

**THESE**  
**Pour le**  
**DIPLOME D'ETAT DE**  
**DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Marine BREPSON**

*Présentée et soutenue de manière confidentielle le 17/12/2012*

**OPTIMISATION DU PROCEDE DE FABRICATION  
DES COMPRIMES DE MAXILASE® SUJETS AU  
PHENOMENE DE CLIVAGE**

**Président :** M. Gaël GRIMANDI, Professeur en Pharmacie Galénique,  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**Directeur :** Mme Hélène GAUTIER, Maitre de Conférences en Pharmacie  
Galénique, Faculté de Pharmacie de Nantes

**Membres du Jury :** M. Laurent LIETTE, Responsable de production, Sanofi

## **Serment de Galien**

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

*Je tiens dans un premier temps à remercier Mme Hélène GAUTIER qui a accepté de travailler avec moi sur cette thèse. Cet exercice a été long et parfois difficile et s'il est abouti aujourd'hui c'est en grande partie grâce à elle... Sincèrement merci.*

*Un grand merci à Mr. GRIMANDI de s'être rendu disponible et de s'être intéresser à mon sujet en acceptant de présider le Jury de ma thèse.*

*Mes pensées vont ensuite vers les personnes avec qui j'ai pu travailler chez Sanofi, merci à Mr. Laurent LIETTE, mon maitre de stage pour sa gentillesse et pour la confiance qu'il m'a accordée. Merci de m'avoir confié les différentes missions qui ont rendu ma première expérience dans l'industrie pharmaceutique inoubliable.*

*Un grand merci à Mr. Bruno DUPONT, responsable du service Amélioration procédé qualité pour sa sympathie, sa disponibilité, ses conseils avisés et son aide précieuse qui m'ont bien souvent permis d'avancer.*

*Je remercie Madame Laurence PEIRET, responsable de l'unité Multi-Produits du site de Sanofi Ambarès pour m'avoir accueillie dans son unité de production et pour m'avoir soutenue dans mes travaux.*

*Ce travail n'aurait pu aboutir sans l'aide de nombreuses personnes. J'aurai bien du mal à citer toutes ces personnes mais j'adresse une pensée particulière à Madame Myriam WEILL ainsi qu'à Mr Didier MAZZUCATO qui m'ont fait part de leurs expériences du Maxilase® respectivement d'un point de vue qualité et d'un point de vu terrain.*

*Ma première expérience dans l'industrie pharmaceutique c'est déroulée dans un cadre particulièrement agréable grâce à l'ensemble des équipes de développement industriel et de production. Je pense particulièrement à Marion, toujours souriante, à l'écoute et qui est devenue une véritable amie, à Madame DAURADE avec qui ce fut un véritable plaisir de travailler, à Melle. DENIAU, Mr. DEROUETTE, Mr. DUPLAN. Merci à tous pour votre bonne humeur, pour toutes les discussions et les bons moments partagés.*

*Mes dernières pensées iront vers ma famille, je ne les remercierai jamais assez pour m'avoir permis de poursuivre mes études jusqu'à maintenant, pour avoir su me remotiver lorsque je lâchais prise, pour m'avoir soutenue dans mes loisirs et mon travail et plus généralement pour avoir été toujours là.*

# Sommaire

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Introduction</b>  | <b>8</b>  |
| <b>2</b>   | <b>Présentation du produit et du contexte actuel de l'industrie pharmaceutique</b>   | <b>9</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>La spécialité Maxilase®</b>   | <b>9</b>  |
| 2.1.1      | Généralités  | 9         |
| 2.1.1.1    | Caractéristiques organoleptiques   | 9         |
| 2.1.1.2    | Mécanisme d'action   | 9         |
| 2.1.1.3    | Posologie  | 10        |
| 2.1.1.4    | Conditionnement et conservation  | 10        |
| 2.1.1.5    | Effets indésirables  | 10        |
| 2.1.2      | Place sur le marché  | 10        |
| <b>2.2</b> | <b>Contexte industriel et difficultés du maintien d'un produit à maturité sur le marché</b>                                      | <b>12</b> |
| 2.2.1      | Les évolutions de l'environnement pharmaceutique   | 12        |
| 2.2.1.1    | Evolution des méthodes de production   | 12        |
| 2.2.1.1.1  | Le pelliculage   | 12        |
| 2.2.1.1.2  | L'enrobage   | 14        |
| 2.2.1.1.3  | Conclusion   | 15        |
| 2.2.1.2    | Evolution de la réglementation   | 15        |
| 2.2.1.3    | Evolution de la demande du marché et cycle de vie du produit   | 16        |
| 2.2.2      | Les facteurs inhérents à l'entreprise  | 17        |
| 2.2.2.1    | Place de l'optimisation des procédés dans l'industrie pharmaceutique   | 17        |
| 2.2.2.2    | L'inertie de l'entreprise  | 18        |
| <b>3</b>   | <b>Les défauts observés et les causes probables identifiées</b>  | <b>21</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Les non conformités constatées sur Maxilase®</b>  | <b>21</b> |
| 3.1.1      | Le clivage ou délaminage des comprimés   | 21        |
| 3.1.2      | Le collage   | 22        |
| 3.1.3      | Les défauts de forme   | 22        |
| 3.1.4      | Les fissures/ fêlures  | 22        |
| 3.1.5      | Les écaillures   | 22        |
| 3.1.6      | Les marbrures  | 23        |
| 3.1.7      | Les taches   | 23        |
| 3.1.8      | Les défauts d'aspect de surface  | 23        |
| 3.1.9      | Les moines ou chapeaux   | 23        |
| 3.1.10     | Les comprimés corrodés   | 24        |
| <b>3.2</b> | <b>Etude de l'évolution des types de défauts constatés au long des différentes étapes d'enrobage des comprimés de Maxilase®.</b> | <b>24</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Identification des causes possibles de la non-conformité des comprimés</b>  | <b>27</b> |
| 3.3.1      | Le changement de fournisseur de l'alpha amylase  | 27        |
| 3.3.1.1    | Cause du changement de matière   | 27        |
| 3.3.1.2    | Caractérisation et comparaison des a-amylases des fournisseurs D et N  | 27        |
| 3.3.1.3    | Méthodologie suivie pour la qualification  | 28        |
| 3.3.1.4    | Conclusion   | 30        |
| 3.3.1.5    | Etude rétrospective de l'impact du changement de fournisseur d'alpha amylase sur le nombre de tris                               | 30        |
| 3.3.2      | Deuxième cause majeure identifiée comme responsable du phénomène de clivage des comprimés : le procédé de fabrication            | 30        |
| 3.3.2.1    | La granulation   | 30        |
| 3.3.2.2    | La compression   | 31        |
| 3.3.2.3    | Le pelliculage   | 31        |
| 3.3.3      | Conclusion   | 31        |
| <b>3.4</b> | <b>Résultats d'une étude statistique préliminaire aux optimisations</b>  | <b>31</b> |
| 3.4.1      | Présentation de l'étude  | 32        |

|                 |   |           |
|-----------------|---|-----------|
| 3.4.2           | Résultats de l'étude  | 32        |
| <b>4</b>        | <b>Le procédé de fabrication de Maxilase®</b>                                       | <b>34</b> |
| <b>4.1</b>      | <b>La granulation des généralités à l'optimisation d'un procédé de fabrication.</b> | <b>34</b> |
| 4.1.1           | Les aspects généraux de la granulation  | 34        |
| 4.1.1.1         | Définition  | 34        |
| 4.1.1.2         | Objectifs et applications   | 34        |
| 4.1.1.3         | Nature des liaisons interparticulaires à l'origine du grain                         | 35        |
| 4.1.1.4         | Méthodes de granulation   | 37        |
| 4.1.1.5         | La granulation humide   | 38        |
| 4.1.1.5.1       | Principe et définition  | 38        |
| 4.1.1.6         | Mécanisme de formation et de croissance des grains                                  | 39        |
| 4.1.1.6.1.1     | la granulation en équipement LAF  | 40        |
| 4.1.1.6.1.1.1   | Le mélange  | 41        |
| 4.1.1.6.1.1.1.1 | Principe et intérêt   | 41        |
| 4.1.1.6.1.1.1.2 | Description de l'équipement   | 42        |
| 4.1.1.6.1.1.1.3 | Paramètres associés et influences sur la matière                                    | 42        |
| 4.1.1.6.1.1.1.4 | Le contrôle de l'opération  | 44        |
| 4.1.1.6.1.1.2   | Le mouillage  | 44        |
| 4.1.1.6.1.1.2.1 | Principe  | 44        |
| 4.1.1.6.1.1.2.2 | Les solutions de mouillage  | 45        |
| 4.1.1.6.1.1.2.3 | Paramètres associés au mouillage et influences sur la matière                       | 45        |
| 4.1.1.6.1.1.3   | Le séchage  | 46        |
| 4.1.1.6.1.1.4   | Le calibrage  | 46        |
| 4.1.1.6.1.1.4.1 | Principe et intérêt   | 46        |
| 4.1.1.6.1.1.4.2 | Paramètres associés à l'opération de calibrage                                      | 46        |
| 4.1.1.6.1.1.4.3 | Contrôle de l'opération   | 47        |
| 4.1.1.6.1.2     | La granulation en mélangeur-granulateur   | 47        |
| 4.1.1.6.1.2.1   | Principe et intérêt   | 47        |
| 4.1.1.6.1.2.2   | Description de l'équipement   | 47        |
| 4.1.1.6.1.2.3   | Paramètres de fabrication   | 48        |
| 4.1.1.6.1.2.4   | Description du cycle de fabrication   | 48        |
| 4.1.1.6.1.2.4.1 | Mélange   | 49        |
| 4.1.1.6.1.2.4.2 | Mouillage   | 49        |
| 4.1.1.6.1.2.4.3 | Séchage   | 49        |
| 4.1.1.6.1.2.4.4 | Calibrage   | 49        |
| 4.1.1.7         | Contrôles et caractérisation du grain   | 49        |
| 4.1.1.7.1       | Distribution granulométrique  | 49        |
| 4.1.1.7.2       | Morphologie   | 49        |
| 4.1.1.7.3       | Surface spécifique  | 50        |
| 4.1.1.7.4       | Porosité  | 50        |
| 4.1.1.7.5       | Aptitude au tassement   | 50        |
| 4.1.1.7.6       | Fluidité, coulabilité ou écoulement des poudres                                     | 51        |
| 4.1.1.7.7       | La perte à la dessiccation ou Humidité Résiduelle                                   | 52        |
| 4.1.1.8         | Conclusion  | 52        |
| 4.1.2           | La granulation de Maxilase®   | 53        |
| 4.1.2.1         | Les matières premières utilisées en granulation                                     | 53        |
| 4.1.2.1.1       | Constituants du grain   | 53        |
| 4.1.2.1.1.1     | Lactoglobuline lactose FP 11  | 53        |
| 4.1.2.1.1.2     | Polyvidone K30 (PVP K30)  | 53        |
| 4.1.2.1.1.3     | Eau purifiée par osmose PE ou eau osmosée.  | 54        |
| 4.1.2.1.1.4     | Ethanol à 96 p. cent v/v PE/JP  | 54        |
| 4.1.2.1.2       | Constituants de la phase externe au grain   | 54        |
| 4.1.2.1.2.1     | Alpha amylase   | 54        |
| 4.1.2.1.2.2     | Acide stéarique poudre fine   | 55        |
| 4.1.2.1.2.3     | Carmellose calcique   | 55        |
| 4.1.2.1.2.4     | Silice colloïdale anhydre A200  | 55        |
| 4.1.2.2         | Déroulement de l'opération de granulation de Maxilase®                              | 56        |
| 4.1.2.2.1       | Préparation de la solution liante   | 56        |
| 4.1.2.2.2       | Chargement des matières dans la cuve  | 56        |

|               |  |           |
|---------------|--|-----------|
| 4.1.2.2.3     | Cycle de granulation   | 57        |
| 4.1.2.2.4     | La lubrification   | 57        |
| 4.1.2.2.5     | Le calibrage   | 58        |
| 4.1.2.2.6     | Le mélange   | 58        |
| 4.1.3         | Les optimisations de l'opération de granulation  | 59        |
| 4.1.3.1       | Essai d'augmentation du débit de solution de mouillage   | 59        |
| 4.1.3.2       | Essai de diminution de la vitesse de calibrage de la Frewitt   | 61        |
| 4.1.3.3       | Evaluation de l'influence de la pression de nébulisation et de la température d'entrée d'air sur la granulométrie en sortie de LAF | 62        |
| 4.1.3.3.1     | La problématique   | 62        |
| 4.1.3.3.2     | L'essai mis en place   | 62        |
| 4.1.3.3.2.1   | Création de trois recettes   | 62        |
| 4.1.3.3.2.2   | Mise en place de l'essai   | 63        |
| 4.1.3.3.2.3   | Suivi galénique des lots   | 63        |
| 4.1.3.3.2.4   | Résultats  | 64        |
| 4.1.3.3.2.4.1 | Comparaison de la répartition granulométrique des poudres en fonction de la recette  | 64        |
| 4.1.3.3.2.4.2 | Comparaison des taux d'Humidités Résiduelles des doses en fonction de la recette utilisée  | 65        |
| 4.1.3.4       | Optimisation de l'étape de granulation par essai de modification du delta P  | 67        |
| 4.1.3.4.1     | La problématique   | 67        |
| 4.1.3.4.2     | L'hypothèse  | 67        |
| 4.1.3.4.3     | L'essai mis en place   | 68        |
| 4.1.3.4.4     | Les résultats  | 69        |
| 4.1.3.5       | Etude de l'influence de l'équipement de granulation sur le nombre de remouillages  | 69        |
| 4.1.3.5.1     | Matériel   | 71        |
| 4.1.3.5.1.1   | Etude de la batterie froide  | 71        |
| 4.1.3.5.1.1.1 | Etude de l'influence des conditions climatiques sur la granulation   | 71        |
| 4.1.3.5.1.1.2 | L'essai proposé  | 72        |
| 4.1.3.5.1.1.3 | Etude de la batterie froide  | 72        |
| 4.1.3.5.1.2   | Etude du convertisseur   | 73        |
| 4.1.3.5.1.2.1 | Identification de la cause de l'augmentation du nombre de secouages.   | 75        |
| 4.1.3.5.1.2.2 | Action mise en place   | 75        |
| 4.1.3.5.1.2.3 | Résultat   | 75        |
| 4.1.3.5.2     | Main d'œuvre   | 75        |
| 4.1.3.5.3     | Méthode  | 76        |
| 4.1.3.5.4     | Matière  | 76        |
| 4.1.3.5.5     | Milieu   | 76        |
| 4.1.3.5.6     | Conclusion   | 76        |
| 4.1.3.6       | Etude de l'influence des remouillages sur l'humidité résiduelle du grain   | 76        |
| <b>4.2</b>    | <b>La compression</b>  | <b>79</b> |
| 4.2.1         | Généralités  | 79        |
| 4.2.2         | Etude de la compression de Maxilase®   | 81        |
| 4.2.2.1       | Etude de l'évolution de la masse et de l'épaisseur des noyaux en sortie de compression   | 81        |
| 4.2.2.1.1     | Principe   | 81        |
| 4.2.2.1.2     | Les mesures effectuées   | 81        |
| 4.2.2.1.3     | Les résultats de cette étude   | 81        |
| 4.2.2.1.4     | Les explications proposées   | 84        |
| 4.2.2.1.5     | Recherche d'une éventuelle corrélation entre la prise de poids et le gain en épaisseur des comprimés                               | 85        |
| 4.2.2.1.6     | Recherche d'une éventuelle corrélation entre l'humidité résiduelle du gain avant compression et la prise de poids des comprimés.   | 86        |
| <b>4.3</b>    | <b>Le pelliculage</b>  | <b>87</b> |
| 4.3.1         | Généralités sur le pelliculage   | 87        |
| 4.3.1.1       | Description des équipements de pelliculage   | 87        |
| 4.3.1.2       | Déroulement général d'un cycle de pelliculage  | 88        |
| 4.3.1.3       | Paramètres de fabrication  | 89        |
| 4.3.1.3.1     | Les paramètres technologiques de la machine  | 89        |
| 4.3.1.3.2     | Les paramètres procédé   | 89        |

|             |  |            |
|-------------|--|------------|
| 4.3.1.3.2.1 | Delta P  | 89         |
| 4.3.1.3.2.2 | Température d'air entrant  | 90         |
| 4.3.1.3.2.3 | Température de l'air sortant   | 90         |
| 4.3.1.3.2.4 | Débit d'air  | 90         |
| 4.3.1.3.2.5 | Vitesse de rotation de la turbine  | 90         |
| 4.3.1.3.2.6 | Débit de pulvérisation de la solution  | 90         |
| 4.3.1.3.2.7 | Pression de nébulisation   | 90         |
| 4.3.1.3.2.8 | Distance buse-noyaux   | 91         |
| 4.3.1.3.2.9 | Eclatement de l'air d'atomisation  | 91         |
| 4.3.1.3.3   | Les variables produit dépendantes  | 92         |
| 4.3.1.3.3.1 | La quantité de solution à pulvériser   | 92         |
| 4.3.1.3.3.2 | La formule de la solution  | 92         |
| 4.3.1.3.3.3 | La forme de noyaux   | 93         |
| 4.3.2       | Le pelliculage de Maxilase®  | 94         |
| 4.3.2.1     | Composants de la solution de pelliculage   | 94         |
| 4.3.2.1.1   | Gomme arabique poudre  | 94         |
| 4.3.2.1.2   | Gomme laque décolorée blanche  | 94         |
| 4.3.2.1.3   | Talc   | 95         |
| 4.3.2.2     | Le pelliculage de Maxilase®, les spécificités  | 95         |
| 4.3.2.2.1   | La préparation de la solution de pelliculage   | 95         |
| 4.3.2.2.2   | Le séchage en étuve  | 95         |
| 4.3.3       | Les optimisations du pelliculage   | 96         |
| 4.3.3.1     | Optimisation de l'éclatement de l'air de nébulisation                                | 96         |
| 4.3.3.1.1   | Problématique  | 96         |
| 4.3.3.1.2   | Description de l'appareillage utilisé : le nébulimètre                               | 96         |
| 4.3.3.1.3   | Méthode utilisée   | 97         |
| 4.3.3.1.4   | Résultats  | 98         |
| 4.3.3.1.4.1 | Interprétation des résultats   | 98         |
| 4.3.3.1.4.2 | Résultats obtenus  | 99         |
| 4.3.3.1.5   | Conclusion   | 100        |
| 4.3.3.2     | Etude de l'impact de la quantité de vernis sur le taux de clivage des comprimés      | 100        |
| 4.3.3.3     | La suppression du séchage en étuve   | 102        |
| 4.3.3.3.1   | Objectif et description de cette optimisation  | 102        |
| 4.3.3.3.2   | Justification de la modification   | 102        |
| <b>4.4</b>  | <b>La dragéification de Maxilase®</b>  | <b>103</b> |
| 4.4.1       | Généralités  | 103        |
| 4.4.1.1     | Description des turbines d'enrobage  | 103        |
| 4.4.1.2     | Déroulement de la dragéification des comprimés                                       | 104        |
| 4.4.1.2.1   | Le montage   | 104        |
| 4.4.1.2.2   | La dragéification  | 104        |
| 4.4.1.2.3   | Le cirage  | 104        |
| 4.4.2       | La dragéification de Maxilase®   | 105        |
| 4.4.2.1     | Excipients entrant dans la composition de la dragée                                  | 105        |
| 4.4.2.1.1   | Eau potable  | 105        |
| 4.4.2.1.2   | Sirop de sucre   | 105        |
| 4.4.2.1.3   | Dioxyde de titane  | 105        |
| 4.4.2.1.4   | Colorant jaune orangé S  | 106        |
| 4.4.2.1.5   | Vernis cire SPI  | 106        |
| 4.4.2.2     | Spécificités du procédé  | 106        |
| 4.4.3       | Etude de l'impact sur les comprimés des étapes de chargement-déchargement en turbine | 106        |
| <b>5</b>    | <b>Conclusion et perspectives</b>  | <b>109</b> |
| <b>6</b>    | <b>Bibliographie</b>   | <b>111</b> |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Photographies de comprimés de Maxilase® comportant des défauts.....  | 8  |
| Figure 2 : Photographie des conditionnements secondaires des formes comprimé et sirop de Maxilase®.....   | 11 |
| Figure 3 : Photographie du conditionnement secondaire de la spécialité MEGAMYLASE.....  | 11 |
| Figure 4 : Représentation schématique de l'évolution du procédé d'enrobage de Maxilase®.....  | 13 |
| Figure 5 : Photographies d'anciens équipements utilisés dans l'industrie pharmaceutique, de gauche à droite : une étagère à plateaux, deux turbines boules de Pelliculage et un pèse sirop..... | 14 |
| Figure 6 : Courbe représentative de la vie d'un médicament sur le marché.....   | 16 |
| Figure 7 : Photographies de comprimés de Maxilase® clivé.....   | 21 |
| Figure 8 : Photographie d'un comprimé de Maxilase® déformé.....   | 22 |
| Figure 9 : Photographie d'un comprimé de Maxilase® fissuré.....   | 22 |
| Figure 10 : Photographies de comprimés de Maxilase® écaillés.....   | 22 |
| Figure 11 : Photographie d'un comprimé de Maxilase® veinulé.....  | 23 |
| Figure 12 : Photographie de comprimés de Maxilase® avec des taches.....   | 23 |
| Figure 13 : A gauche, photographie de grains de sucre formés lors du montage de Maxilase®, à droite, photographie d'un Maxilase® avec un moine.....   | 23 |
| Figure 14 : Photographies de comprimés de Maxilase® corrodés.....   | 24 |
| Figure 15 : Graphique représentant la répartition des défauts par type sur le lot 0A003.....  | 25 |
| Figure 16 : Graphique représentant la répartition des défauts par type sur le lot 0A004.....  | 25 |
| Figure 17 : Représentation théorique de la relation liant la tension superficielle à la taille des particules [22].   | 37 |
| Figure 18 : Mécanisme de formation du grain.....  | 38 |
| Figure 19 : Mécanismes de formation et de croissance du grain [21].   | 39 |
| Figure 20 : Cycle de mélange-granulation-séchage en LAF.....  | 41 |
| Figure 21 : Synoptique d'un granulateur de type LAF.....  | 42 |
| Figure 22: Mélangeur en V [22].....   | 43 |
| Figure 23 : De gauche à droite : Mélangeur à socs, mélangeur à rubans hélicoïdaux et mélangeur orbital à vis [22].....  | 43 |
| Figure 24 : Représentation d'un mélangeur granulateur haute vitesse.....  | 48 |
| Figure 25 : Volumétre de tassement au normes Pharmacopée.....   | 51 |
| Figure 26 : Entonnoir normalisé Pharmacopée.....  | 51 |
| Figure 27 : Représentation schématique d'un LAF.....  | 56 |
| Figure 28 : Photographies de la cuve à matière d'un LAF contenant du grain de Maxilase® à gauche et du grain de Maxilase® à droite.....   | 57 |
| Figure 29 : Représentation schématique de la calibreuse oscillante.....   | 58 |
| Figure 30 : Représentation graphique de l'influence du débit solution en granulation sur les granulométries.....  | 60 |
| Figure 31 : Représentation graphique de l'influence de la vitesse de calibrage sur la granulométrie des lots de la campagne 1.....  | 61 |
| Figure 32 : Répartitions granulométriques en fonction de la recette de granulation utilisée.....  | 65 |
| Figure 33 : Graphique des humidités résiduelles mesurées pour les lots de la campagne 2 en fonction de la recette utilisée.....   | 66 |
| Figure 34 : Représentation du delta P mesuré dans un LAF.....   | 68 |
| Figure 35 : Evolution du nombre de remouillages au fil des campagnes.....   | 70 |
| Figure 36 : Représentation graphique des 5M.....  | 71 |
| Figure 37 : Traitement de l'air entrant dans un LAF.....  | 71 |
| Figure 38 : Extraction informatique du tracé de suivi de la granulation en LAF du lot 1A018 de Maxilase® dose 2   | 73 |
| Figure 39 : Suivi de la granulation en LAF de la dose 2 du lot 1A031 de Maxilase®.....  | 74 |
| Figure 40 : Suivi de la granulation en LAF de la dose 1 du lot 1A027 de Maxilase®.....  | 74 |
| Figure 41 : Comportement des particules de poudres lors de la compression.....  | 79 |
| Figure 42 : Représentation graphique de la variation d'épaisseur en fonction de la variation de la masse.....   | 85 |
| Figure 43 : Photographies et schématisation de la configuration d'une turbine de pelliculage.....   | 87 |
| Figure 44 : Photographies des étapes de chargement, de réglage, de préchauffage, de pelliculage et de déchargement d'une turbine de pelliculage.....  | 88 |
| Figure 45 : Représentation imagée du réglage de l'air d'atomisation d'une buse de pulvérisation en pelliculage.....   | 91 |
| Figure 46 : A gauche, représentation schématique du Nébulimètre et à droite photographie du dispositif.....   | 96 |
| Figure 47 : Photographie d'une buse de pulvérisation vue de dessous.....  | 97 |
| Figure 48 : Représentation schématique du protocole de fonctionnement du Nébulimètre.....   | 98 |
| Figure 49 : Explication schématique de l'interprétation des mesures par le théorème de Thalès.....  | 98 |

*Figure 50 : Schéma explicatif des phénomènes responsables de l'hétérogénéité d'un pelliculage ..... 99*  
*Figure 51 : Schéma expliquant le réglage de l'éclatement de l'air grâce à la molette de réglage..... 99*  
*Figure 52 : Représentation graphique de l'impact de la quantité de vernis déposée sur les comprimés par rapport au taux de clivage constaté..... 101*  
*Figure 53 : Représentation de l'évolution de la quantité de comprimés défectueux au cours des différentes phases de l'enrobage..... 108*

## Liste des tableaux

|   |            |
|---|------------|
| <i>Tableau 1 : Volume de vente et valeur ajoutée de Maxilase® de 2007 à 2010.....</i>   | <i>11</i>  |
| <i>Tableau 2 : Récapitulatif des facteurs ayant un rôle critique pour la production de Maxilase® et valeurs cibles .....</i>  | <i>32</i>  |
| <i>Tableau 3 : Récapitulatif des débits solutions, granulométries et pourcentage en humidité résiduelle en granulation sur les lots de la campagne 1 .....</i>                                      | <i>60</i>  |
| <i>Tableau 4 : Vitesse de calibrage et granulométries des lots de la campagne 1 .....</i>   | <i>61</i>  |
| <i>Tableau 5 : Paramètres de température de l'air entrant et de pression de nébulisation appliqués en fonction de la recette appliquée .....</i>  | <i>62</i>  |
| <i>Tableau 6 : Suivi des humidités et des granulométries des lots de la campagne 2 en fonction de la recette de granulation utilisée.....</i>   | <i>63</i>  |
| <i>Tableau 7 : Suivi du nombre de remouillages effectué en fonction.....</i>  | <i>69</i>  |
| <i>Tableau 8 : Suivi du nombre de remouillages totaux sur les différentes campagnes.....</i>  | <i>69</i>  |
| <i>Tableau 9 : Suivi des Humidités Résiduelles et des remouillages des lots de la campagne 7.....</i>   | <i>77</i>  |
| <i>Tableau 10 : Suivi des HR et des remouillages effectués sur les lots de la campagne 8.....</i>   | <i>77</i>  |
| <i>Tableau 12 : Suivi des variations de masses et .....</i>   | <i>85</i>  |
| <i>Tableau 13 : Suivi des variations de masse, d'épaisseur et d'HR sur les lots 0A004 0A005 0A006 0A007 0A009 et 0A010 .....</i>  | <i>86</i>  |
| <i>Tableau 14 : Avantages et inconvénients des solvants aqueux et organiques en pelliculage .....</i>   | <i>92</i>  |
| <i>Tableau 15 : Suivi des quantités de vernis déposées sur les comprimés des lots 1A016 à 1A019 .....</i>   | <i>99</i>  |
| <i>Tableau 16 : Comptabilisation des nombres de comprimés défectueux sur 1250 comprimés prélevés dans 15 lots avant et après déchargement pour les étapes de montage et de dragéification .....</i> | <i>107</i> |

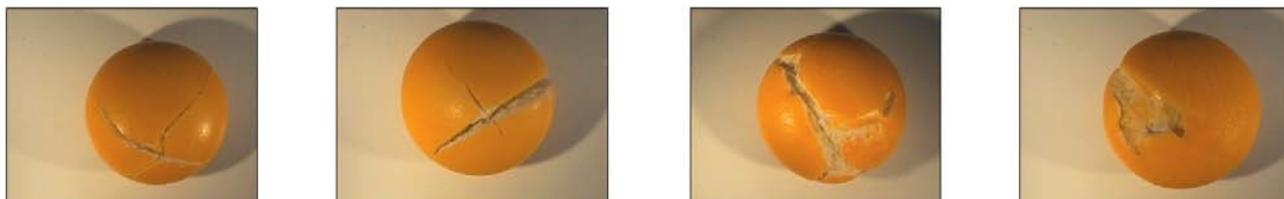
# 1 Introduction

Maxilase® est une spécialité pharmaceutique dont la forme comprimé est produite sur le site de Sanofi Ambarès, à proximité de Bordeaux. Ce princeps, largement connu du grand public pour son indication dans le traitement des maux de gorge est commercialisée en officine en tant que médicament conseil.

Le comprimé orange, malgré son ancienneté et le recul que nous avons en production, est connu chez Sanofi comme étant une forme difficile à produire du fait de la complexité et du caractère atypique de son procédé de fabrication. Depuis quelques années, cela est d'autant plus vrai que des défauts sont apparus sur le produit fini.

Les premières anomalies décrites datent de 1996. Des soucis lors de l'opération de granulation ainsi qu'un important phénomène de clivage sur le produit fini avaient alors été rencontrés. La mise en évidence de ces anomalies 14 ans après la mise sur le marché des comprimés de Maxilase® pourrait bien traduire les difficultés d'adaptation du procédé aux nouvelles technologies de production. Le princeps, en traversant les décennies, a dû subir de nombreux bouleversements dans son procédé de fabrication et faire face aux évolutions des exigences réglementaires et qualité.

Courant 2010, sans raison apparente, le site de production a vu augmenter de manière significative la fréquence d'apparition des défauts d'aspect sur les comprimés de Maxilase®. Cette hausse du nombre de défectueux a contraint Sanofi à un tri quasi-systématique des lots soit cette même année le tri de plus de 80% des lots de Maxilase®.



**Figure 1 : Photographies de comprimés de Maxilase® comportant des défauts**

C'est dans le cadre de ces tris redondants, qu'une étude approfondie destinée à réduire les défauts a été mise en place courant juin 2010. Un plan d'action basé sur les étapes de fabrication du produit a alors été élaboré.

Nous allons dans cette thèse évoquer les grandes lignes des opérations de fabrication que sont la granulation, la compression et l'enrobage, dont nous constaterons la complexité. Nous verrons ensuite, avec pour exemple le médicament « Maxilase® », comment Sanofi a su s'adapter aux évolutions de l'environnement et comment ce leader de l'industrie pharmaceutique a tenté de répondre à la disparition du savoir faire face à l'émergence de l'automatisation.

## **2 Présentation du produit et du contexte actuel de l'industrie pharmaceutique**

Avant de développer les optimisations du procédé de fabrication du produit Maxilase® fabriqué sur le site de Sanofi à Ambarès, il est primordial de rappeler quelques généralités sur cette spécialité, de resituer sa place sur le marché et de présenter le contexte dans lequel se trouve aujourd'hui l'industrie pharmaceutique.

### **2.1 La spécialité Maxilase®**

Nous allons dans un premier temps présenter la spécialité Maxilase® en évoquant ses caractéristiques puis nous expliquerons la place qu'elle occupe aujourd'hui sur le marché.

#### **2.1.1 Généralités**

Maxilase® est une spécialité pharmaceutique destinée au traitement d'appoint des états congestifs de l'oropharynx. Ce médicament est donc recommandé dans la prise en charge des maux de gorge.

Maxilase® est commercialisé en tant que médicament conseil en pharmacie d'officine et se présente sous forme de sirop ou de comprimés enrobés. Son administration n'est donc possible que par voie entérale.

Le principe actif de ce princeps est une enzyme à visée anti-inflammatoire : l'alpha amylase.

##### **2.1.1.1 Caractéristiques organoleptiques**

Maxilase 3000® est un comprimé enrobé, rond, bombé et brillant d'une masse moyenne de 450 mg. Sa coloration orangée donnée par l'excipient E110, est référencée « 150C » sur les nuanciers pantone utilisés au sein de l'entreprise.

##### **2.1.1.2 Mécanisme d'action**

Les propriétés antibactériennes et antivirales de l'actif contenu dans Maxilase® ont été mises en évidence récemment.

Maxilase® contient une enzyme (alpha-amylase) dotée d'une action anti-inflammatoire. Par ses propriétés amylolytiques, elle dégrade les fractions celluloses et amyliques présentes dans la paroi cellulaire des bactéries à l'état de simples sucres. De la même manière, l'amylase est capable de dégrader les constituants glucidiques de l'enveloppe cellulaire de certains virus.

Les bactéries et virus à l'origine des signaux inflammatoires une fois détruits, la réaction inflammatoire cesse.

Il est à noter que Maxilase® possède aussi une activité anti-œdémateuse.

### **2.1.1.3 Posologie**

La prise d'un comprimé enrobé trois fois par jour au moment des repas est conseillée pour les adultes. Le comprimé devra alors être avalé avec un verre d'eau sans être croqué.

En ce qui concerne les sirops, les posologies préconisées dépendent de la catégorie d'âge du patient, ainsi un adulte pourra prendre 1 cuillère à soupe de sirop 3 fois par jour pour traiter ses maux de gorge.

### **2.1.1.4 Conditionnement et conservation**

Les comprimés enrobés sont commercialisés sous conditionnement blister (plaquettes thermoformées) PVC/Aluminium. Trois formats sont disponibles : 15, 24 ou 30 comprimés par boîte. Les comprimés encore conditionnés doivent être conservés à température inférieure à 25°C et pourront être utilisés jusqu'à 2 ans après leur date de fabrication.

### **2.1.1.5 Effets indésirables**

Comme tout médicament, le Maxilase® peut parfois occasionner des effets indésirables et plus particulièrement des réactions allergiques ou d'hypersensibilité.

En effet de rares cas de réactions allergiques ont été déclarés. Ils peuvent s'expliquer par la composition du médicament qui contient un colorant jaune orangé (E 110) appartenant à la famille chimique des dérivés azoïques et connu comme pouvant être à l'origine de ces réactions allergiques.

Les rares réactions d'hypersensibilité peuvent aussi être dues à l'alpha amylase. Ainsi les manifestations cutanées de type urticaire ou œdème de Quincke sont imputées au principe actif.

Dans le cas de la forme sirop, la présence de parabènes (parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E219) et du parahydroxybenzoate de propyle sodé (E217)) peut occasionner une symptomatologie allergique.

## **2.1.2 Place sur le marché**

La spécialité Maxilase®, mise sur le marché par Sanofi-Aventis en 1982, a progressivement été commercialisée sous différentes formes (Figure 2) : les comprimés, conditionnés en blisters puis en étuis de capacités variables et le sirop aromatisé à la mandarine en flacons de 125 ou 200 ml.

Il s'agit d'un médicament conseil distribué dans les pharmacies d'officine.



**Figure 2 : Photographie des conditionnements secondaires des formes comprimé et sirop de Maxilase®**

Maxilase® est un produit important pour Sanofi malgré son déremboursement en 2006. En effet, sa valeur ajoutée de 1.6 millions d’euros en 2010 témoigne du succès de ce médicament pourtant ancien sur le marché (Tableau 1).

|                       | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|-----------------------|------|------|------|------|
| Millions de boîtes    | 4.2  | 4.7  | 3.7  | 3.2  |
| VA standard (M Euros) | 2.2  | 2.5  | 2.2  | 1.6  |

**Tableau 1 : Volume de vente et valeur ajoutée de Maxilase® de 2007 à 2010**

Les principaux marchés pour ce produit sont la France, le Moyen-Orient et l’Afrique du Nord.

D’autres spécialités à base d’alpha amylase et revendiquant les mêmes indications ont été mises sur le marché. Ainsi, Maxilase® est en concurrence directe avec :

ALFA-AMYLASE BIOGARAN 200U.CEIP\*/ml sirop

ALFA-AMYLASE BIOGARAN 3000U.CEIP\* cp enr

MEGAMYLASE 200 U/ml sirop

MEGAMYLASE 3000U CEIP\* cp enr (Figure 3)

(\*) Soit 2143 Unités Pharmacopée Européenne par comprimé sachant qu’une unité CEIP correspond à la quantité d’enzyme en mg qui catalyse l’hydrolyse de 1 mg d’amidon en 10 secondes dans les conditions du dosage



**Figure 3 : Photographie du conditionnement secondaire de la spécialité MEGAMYLASE**

Sanofi, le premier groupe pharmaceutique en France, est aussi en 2005 le laboratoire leader sur le marché du médicament en vente libre avec des produits de forte notoriété tels que Magne B6®, Doliprane®, Rhinathiol® ou encore Maxilase®. Ce marché regroupe les spécialités de prescription facultative, remboursables ou non et les produits de parapharmacie. Les produits en vente libre représentent alors un CA de 460 millions d’euros, 273 millions d’unités vendues et 15% des ventes du groupe.

Il est à noter que deux tiers des ventes proviennent de la prescription.

Comme nous venons de l'évoquer, certains laboratoires pharmaceutiques ont d'ores et déjà génériqué le Maxilase®. De plus, devant l'important panel de spécialités indiquées dans le traitement des maux de gorge, rester concurrentiel avec une spécialité à maturité représente un véritable challenge pour l'industriel dépositaire.

## ***2.2 Contexte industriel et difficultés du maintien d'un produit à maturité sur le marché***

Le paysage industriel change et évolue en permanence ce qui rend parfois complexe le maintien de spécialités sur le marché. Nous allons aborder ces changements de l'environnement pharmaceutique pouvant engendrer le déclin de certains médicaments puis nous verrons ensuite que certains facteurs inhérents à l'entreprise peuvent eux aussi nuire à la production.

### **2.2.1 Les évolutions de l'environnement pharmaceutique**

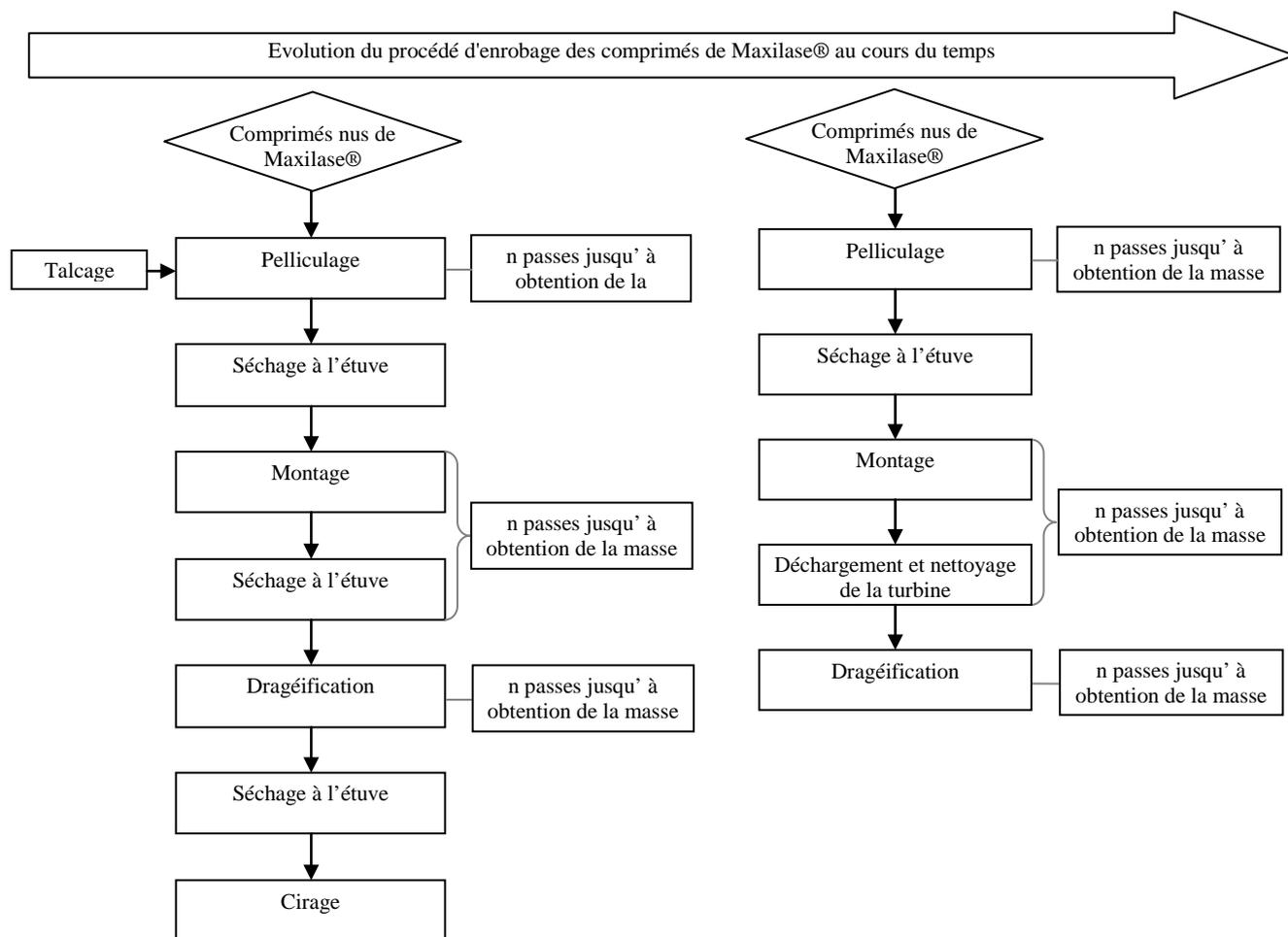
La vie d'un médicament s'étale sur de nombreuses années, au cours desquelles l'évolution du paysage pharmaceutique contraint les industriels à faire évoluer leurs spécialités, tant dans le souci du respect des réglementations que dans le maintien de la concurrentialité sur le marché.

#### **2.2.1.1 Evolution des méthodes de production**

Selon certains opérateurs présents de longue date sur le site, le procédé de fabrication de Maxilase® a été bouleversé à plusieurs reprises depuis son application sur le site d'Ambarès et cela en particulier du fait de l'arrivée de nouveaux équipements plus performants sur le site. Ils n'ont pas souvenir de problèmes de clivage mais ont évoqués quelques changements survenus sur les opérations de pelliculage et d'enrobage pour tenter de trouver l'origine des défauts.

##### ***2.2.1.1.1 Le pelliculage***

La figure 4 permet de mieux comprendre les bouleversements survenus dans les procédés de pelliculage et d'enrobage de Maxilase®.



**Figure 4 : Représentation schématique de l'évolution du procédé d'enrobage de Maxilase®**

Les comprimés étaient autrefois pelliculés dans des turbines boules Frogerais en cuivre (figure 5) d'une capacité de 100 kg. Ce sont environ 80 kg de comprimés qui étaient chargés et sur lesquels était déversée, avec une louche doseuse de 2 litres, la solution de pelliculage contenant le vernis shellac et la gomme laque colophane. Le solvant utilisé était déjà de nature alcoolique et la solution qui nécessitait le chauffage des matières était préparée au bain marie (bec de gaz au sol).

L'arrivée des turbines de pelliculage perforées a bien entendu apporté beaucoup en terme de gain de place et de temps. Le procédé de production de Maxilase® a été adapté aux nouveaux équipements mais il reste extrêmement difficile d'obtenir des résultats strictement équivalents avec des procédés si différents.

Le cycle de pelliculage comprenait il y a une quinzaine d'années, des étapes de mélange (2 min) – tirage – poudrage (obtention d'un vernis glacé) – séchage (environ 15 min avec de l'air chauffé à 50°C) qui n'ont plus rien à voir avec les pratiques actuelles puisque l'ensemble de ces opérations est désormais géré informatiquement selon des cycles de fabrication paramétrés.

Du point de vue de l'évolution du procédé de fabrication, les comprimés étaient autrefois arrosés de solution dès le début du pelliculage, si bien qu'ils collaient entre eux et sortaient de

l'opération de pelliculage avec un aspect peau d'orange. Cet aspect, peu satisfaisant pour un produit fini, l'était néanmoins car permettait une meilleure adhérence des sirops déposés aux étapes suivantes.

