



HAL
open science

Évaluation des bénéfices des excipients associés par procédé dans la production continue de formes pharmaceutiques orales sèches

Geoffrey Lacoste

► **To cite this version:**

Geoffrey Lacoste. Évaluation des bénéfices des excipients associés par procédé dans la production continue de formes pharmaceutiques orales sèches. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03210886

HAL Id: dumas-03210886

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03210886>

Submitted on 28 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019-2020

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 10/09/2020

par

Lacoste Geoffrey

Né le 07 Mai 1991 à Cannes

Evaluation des bénéfices des Excipients Associés par
Procédé dans la Production Continue de Formes
Pharmaceutiques Orales Sèches

Président du jury : *Vérité Philippe, professeur chimie analytique*

Membres du jury : *Desvignes Florence, technicienne de formulation*

Membres du jury : *Malika Skiba, maître de conférence pharmacie galénique*

Membres du jury : *Mohammed Skiba, maître de conférence pharmacie galénique*

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCK-BUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive

Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

Mr David **WALLON**

HCN Neurologie

Mr Julien **WILS**

HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry **WABLE**

UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**

UFR Anglais

II PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)

Pharmacologie

Mr Thierry **BESSON**

Chimie Thérapeutique

Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)

Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI**

Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**

Chimie Organique

Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)

Parasitologie

Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)

Toxicologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mme Christelle **MONTEIL**

Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)

Microbiologie

Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
-----------------------------------	----------------------

Mme Caroline **BERTOUX**

Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**

Virologie

M. Henri **GONDÉ**

Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**

Parasitologie

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

--

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Liste des tableaux.....	XIV
Liste des figures	XV
Liste des Abréviations.....	XVIII
Remerciements.....	XIX
1. INTRODUCTION.....	1
1.1. Production Continue	1
1.1.2. Avantages.....	2
1.1.2. Challenges.....	4
1.2. Etapes du procédé	5
1.2.2. Mélange.....	5
1.2.3. Alimentation de la ligne.....	5
1.2.4. Granulation humide.....	6
1.2.5. Séchage.....	7
1.2.6. Compression	8
1.2.7. Compression directe	9
1.3. Formulation	9
1.3.1. Excipients associés par procédé.....	11
1.3.2. Avantages.....	12
1.3.3. Inconvénients.....	12
1.4. Caractérisation des mélanges	13
1.4.1. Distribution de la taille des particules (DTP)	13
1.4.2. Coulabilité.....	14
1.5. Objectif de la thèse	17
1.6. Résumé de la thèse.....	18
2. MATERIEL ET METHODES	20
2.1. Matériel	20
2.2. Méthodes	20
2.2.1. Méthode de fabrication.....	20
2.2.2. Méthodes analytiques	24
3. RESULTATS ET DISCUSSION	30
3.1. Phase placebo	30
3.1.1. Contexte et objectifs.....	30

3.1.2.	Distribution de la taille des particules.....	30
3.1.3.	Coulabilité.....	31
3.1.4.	Propriétés de compression des EAPs et de leurs MPs	39
3.1.5.	Conclusion concernant la phase placebo	45
3.2.	Phase Mélange binaire (25% de substance active).....	45
3.2.1.	Contexte et objectifs.....	46
3.2.2.	Caractérisation des mélanges.....	46
3.2.3.	Compression directe	48
3.2.4.	Granulation humide.....	52
3.3.	Optimisation de la formulation des EAPs.....	58
3.4.	Comparaison de la compression directe et de la granulation humide	65
3.5.	Production de lot automatisée	67
4.	RESUME ET CONCLUSION	72
5.	Bibliographie.....	74
6.	Annexes.....	81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Excipients et ratio entrant dans la composition des MPs.....	21
Tableau 2 : Interprétation du ratio d'Hausner.....	27
Tableau 3 : Distribution de la taille des particules des placebos des EAPs et des MPs	31
Tableau 4 : Classement des excipients selon l'indice calculé à partir des données de l'ARP.....	37
Tableau 5 : Classement des EAPs selon leur performance lors de la AETDM.....	39
Tableau 6 : Paramètres d'avalanche mélanges binaires, résultats entre crochets : [avant l'addition de Diclofenac].....	46
Tableau 7 : Mesures de densité et ratio résultats entre crochets : [avant addition de Diclofénaç].....	48
Tableau 8 : Apport idéal d'eau pour la production de granulés de qualité optimale	53
Tableau 9 : DTP des granulés à différentes étapes du procédé.....	54
Tableau 10 : Résultats des tests sur comprimés des lots produits à partir des mélanges pour CD (données en annexe tableaux 16-20 et Figure 35)	68
Tableau 11 : Résultats des tests de Student pour l'uniformité entre les lots.....	69
Tableau 12 : Résultats des tests sur comprimés des lots produits à partir des granulés (données en annexe tableaux 19, 20)	70
Tableau 13 : Résultats des tests de densité et ratios des mélanges pour CD des EAPs et des MPs [resultats pour les granulés secs et tamisés].....	83
Tableau 14 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD d'Avicel DG après la production et 24 heures après.....	86
Tableau 15 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD de Prosolv EASYtab SP après la production et 24 heures après.....	86
Tableau 16 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD de Prosolv ODT G2 après la production et 24 heures après.....	87
Tableau 17 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD de Prosolv SMCC 50 après la production et 24 heures après.....	87
Tableau 18 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée faits à partir des granulés après la production et 24 heures après.	88
Tableau 19 : Temps de désagrégation et friabilité des comprimés des échantillons issus des lots de la production automatique.....	89

Liste des figures

Figure 1 : Aperçu des différentes étapes de l'étude sur les EAPs en production continue.....	18
Figure 2 : Partie supérieure de l'extrudeur/granulateur et zones correspondantes	22
Figure 3 : Installation de l'analyse du débit massique (AETDM)	25
Figure 4 : HR des EAPs et de leurs MPs et limite pour un bon et mauvais écoulement	32
Figure 5 : Temps d'avalanche pour les mélanges placebo des EAPs et de leur MPs.....	33
Figure 6 : Angle d'avalanche des mélanges placebos des EAPs et de leur MP	34
Figure 7 : Energie d'avalanche des mélanges placebo des EAPs et de leur MP	35
Figure 8 : Linéarité de surface des mélanges placebo des EAPs et de leur MP	36
Figure 9 : Ecart type de l'écoulement de poudre des EAPs calculé sur des intervalles de 10 secs	38
Figure 10 : Compressibilité et « tabletability » des mélanges placebo des EAPs et leurs MPs (a) Avicel DG (b) Avicel HFE 102 (c) Prosolv EASYtab SP (d) Prosolv ODT G2 (e) Prosolv SMCC 50 (f) Prosolv SMCC 90	41
Figure 11 : Profil de la force d'éjection des mélanges placebo des EAPs et de leur MP	42
Figure 12 : « Tabletability » des EAPs et valeur de résistance à la traction ciblée *données indisponibles pour SmartEx QD 50	43
Figure 13 : Compressibilité des EAPs et porosité optimale *données indisponibles pour SmartEX QD 50.....	44
Figure 14 : Résultats de la AETDM des mélanges binaires des EAPs.....	47
Figure 15 : « Tabletability » des mélanges binaires pour CD des EAPs and des leurs MPs et RàT cible.....	49
Figure 16 : Profils d'éjection des comprimés fabriqués à partir des mélanges binaires pour CD des EAPs et de leur MP	50
Figure 17 : Profils de désagrégation des mélanges binaires pour CD des EAP et de leur MP *données indisponibles pour Prosolv ODT G2	51
Figure 18 : Fenêtre de granulation des mélanges binaires d'EAPs et de leur MP	52
Figure 19 : Profil de la « tabletability » des granulés des EAPs et des MPs et RàT cible.....	55
Figure 20 : Profil d'éjection des comprimés fabriqués avec les granulés des EAPs et des MPs..	56
Figure 21 : Profil de désagrégation des comprimés fabriqués à partir des granulés de EAPs et de leurs MPs *donnée indisponible pour le MP de Prosolv ODT G2.....	57

Figure 22 : « Tableability » des mélange pour CD des EAPs et des MPs avant et après addition de 2% SSF.....	58
Figure 23 : Profils d'éjection des comprimés fabriqués à partir des mélanges pour DC des EAPs avant et après ajout de SSF.....	59
Figure 24 : Profil de désagrégation des mélanges pour CD des EAPs et MPs avant et après ajout de SSF *pas de donnée pour la comparaison avec le mélange pour CD de Prosolv ODT G2.....	60
Figure 25 : « Tableability » des granulés des EAPs et de leurs MPs avant et après ajout de SSF.....	62
Figure 26 : Profil d'éjection des comprimés fabriqués avec les granulés d'EAPs avant et après ajout de SSF.....	63
Figure 27 : Profil de désagrégation des comprimés fait à partir des granulés d'EAPs avant et après ajout de SSF.....	64
Figure 28 : « Tableability» des mélanges pour CD et des granulés des EAPs avec 2% SSF.....	65
Figure 29 : Profils de désagrégations des comprimés produits avec les mélanges pour CD et les granulés après ajout de 2% SSF.....	66
Figure 30 : Comparaison des écarts type mesurés par AETDM des mélanges placebo des EAPs avec leurs MP (PM) a) Avicel DG b) Avicel HFE 102 c) Prosolv EASYtab SP d) Prosolv ODT G2 e) Prosolv SMCC 50 f) Prosolv SMCC 90 g) SmartEx QD 50.....	81
Figure 31 : DTP des mélanges binaires des EAPs et de leurs MPs a) Avicel DG b) MP Avicel DG c) Prosolv EASYtab SP d) MP Prosolv EASYtab SP e) Prosolv ODT G2 f) MP Prosolv ODT G2 g) Prosolv SMCC 50 h) MP Prosolv SMCC 50.....	82
Figure 32 : Compressibilité des mélanges pour CD des EAPs *donnée indisponible pour Prosolv ODT G2.....	83
Figure 34 : Profils d'éjection des comprimés produits avec les mélange pour CD + 2% SSF des EAPs et de leurs MPs.....	84
Figure 33 : Profil de compressibilité des granulés des EAPs et leurs MPs et limite de porosité idéale.....	84
Figure 35 : Distribution du poids des comprimés lors de la production automatisée des mélanges pour CD (a) Avicel DG lot 15 rpm (b) Avicel DG lot 20 rpm (c) Prosolv EASYtab SP lot 15 rpm (d) Prosolv EASYtab SP lot,20 rpm (e) Prosolv ODT G2 lot 15 rpm (f) Prosolv ODT G2 lot 30 rpm (g) Prosolv SMCC 50 lot 15 rpm (h) Prosolv SMCC 50 lot 20 rpm.....	85

Figure 36 : Distribution du poids des comprimés lors de la production automatisée des granules de (a) Avicel DG 15 rpm batch (b) Prosolv EASYtab SP 15 rpm batch (c) Prosolv ODT G2 15 rpm batch (d) Prosolv SMCC 50 15 rpm batch 88

Liste des Abréviations

AETDM	Analyse de l'écart type du débit massique
APR	Analyse de poudre par rotation
CD	Compression directe
CMC	Cellulose microcristalline
DTP	Distribution de la taille des particules
EAP	Excipients associés par procédé
ETR	Ecart-type relatif
FDA	Food and Drug Administration
GDV	Granulateur à double vis
HR	Hausner ratio
LED	Light-emitting diode
L/S ratio	Liquid-to-solid ratio
MP	Mélange Physique
PAT	Process analytical technologies
RàT	Résistance à la traction
rpm	rotation par minute
SA	Substance active
SPIR	Spectroscopie proche Infra-rouge
SSF	Sodium stearyl fumarate
TD	Temps de désagrégation

Remerciements

Un grand merci à Markus Krumme et Simon Ensslin de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur le projet des Excipients associés par procédé et de me permettre de me familiariser avec la formulation et la production continue. Je souhaiterai remercier également Victoria Pauli et Florence Desvignes pour leurs sages conseils et le temps qu'elles ont pris pour pouvoir me transmettre leurs connaissances. Je suis très reconnaissant d'avoir pu faire partie de l'équipe du CM Downstream et pour l'aide que l'équipe a pu m'apporter, sans oublier l'équipe du Physics Garden qui m'a accueilli dans son laboratoire pour me permettre de travailler sur ce projet.

1. INTRODUCTION

Dans une société où la santé est un droit, l'industrie pharmaceutique est l'un des principaux acteurs de la recherche et de la fabrication de traitements pour répondre aux besoins d'une population vieillissante [1]. L'industrie pharmaceutique a donc un rôle clé à jouer, devant fournir des produits d'un niveau de qualité élevé et constant. Pendant des décennies, les médicaments ont été produits par l'intermédiaire de procédés discontinus où les matières premières sont pesées puis chargées dans le premier équipement du procédé avant de démarrer la production. A la fin de chaque opération, le procédé est arrêté, les produits semi-finis déchargés et transférés à l'étape suivante du procédé de fabrication, la qualité du produit étant vérifiée sur des échantillons de produits intermédiaires ou de produits finis. Par conséquent, ces procédés comprennent des étapes qui ne contribuent pas à la qualité du produit et pourraient donc être optimisés. La production continue est considérée comme une solution valable pour réduire les interruptions du procédé qui peuvent entraîner des retards dans la fabrication des médicaments et augmenter les risques d'erreurs ou de défauts, augmentant ainsi les coûts et les risques de pénurie de médicaments [2].

1.1. Production Continue

Ces dernières années, les autorités sanitaires ont conseillé aux entreprises de faire un virage et de profiter des technologies émergentes pour améliorer la production et le contrôle de la qualité des médicaments fabriqués, réduisant ainsi les risques de pénuries. L'une des technologies mises en avant par les autorités est la production continue. Pendant des décennies, la production continue a été un modèle commun appliqué par de nombreuses industries comme l'industrie automobile, alimentaire ou de la peinture [3], alors que l'industrie pharmaceutique, confrontée à de nombreuses réglementations et contraintes, adopte lentement le modèle. En production continue, contrairement à la fabrication par lots, les matières premières sont chargées en continu dans une chaîne de procédés connectés, produisant des intermédiaires et des produits finaux en continu dont la qualité peut être vérifiée sur la ligne en temps réel [2, 4]. Cette nouvelle approche de la production pharmaceutique nécessite des changements et une recherche constante de technologies capables de faciliter le passage d'une production par lot à une production continue [2].

Le principe de la production continue est basé sur l'intégration de toutes les opérations unitaires dans une ligne continue permettant la production d'unités « prêtes à expédier » sans collecte

intermédiaire en vrac des produits semi-finis. Les matières premières sont introduites dans la ligne et passent par chaque étape du procédé sans interruption, tandis que les produits finaux sont retirés en continu à la même vitesse [5]. La production continue permet la production de petits volumes et est donc idéale pour la production de traitements personnalisés, mais peut également produire de grands volumes de produits sur de courtes périodes [6].

La production continue nécessite un haut niveau de compréhension et de contrôle des procédés pour maintenir à tout instant un haut niveau de qualité sur les produits [7]. Le procédé continu doit être évalué en temps réel au moyen de mesures au sein de la ligne ou hors de la ligne, comme décrit dans les directives des Technologies Analytiques des procédés (PAT) pour l'industrie, lancées par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis (FDA) [5]. Des outils d'analyse du procédé adaptés permettent de surveiller en continu les paramètres critiques du procédé de la ligne et d'inspecter de façon continue la qualité des matières premières, des produits intermédiaires et des produits finis, garantissant la production d'unités conformes aux spécifications. Les données recueillies peuvent être utilisées pour la construction de boucles de rétroaction, optimisant ainsi en permanence le procédé et corrigeant rapidement tout écart par rapport à la plage prédéfinie par des ajustements en temps réel [8].

Ces modifications nécessitent un changement de mentalité, qui va de la phase de développement à la fabrication industrielle, en formulation, ou en évitant les étapes non continues comme le pré-mélange.

1.1.2. Avantages

Au cours de la dernière décennie, un nombre restreint de sociétés pharmaceutiques se sont intéressées à la production continue, notamment pour ses promesses en matière de contrôle qualité, de gain de temps et de rentabilité. Malgré cela, la plupart des sociétés pharmaceutiques hésitent encore à opérer ce changement et ce, pour plusieurs raisons, comme des problèmes de réglementation concernant les produits déjà autorisés sur le marché, le besoin de nouvelles compétences ou même l'investissement initial [9]. Cependant, ces dernières années, un marché plus compétitif et une pression des autorités sanitaires ont poussé plus d'entreprises à se tourner vers la production continue. La section suivante aborde quelques-uns des avantages de ce nouveau paradigme.

Le principal facteur qui attire les entreprises pharmaceutiques vers la production continue est la capacité d'améliorer l'efficacité du contrôle qualité. La qualité du produit dans un procédé continu

est assurée par l'incorporation de mesures au sein de la ligne, dans le flux du procédé, ce qui permet une surveillance continue des paramètres critiques et l'inspection continue des attributs de qualité critiques de tous les produits le long de la ligne (matériaux bruts, produits intermédiaires, produits finaux). Ces outils, associés à des systèmes de contrôle, garantissent la stabilité du procédé et une qualité de lot constante en adaptant les paramètres en ligne, conduisant à la réduction des non-conformités, réduisant ainsi les déchets. De plus, un procédé continu facilite la « libération en temps réel » basée sur des enregistrements de production en temps réel, réduisant le personnel affecté au contrôle et à l'assurance qualité ainsi que le temps de latence [10]. En revanche, en ce qui concerne la production par lots, la qualité du lot est déterminée au point final du procédé par une analyse hors ligne d'échantillons représentatifs dans les laboratoires de contrôle qualité, à l'aide d'un large éventail d'outils analytiques. Au cours de ces tests hors ligne, le lot est stocké jusqu'à ce que son dossier soit examiné et que le lot soit approuvé pour la libération, générant un plus grand besoin d'espace de stockage. Si la production ne répond pas aux normes de qualité, le lot est la plupart du temps détruit mais rarement retraité [10].

Un autre avantage de la production continue est une flexibilité accrue du procédé, la taille du lot (ou le volume de production) étant déterminée par le temps d'exécution [2]. La flexibilité d'un procédé continu est également l'occasion pour les entreprises de cibler des marchés de niche et de produire de petits volumes de médicaments spécifiques [11]. De plus, les équipements utilisés dans la production continue sont souvent les mêmes que ceux utilisés pour le développement et les études pilotes jusqu'au lancement, ce qui implique moins de problèmes lors de l'étape de transition à l'échelle industrielle, réduisant ainsi la quantité d'efforts et d'argent nécessaire pour atteindre l'échelle industrielle. De plus, les volumes des lots ne dépendent plus de la taille ou de la capacité de la machine, par conséquent, l'équipement nécessaire pour la production continue est beaucoup moins volumineux, ce qui réduit la surface globale et le volume requis pour la production. En revanche, dans la fabrication par lots, la taille des lots est définie par la capacité de l'équipement, ce qui entraîne des unités de traitement globalement plus grandes et implique la production de plusieurs lots en cas de demandes très élevées.

Un autre avantage du procédé de fabrication en continu est le potentiel d'automatisation. L'absence de transferts entre chaque étape du procédé et le contrôle qualité au sein de la ligne réduit le nombre d'interventions nécessaires en ligne et hors ligne, réduisant la main-d'œuvre d'exploitation nécessaire pour les transferts de produits et la réalisation de tests de qualité. Cette réduction des

interventions diminue ainsi la quantité d'erreurs humaines et le coût de la main d'œuvre, minimisant également les variations de lot à lot dues à l'intervention humaine. Un procédé continu peut également assurer le confinement en cas de production de substances toxiques, minimisant la manipulation de matières dangereuses. La production par lots est très dépendante de la main-d'œuvre d'exploitation. Selon le procédé utilisé, on estime qu'un procédé continu nécessite 50 à 70% de main-d'œuvre en moins [12].

1.1.2. Challenges

La production continue, malgré des avantages prometteurs, présente quelques inconvénients qui tendent à empêcher les entreprises de s'engager pleinement dans ce changement de paradigme. La section suivante abordera certains des inconvénients de la fabrication en continu.

Aujourd'hui encore, la grande majorité des sociétés pharmaceutiques se repose exclusivement sur une production par lots, utilisant des équipements parfois obsolètes [4]. Cependant, la production continue, en raison de son changement complet d'approche vis-à-vis des procédés, nécessite un changement complet de l'équipement de production, y compris de PAT. Cet investissement initial conséquent peut être un obstacle pour les petites entreprises et un effort financier important pour les plus grandes [12]. De plus, ces types d'équipements nécessitent de nouveaux domaines de compétences tels que les experts en PAT.

Un autre défi majeur concernant la production continue est la réglementation. Si les entreprises souhaitent faire passer un produit déjà autorisé sur le marché de la production par lot à la production continue, les modifications apportées doivent être réévaluées. Le bon moment pour passer de la fabrication par lots à la fabrication continue semble être lorsqu'une nouvelle ligne de production doit être évaluée et que l'enregistrement du produit doit être renouvelé [5].

Comme les différentes unités opérationnelles d'un procédé continu sont physiquement intégrées dans la ligne, la rigidité de la ligne continue peut rendre difficile l'insertion d'autres unités opérationnelles. Cependant, le développement d'équipements de fabrication en continu, «plug and play», (« brancher et exécuter ») arrivent progressivement sur le marché, permettant une plus grande diversité dans le procédé continu [13]. Le procédé de fabrication par lots, à l'extrémité opposée, est malléable. Une fois qu'une étape du procédé est terminée, le produit intermédiaire peut être transféré vers n'importe quelle autre opération de procédé ; une phase externe peut par exemple

facilement être ajoutée pour faciliter les étapes suivantes, il offre ainsi une quantité presque infinie d'options pour le traitement des SA (Substance Active) difficiles [5].

1.2. Etapes du procédé

Parmi les procédés utilisés pour la production continue de formes galéniques solides pour voie orale, les plus couramment utilisés sont la compression directe et la granulation humide en raison de leur compatibilité avec la fabrication en continu. Les sections suivantes décrivent chaque étape du procédé incluse dans la production continue de formes pharmaceutiques solides orales.

1.2.2. Mélange

Le mélange est une étape critique dans le processus de fabrication de formes pharmaceutiques. La SA est mélangée avec d'autres excipients pour former la formulation finale. Pour la production continue, le défi consiste à atteindre l'uniformité de contenu au bon moment, juste avant la prochaine étape du procédé, pour éviter le sous-mélange ou le sur-mélange. Dans certains cas, lorsqu'une SA présente des propriétés d'écoulement difficiles, le mélange est effectué en lot en pesant tous les excipients dans un mélangeur approprié et en mélangeant par agitation mécanique pendant une période de temps prédéterminée [14].

Il existe différents types de mélangeurs en continu: mélangeurs à lit fluidisé, mélangeurs à tambour rotatif ou mélangeurs continus à convection. Chaque équipement a une méthode de mélange différente qui peut davantage convenir à certaines formulations. Les mélangeurs à lit fluidisé mélangent de manière aléatoire les particules grâce aux mouvements générés par le lit fluidisé. Avec les mélangeurs à tambour rotatif, la friction joue un rôle majeur dans le mélange car la rotation du tambour fait avancer les particules. Comme pour les mélangeurs à convection continue, le mouvement des particules est induit par des roues fixées sur des arbres rotatifs [15].

1.2.3. Alimentation de la ligne

L'alimentation est l'opération du procédé qui consiste à introduire les matières premières dans la ligne de fabrication. Dans la production par lots, les différents ingrédients d'une formulation sont mélangés ensemble dans un récipient approprié. Le mélange est ensuite chargé dans l'unité de la prochaine opération du procédé. Dans la production continue, les matières premières sont

introduites en continu sur la ligne. Pour éviter un prémélange, chaque excipient d'une formulation peut être introduit sur la ligne par un doseur individuel. Le traitement continu des poudres nécessite un flux d'alimentation de matières premières constant, précis et fiable pour la fabrication de produits de qualité. Par conséquent, l'étape d'alimentation est très critique pour la fabrication de produits conformes aux spécifications [16].

Les systèmes d'alimentation de poudre les plus courants sont les doseurs à vis à perte de poids (doseurs gravimétriques). La poudre est entraînée par une ou deux vis rotatives, une cellule de pesée surveille la vitesse d'alimentation et la vitesse de la vis est ajustée en fonction des valeurs mesurées par la cellule de pesée [16].

1.2.4. Granulation humide

La granulation humide est un procédé utilisé pour augmenter la taille des particules d'un mélange, en utilisant du solvant, dans la plupart des cas de l'eau. Les particules de poudre s'agglomèrent en granules pour modifier les propriétés de base du mélange, comme la fluidité, la densité ou les tendances de ségrégation. L'objectif du procédé de granulation est de faciliter les prochaines étapes du procédé, comme la compression ou l'emballage de formes galéniques en poudre [17]. La granulation humide a également la capacité de verrouiller l'uniformité du mélange et d'autres propriétés du matériau au niveau microscopique des granules qui sont fabriqués. Les granulateurs peuvent varier, en utilisant plusieurs techniques différentes comme la granulation à cisaillement élevé ou la granulation à lit fluidisé [18]. En production continue, la granulation humide est généralement réalisée par granulation à double vis. Ces différents équipements sont tous basés sur le même principe: le liquide de granulation est lentement ajouté et incorporé au lit de poudre au moyen d'éléments de mélange et de malaxage, tous faisant partie de la conception de la vis de granulation. L'incorporation du liquide induit la formation de « grains » grâce à des ponts liquides inter-particulaires sur lesquels des particules plus petites vont s'agglomérer pour former les granules. Différentes techniques permettent la production de granules avec différentes propriétés de base, y compris la distribution de la taille des particules et la porosité [19]. Les attributs de qualité critiques importants des granules produits sont la teneur en eau (après séchage) et la distribution de la taille des particules (DTP), car ceux-ci peuvent avoir un impact sur les niveaux de poussière et l'écoulement, pouvant impacter les étapes ultérieures du procédé. Les contrôles de procédé et la surveillance de procédé à l'aide de PAT efficaces sont fondamentaux pour obtenir des granules avec les

bons attributs. La teneur en eau des granulés séchés est mesurée hors ligne par une mesure de perte au séchage ou mesure en ligne par des PAT ; les données collectées aident à construire des modèles pour l'amélioration des procédés [20].

1.2.5. Séchage

Un processus de granulation humide est suivi d'une opération de séchage. Cette étape est nécessaire pour éliminer l'eau utilisée durant la granulation qui pourrait avoir un impact sur les étapes ultérieures du procédé comme par exemple le collage aux surfaces du poinçon pendant la compression causé par des liaisons liées à l'eau [21]. Divers équipements peuvent être utilisés pour sécher les granulés, en fonction des caractéristiques du matériau (c'est-à-dire liquide, pâteux, solide). En production continue, les granulés humides sont le plus souvent séchés dans un sécheur à lit d'air fluidisé à chambres multiples [22]. Dans le séchage en lit d'air fluidisé, le matériau humide est fluidisé et séché par un flux d'air d'entrée constant. Ainsi, une grande zone de contact entre les solides et le gaz de séchage est créée, ce qui contribue à des taux élevés de transfert de chaleur et de masse [23]. Les exigences de qualité importantes pour un sécheur sont un séchage uniforme et reproductible de tous les granulés, en particulier de tailles différentes sur toute la durée du processus et, en particulier, une longue endurance des filtres à air de sortie afin d'éviter une interruption du processus de séchage pour remplacer les filtres [24]. De plus, la fluidisation permet de bonnes propriétés de mélange. Dans certains sécheurs, un flux de gaz ou un vide est appliqué pour augmenter la vitesse de séchage [25]. En général, le processus de séchage est basé sur un transfert simultané de chaleur et de masse. Le matériau humide est d'abord réchauffé, absorbant de l'énergie tandis que le taux de séchage reste faible. Ensuite, l'eau arrive progressivement à la surface des particules et s'évapore lentement. Par conséquent, la surface du matériau est continuellement saturée d'humidité. Pendant cette phase, l'humidité non liée est éliminée (molécules d'eau retenues uniquement par de faibles forces de cohésion), la température du matériau reste constante car l'énergie thermique est consommée par l'évaporation continue de l'eau. Dans la phase suivante, l'humidité liée est évaporée (eau piégée profondément dans les pores). Ensuite, d'avantage d'énergie est nécessaire pour permettre à l'humidité restante de se diffuser à la surface des particules et de s'évaporer. Moins d'eau s'évapore, par conséquent, l'énergie thermique est absorbée par le matériau faisant augmenter sa température. Cette dernière étape est aussi critique que la première et contribue de manière significative au temps de séchage global [26].

L'humidité résiduelle est un attribut de qualité critique pour les granulés séchés. Des valeurs très fluctuantes et des teneurs en humidité résiduelle trop élevées peuvent entraîner des irrégularités dans les procédés en aval (par exemple, maculage des surfaces des tamis, variations du contenu des comprimés ou difficultés d'alimentation continue des granulés). Par conséquent, il est important de déterminer le point final du procédé de séchage de manière appropriée. Pour le séchage en lit d'air fluidisé, cela peut être fait en utilisant des méthodes de mesure directes (ex : perte au séchage) ou indirectes (ex : surveillance la température de l'air d'échappement) [27].

1.2.6. Compression

Les formes pharmaceutiques solides pour usage oral se sont révélées les plus efficaces en ce qui concerne l'observance des patients, en raison de la facilité d'administration et de l'absence de douleur par rapport aux injections. Par conséquent, le comprimé est souvent l'approche de formulation privilégiée. Un comprimé est le résultat d'une compression. Quel que soit le mode de production, la compression est une opération de procédé continu. La poudre est alimentée en continu dans une matrice, le matériau est ensuite compacté par deux poinçons (supérieur et inférieur). Le poinçon supérieur pénètre dans la matrice du comprimé et une force prédéterminée est appliquée au mélange créant ainsi un comprimé. Après compactage, le poinçon inférieur remonte, éjectant le comprimé produit [28].

Il existe deux principaux types de presses à comprimés, la presse à comprimés excentrique et la presse à comprimés rotative. La presse à comprimés excentrique ne contient qu'une seule matrice et une seule paire de poinçons. Avec les presses excentriques, la force n'est appliquée que par le poinçon supérieur, par conséquent, les propriétés du comprimé peuvent différer au sein du comprimé lui-même (par exemple, la partie supérieure du comprimé sera plus dense). Les presses à comprimés rotatives sont équipées d'une tourelle sur laquelle peuvent être insérées plusieurs matrices correspondant à un nombre équivalent de paires de poinçons. Le procédé se déroule en plusieurs étapes. La matrice est d'abord remplie de matériau par gravimétrie et/ou au moyen d'une trémie de remplissage. Si nécessaire, une pré-compression peut être effectuée pour chasser la majeure partie de l'air contenu dans le lit de poudre et permettre d'éviter le décalottage des comprimés [29]. Ensuite, les poinçons supérieur et inférieur se rapprochent pour comprimer la poudre à une force de compression prédéterminée (compression principale). Au contraire des presses excentriques, le fait que les deux poinçons bougent pendant la phase de compression permet la

production d'un comprimé avec des propriétés plus uniformes ; pour terminer le poinçon inférieur éjecte le comprimé.

