

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2025

THESE 2025/TOU3/2007

THESE D'EXERCICE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Lucile TROCELLO

Définition d'un modèle paillasse prédictif des paramètres d'agitation des suspensions en cuve de stockage

Date de soutenance

Vendredi 24 janvier 2025

Directeur de thèse : Stéphane FRANCES

JURY

Président : Fabien BROUILLET
1er assesseur : Cécile ARELLANO
2ème assesseur : Stéphane FRANCES

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

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

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
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 EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	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

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Table des matières

Remerciements	5
Table des figures	7
Table des tableaux	8
Introduction	9
PARTIE 1	10
1. La fabrication et le stockage des suspensions pharmaceutiques.....	11
1.1. La suspension pharmaceutique	11
1.1.1. Définition d'une suspension.....	11
1.1.2. Stabilité physique des suspensions.....	12
1.1.3. La composition d'une suspension	14
1.1.4. Les avantages et inconvénients des suspensions pharmaceutiques:.....	15
1.1.4.1. Les avantages.....	15
1.1.1.1. Les inconvénients	16
1.2. Processus général de fabrication et stockage des suspensions	16
1.2.1. Les différents types d'agitation	17
1.2.2. Le déphasage	20
1.2.2.1. La sédimentation.....	20
1.2.2.2. Le crémage	20
1.2.2.3. La floculation.....	21
1.2.2.4. La coalescence.....	21
PARTIE 2	22
2. Définition d'un modèle prédictif des paramètres d'agitation des suspensions en cuve de stockage.....	23
2.1. Le processus de fabrication et stockage des suspensions chez Unither Liquid Manufacturing	23
2.2. Les suspensions fabriquées sur le site	24
2.3. Le principe d'agitation en cuve	27
2.4. Description des cuves de stockage chez ULM	29
2.5. La Méthodologie utilisée	30
2.5.1. Le transfert d'échelle.....	30
2.5.2. Les premiers essais tests.....	34
2.6. La création du modèle	37

2.7. La validation du modèle	41
2.7.1. L'objectif.....	41
2.7.2. La méthodologie.....	41
2.7.3. La réalisation des tests.....	43
2.7.4. Les résultats des tests	44
2.7.5. Conclusion de l'essai.....	47
2.7.6. Les limites du modèle	47
Conclusion.....	49
Abréviations	50
Références bibliographiques	51
Annexe 1 : Diagramme GANTT du projet.....	53
Annexe 2 : Chronologie utilisée lors de l'essai de validation du modèle échelle pailleuse	54

Remerciements

A **Stéphane FRANCES**, qui, en plus de m'avoir fait confiance sur ce projet, de m'avoir fait découvrir le monde du développement industriel, m'a également bien aidé lors de mon choix sur mon avenir professionnel. En effet, je te remercie de m'avoir guidé vers l'assurance qualité opérationnelle, domaine dans lequel je m'épanouie aujourd'hui.

Au professeur **Fabien BROUILLET**, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Au professeur **Cécile ARELLANO**, pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

A Halima **MAHAMMED**, je te remercie de m'avoir accueillie au sein de ton équipe lors de ce premier stage, de m'avoir permis de poursuivre l'aventure chez Unither par la suite et de m'avoir aussi bien formé à gestion des déviations.

A tous les enseignants que j'ai pu avoir tout au long de cette scolarité, que ce soit à la faculté de pharmacie de Toulouse ou à celle de Paris-Saclay.

A la **direction d'Unither Liquid Manufacturing**, pour m'avoir fait confiance pour intégrer l'équipe AQ dans votre usine en tant que stagiaire et de me permettre aujourd'hui de faire partie de l'équipe de pharmaciens du site.

A **l'équipe du service AQOP** (les anciens et les actuels) qui m'a très bien accueillie et avec qui, travailler, se fait tous les jours avec le sourire et dans la bonne humeur.

A mon **Victor**, sans qui cette thèse n'existerait sûrement pas. Je te remercie pour ton soutien sans faille malgré deux concours, un changement de filière et de nombreux doutes. A tes côtés je trouve la force de surmonter toutes les épreuves.

A mon **papa**, pour m'avoir permis de faire ses longues études, ça y est tu peux être rassuré, elles se terminent enfin !

A ma **maman**, qui je l'espère, est très fière. Je pense à toi tous les jours mais aujourd'hui je pense à toi un peu plus fort.

A mes frères et sœurs, **Lucas, Anabelle et Raphaël**, quelle vie ! Heureusement qu'on a la chance de la vivre ensemble.

A **mon papi et ma mamie** pour me permettre depuis toujours de croire que l'amour nous permet de traverser toutes les épreuves de la vie.

A **Loïc**, avec qui j'ai réussi à traverser toutes ses années depuis le collège mais pas le chantier du métro de la ligne 18. Ton soutien m'est précieux.

A mes copines, **Margot et Salomé** et à nos belles années pharma, les nombreuses heures sur la piste de danse restent le sport le plus intensif que j'ai réalisé jusque-là.

A **Flore et Logan** pour avoir rendu cette année parisienne si chouette. J'espère vous rendre visite très vite.

A **Nathalie**, pour m'avoir si bien accueillie chez elle cette année et m'avoir permis de vivre cette double vie Toulouse-Paris.

Et aux autres : **l'équipe Mauvais Investissement, Alexandra, la famille Cubaynes, l'équipe WE ARE, l'équipe de la pharmacie Avenue de Castres et toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler durant ces études.**

Table des figures

Figure 1: Représentation schématique d'une suspension et des deux phases du système.....	11
Figure 2: Schéma représentant le phénomène de mouillage des particules en suspension en fonction de la valeur de l'angle de contact.....	13
Figure 3: Mobiles à débit axial et à débit radial Issu des techniques de l'ingénieur [17].....	18
Figure 4: Illustration de plusieurs géométries de mobiles d'agitation issues des Techniques de l'ingénieur [17]	18
Figure 5: Les différents phénomènes pouvant influencer l'homogénéité des suspensions	20
Figure 6: Illustration du processus de fabrication des suspensions sur l'usine ULM.....	23
Figure 7: Schéma d'une cuve standard de Rushton, issu des techniques de l'ingénieur :agitation. Mélange - Concepts théoriques de base [17]	27
Figure 8: Schéma des cuves de stockage du site ULM issu des données fournisseur: à gauche, la cuve S22; à droite la cuve S6502A	29
Figure 9: Illustration du transfert d'échelle "scale down": d'une cuve industriel de 10 000L à une cuve paillasse de 5L.....	30
Figure 10: Modèle d'agitation échelle paillasse de 5L existant.....	35
Figure 11: Schéma légendé de l'agitateur paillasse, issu des données fournisseur VMI	35
Figure 12: Photo de la tripâle de 80mm utilisée pour le modèle.....	38
Figure 13: à gauche : Schéma de la cuve commandée au verrier /à droite : Cuve de 5L reçue	40
Figure 14: photos du montage des essais sur la suspension B	44
Figure 15: Graphique présentant les résultats des dosages de PA pour chaque prélèvements réalisés dans le cadre des essais pour tester le modèle d'agitation échelle paillasse.....	45
Figure 16: photo des bulles observées lors de l'essai S29/S6502 A et B	47

Table des tableaux

Tableau 1: informations récoltées sur les suspensions fabriquées chez ULM.....	26
Tableau 2: Données récoltées afin de calculer le nombre de Reynolds pour chaque suspension	28
Tableau 3: vitesses d'agitation utilisées lors de l'essai paillasse initial sur LP06 par transfert d'échelle des vitesses en cuve de stockage (S22/S23 et S29/S6502 A et B) de 10 000L	36
Tableau 4: vitesses d'agitation testées en fonction du niveau de remplissage de la cuve de stockage 10 000L (grande échelle) pour les deux essais réalisés.....	42

Introduction

Unither Pharmaceuticals est une entreprise française qui depuis 30 ans s'est imposée comme un leader mondial de la fabrication en sous-traitance de produits pharmaceutiques. Unither Pharmaceuticals est spécialisée dans la fabrication et conditionnement de formes liquides stériles et non stériles, dont la technologie BFS « Blow Fill Seal » qui consiste à former, remplir et sceller des unidoses stériles. Les formes galéniques liquides fabriquées sont les solutions, les émulsions et les suspensions. Elle compte aujourd'hui huit usines de fabrication, un centre de développement et 4 bureaux commerciaux dans le monde entier, tous avec leur expertise propre.

La fabrication des suspensions à l'échelle industrielle met en jeu plusieurs facteurs : une formule, des matières premières, des équipements et un procédé. C'est un équilibre entre ces paramètres qu'il est nécessaire d'obtenir pour que la suspension soit homogène en principe actif et stable dans le temps.

C'est au sein de l'usine de Colomiers, Unither Liquid Manufacturing, où l'on fabrique des sticks unidoses, des sirops en flacon et des suppositoires que s'inscrit cette étude. Le site possède un service dédié au développement qui réalise le transfert de nouveaux produits et réalise les essais de développement associés. C'est en collaboration avec ce service que ce travail a été réalisé.

La création d'un modèle permettant de prédire les paramètres d'agitation à programmer en cuve lors du stockage d'une suspension s'inscrit dans une démarche d'amélioration des procédés du site. En effet, de plus en plus d'usines de sous-traitance pharmaceutique ayant besoin d'améliorer des processus déjà transféré, se tournent vers le transfert d'échelle « scale-down », c'est-à-dire reproduire ce qu'il se passe à l'échelle industriel à l'échelle paillasse, afin de mieux comprendre les difficultés rencontrées dans ce procédé. [1] Le choix de l'échelle paillasse permettra également d'intervenir dès le début du transfert d'un nouveau produit avant le passage à l'échelle industrielle.

Cette étude décrit dans un premier temps la fabrication et le stockage des suspensions pharmaceutiques. Elle développe ensuite la méthodologie du transfert de l'échelle industrielle vers un modèle échelle paillasse et présente les résultats obtenus lors de la validation du modèle.

PARTIE 1

1.1. La suspension pharmaceutique

1.1.1. Définition d'une suspension

La définition d'une dispersion selon la Pharmacopée européenne [2] est la suivante : une dispersion est un système composé d'au moins deux phases. Il existe deux types de dispersions : les émulsions et les suspensions.

Une émulsion est un système dispersé constitué par le mélange d'au moins 2 liquides non miscibles entre eux. L'un des liquides est dispersé dans l'autre sous forme de gouttelettes de diamètre nominal supérieur à environ 1 μm . Si les gouttelettes ont un diamètre inférieur à environ 1 μm , le système est considéré comme une émulsion colloïdale.

Une suspension est un système dispersé composé de particules solides, de diamètre nominal supérieur à environ 1 μm , dispersées dans une phase continue, liquide ou semi-solide. Il s'agit d'un système hétérogène dans lequel la phase solide est insoluble dans la phase liquide. [2] (Figure 1)

Le système à deux phases est thermodynamiquement instable.