La technologie actuelle de pelliculage en turbine perforée, du fait de l'éclatement de la solution de pelliculage en un fin brouillard de gouttelettes, occasionne des difficultés de prise en masse des comprimés. De plus, l'aspect lisse et satiné des comprimés obtenus pourrait être responsable d'une mauvaise adhérence du sirop lors de l'étape d'enrobage.

Le talcage a été désigné par les opérateurs les plus anciens comme étape la plus critique. A la différence d'aujourd'hui, le talc n'était pas incorporé à la solution de pelliculage mais était saupoudré manuellement sur les comprimés entre deux passes de vernis (4kg de talc déversés dans la boule de cuivre en deux fois). La suppression de cette étape d'incorporation manuelle du talc s'inscrit dans une démarche de simplification du procédé et d'automatisation. Le changement d'équipement a rendu impossible la poursuite de cette pratique ancienne (la configuration de la turbine ne permet plus aux opérateurs la réalisation de cette opération de talcage).



**Figure 5 : Photographies d'anciens équipements utilisés dans l'industrie pharmaceutique, de gauche à droite : une étagère à plateaux, deux turbines boules de Pelliculage et un pèse sirop.**

Les comprimés, une fois pelliculés, étaient déchargés sur des plateaux mis dans des étuves.

#### ***2.2.1.1.2 L'enrobage***

L'enrobage suivi de la dragéification se déroulaient ensuite dans des turbines boules en inox d'une capacité proche de 100 kg.

En ce qui concerne le montage :

- 80 kg d'une solution de sirop de sucre, d'oxyde de titane et de gomme arabique étaient déposés par passes sur les comprimés,
- 120 kg de sirop clair étaient ensuite progressivement déposés.

La densité du sucre dans le sirop devait être de 78 g/ml. Les réfractomètres n'existant pas, c'est avec un pèse sirop que la teneur du sirop était évaluée.

Suite au montage et préalablement à la dragéification, les comprimés étaient à nouveau déchargés puis mis à l'étuve pour évaporer l'humidité résiduelle due à l'étape du montage.

Les comprimés montés étaient ensuite transférés dans une troisième turbine boule dans laquelle étaient réalisées les passes de sirop coloré (8 à 10 passes de 2 litres de solution pour donner la coloration orange aux comprimés de Maxilase®.)

En ce qui concerne le cirage, après un troisième séchage en étuve, les comprimés étaient chargés dans une turbine cylindrique feutrée puis la cire d'abeille (préparée au bain marie dans de l'acétate d'éthyle) était progressivement déposée.

### **2.2.1.1.3 Conclusion**

Les opérateurs avaient auparavant la possibilité de modifier les paramètres de fabrication en temps réel selon le comportement du produit, ils avaient alors une vraie connaissance des spécialités et un savoir faire. Aujourd'hui, la majorité des paramètres sont standardisés et les leviers de manœuvre quasi-inexistants pour les opérationnels.

De nombreux bouleversements des méthodes de fabrication sont apparus dans le temps. Ces changements ont été nécessaires du fait de l'évolution des exigences dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, et en particulier pour faire face à la demande croissante du marché. Sanofi a su s'adapter et développer ses capacités de production via une optimisation des espaces et des temps de production.

C'est dans ce contexte d'évolution du marché que le groupe a dû développer son parc machine et s'équiper progressivement de turbines perforées de pelliculage Glatt (7 turbines de ce type sont actuellement présentes sur le site d'Ambarès) et de turbines Pellegrini (2 turbines en service sur le site). Du point de vue de la main d'œuvre, le personnel a dû être formé sur les équipements acquis.

### **2.2.1.2 Evolution de la réglementation**

Créés en 1978, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ont été établies dans le cadre du développement des démarches qualité. Elles représentent depuis 1992 un référentiel réglementaire opposable, applicable par l'ANSM (anciennement AFSSaPS) et donc incontournable pour les industries Pharmaceutiques.

Face aux différences culturelles et au manque d'harmonisation entre les établissements pharmaceutiques, les BPF ont vocation à normaliser les opérations de fabrication et à répondre aux exigences qualités mondiales.

L'apparition des BPF et le développement des exigences en matière de qualité de production pharmaceutique ont conduit à la disparition de certains usages.

Parmi ces usages, on peut noter qu'auparavant, l'alpha amylase, connue comme étant une matière devant absorber beaucoup d'eau pour être stable à l'utilisation, était entreposée sur des plateaux placés plusieurs jours dans un local humide. (Le local était rendu humidité par la mise en place de bacs d'eau osmosée au sol). Il est évident que du point de vue du risque

microbiologique encouru, il a été nécessaire de stopper cette façon de procéder évitant ainsi tout risque de dégradation ou d'altération de la matière première. Cette méthode d'humidification ne satisfaisant pas aux BPF a été supprimée et l'alpha amylase est depuis utilisée telle que reçue.

### 2.2.1.3 Evolution de la demande du marché et cycle de vie du produit

L'innovation dans certaines classes thérapeutiques devenant complexe du fait des exigences cliniques requises, du grand nombre de spécialités disponibles sur le marché et de la pression de la concurrence des génériqueurs, la tombée dans le domaine public d'un brevet est toujours redoutée par la firme pharmaceutique dépositaire.

Dans ce contexte, il est impératif pour les entreprises de tirer une plus grande valeur et une meilleure rentabilité du portefeuille de produits existants. C'est dans ce cadre que la mise au point d'une stratégie de gestion du cycle de vie des produits contribuant à compenser les pertes de revenus occasionnées par l'expiration des brevets intervient.

Le life cycle management (LCM) peut se décrire comme un processus dont le but est de maximiser les revenus tout au long du cycle de vie du produit.

Les stratégies de gestion de la vie du produit qui lui incombent, sont malheureusement trop souvent mises en place trop tard, à l'approche de l'expiration d'un brevet par exemple, plutôt que de manière proactive et globale, dès sa mise sur le marché.

La gestion du life cycle management requière des stratégies différentes pour chacune des cinq étapes du cycle présenté Figure 6.

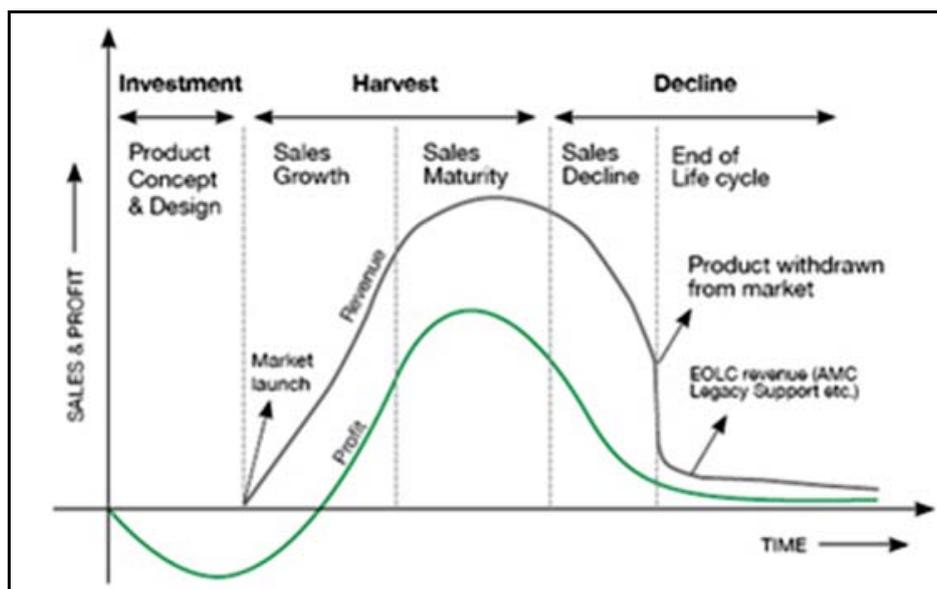


Figure 6 : Courbe représentative de la vie d'un médicament sur le marché

- Le lancement.

Au cours de cette phase, le nouveau médicament est tout juste présenté au marché et son avenir est encore incertain. Il ne dégage alors que peu de bénéfices malgré les moyens de communication déployés.

- La croissance.

Cette seconde phase se caractérise par une augmentation rapide des ventes, fruit des efforts marketing pour promouvoir le médicament. C'est à ce moment que la concurrence commence à apparaître.

- La maturité.

A ce stade, la maturité du produit est établie et de nombreux concurrents sont présents sur le marché.

- La saturation.

La saturation est une étape clef permettant de retarder la période de déclin du médicament. En effet, on y ajoute une valeur au produit via une extension des indications, la déclinaison en formes galéniques différentes, l'apparition de nouveaux dosages... ceci permettant de maximiser les ventes avant déclin du produit.

- Le déclin.

Le déclin des ventes est la conséquence de l'expiration du brevet donc de l'apparition de génériques sur le marché. L'apparition de produits innovants contribue aussi à cet ultime stade de la vie du produit.

## **2.2.2 Les facteurs inhérents à l'entreprise**

### **2.2.2.1 Place de l'optimisation des procédés dans l'industrie pharmaceutique**

Le paysage pharmaceutique est en mutation continue. Jusqu'à récemment, la recherche et le développement constituaient les principales sources de croissance de l'industrie mais devant l'instabilité de l'environnement et la difficulté à mettre sur le marché de nouveaux produits, la croissance se fait moins forte et les firmes doivent trouver de nouvelles stratégies. Actuellement, ce sont l'émergence des biotechnologies, la menace des médicaments génériques ainsi que l'expiration de nombreux brevets qui constituent les nouveaux défis auxquels doivent faire face les entreprises du médicament. A cela viennent s'ajouter les caractères flous, incertains, imprévisibles, aléatoires et parfois ambigus du marché. L'augmentation de la fréquence des changements environnementaux constitue une nouvelle donnée se solutionnant par la réactivité de l'entreprise et par sa capacité d'adaptation.

Pour maintenir compétitivité, profitabilité et croissance face à ces facteurs nouveaux et ces difficultés de perception de la demande, les industries travaillent sur :

- l'innovation en termes de molécules et de technologies

L'innovation étant en perte de vitesse, l'optimisation de l'existant prend une place de plus en plus importante au sein des entreprises.

- l'amélioration de leurs performances en proposant des optimisations pertinentes.

Par performance, on entend la réponse favorable aux attentes de l'ensemble des parties (clients, salariés, fournisseurs, actionnaires, société civile, environnement...). La « performance globale » désigne en particulier l'équilibre qui peut être instauré entre les dimensions économiques, sociales et environnementales de l'entreprise.

Les gains de performance engendrés par les optimisations devront bien entendu être significatifs pour donner de la satisfaction et créer de la valeur pour l'ensemble des acteurs de l'entreprise. Il est à noter que, dans le contexte actuel, les améliorations de performance se caractérisent bien souvent par une priorité budgétaire et particulièrement par la réduction des coûts de revient.

Comme nous venons de le dire, la démarche de réduction des couts, mais aussi les démarches d'amélioration de la qualité et de diminution des temps de réalisation des taches s'inscrivent dans l'optimisation de la performance.

En résumé, l'optimisation des procédés de production est progressivement devenue un élément incontournable au maintien de la compétitivité. Dans le cas de Maxilase®, le procédé a déjà profité d'optimisations et notamment suite aux acquisitions d'équipements capables de fabriquer des quantités plus importantes de comprimés en un temps réduit. Il reste néanmoins, un travail important à faire en termes de diminution des temps de production (plus particulièrement pour l'étape de granulation et celle de tri qui devrait à terme être supprimée) et en termes de diminution du taux de rejets.

#### **2.2.2.2 L'inertie de l'entreprise**

L'inertie de l'entreprise est intéressante à prendre en compte car la réflexion sur ce sujet peut permettre de mieux comprendre la chronologie parfois lente du déroulement des optimisations d'un procédé.

Elle peut se définir comme étant un manque de réactivité, une difficulté de l'entreprise à répondre instantanément aux changements de son environnement. Elle se caractérise donc par une certaine lenteur d'adaptation.

Différents facteurs peuvent être à l'origine de ce phénomène :

- La difficulté de perception des modifications de l'environnement et de ses exigences peut être un frein à la réactivité de l'entreprise. Un changement de l'environnement doit être perçu clairement, et malheureusement, il doit être perçu comme menaçant pour rompre l'inertie de l'entreprise. Les modifications interviennent souvent lors de l'atteinte de seuils critiques.
- Le manque de motivation à réagir aux changements de l'environnement est l'un des facteurs de l'inertie. En effet, un personnel démotivé, parfois du fait de sa non implication dans les dernières innovations, ne pourra tout simplement pas contribuer à la réactivité de l'entreprise.
- L'absence de réponses créatives et d'innovations pour répondre à une demande peuvent occasionner un manque de réactivité. L'un des soucis majeurs rencontrés actuellement par les entreprises est de devoir répondre /réagir de plus en plus vite, tant en créativité qu'en productivité, à un environnement devenu de moins en moins favorable du fait de son manque de prévisibilité. L'entreprise doit donc savoir pondérer les risques qu'elle prend pour essayer de nouvelles choses et avancer.
- Les blocages politiques et culturels.
- Enfin, les contradictions sont un facteur source de l'inertie de l'entreprise. Il est à noter que ce terme de contradiction englobe :
  - L'absence de leadership efficace. On entend par là, l'incapacité d'individus à mener ou conduire leurs équipes vers certains objectifs et notamment vers l'évolution de l'entreprise.
  - Les routines ; en effet, la perturbation d'une façon de faire routinière peut engendrer une certaine réticence des travailleurs qui sont alors en contradiction avec leurs habitudes.
  - Dans l'absence de compétences spécifiques réside aussi une contradiction, celle du travailleur auquel on demande un travail qu'il ne sait pas et donc ne peut pas faire.
  - Une culture fortement rémanente peut occasionner des réticences du personnel du fait de l'opposition à toute désolidarisation de ses convictions.

Dans le cas de l'optimisation d'un procédé de fabrication, l'équipe d'amélioration de procédé est en permanence confrontée à cette inertie qui freine la progression et l'adaptation des procédés.

Le Bénéfice apporté par la modification et le risque en cas d'échec doivent être évalués et mis en balance. Le gain apporté par la modification doit justifier le coût important des matières mises en œuvre au cours des essais ainsi que les mobilisations de ressources humaines et matérielles.

### 3 Les défauts observés et les causes probables identifiées

Après présentation du produit et du contexte industriel pharmaceutique, nous allons désormais nous pencher plus précisément sur notre problématique en décrivant dans un premier temps les types de défauts observés. Nous poursuivrons ensuite en envisageant les causes les plus probables à l'origine de ces défauts.

#### 3.1 Les non conformités constatées sur Maxilase®

Comme précédemment évoqué, c'est devant une augmentation très nette du nombre de lot à trier pour cause de non conformités que des travaux d'optimisations du procédé ont été envisagés.

Ces non conformités observées sur Maxilase® sont de plusieurs types :

- le clivage
- le collage
- les défauts de forme
- les fissures aussi appelées fêlures
- les écaillures
- les marbrures
- les taches
- les défauts d'aspect de surface
- les moines ou chapeaux
- les comprimés corrodés

##### 3.1.1 Le clivage ou délaminage des comprimés

Le clivage est la tendance du comprimé à se briser dans son épaisseur (de façon horizontale). Ce phénomène dépend des caractéristiques de la poudre et peut être initié lors de la compression proprement dite et/ou lors l'éjection du comprimé de la chambre de compression.

Lors du retrait du poinçon supérieur et dans le cas des poudres pourvues de propriétés élastiques, un phénomène d'expansion/de détente du comprimé peut être à l'origine de ce phénomène de clivage [6].

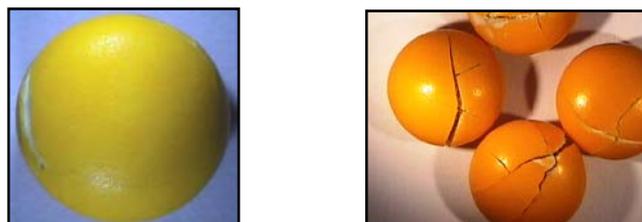


Figure 7 : Photographies de comprimés de Maxilase® clivé

### 3.1.2 Le collage

Le collage est un défaut de fabrication qui survient lors de la compression. Le comprimé colle alors au poinçon et l'on peut observer un manque de matière sur le comprimé et au contraire un dépôt de matière sur les poinçons.

L'apparition de ce type de défaut est amplifiée par la présence de motifs (gravures ou barre de sécabilité) sur les poinçons.

### 3.1.3 Les défauts de forme

Les défauts de forme tels que des mesures de diamètre et/ou d'épaisseur du comprimé non conforme(s) seront dans notre cas le fait soit d'un mauvais paramétrage en compression, soit d'un pelliculage soit d'un montage non adéquat.



Figure 8 : Photographie d'un comprimé de Maxilase® déformé

### 3.1.4 Les fissures/ fêlures

Cette anomalie se traduit par la présence de craquelures, de fendillements du vernis d'enrobage. De petites fentes superficielles sur le comprimé peuvent alors être perçues.



Figure 9 : Photographie d'un comprimé de Maxilase® fissuré

### 3.1.5 Les écaillures

Les écaillures sont bien souvent le fait d'un traumatisme trop important des comprimés en cours d'enrobage (pelliculage ou dragéification). Ce stress se traduit par une perte de matière due à un choc et localisée sur le bord du comprimé.

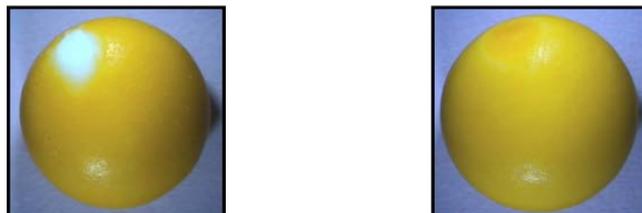


Figure 10 : Photographies de comprimés de Maxilase® écaillés

### 3.1.6 Les marbrures

La présence de marbrures à la surface d'un comprimé, encore appelé veinules, se traduit par des nuances de couleurs relativement linéaires donnant une apparence marbrée au comprimé.



Figure 11 : Photographie d'un comprimé de Maxilase® veinulé

### 3.1.7 Les taches

Il peut arriver que l'on retrouve les comprimés tachés à l'issue de l'étape de dragéification. Ces taches sont le fait de défauts de pelliculage (zones plus claires), d'excès (zones plus foncées) ou encore de problèmes d'humidité.

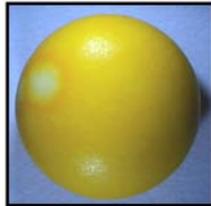


Figure 12 : Photographie de comprimés de Maxilase® avec des taches

### 3.1.8 Les défauts d'aspect de surface

Les comprimés peuvent présenter un aspect inhabituel en fin de fabrication. Au sein d'un même lot ou bien entre plusieurs lots, des différences de brillance peuvent parfois être observée (comprimés plus ou moins brillants/ternes), des colorations plus ou moins intenses, des aspects plus ou moins poreux (peau d'orange) ou satinés. Ces différences d'aspects sont le fait des étapes de pelliculage, d'enrobage et de cirage des comprimés.

### 3.1.9 Les moines ou chapeaux

Ce type de défaut est facile à reconnaître car très caractéristique. On voit en effet très nettement sur le comprimé une sorte de chapeau entouré d'une zone non recouverte de solution colorée. Ce défaut s'explique par la formation de grains de sucre au cours du montage qui se collent sur les comprimés pour y former des excroissances qui seront d'avantage visibles en fin de dragéification.



Figure 13 : A gauche, photographie de grains de sucre formés lors du montage de Maxilase®, à droite, photographie d'un Maxilase® avec un moine

### 3.1.10 Les comprimés corrodés



Figure 14 : Photographies de comprimés de Maxilase® corrodés

Nous ne connaissons pas à l'heure actuelle l'origine de ce type de défaut. La dénomination représente cependant bien ce que l'on observe sur les comprimés puisque qu'ils ont l'air d'avoir fondu, de s'être déformés sous l'effet d'une substance corrosive. Ce type de défaut apparaissant en fin de dragéification, on peut imaginer qu'une fuite de liquide par les buses des turbines Pellegrini en soit à l'origine.

Afin de tenter d'identifier plus précisément l'origine des différents défauts, nous avons suivi leurs apparitions pendant l'opération d'enrobage.

### 3.2 *Etude de l'évolution des types de défauts constatés au long des différentes étapes d'enrobage des comprimés de Maxilase®.*

Pour effectuer cette étude, deux lots au hasard ont été suivis (lot 0A003 et 0A004). Pour chacun d'entre eux, des prélèvements ont été réalisés après pelliculage des comprimés, après l'étape de montage et ce avant et après déchargement, et de même après dragéification des comprimés.

Chacun des 10 prélèvements a été contrôlé et les défauts ont été comptabilisés par type.

Les Figures 15 et 16 représentent les résultats obtenus avec, en abscisse les types de défauts et en ordonnée les pourcentages observés. Les différentes couleurs représentent quant à elles les différentes phases de la fabrication.

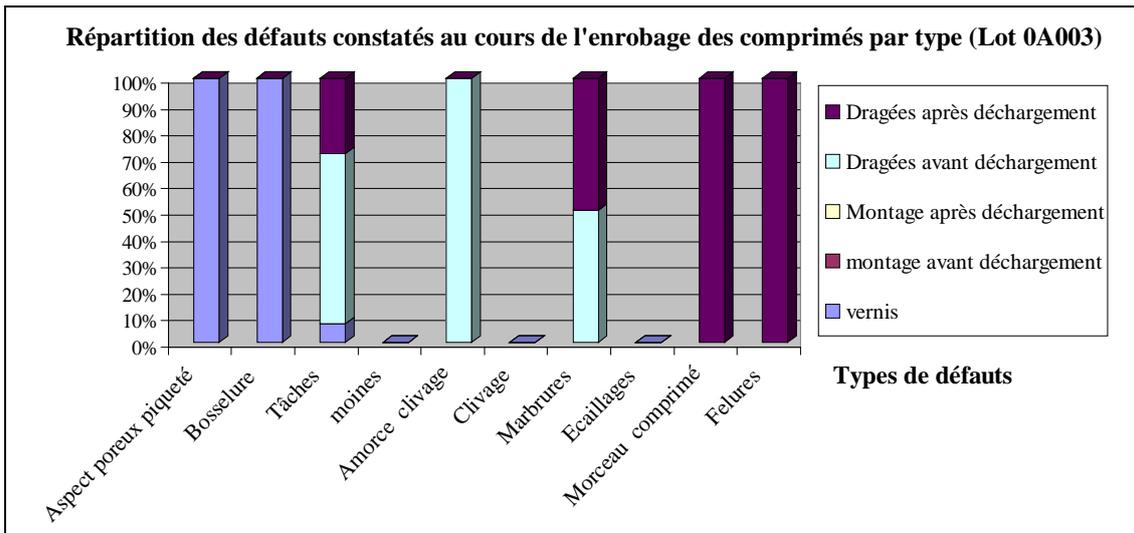


Figure 15 : Graphique représentant la répartition des défauts par type sur le lot 0A003

Sur cette première représentation relative au lot 0A003, il apparaît que la présence de défauts est notamment visible sur les comprimés vernis et sur les dragées (si bien avant que après déchargement). Aucun défaut n'a été observé suite au montage.

Sur les comprimés pelliculés, les types de défauts observés sont notamment un aspect poreux et piqueté des comprimés ainsi que la présence de bosselures.

Avant le déchargement des dragées, des comprimés présentant des taches, des marbrures et de nombreuses amorces de clivage ont été trouvés.

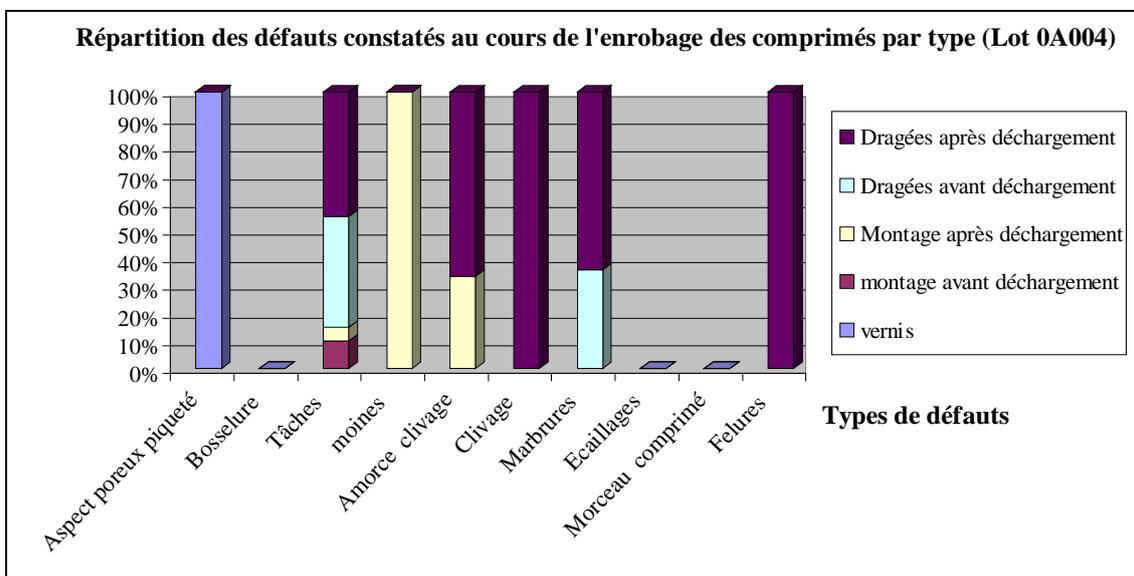


Figure 16 : Graphique représentant la répartition des défauts par type sur le lot 0A004

En ce qui concerne le lot 0A004, le pelliculage a occasionné uniquement des défauts d'aspect poreux et piqueté.

Après le montage, les échantillons analysés ont permis de visualiser des taches sur les comprimés qui seront présentes jusqu'à la fin du procédé de dragéification.

Sur les comprimés montés ont aussi été visualisés des moines et des amorces de clivage.

Enfin, sur les dragées du lot 0A004 les comprimés présentaient des amorces de clivage, du clivage, des marbrures, ainsi que des fêlures.

L'observation de l'évolution de ces deux lots permet de mettre en évidence de réelles différences. Nous pouvons donc supposer que les productions n'ont pas été véritablement identiques. Voici quelques hypothèses pour tenter d'expliquer les différents défauts observés.

Les défauts relevés suite à l'étape de pelliculage sont de type aspects poreux et bosselures. Ces défauts peuvent s'expliquer par un mauvais réglage des buses de pulvérisation lors du pelliculage. La solution aurait « arrosé » trop abondamment les comprimés, ce qui aurait occasionné les textures particulières observées.

Des tâches sont apparues à tous les stades de la fabrication des comprimés. Une mauvaise homogénéité des solutions de pelliculage ou d'enrobage, de mauvais réglages ou encore la présence de particules dans les équipements pourraient avoir occasionné ce défaut.

Suite au montage et au déchargement des comprimés, des moines et des amorces de clivages ont été notifiés. Les moines sont des défauts très caractéristiques d'aspect qui s'expliquent par la réalisation du montage avec un sirop de sucre de viscosité trop importante. Le sirop alors déposé sur les noyaux cristallise très rapidement et cela avant recouvrement homogène des comprimés. De petits grains de sucre se forment alors et se fixent sur certains comprimés formant des chapeaux tandis que d'autres tombent au fond de la turbine et ne seront découverts que lors du déchargement.

Les amorces de clivage mises en évidence suite au montage et à la dragéification ont parfois débouché sur un clivage effectif des comprimés après déchargement des dragées.

A l'issue de la production ont aussi été constatées des fissures sur les comprimés.

Les marbrures apparaissent quant à elles très clairement lors de l'étape de dragéification. Ce défaut d'aspect se manifeste par l'apparition de veinules plus foncées à la surface des comprimés. Une mauvaise homogénéité de la solution de dragéification pourrait expliquer ce défaut.

Nous allons au cours de cette thèse étudier certaines des origines ici identifiées et tenter de mesurer leurs impacts sur les comprimés de Maxilase®.

### **3.3 Identification des causes possibles de la non-conformité des comprimés**

Deux causes majeures ont été identifiées comme pouvant être responsables des défauts de clivage observés sur les comprimés de Maxilase® : les matières premières, avec en particulier l'origine de l'alpha amylase et le procédé de fabrication.

#### **3.3.1 Le changement de fournisseur de l'alpha amylase**

Comme nous venons de le dire, l'origine de la matière première alpha amylase est suspectée comme étant potentiellement responsable des défauts de fabrication observés. Nous allons donc expliquer pourquoi ce changement a été initié par Sanofi, nous tenterons ensuite de comparer les caractéristiques des matières puis nous aborderons la qualification avant de conclure. Enfin, nous évaluerons l'impact de l'origine de la matière première sur la qualité des produits finis (tri de la production).

##### **3.3.1.1 Cause du changement de matière**

*Par soucis de confidentialité, nous utiliserons les lettres D et N pour désigner les deux différents fournisseurs de Sanofi pour la matière « alpha amylase ».*

Dans le dossier d'enregistrement de Maxilase®, deux sources d'alpha amylase ont été décrites : la source D, toujours utilisée dans la fabrication des comprimés, et la source N, utilisée exclusivement dans la fabrication du sirop de Maxilase® du fait de sa non qualification dans le procédé de fabrication des comprimés.

Suite à des problèmes récurrents de qualité, de retard de livraison et devant le refus du fournisseur D à investir dans les solutions potentielles à ces problèmes (les coûts étant trop importants par rapport aux faibles quantités d'alpha amylase commandées), il a été nécessaire en mars 2009 de qualifier la matière N pour l'utiliser dans la fabrication des comprimés.

##### **3.3.1.2 Caractérisation et comparaison des a-amylases des fournisseurs D et N**

Avant utilisation de la nouvelle matière en production, le développement industriel a du réaliser des analyses pour montrer l'équivalence des matières premières issues de fournisseurs différents. Les matières des deux origines ont donc subi une caractérisation physique avec une mesure de la masse volumique, un examen microscopique et une analyse de la répartition granulométrique des poudres.

Les conclusions ont été les suivantes :

- A l'examen microscopique, une légère différence d'aspect des particules a été mise en évidence. Les particules d'origine N étant plus sphériques, plus épaisses et plus lisses avec un aspect de surface moins déformé, l'hypothèse de particules plus rigides a été émise. L'origine N présente une proportion moins importante de particules sous forme de sphères allongées alors que pour la source D, on peut assimiler la forme des particules à celle de « ballons dégonflés ».
- En ce qui concerne le comportement mécanique des poudres, il a été notifié pour la source N, une perte de résistance à la déformation à partir de 200°C tandis que pour la source D, cette perte d'élasticité survenait dès 50°C.
- Les particules issues du nouveau procédé de fabrication de N (diamètre médian de 80-85µm) sont de plus grandes tailles que les particules de la source D (diamètre médian de 60µm), la distribution granulométrique est donc décalée vers les plus gros diamètres.
- Les masses volumiques vrac, tassée et apparente de N sont plus élevées que celles de D.
- La matière produite chez le fabricant D présente un caractère hygroscopique plus important. Il apparaît donc dans le rapport que, pour cette matière, les échanges atteignent leur équilibre plus rapidement.
- Lors des contrôles analytiques, les résultats obtenus pour chacune des deux sources étaient très voisins.

### **3.3.1.3 Méthodologie suivie pour la qualification**

Préalablement aux démarches de qualification, un essai pilote de granulation et de compression a été réalisé avec la matière première issue du nouveau procédé de fabrication proposé par le fournisseur N. Cet essai s'étant terminé par une compression satisfaisante du grain dans les conditions alors en vigueur dans l'instruction de fabrication, les démarches de qualification ont débuté.

Trois lots de Maxilase® ont donc été produits avec la nouvelle matière et suivis tout au long de leurs fabrications. Voici les observations qui ont été faites :

- Granulation

Cette opération de fabrication n'impliquant pas l'alpha amylase puisqu'ajoutée après granulation comme phase externe, la fabrication en LAF s'est déroulée de manière habituelle et aucun souci particulier n'a été notifié.

- Compression

Au cours de la compression du grain mélangé à la phase externe (alpha amylase et silice colloïdale), il a été nécessaire d'appliquer une force de compression plus élevée qu'auparavant pour obtenir des comprimés conformes aux spécifications.

Le service du développement industriel a ajouté que la cadence et la force de pré-compression n'étaient pas impactées par la nouvelle matière.

De la même façon, le service de Développement Industriel (DI) avait conclu sur des caractéristiques comparables des deux PA à ce niveau de fabrication.

- Pelliculage

Aucune modification du procédé n'a été nécessaire à l'obtention de comprimés conformes aux spécifications pour l'étape de pelliculage.

- Dragéification

Au cours de la dragéification, le temps de séchage entre les dix premières passes du montage a été augmenté de 6 à 8 minutes pour certains lots.

Suite à la dragéification, deux contrôles techniques ont été réalisés sur chaque lot. Les résultats ont été conformes pour 5 des 6 contrôles techniques (CT).

Pour les contrôles techniques, l'échantillon vrac est prélevé en début, milieu et fin de déchargement pour chaque turbine. Le nombre d'unités prélevées dépend de la taille du lot selon les normes militari standards.

Les comprimés prélevés sont ensuite transmis au local de contrôle où ils sont étalés sur une surface plane et examinés visuellement sous éclairage. Les deux faces des comprimés sont examinées et les éventuels défauts d'aspect et/ou de couleur sont classés selon leur criticité. Il existe des défauts rédhibitoires, critiques, majeurs et mineurs.

La traçabilité des CT est faite dans des relevés.

La prise de décision finale de destruction, retraitement ou libération du lot appartient au service qualité.

#### **3.3.1.4 Conclusion**

Les 3 lots de produits finis ont été fabriqués avec succès et les caractéristiques de la nouvelle matière, bien que différentes sur certains points des caractéristiques du produit fabriqué chez D, ont été jugées satisfaisantes pour une production industrielle de Maxilase®.

En effet, aucun problème particulier n'a été mis en évidence lors de la mise en œuvre de la matière. Les comprimés obtenus étaient comparables à ceux fabriqués avec l'alpha amylase D et leur qualité était reproductible.

La qualification technique de la matière c'est donc déroulée avec succès et la validation a été faite en fonction de l'évolution des comprimés placés en stabilité.

#### **3.3.1.5 Etude rétrospective de l'impact du changement de fournisseur d'alpha amylase sur le nombre de tris**

En comparant les pourcentages de lots triés en fonction de l'origine de la matière première au seuil de risque 5%, 24% des 67 lots fabriqués avec l'alpha amylase D ont eu besoin d'être triés alors qu'avec la matière première N, ce sont 66% des 41 lots fabriqués qui ont du être triés.

La méthode classique de comparaison de pourcentages nous mène au résultat suivant :

$$\mu = 4.32 > \mu_{5\%} = 1.96$$

On rejette donc  $H_0$ , hypothèse selon laquelle la différence observée est due au hasard.

En conclusion, il existe une différence statistiquement significative du taux de tri en fonction de l'origine de la matière utilisée au risque 5%.

### **3.3.2 Deuxième cause majeure identifiée comme responsable du phénomène de clivage des comprimés : le procédé de fabrication**

La robustesse des formules est mise à rude épreuve lors de la production à échelle industrielle des médicaments. C'est là qu'intervenait autrefois le savoir faire et l'expérience des opérateurs de production. Désormais l'automatisation laisse de moins en moins de place au paramétrage manuel des équipements et les procédés se doivent d'être extrêmement fiables devant même palier aux aléas de la production malgré la staticité des paramètres.

Nous allons évoquer très brièvement en quoi les différentes opérations de fabrication peuvent impacter sur la qualité du produit fini.

#### **3.3.2.1 La granulation**

La granulation des poudres donne naissance à un grain de caractéristiques connues dont dépendent l'ensemble des paramètres de compression et d'enrobage.

### **3.3.2.2 La compression**

La mise en forme de poudres en comprimé est un procédé très courant dans l'industrie pharmaceutique. Suite à un investissement initial important, la compression permet de produire à très haute cadence (jusqu'à 300 000 comprimés/heure) et à faible coût. 80% des médicaments actuellement sur le marché se présentent sous forme de comprimés.

Les propriétés physicochimiques et mécaniques des poudres sont étudiées au cours de l'étape de développement du médicament. La granulométrie de la poudre, l'homogénéité d'un mélange, sa lubrification et son comportement plus ou moins élastique sont des propriétés de base importantes à connaître et à maîtriser pour pouvoir prédire les propriétés finales d'un comprimé.

La réussite de l'étape de compression des poudres est conditionnée par leurs propriétés fondamentales ainsi que par l'équipement utilisé et son paramétrage.

La production de comprimés non conformes ne reflète pas forcément une mauvaise formulation, mais peut dans certains cas s'expliquer par un paramétrage non optimisé de la presse utilisée. La cadence de production, la forme des poinçons, l'état de la lubrification, l'humidité ambiante, les changements de température machine en cours de production... sont autant de paramètres indépendants de la formulation qui peuvent être responsables de perturbations de la production.

### **3.3.2.3 Le pelliculage**

Certaines non conformités sont attribuées aux étapes de pelliculage ou de dragéification. En ce qui concerne Maxilase®, les défauts d'aspect de type taches, variation de couleur ou marbrure sont imputables à l'étape de dragéification consécutive à l'étape de montage puisqu'il s'agit de la phase du procédé au cours de laquelle est donnée au comprimé sa coloration orangée.

## **3.3.3 Conclusion**

Le changement de fournisseur étant irrémédiable, il est apparu comme indispensable d'optimiser le procédé de fabrication de Maxilase® et de l'adapter à la nouvelle matière. Les étapes de granulation ainsi que de pelliculage et d'enrobage ont donc été soumises à des travaux d'optimisation.

### ***3.4 Résultats d'une étude statistique préliminaire aux optimisations***

Une étude probabiliste destinée à observer le comportement des comprimés en fonction des différents facteurs de production a été menée avant de débiter les travaux sur le procédé de fabrication de Maxilase®. Les optimisations se déroulant par la suite sur des lots industriels, et

étant donné le coût de production des lots, il était impossible de commencer sans connaître les axes d'amélioration possibles. Sans cette étude, le risque de produire des lots entiers finissant en destruction était trop important. Cette analyse rétrospective que nous allons décrire a été réalisée par un service extérieur au service de production.

### 3.4.1 Présentation de l'étude

Une étude statistique de l'influence des paramètres du procédé et des conditions opératoires sur les défauts d'aspect de Maxilase® a été menée par le service de Développement Industriel (DI) d'Ambarès en 2010. Cette étude probabiliste de l'origine des défauts a été réalisée à partir de l'extraction de données de 90 lots produits entre juillet 2008 et mars 2010 et tient également compte de 18 lots entrant dans les travaux d'optimisation.

Environ 75 facteurs y sont étudiés et les résultats d'évaluation de ces facteurs sont basés sur le tri ou le non tri du lot ainsi que sur le nombre de défauts par type (mineur ou majeur).

### 3.4.2 Résultats de l'étude

Seuls les résultats des lots utilisant la nouvelle matière première ont été pris en compte pour les pistes d'amélioration qui suivent (Tableau 3).

| <b>Facteur</b>                         | <b>Valeurs cibles</b>               |
|--|-------------------------------------|
| Quantité de PA mis en œuvre            | > 140 kg                            |
| Teneur en eau                          | > 4.8 % fournisseur<br>> 6 % Sanofi |
| Refus tamis 0.5mm                      | > 20 %                              |
| Humidité résiduelle du grain           | > 3.5 %                             |
| Humidité résiduelle du mélange final   | > 4 %                               |
| Force de compression Fette             | > 16 kN                             |
| Dureté moyenne                         | > 11 kp                             |
| Epaisseur moyenne                      | < 4.5 mm                            |
| Optimisation du pelliculage :          |                                     |
| - Pression d'atomisation               | 3 bars                              |
| - Température d'air de sortie          | 20°C                                |
| - Vitesse de rotation de la turbine    | 2.5 à 4 tpm                         |
| - Débit de pulvérisation               | De 40 à 25 l/h                      |
| Délais :                               |                                     |
| - Fabrication PA- mise en œuvre        | > 5400 heures                       |
| - Compression- pelliculage             | < 50 heures                         |
| - Début de pelliculage-début de dragée | < 50 heures                         |
| - Granulation- compression             | < 10 heures                         |

**Tableau 2 : Récapitulatif des facteurs ayant un rôle critique pour la production de Maxilase® et valeurs cibles**

Les résultats obtenus mettent en évidence les caractéristiques les plus favorables qui semblent être :

- une alpha amylase plus humide,
- un grain plus humide,
- un mélange final plus humide,
- un comprimé plus dur,
- un pelliculage plus homogène.

Il est aussi apparu lors de cette étude que les équipements utilisés pour les opérations de granulation et de compression en particulier avaient une incidence sur la probabilité de survenue du problème.

Les équipements recommandés à l'issue de l'étude statistique sont les suivants :

- les LAF 2 et 3 pour la granulation
- la presse Fette P2100 pour la compression
- la turbine perforée Glatt 2 pour le pelliculage
- la turbine Pellegrini 2 pour la dragéification.

Pour obtenir un produit conforme aux recommandations faites par le DI, il faudra combiner l'utilisation des équipements les plus favorables (plus performants, moins traumatisants) avec :

- une granulation plus poussée (débit supérieur, atomisation suffisante et température plus élevée)
- des délais optimums.
- une force de compression principale plus importante
- des paramètres de pelliculage optimum

Les campagnes de Maxilase® qui suivent cette étude feront l'objet d'essais qui permettront ou non de conforter les hypothèses statistiques.

## **4 Le procédé de fabrication de Maxilase®**

Les laboratoires pharmaceutiques doivent continuellement optimiser leurs procédés de fabrication non seulement dans une optique de rentabilité mais aussi pour satisfaire aux standards de qualité des produits commercialisés. Nous allons dans cette quatrième partie présenter les étapes de granulation, compression et enrobage du Maxilase® ainsi que les travaux d'optimisation qui ont porté sur chacune d'entre elles.

### **4.1 La granulation des généralités à l'optimisation d'un procédé de fabrication.**

Avant de décrire le procédé de granulation spécifique au produit Maxilase® et d'aborder les optimisations faites, nous allons balayer les aspects généraux de la granulation dans l'industrie pharmaceutique et approfondir sur l'étape de granulation humide.

#### **4.1.1 Les aspects généraux de la granulation**

##### **4.1.1.1 Définition**

La granulation est un procédé largement utilisé dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Cette opération vise à agglomérer des particules pour former des agglomérats de taille supérieure à celle des particules initiales. Les agglomérats obtenus, plus ou moins poreux et résistants, peuvent être de deux types, différents par leurs formes et leurs utilisations. Tout d'abord, les grains, de forme arrondie, servent d'intermédiaires pour la fabrication de comprimés. Les granulés, ayant quant à eux une forme allongée peuvent être commercialisés tels quels.

Quoi qu'il en soit, les grains ont vocation à améliorer l'aptitude de la poudre ou du mélange de poudre à donner un comprimé; il s'agit donc de concevoir des grains ayant des propriétés physicochimiques (répartition granulométrique, masse volumique, porosité, solidité, humidité résiduelle) différentes de celles des produits de départ [5].

##### **4.1.1.2 Objectifs et applications**

La granulation a généralement vocation à faciliter la fabrication industrielle du médicament via :

- L'amélioration de la comprimabilité (aptitude de la poudre à être comprimée) des substances pulvérulentes par le biais de la modification de la distribution granulométrique.

- L'obtention d'une forme intermédiaire de fabrication de type grain permettant de pallier à une éventuelle ségrégation de certains composants. Cette ségrégation pouvant résulter d'une différence de densité d'un composant (qu'elle soit supérieure ou inférieure) ou des faibles

quantités utilisées. La granulation est donc un moyen permettant de stabiliser l'homogénéité d'un mélange.

- L'amélioration des propriétés rhéologiques, et notamment de l'écoulement du mélange de poudre, du fait de la densification de la matière.

Enfin, la granulation peut être utilisée pour une tout autre raison à savoir la modification de la biodisponibilité d'une forme. La taille, la composition des grains et leur densité influent sur la mouillabilité, la solubilité, la désintégration et la mise en dispersion du futur comprimé. Ces paramètres ont donc un rôle crucial du point de vue de la cohésion particulaire et de la biodisponibilité du Principe Actif (PA). L'agglomération des particules de poudre induisant une augmentation de la porosité permet généralement une meilleure dissolution du PA.

#### **4.1.1.3 Nature des liaisons interparticulaires à l'origine du grain**

Le sujet des mécanismes de formation de liaisons particulières a été largement abordé dans la littérature. Nous pouvons classer ces liaisons en deux groupes : les premières se caractérisant par un lien physique / matériel entre les particules et les autres étant des liaisons existant sans lien matériel. Au total, cinq types d'interactions ont été identifiés.

