

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 9 Septembre 2020
Par M SUPPIN CHARLES**

**La fabrication en continu de comprimés obtenus par granulation humide
puis pelliculés**

Membres du jury :

- Président :** Docteur Youness Karrout, Maître de conférences des Universités, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille
- Assesseur :** Madame le Professeur Anne Gayot, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille
- Membre extérieur :** Monsieur Mickael Dillies, Responsable de Production en Formulation Aseptique, Société GSK SAE



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences Associés - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au Docteur Youness Karrout maître de conférences, Président du jury de thèse,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury pour la soutenance de ma thèse.

Au Professeur Anne Gayot, Directrice de thèse,

Je vous remercie sincèrement pour votre investissement tant dans ma thèse que dans vos cours dispensés tout au long de notre cursus, pour votre disponibilité et vos conseils.

A M Mickael Dillies,

Merci pour ta présence depuis ma dernière année d'étude : maître de stage, membre de mon jury et aujourd'hui collègue. Merci pour tes conseils indispensables.

A Mme Griet Van Vaerenbergh,

Pour nous avoir transmis ses connaissances sur la fabrication en continu et pour avoir pris le temps de répondre à mes questions. Merci.

A toute l'équipe du Master de pharmacie galénique industrielle,

Pour avoir participé à l'approfondissement des connaissances et compétences indispensables afin d'exercer sereinement dans le secteur de l'industrie pharmaceutique.

A mes maîtres de stages,

Mme Marie Pierre Graff, M Thierry Obert, Mme Clio Souternon, Mme Morgane Spagnol, qui m'ont permis d'appréhender le monde de la pharmacie.

A mes collègues de travail,

Pour votre confiance, vos conseils, et vos boutades.

A mes amis de la faculté,

Pour les heures d'amphithéâtre, sans qui, elles n'auraient sûrement pas été les mêmes.

Pour les soirées Lilloises et Boulonnaises.

A mes amis d'ailleurs,

Pour les caves, les déguisements et les soirées.

A ma famille et belle-famille,

Pour les moments de partage, votre soutien et le temps passé à relire cette thèse.

A ma sœur, Axelle,

Pour ta confiance, tes encouragements et toutes tes blagues.

A ma compagne, Pauline,

Pour ta présence sans faille, ton soutien et ton aide indispensable à la réussite de ces études.

A mes parents,

Sans qui tout cela n'aurait été réalisable.

“L’ignorant affirme, le savant doute, le sage réfléchit.”
Aristote

Sommaire

Introduction.....	25
1 Les fondements de la fabrication en continu	27
1.1 ICH Q8	28
1.2 ICH Q9 : La gestion du risque qualité.....	30
1.3 ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique	31
1.4 L'évolution de la définition du lot	31
2 La fabrication en continu	33
2.1 Stratégie de contrôle	34
2.2 Enregistrement et contrôle des paramètres de production	34
2.3 Processus de validation.....	35
3 Description d'une ligne de production en continu de comprimés pelliculés fabriqués par granulation humide	37
3.1 Le Consigma CDB.....	38
3.2 La Consigma Continuous Granulation Line	43
3.3 Mélange avant compression.....	48
3.4 La compression	50
3.5 Le Consigma Coater.....	53
3.6 Le contrôle analytique des procédés	56
4 Discussion	61
5 Etude de l'Orkambi	63
5.1 Indication	64
5.2 Composition	64
5.3 La pharmacocinétique	64
5.4 La pharmacodynamie	65
5.5 Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses....	65
5.6 Fabrication.....	66
Conclusion.....	69
Bibliographie.....	71

Liste des figures

Figure 1 : Procédé de fabrication continue d'un comprimé pelliculé par granulation humide - (1) Alimentation gravitaire (2) Alimentation Pneumatique.....	37
Figure 2 : Exemple de types de vis (26)	39
Figure 3 : Doseur gravimétrique	39
Figure 4 : Section de mélange - Lames orientées à 0°	41
Figure 5 : Section de convoyage - Lames orientées à 45°	41
Figure 6 : Pesée et mélange.....	42
Figure 7 : Vis co-rotatives	45
Figure 8 : Eléments de malaxage	45
Figure 9 : Elément de transport	45
Figure 10 : Granulateur double vis	46
Figure 11 : Lit d'air fluidisé segmenté	47
Figure 12 : Calibre rotatif.....	48
Figure 13 : Mélange phase externe	49
Figure 14 : Cycle Compression – 1 : Pré remplissage ; 2 : Sur remplissage ; 3 : Ajustement et arasage ; 4 : Sous dosage ; 5 : Pré compression ; 6 : Compression ; 7 : Ejection.....	52
Figure 15 : Dépoussiéreuse.....	53
Figure 16 : Turbine de pelliculage	54
Figure 17 : Schéma principe de la spectroscopie	56

Lexique

ICH : International Conference on Harmonisation

PAT : Process Analytical Technology

QbD : Quality by Design

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CQA : Critical Quality Attribute

DTS : Distribution du Temps de Séjour

GEA : Global Engineering Alliance

CDB : Continuous Dosing Blending

CGL : Continuous Granulation Line

LAF : Lit d'Air Fluidisé

UV : Ultra-Violet

SPIR : Spectroscopie Proche Infra-Rouge

BCS : Biopharmaceutical Classification System

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

Introduction

Aujourd'hui, la majorité des sites fabriquant des médicaments utilisent la méthode de fabrication par lots en discontinu.

La production en continu est une technique de fabrication où les matières premières sont continuellement chargées dans un système permettant d'obtenir des produits intermédiaires qui seront eux-mêmes utilisés dans un autre système et ce pendant toute la durée du processus.

Ce mode de production est caractérisé par :

- Une installation des différents équipements de façon linéaire
- Le fait que les premières matières entrantes dans un système sont les premières également à en sortir

Les matériaux produits durant chaque étape sont envoyés directement et continuellement à l'étape suivante du procédé. Les contrôles pouvant s'effectuer « en ligne avec ou sans dérivation », « hors ligne ».

Les industries chimiques et alimentaires utilisent depuis de nombreuses années la fabrication en continu. L'industrie pharmaceutique s'appuie encore majoritairement sur la méthode de fabrication par lot appelée « batch processing ». Nous pouvons alors nous demander quels sont les avantages et les freins à sa mise en place dans le secteur de l'industrie pharmaceutique.

Ce sujet portant sur la fabrication en continu des comprimés pelliculés par granulation humide sera traité en cinq parties. Dans un premier temps, nous verrons les fondements qui ont permis la mise en place de la fabrication en continu.

Dans un second temps, nous verrons que comprendre et définir les contrôles à effectuer sur le procédé de fabrication est indispensable à l'élaboration de la ligne de fabrication en continu.

Dans un troisième temps, nous verrons les équipements présents sur la ligne de fabrication en continu.

Dans la quatrième partie, nous discuterons des avantages et des limites techniques de la fabrication en continu.

Enfin, dans la cinquième partie, nous étudierons un cas pratique : l'Orkambi.

1 Les fondements de la fabrication en continu

Dans un contexte où la consommation mondiale de médicaments est en constante augmentation depuis les années 1990(1), où les autorités de santé négocient au plus bas les prix des médicaments tout en élevant le niveau de qualité et de contrôle, « l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » (ICH) a perçu la nécessité dans les années 2000 de définir une nouvelle approche de la qualité en terme de production pharmaceutique. C'est ainsi que plusieurs notes explicatives ont vu le jour notamment ICH Q8 pour le développement pharmaceutique, Q9 pour la gestion des risques, Q10 pour le système qualité pharmaceutique. Le développement de la fabrication en continu s'inscrit dans les principes décrits par ces notes explicatives. C'est aussi dans ces documents, et notamment dans ICH Q8, que les notions de qualité par la conception (QbD), espace de conception (Design space), et les Process Analytical Technologie (PAT) ont vu le jour. (2) Une nouvelle ligne directrice nommée ICH Q13 décrivant les considérations scientifiques et réglementaires de la fabrication en continu des principes actifs et des médicaments est en cours de rédaction.

Dans cette partie, nous verrons les lignes directrices ICH Q8, Q9, Q10 ainsi que l'évolution de la définition réglementaire du lot.

1.1 ICH Q8

1.1.1 La Qualité par la Conception

D'après ICH Q8, « la qualité par la conception repose sur une approche systématique et méthodologique du développement du médicament, qui commence avec des objectifs prédéfinis et qui met l'accent sur la compréhension du procédé, ainsi que sur son contrôle. Ceci basé sur des données scientifiques solides et la gestion du risque qualité ». Cette approche permet d'identifier et de maîtriser les attributs qualité du produit qui sont influencés par le procédé de fabrication.(3)

La démarche QbD se décline en plusieurs points.

1.1.1.1 Définition du profil qualité cible du produit

C'est un résumé des caractéristiques qualité du médicament qui devront être atteintes pour garantir la qualité souhaitée, en tenant compte de la sécurité et l'efficacité du médicament. (3)(4)

1.1.1.2 Définition des attributs qualité critiques du produit

Un attribut qualité critique est une « caractéristique ou une propriété microbiologique, biologique, chimique ou physique qui avant, pendant et après fabrication du médicament doit se situer dans des limites définies afin d'assurer le niveau de qualité, d'efficacité et de sécurité du médicament. » Ces attributs doivent être pris en compte pour établir le développement des processus et du produit. Ils pourront également servir de base pour définir les spécifications. (3)(4)

1.1.1.3 Définition des attributs critiques des matières premières et des paramètres critiques du procédé

L'objectif du développement galénique est de développer un produit robuste, capable de répondre aux exigences définies dans le profil qualité cible du produit. Il est donc nécessaire d'identifier les attributs qualités critiques des matières premières, notamment ceux de la substance active et des excipients, et d'optimiser la formulation. Les paramètres du procédé qui, en raison de leurs variabilités, vont avoir un impact sur au moins un des attributs qualités critiques du produit défini précédemment seront identifiés. Les relations entre les attributs qualités critiques, les paramètres critiques du procédé et les attributs critiques des matériaux vont être définies au cours de cette étape. (3)(4)

1.1.2 L'espace de conception

Les relations entre les attributs qualités critiques, les paramètres critiques du procédé et les attributs critiques des matériaux permettent de définir les gammes acceptables pour chaque paramètre du procédé ou de la formulation. Un espace de conception peut alors être construit et ce dernier est défini comme étant une « combinaison et une interaction multidimensionnelle des variables d'entrées et des paramètres du procédé qui ont démontré pouvoir fournir l'assurance de la qualité du produit. ». C'est un espace à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier tout en assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. (3)

1.1.3 L'utilisation des PAT comme stratégie de contrôle

Toutes les connaissances acquises lors des étapes précédentes permettent de mettre en place une stratégie de contrôle adaptée afin d'identifier les sources de variabilité liées aux matières premières, au processus de fabrication et sur le produit fini.

La démarche QbD encourage les industriels à utiliser les technologies d'analyses des procédés (PAT) afin de privilégier les contrôles en cours de production plutôt que de réaliser des contrôles sur un échantillon de produit fini. Ces technologies récupèrent les données du procédé et les caractéristiques du produit qui seront ensuite enregistrées et analysées par un système de manière continue. Elles permettent de suivre et de contrôler en temps réel les attributs qualités des matières premières, des intermédiaires de fabrication et du produit fini ainsi que les paramètres critiques du procédé au cours de la fabrication, permettant ainsi d'atteindre la maîtrise du procédé de fabrication. (3). La durée entre le prélèvement d'un échantillon pour contrôle et l'obtention du résultat est de ce fait un paramètre essentiel du procédé d'analyse. Ces analyses sont réalisées dans l'environnement de fabrication et permettent d'effectuer des mesures chimiques, physiques et microbiologiques. Plusieurs types de mesures peuvent être également distingués :

- Les mesures conventionnelles, où un échantillon est prélevé et analysé au laboratoire.
- Les mesures hors ligne qui correspondent à un prélèvement qui est analysé dans l'environnement de la fabrication.
- Les mesures en ligne avec dérivation, où une fraction du produit est déviée vers une série de capteurs afin de réaliser la mesure. Cette fraction peut ensuite être soit réintroduite dans le système soit rejetée.
- Les mesures en ligne sans dérivation, où l'analyse se fait directement dans le flux du système sans dévier de matière.(5)

Les PAT sont donc utilisés dans le cadre des mesures en ligne avec et sans dérivation.

1.1.4 Amélioration continue

Tout procédé stable possède une variabilité. Cette variabilité sera analysée à l'aide d'outils statistiques où les résultats obtenus permettront de réajuster le processus. Ceci afin d'obtenir des résultats de plus en plus proches de la cible. (3)

La note explicative ICH Q8 incite les industriels à identifier, comprendre et contrôler les interactions existantes entre les matières premières, le produit et le procédé de fabrication. Ces données sont nécessaires à la mise en place d'un procédé de fabrication en continu. La fabrication en continu est associée à la mise en place de PAT. Ceux-ci sont un élément clef du développement pharmaceutique tel que décrit dans ICH Q8.

1.2 ICH Q9 : La gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est définie comme étant « un processus systématique d'appréciation, de maîtrise ou contrôle, de communication et de surveillance des risques liés à la qualité des produits pharmaceutiques médicamenteux tout au long du cycle de vie du produit. »(6)

Ce processus peut être mis en place avant le développement du procédé ou après dans le cadre d'un procédé déjà existant. Cette note explicative s'inscrit pleinement dans le cadre de l'amélioration continue et peut être appliquée pendant toute la durée de vie du médicament.

La gestion du risque qualité peut être divisée en 3 étapes :

- L'appréciation des risques
- La maîtrise des risques
- La surveillance des risques

Le risque peut être défini comme étant la combinaison de la probabilité de survenue d'un évènement indésirable et de sa gravité.