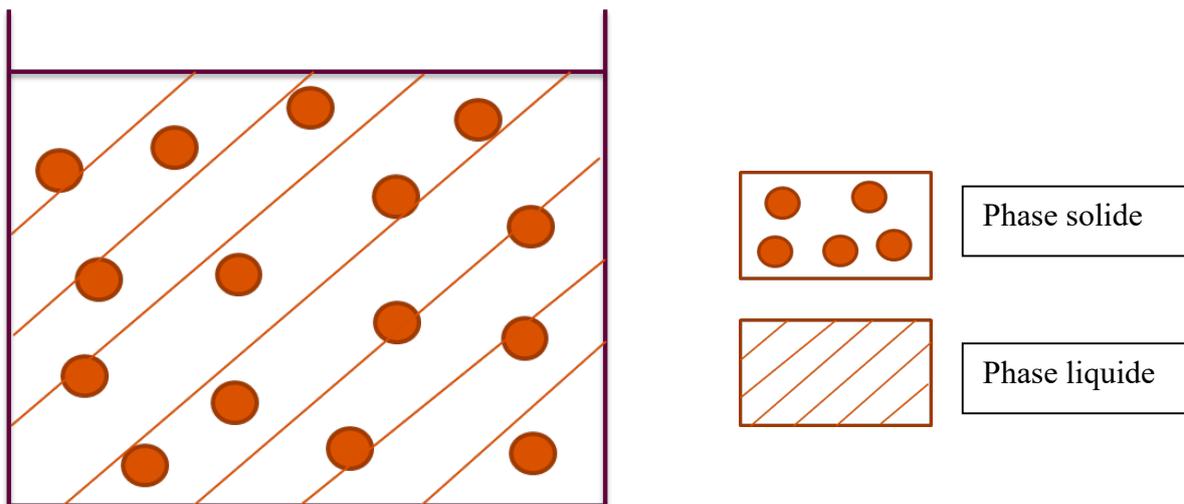


Figure 1: Représentation schématique d'une suspension et des deux phases du système

Les dispersions peuvent également être classées selon leur taille :

- Grossières : la taille des particules qui les constituent se trouve entre 1 μm et 50 μm
- Colloïdales : la taille des particules qui les constituent est inférieure à 1 μm

- Nano suspensions/ émulsions : la tailles des particules qui les constituent est inférieure à 100nm [3]

Une suspension pharmaceutique est composée d'excipients et d'un ou plusieurs principes actifs. L'excipient désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament. Il n'a aucune activité pharmacologique recherchée. Le principe actif ou substance active, est le composant du médicament responsable de l'effet thérapeutique. [4]

Les excipients utilisés pour préparer les préparations liquides pour usage oral sont choisis en fonction de la nature de la ou des substances actives, et de façon à conférer à la préparation des propriétés organoleptiques appropriées à l'usage prévu. [5]

Conditionnée dans un flacon, il s'agit d'une forme appelée multidose. Elle doit délivrer à chaque administration une dose précise de principe actif et présenter une uniformité de teneur en tout point.

1.1.2. Stabilité physique des suspensions

La connaissance des propriétés interfaciales des particules est primordiale pour comprendre la physicochimie du système. Les facteurs qui régissent la stabilité physique des suspensions sont les suivants :

- La tension de surface

La tension de surface s'exprime en force par unité de surface et caractérise l'interaction des particules solides avec le liquide : lorsque le solide est très hydrophobe, les particules sont difficilement mouillées par la phase liquide et tendent à s'agglomérer à la surface. L'utilisation de tensioactifs dans la formulation permet de diminuer la tension de surface du liquide ainsi que les tensions interfaciales entre la phase solide et la phase liquide.

- Le mouillage

Le mouillage dépend de la tension de surface du liquide. Comme vu ci-dessus, il est favorisé par une tension superficielle faible.

La figure 2 présente les 3 cas de la loi du mouillage : le mouillage parfait, lorsque le liquide s'étale complètement. Le mouillage imparfait ou partiel intervient lorsque la goutte ne s'étale qu'incomplètement sur le solide. Le mouillage nul est l'inverse du mouillage total : au contact du solide, la goutte reste parfaitement sphérique. [6]

- Le mouillage est d'autant plus mauvais que l'angle de contact θ est grand.
- Le mouillage est d'autant plus parfait que la tension superficielle du liquide est plus faible.

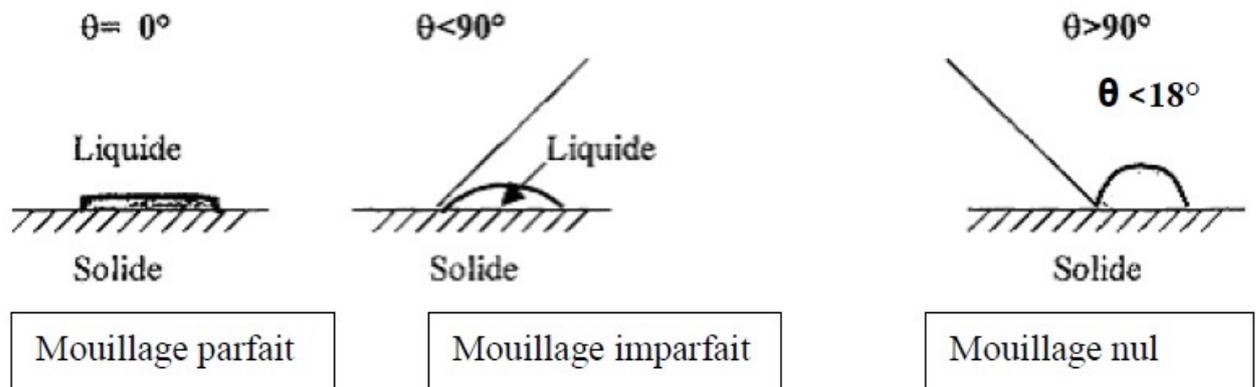


Figure 2: Schéma représentant le phénomène de mouillage des particules en suspension en fonction de la valeur de l'angle de contact

Un mouillage défectueux peut provoquer la flottation des particules solides à la surface du liquide lorsque la tension interfaciale solide-liquide est supérieure à la tension interfaciale solide-air. [7]

- Une double barrière électrique

Lors du contact entre les particules solides et les électrolytes du liquide, les particules vont absorber des ions. Les ions qui entourent la particule sont d'espèce ionique opposé : cela va former une couche de contre ions que l'on appelle couche de Stern. [8]

- Le potentiel Zêta

Le potentiel zêta caractérise la différence de potentiel entre la surface de la particule recouverte de contre ions et le point de neutralité : il s'agit de la concentration pour laquelle il y a autant d'ions que de contre ions. Si le potentiel zêta est élevé, les particules se repoussent et les forces de répulsion sont majoritaires : il n'y a donc pas de floculat.[8][9] La floculation est le processus physico-chimique au cours duquel des matières en suspension dans un liquide s'agglomèrent pour former des particules plus grosses.

Les agents de viscosité peuvent jouer un rôle défloculant en entourant les particules d'une couche hydrophile diminuant ainsi la couche de Stern.

1.1.3. La composition d'une suspension

Les principaux excipients qui composent une suspension sont :

- Un solvant comme l'eau purifiée, le propylène glycol ou un solvant huileux qui compose la phase liquide de la suspension.
- Une substance active.
- Les agents de dispersions, qui contribuent à la stabilité du produit fini et apportent de la consistance à la suspension. On distingue les agents épaississants qui permettent d'augmenter la stabilité par augmentation de la viscosité de la suspension et les agents gélifiants, qui forment un réseau tridimensionnel et apportent de la rigidité au système. [10]
 - Les agents épaississants peuvent être les dérivés cellulosiques : gommex xanthanes ou les gommex arabique[11] Les carraghénates sont également utilisés pour leur pouvoir de rétention et de liaison à l'eau importante. [12]
 - Les agents gélifiants peuvent être des carbomères (Carbopol) ou des polymères cellulosiques (Hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose) [13]
- Les agents de mouillage ou tensioactifs, qui permettent d'augmenter la stabilité de la suspension en diminuant les tensions interfaciales dans le système solide-liquide. [14] Les laurylsulfates et polysorbates sont des agents de mouillage utilisés lors de la formulation des suspensions.
- Un conservateur antimicrobien pour permettre l'absence de pousse microbologique durant toute la durée de commercialisation du produit fini. Il y a par exemple les parabens, le benzoate de Na et le sorbate de potassium.

- Un ajusteur de pH, car il existe des matières premières dont la solubilité dépend du pH du milieu aqueux et de ses électrolytes. [15]
- Un agent flocculant comme des sels de phosphates, du chlorure de sodium ou du chlorure de potassium. Il permet d'ajouter une charge opposée à celle des particules dispersées et de diminuer les forces de répulsion entre les particules.
- Un édulcorant ou un aromatisant pour conférer un goût sucré au produit comme la saccharine.
- Un colorant, qui permet de rendre plus attrayant le produit et peut également aider à identifier le médicament.

1.1.4. Les avantages et inconvénients des suspensions pharmaceutiques:

1.1.4.1. Les avantages

Les avantages de cette forme galénique correspondent aux avantages de la forme liquide. Celle-ci permet :

- D'utiliser des principes actifs non solubles ou instables en solution en améliorant la stabilité chimique de certains principes actifs.
- D'améliorer la biodisponibilité par rapport aux formes solides. En effet, la forme liquide permet d'augmenter la surface de contact du produit, ce qui engendre son absorption plus rapide.
- De permettre d'adapter facilement la posologie de part la flexibilité de la forme multidose des sirops, par exemple.
- D'administrer le médicament chez des personnes souffrants de troubles de la déglutition.
- De masquer le goût désagréable de certains principes actifs : forme utilisée en pédiatrie.

1.1.1.1. Les inconvénients

Les inconvénients de cette forme sont les suivants :

- Il s'agit d'une forme difficile à formuler : elle demande une étude préalable des propriétés de la phase dispersée et dispersante afin de déterminer les conditions nécessaires à la mise en suspension des particules.
- Elle peut présenter des problèmes d'instabilité physique et dés-homogénéisation lors de son stockage et de sa conservation si la dispersion des particules n'est pas totale et stable.
- Elle peut présenter des problèmes d'uniformité de teneur et une variabilité de dose. En comparaison avec une solution, le dosage en principe actif peut être moins précis et moins reproductible.
- Une distribution homogène du médicament est difficile à garantir lorsque la suspension est conditionnée en forme multidose. Ce risque est accentué si une agitation préalable est nécessaire avant l'administration. [16]
- Un besoin d'accessoire (cuillère, seringue, gobelet) pour l'administration lorsque la forme liquide est conditionnée sous forme multidose.

1.2. Processus général de fabrication et stockage des suspensions

La fabrication des suspensions s'effectue dans des cuves de fabrications, aux dimensions adaptées à la taille de lot définie lors de la validation des procédés, cylindriques et munis d'un système d'agitation. Cette préparation consiste à disperser le constituant solide dans la phase dispersante. Le solide peut, si nécessaire, être préalablement broyé afin de réduire la taille des particules et améliorer la formation de la suspension. Une modification du pH en cours de fabrication peut également permettre d'atteindre un pH optimal pour la stabilité du produit.

Les étapes de la fabrication d'une suspension [3] sont les suivantes :

1. Pesée des matières premières

La pesée des matières premières s'effectue dans une zone dédiée. On pèse généralement les excipients avant le principe actif afin d'éviter au maximum les contaminations de l'environnement et des excipients par de l'actif.

2. Introduction des excipients et du principe actif

L'introduction des matières se fait à une température et selon une agitation donnée. L'ordre d'introduction des matières est également un paramètre défini et validé. Cette étape est déterminante pour garantir l'homogénéité finale de la suspension. La température de la phase dispersante ainsi que les paramètres d'agitation sont les paramètres critiques.

3. Filtration et transfert en cuve de stockage

La suspension, une fois fabriquée, est filtrée et transférée dans une cuve de stockage avant d'être conditionnée.