Dans un premier temps, nous évoquons donc les trois types de liaisons matérielles que sont les ponts solides, les ponts quasi liquides et les ponts liquides.

##### - Les ponts solides

La formation de ponts solides interparticulaires, caractérisée par un lien matériel entre les particules, se produit lors de l'évaporation du solvant présent dans les agglomérats (séchage du grain). Cette création de liaisons solides résulte d'un transfert de matière qui peut avoir différentes origines :

- Une réaction chimique pouvant occasionner la formation de ponts chimiques,
- La fusion partielle de composants solides,
- La présence d'agents liants durcissant en solution,
- La cristallisation de substances dissoutes dans la solution liante,
- Le dépôt de particules colloïdales en suspension,
- Enfin, des ponts minéraux pouvant se former lors du séchage des grains [4].

##### - Les ponts quasi liquides

Ils sont engendrés par des macromolécules ou des polymères à haute viscosité et forment des liaisons proches de celles des ponts solides précédemment évoqués.

- L'interaction issue du contact entre deux surfaces recouvertes par un liquide  
Aussi appelée tension interfaciale, cette interaction est à l'origine de ponts liquides liants physiquement des particules entre elles.  
De même, les forces de capillarité représentent un mécanisme de cohésion interparticulaire via la formation de ponts liquides qui deviendront solides lors de l'évaporation du liquide de mouillage.

Comme mentionné précédemment, il existe aussi des phénomènes de cohésion particulaire sans lien matériel. Voici une brève présentation de ces types de liaisons.

- Les forces d'adhésion et de cohésion dans les liants à mobilité restreinte
- Les forces d'attraction entre particules solides, aussi appelées forces de Van der Waals, sont des liaisons immatérielles qui s'établissent seulement si la grande proximité des particules et leurs tailles le permettent (la distance inter particulaire doit être inférieure à  $0.01 \mu\text{m}$  et la taille des solides doit être inférieure à  $100 \mu\text{m}$ ). Ces forces regroupent les interactions moléculaires, électrostatiques et magnétiques. Elles ne favorisent que peu la cohésion des grains mais permettent un rapprochement initial des particules facilitant par la suite la formation de ponts liquides dans le cadre d'une granulation humide [11].
- Les forces d'enchevêtrement mécanique sont notamment le fait de la forme et de la rugosité de surface des particules du mélange. En effet, les particules fibreuses ou ayant une structure en feuillets seront d'avantage sujettes à ce phénomène. Il est à noter que ce mécanisme de cohésion est considéré comme négligeable par rapport aux autres phénomènes lors d'une granulation humide [11].

La figure 17 représente la relation liant la tension superficielle à la taille des particules en fonction du type de liaisons entre les particules.

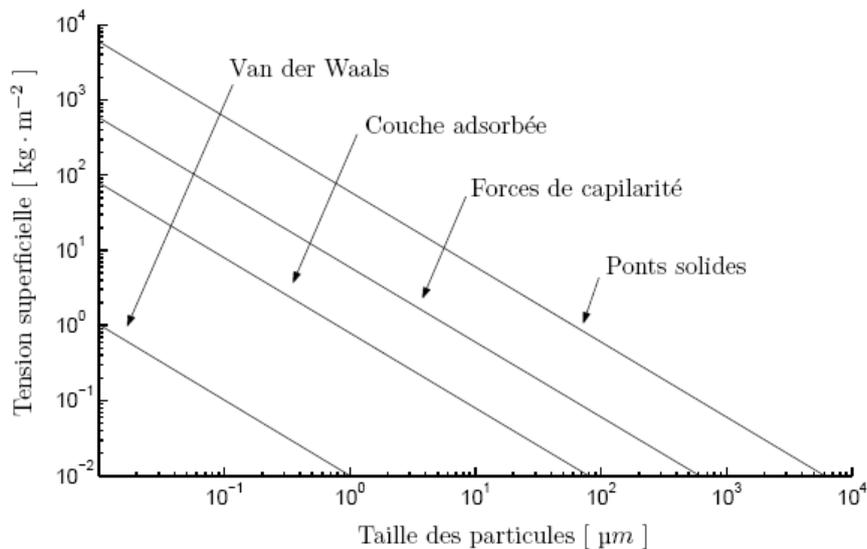


Figure 17 : Représentation théorique de la relation liant la tension superficielle à la taille des particules [22].

#### 4.1.1.4 Méthodes de granulation

Il existe différents types de granulations : la granulation sèche (aussi appelée compactage), la granulation hot-melt, et la granulation par voie humide.

- la granulation sèche ou compactage

Comme son nom l'indique, cette méthode ne nécessite pas d'ajout de solution liante. La voie sèche permet d'obtenir un granulé par compactage quand la présence d'un agent liant sec comme l'amidon, les gélatines, les sucres ou les dérivés cellulosiques le permet. Les granulés sont donc obtenus par compression et leur résistance mécanique est le fait de l'augmentation de leur surface de contact et de la diminution de l'écartement entre les particules. Une étape de broyage est nécessaire suite à la compaction [12].

- la granulation hot-melt

La granulation hot-melt, aussi appelée thermogranulation est une opération de fabrication au cours de laquelle les particules sont agglomérées grâce à un excipient jouant son rôle de liant lorsqu'il est mis en fusion à température peu élevée (50 à 90°C). Le critère de température de fusion de l'excipient est primordial car la température ne doit pas induire de dégradation des autres composants. Les excipients liants évoqués dans la littérature sont notamment des PEG ou des copolymères [3].

- la granulation hot-melt par extrusion [10]

L'extrusion hot-melt est un procédé de fabrication connu et utilisé dans les industries plastiques et alimentaires depuis 1930 mais son utilisation dans l'industrie pharmaceutique est récente. L'extrusion peut se définir comme le procédé mécanique de formation d'un nouveau matériau nommé extrudât sous l'application de forces de contrainte (le matériau d'origine

comprimé est contraint de traverser un orifice) dans des conditions contrôlées (température, mélange, pression).

L'extrudeuse est un appareil constitué d'un fourreau (cylindre d'extrusion) dans lequel est/sont mises en rotation une/des vis hélicoïdale(s) disposées sur un arbre à vis. L'extrudeuse doit être capable de faire tourner la/les vis à la vitesse sélectionnée tout en compensant le couple généré par le matériau extrudé. Ces vis provoquent une haute pression dans la chambre d'extrusion, qui, accompagnée de la température du fourreau (pouvant être élevée), induit la fluidification partielle ou totale du produit. Cette méthode innovante de granulation laisse envisager un procédé de granulation en continu.

- la granulation humide

Ce type de granulation permet un accroissement de la taille des particules par des phénomènes d'agitation et de collision associés à la pulvérisation d'un liquide de mouillage. Cette solution liante donne naissance à des liaisons interparticulaires aussi appelées ponts liquides, qui se transformeront finalement en ponts solides lors du séchage du produit.

#### 4.1.1.5 La granulation humide

Parmi les différents procédés de granulation utilisés dans l'industrie pharmaceutique, nous allons nous attarder d'avantage sur la granulation par voie humide car c'est par ce procédé qu'est granulée la phase interne du grain de Maxilase® dont nous parlerons par la suite.

##### 4.1.1.5.1 Principe et définition

Le principe de cette voie de granulation est de mouiller le mélange PA-excipient(s) avec une phase liquide adaptée. Les particules de poudre s'associent alors par des ponts liquides donneront des agglomérats.

Poudre + SOLVANT/LIANT  $\longrightarrow$  Formation de ponts entre les particules

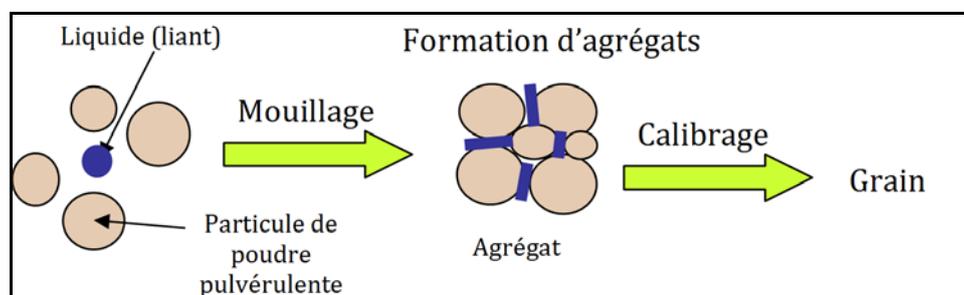


Figure 18 : Mécanisme de formation du grain

Idéalement, un liquide dissolvant légèrement le produit sera utilisé pour cette opération. Ainsi, en fonction des caractéristiques des matières premières, des solutions de type aqueuses, alcooliques ou hydro-alcooliques seront préférées.

#### 4.1.1.6 Mécanisme de formation et de croissance des grains

L'objectif de la granulation humide réside en la formation de grains à partir de l'application d'une solution de mouillage sur un mélange de matières pulvérulentes. L'évolution du produit en fonction de son mouillage, décrite figure 18, permet l'obtention progressive de la forme granulée.

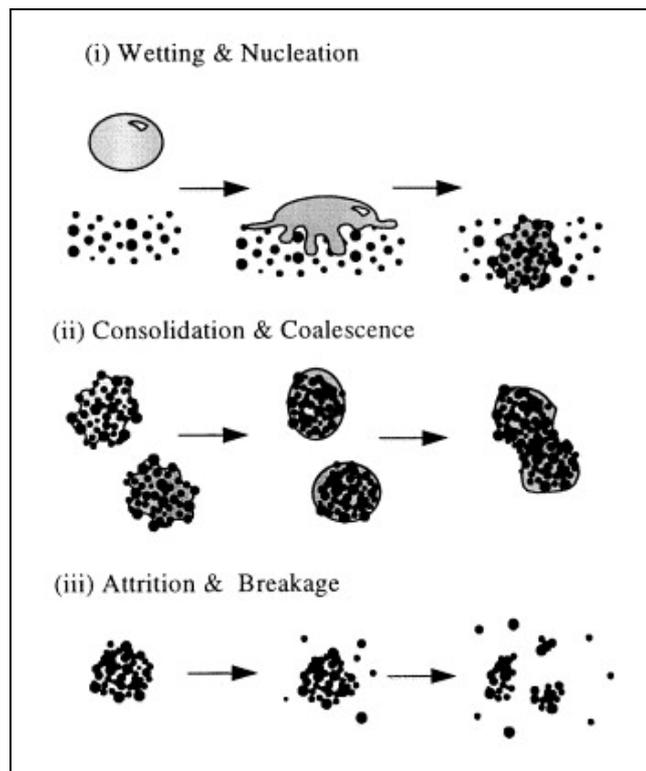


Figure 19 : Mécanismes de formation et de croissance du grain [21].

##### - Etat pendulaire ou nucléation

Alors qu'une quantité encore restreinte de liquide de mouillage est mise au contact du produit, de petits ponts liquides aux points de contact entre les particules peuvent être observés. Ils sont le fait de la présence d'un fin film liquide à la surface des particules. Les premières associations de particules, aussi appelées noyaux, sont donc dues à ces liaisons peu nombreuses et fragiles à ce stade. Nous pouvons souligner que les contraintes de brassage du produit engendrent alors un phénomène permanent de destruction/reconstruction des noyaux dont la cohésion est faible.

- Etat funiculaire ou transition

L'augmentation de la quantité de liquide de mouillage présent dans la cuve matières va induire l'augmentation du nombre de ponts liquides puis leur fusion. Cette phase de renforcement de la structure des noyaux par augmentation des ponts liquides caractérise l'étape de transition. A l'issue de cette étape sont obtenus de nombreux granules de taille très variable.

- Etat capillaire ou grossissement

Au cours de cette dernière étape de la formation des grains, la quantité de liquide de mouillage au contact du produit est telle que la solution liante remplace l'air qui était jusqu'alors encore présent dans les noyaux. On parle à ce moment d'état capillaire.

Les noyaux grossissent alors par deux mécanismes :

- la coalescence qui résulte de la collision aléatoire puis de la cohésion de noyaux déjà formés.
- l'enrobage qui, comme son nom l'indique, désigne le dépôt successif de particules sur des noyaux primaires déjà formés.

La quantité de liquide ajoutée à cette étape est critique car un excès peut induire un surmouillage et donc l'obtention d'un état gouttelette. Celui-ci pouvant se définir comme un dépassement de l'état capillaire où l'on trouverait des particules en suspension dans le liquide de mouillage.

En remarque, nous pouvons noter qu'en opposition à ce phénomène de croissance, des collisions trop violentes entre les noyaux lors de la granulation peuvent induire leur éclatement/fragmentation.

En conclusion, le grain obtenu résulte de phénomènes de croissance et de décroissance étroitement liés à l'équipement, au produit ainsi qu'aux conditions opératoires.

La granulation humide, faisant intervenir un agent liant sous forme liquide, peut être exécutée dans divers type d'équipements. Nous détaillerons ici les plus courants qui sont le Lit d'Air Fluidisé (LAF) ainsi que le mélangeur-granulateur haute vitesse.

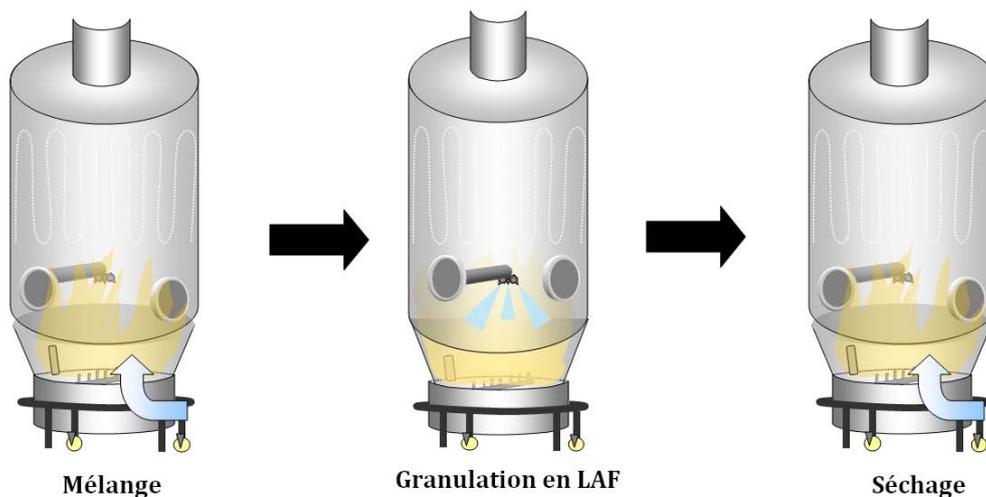
#### **4.1.1.6.1.1 La granulation en équipement LAF**

La granulation des particules en lit fluidisé est un procédé de mise en contact de trois phases : solide, liquide et gazeuse. C'est un procédé complexe qui rassemble simultanément des étapes de mélange, de pulvérisation, de mouillage et de séchage. L'essor industriel qu'a connu cette technique est notamment dû aux avantages offerts par la fluidisation et, en particulier, les transferts de matière et de chaleur très intenses et le mélange parfait du solide dans le contacteur.

Le principe de l'opération est relativement simple : les particules solides sont mises en suspension dans la cuve par un courant d'air chaud ascendant. Une solution contenant un agent liant est alors injectée dans la cuve, sur les particules en suspension. Enfin, l'évaporation du solvant est assurée par la chaleur de l'air de fluidisation.

La technologie du LAF a l'avantage de réaliser plusieurs opérations telles que le mélange, le mouillage et le séchage dans le même appareil [13].

La figure 20 est une représentation du lit d'air fluidisé sur laquelle peuvent être visualisées différentes étapes d'un cycle de granulation.



**Figure 20 : Cycle de mélange-granulation-séchage en LAF.**

#### 4.1.1.6.1.1.1 Le mélange

Le mélange des poudres peut être réalisé dans un équipement dédié ou bien directement en LAF grâce à la fluidisation des particules comme nous allons le décrire.

##### *4.1.1.6.1.1.1.1 Principe et intérêt*

L'objectif de l'opération de mélange est d'obtenir une répartition la plus homogène possible des différents constituants du mélange.

Dans l'industrie, cette opération de la fabrication est dans la plupart des cas réalisée en fonctionnement discontinu « batch » (émergence néanmoins de procédés de mélange des poudres en continu). L'ensemble des composants du mélange est alors introduit dans un support/appareil puis sont soumis au mélange pour une durée déterminée. Il est important de noter que l'homogénéisation de solides s'accompagne systématiquement d'un processus de démixage, aussi appelé ségrégation, ne permettant pas d'atteindre un mélange parfait. L'état final du mélange est donc un équilibre réversible entre l'homogénéisation et le démixage.

#### 4.1.1.6.1.1.1.2 Description de l'équipement

La poudre en place dans la cuve à matière est mise en suspension dans un courant d'air ascendant grâce à des forces aérodynamiques dépendantes de la configuration du LAF et notamment de la forme de la cuve à matières et de la zone d'expansion. Cette fluidisation des particules, accompagnée de la mise en mouvement de la pale d'agitation située au fond de la cuve à matières, est mise en œuvre lors de l'étape préalable de mélange des poudres.

La figure 21 est une représentation de l'un des équipements LAF présent chez Sanofi.

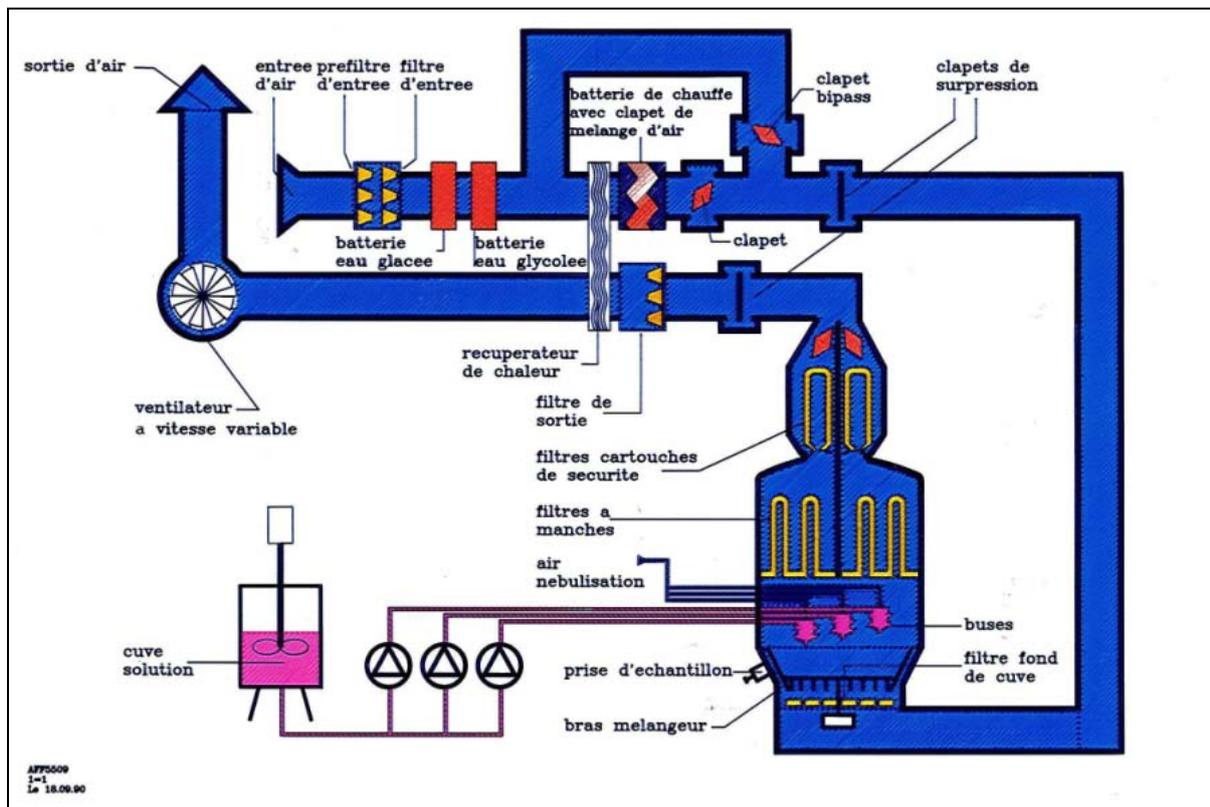


Figure 21 : Synoptique d'un granulateur de type LAF

#### 4.1.1.6.1.1.1.3 Paramètres associés et influences sur la matière

- Le temps de mélange

Le temps de mélange représente la durée nécessaire pour satisfaire aux exigences d'homogénéité du mélange. Il dépend essentiellement des propriétés d'écoulement des particules et des conditions opératoires.

- La vitesse de mélange

La vitesse de mélange peut être exprimée lorsque le mélange est réalisé par la mise en mouvement d'un contenant dans lequel se trouvent les éléments à mélanger. Elle peut par exemple s'exprimer en nombre de rotation par unité de temps (RPM = rotations par minute).

o La nature du mélange

La nature du mélange dépend notamment de la technologie de mélange utilisée. Il existe en effet plusieurs types de mélangeurs que nous allons décrire brièvement puisqu'ils peuvent être utilisés préalablement ou suite à une granulation en LAF.

▪ les tambours mélangeurs aussi appelés mélangeurs à chute libre ou à retournement, qui sont en fait des enceintes dans lesquelles sont introduites les matières premières, sont mis en mouvement pour assurer l'opération de mélange (mélangeurs en V, en Y). Ces appareils tournent généralement autour d'un axe horizontal mais peuvent aussi subir des mouvements plus complexes.

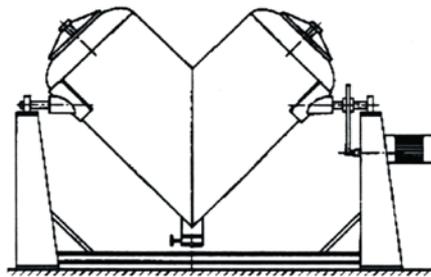


Figure 22: Mélangeur en V [22]

▪ les mélanges par fluidisation ; la fluidisation est la mise en suspension dense de particules dans un courant fluide ascendant. C'est donc un processus par lequel une substance granulaire/pulvérulente est soumise à un fluide (gazeux dans le cas du mélange en LAF par exemple), mettant en mouvements les particules et induisant ainsi leur mélange.

▪ Les mélangeurs malaxeurs sont des équipements munis de bras, hélices ou raclettes permettant le malaxage et donc le mélange des produits (figure 23). La catégorie des mélangeurs malaxeurs peut se diviser en 5 sous parties :

- les mélangeurs planétaires
- les mélangeurs de type pétrin
- les mélangeurs à vis hélicoïdale
- les mélangeurs à vis hélicoïdale et mouvement planétaire
- les mélangeurs à projection et tourbillonnement

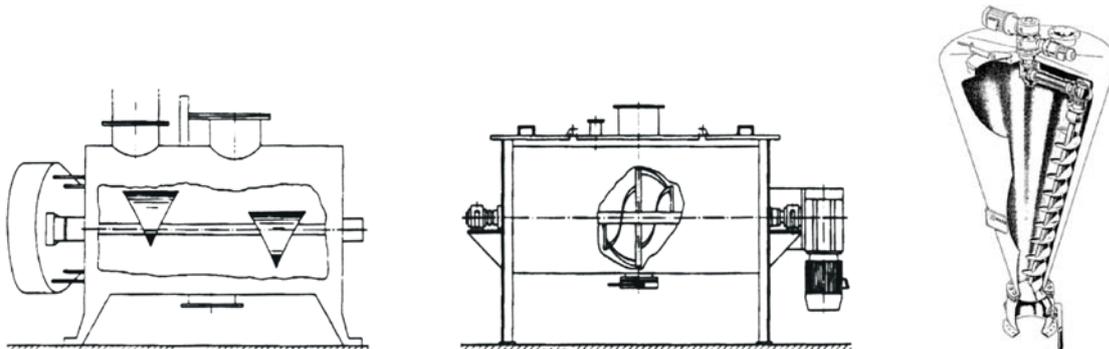


Figure 23 : De gauche à droite : Mélangeur à socs, mélangeur à rubans hélicoïdaux et mélangeur orbital à vis [22]

Cette brève présentation des mélangeurs utilisés dans l'industrie pharmaceutique n'est pas exhaustive puisqu'il existe de nombreuses variantes qui conviennent plus au moins à chaque cas particulier [16].

#### *4.1.1.6.1.1.1.4 Le contrôle de l'opération*

Différents contrôles peuvent être envisagés pour juger de la qualité du mélange et en particulier de son homogénéité.

- Contrôle visuel

Un simple examen visuel de contrôle de l'homogénéité peut être réalisé dans le cas de mélanges de poudres de couleurs différentes. Cette méthode est bien souvent anecdotique dans l'industrie pharmaceutique.

- Contrôle chimique

Une méthode classique d'estimation de la qualité d'un mélange, consiste en la réalisation de prélèvements, qui sont ensuite soumis à des analyses permettant de conclure sur l'homogénéité de répartition de l'un des composants du mélange (uniformité de teneur des prélèvements). (Les analyses sont dans la plupart des cas des dosages chimiques [7].

#### *4.1.1.6.1.1.2 Le mouillage*

L'adjonction d'une phase liquide au mélange de poudre est communément appelée mouillage dans le jargon pharmaceutique. Après avoir rappelé le principe de cette étape de granulation, les différents types de solutions utilisées ainsi que les paramètres associés au mouillage seront présentés.

##### *4.1.1.6.1.1.2.1 Principe*

Dans l'industrie pharmaceutique, et plus particulièrement en granulation, on appelle mouillage la pulvérisation d'une solution sur les matières solides pulvérulentes à granuler. Le rôle du mouillage est d'améliorer ou d'obtenir la cohésion des particules entre elles pour former des grains.

Dans le cas de la granulation en LAF, la solution liante préalablement préparée est pulvérisée par un système de buse multi têtes sur le mélange de poudres toujours en suspension dans la zone d'expansion du LAF.

#### 4.1.1.6.1.1.2.2 Les solutions de mouillage

En granulation humide, les agents liants et agglutinants (amidon, PVP, dérivés cellulosiques) peuvent être incorporés aux matières à granuler de deux manières :

- La solution liante pulvérisée peut véhiculer des agents liants et agglutinants sous forme de solution concentrée.
- Les liants peuvent être incorporés à l'état sec au mélange à granuler.

#### 4.1.1.6.1.1.2.3 Paramètres associés au mouillage et influences sur la matière

Les paramètres pouvant varier au cours d'un cycle de production sont les suivants :

- le débit de pulvérisation

Le débit avec lequel la solution est pulvérisée sur la matière pulvérulente conditionne la taille des gouttelettes de solution et donc influe sur la qualité (taille) du grain.

- le volume de solution pulvérisé

La quantité de solution mise au contact du produit est invariable pour un produit donné. En effet, au même titre que les quantités des différentes matières engagées dans la fabrication, cela relève du domaine de la formulation.

- la température de sortie de l'air

Les températures d'air entrant et sortant conditionnent l'évaporation de la solution de mouillage et donc le séchage du grain.

La température d'air entrant est définie comme étant suffisante pour sécher le grain tandis que la température de l'air sortant représente la température du produit dans la chambre d'expansion.

- la pression de l'air comprimé

La pression est définie pour un débit donné. En effet, ces deux paramètres ont un impact sur la taille des gouttelettes.

- le volume horaire de renouvellement de l'air

Ce paramètre exprimé en m<sup>3</sup>/h impacte sur le séchage du grain. Par exemple, si le taux de renouvellement est trop bas, l'air chargé en humidité réside dans la chambre d'expansion et nuit au séchage du grain.

- la pression dans la chambre de pulvérisation

La pression est mesurée en temps réel dans la chambre de pulvérisation par un capteur et permet le calcul du delta P.

- le delta P

On appelle Delta P le différentiel de pression entre l'air entrant dans l'équipement et l'air sortant. Pour le bon déroulement d'une opération de granulation en LAF, il est nécessaire que la quantité d'air sortant soit supérieure à la quantité d'air entrant. En effet, cette différence de pression provoque un appel d'air responsable du flux ascendant mettant en suspension les particules dans la chambre d'expansion.

#### 4.1.1.6.1.1.3 Le séchage

Les paramètres de températures d'entrée, de sortie de l'air ainsi que le débit d'air étant réglables, une opération de séchage postérieure à l'étape de mouillage est possible via la mise en suspension des grains dans de l'air chaud [20].

Le séchage du grain en fin de granulation est une étape souvent nécessaire pour obtenir une teneur optimale en humidité. Une humidité granulaire trop élevée pouvant induire un phénomène de collage lors de la compression ou encore nuire à la stabilité chimique du produit (hydrolyse), une mesure de l'humidité résiduelle par un dessiccateur (méthode moins onéreuse et plus rapide que le dosage de l'eau par méthode chimique de Karl Fischer) peut constituer une aide à la décision. Un compromis doit être trouvé entre un grain trop humide et un grain trop sec puisque dans ce second cas, des répercussions de type problèmes de résistance pourront apparaître et impacter la qualité du produit.

L'uniformité de l'humidité ainsi que la capacité de l'équipement doivent être pris en compte pour cette opération.

#### 4.1.1.6.1.1.4 Le calibrage

La granulation peut générer pour certains produits des agrégats compromettant l'opération de compression. Ces amas de matière devront donc être rompus lors d'une opération de calibrage.

##### *4.1.1.6.1.1.4.1 Principe et intérêt*

L'opération de calibrage vise à réduire la taille des grains secs en les faisant passer au travers une grille d'ouverture de maille définie [20]. La résultante de cette opération affectera les propriétés d'écoulement, de compressibilité, de désintégration et de dissolution.

##### *4.1.1.6.1.1.4.2 Paramètres associés à l'opération de calibrage*

Certains paramètres peuvent varier selon la calibreuse utilisée, ils sont importants à prendre en considération car impactent sur la qualité du produit. Ces paramètres sont les suivants :

- o Le type de calibreuse (granulateur oscillant, rotatif ou extrudeuse)

La calibreuse utilisée conditionne la distribution granulométrique.

- la vitesse du rotor.

Plus la vitesse de calibrage est élevée, plus la proportion de fines sera importante.

- le diamètre des perforations ou ouverture de maille du calibreur.

L'ouverture de maille sélectionnée affectera la distribution granulométrique finale.

- la distance grille-rotor aussi appelé entrefer

L'entrefer a un impact sur la taille du grain.

- le taux d'alimentation

Le taux d'alimentation de la calibreuse dépend de la capacité de la calibreuse utilisée, de la taille de la maille et de la vitesse du rotor.

#### *4.1.1.6.1.1.4.3 Contrôle de l'opération*

Cette opération pharmaceutique doit permettre l'obtention de particules de granulométrie définie c'est pourquoi, en fin de calibrage, un contrôle de la distribution granulométrique peut être effectué.

#### **4.1.1.6.1.2 La granulation en mélangeur-granulateur**

Le mélangeur granulateur est un processeur multitâches, lui aussi largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Il convient d'utiliser cet équipement dans le cadre d'une opération de granulation humide.

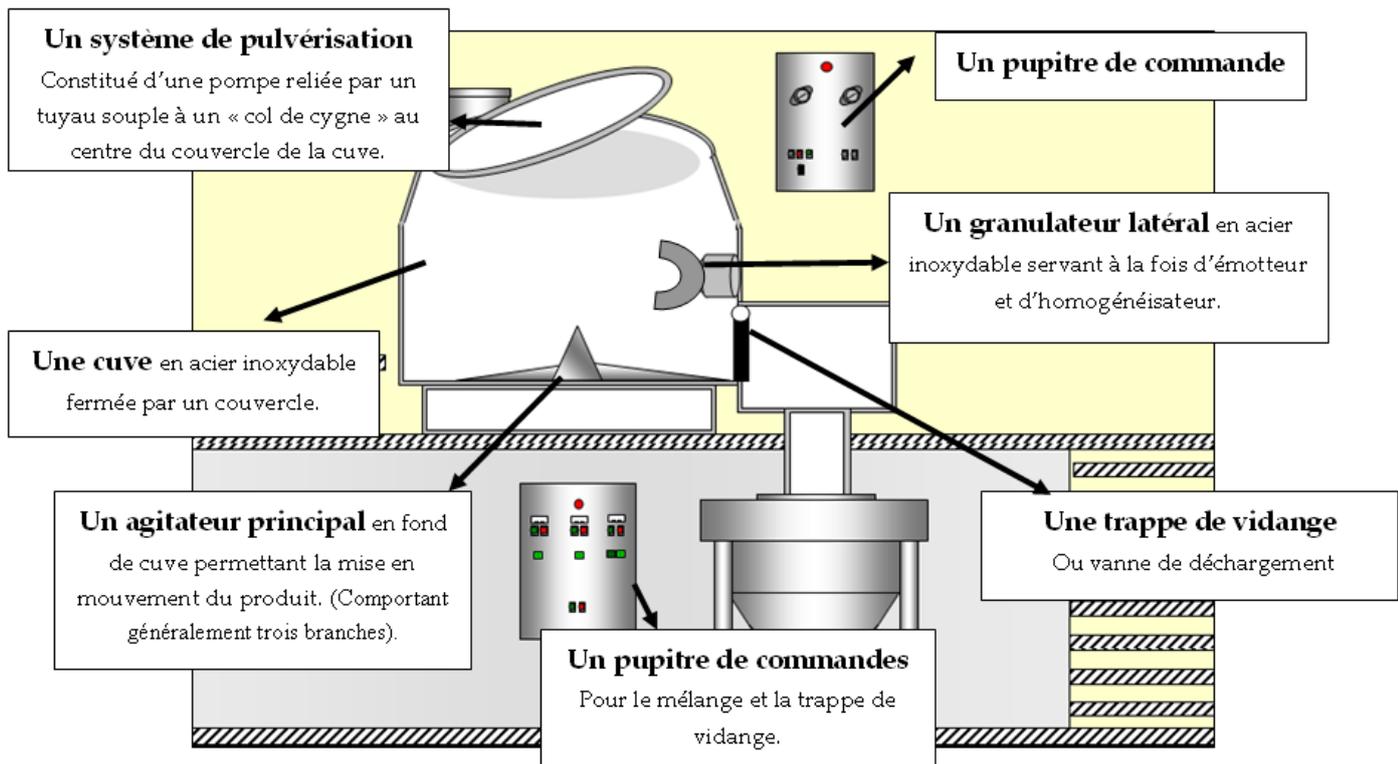
##### 4.1.1.6.1.2.1 Principe et intérêt

Un granulateur haute vitesse permet de mélanger différents constituants puis de les granuler par adjonction d'un liant.

Le grain humide une fois granulé est transféré via une trappe de vidange vers une calibreuse où il sera calibré avant stockage en container.

##### 4.1.1.6.1.2.2 Description de l'équipement

Le produit est mis en mouvement dans le mélangeur granulateur grâce à deux mobiles : un agitateur et un granulateur. Voici une représentation schématique de l'équipement et des éléments qui le composent généralement (Figure 24)



**Figure 24 : Représentation d'un mélangeur granulateur haute vitesse.**

Remarque : la vidange peut être effectuée dans un container ou bien directement vers un LAF dans lequel sera alors réalisée l'opération de séchage du grain.

#### 4.1.1.6.1.2.3 Paramètres de fabrication

Un jeu de paramètres est défini puis soumis à validation pour chaque spécialité. Les paramètres de granulation en mélangeur-granulateur haute vitesse sont les suivants :

- Le temps de mélange
- La vitesse de rotation de l'agitateur
- La vitesse de rotation du granulateur
- Le débit et durée de la pulvérisation de la solution
- La pression de pulvérisation
- La température de la cuve (souvent munie d'une double enveloppe)

#### 4.1.1.6.1.2.4 Description du cycle de fabrication

Le cycle de granulation dans cet équipement présente de grandes similitudes avec celui suivi par le LAF. En effet on y retrouve les étapes de mélange, mouillage, séchage et parfois de calibrage.

#### *4.1.1.6.1.2.4.1 Mélange*

Le mélange des matières est généralement effectué dans l'équipement par une mise en rotation de l'agitateur principal et du granulateur latéral. Certains produits peuvent néanmoins comporter dans leur procédé de fabrication, l'utilisation de l'un des mélangeurs décrits précédemment (partie 4.1.1.6.1.1.1.3).

#### *4.1.1.6.1.2.4.2 Mouillage*

La pulvérisation de la solution liante est effectuée sur le produit en mouvement dans la cuve. Comme dans le cas de la pulvérisation en LAF, le débit et la pression avec lesquels se déroule le mouillage conditionnent la taille des gouttelettes et donc influent sur la formation des grains. Le granulateur latéral présent dans la cuve permet d'homogénéiser la production et de rompre les agglomérats de taille importante.

#### *4.1.1.6.1.2.4.3 Séchage*

Le séchage du produit peut être effectué en LAF, après transfert du produit. L'étape de calibrage peut ensuite être réalisée comme décrit précédemment.

#### *4.1.1.6.1.2.4.4 Calibrage*

Pour clore l'opération de granulation, un calibrage du grain peut être demandé.

### **4.1.1.7 Contrôles et caractérisation du grain**

En fin d'opération de granulation, il est nécessaire de contrôler la conformité du produit. En effet, le grain doit satisfaire à certaines exigences physicochimiques garantant sa qualité.

#### ***4.1.1.7.1 Distribution granulométrique***

La distribution statistique de la taille des grains constituant une poudre est une caractéristique particulièrement importante. En effet elle conditionne le comportement de la poudre et notamment son écoulement, la sédimentation/ségrégation éventuelle de certains composants et son aptitude à être comprimée [23].

#### ***4.1.1.7.2 Morphologie***

La seule connaissance de la taille d'un grain ne suffit pas à le décrire [23]. Il est en effet intéressant de compléter la caractérisation du grain par une étude morphologique microscopique donnant une appréciation de sa forme (angulaire, lamellaire, sphéroïde...). Un facteur de forme (coefficient de sphéricité par exemple) peut également être établi. L'état de surface caractérise lui aussi le grain et joue un rôle dans l'écoulement et dans la biodisponibilité de la forme finale (désagrégation, dissolution...).

#### **4.1.1.7.3 Surface spécifique**

La surface spécifique peut être définie comme étant la surface totale développée par unité de masse du solide en tenant compte des aspérités et de la porosité [1]. Deux méthodes sont couramment utilisées pour évaluer cette caractéristique :

- La méthode BET faisant appel au phénomène d'adsorption-désorption d'un gaz consiste en la détermination de la quantité d'atomes adsorbés sous forme de couche monoparticulaire à la surface du solide à température et pression connues.
- La porosimétrie à mercure qui consiste en la mise en contact du solide avec un liquide dépourvu de mouillabilité tel que le mercure. Le mercure enveloppant l'échantillon solide, pénètre dans des pores de plus en plus petits avec l'augmentation de la pression. Le volume de liquide ayant pénétré dans les pores étant connu, donne accès aux données de volume poreux et de distribution en taille des pores.

#### **4.1.1.7.4 Porosité**

La porosité correspond au pourcentage des espaces vides dans le volume d'un matériau. Elle peut être qualifiée de « continue » quand les pores sont interconnectés entre eux ou bien de « ouverte » lorsque les pores débouchent à l'extérieur (SMIRANI, 2008 [23]).

Dans le cas des particules dispersées, on peut distinguer deux types de porosité :

- la porosité interparticulaire qui, comme son nom l'indique, caractérise les espaces vides entre les grains et conditionne la capacité de la poudre à se réarranger sous la contrainte. Généralement, les poudres présentant une grande porosité interparticulaire sont très compressibles [21].
- La porosité intraparticulaire, qui rend compte des espaces vides qui existent à l'intérieur des grains. Ces pores intragranulaires peuvent être ouverts ou bien fermés et sont définis par leur taille comme étant des micropores (inférieurs à 2 nm), des mésopores (de 2 à 50 nm) ou des macropores (supérieurs à 50 nm). Ces pores ont une influence sur la cohésion du compact formé suite à la compression de la poudre.

Ces caractéristiques morphologiques du grain influencent l'écoulement. En effet, les formes éloignée de la sphéricité ainsi que la rugosité sont des freins à l'écoulement des particules car favorisent leur enchevêtrement [21].

#### **4.1.1.7.5 Aptitude au tassement**

L'aptitude au tassement représente la capacité des poudres à se réarranger sous l'effet de sollicitations mécaniques. La Pharmacopée Européenne [18] décrit un test étudiant la densification des matériaux pulvérulents lorsqu'ils sont placés dans une éprouvette soumise à des « chutes » successives normalisées. Ce test permet de prévoir le comportement de la poudre en matrice de compression.

Le volume vrac caractérise l'arrangement spontané des particules soumises au seul effet de la pesanteur.

Lorsque l'on fournit à la poudre une énergie supplémentaire sous forme de chocs répétés, la poudre se réarrange faiblement ce qui se traduit par une faible diminution du volume qu'elle occupe.

Le test décrit dans la Pharmacopée utilise un voluménoètre de tassement (Figure 25) équipé d'une éprouvette de 250 ml dans laquelle sont placés 100 g de poudre à tester. L'éprouvette est ensuite mise en place au niveau du plateau du voluménoètre puis soumise à des chocs répétés. Les volumes  $V_0$  (volume vrac),  $V_{10}$  (volume après 10 chocs), ... $V_{500}$  et  $V_{1250}$  peuvent être relevés et permettent le calcul des indices de Hausner et de Carr, donnant une indication sur l'écoulement de la poudre.

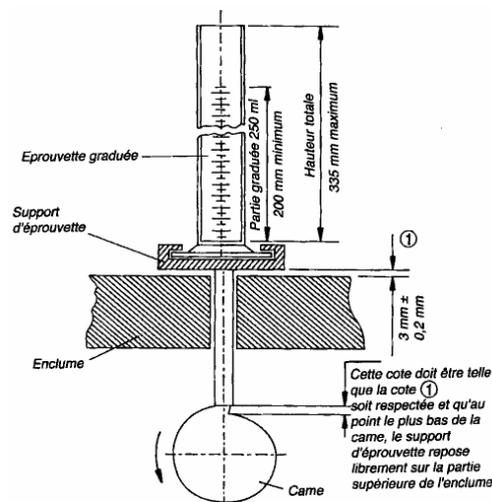


Figure 25 : Voluménoètre de tassement au normes Pharmacopée

#### 4.1.1.7.6 Fluidité, coulabilité ou écoulement des poudres

L'évaluation de l'aptitude d'une poudre à s'écouler verticalement, dans des conditions définies, fait l'objet d'un essai d'écoulement décrit dans la Pharmacopée Européenne 7.1. Ce test consiste à chronométrer le temps de passage ( $t$ ) de 100g de poudre à travers un entonnoir normalisé (figure 26).

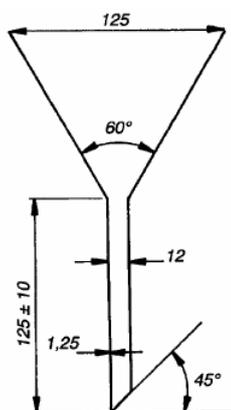


Figure 26 : Entonnoir normalisé Pharmacopée

#### ***4.1.1.7.7 La perte à la dessiccation ou Humidité Résiduelle***

Dans l'industrie pharmaceutique, les poudres, et plus particulièrement les grains issus d'une opération de granulation humide, sont souvent soumis à une mesure de l'humidité résiduelle (HR) ou perte à la dessiccation. Cette caractéristique des particules solides représente la masse, exprimée en pourcentage, d'eau adsorbée à la surface du produit [21]. Elle vise à assurer que la teneur en eau du produit est satisfaisante pour la poursuite des opérations de mise en forme du médicament.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mesurer l'HR : la méthode chimique traditionnelle consistant en un dosage de l'eau selon Karl Fischer (plus onéreuse), ou bien la méthode physique par thermobalance (délicate du point de vue de la préparation des échantillons et du choix des paramètres de chauffe).

#### **4.1.1.8 Conclusion**

La granulation est une étape de fabrication complexe car de nombreux paramètres entrent en compte. Intervenant en premier lieu dans le cycle de fabrication, le choix de la technologie et la mise au point du procédé de granulation d'une spécialité sont des étapes clef du développement. En effet, les caractéristiques du grain issu de cette opération impactent sur le comportement et la stabilité du produit au cours des étapes suivantes de mise forme.

## **4.1.2 La granulation de Maxilase®**

L'ensemble des matières premières sont pesées au sein de la centrale de pesées du site. Les quantités d'eau purifiée nécessaires tout au long du procédé sont libérées précisément par un système de gestion informatisé.

