

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

Soutenue publiquement le 28/10/2021

Par Mme Pauline Castaner

**OPTIMISATION DE L'UNIFORMITE DE TENEUR EN SUBSTANCE ACTIVE  
D'UN MEDICAMENT  
CAS PRATIQUE D'UNE FORME SACHET**

**Membres du jury :**

**Président :** Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

**Membre extérieur :** Monsieur Cédric MICHENET, Pharmacien/ Product Portfolio manager, Société Biocodex



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
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 clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
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 clinique
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	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

### Professeur Associé - 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 ASSOCIES - 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 clinique
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

## Remerciements

**A Madame Florin-Muschert**, pour avoir accepté de présider cette thèse. Je tiens à vous remercier pour le temps que vous m'avez consacré. Je vous exprime toute ma gratitude et mon respect.

**A Madame Hamoudi**, pour l'encadrement dans la réalisation de cette thèse. Votre investissement et la patience dont vous avez fait preuve pour la relecture de mes écrits à toute heure de la journée m'ont vivement impressionnée. Ce travail n'aurait pas été le même sans vos conseils et votre soutien.

**A Cédric Michenet**, pour ton encadrement et tes conseils pour mon début de carrière dans l'industrie pharmaceutique. Merci pour la confiance que tu m'as accordée.

**A mes parents, mon frère et ma sœur**, qui ont su être présents à leur manière pour m'épauler et me conseiller malgré la distance. Merci pour votre patience et votre soutien.

**Merci à mes amis** qui m'ont aidée et soutenue lors de mes études et de ma formation.

**Merci à Camille et Antoine** pour leur bienveillance et le réconfort apporté lors des moments difficiles.

**Merci à Florian** pour avoir cru en moi et m'avoir poussée à me surpasser et surtout pour avoir supporté mes nombreuses remises en question nocturnes.

## Table des matières

INTRODUCTION .....	18
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE D'UN MEDICAMENT SE PRESENTANT SOUS FORME DE SOLIDES DIVISES : DE LA PRE-FORMULATION AU CONTROLE DE LA QUALITE. ....</b>	<b>20</b>
<b>1 LA PRE-FORMULATION : DETERMINATION DE LA REPARTITION GRANULOMETRIQUE ET OBSERVATION DE LA FORME DES PARTICULES D'UNE POUDRE.....</b>	<b>21</b>
1.1 ANALYSE DE LA GRANULOMETRIE ET OBSERVATION DE LA FORME PAR MICROSCOPIE OPTIQUE .	23
1.2 TAMISAGE ANALYTIQUE .....	25
1.3 GRANULOMETRIE LASER.....	27
<b>2 FORMULATION.....</b>	<b>28</b>
2.1 PROPRIETES DE LA SUBSTANCE ACTIVE.....	28
2.2 EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
2.2.1 <i>Les diluants</i> .....	29
2.2.2 <i>Les liants ou agglutinants</i> .....	30
2.2.3 <i>Les délitants</i> .....	30
2.2.4 <i>Les lubrifiants</i> .....	31
<b>3 LA GRANULATION.....</b>	<b>31</b>
<b>4 LES MELANGES DE POUDRES.....</b>	<b>34</b>
4.1 L'ECHANTILLONNAGE .....	34
4.2 LES PROPRIETES DES POUDRES INFLUENÇANT LE MELANGE .....	36
4.3 LES MECANISMES ET TYPES DE MELANGE.....	38
4.4 LA SEGREGATION OU LE DEMELANGE.....	39
4.5 LES DIFFERENTS TYPES DE MELANGEURS .....	41
<b>5 LE CONTROLE QUALITE DU MEDICAMENT.....</b>	<b>42</b>
5.1 LES SPECIFICATIONS D'UN MEDICAMENT.....	43
5.2 L'UNIFORMITE DE TENEUR EN SUBSTANCE ACTIVE .....	44
5.3 LA VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION.....	46
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE D'UN CAS PRATIQUE : MEDICAMENT SOUS LA FORME DE SACHET .....</b>	<b>47</b>
<b>1 LE MEDICAMENT .....</b>	<b>48</b>
1.1 FORMULE .....	48
1.1.1 <i>La substance active</i> .....	48
1.1.2 <i>Le granulé</i> .....	48
1.1.3 <i>La phase externe</i> .....	49
1.2 PROCEDE DE FABRICATION : .....	49
<b>2 LA PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>51</b>
2.1 LES SPECIFICATIONS DU MEDICAMENT X .....	51
2.2 LA RE VALIDATION DU PROCEDE DE FABRICATION .....	51
2.3 HISTORIQUE SUR LA PROBLEMATIQUE .....	53
<b>3 INVESTIGATION : COMPARAISONS GRANULOMETRIQUES INTER LOTS .....</b>	<b>54</b>
<b>4 LES ESSAIS D'OPTIMISATION DU PROCEDE DE FABRICATION.....</b>	<b>59</b>
4.1 AUGMENTATION DE LA TAILLE DU GRANULE DE SUBSTANCE ACTIVE .....	59
4.1.1 <i>Stratégie 1 : Modification du type de calibre</i> .....	62
4.1.2 <i>Stratégie 2 : Augmentation de la quantité d'eau de mouillage</i> .....	64
4.2 ESSAI SUR LA PHASE EXTERNE.....	66
4.2.1 <i>Stratégie 3 : Modification du grade de Glucidex®</i> .....	67
4.2.2 <i>Stratégie 4 : Broyage du Glucidex® IT21 avant mélange</i> .....	68
4.3 RESULTATS ANALYTIQUES.....	69
4.3.1 <i>Dosage des fractions</i> .....	69

4.3.2	<i>Essais de dissolution de la substance active</i> .....	72
<b>5</b>	<b>L'IMPACT REGLEMENTAIRE DES EVENTUELLES MODIFICATIONS DU PROCEDE DE FABRICATION</b> .....	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>LA MISE EN PLACE DE LA STRATEGIE D'OPTIMISATION CHOISIE</b> .....	<b>75</b>
6.1	ESSAIS SUR LA FAISABILITE DU BROYAGE DU GLUCIDEX® IT21 .....	75
6.2	REALISATION DU PREMIER LOT DE VALIDATION DU PROCEDE INDUSTRIEL .....	77
6.3	RESULTATS DU PREMIER LOT DE VALIDATION .....	81
6.3.1	<i>Résultats : répartitions granulométriques du grain de substance active et du Glucidex® IT21</i> .....	81
6.3.2	<i>Homogénéité du mélange en substance active</i> .....	83
6.3.3	<i>Etape de transfert du mélange en fût pour le stockage avant la mise en sachets</i> ...	84
6.3.4	<i>Etape de remplissage des sachets</i> .....	84
6.3.5	<i>Masse des sachets au cours du remplissage</i> .....	87
6.3.6	<i>Conformité aux spécifications après fabrication</i> .....	87
6.3.7	<i>Retour d'expérience lors de la fabrication</i> .....	87
6.3.8	<i>Conclusion sur le lot de validation</i> .....	87
	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>88</b>
	ANNEXE 1 : LOGIGRAMME POUR LA VERIFICATION DES CRITERES DE FABRICATION POUR DES FORMES UNITAIRES .....	95
	ANNEXE 2 : SPECIFICATIONS DU MEDICAMENT X .....	96

## Index des figures

<b>Figure 1.</b> Descripteurs morphologiques courants <sup>8</sup> .....	23
<b>Figure 2 :</b> Différents diamètres couramment mesurés pour déterminer la taille des particules <sup>8</sup> .....	24
<b>Figure 3 :</b> Schéma de l'instrument de mesure par diffraction laser <sup>13</sup> .....	27
<b>Figure 4 :</b> Les différents états du grain en fonction de son taux de saturation en particules solides <sup>17</sup> .....	33
<b>Figure 5 :</b> Machines de calibrage ; A : granulateur oscillant, B : Granulateur rotatif <sup>18</sup> .....	34
<b>Figure 6 :</b> Les étapes de l'échantillonnage dans un mélange <sup>21</sup> .....	35
<b>Figure 7 :</b> Illustration de la perturbation du mélange causée par l'introduction d'une canne de prélèvement <sup>22</sup> .....	36
<b>Figure 8 :</b> Les différents mécanismes de mélange <sup>25</sup> .....	38
<b>Figure 9 :</b> Schéma représentant la ségrégation de trajectoire <sup>26</sup> .....	39
<b>Figure 10 :</b> Schéma présentant la ségrégation par percolation <sup>26</sup> .....	40
<b>Figure 11 :</b> Exemple présentant les étapes d'une production type de médicament avec les phénomènes de ségrégation associés <sup>21</sup> .....	40
<b>Figure 12 :</b> Exemple de mélangeurs à cuve mobile en V <sup>24</sup> .....	41
<b>Figure 13 :</b> Exemple de mélangeurs à cuve fixe : A; le mélangeur à vis, B; le mélangeur à socs. ....	42
<b>Figure 14:</b> Graphique des uniformités de teneur en substance active des mélanges sachets par lot de validation.....	52
<b>Figure 15 :</b> Graphique des uniformités de teneur en substance active sur les sachets dosage 250 (rond) et 500 mg (triangle) par lot de validation.....	53
<b>Figure 16 :</b> Résultats du dosage moyen en substance active sur vingt sachets par année pour le dosage 250 mg extraits des données de revue annuelle qualité produit depuis 2008.....	54
<b>Figure 17 :</b> Répartitions granulométriques du Glucidex <sup>®</sup> IT21 et du granulé de substance active par tamisage analytique.....	55
<b>Figure 18 :</b> Répartition granulométriques par granulométrie laser en voie humide lors de l'étape de transfert en fût du mélange final : lot de validation 263 en début, milieu et fin d'étape.....	56
<b>Figure 19 :</b> Répartition granulométrique du Glucidex <sup>®</sup> IT21 et du grain de substance active lot de validation 266 (similaire au lot 267) et le lot de validation 268 via analyse par granulométrie laser par voie humide. ....	57
<b>Figure 20 :</b> Répartition granulométrique du Glucidex <sup>®</sup> et du grain de substance active utilisé pour le lot de validation 270 par analyse granulométrie laser en voie humide.....	58
<b>Figure 21 :</b> Granulateur à haut taux de cisaillement Diosna <sup>®</sup> (Laboratoire Biocodex - unité pilote).....	61
<b>Figure 22 :</b> Broyeur marteaux/couteaux Fitzmill <sup>®</sup> (Laboratoire Biocodex - unité pilote).....	61
<b>Figure 23 :</b> Mélangeur Gericke <sup>®</sup> pilote à retournement avec cuve cylindrique (Laboratoire Biocodex - unité pilote).....	62
<b>Figure 24 :</b> Comparaison des répartitions granulométriques par tamisage analytique du granulé de substance active avant et après calibrage sur un Fitzmill <sup>®</sup> en position couteaux sur grille de 1 mm. ....	63
<b>Figure 25 :</b> Répartition granulométrique par granulomètre laser par voie humide du grain de substance active calibré avec deux technologies : le calibre conique en vert et le calibre oscillant en rouge. ....	64

<b>Figure 26</b> : Répartitions granulométriques par tamisage analytique des échantillons de granulé de substance active séchés présentés en fonction des différentes humidités théorique avant séchage. ....	65
<b>Figure 27</b> : Comparaison des répartitions granulométriques par tamisage analytique des grains de substance active avec ajout d'eau purifiée en excès et du Glucidex IT21®.....	66
<b>Figure 28</b> : Répartition granulométrique par tamisage analytique des différents grades de Glucidex® et du granulé de substance active. ....	67
<b>Figure 29</b> : Répartitions granulométriques des mélanges avec le même grain de substance active mais deux grades différents de Glucidex®. ....	68
<b>Figure 30</b> : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 non broyé, broyé en position couteaux sur grille de 1mm et broyé en position marteaux sur grille 1mm.....	68
<b>Figure 31</b> : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 broyé en position marteaux sur grille 1mm et du grain de substance active du lot 270.....	69
<b>Figure 32</b> : Répartition granulométrique du mélange de routine du médicament X en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques.....	70
<b>Figure 33</b> : Répartition granulométrique du mélange du médicament X avec le grain de substance active modifié (voir 4.1.2 Stratégie 2)en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques. ....	70
<b>Figure 34</b> : Répartition granulométrique du mélange du médicament X avec le Glucidex 21 (4.2.1 Stratégie 3) en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques. ....	71
<b>Figure 35</b> : Répartition granulométrique du mélange du médicament X avec le Glucidex IT21 broyé (4.2.2 Stratégie 4) en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques. ....	71
<b>Figure 36</b> : Essais de dissolution de sachets dosés à 500mg en substance active pour chaque stratégie d'optimisation.....	72
<b>Figure 37</b> : Les différents types de variations existantes selon la réglementation européenne <sup>39 36</sup> .....	75
<b>Figure 38</b> : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 avant et après broyage sur Fitzmill® en position marteaux.....	76
<b>Figure 39</b> : Répartitions granulométriques du Glucidex® IT21 broyé sur équipement pilote et industriel et du grain de substance active de lot 270.....	76
<b>Figure 40</b> : Aspect du mobile de broyage et de la grille du broyeur Fitzmill® après broyage du lot de taille industrielle de Glucidex® IT21 (Laboratoire Biocodex). .	77
<b>Figure 41</b> : Plan d'échantillonnage du mélange final du médicament X dans le mélangeur : à gauche vu du dessus, à droit vu de profil. ....	79
<b>Figure 42</b> : Répartitions granulométriques avant et après calibrage couteaux sur grille de 1mm du granulé de substance active lot 306.....	81
<b>Figure 43</b> : Répartitions granulométriques avant et après broyage marteaux Fitzmill® sur grille de 1mm du Glucidex® IT21. ....	82
<b>Figure 44</b> : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 après broyage et du grain de substance active après calibrage pour le lot 306. ....	82
<b>Figure 45</b> : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du mélange final du lot de validation en début, milieu et fin de transfert en fût.....	84

## Index des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Propriétés de la substance active qu'il faut s'efforcer d'établir avant de débiter la formulation <sup>1</sup> . .....	21
<b>Tableau 2</b> : Applications aux différentes formes pharmaceutiques des essais d'uniformité de teneur (UT) et de variation de masse (VM) pour les formes solides <sup>28</sup> .....	45
<b>Tableau 3</b> : Formule du granulé pour la fabrication du médicament X.....	49
<b>Tableau 4</b> : Formule du mélange pour la fabrication du médicament X <sup>31</sup> . .....	49
<b>Tableau 5</b> : Logigramme du procédé de fabrication du médicament X.....	50
<b>Tableau 6</b> : Plan de prélèvements précisant le nombre d'échantillons par phase et par étape ainsi que la méthode de contrôle et l'analyse à réaliser. ....	80
<b>Tableau 7</b> : Tableau présentant les pourcentages de teneur en substance active pour chaque point de prélèvement du mélange final dans le mélangeur pour chaque lot de validation (lots 266, 267, 268 et 270) et le lot de validation avec optimisation du procédé de fabrication (lot 306).....	83
<b>Tableau 8</b> : Tableau de synthèse des dosages de teneur en substance active en pourcentage par unité de produit fini pour les lots de validation (266, 267, 268 et 270) et le lot de validation sur l'optimisation du procédé de fabrication (306).....	85
<b>Tableau 9</b> : Tableau de synthèse des mesures en teneur en substance active en pourcentage par unités de produit fini pour les lots de validation (266, 267, 268 et 270) et le lot de validation sur l'optimisation du procédé de fabrication (lot 306) sans correction de l'effet de masse. ....	86

## **Liste des abréviations**

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**APhA** : American Pharmacists Association.

**CQC** : Caractéristiques qualitative critique.

**CV** : Coefficient de Variation.

**DE** : Dextrose Equivalent.

**EMA** : European Medicines Agency.

**ESD** : Equivalent Spherical Diameter.

**ICH** : International Conference of Harmonisation.

**IPC** : « In Process Contrôle » en anglais, « contrôle en cours de fabrication » en français.

**IT** : Instant

**LAF** : Lit d'Air Fluidisé.

**MSP** : Maitrise Statistiques des Procédés.

**PAT** : Process Analytical Technology.

**PCP** : Paramètres critique du procédé.

**Phar Eur** : Pharmacopée Européenne.

**RAQP** : Revue Annuelles Qualité Produit.

**SA** : Substance Active.

## Introduction

La vie du médicament peut être décomposée en deux grandes phases : son *développement pharmaceutique* et sa *production à l'échelle industrielle*. Ces étapes doivent permettre de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament qui est délivré aux patients.

Au cours du développement pharmaceutique, des choix sont faits pour la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, les matériaux de conditionnement et les contrôles qualité à effectuer. Ces choix doivent être dictés par une connaissance rigoureuse des propriétés physico-chimiques de la ou des substances actives considérées.

Pour les formes solides, l'une des caractéristiques les plus importantes à considérer lors de la pré-formulation est la *granulométrie*. Cette propriété exerce une influence sur les paramètres tels que l'écoulement, la densité, l'aptitude au tassement, l'aptitude à la compression et l'aptitude à se mélanger. En fonction de ces caractéristiques, l'étape de formulation permet d'obtenir une forme unidose finale à la suite de l'ajout d'excipients adaptés et compatibles avec la substance active. Ces excipients peuvent par exemple améliorer les capacités d'écoulement, de mélange ou encore le goût de la substance active. Contrairement à la substance active, les excipients n'ont pas d'action pharmacologique.

Ensuite, le procédé de fabrication en lien avec la formulation choisie doit permettre d'obtenir une préparation finale conforme aux spécifications et reproductible dans le temps. Les procédés de fabrication dans l'industrie pharmaceutique sont composés d'opérations pharmaceutiques comme le mélange, le broyage, la granulation et la compression.

Pour la fabrication de médicaments sous forme de préparations solides unidoses comme les comprimés, les gélules, les sachets, l'obtention d'une uniformité de teneur en substance active conforme est l'un des défis. En Europe, la Pharmacopée Européenne (Phar Eur) décrit les différents essais permettant d'assurer la conformité du produit fini. Notamment, l'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses qui est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance active des unités de l'échantillon. La conformité de la teneur est directement liée à la formulation et au procédé de fabrication du médicament.

Ce travail de thèse présente un rappel de certaines étapes du développement pharmaceutique d'un médicament et un cas pratique de tendance à la non-uniformité de teneur en substance active dans une forme unitaire du type sachet destiné à la voie orale.

*La première partie* abordera certaines étapes incontournables du développement pharmaceutique d'un médicament. Ces étapes doivent permettre d'aboutir à la réalisation d'un prototype pour débiter les essais cliniques. Tout d'abord, l'étude de la substance active et de ses propriétés, c'est la pré-formulation. Dans ce travail, l'accent sera mis sur les principales techniques permettant l'analyse granulométrique de cette dernière. Puis, l'étape de formulation avec une présentation des différents composants pouvant être utilisés pour aboutir à la forme galénique finale. Ensuite, le procédé de fabrication doit être établi. Ainsi qu'une présentation des principales opérations pharmaceutiques (granulation, mélange) et des équipements utilisés sera faite. Enfin, dès lors que le développement est terminé, il est nécessaire de s'assurer que le médicament possède la qualité nécessaire pour sa mise sur le marché.

*La deuxième partie* sera dédiée à l'illustration à travers un cas pratique portant sur l'investigation de la tendance à la non-homogénéité en substance active d'un médicament sous forme sachet. Tout d'abord, la problématique sera présentée à l'aide d'un historique. Ensuite, une investigation sur cette problématique permettant d'aboutir à une hypothèse de travail sera faite. L'hypothèse émise sera étudiée dans la partie suivante avec la réalisation d'essais d'optimisation. L'objectif étant de choisir une stratégie d'optimisation du procédé de fabrication. Une analyse réglementaire sera effectuée à la suite pour identifier l'impact des modifications envisagées. Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'implémentation de la stratégie choisie à l'aide d'un lot de validation.

**Première partie : Généralités sur le développement pharmaceutique d'un médicament se présentant sous forme de solides divisés : de la pré-formulation au contrôle de la qualité.**

# **1 La pré-formulation : Détermination de la répartition granulométrique et observation de la forme des particules d'une poudre**

Dès lors qu'une substance active (SA) d'intérêt a été identifiée pour l'élaboration d'un nouveau candidat médicament la phase de développement pharmaceutique peut débuter.

La première étape consiste à la pré formulation. Cette étape correspond à l'étude des caractéristiques physico-chimiques, technologiques et biologiques de la SA (Tableau 1).

**Tableau 1** : Propriétés de la substance active qu'il faut s'efforcer d'établir avant de débiter la formulation<sup>1</sup>.

<p><i>Propriétés physico-chimique</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Caractères organoleptiques</li><li>- Propriétés physiques : Solubilité</li><li>- Propriétés chimiques :</li></ul> <p style="text-align: center;">Stabilité et incompatibilité</p> <p style="text-align: center;">{</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Température</li><li>- Humidité</li><li>- Oxygène</li><li>- Lumière</li><li>- Divers</li></ul>	<p><i>Devenir dans l'organisme</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pharmacocinétique :<ul style="list-style-type: none"><li>• Répartition</li><li>• Biotransformations</li><li>• Élimination</li></ul></li><li>- Activité thérapeutique<ul style="list-style-type: none"><li>• Lieu</li><li>• Mécanisme</li><li>• Effets secondaires</li></ul></li><li>- Biodisponibilités :<ul style="list-style-type: none"><li>• Profil optimal</li></ul></li></ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

L'objectif des études de pré formulation est de réunir les données nécessaires à un développement rationnel de la forme pharmaceutique souhaitée. Dès lors, il paraît évident que l'étude de formulation sera d'autant plus aisée et rapide qu'elle pourra s'appuyer sur une pré-formulation aussi précise et complète que possible. C'est en cela que réside l'intérêt fondamental des études de pré formulation<sup>2</sup>.

L'ensemble des propriétés de la SA ne sera pas présenté dans ce travail. L'accent est uniquement mis sur l'étude de la granulométrie ; paramètre fondamental pour les solides divisés et mis en avant dans la partie pratique de cette thèse.

Les systèmes de solides divisés ou plus communément appelés poudres sont un ensemble de matériaux granulaires représentant des systèmes complexes et leurs comportements peuvent être très variables de par leur caractère hybride entre solide et liquide <sup>3</sup>.

La principale caractéristique d'un ensemble de solides divisés est sa distribution granulométrique. La granulométrie est une science qui a pour objet la mesure de

la taille et de la forme des particules élémentaires qui constituent les ensembles de grains de substances diverses <sup>4</sup>.

Les caractéristiques granulométriques d'une poudre peuvent entraîner plusieurs conséquences technologiques sur le produit fini comme :

- Le caractère organoleptique : l'amertume est plus présente pour des particules de petites tailles puisque la surface spécifique est plus importante <sup>5</sup> ;
- La vitesse de dissolution de la SA : La loi de Noyes et Whitney permet d'apprécier que la vitesse de dissolution est proportionnelle à la surface spécifique de la poudre considérée. Ainsi, plus une poudre est fine plus sa surface de contact est importante et plus sa dissolution sera rapide.

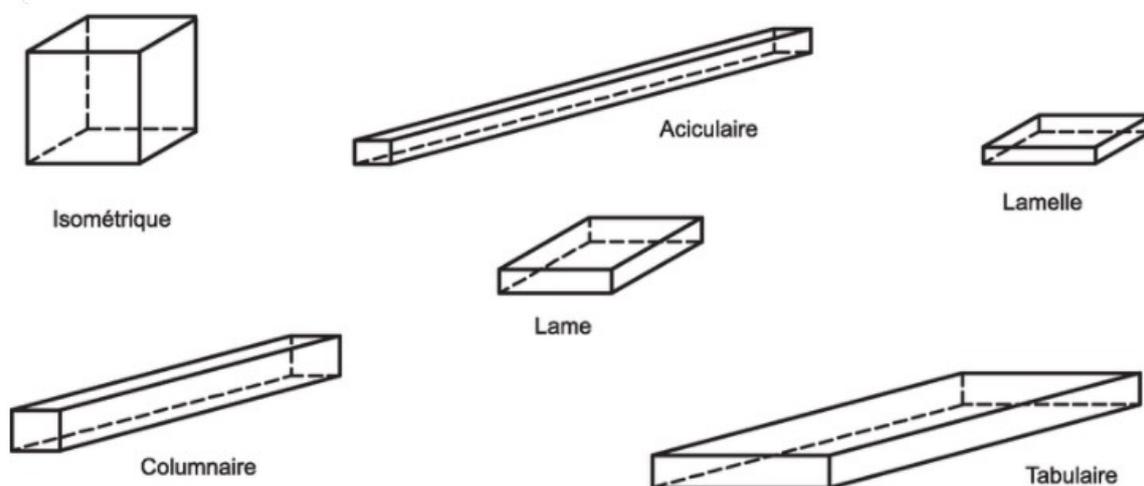
$$\frac{dc}{dt} = KS(C_s - C_t)$$

- o  $dc/dt$  = vitesse de dissolution
  - o K : constante de dissolution intrinsèque
  - o S : surface de contact solide liquide
  - o  $C_s$  : Concentration à saturation du produit à dissoudre
  - o  $C_t$  : concentration de la SA à l'instant « t » dans le milieu de dissolution <sup>5</sup>.
- 
- La toxicologie et la pharmacologie de la SA ;
  - La stabilité physico-chimique ;
  - La rhéologie : Il a été mis en évidence que la capacité d'écoulement d'une poudre fine s'améliore dès lors que sa granulométrie augmente <sup>6</sup>. Il est admis que les particules ayant une taille de plus de 250  $\mu\text{m}$  permettent un écoulement libre tandis que celles avec une taille en dessous de 100  $\mu\text{m}$  correspondent à des poudres cohésives, qui mènent à des problèmes d'écoulement. En effet, des particules de taille plus importante seront plus denses avec une surface de contact réduite diminuant ainsi les forces de frottement et la balance force de gravité/force de cohésion sera en faveur de la force de gravité <sup>7</sup>.

