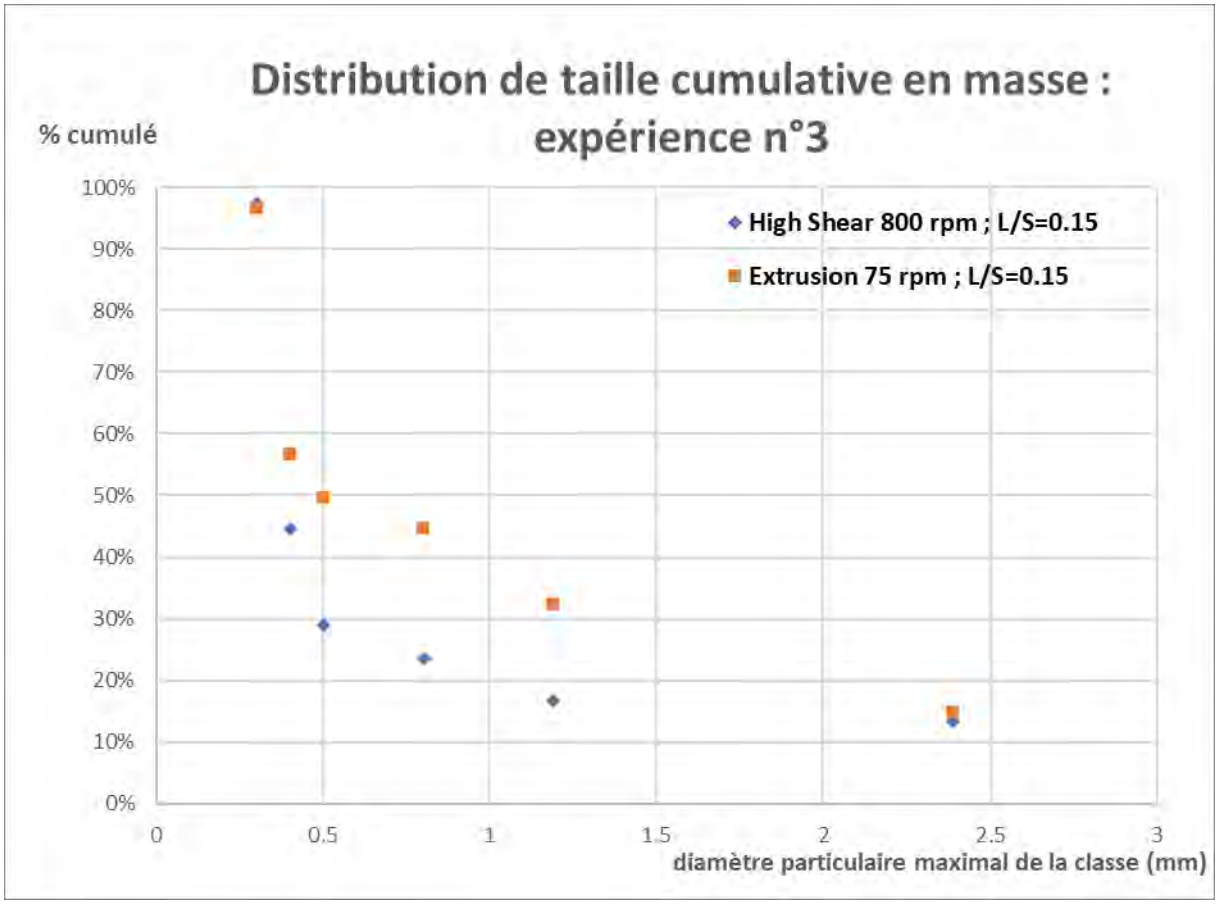


Figure 44 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°3 en high shear et en extrudeuse

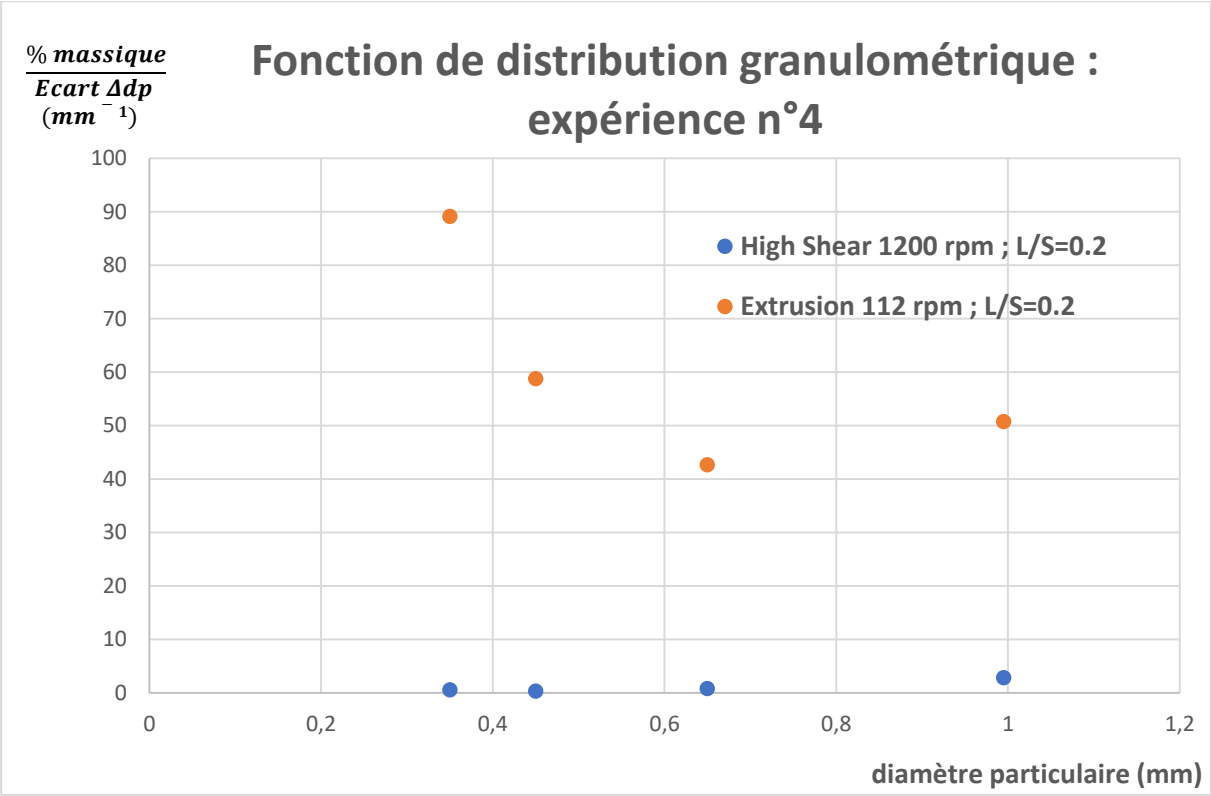


Figure 45 : Distributions granulométriques simples des essais n°4 en high shear et en extrudeuse

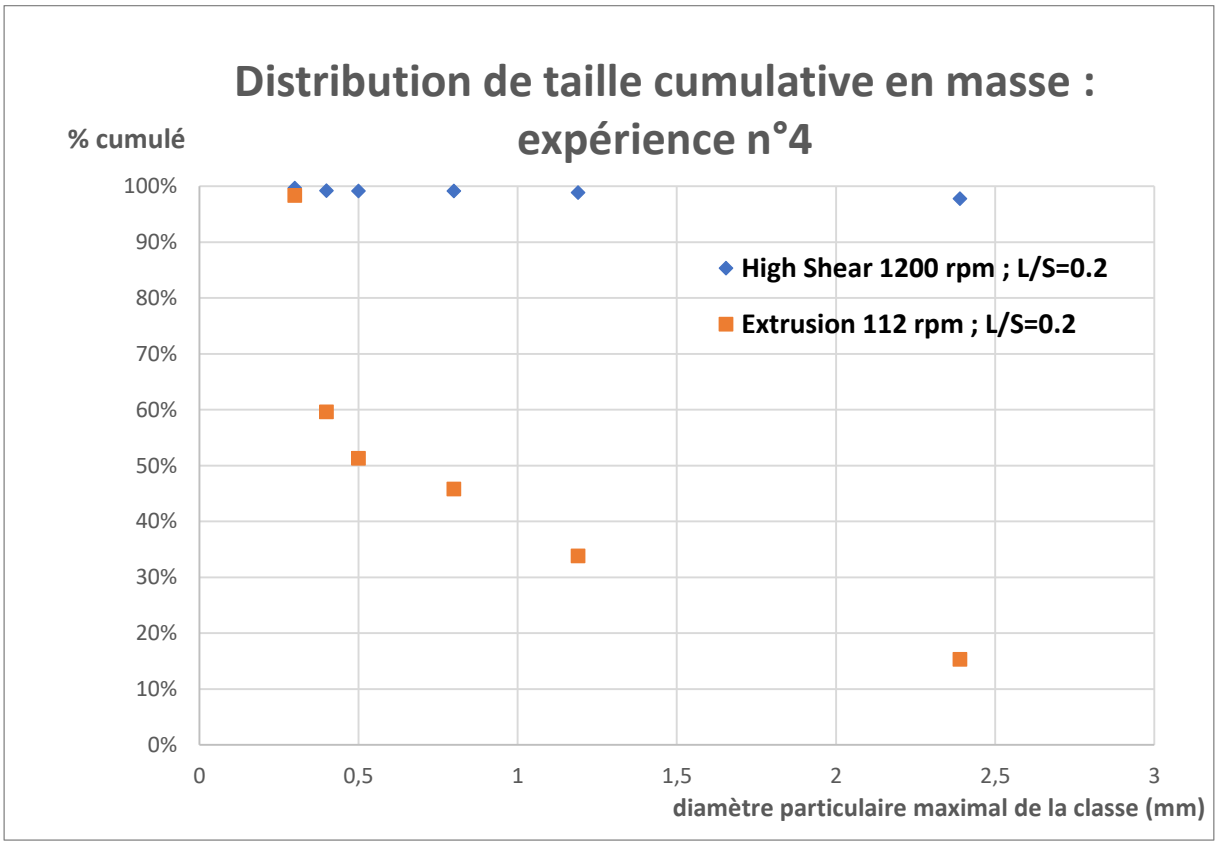


Figure 46 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°4 en high shear et en extrudeuse

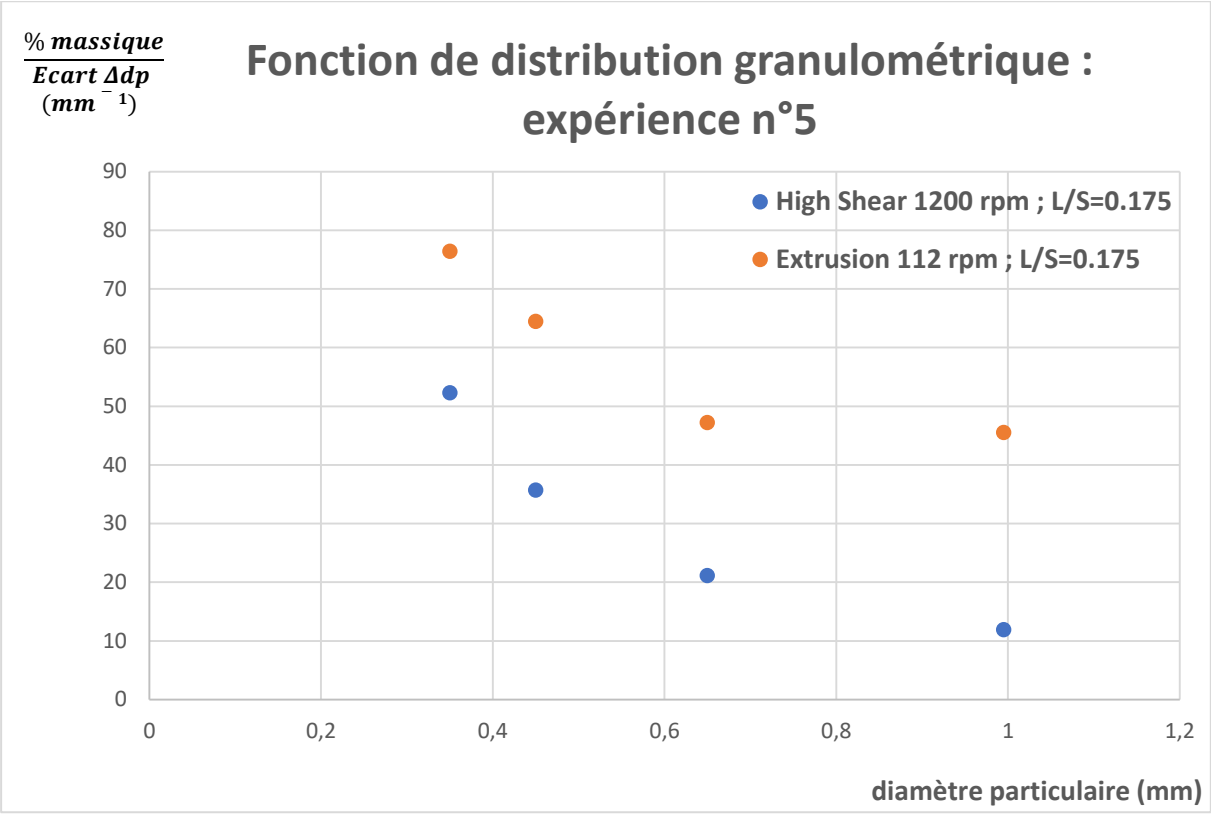


Figure 47 : Distributions granulométriques simples des essais n°5 en high shear et en extrudeuse