Les matières premières pesées sont ensuite acheminées vers un atelier de granulation dans lequel va se produire la première des opérations de fabrication des comprimés de Maxilase®.

La granulation de Maxilase® est nécessaire dans le but :

- d'améliorer la stabilité de l'homogénéité de répartition du mélange granulé
- d'améliorer la coulabilité du mélange pulvérulent
- de modifier la biodisponibilité du PA
- et également de fournir au mélange de poudre une meilleure aptitude à la compression.

Remarque : la granulation permet de réduire le phénomène d'électricité statique induit par les frottements de la poudre sur des parois.

### **4.1.2.1 Les matières premières utilisées en granulation**

Le procédé de granulation est construit autour des matières premières, le principe étant de conférer des caractéristiques granulométriques bien définies aux produits reçus.

#### **4.1.2.1.1 Constituants du grain**

La granulation de Maxilase® débute par la mise en œuvre des matières premières constitutives du grain, c'est-à-dire appartenant à ce que l'on appellera après granulation, la phase interne du grain.

##### **4.1.2.1.1.1 Lactoglobuline lactose FP 11**

Petite protéine globulaire appartenant à la famille des lipocalines, la lactoglobuline provient du lactosérum des ruminants. Elle en est d'ailleurs la protéine majoritaire (2 à 4g/l dans le lait). Il s'agit de la seule protéine du lait de vache n'ayant pas d'équivalent dans le lait humain et constitue pour lui un agent allergène. La lactoglobuline fait donc partie des excipients à effet notoire.

##### **4.1.2.1.1.2 Polyvidone K30 (PVP K30)**

La polyvidone appartient à la famille des excipients pharmaceutiques liants ou agglutinants. Le rôle de ceux-ci est d'améliorer la cohésion inter-particulaire et ce notamment lors de la granulation (sèche ou humide) et de la compression.

L'utilisation des agents liants en granulation humide peut se faire de deux façons : l'agent peut en effet être incorporé soit dans la solution de granulation (la solution concentrée sera

pulvérisée sur la poudre lors de la granulation), soit directement à l'état sec dans le mélange de poudres (la granulation se faisant avec uniquement de l'eau ou un autre solvant). Il est possible de recourir aux deux méthodes combinées.

La polyvidone K30, de formule  $(C_6H_9NO)_x$ , est une povidone de grade pharmaceutique dotée d'un puissant pouvoir liant et utilisable aussi bien à sec qu'en solution aqueuse.

#### **4.1.2.1.1.3 Eau purifiée par osmose PE ou eau osmosée.**

L'eau osmosée est obtenue par passage d'eau potable sur une membrane semi perméable soumise à une force supérieure à la pression osmotique.

L'eau osmosée doit être conforme à la monographie « *Aqua purificata* » de la Pharmacopée Française [19]. Elle doit donc, entre autre, satisfaire aux valeurs limites en acidité, alcalinité, substances oxydables, chlorures, sulfates, nitrates, ammonium, calcium, magnésium, métaux lourds, et résidu à l'évaporation. Les autres critères qualités pris en compte pour caractériser une eau purifiée sont sa résistivité, sa conductivité, et son taux de contamination bactérienne.

#### **4.1.2.1.1.4 Ethanol à 96 p. cent v/v PE/JP**

L'alcool éthylique de formule  $C_2H_6O$  est un liquide incolore, d'odeur caractéristique et miscible à l'eau en toutes proportions. Il est parfaitement soluble dans les solvants polaires et apolaires. L'éthanol se caractérise aussi par sa volatilité importante. Son élimination relativement aisée justifie son utilisation comme solvant dans de nombreuses applications, il est en particulier souvent utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme solvant pour les solutions de pelliculage des comprimés lorsque l'eau n'est pas utilisable. Cet alcool satisfait à la monographie « éthanol » de pharmacopée Européenne lorsque certaines traces et impuretés ont été quantifiées et lorsque le pourcentage en eau présent est inférieur à 4%.

#### **4.1.2.1.2 Constituants de la phase externe au grain**

En sortie de granulation, sont ajoutés au grain 4 composants : le principe actif et 3 excipients. Ces derniers ont vocation à modifier les caractéristiques du grain pour le rendre comprimable.

##### **4.1.2.1.2.1 Alpha amylase**

L'amylase est une enzyme digestive naturellement présente dans le suc pancréatique et dans la salive où elle joue le rôle protéolytique de saccharidase (enzyme qui permet de briser les polysaccharides en plus petites entités).

L'alpha amylase, en particulier, est un polypeptide capable de rompre les liaisons  $\alpha$  (1-4) glycosidiques des entités polysaccharidiques. Il s'agit d'une enzyme à visée anti inflammatoire destinée à lutter contre l'œdème et les états inflammatoires aigus de la gorge en traitement d'appoint. Cette amylase est utilisée dans la formulation du médicament en tant que principe

actif pour ses propriétés pharmacologiques et le mécanisme d'action qu'elle suit est celui décrit précédemment.

La quantité d'Alpha amylase est de 3000 U. CEIP par comprimé.

#### **4.1.2.1.2.2 Acide stéarique poudre fine**

L'acide stéarique est utilisé dans la fabrication des médicaments pour ses propriétés lubrifiantes et pour son effet antifriction. Cette catégorie d'excipient a la capacité d'éviter l'adhérence des comprimés aux poinçons lors de la compression, les risques de collage et de grippage sont donc diminués grâce à l'acide stéarique.

L'acide stéarique est un excipient non hydrosoluble hydrophobe.

#### **4.1.2.1.2.3 Carmellose calcique**

La carmellose est ce que l'on appelle un superdésintégrant. Comme le nom l'indique, les excipients de cette famille ont pour rôle d'accélérer la désagrégation des formes pharmaceutiques et ainsi de favoriser la biodisponibilité du PA.

La carmellose calcique est un composé polysaccharidique très hydrophile mais non hydrosoluble. De par son effet mèche important, elle attire l'eau et fait éclater la structure du comprimé même lorsqu'elle est utilisée en faibles quantités.

Ce sel de carboxyméthyl-cellulose se présente sous forme d'une poudre blanche à beige dotée d'une importante capacité d'absorption.

#### **4.1.2.1.2.4 Silice colloïdale anhydre A200**

La silice se constitue de dioxyde de silicium ( $\text{SiO}_2$ ), un composé chimique entrant dans la composition de nombreux minéraux et notamment dans celle du quartz.

Ce composé appartient au groupe des excipients lubrifiants. Ces excipients sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles pour améliorer les propriétés rhéologiques du grain ou de la poudre lors de la fabrication de formes sèches. Ils en facilitent l'écoulement et favorisent le tassement en compression.

Ces propriétés des silices sont notamment dues aux caractéristiques de taille, de porosité et de traitement de surface des particules (présence de groupements fonctionnels silanols et siloxanes à la surface des particules).

La silice colloïdale A200 est hydrophile, elle est pourvue d'un groupement silanol et de deux groupements siloxanes (appartenance à la famille chimique des silicones). Les particules sont relativement sphériques et d'un diamètre médian de 12 nm.

#### 4.1.2.2 Déroulement de l'opération de granulation de Maxilase®

Dans le cas de Maxilase®, Sanofi utilise la technologie du lit d'air fluidisé (LAF) en top spray (Figure 27) pour la granulation. Le liquide de mouillage est donc pulvérisé par la pression de l'air grâce à une buse orientée vers le bas.

Cette étape de la fabrication se déroule en atelier à atmosphère ambiante.

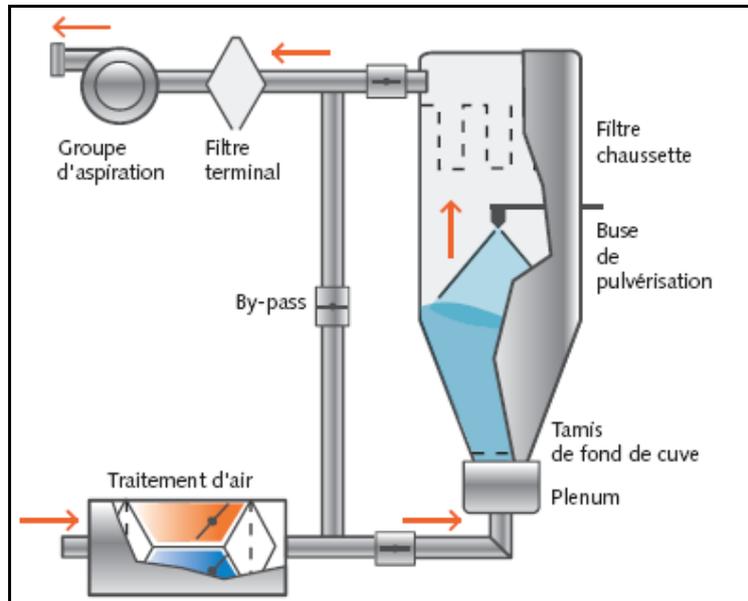


Figure 27 : Représentation schématique d'un LAF

Le travail des opérateurs de fabrication commence par la préparation de la solution liante. Ils chargent ensuite les matières dans la cuve LAF puis lancent le cycle de granulation. Le grain fabriqué est lubrifié, calibré puis mélangé à une phase externe. Le mélange pulvérulent homogène chemine ensuite vers la compression puis vers le pelliculage et la dragéification avant d'être conditionné.

##### 4.1.2.2.1 Préparation de la solution liante

La préparation de la solution de pulvérisation est la première étape de la granulation par voie humide. Cette solution constituée d'eau purifiée, d'éthanol et de polyvidone est préparée dans une cuve inox munie d'un agitateur et d'un broyeur et reliée au bras de pulvérisation.

La polyvidone, une matière première solide pulvérulente aux propriétés d'agent liant, est ajoutée à la phase liquide et mise sous agitation jusqu'à obtention d'une solution homogène.

##### 4.1.2.2.2 Chargement des matières dans la cuve

La lactoglobuline et la polyvidone sont chargées dans la cuve à matières pour être granulées. Pour le produit Maxilase® l'étape de granulation ne concerne qu'une partie des matières premières pulvérulentes.

#### **4.1.2.2.3 Cycle de granulation**

Suite au préchauffage de l'installation LAF, le mélange de la lactoglobuline et de la polyvidone débute pour une durée garantissant l'obtention d'un mélange homogène (opération de mélange soumise à une validation).

L'étape de nébulisation de la solution liante sur la poudre suit pour une durée d'environ 1h et 15 minutes.

Un court séchage de la poudre précède à la mesure de l'humidité résiduelle réalisée avec une thermobalance. Il s'agit d'une balance de précision capable de soumettre le produit à un gradient de température atteignant 85°C en 10 minutes. La balance mesure le différentiel de masse avant et après déshydratation du produit et indique le taux d'humidité résiduelle.

Cette humidité résiduelle devra avoisiner une valeur cible de 4% sans quoi il sera nécessaire de compléter le cycle de fabrication du grain par une étape de séchage ou de remouillage (pulvérisation complémentaire de solution de mouillage dans le cas où le grain serait trop sec).

#### **4.1.2.2.4 La lubrification**

L'opération de lubrification réalisée à l'issue de la granulation a vocation à faciliter l'étape de calibrage qui suit. Elle consiste en l'ajout d'un agent d'écoulement permettant de faciliter les futurs transferts du produit.



**Figure 28 : Photographies de la cuve à matière d'un LAF contenant du grain de Maxilase® à gauche et du grain de Maxilase® à droite**

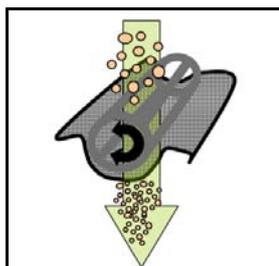
En sortie de granulation, l'incorporation de silice colloïdale est faite manuellement par les opérateurs de fabrication. Pour réaliser cette opération, il est alors nécessaire de démonter la cuve à matières (Figure 28), d'ajouter la silice dans un puits creusé dans la matière et de l'incorporer en la recouvrant de grain avec une pelle en plastique.

La cuve est ensuite fermée puis transférée vers le poste de calibrage grâce à un mat retourneur.

#### **4.1.2.2.5 Le calibrage**

Le calibrage consiste à réduire la taille de particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés. Après granulation, le produit plus ou moins humide passe donc sur un crible séparant les particules. Cette étape nécessite souvent l'application d'une pression sur la matière.

Pour le médicament Maxilase®, l'appareillage utilisé est un calibre oscillant de marque Frewitt. Pour ce type d'appareillage, une grille de maille choisie est maintenue sur deux axes alors qu'un mobile oscillant force le grain à passer au travers de la maille de la grille.



**Figure 29 : Représentation schématique de la calibreuse oscillante**

Deux paramètres sont réglables pour cette opération de calibrage, à savoir la vitesse de rotation du mobile et la distance grille-rotor (aussi appelée entrefer).

Le grain calibré tombe par transfert gravitaire dans un container et une nouvelle mesure de l'HR est réalisée à ce stade de la fabrication.

#### **4.1.2.2.6 Le mélange**

Lorsque le grain est calibré, l'acide stéarique, la carmellose calcique (tous les deux soumis à un calibrage) et l'alpha amylase sont ajoutés au container.

Le tout subit ensuite :

- un mélange de 15 minutes à 7 tours/minutes dans un mélangeur à chute libre.
- un calibrage sur grille oscillante de maille 2 mm
- un mélange de 30 minutes à 7 tours par minute (dans le même type de mélangeur que précédemment), ultime étape avant la compression.

Après l'étape de mélange, un prélèvement est fait et soumis à une troisième et dernière mesure d'HR ainsi qu'à une évaluation de la répartition granulométrique de la poudre.

### **4.1.3 Les optimisations de l'opération de granulation**

La granulation humide de Maxilase® en LAF étant décrite, nous allons désormais nous intéresser à l'ensemble des optimisations relatives à cette étape de fabrication.

Les essais réalisés ont été multiples et se sont déroulés sur plusieurs campagnes de production.

Une campagne représente une production de plusieurs lots de fabrication d'un même produit, soit pour Maxilase® 6 à 9 lots produits consécutivement et généralement sur les mêmes équipements. La liste des lots étudiés et leur appartenance aux différentes campagnes est présentée en annexe 1.

Pour l'étape de granulation, chaque lot de Maxilase® est divisé en 2 doses ou sous lots. Ces doses sont rassemblées en container à l'issue de la granulation puis soumises à un mélange garantissant l'homogénéité du lot. La division en dose a permis d'augmenter la taille des lots.

Les essais d'optimisation réalisés sur l'étape de granulation sont les suivants :

- essai d'augmentation du débit de solution de mouillage,
- essai de diminution de la vitesse de calibrage de la Frewitt,
- évaluation de l'influence de la pression de nébulisation et de la température d'entrée d'air sur la granulométrie en sortie de LAF,
- optimisation de l'étape de granulation par essai de modification du delta P,
- étude de l'influence de l'équipement de granulation sur le nombre de remouillages,
- étude de l'influence des remouillages sur l'humidité résiduelle du grain.

#### **4.1.3.1 Essai d'augmentation du débit de solution de mouillage**

L'objectif des essais menés sur la campagne 1 était de diminuer la proportion de fines à une valeur cible inférieure à 50% et d'obtenir une humidité résiduelle comprise entre 3.5 et 4%. Cet essai a été réalisé pour tenter de satisfaire aux recommandations issues de l'étude statistique décrite précédemment (3.4).

L'hypothèse qu'une augmentation du débit de solution liante provoquerait une augmentation de la taille du grain et de l'HR avait été émise.

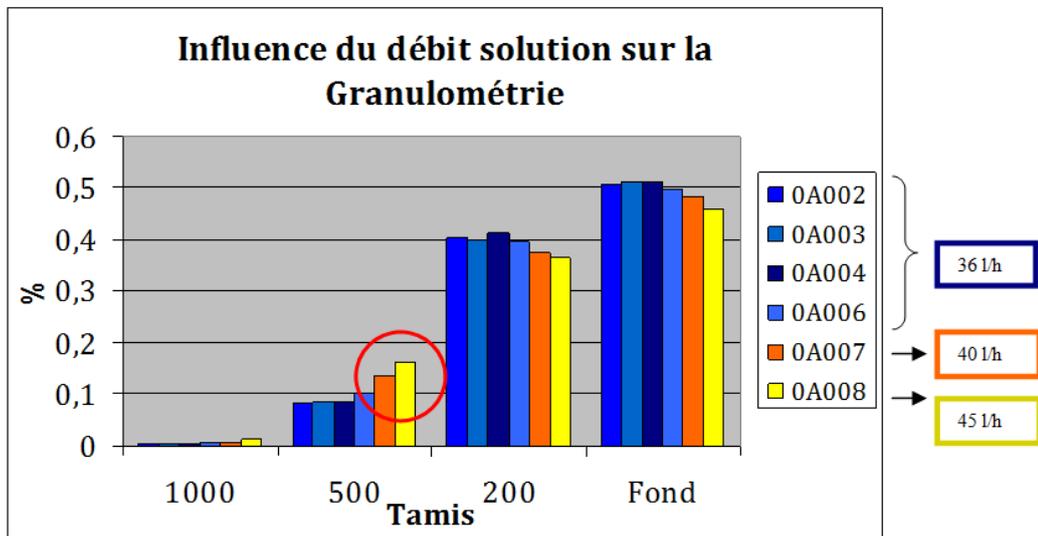
Quatre lots de la campagne 1 (lots 0A002, 0A003, 0A004 et 1A006) ont été pris comme témoins ; les paramètres d'origine ont donc été conservés pour l'opération de granulation. Le débit solution au cours du mouillage a donc été de 36 l/h pour ces lots.

Les lots 0A007 et 0A008, ont permis de déterminer l'influence du débit de la solution de pulvérisation sur la qualité du grain (granulométrie). En effet, sur ces deux lots, le mouillage du mélange de poudres s'est effectué respectivement avec des débits de 40 l/h et de 45 l/h.

Les résultats des granulométries et des taux d'humidités résiduels des grains obtenus sont présentés dans le tableau (Tableau 2) et le graphe (Figure 30) qui suivent :

|       | Débit solution (l/h) | Tamis ( $\mu\text{m}$ ) |         |         |          | % HR |                 |
|-------|----------------------|-------------------------|---------|---------|----------|------|-----------------|
|       |                      | 1000 (%)                | 500 (%) | 200 (%) | Fond (%) |      |                 |
| 0A002 | 36                   | 0.2                     | 8.39    | 40.46   | 50.85    | 3.22 | } Lots Témoins  |
| 0A003 | 36                   | 0.2                     | 8.42    | 40.14   | 51.24    | 3.37 |                 |
| 0A004 | 36                   | 0.2                     | 8.42    | 40.14   | 51.24    | 3.52 |                 |
| 0A006 | 36                   | 0.5                     | 10.21   | 39.54   | 49.75    | 3.6  |                 |
| 0A007 | 40                   | 0.5                     | 13.71   | 37.6    | 48.19    | 3.12 | } Lots d'essais |
| 0A008 | 45                   | 1.2                     | 16.15   | 36.59   | 46.06    | 3.8  |                 |

**Tableau 3 : Récapitulatif des débits solutions, granulométries et pourcentage en humidité résiduelle en granulation sur les lots de la campagne 1**



**Figure 30 : Représentation graphique de l'influence du débit solution en granulation sur les granulométries**

A l'issue de cette étude comparative, il semble que l'augmentation du débit de solution lors du mouillage en LAF soit responsable d'une augmentation de la taille des particules. En effet, plus le débit est élevé, plus la proportion de grain de taille supérieure à 500 $\mu\text{m}$  est augmentée. L'augmentation du débit de solution induisant une augmentation de la taille des gouttelettes de liquides arrivant sur la poudre, nous nous attendions à ce phénomène et donc l'hypothèse selon laquelle le débit influencerait sur la granulométrie est vérifiée.

Du point de vue de l'humidité résiduelle du grain, les résultats obtenus ne permettent pas de conclure.

Suite à cet essai, le débit de solution a été modifié à 45 l/h. Ce nouveau paramètre a donc été enregistré dans la recette de granulation garantissant son application.

#### 4.1.3.2 Essai de diminution de la vitesse de calibrage de la Frewitt

L'essai d'augmentation de la taille du grain par diminution de la vitesse de calibrage fait partie des toutes premières investigations menées sur le projet Maxilase®. Les 4 mêmes lots que précédemment (lots 0A002, 0A003, 0A004 et 1a006) ont été pris comme témoin. Ils ont été calibrés avec le paramètre habituel de vitesse à 12. Les lots 9 et 10 de la campagne 1 ont été calibrés sur une grille de maille identique mais avec une vitesse de calibrage moindre (paramètre de vitesse réglé à 2).

Remarque : le second paramètre réglable du granulateur oscillant, à savoir l'entrefer, n'a pas été modifié.

Les résultats de ces essais de modification de la vitesse de calibrage sont présentés dans le Tableau 3 et la Figure 31.

|       | Vitesse de calibrage | Maille tamis ( $\mu\text{m}$ ) |        |        |        |
|-------|----------------------|--------------------------------|--------|--------|--------|
|       |                      | 1000                           | 500    | 200    | Fond   |
| 0A002 | 12                   | 0,002                          | 0,0839 | 0,4046 | 0,5085 |
| 0A003 | 12                   | 0,002                          | 0,0842 | 0,4014 | 0,5124 |
| 0A004 | 12                   | 0,002                          | 0,0842 | 0,4114 | 0,5124 |
| 0A006 | 12                   | 0,005                          | 0,1021 | 0,3954 | 0,4975 |
| 0A009 | 2                    | 0,001                          | 0,1011 | 0,4264 | 0,4715 |
| 0A010 | 2                    | 0,006                          | 0,1299 | 0,3966 | 0,4675 |

Tableau 4 : Vitesse de calibrage et granulométries des lots de la campagne 1

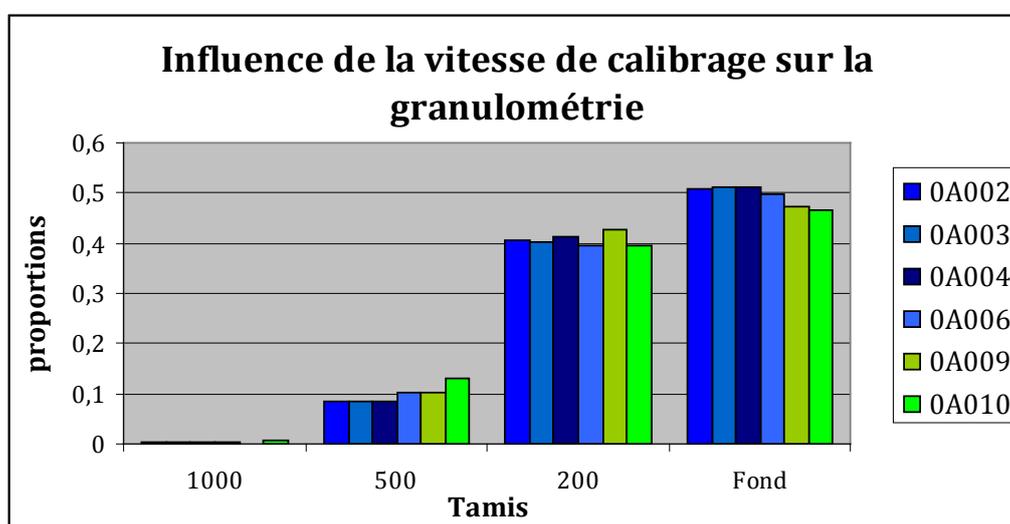


Figure 31 : Représentation graphique de l'influence de la vitesse de calibrage sur la granulométrie des lots de la campagne 1

En conclusion à ces essais, nous pouvons voir que proportion de fines diminue lorsque l'on baisse la vitesse de calibrage des particules. Le paramètre de vitesse de calibrage à 2 ne sera néanmoins pas conservé pour les prochains lots.

### **4.1.3.3 Evaluation de l'influence de la pression de nébulisation et de la température d'entrée d'air sur la granulométrie en sortie de LAF**

#### **4.1.3.3.1 La problématique**

L'objectif des essais réalisés sur cette seconde campagne était, comme pour la précédente, de diminuer la proportion des fines et de conserver une humidité résiduelle (HR) proche de l'équilibre à l'issue de la granulation.

Pour répondre à cet objectif, nous avons évalué l'influence des paramètres de pression de nébulisation et de température d'entrée d'air sur la granulométrie des poudres et sur l'humidité résiduelle.

#### **4.1.3.3.2 L'essai mis en place**

La méthodologie suivie pour observer l'impact des deux paramètres sur le produit a été de créer 3 recettes de fabrications, de soumettre des lots aux nouveaux paramétrages et de suivre les productions au travers de suivis galéniques.

##### **4.1.3.3.2.1 Création de trois recettes**

Les paramètres de granulation qui ont été évalués lors de cette seconde campagne ont donc été la pression de nébulisation ainsi que la température de l'air entrant dans le LAF. Trois recettes de granulation différentes ont été élaborées faisant varier ces deux paramètres de l'étape de pulvérisation.

- La recette appelée 9001 représentait les conditions d'une température d'entrée d'air à 45°C et d'une pression de nébulisation à 3 bars, ces paramètres étant ceux appliqués jusqu'alors.
- La recette 9002 était en tout point identique à la recette 9001 mis à part le paramètre de pression de nébulisation qui avait été abaissé à 2 bars.
- Enfin, la recette 9003, ne différait de la recette 9001 que du point de vue de la température d'entrée d'air dans le LAF qui avait été abaissée à 40°C au lieu de 45°C.

Ces recettes ont donc été élaborées de façon à être comparables deux à deux (Tableau 4).

| N° Recette                 | 9001 | 9002 | 9003 |
|----------------------------|------|------|------|
| Température d'entrée d'air | 45   | 45   | 40   |
| Pression de nébulisation   | 3    | 2    | 3    |

**Tableau 5 : Paramètres de température de l'air entrant et de pression de nébulisation appliqués en fonction de la recette appliquée**

Remarque : les paramètres de mélange et de séchage en LAF ont été identiques entre les trois recettes, ce qui signifie que seuls les paramètres de température et de pression en cours de mouillage aient varié. Les résultats obtenus sont donc comparables.

#### 4.1.3.3.2 Mise en place de l'essai

Il avait été décidé préalablement au lancement de la campagne que les trois premiers lots (0A011, 0A012 et 0A013) seraient granulés avec la recette 9001, les trois suivants (0A014, 0A015 et 0A016) avec la recette 9002 et enfin les deux derniers lots, à savoir les lots 0A017 et 01A018, seraient fabriqués avec la recette de fabrication 9003.

#### 4.1.3.3.3 Suivi galénique des lots

Le tableau 5 présente l'ensemble des résultats obtenus sur chacune des doses des 8 lots de la campagne en fonction de la recette appliquée.

| Numéro de lot        | 0A011 |      | 0A012 |      | 0A013 |      | 0A014 |      | 0A015 |      | 0A016 |      | 0A017 |      | 0A018 |      |
|----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|                      | 1     | 2    | 1     | 2    | 1     | 2    | 1     | 2    | 1     | 2    | 1     | 2    | 1     | 2    | 1     | 2    |
| Recette prévue       | 9001  | 9001 | 9001  | 9001 | 9001  | 9001 | 9002  | 9002 | 9002  | 9002 | 9002  | 9002 | 9003  | 9003 | 9003  | 9003 |
| Recette suivie       | 9001  | 9001 | 9001  | 9001 | 9001  | 9001 | 9002  | 9001 | 9001  | 9001 | 9003  | 9003 | 9003  | 9001 | 9003  | 9003 |
| HR                   | 3,79  | 3,1  | 3,95  | 3,92 | 3,79  | 3,93 | 4,29  | 3,88 | 3,7   | 3,76 | 3,64  | 4,14 | 3,92  | 4,18 | 3,79  | 3,2  |
| HR moyenne           | 3,445 |      | 3,935 |      | 3,86  |      | 4,085 |      | 3,73  |      | 3,89  |      | 4,05  |      | 3,495 |      |
| HR mélange           | 3,5   |      | 3,5   |      | 3,7   |      | 3,5   |      | 3,1   |      | 3,7   |      | 3,5   |      | 3,6   |      |
| <b>Granulométrie</b> |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |       |      |
| 1000 µm              | 1     |      | 1,22  |      | 2,7   |      | 2,01  |      | 1,5   |      | 1,1   |      | 1,3   |      | 1,41  |      |
| 500 µm               | 13,94 |      | 14,7  |      | 18    |      | 18,05 |      | 25,35 |      | 17,88 |      | 16,32 |      | 16,3  |      |
| 200 µm               | 33,27 |      | 30,94 |      | 27,6  |      | 29,09 |      | 37,09 |      | 30,81 |      | 29,43 |      | 27,77 |      |
| fond                 | 51,79 |      | 53,13 |      | 51,7  |      | 50,85 |      | 36,07 |      | 50,2  |      | 52,35 |      | 54,53 |      |
| HR finale mélange    | 3,52  |      | 3,54  |      | 3,68  |      | 3,52  |      | 3,14  |      | 3,74  |      | 3,49  |      | 3,58  |      |

**Tableau 6 : Suivi des humidités et des granulométries des lots de la campagne 2 en fonction de la recette de granulation utilisée.**

Comme convenu dans le protocole d'essai, les trois premiers lots de la campagne ont été effectués avec la recette 9001 et ce sans encombre.

En ce qui concerne le lot 0A014, Il avait été prévu que la fabrication se fasse avec la recette 9002. La première dose du lot a donc suivi cette recette mais l'apparition de problèmes de

mauvais écoulement du grain lors du calibrage et d'un phénomène de massage (prise en masse, agglomération du grain) lors de la pulvérisation nous ont fait écarter cette recette pour la suite des essais.

La seconde dose du lot 1A014 ainsi que le lot 1A015 ont donc été réalisés avec la recette 9001 avec laquelle aucun de ces deux problèmes n'était apparu.

Etant donné l'échec rencontré avec la recette 9002, il a été décidé de poursuivre sur le lot 16 avec la recette 9003. L'intégralité de ce lot, du lot 18 ainsi que la première dose du lot 1A017 ont donc été produites avec cette recette. Les opérateurs ont rencontré des difficultés lors de la production du lot 0A018 : les paramètres de la recette 9003 semblent alors avoir été à l'origine d'un phénomène de prise en masse du grain.

Selon les dires des opérateurs, le massage (= phénomène de prise masse et d'agglomération des grains) s'est vu amplifié avec la recette 9003 par rapport à la recette 9002.

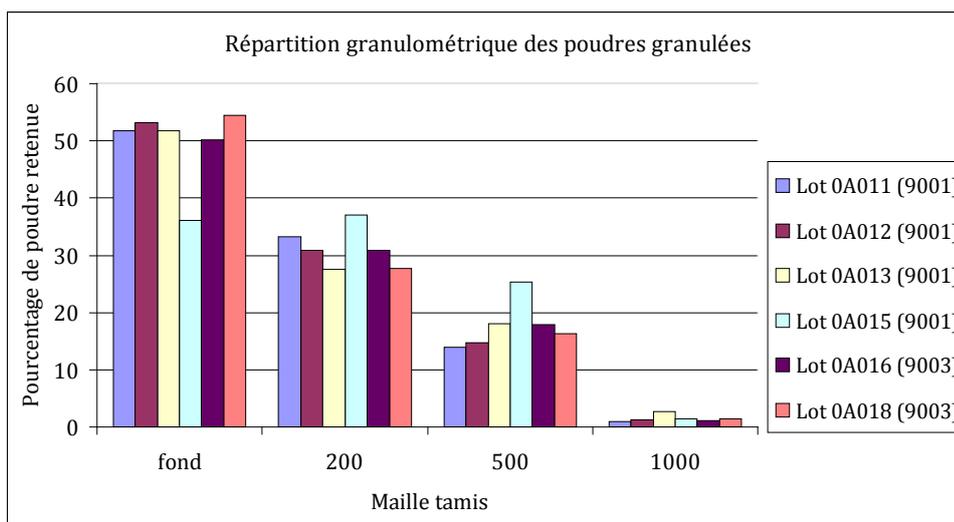
Remarque : la dose 2 du lot 0A017 a été produite avec la recette 9001 mais à posteriori, il est difficile d'expliquer ce choix de changement de recette.

#### **4.1.3.3.2.4 Résultats**

Des prélèvements représentatifs du grain de chaque essai ont été faits puis soumis aux tests de répartition granulométrique et de mesure de l'humidité résiduelle. Ces deux tests, couramment utilisés en production, permettent de conclure sur les conditions de granulation les plus favorables.

##### **4.1.3.3.2.4.1 Comparaison de la répartition granulométrique des poudres en fonction de la recette**

Cette comparaison n'est possible qu'entre les recettes 9001 (lots 11, 12, 13 et 15) et 9003 (lots 16 et 18) étant donné que les autres lots résultent d'un mélange de deux doses issues de recettes différentes.



**Figure 32 : Répartitions granulométriques en fonction de la recette de granulation utilisée**

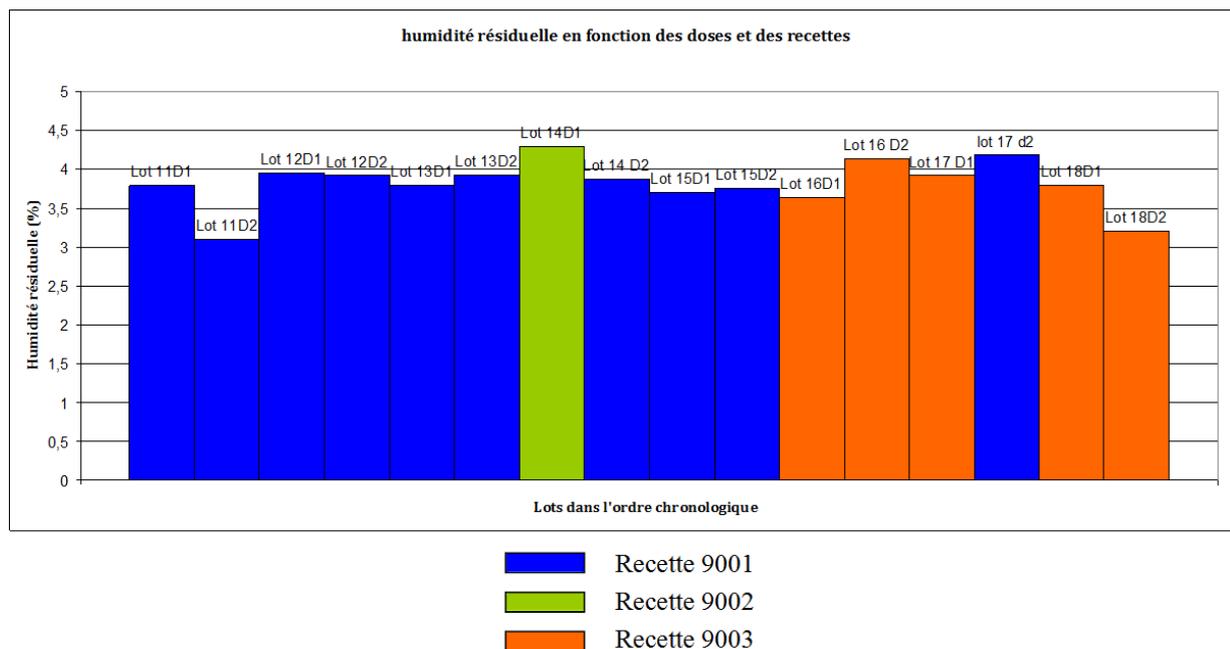
Cet histogramme ne montre pas de différence significative de répartition granulométrique de la poudre en fonction de la recette utilisée.

Le lot 15 présente une granulométrie différente de celle des autres lots produits avec la même recette (9001). Cela est difficile à expliquer étant donné que les essais se sont déroulés dans les mêmes conditions.

La recette 9001 n'ayant posé aucun problème lors de la fabrication, elle sera préférée à la recette 9003 responsable, rappelons le, de massage.

#### 4.1.3.3.2.4.2 Comparaison des taux d'Humidités Résiduelles des doses en fonction de la recette utilisée

Les résultats d'HR ont été comparés pour les différents lots produits avec les recettes 9001, 9002 et 9003 (Figure 33).



**Figure 33 : Graphique des humidités résiduelles mesurées pour les lots de la campagne 2 en fonction de la recette utilisée**

Les résultats présentés ci-dessus ne mettent pas en évidence d'influence de la pression de nébulisation et de la température d'entrée d'air sur l'humidité de la poudre. Il est à noter que les mesures d'humidité résiduelle ont été faites sur le grain fini (avec d'éventuelles reprises de type remouillages ou séchages jusqu'à obtention d'une HR conforme aux spécifications).

Le phénomène de massage qui s'est produit lors de la production des lots utilisant les recettes 9002 et 9003 montre néanmoins l'impact de ces deux paramètres sur l'HR. Ces dernières recettes seront donc écartées pour les prochains lots à produire.

On peut supposer que la recette 9003 présentait une diminution de la température d'entrée d'air trop importante responsable de la prise en masse observée. De même, la diminution de la pression de nébulisation à 2 bars proposée dans la recette 9002 aurait provoqué une augmentation de la taille des gouttelettes telle que les doses de grain ont pris en masse.

Avec la recette 9001, les résultats obtenus se sont montrés satisfaisants. Les paramètres de température d'entrée d'air à 45°C et de pression de nébulisation à 3 bars seront donc conservés par la suite.

#### **4.1.3.4 Optimisation de l'étape de granulation par essai de modification du delta P**

Le lot 1A014, appartenant à la campagne 7, a été le support d'un essai de modification du delta P. Cet essai visait à évaluer l'impact du paramètre sur l'HR du grain en fin de granulation.

##### **4.1.3.4.1 La problématique**

Lors d'études antérieures, l'hypothèse d'un lien de causalité entre l'humidité résiduelle du grain et la fréquence de clivage des comprimés avait été émise. La mesure et la surveillance de ce paramètre sont donc devenues nécessaires pour tenter d'améliorer le procédé de fabrication du Maxilase®.

En fin de cycle, le granulateur LAF passe automatiquement sur une étape de séchage du grain induisant une diminution de son humidité résiduelle. Ce séchage trop important des grains de Maxilase® oblige les opérationnels à remouiller la poudre par une ou plusieurs sorties complémentaires de liquide de pulvérisation. Ils sont parfois obligés de remouiller jusqu'à 3 fois le grain pour obtenir une humidité satisfaisante ! Ces opérations additionnelles manuelles nuisent à la reproductibilité du process et prennent du temps à mettre en place. L'objectif des optimisations serait donc d'obtenir un taux d'humidité résiduel satisfaisant sans recourir à aucun remouillage du grain.

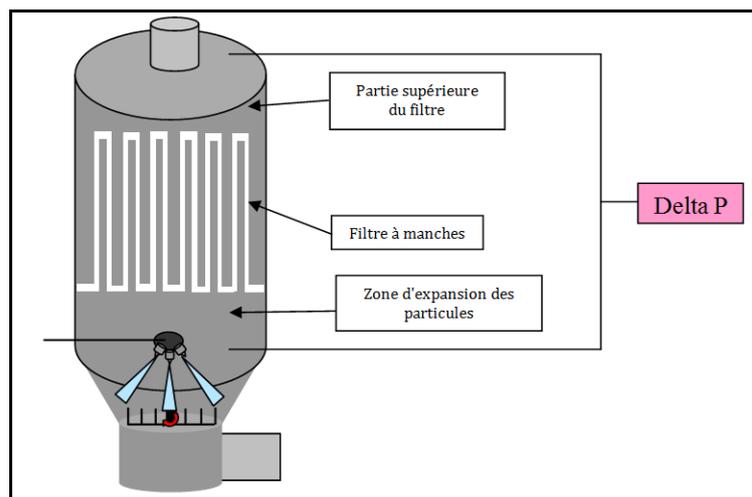
La mesure de l'humidité est effectuée avec une thermobalance, aussi appelée dessiccateur, sur laquelle sont placés 10 grammes de produit. Les spécifications pour le grain de Maxilase® sont les suivantes :

- $\approx 4\%$  → valeur cible
- $> 4.2\%$  → séchage
- $< 3.5$  → remouillage

Le procédé utilisé pour l'essai qui suit à été en tout point identique au process habituellement utilisé pour la granulation de Maxilase® à la différence près d'une modification du delta P faite sur le lot 14.

##### **4.1.3.4.2 L'hypothèse**

Le Delta P représente la différence de pression entre l'intérieur du LAF et la partie supérieure au filtre (figure 34). Sa valeur est liée au nombre de secousses que l'on impose au filtre.



**Figure 34 : Représentation du delta P mesuré dans un LAF**

Lors d'une diminution du nombre de secousses du filtre (via une augmentation du Delta P), l'encrassement étant plus important, la résistance du filtre au passage de l'air augmenterait et le séchage serait diminué.

#### **4.1.3.4.3 L'essai mis en place**

L'essai de modification du Delta P a été réalisé sur la campagne 7 et plus précisément sur le lot 1A014.

Nous sommes passés sur ce lot d'un delta P de 15 à un delta P de 25 afin de vérifier l'hypothèse émise qui se traduirait par une diminution du nombre de remouillages.

Remarque :

- le delta P est toujours couplé à un temps.
- Un secouage automatique des filtres à manches est effectué toutes les 300 secondes afin de désencrasser les filtres. Lorsque la mesure du delta P l'exige, un secouage se fait automatiquement, avant les 300 secondes.

Une fois les étapes de mélange et de pulvérisation finies, l'opérateur passe la phase de séchage initialement prévue dans le cycle. Cette étape faisant baisser l'humidité du grain est évitée dans le but de diminuer les remouillages.

Lorsque la pulvérisation terminée et l'interruption du cycle automatique faite, les opérateurs effectuent un prélèvement représentatif de la dose dans la cuve à matière (environ 10 g) et lancent une mesure de l'humidité résiduelle sur thermobalance.

En fonction du résultat obtenu, et comme indiqué précédemment, des ajustements sont fait via séchage ou remouillage de la poudre.

#### 4.1.3.4.4 Les résultats

Pour interpréter l'influence de la modification du delta P sur le nombre de remouillages, nous comparerons les lots 13, 14 et 15, puisque seuls ces 3 lots de la campagne ont été produits dans des conditions identiques et en particulier sur le même appareillage (installation LAF N°3).

| Numéro de Lot | Dose | Delta P | Nombre de remouillage |
|---------------|------|---------|-----------------------|
| 0A013         | 1    | 15      | 1                     |
|               | 2    | 15      | 2                     |
| 0A014         | 1    | 25      | 2                     |
|               | 2    | 25      | 2                     |
| 0A015         | 1    | 15      | 4                     |
|               | 2    | 15      | 1                     |

**Tableau 7 : Suivi du nombre de remouillages effectué en fonction du delta P paramétré sur le LAF**

Les résultats de l'essai réalisé semblent montrer que l'augmentation du delta P n'a pas d'influence significative sur le nombre de remouillages. En effet, le lot sur lequel nous avons modifié ce paramètre a nécessité plusieurs remouillages pour obtenir une humidité satisfaisante (4%).

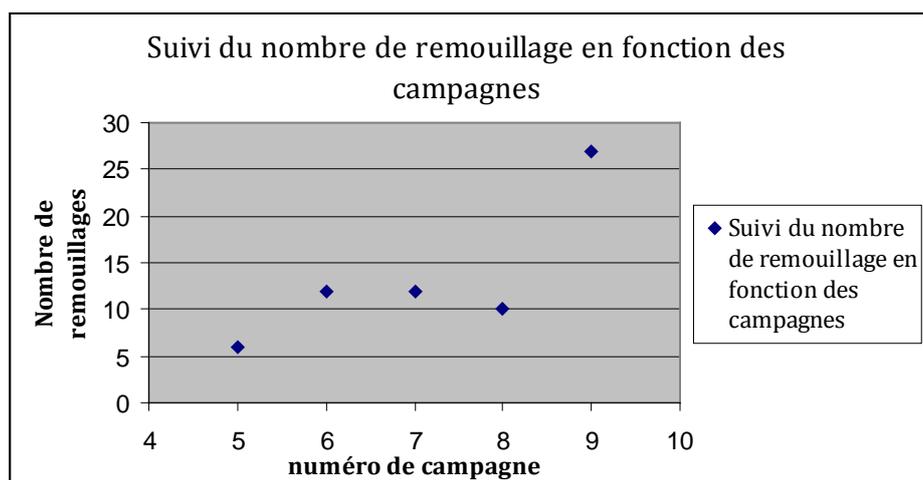
Du point de vue de la granulométrie, nous n'avons pu noter aucune différence entre les doses produites avec un delta P à 25 et celle produites avec un delta P à 15.