Pour fabriquer des comprimés conformes, quelques attributs de qualité critiques doivent être pris en compte tels que le poids, l'épaisseur, la dureté ou la vitesse de désagrégation qui elle-même influe sur la vitesse de dissolution. Pour évaluer ces attributs, une analyse hors ligne (destructrice) est nécessaire. Pour être conformes, les résultats doivent être compris dans des intervalles acceptables définis au cours du développement [30, 31]. Pour certains attributs de qualité critiques, des tests non destructifs peuvent également être effectués, comme la NIRS (Near Infrared Spectroscopy) pour évaluer l'uniformité du contenu, mais ces tests nécessitent une longue période de développement et de validation et peuvent ne pas être aussi précis que les tests destructifs plus conventionnels [32].

1.2.7. Compression directe

La compression directe (CD) est le procédé privilégié lorsqu'il s'agit de fabriquer des comprimés. Cette méthode permet le compactage d'un mélange de poudres tout en évitant les étapes intermédiaires du procédé telles que la granulation. Ainsi, la CD peut fournir moins de variables en ce qui concerne les profils de dissolution par rapport aux procédés de granulation, mais peut également réduire l'usure des poinçons, améliorer la stabilité de la SA et réduire la contamination microbienne [32]. De plus, la CD réduit les coûts, car moins d'équipements sont nécessaires pour la production. Cependant, la CD peut être un procédé difficile à maîtriser car elle est sensible aux propriétés physico-chimiques de la SA et du mélange final, qui déterminent l'écoulement de la poudre et son comportement lors de la compression. La CD peut être particulièrement critique si la dose de médicament dans la formulation est élevée et/ou la SA est faiblement compressible [33]. Ce risque peut être atténué via la formulation car les excipients peuvent affecter profondément ou même dominer les propriétés de compactage du mélange final, en particulier lorsque ceux-ci constituent une grande proportion du comprimé [30, 34].

1.3. Formulation

La conception d'une forme galénique solide nécessite, en plus de la SA, l'utilisation de différents types d'excipients indispensables à la production de médicaments à l'échelle industrielle. Afin de fabriquer des lots respectant les spécifications établies par la pharmacopée (ex : uniformité de

poids et de contenu, temps de désagrégation), les formulations finales (mélange de poudre) doivent montrer de bonnes propriétés de poudre (ex : coulabilité, « tableability », compressibilité). La plupart des SA ont des propriétés physico-chimiques difficiles et certaines hautement critiques (ex : « hard to handle API »), donc une phase de formulation associée à un procédé bien surveillé est essentielle pour surmonter ces défis et assurer la production d'une forme pharmaceutique stable, efficace et sans danger [35].

Les formulations en règles générales comprennent trois à dix excipients avec divers ratios pour compléter au mieux les propriétés de poudre de la SA. Différentes catégories d'excipients sont disponibles pour améliorer les propriétés de la formulation. Parmi ces catégories figurent:

- Les diluants (ex : cellulose microcristalline, mannitol) qui sont ajoutées à la formulation pour créer du volume et faciliter la prise de très faibles quantités de SA (mg- μ g) par le consommateur. Les diluants ont souvent d'autres propriétés (ex : liant). Leur quantité dans la formule dépend principalement de la quantité de SA.
- Les liants, qui sont ajoutés à la formulation pour agir comme un adhésif et lier le mélange de poudre pour faciliter le processus de compression ou de granulation, augmentant ainsi la résistance mécanique du produit. Certains liants peuvent être utilisés comme diluant (ex : cellulose microcristalline (CMC)), d'autres peuvent être utilisés en solution pour la granulation (ex : polyvinylpyrrolidone). La quantité de liant dans une formulation dépend principalement des propriétés de compression du mélange et de la capacité de la formulation à former des granulés. Une quantité excessive de liant peut conduire à une haute aptitude à la compression du mélange de poudre conduisant à la fabrication de comprimés avec une dureté excessive ayant des conséquences sur le temps de désagrégation (TD) et donc la vitesse de dissolution de la SA. Au contraire, un manque de liant peut conduire à la production de comprimés fragiles incapables de supporter les contraintes mécaniques et/ou présentant une friabilité excessive.
- Les agents d'écoulement (ex : silice colloïdale), qui sont ajoutés à la formulation pour améliorer l'écoulement du mélange de poudre ou des granulés de la trémie à la matrice de compression. Les agents d'écoulement sont généralement utilisés dans des quantités comprises entre 0,5 et 2%.

- Les délitants (ex : crospovidone), qui sont ajoutés à la formulation pour faciliter la désagrégation du comprimé après ingestion. Leur taux dans la formulation varie de 2 à 5%.
- Les lubrifiants (ex : sodium stéaryl fumarate) qui sont ajoutés à la formulation pour réduire les frottements du comprimé contre la paroi de la matrice pendant le processus de compression. Les lubrifiants peuvent être ajoutés en tant que phase interne à un mélange de poudres ou en tant que phase externe pour les granulés. Leur taux varie généralement de 0,5 à 2% de la formulation. Une quantité excessive de lubrifiant dans une formulation peut avoir un impact négatif sur la capacité de compression et par conséquent sur la résistance à la traction (RàT) des comprimés fabriqués conduisant à des comprimés fragiles. Une surcharge de lubrifiant peut également allonger le TD des comprimés et donc la vitesse de dissolution. Au contraire, un manque de lubrifiant peut provoquer un décalottage du comprimé ou son collage aux poinçons de la machine lors de la compression.

1.3.1. Excipients associés par procédé

Les excipients associés par procédé (EAP) sont décrits dans la pharmacopée européenne comme étant « une combinaison de deux excipients ou plus obtenus par co-traitement physique qui ne conduit pas à la formation de liaisons covalentes » [36]. De multiples procédés peuvent être appliqués pour associer différents excipients entre eux comme par exemple la granulation humide, le séchage par atomisation, l'extrusion à l'état fondu, le broyage... Ces procédés permettent aux EAPs d'acquérir des propriétés qui ne seraient pas réalisables avec un mélange physique (MP), associant des excipients complémentaires tout en réduisant leurs faiblesses [37, 38].

La demande d'excipients est en constante évolution en fonction des besoins de production, des stratégies commerciales, des environnements marketing et de la demande des consommateurs. Pour accompagner ces changements constants, les fournisseurs ont mis à disposition sur le marché des EAPs à usage pharmaceutique et de multiples formulations de ces excipients pour les formes pharmaceutiques orales solides afin de mieux répondre aux besoins des entreprises pharmaceutiques. À ce titre, différentes catégories d'EAPs pour formes pharmaceutiques orales solides peuvent être trouvées sur le marché:

- Les EAPs multifonctionnels contiennent tous les excipients présents dans une formulation classique (diluant, liant, agent d'écoulement, lubrifiant, délitant). Ces EAPs sont destinés

à la compression directe, mélangés à la SA. Ces formulations d'EAPs peuvent être trouvées pour des comprimés classiques (ex : Prosolv EASYtab SP) mais aussi pour des comprimés oraux dispersibles (ex : Prosolv ODT G2).

- Les diluants-liants. Un nombre croissant de diluants-liants sont apparus sur le marché pharmaceutique ces dernières années. Ces excipients ont des propriétés de compression accrues et permettent de réduire la quantité d'excipients supplémentaires dans la formulation finale. Les diluants-liants associés par procédé sont souvent fabriqués en co-traitant deux matériaux, généralement un ductile (ex : CMC), et un friable (ex : lactose)
- Diluants avec agent d'écoulement. Ces EAPs sont fabriqués en co-traitant un diluant ayant généralement des propriétés de liaison (ex : CMC) avec un agent d'écoulement (silice colloïdale). Ces produits permettent aussi de réduire la quantité d'excipient supplémentaire à la formulation finale.

1.3.2. Avantages

Ces dernières années, les EAPs ont reçu beaucoup plus d'attention dans le développement de formes pharmaceutiques. Les fournisseurs affirment que les EAPs surpassent leurs mélanges physiques lors des procédés en matière de transformabilité. De plus, l'utilisation d'un produit unique avec de multiples fonctionnalités simplifie la phase de développement et aide à réduire les coûts dans différents domaines. Par exemple, la pesée de chaque excipient d'une formulation est une tâche consommatrice de temps et de main-d'œuvre et avec la multiplication des interventions, le risque d'erreur humaine augmente. Avec les EAPs, comme moins d'excipients sont utilisés dans le processus de fabrication, moins de doseurs sont nécessaires pour alimenter la ligne, permettant ainsi une simplification du procédé ou, dans les cas où un prémélange est utilisé, une diminution du risque de démélange. De plus, l'utilisation d'EAPs peut alléger le stock et réduire les coûts globaux de logistique [38].

1.3.3. Inconvénients

Ces nouveaux excipients présentent cependant quelques inconvénients qui empêchent les entreprises de les intégrer de manière systématique dans le développement de leurs produits. Le principal défi des EAPs est la flexibilité des fournisseurs. Chaque EAP est un produit fabriqué par un

fournisseur spécifique, au moins aussi longtemps que la protection par brevet est accordée. L'intégration d'un EAP dans une formulation peut être risquée car un changement dans la formulation du produit, du procédé de fabrication ou même une rupture de stock d'EAP d'un fournisseur peut entraîner un changement impératif de la formulation, des problèmes de chaîne d'approvisionnement et une réévaluation coûteuse du produit par les autorités sanitaires. Un autre inconvénient des EAPs est leur ratio d'excipients fixe. Si un EAP donné est adéquat pour la formulation d'une SA spécifique, ce ne sera pas nécessairement le cas pour une autre SA avec des caractéristiques différentes. Ainsi, si une formulation basée sur un EAP a besoin de plusieurs excipients supplémentaires pour être optimisée, l'utilisation de l'EAP lui-même perd tout intérêt. De plus, comme cette nouvelle technologie est relativement nouvelle pour l'industrie pharmaceutique, leurs coûts peuvent dépasser considérablement ceux de leurs MPs.

1.4. Caractérisation des mélanges

La taille des particules et la quantité des différents excipients influencent fortement les propriétés de base d'un mélange comme la coulabilité et la compressibilité. Ces caractéristiques ont à leur tour un impact sur le mélange des excipients, la compression, la dissolution et la biodisponibilité. Par conséquent, caractériser un mélange de poudres est essentiel pour cibler ses faiblesses et optimiser sa formulation afin de développer un procédé de fabrication pharmaceutique efficace.

1.4.1. Distribution de la taille des particules (DTP)

L'évaluation de la répartition de la taille des particules dans un mélange de poudres ou de granulés est informative car elle peut donner une idée générale du comportement du matériau lors d'un procédé. La DTP peut affecter les propriétés générales du produit, ses performances, sa stabilité, l'apparence du produit final et permet également la comparaison de différents matériaux. Les nouvelles SA en cours de développement semblent être toujours plus complexes, il est donc devenu essentiel de surveiller la taille des particules lors du développement et de la fabrication pour éviter des problèmes tels que la ségrégation [39]. Il existe plusieurs systèmes pour évaluer la distribution des tailles avec différentes méthodes telles que la diffraction laser, la diffusion de la lumière, l'analyse d'image dynamique, l'analyse par tamisage ou même la sédimentation gravitationnelle. Un exemple pour l'analyse d'image dynamique est le Camsizer®. La poudre est déposée dans une gouttière et s'écoule dans une chambre au moyen d'un système vibratoire. Les particules tombent

devant deux sources de lumière LED, projetant des ombres captées par deux caméras numériques. Une caméra détecte les particules grossières tandis que l'autre, équipée d'un zoom, est capable de détecter des particules plus petites ; la combinaison des deux spectres qui se chevauchent permet le calcul de la DTP [40]. La DTP est rapportée comme une distribution de la taille des particules basée sur le volume.

1.4.2. Coulabilité

La coulabilité d'une poudre est sa capacité à s'écouler en flux continu. L'écoulement est multidimensionnel et dépend de nombreuses caractéristiques de la poudre telles que la taille et la distribution des particules, leur forme ainsi que la densité ; il ne peut donc pas être quantifié par un seul test. La coulabilité est très importante car elle permet au procédé d'être reproductible et de faciliter le déplacement du mélange d'une opération unitaire à l'autre. Il influence des paramètres tels que les temps de mélange et les vitesses de compression [41]. Un mauvais écoulement peut générer des variations de poids et d'uniformité. Cependant, la coulabilité peut également dépendre de l'équipement, la même poudre peut bien s'écouler dans un doseur à double vis mais difficilement dans une trémie.

Les mélanges sont traditionnellement caractérisés par des techniques de base simples comme le passage de la poudre à travers un orifice, la détermination de l'angle de repos ou le calcul du ratio de Hausner (HR) basé sur les densités des mélanges [42]. Des techniques plus complexes ont été développées pour évaluer le comportement de l'écoulement, par exemple: l'analyse de la poudre par rotation (APR) et une méthode pour analyser la régularité de l'écoulement de la poudre à l'aide de doseurs gravimétriques, également appelée analyse de l'écart type du débit massique (AETDM).

1.4.2.1. Analyse de la poudre par rotation

L'APR est une technique d'évaluation de l'écoulement utilisant un tambour rotatif contenant l'échantillon de poudre et basé sur le principe d'avalanche. Au moyen d'un système d'analyse d'images, ces avalanches sont caractérisées à l'aide de divers paramètres tels que le temps entre deux avalanches, l'angle d'avalanche et la régularité de la surface du lit de poudre (linéarité), qui permettent d'évaluer la fluidité et la cohésion d'un mélange [42].

1.4.2.2. Analyse de l'écart type du débit massique

L'AETDM est un test spécifique à la production continue car il mesure la régularité d'un flux de poudre continu sortant d'un doseur gravimétrique en calculant son écart type au moyen d'un système de suivi. Un doseur dispense la poudre sur une balance de haute précision, connectée à un module d'acquisition de données et un ordinateur. La quantité de poudre par période de temps définie (ex : 5 secondes) tombée sur la balance est mesurée et l'écart type de la somme de ces mesures est calculé pour chaque période. Une poudre ayant une bonne coulabilité s'écoulera régulièrement et, par conséquent, affichera de faibles écarts type [43, 44].

1.4.3. Densité apparente et densité tassée

La densité apparente d'une poudre est, comme décrit dans la pharmacopée européenne [45], le rapport de la masse d'un échantillon de poudre avec son volume (comprenant le volume inter-particulaire). Par conséquent, la densité apparente dépend à la fois de la densité des particules de poudre et de leur arrangement au sein du lit de poudre. Ce volume est mesuré sur une poudre qui n'a subi aucune contrainte et vient d'être versée. La densité tassée d'une poudre est le rapport de la masse de la poudre au volume occupé par la poudre après un nombre de tassements mécaniques calibrés définis. Dans un mélange, les interactions inter-particulaires influencent non seulement les propriétés apparentes de la poudre (densité) mais aussi le comportement de la poudre lors du compactage. Ainsi, une comparaison des densités apparente et tassée peut aider à évaluer l'importance de ces interactions dans un mélange spécifique. Le ratio de Hausner (HR) et l'indice de compressibilité sont deux méthodes courantes pour relier les deux densités entre elles et permettent de juger de la propension d'une poudre à être compressée. Dans une poudre s'écoulant librement, les interactions inter-particulaires sont moins importantes permettant donc à la poudre de s'ajuster, ce qui a pour effet de rapprocher la densité apparente et la densité tassée en valeur [46].

1.4.4. Propriétés de compression

Il est très important de caractériser le comportement de compression d'une formulation car les propriétés de compression influencent de manière critique les attributs de qualité des comprimés fabriqués. Ces propriétés sont évaluées en établissant un profil de compression et en analysant la relation entre les attributs des comprimés: RàT, pression de compression et fraction solide.

L'association de ces trois caractéristiques est essentielle pour déterminer les conditions idéales de compactage pour fabriquer des comprimés avec des attributs de qualité critiques optimaux.

1.4.4.1. « Tableability »

La « tableability » est un terme anglo-saxon qui définit la relation entre la résistance mécanique d'un comprimé et la pression de compression appliquée. Elle est représentée par un graphique représentant la RàT en fonction de la pression de compactage, toutes deux mesurées en MPa. Les faibles capacités de compression sont un problème dans l'industrie pharmaceutique, car certaines SA ont tendance à diminuer les propriétés liantes des formulations. La « tableability » est évaluée par une approche expérimentale en comprimant une poudre à des pressions croissantes et en mesurant la force nécessaire (force d'écrasement) pour casser le comprimé produit pour chaque pression de compression utilisée [47].

1.4.4.2. Compressibilité

La compressibilité d'une poudre est la relation entre sa fraction solide et la pression de compression. La fraction solide correspond à la densité du comprimé en retirant sa porosité. La fraction solide est déterminée par le rapport de la densité des comprimés et de la densité réelle du mélange utilisé pour fabriquer les comprimés. Les détails du calcul sont donnés dans la section 2.2.2.5. Il est extrêmement important de prendre en compte la porosité des comprimés lors de la caractérisation quantitative des propriétés des comprimés, car la porosité influence fortement le TD d'un comprimé qui doit rester dans une plage définie par la pharmacopée pour répondre aux spécifications [48].

1.4.4.3. Compactabilité

La compactabilité d'une poudre est la relation entre la RàT et la fraction solide d'un comprimé. Comme la fraction solide est directement liée à la porosité, la compactabilité montre la RàT résultant de la densification du comprimé (porosité). Selon la directive interne de Novartis, la compactabilité optimale est obtenue à une RàT supérieure à 2 MPa tandis que la porosité du comprimé reste supérieure à 20%.

1.4.5. Temps de désagrégation

Les tests de désagrégation des comprimés sont utilisés comme mesure d'assurance qualité pour vérifier la conformité des comprimés produits. Le temps nécessaire à la désagrégation peut varier pour différents types de comprimés (dispersibles, non enrobés, enrobés, etc.), par exemple, les comprimés non enrobés doivent se désintégrer dans l'eau à 37 ° C en moins de 15 minutes. L'appareil utilisé pour le test est décrit dans la pharmacopée et consiste en un panier contenant six tubes en plastique posés sur un tamis avec des mailles de 2 mm où sont placés les comprimés [48]. Le panier pénètre dans le bécher rempli d'eau et monte et descend à une vitesse déterminée. Le TD est le temps nécessaire au comprimé pour se décomposer entièrement en particules capables de passer à travers le maillage de l'appareil. Le TD n'est pas un véritable prédicteur de la façon dont la forme posologique libérera sa substance active in vivo, mais il reste néanmoins un gage nécessaire de qualité.

1.5. Objectif de la thèse

Cette thèse a été menée pour répondre à deux problématiques liées à l'utilisation des EAPs en production continue. L'objectif principal de la thèse était d'évaluer si les EAPs peuvent simplifier le procédé de production continue de formes pharmaceutiques solides, en particulier en ce qui concerne l'alimentation des matières premières dans la ligne. Sur une ligne continue, l'alimentation est un véritable défi en soi. Si l'on souhaite éviter le prémélange (qui n'est pas d'une étape continue), chaque excipient doit être introduit sur la ligne par un doseur individuel. La formulation d'une forme pharmaceutique solide de base contenant généralement de trois à cinq excipients, multiplier les doseurs sur une ligne, devient rapidement un défi technique. L'introduction d'EAPs sur une ligne continue permettrait de réduire le nombre de doseurs nécessaires. De plus, la réduction du nombre de doseurs entraînerait une augmentation de la robustesse due à la réduction du nombre de variations spécifiques à chaque machine. Cependant, l'utilisation des EAPs dans les formulations des comprimés ne serait avantageuse que s'ils permettent la production de comprimés conformes aux spécifications sans ajouter plusieurs autres composants à la formulation.

De plus, les fournisseurs prétendent que le co-traitement des excipients améliore les propriétés de base des mélanges physiques (ex : propriétés d'écoulement, de compression). Le deuxième objectif de la thèse est donc de vérifier si ce co-traitement améliore effectivement les propriétés basiques

des poudres et donc, si leur coût supérieur comparé à leur mélange physique est justifié, pas seulement par la simplification du procédé mais également par une meilleure transformabilité.

1.6. Résumé de la thèse

L'étude a été initiée par une analyse du marché des EAPs pour répertorier les excipients ayant le meilleur potentiel pour simplifier le procédé de production continue. Sur la base de la fonctionnalité de l'excipient et de la recommandation donnée par Novartis sur les fournisseurs (garantie qualité), sept EAPs ont été sélectionnés dans le cadre de l'étude. Les MPs ont été préparés en utilisant des excipients ayant des qualités proches (en grades) de celles utilisées dans la formulation de l'EAP, afin de corroborer les déclarations des fournisseurs sur la potentialisation des propriétés des EAPs. Une phase placebo a d'abord été conduite pour évaluer les propriétés de base des EAPs (DTP, densité, écoulement, propriétés de compression) et les comparer à celles de leurs MPs respectifs. Puis, sur la base des résultats de la phase placebo et des propriétés des EAPs, quatre EAPs sur les sept ont été sélectionnés pour la seconde phase de l'étude et 25% d'une SA (Diclofénac sodique) a été ajouté aux mélanges. Les mêmes propriétés de base des poudres ont de nouveau été mesurées pour évaluer l'impact d'une substance médicamenteuse générique sur les propriétés des EAPs et de leurs MPs.

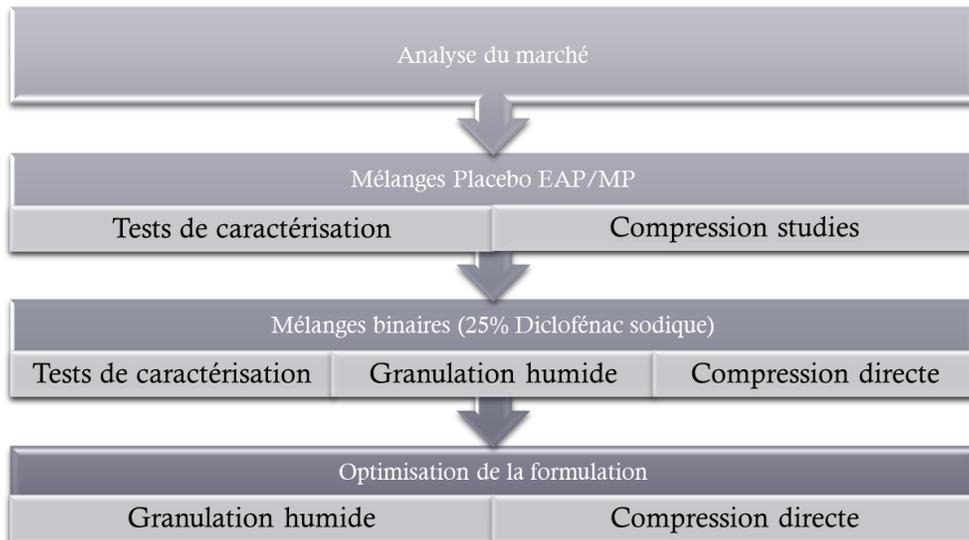


Figure 1 : Aperçu des différentes étapes de l'étude sur les EAPs en production continue

Les mélanges ont ensuite été granulés par une granulation à double vis, sans addition de liant liquide, pour évaluer la capacité des EAPs à former des granulés et évaluer leurs propriétés. Les granulés séchés et tamisés ont ensuite été compressés. Les mélanges binaires bruts (EAP + Diclofenac-Na) ont également été compressés pour déterminer leurs propriétés de compression directe. Les propriétés de compression des comprimés fabriqués ont été analysées et comparées entre procédés de fabrication et entre les EAPs et leurs MPs respectifs. Un essai final a été réalisé pour tester l'uniformité des comprimés (poids, épaisseur, dureté, DT) produits au sein d'un lot. Dans la dernière partie de l'étude, un lubrifiant a été ajouté aux EAPs pour optimiser leur transformabilité. Un résumé des différentes étapes de l'étude est donné à la Figure 1.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel

Les EAPs qui ont été inclus dans cette étude sont Avicel®DG, Avicel®HFE-102, tous deux fournis par FMC biopolymers, (Philadelphie, PA, USA), Prosolv EASYtab SP, Prosolv ODT G2, Prosolv SMCC 50, Prosolv SMCC 90 tous fournis par JRS Pharma, (Rosenburg, Allemagne) et SmartEx QD-50 fournis par ShinEtsu (Tokyo, Japon). Les excipients qui ont été utilisés pour préparer les MPs correspondants sont la Cellulose Microcristalline PH 102 (CMC PH102) (Vivapur® 102, JRS Pharma, Rosen-berg, Allemagne), le Calcium Hydrogen Phosphate Anhydre (CaHPO₄) (Anhydre EMCO-PRESS®, JRS Pharma, Rosenberg , Allemagne), Mannitol 200SD (Pearlitol® 200 SD Mannitol, Roquette, Francfort, Allemagne), Glycolate d'amidon sodique (SSG) (Explotab® SSG Type A (Ph.Eur.), JRS Pharma, Rosenberg, Allemagne), Cellulose microcristalline PH 101 (CMC PH101) (Vivapur® 101, JRS Pharma, Rosenberg, Allemagne), Hydroxypropylméthylcellulose faiblement substituée (HPC-LS) (Methocel® K100M Premium CR EP Hydroxypropyl Methylcellulose, The Dow Chemical Company, Midland, États-Unis), Polyvinylpolypyrrolidon XL (PVPP XL) (Kollidon® CL, BASF, Vienne, Autriche), Stéarylfumarate de sodium (SSF) (Lubripharm ® SSF NF / EP / JP, SPI Pharma, Inc., Wilmington, Delaware, USA), Dioxyde de silicium colloïdal (CSD) (AEROSIL® 200 Pharma, Evonik Resource Efficiency, Hanau, Allemagne), Alcool polyvinyle (Polyvinylalkohol 18-88 EMPROVE® ESSENTIAL, Merck KGAA, Darmstadt, Allemagne). Le Diclofenac de Sodium a été fourni par Acros Organics (Geel, Belgique).

2.2. Méthodes

2.2.1. Méthode de fabrication

2.2.1.1. Préparation des mélanges pour la phase placebo (mélanges physiques)

Tous les excipients des différents mélanges ont été pesés dans des sacs en plastique de taille appropriée (remplis à environ 20% du volume du sac). Une fois les pesées effectuées, les sacs ont été fermés et les mélanges ont été pré-mélangés manuellement pendant environ 5 secondes avant d'avoir été passés au travers d'un tamis à mailles de 1 mm puis transférés dans un tambour de mélange de 10 litres. Les mélanges ont ensuite été préparés à l'aide d'un mélangeur (mélangeur Bohle LM40, Bohle, Haan, Allemagne) pendant 10 minutes à 20 tr/min, puis transférés dans de

nouveaux sacs en plastique. La taille de lot pour chacun des mélanges était de 1kg. La formulation des différents MPs peut être trouvée ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1 : Excipients et ratio entrant dans la composition des MPs

Produits**	Avicel DG	Avicel HFE-102	Prosolv EASYtab SP	Prosolv ODT G2*	Prosolv SMCC 50	Prosolv SMCC 90	SmartEx QD 50
CMC 102	75%	90%	96%	24.5%	98%	-	-
CMC PH 101	-	-	-	-	-	98%	-
Mannitol 200SD	-	10%	-	68.5%	-	-	93.8%
CaHPO4	25%	-	-	-	-	-	-
SSG	-	-	1.2%	-	-	-	-
HPC-LS	-	-	-	-	-	-	6%
SSF	-	-	0.8%	-	-	-	-
PVPP XL	-	-	-	5%	-	-	-
CSD	-	-	2%	2%	2%	2%	-
Alcool polyvinylique	-	-	-	-	-	-	0.2%

*Fructose n'était pas disponible, les 5% présents dans la formulation de l'EAP ont été répartis entre le mannitol (+3.3%) et la CMC PH 102 (1.7%). **Voir section 2.1 pour les abréviations.

2.2.1.2. Préparation des mélanges contenant 25% de substance active

Des mélanges binaires ont été préparés en ajoutant 25% de diclofénac sodique (dorénavant référé en diclofénac) avec une taille moyenne de particules de 70 µm aux EAPs Avicel DG, Prosovl EASYtab SP, Prosovl ODT G2 et Prosovl SMCC 50 et leurs MPs respectifs. La taille des lots produits était de 300 g. Les excipients ont été pesés dans des sacs en plastique. Une fois les pesées effectuées, les sacs ont été fermés, les mélanges ont été pré-mélangés manuellement pendant 5 secondes, puis tamisés manuellement à l'aide d'un tamis avec un maillage de 0,8 mm. Les mélanges finaux ont ensuite été préparés à l'aide d'un mélangeur (mélangeur Turbula T2F, Eskens, Alphen aan den Rijn, Pays-Bas) pendant 5 minutes à 23 tr/min. Les mélanges ont ensuite été stockés dans de nouveaux sacs en plastique.

Pour les derniers essais, du SSF a été ajouté aux mélanges binaires pour CD et aux granulés séchés et tamisés d'Avicel DG, Prosovl EASYtab SP, Prosovl ODT G2 et Prosovl SMCC 50. Le

SSF a été préalablement tamisé à la main sur un tamis à mailles de 0,8 mm avant d'être ajouté et mélangé à l'aide d'un mélangeur (mélangeur Turbula T2F, Eskens, Alphen aan den Rijn, Pays-Bas) pendant 3 minutes et 16 secondes à 23 tr/min.

2.2.1.3. Granulation humide à double vis

La granulation humide à double vis a été réalisée en utilisant un extrudeur/granulateur de diamètre central de 11 mm (extrudeur à double vis Thermo Scientific Pharma 11, Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Allemagne). Le granulateur à double vis (GDV) était équipé de vis (diamètre de vis (D): 11 mm; longueur de vis: $40 \frac{3}{4} D$) dans la configuration 1 D élément de convoyage (CE), 2 D hélice longue CE, 18 D CE, $2 \frac{3}{4} D$ éléments de pétrissage à un angle d'étalement de 30° , 13 D CE, 10 D CE et 2 D éléments de distribution du flux. Le mélange solide a été introduit dans la zone 1 de l'extrudeur à l'aide d'un doseur gravimétrique (K-tron MT12, EAPrion K-tron, Stuttgart, Allemagne). Le liquide de granulation (eau) a été introduit dans la zone 3 par une pompe péristaltique Ismatec (pompe péristaltique Reglo ICC, Ismatec, Wertheim, Allemagne). La localisation des zones 1 à 3 est indiquée dans la figure 2.

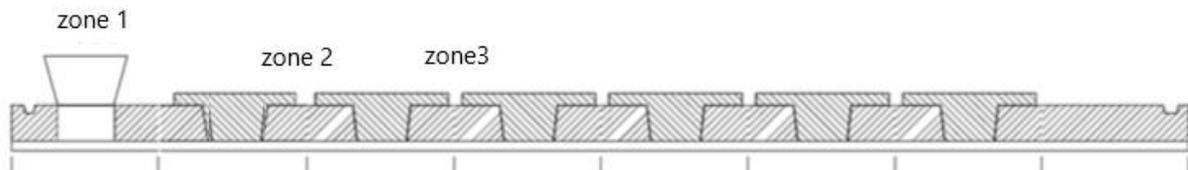


Figure 2 : Partie supérieure de l'extrudeur/granulateur et zones correspondantes

Pour chaque mélange binaire (EAP + 25% de diclofénac et MP + 25% de diclofénac), des essais avec une quantité croissante d'apport en eau ont été effectués pour déterminer la fenêtre de granulation. La fenêtre de granulation est définie par la quantité minimale d'eau nécessaire pour constater la formation de granulés et l'apport d'eau maximal avant la formation d'une pâte, défini par de plus gros agglomérats humides de poudre. L'apport optimal d'eau pour la formation de granulés adaptés a été déterminé par inspection visuelle.