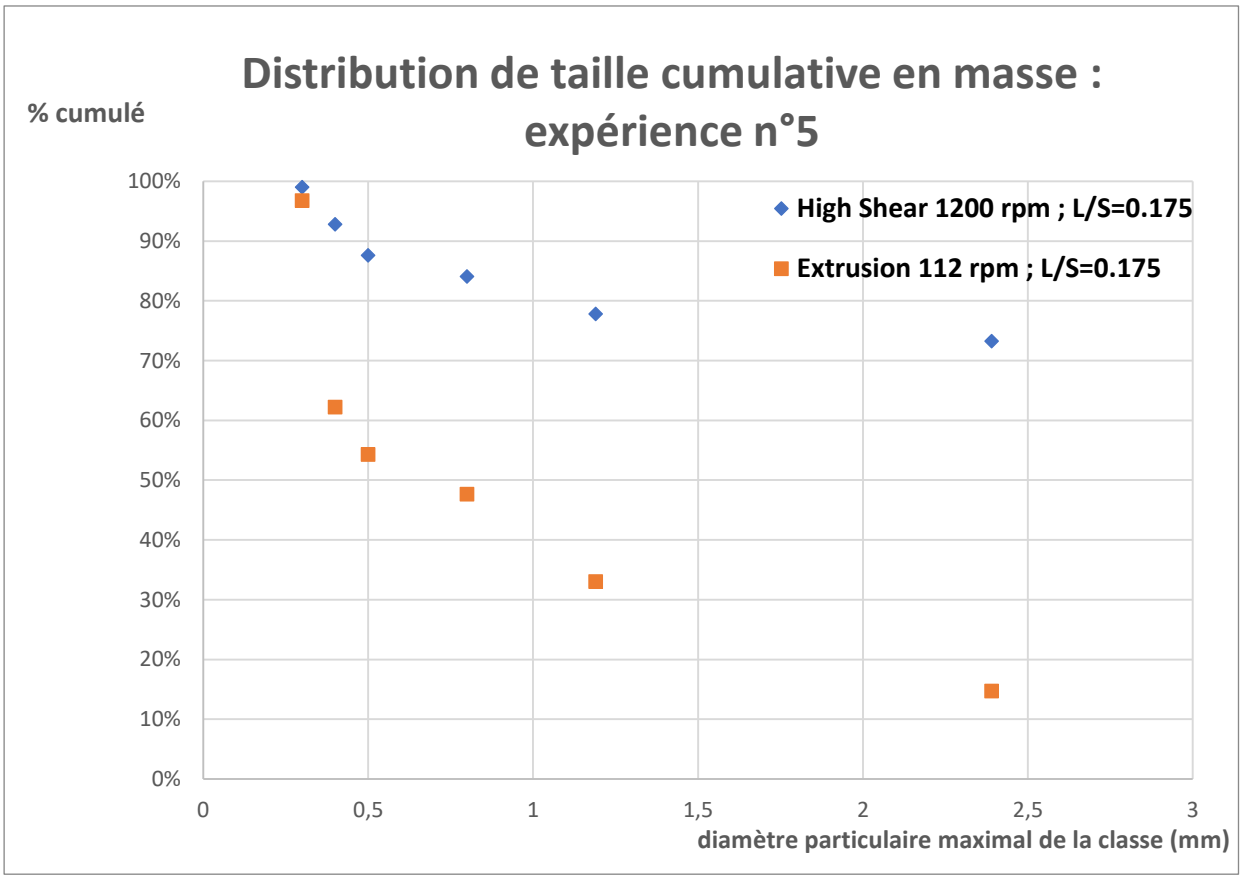


Figure 48 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°5 en high shear et en extrudeuse

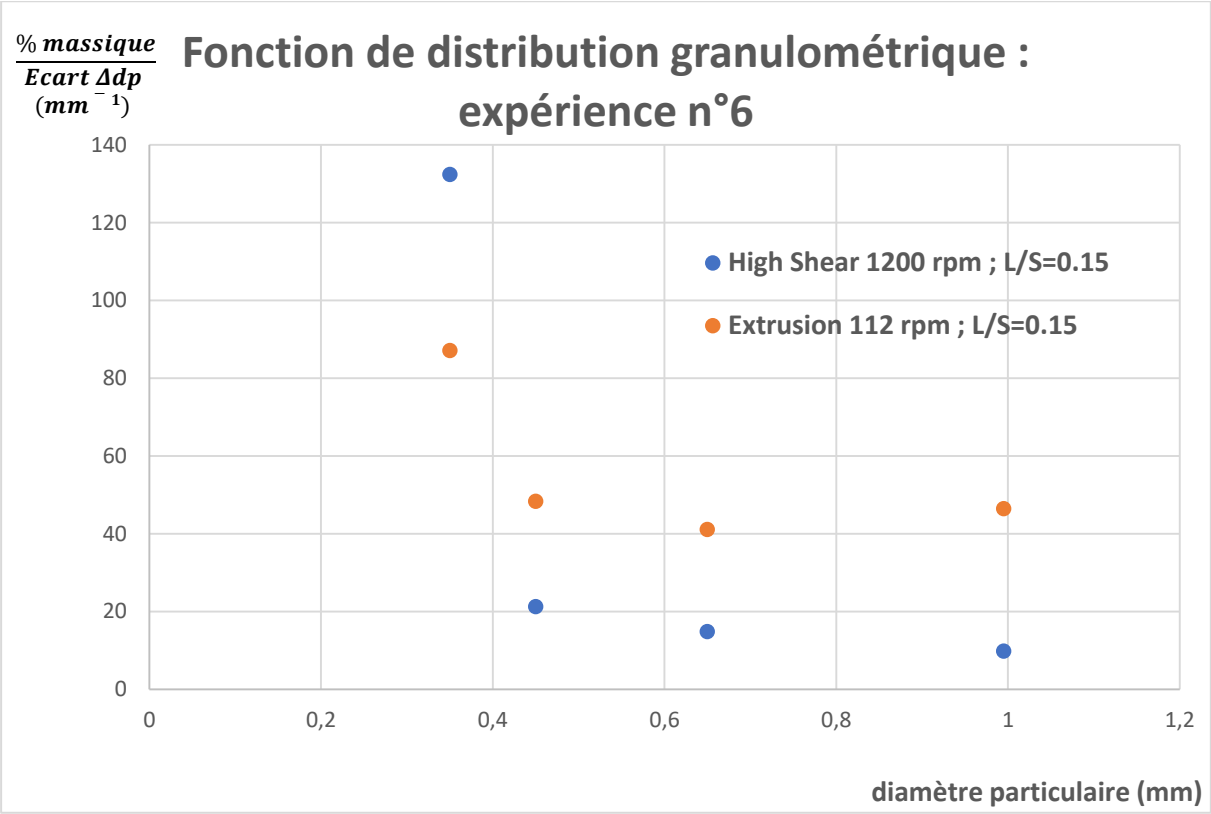


Figure 49 : Distributions granulométriques simples des essais n°6 en high shear et en extrudeuse

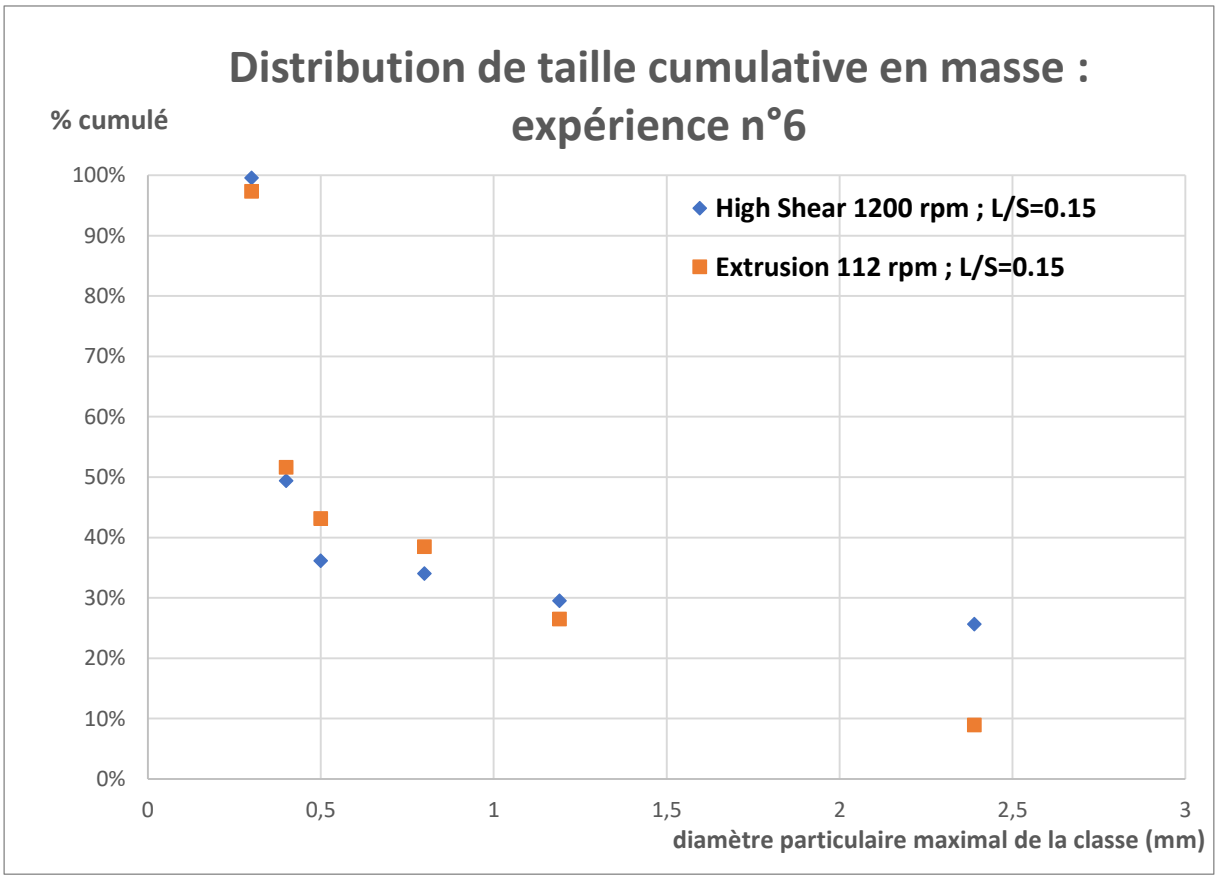


Figure 50 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°6 en high shear et en extrudeuse