4. Conditionnement

Le stockage et le remplissage se font en maintenant l'agitation en cuve de stockage afin d'éviter de déshomogénéiser le mélange.

1.2.1. Les différents types d'agitation

Un des points critiques de la fabrication, et qui constitue l'objet de cette étude, est le stockage des suspensions. Durant toute la durée de ce stockage, il faut conserver l'homogénéité et maintenir le mélange. Pour cela, un système d'agitation doit être défini pour une suspension donnée.

Celui-ci est défini par : un mobile d'agitation, un régime hydrodynamique, un régime de turbulence et de pompage, un régime d'écoulement. [17] Ces derniers sont détaillés ci-dessous.

- Un mobile d'agitation

Le mobile d'agitation peut être à débit axial ou à débit radial. Le mobile à débit axial (figure 3 (a)) crée un mouvement du fluide dans une seule direction : vers le haut ou vers le bas. Le mobile à débit radial (figure 3 (b)) crée un débit perpendiculaire à l'arbre d'agitation. La mise en suspension des particules dans un solide est facilitée par l'utilisation d'un agitateur de type axial. [18]

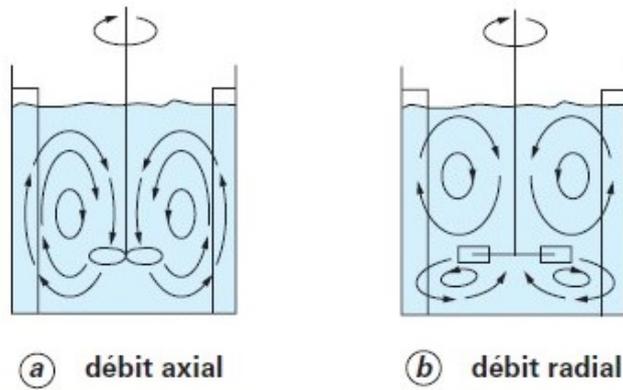


Figure 3: Mobiles à débit axial et à débit radial Issu des techniques de l'ingénieur [17]

-Un régime hydrodynamique

Le régime hydrodynamique dépend du type de mobile d'agitation défini ci-dessus mais aussi de la géométrie de la cuve. La cuve peut contenir ou non des chicanes, l'arbre d'agitation peut être centré ou décentré. Les chicanes sont également appelées contre-pâles, elles permettent de casser le vortex qui peut survenir lorsque l'agitation est trop importante. Les différentes géométrie permettent de faire varier l'hydrodynamisme du système (figure 4) [17]

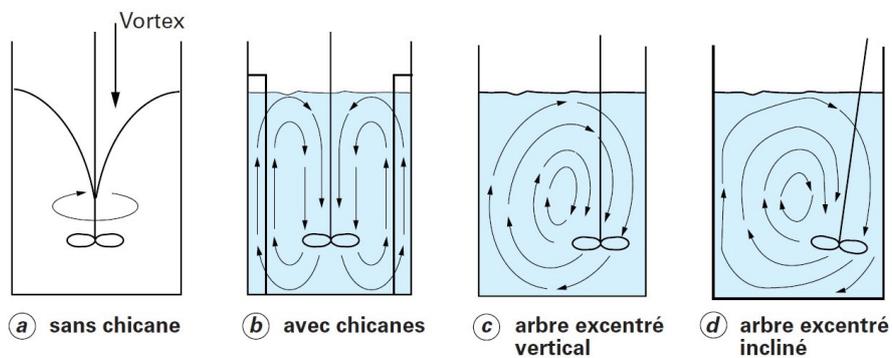


Figure 4: Illustration de plusieurs géométries de mobiles d'agitation issues des Techniques de l'ingénieur [17]

- Un régime de turbulence ou de pompage

Le mobile d'agitation permet de créer deux actions : la turbulence et le pompage. La turbulence intervient lorsque l'énergie cinétique créée avec l'agitation parvient à mettre la suspension en mouvement et dépasse les forces d'inertie dues à la viscosité du mélange. Le pompage permet de créer le mouvement de cisaillement qui engendre s'il est suffisant, de la turbulence. [19]

-Un régime d'écoulement :

L'écoulement est caractérisé par le nombre de Reynolds. Le nombre de Reynolds (Re) est un nombre adimensionnel qui détermine le type d'écoulement des fluides: laminaire, intermédiaire ou turbulent. Il traduit le rapport des forces d'inertie sur les forces de viscosité. La formule utilisée pour les calculs est la suivante :

Avec ρ la masse volumique du fluide (kg/m^3)

V la vitesse d'écoulement du fluide (m/s)

D le diamètre de la conduite (m)

μ la viscosité dynamique du fluide (Pa.S)

$$Re = \frac{\rho * V * D}{\mu}$$

On considère, selon la Loi de Stokes que :

- si $Re < 10$, alors l'écoulement est laminaire : les lignes de courant sont parallèles.
- si $10 < Re < 10^4$, alors l'écoulement est intermédiaire : les lignes de courant sont parallèles et certaines peuvent tourbillonner.
- si $Re > 10^4$, alors l'écoulement est turbulent : les lignes de courant du fluide sont chaotiques.

L'écoulement recommandé pour conserver l'homogénéité lors d'un stockage de suspension est un écoulement laminaire ou intermédiaire.

1.2.2. Le déphasage

La figure 5 présente les phénomènes de déphasage pouvant influencer l'homogénéité des suspensions : la sédimentation, le crémage (creaming) et la floculation qui sont des phénomènes réversibles et la coalescence, qui est irréversible.

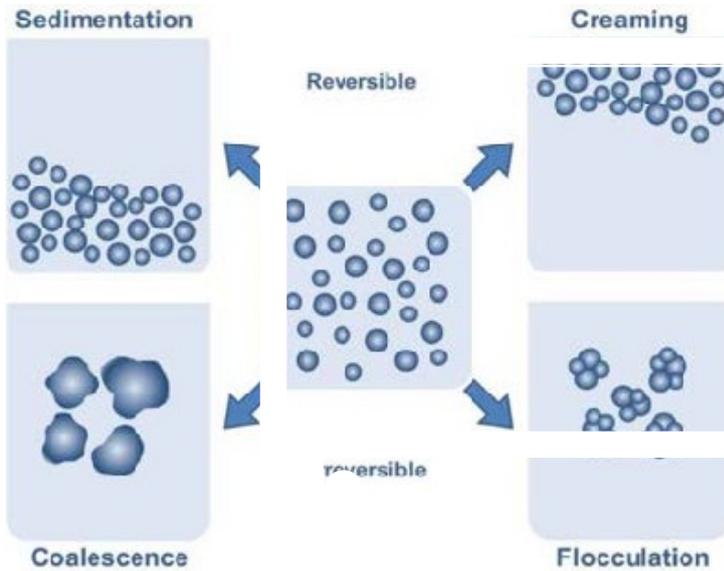


Figure 5: Les différents phénomènes pouvant influencer l'homogénéité des suspensions

1.2.2.1. La sédimentation

Il y a des phénomènes de sédimentation (à gauche sur la figure 5) car, à moins que les particules ne soient neutres, c'est-à-dire qu'elles aient la même densité que la phase dispersante, toutes les particules sédimentent sous l'action de la gravité. [8] Cette sédimentation est ralentie par la formulation du médicament et il s'agit d'un phénomène réversible, par une ré-homogénéisation possible en faisant varier les paramètres d'agitation.

1.2.2.2. Le crémage

Le crémage (représenté à droite sur la figure 5) consiste au déphasage de la suspension par une remontée des particules situées en haut de suspension car les particules sont plus affines avec la phase gazeuse (air) que la phase liquide du mélange. Cela se produit également dans les émulsions car la phase huileuse, moins dense que l'eau, migre vers la surface. Cette accumulation des particules de principe actif

(PA) ou de conservateur(s) entraîne des résultats de dosage non conformes avec une concentration progressive des composants tout au long du remplissage du produit sur ligne de conditionnement.

1.2.2.3. La floculation

La floculation correspond à l'agrégation des particules en suspensions dans la phase liquide. Les particules individuelles conservent leur identité, mais chaque groupe de particules, appelé agrégat, se comporte physiquement comme une seule unité.

1.2.2.4. La coalescence

La coalescence est un processus de croissance au cours duquel les particules se rejoignent pour former des grosses particules mais à l'inverse de la floculation, les particules perdent leur individualité. Ce regroupement des particules entre elles permet de réduire la surface de contact et donc l'énergie de surface du système. [20]

2. Définition d'un modèle prédictif des paramètres d'agitation des suspensions en cuve de stockage

La création du modèle s'inscrit dans une volonté du site d'ULM d'améliorer son processus de stockage intermédiaire des suspensions. En effet, le site rencontre des difficultés lors de cette étape, notamment avec l'apparition de phénomènes de déphasage. La taille du modèle est de 5 litres, le modèle devant s'adapter à l'échelle paillasse.

Le suivi de l'avancement de ce projet, a été réalisé à l'aide d'un diagramme de GANTT, joint pour information en annexe 1.

Après une présentation des recherches effectuées sur les suspensions fabriquées chez ULM et du principe d'agitation en cuve de stockage, la méthodologie suivie pour créer le modèle sera détaillée, ainsi que les tests effectués pour tester ce dernier.

2.1. Le processus de fabrication et stockage des suspensions chez Unither Liquid Manufacturing

Le site fabrique de nombreuses suspensions, qui sont conditionnées dans des flacons, sous forme de sticks ou moulées en suppositoires ou ovules. Le processus général de fabrication et stockage des suspensions sur le site de fabrication Unither Liquid Manufacturing est présenté en figure 6. On retrouve les grandes étapes détaillées au 1.2.

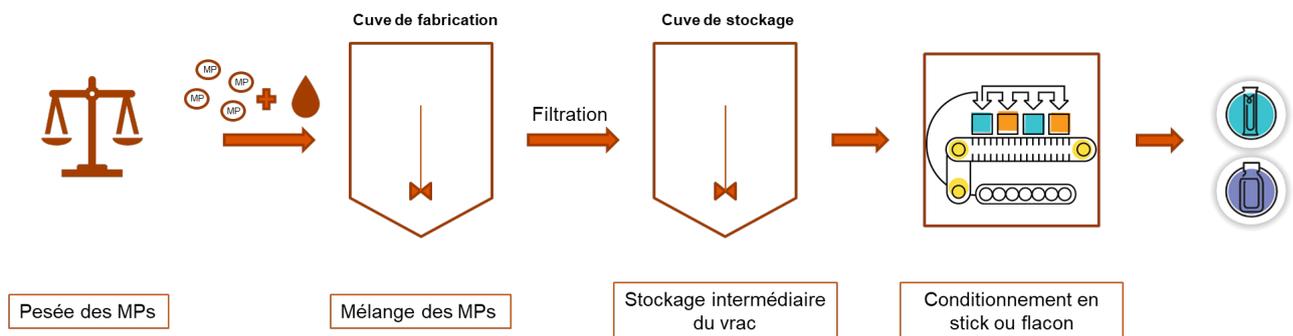


Figure 6: Illustration du processus de fabrication des suspensions sur l'usine ULM

2.2. Les suspensions fabriquées sur le site

Préalablement à la création du modèle d'agitation, un état des lieux des suspensions fabriquées sur le site a été réalisé, détaillé dans le tableau 1 ci-après.