Les mélanges ont été introduits à une vitesse d'alimentation de 500 g/h dans le GDV. La vitesse de rotation du GDV a été maintenue constante à 250 tr/min. La température du baril a été maintenue constante à 35°C . L'eau de refroidissement a été fournie à 7°C par un système de refroidissement général. Avant de commencer les expériences, l'extrudeur a été chauffé jusqu'à ce que la

température de toutes les zones du cylindre soit stabilisée à 35°C. Les vis de l'extrudeur ont ensuite été activées, suivies par le démarrage de l'alimentation gravimétrique. Dès la poudre sortie de l'extrémité de l'extrudeur, la pompe à eau a été activée. Les granulés humides produits ont été collectés et le rapport L/S appliqué a été vérifié en mesurant la teneur en humidité du produit. Celle-ci est définie comme la perte au séchage à l'aide d'un analyseur d'humidité halogène (HS153, Mettler Toledo, Greifensee, Suisse). Une fois les différents rapports L/S testés, un lot de granulés a été produit au rapport L/S produisant des granulés optimaux (évalués visuellement). La taille du lot produit variait de 50 à 100 g.

2.2.1.4.Séchage

Le séchage a été effectué en utilisant un sécheur à lit d'air fluidisé de laboratoire (Strea1, Aeromatic, Winterbach, Allemagne). La chambre de séchage a été préchauffée jusqu'à ce que la température de l'air de sortie atteigne 40°C (environ 5 minutes) avec une température d'entrée de 80° C à un débit de 10m³/h. Les granulés humides ont été chargés dans la chambre de séchage puis le processus de séchage a été activé. La température de l'air de sortie a été surveillée et le processus a été arrêté lorsque la température a atteint 42°C. Un contrôle de l'humidité des granulés effectué, si l'humidité restante était comprise dans la plage de $\pm 1\%$ de la valeur mesurée sur le mélange initial, alors le séchage a été arrêté. Dans le cas contraire, le séchage a été poursuivi pendant des périodes de 30 secondes supplémentaires jusqu'à ce que l'humidité restante ciblée soit atteinte. Le matériau a ensuite été déchargé sur un grand papier de pesée, pour éviter la perte d'une trop grande quantité de particules fines.

2.2.1.5.Compression

La compression pour la phase Placebo a été réalisée à l'aide d'un simulateur de compactage (Stylcam® 200R, Medelpharm, Beynost, France) pour établir des profils de compression. La forme du poinçon était ronde et plate avec un diamètre de 11,28 mm, ce qui équivaut à une surface de 1 cm². Les profils ont été établis en fonction de l'épaisseur du comprimé, en appliquant les forces nécessaires pour couvrir la plage d'épaisseur souhaitée de 3-4 mm avec un poids de comprimé cible de 400 mg. Pour chaque comprimé produit, la machine a été alimentée manuellement. Deux comprimés ont été produits par force de compression pour mesurer le poids, l'épaisseur et la dureté

(résistance à la rupture) juste après la compression et après 24 heures. Les comprimés ont été conservés dans des bouteilles en plastique hermétique pendant 24 heures.

La compression pour les mélanges binaires (EAP + 25% Diclofénac et MP + 25% Diclofénac) a été effectuée en utilisant une presse à comprimés excentrique (Korsch XP1, Korsch, Berlin, Allemagne). Des poinçons incurvés et ronds d'un diamètre de 10 mm, gravé « NVR » sur le poinçon supérieur et « 487 » sur le poinçon inférieur, ont été utilisés pour reproduire les conditions réelles de fabrication des comprimés. Le poids cible du comprimé était de 348 mg. Des profils de compression ont été établis dans la plage de 2 kN à 16 kN basé sur les forces généralement utilisées pendant la fabrication. La matrice a été remplie manuellement pour chaque comprimé. La force de compression a été lentement augmentée entre chaque étape, en déplaçant le poinçon supérieur de 0,25 mm ou 0,5 mm. Trois comprimés ont été produits par force de compression pour mesurer l'évolution du poids, de l'épaisseur et de la dureté sur 24 heures et évaluer le TD. Ces comprimés ont été conservés dans des bouteilles en plastique hermétique pendant 24 heures.

La compression des mélanges binaires avec 2% de SSF a été réalisée dans les mêmes conditions que la compression des mélanges binaires (mélanges pour CD et granulés).

2.2.2. Méthodes analytiques

2.2.2.1. Analyse de la poudre par rotation

Les propriétés d'écoulement de la poudre ont été évaluées à l'aide d'un analyseur de poudre par rotation (Revolution, Mercury scientific inc, Mount Pleasant, SC, USA). 125 cm³ de poudre ont été mesurés avec une tasse prévue à cet effet, et son poids correspondant a été mesuré. L'échantillon a été placé dans le tambour de mesure de 110 mm de diamètre et 35 mm de largeur. La vitesse de rotation du tambour a été réglée à 0,6 tr/min. Une caméra vidéo numérique connectée à un ordinateur et contrôlée par un logiciel de traitement d'image a capturé des images de l'échantillon lors de la rotation du tambour. Le test a été automatiquement arrêté lorsqu'un total de 128 avalanches de poudre a été détecté par la caméra. Dans un objectif de comparaison un indice a été créé en tenant compte de huit paramètres donnés par l'APR. L'indice est présenté dans l'Equation 1:

Equation 1 :

Indice APR= Facteur énergie + Facteur Temps + Facteur Angle + Facteur Surface

Avec:

Facteur énergie : $\frac{\text{énergie avalanche (en cch)} \times \text{écart type de l'énergie d'avalanche}}{100}$

Facteur temps : $\text{médiane temps d'avalanche(sec)} \times \text{écart type temps d'avalanche(sec)}$

Facteur angle : $\frac{\text{Angle d'avalanche (en }^\circ) \times \text{angle de repos (en }^\circ)}{100}$

Facteur surface : $\frac{\text{Surface fractale}}{\text{Linéarité de la surface}}$

2.2.2.2. Analyse de l'écart type du débit massique

La régularité du débit a été mesurée en examinant l'écart type du débit massique sur une période de temps prédéfinie. Une AETDM a été réalisée sur une paillasse à l'aide d'un doseur gravimétrique (K-tron Micro vis feeder MT16, Coperion, Stuttgart, Allemagne), monté à 25 cm au-dessus de la surface de l'établi à l'aide d'une petite table. La poudre sortant des vis d'alimentation a été collectée dans un récipient métallique placé sur une balance de haute précision (K-Sampler KSFS-24, Coperion, Stuttgart, Allemagne) couplé à une boîte de traitement de données qui était elle-même connectée à un ordinateur surveillant le processus par l'intermédiaire du logiciel K-sampler.

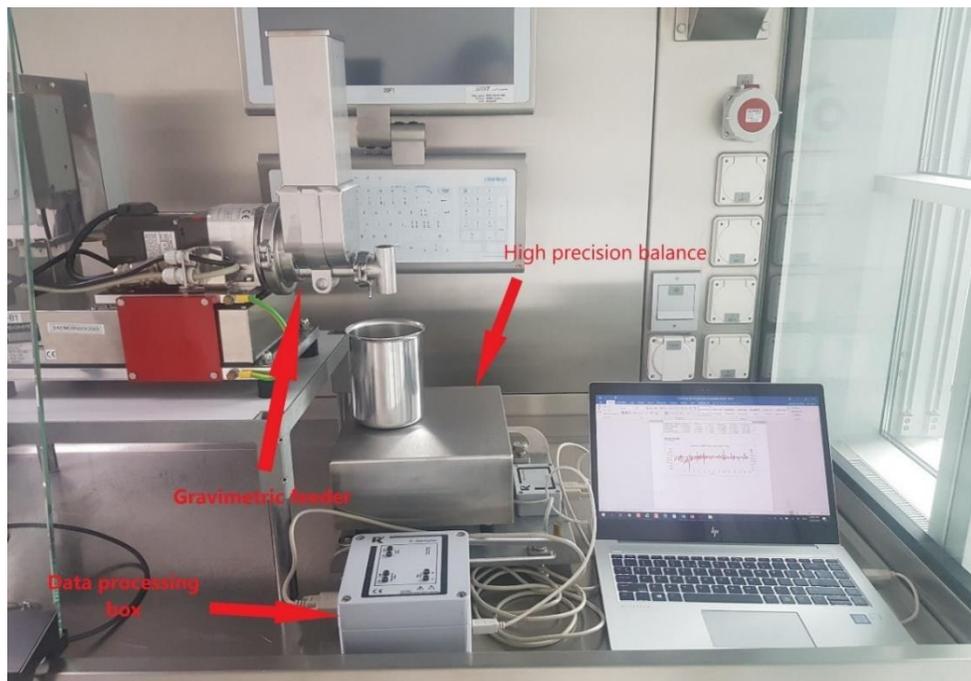


Figure 3 : Installation de l'analyse du débit massique (AETDM)

Après avoir chargé chaque mélange dans la trémie, le doseur gravimétrique a été calibré pour évaluer le débit d'alimentation maximum réalisable (spécifique à chaque mélange). Chaque mélange a ensuite été testé pendant 15 min, à 5%, 50% et 95% du débit d'alimentation maximum du mélange en question. Pour chaque test, les 10 premières secondes d'alimentation n'ont pas été prises en compte, avant de démarrer la collecte de données via le logiciel K-sampler. Un nettoyage à sec a été effectué entre les différents mélanges. Un indice prenant en compte les performances des différents mélanges (écart type pour 5 et 10 secondes de temps de base) a été créé pour classer les EAPs en fonction de la régularité de leur flux. Pour chacune des trois vitesses (5%, 50%, 95% de la vitesse déterminée pendant l'étalonnage) et des deux intervalles de temps choisis (5 et 10 secondes entre les mesures), les mélanges ont été classés en fonction de leur écart-type. Le mélange le plus performant (avec l'écart type le plus faible) a reçu une valeur de 1, le second une valeur de 2 et ainsi de suite. Cet indice a été calculé en additionnant les classements respectifs des EAPs pour les six classements (trois vitesses et deux intervalles de temps pour chaque vitesse). Cet indice varie de 6 pour l'EAP le plus performant à 42 pour le moins performant. Cet indice a été créé uniquement à des fins de hiérarchisation et n'évalue en aucun cas la coulabilité.

2.2.2.3. Distribution de la taille des particules des poudres pour CD et granulés

La DTP a été évaluée à l'aide d'un analyseur de particules (Camsizer XT, Retsch Technology, Haan, Allemagne), analysant des images dynamiques. Une cuillère à café pleine de poudre ou de granulés a été placée dans la partie supérieure de la gouttière. La poudre ou les granulés ont glissés le long de la gouttière par vibration pour tomber dans la machine. Le Camsizer était équipé d'un module X-Jet. La pression de dispersion dans l'air a été réglée à 30 kPa pour séparer les différentes particules sans casser les granulés. Pour l'analyse de données, les quantiles Q10, Q50 et Q90 ont été calculés.

2.2.2.4. Densité apparente et tassée

La densité apparente et la densité tassée ont été mesurées selon la Pharmacopée Européenne [45], en utilisant un volumétre (Sotax TD1, Sotax, Aesch, Suisse). Pour tous les mélanges et granulés, la masse volumique et la densité tassée ont été évaluées en utilisant 50 g de mélange. Pour les granulés, le mélange a été homogénéisé manuellement avec une cuillère avant d'effectuer le test. Pour la densité tassée, les échantillons ont été tassés 10, 250, 500 et 1250 fois. Les volumes

V10, V250, V500 et V1250 ont été enregistrés. Si la différence entre V500 et V1250 était supérieure à 2 ml, le test s'est poursuivi pour 1250 tassements supplémentaires. La densité tassée a été calculée sur la base de V1250 ou V2500 si le mélange a reçu 2500 tassements. Le HR a ensuite été calculée en divisant la densité tassée par la densité apparente (équation2)

$$\text{Equation 2: Hausner ratio} = \frac{\text{densité tassée}}{\text{densité apparente}}$$

Avec :

$$\text{densité tassée} = \frac{\text{masse de l'échantillon}}{\text{Volume après 1250 or 2500 tassements}}$$

$$\text{densité apparente} = \frac{\text{masse de l'échantillon}}{\text{volume avant tassement}}$$

Les résultats ont été interprétés selon les informations présentées dans le tableau 2:

Tableau 2 : Interprétation du ratio d'Hausner

Caractéristique de l'écoulement	Ratio d'Hausner
Excellent/écoulement très fluide	1.00-1.11
Bon/écoulement fluide	1.12-1.18
Correct	1.19-1.25
Passable	1.26-1.34
Pauvre/cohésive	1.35-1.45
Très pauvre/très cohésive	1.46-1.59
Très, très pauvre/ aucun écoulement	>1.60

2.2.2.5. Densité vraie / calcul de la porosité et compressibilité

La densité vraie de tous les mélanges (mélanges pour CD et granulés) a été déterminée en utilisant un pycnomètre à hélium (AccuPyc 1340 V2.0, Micromeritics, Norcross, USA). Les échantillons ont été conservés dans des sacs en plastique à température ambiante. Les mesures ont été effectuées

en triple (5 cycles de purge, chacun un taux d'équilibrage de 34,5 Pa/min, sur une taille d'échantillon d'environ 2,5 g).

La porosité (hors-matrice) a été calculée en utilisant l'épaisseur, le diamètre, la masse du comprimé ainsi que la densité vraie du mélange respectif (voir équation 3). L'épaisseur a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse (Traceable®, VWR, Radnor, USA) immédiatement après la production [49]. La fraction solide était la fraction restante après soustraction de la porosité (équation 4). La porosité a été utilisée pour déterminer la compressibilité des mélanges de poudre.

$$\text{Equation 3 : } Porosité = 1 - \frac{\text{densité du comprimé}}{\text{densité vraie}}$$

$$\text{Equation 4 : } Fraction\ solide = 1 - Porosit $$

2.2.2.6. Dureté et résistance à la traction

Les dimensions et la dureté (force à la rupture) des comprimés ont été mesur es immédiatement après la compression, en utilisant un testeur de dureté (Pharmatron Model 8M, Pharmatron, Thun, Suisse). La R T [MPa] a ensuite été calcul e en utilisant la force de rupture F [N], l'épaisseur mesur e t [mm] et le diamètre d [mm] du comprimé (voir équation 5) [50].

$$\text{Equation 5 : } R sistance\  \ la\ traction = \frac{2 \times F}{\pi \times d \times t}$$

2.2.2.7. Force d'éjection

Les forces nécessaires pour éjecter les comprimés de la matrice ont été mesur es par la presse à comprimé utilis e pendant le processus de compression (Stylcam® 200R, Medelpharm, Beynost, France ou, Korsch XP1, Korsch, Berlin, Allemagne). Ces mesures, donn es en N, ont été normalis es en tenant compte de la surface de contact du comprimé avec la paroi interne de la matrice. (Voir équation 6)

$$\text{Equation 6 : } Force\ d' jection\ normalis e = \frac{\text{force d'éjection en N}}{\text{Surface du comprimé en contact avec la matrice}}$$

2.2.2.8. Temps de désagrégation

Le TD a été mesuré sur les comprimés fabriqués à partir des mélanges binaires (mélanges pour CD et granulés). Il a été déterminé à l'aide d'un testeur de désagrégation (Pharmatron DisiTest 50, Pharmatron, Thun, Suisse). Le test a été effectué comme décrit dans la Ph. Eur. 2.9.1 pour l'appareil d'essai A. Le liquide d'immersion était de l'eau déminéralisée, qui a été tempérée à $37 \pm 0,5$ ° C. En raison de la quantité limitée de comprimés, le TD a été déterminé sur seulement un comprimé par force de compression pour les mélanges binaires avec et sans lubrifiant.

2.2.2.9. Friabilité

La friabilité des comprimés pour les lots fabriqués en production automatique a été mesurée à l'aide d'un testeur de friabilité (AE-1, Charles Ischi, Zuchwil, Suisse). La mesure pour chaque lot a été réalisée sur dix comprimés. La vitesse de rotation a été réglée à 25 tr/min et la friabilité a été mesurée après 100 et 500 rotations.

3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1.Phase placebo

3.1.1. Contexte et objectifs

Les fabricants d'EAPs affirment que le co-traitement permet aux mélanges d'excipients de combiner et de potentialiser toutes les propriétés des différents excipients inclus dans la formulation d'un EAP tout en réduisant leurs faiblesses. Le but de cette phase était d'évaluer les propriétés de base des EAPs sélectionnés et d'établir si le co-traitement augmente effectivement les propriétés de base des poudres des différents mélanges inclus dans l'expérience par rapport à leurs MPs respectifs. Les propriétés étudiées étaient:

- Distribution de la taille des particules
- Coulabilité
- Propriétés de compression (relations entre la RàT, pression de compression et porosité)

3.1.2. Distribution de la taille des particules

La DTP influe de manière générale sur l'aptitude des matériaux à pouvoir être utilisés dans un procédé car elle a un impact sur l'écoulement d'une poudre, ses propriétés de compression ainsi que sa sensibilité aux lubrifiants [51]. Ainsi, la DTP a été mesurée à la fois sur les EAPs et les MPs pour évaluer la similitude de la taille des particules entre les EAPs et les excipients choisis pour composer les MPs. Les résultats présentés dans le tableau 3 ont montré que l'Avicel HFE 102, le Prosolv EASYtab SP, Prosolv SMCC 50 et Prosolv SMCC 90 avaient une distribution granulométrique comparable à leurs MPs, alors que les autres EAPs présentaient des différences de taille de particules avec leurs MPs. Avicel DG, Prosolv ODT G2, SmartEX QD 50 montraient une taille de particule inférieure à leurs MPs. Le MP de Avicel DG a montré une taille de particules Q90 d'environ 200 μm , ce qui correspond à la taille des particules du Vivapur 102. Pour de future comparaison, une CMC avec une taille de particules inférieure (Vivapur 101) peut être sélectionné. En ce qui concerne les MPs de Prosolv ODT G2 et SmartEx QD 50, la mesure de la DTP a montré que les deux MPs avaient un QD90 situé dans la plage 260-300 μm , qui correspond à la taille des particules du mannitol sélectionné (Pearlitol® 200 SD Mannitol, Roquette, Francfort, Allemagne), pour une comparaison plus précise, un mannitol avec une granulométrie plus faible aurait pu être

sélectionné. Ces différences doivent être gardées à l'esprit lorsque les propriétés de traitement des EAPs seront davantage comparées à celles de leurs MPs. Si des différences majeures sont constatées entre un EAP et son MP, une différence de DTP pourrait en partie expliquer la divergence dans leur comportement lors du procédé.

Tableau 3 : Distribution de la taille des particules des placebos des EAPs et des MPs

<i>Excipient</i>	Q10 (µm)	Q50 (µm)	Q90 (µm)
<i>Avicel DG</i>	20.8	47.5	93.3
<i>Avicel DG MP</i>	20.9	92.6	199.6
<i>Avicel HFE</i>	29.2	103.9	209.2
<i>Avicel HFE MP</i>	34.5	106.6	206.5
<i>Prosolv EASYtab SP</i>	31.2	105.8	203.4
<i>Prosolv EASYtab SP MP</i>	36.7	105.9	204.4
<i>Prosolv ODT G2</i>	31.5	82.5	159.9
<i>Prosolv ODT G2 MP</i>	54.6	138.8	259.5
<i>Prosolv SMCC 50</i>	22.2	53.9	105.9
<i>Prosolv SMCC 50 MP</i>	25.1	55.8	106.2
<i>Prosolv SMCC 90</i>	33.6	109.2	209.6
<i>Prosolv SMCC 90 MP</i>	37.6	108.4	206.2
<i>SmartEx QD 50</i>	32.9	70.3	134.9
<i>SmartEx QD 50 MP</i>	106.3	171.2	298.9

3.1.3. Coulabilité

3.1.3.1. Densités et Ratio d'Hausner

Pour établir davantage la similitude entre les EAPs et leurs MPs, la densité apparente et tassée des EAPs et de leurs MPs ont été mesurées et les HRs des différents mélanges ont été calculés et comparés dans la figure 4.

Le HR, défini comme le rapport entre la densité tassée et la densité apparente, est un indicateur couramment utilisé pour décrire la coulabilité ainsi que le comportement de compression d'une poudre. Un HR inférieur à 1,25 indique un bon écoulement, tandis qu'un HR supérieur à 1,35 peut

indiquer une mauvaise coulabilité, l'intervalle entre les deux étant considéré comme «passable» [52]. Voir également la section 2.2.2.4. pour plus de détails.

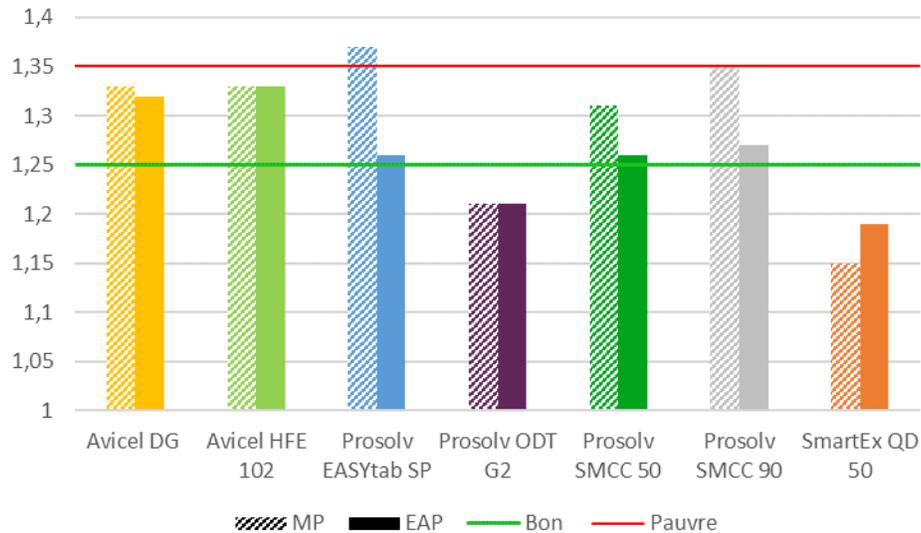


Figure 4 : HR des EAPs et de leurs MPs et limite pour un bon et mauvais écoulement

Les résultats ont montré que les EAPs Prosolv EASYtab SP, Prosolv SMCC 90 et Prosolv SMCC 50 avaient un HR inférieur à leur MP, indiquant une amélioration de la coulabilité tandis que le MP de SmartEx QD 50 avait un HR légèrement inférieur à celui de son EAP, ce qui indique une diminution de l'écoulement, mais sa coulabilité reste néanmoins bonne. Le ratio de Hausner a montré que le co-traitement a apporté une amélioration nette pour les EAPs Prosolv EASYtab SP, Prosolv SMCC 50 et Prosolv SMCC 90.

3.1.3.2. Analyse de la poudre par rotation

L'APR a été choisie comme une des méthodes privilégiées pour analyser l'écoulement de la poudre. L'étude des avalanches créées au sein d'un tambour par rotation permet l'étude de plusieurs paramètres pour mieux caractériser le flux de poudre. Parmi les différents paramètres du test d'avalanche fournis par l'APR, une attention particulière a été accordée au temps d'avalanche, à l'énergie d'avalanche, à l'angle d'avalanche et à la linéarité de la surface (régularité de la surface du lit de poudre). Chacun de ces paramètres a été comparé à l'aide d'un diagramme en boîte.

Un faible temps d'avalanche et une distribution étroite des temps d'avalanches sont une indication d'écoulement facile et régulier. Par conséquent, les temps d'avalanche (temps entre 2 avalanches, 128 avalanches au total) des différents mélanges ont été mesurés et les médianes des temps d'avalanche des mélanges ont été comparées dans le diagramme en boîte montré à la figure 5.

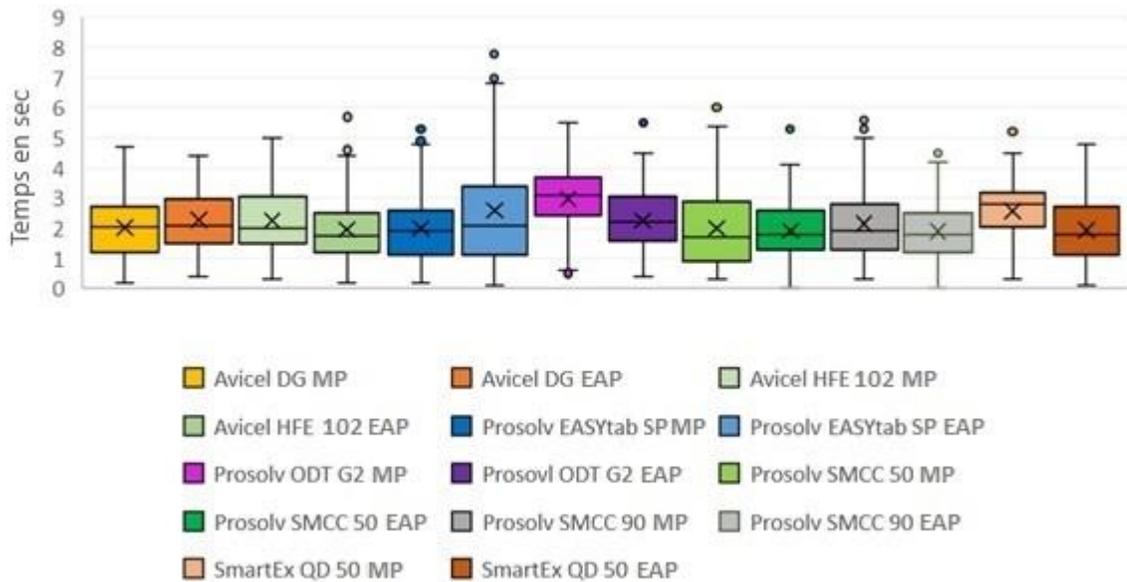


Figure 5 : Temps d'avalanche pour les mélanges placebo des EAPs et de leur MPs

Les résultats n'ont indiqué aucune différence significative dans le temps d'avalanche entre les EAPs et leurs MPs, cinq EAPs ayant un temps médian d'avalanche inférieur à leurs MPs et supérieur pour les deux autres. Ces résultats divergent des mesures de densité tassée, où le HR calculé a montré que le co-traitement a eu un impact positif sur trois EAPs, toutefois sans corrélation avec l'impact observé sur le temps d'avalanche de ces mêmes EAPs. Empiriquement, un temps d'avalanche avec une médiane ayant une valeur allant de 2,2 à 3,0 secondes est considéré comme «passable», une durée d'avalanche inférieure à cet intervalle étant considérée comme «bonne» et supérieure «mauvaise». Compte tenu de cette échelle d'évaluation, Avicel HFE 102, Prosolv SMCC 50, Prosolv SMCC 90 et leurs MPs ont montré de «bons» temps médians d'avalanche, indiquant une «bonne» coulabilité, tandis que le temps médian d'avalanche de Prosolv ODT G2 était considéré comme «mauvais», indiquant une «mauvaise» coulabilité, le reste des mélanges a montré un temps médian d'avalanche "passable". L'angle d'avalanche des EAPs a également été comparé à celui de leurs MPs par un diagramme en boîte illustré à la figure 6. L'angle d'avalanche d'un mélange est défini comme étant l'angle du lit de poudre avant le début d'une avalanche [42]. Un faible

angle d'avalanche indique une bonne coulabilité. Les résultats ont indiqué une différence significative entre l'angle d'avalanche de Prosolv ODT G2, SmartEX QD 50 et leurs MPs. Les autres EAPs n'ont montré aucune différence significative de l'angle d'avalanche avec leurs MPs. Empiriquement, un angle d'avalanche moyen (moyenne sur 128 avalanches) allant de 51° à 60° est considéré comme «passable», une moyenne inférieure étant considérée comme «bonne» et supérieure «mauvaise». Compte tenu de cette méthode de classification, Prosolv ODT G2 et son MP, ainsi que le MP de SmartEx QD 50 avaient un angle d'avalanche considéré comme «bon», Avicel DG et le MP d'Avicel HFE avaient un angle d'avalanche considéré comme «mauvais», l'angle de tous les autres mélanges étaient considérés comme «passables».

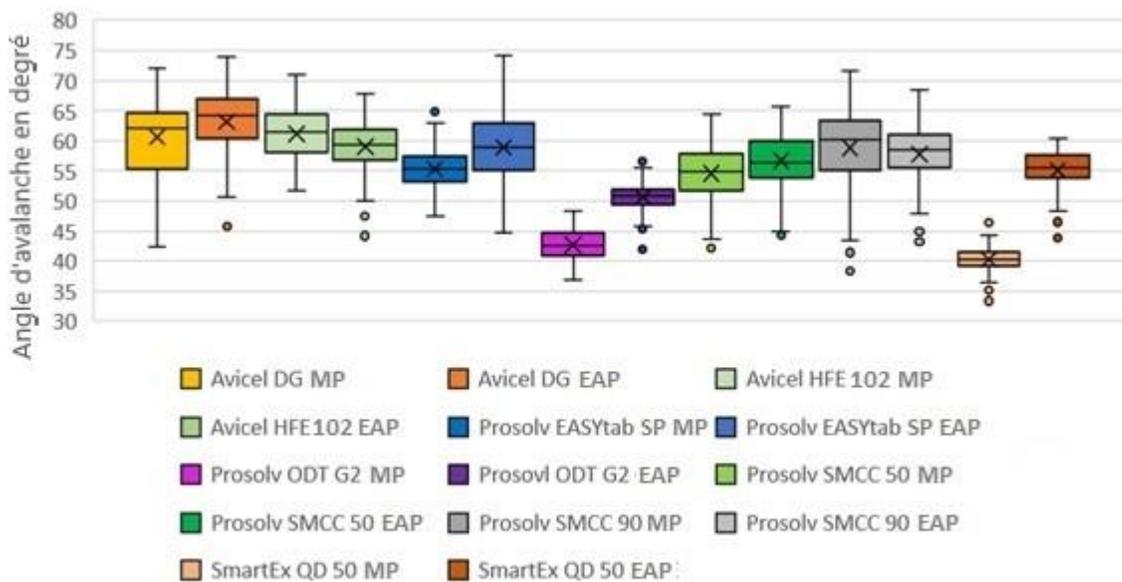


Figure 6 : Angle d'avalanche des mélanges placebo des EAPs et de leur MP

Les données relatives à l'énergie d'avalanche sont présentées dans la figure 7. Pour les calculs d'énergie d'avalanche, le logiciel calcule le changement entre la hauteur de début de l'avalanche et la hauteur de fin de l'avalanche, en tenant compte de la quantité de matière tombée (unité : $\text{cm}^3/\text{hauteur}$). Les résultats n'ont montré aucune différence significative dans l'énergie d'avalanche entre les EAPs et leurs MPs. Les résultats ont cependant montré une tendance, cinq MPs avaient une énergie d'avalanche moyenne inférieure à leurs EAPs, Prosolv EASYtab SP a montré la plus grande différence avec une énergie d'avalanche moyenne de 27,8 cch pour l'EAP et 18,09 pour le MP. Sur le plan empirique, une énergie d'avalanche moyenne inférieure à 40 cch est considérée

comme un signe de bonne coulabilité. Tous les mélanges testés ont montré une énergie d'avalanche moyenne inférieure à 40 cch, indiquant ainsi un bon écoulement.