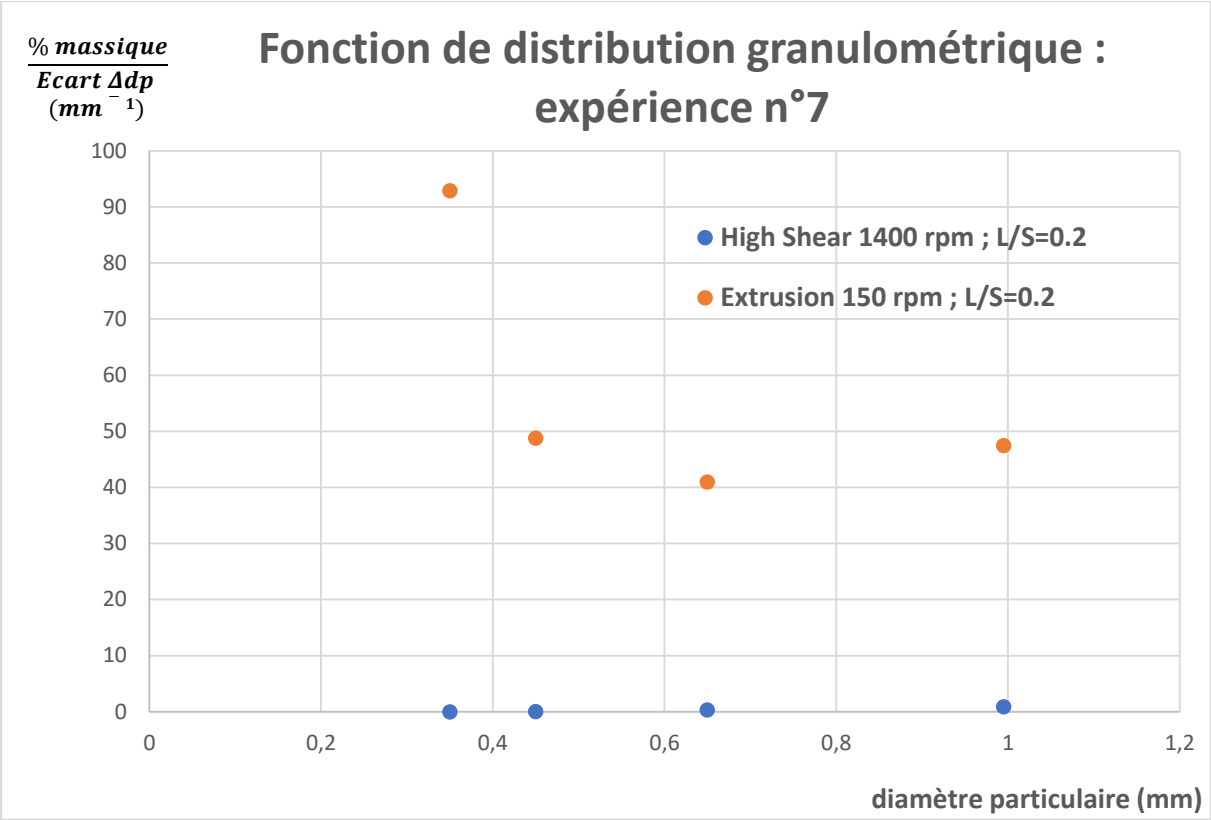


Figure 51 : Distributions granulométriques simples des essais n°7 en high shear et en extrudeuse

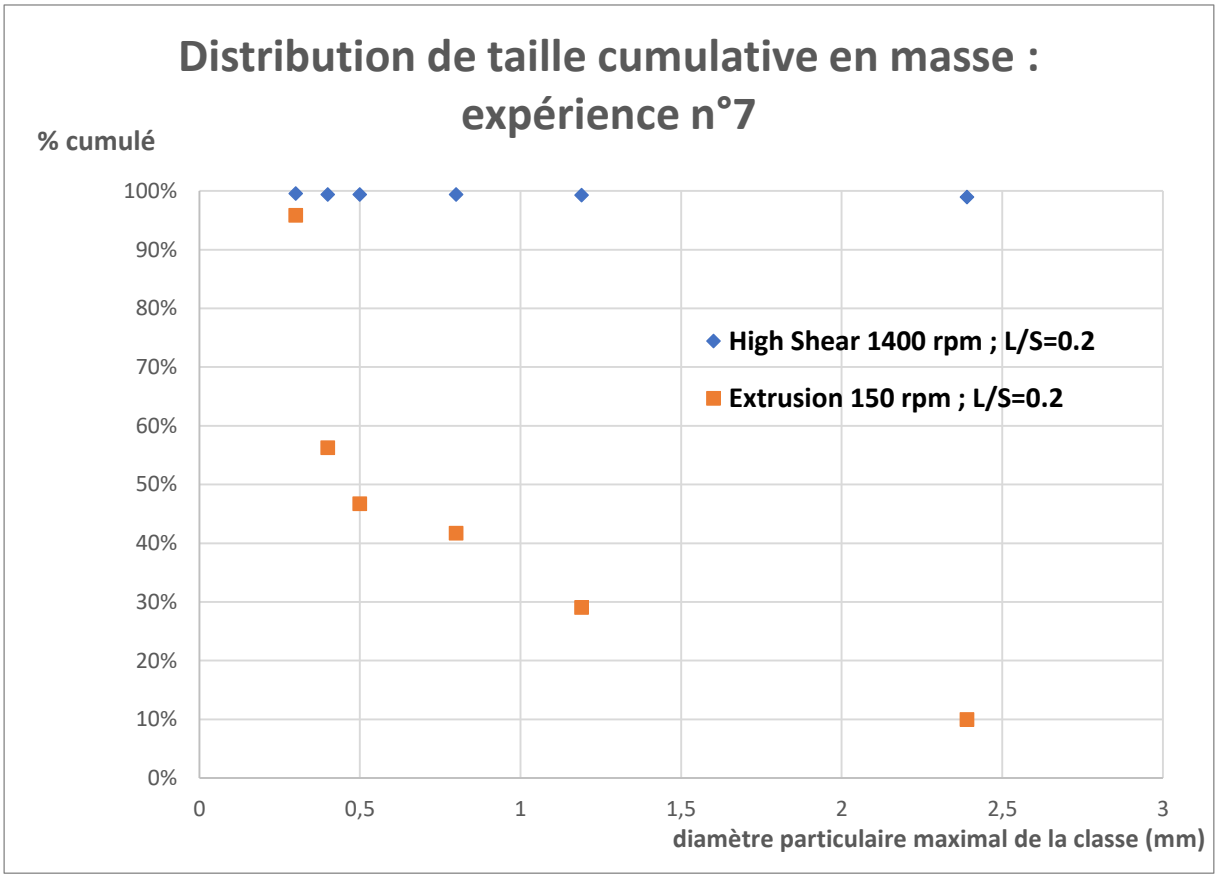


Figure 52 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°7 en high shear et en extrudeuse

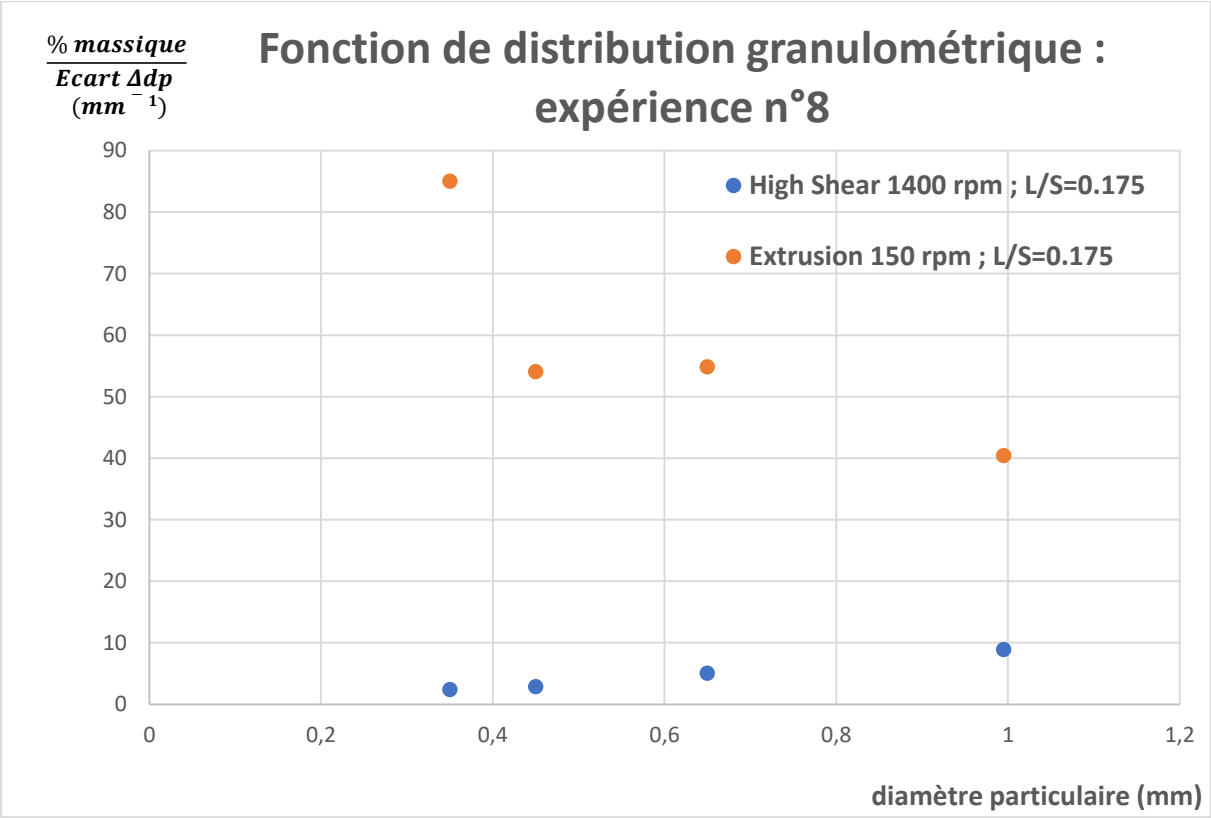


Figure 53 : Distributions granulométriques simples des essais n°8 en high shear et en extrudeuse

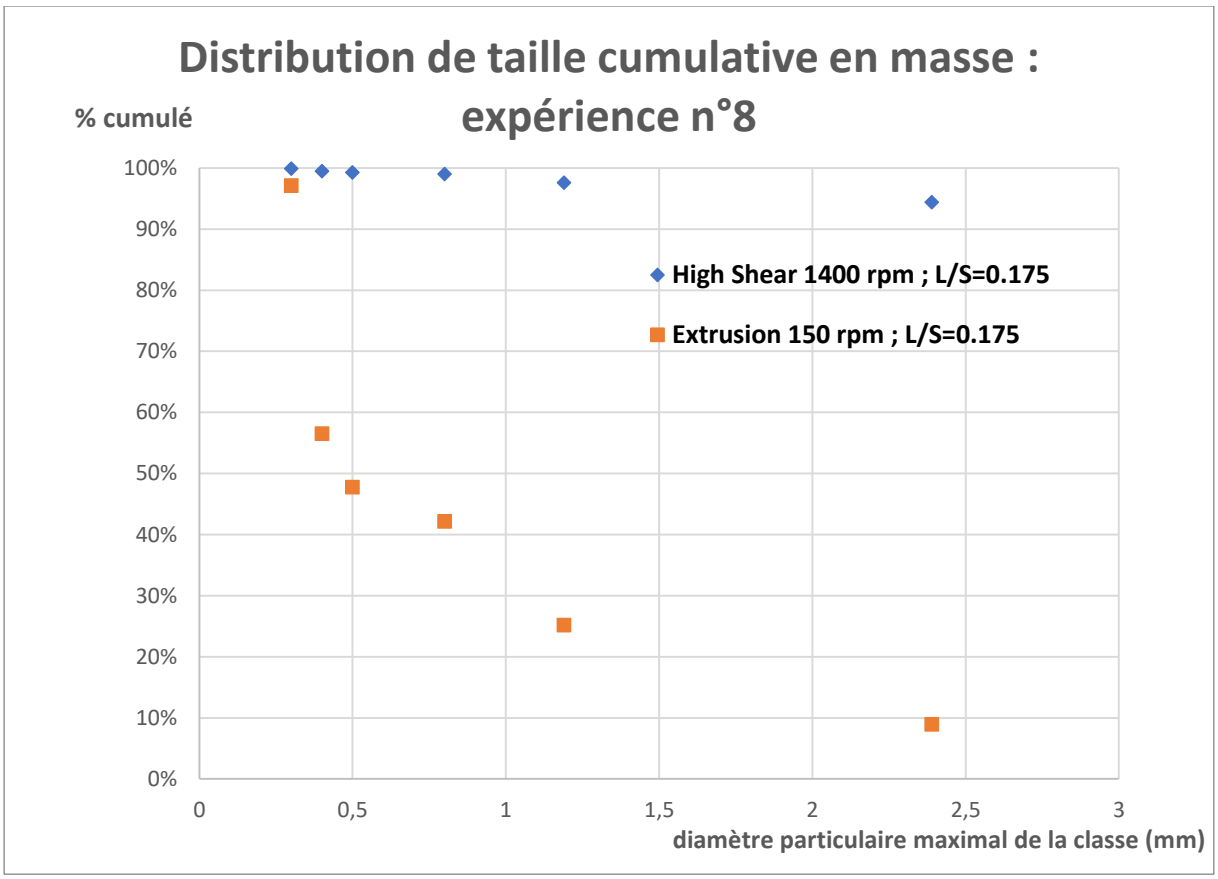


Figure 54 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°8 en high shear et en extrudeuse