L'estimation de la granulométrie d'une poudre passe par la détermination de sa répartition granulométrique, pour cela la poudre analysée est répartie en plusieurs classes granulométriques en fonction du nombre, du volume ou de la masse des particules de l'échantillon analysés. Plusieurs techniques peuvent être utilisées et nous allons citer les principales.

### **1.1 Analyse de la granulométrie et observation de la forme par microscopie optique**

Cette technique permet avant tout d'observer la forme des particules ainsi que de mesurer leurs tailles. Les descripteurs de forme suivants sont couramment utilisés :

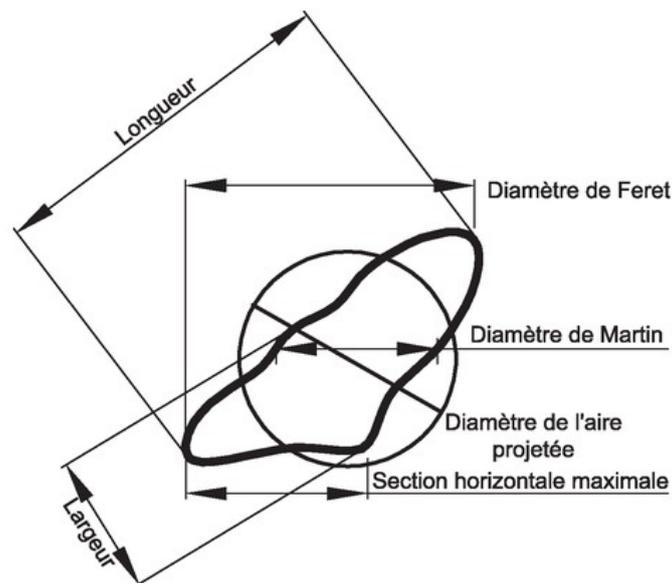


**Figure 1.** Descripteurs morphologiques courants <sup>8</sup>.

- aciculaire : particule longue et fine, de largeur et d'épaisseur voisines,
- columnaire : particule longue et fine mais plus large et épaisse qu'une particule aciculaire,
- lamelle ou feuillelet : particule mince, aplatie, de longueur et de largeur voisines,
- en lame : particule aplatie de longueur et de largeur voisines, mais plus épaisse qu'une lamelle,
- tabulaire : particule principalement développée dans deux directions,
- isométrique : particule de longueur, de largeur et d'épaisseur voisines : les particules cubiques et sphériques en font partie <sup>8</sup>.

L'estimation de la taille d'une particule sphérique est facile puisqu'il s'agit de mesurer le diamètre. Mais dès lors que les particules ont des formes irrégulières, il faut définir la mesure qui sera prise en compte. Un diamètre équivalent de

cercle ou de sphère (ESD : equivalent spherical diameter, en anglais) est défini pour la particule. Pour cela, un objet de forme simple qui aurait une même propriété que la particule elle-même est considéré (même surface ou même volume...). La mesure peut également s'effectuer avec des diamètres statistiques. Différents diamètres sont donc décrits, par exemple :



**Figure 2 :** Différents diamètres couramment mesurés pour déterminer la taille des particules <sup>8</sup>.

- Diamètre équivalent (ESD) :
  - *Diamètre de l'aire projetée* : diamètre d'un cercle avec une surface équivalente ;
  - *Diamètre de maille* : Diamètre de la sphère qui passe au travers de la même ouverture carrée ;
  - *Diamètre de volume équivalent* : diamètre de la sphère possédant le même volume ;
- Diamètre statistique :
  - *Diamètre de Feret* : Distance entre deux tangentes sur des côtés opposés de la particule ;
  - *Diamètre de Martin* : Longueur moyenne de corde sur la surface projetée de la particule <sup>9</sup>.

En microscopie optique, seuls les diamètres équivalents peuvent être mesurés, (la particule est analysée en deux dimensions).

Afin de réaliser l'analyse de la taille des particules au microscope, plusieurs conditions doivent être réunies :

- L'échantillon doit être préparé de façon à permettre une observation correcte des contours de chaque particule. Le milieu utilisé pour la dépose sur lame doit être choisi en fonction des propriétés physiques de la matière et la lame ne doit pas être trop chargée en échantillon de façon à observer des particules individualisées ;
- Le contraste doit être suffisant pour avoir une bonne visibilité ;
- Aucune structure étrangère ne doit être présente sur la lame. Il faut donc veiller lors de la préparation à éviter les contaminations et la création de bulle ;
- Les particules doivent être immobiles <sup>4</sup>.

Cette technique soulève plusieurs points de vigilance :

- La mesure étant basée sur une image en deux dimensions, il faut supposer que les particules vont se répartir de façon aléatoire afin que les trois dimensions puissent être observées. Ce n'est pas toujours le cas ; par exemple pour des aiguilles, la taille pourra être surestimée.
- Le montage des particules pour la mise en place sur lame peut entraîner une ségrégation.
- L'échantillon analysé est très petit. Il se peut qu'il ne soit donc pas représentatif<sup>10</sup>.

Aussi cette technique est longue à mettre en place lorsque le comptage se fait manuellement puisqu'au minimum 400 particules doivent être comptés <sup>4</sup>, mais avec les avancées technologiques cette méthode peut être automatisée.

## **1.2 Tamisage analytique**

Une seconde méthode couramment utilisée est le tamisage analytique. La méthode d'estimation de la distribution granulométrique d'une poudre par tamisage analytique est décrite à la PE (2.9.38 Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique). Il s'agit de l'une des méthodes les plus anciennes de classification des poudres. Elle consiste à effectuer un tri des particules sur une colonne de tamis avec différentes ouvertures de maille. Chaque tamis est pesé vide puis plein pour avoir un résultat final en pourcentage de la masse de la prise d'essai par tamis<sup>11</sup>.

En revanche, cette technique n'est pas adaptée à toutes les poudres. En amont, il est nécessaire d'observer la forme des particules au microscope. A titre

d'exemple, une poudre avec des particules en forme d'aiguille ne pourra pas être classifiée fidèlement par tamisage analytique. En effet, ces particules possèdent deux diamètres très différents et en fonction de leur sens de présentation, elles ne passeront pas par les mêmes ouvertures de maille. Voilà pourquoi nous parlons d'une méthode d'estimation bidimensionnelle.

Les tamis choisis doivent couvrir l'ensemble de l'étendue granulométrique de l'échantillon analysé avec généralement une progression  $\sqrt{2}$  sur l'ouverture de maille qui est exprimé en micromètres ou en millimètres. Un tableau dans la Phar Eur reprend les ouvertures de mailles des tamis conformes aux tamis normalisés présentés dans la norme ISO 3310-1 : Tamis de contrôle – Exigences techniques et vérifications.

La réalisation de la mesure doit prendre en compte les caractéristiques de la poudre considérée. Pour une poudre hygroscopique, il sera nécessaire de travailler dans un environnement contrôlé en air sec. Aussi, pour une poudre électrostatique, il faudra s'assurer qu'à la fin de la mesure, cette dernière ne colle pas sur les parois des tamis ce qui engendrerait une perte de masse. Parfois, il peut être nécessaire d'ajouter un agent antistatique comme de la silice colloïdale à la poudre qui doit être analysée.

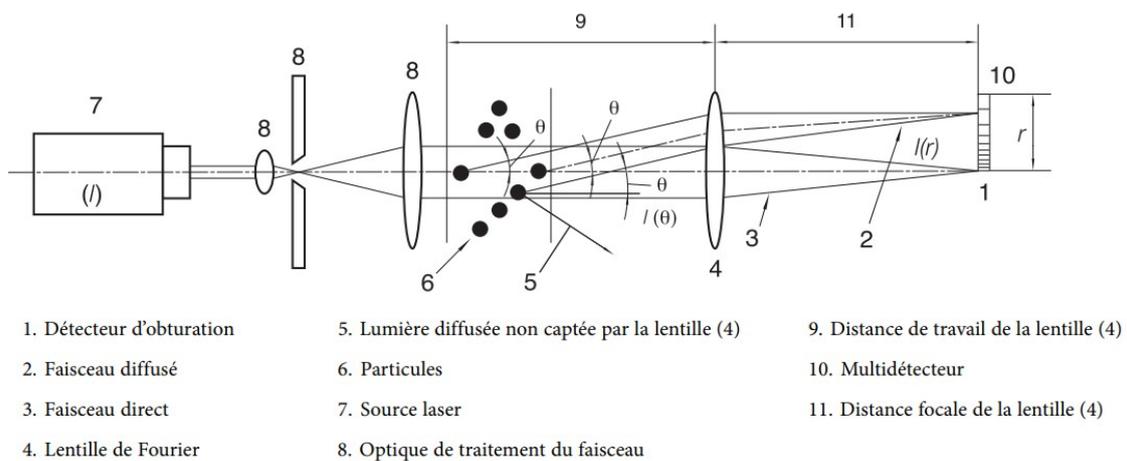
Pour réaliser cette mesure, il faudra en amont déterminer le point final de l'essai. Il s'agit de la durée pour laquelle avec les paramètres considérés selon le type d'appareil utilisé, la masse retenue sur chaque tamis devient constante à 5 % ou 0,1 g près. Aussi, il peut être nécessaire d'ajouter des tamis intermédiaires lorsque sur un tamis la masse retenue est supérieur à 50 % de la masse totale de la prise d'essai<sup>11</sup>.

Avant de lancer l'analyse et lorsque le point final a été déterminé chaque tamis doit être pesé vide. Ensuite, une masse connue d'échantillon est pesée (masse donnée par la monographie de la substance ou déterminée lors de la mesure du point final) et placée en haut de la colonne de tamis, tamis qui ont été placés par ordre décroissant d'ouverture de mailles de haut en bas. A la fin de l'analyse, les tamis sont pesés de nouveau et la masse retenue sur chaque tamis est calculée. Une perte en échantillon de 5% est tolérée. Les résultats peuvent être présentés sous forme d'histogrammes : pourcentage de la masse de l'échantillon en fonction de l'ouverture des classes granulométriques déterminées entre deux tamis à la suite.

### 1.3 Granulométrie laser

La granulométrie laser est une technique largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour déterminer la distribution granulométrique d'une poudre sur une gamme de mesure de  $0,1\mu\text{m}$  à  $3\text{mm}$  selon l'appareil utilisé. Elle se base sur l'interaction entre les particules d'un échantillon et un faisceau de lumière. Lorsque le faisceau lumineux entre en contact avec une des particules, il est diffracté et la figure de diffraction permet d'estimer le diamètre de la particule. Dans le cas d'une particule non-sphérique le diamètre obtenu est celui de la sphère équivalente <sup>12</sup>.

L'équipement utilisé comprend une source lumineuse laser, des composants optiques de traitements du faisceau, une cellule de mesure, une lentille de Fourier et un multi détecteur permettant la mesure du profil de diffraction.



**Figure 3 :** Schéma de l'instrument de mesure par diffraction laser <sup>13</sup>.

L'interprétation du signal est effectuée par traitement mathématiques grâce à la théorie de Mie ou de Fraunhofer. Pour utiliser la théorie de Mie, les propriétés optiques de l'échantillon doivent être connues et la taille moyenne des particules doit être inférieure à  $50\mu\text{m}$ . L'approximation de Fraunhofer est utilisée si les propriétés optiques de l'échantillon ne sont pas connues ou si la taille des particules dépasse  $50\mu\text{m}$  avec des résultats moins précis.

Pour utiliser cette méthode une attention particulière doit être apportée à l'échantillon et sa préparation. Avant toute analyse au granulomètre laser, l'échantillon doit être observé au microscope afin d'évaluer la forme et d'estimer la taille des particules.

Pour analyser les particules, deux modes de dispersion peuvent être utilisés : par voie liquide ou par voie sèche. Pour la seconde, l'échantillon est transporté par un jet d'air sous pression permettant ainsi de disperser correctement les particules pour éviter les agglomérats de particules qui pourraient fausser l'analyse. L'analyse par voie sèche est donc impossible pour des échantillons de poudres micronisés, très cohésifs ou électrostatiques.

Lorsque la voie liquide est utilisée pour la dispersion, les liquides utilisés doivent :

- Être transparents à la longueur d'onde utilisée ;
- Posséder un indice de réfraction différent de l'échantillon et connu ;
- Ne pas entraîner la dissolution des particules analysées.

La voie humide possède une meilleure sensibilité, elle est donc plus adaptée pour l'analyse des poudres cohésives ou micronisées.

Les résultats finaux obtenus avec cette technique sont présentés sous forme de distribution granulométrique cumulée et/ou de distribution de densité par volume de la sphère équivalente.

## **2 Formulation**

La formulation, à partir des acquis de la pré-formulation (connaissance des propriétés de la SA), va permettre d'établir la formule qualitative et quantitative du médicament. La formulation c'est donc l'art de sélectionner qualitativement et quantitativement les substances actives et les excipients (nature, état physique, caractères organoleptiques, etc., ...) en fonction de la forme galénique<sup>2</sup>.

### **2.1 Propriétés de la substance active**

La SA est la molécule du médicament qui lui confère ses propriétés curatives, préventives ou diagnostique.

Pour établir la formule une voie d'administration et une forme galénique doivent être choisies. Ce choix peut être conditionné par les caractéristiques de la SA.

Par exemple : Pour une forme (dans les paragraphes suivants seules les formes sèches seront abordées) :

- *Poudre* : il est souhaitable que la SA soit peu cohésive, s'écoule librement avec un minimum d'électricité statique et une distribution granulométrique homogène.
- *Granulé* : un bon écoulement, pas ou peu d'hygroscopie et une faible thermosensibilité seront nécessaires.

- *Gélules* : bon écoulement pour faciliter les transferts, aptitude au tassement élevé permettant la formation d'une carotte de poudre.
- *Comprimés* : bon écoulement, aptitude à la compression encore plus importante que pour une gélules <sup>14</sup>.

Une SA possède rarement, initialement, les propriétés pharmaco techniques adéquats pour sa mise en forme, l'ajout d'excipient est donc nécessaire.

## **2.2 Excipients pharmaceutiques**

« Un excipient est défini comme tout composant, autre que la ou les substances actives, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) à la ou les SA ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication »<sup>1</sup>.

Les excipients permettent d'aider à la formulation, la fabrication, la prise de la SA si cette dernière ne possède pas les caractéristiques adéquates. La propriété principale qu'ils ont en commun est l'inertie <sup>2</sup>:

- Vis à vis de la SA : il ne doit ni empêcher, ni augmenter l'effet de la SA ;
- Vis à vis des matériaux de conditionnement : il ne doit pas dissoudre ou être absorbé par les matériaux de conditionnement ;
- Vis-à-vis de l'organisme : il ne doit avoir aucune activité propre. Ce n'est pas toujours le cas, il s'agit alors d'excipient à effet notoire tel que les dérivés de sucres qui vont jouer sur la glycémie ou peuvent provoquer des troubles digestifs.

Différentes classes d'excipients utilisés couramment dans l'industrie pharmaceutique peuvent être cités.

### **2.2.1 Les diluants**

Le diluant, l'excipient majoritaire dans la formule, doit permettre d'obtenir le volume désiré pour la forme galénique choisie et aide au remplissage volumétrique. Comme c'est très souvent le cas, la dose en SA est faible et ne permet pas d'obtenir un volume adéquat pour la prise du produit et la réalisation de la forme finale notamment pour un comprimé par exemple ou pour une gélule. Pour cette dernière forme, un remplissage volumétrique doit être effectué ainsi le volume de poudre à prélever doit être suffisant pour permettre la réalisation de cette opération par des machines industrielles.

Les principales familles de diluants sont :

- Les amidons et féculés ;
- Les sucres : lactose, glucose, maltodextrine, saccharose (excipients à effet notoire) ;
- Les polyols : sorbitol, mannitol ;
- Les celluloses et leurs dérivés ;
- Les sels de calcium : carbonate de calcium, phosphate di ou tri calcique.

### 2.2.2 Les liants ou agglutinants

Leurs rôles sont d'améliorer ou de créer de la cohésion entre les particules de poudres. Ils peuvent être utilisés en compression directe (5-20% en concentration) ou bien en granulation humide ou sèche. En compression, le rôle du liant peut être fait par le diluant (ex : la maltodextrine) en fonction de ses caractéristiques. L'objectif étant de diminuer la force de compression que doit exercer la machine.

Pour la granulation humide, 2 à 5% en concentration, le liant est incorporé dans le mélange à sec ou bien dans le liquide de mouillage.

Parmi les liants, nous pouvons citer <sup>14</sup>:

- Les amidons de blé ou de pomme de terre utilisés sous forme d'empois ;
- Les amidons prégélatinisés : la pré gélatinisation accroît les capacités d'écoulement de l'amidon et permet de le dissoudre à froid.
- Les sucres tel que le saccharose employé à sec ou sous forme de sirop ;
- La gomme arabique ;
- Les dérivés cellulosiques :
  - o La carboxyméthylcellulose
  - o L'éthylcellulose
- La povidone

### 2.2.3 Les délitants

Les délitants doivent permettre un bon délitement de la forme pharmaceutique afin de libérer la SA après administration.

Il en existe deux types <sup>14</sup>:

- Les agents gonflants : destinés à faire gonfler puis implorer la forme, très hydrophiles mais non hydrosolubles : comme l'amidon de maïs, l'acide alginique, le carboxyméthylamidon.

- Les agents possédant une solubilité différente de celle de la SA, donc très hydrosolubles. Ces derniers jouent souvent en même temps, le rôle de diluant.

#### 2.2.4 Les lubrifiants

Il en existe deux grandes classes :

- *Les lubrifiants d'écoulement* : particules très fines comme la silice colloïdale et le talc qui vont améliorer la fluidité d'une poudre et donc son écoulement en s'intercalant entre les particules ou en les enrobant <sup>1</sup>;
- *Les lubrifiants antifricition* tel que le stéarate de magnésium permettant d'éviter le collage sur les poinçons lors de la compression ou de la mise en gélules par exemple. Les lubrifiants doivent toujours être incorporés à l'étape finale de mélange en phase externe <sup>15</sup>.

### 3 La granulation

La granulation est une opération pharmaceutique requise lorsque la SA que l'on souhaite utiliser ne possède pas les propriétés adéquates pour l'obtention d'un produit fini conforme.

Cette opération permet de densifier et d'augmenter la taille des particules par création de liaisons interatomiques et intermoléculaires diverses : forces de Van der Waals, liaisons hydrogènes avec la formation de ponts liquides puis solides.

Le granulé présente un certain nombre d'avantages <sup>1</sup>:

- Meilleure conservation de l'homogénéité ;
- Plus grande densité ;
- Facilité d'écoulement ;
- Répartition plus homogène pour les dosages volumétriques ;
- Plus grande aptitude à la compression ;
- Porosité supérieure facilitant la dissolution.

Le granulé constitue un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés mais il peut être utilisé directement soit sous formes multidoses, soit réparti en doses unitaires.

La granulation peut se faire soit par voie humide, ou bien par voie sèche.

Cette dernière est utilisée lorsque la SA est sensible à l'humidité ou à la température de séchage. Pour ce type granulation, de grandes forces sont

appliquées nécessitant l'emploi de liant par fusion comme le PEG, ou bien des liants par plasticité tel que l'amidon et la cellulose.

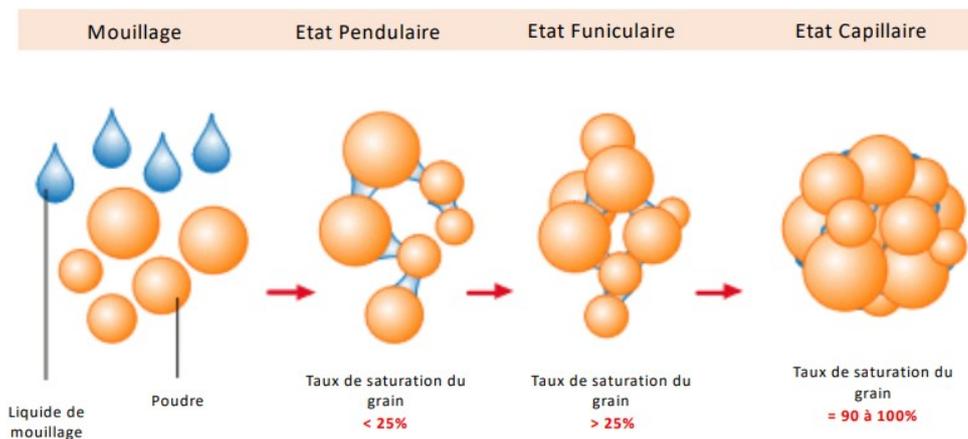
Dans le cas de la granulation humide, plus largement retrouvée dans l'industrie pharmaceutique, le liant est ajouté soit mélangé dans le liquide de mouillage, soit directement à sec avant le mouillage. Les liants utilisés sont des macromolécules qui après évaporation du solvant agglutinent les particules entre elles pour donner des grains.

La quantité optimale de solution liante est très importante puisque :

- Si elle n'est pas suffisante : un pourcentage élevé de fines avec des difficultés d'écoulement et une cohésion insuffisante est retrouvé ;
- Si elle est trop importante : un surmouillage est observé avec la formation d'une pâte inexploitable pour la production.

Pour cela il est nécessaire de connaître les différents états des particules en fonction du taux de saturation en liquide de mouillage :

- *Etat pendulaire* (saturation inférieure à 25%) : La poudre est mise en contact avec une partie du liquide de mouillage, c'est le début de la granulation ; les ponts entre les particules se forment et restent peu nombreux et fragiles. Cette phase est appelée également la nucléation car il y a formation de noyaux. Ils sont alors de nature triphasique : air (phase continue), liquide et solide
- Si l'ajout de liquide de mouillage continue, *l'état funiculaire* ou *état de transition* (taux de saturation supérieur à 25%) est atteint. Le nombre de ponts a augmenté et ils vont fusionner. Les noyaux sont plus solides, les espaces vides diminuent, les agglomérats sont consolidés mais ils restent petits et de granulométrie hétérogène.
- Ensuite, *l'état capillaire* (saturation entre 90 et 100%) est l'étape de grossissement : les noyaux deviennent des grains. La phase liquide est continue, il n'y a plus d'espaces libres
- Enfin si trop de liquide de mouillage est ajouté des gouttelettes vont se former (surmouillage irréversible) <sup>16</sup>.



**Figure 4 :** Les différents états du grain en fonction de son taux de saturation en particules solides

17.

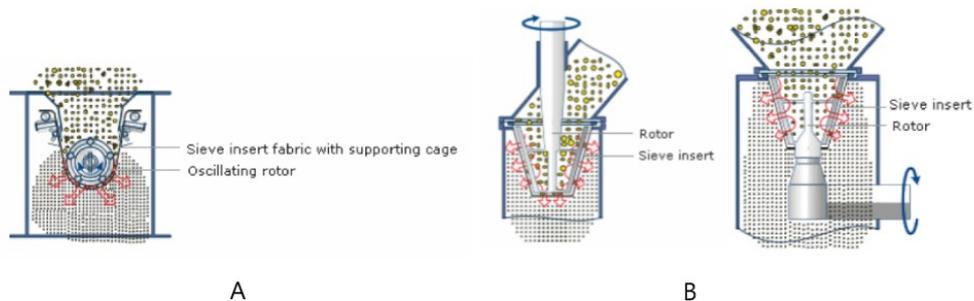
L'objectif de la granulation humide est d'atteindre l'état capillaire. Lors de ces trois phases, la phase gazeuse est peu à peu remplacée par une phase liquide, le mélange se densifie. La résistance physique du mélange augmente au cours du temps, l'ampérage peut donc être mesuré pour identifier le point de passage à l'état capillaire <sup>17</sup>.

Dans le cas d'une granulation polyphasique les divers appareils utilisés n'assurent qu'une étape du process. Ainsi après l'étape de granulation (en amont de la granulation l'étape de mélange est abordée dans la partie suivante) proprement dite, le granulé est séché dans un autre équipement. Cette étape permet d'évaporer le solvant (passer de ponts liquides à ponts solides) pour consolider les ponts liant les particules entre elles pour donner aux grains leur cohésion finale. C'est souvent la teneur en eau du granulé qui fixe la fin de l'étape de séchage. Si l'humidité est trop faible, la friabilité des grains risque d'être trop importante ils perdront leurs cohésions, si elle est trop élevée il y a des risques de collage. Le séchage peut être réalisé avec <sup>18</sup>:

- Des étuves à plateaux : Le procédé de séchage sera long de 12 à 24h en général mais il présente l'avantage de ne pas casser le grain
- Un lit d'air fluidisé : c'est la technique la plus utilisée, elle est rapide. Mais elle peut entraîner la formation d'une quantité importante de fine.
- Dans un mélangeur granulateur sécheur : il s'agit d'un séchage par conduction, le grain est mis en contact répété avec une surface chauffée.

Enfin, le grain sec est calibré afin de séparer les grains qui auraient pu s'agglomérer par passage sur une grille de la taille de maille adaptée aux

spécifications finales du granulé. Cette étape peut aussi entraîner le changement de la forme polymorphe de la SA ou la formation de fine en grande quantité si elle n'est pas bien contrôlée. Il existe deux types de granulateur/calibreur pour effectuer l'étape de calibrage : l'oscillant et le rotatif.