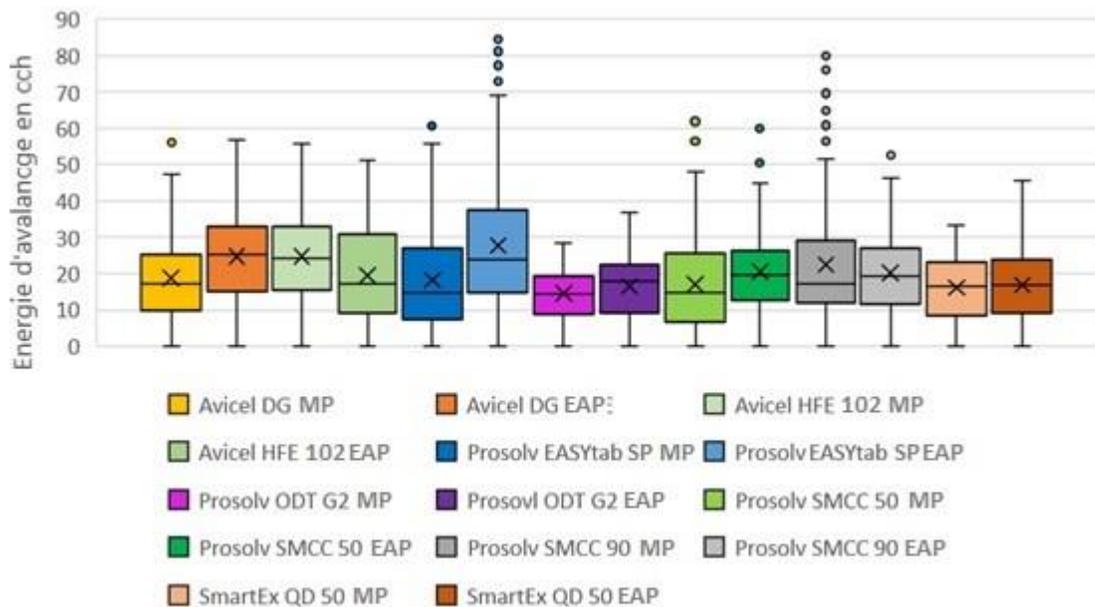


Figure 7 : Energie d'avalanche des mélanges placebo des EAPs et de leur MP

La linéarité de surface est la corrélation linéaire entre la surface du lit de poudre après une avalanche et sa coulabilité. Une surface lisse et régulière après une avalanche indique une bonne fluidité. Par conséquent, la linéarité de la surface a été prise en considération et la régularité de la surface de chaque EAP a été comparée à celle de son MP.

Les résultats présentés à la figure 8 ont montré que les MPs de Prosolv ODT G2 et de SmartEx QD 50 avait une linéarité de surface significativement plus élevée que leur EAP indiquant une meilleure coulabilité. Les résultats ont également montré que les MPs de Prosolv EASYtab SP et de Prosolv SMCC 50 avait une linéarité de surface plus élevée que leur EAP, mais la différence n'était pas aussi significative que pour les EAPs mentionnés précédemment. Le test a montré qu'Avicel DG et Avicel HFE 102 avaient une linéarité de surface similaire, tandis que pour Prosolv SMCC 90, sa linéarité de surface était plus élevée que celle de son MP, mais de manière non significative. La comparaison a montré que le co-traitement peut affecter de manière significative la linéarité de surface d'un mélange, pouvant indiquer un impact sur son comportement lors de l'écoulement et diminuer sa coulabilité.

Ces résultats divergent à nouveau de la conclusion du test de densité tassée où le co-traitement avait un impact différent sur les EAPs.

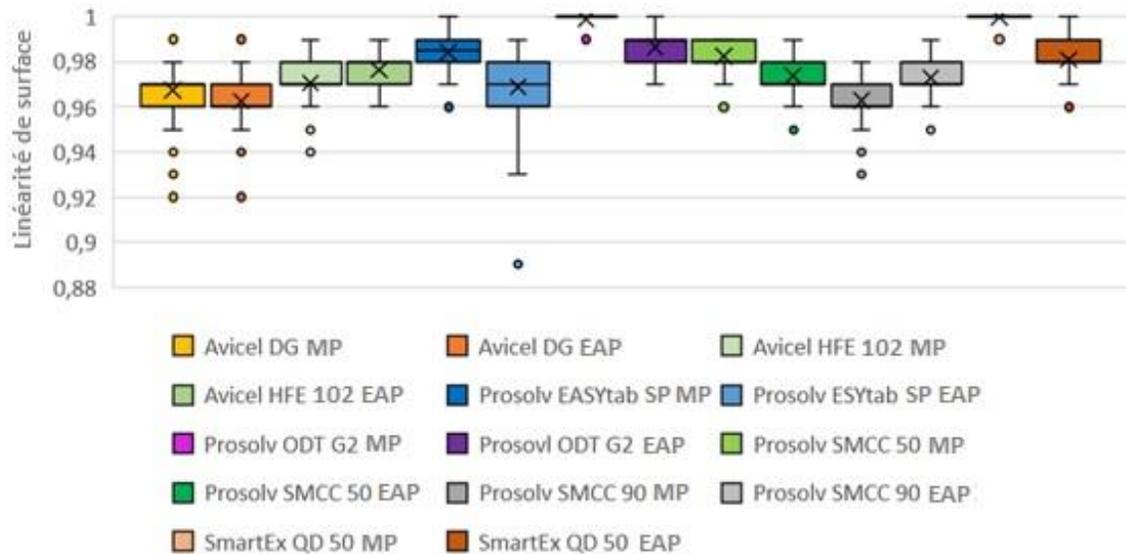


Figure 8 : Linéarité de surface des mélanges placebo des EAPs et de leur MP

En résumé, l'APR a montré que le co-traitement n'a pas d'impact significatif sur la plupart des paramètres testés, il peut cependant avoir un léger impact négatif (non critique) sur certaines caractéristiques de l'écoulement comme l'angle d'avalanche et la linéarité de surface. La conclusion tirée de ces résultats diffère de celle du test de densité tassée où le HR calculé montrait que le co-traitement avait un impact positif sur la fluidité de trois EAPs (Prosolv EASYtab SP, Prosovl SMCC50 et Prosovl SMCC90). Un autre test (AETDM) a été effectué plus tard dans l'étude pour déterminer si ces changements ont eu un impact significatif sur les étapes du processus de fabrication.

Dans l'intérêt de l'étude, et afin d'aider la comparaison, la coulabilité des EAPs a été classée selon un indice interne à Novartis, décrit dans la section 2.2.2.1 sur la base de huit paramètres d'avalanche différents donnés par l'APR. Après calcul de l'indice, les différents EAPs ont été classés comme présenté dans le tableau 4.

Selon l'indice, Prosovl ODT G2 était l'EAP avec le meilleur écoulement mesuré avec l'APR. Prosovl SMCC 50 et 90 ont un écoulement comparable et Avicel DG a montré la moins bonne coulabilité.

Tableau 4 : Classement des excipients selon l'indice calculé à partir des données de l'ARP

Classement	Excipients Associés par Procédé	Indice
1	Prosolv ODT G2	22
2	SmartEx QD 50	26
3	Prosolv SMCC 50	28
4	Prosolv SMCC 90	29
5	Avicel HFE 102	31
6	Prosolv EASYtab	34
7	Avicel DG	35

3.1.3.3. Analyse de l'écart type du débit massique

Parce que l'écoulement d'une poudre dépend fortement des caractéristiques d'une particule (ex : Taille, forme, texture de la surface), de ses propriétés intrinsèques (ex : densité) ainsi que de la conception et des équipements utilisés lors du procédé (conception de la trémie, angle de paroi), les propriétés d'écoulement ne peuvent pas être évaluées par une seule méthode [53]. Par conséquent, une AETDM, une méthode, plus proche des conditions réelles du procédé, a été utilisée pour évaluer davantage la fluidité des différents mélanges (voir la section 2.2.2.2 pour plus de détails sur la méthode). Pour certains des tests effectués, les conditions n'étaient pas optimales (ex : vibration du banc de travail, flux laminaire), ce qui a affecté la précision de la mesure et donc la précision des écarts-types calculés. Les écarts-types ont été calculés sur un temps de base de 10 secondes (c'est-à-dire sur la quantité de poudre distribuée pour 10 secondes de mesure). Les résultats ont montré que le co-traitement n'avait pas d'impact significatif sur la majorité des mélanges, les résultats montrant seulement que le MP de Prosolv EASYtab SP et Prosolv ODT G2 avaient une meilleure régularité d'écoulement que son EAP (les résultats sont présentés dans la figure 30 de l'annexe).

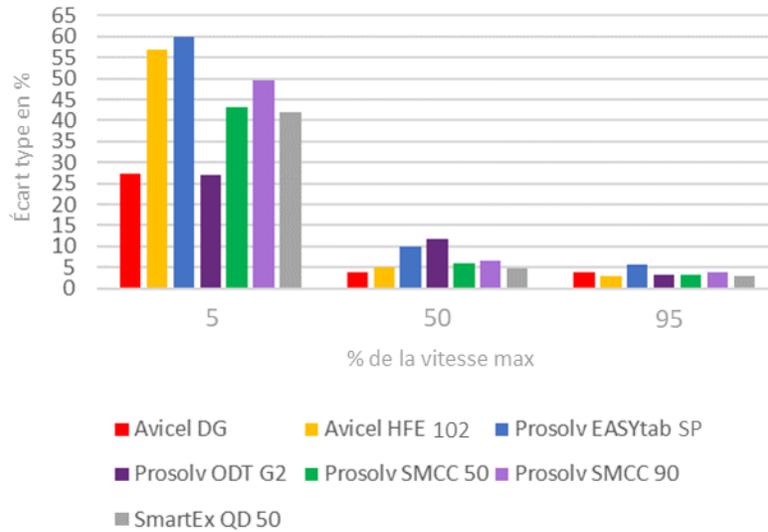


Figure 9 : Écart type de l'écoulement de poudre des EAPs calculé sur des intervalles de 10 secs

Ensuite, les écarts-types de tous les EAPs ont été comparés aux trois vitesses testées (5, 50, 95% de la vitesse maximale). Les résultats, présentés dans la figure 9, montrent qu'aucun EAP ne peut être utilisé (avec ce doseur) à la vitesse la plus basse (5% de la vitesse maximale), car l'écart type minimal atteint 27,14%, bien au-dessus des 5% fixés empiriquement permettant d'assurer un rapport L/S constant lors de la granulation ou maintenir une bonne uniformité de contenu entre EAP et SA. En ce qui concerne la vitesse intermédiaire, les résultats ont montré que seul Avicel DG avait un écart-type sous la limite de 5% (3,85%). Lorsque la vitesse a été augmentée à 95% de la vitesse maximale, l'écart-type pour la plupart des EAPs est tombé en dessous de 4%, à l'exception de Prosolv EASYtab SP dont l'écart-type est resté supérieur à 5% (5,57%). Les résultats ont montré que tous les EAPs à l'exception de Prosolv EASYtab SP pouvaient être utilisés à une vitesse élevée (95% de la vitesse maximale) tout en maintenant un contenu uniforme tout au long du lot. Cela indique que si un débit d'alimentation plus faible des EAPs était requis pour un procédé, un doseur plus adapté serait nécessaire (ex : avec un cylindre central de plus petit calibre). Afin de déterminer quel EAP a donné les meilleurs résultats pendant la AETDM, un indice, décrit à la section 2.2.2.2. a été calculé. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Classement des EAPs selon leur performance lors de la AETDM

Classement	Excipients Associés par Procédé	Indice
1	Avicel DG	11
2	Prosolv SMCC 50	13
3	Prosolv SMCC 90	18
4	Avicel HFE 102	22
5	SmartEx	29
6	Prosolv ODT G2	37
7	Prosolv EASYtab	38

3.1.3.4. Comparaison de l'APR et de la AETDM

Le comportement à l'écoulement est multidimensionnel et dépend des caractéristiques de la poudre mais aussi de l'équipement utilisé dans le procédé [44]. Les résultats obtenus à partir de l'analyse APR et de l'AETDM montrent un résultat divergent, certains EAPs montrant une bonne coulabilité pendant l'APR et une mauvaise lors de l'AETDM. Cependant, les résultats des tests ont semblé tous deux indiquer que ProsoLv EASYtab SP avait une coulabilité inférieure à celle des autres EAPs. Les deux tests semblent également montrer que le ProsoLv SMCC 50 et le ProsoLv SMCC 90 avaient une fluidité comparable. La ligne de production continue utilise un doseur à double vis similaire à celui utilisé pendant l'AETDM, par conséquent, les résultats de l'AETDM sont considérés comme donnant un aperçu plus précis que l'APR des conditions réelles du procédé.

3.1.4. Propriétés de compression des EAPs et de leurs MPs

Le comportement lors de la compression de chaque mélange a été étudié en établissant des profils de compression pour évaluer leur « tabletability » et leur compressibilité. Les détails de la méthodologie sont énumérés dans les sections 2.2.1.5, 2.2.2.5 et 2.2.2.6

3.1.4.1. Comparaison des EAPs et des MPs

La « tableability » et la compressibilité des EAPs ont été comparées à celles de leurs MPs dans la figure 10. La RàT d'un comprimé est un attribut de qualité important car le comprimé doit être suffisamment résistant pour ne pas s'abîmer ou se rompre sous les contraintes mécaniques subies au cours du procédé telles que l'enrobage, l'emballage, le transport, voire même la manipulation des patients. En général, une RàT supérieure à 1,7 MPa est suffisante pour que le comprimé puisse résister à la fabrication commerciale [54]. Novartis a fixé son standard à 2 MPa, les mélanges ont donc été comparés en regardant la force requise pour atteindre une RàT du comprimé de 2 MPa tout en surveillant, en parallèle, la porosité du comprimé après la compression. La porosité hors-de-la-matrice est une caractéristique importante car elle est liée aux profils de désagrégation des comprimés produits. Empiriquement, Novartis considère que la porosité idéale d'un comprimé est supérieure à 20% de son volume et une porosité médiocre inférieure à 10% ; une porosité de l'ordre de 10-20% est considérée comme acceptable. L'EAP SmartEx QD 50 n'a pas pu être comprimé car des problèmes de décalottage se sont produits empêchant la fabrication de comprimés utilisables. En conséquence, aucune donnée n'a pu être collectée concernant ses propriétés de compression. Les résultats montrent qu'Avicel DG, Avicel HFE 102, Prosolv ODT G2, ont eu besoin d'une pression de compression inférieure à celle de leurs MPs pour atteindre la RàT cible. Prosolv EASYtab SP, Prosolv SMCC 50 et Prosolv SMCC 90 ont eu besoin de la même pression pour atteindre 2 MPa de RàT. De plus, les résultats montrent qu'Avicel DG et Prosolv ODT G2 ont une compressibilité inférieure à leurs MPs, leur porosité étant inférieure à celle de leurs MPs à la même force de compression. Cependant, la différence de compressibilité n'est pas critique car la porosité restante des comprimés fabriqués à partir d'Avicel DG à 2 MPa de RàT est toujours supérieure à 20%, et toujours considérée comme idéale, alors que la porosité de Prosolv ODT G2 est d'environ 15 %, considérée comme acceptable mais pouvant avoir un impact sur la robustesse du procédé.

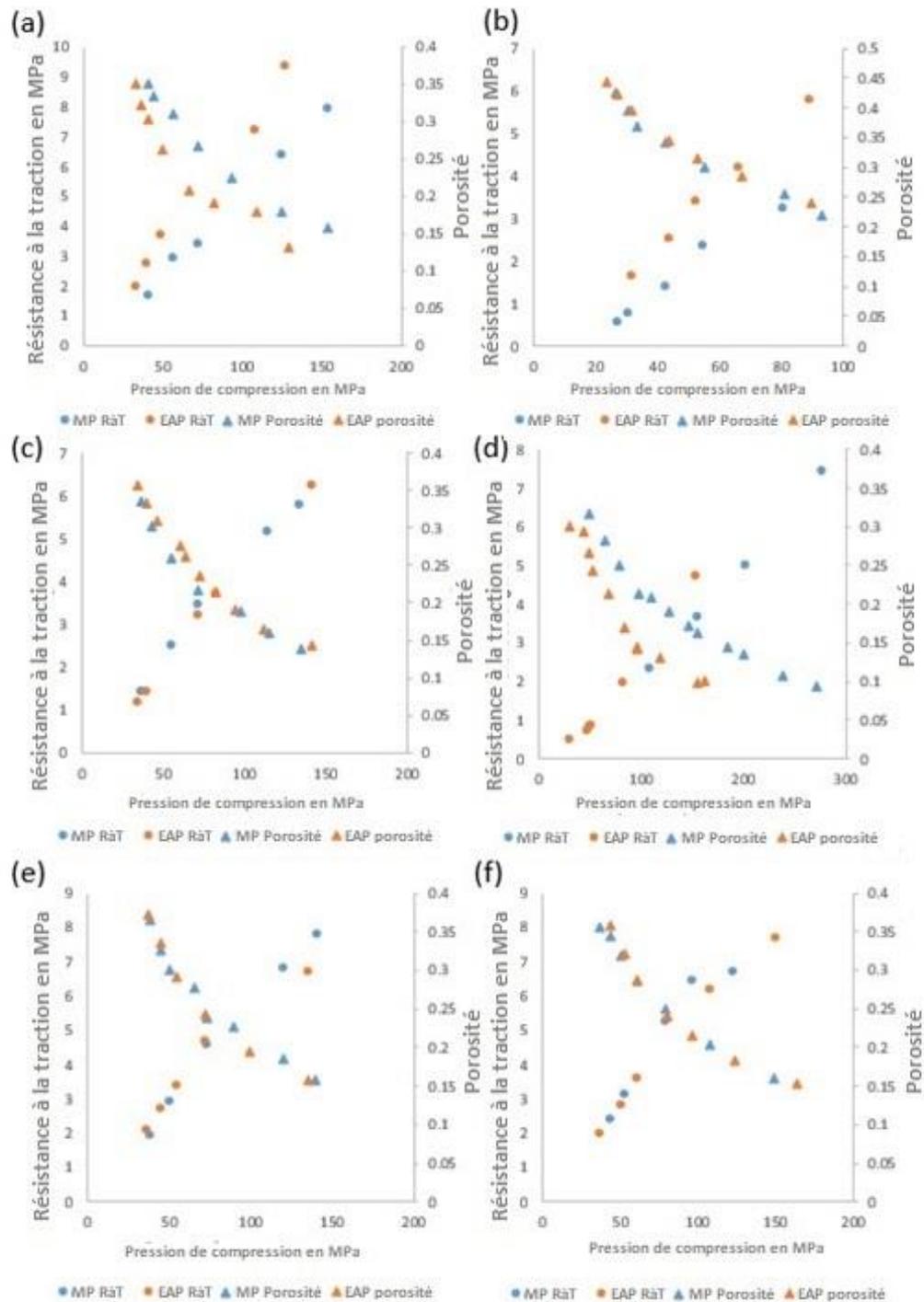


Figure 10 : Compressibilité et « tabletability » des mélanges placebo des EAPs et leurs MPs (a) Avicel DG (b) Avicel HFE 102 (c) Prosolv EASYtab SP (d) Prosolv ODT G2 (e) Prosolv SMCC 50 (f) Prosolv SMCC 90

Lorsque le mélange est comprimé, une partie de la surface externe du comprimé nouvellement produit est en contact avec la paroi interne de la matrice. L'éjection du comprimé par le poinçon inférieur provoque un frottement dont la force dépend de la surface de contact entre le comprimé et la paroi intérieure de la matrice ainsi que des caractéristiques physiques du mélange. Une force d'éjection excessive génère une contrainte mécanique qui peut provoquer des problèmes tels que le décalottage ou la rupture du comprimé ou également augmenter l'usure de l'équipement.

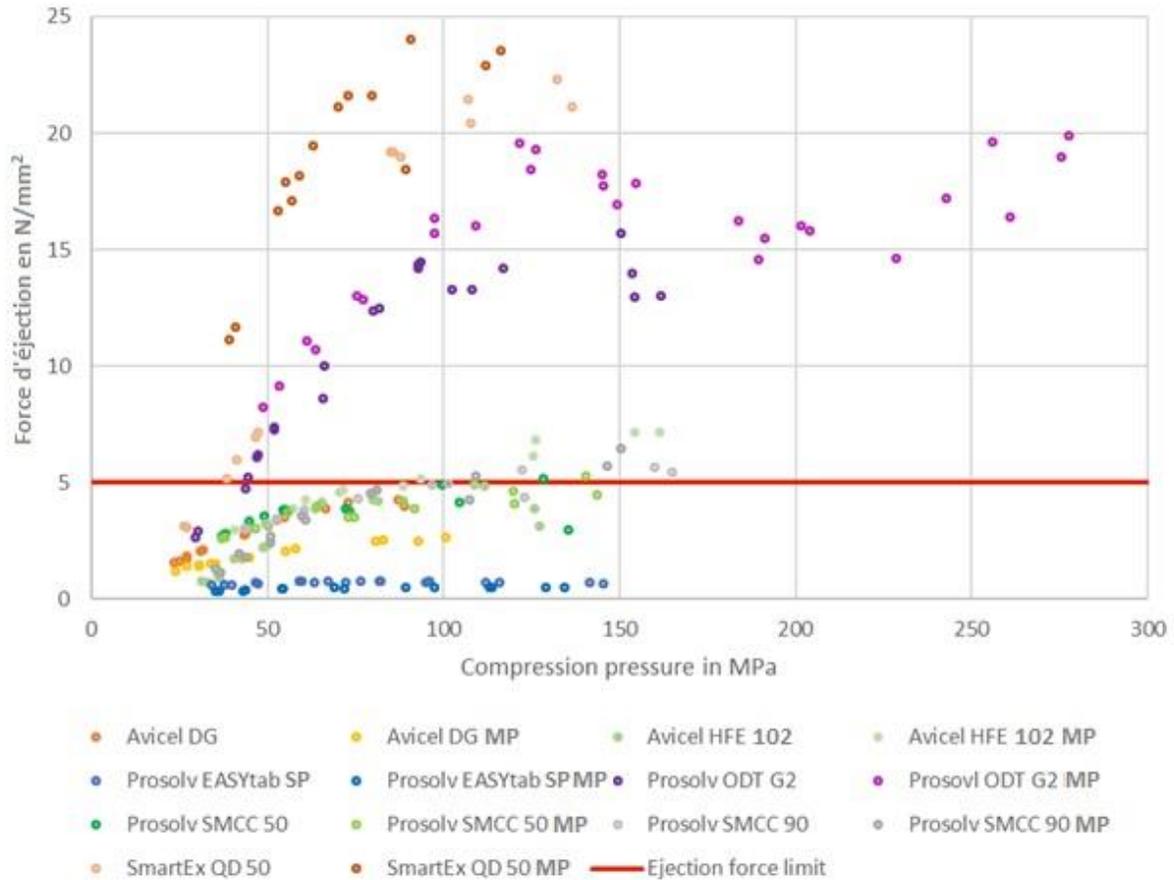


Figure 11 : Profil de la force d'éjection des mélanges placebo des EAPs et de leur MP

Une attention particulière a été portée à cette force d'éjection. Les forces d'éjection ont été mesurées et normalisées puis des profils d'éjection ont été établis en fonction des pressions de compression (détails donnés dans la section 2.2.2.7.). De la même manière que la « tableability », les profils d'éjection des comprimés des EAPs ont été comparés à ceux de leurs MPs. Les profils d'éjection établis sont présentés à la figure 11. Les résultats montrent que tous les EAPs avaient des profils d'éjection similaires à ceux de leur MPs. Les résultats montrent également que

l'utilisation des EAPs Prosolv ODT G2 et SmartEX QD 50 ainsi que leur MPs nécessiterait l'ajout de lubrifiant supplémentaire pour diminuer la force d'éjection nécessaire pour éjecter les comprimés produits.

3.1.4.2. Comparaison des EAPs

Pour déterminer l'EAP le plus approprié pour la ligne continue, les propriétés de compressions des EAPs inclus dans l'étude ont été comparées. Pour faciliter la comparaison, la « tableability » des EAPs est compilée dans la figure 12 leur compressibilité dans la figure 13. Les résultats ont montré trois tendances différentes. La première suivie par Avicel DG, Avicel HFE 102, Prosolv SMCC 50 et Prosolv SMMC 90, qui contiennent tous une majorité de CMC (75-98%), ont tous atteint les 2 MPa de RàT dans un intervalle de pression de compactage de 35- 40 MPa tout en gardant une porosité élevée, variant de 30 à 35%.

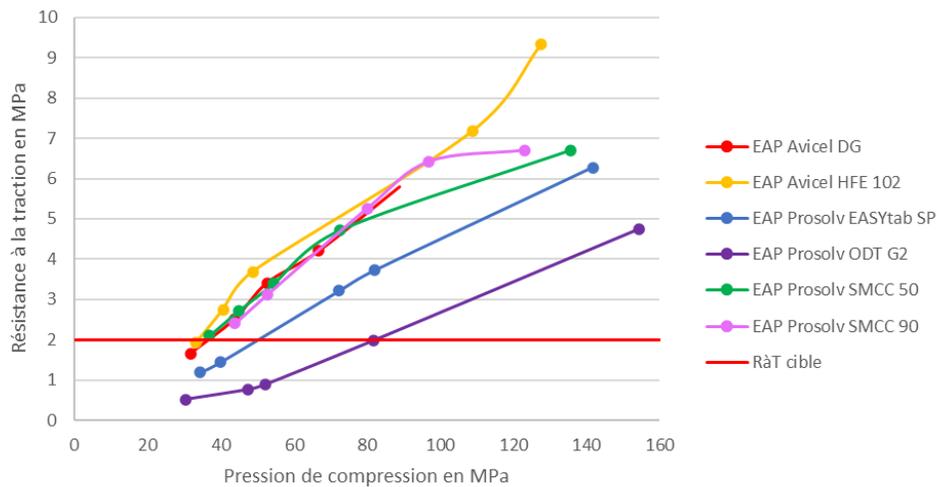


Figure 12 : « Tableability » des EAPs et valeur de résistance à la traction ciblée *données indisponibles pour SmartEx QD 50

Prosolv EASYtab SP a suivi une deuxième tendance, nécessitant une pression de compression légèrement plus élevée, évaluée à 50 MPa, pour atteindre la RàT ciblée tandis que sa porosité est restée assez élevée aux environs de 30%. Prosolv EASYtab SP contient une majorité de CMC (96%), la légère perte de compressibilité par rapport aux autres EAPs avec une majorité de CMC dans leur formulation (Prosolv SMCC 50 et Prosolv SMMC 90 avec 98%) peut avoir été due à sa teneur en lubrifiant, Prosolv EASYtab SP contenant 0,8% de SSF qui, généralement, peut réduire la dureté des comprimés produits [55].

La dernière tendance a été suivie par le Prosolv ODT G2 qui a atteint la RàT cible à environ 82 MPa de pression de compression avec une porosité de 17,3%. La majorité de la formulation de Prosolv ODT G2 contient du mannitol (65%), qui nécessite des pressions de compression plus élevées pour atteindre une RàT acceptable [56].

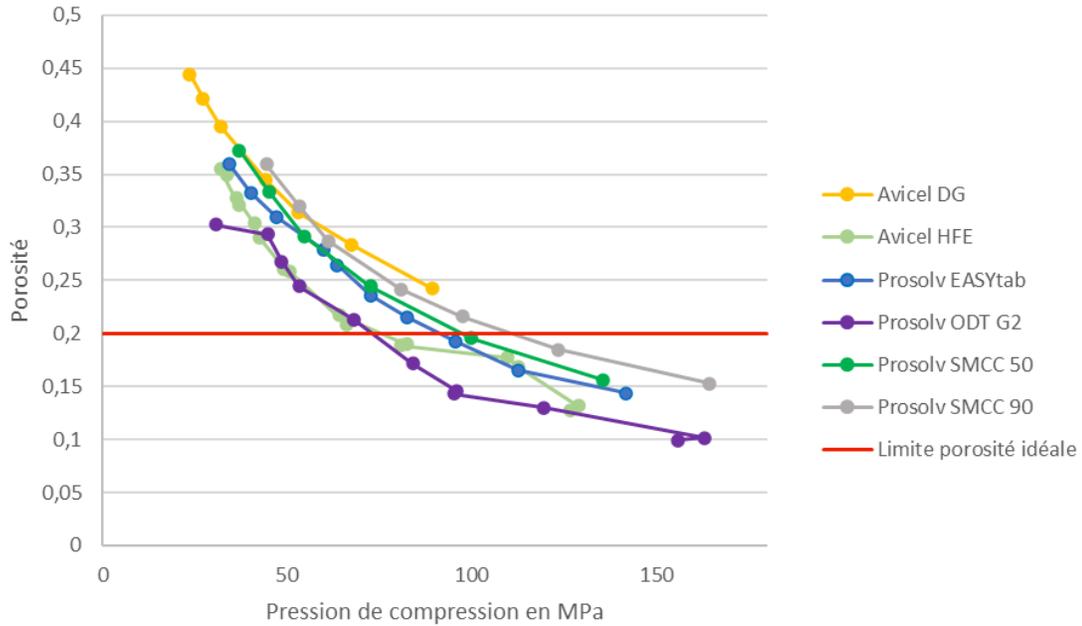


Figure 13 : Compressibilité des EAPs et porosité optimale *données indisponibles pour SmartEX QD 50

Les profils de compressibilité ont montré à 80 MPa de pression de compression (correspondant à 2 MPa de RàT) que le Prosolv ODT G2 avait une porosité restante inférieure à 20%, ce qui, bien que toujours acceptable, pourrait indiquer une désagrégation plus lente des comprimés avec un risque de dépassement des spécifications. Tous les autres excipients ont montré une porosité restante supérieure à 30% à 2 MPa de RàT.

En règle générale, Novartis considère qu'une force d'éjection inférieure à 5 N/mm² est acceptable. Les comprimés fabriqués à partir des mélanges composés avec une majorité de CMC ont montré des profils d'éjection restant inférieurs ou proches de la limite, tandis que les profils d'éjection des comprimés produits à partir de mélanges composés avec une majorité de mannitol augmentaient rapidement avec la force de compression et dépassaient déjà la limite fixée pour les forces de compression les plus faibles. L'étude des profils d'éjection des comprimés produits à partir des EAPs (figure 11) a montré que les EAPs Avicel DG, Avicel HFE 102, Prosolv EASYtab SP,

Prosolv SMCC 50 et Prosolv SMCC 90 ont permis la production de comprimés conformes à la pression de compression correspondant à la RàT cible, contrairement à Prosolv ODT G2 et SmartEx QD 50. Ces tendances montrent que le mannitol a eu un impact critique sur la force d'éjection des comprimés produits, Prosolv ODT G2 contenant 65% de mannitol et SmartEx jusqu'à 95% de mannitol dans sa formulation, ce qui signifie qu'au minimum un ajout de lubrifiant serait nécessaire si ces deux excipients devaient être utilisés dans un procédé.