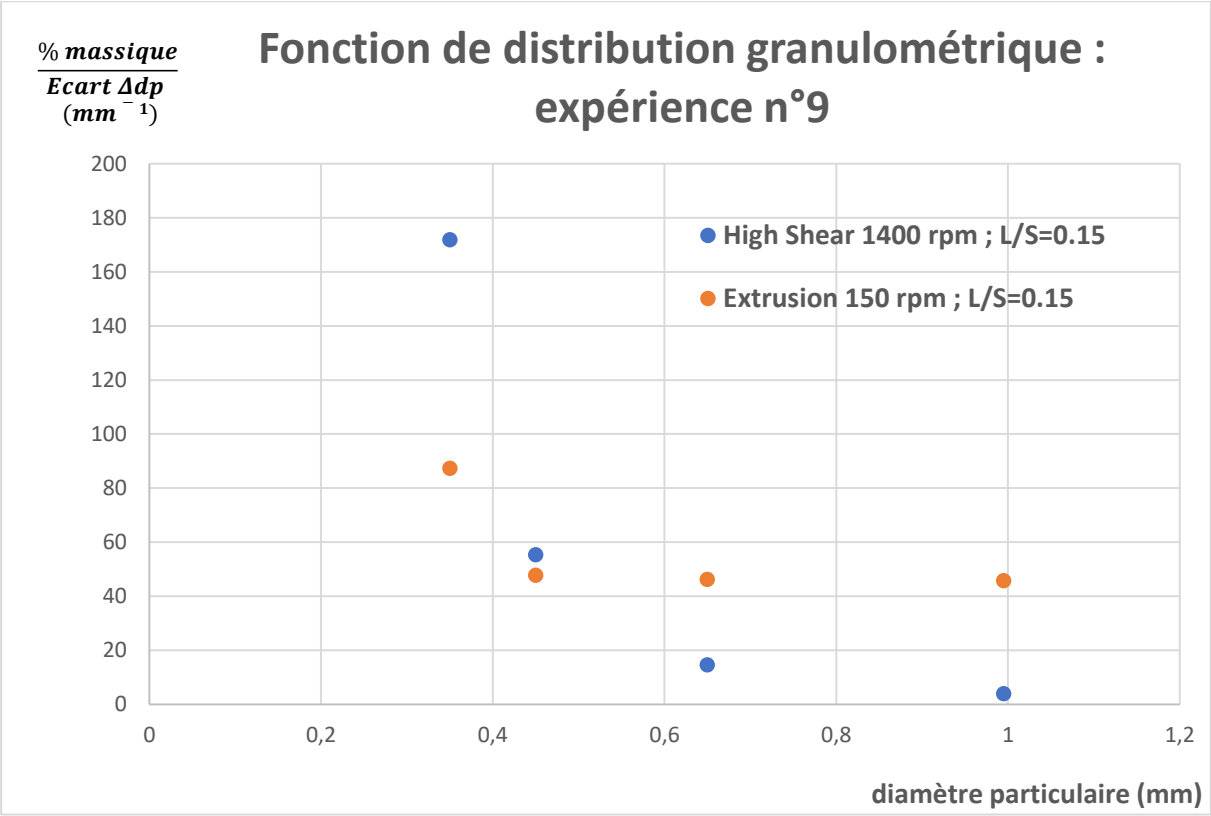


Figure 55 : Distributions granulométriques simples des essais n°9 en high shear et en extrudeuse

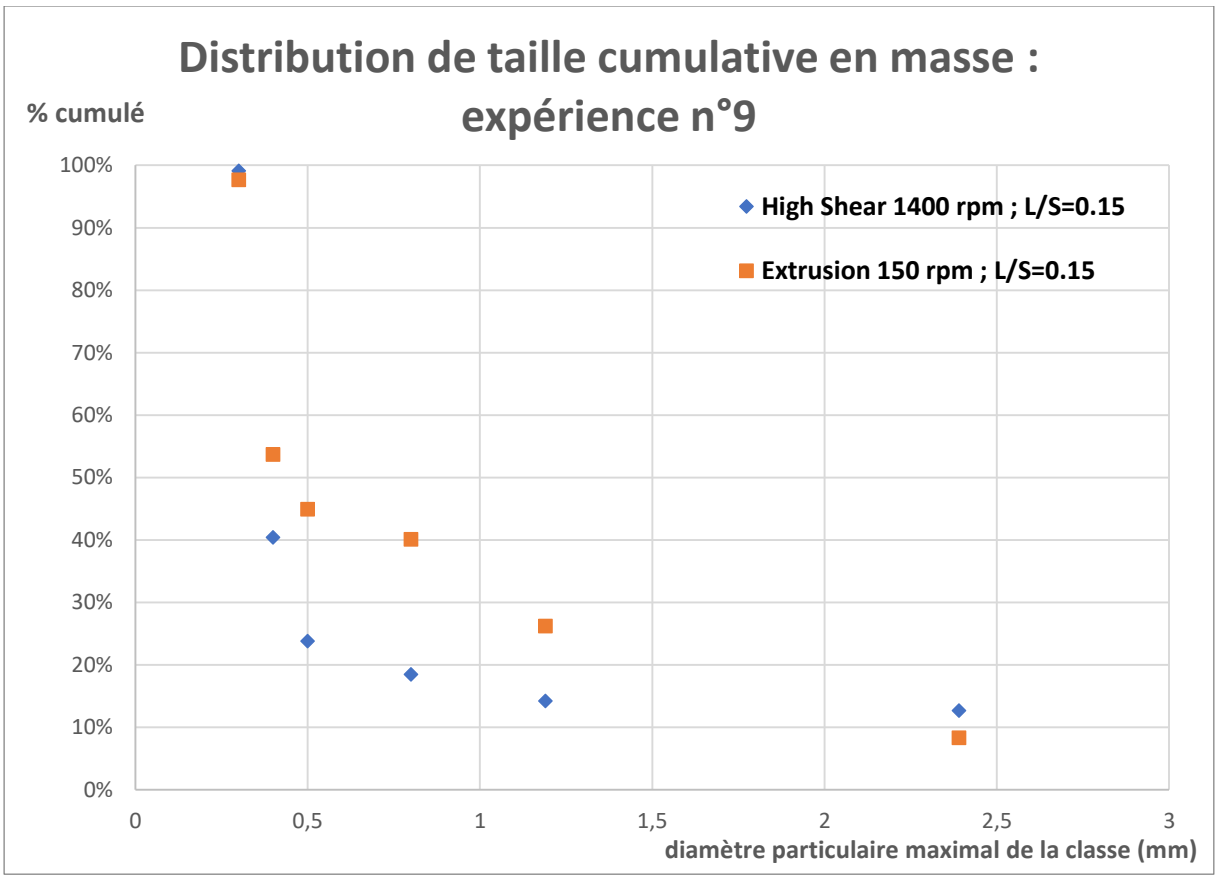


Figure 56 : Distributions granulométriques cumulées des essais n°9 en high shear et en extrudeuse

VIII ANNEXE 8 : TABLEAU DES MASSES PESEES DES COMPRIMES ET DIMENSIONS

Tableau 16 : Masses et dimensions des comprimés produits avec étape de granulation en high shear

Type d'équipement	N° expérience	Masses pesées (mg)	Masse moyenne (mg)	Ecart type (mg)	Diamètre (mm)	Epaisseur (mm)
HIGH SHEAR	1	300,8	303,56	3,22691803	10,02	2,51
		303,2			10,05	2,52
		300,2			10,01	2,51
		305,9			10,09	2,5
		307,7			10,1	2,54
	2	304,1	302,88	1,79080987	10,06	2,53
		301,7			10,03	2,51
		305,4			10,08	2,53
		302			10,02	2,51
		301,2			10,03	2,51
	3	303,5	302,04	1,41527383	10,05	2,52
		301			10,02	2,51
		303,6			10,55	2,52
		301,5			10,03	2,52
		300,6			10,01	2,51
	5	302,7	304,8	2,12955394	10,02	2,51
		303			10,05	2,51
		305,1			10,07	2,53
		305,2			10,08	2,53
		308			10,1	2,54
	6	302,6	299,84	3,97341163	10,02	2,51
		305			10,07	2,53
		299,2			10,01	2,49
		297,2			10	2,49
		295,2			9,98	2,48
	9	301,2	303,62	2,96260021	10,03	2,51
		304,7			10,06	2,51
		301,4			10,03	2,52
		308,3			10,08	2,54
		302,5			10,03	2,51

Tableau 17 : : Masses et dimensions des comprimés produits avec étape de granulation en extrusion

Type d'équipement	N° expérience	Masses pesées (mg)	Masse moyenne (mg)	Ecart type (mg)	Diamètre (mm)	Epaisseur (mm)
EXTRUSION	1	304,9	302,84	2,64726274	10,07	2,51
		303,7			10,05	2,54
		298,3			10,04	2,53
		302,9			10,08	2,54
		304,4			10,01	2,61
	2	302,9	303,06	0,27018512	10,03	2,53
		303,1			10,02	2,51
		302,7			10,03	2,54
		303,2			10,04	2,52
		303,4			10,05	2,51
	3	301,2	302,28	3,34768577	10,02	2,52
		302,2			10,06	2,51
		305,4			10,03	2,53
		297,3			10,05	2,48
		305,3			10,04	2,54
	4	302,2	301,28	1,00846418	10,05	2,52
		302,3			10,04	2,53
		300,4			10,02	2,55
		300,1			10,01	2,55
		301,4			10,08	2,56
	5	304,5	303,48	1,19874935	10,04	2,53
		301,9			10,05	2,51
		302,8			10,01	2,5
		303,4			10,07	2,52
		304,8			10,06	2,53
	6	300,9	302,96	1,7980545	10,01	2,51
		303,8			10,05	2,52
		302,2			10,04	2,52
		302,3			10,08	2,52
		305,6			10,06	2,54
	7	301,1	302,04	1,48256534	10,04	2,51
		304,3			10,03	2,54
		300,5			10,05	2,5
		301,7			10,02	2,51
		302,6			10,03	2,52
	8	302,2	302,18	0,81670068	10,05	2,53
		301,8			10,07	2,53
		301,3			10,08	2,51
		303,5			10,05	2,54
		302,1			10,02	2,53
	9	300,1	301,2	1,75783958	10,03	2,51
		298,9			10,06	2,49
		302,7			10,04	2,51
		303,1			10,04	2,52
		301,2			10,05	2,51

IX ANNEXE 9 : ETALONNAGE DU SPECTROPHOTOMETRE UV

Tableau 18 : Gamme étalon à 245 nm

Concentration en alfuzosine (mg/100mL)	Absorbance
0	0
53,375	1,481
26,6875	0,773
13,34375	0,406
5,3375	0,177