Les caractéristiques relevées pour chaque suspension sont les suivantes :

- La cuve de fabrication où est réalisée la fabrication.
- La cuve de stockage intermédiaire où la suspension est stockée avant et pendant le conditionnement.
- La durée de stockage intermédiaire validée en heures.
- La vitesse d'agitation en stockeur en tour/minutes utilisée en routine.
- La ligne de conditionnement de référence utilisée : SGC1 et SGC2 pour le conditionnement en stick-pack et la ligne Flexible pour les flacons.
- Les propriétés organoleptiques de la suspension selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposée.
- La viscosité de la suspension en millipascal/ secondes : il s'agit de la moyenne des viscosités de tous les lots fabriqués sur le site pendant un an, calculée à partir des données des revue qualité produit (RQP).
- La densité de la suspension : il s'agit de la moyenne des densités de tous les lots fabriqués sur le site pendant un an, calculée à partir des données des RQP.
- La taille de lot fabriqué en litres. Il s'agit des tailles de lot utilisées lors de la production industrielle de routine du site.

Afin de compléter les informations récoltées, des entretiens ont été réalisés avec le responsable fabrication, le coordinateur de fabrication et le responsable support production. Ces entretiens ont permis d'obtenir des informations récoltées sur le terrain, propres au site de fabrication sur les problèmes rencontrés lors du stockage des différentes suspensions.

Une étude du nombre de résultats OOS sur les 24 derniers mois (out of spécification-résultat hors spécification donc non conforme) pour chaque suspension du site a été faite. Le délai de 24 mois correspond au délai utilisé pour caractériser les récurrences dans le système qualité du site. Toutes ces informations sont reportées dans le tableau 1.

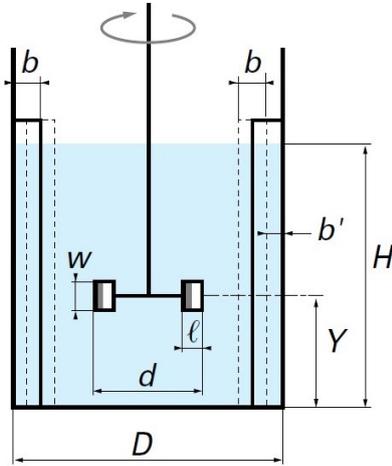
D'après les données du tableau 1, les suspensions nécessitant une amélioration de leur processus de stockage sont les suspensions A, B, C et H. Dans le cadre de ce projet, les essais ont été réalisés sur les suspensions B et C, qui ont été celles engendrant le plus de perte pour l'entreprise sur les deux dernières années.

Tableau 1: informations récoltées sur les suspensions fabriquées chez ULM

Nom de la suspension	A	B	C	D	E	F	G	H
propriétés organoleptiques	suspension blanche à beige foncée à l'odeur de menthe poivrée	suspension homogène, couleur blanc a beige,odeur d'orange	suspension homogène, couleur blanc a beige, odeur d'orange	Suspension homogène jaune pâle avec une odeur d'orange	Suspension blanche ou grisâtre avec une	Suspension blanche ou jaune	Suspension visqueuse homogène, de couleur rose à odeur de fraise	Suspension homogène blanche, visqueuse à odeur de fraise
viscosité (mPa.S)	882	1800	1800	350	300	250	600	453
densité	1,060	1,210	1,210	1,100	1,231	1,231	1,220	1.150
taille de lot (L)	9000	8000	8000	5000 et 10 000	8000	2000	8000	5000
cuve de fabrication	P12 et P14	P12	P12	P12	P07	P05	P12	P12, P14
cuve de stockage	S19, S21, S22, S23	S6502 A et B et S29	S22 et S23 et S6502 A et B et S29	S19, S21 et S22, S23	S6502 A et B et S29	S6502 A et B et S29	S6502 A et B et S29	S6502 A et B et S29
vitesse d'agitation en stockeur(tr/min)	30	20	20	20	V<8000L: 30 V<5000L: 25 V<3000L: 20 V<2000L: 30	V<2000L : 33 V< 850L: 30	V<10000L:13 V< 5000 L: 10 V< 3500 L: 8 V< 2000L: 13 V< 850 L: 13	V< 5000 L: 32 V< 3000 L: 16 V< 2000L: 40 V< 700 L: 25
durée de stockage validée (h)	NA	89	89	144	120	24	72	48
ligne de conditionnement	Stick 1 et 2	Flacon	Flacon	Stick 1 et 2	Flacon	Flacon	Flacon	Flacon
Entretiens Experts	stockage en S19 et S21: agitation par flux descendant, suspension homogène et pas de déphasage	/	Il s'agit de la suspension B deux fois plus concentrée en PA.	Suspension stable car beaucoup de particules en suspension	Recirculation existante pour ce produit en cuve de stockage Piège pas trop l'air Facile à remettre en suspension	Recirculation existante pour ce produit en cuve de stockage Piège pas trop l'air Facile à remettre en suspension	Produit plutôt stable	/
Les +								
Les -	stockage enS22 ou S23: fond de cuve souvent surdosé en conservateur. Si temps d'agitation trop important, augmentation du pH de la suspension	Nécessite une forte agitation en fond de cuve sinon le PA sédimente, ce qui peut entrainer le phénomène de crémage si l'agitation est trop forte	Les commentaires pour la suspension B sont amplifiés par le stockage dans les cuves de stockage S22 et S23	Nécessite des dégazages pour atteindre la valeur cible de densité	produit déphase facilement	produit déphase facilement Déphasage accentué par la petite taille de lot	Nécessite un dégazage	Quand le niveau de la suspension arrive au niveau de la pâle : difficile d'augmenter l'agitation car crémage Si crémage par agitation trop forte: le PA remonte en surface
OOS (24 derniers mois)	5 OOS pour crémage des conservateurs sur la fin du lot : destruction de la fin (10 et 20%) de 4 lots	2 OOS pour crémage du PA : 2 fins de lot détruites (25%)	2 OOS pour crémage du PA : 2 lots refusés et détruits	Pas d'OOS	Pas d'OOS	Pas d'OOS	Pas d'OOS	2 OOS pour crémage : pour les deux lots : 5% de la fin de lot détruite

2.3. Le principe d'agitation en cuve

Un système d'agitation est défini par les caractéristiques géométriques suivantes, illustrées sur la figure 7. [21]



D : diamètre de la cuve (m)

H : hauteur de la solution dans la cuve (m)

d : diamètre du mobile d'agitation (m)

b : largeur des chicanes (m)

b' : distance d'une chicane décollée à la

W : hauteur des pâles d'agitation (m)

ℓ : longueur des pâles d'agitation (m)

Y : distance centre du mobile et fond de la Cuve (m) ou hauteur d'implantation du mobile

d/D : rapport diamètre mobile/diamètre cuve

Figure 7: Schéma d'une cuve standard de Rushton, issu des techniques de l'ingénieur : agitation. Mélange - Concepts théoriques de base [17]

Une cuve standard a été définie par Rushton, présentée sur la figure 6. Cette cuve standard présente les dimensions suivantes (ces dimensions et leurs abréviations vont être utilisées tout au long de cette étude) :

- diamètre de la cuve = hauteur du liquide, soit $D=H$

- diamètre du mobile d'agitation $d=D/3$

- hauteur du mobile par rapport au fond de la cuve $Y=d=D/3$

- chicanes de largeur $b=10^{-1}$ si chicane collée à la paroi; $b'=2 \times 10^{-2}$ si chicane décollée

Afin d'analyser l'agitation des suspensions en stockeur sur le site ULM, le nombre de Reynolds a été calculé pour chaque produit. Les données sur les suspensions (masse volumique, viscosité) sont issues des RQP. Les paramètres d'agitation sont ceux utilisés en routine dans le processus de stockage. Les résultats sont présentés dans le tableau n°2.

Pour le calcul du nombre de Reynolds, la formule utilisée pour les calculs est celle présentée plus haut dans ce rapport :

Avec ρ la masse volumique du fluide (kg/m^3)

V la vitesse d'écoulement du fluide (m/s)

D le diamètre de la conduite (m)

μ la viscosité dynamique du fluide (Pa.S)

$$Re = \frac{\rho * V * D}{\mu}$$

Tableau 2: Données récoltées afin de calculer le nombre de Reynolds pour chaque suspension

Produit	A	B	C	D	E	F	G	H
Densité	1,060	1,210	1,210	1,100	1,230	1,240	1,150	1,220
masse volumique du PF (kg/m^3)	1056,82	1206,37	1206,37	1096,70	1227,31	1236,28	1146,55	1218,33
viscosité (Pa.s)	0,88	1,80	2,00	0,35	0,30	0,25	0,60	0,45
Diamètre du mobile (m)	1,20	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30
Vitesse d'agitation (tr/min)	30	32	32	20	30	33	13	32
Nombre de Reynolds (Re)	8,63E+02	6,04E+02	5,44E+02	1,77E+03	3,46E+03	4,60E+03	7,00E+02	2,42E+03

Pour toutes les suspensions fabriquées sur le site, le nombre de Reynolds est compris entre 5.44×10^2 et 4.60×10^3 l'écoulement est donc intermédiaire. (voir partie 1.2.1) Il s'agit de l'écoulement recommandé pour maintenir en suspension les particules lorsque le système est à l'équilibre. [17]

2.4. Description des cuves de stockage chez ULM

Afin de pouvoir créer une cuve de stockage échelle 5 litres équivalente aux stockeurs présents sur le site, les cuves utilisées en routine pour le stockage intermédiaire des suspensions ayant eu des résultats de dosage non conformes ont été étudiées. Ces stockeurs sont regroupés en deux groupes : S22/S23 et S29/S6502 A et B. Un exemple de chaque groupe est présenté en figure 8.

Tous ces stockeurs sont de configuration identique : le même diamètre D arrondi à 2.5m, et la même hauteur H arrondie à 2.3m. Le mobile d'agitation est une tripâle générant une agitation ascendante de diamètre d de 1.3m pour les deux groupes. Le rapport d/D est donc de 0.52m.

La seule différence entre les deux groupes de stockeur est la hauteur de la pôle d'agitation Y par rapport à la hauteur de la cuve H. Les stockeurs de S22/S23 ont la pôle positionnée entre 1 litre et 2 litres de suspension dans la cuve et les stockeurs S29/S6502 A et B ont la pôle positionnée entre 2 litres et 3 litres de suspension dans la cuve. Le design des contre-pâles est lui identique : hauteur totale de 2m, largeur de 0.21m en trois parties identiques de hauteur 0.5m. Les 4 attaches permettant d'attacher la contre-pâles à la cuve sont larges de 0.03m et hautes de 0.1m. L'angle de fond de cuve est de 15° et une agitation en fond de cuve est assurée par une pôle d'agitation fond de cuve.