3.1.5. Conclusion concernant la phase placebo

Les résultats obtenus au cours de la phase placebo n'ont montré aucune preuve confirmant l'affirmation des fabricants selon laquelle le co-traitement a généralement des effets positifs sur les propriétés de base des mélanges. En fait, le co-traitement peut légèrement altérer la coulabilité des poudres pour certains échantillons testés, mais améliorer légèrement les propriétés de compression pour d'autres. Cependant, ces améliorations ne sont pas suffisamment importantes pour avoir un réel impact sur le procédé. Néanmoins, les résultats ont montré que les EAPs avaient généralement de bonnes propriétés de compression, les EAPs Avicel DG, Avicel HFE 102, Prosolv SMCC 50 et Prosolv SMCC 90, montrant les meilleurs résultats. Dans la section suivante, 25% d'une SA (Diclofénac-Sodium) a été ajouté à quatre des sept EAPs pour étudier leur comportement en tant que mélanges binaires lors des procédés de granulation humide et de compression directe.

3.2. Phase Mélange binaire (25% de substance active)

Dans la phase placebo, les propriétés de base et les propriétés de compression de sept EAPs ont été mesurées et comparées à celles de leurs MPs respectifs. Parmi ces EAPs, quatre ont été sélectionnés pour être inclus dans la phase de mélange. Avicel DG a été choisi au dépend d'Avicel HFE 102 pour sa coulabilité légèrement supérieure, ainsi que la présence de phosphate de calcium dans sa formulation plutôt que de mannitol déjà inclus dans Prosolv ODT G2 et SmartEx QD 50. Prosolv EASYtab SP a été choisi principalement pour ses fonctionnalités (c'est-à-dire, contenant les excipients les plus fonctionnels de tous les EAPs testés) malgré une coulabilité inférieure aux autres EAPs inclus dans l'étude. Prosolv ODT G2 a été sélectionné pour sa performance lors de l'AETDM mais aussi car il contient du mannitol dans sa formulation, qui permet d'étendre la diversité des EAPs étudiés. Le Prosolv SMCC 50 et le Prosolv SMCC 90 ayant des propriétés très similaires, la sélection de l'EAP s'est faite sur la taille des particules. Le Prosolv SMCC 50 a donc

été sélectionné, ayant une granulométrie plus proche de celle du grade de Diclofénac utilisé dans l'étude. SmartEx QD 50 n'a pas été sélectionné en raison de son incapacité à être compressé sans ajout d'excipients supplémentaires.

3.2.1. Contexte et objectifs

Les EAPs ont le potentiel de simplifier le procédé d'une ligne de production continue de formes pharmaceutiques solides orales où tous les excipients d'une formulation doivent être introduits dans le procédé par des doseurs individuels. Le but de cette phase est d'évaluer l'impact d'une SA, ici le Diclofénac, sur l'EAP et de déterminer si les EAPs peuvent être utilisés dans des formulations binaires pour la production de comprimés conformes. Cela signifie que seulement deux doseurs seraient nécessaires pour alimenter la ligne. Cette phase de l'étude vise également à mettre en évidence les faiblesses de la formulation des EAPs et à déterminer si des excipients supplémentaires seraient nécessaires pour optimiser la formulation finale.

3.2.2. Caractérisation des mélanges

Les mêmes tests de caractérisation de mélange que la phase placebo ont été effectués sur les mélanges binaires des EAPs et de leurs MPs. Cela permet la comparaison des caractéristiques des mélanges avant et après l'ajout de 25% p/p de Diclofénac.

Tableau 6 : Paramètres d'avalanche mélanges binaires, résultats entre crochets : [avant l'addition de Diclofenac]

parameters EAP	Temps d'avalanche median (sec)	Angle d'avalanche (degree)	Energie d'avalanche (cch)	Linéarité de surface
Avicel DG	2.50 [2.51]	65.3 [63.2]	23.5 [24.8]	0.974 [0.974]
Avicel DG MP	2.30 [2.22]	61.7 [60.7]	19.8 [18.8]	0.977 [0.978]
Prosolv EASYtab	2.40 [2.82]	58.7 [58.9]	25.3 [27.8]	0.977 [0.974]
Prosolv EASYtab MP	1.90 [2.23]	54.8 [55.3]	17.0 [18.1]	0.987 [0.987]
Prosolv ODT G2	2.00 [2.48]	52.6 [50.6]	17.5 [16.6]	0.989 [0.985]
Prosolv ODT G2 MP	2.50 [3.34]	50.4 [42.7]	14.3 [14.5]	0.989 [0.997]
Prosolv SMCC 50	2.20 [2.01]	59.6 [56.7]	20.6 [20.7]	0.980 [0.981]
Prosolv SMCC 50 MP	1.70 [2.30]	54.4 [54.6]	15.0 [17.0]	0.986 [0.986]

Une ARP a été réalisée et les mêmes quatre paramètres d'avalanche ont été analysés. Les résultats présentés dans le tableau 6 ont montré que l'ajout de Diclofénac a considérablement réduit le temps médian d'avalanche de Prosolv EASYtab SP, de Prosolv ODT G2 ainsi que de leurs MPs et du MP de Prosolv SMCC 50, mais n'a montré aucun impact significatif sur le temps médian d'avalanche d'Avicel DG et de son MP ni sur Prosolv SMCC 50. Quant à l'angle d'avalanche, les résultats ont montré que le Diclofénac a eu un impact sur Prosolv SMCC 50 et le MP de Prosolv ODT G2, augmentant considérablement leur angle d'avalanche. Pour les autres mélanges, l'impact du Diclofénac n'a pas été significatif, mais tendait à augmenter légèrement l'angle d'avalanche, montrant une détérioration non critique de la coulabilité. En examinant ces différents paramètres, les résultats ont montré que le Diclofénac avait un impact sur la fluidité des différents mélanges, cependant, aucune différence critique n'a été montrée entre les EAPs et leur MP.

Une AETDM a également été réalisée sur les mélanges binaires. La régularité des flux des EAPs a de nouveau été comparée à celle de leurs MPs. Les résultats présentés dans la figure 14 ont montré une amélioration significative de la régularité de l'écoulement des mélanges binaires par rapport aux mélanges placebo, l'écart type de tous les mélanges (EAPs et MPs) ayant considérablement diminué pour une vitesse donnée. Tous les écarts-types des EAPs à une vitesse de 50% (de la vitesse maximale) sont descendus en dessous de 5%, l'écart-type le plus élevé pour cette vitesse étant de 3,43% (Prosolv SMCC 50), rendant tous les EAPs testés utilisables à vitesse intermédiaire. À mesure que la vitesse a augmenté, les écarts-types ont encore diminué, améliorant la robustesse du procédé. Les résultats ont montré que le Diclofenac utilisé a considérablement amélioré la régularité du débit et que les EAPs pouvaient être utilisés comme mélanges binaires avec une charge médicamenteuse de 25% de Diclofénac dans un procédé robuste.

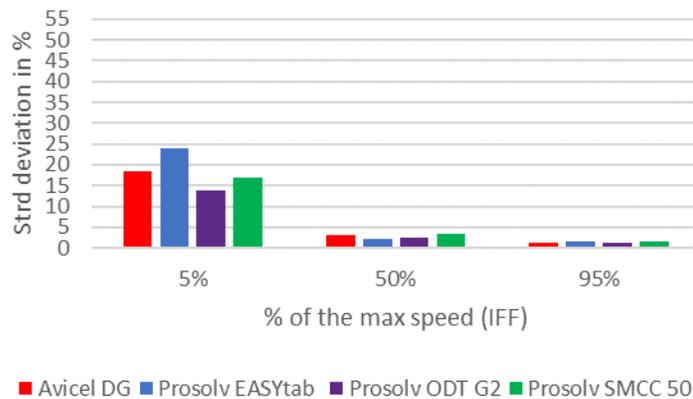


Figure 14 : Résultats de la AETDM des mélanges binaires des EAPs

Des mesures de densité tassée ont été effectuées sur les mélanges binaires. Les résultats, présentés dans le tableau 7, ont montré que les HRs de tous les EAPs étaient plus élevés que ceux de leurs MPs, indiquant de meilleures propriétés (coulabilité et aptitude à la compression selon ce test) pour les MPs après l'ajout de Diclofénac. Dans l'ensemble, cette différence était cependant de faible pertinence pratique car la différence la plus faible de HR était de 0,05 pour Avicel DG (EAP 1,36 et MP 1,31) et la plus grande était de 0,13 pour Prosolv ODT G2 (EAP 1,33 et MP 1,20). Le Diclofénac semble avoir eu un impact positif sur les HR des PMs mais un impact négatif sur les HR des EAPs, ce changement étant observé avec tous les EAPs. La DTP a également été mesurée, montrant un pic de particule avec une taille de 75 μm correspondant au Diclofénac. (Résultats en annexe figure 31).

Tableau 7 : Mesures de densité et ratio résultats entre crochets : [avant addition de Diclofénac]

EAP	Densité apparente (g/mL)	Densité tassée (g/mL)	Ratio d'Hausner	Indice de compressibilité
Avicel DG	0.42 [0.37]	0.58 [0.49]	1.36 [1.32]	26.27 [24.44]
MP Avicel DG	0.51 [0.45]	0.67 [0.6]	1.31 [1.33]	23.47 [25.00]
Prosolv EASYtab	0.43 [0.41]	0.58 [0.51]	1.33 [1.26]	25.00 [20.33]
MP Prosolv EASYtab	0.44 [0.34]	0.55 [0.46]	1.23 [1.37]	18.58 [26.85]
Prosolv ODT G2	0.60 [0.62]	0.79 [0.75]	1.33 [1.21]	25.00 [17.28]
MP Prosolv ODT G2	0.52 [0.45]	0.62 [0.54]	1.20 [1.21]	16.49 [17.12]
Prosolv SMCC 50	0.40 [0.35]	0.52 [0.45]	1.30 [1.26]	23.20 [20.57]
MP Prosolv SMCC 50	0.42 [0.35]	0.52 [0.46]	1.24 [1.31]	19.17 [23.94]

3.2.3. Compression directe

Tous les mélanges binaires ont été testés pour la CD. Contrairement à la phase placebo, des poinçons gravés et incurvés ont été utilisés (voir détail dans la section 2.2.1.5 pour les méthodes de compression), pour évaluer la robustesse de la formulation des EAPs dans des conditions de compression plus en adéquation avec la réalité industrielle. Au cours de la compression, des problèmes de décalottage et de collage se sont produits de manière répétée pour tous les EAPs malgré le polissage des poinçons à de multiples reprises. Cependant, assez de comprimés ont pu être produits pour établir les différents profils de compression. Puisqu'il a été observé que la partie supérieure

du comprimé s'est rompue tout en restant attachée au poinçon supérieur, le décalottage a pu être provoqué par un fort collage de la formulation. Prosolv ODT G2 et son MP n'ont pas pu être comprimés ; aucun comprimé n'a pu être produit malgré plusieurs tentatives de polissage des poinçons. La « tableability » des EAPs restants et de leurs MPs est présentée dans la figure 15. Dans l'ensemble, les résultats n'ont montré aucune réelle différence de « tableability » entre les EAPs et leurs MPs. Le Prosolv SMCC 50 a montré la plus grande différence de capacité de compression, son MP ayant eu besoin d'environ 20 MPa de plus de force de compression pour atteindre la RàT cible. En comparant les EAPs entre eux, le Prosolv SMCC 50 a eu besoin de la pression de compression la plus basse pour atteindre la RàT cible à environ 52 MPa, Prosolv EASYtab SP a nécessité la plus grande pression de compactage à environ 85 MPa, probablement en raison de la présence d'un lubrifiant dans sa formulation. Compte tenu de ces résultats, il a été observé que le diclofénac avait diminué la capacité de compression de tous les EAPs et de leurs MPs, chaque mélange nécessitant sensiblement plus de pression de compression pour atteindre une RàT de 2 MPa.

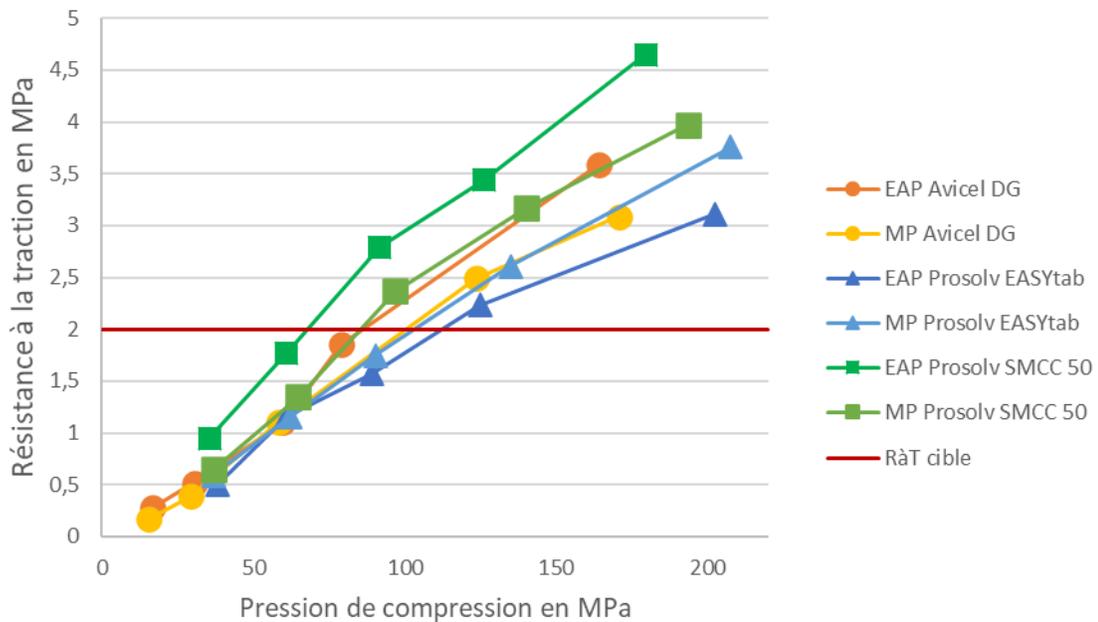


Figure 15 : « Tableability » des mélanges binaires pour CD des EAPs and des leurs MPs et RàT cible

De plus, la compressibilité de tous les EAPs a été comparée (voir les résultats présentés dans la figure 32 en annexe). Tous les EAPs ont montré des profils similaires. La porosité de tous les EAPs a atteint un plateau à environ 28% pour une pression de compression de 200 MPa, ce qui indique une bonne compressibilité, la porosité restant supérieure à 20% à la RàT ciblée.

Une attention particulière a de nouveau été accordée à la force nécessaire pour éjecter les comprimés de la matrice. Les profils d'éjection ont été déterminés et sont présentés dans la figure 16. Les résultats n'ont montré aucune différence entre les forces nécessaires pour éjecter de la matrice les comprimés produits avec les EAPs et ceux produits avec leurs MPs. Les résultats n'ont également montré aucune différence de profils d'éjection entre les comprimés des trois EAPs testés, tous les profils se stabilisant en dessous de 4 N/mm^2 de force d'éjection à partir de 50 MPa de pression de compactage indiquant des profils acceptables malgré les problèmes rencontrés lors de la compression (décalottage, collage).

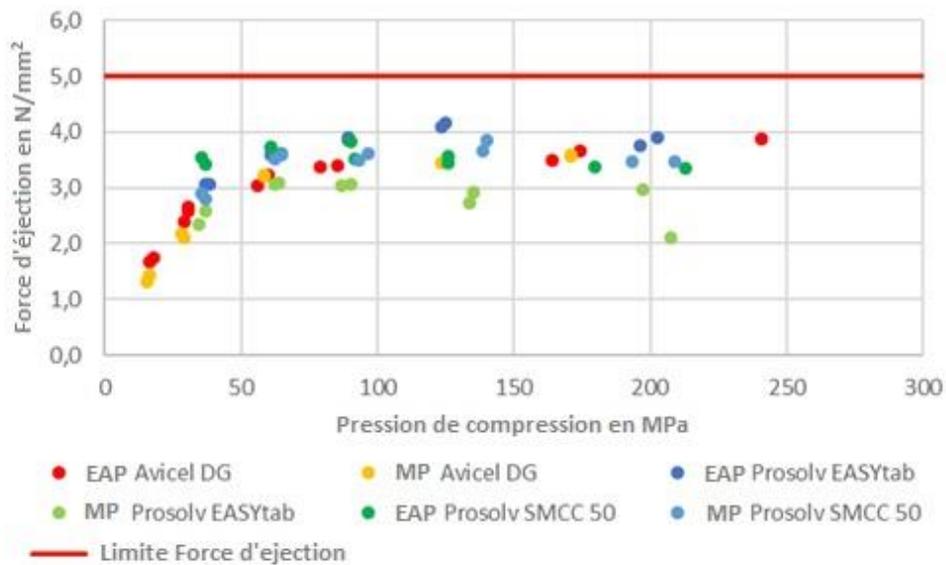


Figure 16 : Profils d'éjection des comprimés fabriqués à partir des mélanges binaires pour CD des EAPs et de leur MP

Le TD a été évalué, les profils de désagrégation sont présentés à la figure 17. Les résultats ont montré des similitudes entre les profils de Prosolv EASYtab SP et Prosolv SMCC 50 et de leurs MPs. Compte tenu du temps de désagrégation des comprimés non enrobés, les unités produites avec Avicel DG étaient conformes à une pression de compression de 85 MPa et sont sorties des spécifications à une pression de compression de 174 MPa, tandis que le comprimé produit avec le MP est resté dans les limites à une pression de compression de 126 MPa. Il convient de noter qu'un seul comprimé par pression de compression a été utilisé pour évaluer le profil de désagrégation et que les comprimés produits avec Avicel DG et son MP ont montré des signes de décalottage pendant le test de désagrégation, se gonflant et se séparant horizontalement au milieu en deux parties égales, indiquant potentiellement une tendance au décalottage dans des conditions de compression

plus critiques (ex : une vitesse de compression plus élevée). Ce phénomène a pu avoir un impact sur le TD des comprimés produits. Des données supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer toute différence entre le profil de désagrégation d'Avicel DG et de son MP.

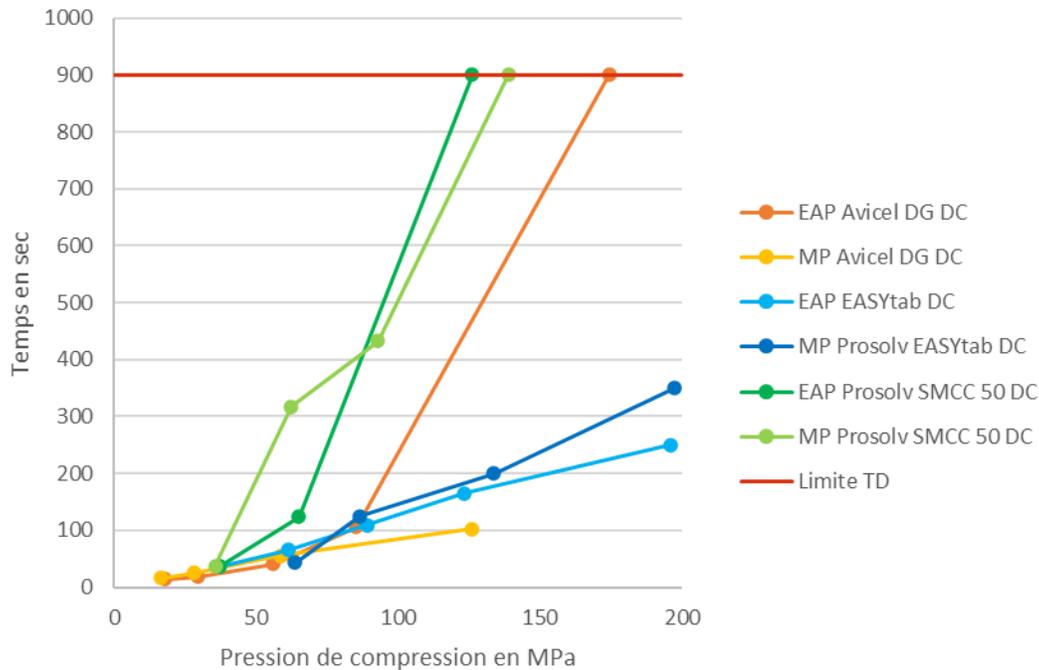


Figure 17 : Profils de désagrégation des mélanges binaires pour CD des EAPs et de leurs MPs
*données indisponibles pour Prosolv ODT G2

En comparant le profil de désagrégation des différents EAPs entre eux, les résultats ont montré que Prosolv EASYtab SP a le profil de désagrégation le plus robuste, avec une pente à augmentation lente et des comprimés ayant toujours un TD conforme à une pression de compactage de 200 MPa. Le TD d'Avicel DG et de Prosolv SMCC 50 augmente rapidement avec la pression de compactage indiquant une faible robustesse, les comprimés produits avec Prosolv SMCC 50 dépassant la limite de 900 secondes à une pression de compression de 126 MPa et pour Avicel DG à une pression de compression de 174 MPa.

La CD des mélanges binaires a montré que les EAPs ne peuvent pas être compressés sans l'ajout d'excipients supplémentaires en raison d'un problème de collage et de décalottage. Une optimisation de la formulation est donc nécessaire pour que ces EAPs puissent être utilisés sur la ligne de production continue. Une expérience similaire pour tester cette hypothèse a été réalisée plus tard dans l'étude pour établir si l'utilisation de ces EAPs est possible après l'ajout de 2% de lubrifiant. (SSF).

3.2.4. Granulation humide

Aucun des EAPs inclus dans l'étude n'a été conçu pour la granulation humide et aucune littérature sur des essais impliquant EAPs et granulation humide n'a été publiée à ce jour. Par conséquent, cet essai vise d'abord à établir s'il est possible de fabriquer des granulés à partir des EAPs, et ce malgré l'absence d'un liant dans certaines de leurs formulations. Dans un deuxième temps, il vise à déterminer la fenêtre de granulation des différents EAPs et à la comparer à celle de leurs MPs. La granulation humide à double vis a été effectuée telle que décrite dans les sections: 2.2.1.3, 2.2.1.4 et 2.2.2.1.5

Les résultats du test d'accroissement progressif de l'apport d'eau présentés sur la figure 18, ont montré que les EAPs et leurs MPs ont des fenêtres de granulation très similaires, ne présentant que des différences mineures. Prosolv ODT G2 a montré la différence la plus importante avec une fenêtre de granulation plus petite que son MP, nécessitant plus d'eau pour commencer à former des granulés et moins d'eau pour commencer à former une pâte.

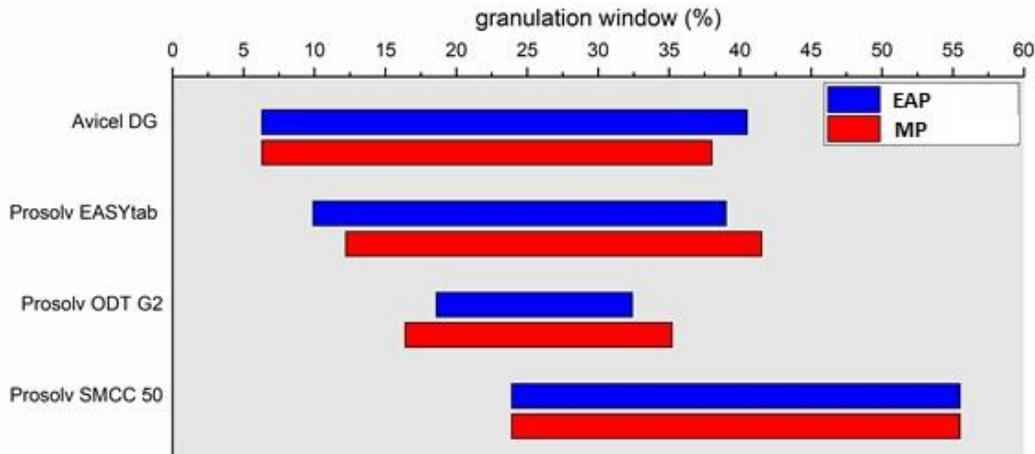


Figure 18 : Fenêtre de granulation des mélanges binaires d'EAPs et de leur MP

Pendant l'essai, l'apport d'eau idéal a été déterminé et les résultats, présentés dans le tableau 8, ont montré des différences mineures entre les EAPs et leurs MPs. Une publication récente a montré que la fenêtre de granulation peut être évaluée avec une AETDM [57]. Cette méthode peut être utilisée pour une analyse plus détaillée, cependant, dans le but de cette étude, l'évaluation visuelle a été jugée appropriée. Étant donné que la qualité des granulés produits a été évaluée visuellement

et que les différences observées dans l'apport d'eau idéal étaient faibles, il a été difficile de comparer et de tirer des conclusions.

Tableau 8 : Apport idéal d'eau pour la production de granulés de qualité optimale

Produits	EAP	MP
Avicel DG	38%	35.2%
Prosolv EASYtab	33.3%	36.1%
Prosolv ODT G2	30.9%	27.8%
Prosolv SMCC 50	43.8%	43.8%

Une fois que les granulés ont été produits, ils ont été séchés et tamisés. Des granulés humides, des granulés secs non tamisés et des granulés secs et tamisés ont été échantillonnés et leur DTP a été déterminée pour évaluer leur évolution tout au long du procédé. Les résultats présentés dans le tableau 9 ont montré une diminution globale de la taille des particules les plus petites après le processus de séchage provoquée par l'apparition de poussière en raison de l'évaporation de l'agent liant (eau). Aucune différence apparente entre les granulés séchés et tamisés fabriqués à partir d'EAP et de MP n'a été observée. La DTP d'Avicel DG et Prosolv SMCC 50 correspondait à celle de leurs MPs, Prosolv EASYtab SP a montré des Q10 et Q90 similaires mais un Q50 légèrement plus élevé (EAP: 550 μ m MP: 410 μ m) et Prosolv ODT G2 avait globalement des particules plus grosses que son MP. Dans l'ensemble, les granulés séchés avaient une granulométrie plus petite que les granulés humides en raison de l'évaporation de la solution de liaison et des frottements provoqués par le séchage.

Tableau 9 : DTP des granulés à différentes étapes du procédé

Granulés	Humide			Secs non tamisés			Secs tamisés		
	Q10	Q50	Q90	Q10	Q50	Q90	Q10	Q50	Q90
Distribution en μm									
Avicel DG	158	561	1064	159	505	922	104	390	870
Avicel DG MP	118	391	883	60	329	994	97	378	888
Prosolv EASYtab	138	420	944	21	424	964	110	550	1026
Prosolv EASYtab MP	138	605	1239	96	464	1071	82	410	1040
Prosolv ODT G2	174	743	1198	106	590	1022	132	541	1064
Prosolv ODT G2 MP	66	337	944	3.7	337	885	52	349	901
Prosolv SMCC 50	185	527	1003	143	473	889	165	457	880
Prosolv SMCC 50 MP	177	427	837	139	456	910	122	432	925

La densité tassée des granulés séchés et tamisés a été mesurée pour évaluer l'impact de la granulation sur les propriétés des mélanges. Les résultats (voir le tableau 10 en annexe) ont montré que la granulation humide avait un impact positif sur tous les EAPs, réduisant leur HR et leurs densités tandis que l'impact est différent sur les MPs. Les résultats ont montré que le processus a eu un impact positif sur le MP d'Avicel DG, réduisant son HR de 1,31 considéré comme «passable» (voir tableau section 2.2.2.4.) à 1,21 toujours considéré comme «passable», tandis que le processus a eu un impact négatif sur le MP de Prosoolv ODT G2 augmentant son HR de 1,20 considéré comme «correct» à 1,27 considéré comme «passable». Le procédé n'a eu aucun impact réel sur le MP de Prosoolv EASYtab SP et de Prosoolv SMCC 50. Dans l'ensemble, les résultats ont montré que la granulation humide améliorait les propriétés d'écoulement de tous les EAPs tandis que l'impact du procédé sur les propriétés des MPs varie. De plus, aucune différence n'a été observée dans les propriétés de base de la poudre entre les EAPs et leurs MPs après granulation.

Les granulés ont été compressés pour établir des profils de compression dans des conditions de fabrication proches de la réalité industrielle (poinçons ronds, incurvés et gravés NVR-487 de 10 mm). Pendant l'essai, des problèmes de collage et de décalottage se sont produits de manière répétée pour tous les mélanges malgré un polissage des poinçons à plusieurs reprises.

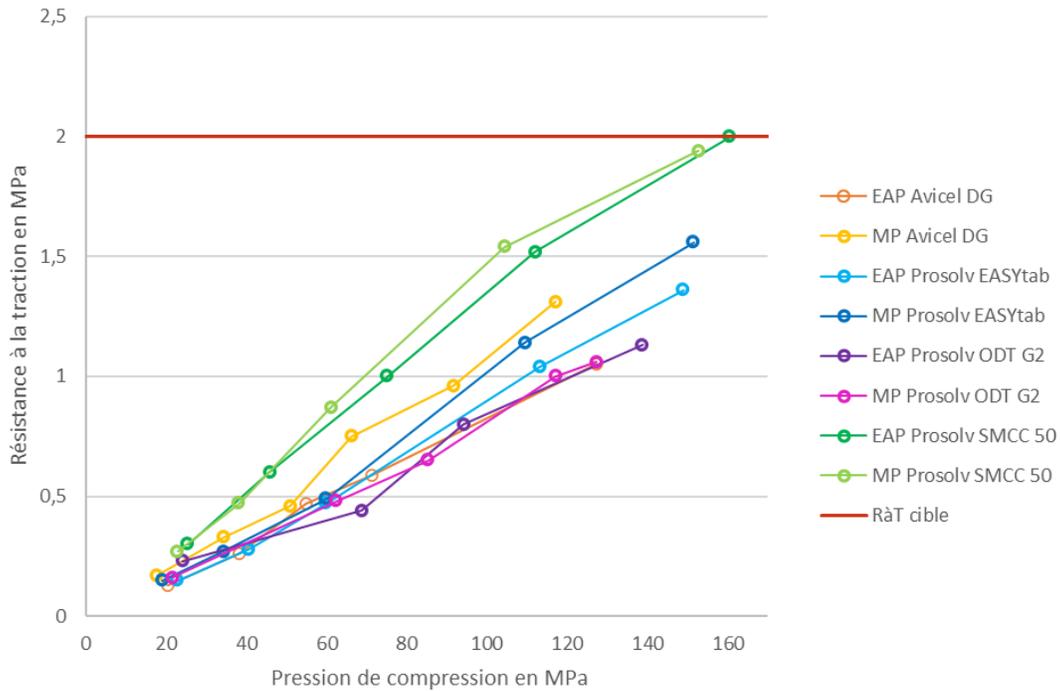


Figure 19 : Profil de la « tabletability » des granulés des EAPs et des MPs et RàT cible

Grâce à de nombreuses tentatives, des comprimés ont pu être produits et des profils de compression ont été établis et sont présentés à la figure 19. Les résultats ont montré que les profils de compression de Prosolv EASYtab SP, Prosolv ODT G2 et Prosolv SMCC 50 sont similaires à ceux de leurs MPs. Tandis qu'Avicel DG a eu besoin de plus de pression de compactage pour produire des comprimés de la même dureté que son MP.