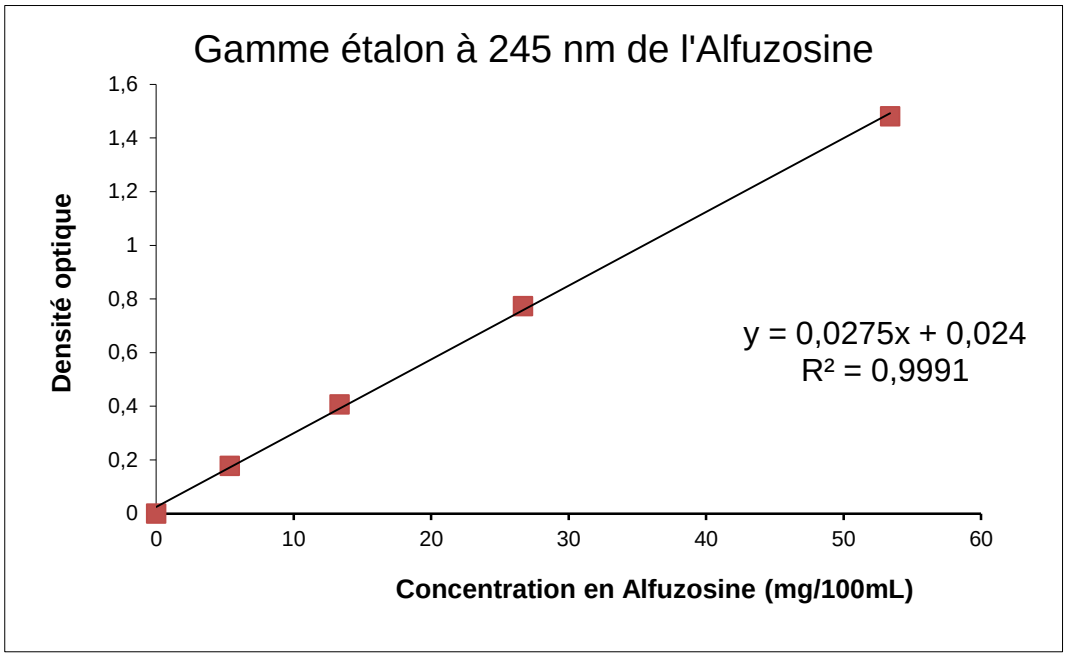


Figure 57 : Régression linéaire de la gamme étalon

X ANNEXE 10 : RESULTATS DES TESTS DE DISSOLUTION

X - A Comprimés produits à partir des grains de l'*high shear*

X - A - 1 Expérience n°1 : 800 trs/min et L/S = 0,2

High shear 800 tr L/2=0,2		masse 0,3068								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,601	2,10	0,99	2,08	1,05	0,0105	1,05	1,05	11,55
1	0,5	0,896	3,17	0,99	3,14	1,59	0,0159	1,78	1,79	19,61
2	0,75	1,108	3,94	0,99	3,90	1,97	0,0197	2,49	2,51	27,39
3	1	1,298	4,63	0,99	4,59	2,32	0,0232	3,29	3,33	36,17
4	1,5	1,547	5,54	0,99	5,48	2,77	0,0277	4,41	4,48	48,58
5	2	1,754	6,29	0,99	6,23	3,15	0,0315	5,63	5,73	62,01
6	3	2,000	7,19	0,99	7,11	3,59	0,0359	7,23	7,36	79,58
7	**100%**	2,234	8,04	0,99	7,96	4,02	0,0402	9,08	**9,25**	100,00
							% PA	**3,01**		

X - A - 2 Expérience n°2 : 800 trs/min et L/S = 0,175

High shear 800 tr L/2=0,175		masse 0,3065								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,678	2,38	0,99	2,35	1,19	0,0119	1,19	1,19	13,40
1	0,5	0,913	3,23	0,99	3,20	1,62	0,0162	1,82	1,83	20,47
2	0,75	1,104	3,93	0,99	3,89	1,96	0,0196	2,48	2,51	27,95
3	1	1,297	4,63	0,99	4,58	2,31	0,0231	3,28	3,33	37,01
4	1,5	1,6	5,73	0,99	5,67	2,87	0,0287	4,57	4,64	51,48
5	2	1,779	6,38	0,99	6,32	3,19	0,0319	5,71	5,81	64,42
6	3	2,08	7,48	0,99	7,40	3,74	0,0374	7,52	7,65	84,79
7	**100%**	2,182	7,85	0,99	7,77	3,92	0,0392	8,87	**9,04**	100,00
							% PA	**2,95**		

X - A - 3 Expérience n°3 : 800 trs/min et L/S = 0,15

High shear 800 tr L/2=0,15		masse 0,3074								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,756	2,66	0,99	2,64	1,33	0,0133	1,33	1,33	13,88
1	0,5	1,134	4,04	0,99	4,00	2,02	0,0202	2,27	2,28	23,65
2	0,75	1,377	4,92	0,99	4,87	2,46	0,0246	3,11	3,14	32,38
3	1	1,584	5,67	0,99	5,62	2,84	0,0284	4,02	4,08	41,95
4	1,5	1,811	6,50	0,99	6,43	3,25	0,0325	5,18	5,26	54,00
5	2	2,002	7,19	0,99	7,12	3,60	0,0360	6,44	6,56	67,16
6	3	2,271	8,17	0,99	8,09	4,09	0,0409	8,22	8,38	85,72
7	**100%**	2,357	8,48	0,99	8,40	4,24	0,0424	9,59	**9,79**	100,00
							% PA	3,18		

X - A - 4 Expérience n°6 : 1200 trs/min et L/S = 0,15

High shear 1200 tr L/2=0,15		masse 0,3045								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,627	2,19	0,99	2,17	1,10	0,0110	1,10	1,10	12,22
1	0,5	0,861	3,04	0,99	3,01	1,52	0,0152	1,71	1,72	19,06
2	0,75	1,062	3,77	0,99	3,74	1,89	0,0189	2,38	2,41	26,55
3	1	1,251	4,46	0,99	4,42	2,23	0,0223	3,16	3,21	35,27
4	1,5	1,529	5,47	0,99	5,42	2,74	0,0274	4,36	4,43	48,60
5	2	1,732	6,21	0,99	6,15	3,11	0,0311	5,56	5,66	61,97
6	3	2,05	7,37	0,99	7,29	3,68	0,0368	7,41	7,54	82,60
7	**100%**	2,207	7,94	0,99	7,86	3,97	0,0397	8,97	**9,14**	100,00
							% PA	3,00		

X - A - 5 Expérience n°9 : 1400 trs/min et L/S = 0,15

High shear 1400 tr L/2=0,15		masse 0,3055								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,56	1,95	0,99	1,93	0,97	0,0097	0,97	0,97	11,04
1	0,5	0,85	3,00	0,99	2,97	1,50	0,0150	1,69	1,70	19,11
2	0,75	1,078	3,83	0,99	3,79	1,92	0,0192	2,42	2,44	27,40
3	1	1,261	4,50	0,99	4,45	2,25	0,0225	3,19	3,23	36,13
4	1,5	1,557	5,57	0,99	5,52	2,79	0,0279	4,44	4,51	50,31
5	2	1,761	6,32	0,99	6,25	3,16	0,0316	5,66	5,75	64,05
6	3	2,03	7,29	0,99	7,22	3,65	0,0365	7,34	7,46	83,12
7	**100%**	2,172	7,81	0,99	7,73	3,91	0,0391	8,83	**8,99**	100,00
							% PA	**2,94**		

X - B Comprimés produits à partir des grains de l'extrudeuse

X - B - 1 Expérience n°1 : 75 trs/min et L/S = 0,2

Extrudeuse 75tr L/2=0,2		masse 0,2989								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,518	1,80	0,99	1,78	0,90	0,0089	0,90	0,90	10,20
1	0,5	0,697	2,45	0,99	2,42	1,22	0,0121	1,37	1,38	15,72
2	0,75	0,881	3,12	0,99	3,09	1,56	0,0154	1,97	1,99	22,59
3	1	1,047	3,72	0,99	3,68	1,86	0,0184	2,64	2,67	30,39
4	1,5	1,312	4,68	0,99	4,64	2,34	0,0232	3,73	3,79	43,02
5	2	1,525	5,46	0,99	5,40	2,73	0,0270	4,89	4,97	56,41
6	3	1,843	6,61	0,99	6,55	3,31	0,0327	6,65	6,76	76,79
7	**100%**	2,132	7,67	0,99	7,59	3,83	0,0379	8,67	**8,80**	100,00
							% PA	**2,95**		

X - B - 2 Expérience n°2 : 75 trs/min et L/S = 0,175

Extrudeuse 75tr L/2=0,175		masse 0,3055								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,361	1,23	0,99	1,21	0,61	0,0061	0,61	0,61	7,70
1	0,5	0,552	1,92	0,99	1,90	0,96	0,0096	1,08	1,08	13,63
2	0,75	0,711	2,50	0,99	2,47	1,25	0,0125	1,58	1,59	20,02
3	1	0,851	3,01	0,99	2,98	1,50	0,0150	2,13	2,16	27,16
4	1,5	1,087	3,87	0,99	3,83	1,93	0,0193	3,08	3,12	39,26
5	2	1,281	4,57	0,99	4,53	2,29	0,0229	4,09	4,16	52,23
6	3	1,575	5,64	0,99	5,58	2,82	0,0282	5,67	5,76	72,39
7	**100%**	1,932	6,94	0,99	6,87	3,47	0,0347	7,84	**7,96**	100,00
							% PA	**2,60**		

X - B - 3 Expérience n°3 : 75 trs/min et L/S = 0,15

Extrudeuse 75tr L/2=0,15		masse 0,3071								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,482	1,67	0,99	1,65	0,83	0,0083	0,83	0,83	10,14
1	0,5	0,706	2,48	0,99	2,46	1,24	0,0124	1,39	1,40	16,96
2	0,75	0,809	2,85	0,99	2,83	1,43	0,0143	1,80	1,82	21,94
3	1	0,979	3,47	0,99	3,44	1,74	0,0174	2,46	2,50	29,99
4	1,5	1,242	4,43	0,99	4,38	2,21	0,0221	3,53	3,58	42,98
5	2	1,422	5,08	0,99	5,03	2,54	0,0254	4,55	4,63	55,42
6	3	1,734	6,22	0,99	6,16	3,11	0,0311	6,26	6,36	76,17
7	**100%**	2,022	7,27	0,99	7,19	3,63	0,0363	8,21	**8,34**	100,00
							% PA	**2,72**		

X - B - 4 Expérience n°4 : 125 trs/min et L/S = 0,2

Extrudeuse 125 tr L/2=0,2		masse 0,3031								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,507	1,89	0,99	1,87	0,95	0,0095	0,95	0,95	10,99
1	0,5	0,735	2,47	0,99	2,45	1,24	0,0124	1,39	1,40	16,15
2	0,75	0,942	3,07	0,99	3,04	1,53	0,0153	1,94	1,96	22,52
3	1	1,1	3,73	0,99	3,69	1,86	0,0186	2,64	2,68	30,73
4	1,5	1,401	4,96	0,99	4,91	2,48	0,0248	3,96	4,01	45,98
5	2	1,628	5,65	0,99	5,59	2,82	0,0282	5,06	5,14	58,77
6	3	1,903	6,80	0,99	6,73	3,40	0,0340	6,84	6,95	79,47
7	**100%**	2,031	7,61	0,99	7,53	3,81	0,0381	8,60	**8,75**	100,00
							% PA	**2,89**		

X - B - 5 Expérience n°6 : 125 trs/min et L/S = 0,15

Extrudeuse 125 tr L/2=0,15		masse 0,3078								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,544	1,89	0,99	1,87	0,94	0,0094	0,94	0,94	9,92
1	0,5	0,704	2,81	0,99	2,78	1,41	0,0141	1,58	1,59	16,60
2	0,75	0,868	3,54	0,99	3,50	1,77	0,0177	2,23	2,26	23,48
3	1	1,049	4,17	0,99	4,13	2,09	0,0209	2,96	3,00	31,13
4	1,5	1,389	5,31	0,99	5,26	2,65	0,0265	4,23	4,29	44,48
5	2	1,577	6,20	0,99	6,13	3,10	0,0310	5,55	5,64	58,33
6	3	1,893	7,39	0,99	7,32	3,70	0,0370	7,44	7,56	78,19
7	**100%**	2,117	8,41	0,99	8,33	4,21	0,0421	9,51	**9,67**	100,00
							% PA	**3,14**		

X - B - 6 Expérience n°7 : 150 trs/min et L/S = 0,2

Extrudeuse 150 tr L/2=0,2		masse 0,3022								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,543	1,45	0,99	1,44	0,73	0,0073	0,73	0,73	9,51
1	0,5	0,797	2,08	0,99	2,06	1,04	0,0104	1,17	1,17	15,25
2	0,75	0,997	2,71	0,99	2,69	1,36	0,0136	1,71	1,73	22,38
3	1	1,172	3,16	0,99	3,13	1,58	0,0158	2,24	2,27	29,30
4	1,5	1,484	4,04	0,99	4,00	2,02	0,0202	3,22	3,27	42,12
5	2	1,728	4,80	0,99	4,75	2,40	0,0240	4,30	4,37	56,18
6	3	2,057	5,84	0,99	5,79	2,92	0,0292	5,88	5,97	76,85
7	**100%**	2,338	6,77	0,99	6,70	3,38	0,0338	7,65	**7,77**	100,00
							% PA	**2,56**		

X - B - 7 Expérience n°8 : 150 trs/min et L/S = 0,175

Extrudeuse 150 tr L/2=0,175		masse 0,3017								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,424	1,62	0,99	1,60	0,81	0,0081	0,81	0,81	9,92
1	0,5	0,595	2,46	0,99	2,44	1,23	0,0123	1,38	1,39	16,95
2	0,75	0,77	3,03	0,99	3,00	1,51	0,0151	1,91	1,93	23,41
3	1	0,893	3,65	0,99	3,61	1,83	0,0183	2,59	2,62	31,73
4	1,5	1,136	4,68	0,99	4,63	2,34	0,0234	3,73	3,78	45,71
5	2	1,344	5,45	0,99	5,40	2,73	0,0273	4,88	4,96	59,86
6	3	1,631	6,43	0,99	6,36	3,21	0,0321	6,46	6,57	79,23
7	**100%**	1,885	7,22	0,99	7,15	3,61	0,0361	8,16	**8,30**	100,00
							% PA	**2,75**		