#### 4.1.3.5 Etude de l'influence de l'équipement de granulation sur le nombre de remouillages

Sur la campagne 9, nous avons pu mettre en évidence d'importants problèmes de fabrication survenant lors de l'étape de granulation. En effet, le nombre de remouillages a été extrêmement important, 27 remouillages effectués sur l'ensemble de la campagne (Tableau 12).

| Numéro de campagne     | 5 | 6  | 7  | 8  | 9  |
|------------------------|---|----|----|----|----|
| Nombre de remouillages | 6 | 12 | 12 | 10 | 27 |

**Tableau 8 : Suivi du nombre de remouillages totaux sur les différentes campagnes**



**Figure 35 : Evolution du nombre de remouillages au fil des campagnes.**

Il ne s'agit ici pas réellement d'une optimisation du procédé de granulation mais plutôt de la gestion d'une anomalie (trouble shooting) révélée lors d'une campagne de production de Maxilase®.

Rappelons que les remouillages sont effectués lorsque l'humidité du grain en fin de granulation est inférieure à 3,80.

Une enquête visant à déterminer la ou les causes éventuelles de cette augmentation du nombre de remouillages en fin de granulation a été menée.

Plusieurs pistes ont alors été approfondies suivant le diagramme en arête de poisson de causes et effets (Figure 36). Cet outil graphique, développé par Kaoru Hishikawa dans les années 1940 et souvent utilisé dans la gestion de la qualité, a ici été le support de la recherche des causes d'un problème existant, à savoir la survenue d'un nombre important de remouillages. La méthode est basée sur la recherche des causes liées à l'effet selon 5 axes, les 5 M, qui représentent Main d'œuvre, Méthode, Matière, Matériel, Milieu

Le diagramme d'Hishikawa permet donc d'identifier les causes d'un problème et de les classer par famille pour déterminer les raisons de l'anomalie étudiée. Il établit un état des lieux des connaissances pour un problème particulier et sert de support pour envisager des solutions [17].

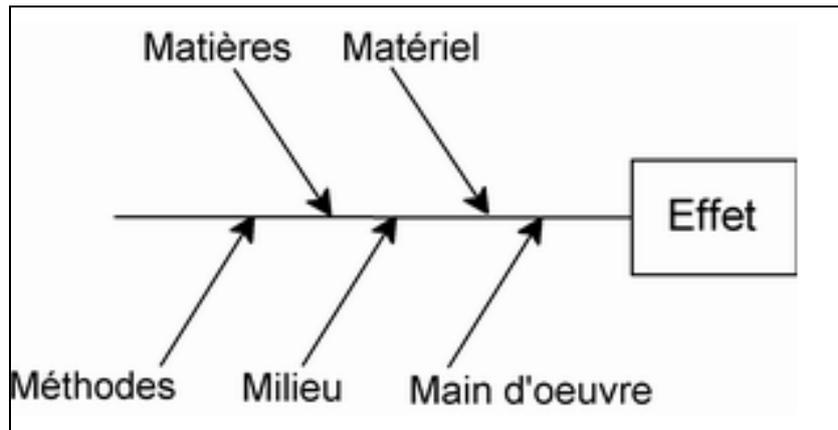


Figure 36 : Représentation graphique des 5M

#### 4.1.3.5.1 Matériel

##### 4.1.3.5.1.1 Etude de la batterie froide

Le LAF est muni d'une batterie froide qui a pour rôle la déshydratation de l'air via un phénomène de condensation de l'humidité. Cette batterie permet en partie de s'affranchir des conditions météorologiques.

##### 4.1.3.5.1.1.1 Etude de l'influence des conditions climatiques sur la granulation

La figure 40 représente le système de traitement d'air entrant dans le LAF.

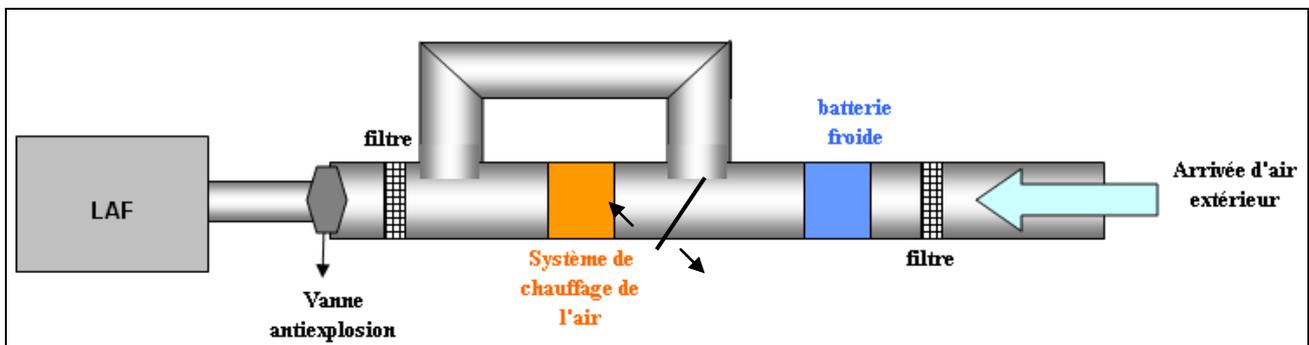


Figure 37 : Traitement de l'air entrant dans un LAF

Les batteries froides utilisées dans les équipements LAF satisfont aux exigences de l'industrie pharmaceutique et garantissent un taux d'humidité résiduelle de l'air inférieur à  $6\text{g/m}^3$ . En d'autres termes, lorsque l'humidité extérieure est élevée (un jour de pluie par exemple), nous pourrions retrouver dans le LAF une quantité d'eau maximum équivalente à  $6\text{g/m}^3$  (limite haute de déshydratation). Avec un débit d'air de fluidisation de  $5000\text{ m}^3/\text{heure}$  et pour une durée de granulation d'une heure et quart (durée moyenne pour une dose), 37 litres d'eau pourraient se retrouver dans la cuve du fait des conditions météorologiques.

Comparativement, un jour où l'air extérieur est nettement moins humide, on retrouvera une humidité moindre dans la cuve (avec une humidité d'environ 2 g /m<sup>3</sup>, on retrouverait 10 litres d'eau provenant de l'air extérieur).

La batterie froide pourrait donc être à l'origine d'importantes variations du point de vue de la déshydratation de l'air ambiant. Ces écarts de déshydratation pourraient justifier les disparités d'humidité de doses produites avec les mêmes matières premières et dans les mêmes conditions.

#### 4.1.3.5.1.1.2 L'essai proposé

Afin de vérifier l'hypothèse émise, à savoir que la déshydratation de l'air ambiant par la batterie froide dépendrait des conditions climatiques, il a été proposé de mettre en place, avant le filtre HEPA, une sonde mesurant le taux d'humidité de l'air entrant dans le LAF.

Cette localisation de la sonde avait été retenue du fait de son emplacement en amont de la vanne anti-explosion et du fait de la représentativité de la mesure faite au plus près du point d'entrée de l'air dans le LAF.

Ces résultats auraient été confrontés aux mesures d'humidités faites dans l'air ambiant et auraient permis de mettre en évidence une influence des conditions climatiques sur l'étape de granulation en LAF.

Nous supposons qu'une augmentation de l'humidité ambiante se répercuterait dans le LAF par une augmentation de l'HR de l'air entrant dans le LAF et donc par une augmentation de l'HR du grain.

Pour des raisons techniques et de sécurité, cet essai proposé par le service d'amélioration continue n'a malheureusement pas abouti. L'anomalie du nombre important de remouillages a donc été solutionnée autrement...

#### 4.1.3.5.1.1.3 Etude de la batterie froide

Devant le nombre très important de remouillages sur les premiers lots de la campagne, un essai de modification de la température de la batterie froide a été fait.

Les quatre premiers lots de la campagne ont été granulés avec la batterie froide à 1°C. Cette température étant très basse a provoqué une déshydratation importante de l'air par condensation de l'humidité de l'air extérieur. Ce sont en moyenne 3 remouillages qui ont été nécessaires pour chaque dose de grain (soit 24 remouillages pour les 4 lots).

Dans l'attente de la découverte de la raison cause des remouillages et devant les difficultés rencontrées par les opérateurs, un essai de modification de la température de la batterie froide a été proposé et mis en œuvre.

Souhaitant augmenter l'humidité du grain, pour les deux derniers lots de la campagne, il a été décidé de tenter d'augmenter la température de la batterie froide à 10°C. Cette modification a

induit une déshydratation moindre de l'air extérieur arrivant dans le LAF et nous avons donc pu observer une diminution significative du nombre de remouillages. En effet, seulement 3 remouillages ont été nécessaires pour l'ensemble des 4 dernières doses de la campagne.

#### 4.1.3.5.1.2 Etude du convertisseur

L'étude qui suit est basée sur l'analyse de courbes issues de cycles de granulation standards et de cycles atypiques comme observés lors de la campagne 9 de Maxilase®. Ces courbes permettent de suivre l'évolution de certains paramètres du LAF tout au long du cycle de granulation. A titre d'exemple, sur le graphe qui suit (Figure 34), nous pouvons visualiser :

- en bleu : l'évolution de la température de l'air entrant dans le LAF
- en vert : l'évolution de la température de l'air sortant du LAF.

Nous remarquons d'ailleurs que lors du préchauffage et de la granulation la température de l'air sortant du LAF est inférieure à la température de l'air entrant.

Le cas contraire existe lors du refroidissement du produit : la température du grain rend alors la température de l'air sortant supérieure à celle de l'air entrant.

- en orange : l'évolution du débit d'air entrant dans le LAF. Ce paramètre permet de dénombrer le nombre de secouage auquel a été soumis le filtre à manches au cours du cycle de granulation puisque l'arrivée d'air est ponctuellement arrêtée lors des secouages.

Nous avons étudié plusieurs courbes issues de lots précédents puis avons choisi un tracé type, représentatif d'une opération de granulation classique de Maxilase®. La Figure 37 représente cette courbe de référence.

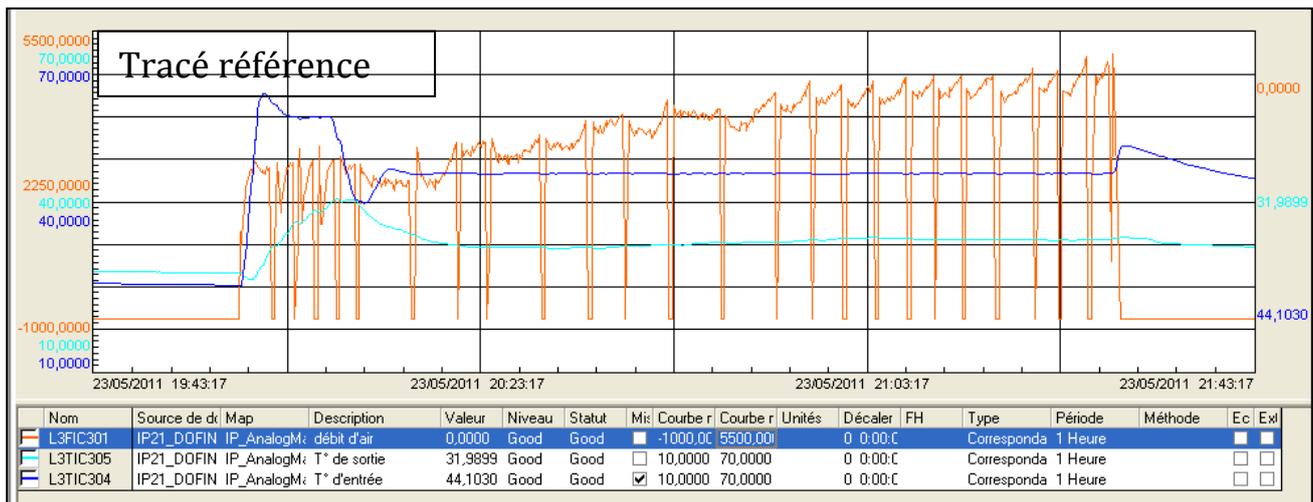
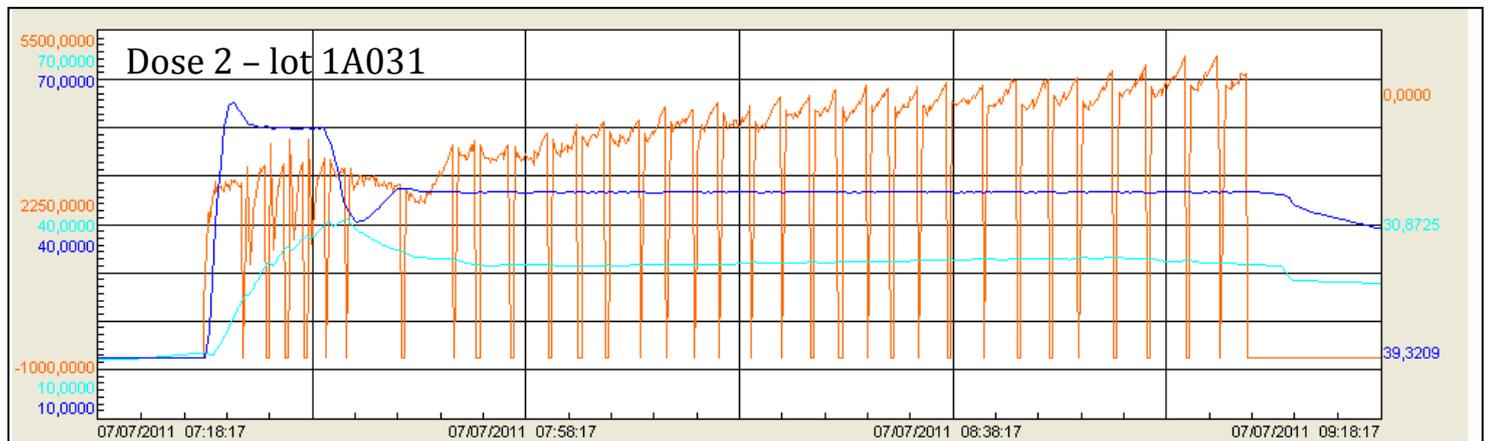


Figure 38 : Extraction informatique du tracé de suivi de la granulation en LAF du lot 1A018 de Maxilase® dose 2

Comme l'indique ce tracé type (figure 37), 25 secouages des filtres (nombre de pics orange) sont généralement réalisés lors de la granulation d'une dose.

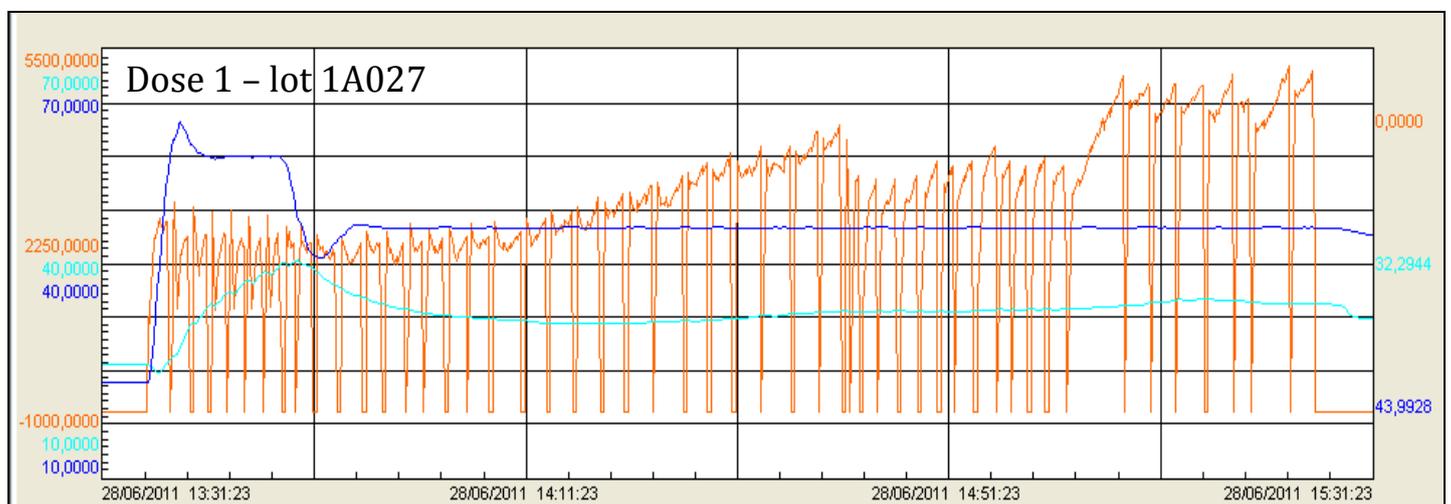
Après étude des courbes issues de la granulation des lots de la campagne 9 et après comparaison avec les courbes issues des campagnes précédentes ; nous avons mis en évidence une nette différence de comportement du LAF.

Pour la campagne 9, et comme en témoigne le tracé qui suit (figure 38), le nombre de secouages des filtres à manches du LAF a été nettement supérieur.



**Figure 39 : Suivi de la granulation en LAF de la dose 2 du lot 1A031 de Maxilase®**

Sur le tracé de la dose 2 du lot 1A031 (figure 38), on peut dénombrer 34 cycles de secouage des filtres. Pour la dose 1 du lot 1A027 (figure 39), ce sont 51 secouages qui ont été effectués pendant un même laps de temps.



**Figure 40 : Suivi de la granulation en LAF de la dose 1 du lot 1A027 de Maxilase®**

L'augmentation très nette du nombre de secouage du filtre à manches est apparue comme une anomalie de production et a donc fait l'objet d'investigations.

#### 4.1.3.5.1.2.1 Identification de la cause de l'augmentation du nombre de secouages.

Le nombre de secouages des filtres à manches a été nettement plus important sur la campagne 9 que sur les campagnes précédentes or le temps entre deux cycles de secouage dépend de l'encrassement des filtres.

Dans le cas d'un encrassement minime, aucun secouage n'est induit. Un secouage se fait alors toutes les 300 secondes.

L'encrassement des filtres est évalué grâce à un convertisseur qui mesure la différence de pression de part et d'autre du filtre à manches (delta P). Ce convertisseur enregistre les données et transmet, quand le delta P est important, un ordre de secouage au système.

Nous avons découvert fortuitement, grâce à un technicien de maintenance, que le convertisseur de l'équipement LAF utilisé pour la granulation de la campagne 9, avait été changé et qu'aucun réglage du nouvel équipement n'avait été effectué. Il s'est alors avéré probable que les différences de réglage entre l'ancien et le nouvel équipement puissent avoir une incidence sur les cycles de granulation.

#### 4.1.3.5.1.2.2 Action mise en place

Sur le modèle de convertisseur dont nous parlons, il existe notamment un module de réglage du lissage que les techniciens de maintenance avaient omis de paramétrer. Ainsi, le signal transmis (delta P) n'était pas lissé et le convertisseur donnait un ordre de secouage à chaque valeur élevée. En effet, lorsqu'il y a un lissage, le convertisseur fait une moyenne des dernières valeurs enregistrées sur un laps de temps et si la valeur moyenne est élevée, un secouage des filtres se déclenche.

La maintenance a donc réglé le convertisseur afin de rendre le lissage efficace permettant ainsi d'éviter les secouages intempestifs.

#### 4.1.3.5.1.2.3 Résultat

Lors de la campagne 10, nous avons observé un retour à la normale avec des tracés de granulation très similaires à la courbe de référence.

#### **4.1.3.5.2 Main d'œuvre**

Après recherche d'informations auprès des opérateurs et dans les dossiers des lots de la campagne 9, aucun problème lié à la main d'œuvre n'a été soulevé.

#### **4.1.3.5.3 Méthode**

Les méthodes utilisées pour l'étape de granulation de Maxilase® ont été rigoureusement identiques entre les lots de la campagne 9 et ceux des campagnes précédentes. La possibilité d'une erreur de méthode est donc à écarter.

#### **4.1.3.5.4 Matière**

Une analyse comparative de deux lots de lactoglobuline majoritaires dans cette campagne a été faite. Les résultats des mesures d'humidité résiduelle n'ont pas montré de différence significative entre les données fournisseurs (mentionnées sur les certificats d'analyses) et les données du laboratoire de contrôle de Sanofi. Une relation entre la qualité de la matière première et le nombre de remouillages nécessaires à l'obtention d'une HR conforme aux normes a donc été éloignée.

#### **4.1.3.5.5 Milieu**

Les lots de cette campagne ont été granulés dans un équipement couramment utilisé pour Maxilase®. Par exemple, toute la campagne 8 avait été réalisée sur le même LAF.

#### **4.1.3.5.6 Conclusion**

L'anomalie décelée sur la neuvième campagne de production a permis de mettre en évidence les impacts du matériel et de l'environnement (conditions climatiques) sur la granulation en LAF.

L'origine de l'augmentation du nombre de remouillages a été identifiée comme étant un mauvais réglage du convertisseur étant donné que le problème s'est solutionné par le réglage du lissage. Les filtres n'étant jamais réellement encrassés, le brassage du grain par l'air chaud a été supérieur à la normale provoquant un assèchement du grain.

#### **4.1.3.6 Etude de l'influence des remouillages sur l'humidité résiduelle du grain**

L'humidité résiduelle est systématiquement mesurée en fin de cycle de granulation avec une balance thermique. Lorsqu'elle est inférieure aux spécifications (4 % pour Maxilase®), un/des remouillage(s) du grain est/sont effectué(s).

Les tableaux 9, 10 et 11 sont des suivis des HR ainsi que des remouillages effectués respectivement sur les lots des campagnes 7, 8 et 9.

| Numéro de campagne               | Campagne 7 |      |      |       |      |      |      |       |      |      |      |      |
|----------------------------------|------------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|------|------|
| Numéro de lot                    | 1A013      |      |      | 1A014 |      |      |      | 1A015 |      |      |      |      |
| Numéro de dose                   | 1          | 2    | 2    | 1     | 1    | 2    | 2    | 1     | 1    | 1    | 1    | 2    |
| HR avant remouillage             | 3,41       | 3,34 | 3,72 | 2,81  | 3,55 | 3,65 | 3,76 | 3,54  | 2,7  | 3,26 | 3,76 | 3,77 |
| numéro de remouillage            | 1          | 1    | 2    | 1     | 2    | 1    | 2    | 1     | 2    | 3    | 4    | 1    |
| Volume de liquide de remouillage | 6          | 6    | 6    | 6     | 6    | 6    | 6    | 6     | 6    | 6    | 6    | 6    |
| HR après remouillage             | 3,78       | 3,72 | 4,02 | 3,55  | 3,92 | 3,76 | 3,93 | 2,7   | 3,26 | 3,76 | 3,96 | 3,83 |
| DELTA HR                         | 0,37       | 0,38 | 0,3  | 0,74  | 0,37 | 0,11 | 0,17 | -0,84 | 0,56 | 0,5  | 0,2  | 0,06 |

**Tableau 9 : Suivi des Humidités Résiduelles et des remouillages des lots de la campagne 7**

| Numéro de campagne               | Campagne 8 |       |      |       |      |       |       |      |       |      |
|----------------------------------|------------|-------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|------|
| Numéro de lot                    | 1A020      | 1A021 |      | 1A022 |      | 1A023 | 1A024 |      | 1A025 |      |
| Numéro de dose                   | 2          | 1     | 2    | 1     | 2    | 2     | 1     | 2    | 1     | 2    |
| HR avant remouillage             | 3,52       | 3,28  | 3,57 | 3,46  | 3,52 | 3,68  | 3,42  | 3,58 | 3,43  | 3,55 |
| numéro de remouillage            | 1          | 1     | 1    | 1     | 1    | 1     | 1     | 1    | 1     | 1    |
| Volume de liquide de remouillage | 6          | 6     | 6    | 6     | 6    | 6     | 6     | 6    | 6     | 6    |
| HR après remouillage             | 3,9        | 3,88  | 4,25 | 3,96  | 3,91 | 4,32  | 3,84  | 4,1  | 4,06  | 3,98 |
| DELTA HR                         | 0,38       | 0,6   | 0,68 | 0,5   | 0,39 | 0,64  | 0,42  | 0,52 | 0,63  | 0,43 |

**Tableau 10 : Suivi des HR et des remouillages effectués sur les lots de la campagne 8**

| Numéro de campagne               | campagne 9 |      |      |       |       |      |      |      |      |       |      |       |      |      |       |       |      |       |
|----------------------------------|------------|------|------|-------|-------|------|------|------|------|-------|------|-------|------|------|-------|-------|------|-------|
| Numéro de lot                    | 1A026      |      |      | 1A028 |       |      |      |      |      | 1A029 |      |       |      |      |       | 1A030 |      | 1A031 |
| Numéro de dose                   | 1          | 1    | 2    | 1     | 1     | 1    | 2    | 2    | 2    | 1     | 1    | 1     | 1    | 2    | 2     | 1     | 2    | 2     |
| HR avant remouillage             | 2,85       | 3,26 | 3,3  | 3,07  | 3,42  | 3,19 | 2,96 | 3,59 | 3,6  | 2,76  | 3,24 | 3,28  | 3,24 | 3,16 | 3,53  | 3,31  | 3,19 | 3,63  |
| numéro de remouillage            | 1          | 2    | 1    | 1     | 2     | 3    | 1    | 2    | 3    | 1     | 2    | 3     | 4    | 1    | 2     | 1     | 1    | 1     |
| Volume de liquide de remouillage | 6          | 6    | 6    | 12    | 12    | 12   | 12   | 12   | 6    | 12    | 12   | 12    | 6    | 12   | 12    | 12    | 12   | 6     |
| HR après remouillage             | 3,26       | 3,79 | 3,47 | 3,42  | 3,19  | 4,93 | 3,59 | 3,6  | 3,92 | 3,24  | 3,28 | 3,24  | 3,53 | 3,53 | 3,5   | 3,83  | 3,93 | 4,06  |
| DELTA HR                         | 0,41       | 0,53 | 0,17 | 0,35  | -0,23 | 1,74 | 0,63 | 0,01 | 0,32 | 0,48  | 0,04 | -0,04 | 0,29 | 0,37 | -0,03 | 0,52  | 0,74 | 0,43  |

**Tableau 11 : Suivi des HR et des remouillages des lots de la campagne 9**

Une étude visant à monter l'influence du volume de liquide de remouillage sur l'HR du grain a été faite sur 40 remouillages. Sur ces 40 remouillages, 12 ont été fait avec 12 litres de solution tandis que les 28 autres ont été effectués avec 6 litres de solution. (Remarque : la composition des solutions était identique soit 25 % d'alcool et 75 % d'eau).

Les tableaux 9, 10 et 11 présentent les résultats obtenus aux tests d'humidités résiduelles en fonction des remouillages réalisés.

Lorsque l'on compare les gains moyens en humidité obtenus avec 6 et 12 litres de solution de mouillage, on trouve respectivement 0,37 % et 0,38 %.

Si on calcule les moyennes élaguées (pour chaque échantillon on supprime les deux valeurs les plus extrêmes), on trouve un gain en humidité de 0,34 % avec 6 litres de solution tandis qu'avec 12 litres, le gain n'est que de 0,22 %.

Cela montre qu'un remouillage avec 6 litres de solution est plus favorable qu'un remouillage avec 12 litres. Pour les campagnes ultérieures, dans l'hypothèse où des remouillages seraient nécessaires, ceux-ci seraient donc réalisés avec 6 litres de solution hydro- alcoolique.

## 4.2 La compression

### 4.2.1 Généralités

La compression peut se définir comme la densification d'une poudre ou d'un mélange de poudre suite à l'application d'une force sur un matériau pulvérulent. La figure 41 représente le phénomène de réarrangement particulaire à l'origine de la compression, c'est-à-dire de la mise en forme de poudres en comprimés.

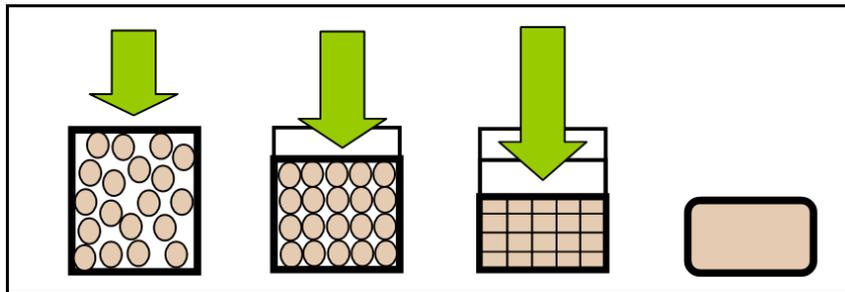


Figure 41 : Comportement des particules de poudres lors de la compression

La compression se fait sur une machine à comprimer rotative. Ce type d'équipement permet d'atteindre des rendements très intéressants pour l'industrie pharmaceutique (jusqu'à 300 000 comprimés/heure)

Les réglages possibles lors de cette étape de fabrication sont les suivants :

- les poinçons peuvent être changés d'un produit à un autre. Ils confèrent leurs formes aux comprimés (ronds, ovales, oblongs) et peuvent porter des inscriptions (comprimés gravés) ou encore une barre de sécabilité.
- la force de compression appliquée sur la poudre conditionne la dureté des comprimés.
- le volume et plus particulièrement la hauteur de la chambre de compression se traduit par une variation du poids des comprimés.
- enfin, la vitesse de rotation de la tourelle est proportionnelle à la productivité.

Au lancement de la production, certains contrôles sont nécessaires :

- le contrôle de désagrégation nécessite un déliteur muni d'un dispositif de 6 cuves, contenant chacune 1 comprimé. Le dispositif est mis en mouvement dans un bain de désagrégation et la désagrégation est dite effective lorsqu'il y a absence de noyau dur après un temps donné.
- le contrôle des caractéristiques des comprimés lors duquel l'opérateur doit s'assurer, sur un nombre de comprimé supérieur ou égal à celui d'un tour de tourelle, de la forme ronde des comprimés, de l'absence de gravure et de la coloration beige.

- le contrôle de friabilité se fait dans un friabilateur. Ce contrôle est effectué sur 50 comprimés et dure 4 minutes. L'effritement des comprimés doit être inférieur à 1% de la masse de l'échantillon testé.

En cours de production, les comprimés sont régulièrement soumis à des contrôles supplémentaires [20] tels que :

- le contrôle d'uniformité de masse réalisé toutes les heures avec une balance de précision sur 20 comprimés.
- le contrôle de dureté ou de résistance à la rupture réalisé chaque heure sur 5 comprimés. Le duromètre doit afficher des résultats compris entre 5 et 15 kp pour acceptation de la production.
- Le contrôle d'épaisseur est effectué toutes les 60 minutes de production à l'aide d'un micromètre. Les normes minimales et maximales pour l'acceptation de la production sont respectivement 4,30 mm et 4,70 mm.
- Le contrôle d'aspect. Lors de ce contrôle effectué sur un nombre de comprimés supérieur ou égal à celui issu d'un tour de tourelle, les opérateurs doivent s'assurer de l'absence de collage, clivage, grippage, ébréchages ou taches sur les comprimés.

Enfin, en sortie de compression, les comprimés subissent des étapes de dépoussiérage et de tri pondéral.

## **4.2.2 Etude de la compression de Maxilase®**

L'étape de compression, pouvant être impliquée dans l'apparition de défauts de fabrication et en particulier dans le phénomène de clivage, a fait l'objet d'un suivi. L'évolution de la masse et de l'épaisseur des comprimés en sortie de compression ont été étudiés.

### **4.2.2.1 Etude de l'évolution de la masse et de l'épaisseur des noyaux en sortie de compression**

Une étude de l'évolution de la masse et de l'épaisseur des comprimés avant pelliculage a été menée. Cette étude poursuivie sur 6 lots visait à une meilleure compréhension du comportement des comprimés nus de Maxilase® dans le temps.

#### **4.2.2.1.1 Principe**

40 comprimés nus de chaque lot ont été prélevés au hasard, 20 issus de la 1<sup>ère</sup> sortie et 20 issus de la 2<sup>ème</sup> sortie de la presse rotative. Aux 20 comprimés issus de chacune des 2 sorties, ont été attribués des numéros d'identification. Les comprimés ont ensuite été pesés et mesurés à T0 avant d'être stockés selon leur ordre d'identification.

Des mesures de masse et d'épaisseur ont été faites dans le temps afin d'observer les grandes tendances et d'analyser l'évolution des comprimés de Maxilase®. Tous les résultats ont été consignés informatiquement.

Il a été choisi de travailler sur les comprimés nus pour cet essai car une étude préliminaire avait montré qu'une fois enrobés, les comprimés n'étaient plus sujets de façon significative aux modifications de masse et d'épaisseur.

#### **4.2.2.1.2 Les mesures effectuées**

Les comprimés avaient été stockés dans une armoire (donc à l'abri de la lumière) dans un local à température ambiante. L'humidité de la pièce n'a pu être mesurée au cours de cet essai.

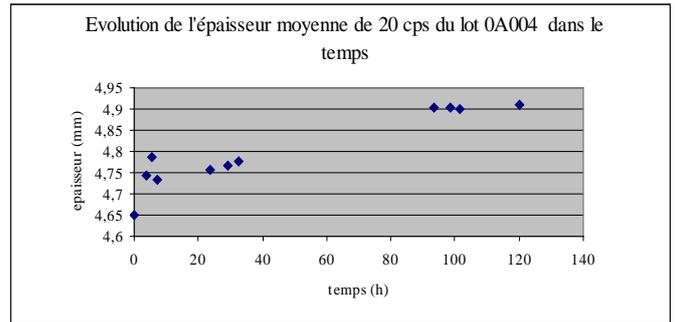
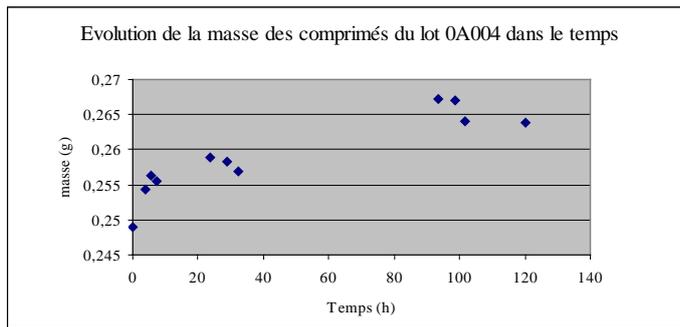
Les mesures de masses individuelles des comprimés ont été réalisées avec une balance de précision et l'épaisseur a quant à elle été mesurée avec un pied à coulisse. Les suivis galéniques des lots 0A004, 0A005, 0A006, 0A007, 0A009 et 0A010 utilisés pour cette étude sont présentés en annexe.

#### **4.2.2.1.3 Les résultats de cette étude**

Les graphiques qui suivent représentent l'évolution de la masse (à gauche) et de l'épaisseur des comprimés (à droite) en fonction du temps.

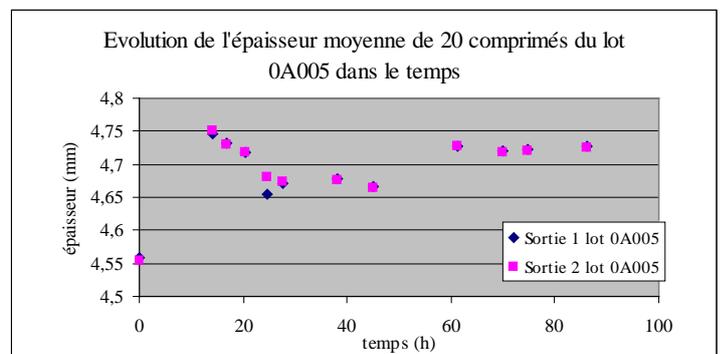
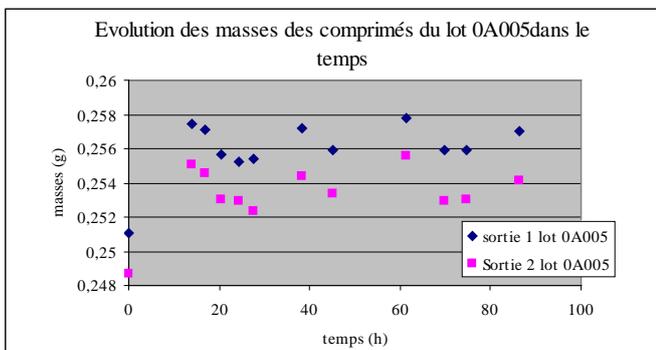
Le fait de suivre 6 lots permet de comparer les comportements de comprimés en sortie de compression.

## Lot 0A004



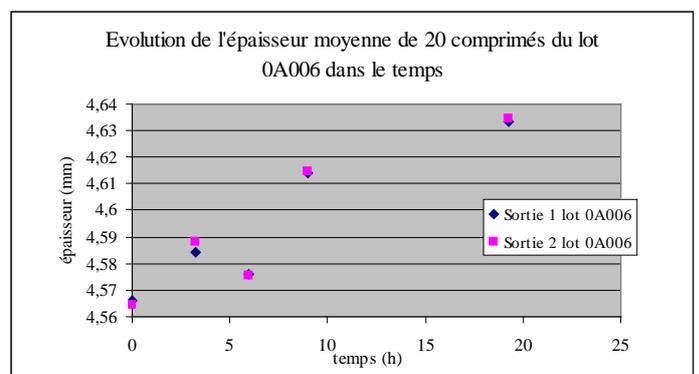
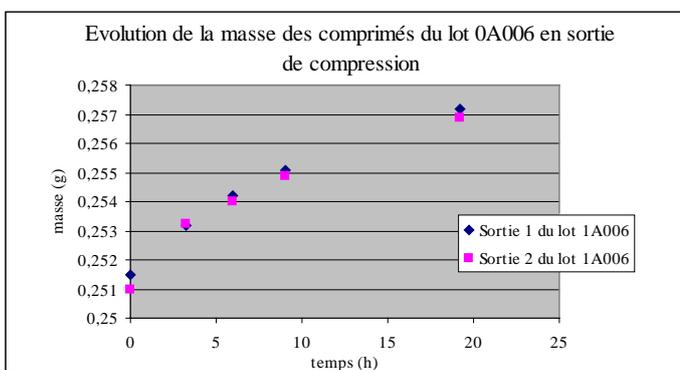
Nous pouvons observer que les comprimés du lot 0A004 ont tendance à prendre du poids et de l'épaisseur au cours du temps avant de se stabiliser. La variation de masse des comprimés atteint ici une hausse de 7.4% et la variation d'épaisseur 5.52%.

## Lot 0A005



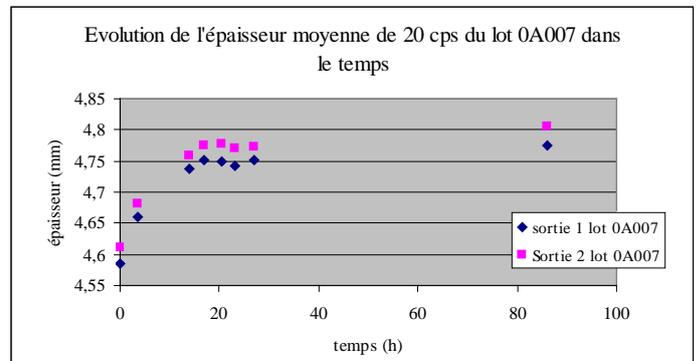
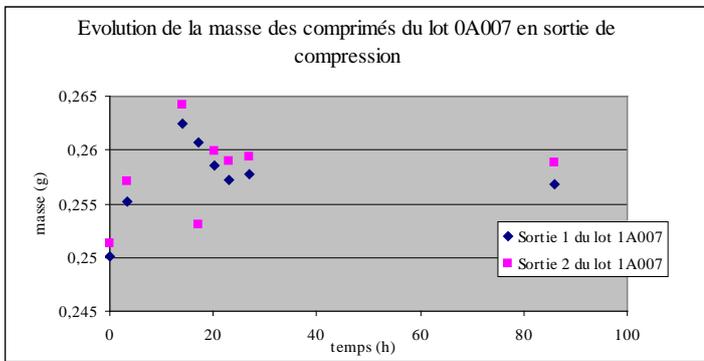
Sur ce lot, il est difficile d'interpréter les résultats car aucune tendance ne se dessine. Nous pouvons juste conclure à la non stabilité des noyaux au cours du temps du point de vue de leurs masses et de leurs épaisseurs. Les variations sont moins importantes que celles du lot précédent. En effet l'écart entre la masse la plus petite et la masse la plus grande représente 5% de la masse moyenne d'un comprimé et pour l'épaisseur, on remarque une variation voisine de 4%.

## Lot 0A006



Le lot 0A006 montre un accroissement très régulier de la masse et de l'épaisseur des noyaux prélevés. Ainsi on constate une prise en masse moyenne de 0.0058g (soit 2.3%) et une augmentation moyenne de l'épaisseur du noyau de 0.07 mm (soit 1.5%).

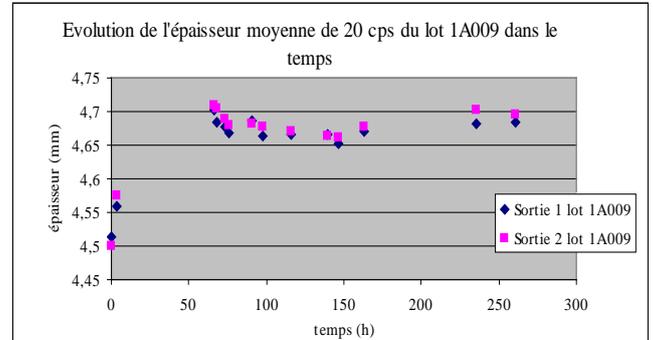
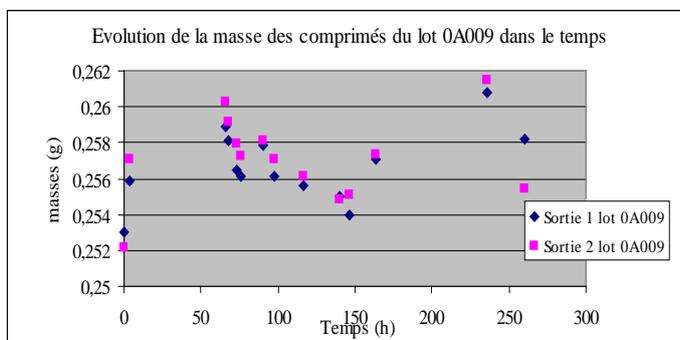
### Lot 0A007



Concernant l'évolution de la masse des comprimés, nous ne pouvons pas tirer de conclusions à partir des données collectées sur le lot 0A007 puisqu'aucune tendance n'apparaît. La variation de masse est en moyenne de 5% sur l'ensemble des comprimés. On remarque avec les données d'épaisseur collectées que les noyaux tendent à s'expandre (gain en taille d'environ 4.1%).

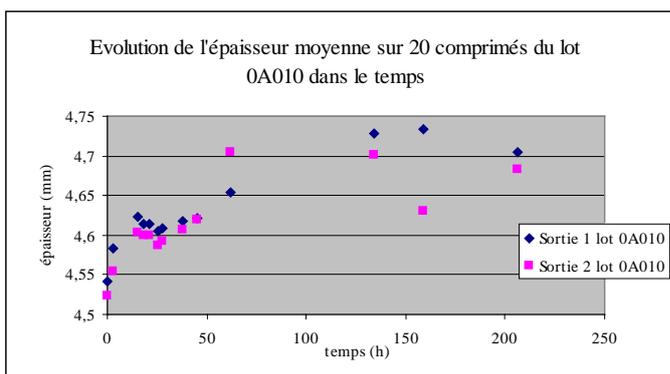
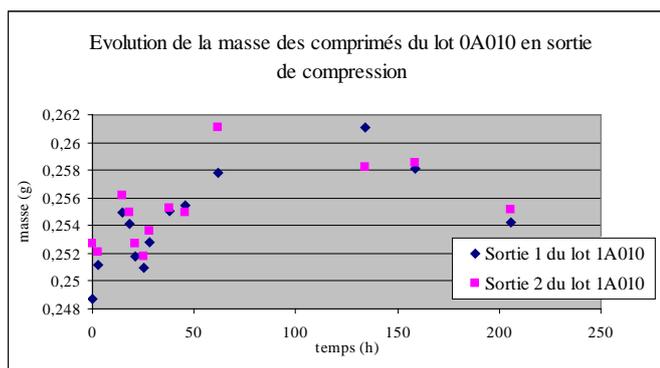
Remarque : le comportement des comprimés du lot 0A008 n'a pas été suivi.

### Lot 0A009



Les variations de masses constatées avoisinent les 3.5% mais ne montrent aucune cohérence, le poids des comprimés semble en effet fluctuer entre des prises et des pertes de poids. Du point de vue de l'épaisseur des comprimés, il semble qu'il y ait une réelle prise de taille au cours de 50 premières heures consécutives à la compression suivie d'une stabilisation (avec de petites variations néanmoins).