En comparant les EAPs entre eux, les résultats ont montré la même tendance que la CD: Prosolv SMCC 50, a permis la production des comprimés les plus durs pour une pression de compactage donnée. Prosolv ODT G2 tel qu'observé dans la phase placebo a eu besoin d'une pression de compactage plus élevée pour atteindre la même RàT que les autres EAPs, ce qui est caractéristique du mannitol. Les résultats ont également montré que la RàT cible n'a été atteint qu'avec Prosolv SMCC 50 à une pression de compression d'environ 160 MPa. En résumé, la granulation humide a diminué la capacité de compression des différents mélanges, EAPs et MPs.

Les profils de compressibilité (présentés dans la figure 33 de l'annexe) ont été établis. Les résultats ont montré que pour tous les EAPs à toutes les forces testées, la porosité des comprimés est restée supérieure à 30%, ce qui peut indiquer un bon comportement de désagrégation.

Des profils d'éjection ont également été établis et sont présentés à la figure 20, où aucune différence entre les EAPs et les MPs n'a été observée. Les résultats ont montré que les comprimés fabriqués à partir de Prosolv ODT G2 et de son MP ont eu besoin d'une quantité conséquente de force pour être éjectés de la matrice après compression, ce qui peut être expliqué par la présence de mannitol dans la formulation. Tous les autres échantillons ont atteint un plateau en dessous de 4 N/mm² de force d'éjection à partir de 40 MPa de pression de compression, ce qui indique des profils acceptables malgré les problèmes rencontrés lors de la compression (décalottage, collage).

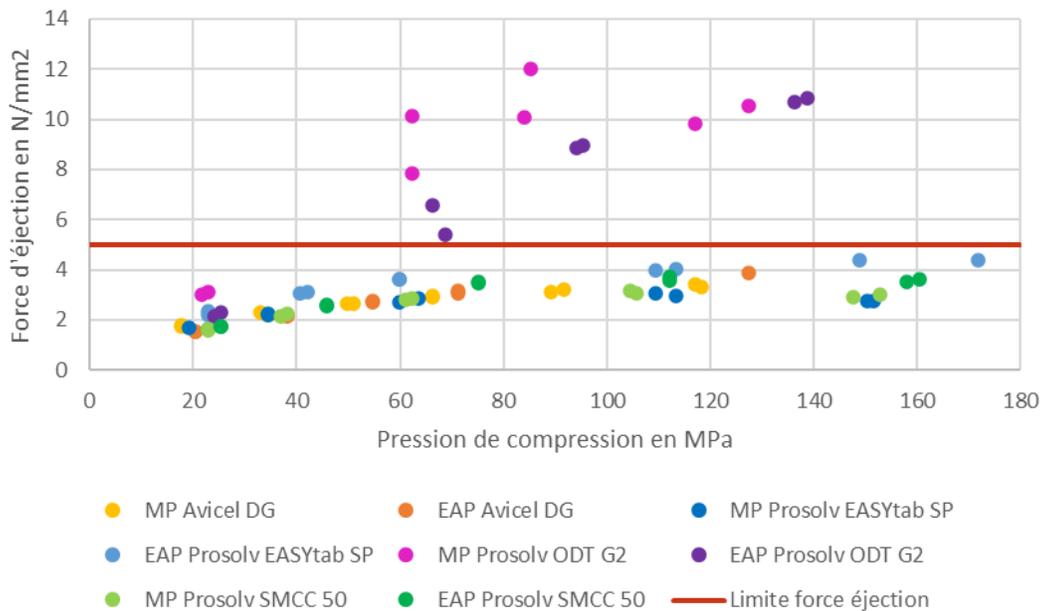


Figure 20 : Profil d'éjection des comprimés fabriqués avec les granulés des EAPs et des MPs

Le TD des comprimés fabriqués avec les granulés a également été évalué, les profils sont présentés à la figure 21. Aucune donnée n'a pu être collectée pour le MP de Prosolv ODT G2, car pas suffisamment de comprimés ont pu être produits. Les résultats n'ont montré aucune différence de TD entre les comprimés fabriqués avec Avicel DG et Prosolv SMCC 50 et les comprimés fabriqués avec leurs MPs respectifs. Les comprimés produits avec Prosolv EASYtab SP, ont eu besoin de plus de temps pour se désintégrer que les comprimés fabriqués avec le MP. La plupart des EAPs et des MPs ont montré des profils de désagrégation similaires et robustes, le TD de leurs comprimés augmentant lentement avec la pression de compactage. Seuls les comprimés fabriqués avec

Prosolv ODT G2 ont eu besoin de beaucoup plus de temps pour se désintégrer à la même pression de compactage, et le TD a augmenté plus rapidement avec la pression car la limite de 900 secondes a été atteinte à 150 MPa de pression de compression.

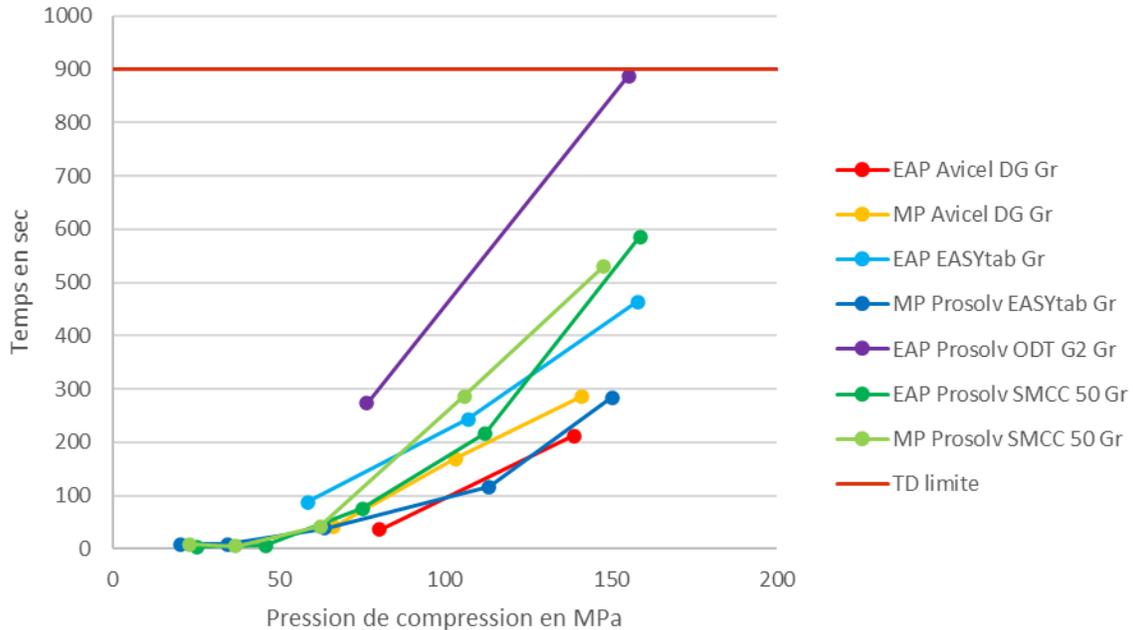


Figure 21 : Profil de désagrégation des comprimés fabriqués à partir des granulés de EAPs et de leurs MPs
*donnée indisponible pour le MP de Prosolv ODT G2

En comparant les granulés avec les mélanges pour CD, il a été observé que les comprimés produits avec les granulés avaient besoin de forces beaucoup plus importantes pour atteindre la RàT cible de 2 MPa. Le Prosolv SMCC 50 granulé était le seul EAP à atteindre la RàT cible à 160 MPa de pression de compression, contre 70 MPa pour le mélange non granulé. Ainsi, alors que la granulation humide améliore les propriétés de base des poudres des EAPs (HR), elle réduit considérablement la capacité de compression des différents mélanges. À l'avenir, des études pourraient évaluer si les granulés fabriqués à partir d'autres EAPs peuvent atteindre la RàT ciblée à une pression de compression et un TD appropriés.

Le principal résultat de la phase de mélange binaire est le fait que les EAPs n'ont pas pu être utilisés comme mélange binaire sans l'ajout d'excipients supplémentaires pour éviter les problèmes rencontrés lors de la compression (décalottage, collage). Plus tard dans l'étude, les profils de compression des mélanges pour CD et des granulés ont été comparés après addition de 2% de SSF aux mélanges.

3.3. Optimisation de la formulation des EAPs

Les essais antérieurs effectués ont montré que l'utilisation des EAPs en tant que mélanges binaires est sujette à des problèmes de fabrication tels que le collage et le décalottage. Dans cette expérience, 2% de SSF ont été ajoutés aux mélanges binaires des granulés et des mélanges pour CD. Après mélange, les poudres ont été compressées dans les mêmes conditions que l'expérience précédente (Korsch XP1 avec des poinçons incurvés ronds de 10 mm marqués NVR-478 à une vitesse de compression de 20 RMP). Cette expérience visait à établir si l'ajout de SSF aux mélanges binaires pour CD et aux granulés était suffisant pour résoudre les problèmes préalablement rencontrés durant la compression et fabriquer des comprimés conformes.

Les essais ont été effectués et aucun problème n'est survenu, les mélanges pour CD et les granulés ont été comprimés sans aucun problème de collage ou de décalottage. Les résultats concernant les mélanges pour CD n'ont montré aucune différence majeure entre les profils de compression des EAPs et de leurs MPs.

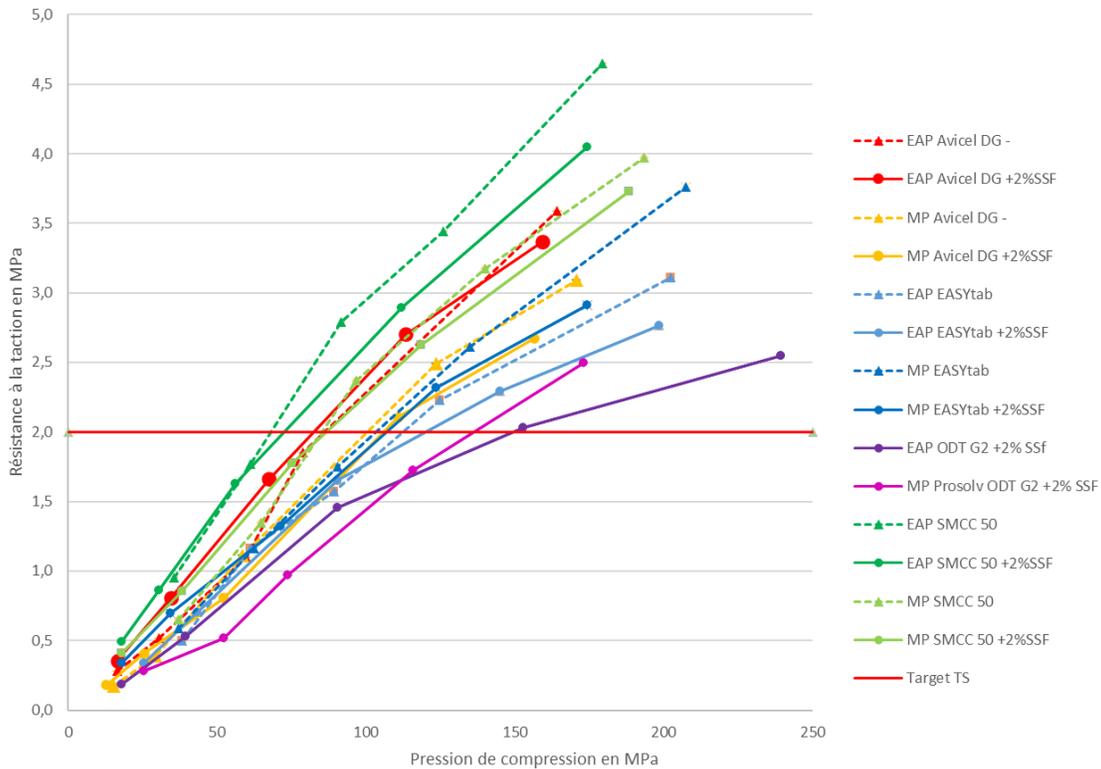


Figure 22 : « Tableability » des mélanges pour CD des EAPs et des MPs avant et après addition de 2% SSF

Les EAPs ont suivi la même tendance que les essais précédents, Prosolv SMCC 50 nécessitant le moins de pression pour atteindre la RàT ciblé et Prosolv ODT G2 nécessitant le plus de pression pour atteindre les 2 MPa de RàT. En examinant l'impact du SSF sur les profils de compression compilés dans la figure 22, les résultats ont montré que le SSF avait légèrement diminué la capacité de compression de tous les mélanges, ce qui était prévisible car les lubrifiants ont tendance à réduire la RàT des comprimés [58], la différence est restée cependant minimale.

La force d'éjection, lorsqu'elle est anormalement élevée (>5 N/mm²), est connue pour créer des problèmes de fabrication. La force d'éjection, causée par le frottement de la surface externe du comprimé contre la paroi interne de la matrice, fragilise le comprimé et génère souvent des problèmes de décalottage. Les lubrifiants sont utilisés pour réduire les rugosités présentes sur la surface interne de la matrice, réduisant ainsi le frottement et la force nécessaire pour éjecter les comprimés. Les profils d'éjection des comprimés fabriqués à partir des mélanges binaires présentés sur la figure 23 ont été analysés après l'ajout de SSF. Il est important de mentionner que la presse à comprimés avait une force d'éjection initiale de 0,4 kN (force d'éjection mesurée en kN par la presse à comprimés) qui ont biaisé les profils d'éjection mesurés pendant la compression qui variaient de 0,45 kN à 0,55 kN (avant normalisation, pour plus de détails, voir section 2.2.2.7.). Les résultats n'ont cependant montré aucune différence significative entre la force nécessaire pour éjecter les comprimés avant et après l'ajout du SSF. La force d'éjection du Prosolv ODT G2 n'a pas pu être comparée aux expériences précédentes en raison de l'absence de donnée le concernant pendant la phase de mélanges binaires.

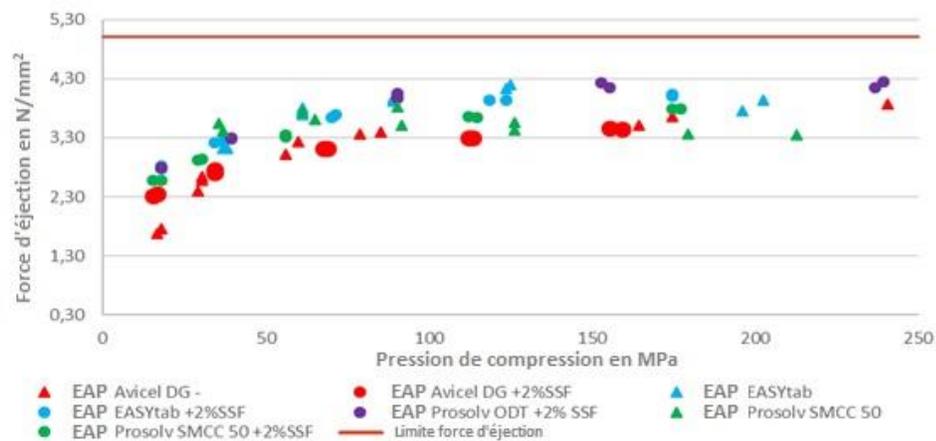


Figure 23 : Profils d'éjection des comprimés fabriqués à partir des mélanges pour DC des EAPs avant et après ajout de SSF

Tous les profils d'éjection sont restés en dessous de la limite de 5 N/mm², ce qui indique une bonne lubrification et une moindre contrainte exercée sur le comprimé lors de l'éjection. Les résultats (présentés à la figure 33 de l'annexe) n'ont montré aucune différence entre la force requise pour éjecter les comprimés fabriqués avec EAPs et MPs.

Les profils de désagrégation des comprimés produits avec les EAPs ont ensuite été évalués à partir d'un unique comprimé par pression de compression. Ces profils ont été comparés aux profils avant l'ajout de SSF (Figure 24). Les résultats n'ont montré aucune différence significative du TD pour Prosolv EASYtab SP et Prosolv SMCC 50 avant et après l'ajout du SSF. Encore une fois, le TD de Prosolv ODT G2 n'a pas pu être comparé aux données de l'expérience précédente car aucun comprimé n'a pu être fabriqué pour ce test. Avicel DG a montré un TD plus rapide avant d'ajouter le SSF jusqu'à 85 MPa de pression de compactage (correspondant à un comprimé de 2 MPa de RàT), puis le comprimé produit avec une force de compression de 174 MPa (RàT d'environ 3,5 MPa) est sorti des limites se désintégrant après les 900 secondes, alors qu'après l'ajout du SSF, son TD augmentait lentement avec la pression de compactage. Le comprimé fabriqué à une pression de compression de 157 MPa (3,3 MPa de RàT) s'est ensuite désintégré en 338 secondes.

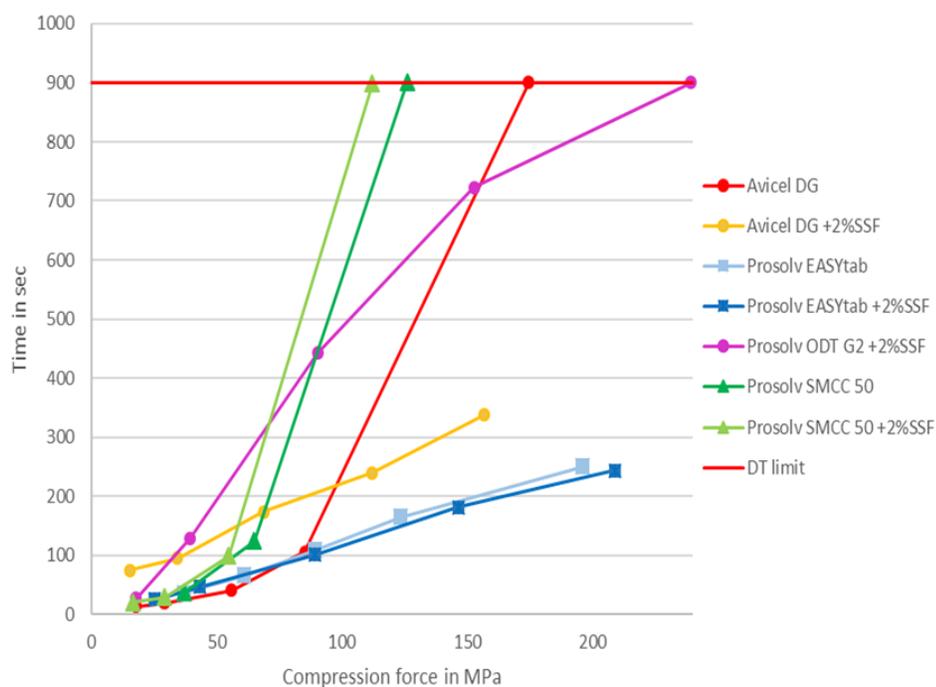


Figure 24 : Profil de désagrégation des mélanges pour CD des EAPs et MPs avant et après ajout de SSF
*pas de donnée pour la comparaison avec le mélange pour CD de Prosolv ODT G2

Il est difficile de tirer une conclusion concernant Avicel DG à partir de ces données car un seul comprimé a été testé par force de compression. De plus, le comprimé produit à 174 MPa de pression de compression a montré un comportement de décalottage pendant le test de désagrégation, comme précédemment, en se gonflant et se séparant horizontalement par le milieu en deux moitiés. Cependant, le TD des deux comprimés était conforme à la pression de compression correspondant à une RàT de 2 MPa (85 MPa)

En comparant les EAPs, Prosolv EASYtab SP a montré le meilleur profil de désagrégation car son TD a augmenté lentement et régulièrement, indiquant une certaine robustesse. Son TD à 147 MPa (correspondant à une RàT de comprimé de 2,4 MPa) est resté inférieur à 300 secondes, rendant les comprimés conformes à la RàT ciblée. Le profil de désagrégation du Prosolv SMCC 50 a fortement augmenté avec la pression de compression, les comprimés atteignant un TD de 898 secondes pour une pression de compression de 112 MPa (2,4 MPa de RàT), indiquant des comprimés conformes à la RàT ciblée mais un manque de robustesse quant au TD. Le Prosolv ODT G2 a montré un profil de désagrégation acceptable, son profil de désagrégation augmentant assez rapidement avec la pression de compression mais restant acceptable jusqu'à 153 MPa (2,0 MPa de RàT). Cependant, Prosolv ODT G2 a atteint de justesse l'objectif de 2 MPa de RàT à cette pression de compression, donc pour fabriquer des comprimés avec Prosolv ODT G2 dans les spécifications tout en maintenant un procédé robuste, la RàT ciblée devrait être abaissée, ce qui pourrait générer d'autres problèmes (ex : friabilité).

Les résultats de cette expérience ont montré que les EAPs pouvaient être utilisés comme mélange binaire pour CD lorsqu'un lubrifiant est ajouté à la formulation (ici 2% SSF). Prosolv EASYtab SP a montré le plus de robustesse en ce qui concerne le procédé (aucun signe de décalottage, faible TD). Les résultats ont montré un manque de robustesse causé par au moins un paramètre avec les autres EAPs. En détail, Avicel DG a montré des signes de décalottage pendant les tests de désagrégation, ce qui pourrait indiquer une tendance au décalottage dans des conditions plus critiques, Prosolv ODT G2, a montré un TD proche de la limite de 900 secondes à la RàT ciblée et Prosolv SMCC 50 a montré un profil de désagrégation très sensible à la pression de compression.

Le même procédé a été appliqué aux granulés après addition de 2% de SSF. Les granulés ont été comprimés dans les mêmes conditions. Aucun problème ne s'est produit pendant la compression, les comprimés ont été fabriqués sans signes de décalottage ni de collage. Des profils de compression ont été établis et les résultats sont présentés dans la figure 25. Les résultats n'ont montré

aucune différence significative entre la « tabletability » des EAPs et de leurs MPs, la plupart des profils EAPs et MPs étant appariés tout au long de l'essai. Les résultats ont montré lors de la comparaison des profils des EAPs avant et après l'ajout du SSF, une augmentation de la « tabletability » de Prosolv EASYtab SP et Prosolv ODT G2 et de leurs MPs. Le lubrifiant a semblé avoir augmenté la dureté des comprimés. Ce phénomène, contraste avec l'ajout de SSF au mélange pour CD, où aucun impact n'a été observé. Cette légère amélioration de la compressibilité était inattendue car le SSF dans la littérature est connu pour diminuer la « tabletability » des mélanges.

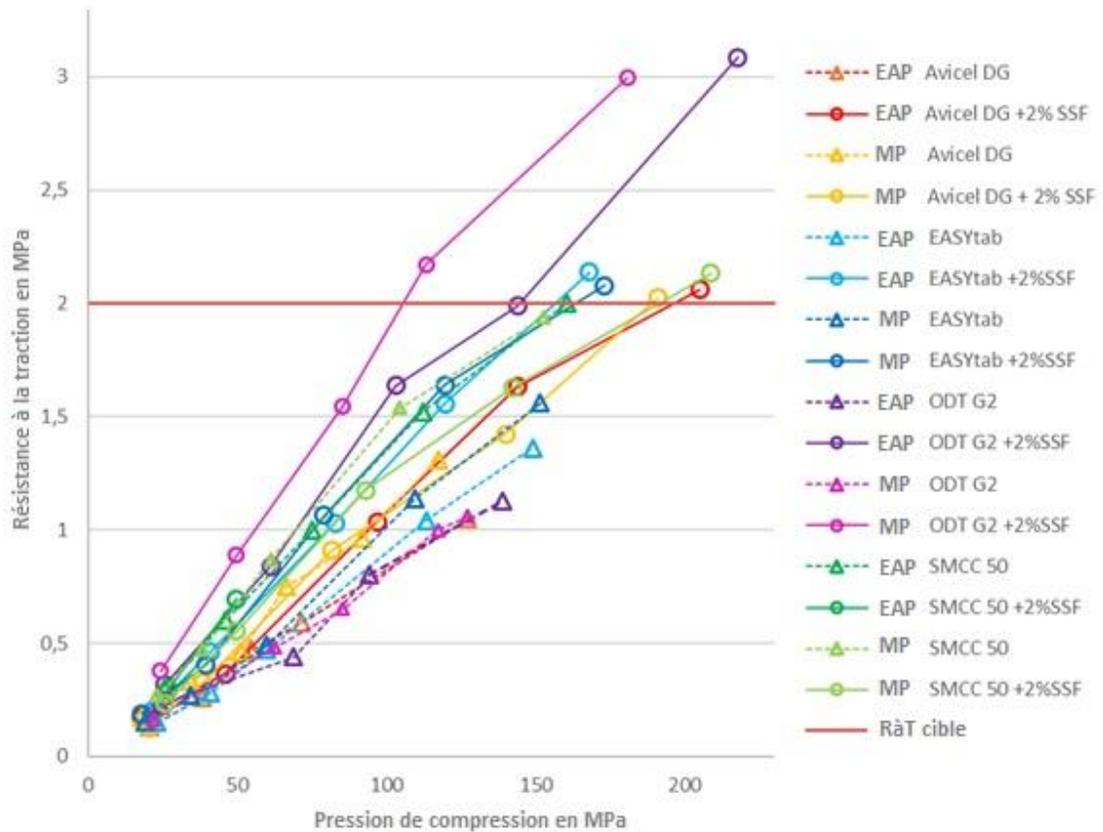


Figure 25 : « Tabletability » des granulés des EAPs et de leurs MPs avant et après ajout de SSF

Une explication possible de ce phénomène pourrait être liée à l'éjection des comprimés de la matrice. Dans l'essai précédent, l'éjection des comprimés fabriqués avec les granulés sans SSF ajouté a généré une contrainte mécanique élevée qui a pu créer des microfissures dans le comprimé qui auraient diminué leur résistance à l'écrasement. L'ajout de SSF aurait alors réduit cette contrainte excessive et permis la fabrication de comprimés plus durs.

Les résultats ont montré que le SSF n'avait pas eu d'impact sur la « tableability » des autres mélanges. Comme pour les mélanges pour CD, les profils d'éjection des comprimés fabriqués à partir des EAPs ont été comparés avant et après l'ajout du lubrifiant, les profils sont présentés à la figure 26. Les résultats ont montré une différence dans le profil d'éjection des comprimés fabriqués avec le Prosolv ODT G2. Après l'ajout de SSF, sa force d'éjection a diminué d'environ 65% (à une pression de compression de 144 MPa). Pour les autres mélanges, l'ajout de SSF ne semble pas avoir impacté la force d'éjection. Cependant, comme pour les mélanges pour CD, la force d'éjection de la presse à comprimés à vide était d'environ 0,4 kN (unité de mesure de la presse à comprimés avant normalisation), ce qui aurait pu fausser la force d'éjection des comprimés produits qui variait de 0,45 à 0,5 kN avant normalisation (pour plus de détails, voir la section 2.2.2.7.). Compte tenu de cette occurrence, il est difficile de tirer des conclusions concernant l'impact du SSF sur la force d'éjection des granulés.

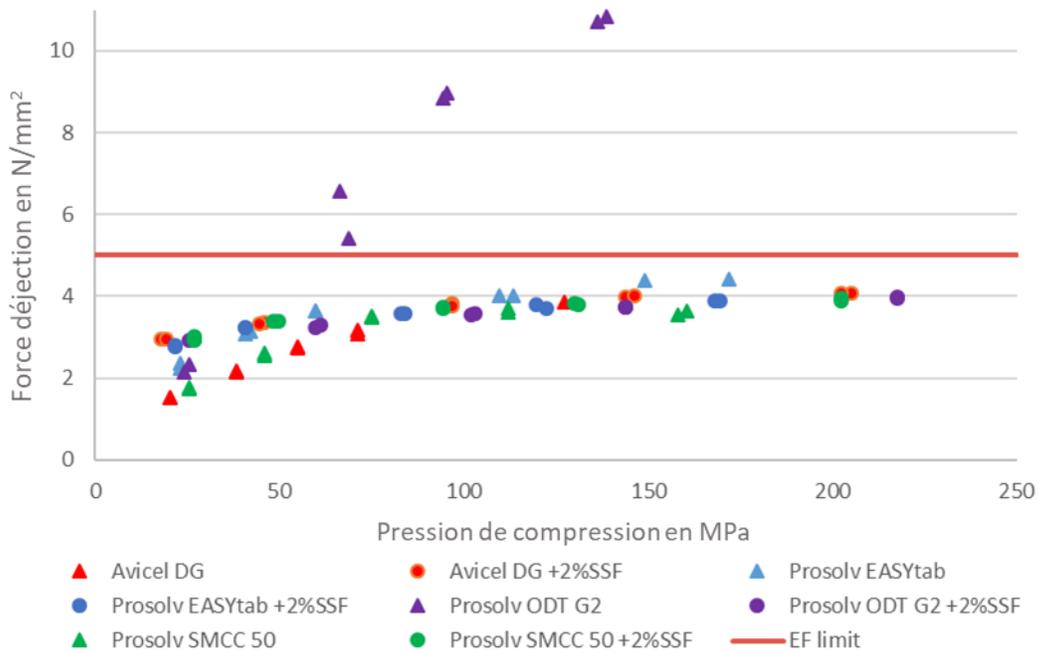


Figure 26 : Profil d'éjection des comprimés fabriqués avec les granulés d'EAPs avant et après ajout de SSF

Des profils de désagrégation ont également été établis pour évaluer l'impact du lubrifiant sur la désagrégation des comprimés. Un comprimé par pression de compression a été produit pour évaluer les profils de désagrégation présentés à la figure 27. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les profils de désagrégation des EAPs avant et après l'ajout du lubrifiant.

Prosolv EASYtab SP et Prosolv SMCC 50 ont montré des profils très similaires, Prosolv SMCC 50 montrant une sensibilité légèrement plus élevée à des pressions de compactage supérieure à Prosolv EASYtab SP. Le TD de Prosolv ODT G2 a augmenté rapidement avec la force de compression dépassant la limite de 900 secondes pour une pression de compression supérieure à 150 MPa, ce qui indique un manque certain de robustesse, d'autant plus que la RàT ciblée a été atteinte de justesse à cette pression de compression.

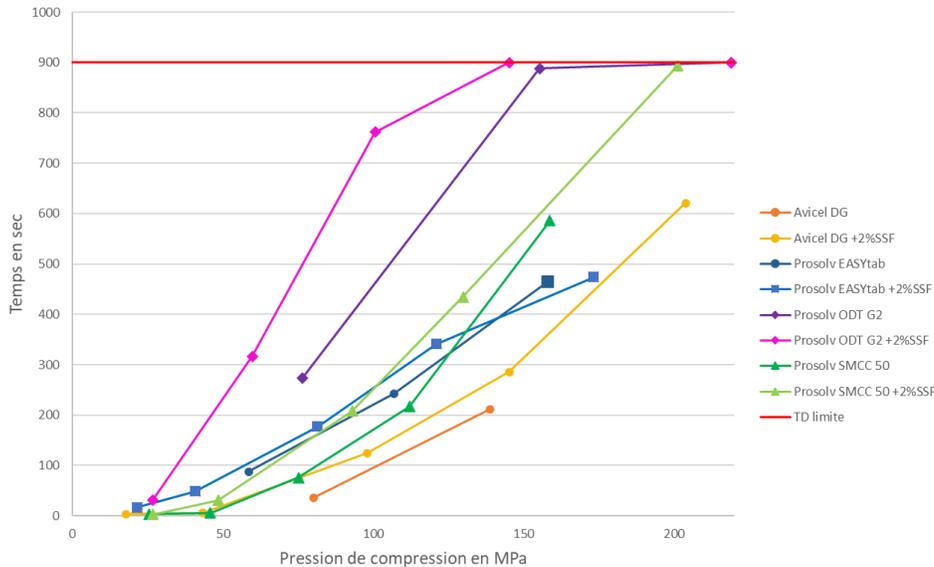


Figure 27 : Profil de désagrégation des comprimés fait à partir des granulés d'EAPs avant et après ajout de SSF

En résumé, cette expérience a montré que des granulés fabriqués à partir d'EAP avec 25% de diclofénac pouvaient être comprimés avec l'ajout de lubrifiant pour permettre la production de comprimés conformes. Prosolv EASYtab SP a montré une bonne aptitude à la compression, atteignant la RàT cible à environ 150 MPa de pression de compression, tout en montrant une bonne robustesse dans son profil de désagrégation, le Prosolv SMCC 50 a montré des résultats similaires. Le Prosolv ODT G2 a montré la capacité de compression la plus élevée de tous les EAPs mais un profil de désagrégation médiocre, son utilisation nécessiterait probablement l'ajout d'un désintégrant supplémentaire pour la production de comprimés conformes. Avicel DG a montré la plus faible aptitude à la compression de tous les EAPs et a montré un comportement de décalottage pendant le test de désagrégation, ce qui pourrait indiquer une tendance au décalottage dans des conditions plus critiques, affectant la robustesse du procédé.