**Figure 5 :** Machines de calibrage ; A : granulateur oscillant, B : Granulateur rotatif<sup>18</sup>.

L'ensemble de ces étapes peut également être réalisé dans le même équipement, il s'agit alors de la méthode monophasique. Pour cela des mélangeurs granulateurs sécheurs sont utilisés, du type LAF avec une buse de pulvérisation.

#### **4 Les mélanges de poudres**

Dans l'industrie pharmaceutique l'étape de mélange est une étape clé et critique qui doit permettre d'obtenir un produit fini conforme possédant la quantité de SA revendiquée en chaque point du lot. L'objectif est d'avoir un procédé reproductible permettant l'obtention d'un mélange homogène. Le mélange idéal ou parfait est un mélange dans lequel toutes les particules de chaque constituant sont distribuées uniformément et cette distribution homogène est conservée dans le temps<sup>19</sup>.

##### **4.1 L'échantillonnage**

Une estimation de l'homogénéité d'un mélange est effectuée par le prélèvement d'échantillons. L'analyse de l'ensemble du lot ne peut pas être effectuée. Il faut donc établir un nombre et une taille d'échantillon ainsi qu'une technique de prélèvements adéquate pour représenter la qualité du mélange. L'objectif est d'avoir un nombre d'échantillon limité pour limiter le nombre d'analyses et le coût de cette estimation tout en s'assurant de la représentativité de l'analyse.

Souvent dans l'industrie pharmaceutique, la validation sur le mélange est faite sur trois lots de tailles industrielles avec une procédure d'échantillonnage définie

afin de valider que le procédé permet d'obtenir systématiquement un produit de la qualité requise<sup>20</sup>.

La taille de l'échantillon idéal est la même que la taille de l'unité finale associée, par exemple pour un comprimé, l'idéal est de prélever dans le mélange une masse égale à celle d'un comprimé<sup>19</sup>. Mais cela peut être compliqué à appliquer notamment si la méthode de dosage possède une limite de détection élevée.

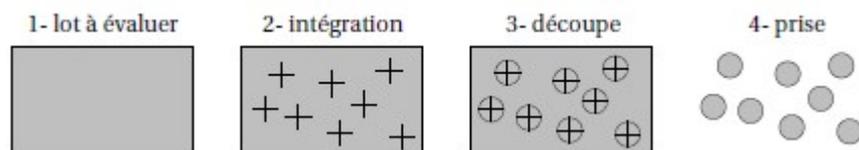
Pour échantillonner un mélange de poudre il existe deux types de prélèvements :

- En statique, prélèvement dans la chambre de mélange ;
- En dynamique, prélèvement lors d'un transfert du mélange par écoulement en général.

Pour l'échantillonnage statique des cannes de prélèvements sont utilisées et sont composées de logettes qui permettent de récupérer le mélange. Il s'agit de sondes à prélèvement latéral. Il existe également des sondes à prélèvement en tête de canne.

De manière statique le prélèvement se décompose en trois étapes <sup>21</sup>:

- L'intégration : sélection des points dans la cuve ;
- La découpe : détermination du plan de prélèvement via une matérialisation géométrique ;
- La prise : le prélèvement réel.



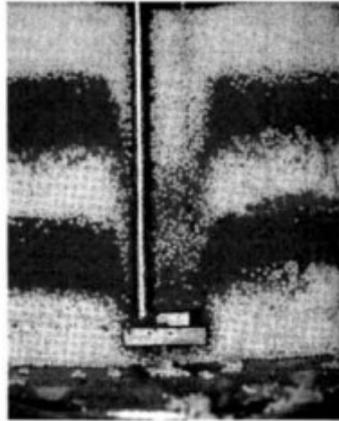
**Figure 6** : Les étapes de l'échantillonnage dans un mélange<sup>21</sup>.

Néanmoins cela peut entraîner des erreurs :

- Le mélange peut être perturbé par l'introduction de la sonde ;
- Le remplissage des logettes dans le cas d'une sonde à prélèvement latéral est dépendant des propriétés d'écoulement des poudres constituant le mélange. A titre d'exemple, une poudre cohésive ne pénétrera pas facilement dans les logettes. Aussi avec ce type de technique il est difficile et laborieux de réunir une grande quantité d'échantillon.

Pour augmenter le nombre d'échantillon et éviter d'avoir recours à des sondes, l'échantillonnage dynamique peut être utilisé. Pour cela les prélèvements sont

effectués automatiquement en sortie de mélangeur lors du transfert de matière. Ici aussi une prise d'échantillons reste nécessaire, il y a donc toujours un risque de perturber le mélange.



*Figure 7 : Illustration de la perturbation du mélange causée par l'introduction d'une canne de prélèvement <sup>22</sup>.*

L'installation de mesure en ligne de l'homogénéité du mélange permettrait d'obtenir des valeurs plus représentatives de l'état de mélange à différents temps, le terme PAT est alors utilisé. Le PAT permet de fournir en temps des informations sur la qualité du produit et ses attributs critiques au cours de sa fabrication<sup>23</sup>. Plusieurs méthodes sont abordées dans la littérature pour la réalisation de ces mesures en ligne :

- Méthodes capacitives,
- Méthodes proches infrarouge,
- Méthodes par analyses d'images <sup>21</sup>.

La mesure est réalisée dans le conteneur, sur la ligne il n'y a pas de prise d'échantillons.

#### **4.2 Les propriétés des poudres influençant le mélange**

Afin d'obtenir un mélange homogène, les particules doivent avoir la faculté de se mélanger, être mobiles, et s'écouler. Les particules des différents constituants doivent pouvoir se déplacer dans le mélange. Plusieurs facteurs peuvent influencer la mobilité de ces dernières :

- *Leurs tailles et la répartition granulométrique globale du mélange* : Pour les poudres constituées de particules très fines (inférieure à 10 micromètres en général), celles-ci sont cohésives avec une mauvaise mobilité à cause de la présence d'importantes forces de Van Der Walls. Des poudres plus grossières sont plus mobiles.

- *La forme des particules et leurs propriétés de surface* : par exemple des aiguilles auront du mal à s'écouler entraînant des difficultés de mélange ;
- *La densité de la poudre* : une poudre dense se mélangera plus facilement.

En fonction de ces propriétés, deux grandes catégories de poudres sont distinguées <sup>24</sup>:

- *Les poudres cohésives* : leur diamètre moyen est en général inférieur à 30µm, elles possèdent de fortes liaisons inter particulaires ce qui peut entraîner la formation d'agglomérats. Ces poudres ont une mauvaise capacité à s'écouler mais ne vont pas avoir tendance à ségréger. Il faut donc utiliser un mélangeur avec une pale qui va forcer le mouvement des particules.
- *Les poudres à écoulement libre* : le mélange est plus simple puisque les particules s'écoulent toutes librement, en revanche c'est cette propriété qui par la suite peut entraîner une ségrégation

Les facteurs environnementaux peuvent également impacter la capacité d'écoulement des poudres :

- *Les charges électrostatiques* : les frictions entre particules ou sur les parois de différents équipements peuvent faire apparaître des charges. Ces phénomènes peuvent entraîner la fixation préférentielle de certaines particules sur les parois du conteneur considéré. Une ségrégation et une perte de matière peuvent être observées au cours du procédé de fabrication.
- *L'humidité ambiante* : Si ce paramètre est trop élevé, des mottes peuvent se créer dans le mélange par augmentation des liaisons inter particulaires. En général dans l'industrie pharmaceutique, le choix est fait de travailler en air sec (inférieur à 20-30 % d'humidité ambiante) pour limiter les interactions particulaires mais aussi la prolifération bactérienne.

Les propriétés des poudres conditionnent le choix du type de mélangeur qu'il faut utiliser pour l'obtention d'un mélange homogène. Néanmoins, en routine dans l'industrie pharmaceutique le choix d'une technologie de mélangeur n'est pas toujours possible, dans ce cas une reformulation ou encore la réalisation d'une

granulation peuvent être envisagées afin de s'adapter au mieux aux mélangeurs présents sur le site de fabrication.

### 4.3 Les mécanismes et types de mélange

Trois grands mécanismes de mélange sont décrits dans la littérature <sup>24</sup>:

- *La diffusion* : Les particules ont des mouvements individuels et aléatoires. Ce mécanisme est lent ;
- *La convection* : Les particules se déplacent en groupe. Dans ce cas, l'apport d'une énergie supplémentaire à travers la pale d'un mélangeur peut être nécessaire ;
- *Le cisaillement* : Les particules glissent les unes sur les autres. Des plans de déplacement sont présents dans le mélange.

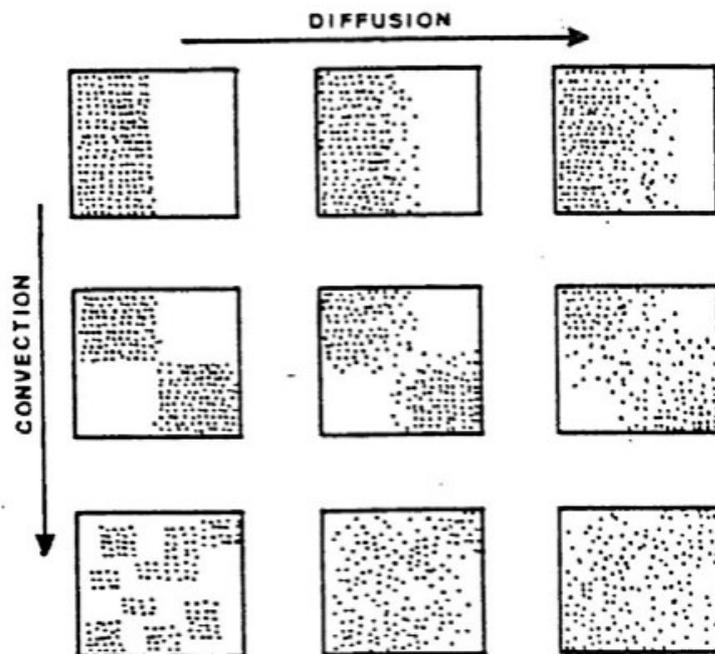


Figure 8 : Les différents mécanismes de mélange<sup>25</sup>.

Plusieurs mécanismes de mélanges peuvent être amenés à coexister ou à se succéder au cours du temps. Le type de mélangeur joue un rôle sur le type de mécanisme mis en place au sein du mélange. Les propriétés de la poudre mélangée déterminent aussi les mécanismes mis en place ; pour les particules fines le déplacement se fera de façon individuelle par diffusion, pour les poudres cohésives les forces inter particulaires étant élevé le mélange se fera par glissement et donc cisaillement, enfin pour des poudres à écoulement libre un mécanisme convectif sera plus fréquemment observé<sup>24</sup>.

Au cours du procédé de mélange plusieurs étapes sont retrouvées :

- Expansion du lit de poudres : c'est pour permettre cette expansion qu'il est couramment admis qu'un mélangeur ne doit pas être rempli à plus de 80 % de sa charge maximale (charge utile) ;
- Mise en œuvre de forces de cisaillement tridimensionnelles dans le lit de poudres ;
- Déplacement des particules jusqu'à obtention de leur randomisation ;
- Finalement la randomisation obtenue doit persister après arrêt de l'agitation.

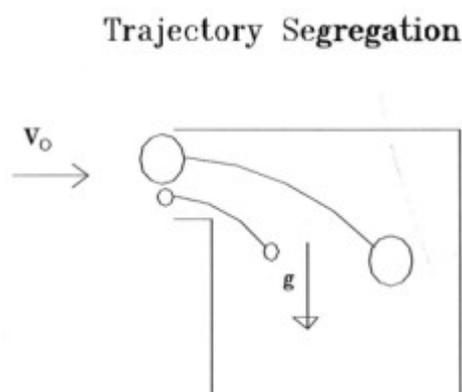
#### **4.4 La ségrégation ou le démélange**

La ségrégation, aussi appelée démélange, est le processus inverse du mélange. Il met en évidence des affinités physico-chimiques entre certaines particules qui empêchent l'homogénéisation du système. Ce phénomène apparaît dans un mélangeur lorsque des différences de propriétés entre les particules imposent un mouvement préférentiel de certaines d'entre elles. Les trois principales propriétés entraînant le phénomène de ségrégation par ordre décroissant sont les suivantes :<sup>24</sup>

- Différence de taille des particules ;
- Différence de forme des particules ;
- Différence de densité des particules.

La ségrégation relève de différents mécanismes :<sup>26</sup>

- *Ségrégation de trajectoire* : si la poudre est transférée horizontalement, alors un phénomène de ségrégation peut apparaître. La composante horizontale de la vitesse des petites particules chute plus rapidement que pour les grosses. Ce phénomène peut également apparaître par effet centrifuge.



**Figure 9** : Schéma représentant la ségrégation de trajectoire <sup>26</sup>.

- *Ségrégation par élutriation* : au cours d'un transfert, la chute des particules fines peut être ralentie par l'air chassé par les plus grosses particules. Il va y avoir un dégagement de poussière. Ce phénomène se produit lorsque la distribution granulométrique est très étalée.
- *Ségrégation par percolation* : dans un mélange, des lacunes interparticulaires peuvent apparaître et favoriser ainsi l'écoulement spécifique d'une partie des particules. Les petites particules tombent dans le fond du mélange à travers les plus grosses. Les espaces agissent comme des tamis. Si la proportion de fines est plus importante la remontée des grosses particules peut aussi être observée.

### Percolation

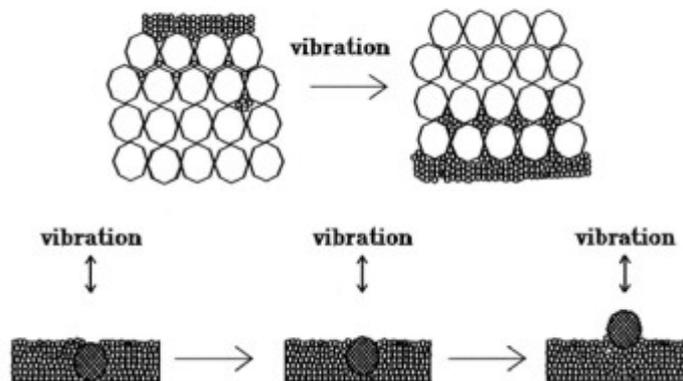


Figure 10 : Schéma présentant la ségrégation par percolation <sup>26</sup>.

Ces phénomènes peuvent être retrouvés tout au long du procédé de fabrication d'un médicament (Figure 11).

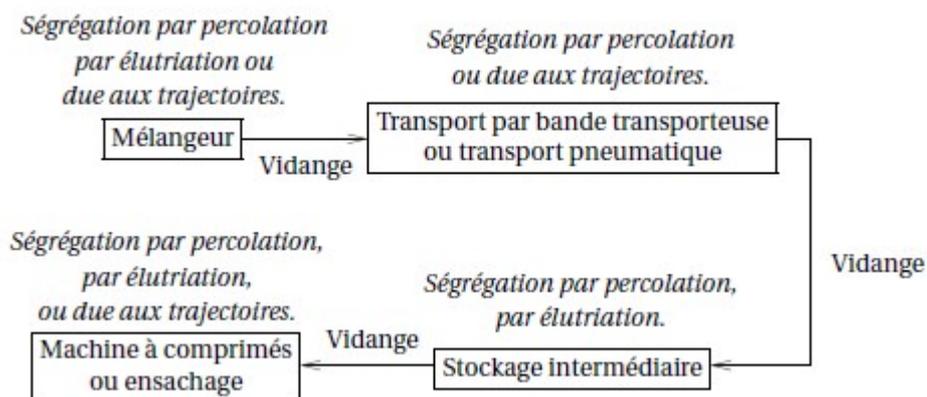


Figure 11 : Exemple présentant les étapes d'une production type de médicament avec les phénomènes de ségrégation associés <sup>21</sup>.

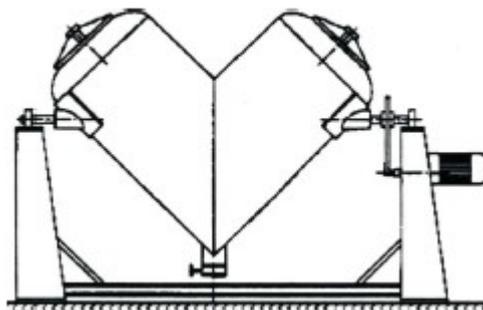
Pour éviter l'apparition de ces phénomènes, le mouvement libre des particules peut être limité en réduisant le nombre d'étapes de transfert ou par exemple en rapprochant le plus possible l'étape de mélange de l'étape de conditionnement final pour éviter les transports répétés ou stockage en vrac.

Si la prévalence de ces phénomènes est trop importante malgré la simplification du flux de fabrication, il faut alors revoir la formulation<sup>21</sup>. Des particules n'ayant pas de distributions granulométriques trop différentes, ou des poudres plus fines plus cohésives peuvent être choisies et ce afin de limiter les mouvements.

#### **4.5 Les différents types de mélangeurs**

Deux grandes catégories de mélangeurs peuvent être décrites ; les mélangeurs à cuves mobiles et ceux à cuves fixes.

Les mélangeurs à cuves mobiles sont aussi appelés tambours mélangeurs, mélangeurs à chute libre ou mélangeurs à retournement. Ils tournent sur eux même et le plus souvent autour d'un axe horizontal<sup>1</sup>. Différentes formes de cuves peuvent être retrouvées ; cylindriques, cubique ou encore en V.



**Figure 12** : Exemple de mélangeurs à cuve mobile en V<sup>24</sup>.

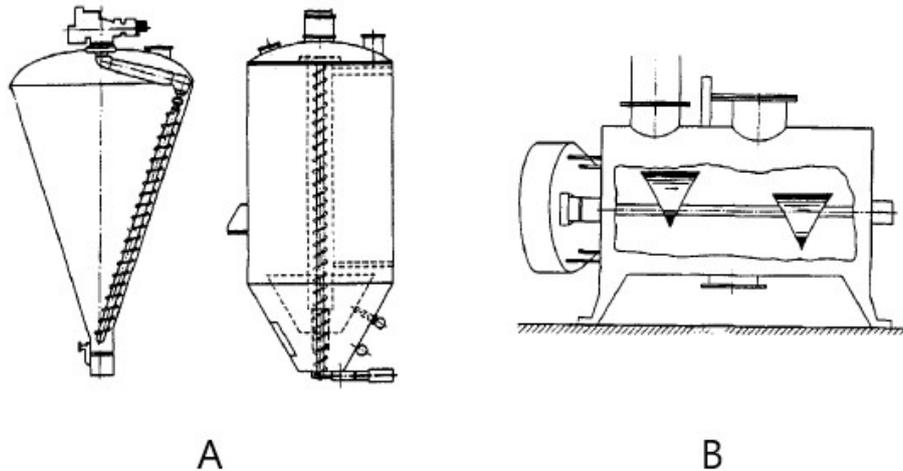
Selon la forme de la cuve utilisé la turbulence ne sera pas la même. Ces mélangeurs sont très sensibles aux différences de taille et de densité des particules du mélange.

Ensuite les mélangeurs malaxeurs ou mélangeurs à cuve fixe possède un bras d'agitation pour la réalisation du mélange, quelques exemples <sup>19</sup> :

- Mélangeur à ruban : Il s'agit d'une cuve hémicylindrique, à l'intérieur deux rubans concentriques en forme d'hélice poussent la poudre dans des directions différentes. Ce mélangeur est peu précis et sensible aux différences de taille et de densité.
- Mélangeurs à socs de charrues : Composé d'une enceinte cylindrique (Figure 13), son axe de mélange est composé d'élément en forme de socs

de charrue montés en spirale. Ce mélangeur peut également être utilisé pour la granulation. Il est sensible aux différences de taille et de densité.

- Vis sans fin : Sous l'action de la rotation d'une vis (Figure 13) le mélange va remonter, il s'agit d'un mélange par le fond. La vis peut être au centre de la cuve ou se déplacer le long de la paroi.
- L'agitation par un mobile dans le fond de la cuve : ces mélangeurs sont plus précis et rapides que ceux décrits au-dessus et ils ne sont pas sensibles aux différences de taille et de densité des particules.



*Figure 13 : Exemple de mélangeurs à cuve fixe : A; le mélangeur à vis, B; le mélangeur à socs.*

## **5 Le contrôle qualité du médicament**

Lorsque la formulation et le procédé de fabrication ont été choisis il faut s'assurer que ces derniers permettent d'obtenir un médicament systématiquement de la qualité requise.

Selon l'APhA (American Pharmacists Association), la désignation « qualité » appliquée à un médicament exige :

- Qu'il contienne la quantité de chaque principe actif, inscrite sur l'étiquette, dans les limites acceptables de ses spécifications
- Qu'il contienne cette quantité dans chaque dose unitaire
- Qu'il soit exempt de substance étrangère
- Qu'il maintienne son dosage, sa disponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à utilisation
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité

La qualité d'une spécialité pharmaceutique doit être déterminé par sa conception (ICH Q8 : note for guidance on quality by design), ses contrôles en cours de fabrication (IPC), le suivi des BPF qui implique la validation du procédé de fabrication, et par ses spécifications.

### **5.1 Les spécifications d'un médicament**

L'ICH est le conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Ce conseil a notamment établis quatorze lignes directrices Qualité (ICH Q) sous forme de conseil. L'ICH Q6 (note for guidance specifications : tests procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products) définit les spécifications : Les spécifications donnent l'ensemble des critères auxquels un médicament doit se conformer pour être considéré comme sûr pour son utilisation. Il s'agit d'une liste de tests, de références à des procédures analytiques avec des critères de conformité appropriés. Les spécifications sont une norme qualité critiques qui doivent être établies et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités compétentes. Elles doivent donc se concentrer sur les caractéristiques critiques permettant d'assurer la sécurité et l'efficacité du médicament<sup>27</sup>.

L'ensemble des critères suivants sont généralement retrouvés dans une liste de spécification <sup>27</sup>:

- Une description : une description qualitative de la forme pharmaceutique doit être donné ((aspect, couleur ...)) ;
- Une identification : une d'identification spécifique doit être réalisé pour vérifier que le médicament contient bien la SA donnée ;
- Un dosage : Cet essai est réalisé pour vérifier que la quantité définis de SA présente dans la forme pharmaceutique ;
- Les impuretés : il faut comptabiliser les impuretés du médicament elles ne doivent pas dépasser les seuils définis.

Des tests plus spécifiques peuvent également être décrits dans la liste des spécifications en fonction de la forme pharmaceutique considéré :

- La teneur en eau ;
- La vitesse de dissolution pour des formes solides ;
- La désagrégation pour des gélules, des comprimés ;
- La dureté/la friabilité pour des comprimés ;
- Des limites de contaminations microbiennes ;
- Le pH pour les formes orales liquides ;

## **5.2 L'uniformité de teneur en substance active**

Pour les médicaments sous forme de préparation unidose l'une des spécifications les plus importantes pour la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament est sa teneur en SA. Comme indiqué dans la Phar Eur : Pour que l'uniformité des préparations unidoses soit assurée, chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en SA comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette<sup>28</sup>. Une teneur en SA trop élevée ou trop basse présente un risque pour le patient que ce soit une non-efficacité ou des effets indésirables. Pour certaines classes pharmacologiques, notamment les antiépileptiques ou les hormones, la marge thérapeutique étant très faible, le resserrement des limites de teneur haute et basse est nécessaire. Par exemple pour le Lévothyrox® les différents dosages disponibles sont : 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg et 200 µg<sup>29</sup>. Puisque la posologie est très faible : 1,6 µg/kg. Il est donc impératif d'avoir des limites de teneur lors du contrôle sur le produit fini inférieures à quelques microgrammes.

La monographie 2.9.40 de la Phar Eur : UNIFORMITE DES PREPARATIONS UNIDOSES décrit si un essai de variation de masse ou d'uniformité de teneur est recommandé en fonction de la forme pharmaceutique, de la proportion et de la quantité en SA par préparation (Tableau 2).

**Tableau 2** : Applications aux différentes formes pharmaceutiques des essais d'uniformité de teneur (UT) et de variation de masse (VM) pour les formes solides<sup>28</sup>.

Forme pharmaceutique	Type	Sous-type	Quantité et proportion de substance active	
			≥ 25 mg et ≥ 25 pour cent	< 25 mg ou < 25 pour cent
			≥ 25 mg et ≥ 25 pour cent	< 25 mg ou < 25 pour cent
Comprimés	non enrobés		VM	UT
	enrobés	pelliculés	VM	UT
		autres	UT	UT
Capsules	enveloppe dure		VM	UT
	enveloppe molle	suspensions, émulsions, gels	UT	UT
		solutions	VM	VM
Préparations solides en récipients unidoses	monocomposant		VM	VM
			VM	VM
	multicomposants	solutions cryodesséchées dans le récipient final	VM	VM
		autres	UT	UT

L'essai de variation de masse est plus simple à effectuer, moins coûteux et moins long. Il consiste à déterminer la teneur en SA de 10 unités d'un échantillon en se basant sur sa masse. Si la valeur d'acceptation de ces 10 unités est inférieure ou égale à 15% alors l'essai est conforme sinon il doit être effectué sur 20 unités de plus. Si seul cet essai est réalisé il est donc nécessaire d'établir que la concentration en SA est uniforme sur la taille de lot considérée.

L'essai d'uniformité de teneur (2.9.6 UNIFORMITE DE TENEUR DES PREPARATIONS UNIDOSES) est plus long et coûteux puisqu'il nécessite de doser individuellement chaque unité de l'échantillon considéré. Cet essai peut

être appliqué par défaut à chaque forme pharmaceutique unidose puisqu'il mesure directement le paramètre étudié.