X - B - 8 Expérience n°9 : 150 trs/min et L/S = 0,15

Extrudeuse 150 tr L/2=0,15		masse 0,3013								
N° prise	Temps (h)	Absorbance	Concentration du PA (mg/L)	Facteur dilution (5mL pour 500mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/L)	Concentration du PA (mg/500mL)	Quantité de PA contenu dans le prélevement (5mL)	Concentration de PA en tenant compte facteur de dilution (mg/500mL)	Concentration libérée en cumulée	% libéré
0	0,25	0,469	1,76	0,99	1,74	0,88	0,0088	0,88	0,88	10,64
1	0,5	0,701	2,59	0,99	2,56	1,29	0,0129	1,45	1,46	17,61
2	0,75	0,856	3,34	0,99	3,30	1,67	0,0167	2,11	2,13	25,54
3	1	1,028	3,91	0,99	3,87	1,96	0,0196	2,78	2,81	33,64
4	1,5	1,311	5,01	0,99	4,96	2,50	0,0250	3,99	4,05	48,37
5	2	1,524	5,83	0,99	5,77	2,92	0,0292	5,22	5,31	63,30
6	3	1,791	6,83	0,99	6,76	3,42	0,0342	6,87	6,99	83,32
7	**100%**	2,009	7,30	0,99	7,23	3,65	0,0365	8,25	**8,40**	100,00
							% PA	**2,79**		

XI ANNEXE 11 : ANOVA A UN FACTEUR CONTROLE, LE CHOIX DE LA TECHNOLOGIE

XI - A Méthode et définition du facteur « choix de la technologie »

Méthode

Hypothèse nulle	Toutes les moyennes sont égales
Hypothèse alternative	Toutes les moyenne ne sont pas égales
Seuil de signification	α = 0,05

Les variances ont été supposées égales pour l'analyse.

Informations sur les facteurs

Facteur	Niveaux	Valeurs
Facteur	2	High shear; Extrudeuse

XI - B ANOVA à un facteur contrôlé : à 15 minutes

Analyse de la variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Facteur	1	18,17	18,169	12,99	0,007
Erreur	8	11,19	1,399		
Total	9	29,36			

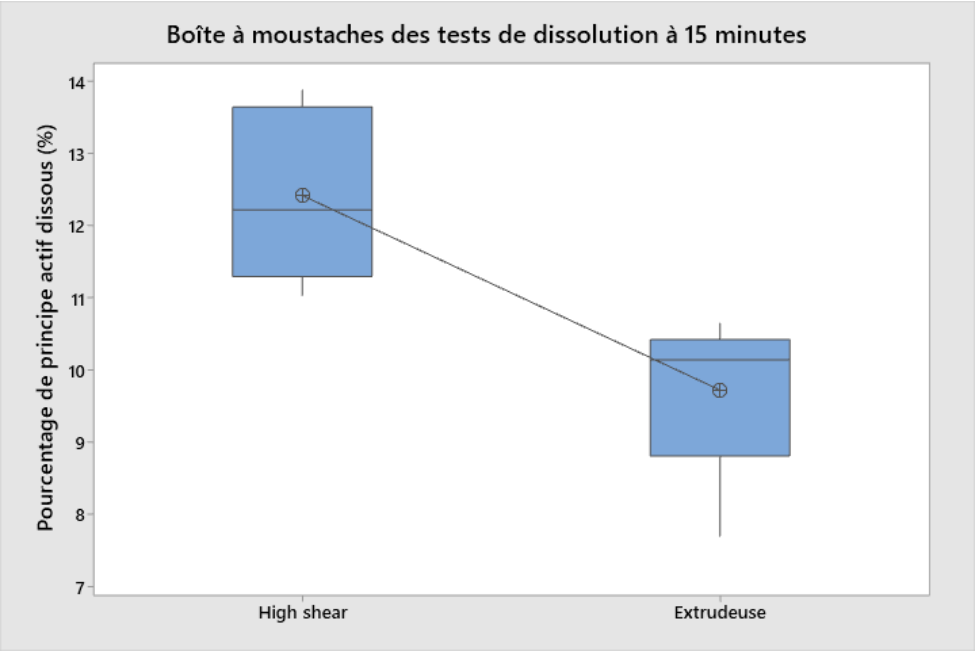
Récapitulatif du modèle

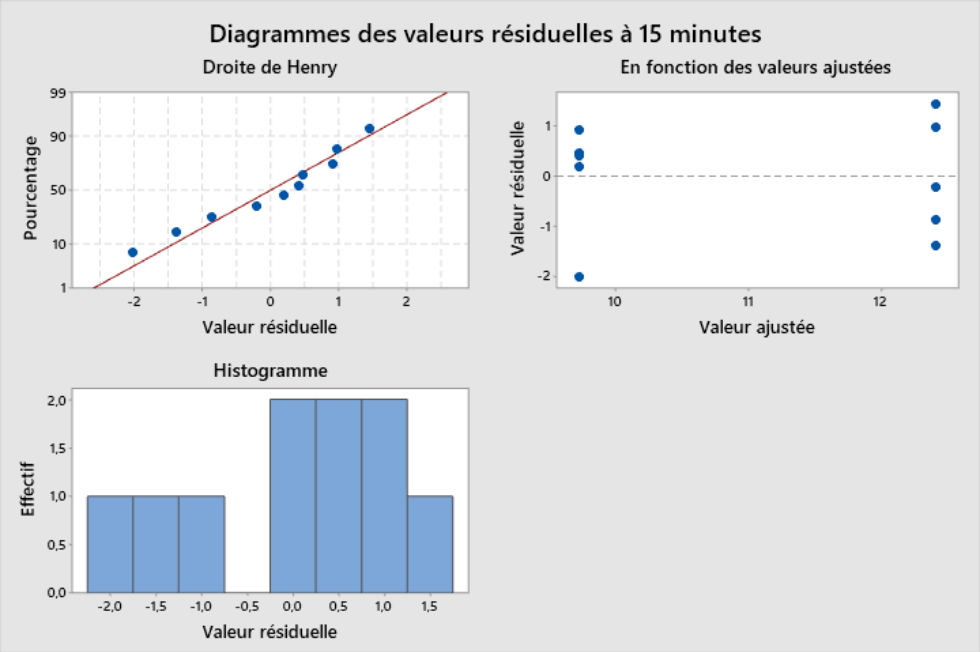
S	R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)
1,18259	61,89%	57,13%	40,45%

Moyennes

Facteur	N	Moyenne	EcTyp	IC à 95 %
High shear	5	12,417	1,205	(11,198; 13,637)
Extrudeuse	5	9,721	1,160	(8,502; 10,941)

Ecart type regroupé = 1,18259





XI - C ANOVA à un facteur contrôlé : à 30 minutes

Analyse de la variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Facteur	1	45,67	45,673	15,14	0,005
Erreur	8	24,13	3,016		
Total	9	69,80			

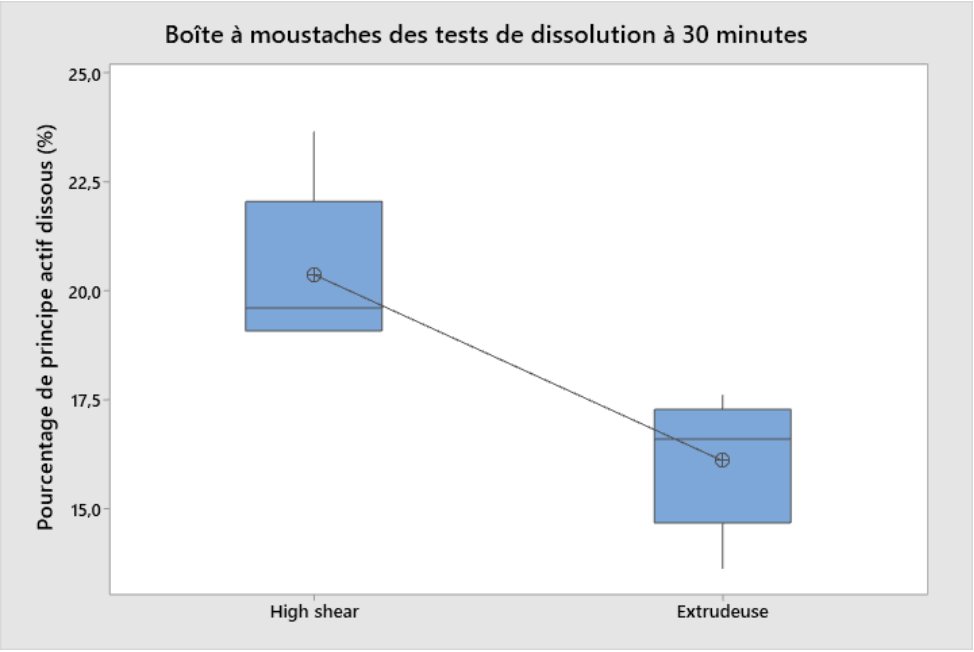
Récapitulatif du modèle

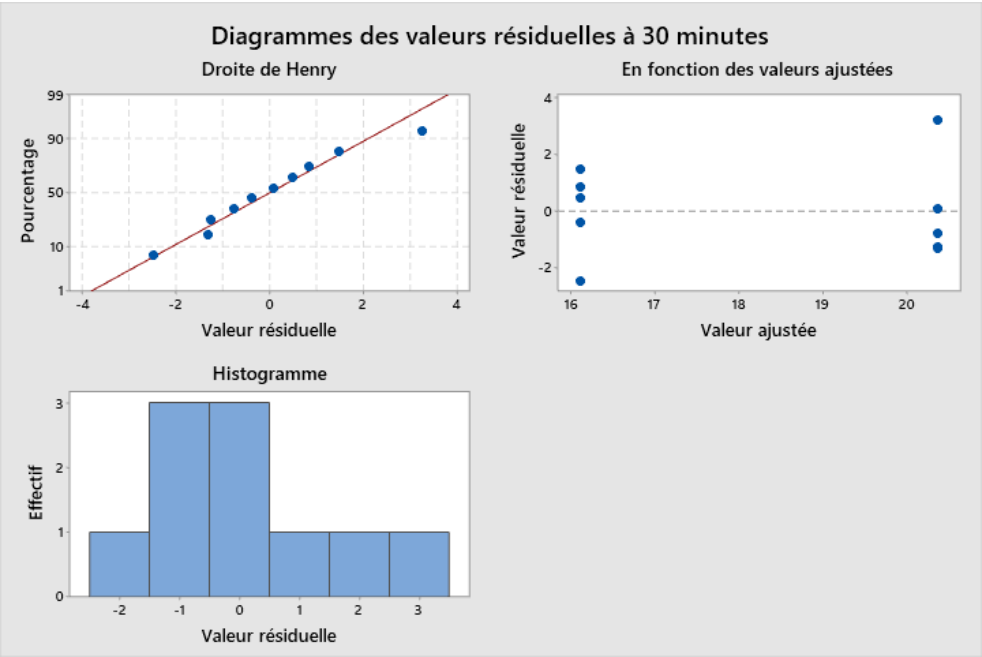
S	R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)
1,73664	65,43%	61,11%	45,99%

Moyennes

Facteur	N	Moyenne	EcTyp	IC à 95 %
High shear	5	20,379	1,913	(18,588; 22,170)
Extrudeuse	5	16,105	1,541	(14,314; 17,896)

Ecart type regroupé = 1,73664





XI - D ANOVA à un facteur contrôlé : à 45 minutes

Analyse de la variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Facteur	1	65,59	65,586	17,79	0,003
Erreur	8	29,49	3,686		
Total	9	95,07			