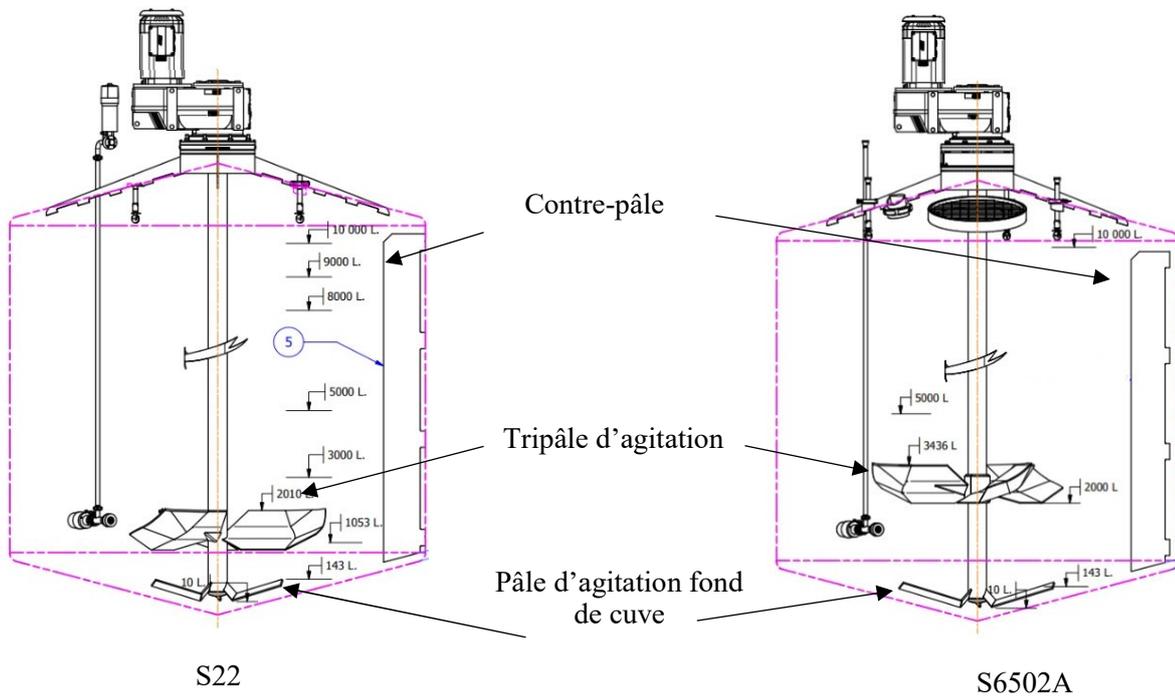


Figure 8: Schéma des cuves de stockage du site ULM issu des données fournisseur: à gauche, la cuve S22; à droite la cuve S6502A

2.5. La Méthodologie utilisée

Ci-dessous est détaillé la méthodologie du transfert d'échelle qui a été utilisé pour réaliser le modèle échelle paillasse de 5 litres.

2.5.1. Le transfert d'échelle

Un transfert d'échelle est un changement de taille, le plus souvent d'une petite échelle (échelle paillasse ou pilote) à une grande échelle (échelle industrielle), autrement nommé scale-up. Le but de l'extrapolation est de permettre de reproduire à l'échelle industrielle les résultats obtenus à l'échelle paillasse. [17] Il est illustré sur la figure 9 ci-dessous.

Dans le cas présent, l'objectif est d'améliorer un processus déjà existant à l'échelle industrielle en comprenant ce qu'il se passe à petite échelle. On effectue donc un scale-down, le passage de l'échelle industrielle, ici sur une cuve de 10 000 litres à l'échelle paillasse à une cuve de 5 litres.

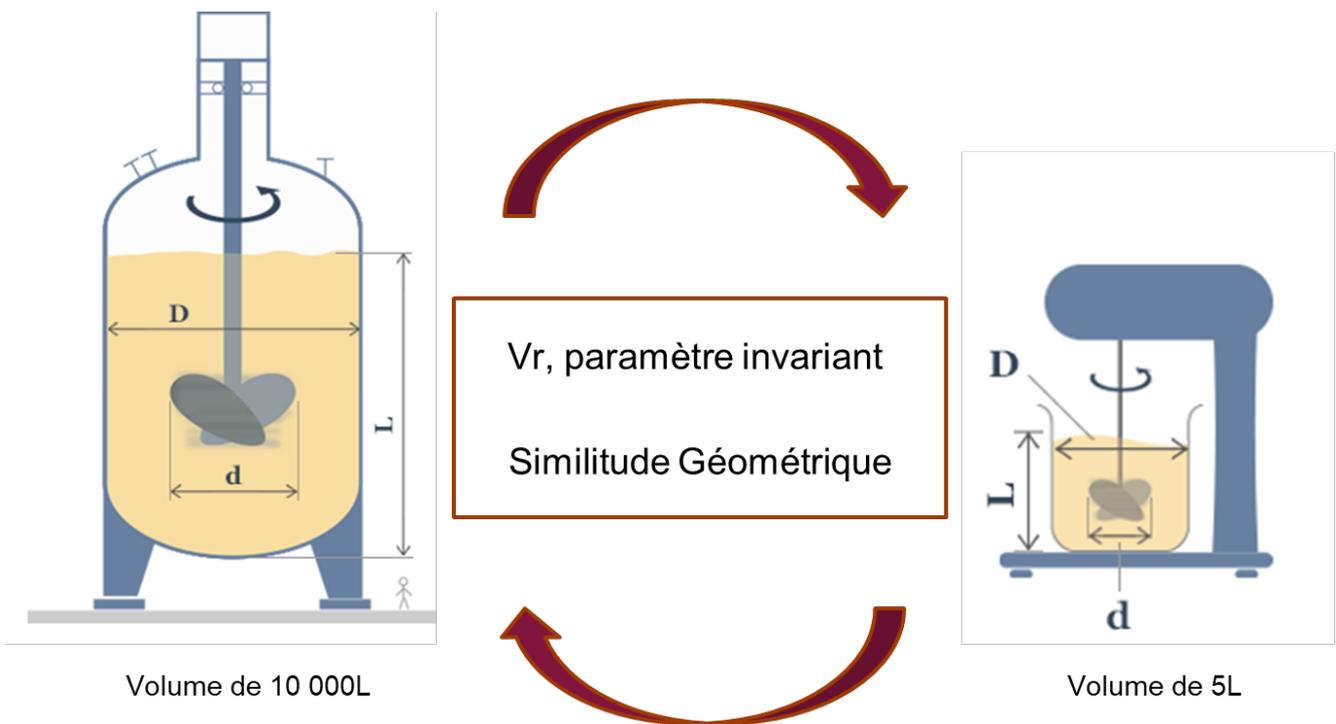


Figure 9: Illustration du transfert d'échelle "scale down": d'une cuve industriel de 10 000L à une cuve paillasse de 5L

Deux critères sont à définir avant de commencer un transfert d'échelle : le principe de similitude et le paramètre invariant choisi. [17] Le principe de similitude choisi dans notre cas est la similitude géométrique : l'objectif du modèle est d'avoir une conservation des rapports géométriques aux deux échelles. En effet, deux systèmes sont géométriquement similaires s'ils présentent un rapport constant entre toutes leurs dimensions. [22] [23] Dans cette étude, le rapport constant choisi est d/D soit diamètre de la pale sur le diamètre de la cuve car il s'agit d'un rapport essentiel d'un système d'agitation. [17]

➤ La similitude géométrique :

Considérons deux systèmes, dont l'un est appelé « prototype » et l'autre « modèle ». Si l'on choisit deux référentiels cartésiens rectangulaires homologues (x, y, z) et $\{x', y', z'\}$, qui servent respectivement à désigner les points du prototype et du modèle. Supposons que les deux systèmes soient « adaptés l'un à l'autre » de telle sorte que les points homologues et les temps homologues sont définis par les équations :

$$x' = K_x x ; y' = K_y y ; z' = K_z z ; t' = K_t t$$

Les constantes K_x, K_y, K_z sont les facteurs d'échelle pour les longueurs dans les directions x, y , et z . Si le modèle est géométriquement similaire au prototype, $K_x = K_y = K_z = K_l$. Pour le type habituel de modèle déformé, deux des facteurs d'échelle des longueurs sont égaux, c'est-à-dire que les facteurs d'échelle des longueurs sont égaux, c'est-à-dire $K_x = K_y \neq K_z$. Le rapport K_z/K_x est alors appelé facteur de distorsion. [22]

➤ Le paramètre invariant :

Le paramètre invariant lui, est à choisir parmi les grandeurs hydrodynamiques du champ d'agitation, qui sont :

- La vitesse périphérique V_p en $m.s^{-1}$, est la vitesse en bout de pâles de l'agitateur.
- Le nombre de pompage N_q est une expression adimensionnelle du débit de pompage.
- Le nombre de puissance N_p est une expression adimensionnelle du début de circulation.
- Le débit de pompage Q_p en $m^3.h^{-1}$ est le débit de fluide qui traverse le volume balayé par l'agitateur en rotation.

- Le débit de circulation Q_c en $m^3.h^{-1}$ qui caractérise le débit total du fluide mis en mouvement.
- La vitesse de remontée du fluide V_r en $m.s^{-1}$ qui décrit le mouvement vertical des particules lors de l'agitation.

Pour la réalisation des calculs du transfert, d'autres paramètres sont à prendre en compte et à calculer :

- La surface de section de cuve S_1 en m^2
- La surface de descente du fluide S_2 en m^2
- La surface de remontée du fluide S_3 en m^2

Pour tous les transferts réalisés dans le cadre de ce projet, le paramètre invariant choisi est la vitesse de remontée du fluide car c'est un bon indicateur de l'efficacité de l'agitation d'une suspension. Le transfert doit permettre de déterminer la vitesse à appliquer à l'agitation échelle paillasse à partir des vitesses de routine utilisées sur les stockeurs de 10 000 litres.

Voici un exemple d'un des calculs du transfert d'échelle permettant de définir les vitesses d'agitation à appliquer sur le Turbotest (agitateur à l'échelle paillasse – figure 11) à partir des vitesses d'agitation en stockeur 10 000L. L'exemple est pris pour une vitesse d'agitation stockeur groupe S22/S23 (N) de 36tr/min de la suspension C présentant un nombre de pompage connu de 0.40.

- Calcul de la vitesse de remontée de fluide à l'échelle cuve industrielle :

Avec, $d = 1.3 \text{ m}$; $N = 36 \text{ tr/min}$; $Nq = 0.40$, K (constante spécifique établie par le fournisseur de la cuve) = 1.5 ; $D = 2.5 \text{ m}$

$$Q_p = Nq * N * d^3 = 0.40 * 36 * 3600 * 1.3^3 = 1898 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$$

$$Q_c = K * Q_p = 1.5 * 1898 = 2847 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$$

$$S_1 = \frac{(\pi * D^2)}{4} = \frac{(\pi * 2.5^2)}{4} = 4.91 \text{ m}^2$$

$$S_2 = \frac{(\pi * d^2)}{4} = \frac{(\pi * 1.3^2)}{4} = 1.33 \text{ m}^2$$

$$S_3 = S_1 - S_2 = 3.58 \text{ m}^2$$

$$V_r = \frac{Q_c}{S_3} = \frac{2847}{3.58} = 0.22 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1} \rightarrow \text{paramètre invariant}$$

- Calcul de la vitesse à programmer N sur l'agitateur paillasse :

Avec $D = 0.16 \text{ m}$; $d = 0.055 \text{ m}$

$$S_1 = \frac{(\pi * D^2)}{4} = \frac{(\pi * 0.16^2)}{4} = 0.02 \text{ m}^2$$

$$S_2 = \frac{(\pi * d^2)}{4} = \frac{(\pi * 0.055^2)}{4} = 0.0023 \text{ m}^2$$

$$S_3 = S_1 - S_2 = 0.018 \text{ m}^2$$

$$Q_c = V_r * S_3 = 0.22 * 0.018 * 3600 = 14 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$$

$$Q_p = \frac{Q_c}{k} = \frac{14}{1.5} = 9 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$$

$$N = \frac{Q_p}{(N_q \cdot d^3)} = \frac{9}{(0.4 \cdot 0.055^3) / 3600} = 39.22 s^{-1} * 60 = 2353 tr/min \rightarrow \text{vitesse à programmer dans le Turbotest}$$

Ces calculs sont à répéter pour toutes les vitesses à tester. La même méthodologie a été utilisée tout au long de ce rapport en fonction des vitesses d'agitation échelle industrielle utilisées sur le site.