### **5.3 La validation du procédé de fabrication**

Pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'une forme pharmaceutique les BPF stipulent, dans l'annexe 15, que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé<sup>20</sup>. La qualification s'intéresse aux équipements, aux locaux et aux utilités. Il faut s'assurer que ces éléments répondent à un cahier des charges établi.

La validation est relative au procédé de fabrication, aux conditionnements, aux méthodes d'analyses et aux nettoyages.

Ici la validation de procédé sera mise en avant. Cette notion sera utilisée dans la partie pratique. Le fabricant doit s'assurer que les procédés sont robustes et qu'ils assurent une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché.

Un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité et la conformité.

Un protocole de validation du procédé doit être établi en amont pour définir les paramètres critiques du procédé (PCP) et les attributs qualité produit critiques (AQC). Dans les PCP le temps d'un mélange et sa vitesse peuvent être cités comme exemple. Dans les AQC les spécifications principales (cités au paragraphe 5.1 Les spécifications d'un médicament) sont retrouvées.

L'utilisation de trois lots consécutifs pour réaliser une validation de procédé complète est généralement jugé acceptable.

Enfin dès lors que le procédé de fabrication est modifié, il doit être re validé.

**Deuxième partie : Etude d'un cas pratique : Médicament  
sous la forme de sachet**

Dans cette partie, l'application des éléments bibliographiques présentés dans la partie 1 sera faite à l'aide d'un cas pratique.

## **1 Le médicament**

Le médicament étudié dans ce travail et appelé X contient une SA Y. Ce produit X est disponible sous deux formes galéniques : gélules et sachets. Chaque forme dispose de deux dosages en SA : 250 et 500 mg.

Dans cette thèse le produit X sera étudié uniquement sous sa forme sachet.

La SA Y a été découverte en 1978 par le laboratoire Biocodex, des essais cliniques pour traiter l'épilepsie chez les adultes ont alors débutés. Mais le médicament a finalement démontré une activité intéressante pour le syndrome de DRAVET chez les enfants et nourrissons. En 2001 le statut médicaments orphelins a été accordé par l'EMA pour le traitement de ce syndrome.

### **1.1 Formule**

A l'origine, le médicament X, disponible uniquement sous forme de gélules, a été développé sous forme de sachets hydrosolubles (à disperser dans l'eau) en 2008 dans le but de faciliter l'administration du médicament chez les jeunes enfants.

Le développement de la formule sachet s'est basé sur le granulé de SA développé pour la forme gélule auquel différents excipients ont été ajoutés en phase externe.

#### **1.1.1 La substance active**

La SA Y se présente sous la forme d'une poudre blanche à jaune très claire cristalline, très électrostatique et le diamètre moyen de ses particules est proche de 100  $\mu\text{m}$ . Elle est pratiquement insoluble dans l'eau à 25°C et possède un point de fusion d'environ 75°C.<sup>30</sup>

#### **1.1.2 Le granulé**

La réalisation d'un granulé avec la SA est nécessaire puisque cette dernière se présente sous forme de poudre micronisée (taille moyenne de 100  $\mu\text{m}$  au granulomètre laser)<sup>30</sup>, électrostatique et ne s'écoule pas bien. Sa granulation doit permettre une amélioration de ses propriétés d'écoulement pour faciliter les étapes de mélanges et la mise en sachet mais aussi une diminution de son électrostatisme pour permettre son administration par dispersion du contenu du sachet dans un verre d'eau. Le granulé est obtenu par granulation humide.

**Tableau 3** : Formule du granulé pour la fabrication du médicament X.

<b>Matières</b>	<b>Proportion dans le granulé</b>	<b>Fonction</b>
Substance active Y	96%	-
Povidone	3%	Liant
Carboxyméthylamidon (Explotab®)	1%	Super désintégrant.

### 1.1.3 La phase externe

La phase externe doit permettre de faciliter l'administration par voie orale. Les excipients de la phase externe doivent donc jouer sur le goût et sur la capacité du granulé à se disperser dans l'eau.

**Tableau 4** : Formule du mélange pour la fabrication du médicament X<sup>31</sup>.

<b>Matières</b>	<b>Proportion dans le mélange</b>	<b>Fonction dans le mélange</b>
Grain de substance active	31%	-
Hydroxyéthylcellulose (Natrosol®)	4 %	Agent viscosifiant
Carboxyméthylcellulose sodique (Blanose®)	4 %	
Sirop de glucose déshydraté (Glucidex IT21®)	59 %	Diluant
Aspartam	0,3 %	Agent sucrant qui réduit l'amertume de la substance active en synergie avec l'arôme
Arome Tutti frutti	0,4 %	Arôme pour masquer le goût de la SA
Erythrosine	0,005 %	Colorant : assurer un aspect plaisant du médicament lorsqu'il est dispersé dans l'eau
Dioxyde de titane	1,2 %	

## 1.2 Procédé de fabrication :

**Tableau 5 : Logigramme du procédé de fabrication du médicament X**

Opération	IPC/paramètres	Equipements
Pesée de l'actif, du carboxyméthylamidon et de la povidone		
Mélange de l'actif et du carboxyméthylamidon		Granulateur high shear DIOSNA
Pesée de l'eau purifiée		
Préparation de la solution de mouillage		Mélangeur hélice tripâles
Granulation	Durée : 7 min	Granulateur high shear DISONA
Séchage	Contrôle de l'humidité résiduelle : ≤ 0,5 %	Etuve à plateau
Calibrage	Grille 1 mm	Calibreur Fitzmill position couteau
Pesée des excipients de la phase externe		
Mélange	Durée et vitesse de mélange : 25 min à 12 rpm	Mélangeur par retournement SONECO
Remplissage sachet	Contrôle de la masse moyenne Contrôle du scellage	Ensacheuse
Conditionnement secondaire		

Le procédé de fabrication du grain de SA est détaillé dans la partie 4.1 Augmentation de la taille du granulé de substance active.

## **2 La problématique**

### **2.1 *Les spécifications du médicament X***

Pour pouvoir être libéré, le médicament doit être conforme à la monographie 2.9.40 (uniformité des préparations unidoses) de la Phar Eur. La teneur cible en SA par sachet doit être de 29,55%. La teneur de chaque sachet doit être comprise entre plus ou moins 5 % de la teneur cible (valeur théorique).

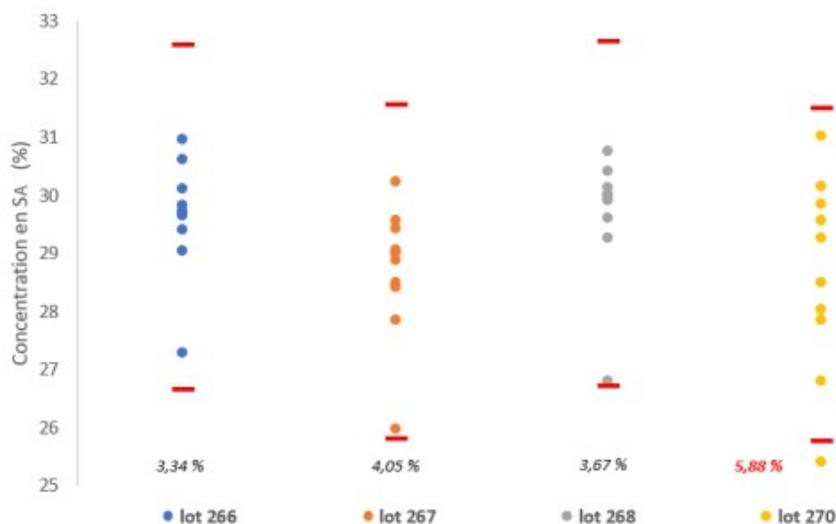
### **2.2 *La re validation du procédé de fabrication***

La validation des procédés de fabrication permet d'obtenir des médicaments de qualité. Elle permet de fournir la preuve scientifique que le procédé satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus donne systématiquement un médicament de la qualité exigée. Une fois le procédé validé initialement, il fait l'objet de revalidations périodiques pour renforcer les connaissances acquises et la compréhension du procédé<sup>32</sup>.

Pour le médicament X, lors d'une revalidation du procédé de fabrication en 2019 une variabilité au niveau du dosage en SA que ce soit au niveau du mélange mais également à l'étape de remplissage sachet (voir *Figure 14: Graphique des uniformités de teneur en substance active des mélanges sachets par lot de validation.* ci-dessous) a été mise en évidence.

Cette nouvelle validation de procédé a été effectuée sur quatre lots de mélanges qui ont chacun été divisés en deux lots de conditionnement aux dosages 250 et 500 mg. Pour vérifier l'homogénéité du mélange final, dix prélèvements ont été réalisés dans la cuve de mélange pour chaque lot. Les critères d'acceptation sont les suivants (Annexe 1<sup>33</sup>) :

- Le CV entre les valeurs individuelles doit être inférieur à 5% ;
- Toutes les valeurs individuelles doivent être comprises entre la moyenne de l'échantillon plus ou moins 10%.



**Figure 14:** Graphique des uniformités de teneur en substance active des mélanges sachets par lot de validation.

Les résultats des lots 266, 267 et 268 sont ressortis conformes aux critères d'acceptation, alors que le lot 270 est non conforme :

- Le CV est supérieur à 5% ;
- Une valeur est en dehors de l'intervalle défini par la valeur moyenne plus ou moins 10%.

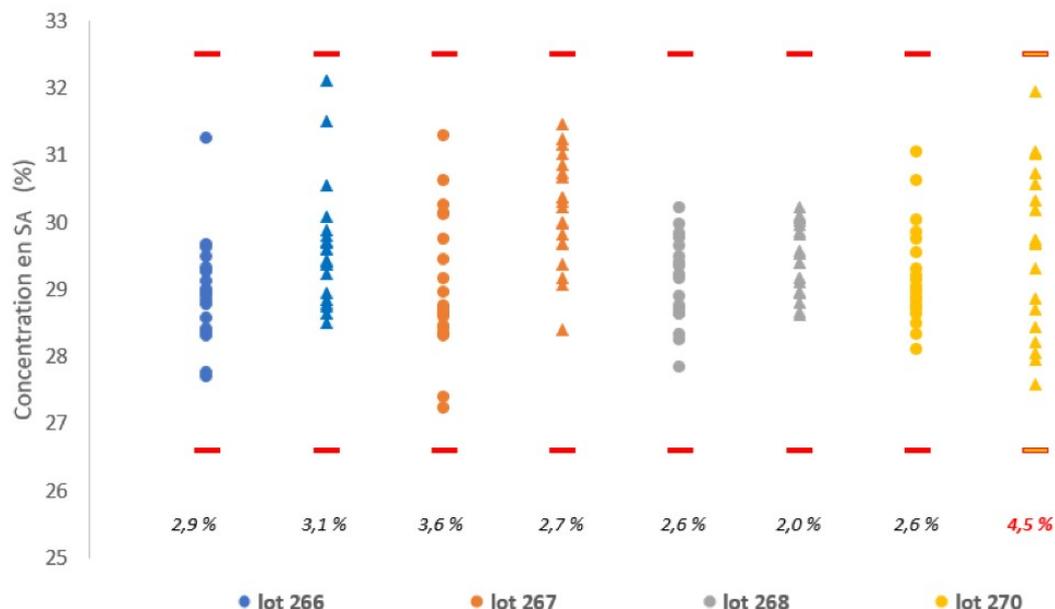
Le lot 270 possède des valeurs très dispersées, le mélange ne peut pas être considéré comme homogène.

Aussi nous observons pour chaque lot un décrochage net vers les valeurs basses pour au moins un dosage. Les valeurs de coefficient de variation sont globalement toujours assez élevées (proche de 5%).

Pour évaluer l'homogénéité à l'étape de la mise en sachets (dosage 250 et 500 mg), vingt points de prélèvements ont été effectués au cours de chaque lot et pour chaque dosage. Pour chaque point trois sachets ont été prélevés pour faire un dosage unitaire.

Les critères d'acceptation sont les suivants (Annexe 1<sup>33</sup>) :

- Le CV doit être inférieur à 4,0% sur l'ensemble des dosages ;
- La moyenne des trois mesures (équivalent à un rond ou un triangle en fonction du dosage) est comprise entre 90 et 110 % de la teneur cible (teneur théorique).



**Figure 15 :** Graphique des uniformités de teneur en substance active sur les sachets dosage 250 (rond) et 500 mg (triangle) par lot de validation.

Les résultats des lots 266, 267, 268 pour les dosages 250 mg et 500 mg et les résultats du lot 270 pour le dosage 250 mg sont conformes aux spécifications. Comme à l'étape de mélange, le lot 270 est non conforme avec un CV inférieur à 4,0 %.

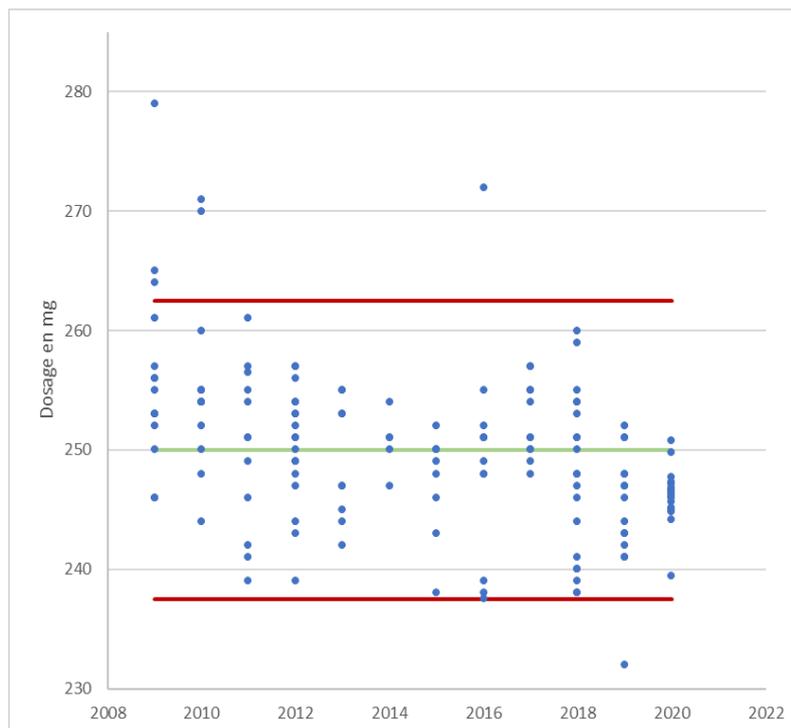
Il est important de noter que les CV restent relativement élevés pour les lots 266 et 267.

L'ensemble de ces données analytiques démontrent la mauvaise robustesse du procédé de fabrication du médicament X en homogénéité de teneur en SA. Le risque d'être confronté à une non-conformité est élevé. A partir de ces données de validation, nous pouvons noter que cette inhomogénéité semble avoir pour origine l'étape de mélange et n'est pas induite par la mise en sachet. En effet, dès l'étape de mélange les valeurs sont polydispersées, un lot n'est pas jugé conforme selon les critères de l'annexe 1<sup>33</sup> et les coefficients de variation sont relativement proches de la non-conformité.

### **2.3 Historique sur la problématique**

À la suite de la mise en évidence d'un problème de robustesse lors de la revalidation du procédé de fabrication de 2019, un historique a été effectué sur ce médicament à l'aide des données des revues annuelles qualité produits (RAQP) ainsi que des stabilités pour étayer ces résultats.

Les données des RAQP depuis 2008 pour le dosage moyen en SA par lot montre une variabilité des résultats



**Figure 16** : Résultats du dosage moyen en substance active sur vingt sachets par année pour le dosage 250 mg extraits des données de revue annuelle qualité produit depuis 2008.

Ce graphique montre les résultats des dosages moyens (sur 10 sachets) pour chaque lot par année.

Nous retrouvons 4% de résultats hors spécification (RHS), 7 RHS sur 158 dosages de 2008 à 2020. Les capacités pour chaque année sont d'environ 0,67 ce qui correspond à un niveau de confiance de 95,5 % quant à la conformité. Une capacité inférieure à 1,33 démontre que le procédé n'est pas capable. La capacité fait partie de la maîtrise statistique des procédés (MSP), elle permet de mesurer l'aptitude d'un processus à réaliser une caractéristique dans l'intervalle de tolérance fixée. Elle se mesure par rapport entre la performance demandée et la performance réelle du processus. <sup>34</sup>

### **3 Investigation : Comparaisons granulométriques inter lots**

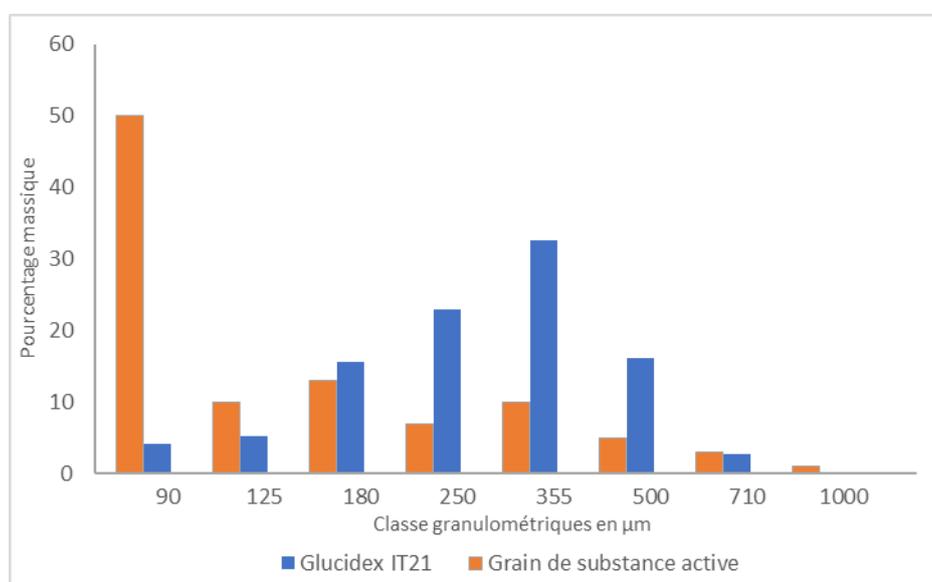
Afin de déterminer l'origine de cette non-robustesse des résultats en teneur en SA du médicament, une investigation sur le procédé de fabrication a été lancée.

Nous observons dans les parties précédentes que les résultats des dosages en SA ne sont pas homogènes mais dès lors que l'on calcule la moyenne on retrouve la teneur cible. L'hypothèse d'un risque de perte de matière (électro statisme de la SA

qui collerait spécifiquement aux parois des équipements) au cours de la fabrication n'est donc pas validée. Les méthodes analytiques utilisées sont validées, il ne s'agit donc pas d'un problème d'analyse. Nous sommes donc parties du postulat que cette problématique semble causée par le procédé de fabrication en lui-même.

Au cours de cette investigation, des analyses granulométriques à différents stades du procédé de fabrication ont été effectuées sur différents prélèvements. Le mélange possède deux constituants majoritaires, le grain de SA (Tableau 3 : Formule du granulé pour la fabrication du médicament X.) et le Glucidex® IT21 (Tableau 4 : Formule du mélange pour la fabrication du médicament X31.).

Sur la Figure 17 il est remarquable que ces deux constituants possèdent une différence importante de répartition granulométrique.



**Figure 17** : Répartitions granulométriques du Glucidex® IT21 et du granulé de substance active par tamisage analytique.

Le grain de SA possède 50% de particules inférieures à 90µm, ces particules sont appelés particules fines et constituent les poudres cohésives<sup>35</sup>, tandis que le Glucidex® IT21 possède une granulométrie centrée entre 180 et 250µm. L'écart granulométrique entre ces deux éléments est particulièrement visible au niveau des particules fines où il est de 32%.

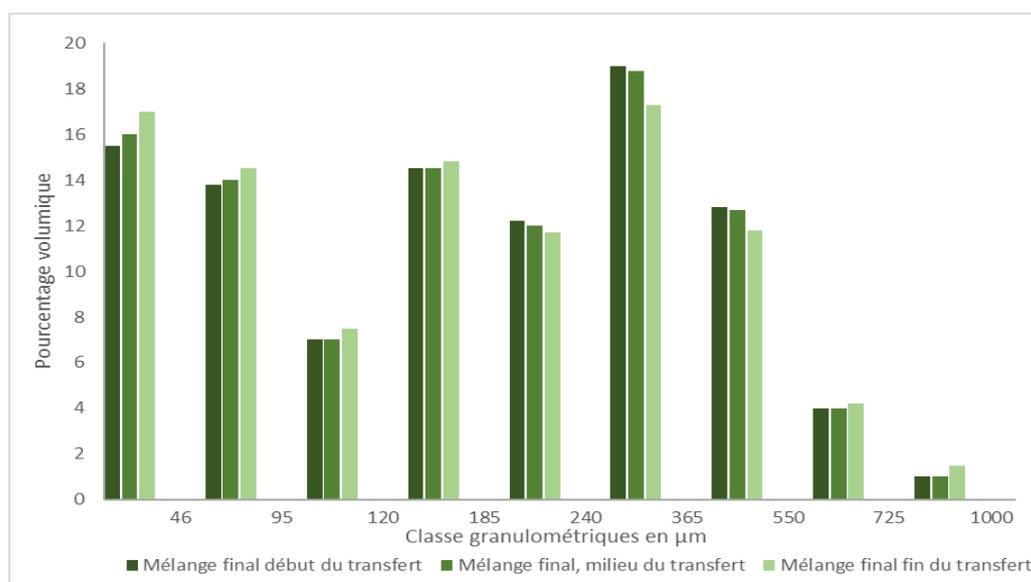
En reprenant le procédé de fabrication plusieurs étapes peuvent être identifiées comme pouvant induire une ségrégation des particules si elles possèdent des granulométries très différentes :

- Mélange par retournement (mélange par diffusion)
- De multiples opérations intermédiaires de transfert, vidange et conditionnement

Les particules fines du granulé de SA pourraient avoir tendance à remonter. La littérature s'accorde généralement sur un premier constat vis-à-vis de la ségrégation <sup>24</sup>.

- Les particules fines généralement cohésives rendent le mélange difficile mais contribuent à le stabiliser ;
- Les particules plus grosses favorisant un écoulement libre rendent le mélange facile mais instable.

L'obtention d'un mélange homogène relève donc de l'équilibre subtil entre la capacité de mélanger et celle de stabiliser.



**Figure 18** : Répartition granulométriques par granulométrie laser en voie humide lors de l'étape de transfert en fût du mélange final : lot de validation 263 en début, milieu et fin d'étape.

La *Figure 18* expose une analyse granulométrique du mélange final lors du transfert de ce dernier en fût avant sa mise en sachet. Pour rappel le mélange est constitué à 31% du grain de SA et 59% de Glucidex® IT21 (Tableau 4 : Formule du mélange pour la fabrication du médicament X31.). La répartition granulométrique des prélèvements en début, milieu et fin de transfert semble montrer un phénomène d'élutriation. Les prélèvements effectués en début de transfert ont une répartition granulométrique plus élevée que ceux effectués en fin de vidange. Ce phénomène est particulièrement visible au niveau des particules fines (<90 µm).

Les particules fines au cours du transfert sont ralenties par l'air chassé par les grosses particules, elles se retrouvent donc à la surface. Cela se traduit également par la formation d'un nuage de poussière.

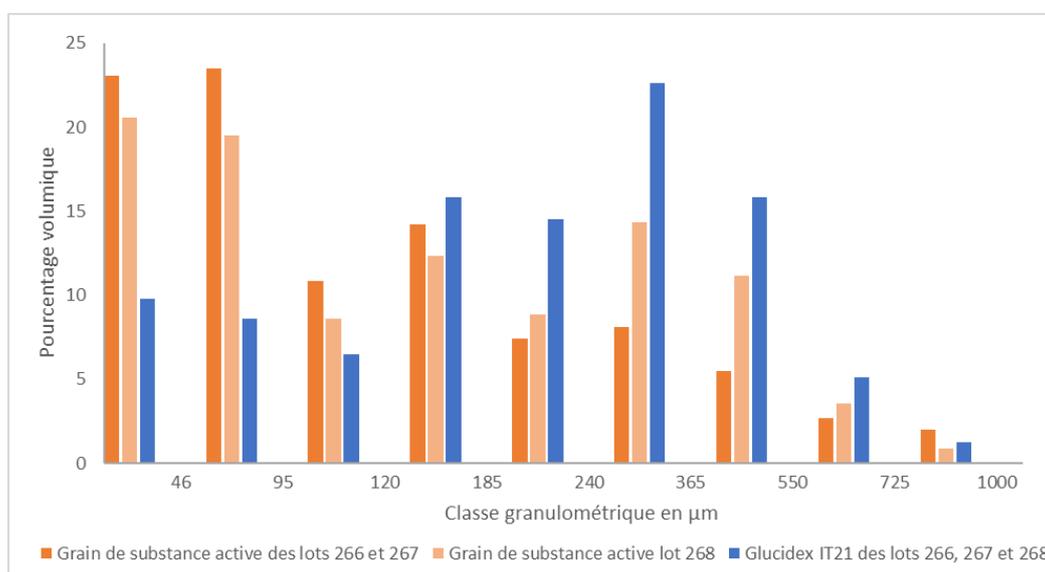
L'étude de l'ensemble de ces éléments permet de déduire que le procédé de fabrication n'est pas adapté aux différences granulométriques des principaux constituants du mélange : le grain de SA et le Glucidex® IT21.