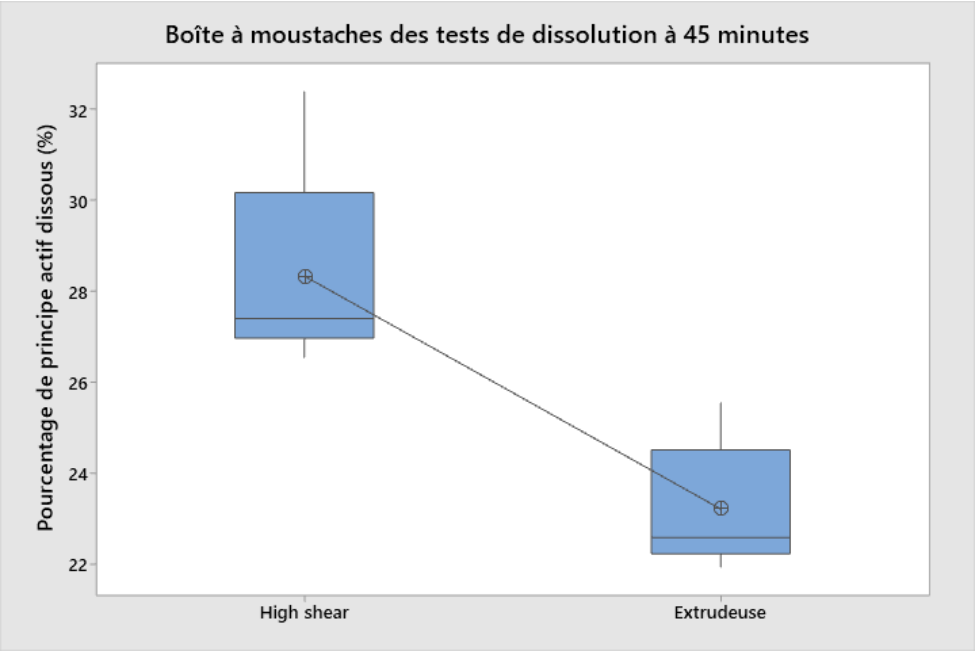
Récapitulatif du modèle

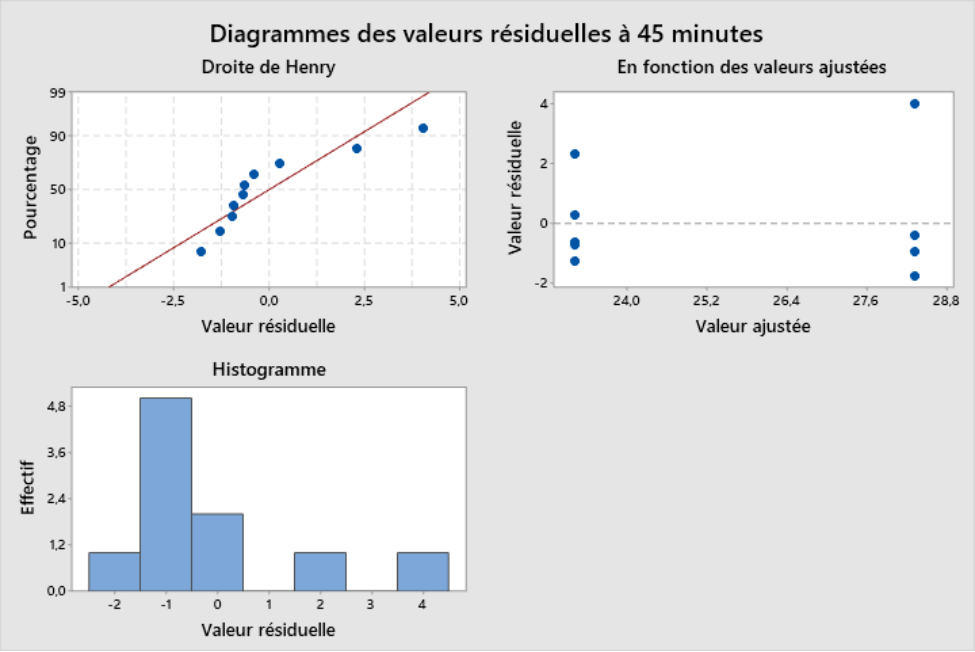
S	R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)
1,91991	68,98%	65,11%	51,54%

Moyennes

Facteur	N	Moyenne	EcTyp	IC à 95 %
High shear	5	28,33	2,32	(26,35; 30,31)
Extrudeuse	5	23,212	1,414	(21,233; 25,192)

Ecart type regroupé = 1,91991





XI - E ANOVA à un facteur contrôlé : à 60 minutes

Analyse de la variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Facteur	1	117,18	117,182	18,68	0,003
Erreur	8	50,17	6,272		
Total	9	167,35			

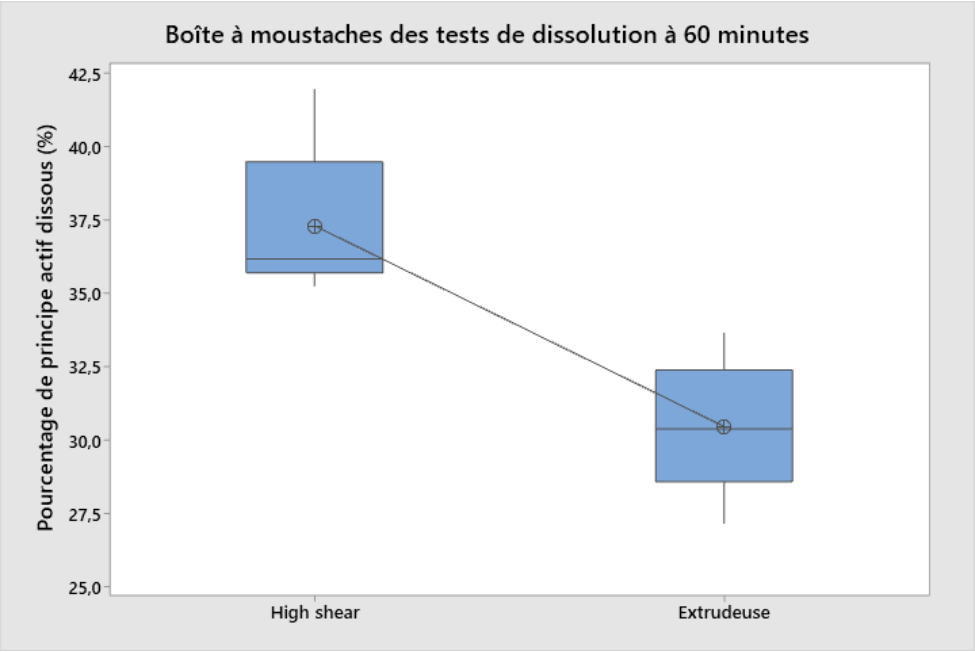
Récapitulatif du modèle

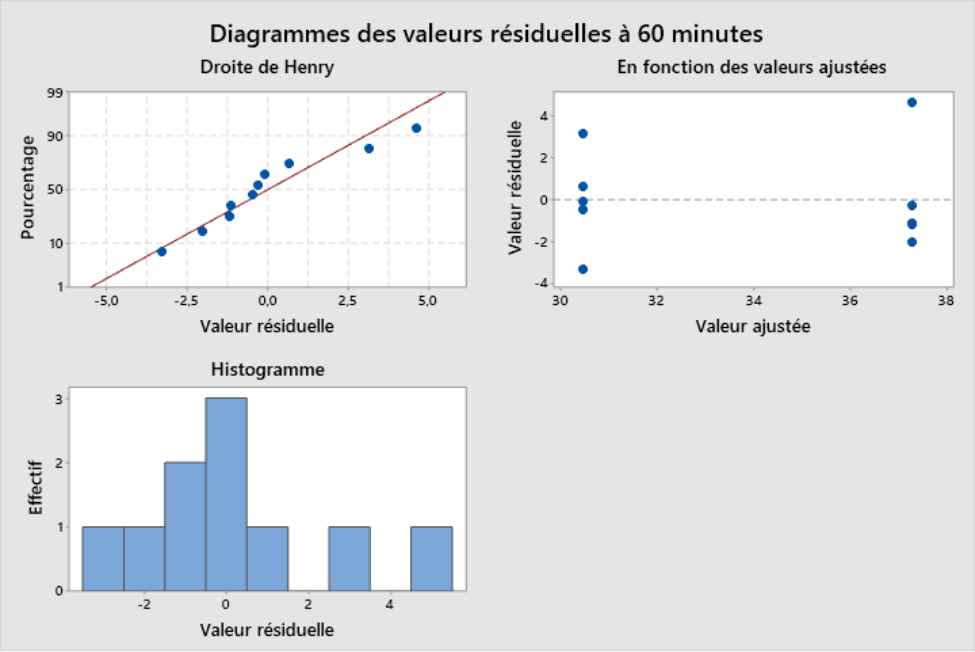
S	R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)
2,50432	70,02%	66,27%	53,16%

Moyennes

Facteur	N	Moyenne	EcTyp	IC à 95 %
High shear	5	37,31	2,67	(34,72; 39,89)
Extrudeuse	5	30,46	2,33	(27,88; 33,04)

Ecart type regroupé = 2,50432





XI - F ANOVA à un facteur contrôlé : à 90 minutes

Analyse de la variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Facteur	1	121,63	121,632	15,31	0,004
Erreur	8	63,55	7,944		
Total	9	185,18			

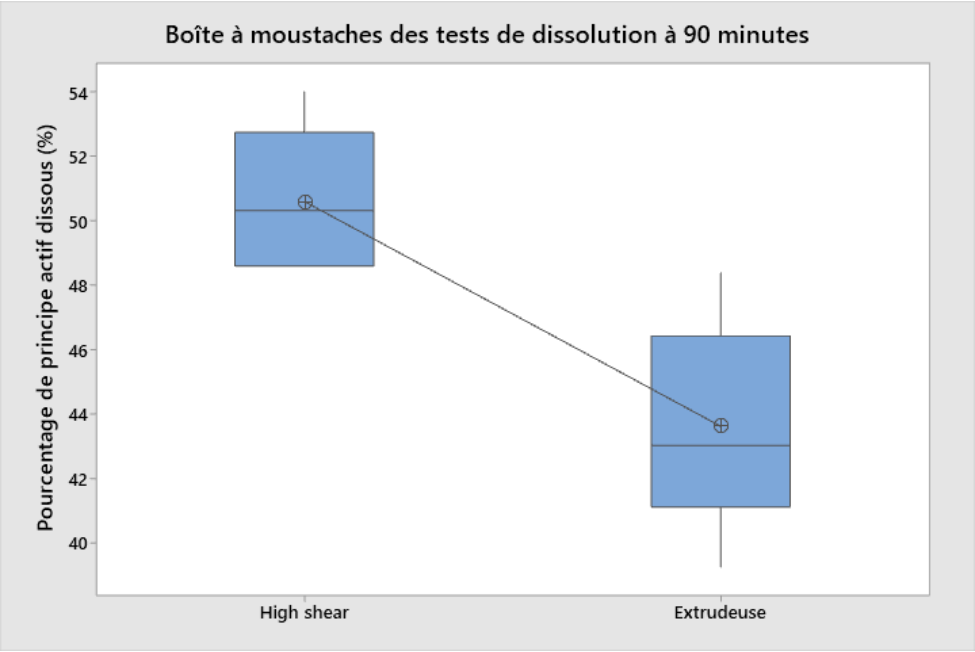
Récapitulatif du modèle

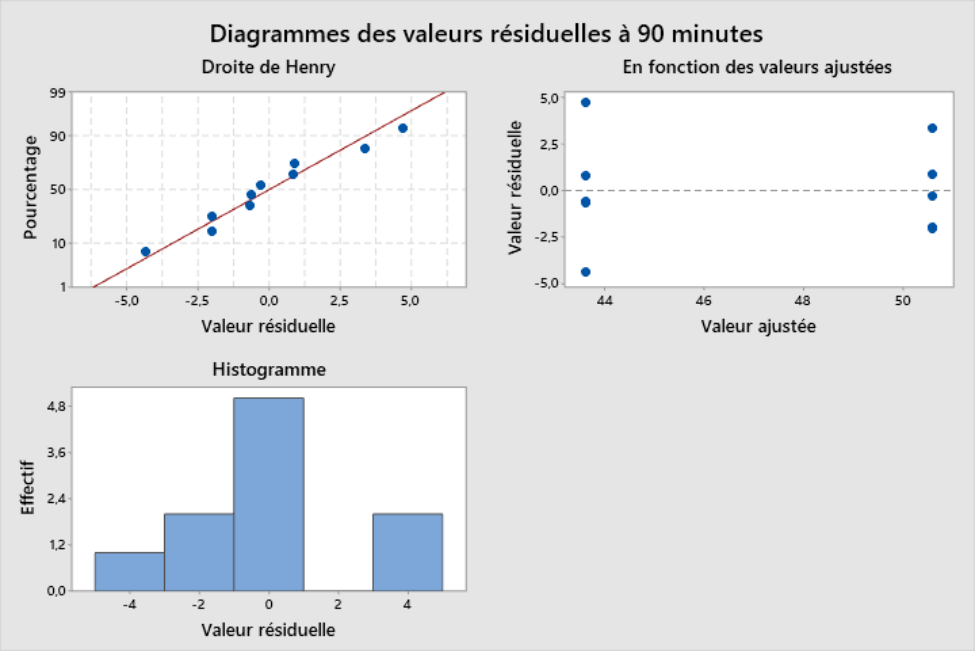
S	R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)
2,81852	65,68%	61,39%	46,38%