3.4. Comparaison de la compression directe et de la granulation humide

Pour évaluer les avantages potentiels de la granulation humide sur les EAPs, ce procédé a été comparé à la CD. Les profils de compression des EAPs sous forme de mélanges binaires pour CD et de granulés (plus 2% de SSF) ont été compilés dans la figure 28 et comparés. Les résultats ont montré que pour Avicel DG, Prosolv EASYtab SP et Prosolv SMCC 50, la granulation humide a diminué leur « tabletability », les granulés d'Avicel DG et Prosolv SMCC 50 nécessitant beaucoup plus de force pour atteindre la même RàT que les mélanges pour CD. Cependant, pour Prosolv ODT G2, la granulation humide a légèrement augmenté sa capacité de compression à des pressions de compression élevées (> 145 MPa).

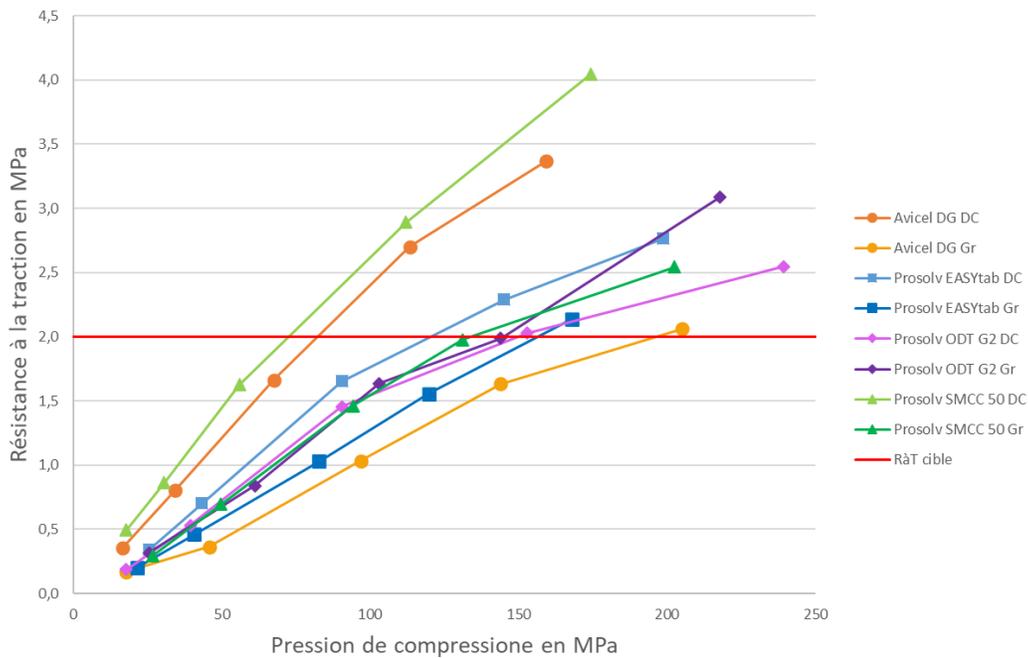


Figure 28 : « Tabletability » des mélanges pour CD et des granulés des EAPs avec 2% SSF

La force d'éjection pour les mélanges pour CD et les granulés d'EAPs était similaire et est restée presque constante tout au long de la compression.

Le profil de désagrégation des mélanges pour CD et des granulés des EAPs a été compilé dans la figure 29. Les résultats ont montré que la granulation humide avait des impacts différents sur les profils de désagrégation pour les différents EAPs. Alors que la granulation a augmenté le TD de Prosolv EASYtab SP et de Prosolv ODT G2, elle a diminué celui de Prosolv SMCC 50. Avicel DG a montré des tendances similaires jusqu'à 150 MPa de force de compression. Comme aucune

donnée n'est disponible pour les mélanges de CD à des forces de compression plus élevées, une comparaison supplémentaire n'a pas été possible.

En résumé, la comparaison des mélanges pour CD avec les granulés a montré que le procédé a des impacts différents sur les EAPs. La granulation humide a un impact positif sur les propriétés de densité en diminuant le HR de tous les EAPs. Mais alors que la granulation humide a augmenté la « tableability » de Prosolv ODT G2, elle a diminué celle d'Avicel DG, de Prosolv EASYtab SP et de Prosolv SMCC 50. De la même manière, la granulation humide a eu des impacts différents sur le TD.

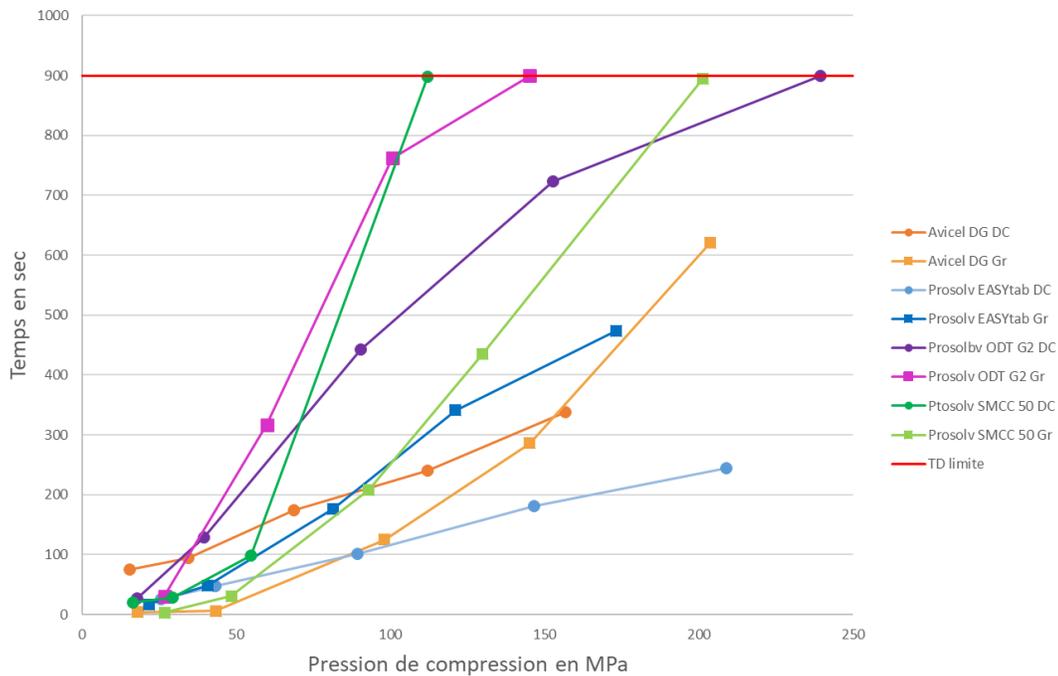


Figure 29 : Profils de désagrégations des comprimés produits avec les mélanges pour CD et les granulés après ajout de 2% SSF

En conclusion, la granulation humide peut être un processus bénéfique pour certains EAP (ex : Prosolv ODT G2) car elle améliore les propriétés de base de la poudre telles que la fluidité, par rapport à leur mélange pour CD, cependant, cela n'a pas été le cas pour la plupart des EAPs inclus dans la deuxième partie de l'étude. Par conséquent, la granulation humide ne serait pas le procédé privilégié pour Avicel DG, Prosolv EASYtab SP, Prosolv SMCC, à moins que la CD ne se révèle infructueuse en raison de problèmes causés par la SA.

3.5. Production de lot automatisée

Pour évaluer plus complètement la robustesse de la compression des mélanges pour CD et des granulés d'EAP après ajout de 2% de SSF, des petits lots de comprimés ont été produits en mode automatique dans les mêmes conditions que les essais précédents (Korsch XP1 poinçons ronds, incurvés de 10 mm, gravés «NVR» sur poinçon inférieur et «487» sur le poinçon supérieur).

Pour chaque EAP, deux lots ont été fabriqués avec les mélanges pour DC (EAP + Diclofénac + 2% SSF), à deux vitesses différentes pour évaluer l'impact de la vitesse sur la qualité des comprimés et l'uniformité des lots, et un lot a été produit avec les granulés (EAP + Diclofenac + 2% SSF). Les lots ont été produits avec 100 g de mélange pour CD et 50 g de granulés, correspondant respectivement à environ 280 comprimés et 140 comprimés. Pendant la production, le niveau de poudre a diminué rapidement dans la trémie d'alimentation, provoquant des variations de poids. La production a également dû être arrêtée à mi-chemin pour remplir la trémie d'alimentation, générant des variations de poids. En raison de la limitation du déplacement du poinçon supérieur sur la machine utilisée, les conditions du procédé n'ont pas pu être reproduites parfaitement entre les lots comme expliqué plus loin.

Le poids et l'épaisseur de chaque comprimé des différents lots ont été mesurés. La dureté a été mesurée sur dix comprimés, le TD sur six comprimés, en raison de la petite taille des lots, la friabilité a été mesurée sur seulement dix comprimés. Le poids et l'épaisseur ont été mesurés à nouveau 24 heures plus tard sur les mêmes comprimés et la dureté a été mesurée à nouveau sur dix comprimés supplémentaires.

Pour évaluer l'uniformité du poids des comprimés, la pharmacopée européenne demande de déterminer le poids moyen de vingt comprimés. Parmi ces vingt comprimés, au moins dix-huit doivent être dans la limite de $\pm 5\%$ et au maximum deux comprimés dans la limite de $\pm 10\%$ [59]. Les comprimés ont été jugés conformes pour la friabilité lorsque la perte de poids pour 100 rotations est restée inférieure à 0,8%. En ce qui concerne la dureté, Novartis recommande une dureté d'au moins 55 N pour les comprimés d'un diamètre de 10 mm. Généralement, la variation de dureté autorisée dépend fortement du produit et est définie au cours du développement. Tant que les comprimés produits restent dans les spécifications (c.-à-d. Friabilité, TD, qui ont un impact sur les attributs de qualité critiques des comprimés tels que l'aspect et la vitesse de dissolution), une plus grande variation de dureté peut être autorisée (c.-à-d. De l'ordre de $\pm 20-30$ N) ; s'il est prouvé que les attributs de qualité critiques d'un comprimé sont fortement influencés par la dureté, alors de

plus petites variations de dureté seront autorisées (c'est-à-dire dans la plage de $\pm 10-20$ N). Les résultats des essais précédents ont montré que Prosolv ODT G2 et Prosolv SMCC 50 en tant que mélanges pour CD et granulés avaient des profils abrupts en ce qui concerne le TD. Par conséquent, la variation de dureté de ces EAPs peut être plus critique. L'intervalle considérée pour ces produits sera plus étroite (10-20 N) que l'intervalle du reste des EAPs (20-30 N), qui présentaient des profils de TD plus robustes.

Les résultats des tests réalisés sur les lots fabriqués avec des mélanges DC sont présentés dans le tableau 10:

Tableau 10 : Résultats des tests sur comprimés des lots produits à partir des mélanges pour CD (données en annexe tableaux 16-20 et Figure 35)

Produit	Avicel DG		Prosolv EASY-tab SP		Prosolv ODT G2		Prosolv SMCC 50	
	15	20	15	20	15	30	15	20
Vitesse de compression (rpm)	15	20	15	20	15	30	15	20
Variation de dureté (N)	± 11	± 8	± 12	± 13	± 11	± 14	± 8	± 8
Friabilité (compliant?)	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
DT (compliant?)	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Poids ETR (%)	0.52	0.48	0.37	0.73	0.49	1.09	0.35	0.30
Uniformité de poids	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui

Les résultats des tests ont montré que la dureté de tous les comprimés fabriqués était supérieure à 55 N et que la variation de dureté dans les lots de tous les EAPs restait bien dans les plages prédéterminées. Tous les lots étaient conformes pour la friabilité et présentaient un TD inférieur à 900 secondes. Tous les comprimés de tous les différents lots produits étaient dans la limite de poids de $\pm 5\%$ malgré la variation de poids causée par les conditions difficiles du procédé, ce qui peut indiquer une certaine robustesse. Les résultats ont également montré que l'écart type relatif (ETR) était similaire aux deux vitesses de fabrication pour Avicel DG et Prosolv SMCC 50 avec une

différence maximale d'ETR de 0,05%. Cependant, l'ETR de Prosolv EASYtab SP et de Prosolv ODT G2 pour la vitesse de fabrication la plus rapide était plus élevé, ce qui peut s'expliquer par le fait que le mélange a tendance à se déplacer dans le sabot d'alimentation et ce phénomène augmente avec la vitesse, diminuant la précision de l'alimentation en poudre. Cependant, l'ETR est resté faible pour tous les EAPs, indiquant une alimentation constante en poudre.

De plus, l'uniformité de l'épaisseur a également été calculée. Les résultats montrent que pour tous les EAPs, la différence d'épaisseur des comprimés n'a jamais dépassé 2% de l'épaisseur moyenne des lots.

Pour établir davantage l'uniformité de poids entre les lots de différentes vitesses d'un EAP, le poids de chaque comprimé a été normalisé en tenant compte du poids moyen du lot respectif. Des tests statistiques (tests de Student) ont été réalisés et les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résultats des tests de Student pour l'uniformité entre les lots

Product	Avicel DG		Prosolv EASY-tab SP		Prosolv ODT G2		Prosolv SMCC 50	
	Vitesse de compression (rpm)	15	20	15	20	15	30	15
P Value (95%) (uniformité de poids)	0.02		1.63.10 ⁻⁵		0.06		0.71	

A partir de ces ensembles de données normalisées, les tests de Student ont indiqué des différences significatives de variation de poids entre les lots aux deux vitesses différentes pour tous les EAPs, ce qui peut s'expliquer par la difficulté rencontrée à maintenir le poids cible des comprimés lors de la fabrication des lots (perte de poids pour Avicel DG, Prosolv EASYtab SP et Prosolv SMCC 50 et augmentation de poids pour Prosolv ODT G2). Cependant, comme mentionné ci-dessus, les deux lots répondent aux exigences de la pharmacopée, le poids de chaque comprimé restant dans la limite de $\pm 5\%$.

Les résultats montrent que le poids, l'épaisseur et la dureté juste après la production et 24 heures plus tard n'ont subi aucun changement significatif dans aucun des lots qui aurait un impact sur les étapes ultérieures du processus.

Les résultats des tests réalisés sur les lots à base de granulés sont présentés dans le tableau 12:

Tableau 12 : Résultats des tests sur comprimés des lots produits à partir des granulés (données en annexe tableaux 19, 20)

Product	Avicel DG	Prosolv EA-SYtab SP	Prosolv ODT G2	Prosolv SMCC 50
Vitesse de compression (rpm)	15	15	15	15
Variation de dureté (N)	± 10	± 10	± 15	± 8
Friabilité (conforme?)	Oui	Oui	Oui	Oui
TD (conforme?)	Oui	Oui	Non	Oui
Poids ETR (%)	0.62	0.73	0.66	0.59
Uniformité de poids	Oui	Oui	Oui	Oui

Les résultats des tests ont de nouveau montré que la dureté de tous les comprimés fabriqués était supérieure à 55 N et que la variation de dureté dans les lots de tous les EAPs restait bien dans les plages prédéterminées. Il est à noter que la variation de dureté du Prosoolv ODT G2 était légèrement supérieure à la variation des autres EAPs. Tous les lots étaient conformes pour la friabilité, tous les EAPs à l'exception du Prosoolv ODT G2 ont montré un TD inférieur à 900 secondes. Le TD moyen pour Prosoolv ODT G2 a à peine dépassé les 900 secondes avec plusieurs comprimés se désintégrant dans les limites. Ceci peut s'expliquer par le manque de robustesse du profil de désintégration. La force de compression utilisée pour atteindre une RàT au plus près de la cible de 2 MPa, correspondait à un TD proche de la limite de 900 secondes. Ce manque de robustesse combiné à une variation de dureté au sein du lot de ± 15 N peut avoir conduit plusieurs comprimés à sortir des spécifications. De nouveau, tous les comprimés de tous les différents lots produits étaient dans la limite de poids de ± 5%, malgré la variation de poids provoquée par les conditions difficiles du procédé. L'ETR pour les lots de tous les EAPs est resté faible, indiquant à nouveau une alimentation constante en poudre.

Les résultats montrent que la comparaison du poids, de l'épaisseur et de la dureté juste après la production et 24 heures plus tard n'ont subi aucun changement significatif dans aucun des lots qui aurait un impact sur les étapes ultérieures du procédé.

Ces tests pour les mélanges pour CD et pour les granulés ont montré qu'Avicel DG, Prosolv EASYtab SP et Prosolv SMCC 50 pouvaient être utilisés en mode automatique pour la fabrication de lots conformes. Pour Prosolv ODT G2, si les mélanges pour CD pourraient être utilisés pour la fabrication de lots conformes, les granulés présentaient un manque de robustesse du TD ce qui, combiné à une « tableability » plus faible, génère des difficultés pour la production de lots conformes.

4. RESUME ET CONCLUSION

Cette thèse visait d'abord à évaluer la capacité des EAPs à simplifier le procédé de production continue en réduisant le nombre d'excipients inclus dans la formulation finale d'un produit. La thèse visait également à établir si le co-traitement a un impact (positif ou négatif) sur les propriétés de base d'un mélange de poudre.

Dans la première partie de la thèse, les propriétés de base de sept EAPs (Avicel DG, Avicel HFE 102, Prosolv EASYtab SP, Prosolv ODT G2, Prosolv SMCC 50, Prosolv SMCC 90, SmartEx QD 50) ont été mesurées et comparées à un mélange physique composé d'excipients dont le grade était le plus proche possible des excipients utilisés dans la formulation des EAPs. En comparant les MPs et les EAPs, les résultats n'ont montré aucune preuve d'un impact du co-traitement sur les propriétés de base des poudres des différents mélanges.

Dans la deuxième partie de la thèse, 25% de diclofénac-sodique ont été ajoutés aux quatre EAPs sélectionnés (Avicel DG, Prosolv EASYtab SP, Prosolv ODT G2, Prosolv SMCC 50) et leurs MPs, pour mesurer et comparer l'impact d'une SA générique sur les propriétés de base des poudres. Les EAPs ont été comparés entre eux et avec leurs MPs, en tant que mélanges pour CD et après granulation humide à double vis. Les résultats ont montré que le Diclofenac avait un léger impact sur les propriétés des différents mélanges, par rapport au placebo, mais cependant, aucune réelle différence n'a été observée entre les EAPs et leurs MPs respectifs pour les mélanges pour CD et les granulés. Cependant, des problèmes majeurs (décalottage et collage) ont été rencontrés lors de la compression, empêchant la fabrication de comprimés conformes dans un procédé robuste pour tous les mélanges et granulés testés.

Dans la dernière partie de la thèse, un lubrifiant (2% SSF) a été ajouté aux mélanges binaires (mélange pour CD et granulés), pour déterminer si les problèmes rencontrés dans la phase précédente pouvaient être corrigés par l'ajout d'un excipient. Les mélanges ont été comprimés sans collage ni décalottage, permettant la fabrication de comprimés conformes. Puis, de plus large lot ont été produit en mode automatique en utilisant un trémie d'alimentation pour tester la robustesse de la compression. Les lots produits étaient conformes, respectant les spécifications établies par la pharmacopée européenne comme l'uniformité de poids, le temps de désagrégation et la friabilité.

En résumé, les données collectées n'ont fourni aucune preuve permettant d'affirmer que le co-traitement améliore les propriétés de base des mélanges inclus dans l'étude, ni n'avait d'impact sur la transformabilité des poudres.

De plus, l'étude a montré que les EAPs pouvaient être utilisés comme mélange binaire pour CD lorsqu'un lubrifiant est ajouté à la formulation (ici 2% de SSF). Prosolv EASYtab SP est l'EAP qui a montré la plus grande robustesse en ce qui concerne le procédé (aucun signe de décalottage, faible TD). En revanche, Prosolv ODT G2, a montré un TD proche de la limite de 900 secondes à la RàT ciblée et Prosolv SMCC 50 a montré un profil de désagrégation très sensible à la pression de compression, ce qui indiquait un manque de robustesse concernant le TD.

Après la granulation humide, les granulés fabriqués à partir d'EAPs avec 25% de diclofénac ont également nécessité l'ajout de lubrifiant (2% SSF) supplémentaire pour la production de comprimés conformes. Prosolv EASYtab SP a de nouveau montré une bonne aptitude à la compression et une bonne robustesse quant au TD. Le Prosolv SMCC 50 a montré une bonne aptitude à la compression. Prosolv ODT G2 a montré la plus haute aptitude à la compression de tous les EAPs mais un mauvais profil de désagrégation. Avicel DG a montré la plus faible aptitude à la compression de tous les EAPs et a montré un comportement de décalottage pendant le test de désagrégation.

En conclusion, les EAPs peuvent en effet simplifier un procédé de production continue de formes pharmaceutiques solides, car un seul excipient supplémentaire a été nécessaire pour obtenir une formulation finale fonctionnelle (c'est-à-dire SA + EAP + lubrifiant). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact de SA plus critiques en ce qui concerne le débit de poudre, la compression ou le TD. L'étude d'une formulation avec une plus forte charge de SA doit également être évaluée.

5. Bibliographie

1. Guilherme C., et al., Pharmaceutical innovation and public health p. 11-37 in The pharmaceutical industry and global health : facts & figures. editors: International federation of pharmaceutical manufacturer, 2011.
2. Lee S.L., et al., (2015) Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. *Journal of Pharmaceutical. Innovation.* 10(3): p. 191-199.
3. Muldowney M., Continuous Vs Batch production. Contract Pharma 04.10.2018 https://www.contractpharma.com/issues/2018-04-01/view_features/continuous-vs-batch-production/ consulté le 28/01/2020
4. O'Connor, T.F., Yu L.X., and Lee S.L., (2016) Emerging technology: A key enabler for modernizing pharmaceutical manufacturing and advancing product quality. *International Journal of Pharmaceutics.* 509(1-2): p. 492-498.
5. Fonteyne, M., Vercruyse J., De Leersnyder F., Van Snick B., Vervaet C., Remon J., (2015) Process Analytical Technology for CM of solid-dosage forms. *Trac-Trends in Analytical Chemistry.* 67: p. 159-166.
6. Badman, C., et al., (2019) Why We Need Continuous Pharmaceutical Manufacturing and How to Make It Happen. *Journal of Pharmaceutical Science.* 108(11): p. 3521-3523.
7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. CM for the Modernization of Pharmaceutical Production: Proceedings of a Workshop. Washington, CD: The National Academies. 2019
8. Rogers, A. and Ierapetritou M., (2015) Challenges and opportunities in modeling pharmaceutical manufacturing processes. *Computers & Chemical Engineering.* 81: p. 32-39.
9. Plumb, K., (2005) Continuous processing in the pharmaceutical industry - Changing the mind set. *Chemical Engineering Research & Design.* 83(A6): p. 730-738.
10. Vervaert C, R.J., Continuous Granulation. In : Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 3rd ed., Boca Raton, Florida: CRC Press, 2009, p. 308-322.

11. Singh Srail J., Badman C., Krumme M., Futran M., Johnston C. (2015) Future Supply Chains Enabled by Continuous Processing—Opportunities and Challenges May 20-21, 2014 CM Symposium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 104(3): p. 840-849.
12. Hayek, M., CM: The clock is ticking. Is pharma ready? Accenture Life Science Blog, 2017. <https://pharmajobs.co/continuous-manufacturing-the-clock-is-ticking-is-pharma-ready/> consulté le 28/01/2020.
13. Ierapetritou, M., Muzzio F., and Reklaitis G., (2016) Perspectives on the Continuous Manufacturing of Powder-Based Pharmaceutical Processes. *Aiche Journal*. 62(6): p. 1846-1862.
14. Galbraith S., Liu H., Cha B., Park Y., Huang Z., Yoon S. (2018) Modeling and simulation of continuous powder blending applied to a continuous direct compression process. *Pharmaceutical Development and Technology*. 23(10): p. 1097-1107.
15. Pernenkil, L. ‘Continuous Blending of Dry Pharmaceutical Powders Th D Pharmacie Department of Chemical Engineering. Massachusetts Institute of Technology, USA, 2008.
16. Blackshields, C., Crean A., (2018) Continuous powder feeding for pharmaceutical solid dosage form manufacture: a short review. *Pharmaceutical Development and Technology*. 23(6): p. 554-560.
17. Shanmugam, S., (2015) Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Bio-impacts*. 5(1): p. 55-63.
18. Iveson, S., Litster J., Hapgood K., Ennis B., (2001) Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technology*. 117(1-2): p. 3-39.
19. Agarwal, R. and Naveen Y., (2011) Pharmaceutical Processing—A Review on Wet Granulation Technology. *International Journal of Pharmaceutical Frontier Research*. 1: p. 65-83.
20. Hansuld, E.M. and Briens L., (2014) A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 472(1-2): p. 192-201.
21. Amidon, G.E. et Houghton M.E., (1995) The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Research*,. 12(6): p. 923-9.
22. Parikh, D., (2016) Continuous Granulation Technology Trends. *Contract Pharma*. 6: p. 82-85

23. Meier, R., Continuous Wet Granulation and Fluid-bed Drying - an Experimental Investigation of a New Revolutionary System. The medicine maker https://www.continuous-production.com/images/QbCon_1/QbCon_1_continuous_drying.pdf consulté le 28/01/2020
24. Mortier S., De Beer T., Gernaey K., Remon J., Vervaet C., Nopens I., (2011) Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 79(2): p. 205-225.
25. Haigang W., Dyakowski T., Senior P., Raghavan RS., (2007) Modelling of batch fluidised bed drying of pharmaceutical granules. *Chemical Engineering Science*. 62(5): p.1524-1535.
26. Wang HG., Dyakowski T., Senior P., Raghavan RS., Yang WQ., (2007) Modelling of batch fluidised bed drying of pharmaceutical granules. *Chemical Engineering Science*. 62(5):1524-35.
27. Aghbashlo, M., Sotudeh-Gharebagh R., Zarghami R., Mujumdar A., (2014) Measurement Techniques to Monitor and Control Fluidization Quality in Fluidized Bed Dryers: A Review. *Drying Technology*. 32(9): p. 1005-1051.
28. Gupta, H., Bhandari D., and A. Sharma, (2009) Recent trends in oral drug delivery: a review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 3(2): p. 162-73.
29. Wu C., Hancock B., Mills A., Bentham A., Best S., Elliott J., Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction. *Powder Technology*. 2008. 181(2): p. 121-129.
30. Chatteraj, S., Sun C.C., (2018) Crystal and Particle Engineering Strategies for Improving Powder Compression and Flow Properties to Enable Continuous Tablet Manufacturing by Direct Compression. *Journal of Pharmaceutical Science*. 107(4): p. 968-974.
31. Yu, L.X., (2008) Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical Research*. 25(4): p. 781-91.
32. Blanco, M., Alcalá M., Gonzales J., Torras E., (2006) A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. *Journal of Pharmaceutical Science*. 95(10): p. 2137-44.
33. Gohel, M.C. and Jogani P.D., (2005) A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmaceutical Science*. 8(1): p. 76-93.

34. Bowles, B., Lopez F., Dziemidowicz K., (2018) Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 19(6): p. 2598-2609.
35. Daraghmeh N., Rashid I., Al Omari M., Leharne S., Chowdhry B., Badwan A., (2010) Preparation and characterization of a novel co-processed excipient of chitin and crystalline mannitol. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 11(4): p. 1558-71.
36. Co-Processed Excipients section 27.4 A draft of Council of Europe. European Pharmacopoeia. Pharmeuropa October 2015
37. Garg, N., Dureja H., Kaushik D., (2013) Co-processed excipients: a patent review. *Recent Patent on Drug Delivery & Formulation*. 7(1): p. 73-83.
38. Liew, K.B., Gaurav A., Mandal U., (2019) A Review on Co-Processed Excipients: Current and Future Trend of Excipient Technology. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 11: p. 1.
39. Bulk Inside. Importance of Particle Size Distribution in Pharmaceutical Industry. <https://bulksinside.com/pharmaceutical-processing/particle-size-distribution-pharmaceutical-industry> consulté le 28/01/2020
40. Horiba Scientific. Details on Camsizer. <https://www.horiba.com/fr/scientific/products/particle-characterization/particle-shape-analysis/details/camsizer-602/> consulté le 28/01/2020
41. Prescott, J.K., Barnum R.A., (2000) On powder flowability. *Pharmaceutical Technology*. 24: p. 60-84+236.
42. Nalluri, V., Kuentz M., (2009) Flowability characterization of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 74: p. 388-96.
43. Meier R., Thommes M., Rasenack N., Moll K., Krumme M., Kleinebudde P., (2016) Granule size distributions after twin-screw granulation – Do not forget the feeding systems. *European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceutics*. 106: p. 59-69.

44. Seppala, K., Heinämäki J., Hatara J., Seppälä L., (2010) Development of a new method to get a reliable powder flow characteristics using only 1 to 2 g of powder. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 11(1): p. 402-8.
45. Bulk density and tapped density of powders Chapter 2.9.34 European Pharmacopoeia. 7th ed Strasbourg: France Council of Europe, 2010
46. Saw H.Y., Davis C., Paterson A., Jones J., Correlation between Powder Flow Properties Measured by Shear Testing and Hausner Ratio. (2015) *Procedia Engineering*. 102: p. 218-225
47. Sun C., (2011) Decoding Powder Tableability: Roles of Particle Adhesion and Plasticity. *Journal of Adhesion Science and Technology*. 25: p. 483-499.
48. Disintegration test for tablets and capsules Chapter 2.9.1 European Pharmacopoeia. 6th ed Strasbourg: France Council of Europe; 2008
49. Yassin S., Goodwin D., Anderson A., Sibik J., Zeitler A., Wilson D., et al., (2015) The Disintegration Process in Microcrystalline Cellulose Based Tablets, Part 1: Influence of Temperature, Porosity and Superdisintegrants, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 104(10): p. 3440-3450
50. Fell JT, Newton JM. (1970) Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 59(5): p. 688-91
51. Solid Dose Experts Techceuticals. Determining Factors for Particle Size of Tablet Formulation, <http://techceuticals.com/determining-factors-for-particle-size-of-tablet-formulation/> consulté le 28/01/2020
52. Powder flow Chapter 2 section 9.36 European Pharmacopoeia 7th ed Strasbourg Council of Europe, 2010
53. Gold G., Ronald N., Duval B., Palermo T., Powder flow studies I: Instrumentation and applications. (1966) *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 55: p. 1133-1136
54. Pitt K., Heasley M., (2013). Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technology*. 238: p.169–175.
55. Otsuka M., Sato M., Matsuda Y., (2001). Comparative evaluation of tableting compression behaviors by methods of internal and external lubricant addition: Inhibition of enzymatic activity

of trypsin preparation by using external lubricant addition during the tableting compression process. *American Association of Pharmaceutical scientists*. 3: p 32-42.