Une comparaison granulométrique Glucidex® IT21 / grain SA a été effectuée sur les quatre lots suivis lors de la re validation de 2019 ; 266, 267, 268 et 270.

Dans le procédé de fabrication le lot de grain de SA est divisé en deux afin d'être utilisé dans deux lots de mélange. Ainsi un même grain de SA peut être retrouvé dans deux lots de mélange final différents.

Le lot de grain de SA utilisé est le même pour la fabrication des lots 266 et 267, un seul granulé est donc présenté sur le graphique ci-dessous (Figure 19).

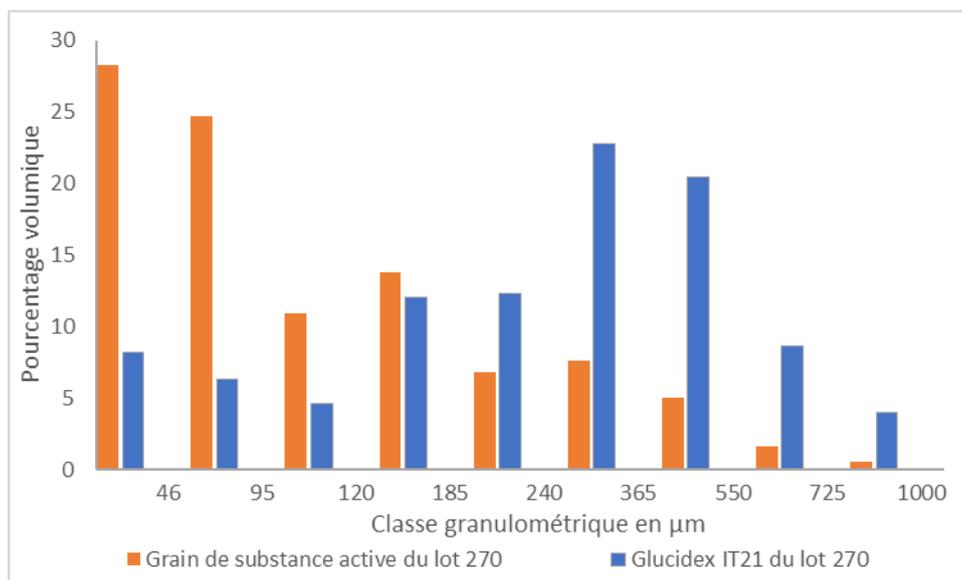
Le lot de Glucidex® IT21 utilisé pour la fabrication des lots 266, 267 et 268 est le même. Le grain de SA utilisé pour les lots 266 et 267 et le grain de SA utilisé pour le 268 peuvent donc être comparé au lot de Glucidex® IT21 utilisé pour la fabrication des mélanges de ces trois lots.



**Figure 19** : Répartition granulométrique du Glucidex® IT21 et du grain de substance active lot de validation 266 (similaire au lot 267) et le lot de validation 268 via analyse par granulométrie laser par voie humide.

Un écart de granulométrie plus faible est observé entre le Glucidex® IT21 et le grain de SA 268 qu'avec les grains de SA 266 et donc 267. Cela peut expliquer les

résultats présentés sur la Figure 15 : Graphique des uniformités de teneur en substance active sur les sachets dosage 250 (rond) et 500 mg (triangle) par lot de validation. Les CV du lot 268 sont de 2,6% et 2 % pour les lots 266 et 267 les valeurs sont plus élevées : 2,9%, 3,1%, 3,6% et 2,7%, ce qui indique que les valeurs sont plus étalées autour de la moyenne.



**Figure 20** : Répartition granulométrique du Glucidex® et du grain de substance active utilisé pour le lot de validation 270 par analyse granulométrie laser en voie humide.

Le lot 270 est celui qui présente le plus grand écart granulométrique entre le granulé de SA et le Glucidex® IT21 ce qui peut être mis en relation avec la valeur de CV élevée retrouvée à la validation (Figure 14) :5,88%.

Le lot présentant la plus grande disparité granulométrique entre les deux principaux constituants étant également le lot affichant la plus grande valeur de CV lot de la re validation, le postulat est émis que plus l'écart granulométrique entre le Glucidex® IT21 et le grain de SA est grand moins la teneur en SA sera homogène.

La littérature confirme cette hypothèse ; les trois principales propriétés entraînant le phénomène de ségrégation par ordre décroissant sont les suivantes :<sup>24</sup>

- Différence de taille des particules ;
- Différence de forme des particules ;
- Différence de densité des particules.

Le rapprochement des granulométries des deux principaux éléments du mélange permettrait de réduire le phénomène de ségrégation et d'obtenir un mélange homogène tout au long du procédé de fabrication.

En effet, lors de l'analyse des données de validation de 2019, il a été constaté que la grande variabilité des données de dosage en SA était observée dès l'analyse du mélange et n'était pas accentuée à l'étape de remplissage en sachets. Voilà pourquoi, il faudrait apporter des modifications sur l'étape de mélange.

#### **4 Les essais d'optimisation du procédé de fabrication**

Un phénomène de ségrégation causé par une différence granulométrique des particules a été identifié comme étant la principale cause de la non-robustesse du procédé de fabrication.

Afin d'améliorer la capabilité du procédé de fabrication, il serait souhaitable de resserrer les répartitions granulométriques des deux principaux constituants : le grain de SA et le Glucidex® IT21 soit :

- Par augmentation de la taille du granulé, soit,
- Par réduction de la taille de l'excipient majoritaire ajouté en phase externe, le Glucidex® IT21.

##### **4.1 Augmentation de la taille du granulé de substance active**

Le granulé est composé de 96% de SA, 3% de Povidone K29-32® (liant) et 1% d'Explotab® (sel de sodium de carboxy-méthyléther d'amidon, super désintégrant).

Les matières composant le grain (Explotab® et SA) sont mélangées pendant 8 minutes puis granulées pendant 7 minutes dans un granulateur à haut taux de cisaillement de 400 litres (high shear, de la marque Diosna®) par ajout d'une solution liante composée de povidone et d'eau purifiée. La solution de mouillage ajoutée pour la granulation est préparée dans un mélangeur de contenance 25 litres avec un mobile d'agitation hélice tripale.

Le grain est ensuite séché en étuve à plateaux à 50°C pendant 12 heures et 30 minutes. En fin de séchage, un contrôle en cours de production (IPC) est réalisé : perte à la dessiccation avec une balance infrarouge à 50°C pendant 30 minutes. Le résultat de la perte à la dessiccation doit être inférieur ou égal à 0,5%.

Le grain sec est enfin calibré avec un broyeur marteaux/couteaux Fitzmill® en position couteaux sur une grille de 1mm.

Les paramètres et équipements présentés ci-dessus sont décrits dans le dossier d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament X. Dès lors qu'un changement est fait sur le procédé de fabrication alors le dossier d'AMM doit être modifié et cela doit faire l'objet d'une variation réglementaire. Les variations

réglementaires et les exigences relatives à chacune pour leurs dépôts sont décrites dans la ligne directrice de la Commission Européenne règlement (CE) no 1234/2008<sup>36</sup>.

Afin d'augmenter la taille du grain de SA, plusieurs méthodes peuvent être utilisées :

- Utiliser un autre type de granulateur : L'achat d'un nouveau granulateur engagerait trop d'investissement en comparaison des autres stratégies. Aussi le site sur lequel les essais ont été réalisés ne disposant pas d'une autre technologie de granulateur, ces essais auraient pu être envisagés avec l'aide d'un partenaire extérieur à l'entreprise si les autres solutions testées ne se révèlent pas satisfaisante.
- Modifier la solution de mouillage :
  - o Changement du grade de povidone : l'utilisation d'une povidone avec un poids moléculaire et donc une viscosité plus élevée, comme la povidone K90, pourrait permettre de former des grains de SA plus gros<sup>37</sup>. Cette hypothèse n'a pas été testée puisque l'augmentation de la capacité liante risque d'impacter énormément la vitesse de dissolution de la SA, retardant ainsi l'effet pharmacologique.
  - o Augmentation de la quantité de povidone : De même que pour la solution ci-dessus, l'augmentation de la proportion de povidone dans la solution de mouillage impacterait fortement les propriétés de dissolution de la SA du médicaments X et par conséquent son action pharmacologique. Cette solution n'a pas été étudiée.
  - o Augmentation de la quantité d'eau purifiée utilisée pour la granulation : à l'étape de granulation c'est uniquement le liant présent ici dans la solution de mouillage qui permet la formation des granulés. Néanmoins, l'hypothèse a été soulevée, que l'ajout d'une quantité d'eau supplémentaire après l'ajout de la solution de mouillage permettrait d'augmenter la taille des grains. Cet effet pourrait être causé par l'augmentation de l'humidité résiduelle et donc la diminution de leur friabilité mais l'IPC de perte à la dessiccation étant fixé à 0,5% cela n'est pas possible. Un essai a été réalisé pour investiguer l'impact de cette stratégie puisqu'elle présente l'avantage de ne pas nécessiter un investissement et ni des variations réglementaires importantes (La quantité d'eau purifiée n'étant pas fixée dans le dossier d'AMM).
- Modifier l'étape de calibrage après séchage du grain :

- Modifier le type de calibreur pour calibrer le grain une fois séché.
- Modifier les paramètres de calibrage : diminution de la vitesse des pâles en position couteaux pour diminuer l'impact sur les grains.
- Modifier la taille de la grille : 1,5 mm ou 2 mm

Pour ces essais nous disposons d'un laboratoire permettant de fabriquer des lots de taille pilote. Les principaux équipements utilisés sont les suivants :

- Granulateur à haut taux de cisaillement Diosna® de contenance 25 litres



**Figure 21** : Granulateur à haut taux de cisaillement Diosna® (Laboratoire Biocodex - unité pilote).

- Broyeur marteaux/couteaux Fitzmill® pilote.



**Figure 22** : Broyeur marteaux/couteaux Fitzmill® (Laboratoire Biocodex - unité pilote).

- Etuve à plateaux de séchage à vide.
- Mélangeur à retournement à cuve cylindrique



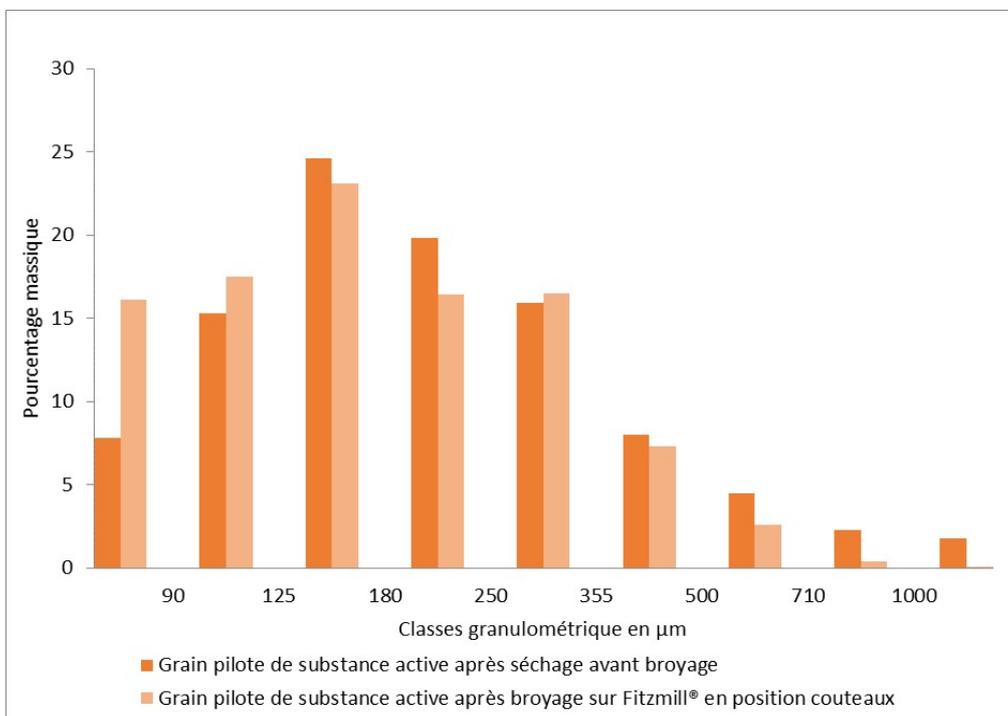
**Figure 23** : Mélangeur Gericke® pilote à retournement avec cuve cylindrique (Laboratoire Biocodex - unité pilote).

Afin de diminuer l'impact économique de ces essais, les grains de SA ont été fabriqués sur ces équipements en suivant scrupuleusement le procédé de fabrication déposé et suivi en routine. L'IPC de fabrication sur la perte à la dessiccation devra donc systématiquement être conforme (perte à la dessiccation inférieure ou égale à 0,5%) pour ces essais, ce contrôle est spécifié dans le dossier d'AMM.

#### 4.1.1 Stratégie 1 : Modification du type de calibrage

Dans le protocole actuel, une fois le grain séché à l'étuve, celui-ci est calibré avec un broyeur à couteaux. Afin d'analyser l'impact de cette étape sur la taille des grains de SA, un grain a été fabriqué sur les équipements pilote. Sa granulométrie a été contrôlée avant et après broyage (Figure 24).

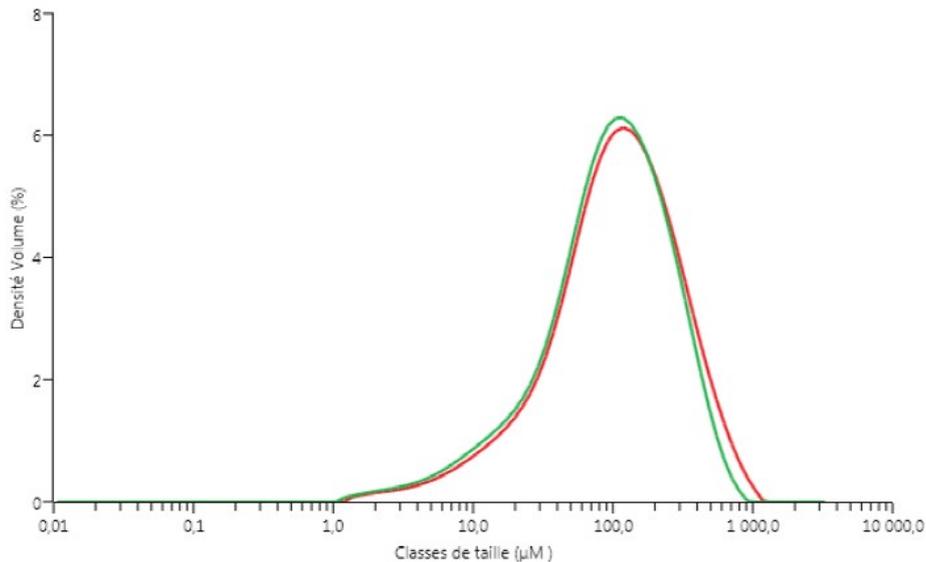
Cette étape semble augmenter significativement le pourcentage de particules fines. En effet, les particules de taille inférieure à 90µm passent de 8% avant calibrage à 16% après cette étape.



**Figure 24** : Comparaison des répartitions granulométriques par tamisage analytique du granulé de substance active avant et après calibrage sur un Fitzmill® en position couteaux sur grille de 1 mm.

Afin d'évaluer si un changement de technologie permettrait de réduire cette proportion en particule fine, un échantillon de grain de SA non broyé a été envoyé à Frewitt afin de tester un calibreur conique (Coniwitt®) et un calibreur oscillant (OscilloWit®).

Le calibreur conique utilise la force centrifuge par rotation du mobile central pour projeter les particules sur une grille perforée adaptée à la géométrie du mobile. Le calibreur oscillant n'utilise pas la force centrifuge mais un rotor adapté sur une grille permettant de faire passer les particules. Pour ces deux appareils, les vitesses utilisées peuvent être faibles et l'action mécanique directe des éléments permettant la mise en mouvement des particules est limitée. Les grains de SA devraient moins subir d'impact et donc la taille finale devrait être supérieure à celle obtenue avec un broyeur à couteaux. Une analyse granulométrique laser par voie humide a été réalisée par Frewitt sur les deux échantillons calibrés. En vert, avec le Coniwitt (calibreur conique), en rouge avec l'OscilloWitt (calibreur oscillant) (Figure 25).



**Figure 25** : Répartition granulométrique par granulomètre laser par voie humide du grain de substance active calibré avec deux technologies : le calibreur conique en vert et le calibreur oscillant en rouge.

Il apparaît que ce changement de technologie ne permet pas de limiter la réduction de granulométrie du granulé de façon significative. La D50 étant toujours centrée sur 100µm.

La différence observée avant et après calibrage sur la Figure 24 doit être liée à la présence d'amas sec en fin de séchage qui sont détruits par le calibrage mais pas par le tamisage, qui est la méthode de contrôle utilisée pour émettre l'hypothèse (Figure 24). L'hypothèse que l'étape de broyage réduit la taille du grain de SA est donc peut être fautive. La différence observée sur la Figure 24 doit uniquement être causée par l'analyse granulométrique par tamisage analytique. Cette analyse réalisée avant l'étape de calibrage ne donnerait pas une appréciation réelle de la taille des grains de SA mais plutôt la taille des amas de plusieurs grains. En effet le séchage sur plateaux en étuve entraîne la formation de plaques/ amas secs que le calibrage/broyage doit permettre de casser sans détruire les grains formés. Cette stratégie n'a pas été retenue pour la suite des investigations.

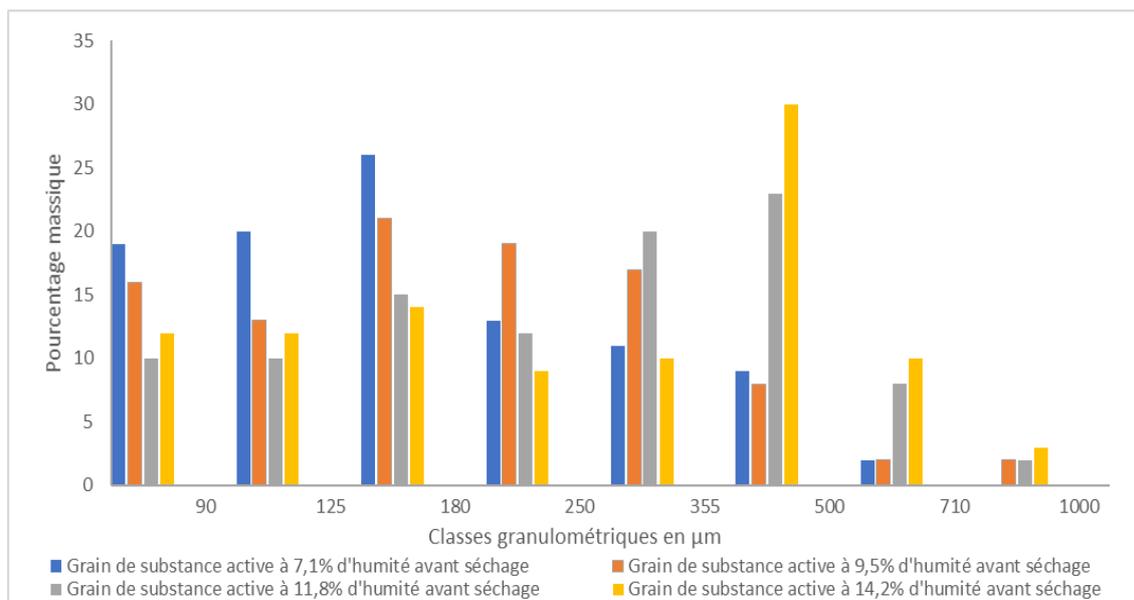
#### 4.1.2 Stratégie 2 : Augmentation de la quantité d'eau de mouillage

Un grain de SA a été fabriqué sur les équipements pilotes. Après avoir suivi le procédé de fabrication de routine, de l'eau purifiée sans liant a été ajoutée par étapes successives. Un prélèvement de grain humide a été réalisé après chaque ajout d'eau purifiée.

Le grain de SA fabriqué en routine possède une humidité théorique avant séchage de 7,1% (ratio de la quantité d'eau utilisée sur la quantité de matière sèche mise en œuvre). Cette humidité a été augmentée successivement à 9,5%, 11,8% et 14,2%.

Les différents grains ont ensuite été séchés en étuve jusqu'à atteindre la spécification de 0,5% de perte à la dessiccation, puis calibrés sur Fitzmill® en position couteaux.

Les répartitions granulométriques obtenues pour ces différents prélèvements sont les suivantes :

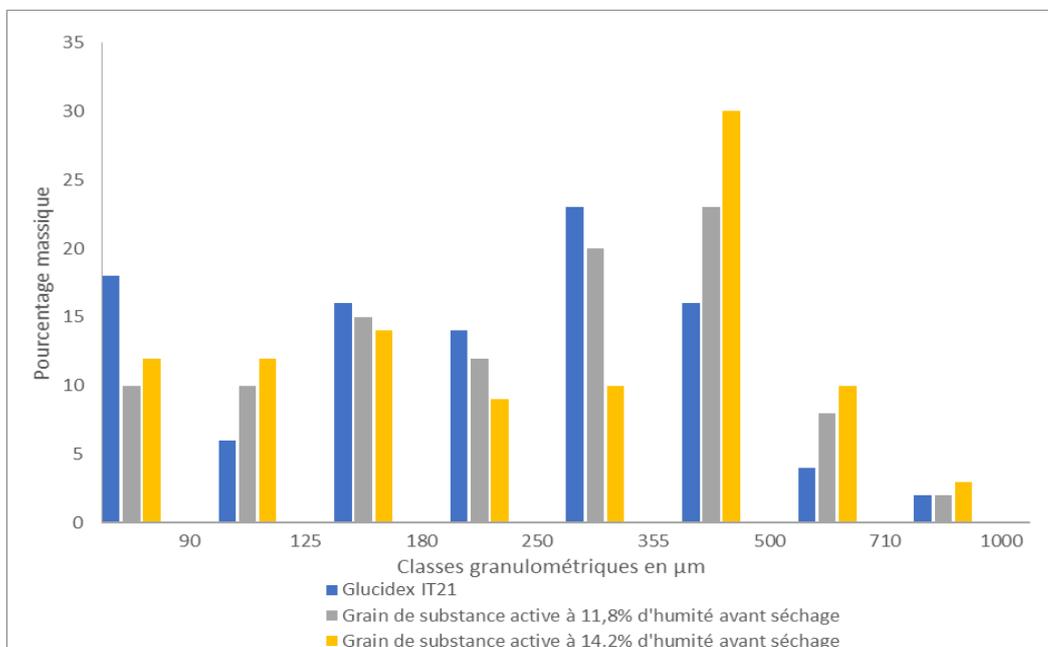


**Figure 26 :** Répartitions granulométriques par tamisage analytique des échantillons de granulé de substance active séchés présentés en fonction des différentes humidités théorique avant séchage.

L'ajout d'eau purifiée en excès après l'ajout de la solution de mouillage semble permettre d'augmenter la granulométrie du grain de SA. Cette augmentation est particulièrement visible sur la Figure 26 pour la classe comprise entre 355 et 500 µm. En doublant la quantité totale d'eau purifiée dans le grain avant séchage environ 30% des particules du grain après séchage se trouvent dans la classe 355-500µm comparativement à 7-8% sans changement.

La comparaison des répartitions granulométrique des grains modifiés avec la granulométrie du Glucidex® IT21, montre une diminution de l'écart entre le pourcentage de particules fines entre les deux constituants. Le Glucidex® IT21 possède plus de fines par rapport aux deux grains de SA modifiés.

Aussi un écart net est visible pour les particules plus grosses (355-500 µm). Avec cette modification du procédé de fabrication le grain de SA possède plus de grosses particules que le Glucidex® IT21.



**Figure 27** : Comparaison des répartitions granulométriques par tamisage analytique des grains de substance active avec ajout d'eau purifiée en excès et du Glucidex IT21®.

Cette inversion de rapport granulométrique entre les deux principaux constituants du mélange pourrait causer également des problèmes de ségrégation semblables au phénomène qui est observé avec le procédé de fabrication actuel.

Au niveau réglementaire ce changement serait minime puisque la quantité d'eau purifiée n'est pas précisée dans le dossier d'AMM. Néanmoins, la taille du grain de SA étant modifiée une évaluation de l'impact sur la vitesse de dissolution du médicament X devrait être effectuée.

#### **4.2 Essai sur la phase externe**

L'objectif de cet essai est de diminuer la granulométrie de la phase externe du mélange. Pour rappel, celle-ci est composée de 86% de Glucidex® IT21. Il s'agit d'une maltodextrine (amidon partiellement hydrolysé) produite par atomisation séchage commercialisée sous différents grades.