L'appréciation des risques consiste à identifier les dangers par le biais de données, d'analyses ou de craintes. Ces risques identifiés sont ensuite analysés afin de déterminer la probabilité de survenue ainsi que la sévérité du danger.

La maîtrise consiste à réduire le risque identifié par :

- La réduction de la sévérité de l'effet provoqué par le danger
- La réduction de la probabilité de survenue du danger
- L'augmentation de moyen de détection

La surveillance consiste à suivre les évènements potentiellement indésirables et à mettre en place, si nécessaire, de nouveaux moyens de préventions.

Enfin, la communication des risques identifiés ainsi que leurs gestions doivent être réalisées par l'industriel auprès des autorités de santé, ou tout autre intervenant, car c'est un élément essentiel de la gestion du risque qualité.(6)

La fabrication en continu associant la mise en place de PAT permet une maîtrise et une surveillance élevée des risques.

1.3 ICH Q10 : Système Qualité Pharmaceutique

ICH Q10 a pour but de définir « un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit. » (7)

Cette note explicative a pour but de définir un système qualité pharmaceutique efficace fondé sur le concept de la norme ISO 9001 tout en complétant les guidances décrites précédemment. La mise en place de cette ligne directrice tout au long du cycle de vie du produit doit permettre l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

Le système qualité pharmaceutique s'appuie sur la mise en place des actions correctives et préventives, sur le processus de gestion des changements, sur la revue par la direction de la performance des procédés et de la qualité des produits, et sur la surveillance de la performance des procédés et de la qualité des produits (8). Ce dernier point est facilité par la présence des PAT sur la ligne de fabrication en continu.

1.4 L'évolution de la définition du lot

La définition du lot est extrêmement importante. Elle est indispensable pour le respect des bonnes pratiques de fabrication. Elle est directement liée aux contrôles en cours de production, à la libération et aux rappels des produits finis. La taille réelle du lot ou du sous lot doit être décrite dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En 1977, la définition du lot était la suivante « un lot est la quantité d'un médicament qui est fabriqué au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité ». C'est en 1985 que la notion de fabrication continue est apparue avec l'ajout de la phrase suivante « dans le cas d'une fabrication continue le lot devra correspondre à une fraction définie de la production dont l'homogénéité pourra être garantie ». L'introduction de cette nouvelle notion laisse penser que les autorités prévoyaient un développement de la méthode de fabrication en continu.

Dans la version actuelle des Bonnes Pratiques de Fabrication, le lot et le sous lot sont définis comme : « une quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

Un sous lot est une partie identifiée et spécifique d'un lot, dont la qualité et les caractéristiques sont uniformes dans des limites spécifiées.» (9)

Le procédé de fabrication en continu utilise des lots de matières premières différentes dont une variabilité inter-lot peut être observée et jugée sans conséquence sur la qualité du produit fini. Il génère également des sous lots de produits semi finis lors des étapes de séchage et de pelliculage. Ces sous lots sont ensuite réunis lors des étapes suivantes.

En raison de la variabilité existante entre les différents lots de matières premières

utilisés et des sous lots produits, il est indispensable de définir une stratégie de contrôle robuste.

2 La fabrication en continu

La compréhension du procédé est indispensable pour la fabrication en continu. La stratégie de contrôle, l'enregistrement des paramètres et le processus de validation doivent être considérés pendant le développement pharmaceutique en raison des particularités de la fabrication en continu.

La fabrication en continu est un système dynamique. Au cours d'une opération de fabrication, les paramètres du procédé ainsi que les attributs qualités critiques sont maintenus dans un état de contrôle plutôt que dans un état stable.

Lors d'un fonctionnement normal, le procédé de fabrication peut subir de légères perturbations mais celles-ci sont généralement assez faibles pour être contrôlées. Lorsque le processus est dans un état transitoire, ou lors d'un changement inattendu dans les attributs qualité d'une matière première, les paramètres de fabrication et les attributs qualité peuvent varier de manière plus importante.

La connaissance des CQA, du procédé de fabrication et de l'équipement permet de déterminer l'état et la position des produits intermédiaires pendant et après la fabrication. Le processus étant dynamique, une analyse de risque doit être réalisée sur chaque opération mais aussi sur le procédé dans sa globalité. Ces connaissances sont essentielles pour identifier et écarter les risques qualité.

Afin de comprendre le flux des matières premières et des produits intermédiaires, une approche scientifique est nécessaire. Cela consiste en la caractérisation de la distribution du temps de séjour (DTS), residence time distribution en anglais, pour les opérations unitaires individuelles et pour le système global. Ce DTS a été décrit initialement par Danckwerts pour décrire le comportement des fluides dans les réacteurs. Cette distribution décrit la durée pendant laquelle un élément solide ou liquide reste dans le processus. (10)

Les attributs de la matière première, les paramètres du procédé de fabrication, la conception et le fonctionnement de l'équipement ont une influence sur la distribution du temps de séjour. Ces informations vont servir de base pour déterminer un plan d'échantillonnage approprié qui est essentiel dans la stratégie de contrôle. (11)

2.1 Stratégie de contrôle

Lors de l'élaboration de la stratégie de contrôle, les variations prévues et imprévues doivent être prises en compte. Cela est d'autant plus critique pour les processus de fabrication en continu, car il peut exister des variations transitoires au niveau :

- Des matières premières, liées à leurs variabilités
- Des conditions du processus, notamment au moment du démarrage et de l'arrêt du procédé de fabrication
- Des facteurs environnementaux qui vont varier au cours du temps

Dans un processus de fabrication en continu, les matières premières sont ajoutées continuellement via un système d'alimentation pendant toute la durée du cycle de production. Ainsi, différents lots de matières premières peuvent être introduits dans le système à différents moments du processus, et la variabilité inter-lot peut :

- Affecter l'alimentation
- Affecter les modèles de distribution de temps de séjour
- Affecter la qualité du produit fini.

Du fait des risques que peut générer l'utilisation de différents lots d'une même matière première, des contrôles supplémentaires peuvent être effectués notamment à l'aide des PAT. Ces contrôles vont permettre d'identifier les modifications des propriétés des matières premières, telles que la répartition granulométrique et la teneur en humidité, qui peuvent être des attributs qualités critiques des matières premières, et ainsi limiter l'impact sur les attributs qualités du produit fini. (12)

Une stratégie de contrôle efficace pour ce mode de fabrication consiste à atténuer les risques des différentes perturbations potentielles pouvant avoir un impact sur la qualité du produit. (11) Les PAT sont des outils qui permettent de diminuer et de maîtriser le risque.

2.2 Enregistrement et contrôle des paramètres de production

Pour tout processus de fabrication d'un médicament, qu'il soit continu ou non, l'une des stratégies de contrôle est la surveillance du processus et la justification des variations.

Pour les processus de fabrication en continu, la surveillance des paramètres de production, l'échantillonnage et l'utilisation des PAT génèrent des informations en temps réel sur :

- Les paramètres du procédé de fabrication
- Les matières en cours de fabrication
- Le produit fini

Ces informations permettent ensuite de détecter et d'écarter les produits non conformes fabriqués. Elles permettent également d'ajuster les paramètres du procédé de fabrication par le biais d'un système de rétrocontrôle lorsque celui-ci subit des variations. (11)(12)

La durée du processus de fabrication en continu peut varier de quelques heures à plusieurs jours.(13) Les performances des différents équipements peuvent donc

diminuer progressivement, en raison de l'encrassement, de l'échauffement ou de l'usure normale, au cours du même lot ou après plusieurs lots répétés. (11)

2.3 Processus de validation

Le développement du processus de fabrication, qui fait partie du développement pharmaceutique décrit par ICH Q8, a pour but de définir le procédé de fabrication et l'établissement des stratégies de contrôles.

Ce développement permet d'avoir une connaissance mécanistique du procédé de fabrication, des attributs de qualité critiques des matières premières, du produit fini et il doit permettre l'obtention d'un procédé robuste. (11) Ce procédé doit être validé, ce qui impose la qualification des équipements.

La qualification de l'équipement est une opération destinée à démontrer que le matériel ou l'équipement utilisé donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné. (14)

La qualification du matériel et des systèmes de contrôles automatisés est essentielle pour garantir la performance d'un processus continu. Dans le cas de la fabrication en continu, les équipements doivent être qualifiés individuellement, puis une qualification de la ligne complète doit être réalisée afin de démontrer sa capacité à atteindre des résultats fiables et valides.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, la validation est un « programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés ». La validation du procédé de fabrication a donc pour but d'évaluer la robustesse et la reproductibilité du procédé, de montrer que les systèmes de contrôles sont capables de détecter les non-conformités et de connaître l'impact d'une modification sur le procédé de fabrication. (9) Les exigences relatives à la validation du procédé de fabrication en continu restent les mêmes que pour la fabrication par lot.

La vérification en continu permet la validation d'un procédé de fabrication en continu. Avec cette méthode, les prélèvements qui peuvent être réalisés sur la ligne avec ou sans dérivation permettent de contrôler la performance du procédé de fabrication et ainsi de s'assurer de la robustesse du procédé de fabrication pendant toute la phase de commercialisation du médicament.

La vérification en continu du processus fournit l'assurance que le procédé reste sous contrôle pendant la fabrication. L'utilisation des PAT facilite la collecte et l'analyse des données concernant le procédé de fabrication. Les données collectées doivent inclure les paramètres du processus, les indicateurs de performance de l'équipement et les attributs qualités critiques des matériaux entrants, des matières en cours de traitement ainsi que des produits finis. Selon ICH Q10, un indicateur de performance est « une valeur mesurable utilisée pour quantifier des objectifs qualité illustrant la performance d'une organisation, d'un processus ou d'un système. ». Ils permettent de juger l'efficacité de l'équipement. Les rendements (de mélange, de granulation, de compression et de pelliculage) sont des indicateurs de performance. En utilisant cette approche, les données collectées peuvent servir à valider le procédé. (11)

Les données collectées permettent également d'écarter les produits non conformes à l'étape suivante du procédé, et de réaliser la libération en temps réel. (12) La libération en temps réel consiste à libérer les lots de médicaments fabriqués sur la base des données collectées durant leur fabrication plutôt que sur les résultats d'essais effectués sur un échantillon. (15)

3 Description d'une ligne de production en continu de comprimés pelliculés fabriqués par granulation humide

La fabrication en continu impose une compréhension de toutes les étapes du procédé de fabrication. Il faut également que les paramètres du procédé et les paramètres environnementaux pouvant avoir un impact sur les attributs qualités critiques du produit soient identifiés et maintenus dans les spécifications définies. Une analyse de risque réalisée sur le procédé de fabrication en continu a permis d'identifier les attributs qualités du produit comme étant l'homogénéité des différents mélanges, la teneur en principe actif, la répartition granulométrique, le poids des comprimés.

Ces attributs qualités critiques sont influencés par le type d'équipement utilisé mais également par les paramètres qui leurs seront appliqués. (16) (17)

Dans cette partie, nous allons détailler une ligne de fabrication en continu de comprimés pelliculés avec ses équipements et les contrôles qui sont effectués.

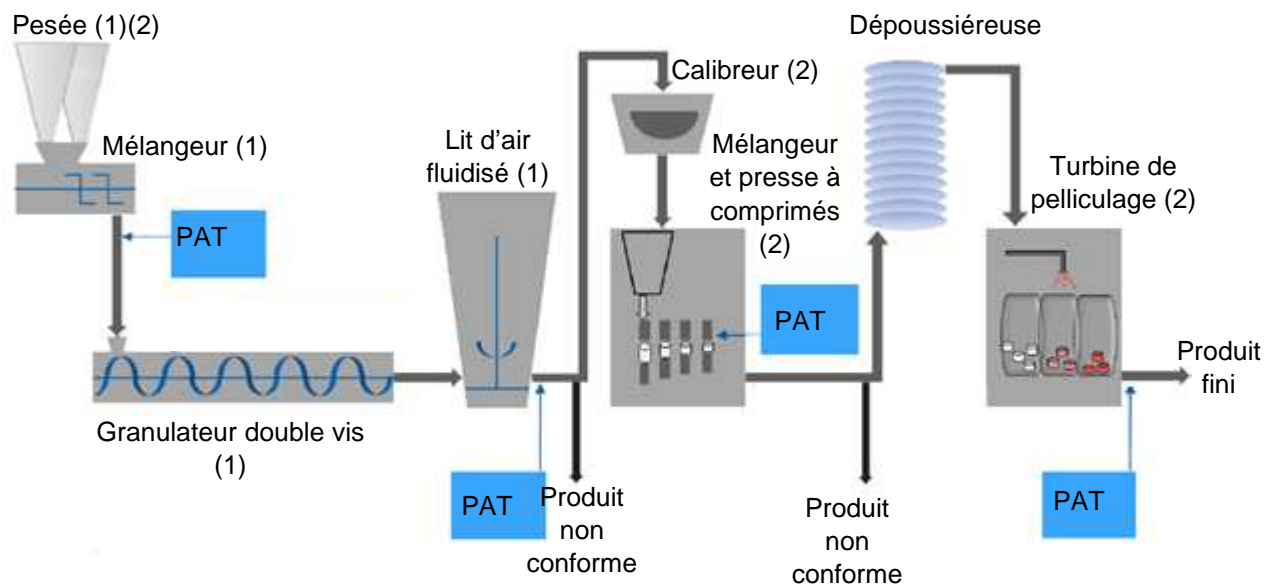


Figure 1 : Procédé de fabrication continue d'un comprimé pelliculé par granulation humide - (1) Alimentation gravitaire (2) Alimentation Pneumatique

GEA propose la mise en place d'une ligne de production de comprimés, allant de la pesée au pelliculage, totalement en continu. La ligne de production qu'il propose, se compose de :

- « Consigma Continuous Dosing and Blending (CDB) » pour la partie pesée et prémélange
- « Consigma Continuous Granulation Line » pour la partie granulation
- Presse à comprimés
- « Consigma Coater » pour la partie pelliculage.