Moyennes

Facteur	N	Moyenne	EcTyp	IC à 95 %
High shear	5	50,60	2,26	(47,69; 53,50)
Extrudeuse	5	43,62	3,28	(40,71; 46,53)

Ecart type regroupé = 2,81852





XI - G ANOVA à un facteur contrôlé : à 120 minutes

Analyse de la variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Facteur	1	115,07	115,07	10,80	0,011
Erreur	8	85,25	10,66		
Total	9	200,32			

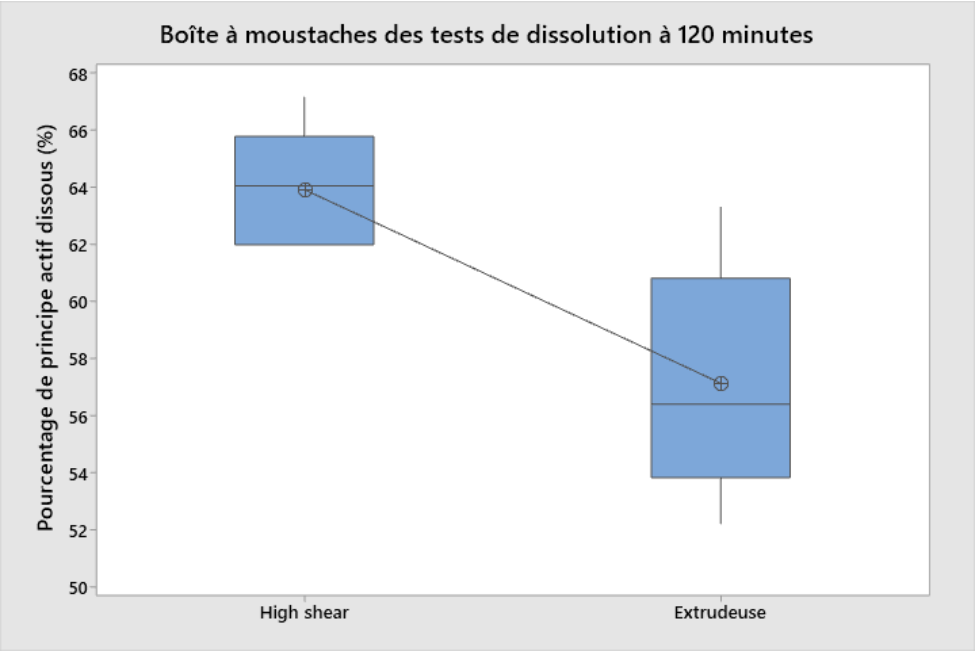
Récapitulatif du modèle

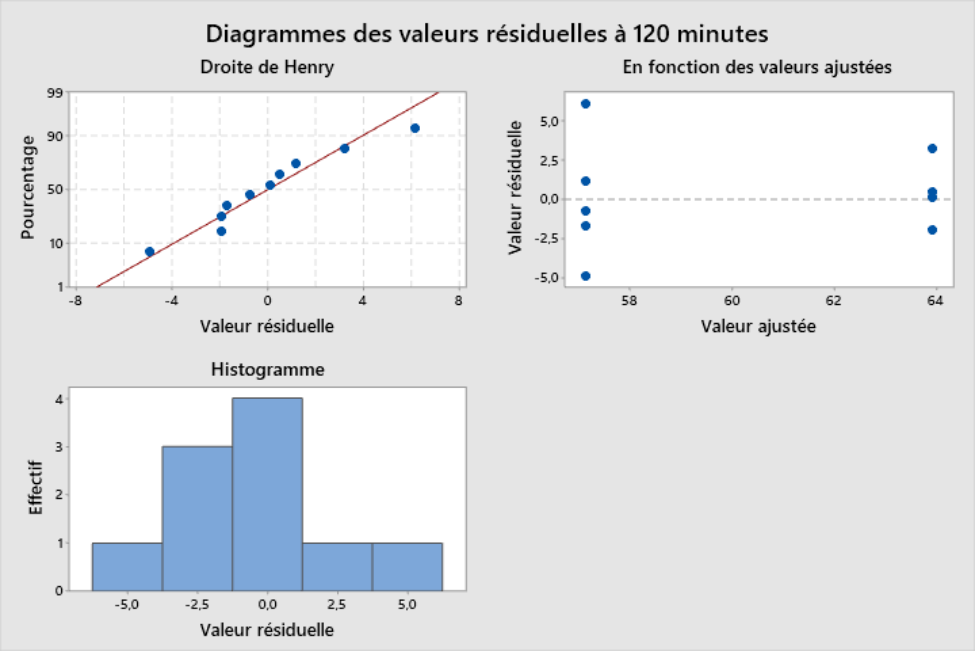
S	R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)
3,26447	57,44%	52,12%	33,50%

Moyennes

Facteur	N	Moyenne	EcTyp	IC à 95 %
High shear	5	63,922	2,133	(60,555; 67,288)
Extrudeuse	5	57,14	4,09	(53,77; 60,50)

Ecart type regroupé = 3,26447





XI - H ANOVA à un facteur contrôlé : à 190 minutes

Analyse de la variance

Source	DL	SomCar ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur de p
Facteur	1	83,75	83,75	7,87	0,023
Erreur	8	85,09	10,64		
Total	9	168,85			

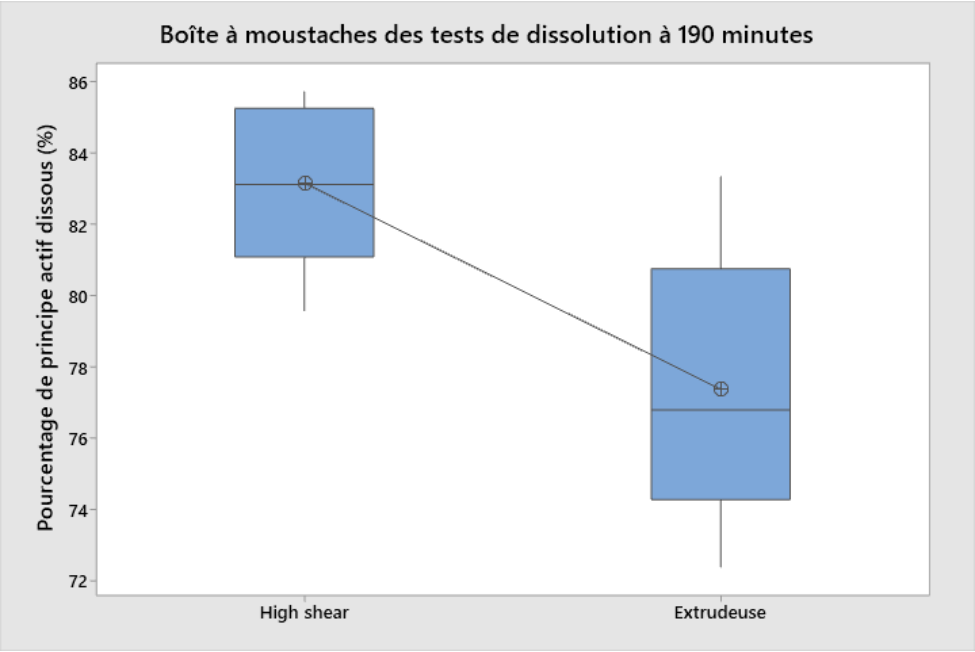
Récapitulatif du modèle

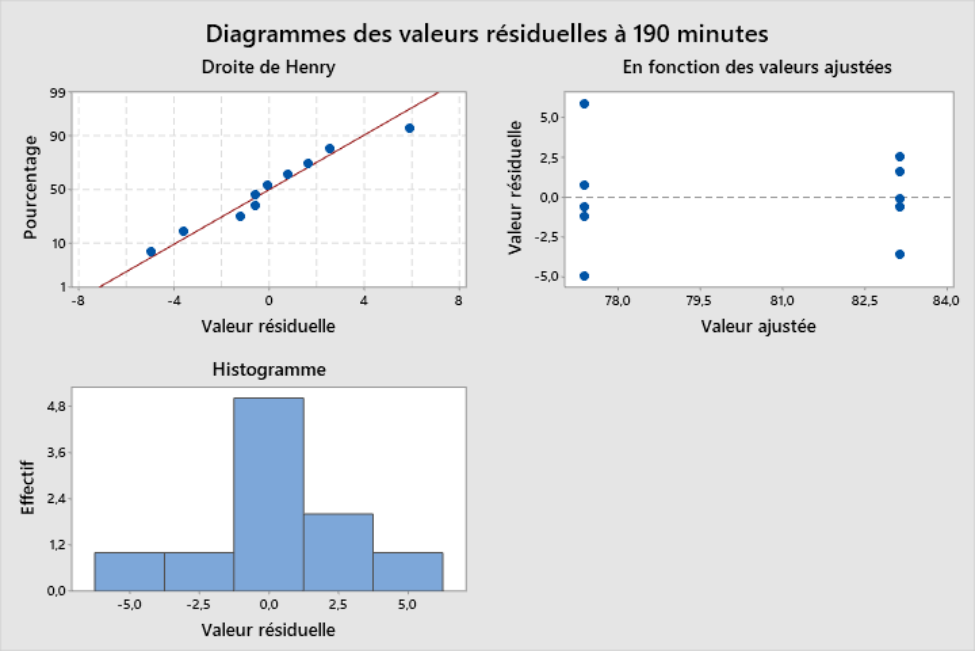
S	R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)
3,26142	49,60%	43,30%	21,25%

Moyennes

Facteur	N	Moyenne	EcTyp	IC à 95 %
High shear	5	83,16	2,37	(79,80; 86,52)
Extrudeuse	5	77,37	3,96	(74,01; 80,74)

Ecart type regroupé = 3,26142





CONTINUOUS WET GRANULATION PROCESS

Study of dissolution times of alfuzosin tablets produced with high shear granulator and powder extrusion

Abstract

With the rising costs of developing new drugs, pharmaceutical industries are now facing the need to improve the efficiency of their manufacturing processes. Advances in analytical technologies and automation make it possible to rethink the manufacturing methods and move towards continuous production, which has several advantages that we will present during this study. The objective is to evaluate the impact of a change in wet granulation process on the use properties of designed tablets. During these tests, we will study the variation of certain parameters related to this process, by evaluating the intrinsic characteristics of the grains and tablets, but also by analyzing the similarities of the dissolution profiles.

Subject area: Pharmacy

Key words: Pharmaceutical industry; Process engineering; Tablet manufacturing; Wet granulation; Extrusion; Continuous manufacturing; Dissolution test

LEGUILLON Ludovic

PROCEDE DE GRANULATION HUMIDE EN CONTINU

Étude des temps de dissolution de comprimés d'alfuzosine produits en granulateur à haut taux de cisaillement et par extrusion de poudres

Date : 26 Septembre 2019

Lieu de soutenance :
Université Toulouse III Paul Sabatier
Faculté des Science Pharmaceutique
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 09

Résumé

Avec l'augmentation des coûts de développement de nouveaux médicaments, les industries pharmaceutiques font aujourd'hui face à la nécessité d'améliorer l'efficacité de leurs procédés de fabrication. Les progrès en technologies analytiques et en automatisation permettent de repenser les modes de fabrication, et d'évoluer vers une production en continu, ce qui présente plusieurs avantages que nous exposerons au cours de cette étude. L'objectif est d'évaluer l'impact d'un changement de procédé de granulation humide sur les propriétés d'usage des comprimés conçus. Au cours de ces essais, nous étudierons la variation de certains paramètres liés à ce procédé, en évaluant les caractéristiques intrinsèques aux grains et aux comprimés, mais également en analysant les similarités des profils de dissolution de ces derniers.

Discipline : Pharmacie

Mots-clefs : Industrie pharmaceutique ; Génie des procédés ; Production de comprimés ; Granulation humide ; Extrusion ; Fabrication en continu ; Tests de dissolution

Directrice de thèse : FALK Véronique

Laboratoire d'accueil :
Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP)
1 Rue Grandville
54000 Nancy