Cette maltodextrine est commercialisée par Roquette. Plusieurs grades sont disponibles :

- Les grades IT (instant) sont spécifiés comme possédant de bonnes capacités d'écoulement et une meilleure solubilisation, par rapport aux autres grades non IT, bien que leurs particules soient plus grosses. C'est la diminution de l'électrostatisme des particules qui permet d'améliorer la solubilisation.
- La seconde différence entre chaque grade de Glucidex®, c'est le DE (dextrose équivalent). Il s'agit du résultat de l'hydrolyse de l'amidon. Plus le DE est

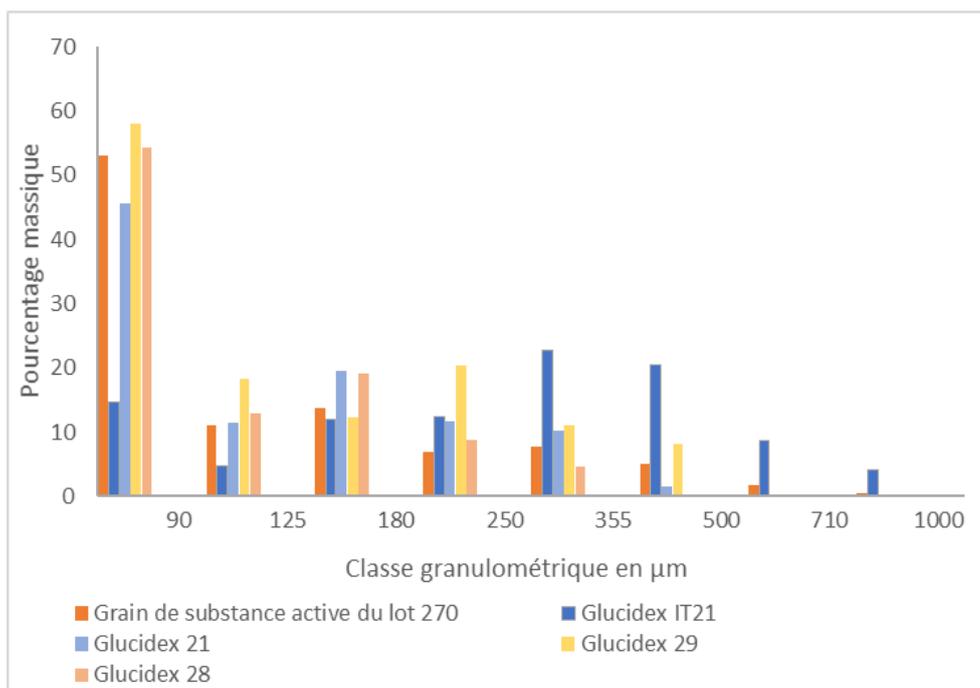
élevé, plus l'hydrolyse est élevée et plus la proportion de sucres à chaîne courte est augmentée. Cela n'a néanmoins pas de corrélation directe avec l'index glycémique.

D'un point de vue réglementaire si le changement de grade de Glucidex® était mis en œuvre l'utilisation d'un grade possédant le même DE que l'actuel permettrait de faciliter la variation, puisqu'un DE similaire induit que la matière aura le même effet sur l'organisme (excipient à effet notoire).

Le grade non IT implique uniquement une différence au niveau granulométrique, ce changement pourrait donc être envisagé.

#### 4.2.1 Stratégie 3 : Modification du grade de Glucidex®

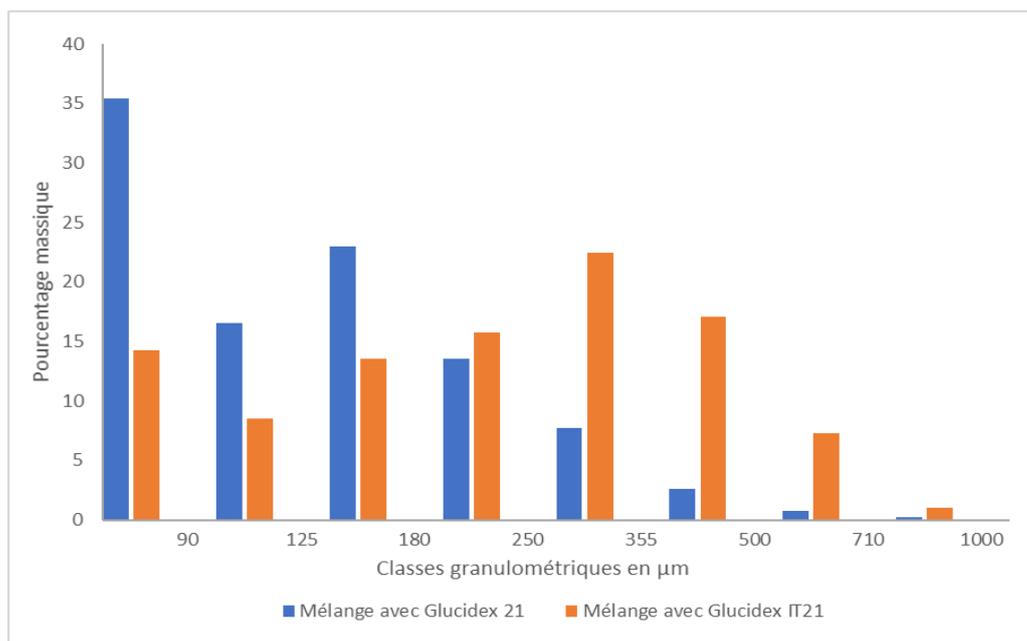
Ci-dessous les granulométries par tamisage analytique des différents grades de Glucidex® disponible chez le fournisseur de matières premières Le granulé de la SA utilisé pour la fabrication du lot 270, est utilisé pour comparaison.



**Figure 28** : Répartition granulométrique par tamisage analytique des différents grades de Glucidex® et du granulé de substance active.

Le grade IT21 possède la granulométrie la plus élevée avec une D50 de 250µm. Alors que les grades DE 28, 29 et 21 présentent des granulométries plus fines avec des D50 inférieure à 90µm et donc plus proche de celle du granulé utilisé ici comme référence qui a une D50 également inférieure à 90µm.

Afin de conserver la même équivalence en dextrose le grade 21 non IT a été sélectionné pour la réalisation d'un mélange avec le granulé de SA avec les mêmes paramètres que la fabrication de routine (Figure 29).



**Figure 29** : Répartitions granulométriques des mélanges avec le même grain de substance active mais deux grades différents de Glucidex®.

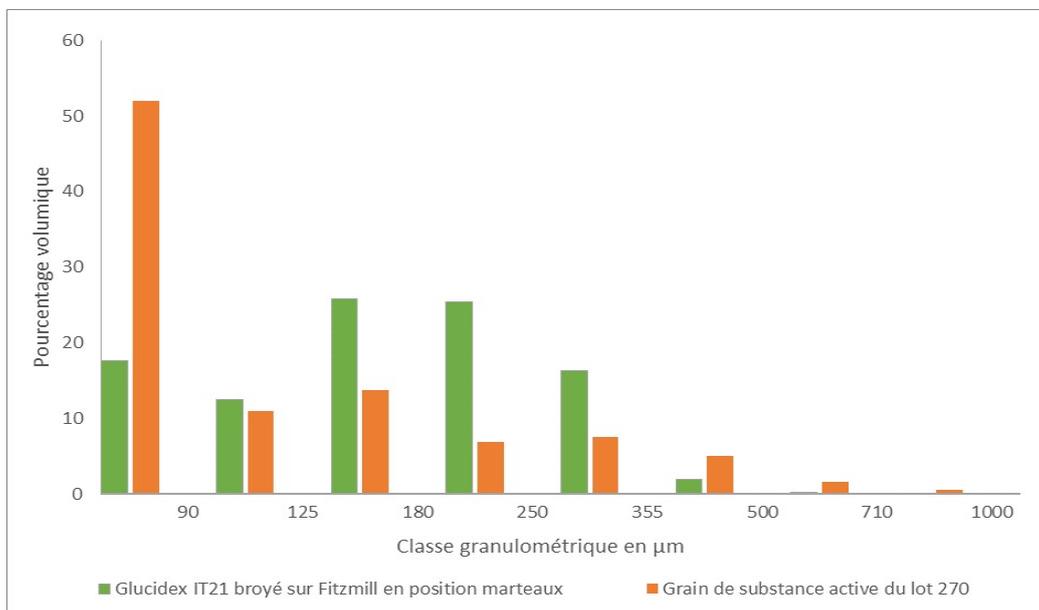
#### 4.2.2 Stratégie 4 : Broyage du Glucidex® IT21 avant mélange

Afin de réduire la granulométrie du Glucidex® IT21, un essai de broyage a été effectué. Le broyage a été réalisé sur grille de 1 mm en mode couteaux et en mode marteaux à 1350 rpm sur un calibre Fitzmill® marteaux couteaux taille pilote.



**Figure 30** : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 non broyé, broyé en position couteaux sur grille de 1mm et broyé en position marteaux sur grille 1mm.

Le broyage du Glucidex® IT21 permet de réduire sa granulométrie et donc de la rapprocher de celle du granulé de SA (Figure 31). Les deux répartitions granulométriques sont rapprochées, l'aspect bimodale est moins visible par rapport à la Figure 20.



**Figure 31** : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 broyé en position marteaux sur grille 1mm et du grain de substance active du lot 270.

Les quantités broyées ayant été peu importantes, il n'est pour l'instant pas possible de conclure sur la faisabilité industrielle de cette stratégie. En effet, le calibrage/broyage peut entraîner un échauffement et modifier la matière, possiblement la faire fondre en partie ce qui compliquerait l'opération. Un essai avec une quantité et un appareil industriel sera nécessaire avant implémentation si cette stratégie était choisie.

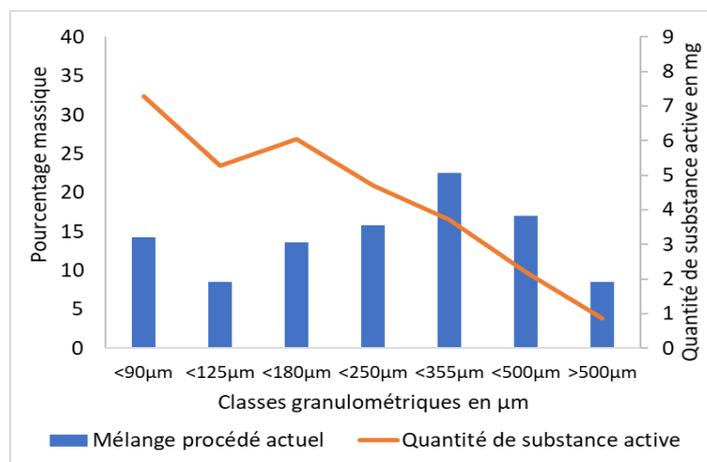
Le broyage d'une matière peut également entraîner un changement de son état physique, de ses propriétés physico-chimiques ou encore créer de l'électro statisme. Il peut donc y avoir un impact sur la biodisponibilité ou encore la stabilité du médicament X.

### **4.3 Résultats analytiques**

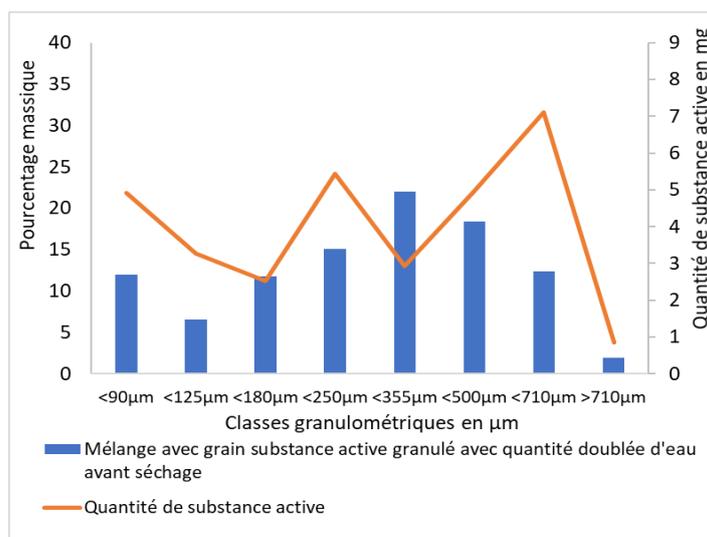
#### **4.3.1 Dosage des fractions**

Des mélanges ont été réalisés en mélangeur à retournement à cuve cylindrique avec les 3 stratégies choisies : Stratégie 2 (le grain de SA sur-mouillé avant séchage) avec Glucidex® IT21, stratégie 3 (le Glucidex® 21) avec un grain de SA de routine et la stratégie 4 (Glucidex® IT21 broyé) avec un grain de SA de routine. Chaque

mélange a ensuite été tamisé. Les fractions granulométriques de chaque mélange ont été dosées en SA. Dans le cas d'un mélange optimal, l'hypothèse est qu'il y aurait une corrélation entre la répartition granulométrique et la répartition en SA. Ce postulat s'appuie sur le fait que les granulométries des deux principaux constituants ont été rapprochées.

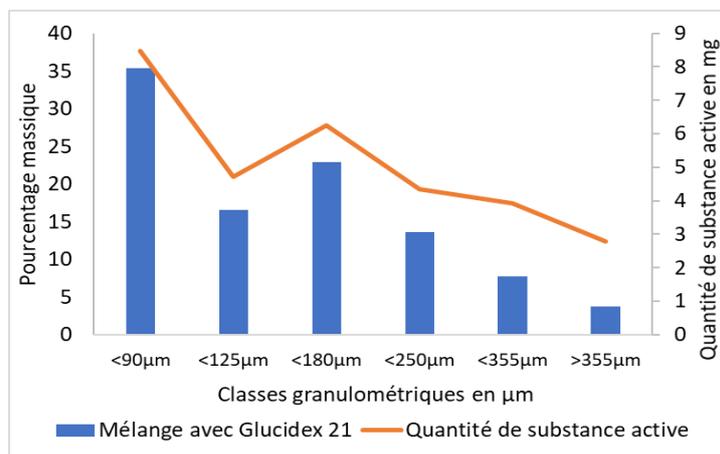


**Figure 32** : Répartition granulométrique du mélange de routine du médicament X en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques.

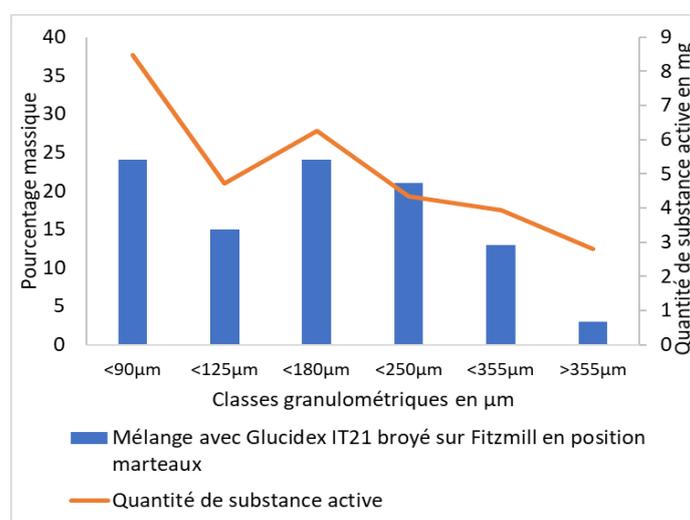


**Figure 33** : Répartition granulométrique du mélange du médicament X avec le grain de substance active modifié (voir 4.1.2 Stratégie 2) en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques.

Pour le lot de routine (lot fabriqué sur l'unité pilote) étudié il y a une sur-représentation de la SA dans les fractions fines et une sous-représentation dans les fractions de tailles plus élevées, ce qui est logique étant donné la granulométrie très fine de la SA (D50 du mélange compris entre 180 et 250  $\mu\text{m}$ ).



**Figure 34** : Répartition granulométrique du mélange du médicament X avec le Glucidex 21 (4.2.1 Stratégie 3) en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques.



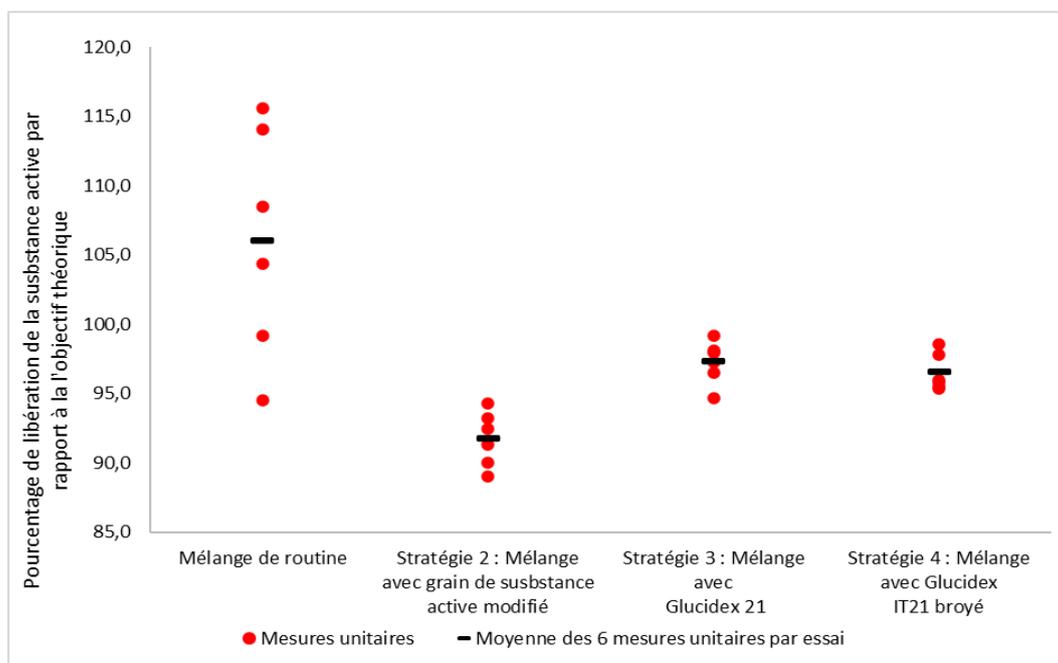
**Figure 35** : Répartition granulométrique du mélange du médicament X avec le Glucidex IT21 broyé (4.2.2 Stratégie 4) en corrélation avec la quantité de substance active par classes granulométriques.

Pour les Figure 33, Figure 34 et la Figure 35, la teneur en SA est proportionnelle à la quantité de mélange par fraction. Les granulométries sont rapprochées. Il est à noter que pour la Figure 33 (D50 du mélange compris entre 250 et 355 µm) la SA est principalement retrouvée dans les fractions de tailles supérieures à 355µm, tandis que pour les Figure 34 et Figure 35 (D50 du mélange compris entre 90 et 125 µm) la SA est majoritairement retrouvée dans les fractions <90µm. Ce qui suit logiquement l'augmentation de la granulométrie du granulé dans un cas et la diminution de la granulométrie du Glucidex® pour les 2 autres cas.

Les trois stratégies testées ont permis d'améliorer l'homogénéité de répartition de la SA dans les fractions granulométriques.

### 4.3.2 Essais de dissolution de la substance active

Pour chaque stratégie d'optimisation testée, des essais de dissolution ont été réalisés sur six échantillons issus des mélanges finaux. Ces essais ont été réalisés sur des échantillons de masse équivalente à un sachet de médicament dosé à 500 mg de SA soit 1,69 g.



**Figure 36 :** Essais de dissolution de sachets dosés à 500mg en substance active pour chaque stratégie d'optimisation.

Pour le lot théorique, une disparité importante des valeurs est observée, ce qui confirme bien la problématique avec une mauvaise homogénéité de teneur en SA dans le médicament.

Les analyses issues du mélange avec le grain de SA surmouillé présentent une disparité très faible. Cependant la moyenne des six essais est plus faible par rapport aux autres mélanges présentés. L'essai est jugé conforme si la valeur minimale des six analyses est supérieure à 85% (ici elle est de 89%). Ces résultats, peuvent, au moins en partie, être expliqués par la loi de Noyes et Whitney. L'augmentation de la granulométrie du granulé de SA entraîne une diminution de la surface d'échange et par conséquent une diminution de la vitesse de dissolution.

Les analyses issues des mélanges avec diminution de la granulométrie de la phase externe présentent des résultats très homogènes avec une moyenne supérieure à 95% et des minimales de 94,7% et 95,4%. Par conséquent, ces stratégies seront préférées à celle qui impacte la taille du grain de SA puisqu'il y a plus de risque de non-conformité du profil de dissolution du médicament.

## **5 L'impact réglementaire des éventuelles modifications du procédé de fabrication**

Les stratégies 3 et 4 étant équivalentes, afin de choisir la stratégie d'optimisation du procédé de fabrication à implémenter, une évaluation de l'impact réglementaire est nécessaire. Afin de diminuer les coûts industriels, une seule solution sera mise en place sur un lot de taille industriel pour explorer et suivre son impact.

En Europe, pour le changement de grade du Glucidex<sup>®</sup>, il faut déposer une variation de type IB <sup>36</sup>.

*Variation de type IB No. B.II.a.3.b)6<sup>36</sup> : Changement dans la composition (excipients) du médicament. Remplacement d'un excipient par un autre avec les mêmes caractéristiques et au même niveau.*

Ci-dessous la documentation à fournir à l'appui de cette demande de variation :

- La modification des sections concernées dans le dossier d'AMM ;
- Les résultats d'études de stabilités sur au moins deux lots pilotes ou industriels et couvrant au moins trois mois ;
- Des échantillons du nouveau produit ;
- Des données pour prouver que ce nouvel excipient n'interfère pas avec les spécifications du produit fini ;
- La justification du changement : le choix des excipients ;
- Des profils de dissolution comparatifs sur au moins deux lots pilotes ou industriels de l'ancienne et de la nouvelle formulation ;
- La justification qu'une nouvelle étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire.

L'analyse de risque ICH Q3D doit également être mise à jour en conséquence.

En Europe, pour l'ajout d'une étape de broyage d'un excipient (ici le Glucidex<sup>®</sup> IT21), une variation de type IA serait nécessaire :

- *Variation de type IA No. B.II.b.3.a)36 : Changement mineur du procédé de fabrication.*

Ci-dessous la documentation à fournir à l'appui de cette demande de variation :

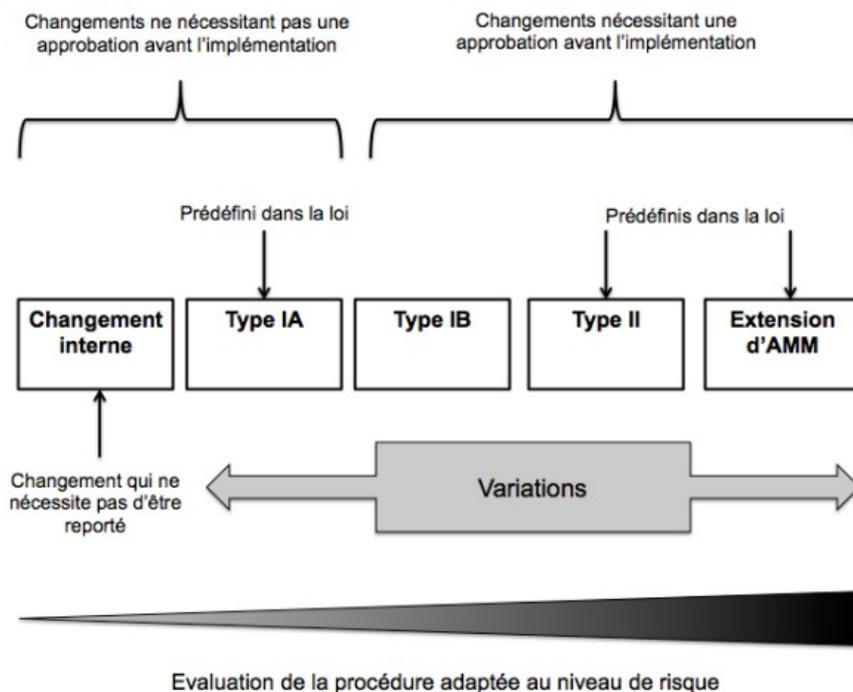
- La modification des sections concernées dans le dossier d'AMM ;

- Un profil de dissolution représentatif d'un lot industriel et les données comparatives d'au moins trois lots issus du procédé de fabrication précédent avec les deux prochains lots complets du nouveau procédé de fabrication ;
- La justification qu'une nouvelle étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire ;
- Les résultats d'études de stabilités sur au moins deux lots pilotes ou industriels et couvrant au moins trois mois ;
- Des échantillons du nouveau produit ;
- Des données pour prouver que ce nouvel excipient n'interfère pas avec les spécifications du produit fini ;
- La justification du changement : le choix des excipients ;
- Des profils de dissolution comparatifs sur au moins deux lots pilotes ou industriels de l'ancienne et de la nouvelle formulation ;
- La copie des spécifications à libération et à péremption ;
- Les données d'analyses comparatives sur au moins un lot pour chaque situation (ancienne et nouvelle) ;
- Une déclaration certifiant que des stabilités sous conditions ICH<sup>38</sup> appropriées ont été lancées sur au moins un lot et qu'au moins trois mois d'analyses sont disponibles au moment de la notification aux autorités. Ces éléments doivent prouver que le profil de stabilité est similaire à celui déjà enregistré.

Il est également nécessaire de vérifier qu'il n'y a pas de changement sur le profil des impuretés, les propriétés physico-chimiques, les contrôles en cours de fabrication, les spécifications du produit fini, sa qualité, son efficacité et sa sécurité.

Dans les deux cas, des études de stabilité sont à lancer et les requis sont les mêmes.

Mais dans le premier cas, la variation est une variation de type IB qui nécessite 30 jours d'évaluation par les autorités avant application. Dans le deuxième cas, il s'agit d'une variation de type IA, le changement peut être mis en place, et déclaré par la suite aux autorités (voir Figure 37).



**Figure 37** : Les différents types de variations existantes selon la réglementation européenne<sup>39 36</sup>.

Les deux stratégies donnent des résultats comparables sur l'homogénéité au cours des essais, la stratégie la plus facile à implémenter peut donc être choisie. Il s'agit du remplacement de l'étape de tamisage du Glucidex® IT21 par un broyage de ce dernier.