3.1 Le Consigma CDB

Le CDB est composé de 2 systèmes :

- Le système de pesée
- Le système de mélange

3.1.1 Le système de pesée

La pesée est une étape critique lors de la fabrication du médicament. Pour réaliser la pesée de manière continue, il existe deux types de doseurs :

- Volumétrique

Le dosage volumétrique est basé sur le comptage du nombre de tours et sur le temps de fonctionnement du doseur. La masse introduite n'étant pas mesurée, il n'est donc pas possible de tracer, ni de garantir les quantités introduites. Ce type d'équipement est principalement utilisé dans l'industrie alimentaire, chimique et plasturgique.(18,19)(20)(21)

- Gravimétrique

Le système de pesée utilisé sur le CDB repose sur des doseurs gravimétriques.

Les doseurs gravimétriques continus sont composés d'une trémie d'alimentation, de pesons et d'un distributeur pouvant être vibrant ou à vis. Un contrôleur pilote l'ensemble avec précision afin d'assurer un débit de matière constant. (19)(20)

Dans le cas du CDB, six distributeurs peuvent être présents permettant la pesée de six substances différentes pour usage pharmaceutique. Chaque distributeur est rechargé soit par transporteur pneumatique soit par gravité. Dans le premier cas, une trémie alimentée par transport pneumatique et munie d'un capteur de niveau est positionnée au-dessus du distributeur ce qui permet de réguler l'approvisionnement de la poudre. Le système gravitaire est composé d'un tube cylindrique. Il n'est utilisé que dans le cas où les poudres sont sujettes à la triboélectricité durant un transport pneumatique. (22)

Le transporteur pneumatique utilisé est une technologie brevetée qui permet de transporter des poudres fragiles et des poudres sensibles à la ségrégation.

Ces distributeurs sont reliés à une vanne d'alimentation qui permet d'approvisionner la vis de distribution.

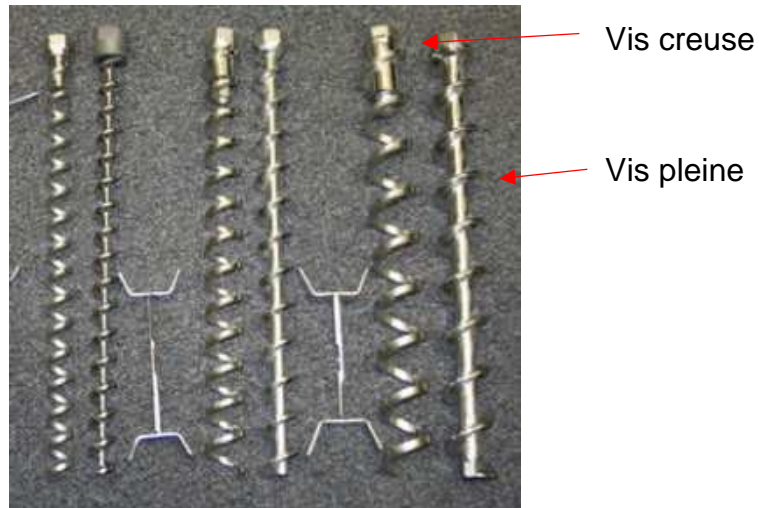


Figure 2 : Exemple de types de vis (23)

La vanne de distribution permet un remplissage continu, précis et rapide du distributeur.

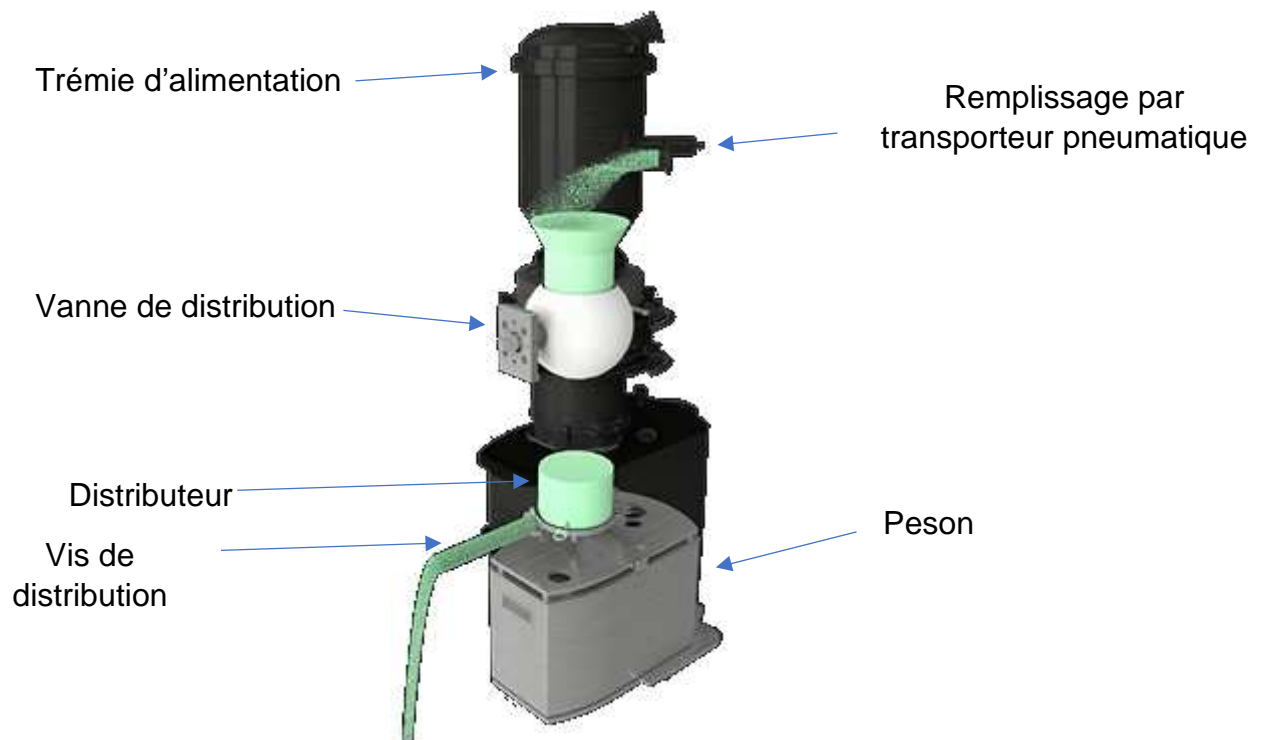


Figure 3 : Doseur gravimétrique

Afin d'avoir un mélange homogène, le débit doit être adapté pour chaque poudre. Le nombre de révolution de la vis par unité de temps, le volume de poudre déplacé à chaque révolution, le taux de remplissage de la vis ainsi que la densité de la poudre doivent être pris en compte.

3.1.2 Le système de mélange

Le mélangeur utilisé sur le CDB est un mélangeur à haute vitesse de cisaillement.

3.1.2.1 Généralités

L'objectif de cette étape est d'obtenir un mélange de plusieurs matières premières, possédant des caractéristiques différentes, aussi homogène et stable que possible afin d'obtenir des formes ayant la même composition en principes actifs et en excipients. Chaque échantillon prélevé au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

La taille, la forme, la densité des matières premières ainsi que leurs proportions sont des facteurs qui interviennent dans l'obtention d'un mélange de poudres homogènes et stables. Si ces caractéristiques sont différentes, une ségrégation aussi appelée démélange apparaît.

Bien que le procédé de mélange en continu apporte de nombreux avantages, il n'est pas largement utilisé au sein de l'industrie pharmaceutique.

On distingue trois types de mécanismes de mélanges (24):

- Par diffusion. C'est un mouvement individuel de particules.
- Par convection. C'est un déplacement groupé de particules.
- Par cisaillement. Ce sont des couches de particules formant des plans de glissements.

Le mécanisme majoritaire est défini par le mélangeur mais aussi par les caractéristiques des poudres utilisées.

On distingue également trois mécanismes de ségrégation (25).

- Ségrégation par sédimentation

Lors du mélange, les particules peuvent se déplacer librement. Les vitesses maximales peuvent être déterminées par la Loi de Stokes.

$$V_{max} = \frac{g * \Delta\rho * d^2}{18 \mu}$$

V_{max} : vitesse maximale de chute

d : diamètre de la sphère

g : accélération

$\Delta\rho$: différence de densité entre la particule et le fluide

μ : viscosité du fluide

Selon cette formule, les vitesses sont donc influencées par le diamètre des particules. Ainsi, si une particule est deux fois plus grosse, elle ira quatre fois plus vite. Ce phénomène peut intervenir lors du transport pneumatique du mélange.

- Ségrégation par percolation

Au cours du mélange, des espaces inter-particulaires apparaissent et peuvent favoriser l'écoulement des fines particules. Cela entraîne une ségrégation par la taille. Ce phénomène est accentué lorsqu'un mélange est soumis à des vibrations. On peut trouver ce phénomène à l'entrée de la trémie d'alimentation de la presse à comprimés.

- Ségrégation par élutriation

Lorsque la distribution granulométrique est étalée, la chute des particules fines est ralentie par l'air chassé par les particules les plus grosses. Une ségrégation par la taille peut être provoquée par un déplacement d'air. Ce phénomène peut être observé lors de l'utilisation d'un transporteur pneumatique.

3.1.2.2 L'équipement

L'équipement est ici composé d'un tube cylindrique pouvant aller jusqu'à 120 mm dans lequel un arbre d'agitation est présent. Cet arbre est composé de 60 lames orientables. Ces lames, en fonction de leur orientation, auront pour objectif de mélanger ou de transporter le mélange au sein du tube. (22) Il s'agit d'un mélange par diffusion.

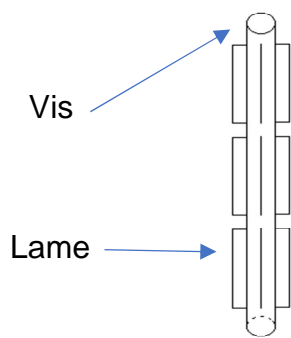


Figure 5 : Section de mélange -
Lames orientées à 0°

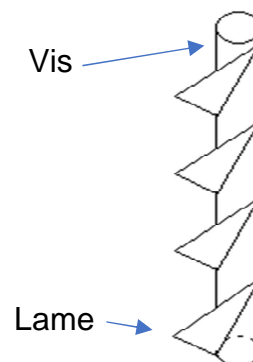


Figure 4 : Section de convoyage -
Lames orientées à 45°

Un spectromètre proche infrarouge est utilisé comme PAT, permettant ainsi de s'assurer de l'homogénéité du mélange.

Parmi les avantages que présente le procédé de mélange continu par rapport au procédé par lot, il y a (26):

- Cuve de mélange plus petite pour une même quantité produite
- Moins de ségrégation due à l'absence des opérations de manutentions
- Coût d'utilisation plus faible

3.1.3 Déroulement de l'opération

Une trémie est remplie d'une matière première soit par gravité soit par transport pneumatique. Dans cette trémie, une vanne de distribution est présente et qui, une fois totalement remplie, libère la matière première dans un distributeur. Le distributeur muni d'une vis rotative alimente directement le mélangeur. Au cours de l'alimentation du mélangeur, la trémie se remplit de nouveau de matière première. Une fois que la cellule de pesée du distributeur détecte que la quantité de matière première est trop faible, la vanne libère de nouveau la matière première.

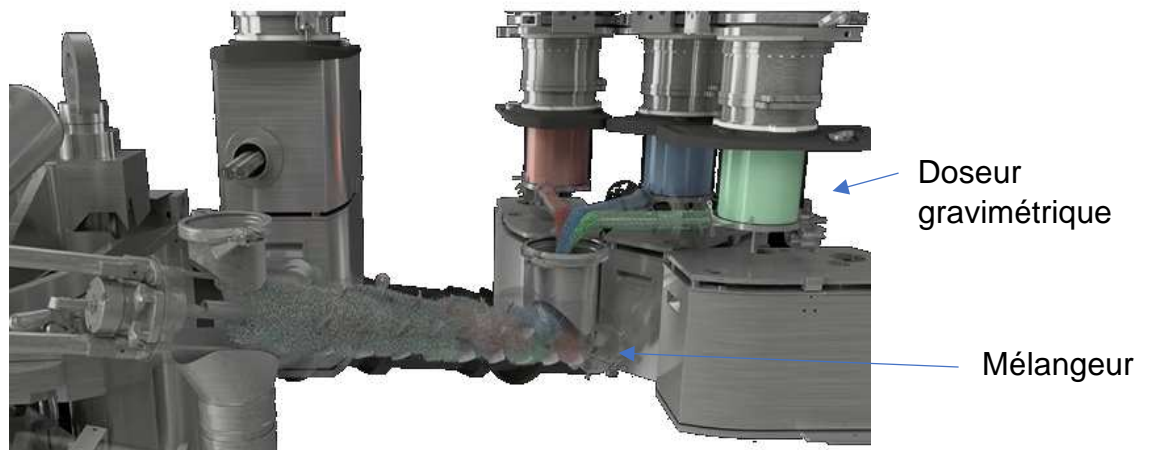


Figure 6 : Pesée et mélange

En plus des attributs de la matière première, les paramètres appliqués au mélangeur vont également avoir un impact sur l'homogénéité du mélange. Parmi ces paramètres, il y a :

- La vitesse d'alimentation du mélangeur
- La vitesse de rotation de l'organe d'agitation
- La géométrie de l'organe d'agitation avec notamment l'espace laissé libre entre chaque lame.

Cette étape est nécessaire avant la granulation car elle permet d'assurer un mélange homogène à l'entrée du granulateur double vis.