## Lot 0A010



Enfin, sur le dernier lot étudié, il semble y avoir une prise de poids des comprimés suivie d'une chute de la masse. Du point de vue de la variation d'épaisseur des comprimés on voit comme précédemment une augmentation de l'épaisseur d'environ 4.1% puis une zone plus stable.

### 4.2.2.1.4 Les explications proposées

Il apparaît nettement que les noyaux évoluent immédiatement en sortie de compression du point de vue des masses et épaisseurs car on constate une augmentation systématique de ces deux paramètres.

Cette évolution peut avoir différentes explications :

- le caractère hygroscopique du noyau. La tendance du comprimé à capter l'humidité présente dans l'environnement extérieur pourrait expliquer son gonflement et sa prise de poids. Cette caractéristique est facilement explicable pour le produit Maxilase® puisqu'il contient de la carmellose calcique qui est un excipient très hydrophile.
- l'expansion du comprimé suite à son éjection de la chambre de compression peut expliquer le gonflement du comprimé mais par contre, n'apporte pas de réponse au phénomène d'augmentation de la masse. Cette détente est le fait de la plasticité plus ou moins importante de la poudre.
- une augmentation de la température du grain lors de la compression pourrait être responsable d'une diminution de l'humidité du comprimé, lequel réabsorberait l'humidité de l'air ambiant pour retrouver son état d'équilibre.
- Les origines et les lots des matières premières peuvent aussi avoir une influence sur le comportement des comprimés. Etant données les différences observées entre les lots suivis, nous ne pouvons pas écarter cette hypothèse.

Les résultats de cette étude sont mitigés puisque hormis la constatation de l'expansion des comprimés en sortie de compression, nous n'avons pas pu conclure quant à leurs tendances d'évolution. La seule observation que nous puissions apporter est que les comprimés sont instables dans le temps du point de vue de leurs masses et de leurs épaisseurs.

#### 4.2.2.1.5 Recherche d'une éventuelle corrélation entre la prise de poids et le gain en épaisseur des comprimés

Avec les résultats obtenus précédemment et devant les difficultés rencontrées pour leurs interprétations, nous avons tenté de mettre en évidence une éventuelle relation entre la prise de poids des comprimés et leurs gains en épaisseur.

Nous avons émis l'hypothèse que l'augmentation de masse des comprimés s'accompagnait d'une augmentation de la taille et donc d'une augmentation d'épaisseur. Une relation liant la variation de la masse à celle de l'épaisseur a donc été cherchée avec les données recueillies sur les lots 1A005, 1A006, 1A007, 1A009 et 1A010.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

|                    | variation masse (%) | variation épaisseur (%) |
|--------------------|---------------------|-------------------------|
| lot 0A004          | 7,3925              | 5,525                   |
| lot 0A005 sortie 1 | 2,6683              | 4,1127                  |
| lot 0A005 sortie 2 | 2,7951              | 4,3368                  |
| lot 0A007 sortie 1 | 4,938               | 4,12                    |
| lot 0A007 sortie 2 | 5,15                | 4,2191                  |
| lot 0A006 sortie 1 | 2,2664              | 1,4783                  |
| lot 0A006 sortie 2 | 2,3307              | 1,5336                  |
| lot 0A010 sortie 1 | 4,9648              | 4,1937                  |
| lot 0A010 sortie 2 | 3,714               | 4,023                   |
| lot 0A009 sortie 1 | 3,0626              | 4,1768                  |
| lot 0A009 sortie 2 | 3,7081              | 4,6561                  |

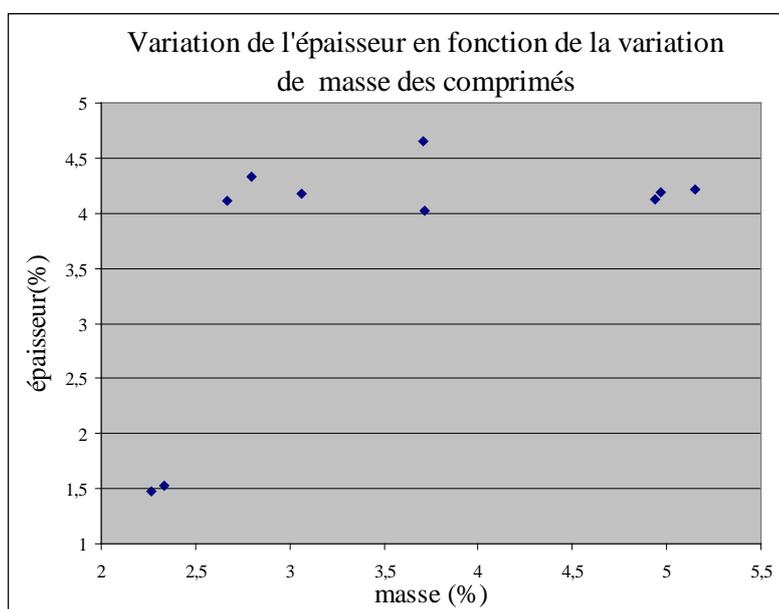


Figure 42 : Représentation graphique de la variation d'épaisseur en fonction de la variation de la masse

Tableau 12 : Suivi des variations de masses et d'épaisseurs des comprimés des lots 0A005, 0A006, 0A007, 0A009 et 0A010

Contrairement à nos attentes, il n'y a pas de corrélation nettement visible entre les évolutions de masses et d'épaisseurs des comprimés.

#### 4.2.2.1.6 Recherche d'une éventuelle corrélation entre l'humidité résiduelle du gain avant compression et la prise de poids des comprimés.

Nous avons de même tenté d'établir des relations :

- entre l'humidité résiduelle du grain avant compression et la prise de poids des comprimés
- entre l'humidité résiduelle du grain avant compression et la variation d'épaisseur mesurée sur les comprimés.

| LOT   | HR avant compression | variation de la masse (%) | variation épaisseur (%) |
|-------|----------------------|---------------------------|-------------------------|
| 0A004 | 3,52                 | 7,3925                    | 5,525                   |
| 0A007 | 3,12                 | 5,044                     | 4,16955                 |
| 0A006 | 3,6                  | 2,29855                   | 1,50595                 |
| 0A005 | 3,5                  | 2,7317                    | 4,22475                 |
| 0A009 | 3,7                  | 3,38535                   | 4,41645                 |
| 0A010 | 3,15                 | 4,3394                    | 4,10835                 |

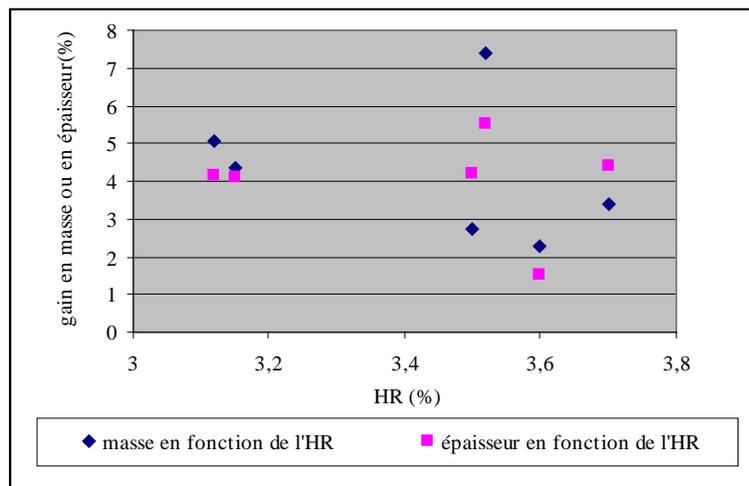


Tableau 13 : Suivi des variations de masse, d'épaisseur et d'HR sur les lots 0A004 0A005 0A006 0A007 0A009 et 0A010

Encore une fois, aucune corrélation n'a malheureusement pu être établie avec les données dont nous disposons (Tableau 13). Contrairement à nos suppositions, il semble donc que l'humidité résiduelle du grain (mesurée juste avant compression) n'influe pas sur le gonflement et la prise de poids des comprimés.

## 4.3 Le pelliculage

Le pelliculage est une opération pharmaceutique complexe utilisée pour masquer la couleur, le goût d'un comprimé ou encore pour en modifier le profil de libération. Après quelques généralités puis une description de l'équipement, le déroulement du cycle de pelliculage puis l'impact des différents paramètres seront abordés.

### 4.3.1 Généralités sur le pelliculage

En sortie de compression, les comprimés nus sont souvent recouverts d'une couche de vernis (mélange de substances diverses encore appelé solution de pelliculage) lors de l'étape du pelliculage. Les substances employées pour le pelliculage sont appliquées dans des conditions favorisant l'évaporation du solvant. Le terme « pelliculage » signifie que l'on recouvre le comprimé d'une fine pellicule de polymère.

#### 4.3.1.1 Description des équipements de pelliculage

L'étape de pelliculage se fait généralement dans un équipement de type turbine perforée (Figure 43). Le lit de comprimés y est mis en rotation et subit à la fois la pulvérisation de la solution d'enrobage et le séchage des comprimés par un système d'extraction.

Suite à une étape de préchauffage du système, la rampe de pulvérisation sur laquelle sont fixées les buses, est introduite dans la turbine pour débiter le pelliculage.

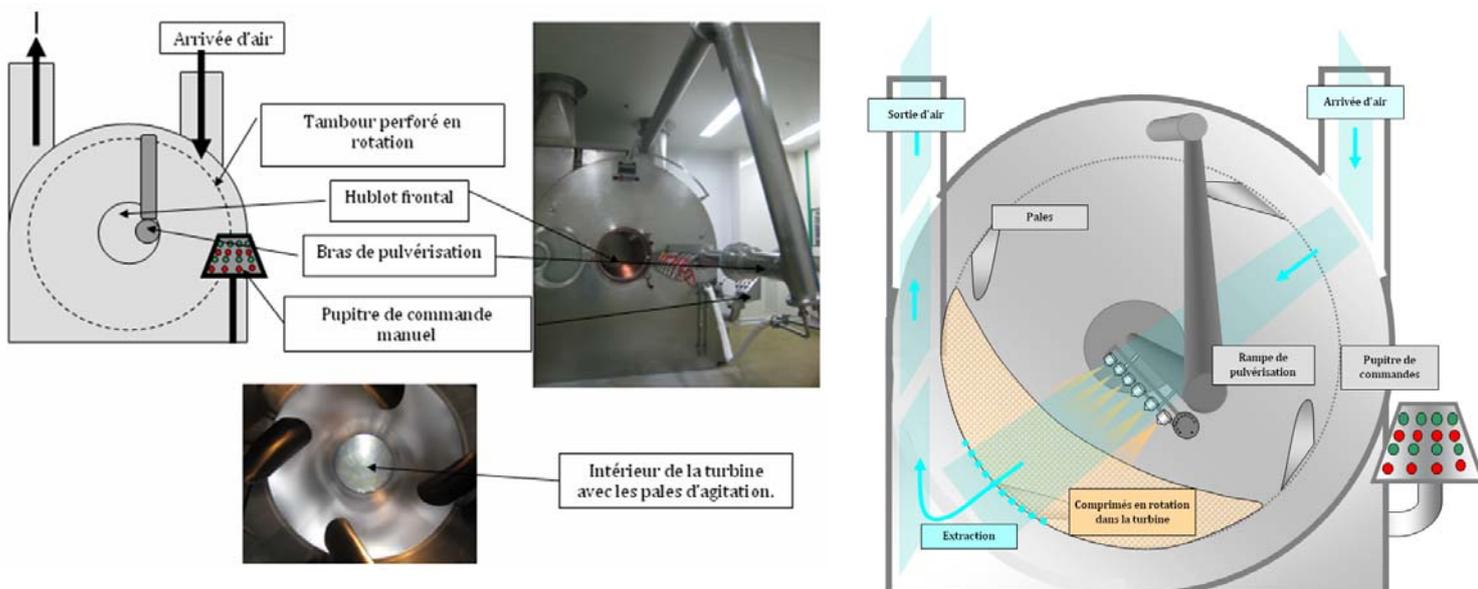


Figure 43 : Photographies et schématisation de la configuration d'une turbine de pelliculage.

Le solvant de la solution d'enrobage doit être évaporé continuellement pour ne laisser qu'un fin film sur le comprimé (si jamais ce solvant venait à rester trop longtemps en contact avec les

comprimés, ceux ci pourraient commencer à se déliter et coller entre eux). Cela justifie l'importance des paramètres d'entrée d'air, de sortie d'air (figure 43), de température, de vitesse de rotation, de pulvérisation... Des réglages précis et adaptés à chaque spécialité sont donc nécessaires.

#### 4.3.1.2 Déroulement général d'un cycle de pelliculage

Un cycle de pelliculage comprend les huit étapes que voici énumérées dans l'ordre chronologique :

- une étape de préparation de la solution de pelliculage dans une cuve adaptée,
- une étape de chargement des comprimés à pelliculer,
- une phase de préchauffage-recyclage au cours de laquelle la température des noyaux est progressivement augmentée,
- une phase de pelliculage durant laquelle la solution préalablement préparée est pulvérisée sur le lit de noyaux,
- une phase de séchage,
- une phase de refroidissement,
- une phase de déchargement du tambour perforé,
- et enfin une phase de nettoyage des équipements et de l'atelier.

Certaines de ces étapes du procédé de pelliculage sont visibles sur la figure 44.



**Figure 44 : Photographies des étapes de chargement, de réglage, de préchauffage, de pelliculage et de déchargement d'une turbine de pelliculage**

Trouver un bon compromis entre le brassage des comprimés, la pulvérisation et le séchage est primordial pour le succès de cette étape de fabrication.

### **4.3.1.3 Paramètres de fabrication**

De nombreux paramètres interviennent lors de l'opération de pelliculage. Outre les paramètres technologiques de la machine, une combinaison de paramètres de process doit être mise au point pour chaque produit et sera reproduite à l'identique pour chaque lot. Ces paramètres procédés sont étroitement liés au produit à pelliculer puisqu'ils dépendent de la quantité de solution à pulvériser, de la formule de la solution et de la forme des noyaux.

#### **4.3.1.3.1 Les paramètres technologiques de la machine**

Les paramètres technologiques de la turbine sont ses caractéristiques propres telles que la taille de la machine (charge optimum par rapport au volume des noyaux), sa forme et ses perforations.

#### **4.3.1.3.2 Les paramètres procédé**

Les « paramètres procédé » représentent l'ensemble des paramètres qui ont fait l'objet de réglages précis et d'une validation. Ils sont propres à chaque spécialité pharmaceutique et leur objectif est d'éviter les problèmes de surmouillage et de spray-drying.

Le surmouillage correspond au dépôt d'une quantité trop importante de vernis sur le comprimé en une passe. Ce phénomène est particulièrement fréquent dans le cas de pelliculage avec des solutions de nature aqueuses car l'évaporation de l'eau demande plus d'énergie que l'évaporation d'un solvant organique. Il entraîne l'adhésion de la solution aux parois du tambour, aux pales, le collage des comprimés entre eux et l'arrachage du film sur des petites surfaces.

Pour éviter ce phénomène, le débit de pulvérisation doit être baissé ou la température d'entrée doit être augmentée.

*A contrario*, le spray-drying est le phénomène par lequel le débit de solution, la pression de nébulisation, la distance buse-noyaux et l'éclatement de l'air d'atomisation ne permettent pas le dépôt de vernis sur les comprimés. Le solvant de la solution étant alors immédiatement évaporé, la poudre sèche résultante passe au travers du lit de comprimés sans y adhérer, puis est évacuée par le système d'extraction.

##### **4.3.1.3.2.1 Delta P**

Le Delta P représente le différentiel de pression entre l'air entrant et l'air sortant de la turbine. Lorsque la quantité d'air sortant est supérieure à celle entrante, ce paramètre est positif et contribue à la bonne extraction du solvant puisque l'air chargé en humidité est chassé par l'extraction.

#### **4.3.1.3.2.2 Température d'air entrant**

La température de l'air entrant dans la turbine est réglée par un système de batterie froide et chaude. L'air est généralement chauffé pour faciliter l'extraction des solvants.

#### **4.3.1.3.2.3 Température de l'air sortant**

La température de l'air sortant de la turbine est un paramètre suivi en temps réel auquel on assimile la température des noyaux.

#### **4.3.1.3.2.4 Débit d'air**

Le volume d'air entrant par unité de temps dans la turbine influe bien évidemment sur le delta P, mais influence aussi directement la capacité d'extraction du solvant. En effet, plus la quantité d'air chaud mise en contact avec les comprimés est importante, plus l'extraction du solvant est facilitée et rapide.

#### **4.3.1.3.2.5 Vitesse de rotation de la turbine**

Le paramètre de vitesse de rotation de la turbine représente, comme son nom l'indique, le nombre de révolutions complètes du tambour perforé par unité de temps (ce paramètre est généralement exprimé en nombre de tours par minute). La qualité du pelliculage dépend de ce paramètre. Il est effectivement aisé de comprendre que dans le cas où la turbine tourne lentement, les comprimés, alors peu mobiles, sont sujets au surmouillage. Inversement, lorsque la turbine tourne trop vite, le dépôt de vernis est moins rapide. Dans ce second cas, il faut veiller à ce que les comprimés ne soient pas soumis à un stress trop important risquant de provoquer la rupture des comprimés.

#### **4.3.1.3.2.6 Débit de pulvérisation de la solution**

La quantité de solution pulvérisée par unité de temps sur les comprimés conditionne la qualité du pelliculage puisqu'elle implique, comme évoqué précédemment, un risque de surmouillage ou de spray-drying en cas de débit trop peu élevé.

#### **4.3.1.3.2.7 Pression de nébulisation**

La pression de nébulisation est la force appliquée par l'air comprimé au niveau de la buse de pulvérisation. Ce paramètre conditionne la taille des gouttelettes de solution formées. En cas d'application d'une pression trop basse, les gouttelettes seront de taille trop importante et pourront occasionner un surmouillage. Dans le cas contraire, les gouttelettes de trop petite taille du fait d'une pression de nébulisation élevée, seront susceptibles d'être séchées durant le trajet buse-noyaux et occasionneront alors du spray-drying.

#### 4.3.1.3.2.8 Distance buse-noyaux

Cette mesure, faite manuellement avec une règle par les techniciens de production lors du lancement d'un cycle de pelliculage, exprime en centimètres la distance que doivent parcourir les gouttelettes de solution, depuis leur sortie de la buse, jusqu'au lit de noyaux.

#### 4.3.1.3.2.9 Eclatement de l'air d'atomisation

L'éclatement de l'air d'atomisation est un paramètre dont l'influence, pourtant critique, n'a été prise en compte que récemment. Ce paramètre, autrefois réglé grâce au doigté des opérateurs est désormais standardisé grâce au nébulimètre qui sera détaillé plus loin. L'éclatement de l'air est représentatif la forme du faisceau de solution projeté sur le lit de comprimés.

Une buse comporte, en sa partie inférieure trois trous :

- un trou central par lequel sort la solution mélangée à de l'air comprimé.
- Deux orifices latéraux par lesquels peut sortir plus ou moins d'air comprimé (réglage conjoint de ces deux arrivées d'air). Cet air a vocation à « écraser/aplatir » le faisceau de solution émanant de l'orifice central (figure 44).

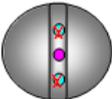
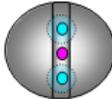
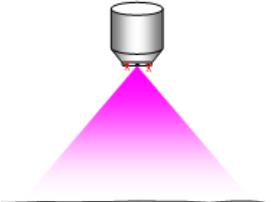
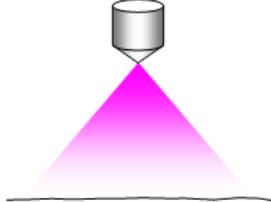
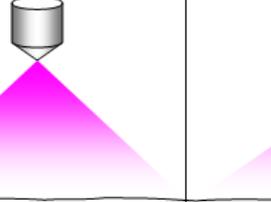
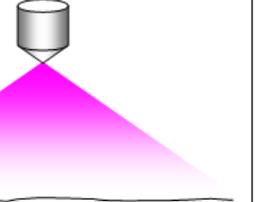
| Variation de l'ouverture des arrivées latérales d'air d'écrasement | <br>FERME     | <br>OUVERT | <br>COMPLETEMENT OUVERT |
|--|---|--|---|
| Vue de profil de la buse de pulvérisation                          |              |           |                        |
| Buse de pulvérisation vue de face                                  |              |          |                        |
| Forme du faisceau de solution pulvérisé sur le lit de noyaux       | <br>Jet rond |           | <br>Jet plat           |

Figure 45 : Représentation imagée du réglage de l'air d'atomisation d'une buse de pulvérisation en pelliculage

### 4.3.1.3.3 Les variables produit dépendantes

La détermination des paramètres que nous venons d'énumérer est basée pour chaque spécialité sur les caractéristiques des comprimés nus et de la solution pulvérisée. Ils sont figés dans des recettes de fabrication. Les paramètres « produit dépendants » que nous allons maintenant développer relèvent de la formulation galénique.

#### 4.3.1.3.3.1 La quantité de solution à pulvériser

La quantité de solution à pulvériser dépend du dépôt souhaité sur les comprimés (exprimé en milligrammes). La prise de poids des comprimés est donc très surveillée au cours du cycle de pelliculage.

#### 4.3.1.3.3.2 La formule de la solution

Ce que l'on appelle par abus de langage « solution de pelliculage » est en réalité une suspension. Elle se compose d'un ou de plusieurs solvant(s) et d'un ou plusieurs excipient(s) aussi appelés agents de pelliculage.

Le solvant utilisé dans la préparation de la suspension peut être organique (alcool, acétone) ou aqueux. Le choix du solvant se fait au moment de la formulation en fonction des caractéristiques du filmogène ou encore la compatibilité du principe actif avec l'eau.

Ces deux types de pelliculages, aqueux et organique, coexistent en production, chacun ayant ses avantages et ses inconvénients (Tableau 14).

|               | Solvants aqueux  | Solvants organiques  |
|---------------|--|--|
| Avantages     | <ul style="list-style-type: none"><li>- Elimine les inconvénients des solvants organiques</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Opération rapide</li><li>- Pas nécessaire d'avoir un équipement de séchage performant</li></ul>  |
| Inconvénients | <ul style="list-style-type: none"><li>- Opération plus longue</li><li>- Nécessité d'un équipement performant au niveau du séchage</li><li>- Validité réduite d'utilisation (contamination bactérienne)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Nécessité installation ATEX</li><li>- Récupération des solvants</li><li>- Dangereux</li><li>- Coût des solvants</li><li>- Résidus de solvants dans les comprimés</li></ul> |

**Tableau 14 : Avantages et inconvénients des solvants aqueux et organiques en pelliculage**

Dans la formulation interviennent aussi différents types d'excipients tels que :

- les polymères filmogènes responsables de la formation du film sur les comprimés (Hypromellose / MHPC, PVP, gommes),
- les agents de charge (Talc),
- les colorants qui donnent une teinte aux comprimés,
- les plastifiants qui sont capables d'augmenter la plasticité d'une matière (Macrogol, PEG).

La viscosité de la solution, paramètre clef de la mise au point des paramètres procédés, dépend de la formulation de la solution. La viscosité conditionne la pression d'atomisation et les débits solution appliqués puisque la viscosité influe directement sur la taille de gouttelettes.

#### **4.3.1.3.3.3 La forme de noyaux**

Enfin, la forme des noyaux est importante à prendre en compte lors de la mise au point d'un procédé de pelliculage. Les comprimés ayant les formes les plus rondes et les arrêtes les moins marquées seront mis en mouvement beaucoup plus facilement dans la turbine et ce même avec une vitesse de rotation peu élevée.

## **4.3.2 Le pelliculage de Maxilase®**

Le comprimé nu de Maxilase® doit être verni pour protéger le noyau contre l'humidité des liquides provenant des étapes suivantes (enrobage au sirop de sucre). Avant d'aborder ce pelliculage et ses optimisations, voici un descriptif des composants de la solution de pelliculage de Maxilase®.

### **4.3.2.1 Composants de la solution de pelliculage**

Le solvant utilisé lors de la préparation de la suspension de pelliculage est l'éthanol. Sont ajoutés à ce solvant trois composants pulvérulents. Le tout, soumis à des systèmes d'agitation et de broyage assurant l'homogénéité de la suspension, sera pulvérisé sur les comprimés nus de Maxilase®.

#### ***4.3.2.1.1 Gomme arabique poudre***

Cette gomme d'origine naturelle est issue d'exsudats de sève d'arbres de la famille des acacias. La gomme arabique possède une structure polysaccharidique fortement ramifiée issue de mélanges de sels de potassium, de calcium et de magnésium. Elle est commercialisée sous forme de poudre inodore de couleur jaune pâle à jaune brun. Cet excipient soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool est utilisé entre autre dans les industries alimentaires et pharmaceutiques en tant qu'épaississant alimentaire (E414) dans la préparation de sirop de sucre pour la fabrication de dragées.

#### ***4.3.2.1.2 Gomme laque décirée blanche***

La gomme laque est une résine naturelle d'origine animale. Elle est produite par des coléoptères (insectes) sous forme de résine épaisse puis elle est récoltée, lavée, pulvérisée, tamisée, purifiée, et plus ou moins blanchie.

La gomme laque brute est naturellement cireuse et teintée (coloration brune ambrée plus ou moins importante) mais dans le commerce, on trouve des variétés décirées limpides exceptionnellement brillantes. La présence de cire n'implique pas un aspect trouble ni mat mais il est vrai que les gommes cireuses sont moins brillantes que les laques décirées. Pour chacune de ces deux variétés, les fabricants proposent des produits plus ou moins purifiés, parfois déjà dissous dans l'alcool (vernis Shellac) et conditionnés en flacons plastiques.

La gomme laque est utilisée en tant qu'agent de pelliculage des comprimés.

#### **4.3.2.1.3 Talc**

Le talc fait partie des excipients glidants (capable d'améliorer la coulabilité d'une poudre à certaines concentrations) tout comme la silice colloïdale. Il est en effet lui aussi caractérisé par sa capacité à lubrifier, diminuer le collage, améliorer l'écoulement et le tassement d'une poudre. Son caractère inerte fait de cet excipient un excipient de choix pour la fabrication des comprimés chez lesquels il a un effet stabilisateur.

Le talc est un silicate de magnésium hydraté de couleur blanche à légèrement transparente et de texture onctueuse. L'excellente propriété lubrifiante du talc est due à sa structure lamellaire (empilement de feuilletés élémentaires).

Il peut être utilisé en pelliculage pour faciliter le mouvement des noyaux dans la turbine.

#### **4.3.2.2 Le pelliculage de Maxilase®, les spécificités**

Le pelliculage de Maxilase® comporte quelques spécificités dont le mode de préparation de la solution et la nécessité d'un séchage en étuve en fin d'opération pour évaporer les solvants résiduels.

##### **4.3.2.2.1 La préparation de la solution de pelliculage**

La solution de pelliculage de Maxilase® est préparée dans une cuve mobile du fait de son faible volume (environ 35 litres) qui ne satisfait pas à une bonne homogénéisation dans les cuves fixes (de volume supérieur à 300 litres). Après mise en place du solvant (éthanol) dans cette cuve, les matières sèches (gomme laque décolorée blanche, talc et gomme arabique) sont progressivement introduites et soumises aux systèmes de broyage et d'agitation en place dans la cuve.

Une fois la solution préparée, le cycle de fabrication de la turbine peut commencer et se dérouler classiquement.

##### **4.3.2.2.2 Le séchage en étuve**

En sortie de pelliculage, les comprimés sont déchargés sur des plateaux métalliques positionnés sur des étagères elles mêmes placées dans un local étuve. La durée de séchage doit être au minimum de 72 h afin d'évaporer avec succès les solvants résiduels de nature organique et ne doit pas excéder 96 h. Au delà de 96 h, les chariots doivent être déplacés en étuves ventilée.

Au même titre que la durée de séchage, la température des étuves est un paramètre important. En effet, elle doit être suffisante pour évaporer les solvants à savoir l'éthanol présent dans la solution de pelliculage. Pour Maxilase®, la température des étuves doit être comprise entre 40 et 45°C.

### 4.3.3 Les optimisations du pelliculage

Plusieurs essais d'optimisations ont été mis en place pour l'étape de pelliculage. Nous détaillerons dans un premier temps les essais réalisés pour mesurer l'éclatement de l'air de nébulisation, nous étudierons ensuite l'impact de la quantité de vernis sur le clivage des comprimés puis nous finirons par aborder la suppression du séchage en étuve

#### 4.3.3.1 Optimisation de l'éclatement de l'air de nébulisation

Le pelliculage des comprimés consiste en le dépôt d'une ou plusieurs couches de vernis sur les comprimés nus (sortant de l'étape de compression).

Pour mener à bien cette opération, les buses de pulvérisation doivent être réglées manuellement.

Aucun équipement jusqu'à présent ne permettait de mesure fiable de l'éclatement de l'air de nébulisation. Le service d'amélioration continue des procédés a donc mis au point un prototype palliant à l'hétérogénéité des réglages entre opérateurs.

##### 4.3.3.1.1 Problématique

Lors de l'étape de pelliculage, certains paramètres tel que l'éclatement de l'air de nébulisation sont ajustés manuellement par les opérateurs. Cela peut être à l'origine d'une variabilité interindividuelle générant des défauts de pelliculage. Ces derniers défauts se traduisent notamment par la présence de zones de surmouillage ou au contraire par des zones d'absence de pulvérisation.

Afin de vérifier l'uniformité des réglages et de proposer une solution dans le cas contraire, une étude a été menée sur Maxilase®.

##### 4.3.3.1.2 Description de l'appareillage utilisé : le nébulimètre

La mesure de l'éclatement de l'air de nébulisation (conditionnant le diamètre des gouttelettes et leur répartition sur le lit de comprimés) est évaluable grâce à un dispositif développé au sein de l'usine depuis peu. Voici une brève description de ce dispositif aussi nommé nébulimètre (figure 46) :

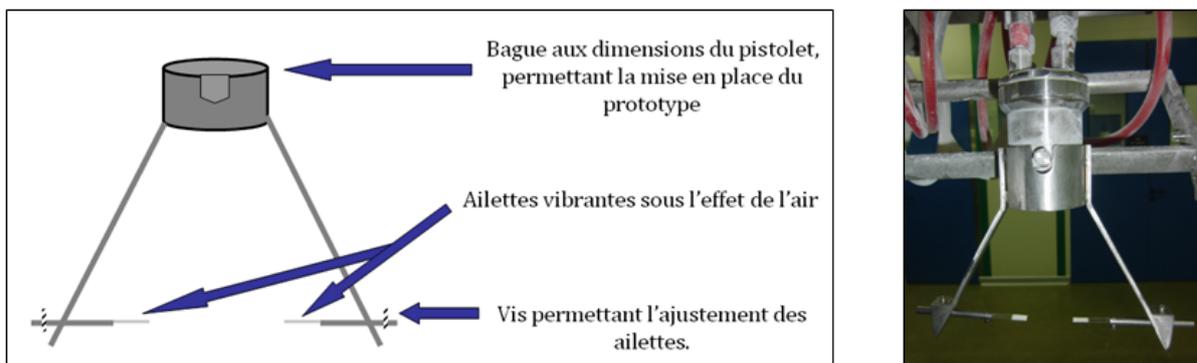
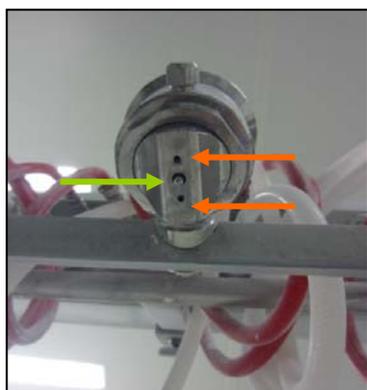


Figure 46 : A gauche, représentation schématique du Nébulimètre et à droite photographie du dispositif

Pour bien comprendre la problématique à laquelle répond le Nébulimètre, il est important de maîtriser parfaitement les notions de pulvérisation en jet rond ou en jet plat.



Cette photographie d'une buse de pulvérisation vue de dessous permet de visualiser 3 orifices :

- 2 orifices latéraux
- 1 orifice central

**Figure 47 : Photographie d'une buse de pulvérisation vue de dessous**

L'orifice central est celui responsable de la sortie de l'air d'atomisation. C'est-à-dire l'air responsable de la transformation de la solution en un fin brouillard de particules. La solution sort de la buse lorsque le pointeau, lui même situé au centre de l'orifice central, est en position ouverte.

Les deux orifices latéraux sont à l'origine de l'air d'écrasement du cône de pulvérisation. Ainsi, lorsque de l'air pressurisé sort de ces orifices, il induit l'aplatissement du cône d'air issu de l'orifice central. Ce phénomène est appelé « pulvérisation en jet plat ».

Le réglage de l'éclatement de l'air se fait avec la molette présente sur le pistolet. La rotation de cette molette ouvre plus ou moins l'arrivée d'air et en modifie l'éclatement.

Sachant que Maxilase® nécessite un jet rond pour le pelliculage des noyaux, ces molettes devront être complètement fermées et ainsi empêcher toute sortie d'air des orifices latéraux qui viendrait aplatir le cône de pulvérisation.

#### **4.3.3.1.3 Méthode utilisée**

Au lancement du pelliculage de Maxilase®, nous avons mesuré un certain nombre de paramètres tels que l'éclatement de l'air sur chacune des 6 buses de pulvérisation, la distance buse-noyaux, les données d'inclinaison de la rampe de pulvérisation...

En ce qui concerne la mesure de l'éclatement de l'air avec le prototype précédemment décrit, nous avons procédé de la manière suivante (figure 48) :

- Tout d'abord, les opérateurs ont réglé l'éclatement de l'air comme à leur habitude, c'est-à-dire avec la sensation de l'air sur leurs doigts.
- le nébulimètre a ensuite été mis en place sur la première buse puis l'espacement des ailettes a été réglé avec une clef 6 pans.
- Lorsque les ailettes commencent à vibrer ; cela signifie qu'elles effleurent le cône d'air pulsé sortant de la buse et donc que le réglage du nébulimètre est juste.

- La distance entre les deux ailettes est ensuite mesurée à l'aide d'une règle puis consignée dans un relevé.
- Cette méthodologie est ensuite reproduite sur chacune des six buses de pulvérisation.

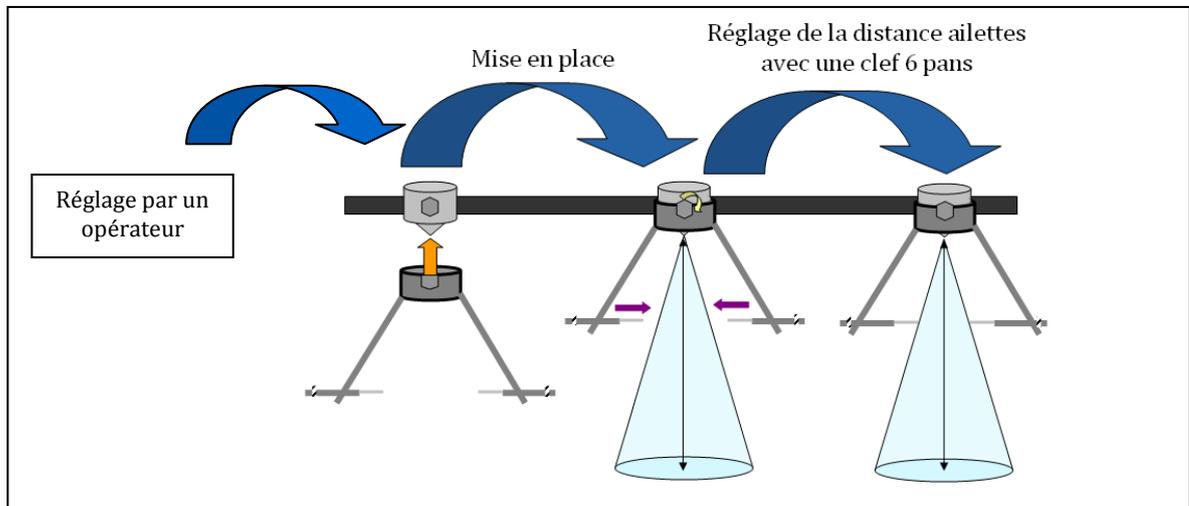
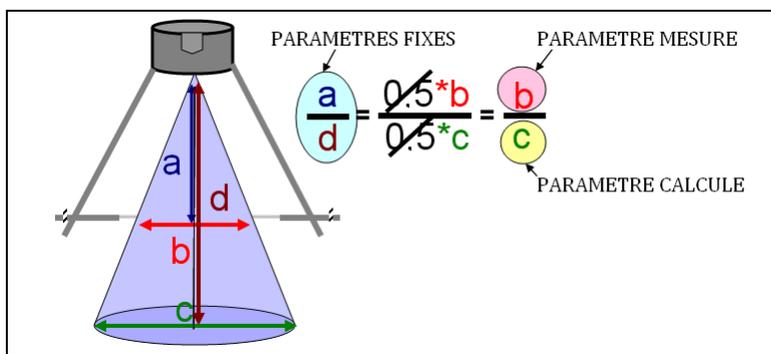


Figure 48 : Représentation schématique du protocole de fonctionnement du Nébulimètre

#### 4.3.3.1.4 Résultats

L'ensemble des données ont été enregistrées dans un fichier capable de calculer automatiquement, et en fonction de la valeur d'éclatement de chaque buse, la longueur du cône de pulvérisation sur le lit de noyaux (c) avec le théorème de Thalès.



- a** Distance fixe de 8,5 cm (dépendante de la construction du prototype).
- b** Distance entre les buses de pulvérisation et le lit de noyaux.
- c** Longueur du cône de pulvérisation sur le lit de noyaux (valeur que l'on souhaite déterminer).
- d** Distance entre les deux ailettes (mesurée à la règle).

Figure 49 : Explication schématique de l'interprétation des mesures par le théorème de Thalès

##### 4.3.3.1.4.1 Interprétation des résultats

L'espacement entre les pistolets étant de 18,5 cm sur la rampe de pulvérisation, si la longueur du cône sur le lit de noyaux (c) est supérieure à 18,5 cm, il y aura un phénomène de surmouillage. Dans le cas contraire, si la valeur c est inférieure à 18,5 cm il y aura très probablement des zones d'absence de pulvérisation sur le lit de comprimés. Les phénomènes de surmouillage et de vide de pulvérisation sont représentés sur la Figure 50.

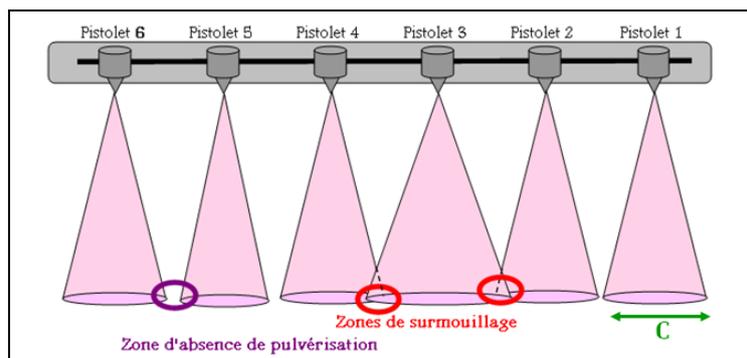


Figure 50 : Schéma explicatif des phénomènes responsables de l'hétérogénéité d'un pelliculage

#### 4.3.3.1.4.2 Résultats obtenus

Les réglages de l'éclatement de l'air sur les buses de pulvérisation ont été relativement homogènes pour les 4 lots évalués (tableau 15).

| N° Lot                            | 1A016   | 1A017   | 1A018   | 1A019   |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Masses moyennes avant pelliculage | 0.2498  | 0.2509  | 0.2495  | 0.2490  |
| Masse moyenne après pelliculage   | 0.2538  | 0.2551  | 0.2561  | 0.2544  |
| Quantité de vernis déposé         | 0.00410 | 0.00417 | 0.00661 | 0.00541 |
| Eclatement de l'air               | 3.82    | 3.77    | 3.7     | 3.75    |

Tableau 15 : Suivi des quantités de vernis déposées sur les comprimés des lots 1A016 à 1A019

Le jet d'air requis pour l'opération d'enrobage du Maxilase® est un jet rond (ne nécessitant aucun éclatement comme apparaît sur la représentation de droite de la figure 51). Pour obtenir un tel jet, il est donc nécessaire de couper les dispositifs d'éclatement de l'air sur toutes les buses.

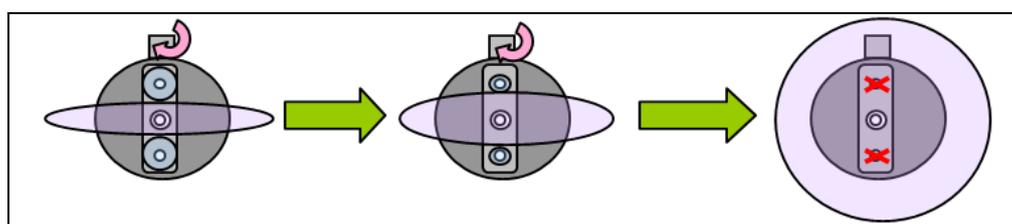


Figure 51 : Schéma expliquant le réglage de l'éclatement de l'air grâce à la molette de réglage

Le respect de la consigne de fermeture totale des dispositifs d'éclatement peut justifier (en partie) l'homogénéité des réglages effectués par les différents opérateurs.

#### **4.3.3.1.5 Conclusion**

En conclusion, les valeurs d'éclatements de l'air sont très proches. Ce paramètre n'est donc pas soumis à une variabilité interindividuelle notable.

Au cours de cette étude, nous avons néanmoins relevé l'importance des écarts de prise en masse des comprimés au cours du pelliculage, de 4 mg à 7 mg.

La quantité de vernis que l'on retrouve sur les noyaux étant faible par rapport à la quantité pulvérisée, il serait intéressant de tenter de rapprocher le bras de pulvérisation des noyaux. Ainsi une quantité moindre de solution de pelliculage partirait dans l'extraction de la turbine perforée.

#### **4.3.3.2 Etude de l'impact de la quantité de vernis sur le taux de clivage des comprimés**

Nous avons tenté de mettre en évidence, une influence de la quantité de vernis pelliculé sur le taux de clivage des comprimés. Deux possibilités avaient été envisagées :

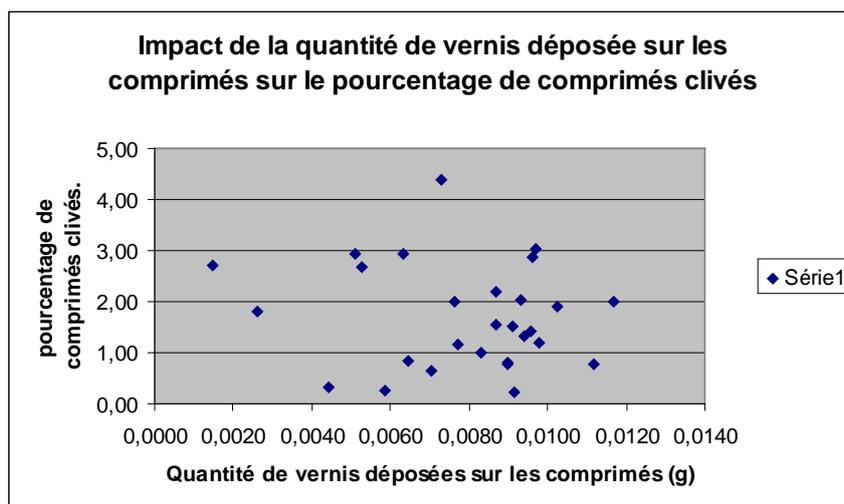
- Les comprimés s'étant chargés de l'humidité ambiante et étant ensuite pelliculés, auraient tendance à cliver lors de leur confrontation à des températures élevées. (les températures de montage et de dragéification étant supérieures aux températures rencontrées en Glatt). En effet, une augmentation brutale et importante de la température pourrait être responsable du phénomène de clivage.
- Le comprimé, trop sec lors de son pelliculage, cliverait du fait de l'instabilité des matières lorsque l'HR du noyau est trop basse.

Selon ces hypothèses, la quantité de vernis déposée sur les noyaux pourrait induire une instabilité du produit fini et pourrait donc être corrélée au taux de clivage des comprimés.

Cette étude de l'influence de la quantité de vernis déposée sur le taux de clivage nous permettra donc de déterminer une éventuelle implication de l'étape de pelliculage.

Cette étude a été menée sur 28 lots de Maxilase®. Pour chacun d'entre eux, nous avons connaissance de la masse moyenne de vernis déposée par comprimé et du pourcentage de comprimés rejetés lors du tri.