2.5.2. Les premiers essais tests

Ces essais ont été réalisés à l'échelle paillasse, sur un lot de la suspension C pour donner suite au refus des deux premiers lots produits sur le site. L'objectif de cet essai a été de tester avec le matériel déjà présent sur site un premier modèle de 5 litres et de voir comment ce modèle pouvait être amélioré. Un lot d'essai LP06 de suspension C, fabriqué à l'atelier pilote en amont a été réhomogénéisé puis transféré dans 2 béciers de 5L. Les deux béciers ont été remplis avec un volume de 2,5 litres de suspension.

Le montage du modèle est le suivant et est présenté en figure 10. Il contient :

- Un Turbotest permettant l'agitation de la suspension (figure 11). Il est composé d'un bras plongeant sur lequel est fixé la pâle d'agitation. Pour cet essai, la pâle utilisée est une quadripâle de 55mm de diamètre.
- Un bécier de 5L, de diamètre 160mm et de hauteur 270mm.
- Un triple décimètre faisant office de contre-pâle, fixé à l'aide d'une pince à burette montée sur un support fixe.



Figure 10: Modèle d'agitation échelle paillasse de 5L existant

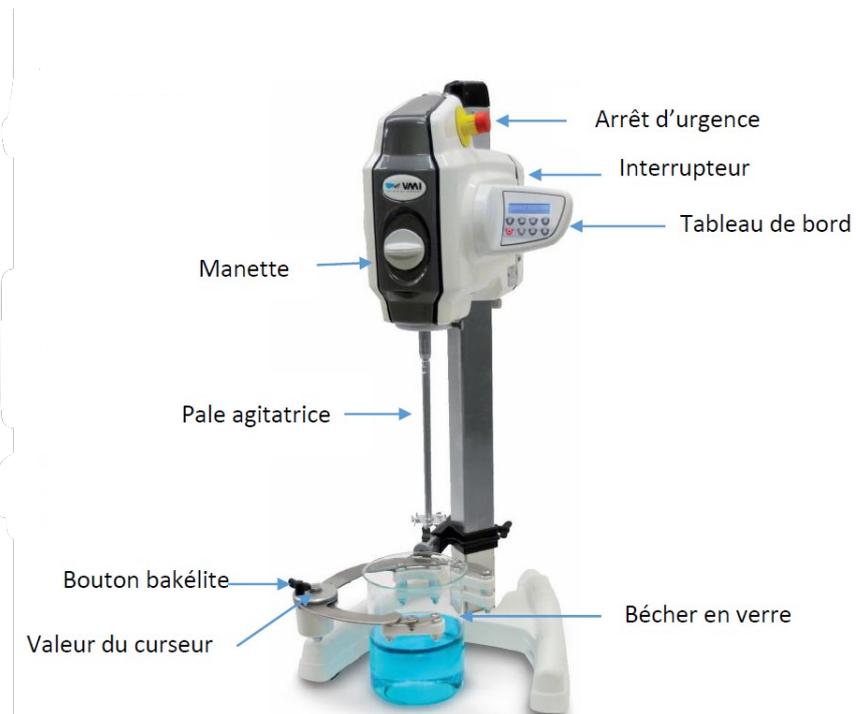


Figure 11: Schéma légendé de l'agitateur paillasse, issu des données fournisseur VMI

Afin de déterminer les vitesses à tester sur le modèle paillasse, le transfert d'échelle développé ci-dessus a été utilisé pour chaque palier. Les vitesses testées lors de l'essai sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3: vitesses d'agitation utilisées lors de l'essai paillasse initial sur LP06 par transfert d'échelle des vitesses en cuve de stockage (S22/S23 et S29/S6502 A et B) de 10 000L

	Vitesse (rpm)						
Stockeur 10000L	8	10	15	20	25	30	35
Paillasse agitateur D55mm	523	654	981	1307	1634	1961	2288

Deux hauteurs de pôle sont testées dans cet essai afin de mimer les deux types de stockeurs du site : S22/S23 et S29/S6502A et B. Une comparaison du brassage global et de l'agitation en surface de la suspension a été réalisée. Cette comparaison a été faite sur 4 niveaux de remplissage des bécards : 2.5L ; 2L ; 1.5L et 0.5L afin d'observer ce qu'il se passe lors de la vidange de la cuve durant le remplissage des flacons ou sticks.

Ces essais ont montré des défaillances au niveau du modèle par rapport aux cuves de stockage utilisées chez ULM :

- La pôle d'agitation est une quadripôle et non une tripôle comme celle des stockeurs.
- Le triple décimètre utilisé en guise de contre-pôle ne tient pas bien et ne permet pas de mimer le cassage du vortex comme le font les contres-pôles des cuves industrielles.
- Pour mimer la vidange, nous avons vidangé la suspension à la main en utilisant un bécard de 50mL directement par l'ouverture du bécard 5L. Dans les cuves, la vidange s'effectue par le bas, à l'aide d'une pompe afin d'amener le produit par des canalisations jusqu'à la ligne de conditionnement.

- Nous avons essayé de mimer l'agitation de la petite pâle de fond de cuve avec un agitateur paillasse magnétique : nous n'avons pas observé d'agitation de la suspension.
- Fond de cuve plat alors qu'il présente un angle de 15° dans les cuves 10 000L.

2.6. La création du modèle

À la suite de ces essais et avec les informations récoltées, le cahier des charges pour la cuve de 5 litres à créer est le suivant :

- La cuve doit avoir un volume de 5 litres soit 2 000 fois plus petite
- Le rapport d/D avec d le diamètre de la pâle et D le diamètre de la cuve doit être égal à 0,52.
- La cuve doit avoir une contre-pâle dont les dimensions sont équivalentes au stockeur 10 000 litres. (échelle 2000 fois plus petite)
- Un système de vidange doit être présent en fond de cuve pour mimer la vidange de la cuve.
- La cuve doit être transparente pour pouvoir observer le comportement de la suspension
- Des graduations doivent être présentes afin de contrôler la vidange.
- Un angle de fond de cuve de 15° doit être présent.
- Le récipient doit être ouvert en haut de la cuve pour permettre de verser le produit facilement lors du remplissage.

Un paramètre n'a pas été retenu à ce stade du projet pour le modèle : l'agitation de fond de cuve qui n'est pour l'instant pas compatible avec la vidange de fond de cuve.

Voici ci-dessous le détail des calculs des dimensions de la cuve en considérant une cuve de 5 litres et en choisissant comme paramètre critique choisi a été le rapport d/D pour l'extrapolation.

- Calcul du diamètre de la cuve :

Afin d'obtenir un rapport d/D = 0,52 et une géométrie semblable aux stockeurs, une hélice tripâle de 80 mm de diamètre a été commandée. Voici en figure 12, l'hélice tripâle commandée pour le modèle.

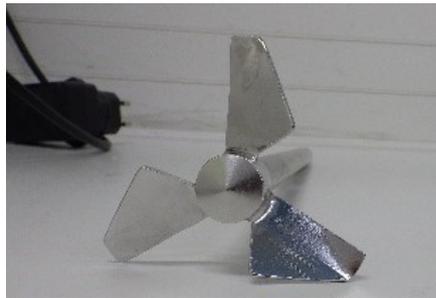


Figure 12: Photo de la tripâle de 80mm utilisée pour le modèle

Le rapport d/D de 0.52 a permis de calculer le diamètre de la cuve à designer.
 $D = d/0.52 = 80/0.52 = 153.8\text{mm}$, arrondi à 150mm.

- Calcul de la hauteur de la cuve :

Pour obtenir un volume V de 5L, avec un diamètre de 150mm, la hauteur (H) est :

$$H = \frac{(\pi r^2)}{v} = 290\text{mm}$$

- Calcul de la contre-pâle (cp) :

La contre-pâle à l'échelle de la cuve de 5 litres a été adaptée à partir de la cuve de 10 000 litres tout en gardant le même design. La hauteur de la contre-pâle des stockeurs fait toute la hauteur de la cuve, ce qui donne à l'échelle des 5 litres 290mm.

Le même calcul a été effectué pour la hauteur et la largeur des attaches de la contre-pâle, et la largeur de la contre-pâle.

La cuve idéale présente donc les dimensions suivantes, elles sont présentées sur le schéma de la figure 13 ci-dessous avec :

- Une hauteur de 290mm (point 1 sur le schéma) et un diamètre intérieur de 155mm (point 2).
- Une contre-pâle (point 3) anti-rotation de largeur 14mm, hauteur 280mm avec des attaches (point 4) de 20mm tous les 72,5mm.
- Le bas du réacteur incliné d'un angle de 15° (point 5) avec au centre une évacuation fermée d'un robinet (point 6) manipulable manuellement depuis l'extérieur du réacteur.
- Un système de vidange contenant une carotte que l'on dévisse pour vider la suspension.

Le modèle ainsi défini a été réalisé par un verrier (la faisabilité technique l'écartant du cahier des charges uniquement au niveau de la hauteur de contre-pâle (280mm et non 290mm). Le modèle défini et reçu est présenté en figure 13.

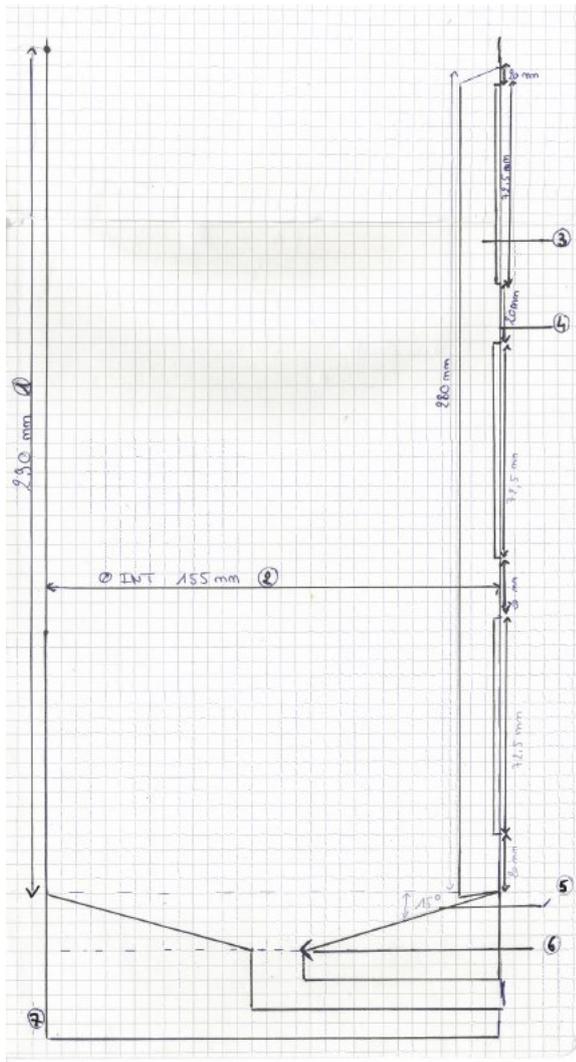


Figure 13: à gauche : Schéma de la cuve commandée au verrier /à droite : Cuve de 5L reçue

2.7. La validation du modèle

2.7.1. L'objectif

L'objectif de ces tests décrits ci-dessous est de démontrer l'équivalence entre le modèle de 5 litres et les cuves de stockage intermédiaires S22, S23, S6502A et B et S29. Afin de démontrer cette équivalence, nous avons cherché à vérifier si le phénomène de crémage qui apparaît en cuve de 10 000 litres lors du stockage se reproduit à l'échelle 5 litres.