3.2 La Conigma Continuous Granulation Line

3.2.1 Généralités

La granulation permet la densification du mélange. Celle-ci a pour conséquences :

- D'améliorer l'écoulement de ce dernier
- De fixer le principe actif et améliorer l'homogénéité d'un mélange
- De modifier l'état de surface : l'aptitude à la compression sera donc meilleure

Deux types de granulation sont distingués. La granulation sèche qui consiste à compacter un mélange pour former des briquettes. Ces briquettes sont ensuite broyées et les grains obtenus sont tamisés. Cette méthode n'est utilisée que lorsque le principe actif est sensible à la chaleur ou à l'humidité.

La granulation humide consiste à former des ponts liquides qui vont donner naissance, après séchage, à des ponts solides et ainsi permettre l'agglomération de particules aboutissant à la formation de grains.

Parmi les attributs qualités critiques des grains il y a :

- La répartition granulométrique
- L'humidité résiduelle
- La densité avant et après tassement

La granulation humide est une opération pointue qui comporte une phase d'humidification et une phase de granulation. Pendant l'humidification, un liquide de mouillage composé d'un liquide additionné éventuellement d'une substance possédant des propriétés agglutinantes est ajouté au mélange pulvérulent. Cet ajout peut se faire directement dans un mélangeur ou à l'aide d'un système de pulvérisation.

Différents équipements peuvent être utilisés pour réaliser la phase de granulation :

- Le mélangeur granulateur pouvant être composé :
 - o D'une cuve fixe, avec des organes d'agitations variés, où les matières premières sont cisailées permettant l'obtention de grains denses. Des mottes ainsi que du collage peuvent être observés. Ces appareils, pour lesquels la densification est élevée, sont dit à haute vitesse de cisaillement.
 - o D'une cuve mobile. Des grains peu denses sont alors obtenus avec cette méthode.
- Le lit d'air fluidisé
 - o Le mélange à granuler est placé dans un lit d'air fluidisé dans lequel passe un courant d'air qui maintient en suspension dans l'air les particules. Un liquide de mouillage est pulvérisé permettant la formation des grains qui sont ensuite séchés par un courant d'air chaud. Des grains peu denses sont obtenus avec cette méthode.
- Le granulateur rotatif ou oscillant.
 - o Le mélange humide sous l'action d'une pression passe au travers d'une surface perforée permettant l'obtention d'un grain dense. En fonction du mélangeur granulateur, le passage au travers d'une grille de granulation est effectué ou non.

Les plus utilisés sont les granulateurs à haute vitesse de cisaillement, ainsi que les lits d'air fluidisés (LAF).

Les grains humides sont séchés jusqu'à l'obtention d'une humidité résiduelle conforme aux spécifications définies. Si l'humidité est trop faible, les comprimés manquent de cohésion et la friabilité sera élevée. A l'inverse, si l'humidité est trop importante, les grains colleront aux poinçons de la machine à comprimés.

La cinétique de séchage dépend de plusieurs paramètres comme le débit et la température du fluide sécheur, la durée et l'équipement utilisé. Les conditions de séchages ont un impact direct sur la structure du grain.

Le séchage est une opération ayant pour but d'éliminer, partiellement ou totalement, l'humidité non combinée, qui imprègne les corps humides par évaporation du liquide dans un mélange solide – liquide.

Le lit d'air fluidisé est l'équipement le plus utilisé dans le séchage des grains. Les grains sont mis en suspension dans l'air et développent ainsi une surface de séchage plus importante.

Les grains secs sont ensuite calibrés pour avoir une répartition granulométrique conforme aux spécifications définies lors de la phase de développement pharmaceutique.

3.2.2 Equipement

Le Conigma CGL est composé de 3 éléments :

- Un granulateur double vis
- Un lit d'air fluidisé segmenté
- Un système de déchargement

3.2.2.1 Granulateur double vis

Le granulateur double vis est composé d'un fourreau cylindrique, de deux vis et d'un moteur. Au niveau du fourreau, un premier orifice se situant à l'entrée des vis permet l'alimentation du granulateur en mélange contenu dans un distributeur. Ce distributeur est alimenté par une trémie munie d'une vanne de distribution qui libère le mélange. Un second orifice présent sur le fourreau permet, par le biais d'une pompe péristaltique, l'injection du liquide de granulation. Les grains obtenus seront ensuite transférés à l'unité de séchage par transporteur pneumatique. (27)

Deux vis sont présentes dans le fourreau et tournent dans la même direction. Il s'agit de vis co-rotatives.

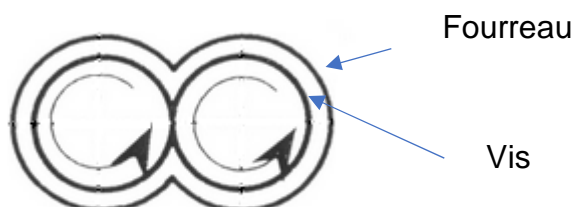


Figure 7 : Vis co-rotatives

Ces vis possèdent plusieurs zones. Chaque zone ayant une fonction différente :

- Les zones avec les éléments de malaxage permettant l'obtention des grains
- Les zones de transports, permettant de transporter la matière entre les zones et jusqu'à la sortie du granulateur.

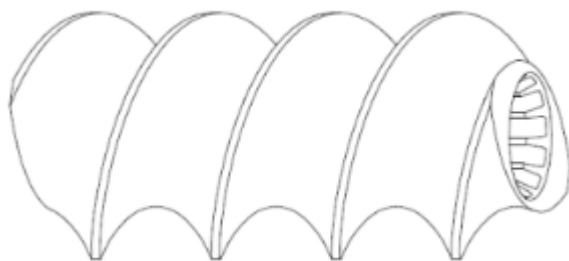


Figure 9 : Elément de transport

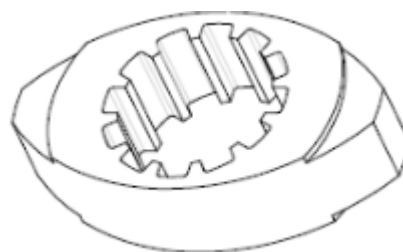


Figure 8 : Elément de malaxage

Certaines vis dites modulaires permettent de créer un profil particulier en fonction du mélange à granuler. (28)

Le fourreau est conçu de manière à résister à l'abrasion, à la corrosion et il est thermorégulé de manière à évacuer les calories en cas de surchauffe.

D'après GEA, l'utilisation du granulateur double vis permet d'obtenir une répartition granulométrique gaussienne avec une quantité de liquide de granulation plus faible. Le taux de remplissage du distributeur, le débit d'introduction du liquide de granulation ainsi que la température du fourreau vont avoir un impact sur la taille ainsi que sur la densité des grains (27). En effet, lors de l'utilisation du granulateur double vis une proportion de fine plus importante est observée. La densité des grains produits apparaît également plus faible lors de l'utilisation du granulateur double vis. Néanmoins, l'écoulement est défini comme étant : « Bon ». (29)

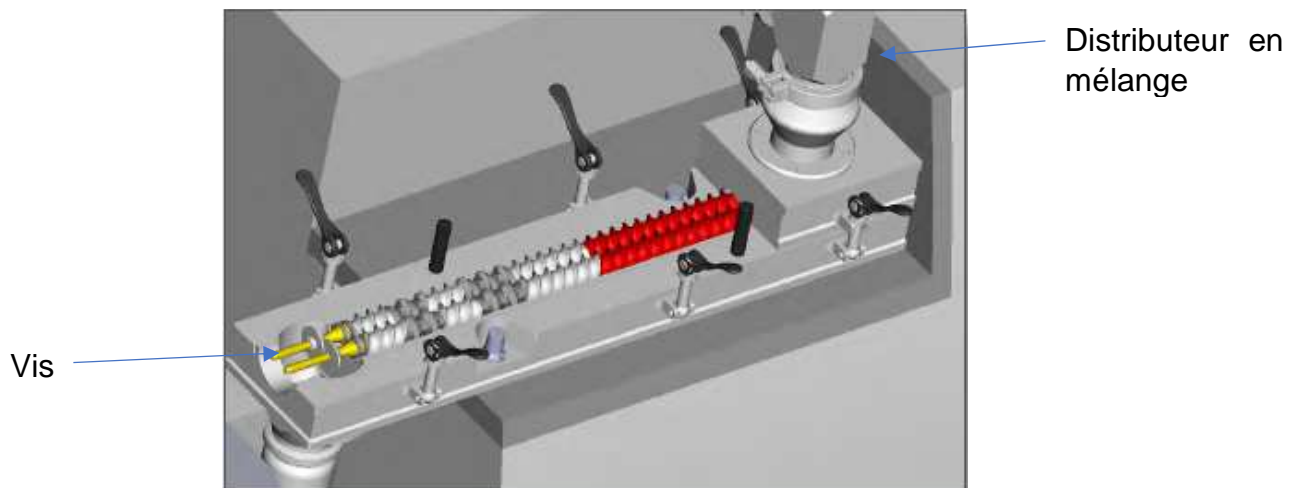


Figure 10 : Granulateur double vis

Les caractéristiques des vis tels que l'angle d'inclinaison du filetage, la taille des éléments de malaxage, le nombre d'éléments de convoyage et de malaxage, leur interpénétration et le sens de rotation auront un impact sur la répartition granulométrique obtenue.(28)

Ainsi, les paramètres ayant un impact direct sur la qualité et les caractéristiques des grains sont les suivants :

- Liés à l'appareil
 - o Configuration des vis
 - o Position des éléments d'alimentation en matière première
 - o Niveau de remplissage du distributeur
 - o Vitesse de rotation des vis
- Liés à la formulation
 - o Les matières premières utilisées
 - o Ratio liquide/solide

Les grains humides sont récupérés à la sortie du granulateur et sont transférés vers le lit d'air fluidisé de façon gravimétrique.

3.2.2.2 Le séchage

Le lit d'air fluidisé présent sur la CGL est segmenté en 6. Le grain humide est transféré par gravité à une vanne de remplissage rotative. Celle-ci se déplace au-dessus de chaque segment afin de le remplir de grains. Une fois le segment rempli, de l'air chaud est envoyé afin de procéder au séchage. Afin de suivre le colmatage des filtres durant la production, les débits d'entrée et de sortie d'air au travers des filtres sont enregistrés. Chaque segment est séché de manière indépendante.

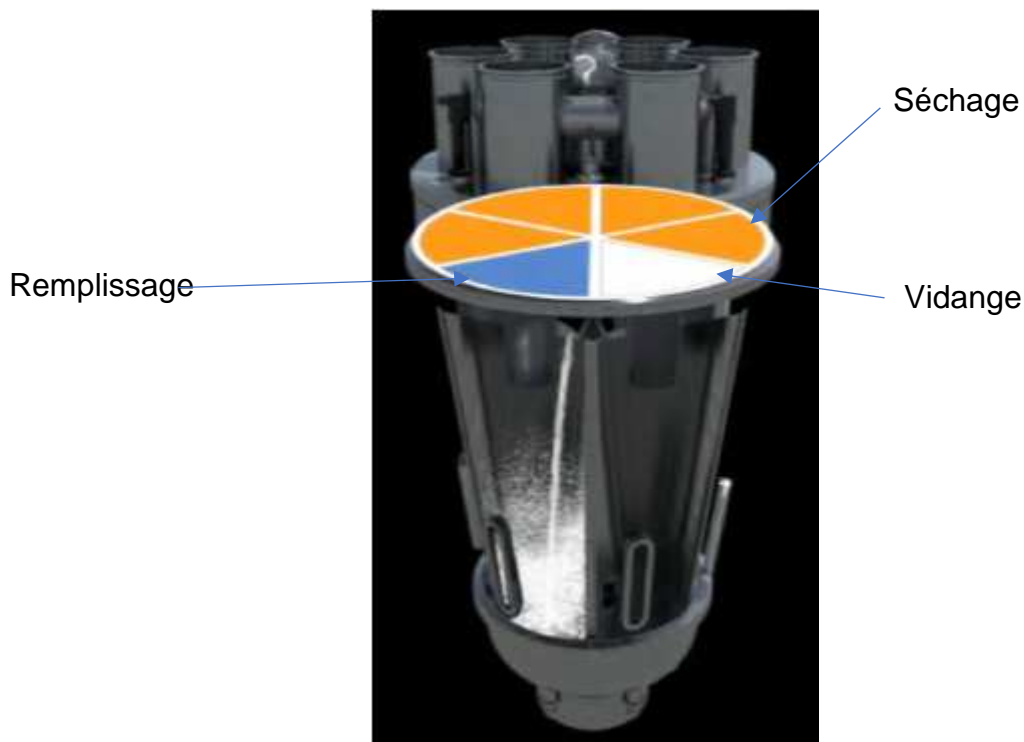


Figure 11 : Lit d'air fluidisé segmenté

Une fois le séchage terminé, une vanne de déchargement rotative se situant dans la partie inférieure du segment libère les grains secs qui sont acheminés par transporteur pneumatique dans une trémie pour chaque sixième de lot. Cette trémie alimentera un module de contrôle constitué d'un spectromètre proche infrarouge où seront mesurées la répartition granulométrique et l'humidité résiduelle. Les grains possédant une humidité résiduelle ou une répartition granulométrique non conforme seront éliminés. Les grains conformes sont acheminés par déchargement gravitaire dans un calibre rotatif.

La fin du séchage avec ce type d'équipement n'est pas basée sur la surveillance de la température mais en appliquant une durée fixe de séchage à chaque cellule. Ceci afin d'assurer la continuité du procédé. (29)

3.2.2.3 Le calibrage

Les calibreurs en continu sont utilisés pour forcer les grains secs à passer au travers d'orifices de calibres déterminés.

Certains paramètres de calibration sont à définir lors du développement pharmaceutique, car le passage du principe actif à une autre forme polymorphe peut être observé, ainsi qu'une production d'une quantité trop importante de particules fines. Ces particules fines peuvent ensuite provoquer des phénomènes électrostatiques et générer ainsi des problèmes d'écoulement. Ceci fait partie du développement galénique.