56. Paul S., Tajarobi P., Boissier C., Sun C., (2019). Tableting performance of various mannitol and lactose grades assessed by compaction simulation and chemometrical analysis. *International Journal of Pharmaceutics*. 566: p. 24-31

57. Schmidt A., Waard H., Moll K., Krumme M., Kleinebudde P., (2016). Quantitative Assessment of Mass Flow Boundaries in Continuous Twin-screw Granulation. *Chimia International Journal for Chemistry*. 70: p. 604-609..

58. Jarosz P., Parrott E., (2008). Effect of Lubricants on Tensile Strengths of Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 10: p. 259-273.

59. Uniformity of dosage units chapter 2 section 9.40. European Pharmacopoeia. 7th ed. Strasbourg: France Council of Europe, 2010

6. Annexes

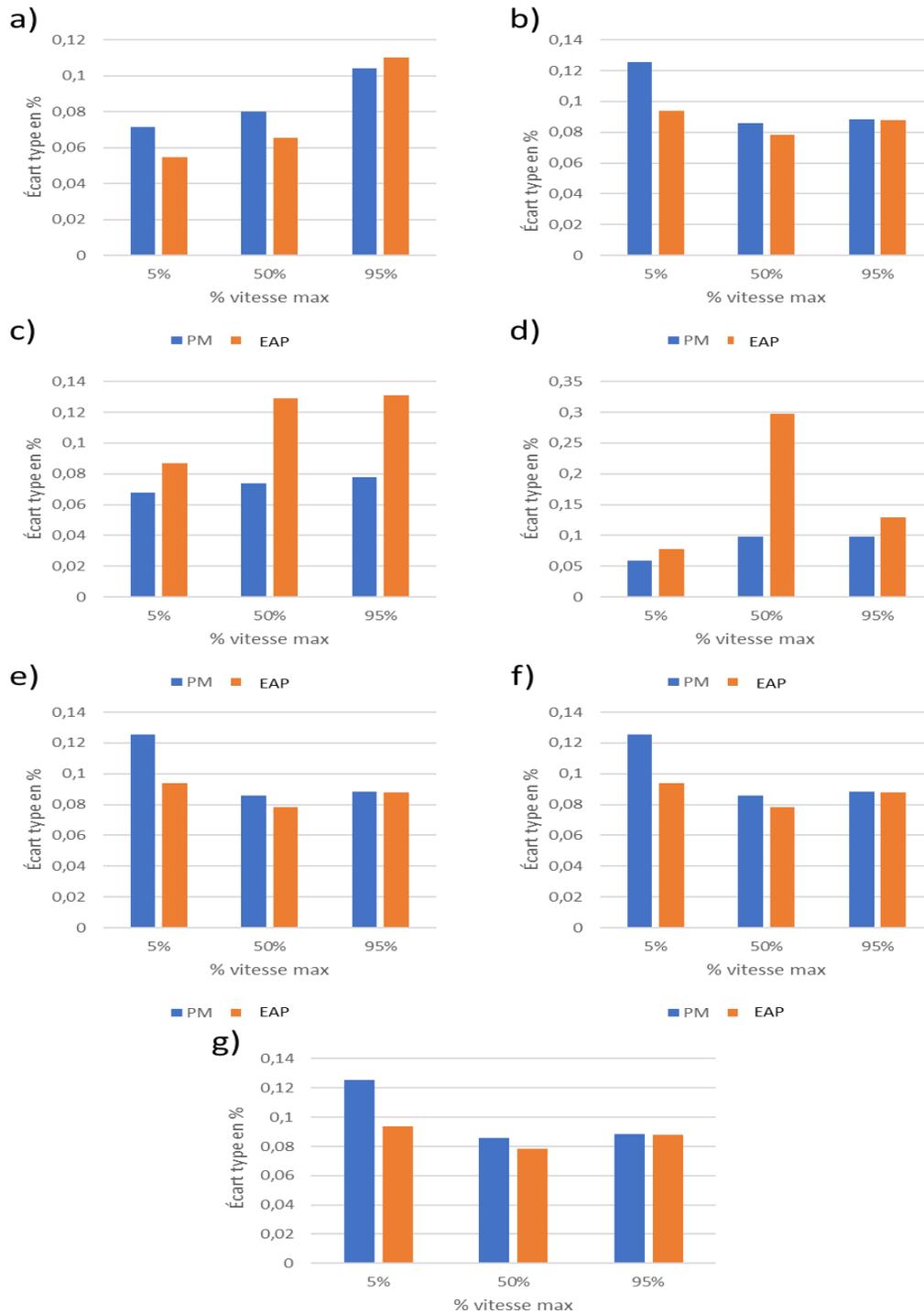


Figure 30 : Comparaison des écarts-types mesurés par AETDM des mélanges placebo des EAPs avec leurs MP (PM) a) Avicel DG b) Avicel HFE 102 c) Prosoolv EASYtab SP d) Prosoolv ODT G2 e) Prosoolv SMCC 50 f) Prosoolv SMCC 90 g) SmartEx QD 50

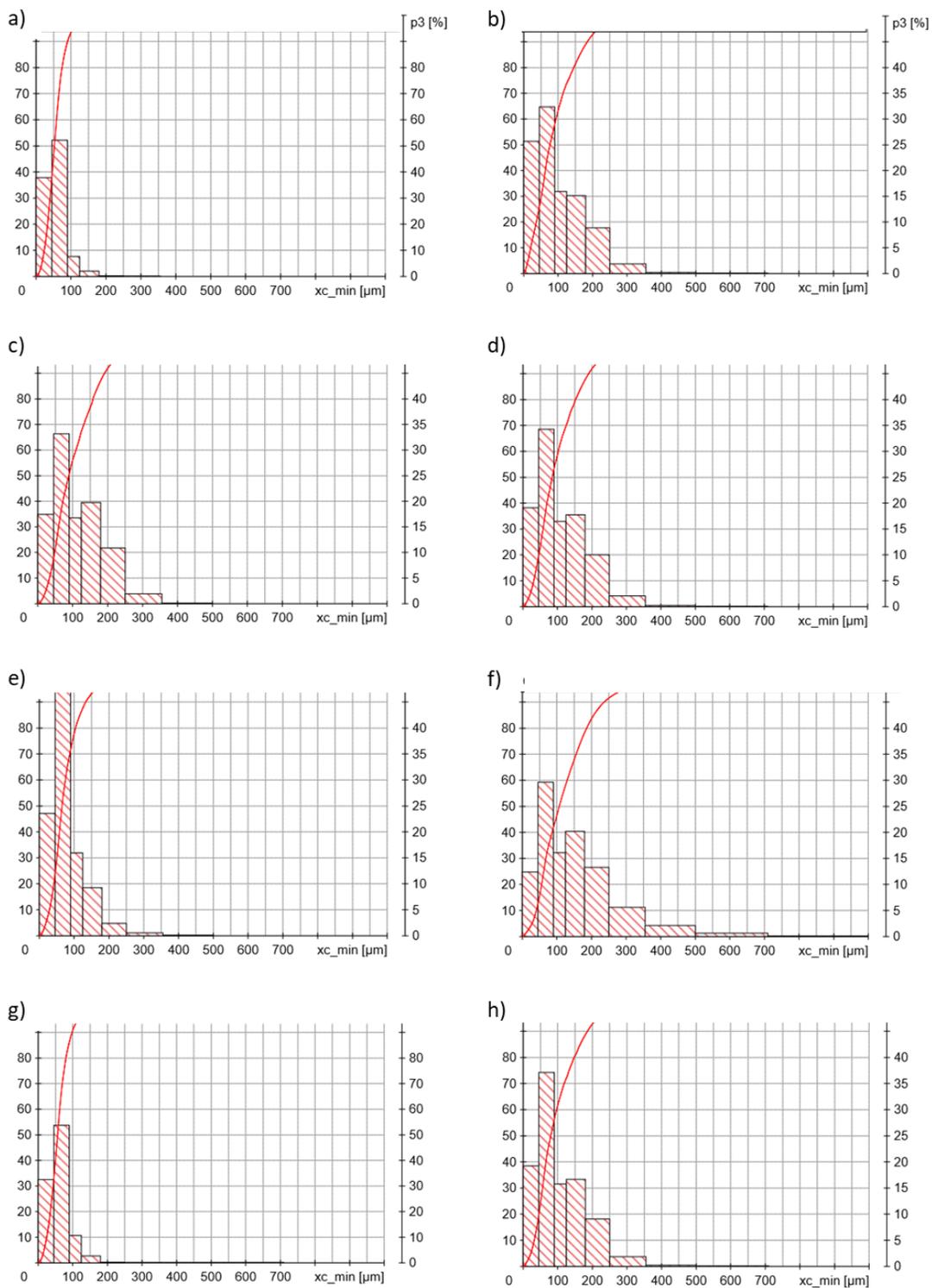


Figure 31 : DTP des mélanges binaires des EAPs et de leurs MPs a) Avicel DG b) MP Avicel DG c) Prosolv EASYtab SP d) MP Prosolv EASYtab SP e) Prosolv ODT G2 f) MP Prosolv ODT G2 g) Prosolv SMCC 50 h) MP Prosolv SMCC 50

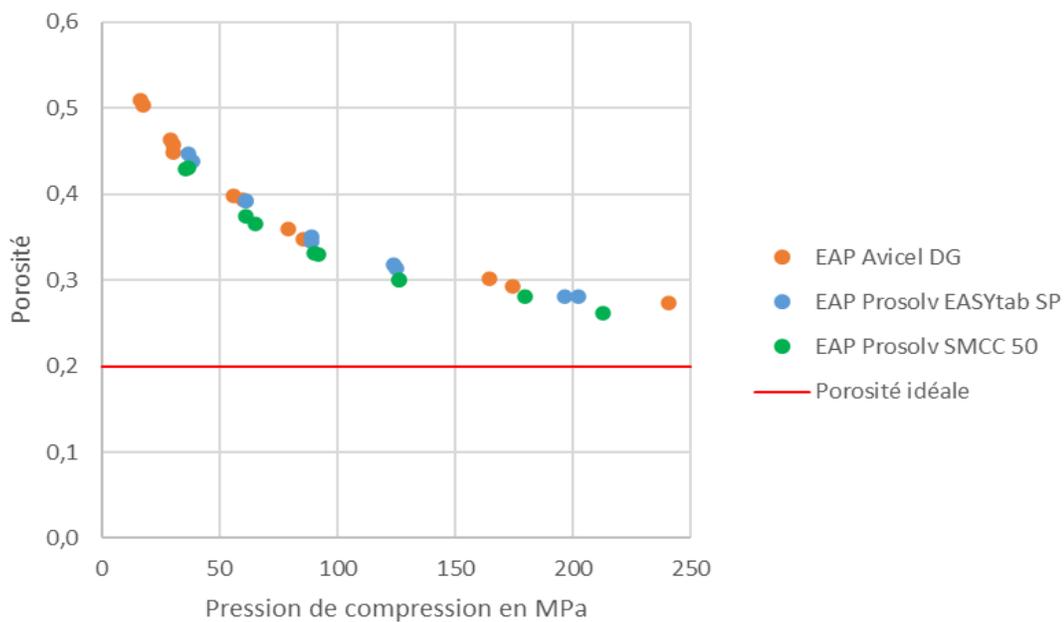


Figure 32 : Compressibilité des mélanges pour CD des EAPs
*donnée indisponible pour Prosolv ODT G2

Tableau 13 : Résultats des tests de densité et ratios des mélanges pour CD des EAPs et des MPs [resultats pour les granulés secs et tamisés]

EAP	Densité appa- rente (g/mL)	Denisté tassée (g/mL)	Ratio de Hausner	Index de compressibilité
Avicel DG	0.42 [0.58]	0.58 [0.70]	1.36 [1.21]	26.27 [17.24]
MP Avicel DG	0.51 [0.57]	0.67 [0.70]	1.31 [1.23]	23.47 [18.39]
Prosolv EASYtab	0.43 [0.40]	0.58 [0.51]	1.33 [1.25]	25.00 [20.16]
MP Prosolv EASYtab	0.44 [0.41]	0.55 [0.51]	1.23 [1.24]	18.58 [19.67]
Prosolv ODT G2	0.60 [0.53]	0.79 [0.66]	1.33 [1.25]	25.00 [20.00]
MP Prosolv ODT G2	0.52 [0.50]	0.62 [0.63]	1.20 [1.27]	16.49 [21.00]
Prosolv SMCC 50	0.40 [0.43]	0.52 [0.52]	1.30 [1.21]	23.20 [17.24]
MP Prosolv SMCC 50	0.42 [0.46]	0.52 [0.56]	1.24 [1.24]	19.17 [19.09]

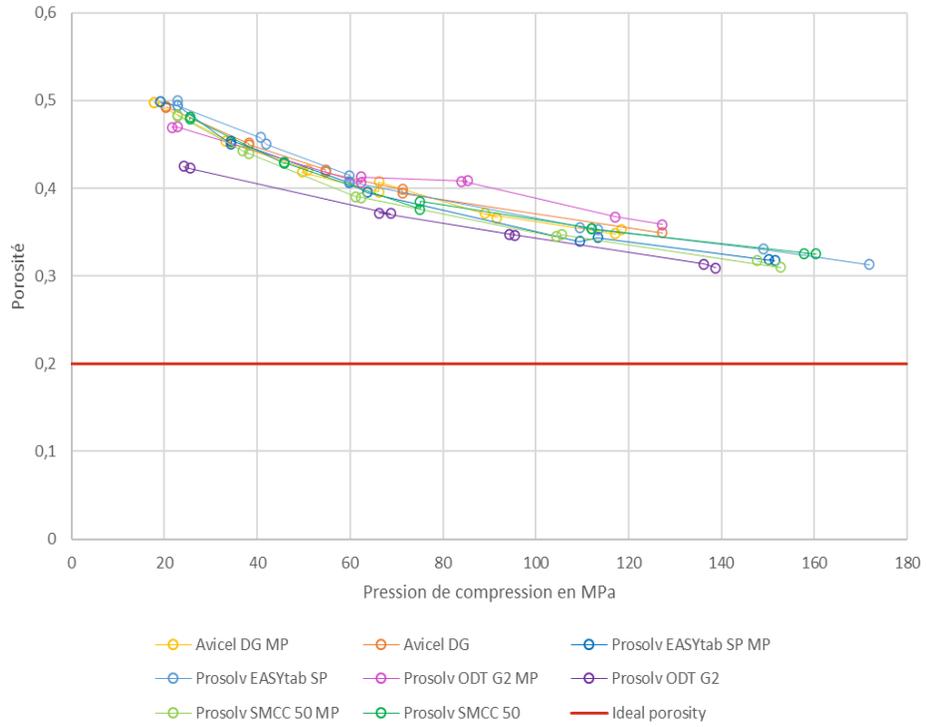


Figure 34 : Profil de compressibilité des granules des EAPs et leurs MPs et limite de porosité idéale

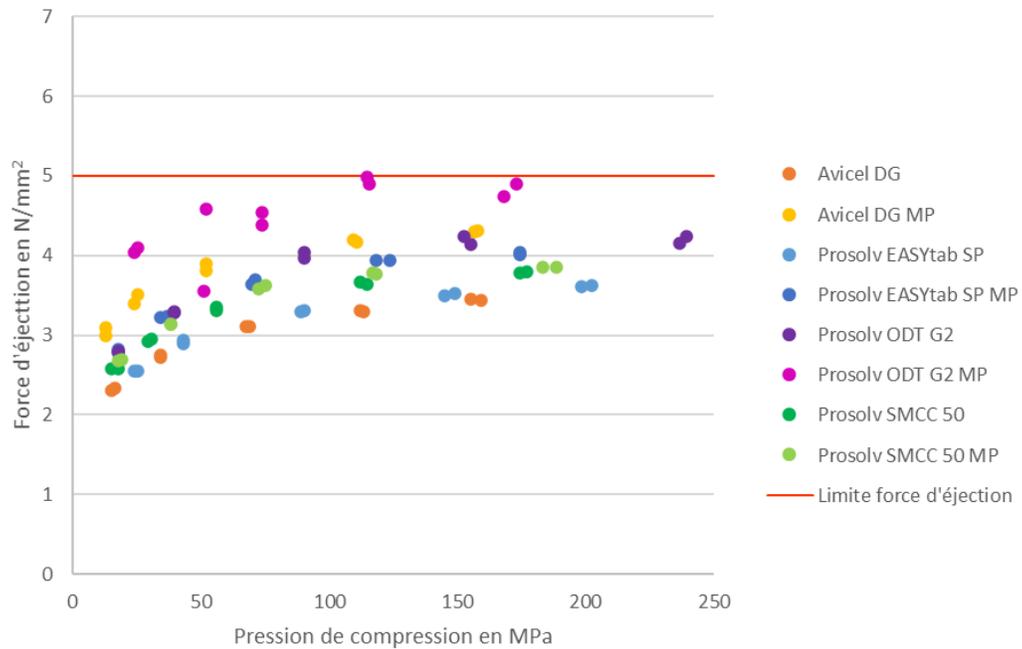


Figure 33 : Profils d'éjection des comprimés produits avec les mélanges pour CD + 2% SSF des EAPs et de leurs MPs

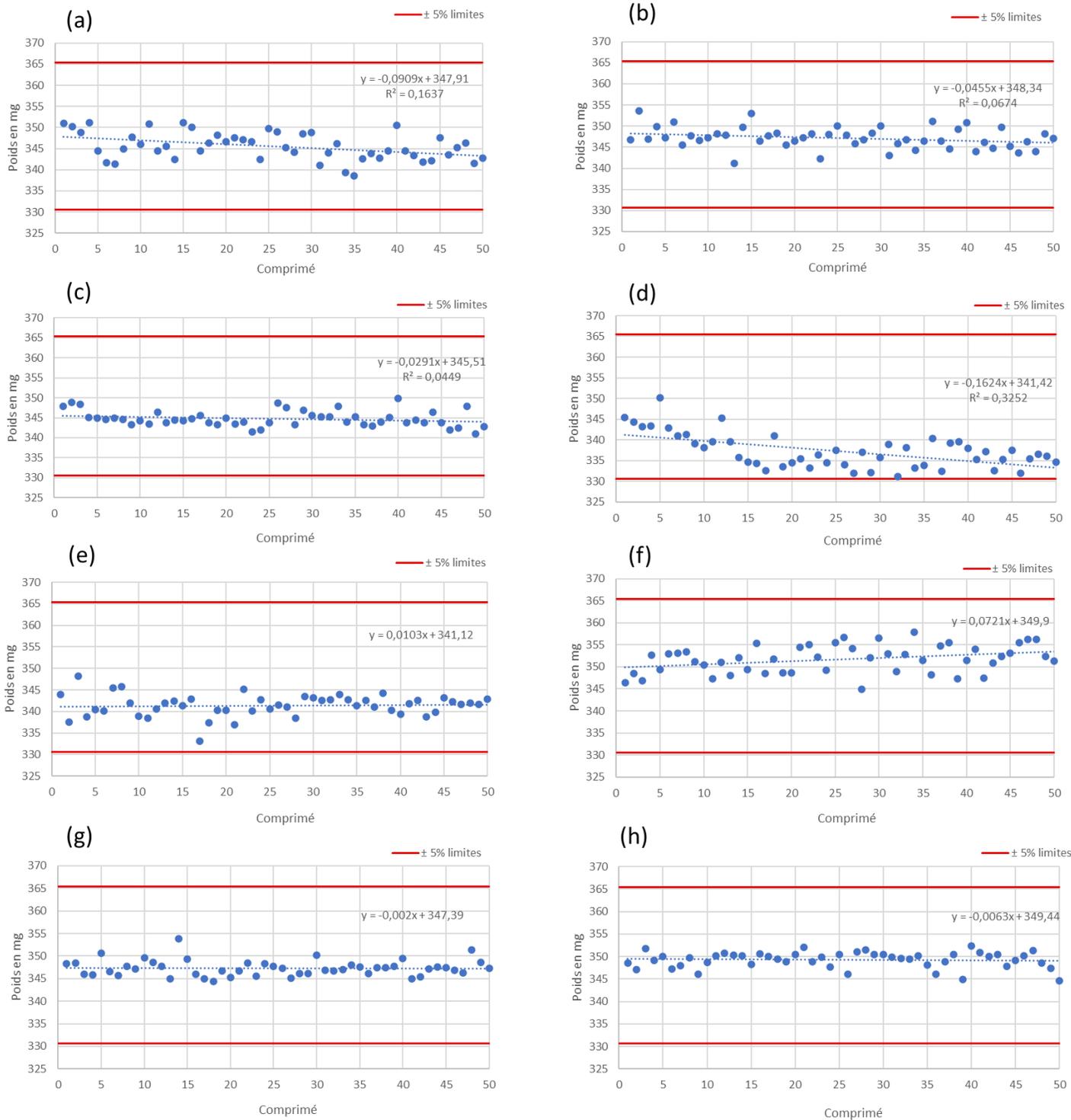


Figure 35 : Distribution du poids des comprimés lors de la production automatisée des mélanges pour CD (a) Avicel DG lot 15 rpm (b) Avicel DG lot 20 rpm (c) Prosolv EASYtab SP lot 15 rpm (d) Prosolv EASYtab SP lot,20 rpm (e) Prosolv ODT G2 lot 15 rpm (f) Prosolv ODT G2 lot 30 rpm (g) Prosolv SMCC 50 lot 15 rpm (h) Prosolv SMCC 50 lot 20 rpm

Tableau 14 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD d'Avicel DG après la production et 24 heures après

Avicel DG mélange pour CD			
Vitesse de compression : 15 rpm		Vitesse de compression : 20 rpm	
T0 Dureté (N)	T24 Dureté (N)	T0 Dureté (N)	T24 Dureté (N)
104	100	98	108
87	95	107	98
100	84	105	105
102	98	103	95
100	87	99	99
105	97	103	104
92	79	93	101
92	92	104	106
97	90	102	103
103	101	99	105

Tableau 15 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD de Prosolv EASYtab SP après la production et 24 heures après

Prosolv EASYtab SP mélange pour CD			
Vitesse de compression : 15 rpm		Vitesse de compression : 20 rpm	
T0 Dureté (N)	T24 Dureté (N)	T0 Dureté (N)	T24 Dureté (N)
151	127	130	117
145	114	122	117
133	128	120	108
141	132	111	101
137	124	113	109
146	136	107	101
137	128	120	101
138	131	123	114
134	136	115	112
128	119	110	107

Tableau 16 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD de Pro-solv ODT G2 après la production et 24 heures après

Pro-solv ODT G2 mélange pour CD			
Vitesse de compression : 15 rpm		Vitesse de compression : 30 rpm	
T0 Dureté (N)	T24 Dureté (N)	T0 Dureté (N)	T24 Dureté (N)
135	129	145	137
126	135	132	134
119	126	135	144
130	129	150	137
119	126	150	127
138	129	145	153
134	127	156	144
125	131	130	138
129	124	151	141
119	126	142	154

Tableau 17 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée pour le mélange pour CD de Pro-solv SMCC 50 après la production et 24 heures après

Pro-solv SMCC 50 mélange pour CD			
Manufacturing speed : 15 rpm		Manufacturing speed : 20 rpm	
T0 Hardness (N)	T24 Hardness (N)	T0 Hardness (N)	T24 Hardness (N)
145	133	103	105
144	128	105	103
142	138	110	107
135	136	109	105
140	128	114	97
144	123	110	107
134	125	112	102
130	127	101	95
136	125	108	103
130	130	116	108

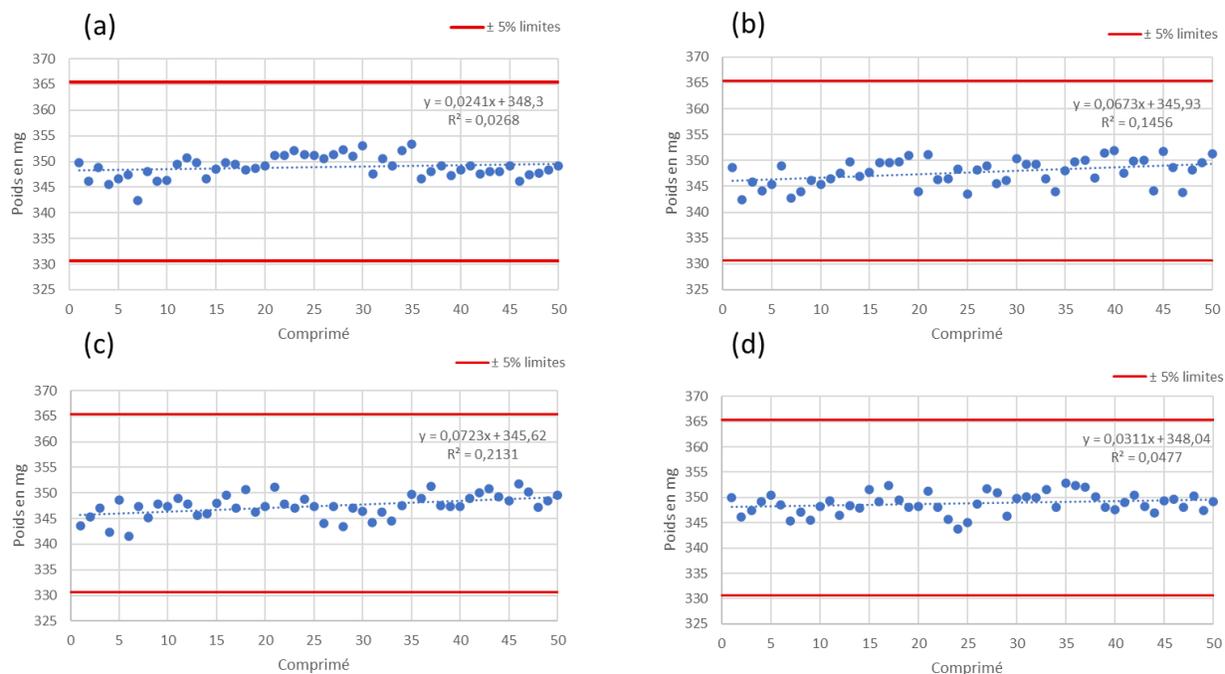


Figure 36 : Distribution du poids des comprimés lors de la production automatisée des granulés de (a) Avicel DG 15 rpm batch (b) Prosolv EASYtab SP 15 rpm batch (c) Prosolv ODT G2 15 rpm batch (d) Prosolv SMCC 50 15 rpm batch

Tableau 18 : Dureté des comprimés de l'échantillon de la production automatisée faits à partir des granulés après la production et 24 heures après.

Vitesse de compression : 15 rpm							
Avicel DG Gr		Prosolv EASYtab SP Gr		Prosolv ODT G2 Gr		Prosolv SMCC 50 GR	
T0 dureté (N)	T24 dureté (N)	T0 dureté (N)	T24 dureté (N)	T0 dureté (N)	T24 dureté (N)	T0 dureté (N)	T24 dureté (N)
114	108	148	137	102	100	136	140
113	116	140	138	97	104	144	130
107	115	143	139	113	95	150	138
122	108	141	150	108	101	139	141
124	123	138	139	91	108	142	137
110	107	145	139	93	110	142	138
114	117	147	143	107	109	139	136
112	111	148	151	112	107	151	134
116	118	134	138	117	104	143	135
111	102	153	144	121	109	148	132

Tableau 19 : Temps de désagrégation et friabilité des comprimés des échantillons issus des lots de la production automatique

EAP	Moyenne du TD (sur 6 tablets)			Moyenne de friabilité en % (sur 10 tablets)		
	Low speed DC	High speed DC	Batch Gr	Low speed DC	High speed DC	Batch Gr
Avicel DG	100	107	614	0.06	0.03	0.11
Prosolv EASYtab SP	123	157	746	0.10	0.09	0.13
Prosolv ODT G2	702	722	957 (4 tablets oos)	0.07	0.04	0.05
Prosolv SMCC 50	304	95	573	0.05	0.04	0.10

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LACOSTE Geoffrey

Evaluation des bénéfices des excipients associés par procédé dans la production continue de formes pharmaceutiques orales sèches.

Th. D. Pharm., Rouen, p.

RESUME

Produire plus vite et mieux. C'est une problématique à laquelle font face toutes les industries. Depuis de nombreuses années la production continue est un modèle commun à de nombreuses industries comme l'industrie automobile ou l'industrie agro-alimentaire. L'industrie pharmaceutique, commence elle aussi, peu à peu, à s'intéresser à ce modèle, mais elle doit faire face à de nombreuses contraintes et exigences réglementaires. Depuis quelques années certaines entreprises investissent en développant sur des procédés de production continue avec pour objectif la mise en place de lignes continues pour la production de lots commerciaux. La production continue a pour principe la production d'un produit fini sans intermédiaire, en alimentant sans interruption la ligne qui délivre un produit fini, prêt à être libéré. L'une des principales contraintes de la production continue est d'introduire chaque excipient sur la ligne de manière maîtrisée. Chaque élément de la formulation est donc ajouté par l'intermédiaire de trémies d'alimentation. Seulement, la multiplication des excipients dans une formulation requiert la présence de multiples trémies sur la ligne, complexifiant de manière importante le procédé et sa maîtrise.

Présents depuis quelques années sur le marché mais rarement utilisés dans l'industrie pharmaceutique, les excipients associés par procédé (EAPs) ont été perçus comme un moyen de réduire efficacement le nombre de trémies d'alimentation nécessaires à l'alimentation de la ligne, simplifiant significativement le procédé et, dans un second temps, de pouvoir faciliter et réduire le temps de développement des formulations.

Pour pouvoir déterminer si ces EAPs, peuvent en effet permettre la réduction du nombre de trémies et faciliter le travail de formulation, une analyse du marché a été effectuée pour déterminer les produits avec les plus gros potentiels. Pour chacun des EAPs sélectionnés, le mélange équivalent a été fabriqué (même composition mais mélange physique). Ainsi chaque EAP étudié a pu être comparé avec son équivalent au cours des différentes phases de l'étude : en tant que placebo puis en tant que mélange binaire avec l'ajout de 25% de substance active pour déterminer lequel d'entre eux pourrait profiter le plus à la ligne continue.

MOTS CLES : Formulation – Excipient – Production continue – Procédé – Excipients associés par procédé

JURY

Président : Vérité Philippe, *professeur chimie analytique*

Membres : Desvignes Florence, *technicienne en formulation* ; Malika Skiba, *maître de conférence en pharmacie galénique* ; Mohammed Skiba, *maître de conférence en pharmacie galénique*

DATE DE SOUTENANCE : 10 Septembre 2020