## **6 La mise en place de la stratégie d'optimisation choisie**

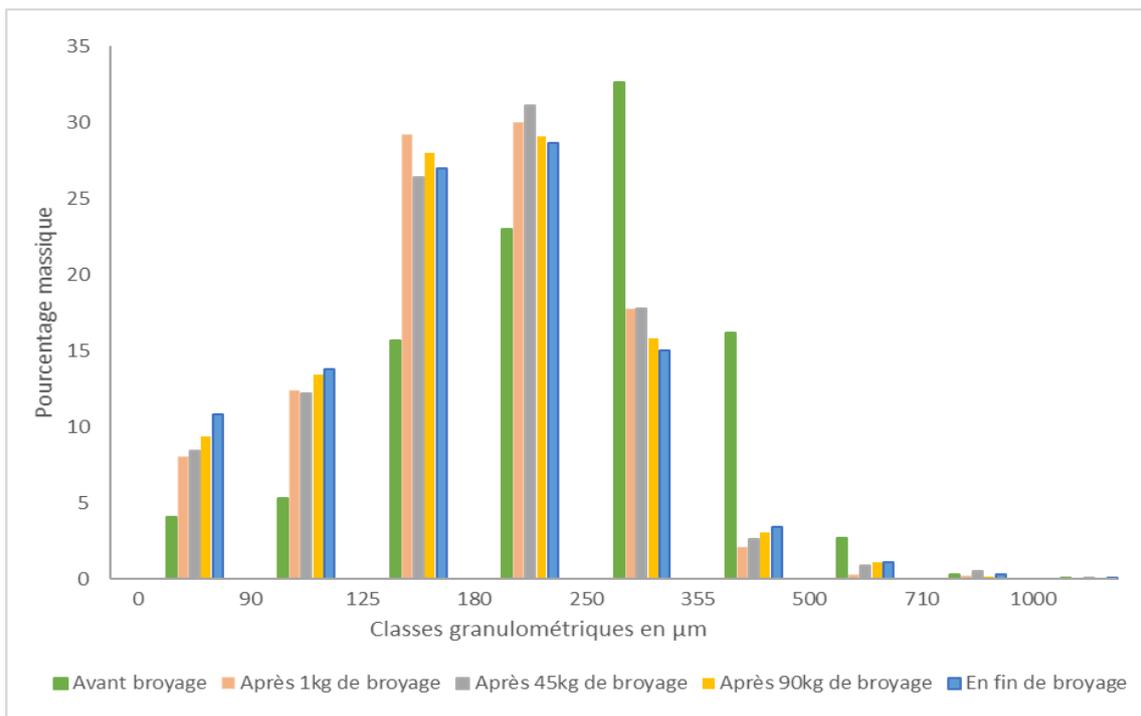
### **6.1 Essais sur la faisabilité du broyage du Glucidex® IT21**

Pour la fabrication d'un lot de routine du mélange du médicament X (lot total de 226,997 kg), 134,15 kg de Glucidex® IT21 sont nécessaires. Seules des petites tailles de lots (moins de 25 kg) de Glucidex® IT21 ont été broyées et sur un équipement pilote. Afin de vérifier la faisabilité industrielle de l'ajout de cette étape dans le procédé de fabrication, le broyage d'un lot entier de Glucidex® IT21 doit être réalisé sur l'équipement industriel.

Les objectifs sont d'obtenir une homogénéité de la répartition granulométrique du Glucidex® IT21 en début et fin d'étape, d'observer une diminution significative de la granulométrie se rapprochant de celle du grain de SA et de s'assurer que le passage de la matière se fait facilement sur la grille, sans aucun phénomène de colmatage.

Des prélèvements avant et au cours du broyage ont été réalisés (après passage d'1 kg de Glucidex® IT21, puis 45 kg puis 90 kg et enfin après passage de la totalité du lot).

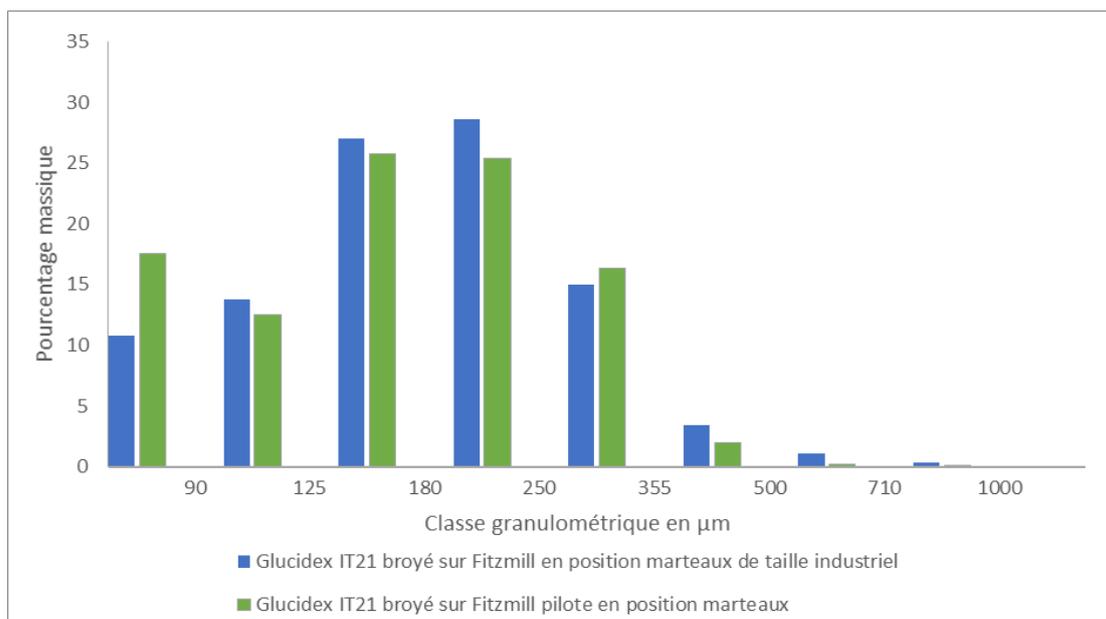
Pour chaque prélèvement une répartition granulométrique par tamisage analytique a été réalisée.



**Figure 38** : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 avant et après broyage sur Fitzmill® en position marteaux.

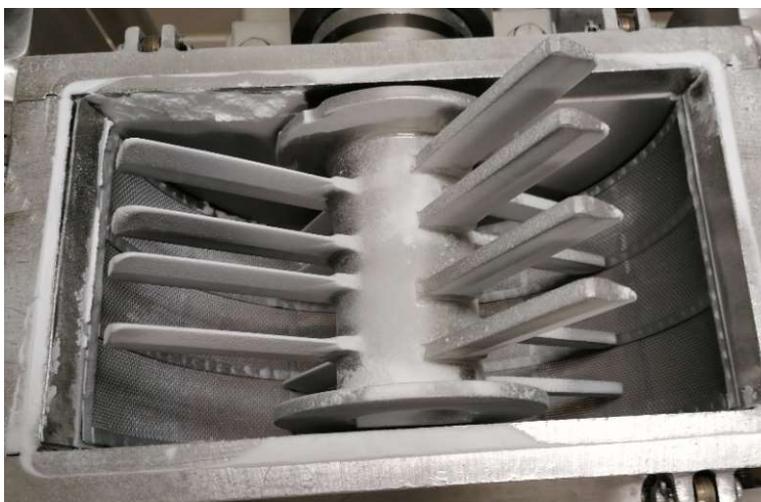
La réduction de la granulométrie avant et après broyage est particulièrement significative pour les classes comprises entre 250 et 500 µm.

Le broyage donne des répartitions granulométriques homogènes du début à la fin du lot. La variation maximale est d'environ 4-5% par classe granulométriques.



**Figure 39** : Répartitions granulométriques du Glucidex® IT21 broyé sur équipement pilote et industriel et du grain de substance active de lot 270.

Sur la Figure 39, la granulométrie du Glucidex® IT21 broyé sur équipement industriel (également de la marque Fitzmill®) est très similaire à celle obtenue avec l'équipement pilote. La différence est plus importante au niveau des fines (<90µm).



**Figure 40** : Aspect du mobile de broyage et de la grille du broyeur Fitzmill® après broyage du lot de taille industrielle de Glucidex® IT21 (Laboratoire Biocodex).

Sur la Figure 40, aucun phénomène de colmatage ou d'accumulation de poudre n'est observé.

Aucune analyse sur le Glucidex® IT21 après broyage n'a été réalisée, la matière a conservé le même aspect visuel (couleur blanche, pas de jaunissement/brunissement), il n'a donc pas été jugé pertinent par les responsables qualités d'effectuer des analyses supplémentaires (impuretés, identification, ...), s'agissant d'un excipient.

L'ajout de cette étape dans le procédé de fabrication actuel été par conséquent jugé faisable.

## **6.2 Réalisation du premier lot de validation du procédé industriel**

Ce changement est implémenté dans un premier temps sur un lot industriel par un protocole de validation et une déviation planifiée puisqu'il présente un faible impact réglementaire (variation type IA). Le changement a été suivi sur un lot de dosage 250 mg puisqu'il s'agit, en théorie, du dosage le plus à risque de non-conformité (dosage plus faible).

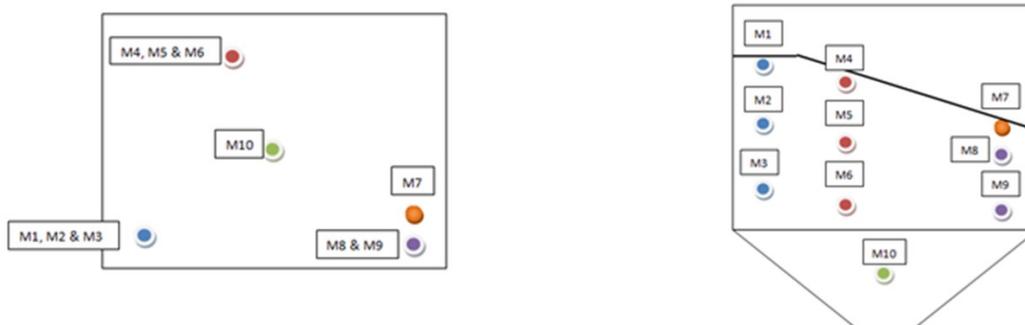
Pour la validation du procédé de fabrication les spécifications ont été fixées par les recommandations retrouvées en annexe 1, données par la FDA<sup>40</sup>.

Les objectifs assignés au protocole de validation sont les suivants :

- S'assurer que la modification du procédé de fabrication permet d'obtenir un médicament conforme aux spécifications établies ;
- Apporter la preuve documentée que l'ajout d'une étape de broyage permet d'améliorer la robustesse de l'homogénéité de teneur en SA des sachets.

Le protocole consiste essentiellement à mesurer :

- 1. Les répartitions granulométriques du granulé de la SA après séchage et après calibrage :*
  - a. 100 g de granulé en sortie d'étuve en réalisant le prélèvement sur plusieurs plateaux ;
  - b. 100 g de granulé après calibrage ;
  - c. Déterminer sur chaque échantillon la répartition granulométrique avec la méthode Phar Eur 2.9.38.
- 2. Les répartitions granulométriques de l'excipient Glucidex® IT21 avant et après broyage :*
  - a. Échantillon de 100 g du Glucidex® IT21 en amont de l'étape de broyage de la matière ;
  - b. Prélèvement de 100 g de Glucidex® IT21 à la fin de l'étape de broyage ;
  - c. Sur chaque échantillon réaliser une répartition granulométrique selon la méthode Phar Eur 2.9.38.
- 3. L'homogénéité après avoir mélangé le grain de SA avec la phase externe en déterminant la teneur en SA dans le mélange à différents points :*
  - a. A la fin de l'opération de mélange final, 10 points de 1,7g (la masse d'un sachet de produit fini pour le dosage 500 mg) répartis dans l'ensemble du conteneur selon le schéma présenté ci-dessous. Chaque point est prélevé trois fois. La canne de prélèvement est constituée de logettes qui sont dimensionnées pour récupérer 1,7g de mélange.



**Figure 41** : Plan d'échantillonnage du mélange final du médicament X dans le mélangeur : à gauche vu du dessus, à droite vu de profil.

b. Pour chaque point la teneur en SA est dosée et les critères d'acceptation suivants doivent être respectés :

- Le CV doit être inférieur ou égal à 5,0 % sur l'ensemble des 10 points ;
- Chaque point dosé doit être compris dans l'intervalle de plus ou moins 10 % de la valeur moyenne absolue.

#### 4. L'homogénéité du mélange lors de son déchargement

A la fin du mélange final et pendant le transfert du mélange en fûts, trois échantillons de 100 g répartis sur toute la phase de transfert (début, milieu, fin) sont prélevés et des répartitions granulométriques sont effectuées selon la méthode Phar Eur 2.9.38.

#### 5. L'homogénéité du mélange, au stade remplissage sachets, mesurée par la teneur en SA dans le mélange contenu dans les sachets

Au cours de la répartition du mélange en sachets, sept sachets sont prélevés en 20 points. Les 20 points sont répartis sur l'ensemble du lot en fonction de la quantité de mélange mise en sachet donc de 0 à 227kg.

La teneur en SA est dosée selon une méthode interne sur trois sachets par point et le résultat est exprimé en pourcentage de la masse de SA par rapport à la valeur théorique.

Les critères d'acceptation suivants doivent être respectés :

- Le CV doit être inférieur ou égal à 4,0 % sur l'ensemble des 60 dosages (20 points et 3 mesures par point sur l'ensemble des 7 sachets qui ont été prélevés) ;

- La moyenne des 3 mesures par point doit être comprise entre 90 et 110 % de la teneur cible ;
- Les 60 dosages doivent être compris dans l'intervalle 75 à 125 % de la teneur cible.

**6. La quantité de substance active par sachet**

- A partir des résultats de dosage en SA utilisés au paragraphe précédent, la quantité de SA par sachet est calculée. Ici il s'agit donc de la quantité de SA par sachet sans expression par rapport à la théorie en fonction de la masse du sachet.
- Les critères d'acceptation suivants doivent être respectés :
  - Le CV doit être inférieur ou égal à 4,0 % sur l'ensemble des 60 dosages (20 points et 3 mesures par point sur l'ensemble des 7 sachets qui ont été prélevés) ;
  - La moyenne de toutes les mesures doit être comprise entre 95 et 105 % de la dose cible ;
  - La moyenne des 3 mesures par point est comprise entre 90 à 110 % de la dose cible ;
  - Les 60 dosages doivent être compris entre 75 à 125 % de la dose cible.

**7. La variation de la masse de mélange par sachet au cours du remplissage.**

Ce suivi est réalisé grâce au contrôle en cours de production de la masse.

**8. La conformité des sachets par rapport aux spécifications générales du médicament**

180 sachets sont prélevés en début, milieu et fin de lot pour le contrôle des spécifications générales du médicament X (voir annexe 2).

Le plan de prélèvement suivant est établi :

**Tableau 6** : Plan de prélèvements précisant le nombre d'échantillons par phase et par étape ainsi que la méthode de contrôle et l'analyse à réaliser.

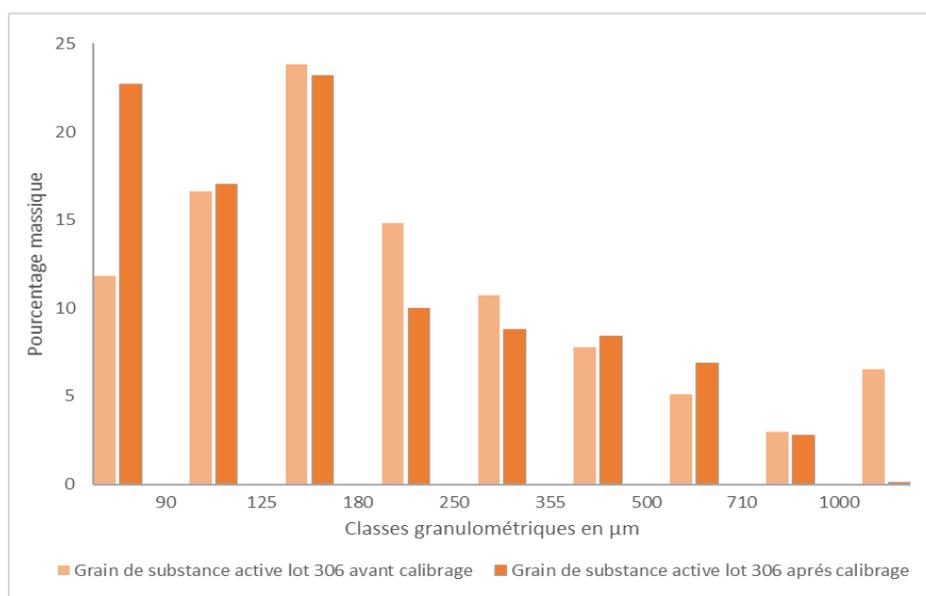
Etape	Phase	Nombre de points	Masse par échantillon	Contrôle effectué	Méthode utilisée
Granulé de la substance active	Après séchage	1	100 g	Profil granulométrique	PHAR EUR 2.9.38
	Après calibrage	1	100 g		

Mélange des phases	Glucidex® IT21	1	100 g	Profil granulométrique	PHAR EUR 2.9.38
	Glucidex® IT21 après broyage	1	100 g		
	Fin du mélange	10	1,7 g	Homogénéité en SA	Méthode interne
	Transfert Fût	1	100 g	Profil granulométrique	PHAR EUR 2.9.38
	Remplissage des sachets	En cours de remplissage	20	Masse équivalente à 7 sachets	Homogénéité en SA
En cours de remplissage		3 (début, milieu, fin)	180 sachets	Spécifications	Spécifications internes

### 6.3 Résultats du premier lot de validation

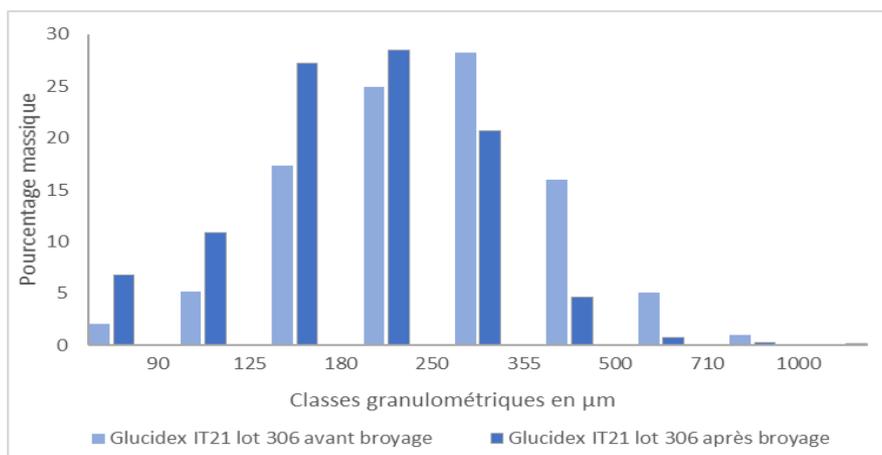
Dans cette partie les résultats obtenus sur ce lot de validation industriel (lot 306) sont présentés, analysés et comparés avec ceux des lots de validation de 2019 (lots 266, 267, 268, 270).

#### 6.3.1 Résultats : répartitions granulométriques du grain de substance active et du Glucidex® IT21



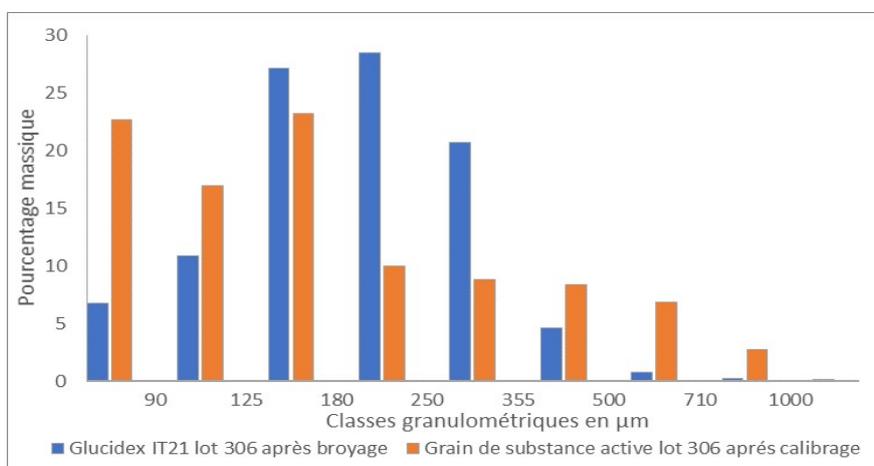
**Figure 42 :** Répartitions granulométriques avant et après calibrage couteaux sur grille de 1mm du granulé de substance active lot 306.

Le calibrage du grain de SA, comme observé précédemment, génère, sur la répartition granulométrique, des particules fines, 23% de particules de taille inférieure à 90µm après calibrage contre 12% avant calibrage.



**Figure 43** : Répartitions granulométriques avant et après broyage marteaux Fitzmill® sur grille de 1mm du Glucidex® IT21.

La Figure 43 permet d'apprécier que le broyage du Glucidex® IT21 avec le calibre Fitzmill® permet de réduire la granulométrie de ce dernier ; de 0 à 250 µm 23% de particules en plus après broyage (un gain de 3,6 à 10% par classes granulométriques).



**Figure 44** : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du Glucidex® IT21 après broyage et du grain de substance active après calibrage pour le lot 306.

La Figure 44 permet d'observer le rapprochement granulométrique entre les deux principaux constituants du mélange du médicament X. La différence granulométrique est toujours très visible pour les classes granulométriques entre 0-90µm et 180-355µm. Il est préférable de ne pas avoir une quantité de fines similaire entre le Glucidex® IT21 broyé et le grain de SA comme ce dernier en possède déjà 23%. Il est généralement conseillé de ne pas dépasser 20% de fines dans un mélange pour

éviter les problèmes d'écoulement<sup>19</sup>. Le rapprochement granulométrique permettrait un réarrangement des particules pour stabiliser le mélange.

### 6.3.2 Homogénéité du mélange en substance active

**Tableau 7** : Tableau présentant les pourcentages de teneur en substance active pour chaque point de prélèvement du mélange final dans le mélangeur pour chaque lot de validation (lots 266, 267, 268 et 270) et le lot de validation avec optimisation du procédé de fabrication (lot 306).

	Lot 266	Lot 267	Lot 268	Lot 270	Lot 306
<b>La teneur en substance active dans le mélange est homogène :</b>					
- CV ≤ 5,0 % sur l'ensemble des 10 points					
<b>Critère d'acceptation</b>	- Tous résultats individuels compris dans l'intervalle valeur moyenne absolue +/- 10 %				
Pour information : Théorie : 29,55%					
Prélèvement	Résultat en % de SA				
M1 / Haut	29,39	27,85	30,00	25,41	<b>29,91</b>
M4 / Haut	27,29	25,97	26,80	26,79	<b>29,93</b>
M7 / Haut	29,04	28,42	29,93	27,84	<b>29,77</b>
M2 / Milieu	29,64	29,57	30,12	28,50	<b>29,78</b>
M5 / Milieu	29,68	29,00	29,26	29,57	<b>29,75</b>
M8 / Milieu	29,73	28,49	29,60	28,02	<b>30,18</b>
M3 / Bas	30,60	30,22	30,41	30,14	<b>31,02</b>
M6 / Bas	30,95	29,41	29,90	29,85	<b>30,20</b>
M9 / Bas	30,10	29,05	30,74	31,01	<b>29,38</b>
M10 / Vidange	29,83	28,88	30,01	29,25	<b>29,90</b>
Moyenne (%)	29,62	28,69	29,68	28,64	<b>29,98</b>
Ecart type (%)	0,99	1,16	1,09	1,68	<b>0,43</b>
CV (%)	<b>3,34</b>	<b>4,05</b>	<b>3,67</b>	<b>5,88</b>	<b>1,44</b>
Moyenne +10%	<b>32,59</b>	<b>31,55</b>	<b>32,64</b>	<b>31,50</b>	<b>32,98</b>
Moyenne -10%	<b>26,66</b>	<b>25,82</b>	<b>26,71</b>	<b>25,78</b>	<b>26,98</b>
Valeur individuelle max	<b>30,95</b>	<b>30,22</b>	<b>30,74</b>	<b>31,01</b>	<b>31,02</b>
Valeur individuelle min	<b>27,29</b>	<b>25,97</b>	<b>26,80</b>	<b>25,41</b>	<b>29,38</b>
<b>Conformité</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Non Conforme</b>	<b>Conforme</b>

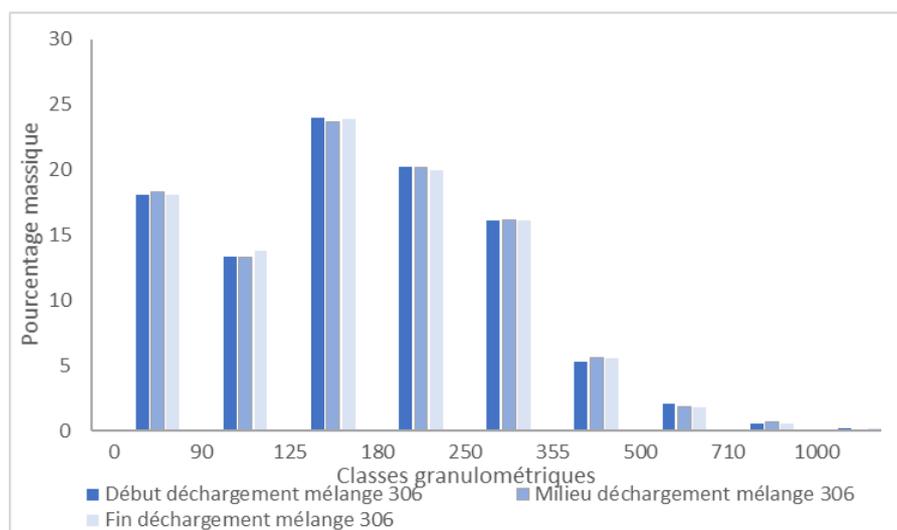
Les résultats du lot de validation d'optimisation du procédé sont conformes aux critères d'acceptation :

- Le CV pour l'ensemble des 10 points est inférieur à 5,0% ;

- Tous les résultats individuels sont compris dans l'intervalle valeur moyenne absolue +/- 10 %.