Le calibreur rotatif est composé d'un cylindre perforé dont l'axe est souvent vertical, à l'intérieur duquel tournent des pales.



Figure 12 : Calibreur rotatif

Les paramètres suivants vont avoir une influence sur la qualité et l'homogénéité du grain :

- Diamètre des perforations du cylindre
- Réglage des pales
- La pression appliquée sur le cylindre par les pales
- La vitesse de passage du grain au travers du cylindre perforé

3.3 Mélange avant compression

Dans certains cas, avant de réaliser la compression, un mélange avec un agent d'écoulement et un lubrifiant doit être réalisé.

Les agents d'écoulement accordent un pouvoir glissant au mélange. La fluidité du mélange est donc améliorée, ce qui permet d'assurer le remplissage de la chambre de compression. Ce dernier est un facteur important pour assurer l'homogénéité de la masse des comprimés. Cependant, ce mélange avec un agent d'écoulement n'a d'intérêt que pour les mélanges qui n'ont pas été granulés auparavant ou dont la fluidité n'est pas suffisante. Les lubrifiants de compression permettent de réduire les frictions entre les particules pendant la compression. Les agents anti collants comme le talc sont quelques fois qualifiés de lubrifiants. A ces rôles vient s'ajouter un intérêt esthétique. En effet, le lubrifiant donne également un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. En contrepartie, les lubrifiants de compression sont généralement hydrophobes. Ils peuvent donc réduire la mouillabilité du comprimé et ainsi retarder la mise à disposition du principe actif dans l'organisme.

Les grains calibrés sont acheminés par transporteur pneumatique dans un distributeur. Un deuxième distributeur contenant le lubrifiant de compression est également présent. Ces distributeurs sont munis d'une trémie d'alimentation, d'une vanne de distribution, d'un distributeur, de vis de distribution et fonctionnent de la même manière que ceux présentés à l'étape de pesée. Un mélangeur à turbine situé à l'entrée de la trémie d'alimentation de la presse à comprimé est alimenté en grains et en phase externe de manière gravitaire. Le mélangeur à turbine est composé d'un mobile placé au fond de la cuve conique et est doté d'un mouvement hélicoïdal ascendant générant un vortex. Ce vortex aspire le lubrifiant de compression et le mélange retombe d'une certaine hauteur.

Une fois le mélange effectué, celui-ci tombe directement dans la trémie de remplissage de la presse à comprimés où se trouve un spectromètre proche infrarouge permettant de contrôler l'homogénéité du mélange après ajout du lubrifiant. (30).

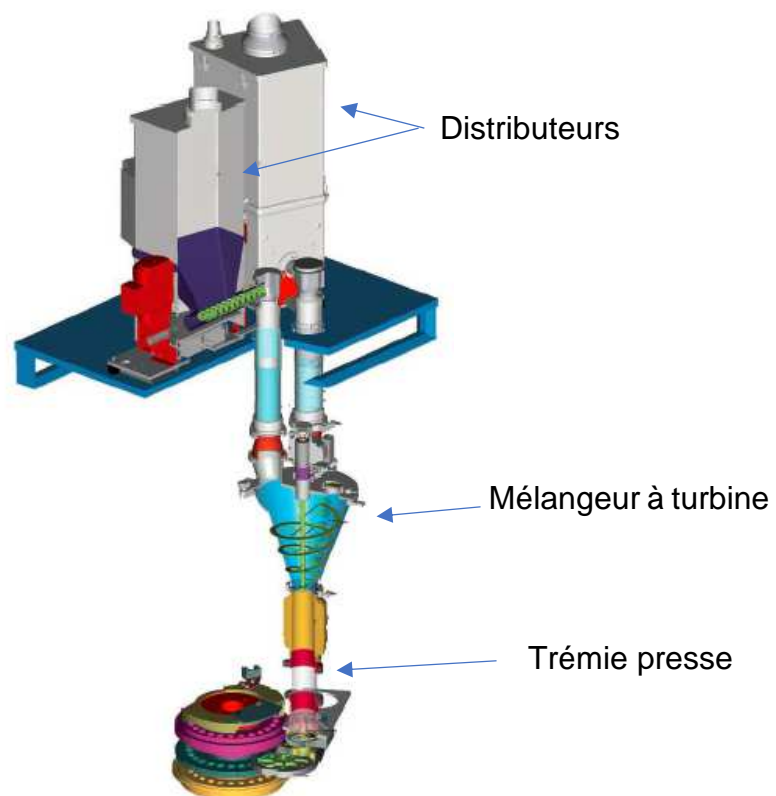


Figure 13 : Mélange phase externe

3.4 La compression

3.4.1 Généralité

La compression est une opération qui a pour but de réduire le volume d'un lit de poudre en exerçant une contrainte. A la suite de cette opération, un système cohésif appelé comprimé est obtenu.

Les presses à comprimés ont toujours fonctionné en continu. Cependant, les grains ou mélanges arrivant par lots, elles sont utilisées en mode de production par lots.

3.4.2 L'équipement

Aujourd'hui, les industriels utilisent les presses rotatives dont l'outillage de compression est composé de plusieurs éléments :

- Un poinçon inférieur
- Un poinçon supérieur
- Une matrice permettant de donner la forme générale des comprimés

Ces trois éléments forment ce qu'on appelle une triplette. Le nombre de triplettes utilisées est fonction de la taille de la tourelle. La tourelle est l'élément centrale de la presse à comprimés.

Pour chaque triplette, le cycle de compression d'un comprimé est composé de six étapes :

- Le remplissage de la matrice

L'outillage arrive au début du distributeur, le poinçon inférieur descend à sa position maximum en suivant la came de guidage afin de créer un volume appelé chambre de remplissage. A cette étape, le volume créé est totalement rempli.

- Le dosage

Le poinçon inférieur est ensuite entraîné sur la came de dosage et permet une régulation du remplissage.

- L'arasage

Lorsque le poinçon inférieur se situe en sortie de distributeur, un araseur évacue le trop plein de poudre.

- La pré-compression

Le poinçon supérieur, guidé par sa came de descente, pénètre dans la matrice lorsque l'outillage arrive au poste de pré-compression. Cette pré-compression permet de chasser l'air contenu dans la poudre et de préformer le comprimé.

- Compression

Cette étape suit la pré-compression et permet l'obtention du comprimé. A la fin de la compression, le poinçon supérieur suit sa came de relevage et le poinçon inférieur suit la came d'éjection.

- Ejection

Le poinçon inférieur guide le comprimé vers l'éjecteur. Les comprimés non-conformes sont éliminés à ce moment-là, vers une sortie parallèle.(31)

La presse est également munie de la technologie Air Compensator®. Cette technologie fonctionne sur le même principe que les jauges de contrainte. L'Air Compensator® est composé d'un piston d'air comprimé monté sur le galet de pré-compression. Pour une force de pré-compression constante, si une variation sur le remplissage de la chambre survient, elle a pour conséquence une variation de l'épaisseur du comprimé. Ainsi, la masse du comprimé est proportionnelle à l'épaisseur. La technologie Air Compensator® a pour objectif de suivre les variations du déplacement du poinçon à force de compression constante :

- Si la masse du comprimé augmente, l'épaisseur du comprimé augmente et donc le poinçon supérieur remonte de manière plus importante provoquant une compression plus importante de l'air dans le piston.
- Si la masse du comprimé diminue, l'épaisseur du comprimé diminue, donc le poinçon inférieur descend de manière plus importante provoquant une compression moins importante de l'air dans le piston.

Cette technologie est également présente sur le galet de compression et permet de mesurer les variations de dureté des comprimés. En effet, une relation proportionnelle directe existe également entre la force compression et la dureté du comprimé pour une masse de poudre constante :

- La dureté du comprimé augmente si la force appliquée augmente
- La dureté du comprimé diminue si la force appliquée diminue

La presse à comprimé enregistre, contrôle la compression de l'air dans les pistons et ajuste automatiquement les paramètres de compression. Si les paramètres de compressions appliqués ne permettent pas l'obtention de comprimés conformes, ceux-ci sont déviés dans la filière déchet lors de l'éjection.

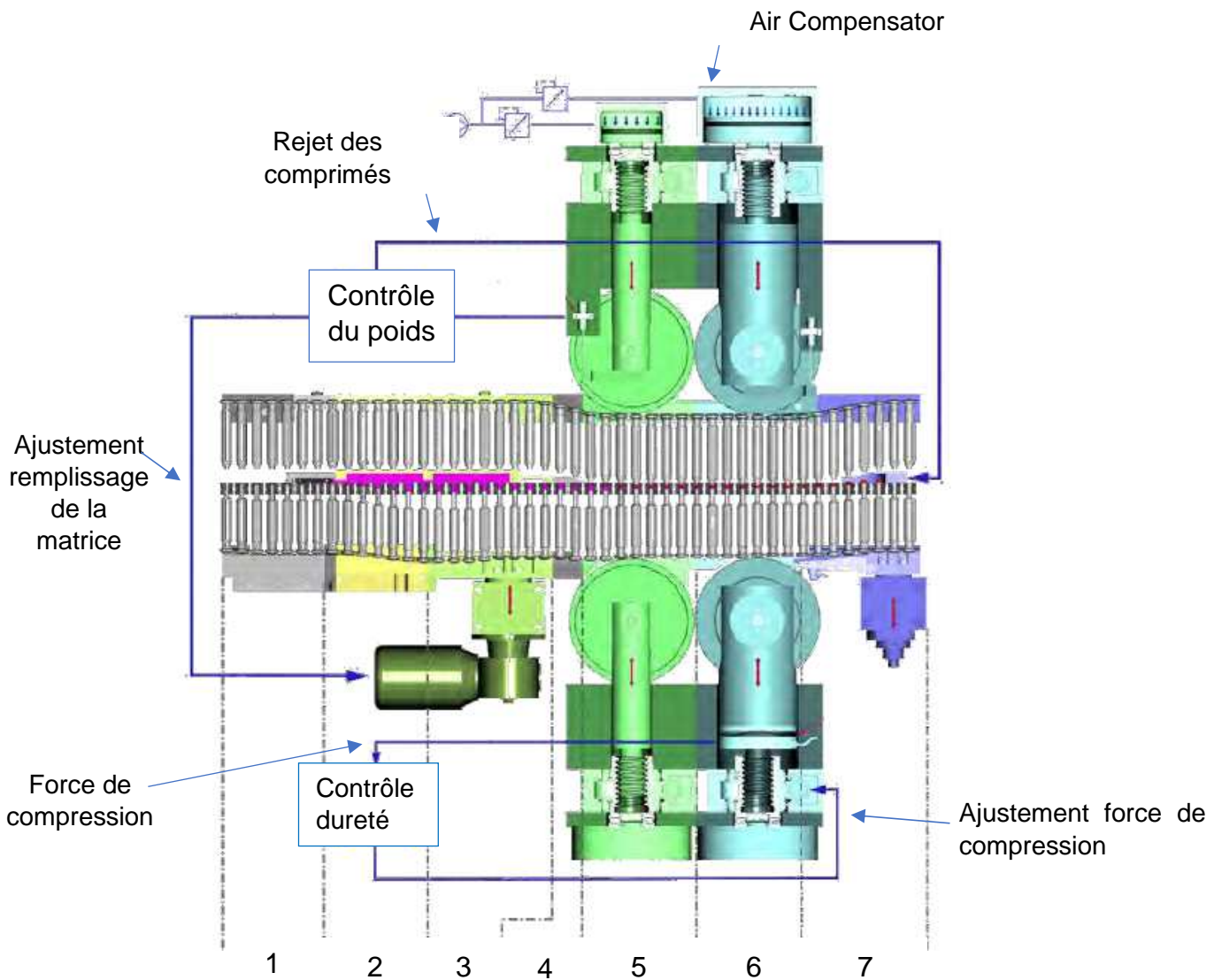


Figure 14 : Cycle Compression – 1 : Pré remplissage ; 2 : Sur remplissage ; 3 : Ajustement et arasage ; 4 : Sous dosage ; 5 : Pré compression ; 6 : Compression ; 7 : Ejection

Les comprimés conformes aux spécifications éjectés sont envoyés dans la dépoussiéreuse. Cette dépoussiéreuse est composée d'une colonne positionnée verticalement dans laquelle se trouve une vis. Les comprimés dont l'alimentation se trouve au bas de la vis remontent la colonne. De l'air propre est envoyé sur les comprimés par le haut ainsi que par le centre de la colonne et est récupéré dans le bas.

Les comprimés en haut de la colonne glissent sur une rampe vers le détecteur de métaux.

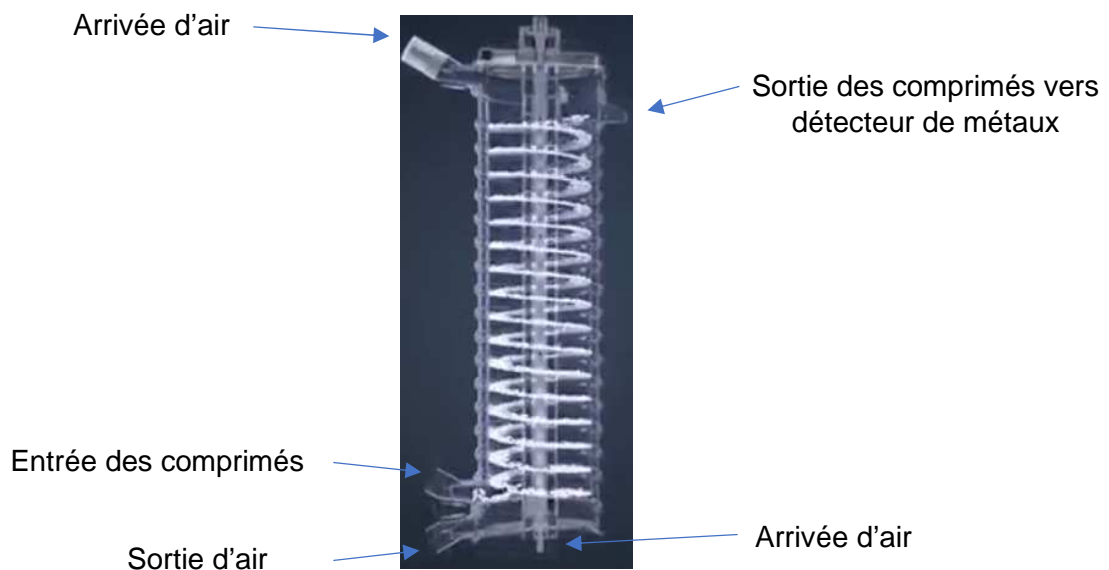


Figure 15 : Dépoussiéreuse

Afin de réaliser les tests IPC de façon continue, les comprimés sont déviés dans un module qui réalise la mesure de l'épaisseur et du diamètre ainsi que le test de dureté.