Il nous a donc suffi de mettre en relation ces données dans un graphique (figure 52) pour observer les tendances.



**Figure 52 : Représentation graphique de l'impact de la quantité de vernis déposée sur les comprimés par rapport au taux de clivage constaté**

Nos hypothèses ne sont pas vérifiées car aucune tendance n'a pu être mise en évidence. Cela signifie que la quantité de vernis déposée n'aurait pas d'influence directe sur le clivage.

Les deux hypothèses émises quant au comportement des noyaux pelliculés ne peuvent néanmoins pas être totalement écartées. Dans le cas où nous voudrions mettre en évidence que le clivage est lié à la suppression des échanges du comprimé avec son environnement (équilibre complexe entre l'humidité interne du comprimé et la température ambiante), il faudrait tenter de supprimer l'étape de pelliculage et observer le comportement des comprimés enrobés nus.

Bien entendu, ces essais étant extrêmement coûteux et relevant du domaine du développement (mise du lot complet à la destruction) ne seront pas effectués.

L'étape de pelliculage du noyau avait pour but de le rendre plus résistant. Malheureusement pour réaliser cette étape, nous soumettons les noyaux à un chargement et à un déchargement supplémentaires au cours de leurs fabrications. Nous sommes donc en droit de nous demander si ce pelliculage de protection apporte un bénéfice suffisant par rapport au stress que l'on inflige aux comprimés lors de leur manipulation.

Ce stress sera évalué au cours de l'étude de l'impact des opérations de chargement et de déchargement des comprimés sur le taux de clivage constaté en fin de production.

La remise en cause de la composition de la spécialité (et entre autre de la nécessité ou non du vernis de pelliculage) n'étant pas l'objectif de cette thèse, nous n'approfondirons pas plus ce point.

### **4.3.3.3 La suppression du séchage en étuve**

Comme évoqué dans les spécificités du pelliculage de Maxilase®, les comprimés doivent être mis en étuves suite à cette étape pour faciliter le séchage et l'évaporation de l'éthanol contenu dans le vernis.

#### ***4.3.3.3.1 Objectif et description de cette optimisation***

Le séchage en étuve a pour but de réduire la teneur en solvant résiduels, jusqu'à obtention d'une teneur conforme.

La modification du procédé consiste à supprimer cette étape de séchage en étuve (de durée comprise entre 72 et 96h) effectuée après le dépôt de vernis. Cela permettra de diminuer les manutentions, de diminuer le temps alloué à la production d'un lot, d'améliorer le TRS (taux de rendement synthétique du produit) et de simplifier le procédé. Le transfert des comprimés d'un local à l'autre sur des chariots couverts de bâches sera lui aussi supprimé conformément à une remarque de l'AFSSaPS.

La fabrication des comprimés de Maxilase® nécessite une étuve thermostatée à 40-45°C pour garantir l'élimination des solvants résiduels. Le local étuve étant utilisée uniquement pour Maxilase® pourra être affecté à d'autres travaux.

#### ***4.3.3.3.2 Justification de la modification***

Des modifications du procédé antérieures à nos optimisations, avaient conduit à une réduction du débit de pulvérisation. Nous étions donc passés de 35 l/h à 25 l/h (soit une réduction d'environ 30% du débit) nécessitant une augmentation du temps de pulvérisation. Cette modification avait permis un meilleur séchage du vernis et une meilleure élimination des solvants résiduels.

Une étude alors menée sur trois lots avait mis en évidence la conformité des teneurs en solvant en sortie de pelliculage, avant passage en étuve.

La conclusion tirée était donc que le procédé de pelliculage optimisé comme ici décrit permettait d'obtenir des comprimés dont la teneur en solvants résiduels était conforme même si l'on s'affranchissait du séchage en étuve.

Les lots de validation étaient encore en cours lors de la clôture de cette thèse.

## **4.4 La dragéification de Maxilase®**

### **4.4.1 Généralités**

La dragéification, aussi appelée enrobage au sucre, est le procédé d'enrobage le plus ancien. Cette technique ancienne, héritée de la confiserie, consiste à recouvrir le comprimé de plusieurs couches de sucre pouvant représenter de 30 à 70% de la masse finale du comprimé.

Les comprimés nus soumis à cette opération de fabrication ne doivent pas présenter d'angles trop aigus et doivent être suffisamment bombés pour un enrobage classique.

Le sucre qui est envoyé dans la turbine sous forme de sirop (mélange de gommes et de sirop de sucre), cristallise sur le comprimé grâce à un système d'évaporation/extraction des solvants. Cette méthode d'enrobage est longue, complexe et difficilement automatisable mais présente plusieurs avantages dans le cadre de la formulation de médicaments [2] :

- elle rend l'administration plus facile en cas d'odeur ou de saveur désagréables,
- elle protège les principes actifs contre la lumière, l'eau et plus généralement l'oxydation,
- elle protège les comprimés des chocs et d'un éventuel effritement,
- enfin, elle modifie la libération des principes actifs : la couche externe peut avoir des propriétés impliquant une décomposition des dragées dans l'estomac ou l'intestin (enrobage entérique). Le comprimé peut également être recouvert de plusieurs couches libérant progressivement une partie du principe actif, puis une autre...donnant ainsi un effet retard.

#### **4.4.1.1 Description des turbines d'enrobage**

La dragéification est réalisée dans des turbines qui sont des récipients plus ou moins sphériques tournant autour d'un axe incliné. Ces turbines peuvent être en cuivre ou en acier inoxydable et sont équipées d'un dispositif permettant d'insuffler par leur ouverture soit de l'air chaud, soit de l'air froid selon les phases de l'opération.

Le fabricant Pellegrini, leader dans la production de turbines de type « bassina Pellegrini » mentionne dans sa description de l'équipement : «l'inclinaison et la surface parfaitement lisse de la coupe tournante, sa forme spéciale, la position et le nombre des socs, garantissent la distribution uniforme du produit de revêtement et évitent cassures des dragées les plus fragiles».

Il ajoute ensuite que la "Bassina Pellegrini" est employée dans le secteur pharmaceutique mais aussi dans les secteurs alimentaire et de la confiserie puisque des adaptations de forme sont possibles en fonction de l'emploi du secteur d'utilisation de l'équipement.

#### **4.4.1.2 Déroulement de la dragéification des comprimés**

La dragéification est une opération complexe et longue qui comporte plusieurs étapes à savoir le montage suivi de la dragéification puis du cirage. Le sirop de sucre utilisé lors de ces opérations est généralement préparé extemporanément pour éviter tout problème de conservation ou de cristallisation.

##### **4.4.1.2.1 Le montage**

Le montage consiste en une série de dépôts successifs de couches de sirop sur le comprimé, on fixe donc à la surface des noyaux une solution adhésive. Le sirop (généralement sirop de sucre, solution de gélatine ou de gomme arabique) peut, lors de cette étape contenir divers excipients tels que du talc, du dioxyde de titane ou encore de la gomme arabique.

Le montage ou « grossissage » est donc réalisé en turbine par additions successives de sirop de sucre plus ou moins cuit : concentré et très chaud au départ plus dilué à la fin. Le séchage de chaque couche est assuré par un courant d'air chaud.

##### **4.4.1.2.2 La dragéification**

L'étape succédant au montage, appelée dragéification, consiste en le dépôt, en plusieurs passes, du sirop de sucre auquel a été ajouté un colorant. C'est cette phase qui donne aux dragées leur coloration.

##### **4.4.1.2.3 Le cirage**

Enfin, l'ultime étape de la fabrication du médicament est le cirage au cours duquel un excipient lustrant (tel que la cire d'abeille, la cire de carnauba ou encore une cire synthétique) est appliquée sur les dragées. Le lustrage permet de donner un bel aspect brillant aux comprimés et une surface lisse facilitant le conditionnement.

La/les cires sont introduites dans la turbine soit sous forme de solution diluée dans un solvant volatil, soit simplement sous forme de copeaux qui sont mis à tourner avec les dragées [15].

## **4.4.2 La dragéification de Maxilase®**

Suite au pelliculage, les comprimés de Maxilase® sont soumis à une opération de dragéification.

### **4.4.2.1 Excipients entrant dans la composition de la dragée**

Différentes matières sont mises en œuvre au cours des trois étapes de l'enrobage au sucre. Voici une brève description de ces matières :

#### **4.4.2.1.1 Eau potable**

La pharmacopée Européenne [19] décrit l'eau potable dans la monographie *Aqua potabilis*, comme étant « une eau destinée à l'alimentation humaine, agréable à consommer et qui n'est pas susceptible de porter atteinte à la santé. »

Cette eau provenant du réseau de distribution public ou de captages spécifiques aux établissements de santé doit respecter les normes fixées par les réglementations Européenne et Française. En particulier, elle doit répondre à des exigences de qualité chimiques et microbiologiques ainsi qu'à des critères organoleptiques et des valeurs limites pour les paramètres physico-chimiques.

#### **4.4.2.1.2 Sirop de sucre**

Un sirop est une préparation aqueuse sucrée de consistance visqueuse. Il est généralement préparé dans l'industrie pharmaceutique avec du saccharose à concentration avoisinant les 65% auquel peuvent être ajoutés des colorants, agents aromatisants, agents antimicrobiens ou encore des épaississants pour obtenir la densité souhaitée.

Le sirop, une fois préparé, est déposé par passes sur les comprimés pour réaliser le montage de la dragée dans une turbine.

#### **4.4.2.1.3 Dioxyde de titane**

Le dioxyde de titane est un pigment blanc, micronisé, utilisé dans de nombreuses applications industrielles comme agent colorant et opacifiant. Il est notamment utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour l'enrobage des comprimés. En mélange avec d'autres colorants, il permet l'obtention de teintes pasteltes. Ce produit existe à l'état naturel sous le nom de « rutilé ».

Il est, dans la formulation de comprimés, usuellement utilisé comme excipient de pelliculage.

#### **4.4.2.1.4 Colorant jaune orangé S**

Ce colorant aussi appelé E110 est un colorant synthétique appartenant à la famille des azoïques et produit à base de goudron de houille. Il est utilisé dans de nombreux domaines pour conférer une teinte jaune à orange à des produits de type fromages, boissons sirupeuses, cosmétiques et médicaments.

Il est connu comme étant potentiellement allergisant.

Il est soluble dans l'eau ce qui justifie sa possible utilisation dans les solutions de pelliculage aqueuses dans l'industrie pharmaceutique. Il est en revanche peu soluble dans l'éthanol.

#### **4.4.2.1.5 Vernis cire SPI**

Le vernis cire est utilisé en fin de procédé de dragéification pour donner un aspect brillant aux comprimés. Il est fabriqué à base d'acétate d'éthyle et de cire d'abeille blanche pour plusieurs lots.

#### **4.4.2.2 Spécificités du procédé**

En sortie de pelliculage, les comprimés transitent vers un atelier dédié à la fabrication de dragées.

- Lors du montage, de l'eau, du dioxyde de titane et de la gomme arabique sont ajoutés au sirop de sucre qui est déposé par passes successives sur le noyau pelliculé de Maxilase®.
- Les comprimés montés sont ensuite soumis à la dragéification lors de laquelle ils prennent leur coloration grâce à l'ajout d'un colorant jaune orangé (préalablement dissout dans un litre d'eau chaude brute) au sirop de sucre. Cette phase donne à Maxilase® sa couleur orange.
- Enfin, au cours du cirage, de la cire puis talc sont ajoutés dans la turbine afin de donner un aspect brillant aux comprimés et une surface lisse facilitant le conditionnement.

#### **4.4.3 Etude de l'impact sur les comprimés des étapes de chargement-déchargement en turbine**

Suite au dépôt du vernis à vocation protectrice (turbine perforée Glatt), les comprimés sont dirigés vers un atelier dédié aux enrobages à base de sirop de sucre. Ils y suivront les étapes suivantes :

- Chargement dans une turbine Pellegrini,
- Montage des comprimés avec un sirop de sucre,
- Déchargement des comprimés en trémie pendant le nettoyage de la turbine,
- Chargement à nouveau des comprimés dans la turbine Pellegrini,
- Dragéification avec un sirop de sucre associé au colorant jaune orangé,
- Cirage des comprimés,
- Déchargement puis stockage en attente de conditionnement.

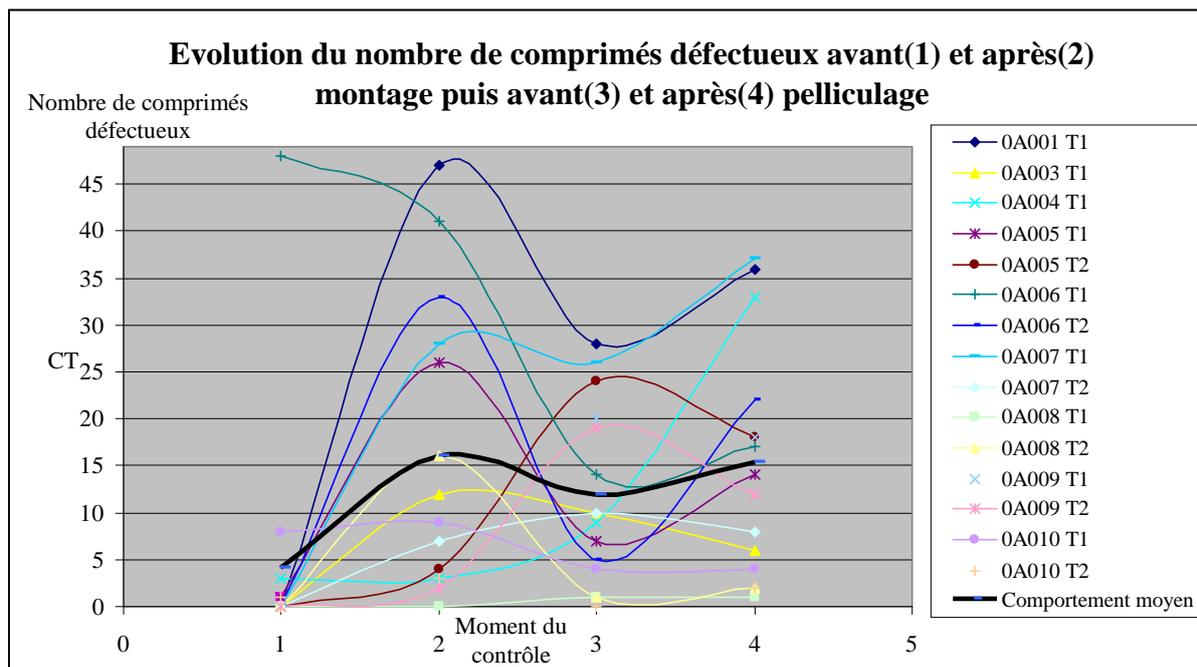
Une étude destinée à mesurer l'influence des opérations de déchargement en turbine Pellegrini sur la quantité de comprimés défectueux a été réalisée. Ainsi, des prélèvements représentatifs de différents lots ont été effectués puis soumis à des contrôles techniques. Le ratio de comprimés défectueux par rapport au nombre de comprimés prélevés a été jugé comme étant représentatif du lot (échantillon prélevé au hasard).

L'enrobage d'un lot se faisant en 2 fois : montage puis dragéification, un prélèvement de l'équivalent masse de 1250 comprimés a été effectué avant et après déchargement des comprimés pour chacune de ces étapes. Ces prélèvements ont été analysés après un temps de latence afin de rendre compte du nombre final de comprimés défectueux tout en s'affranchissant de l'évolutivité de l'apparition de défauts sur les comprimés. En effet, une réalisation immédiate des contrôles techniques ne nous aurait pas permis d'identifier les comprimés chez lesquels les défauts apparaissent *a posteriori*.

Voici dans le tableau 16 les résultats obtenus pour les 15 turbines suivies dans le cadre de cette étude :

|         |    | Equipement<br>(Pellegrini )<br>utilisé | MONTAGE                        |                                | DRAGEE                         |                                |
|---------|----|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|         |    |  | 1 - Avant<br>déchargement/1250 | 2 - Après<br>déchargement/1250 | 3 - Avant<br>déchargement/1250 | 4 - Après<br>déchargement/1250 |
|         |    |  | total cps défectueux           | total cps défectueux           | total cps défectueux           | total cps défectueux           |
| 0A001   | T1 | 3                                      | 0                              | 47                             | 28                             | 36                             |
| 0A003   | T1 | 2                                      | 0                              | 12                             | 10                             | 6                              |
| 0A004   | T1 | 3                                      | 3                              | 3                              | 9                              | 33                             |
| 0A005   | T1 | 2                                      | 1                              | 26                             | 7                              | 14                             |
| 0A005   | T2 | 3                                      | 0                              | 4                              | 24                             | 18                             |
| 0A006   | T1 | 2                                      | 48                             | 41                             | 14                             | 17                             |
| 0A006   | T2 | 3                                      | 0                              | 33                             | 5                              | 22                             |
| 0A007   | T1 | 3                                      | 0                              | 28                             | 26                             | 37                             |
| 0A007   | T2 | 3                                      | 0                              | 7                              | 10                             | 8                              |
| 0A008   | T1 | 2                                      | 0                              | 0                              | 1                              | 1                              |
| 0A008   | T2 | 3                                      | 0                              | 16                             | 1                              | 2                              |
| 0A009   | T1 | 2                                      | 0                              | 9                              | 20                             | 18                             |
| 0A009   | T2 | 3                                      | 0                              | 2                              | 19                             | 12                             |
| 0A010   | T1 | 2                                      | 8                              | 9                              | 4                              | 4                              |
| 0A010   | T2 | 2                                      | 1                              | 3                              | 0                              | 2                              |
| Moyenne |    |  | 4,067                          | 16                             | 11,867                         | 15,333                         |

**Tableau 16 : Comptabilisation des nombres de comprimés défectueux sur 1250 comprimés prélevés dans 15 lots avant et après déchargement pour les étapes de montage et de dragéification**



**Figure 53 : Représentation de l'évolution de la quantité de comprimés défectueux au cours des différentes phases de l'enrobage**

Nous pouvons remarquer que les 16 turbines suivent globalement les mêmes tendances.

En se basant sur le tracé moyen, nous pouvons constater que l'étape de déchargement des comprimés après montage est à l'origine de grand nombre de défauts ! En effet, le nombre moyen de comprimés défectueux est multiplié par quatre suite à ce premier déchargement des turbines Pellegrini (passage de 4 à 16).

Certains défauts semblent ensuite être masqués par l'étape de la dragéification pour réapparaître ensuite après déchargement.

Au final, les taux de comprimés défectueux après montage et après dragéification sont quasi identiques.

Le déchargement des comprimés après montage impacte fortement sur les comprimés. On peut se demander si les défauts notifiés après déchargement des comprimés dragéifiés ne seraient pas ceux déjà constatés après déchargement des comprimés montés ou bien si ce sont de nouveaux défauts, indépendants des anciens, lesquels auraient été masqués par l'étape de la dragéification.

## 5 Conclusion et perspectives

Face à une demande toujours présente, Sanofi, leader mondial de l'industrie Pharmaceutique, doit aujourd'hui continuer à produire le Maxilase® malgré son ancienneté et son arrivée à maturité sur le marché. A ce stade de la vie du produit, la diminution des volumes de vente observée depuis 2009 peut s'expliquer par l'apparition de nombreux médicaments concurrents dans l'indication du traitement des maux de gorge.

Dans le but de rester concurrentiel avec son princeps et de répondre aux exigences réglementaires en perpétuelle évolution, le groupe a du développer ses méthodes de production ce qui explique les nombreuses modifications survenues dans le procédé de fabrication de Maxilase®.

Parmi ces modifications, pour satisfaire aux exigences qualité, un changement de fournisseur en alpha amylase s'est avéré nécessaire pour Maxilase®.

Une étude de faisabilité préalable avait mis en évidence des différences de caractéristiques morphologiques et physicochimiques entre les deux matières jugées comme sans impact pour la production à l'échelle industrielle par le DI.

La réalité a malheureusement été toute autre puisque des défauts de fabrication occasionnant le tri quasi systématique des lots de Maxilase® sont apparus suite à ce changement de matière.

(Une étude statistique réalisée à posteriori a démontré l'implication de l'origine de l'alpha amylase dans l'apparition des défectueux.)

Le changement de fournisseur étant irrémédiable, les services de production et de développement industriel, ont tenté d'apporter des solutions aux difficultés rencontrées via des essais de modification de paramètres du procédé. La démarche adoptée a donc été d'essayer de pallier aux problèmes liés au produit par des ajustements de paramètres.

Une étude statistique rétrospective a servi de base pour identifier les axes d'optimisations. Le service *Amélioration Procédé Qualité* a ensuite travaillé sur le procédé en proposant des essais et en réalisant des suivis galéniques des lots. Les différentes études faites ont montré les impacts des paramètres de granulation, compression et pelliculage sur le produit.

En granulation,

- l'augmentation du débit de solution de mouillage a provoqué une augmentation de la taille des grains,
- la diminution de la vitesse de calibrage du grain s'est traduite par une augmentation de leur taille,

- la diminution de la pression de nébulisation a induit une augmentation de la taille des gouttelettes, et donc une augmentation de l'humidité dans la cuve. Cette HR serait à l'origine de la prise en masse des doses d'essai.
- La diminution de la température de l'air entrant a été responsable d'une augmentation de l'HR dans la cuve du LAF ce qui explique que les doses soumises à cet essai aient massé,
- la modification du delta P n'a pas semblé avoir d'impact sur la production lors de l'essai mené,
- les limites du système de déshydratation de l'air par une batterie froide ont été soulevées,
- des aléas de production tels que des défaillances matérielles (dysfonctionnement du convertisseur sur un LAF, limites des batteries froides...) ont parfois pu expliquer des taux de rejet anormalement élevés.

En compression, l'étude menée s'est basée sur une analyse de données et n'a donc pas nécessité de modifications de paramètres. L'étude a démontré l'instabilité de la masse et de l'épaisseur des comprimés de Maxilase® en sortie de compression. Des hypothèses portant sur l'hygroscopie et le phénomène d'expansion des comprimés ont été émises.

Lors du pelliculage :

- le réglage des buses de pulvérisation a été relativement homogène sur les lots suivis,
- la quantité de vernis déposée sur les comprimés est apparue comme hétérogène d'un lot à l'autre mais aucune influence sur le phénomène de clivage n'a pu être mise en évidence.
- La suppression du séchage en étuve permettra d'éviter l'étape de déchargement des comprimés en plateaux. La validation de cette optimisation semble se profiler puisque les lots d'essai de séchage des comprimés en turbine de pelliculage ont démontré des taux en solvants résiduels favorables.

Enfin, lors de l'ultime étape de fabrication : la dragéification, les chargements et déchargements successifs imposés aux comprimés ont été montrés comme étant responsables de l'apparition de défauts.

De nombreux paramètres entrent en compte dans le procédé de fabrication d'un médicament. La plupart sont maîtrisés mais d'autres restent encore difficiles à appréhender. L'optimisation sert donc à rendre les formules plus robustes pour pallier aux aléas de l'inconnu...

## 6 Bibliographie

- 1) AICHE BELKADI L. – (Déc. 2009) - Modification des propriétés de surface de poudres en lit fluidisé assisté par une post-décharge - Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse - Chapitre II : Installation expérimentale et techniques de caractérisation – Partie V : Technique de caractérisation des poudres – Pages 84-90.
- 2) ALLO O. *et al.* - (2005) – Cahiers du préparateur en pharmacie – Pharmacie Galénique B.P. – Edition Porphyre - 2<sup>e</sup> édition - page 86
- 3) ANDREWS G.-P. *et al.* - (Jun. 2007) - Particle design using fluidized hot melt granulation – Pharmaceutical Technology Europe – Abstract  
Disponible sur :  
<http://www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDelai.jsp?id=435323>
- 4) BENALI M. - (2006) - Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation : Etude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement – Approches thermodynamiques par simulation moléculaire – Thèse de Docteur de l'Institut National Polytechnique de Toulouse - Chapitre I : Synthèse bibliographique - Pages 15-18
- 5) BOUDIAF Y. - (Jun. 2009) - Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide - Thèse de Doctorat en Pharmacie – Université de Nancy – Partie I : Synthèse Bibliographique – Page 8
- 6) BRISSON J. *et al.* – (2006) - Les défauts de fabrication des comprimés – PHARMATERM – Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique - Volume 17, n°2 – Pages 1-4
- 7) DEMEYRE J.-F. – (2004) - Mécanismes et dynamique du mélange des poudres et caractérisation de l'homogénéité de mélanges de poudres - Ecole des Mines d'Albi – Disponible sur : [http://perso.mines-albi.fr/~demeyre/contrib/rapport\\_biblio.pdf](http://perso.mines-albi.fr/~demeyre/contrib/rapport_biblio.pdf)
- 8) DEMEYRE J.-F. – (2007) – Caractérisation de l'homogénéité de mélange de poudres et de l'agitation en mélangeur Triaxe® - Thèse de doctorant de l'Institut National Polytechnique de Toulouse – Disponible sur : <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000583/01/demeyre.pdf>
- 9) DUPONT B. – (2012) - module de formation Pelliculage, groupe Sanofi

- 10) GAVIN P. *et al.* – (Jan 2009) – Hot-melt extrusion: an emerging drug delivery technology – The HME process - Pharmaceutical technology Europe - Volume 21, Issue 1 – Disponible sur :  
<http://www.pharmtech.com/pharmtech/Manufacturing+%26+Processing/Hot-melt-extrusion-an-emerging-drug-delivery-techn/ArticleStandard/Article/detail/574856>
- 11) GUERIN D. - (2006) - La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide - Thèse de Doctorat en Pharmacie – Université de Nantes – 1<sup>ère</sup> partie : La granulation : aspects généraux - Pages 10-11
- 12) GUIGON P. & SALEH K. - (Sept. 2009) - Mise en œuvre des poudres – Granulation humide : bases et théorie – Document référence J2253 - Techniques de l'ingénieur – Disponible sur :  
<http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-tri-et-traitement-des-liquides-et-des-solides-42446210/mise-en-uvre-des-poudres-j2253/>
- 13) GUIGON P. & SALEH K. – (sept 2010) - Mise en œuvre des poudres – Technique de granulation humide et liants - Granulation en lit fluidisé – Document référence J2254 - Techniques de l'ingénieur - Disponible sur :  
<http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/principes-de-formulation-42489210/mise-en-uvre-des-poudres-j2254/granulation-en-lit-fluidise-j2254niv10001.html>
- 14) IVESON S.M. *et al.* - (Jun. 2001) - Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review - Powder Technology – Volume 117, issues 1 et 2 - Pages 3-39
- 15) LAVACHER E. *et al.* – (2007) - Pharmacotechnie Industrielle PHI 41 – IMT Edition, 2<sup>ème</sup> édition – Troisième partie : les formes solides – pages 396 à 399 et 414 à 415.
- 16) LE HIR A. *et al.* – (2009) – Abrégé de pharmacie - Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments – 9<sup>ème</sup> Edition - Edition MASSON – Mélange. Préparation des mélanges pulvérulents - Pages 131-133
- 17) OLIVIER F. – (2009) - l'approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutiques - Thèse de Doctorat en pharmacie – Université de Grenoble – Partie 2 : Méthodes et outils nécessaires au déploiement d'une démarche Lean six sigma - Pages 62-63.

- 18) Pharmacopée Européenne – (2011) - Direction Européenne de la Qualité du Médicament & des Soins de Santé (DQEM) - édition 7.5
- 19) Pharmacopée Française – (2012) – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – 11e.
- 20) RAYNAUD M. – (2011) - Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales - Thèse de Doctorat en Pharmacie – Université de Limoges – 2 : Application : validation de formes solides orales – Pages 107-115
- 21) RIBET J. – (2003) - Fonctionnalisation des excipients, application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses - Thèse de Docteur de l'Université de Limoges – Partie II.1 : Aptitude à l'écoulement – Pages 45-47
- 22) RUMPF H. – (1962) – Agglomération – Wiley, New York – Page 379
- 23) SMIRANI N. – (mai 2008) - Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement – Thèse de Docteur de l'INPL – Institut national polytechnique de Lorraine – Université de Nancy - Chapitre 1: Synthèse bibliographique – Partie II : Caractérisation des grains – Pages 24-26

# Annexes

- Annexe 1 : Récapitulatif des campagnes et des travaux d'optimisation réalisés
- Annexe 2 : Suivi galénique des lots des campagnes 3, 4, 5 et 6
- Annexe 3 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A007
- Annexe 4 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A004
- Annexe 5 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A005
- Annexe 6 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A006
- Annexe 7 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A009
- Annexe 8 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A010
- Annexe 9 : Suivi des délais interphase sur 29 lots

Annexe 1 : Récapitulatif des campagnes et des travaux d'optimisation réalisés (1/2).

| Numéro de campagne       | Numéros de Lot  | Travaux effectués  |
|--------------------------|---|--|
| <b><u>Campagne 1</u></b> | 0A002<br>0A003<br>0A004<br>0A005<br>0A006<br>0A007<br>0A008<br>0A009<br>0A010 | <p><b>Granulation : Essais de modification du débit de solution et de la pression de nébulisation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lot 0A005</u> : passage du débit de solution de 36 à 40 l/h</li> <li>- <u>Lot 0A007</u> : passage de la pression de nébulisation de 3 à 2.5 bars</li> <li>- <u>Lot 0A008</u> : passage du débit de solution à 45 l/h</li> </ul> <p><b>Pelliculage : essais de modification du débit de solution et de la pression de nébulisation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lot 0A006</u> : diminution de la pression de pulvérisation de 4 bars à 3 bars</li> <li>- <u>Lot 0A010</u> : diminution du débit de la solution (passage de 35l/h à 25 l/h et de la pression de nébulisation de 4 bars à 3 bars)</li> </ul>   |
| <b><u>Campagne 2</u></b> | 0A011<br>0A012<br>0A013<br>0A014<br>0A015<br>0A016<br>0A017<br>0A018          | <p><b>Granulation : Essais de modification de la pression de nébulisation et de la température d'entrée d'air, création de 3 recettes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Lot 0A011</u> : recette 9001</li> <li>- <u>Lot 0A012</u> : recette 9001</li> <li>- <u>Lot 0A013</u> : recette 9001</li> <li>- <u>Lot 0A014</u> : recette 9001 et 9002</li> <li>- <u>Lot 0A015</u> : recette 9002</li> <li>- <u>Lot 0A016</u> : recette 9003</li> <li>- <u>Lot 0A017</u> : recette 9001</li> <li>- <u>Lot 0A018</u> : recette 9003</li> </ul> <p><b>Pelliculage : évaluation de l'impact de la diminution de la pression de nébulisation de 4 à 3 bars et du débit de pulvérisation de 25 l/h au lieu de 35 l/h après 15 minutes de pulvérisation à 40 l/h.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'ensemble de la campagne</li> </ul> |
| <b><u>Campagne 3</u></b> | 0A019<br>0A020<br>0A021<br>0A022<br>0A023<br>0A024                            | Campagne d'observation : pas de travaux d'optimisation   |
| <b><u>Campagne 4</u></b> | 0A025<br>0A026<br>0A027<br>0A028<br>0A029<br>0A030<br>0A031                   | Campagne d'observation : pas de travaux d'optimisation   |
| <b><u>Campagne 5</u></b> | 1A001<br>1A002<br>1A003<br>1A004<br>1A005<br>1A006                            | Campagne d'observation : pas de travaux d'optimisation   |

Annexe 1 : Récapitulatif des campagnes et des travaux d'optimisation réalisés (2/2).

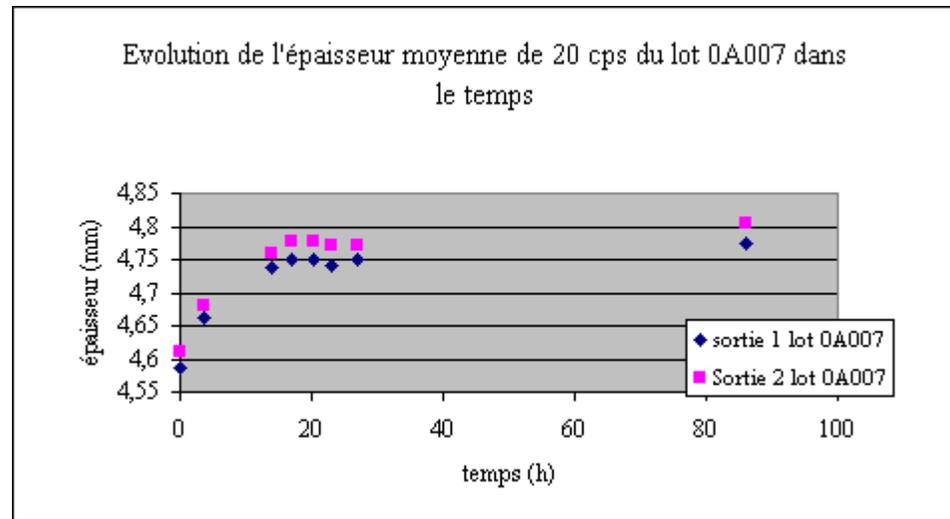
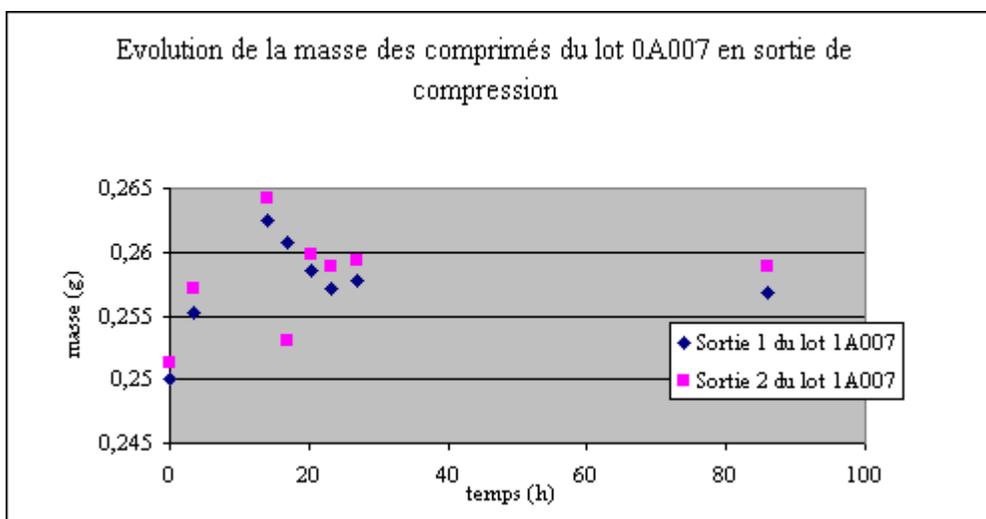
|                           |   |  |
|---------------------------|---|--|
| <b><u>Campagne 6</u></b>  | 1A007<br>1A008<br>1A009<br>1A010<br>1A011<br>1A012          | Campagne d'observation : pas de travaux d'optimisation   |
| <b><u>Campagne 7</u></b>  | 1A013<br>1A014<br>1A015<br>1A016<br>1A017<br>1A018<br>1A019 | <b>Granulation: essais de modification du Delta P</b><br>- <u>Lot 1A015</u> : Passage du Delta P de 15 à 25<br><b>Pelliculage : Evaluation de l'impact de l'éclatement de l'air par les buses de pulvérisation et mesure de la quantité de vernis déposé</b><br>- <u>Lot 1A016</u><br>- <u>Lot 1A017</u><br>- <u>Lot 1A018</u><br>- <u>Lot 1A019</u> |
| <b><u>Campagne 8</u></b>  | 1A020<br>1A021<br>1A022<br>1A023<br>1A024<br>1A025          | Campagne d'observation : pas de travaux d'optimisation   |
| <b><u>Campagne 9</u></b>  | 1A026<br>1A027<br>1A028<br>1A029<br>1A030<br>1A031          | <b>Granulation: travaux sur le nombre de remouillages et la quantité de liquide utilisée</b>   |
| <b><u>Campagne 10</u></b> | 1A032<br>1A033<br>1A034<br>1A035<br>1A036<br>1A037<br>1A038 | <b>Pelliculage : Augmentation de la quantité de solution pelliculée :</b><br>- <u>Lot 1A032</u>  |

## Annexe 2 : Suivi galénique des lots des campagnes 3, 4, 5 et 6

| Campagne                        | CAMPAGNE 3 |        |        |        |        |         | CAMPAGNE 4 |       |       |       |       |       |       | CAMPAGNE 5 |       |       |       |       |       | CAMPAGNE 6 |       |       |       |       |       |
|---------------------------------|------------|--------|--------|--------|--------|---------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                 | 1          | 2      | 3      | 4      | 5      | 6       | 7          | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14         | 15    | 16    | 17    | 18    | 19    | 20         | 21    | 22    | 23    | 24    | 25    |
| <b>GRANULATION</b>              |            |        |        |        |        |         |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| Numéro de lot                   | 0A019      | 0A020  | 0A021  | 0A022  | 0A023  | 0A024   | 0A025      | 0A026 | 0A027 | 0A028 | 0A029 | 0A030 | 0A031 | 1A001      | 1A002 | 1A003 | 1A004 | 1A005 | 1A006 | 1A007      | 1A008 | 1A009 | 1A010 | 1A011 | 1A012 |
| Moyenne des 2 HR                | 3,89       | 4,05   | 3,72   | 3,6    | 4,06   | 3,45    | 3,33       | 3,71  | 4,18  | 4,15  | 4,05  | 3,78  | 3,97  | 3,55       | 4,1   | 3,69  | 3,95  | 4,04  | 3,87  | 3,96       | 3,95  | 4,03  | 3,91  | 3,9   | 3,82  |
| HR mélange après calibrage      | 3,46       | 3,92   | 3,99   | 3,6    | 3,76   | 3,48    | 3,46       | 3,6   | 3,98  | 4,24  | 4,51  | 3,94  | 4     | 4,26       | 4,44  | 3,8   | 4,41  | 4,22  | 4,31  | 3,74       | 3,51  | 3,72  | 3,79  | 3,49  |       |
| Delta HR                        | 0,43       | 0,13   | -0,27  | 0      | 0,3    | -0,03   | -0,13      | 0,11  | 0,2   | -0,09 | -0,46 | -0,16 | -0,03 | -0,71      | -0,34 | -0,11 | -0,46 | -0,18 | -0,44 | 0,22       | 0,44  | 0,31  | 0,12  | 0,41  | 3,82  |
| 1000                            | 0,7        | 1,08   | 0,89   | 0,7    | 0,91   | 1,51    | 0,6        | 2,26  | 0,9   | 1,4   | 0,81  | 1,2   | 1,9   | 1,2        | 2,21  | 0,6   | 1,2   | 1,39  | 1,6   | 1,2        | 0,3   | 1,2   | 1,1   | 1,2   | 1     |
| 500                             | 13,59      | 16,02  | 15,66  | 14,1   | 15,18  | 14,67   | 14,11      | 16,19 | 15,83 | 16,63 | 14,11 | 14,34 | 17,32 | 17,87      | 16,7  | 19,36 | 16,47 | 17,86 | 16,57 | 17,07      | 12,11 | 14,37 | 16,03 | 16,47 | 14,2  |
| 200                             | 37,17      | 31,65  | 31,52  | 36,1   | 33,5   | 33,07   | 39,24      | 34,25 | 34,97 | 35,37 | 33,27 | 31,49 | 30,63 | 34,94      | 31,39 | 33    | 36,55 | 34,92 | 34,13 | 35,74      | 34,23 | 36,33 | 32,26 | 32,14 | 33,5  |
| fond (fines)                    | 51,55      | 51,24  | 51,93  | 49,1   | 50,4   | 50,75   | 46,05      | 47,3  | 48,3  | 46,59 | 51,81 | 52,96 | 50,15 | 45,98      | 50,7  | 47,04 | 45,78 | 45,83 | 47,7  | 45,98      | 53,35 | 48,01 | 50,6  | 50,2  | 51,3  |
| <b>COMPRESSION</b>              |            |        |        |        |        |         |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| cadence machine (*1000)         | 125        | 119    | 130    | 130    | 130    | 130     | 130        | 110   | 120   | 119   | 120   | 120   | 120   | 150        | 130   | 130   | 139   | 139   | 140   | 130        | 130   | 132   | 130   | 130   | 140   |
| Force de compression en Kn      | 17         | 15     | 15     | 15     | 15     | 15/16   | 15         | 16    | 16,5  | 16,5  | 16,5  | 15,4  | 15,4  | 15         | 15,4  | 15,4  | 17    | 16,2  | 16,3  | 16,3       | 16,3  | 16,3  | 16,3  | 16,3  | 16,3  |
| Force de pré compression en kN  | 3,8        | 3,7    | 3,5    | 3,5    | 3,3    | 3,1/3,5 | 3          | 3     | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8        | 2,1   | 3     | 2,1   | 2,1   | 2,1   | 1          | 0,6   | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3   |
| Dureté moyenne                  | 12,78      | 12,06  | 11,41  | 11,26  | 11,05  | 10,4    | 8,79       | 9,41  | 12,74 | 12,56 | 12,43 | 12,16 | 11,47 | 9,12       | 11,05 | 10,08 | 11,7  | 12,68 | 12,27 | 10,94      | 10,81 | 10,48 | 9,72  | 9,53  | 9,34  |
| clivage                         | N          | N      | N      | N      | N      | N       | 0          | 0     | N     | N     | N     | N     | N     |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| <b>PELLICULAGE</b>              |            |        |        |        |        |         |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| Durée de pelliculage (min)      | 98         | 107    | 98     | 94     | 91     | 94      |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| masse moyenne avant pelliculage | 250,31     | 251,16 | 250,2  | 251,1  | 250,89 | 249,33  |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| Ecart type                      | 2,98       | 3,3    | 3,28   | 7,35   | 3,55   | 3,97    |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       | 1,16       | 0,96  | 1,29  | 1,15  | 0,92  | 0,69  |
| masse moyenne après pelliculage | 257,8      | 257,66 | 256,77 | 258,61 | 257,59 | 255,24  |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| Ecart type                      | 4,62       | 4,22   | 4,24   | 5,28   | 6,71   | 4,4     |            |       |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |            |       |       |       |       |       |
| masse de vernis déposée         | 7,49       | 6,5    | 6,57   | 7,51   | 6,7    | 5,91    | 0          | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0          | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0          | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| Delta écart type                | 1,64       | 0,92   | 0,96   | -2,07  | 3,16   | 0,43    | 0          | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0          | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | -1,16      | -0,96 | -1,29 | -1,15 | -0,92 | -0,69 |