A la vue de ces résultats le mélange du lot d'optimisation semble plus homogène, le CV de 1,44% est bien inférieur à ceux obtenus avec les quatre lots de validation de 2019 (voir Tableau 7).

### 6.3.3 Etape de transfert du mélange en fût pour le stockage avant la mise en sachets



**Figure 45** : Répartitions granulométriques par tamisage analytique du mélange final du lot de validation en début, milieu et fin de transfert en fût.

Au début de cette partie sur la *Figure 18*, un léger phénomène d'élutriation avait été observé à l'étape de transfert d'un lot de validation de 2019. Les répartitions granulométriques en début, milieu et fin d'étape étaient décroissantes (plus de particules fines présentes en fin d'étape).

Sur la *Figure 45* les granulométries sont stables entre le début, le milieu et la fin du déchargement, ce qui semble indiquer qu'il n'y ait plus d'effet de ségrégation des particules à cette étape.

### 6.3.4 Etape de remplissage des sachets

Le dosage de la teneur en SA a été réalisé sur trois sachets par point de prélèvements au cours du remplissage et le résultat est exprimé en pourcentage de SA en tenant compte de la masse du médicament. En fonction de la masse de l'unité (sachet), la quantité de SA cible à retrouver par unité est calculée. C'est cette quantité cible qui sert de référence ici et non la quantité théorique de SA. Les résultats sont présentés en pourcentage de la teneur cible.

**Tableau 8** : Tableau de synthèse des dosages de teneur en substance active en pourcentage par unité de produit fini pour les lots de validation (266, 267, 268 et 270) et le lot de validation sur l'optimisation du procédé de fabrication (306).

<b>Lot</b>	<b>266</b>	<b>267</b>	<b>268</b>	<b>270</b>	<b>306</b>
<b>Critères d'acceptation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CV ≤ 4,0 % sur l'ensemble des 60 dosages (20 points x 3 mesures par point)</li> <li>- La moyenne des 3 mesures par point pour chaque point est comprise entre 90 et 110 % de la teneur cible</li> <li>- Les 60 dosages individuels sont compris dans l'intervalle 75 à 125 % de la teneur cible</li> </ul>				
<b>CV (%)</b>	2,9	3,6	2,6	2,6	0,7
<b>Moyenne min des 3 mesures par point (%)</b>	93,69	92,11	94,18	95,08	99,10
<b>Moyenne max des 3 mesures par point (%)</b>	105,73	105,82	102,19	105,04	102,18
<b>Min des 60 valeurs individuelles (%)</b>	92,87	91,78	88,06	94,28	98,08
<b>Max des 60 valeurs individuelles (%)</b>	106,19	106,89	104,11	106,02	102,53
<b>Conformité</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>

Le lot 306 est conforme aux critères d'acceptations :

- Le CV est inférieur à 4,0 % sur l'ensemble des 60 dosages ;
- La moyenne des 3 mesures par point pour chaque point est comprise entre 90 et 110 % de la teneur cible ;
- Les 60 dosages individuels sont compris dans l'intervalle 75 à 125% de la teneur cible.

Les valeurs minimales et maximales pour le lot de validation sont les plus proches de la valeur théorique par rapport aux valeurs retrouvées sur les lots de validation de 2019. Le CV est également le plus faible pour ce lot de validation, 0,7% comparativement à 2,6% pour la valeur la plus faible des lots de validation de 2019.

Les résultats suivants de dosage sont ceux utilisés au paragraphe précédent ici sans correction de l'effet de masse. Les résultats sont alors présentés en milligrammes par unité.

**Tableau 9** : Tableau de synthèse des mesures en teneur en substance active en pourcentage par unités de produit fini pour les lots de validation (266, 267, 268 et 270) et le lot de validation sur l'optimisation du procédé de fabrication (lot 306) sans correction de l'effet de masse.

<b>Lot</b>	<b>266</b>	<b>267</b>	<b>268</b>	<b>270</b>	<b>306</b>
<b>Critères d'acceptation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La moyenne de toutes les mesures est comprise entre 95% et 105% de la dose cible</li> <li>- La moyenne des 3 mesures par point pour chaque point est comprise entre 90 et 110 % de la dose cible</li> <li>- Les 60 dosages individuels sont compris dans l'intervalle 75 à 125 % de la dose cible</li> </ul>				
<b>Moyenne des 60 valeurs individuelles (%)</b>	96,40	95,69	97,13	96,89	99,47
<b>Min des 60 valeurs individuelles (%)</b>	91,03	91,03	89,55	91,96	95,56
<b>Max des 60 valeurs individuelles (%)</b>	104,41	104,41	105,41	105,16	102,83
<b>Min moyenne par location (%)</b>	92,51	92,51	90,46	92,50	97,71
<b>Max moyenne par location (%)</b>	103,87	103,87	104,33	104,36	101,26
<b>Conformité</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>	<b>Conforme</b>

Le lot d'optimisation est conforme aux critères d'acceptation :

- La moyenne de toutes les mesures est comprise entre 95% et 105% de la dose cible ;
- La moyenne des 3 mesures par point pour chaque point est comprise entre 90 et 110 % de la dose cible ;
- Les 60 dosages individuels sont compris dans l'intervalle 75 à 125 % de la dose cible.

Les valeurs minimales et maximales pour le lot de validation sont les plus proches de la valeur théorique par rapport aux valeurs retrouvées sur les lots de validation de

2019. Le lot de validation possède le pourcentage moyen de la dose cible le plus proche des 100% pour les 60 valeurs individuelles.

#### 6.3.5 Masse des sachets au cours du remplissage

La masse des sachets a été suivie grâce aux IPC et renseignée sur des cartes de contrôles. Ces résultats se sont révélés conformes tout au long de la production.

#### 6.3.6 Conformité aux spécifications après fabrication

L'ensemble des résultats des contrôles des spécifications des sachets dosé à 250 mg sont conformes aux spécifications présentées en annexe 2.

#### 6.3.7 Retour d'expérience lors de la fabrication

L'ajout de l'étape de broyage du Glucidex® IT21 a également eu d'autres impacts au niveau de la fabrication :

- Le réglage des masses lors de l'étape de remplissage des sachets a été plus court et plus facile que lors des lots de routines précédents. Cette remarque semble cohérente avec la modification apportée.
- Le nettoyage de l'ensacheuse notamment des vis doseuses et des fers de scellage a été plus facile puisqu'il y a eu moins d'encrassement de la machine

Il s'agit ici d'un retour oral des opérateurs et techniciens ayant suivi la fabrication de ce lot de validation.

#### 6.3.8 Conclusion sur le lot de validation

Au regard des éléments fournis dans cette partie, l'ajout d'une étape de broyage du Glucidex® IT21 a permis d'obtenir un lot conforme aux spécifications établies et d'améliorer l'homogénéité de teneur en SA du lot.

## **Conclusion et perspectives**

L'importance de l'étude des caractéristiques des systèmes de particules divisés ou communément appelés « poudres » et des phénomènes les impactant est primordiale pour le développement d'un médicament sous forme solide.

Dans ce travail de thèse, le rappel bibliographique des concepts régissant le mouvement des particules et la fabrication des mélanges a permis d'établir une hypothèse pour l'amélioration de la robustesse du procédé de fabrication d'une forme unitaire solide développée dans la partie pratique.

Après une investigation macroscopique des données issues de la revalidation du procédé de fabrication de 2019, il a été choisi de travailler sur la granulométrie des particules des deux principaux constituants du mélange de poudre à répartir en sachets. Des essais sur des lots de taille pilote et une analyse réglementaire ont permis d'identifier la stratégie la plus à même d'impacter positivement la robustesse du procédé et la moins contraignante d'un point de vue réglementaire.

Le travail de revalidation, à la suite de l'ajout d'une étape de broyage d'un excipient, débuté sur ce médicament a permis de confirmer les postulats émis. La variabilité des dosages en substance active (uniformité de teneur) a été diminuée (coefficient de variation diminué) grâce à la réduction de la granulométrie du Glucidex® IT21.

Afin de se conformer aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de justifier la reproductibilité de ce nouveau procédé de fabrication, deux autres lots de validation devront être réalisés. Un traitement statistique des données des lots de validation devra être réalisé pour évaluer la significativité des résultats.

Ce travail peut donner lieu à plusieurs perspectives. L'hypothèse émise pour l'amélioration de la robustesse en homogénéité de teneur en substance active est simple : rapprocher les répartitions granulométriques des deux principaux constituants (granulé de substance active et excipient majoritaire) pour stabiliser le mélange. Seule la taille des particules a été suivie alors que la ségrégation du mélange peut être également causée par des différences de densité et de formes. L'analyse de ces paramètres aurait pu être réalisée en parallèle. La granulométrie du grain de substance active est très variable notamment au niveau du pourcentage massique de particules fines (de 20 à 50% en fonction des lots, 20% étant le maximum conseillé pour obtenir un bon écoulement). L'origine de cette variabilité n'a pas été abordée. Il pourrait être pertinent d'identifier les paramètres du procédé de

granulation qui entraîneraient l'apparition de différents profils granulométriques du grain de substance active : l'ampérage (donné par l'équipement de granulation mais non renseigné dans le dossier de fabrication), la granulométrie de la substance active avant granulation, l'humidité du local de fabrication, ...etc.

Aussi, l'étape de granulation ne permet pas une augmentation très significative de la granulométrie de la substance active. En effet, comme précisé dans ce mémoire, un pourcentage élevé de particules fines est retrouvé (20-50%). Il ne semble pas correct d'utiliser le terme « grain ». Ceci pourrait, au moins en partie, être expliqué, par une perte à la dessiccation en sortie d'étuve de 0,5%, une spécification très faible, qui pourrait générer des grains friables. En effet, une augmentation de cet IPC à 1-2%, (associé donc à une diminution du temps séchage) devrait permettre de diminuer la quantité de particules fines. L'augmentation de la quantité de liant utilisée serait également pertinente. Ces changements pourraient réduire l'apparition du phénomène de ségrégation dans le mélange. Ces modifications n'ont pas pu être étudiées puisqu'elles impliqueraient une modification substantielle du dossier réglementaire et les données à fournir seraient plus conséquentes que pour la stratégie de modification choisie dans ce travail.

Il pourrait aussi être intéressant d'effectuer une réévaluation de la formule. En effet, l'utilisation du dioxyde de titane est particulièrement remise en question de nos jours, et il est désormais interdit d'utilisation dans les compléments alimentaires à cause des problèmes de sécurité qu'il peut causer. Dans la formule du médicament X son intérêt est purement cosmétique, il pourrait être pertinent de le supprimer ou de le substituer.

## **Références bibliographiques**

1. A. LE HIR, J-C. CHAUMEIL, D. BROSSARD, C. CHARRUEAU, S. CRAUSTE-MANCIET. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 10ème édition, Elsevier Masson, 2016.
2. V. MALLO. Sous-traitance et développement pharmaceutique d'un médicament: application à la conception d'un comprimé à croquer, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Bordeaux, 2015.
3. R. CONDOTTA, Coulabilité des poudres cohésives: mesures aux faibles contraintes, granulaires humides et application à une poudre industrielle, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Institut National Polytechnique de Toulouse, 2005.
4. C. LABOULLE, Granulométrie et exemples d'impacts en fabrication, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Lille, 2012.
5. A. GAYOT. L'étude de la Granulométrie, Cours de Master 2 : Pharmacie Galénique Industrielle, Université de Lille, 2017.
6. L. X.LIU, I. MARZIANO, A.C. BENTHAM, J.D. LISTER, E.T. WHITE, T. HOWES, Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders, International Journal of Pharmaceutics, Volume 362, pages 109-117, Octobre 2008.
7. J. TEA, Evaluation de la coulabilité des poudres – comparaison de méthodes de mesure, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Lorraine, 2015.
8. Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.37. Microscopie optique - European Pharmacopoeia 10.5.
9. C. GATUMEL, Analyse granulométrique : caractérisation de la taille et de la forme des particules, Définition de différents diamètres équivalents, Cours pour l'IMT

- Mines Albi, 2019 [Sciences et Technologies des Poudres]. [https://nte.mines-albi.fr/STP/co/uc\\_DiametresEquivalents.html](https://nte.mines-albi.fr/STP/co/uc_DiametresEquivalents.html), consulté le 17/10/2021.
10. S. MUSCHERT, L'analyse granulométrique, Cours de Master 2 : Pharmacie Galénique Industrielle, Université de Lille, 2017.
  11. Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.38. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique - European Pharmacopoeia 10.5.
  12. A. MARTIN, Etude cinétique de la granulation humide en mélangeur-granulateur haute vitesse en présence d'un tensioactif non ionique, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Lorraine, 2012.
  13. Commission européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.31. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser - European Pharmacopoeia 10.5.
  14. E. LEVACHER, Phi 41 : Pharmacotechnie industrielle, 3. Les formes solides, IMT éditions, 3ème éditions, 2016.
  15. PharmaEducation Team, Difference between Lubricant and Glidant, <https://pharmaeducation.net/difference-between-lubricant-and-glidant/>, consulté le 17/10/2021.
  16. A-L. BOUILLON-CAMARA, Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse, Thèse pour le diplôme de Docteur de l'I.N.P.L., Institut National Polytechnique de Lorraine, 2005.
  17. Y. BERRADA, La gestion des connaissances et du procédé de fabrication, un moteur clé du processus de progrès permanent, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Lille, 2019.
  18. D. GUERIN, La Granulation Humide dans l'industrie pharmaceutique revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au

- point du procédé de granulation humide, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Nantes, 2006.
19. A. GAYOT , Les mélanges de poudres, Cours de Master 2 : Pharmacie Galénique Industrielle, Université de Lille, 2017.
  20. ANSM, Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Edition du 26 novembre 2020.
  21. J.-F. DEMEYRE, Caractérisation de l'homogénéité de mélange de poudres et de l'agitation en mélangeur Triaxe®, Thèse pour le diplôme de Docteur de l'I.N.P.T., Institut National Polytechnique de Toulouse, 2007.
  22. T. SHINBROT, F.-J. MUZZIO, Mixing and segregation in tumbling blenders, 2352-2367, 10.1081/E-EPT-100200007, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition, Volume 1, 2007.
  23. S. AZIM, Le Process Analytical Technology (PAT), la nouvelle conception de la qualité dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique : Vers une nouvelle norme ?, Thèse pour le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université de Limoges, 2018.
  24. S. MASSOL-CHAUDEUR, Caractérisation de l'état de mélange de poudres - cas de mélanges faiblement dosés, Thèse pour le diplôme de Docteur de l'I.N.P.L., Institut National Polytechnique de Lorraine, 2000.
  25. C. SCHOFIELD, The definition and assessment of mixture quality in mixtures of particulate solids, Powder Technology, Volume 15, 169–180, november-december 1976.
  26. R. WEINEKOTTER, H. GERICKE, Mixing of solids, Particle Technology Series, ISBN 0-7923-6229-2, Springer-Science, 9-11, 2000.
  27. EMA, Q 6 A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances., 2006.

28. Commission Européenne de la Pharmacopée. Monographie 2.9.40. Uniformité des préparations unidoses - European Pharmacopoeia 10.5.
29. LEVOTHYROX. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/levothyrox-5507.html>, consulté le 17/10/2021.
30. Dossier AMM BIOCOCODEX 3.2.S Drug substance.
31. Dossier AMM BIOCOCODEX médicament X sous forme sachet.
32. C. BOYAVAL, Intérêts et exigences réglementaires de la validation du procédé de fabrication d'une forme solide orale : Exemple d'application : revalidation d'une spécialité commercialisée sous forme de comprimé suite à un changement d'excipient, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Lille, 2020.
33. CFDA, Guidance for Industry : Powder blends and finished dosage units - stratified in-process Dosage unit sampling and assesment, Pharmaceuticals CGMPs, 2003.
34. L. ESTRADÉ, Maîtrise statistique des procédés (MSP) application à la fabrication semi-automatisée en lot de préparations injectables stériles à l'Hôpital, Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Bordeaux, 2018.
35. A. GAYOT, Propriétés et caractéristiques des poudres, Cours de Master 2 : Pharmacie Galénique Industrielle, Université de Lille, 2017.
36. Commission Européenne, Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures, Journal officiel de l'Union Européenne, 2008.

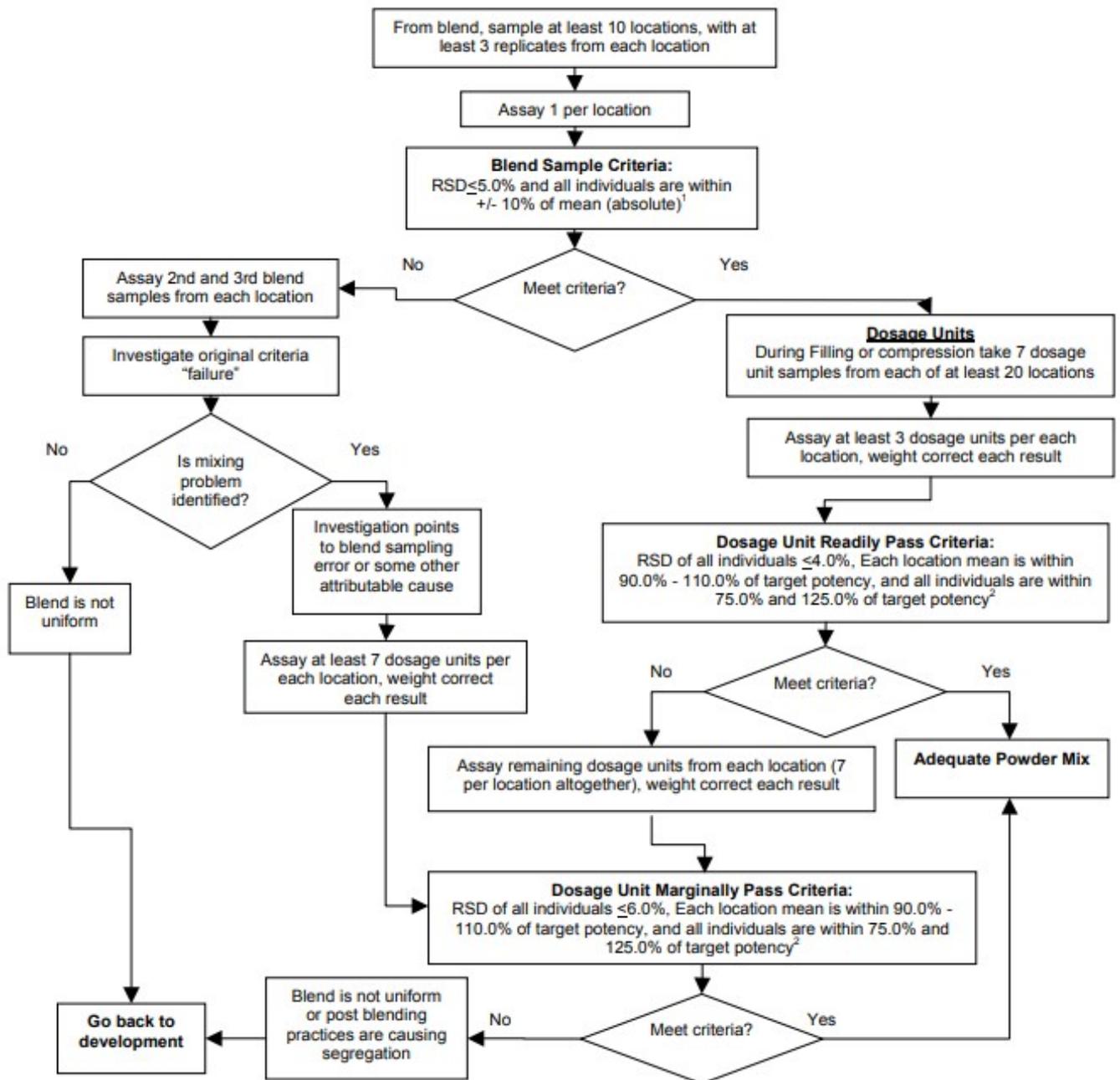
37. E. KNJEGA, S. M. MARU, L. J. TIROP, The binder effect of Povidone on the Mechanical Properties of Paracetamol Containing Tablets, East and Central African Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 21 No. 1-3, 2018.
38. EMA, Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substance, 2006.
39. J. DUBOIS, La gestion réglementaire d'un changement industriel impactant le module 3 du dossier d'autorisation de mise sur le marché, Thèse pour le Diplôme de Docteur en Pharmacie, Université de Lille, 2018.

**Annexe 1 : Logigramme pour la vérification des critères de fabrication pour des formes unitaires.**

***Contains Nonbinding Recommendations***

*Draft — Not for Implementation*

**ATTACHMENT 1: VERIFICATION OF MANUFACTURING CRITERIA**



<sup>1</sup> Examples of "mean ± 10% (absolute)" are: If the mean strength = 95%, then the interval is 95% ± 10%; thus, all individuals must fall within 85.0% to 105.0%. If the mean strength = 103.0%, then the interval is 103.0% ± 10.0%; thus all individuals must fall within 93.0% to 113.0%.

<sup>2</sup> When comparing individual dosage units to 75.0% - 125.0% of target strength, use the *as is* results (not corrected for weight).

## Annexe 2 : Spécifications du médicament X.

### PRODUCT IDENTIFICATION

Specification number (MGE) / Version SR000038 / 4

Product name

Product Code (SKU number)

### SPECIFICATIONS

Test	Method	Specification	Unit	CoA
Appearance	MCQ000028	Sachet containing a pale pink powder	-	<input checked="" type="checkbox"/>
Identification of [REDACTED]	MCQ000029	Rt test = Rt standard	-	<input checked="" type="checkbox"/>
Identification of [REDACTED]	MCQ000052	Identical to the reference	-	<input checked="" type="checkbox"/>
Identification of [REDACTED]	MCQ000032	Rt test = Rt standard	-	<input checked="" type="checkbox"/>
Uniformity of dosage units - Content uniformity	MCQ000043	Complies Eur. Ph. 2.9.40.	-	<input checked="" type="checkbox"/>
Dissolution test	MCQ000002	Complies Eur. Ph. 2.9.3. (Q=80%/30 minutes)	-	<input checked="" type="checkbox"/>
[REDACTED] assay	MCQ000029	237.5 to 262.5	mg/unit	<input checked="" type="checkbox"/>
[REDACTED] assay	MCQ000032	237.5 to 262.5	mg/unit	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB1600 (Impurity)	MCQ000003	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB1601 (Impurity)	MCQ000003	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB2191 (Impurity)	MCQ000003	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB2192 (Impurity)	MCQ000003	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage unknown impurity	MCQ000003	≤ 0.05	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Total impurities	MCQ000003	≤ 0.5	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage D305 (Impurity)	MCQ000032	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB1600 (Impurity)	MCQ000032	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB1601 (Impurity)	MCQ000032	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB2191 (Impurity)	MCQ000032	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage AB2192 (Impurity)	MCQ000032	≤ 0.1	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosage unknown impurity	MCQ000032	≤ 0.05	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
Total impurities	MCQ000032	≤ 0.5	% (W/W)	<input checked="" type="checkbox"/>
TAMC	MCQ000009	≤ 1000	CFU/g	<input checked="" type="checkbox"/>
TYMC	MCQ000001	≤ 100	CFU/g	<input checked="" type="checkbox"/>
Escherichia coli	MCQ000017	Absence/g	-	<input checked="" type="checkbox"/>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom** : CASTANER

**Prénom** : Pauline

**Titre de la thèse** : OPTIMISATION DE L'UNIFORMITE DE TENEUR EN SUBSTANCE ACTIVE D'UN MEDICAMENT : CAS PRATIQUE D'UNE FORME SACHET

**Mots-clés** : homogénéité du mélange, granulation, poudre, répartition granulométrique, uniformité de teneur, validation du procédé

---

**Résumé** : Le développement pharmaceutique d'un médicament peut être divisé en deux étapes : la pré formulation : l'analyse des caractéristiques de la substance active d'intérêt identifiée, et la formulation : choix de la formule appropriée en fonction de la forme pharmaceutique choisie et du procédé de fabrication. La granulométrie de la substance active et des excipients peut avoir un impact significatif sur la qualité du médicament. Ces différences de taille de particules peuvent impacter le procédé de fabrication en créant des phénomènes de ségrégation. Pour les formes solides unitaires, l'une des spécifications principales qui peut être impactée par ces phénomènes est l'uniformité de teneur en substance active. Dans cette thèse l'analyse d'un cas pratique de tendance à la non-homogénéité d'un médicament sous forme solide unitaire est réalisée. Une stratégie d'optimisation est proposée et analysée.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Madame Susanne FLORIN-MUSCHERT, Maître de Conférences en Pharmaceutique Industrielle à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse** : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences en Pharmaceutique Industrielle la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

**Membre extérieur** : Monsieur Cédric MICHENET, Pharmacien/ Product Portfolio manager, Société Biocodex.