3.5 Le Consigma Coater

3.5.1 Généralité

Le pelliculage est une opération qui vise à protéger le comprimé de l'humidité, des UV, de l'oxydation, améliorer l'observance du patient ou modifier la libération du principe actif. (31)

Le pelliculage est réalisé à l'aide d'une turbine de pelliculage. Une turbine de pelliculage est composée d'un tambour perforé contenant les comprimés nus, et d'un bras de pulvérisation sur lequel une ou plusieurs buses de pulvérisation sont présentes. Un système d'alimentation en dispersion de pelliculage et en air comprimé est également présent.

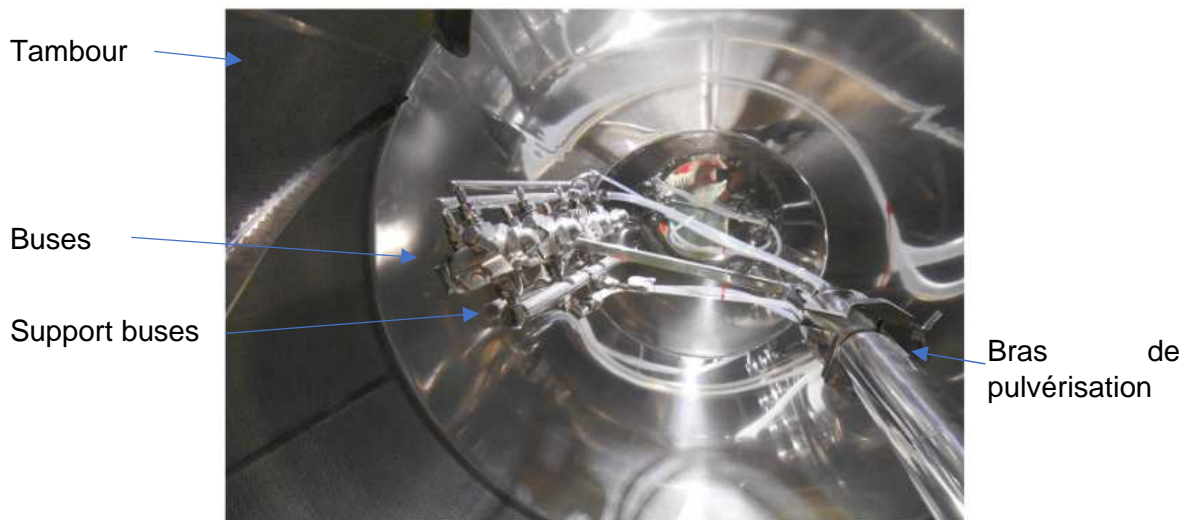


Figure 16 : Turbine de pelliculage

Seuls les comprimés dont la friabilité est faible et ayant une forme convexe permettant d'éviter le collage, peuvent être pelliculés.

Le pelliculage est composé de quatre phases :

- Une phase de préchauffage
- Une phase de pulvérisation
- Une phase de séchage
- Une phase de refroidissement

La première étape de préchauffage consiste à chauffer les comprimés pour permettre à la dispersion de pelliculage de sécher directement lorsqu'elle entre en contact avec le comprimé lors de la phase de pulvérisation.

Au cours de l'étape de pulvérisation, la suspension de pelliculage est envoyée sur le lit de comprimés en mouvement. Un certain nombre de paramètres doit être défini afin d'éviter le mouillage des comprimés et assurer la reproductibilité du pelliculage. Ces paramètres sont notamment :

- L'angle du support des buses
- La distance entre les buses et le lit de comprimés
- La position du bras de pulvérisation
- La vitesse de rotation permettant d'avoir un lit de comprimés s'écoulant de manière fluide
- Le débit et la température de l'air entrant et sortant
- La pression d'atomisation
- Le débit de pulvérisation de la dispersion de pelliculage

La phase de séchage permet à la dispersion de pelliculage de se fixer sur les comprimés. A la fin de cette étape, des comprimés lisses et brillants sont obtenus.

Enfin, la phase de refroidissement est réalisée. Cette étape consiste à mettre en rotation le tambour de la turbine et à diminuer la température de sortie d'air qui est représentative de la température des comprimés pelliculés. Le refroidissement est nécessaire afin d'éviter le phénomène de condensation qui survient lorsque des

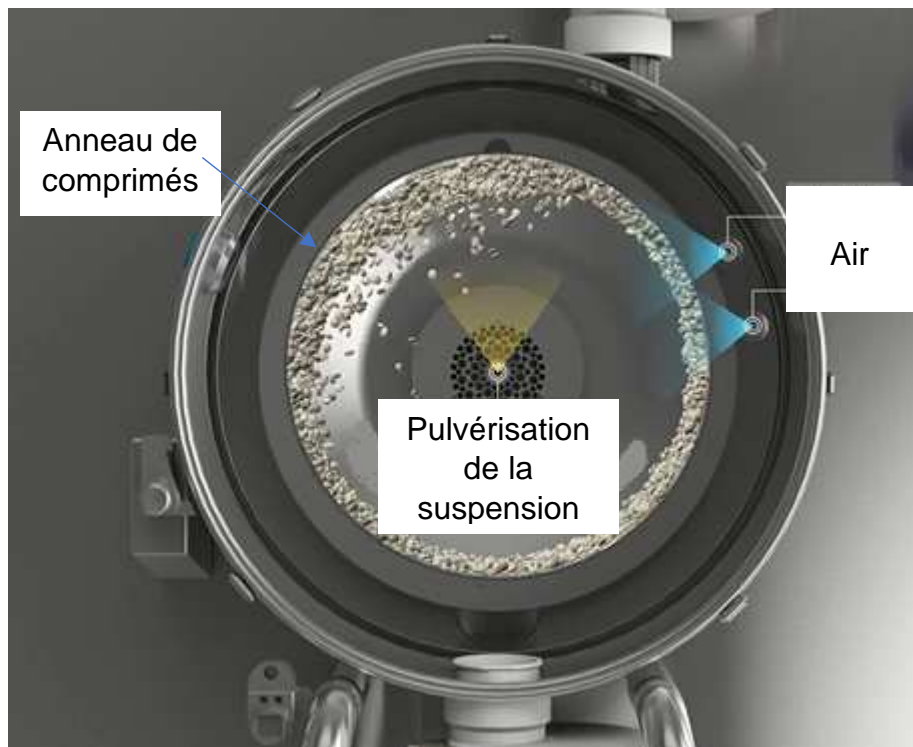
comprimés chauds sont déchargés et stockés directement dans un contenant hermétique.

3.5.2 L'équipement

Les comprimés dépeussés sont chargés par transport pneumatique dans une trémie de stockage positionnée sur le haut de la turbine. Les comprimés sont ensuite chargés automatiquement par petit lot par le haut de la turbine et déchargés par le bas à la fin de l'étape.

Le Consigma Coater est composé d'une trémie de stockage des comprimés, d'un tambour perforé et de buses de pulvérisation.

Une fois les comprimés chargés dans le tambour de la turbine, celui-ci se met à tourner rapidement afin de former un anneau de comprimés. Un courant d'air chaud est pulvérisé sur les comprimés pour les chauffer et former une cascade de comprimés. La suspension de pelliculage est pulvérisée sur le nuage de comprimés depuis le centre de la turbine. Les comprimés pelliculés sont ensuite séchés et déchargés par le bas. (32) Selon GEA, les comprimés pelliculés atteignent leur poids cible plus rapidement avec le Consigma Coater.



Ce système permet de réaliser le pelliculage en un temps plus court, d'obtenir des comprimés dont le pelliculage est plus homogène avec moins de suspension. Une sonde Raman PhAT® permet de contrôler l'épaisseur du film et l'homogénéité du pelliculage.

3.6 Le contrôle analytique des procédés

Les techniques analytiques des procédés principalement utilisés sur les lignes de production en continue sont la spectroscopie proche infrarouge et la spectroscopie Raman. Ces méthodes sont respectivement basées sur le principe d'absorption et de diffusion de la lumière.

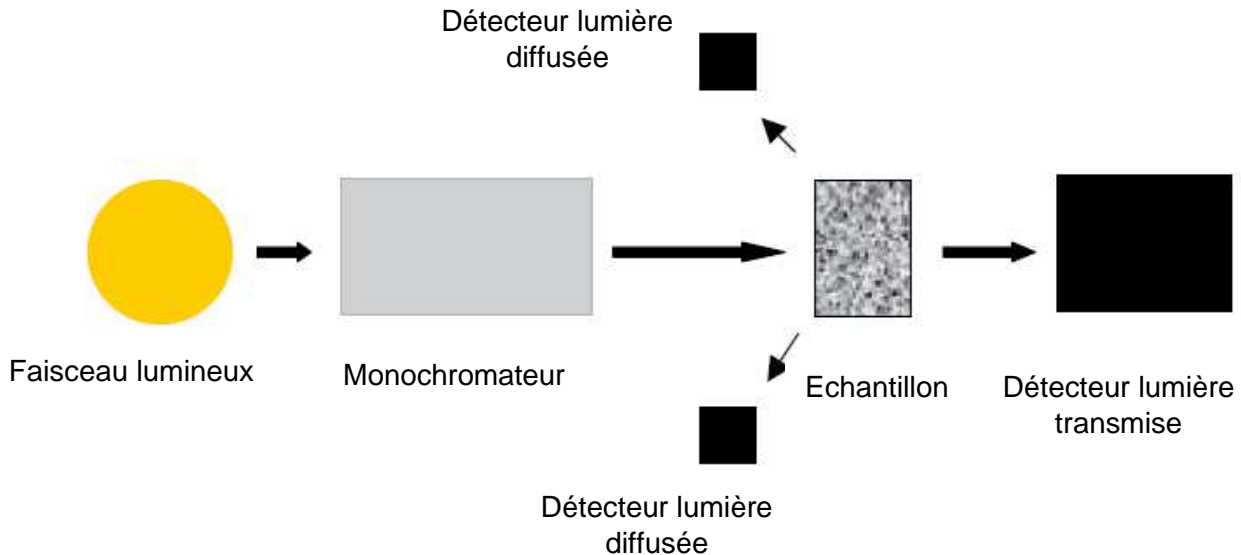


Figure 17 : Schéma principe de la spectroscopie

3.6.1 Spectroscopie proche infrarouge

La spectroscopie proche infrarouge, appelée SPIR, est une technique analytique qui utilise le principe d'absorption des rayonnements infrarouges par l'échantillon. Cette technique est capable d'estimer la composition qualitative et quantitative des échantillons par la mesure de l'atténuation du faisceau émergent.

Un spectromètre proche infrarouge est composé d'une source lumineuse, d'un monochromateur, d'une zone de dépôt d'échantillons et d'un détecteur.

Le faisceau lumineux polychromatique est dispersé par le monochromateur avant de traverser l'échantillon. Le faisceau lumineux sera ensuite projeté sur le détecteur qui est peut-être une barrette de diodes. L'absorption de la lumière par l'échantillon à une longueur d'onde constitue un spectre.

Ce type de spectromètre permet de mesurer les propriétés physiques et la composition chimique des échantillons.

Afin d'exploiter ce spectre, il est nécessaire de réaliser une phase de calibration. La phase de calibration est une régression linéaire entre les caractéristiques d'une matière première et les spectres obtenus. Des équations sont donc établies et sont spécifiques d'un paramètre pour une matière première donnée.(33) (34)

La spectroscopie proche infrarouge est une technique rapide et non destructive qui possède différentes applications(34) :

- La matière première

Lors de la réception de la matière première, l'industriel doit réaliser l'identification par comparaison du spectre de la matière reçue à un spectre de référence. Cela permet une identification rapide. (34)

- Le mélange

La sonde est placée à l'intérieur du mélangeur. Au cours du mélange, le lit de poudre recouvre la sonde permettant ainsi de générer un spectre. La stabilisation de ce spectre indique que le mélange est homogène. La SPIR permet de s'affranchir de l'échantillonnage.(34)

- La granulation

Pour obtenir les informations sur la répartition granulométrique et la teneur en eau, le spectre sera comparé à un modèle basé sur les données obtenues avec le granulomètre laser et la méthode Karl Fisher. (34)

- Le séchage

La SPIR permet de suivre l'humidité résiduelle au cours du séchage. Il est aussi possible d'adapter la durée du séchage à la teneur en eau initial du grain qui peut varier avec la teneur en eau des matières premières. (35) (34)

- La compression

En plaçant la sonde au niveau de la trémie d'alimentation du sabot, le spectre obtenu permettra de détecter les phénomènes de ségrégation et de s'assurer que le mélange arrivant dans la matrice est toujours homogène. (34)

La dureté des comprimés peut également être contrôlée à l'aide de la SPIR. Lorsqu'une augmentation de la dureté est observée, les spectres obtenus vont être plus intenses. L'utilisation de la SPIR lors de l'étape de compression permet ainsi le pilotage de la presse à comprimés.(34)

- Le pelliculage

Le pelliculage est la dernière étape de la fabrication des formes sèches. Le contrôle de l'épaisseur du film et de l'uniformité du pelliculage est indispensable afin d'assurer sa fonctionnalité. La calibration est basée sur des échantillons prélevés au cours de l'étape de pelliculage. Une corrélation est réalisée entre le gain de poids des comprimés échantillonnés au cours de l'étape, la quantité d'agent de pelliculage ajoutée et les résultats de la SPIR. Malgré l'intérêt que présente cette méthode d'analytique, elle n'est que peu exploitée pour l'étape de pelliculage.(34)

3.6.2 Spectroscopie Raman

3.6.2.1 Principe

La spectroscopie Raman est une spectroscopie de diffusion. C'est une méthode d'observation non destructrice.