### Annexe 3 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A007

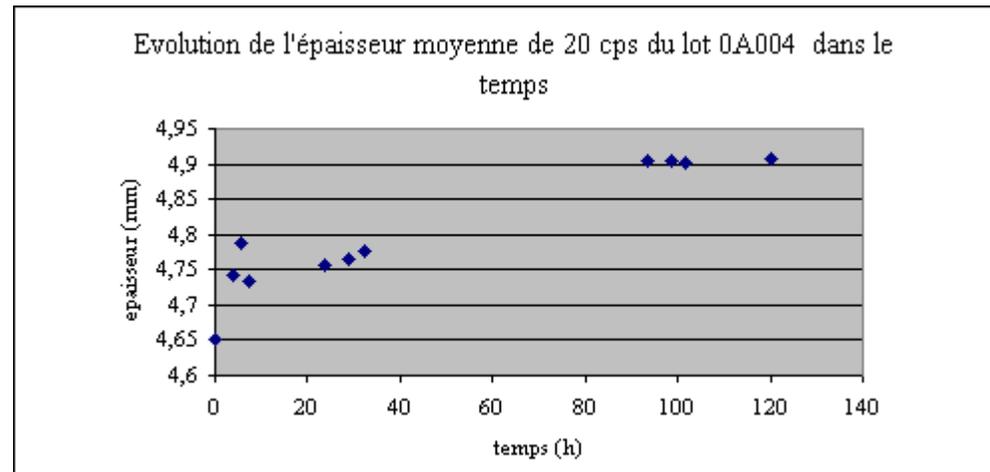
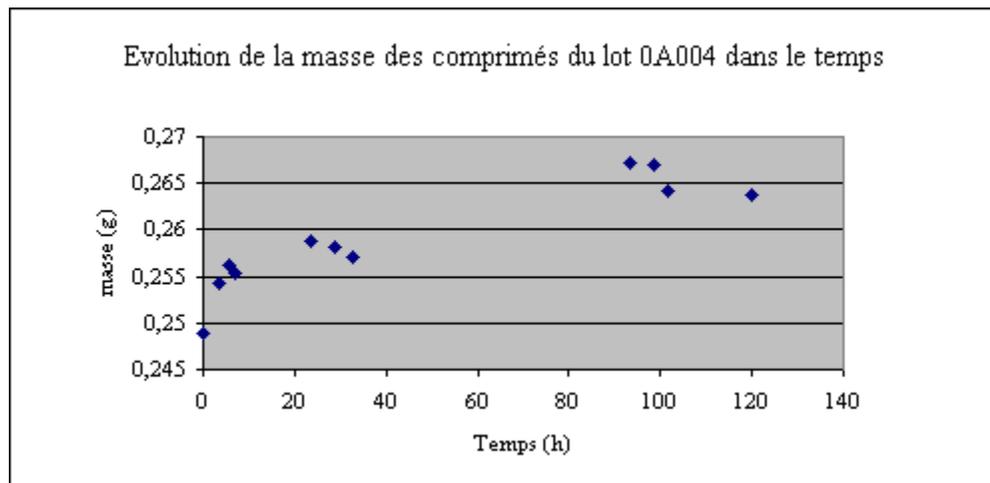
| N° lot:   |                    | 0A007  |        |         |         |         |        |        |         |     |        |     |         |                 |         |    |             |
|-----------|--------------------|--------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|---------|-----|--------|-----|---------|-----------------|---------|----|-------------|
| Temps (h) |                    | 0      | 3,5    | 14      | 17      | 20,3333 | 23,167 | 27     | 86      |     |        |     |         |                 |         |    | % variation |
| Sortie 1  | Masse moy(g)       | 0,2501 | 0,2552 | 0,26245 | 0,26075 | 0,25855 | 0,2572 | 0,2578 | 0,2568  | min | 0,2501 | max | 0,26245 | delta masse     | 0,01235 | g  | 4,93802479  |
|           | Epaisseur moy (mm) | 4,585  | 4,6611 | 4,7365  | 4,7515  | 4,75    | 4,7415 | 4,7505 | 4,774   | min | 4,585  | max | 4,774   | delta épaisseur | 0,189   | mm | 4,122137405 |
| Sortie 2  | Masse moy (g)      | 0,2513 | 0,2571 | 0,26425 | 0,25305 | 0,25985 | 0,2589 | 0,2593 | 0,25885 | min | 0,2513 | max | 0,26425 | delta masse     | 0,01295 | g  | 5,153203343 |
|           | Epaisseur moy (mm) | 4,61   | 4,6815 | 4,7585  | 4,776   | 4,777   | 4,77   | 4,7715 | 4,8045  | min | 4,61   | max | 4,8045  | delta épaisseur | 0,1945  | mm | 4,219088937 |



|          | Ecartypes lot 0A007         |                    |                                 |                    |
|----------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|          | Des 20 masses des comprimés |                    | Des 20 épaisseurs des comprimés |                    |
|          | à T0                        | A la mesure finale | à T0                            | A la mesure finale |
| Sortie 1 | 0.002614                    | 0.002262           | 0.018496                        | 0.018467           |
| Sortie 2 | 0.002494                    | 0.002434           | 0.015894                        | 0.017614           |

## Annexe 4 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A004

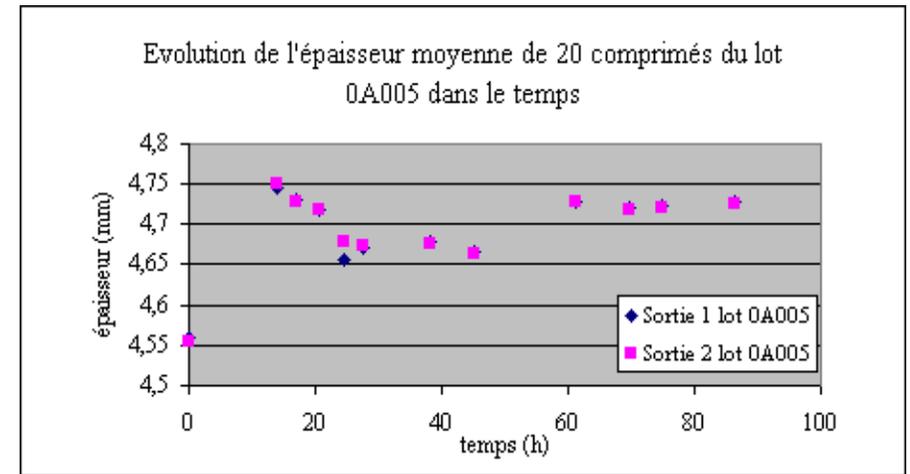
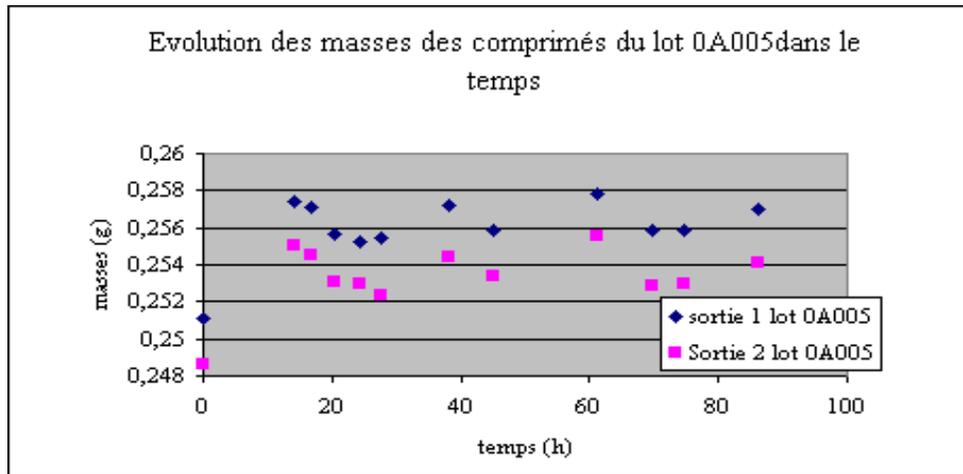
| N° lot:   |                   | 0A004  |         |         |         |        |         |        |        |        |        |        |     |        |     |        |                 |        |    |             |
|-----------|-------------------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|--------|-----|--------|-----------------|--------|----|-------------|
| Temps (h) |                   | 0      | 3,666   | 5,5     | 7,167   | 23,5   | 29      | 32,5   | 93,5   | 98,5   | 101,5  | 120    |     |        |     |        |                 |        |    | % variation |
| Sortie 1  | Masse moy (g)     | 0,2489 | 0,25435 | 0,25625 | 0,25545 | 0,2589 | 0,25825 | 0,257  | 0,2673 | 0,267  | 0,2641 | 0,2638 | min | 0,2489 | max | 0,2673 | delta masse     | 0,0184 | g  | 7,392527119 |
|           | épaisseur moy(mm) | 4,6515 | 4,7425  | 4,7865  | 4,735   | 4,756  | 4,766   | 4,7765 | 4,9045 | 4,9045 | 4,9016 | 4,9085 | min | 4,6515 | max | 4,9085 | delta épaisseur | 0,257  | mm | 5,52509943  |



| Ecart types lot 0A004 |  |                             |                    |                                 |                    |
|-----------------------|--|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|                       |  | Des 20 masses des comprimés |                    | Des 20 épaisseurs des comprimés |                    |
|                       |  | à T0                        | A la mesure finale | à T0                            | A la mesure finale |
| Sortie 1              |  | 0.003567                    | 0.003968           | 0.017252                        | 0.021588           |
| Sortie 2              |  | NA                          | NA                 | NA                              | NA                 |

## Annexe 5 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A005

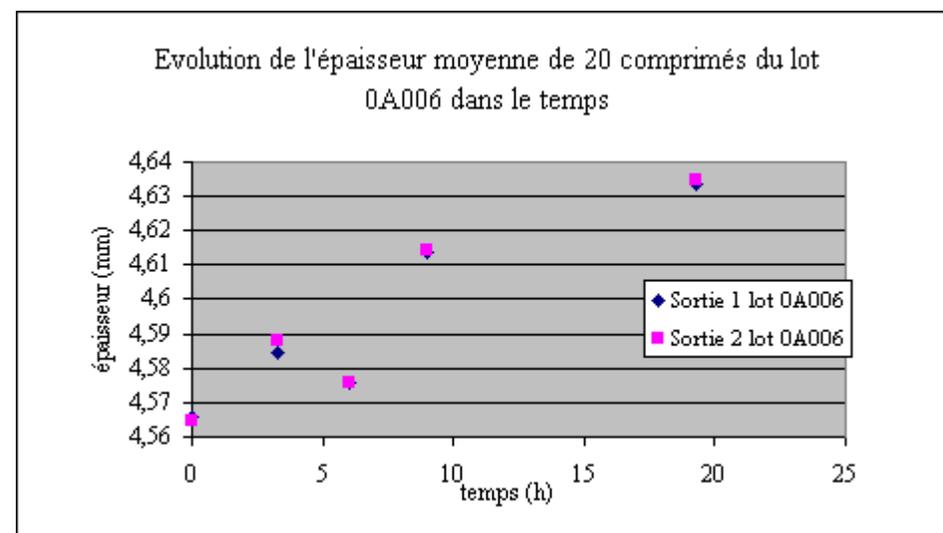
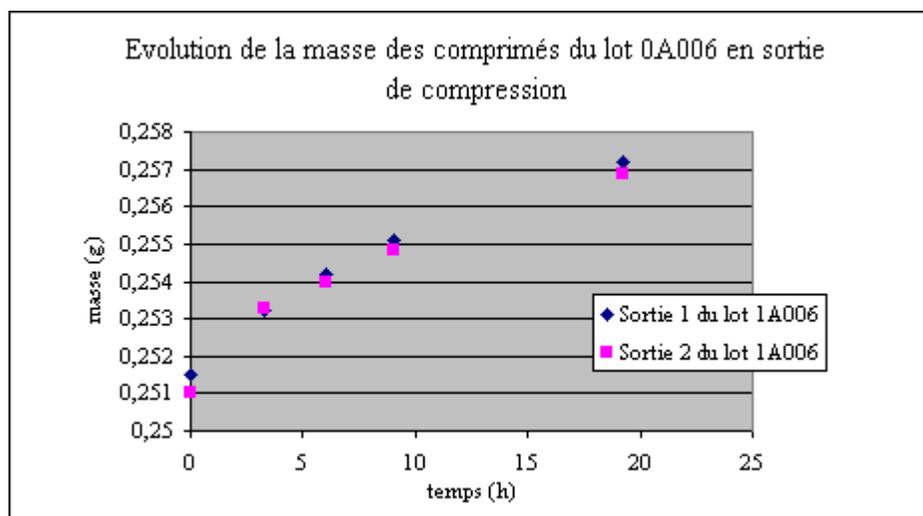
| N° lot:   |                | 0A005   |          |         |         |         |        |        |        |         |        |        |        |     |        |     |        |                      |         |       |
|-----------|----------------|---------|----------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|-----|--------|-----|--------|----------------------|---------|-------|
| Temps (h) |                | 0       | 14,08333 | 16,8333 | 20,5    | 24,5    | 27,5   | 38,167 | 45     | 61,3333 | 69,833 | 74,833 | 86,333 |     |        |     |        | % variation          |         |       |
| Sortie 1  | Masse (g)      | 0,2511  | 0,25745  | 0,2571  | 0,2557  | 0,2552  | 0,2554 | 0,2572 | 0,2559 | 0,2578  | 0,2559 | 0,2559 | 0,257  | min | 0,2511 | max | 0,2578 | delta masse(g)       | 0,0067  | 2,668 |
|           | épaisseur (mm) | 4,559   | 4,7465   | 4,731   | 4,7179  | 4,6558  | 4,67   | 4,6779 | 4,6653 | 4,7281  | 4,72   | 4,7228 | 4,7272 | min | 4,559  | max | 4,7465 | delta épaisseur (mm) | 0,1875  | 4,112 |
| Sortie 2  | Masse (g)      | 0,24865 | 0,25505  | 0,25455 | 0,25305 | 0,25295 | 0,2523 | 0,2544 | 0,2534 | 0,2556  | 0,2529 | 0,253  | 0,2541 | min | 0,2486 | max | 0,2556 | delta masse (g)      | 0,00695 | 2,795 |
|           | épaisseur (mm) | 4,554   | 4,7515   | 4,729   | 4,7175  | 4,6795  | 4,6745 | 4,675  | 4,6645 | 4,72775 | 4,718  | 4,721  | 4,725  | min | 4,554  | max | 4,7515 | delta épaisseur (mm) | 0,1975  | 4,337 |



|          | Ecart types lot 0A005       |                    |                                 |                    |
|----------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|          | Des 20 masses des comprimés |                    | Des 20 épaisseurs des comprimés |                    |
|          | à T0                        | A la mesure finale | à T0                            | A la mesure finale |
| Sortie 1 | 0.002634                    | 0.002114           | 0.023597                        | 0.014473           |
| Sortie 2 | 0.002719                    | 0.002719           | 0.020105                        | 0.018209           |

## Annexe 6 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A006

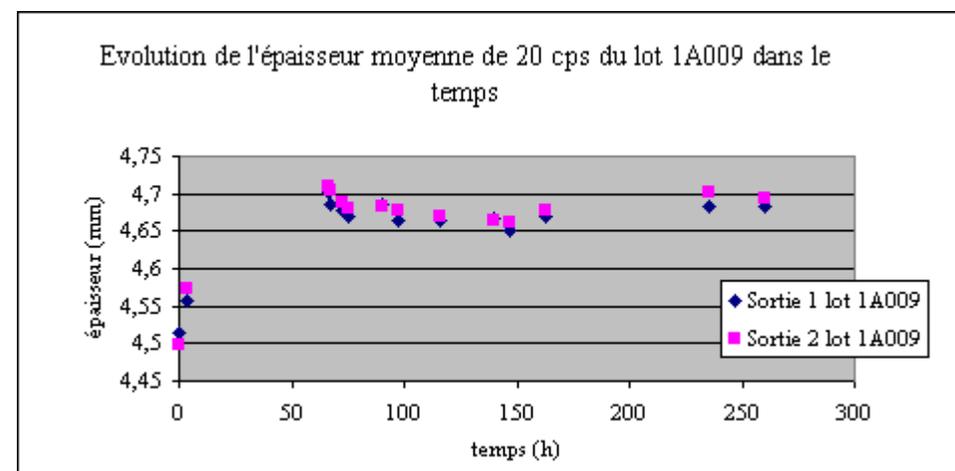
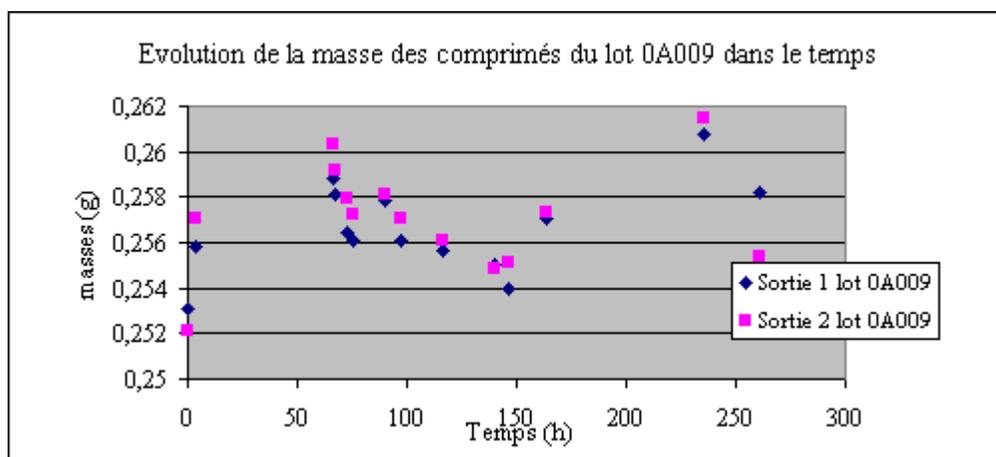
| N° lot:  |                | 0A006  |         |        |         |         |     |        |     |         |                 |         |             |             |
|----------|----------------|--------|---------|--------|---------|---------|-----|--------|-----|---------|-----------------|---------|-------------|-------------|
|          | Temps (h)      | 0      | 3,25    | 6      | 9       | 19,25   |     |        |     |         |                 |         | % variation |             |
| Sortie 1 | Masse (g)      | 0,2515 | 0,2532  | 0,2542 | 0,2551  | 0,2572  | min | 0,2515 | max | 0,2572  | delta masse     | 0,0057  | g           | 2,26640159  |
|          | épaisseur (mm) | 4,566  | 4,5845  | 4,576  | 4,614   | 4,6335  | min | 4,566  | max | 4,6335  | delta épaisseur | 0,0675  | mm          | 1,478318003 |
| Sortie 2 | Masse (g)      | 0,251  | 0,25325 | 0,254  | 0,25485 | 0,25685 | min | 0,251  | max | 0,25685 | delta masse     | 0,00585 | g           | 2,330677291 |
|          | épaisseur (mm) | 4,5645 | 4,588   | 4,5755 | 4,6145  | 4,6345  | min | 4,5645 | max | 4,6345  | delta épaisseur | 0,07    | mm          | 1,533574324 |



|          | Ecart types lot 0A006       |                    |                                 |                    |
|----------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|          | Des 20 masses des comprimés |                    | Des 20 épaisseurs des comprimés |                    |
|          | à T0                        | A la mesure finale | à T0                            | A la mesure finale |
| Sortie 1 | 0.002259                    | 0.002764           | 0.021861                        | 0.021343           |
| Sortie 2 | 0.003026                    | 0.002132           | 0.021636                        | 0.018489           |

## Annexe 7 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A009

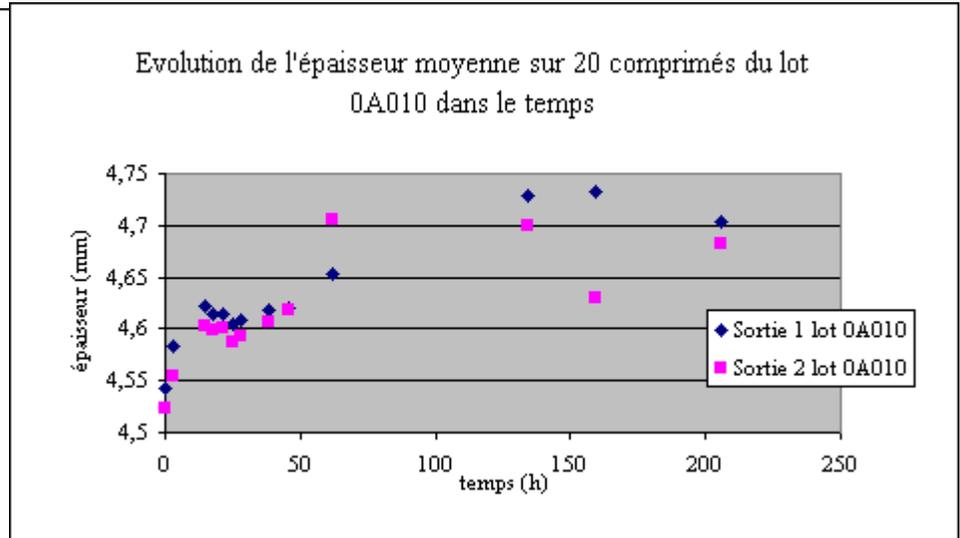
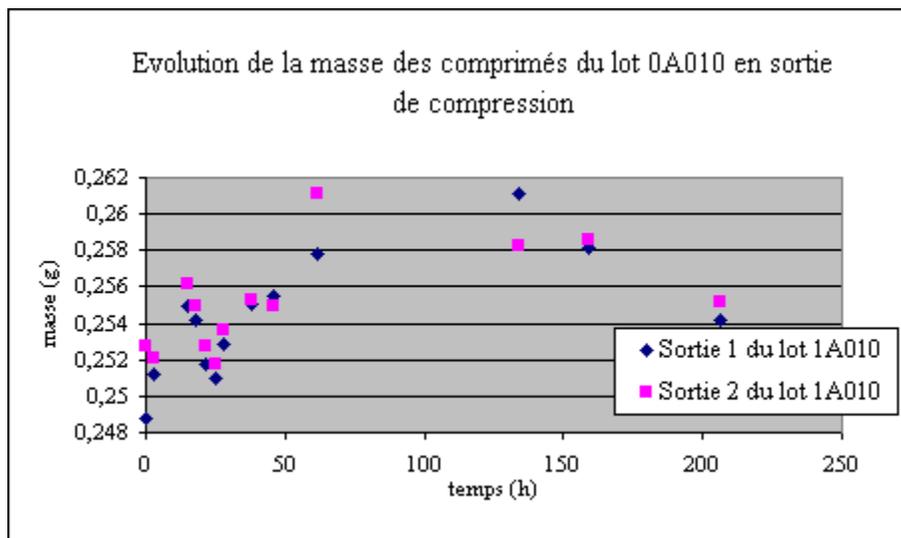
| N° lot:   |                | 0A009   |         |         |         |         |         |          |        |         |         |         |         |         |        |     |         |     |        |                 |         |    | % variation |
|-----------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|-----|---------|-----|--------|-----------------|---------|----|-------------|
| Temps (h) |                | 0       | 3,416   | 66      | 67,666  | 72,833  | 75,5    | 90,333   | 97,716 | 116,333 | 139,666 | 146,666 | 163,25  | 235,416 | 260,5  |     |         |     |        |                 |         |    |             |
| Sortie 1  | Masse (g)      | 0,25305 | 0,25585 | 0,25885 | 0,25815 | 0,25645 | 0,2561  | 0,257865 | 0,2561 | 0,25565 | 0,25505 | 0,254   | 0,2571  | 0,2608  | 0,2582 | min | 0,25305 | max | 0,2608 | delta masse     | 0,00775 | g  | 3,062635843 |
|           | épaisseur (mm) | 4,513   | 4,558   | 4,7015  | 4,685   | 4,6765  | 4,669   | 4,6855   | 4,6635 | 4,665   | 4,666   | 4,6512  | 4,6706  | 4,6829  | 4,6835 | min | 4,513   | max | 4,7015 | delta épaisseur | 0,1885  | mm | 4,176822513 |
| Sortie 2  | Masse (g)      | 0,25215 | 0,2571  | 0,2603  | 0,25915 | 0,25795 | 0,25725 | 0,2581   | 0,2571 | 0,2561  | 0,25485 | 0,2551  | 0,25735 | 0,2615  | 0,2554 | min | 0,25215 | max | 0,2615 | delta masse     | 0,00935 | g  | 3,708110252 |
|           | épaisseur (mm) | 4,4995  | 4,574   | 4,709   | 4,7035  | 4,688   | 4,68    | 4,6825   | 4,677  | 4,6705  | 4,6635  | 4,662   | 4,6775  | 4,7021  | 4,6947 | min | 4,4995  | max | 4,709  | delta épaisseur | 0,2095  | mm | 4,656072897 |



|          | Ecart types                 |                    |                                 |                    |
|----------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|          | Des 20 masses des comprimés |                    | Des 20 épaisseurs des comprimés |                    |
|          | à T0                        | A la mesure finale | à T0                            | A la mesure finale |
| Sortie 1 | 0.003748                    | 0.002627           | 0.026377                        | 0.013666           |
| Sortie 2 | 0.002207                    | 0.004513           | 0.017006                        | 0.030978           |

## Annexe 8 : Suivi des masses et des épaisseurs des comprimés (en sortie de compression) du lot 0A010

| N° lot:   |                | 0A010   |        |         |         |         |         |         |         |         |            |             |         |        |     |         |     |        |                 |         |    |             |
|-----------|----------------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------------|-------------|---------|--------|-----|---------|-----|--------|-----------------|---------|----|-------------|
| Temps (h) |                | 0       | 3      | 15      | 18      | 21,416  | 25,25   | 28      | 38,25   | 45,5    | 61,83<br>3 | 134,16<br>7 | 159     | 206    |     |         |     |        | % variation     |         |    |             |
| Sortie 1  | Masse (g)      | 0,24875 | 0,2512 | 0,255   | 0,25415 | 0,25175 | 0,251   | 0,2528  | 0,25505 | 0,25545 | 0,2578     | 0,2611      | 0,25815 | 0,2542 | min | 0,24875 | max | 0,2611 | delta masse     | 0,01235 | g  | 4,964824121 |
|           | épaisseur (mm) | 4,5425  | 4,583  | 4,6225  | 4,615   | 4,6135  | 4,605   | 4,608   | 4,618   | 4,6205  | 4,654      | 4,7285      | 4,733   | 4,704  | min | 4,5425  | max | 4,733  | delta épaisseur | 0,1905  | mm | 4,193725922 |
| Sortie 2  | Masse (g)      | 0,25275 | 0,2521 | 0,25615 | 0,255   | 0,25275 | 0,25175 | 0,25365 | 0,2553  | 0,25495 | 0,2611     | 0,25825     | 0,25855 | 0,2552 | min | 0,25175 | max | 0,2611 | delta masse     | 0,00935 | g  | 3,714001986 |
|           | épaisseur (mm) | 4,5235  | 4,555  | 4,603   | 4,5995  | 4,6005  | 4,5875  | 4,5925  | 4,606   | 4,619   | 4,7055     | 4,7005      | 4,63    | 4,6825 | min | 4,5235  | max | 4,7055 | delta épaisseur | 0,182   | mm | 4,023433182 |

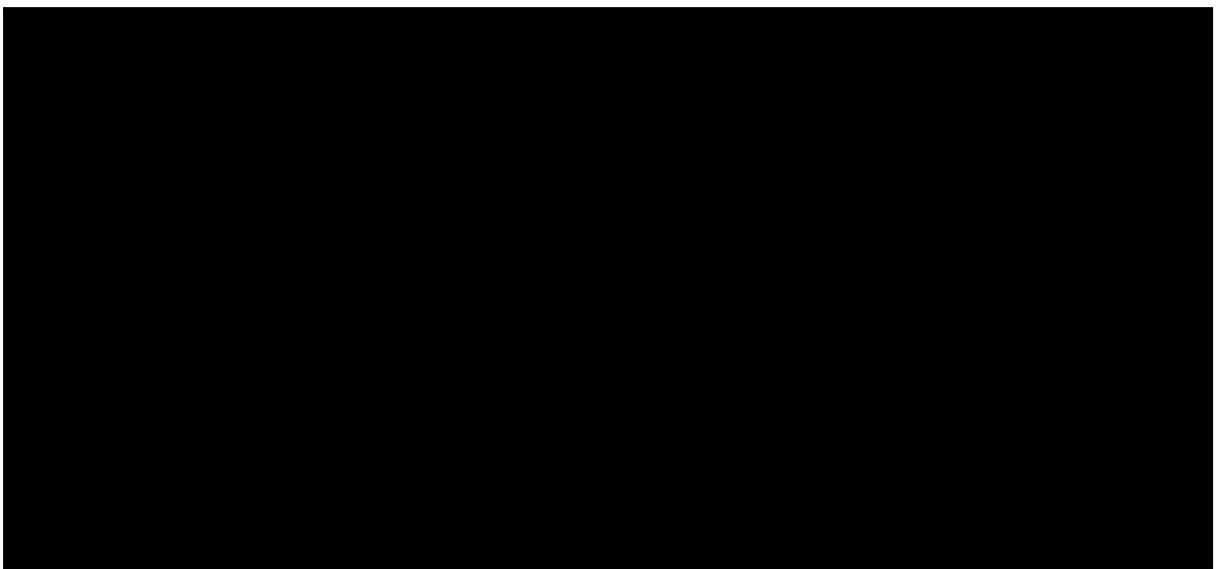
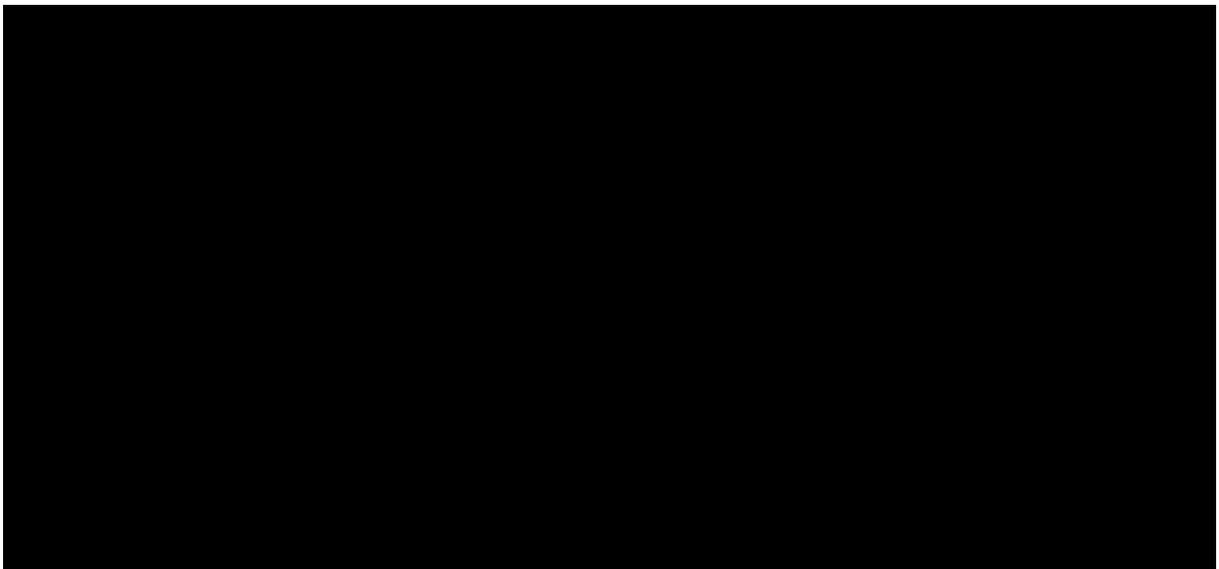


|          | Ecart types                 |                    |                                 |                    |
|----------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
|          | Des 20 masses des comprimés |                    | Des 20 épaisseurs des comprimés |                    |
|          | à T0                        | A la mesure finale | à T0                            | A la mesure finale |
| Sortie 1 | 0.003258                    | 0.003745           | 0.028631                        | 0.035895           |
| Sortie 2 | 0.002732                    | 0.003205           | 0.019808                        | 0.022913           |

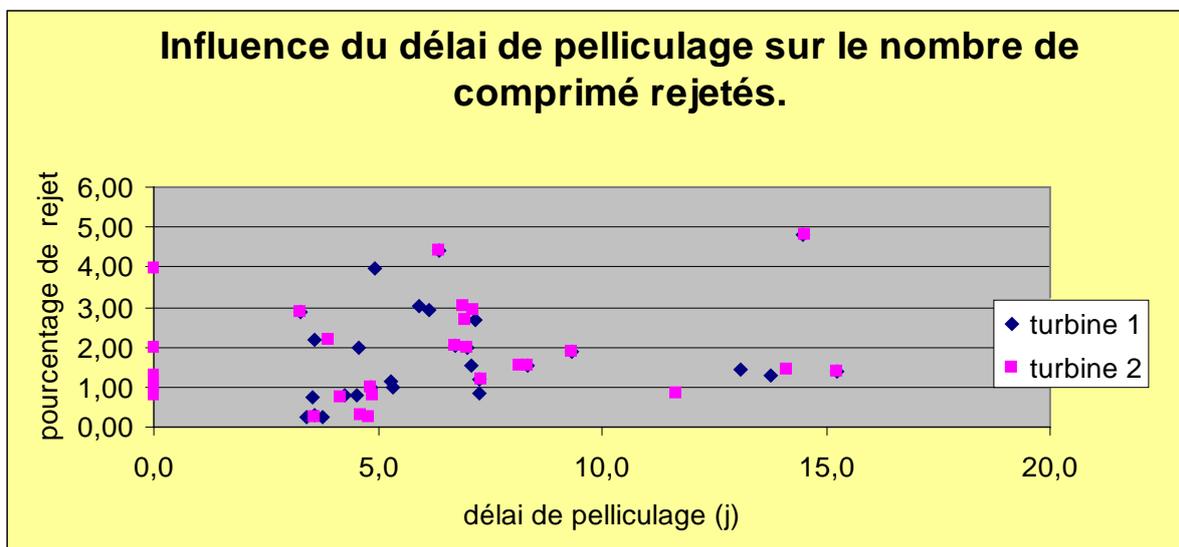
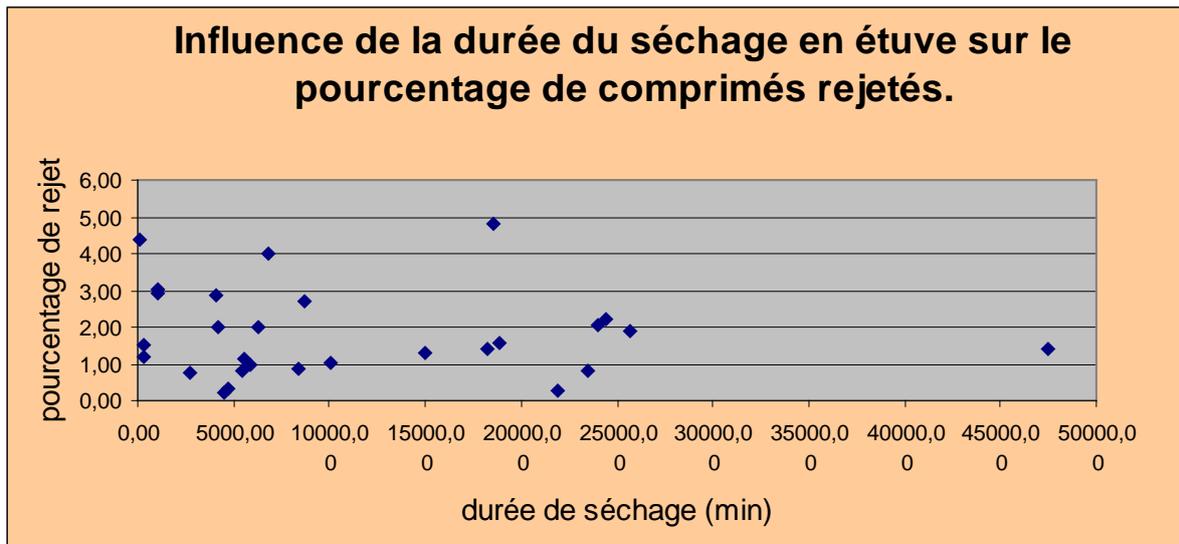
## Annexe 9 : Suivi des délais interphase sur 29 lots (1/3)

| Lot dragée | Code PA | Origine | Délai fabrication PA - mise en œuvre (jours) | Délai incorporation alpha amylase_ compression | Délai incorporation alpha amylase_ compression (min) | Durée compression (j) | Contrôle délai Compression / Pelliculage | Date pelliculage | Durée de séchage étuve | Durée de séchage étuve (min) | Date et heure Dragée turbine 1 | Délai début pelliculage - début dragée T1 | Délai début pelliculage - début dragée T2 | Pourcentage de comprimés rejetés |      |
|------------|---------|---------|--|--|--|-----------------------|--|------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------|---|---|----------------------------------|------|
| 1          | 1266    | 262     | D  | 319,28   | 00j 13h 04min  | 784                   | 0,90                                     | 5787             | 21/07/2008             | 03j 03h 05min                | 4505,00                        | 24/07/2008 17:43                          | 3,4                                       | 3,6                              | 0,23 |
| 2          | 1290    | 262     | D  | 64,28  | 00j 05h 21min  | 321                   | 0,87                                     | 924              | 28/11/2008             | 03j 06h 40min                | 4720,00                        | 01/12/2008 21:09                          | 3,6                                       | 4,6                              | 0,31 |
| 3          | 1292    | 262     | D  | 129,53   | 00j 04h 56min  | 296                   | 3,87                                     | 1455             | 23/12/2008             | 12j 20h 48min                | 18508,00                       | 06/01/2009 21:43                          | 14,5                                      | 14,5                             | 4,83 |
| 4          | 1296    | 262     | D  | 87,41  | 00j 00h 43min  | 43                    | 1,00                                     | 381              | 23/12/2008             | 12j 16h 09min                | 18249,00                       | 07/01/2009 22:03                          | 15,2                                      | 15,2                             | 1,40 |
| 5          | 1311    | 262     | D  | 58,31  | 00j 22h 23min  | 1343                  | 0,99                                     | 6498             | 01/04/2009             | 07j 00h 04min                | 10084,00                       | 06/04/2009 06:33                          | 4,9                                       | 4,9                              | 1,01 |
| 6          | 1314    | 262     | D  | 59,53  | 00j 21h 23min  | 1283                  | 0,51                                     | 4979             | 02/04/2009             | 05j 19h 09min                | 8349,00                        | 09/04/2009 21:11                          | 7,3                                       | 11,7                             | 0,84 |
| 7          | 1320    | 262     | D  | 98,79  | 06j 00h 28min  | 8668                  | 1,10                                     | 4836             | 04/06/2009             | 15j 05h 36min                | 21936,00                       | 08/06/2009 11:57                          | 3,8                                       | 4,8                              | 0,26 |
| 8          | 1338    | 262     | D  | 237,37   | 00j 02h 52min  | 172                   | 0,84                                     | 4453             | 08/10/2009             | 16j 08h 02min                | 23522,00                       | 13/10/2009 05:12                          | 4,5                                       | 4,9                              | 0,79 |
| 9          | 1341    | 262     | D  | 238,56   | 00j 01h 42min  | 102                   | 0,82                                     | 4595             | 12/10/2009             | 16j 23h 44min                | 24464,00                       | 15/10/2009 21:56                          | 3,6                                       | 3,9                              | 2,20 |
| 10         | 1342    | 262     | D  | 239,53   | 00j 12h 48min  | 768                   | 0,44                                     | 5107             | 12/10/2009             | 16j 16h 24min                | 24024,00                       | 19/10/2009 06:19                          | 6,7                                       | 6,7                              | 2,05 |
| 11         | 1343    | 262     | D  | 240,53   | 00j 01h 01min  | 61                    | 0,96                                     | 9200             | 12/10/2009             | 13j 02h 41min                | 18881,00                       | 19/10/2009 21:07                          | 7,1                                       | 8,1                              | 1,55 |
| 12         | 1346    | 235121  | N  | 82,29  | 00j 05h 00min  | 300                   | 0,88                                     | 6968             | 26/11/2009             | 00j 04h 29min                | 269,00                         | 03/12/2009 20:58                          | 7,3                                       | 7,3                              | 1,20 |
| 13         | 1347    | 235121  | N  | 83,29  | 00j 02h 32min  | 152                   | 0,95                                     | 4757             | 30/11/2009             | 02j 21h 46min                | 4186,00                        | 07/12/2009 06:15                          | 7,0                                       | 7,0                              | 1,99 |
| 14         | 1348    | 235121  | N  | 82,83  | 00j 06h 07min  | 367                   | 0,81                                     | 4373             | 01/12/2009             | 00j 02h 34min                | 154,00                         | 07/12/2009 21:24                          | 6,4                                       | 6,3                              | 4,39 |
| 15         | 1349    | 235121  | N  | 82,89  | 00j 02h 55min  | 175                   | 0,89                                     | 6588             | 02/12/2009             | 00j 05h 18min                | 318,00                         | 10/12/2009 21:05                          | 8,3                                       | 8,3                              | 1,53 |
| 16         | 1350    | 235121  | N  | 95,51  | 00j 01h 27min  | 87                    | 0,95                                     | 7440             | 15/12/2009             | 06j 01h 50min                | 8750,00                        | 22/12/2009 21:25                          | 7,2                                       | 7,0                              | 2,68 |
| 17         | 1353    | 235121  | N  | 116,43   | 00j 09h 51min  | 591                   | 3,14                                     | 4822             | 04/02/2010             | 01j 21h 07min                | 2707,00                        | 08/02/2010 06:33                          | 3,5                                       | 4,2                              | 0,77 |
| 18         | 1354    | 235121  | N  | 116,77   | 02j 11h 47min  | 3587                  | 4,51                                     | 4279             | 08/02/2010             | 02j 20h 29min                | 4109,00                        | 11/02/2010 21:32                          | 3,3                                       | 3,3                              | 2,86 |
| 19         | 1355    | 235121  | N  | 119,68   | 00j 12h 28min  | 748                   | 4,05                                     | 4327             | 09/02/2010             | 00j 17h 11min                | 1031,00                        | 15/02/2010 13:31                          | 5,9                                       | 6,9                              | 3,03 |
| 20         | 1356    | 235121  | N  | 102,32   | 00j 13h 39min  | 819                   | 2,34                                     | 5068             | 11/02/2010             | 00j 18h 47min                | 1027,00                        | 17/02/2010 13:37                          | 6,1                                       | 7,1                              | 2,92 |
| 21         | 1359    | 235121  | N  | 110,54   | 01j 00h 23min  | 1463                  | 18,98                                    | 12849            | 02/03/2010             | 17j 20h 26min                | 25706,00                       | 11/03/2010 20:58                          | 9,3                                       | 9,3                              | 1,89 |
| 22         | 1360    | 235121  | N  | 111,67   | 00j 01h 49min  | 109                   | 15,93                                    | 12015            | 02/03/2010             | 13j 11h 44min                | 47504,00                       | 15/03/2010 21:01                          | 13,1                                      | 14,1                             | 1,42 |
| 23         | 0A001   | 235121  | N  | 155,47   | 00j 02h 24m  | 144                   | 3,63                                     | 10544            | 05/07/2010 17:09       | 10j 09h 25min                | 14965                          | 19/07/2010 11:16                          | 13,75                                     | #REF!                            | 1,31 |
| 24         | 0A002   | 235121  | N  | 156,67   | 00j 06h 38m  | 398                   | 4,79                                     | 884              | 26/05/2010 08:20       | 04j 17h 03min                | 6783                           | 31/05/2010 06:39                          | 4,93                                      | #REF!                            | 3,98 |
| 25         | 0A004   | 235121  | N  | 182,70   | 01j 13h 08m  | 2228                  | 1,07                                     | 501              | 28/05/2010 07:02       | 04j 01h 29min                | 5849                           | 02/06/2010 14:39                          | 5,32                                      | #REF!                            | 1    |
| 26         | 0A005   | 235121  | N  | 174,71   | 00j 01h 24m  | 84                    | 4,78                                     | 1836             | 24/06/2010 17:34       | 03j 19h 35min                | 5495                           | 28/06/2010 23:23                          | 4,24                                      | #REF!                            | 0,8  |
| 27         | 0A006   | 235121  | N  | 147,54   | 01j 08h 36m  | 1556                  | 1,17                                     | 1012             | 25/06/2010 07:35       | 04j 05h 21min                | 6273                           | 29/06/2010 21:45                          | 4,59                                      | #REF!                            | 2    |
| 28         | 0A007   | 235121  | N  | 147,87   | 00j 14h 12m  | 852                   | 3,81                                     | 6106             | 25/06/2010 15:22       | 03j 20h 54min                | 5574                           | 30/06/2010 22:16                          | 5,29                                      | #REF!                            | 1,16 |

Annexe 9 : Suivi des délais interphase sur 29 lots (2/3)



Annexe 9 : Suivi des délais interphase sur 29 lots (3/3)



**Vu, le Président du jury,**

**Vu, le directeur de thèse,**

**Vu, le directeur de l'UFR,**

**Nom – Prénoms :** Brepson Marine Anaïs

**Titre de la thèse :** Optimisation du procédé de fabrication des comprimés de Maxilase® sujets au phénomène de clivage.

---

**Résumé de la thèse :**

Maxilase® est une spécialité pharmaceutique très connue du grand public car commercialisée en officine en tant que médicament conseil dans le traitement des maux de gorge. Cette spécialité arrivée à maturité sur le marché a du s'adapter aux évolutions technologiques et réglementaires au travers des décennies.

Cette thèse présente l'ensemble des travaux réalisés autour de la diminution des défauts constatés sur les productions de Maxilase®. En effet, depuis quelques années, les producteurs de la spécialité ont constaté une hausse du phénomène de clivage obligeant un tri quasi-systématique des lots.

Après une présentation du produit, nous analyserons les différents types de défauts qui le touchent et proposerons des hypothèses quant à l'origine des malfaçons.

Nous détaillerons ensuite de façon générale chacune des étapes de fabrication puis nous approfondirons sur les spécificités relatives à Maxilase®. Enfin, nous aborderons les études et optimisations réalisées sur les procédés de granulation, de compression et d'enrobage.

---

**MOTS CLES :** Optimisation – clivage – granulation – pelliculage - dragéification

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** M. Gaël GRIMANDI, Professeur en Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Nantes.

**ASSESEURS :** Mme Hélène GAUTIER, Maitre de Conférences en Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie de Nantes.

M. Laurent LIETTE, Ingénieur, Responsable de production, Sanofi, 1 rue de la Vierge – 33 565 Carbon Blanc cedex.

---

**Adresse de l'auteur :** Marine Brepson - La Cossonnière - 44 640 le Pellerin