2.7.2. La méthodologie

Deux essais ont été réalisés afin de mimer les deux hauteurs de pâle des cuves de stockage utilisées pour stocker les suspensions sur le site : S22/S23 et S29/S6502 A et B. Pour choisir la suspension à tester, la méthode de détermination du Worst-case (le pire cas) a été utilisée, il s'agit de la suspension B.

Pour ce produit, la pâle d'agitation basse du stockeur S22/S23 semble être à l'origine d'un déphasage en principe actif. Ce déphasage ne semble pas se produire lors de l'agitation en stockeur S29, 6502 A et B.

Afin de montrer ce déphasage, nous avons observé l'homogénéité du produit dans la cuve et mesuré la teneur en principe actif en mimant une vidange de cuve. Les essais ont été réalisés à l'atelier pilote avec le modèle suivant :

- La nouvelle cuve de 5L dont le design est équivalent aux cuves de stockage utilisées en routine.
- L'agitateur Turbotest avec pour mobile d'agitation la tripâle de diamètre 80mm.

A T0 : la cuve de 5 litres est remplie à 4 litres de la suspension B afin de mimer le remplissage du stockeur de 10000L avec 8000L de produit soit la taille de lot dans le stockeur S22 en routine.

Des remplissages intermédiaires ont été testés, en vidangeant la cuve, de manière à définir le comportement et de vérifier l'homogénéité de teneur ou le déphasage tout au long de la vidange de la cuve (qui correspond au remplissage du produit en stick ou en flacon). La chronologie de l'essai est disponible en Annexe 2.

L'hélice a été placée entre 1/10 et 2/10 de la capacité du contenant, pour mimer la pâle des stockeurs S22/S23 qui est placée entre 1000L et 2000L de produit.

L'hélice a été placée entre 2/10 et 3/10 de la capacité du contenant pour mimer la pâle des stockeurs S29/S6502 A et B, qui est placée entre 2000L et 3000L de produit.

Des paliers d'agitation tels que décrits dans le tableau 4 ci-dessous ont été appliqués afin de mimer les conditions réelles d'agitation en stockeur. Ces vitesses ont été calculées par extrapolation, la même que celle utilisée pour les premiers essais et détaillée au point 3.4.1. L'invariant choisi sur cet essai est la vitesse de remontée du fluide.

Tableau 4: vitesses d'agitation testées en fonction du niveau de remplissage de la cuve de stockage 10 000L (grande échelle) pour les deux essais réalisés

Essai S22/S23			Essai S29/S6502 A et B		
Volume de remplissage (L)	Vitesse appliquée (rpm)	Equivalent Vitesse industrielle (rpm)	Volume de remplissage (L)	Vitesse appliquée (rpm)	Equivalent Vitesse industrielle (rpm)
8000	1585	34	8000	1585	34
5000	932	20	5000	932	20
2000	466	10	2000	466	10
700	1585	34	700	1585	34
150	466	10	150	466	10

Les critères d'évaluation du modèle sont les suivants :

- Homogénéité apparente (visuelle) : pas de déphasage visuel, pas d'effet vortex trop important créé par l'agitation.
- Homogénéité de teneur en PA de la suspension en cuve paillasse

L'homogénéité apparente a été observée en prenant en compte les critères suivants :

- Mouvement du produit en surface et en périphérie observé de la cuve.
- Brassage général au cœur du produit, observé par le mouvement des particules en suspension par transparence de la cuve.

Afin de mimer la vidange du stockeur, il convient de vider la cuve selon les mêmes modalités que pour le conditionnement sur ligne industrielle : le stockeur se vide par à-coup pour remplir une cuve tampon (trémie) connectée à la ligne. La trémie de la ligne de conditionnement a une capacité de 80L. Lorsque la trémie atteint un niveau minimum défini, elle se reremplit à nouveau de produit.

Le volume de remplissage de la trémie a été converti à l'échelle du modèle paillasse, ce qui correspond à 40mL de produit. La durée de l'essai a été fixée à 12 heures maximum afin que l'essai puisse être réalisé sur une journée. La cuve étant remplie avec un volume de 4 litres au début de l'essai, des vidanges de 40mL toutes les 4 minutes ont été réalisées.

Par ailleurs, les arrêts qui peuvent survenir lors d'une production de routine ont été simulés sur la base d'une extraction des arrêts réels survenus lors du conditionnement d'un des lots de suspension B refusé cette année. Seuls les arrêts supérieurs à 15 minutes ont été reproduits car les arrêts inférieurs n'engendrent pas de déphasage.

Le temps de conditionnement de ce lot ayant été 60 heures, les temps des arrêts appliqués à l'essai de 12 heures ont été recalculés avec le ratio suivant:

$$\frac{\textit{temps maximum de l'essai (h)}}{\textit{durée de conditionnement du lot refusé (h)}} = \frac{12}{60} = 0,2$$

Des prélèvements ont été prélevés au début de l'essai, une fois 25% de la cuve vidangée, puis 50%, 75% et sur la fin de l'essai. Sur ces prélèvements, le dosage du principe actif a été réalisé par le laboratoire de développement analytique.

2.7.3. La réalisation des tests

La figure 14 présente 2 photos :

- à gauche : le montage final du modèle utilisé pour les essais.
- à droite : un zoom sur le système de vidange.



Figure 14: photos du montage des essais sur la suspension B

2.7.4. Les résultats des tests

Les résultats analytiques des dosages en principe actif sont présentés en figure 15. Il s'agit d'un report sous forme graphique des résultats des deux essais. La courbe rouge correspond aux spécifications (inférieure et supérieure) du dosage en principe actif. La courbe bleue représente les résultats de l'essai avec la pâle d'agitation basse, correspondant à l'équivalence du stockeur S22/S23. La courbe verte correspond aux résultats de l'essai avec la pâle plus haute correspondant aux stockeurs S29/S6502 A et B. Les commentaires sur le graphique correspondent aux principales observations notées tout au long de l'essai.

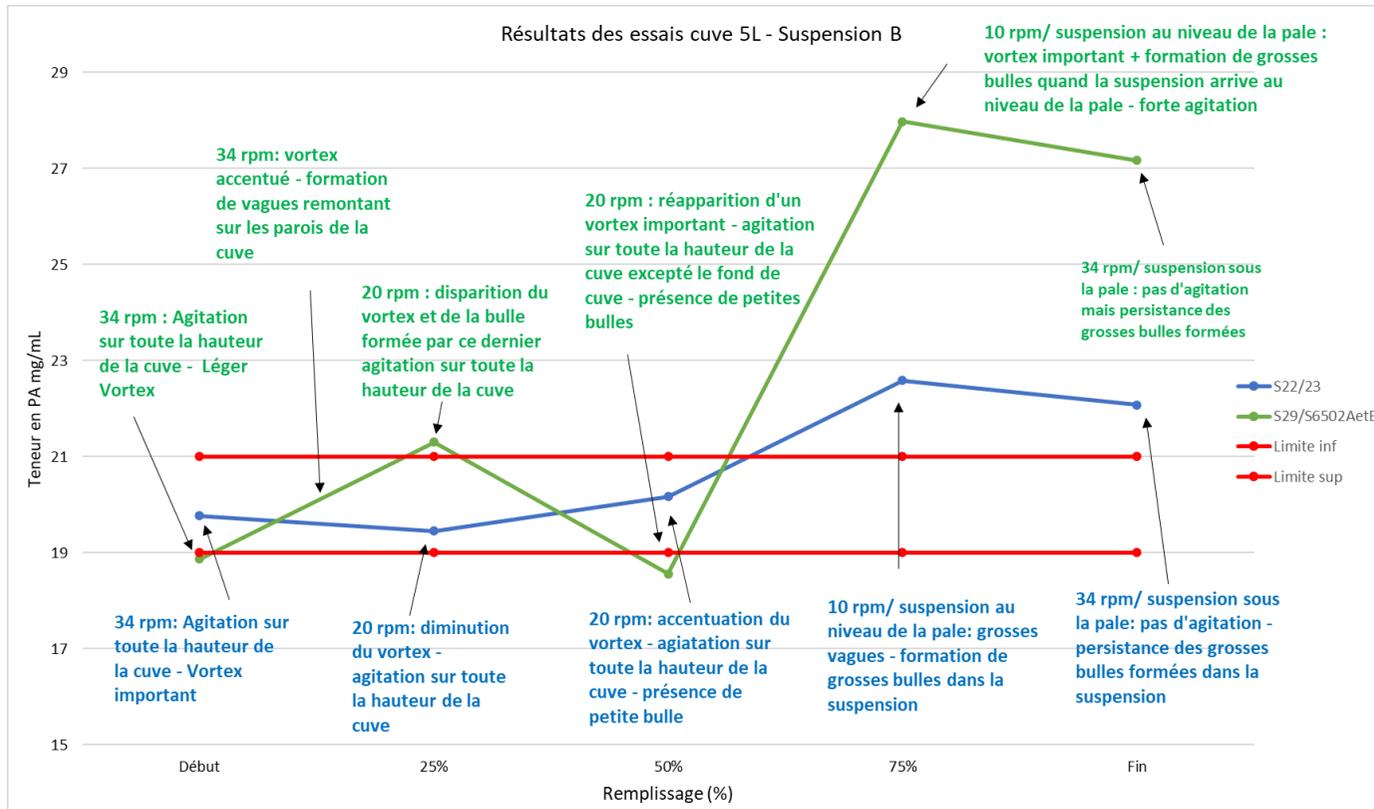


Figure 15: Graphique présentant les résultats des dosages de PA pour chaque prélèvements réalisés dans le cadre des essais pour tester le modèle d'agitation échelle paillasse

- Résultats de l'essai pâle basse (stockeurs S22/23)

Pour les prélèvements de début et jusqu'à 50% de vidange, les résultats sont conformes aux spécifications. Le prélèvement 75% est sur-dosé, il correspond au moment où le haut de la suspension est au niveau de la pâle d'agitation. De grosses bulles se forment à ce niveau. L'hypothèse suivante est avancée : le principe actif, insoluble dans l'eau, a plus d'affinité pour la phase gazeuse que pour la phase liquide aqueuse. Les bulles remontant vers la surface emporteraient le principe actif vers le haut de la suspension. Cela explique le surdosage en fin de lot retrouvé sur les lots refusés. À la suite de ces résultats mimant ce qu'il se passe à l'échelle industrielle, le modèle est validé équivalent aux stockeurs S22/S23.

- Résultats de l'essai pâle haute (stockeurs S29, S6502 A et B)

L'agitation est plus irrégulière tout au long de l'essai, expliquant les résultats non conformes. Les résultats montrent un prélèvement du début limite basse des spécifications. L'hypothèse privilégiée est une homogénéisation insuffisante en début d'essai. Le vortex est accentué à plusieurs moments de l'essai, formant des bulles emmenant le PA comme expliqué ci-dessus, pouvant expliquer la valeur haute des prélèvements à 25%,75% et fin de lot. La valeur basse du prélèvement à 50% pourrait être dû à un vortex trop important induisant une agitation uniquement autour du vortex mais plus en fond de cuve. On observe donc que l'agitation n'est pas maîtrisée avec cette hauteur de pâle, des améliorations de vitesses d'agitation sont à rechercher. Les résultats confirment cependant les problèmes d'agitation rencontrés à l'échelle industrielle.