L'appareillage est composé d'une source de lumière monochromatique, d'éléments d'optiques pour diriger et recevoir les rayonnements, et d'un détecteur.

Le faisceau lumineux monochromatique est envoyé sur l'échantillon et la lumière diffusée est analysée. La longueur d'onde de la lumière diffusée par l'échantillon est sensiblement la même que celle de la lumière incidente. Cependant, la longueur d'onde de certains photons diffusés par l'échantillon possède un décalage par rapport à la longueur d'onde des photons émis par la source. Cette variation appelée effet Raman est due à l'échange d'énergie entre le rayon lumineux et le milieu permettant ainsi d'obtenir des informations sur l'élément à analyser. (36)(37)

Bien que la spectroscopie Raman soit moins répandue que la SPIR, elle peut être utilisée lors de la réalisation des étapes suivantes.(38)

- Mélange

Comparée à la spectroscopie proche infrarouge, la spectroscopie Raman utilisée dans les contrôles en ligne n'a été que peu décrite dans la littérature.

Hausman a montré dans son étude de 2005 que la spectroscopie Raman est capable de déterminer l'homogénéité d'un mélange contenant 1% de principe actif. (39)

- Granulation

La spectroscopie Raman peut être utilisée lors de la granulation afin de détecter les transitions polymorphiques des composants présents dans le granulateur, déterminer la taille des particules et la teneur en eau.

- Séchage

La spectroscopie Raman permet de déterminer les changements de structure cristallographique au cours du séchage et de déterminer l'humidité du grain.

- Compression

A cette étape, seul le dosage du principe actif dans le comprimé serait possible.

- Pelliculage

La sonde Raman PhAT® est utilisée à cette étape dans le procédé de fabrication continue. La calibration est basée sur des échantillons prélevés au cours de l'étape de pelliculage. Une corrélation est également effectuée entre le gain de poids des comprimés échantillonnés au cours de l'étape, la quantité d'agent de pelliculage ajoutée et les résultats fournis par la sonde Raman. La sonde placée dans l'enceinte de la turbine de pelliculage permet de contrôler l'homogénéité de répartition de film non transparent à la surface du comprimé.

Aujourd'hui, la spectroscopie Raman est principalement utilisée lors des analyses hors-ligne. De plus, cette méthode analytique n'est que peu utilisée pour le pilotage de procédé de fabrication.

4 Discussion

Bien que la majorité des médicaments disponibles sur le marché soient fabriqués par le biais d'opérations unitaires et discontinues, la méthode de production en continu présente un certain nombre d'avantages comme (11) :

- Diminution des coûts de production

Schaber et al ont comparé l'investissement nécessaire à la mise en place d'un procédé de fabrication par lot à celui de la fabrication en continu. Ils ont noté que l'investissement était plus faible pour l'installation d'un procédé de fabrication en continu du fait des équipements plus petits, des intermédiaires qui ne sont pas à stocker, de la taille des locaux plus faible et de la diminution du personnel nécessaire à la réalisation de l'activité.(40)

- Amélioration de la sécurité et de la qualité des produits

Les produits intermédiaires étant immédiatement utilisés à l'étape suivante, la sécurité et la qualité du produit sont ainsi améliorées. De plus, les Process Analytical Technologie (PAT) permettent de fournir les informations nécessaires concernant la qualité des produits tout au long du procédé de fabrication. Ces informations obtenues au cours du procédé peuvent être utilisées à la place des tests sur le produit fini et ainsi permettre la libération en temps réel des lots fabriqués. La libération des lots produits est donc plus rapide et le risque de rappel de lot beaucoup plus faible.

- Transposition d'échelle facilité

La transposition industrielle, appelée « scale-up » ou « scale-down », consiste à augmenter ou diminuer la taille du lot. Les équipements de production en continu facilitent la transposition industrielle car le même matériel est utilisé pour la fabrication des lots techniques, cliniques et commerciaux. Pour réaliser la transposition, la durée d'utilisation des équipements sera augmentée. C'est la manière la plus simple de réaliser la transposition mais il faut prendre en considération l'encrassement et l'échauffement de l'équipement. Une opération de nettoyage peut être nécessaire afin de ne pas observer de dérive du procédé de fabrication. (41) Cet avantage permet de réduire considérablement le temps de développement permettant ainsi de lancer plus rapidement le médicament sur le marché. Une seconde possibilité consiste à augmenter le débit d'entrée des matières mais dans ce cas, la dynamique du procédé et la distribution du temps de séjour doivent être revues. Il faut également revoir le rythme des prélèvements et des contrôles afin de s'assurer que ceux-ci sont appropriés. (11)

- Empreinte carbone diminuée

L'équipement étant de taille plus faible, la consommation électrique, les surfaces à nettoyer ainsi que les déchets à traiter sont plus faibles. L'empreinte carbone est diminuée. (42)

- Flexibilité des quantités produites

Le mode de production en continu permet de produire de gros volumes mais également de produire des « Orphan Drugs » dont le volume de production est faible.

Cependant, la production en continu n'a pas que des avantages. Dans le cas où l'industriel souhaite passer d'une méthode de production par lots à une méthode en continu, il devra investir dans une nouvelle ligne de production ce qui engendrera un coût non négligeable. De plus, la ligne de production en continu ne sera utilisée que pour produire des médicaments présentant des procédés de fabrication semblables. Enfin, dans le cas où un événement non désiré survient sur un équipement de la ligne de production, l'ensemble de la fabrication est arrêté.

Comme mentionné dans la partie 2, il est indispensable de connaître les attributs qualité des matières premières. Le comportement rhéologique des poudres en fait partie. En effet, toutes les matières premières ne s'écoulent pas à la même vitesse. La capacité rhéologique de la matière première intervient notamment lors de l'alimentation des équipements et a pour conséquence directe l'uniformité de teneur des comprimés. Afin d'assurer un débit constant pour tout type de poudre, l'utilisation de système d'alimentation forcé, tel qu'une vis, est une solution. Les caractéristiques de la vis telles que sa taille, la configuration pleine ou creuse de la vis ainsi que sa vitesse de rotation seront choisies afin de permettre aux poudres ne s'écoulant pas ou peu, d'être introduites dans le système. Une méthode, basée sur des données expérimentales ainsi que sur des modèles, aide à identifier le type et la taille de la vis en fonction des propriétés des matières premières et du débit souhaité.(23)(41)

La sensibilité du système de pesée est également un critère important. Celui-ci doit être capable de mesurer de faibles variations de poids. A la suite du système de pesée se trouve un mélangeur en continu qui peut traiter, au maximum, cinquante kilogrammes de poudre en une heure. Dans le cas d'un comprimé dosé à 0,5% en principe actif, le doseur gravimétrique doit donc distribuer précisément 250 grammes de principe actif en 1 heure soit l'équivalent de 69 milligrammes par seconde. Seul des balances dites de précisions sont capables de peser de manière précise des quantités aussi faibles. Ce type de balance ne peut pas être utilisé sur une ligne de fabrication en continu. La fabrication de médicaments microdosés ne peut donc pas être réalisée de manière continue. C'est une des limites à la fabrication en continu.

La présence des éléments de malaxages sur les vis du granulateur peut laisser penser que celui-ci est capable de fournir un mélange homogène. Cependant, le granulateur à vis n'est pas un mélangeur. Ces éléments de malaxages ont pour fonction de former des grains. La présence du mélangeur en continu en amont du granulateur double vis est nécessaire à l'obtention d'un mélange homogène. De plus, celui-ci est peu sensible aux variations de débit en matière première, est rapide et précis.(22)

Lors du transport pneumatique des matières pesées, de séchage des grains et de calibration, une ségrégation par élutriation est possible. Cependant, après chaque transport pneumatique réalisé, une étape de mélange est présente. Ainsi, le risque d'introduire une fraction ségréguée dans le système est limité.

La fabrication en continu, ses avantages et ses limites ayant été exposés, étudions maintenant le cas pratique l'orkambi.

5 Etude de l'Orkambi

Parmi les médicaments produits en continu il y a :

Nom Commercial	Principe actif	Quantité
Symdeko	Tezacaftor	100 mg
	Ivacaftor	150 mg
Orkambi	Lumacaftor	100 / 200 mg
	Ivacaftor	125 mg
Prezista	Darunavir	75 à 800 mg
Vernezio	Abemaciclib	50 à 200 mg
Daurismo	Glasdegib	25 à 100 mg

La quantité de principe actif contenue dans les médicaments susmentionnés est de l'ordre de quelques dizaines de milligramme. En effet, comme cité dans la partie 4, une des limitations de la production en continu est la quantité de principe actif contenu dans le comprimé final. Du fait de la sensibilité des appareils de pesée, il n'est pour le moment pas possible de fabriquer des comprimés microdosés de façon continue. Le médicament orkambi sera étudié dans cette partie.

5.1 Indication

Ce médicament appartient à la classe pharmacothérapeutique des « autres médicaments du système respiratoire ». (43)

Il est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de six ans et plus, qui sont homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

Ce médicament existe sous 2 dosages :

- Orkambi 100 mg/125 mg pour les patients de 6 à 11 ans
- Orkambi 200 mg/125 mg pour les patients de 12 ans et plus

5.2 Composition

Sa composition est la suivante (43) (44) :

Lumacaftor Ivacaftor	Principe actif
Cellulose microcristalline	Diluant
Croscarmellose sodique	Délitant
Succinate d'acétate d'hypromellose	Agent modifiant la libération
Povidone	Liant
Laurylsulfate de sodium	Surfactant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Alcool polyvinylique	Agent de pelliculage
Dioxyde de titane	Agent opacifiant
Macrogol 3350	Plastifiant
Acide carminique	Colorant
Laque	Colorant

5.3 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique concerne le devenir du médicament dans l'organisme. Quatre étapes sont distinguées : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

L'absorption du lumacaftor et de l'ivacaftor se fait au niveau du colon par les cellules CACO-2. La concentration maximale plasmatique est atteinte en 4 heures. Après absorption, le lumacaftor se lie majoritairement à l'albumine. L'ivacaftor se lie à l'albumine et à l'alpha 1 glycoprotéine. Ceci afin d'être distribué dans l'ensemble de l'organisme.

Le lumacaftor est ensuite faiblement métabolisé par oxydation et glucuroconjugaison. A l'inverse, l'ivacaftor est fortement métabolisé par les cytochromes 3A. Le succinate d'acétate d'hypromellose est utilisé pour faire une dispersion solide de l'ivacaftor. L'objectif de cette dispersion solide est d'améliorer la solubilité et de modifier la libération. Ce polymère gastro-résistant est utilisé pour maintenir l'intégrité du principe actif dans l'estomac et permet de libérer le principe actif dans l'intestin. Enfin, l'élimination se fait majoritairement par les fèces sous forme inchangée pour le lumacaftor et métabolisée pour l'ivacaftor. La demi-vie d'élimination du lumacaftor et de l'ivacaftor est de 12 heures.

5.4 La pharmacodynamie

La mucoviscidose est une maladie génétique et héréditaire qui touche les cellules qui tapissent différents organes telles que les voies respiratoires, le tube digestif, les glandes sudorales en altérant leurs sécrétions (mucus, sueur, ...). Elle est appelée fibrose kystique (cystic fibrosis) dans les pays anglo-saxons. (45)

Elle est due à la mutation d'un gène appelé CFTR localisé sur le chromosome 7. Plus de 1200 mutations différentes ont été identifiées dans le gène CFTR depuis sa découverte en 1989.

La mutation F508del est la plus fréquente en France. Elle représente 70% des mutations. Plus de deux millions de personnes seraient porteuses du gène de la mucoviscidose sans le savoir (porteurs sains). Le gène CFTR permet la synthèse d'une protéine, la CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

La protéine CFTR est un canal chlorure présent à la surface des cellules épithéliales de nombreux organes. Une mutation du codant pour la protéine CFTR résulte en une diminution de l'eau excrétée au niveau des muqueuses et, en conséquence, une inflammation et un épaissement du mucus qui le recouvre.(46)

La mutation F508del affecte la protéine CFTR de différentes façons, principalement en entraînant un défaut de maturation (repliement incorrect) et de trafic intracellulaire diminuant ainsi la quantité de protéines CFTR à la surface des cellules.

La petite quantité de protéines F508del-CFTR qui atteint la surface cellulaire présente une probabilité faible d'ouverture du canal (régulation défectueuse du canal). (46)

Le lumacaftor est un correcteur de CFTR qui agit directement sur la protéine F508del-CFTR pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaire en augmentant ainsi la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire.

L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR à la surface cellulaire.

L'effet combiné du lumacaftor et de l'ivacaftor est une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines F508del-CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures.(47)

Les mécanismes exacts par lesquels le lumacaftor améliore la maturation et le transport intracellulaire de la protéine F508del-CFTR, et par lesquels l'ivacaftor potentialise son activité ne sont pas connus. (48)

5.5 Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients. (43) (48)

A la suite de la prise de ce médicament, on peut observer :

- Des céphalées, nausées, vomissements, otalgie, congestion nasale, douleur abdominale
- Des évènements respiratoires (dyspnée, respiration anormale)
- Une augmentation de la pression artérielle
- Une atteinte hépatique
- Une opacité du cristallin

L'orkambi est un substrat :

- Du CYP3A et provoquer un effet inducteur puissant sur celui-ci. Il a été observé une diminution de l'exposition systémique des autres médicaments substrats de ce CYP.
- De la P-gp, provoquant des effets à la fois inhibiteurs et inducteurs de la P-gp
- Des CYP2C et CYP2B6 modifiant ainsi l'exposition systémique de ces substrats.

Les effets de l'orkambi sur les protéines susmentionnées ont été observés lors d'études réalisées in vitro avec des médicaments appartenant aux classes suivantes :

- Anti-allergiques
- Antibiotiques
- Antiépileptiques
- Antifongiques
- Anti-inflammatoires
- Anti-mycobactériens
- Benzodiazépines
- Contraceptifs hormonaux
- Immunosuppresseurs
- Inhibiteurs de pompes à protons
- Produits de phytothérapies
- Antiarythmiques
- Anticoagulants
- Antidépresseurs
- Corticoïdes systémiques
- Antagonistes récepteurs H2
- Antidiabétiques oraux

5.6 Fabrication

En raison de la faible solubilité de l'ivacaftor (classe BCS II) et du lumacaftor (classe BCS II), la production de l'orkambi se déroule en deux phases. (47)

Durant la première phase, l'ivacaftor cristallin est dissous avec le succinate d'acétate d'hypromellose et un surfactant dans un solvant. Cette solution est ensuite dispersée dans un courant d'air chaud pour former une poudre. Cette poudre est séchée une seconde fois pour éliminer le solvant résiduel. Cette étape est réalisée pour obtenir une meilleure solubilité.

La seconde phase qui consiste en la fabrication des comprimés est composée de sept étapes :

- Le prémélange
- La granulation double vis
- Le séchage au lit d'air fluidisé
- Le tamisage
- Le mélange
- La compression
- Le pelliculage

Pour ce produit, trois sites différents utilisent la granulation en continu, avec quelques différences concernant les méthodes analytiques pour fabriquer ce produit. Pour chaque étape, un espace de conception a été développé et confirmé par la réalisation d'essais sur chaque site. (48)

Le premier site utilise un granulateur double vis qui est alimenté par un mélange réalisé en amont. A la suite de ce granulateur, on trouve un lit d'air fluidisé traditionnel. Le séchage des grains est réalisé selon la méthode « batch processing ».

Le second site utilise une ligne de production en continu de la granulation à la compression. Le granulateur est également alimenté par un mélange réalisé en amont et l'étape de pelliculage est réalisée par lots.

Enfin, le dernier site utilise la méthode de production en continu de l'étape de pesée jusqu'au pelliculage. Ce dernier utilise des PAT spectroscopiques afin de réaliser la libération en temps réel des comprimés. D'autres méthodes non spectroscopiques, notamment pour réaliser la pesée des comprimés et mesurer la contamination biologique, sont utilisées. La spectroscopie Raman est utilisée pour identifier et caractériser la structure cristalline de la poudre. La spectroscopie proche infrarouge est utilisée pour contrôler l'homogénéité et l'humidité résiduelle du mélange ainsi que l'uniformité de teneur en principe actif des comprimés.

Au travers de cet exemple, nous avons montré que plusieurs méthodes de fabrication sont possibles. Cependant, le fabricant exploite le site utilisant la méthode de fabrication en continu car il est associé à la libération en temps réel des comprimés.

Conclusion

Pour fournir des médicaments de qualité adaptée en quantité suffisante à un marché en constant besoin, l'industrie pharmaceutique doit réfléchir à de nouveaux modes de production. Les industriels du secteur pharmaceutique sont encouragés par les autorités de santé (EMA, FDA) à développer et mettre en œuvre des procédés de production alternatifs qui soient plus économiques, précis, reproductibles et automatisables. La production en continu fait l'objet de développement. Quelques spécialités fabriquées en continu ont obtenu en Europe et aux USA une autorisation de mise sur le marché

Cette méthode de fabrication a l'avantage majeur de faciliter la transposition industrielle. Elle a bénéficié des progrès dans la mise en application des « PAT » sans lesquels elle n'aurait pu se développer. Elle permet de réduire les coûts de production, d'améliorer la sécurité et la qualité des médicaments fabriqués, de diminuer l'empreinte carbone des sites industriels. Malgré les avantages que présente cette méthode, les industriels sont encore peu nombreux à l'utiliser en raison du coût des équipements et des études nécessaires à réaliser. La ligne de production en continu ne peut être utilisée que pour produire des médicaments présentant des procédés de fabrication semblables. Enfin, nous avons montré que la principale limite de cette méthode de fabrication est la sensibilité de la balance. Celle-ci ne permet pas la pesée de très faible quantité de principe actif rendant la fabrication en continu de médicaments microdosés non réalisable. L'écoulement des poudres peut être un frein à l'utilisation de ce procédé lorsque les poudres sont extrêmement cohésives malgré le développement de vis qui ont facilité l'implantation de la fabrication en continu de comprimés.

Si aujourd'hui une ligne de fabrication en continu peut être installée dans une pièce de 70 m², des médicaments peuvent être fabriqués dans une usine dite « transportable ». Pour cette dernière, l'aspect réglementaire reste à élucider.

Bibliographie

1. Consommation : répartition et financement [Internet]. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/consommation-repartition-et-financement>
2. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *AAPS J.* 23 mai 2014;16(4):771-83.
3. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf
4. Roché Y. Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10. 2011;27.
5. 5.25. Contrôle analytique des ... - European Pharmacopoeia 10.0 [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-0/content/10-0/52500F.htm>
6. ICH guideline Q9 on quality risk management.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf
7. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/3)
8. partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf
9. Guide-BPF-Aout2017(1).pdf - FRIPHARM - Guide-BPF-Aout2017(1).pdf [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <https://clarolineconnect.univ-lyon1.fr/resource/open/file/1770270>
10. Danckwerts PV. Continuous flow systems: Distribution of residence times. *Chem Eng Sci.* 1 févr 1953;2(1):1-13.
11. Allison G, Cain YT, Cooney C, Garcia T, Bizjak TG, Holte O, et al. Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci.* mars 2015;104(3):803-12.
12. Nasr MM, Krumme M, Matsuda Y, Trout BL, Badman C, Mascia S, et al. Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving From Theory to Practice. *J Pharm Sci.* nov 2017;106(11):3199-206.
13. Continuous manufacturing: the facts and the future [Internet]. [cité 13 juill 2020]. Disponible sur: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Continuous_manufacturing_the_facts_and_the_future/150919

14. eCFR — Code of Federal Regulations [Internet]. [cité 21 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=45cd443dba4c1a1019215d57e7c794c7&mc=true&node=pt21.4.211&rgn=div5>
15. 5.1.1. Méthodes de préparation... - European Pharmacopoeia 10.0 [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-0/content/10-0/50101F.htm?highlight=on&terms=lib%C3%A9ration%20param%C3%A9trique&terms=lib%C3%A9ration>
16. Roggo Y, Jelsch M, Heger P, Ensslin S, Krumme M. Deep learning for continuous manufacturing of pharmaceutical solid dosage form. *Eur J Pharm Biopharm.* août 2020;153:95-105.
17. Nicolai N, Nopens I, Verstraeten M, De Beer T. PROCESS CONTROL LEVELS FOR CONTINUOUS PHARMACEUTICAL TABLET MANUFACTURING. In: am Ende DJ, am Ende MT, éditeurs. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2019 [cité 20 juill 2020]. p. 561-84. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119600800.ch73>
18. Comment sélectionner son système de dosage ? [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.palamaticprocess.fr/comment-selectionner-son-systeme-de-dosage>
19. DOSAGE [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.sautelmarotolok.fr/fr/doseur-volumetrique-sans-pesage.htm>
20. Dosage automatisé de poudres et de granulés [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.mcpi.fr/Dosage-volumetrique-ponderal.html>
21. Dosage automatisé de poudres et de granulés [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.mcpi.fr/Dosage-volumetrique-ponderal.html>
22. Van Snick B, Holman J, Cunningham C, Kumar A, Vercruyse J, De Beer T, et al. Continuous direct compression as manufacturing platform for sustained release tablets. *Int J Pharm.* mars 2017;519(1-2):390-407.
23. Boukouvala F, Muzzio FJ, Ierapetritou MG. Design Space of Pharmaceutical Processes Using Data-Driven-Based Methods. *J Pharm Innov.* oct 2010;5(3):119-37.
24. Lacey PMC. Developments in the theory of particle mixing. *J Appl Chem.* 4 mai 2007;4(5):257-68.
25. Williams JC. The segregation of particulate materials. A review. *Powder Technol.* nov 1976;15(2):245-51.
26. Berthiaux H, Marikh K, Gatumel C. Continuous mixing of powder mixtures with pharmaceutical process constraints. *Chem Eng Process Process Intensif.* nov 2008;47(12):2315-22.
27. Fonteyne M, Vercruyse J, Díaz DC, Gildemyn D, Vervaeet C, Remon JP, et al. Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process. *Pharm Dev Technol.* févr 2013;18(1):85-97.

28. Vergnes B, Chapet M. Extrusion - Procédés d'extrusion bivis. 2001;28.
29. Vercruyssen J, Delaet U, Van Assche I, Cappuyens P, Arata F, Caporicci G, et al. Stability and repeatability of a continuous twin screw granulation and drying system. *Eur J Pharm Biopharm.* nov 2013;85(3):1031-8.
30. MUPS Compression article in IPT June 2014_tcm29-18202.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: https://www.gea.com/fr/binaries/MUPS%20Compression%20article%20in%20IPT%20June%202014_tcm29-18202.pdf
31. A. Gayot - Cours Master 2 Pharmacie Galénique Industrielle - Faculté de Pharmacie Lille - Année 2018 2019.docx.
32. Enrobeuse ConsiGma™ [Internet]. GEA engineering for a better world. [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.gea.com/fr/stories/consigma-coater.jsp>
33. Bastianelli D, Bonnal L, Barre P, Nabeneza S, Salgado P, Andueza D. La spectrométrie dans le proche infrarouge pour la caractérisation des ressources alimentaires. *INRAE Prod Anim.* 2018;31(3):237-54.
34. Reich G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 15 juin 2005;57(8):1109-43.
35. Nieuwmeyer FJS, Damen M, Gerich A, Rusmini F, van der Voort Maarschalk K, Vromans H. Granule Characterization During Fluid Bed Drying by Development of a Near Infrared Method to Determine Water Content and Median Granule Size. *Pharm Res.* oct 2007;24(10):1854-61.
36. La spectroscopie Raman | Laboratoire Interfaces et Systèmes Electrochimiques [Internet]. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.lise.upmc.fr/Raman>
37. 2.2.48. Spectroscopie Raman - European Pharmacopoeia 10.2 [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-2/content/10-2/20248F.htm>
38. De Beer T, Burggraef A, Fonteyne M, Saerens L, Remon JP, Vervaet C. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *Int J Pharm.* sept 2011;417(1-2):32-47.
39. Hausman DS, Cambron RT, Sakr A. Application of Raman spectroscopy for on-line monitoring of low dose blend uniformity. *Int J Pharm.* 14 juill 2005;298(1):80-90.
40. Schaber SD, Gerogiorgis DI, Ramachandran R, Evans JMB, Barton PI, Trout BL. Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study. *Ind Eng Chem Res.* 7 sept 2011;50(17):10083-92.
41. Boukouvala F, Niotis V, Ramachandran R, Muzzio FJ, Ierapetritou MG. An integrated approach for dynamic flowsheet modeling and sensitivity analysis of a continuous tablet manufacturing process. *Comput Chem Eng.* juill 2012;42:30-47.

42. Plumb K. Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry. Chem Eng Res Des. juin 2005;83(6):730-8.
43. VIDAL - ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/orkambi-164556.htm>
44. Rowe RC, éditeur. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. London: APhA, (PhP) Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
45. Mucoviscidose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>
46. Mucoviscidose [Internet]. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CisticFibFr.html>
47. orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf
48. orkambi-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_en.pdf



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SUPPIN CHARLES INE : 0904062072R

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 02 09 2020 à 18 h 30. Amphithéâtre ou salle : PAULINE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

RECIT

02 SEP. 2020

Rep

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : GAYOT

Prénom : ANNE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :
Signature:

A Gayot 2 septembre 2020

Avis du président du jury

Nom : KARROUT

Prénom : YOUNESS

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :
Signature:

02/09/2020
Youness Karrouit

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

7/9/2020
Le Doyen
B. DÉCAUDIN


NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : SUPPIN
Prénom : Charles

Titre de la thèse : La fabrication en continu de comprimés obtenus par granulation humide puis pelliculés

Mots-clés : Fabrication, Production, Pesée, Mélange, Granulation, Séchage, Compression, Pelliculage, Comprimé, PAT, ICH, Continu

Résumé :

Alors que les industries chimiques et alimentaires utilisent depuis de nombreuses années la fabrication en continu, l'industrie pharmaceutique s'appuie encore majoritairement sur la méthode de fabrication par lot appelée « batch processing ». Afin de fournir des médicaments de qualité adaptée et en quantité suffisante à un marché en constant besoin, les autorités de santé incitent les industriels du secteur pharmaceutique à développer et mettre en œuvre des procédés de productions alternatifs.

Pour répondre à ce besoin, la société Global Engineering Alliance (GEA) a développé une ligne de production de comprimés allant de la pesée au pelliculage, totalement en continu. Cette dernière est également équipée de PAT (Technologies Analytiques des Procédés) permettant la libération en temps réel des comprimés.

Membres du jury :

Président : Docteur Youness Karrout, Maitre de conférences des Universités, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Madame le Professeur Anne Gayot, Laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Monsieur Mickael Dillies, Responsable de Production en Formulation Aseptique, Société GSK SAE