La figure 16 ci-dessous illustre les bulles retrouvées pendant l'essai.



Figure 16: photo des bulles observées lors de l'essai S29/S6502 A et B

2.7.5. Conclusion de l'essai

Ces résultats permettent de confirmer l'utilisation du modèle échelle paillasse pour prédire le brassage global et l'homogénéité des suspensions lors de leur stockage intermédiaire en stockeur à l'échelle industrielle. En effet, dans les deux essais, un phénomène de crémage entraînant une concentration du principe actif en fin de cuve de stockage a été retrouvé.

Le modèle est utilisable pour mimer l'agitation des stockeurs S22, S23, S6502 A et B et S29 en ajustant la hauteur de la pale d'agitation sur le mobile du Turbotest. Pour l'essai pale haute, le phénomène de déphasage semble accentué par rapport à ce qu'il se passe à l'échelle industrielle.

2.7.6. Les limites du modèle

Cet essai a également permis de faire ressortir les limites du modèle. Celui-ci devra être amélioré par la suite afin de limiter les biais dus au transfert d'échelle. Voici une liste des limites qui ont pu être observées :

- L'essai de validation du modèle a été effectué sur une échelle de temps plus courte que les conditions de remplissage habituelles du produit. Le phénomène de déphasage a tout de même été observé mais la vitesse d'apparition de ce dernier ou sa nature (ici nous avons

observé le crémage mais pas de phénomène de sédimentation) peut être différent. Ce biais peut être renforcé par des arrêts longs sur ligne de conditionnement.

- Le choix des différents arrêts s'est basé sur la chronologie d'un lot ayant été refusé : les arrêts les plus longs ont été effectués au début de la vidange de la cuve, c'est-à-dire cuve pleine ou faiblement vidangée. Cependant, le moment de l'arrêt en cuve de stockage peut également jouer un rôle sur le type de déphasage qui peut être observé. Il serait intéressant de tester des arrêts de vidange plus longs lorsque la cuve est moins remplie: arrêter la vidange pendant plusieurs heures lorsque le produit est au niveau de la pale d'agitation, par exemple.
- L'agitation de fond de cuve n'est pas reproduite sur le modèle échelle paillasse. Une fois que le produit se retrouve sous les pâles de l'agitateur, la prédiction des paramètres d'agitation ne peut plus se faire car le produit n'est plus agité.
- Les essais ont montré que le déphasage du produit avait bien lieu mais il semble accentué par rapport à ce qu'il se passe à l'échelle industrielle. Cela concerne surtout l'essai pâte haute ou le phénomène de vortex était plus marqué. Il serait intéressant de tester d'autres suspensions du site sur le modèle afin d'observer le comportement du produit. Une observation des différentes suspensions dans les stockeurs permettrait également d'avoir des données sur le comportement du produit sous agitation à l'échelle industrielle. Cependant, cela n'est pas toujours possible car tous les stockeurs ne possèdent pas de hublot.

Conclusion

Ce modèle est maintenant disponible à l'atelier pilote du site de fabrication Unither Liquid Manufacturing. Son utilisation devra faire l'objet de tests supplémentaires afin de continuer à recueillir des données sur les suspensions et d'apporter des améliorations sur le modèle et sur le transfert d'échelle.

Le modèle va permettre de tester de nouvelles vitesses d'agitation sur les suspensions déjà fabriquées sur le site et présentant un phénomène de déphasage, afin d'adapter les paramètres d'agitation et garantir la conformité de dosage en principe actif et en conservateurs des produits.

Il sera également possible de l'utiliser dès le début d'un nouveau projet de transfert d'un produit inter-usine ou lors du développement d'un nouveau produit sur le site ULM. La réalisation de tests préliminaires avec différentes vitesses et configurations d'agitation permettra de prédire les phénomènes de déphasages potentiels qui pourront être observés à l'échelle industrielle.

Abréviations

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Ar : nombre d'Archimède (adimensionnel)

BFS: blow-fill-seal

BPF: bonne pratique de fabrication

CDMO: contract development manufacturing organisation

Cp : contre-pâle

CQ: service du contrôle qualité

DDL: dossier de lot (ici comprend le dossier de fabrication, de conditionnement et les résultats CQ)

OOS: out of specification, résultat hors spécification

PA : principe actif

PF : produit fini

Re: nombre de Reynolds (adimensionnel)

RQP: revue qualité produit

ULM : Unither Liquid Manufacturing

Références bibliographiques

- [1] Shanley, Agnes, *Scale-Up and Tech Transfer Success Go Together*, Pharmaceutical Technology Europe September, 2019, 14p.
- [2] *Pharmacopée européenne 11.8*, 01/2023 : 1502
- [3] Roy, J, *An introduction to pharmaceutical sciences*, Elsevier science, 2011, 449p.
- [4] ANSM [Internet]. [cité 15/12/2024] Nos missions - Médicaments génériques - ANSM. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre>
- [5] *Pharmacopée européenne 11.0*, 01/2021:0676
- [6] David Quéré, Les techniques de l'ingénieur : *Lois du mouillage et de l'imprégnation*, 2003, 17p.
- [7] Pierre Blazy, Les techniques de l'ingénieur : *Flottation -Mécanimes et réactifs*, 2000, 24p.
- [8]. Peker, Sümer M. Helvacı, Serife S. *Solid-Liquid Two Phase Flow*. Elsevier, 2008, 509p.
- [9] Support de formation Cefira : Les suspensions pharmaceutiques : principes généraux et points clés de la formulation et de la fabrication, 2022, 86p
- [10] Marie-Alexandrine Bolzinger, Stéphanie Briançon, Yves Chevalier, François Puel, *Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solide*, 2015, 27p.
- [11] Fabien Brouillet : *Les préparations liquides*, cours dispensé dans le cadre de l'UE Production et valorisation industrielle à la faculté de pharmacie Toulouse, 2023
- [12] Jaime Zamorano, Les techniques de l'ingénieur : *Carraghénanes : agents gélifiants, épaississants et stabilisants*, 2006, 12p.
- [13] Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quin: *Handbook of pharmaceutical excipients, 6eme edition*, 2009, 917p
- [14] Chantal Larpent, Les techniques de l'ingénieur: *Tensioactifs* , 1995, 18p.
- [15] Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G. Z. Zhang, Lawrence Yu, Rao V. M Antri, *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory & practice, Second edition*, Elsevier, 2017, 1176p.

- [16] Audrey Tourrette Diallo: *Formes liquides destinées à l'administration transmuqueuse*, cours dispensé à la faculté de pharmacie de Toulouse, 2023
- [17] Michel Roustan, Alain Line, Jean-Claude Pharamond, *Les techniques de l'ingénieur : Agitation et mélange, concepts théoriques de base*, 2012, 23p.
- [18] Michel Roustan, *Les techniques de l'ingénieur : Agitation des systèmes diphasiques- Exemples de calculs de systèmes liquide-liquide et liquide-solide*, 2015, 11p.
- [19] Libby Paul A, *Introduction to turbulence*, Taylor & Francis, 1996, 337p.
- [20] Vani Madaan, Arsh chanana, Mahesh Kumar Kataria, Ajay Bilandi, *emulsion technology and recent trends in emulsion applications*, 2014, 542p.
- [21]. Mounir Baccar, Hédi Kchaou, Mohamed Mseddi, Mohamed Salah Abid, *Modélisation de l'écoulement turbulent induit par une turbine de Rushton en cuve standard : approche pseudo-stationnaire*, 2003, p301-31
- [22] Claire Mayer-Laigle, Cendrine Gatamel, Henri Berthiaux, *Scale-up in Turbula (R) mixers based on the principle of similarities*, hal-02301564, 2019, 13p.
- [23] Henry L. Langhaar, *Dimensional Analysis and Theory of Models*, 1951, 175p.

Annexe 2 : Chronologie utilisée lors de l'essai de validation du modèle échelle paillasse

	Début de l'essai:	8:00		1 vidange toutes les 4 min
Numéro de l'arrêt	Heure début de l'arrêt	heure fin de l'arrêt	Durée de l'arrêt (min)	Nombre de vidange 40ML
1	08:07	8:13	06:00	1
2	08:21	9:13	52:00	3
3	09:13	9:28	15:00	4
4	09:31	9:42	11:00	5
5	09:43	9:47	04:00	6
6	09:47	9:58	11:00	7
7	10:41	10:51	10:00	18
8	11:01	11:05	04:00	21
9	11:05	11:14	09:00	22
10	11:15	11:31	16:00	23
11	11:32	11:35	03:00	24
12	14:08	14:11	03:00	63
13	15:14	15:17	03:00	79
14	15:52	16:00	08:00	88

Title: Definition of a benchtop model predicting the stirring parameters of suspensions in storage tanks

Resume:

This study is part of a project to improve industrial processes at Unither Liquid Manufacturing. This site is a pharmaceutical CDMO specialising in the manufacture of liquid and semi-liquid products, such as solutions and suspensions. The manufacture and storage of pharmaceutical suspensions are subject to homogeneity problems, causing non-conformity of dosages in API or preservatives in finished products.

The aim of this thesis is to develop a predictive model at the 5-litre bench-scale to optimise the stirring and ensure better homogeneity of suspensions during their intermediate storage, prior to filling in the final packaging. This model was created by collecting data on the physical characteristics of the suspensions, observing the problems encountered and transferring the scale.

Following validation tests, the results show that the model reproduces the creaming and phase shift phenomena observed in industry. It can be used to predict stirring speeds to be applied and guarantee that the homogeneity is maintained.

The 5-litre model is therefore a tool for predicting and solving homogenisation problems in liquid suspensions, whether in routine use or during the development of new products.

RESUME en français

Cette étude s'inscrit dans un projet d'amélioration des procédés industriels de fabrication des suspensions chez Unither Liquid Manufacturing. Ce site est un sous-traitant pharmaceutique spécialisé dans la fabrication de produits liquides et semi-liquides, tel que des solutions et suspensions. La fabrication et le stockage des suspensions pharmaceutiques sont sujets à des problèmes d'homogénéité, causant des non-conformités de dosages en produits finis.

L'objectif de cette thèse est de développer un modèle prédictif à l'échelle paillasse de 5 litres pour optimiser l'agitation et assurer une meilleure homogénéité des suspensions.

Ce modèle a été créé à l'aide d'une collecte de données sur les caractéristiques physiques des suspensions, de l'observation des procédés déjà en place sur le site et un transfert d'échelle de 10 000 litres à 5 litres.

Après des essais de validation, les résultats démontrent que le modèle reproduit les phénomènes de déphasage observés lors du stockage sur le site. Il permettra de tester différentes vitesses d'agitation et hauteurs de mobile d'agitation dans le but d'optimiser les paramètres et garantir la conformité de dosage en principe actif et en conservateurs des produits.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES :

Suspensions pharmaceutiques

Système d'agitation

Transfert d'échelle industriel

Optimisation de procédés industriels

Développement industriel

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III – Faculté des sciences pharmaceutiques

35 chemin des maraichers – 31062 Toulouse – Cedex 09

Directeur de thèse : Stéphane FRANCES

