



HAL
open science

La fabrication en continu au sein de l'industrie pharmaceutique : exemple du procédé de cristallisation en continu

Mathilde Delavoie

► To cite this version:

Mathilde Delavoie. La fabrication en continu au sein de l'industrie pharmaceutique : exemple du procédé de cristallisation en continu. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03923176

HAL Id: dumas-03923176

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03923176v1>

Submitted on 4 Jan 2023

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.

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

LA FABRICATION EN CONTINU AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : EXEMPLE DU PROCEDE DE CRISTALLISATION EN CONTINU

Présentée par
Mathilde DELAVOYE

Soutenue publiquement le 23 mars 2022
devant le jury composé de

Mme Aurélie MALZERT-FREON	Professeur des universités, Université de Caen Normandie	Présidente du jury
Mr Michel BOULOUARD	Professeur des universités, Université de Caen Normandie	Examineur
Mme Anne-Claire GROO	Maître de conférences, Université de Caen Normandie	Examinatrice
Mr Christophe LIEFOOGHE	Directeur de production GSK Mayenne	Examineur

Thèse dirigée par Aurélie Malzert-Fréon

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Asseseurs

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Professeur Aurélie MALZERT-FREON

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

A Madame Aurélie Malzert-Fréon, la directrice de cette thèse et présidente du jury,

Je tiens à vous remercier pour votre accompagnement et soutien tout au long de cette thèse, votre écoute, votre engagement dans ce projet et vos précieux conseils. Ce fut une superbe collaboration animée par cette passion scientifique commune.

A Madame Anne-Claire Groo et Monsieur Michel Boulouard, membres du jury,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mon profond respect. Après ces années d'enseignements, je reste admirative de votre bienveillance et de votre envie de partager vos connaissances scientifiques.

A Monsieur Christophe Liefoghe, membre du jury,

Vous avez accompagné mes premiers pas dans l'industrie pharmaceutique. Quelle chance j'ai eue de faire partie de votre équipe avec ce projet ambitieux et tellement formateur ! Désormais, la production est littéralement ancrée en moi et c'est en partie grâce à vous.

A toute l'équipe pédagogique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen,

Vous m'avez offert tout au long de ces années d'études un enseignement de haute qualité ainsi que l'opportunité d'une part, de mettre en pratique ces enseignements et d'autre part, d'intégrer petit à petit dans le monde professionnel. J'ai une pensée particulière pour Monsieur Frédéric Fabis et sa célèbre « chimie organique », un grand merci à vous.

A mes proches,

Vous avez toujours été mon moteur. L'atteinte des objectifs que je me suis fixés n'aurait jamais été possible sans cet environnement dans lequel vous m'avez fait évoluer avec de belles valeurs de simplicité et de courage.

A l'ensemble des personnes qui m'ont mené jusqu'ici,

Différentes rencontres m'ont permis de me construire et de m'épanouir professionnellement. La passion que vous m'avez transmise à travers nos divers échanges a peu à peu tracé mon chemin et je suis fier d'avoir croisé le vôtre.

A ma nouvelle équipe au sein des laboratoires Aspen,

Je suis ravie de rejoindre cette nouvelle aventure en tant que responsable de secteur production. J'ai tellement à apprendre à vos côtés et je m'engage à vous apporter d'autant plus en retour.

Sommaire

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	1
LISTE DES FIGURES	2
LISTE DES TABLEAUX	3
INTRODUCTION	4
I- LA FABRICATION CONTINUE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	6
1. Généralités.....	6
A. Qu'est-ce qu'un médicament ?	6
B. Cycle de vie du médicament.....	7
C. Cadre réglementaire.....	11
D. Définition d'un « lot ».....	19
E. Définitions fabrication par lots versus fabrication en continu	20
2. Fabrication continue <i>versus</i> fabrication discontinue	23
3. Le développement de la fabrication continue au sein de l'industrie pharmaceutique ...	30
4. Défis rencontrés par la fabrication continue	35
5. La fabrication continue à travers la qualité	40
II- LA CRISTALLISATION EN CONTINU	48
1. Introduction	48
2. Généralités sur le procédé de cristallisation.....	50
A. La solubilité	51
B. La sursaturation.....	52
C. La nucléation.....	54
D. La croissance cristalline	59
E. Le polymorphisme cristallin	62
3. Cristallisation continue <i>versus</i> discontinue.....	63
4. Développement du processus de cristallisation en continu	65

5. Les cristalliseurs pour les procédés continus	77
A. Cristalliseurs MSMPR	79
B. Cristalliseurs tubulaires.....	84
6. Analyse et contrôle du procédé de cristallisation	88
7. Discussion et Perspectives	93
CONCLUSION.....	94
BIBLIOGRAPHIE	96
VU, LE PRESIDENT DU JURY.....	107

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASTM : American Society for Testing and Materials

ATR-UV : Attenuated Total Reflectance-UltraViolet

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action and Preventive Action

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CFR : Code of Federal Regulations

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CMAC : Continuous Manufacturing and Advanced Crystallization

CPP : Critical Process Parameter

CQA : Critical Quality Attribute

CTD : Common Technical Document

EMA : European Medicines Agency

FBRM : Focused Beam Reflectance Measurement

FDA : Food and Drug Administration

FTIR : Fourier Transform InfraRed

HAS : Haute Autorité de Santé

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

ICH : International Conference on Harmonization

IPC : In Process Control

MIT : Massachusetts Institute of Technology

MSMPR : Mixed Suspension Mixed Product Removal

PAT : Process Analytical Technology

PBM : Population Balance Model

PCMM : Portable Continuous Miniature Modular

PFR : Plug Flow Reactor

PID : Proportionnal-Integral-Derivative

PVM : Particle Vision Measurement

QTPP : Quality Target Product Profile

RCP : Résumé des Caractéristiques du produit

RTRT : Real Time Release Testing

SMR : Service Médical Rendu

SWOT : Strengths Weaknesses Opportunities Threats

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des Figures

Figure 1- Les grandes étapes de développement d'un médicament (8)	7
Figure 2 - Cycle de vie du médicament (9)	8
Figure 3 – Procédure d'accès au marché d'un médicament en France (9).....	11
Figure 4 – Triangle du CTD et ses différents modules (12).....	12
Figure 5 – Schématisation d'un procédé de gestion du risque qualité (15).....	15
Figure 6 – Schématisation du modèle proposé par la FDA pour la validation de procédés	18
Figure 7 – Représentation schématique des procédés de fabrication par lots et en continu (29).....	21
Figure 8 – Illustration des étapes d'un procédé de fabrication de comprimés et identification du type de production utilisée (12)	22
Figure 9 – Plateforme Consigma® de GEA (49)	32
Figure 10 – Plate-forme MODCOS de Glatt (50).....	33
Figure 11 – Représentation schématique des formes cristalline et amorphe (65)	48
Figure 12 – Représentation graphique de la zone métastable pour un procédé de cristallisation (72)	51
Figure 13 – Les différentes catégories de nucléation	55
Figure 14 - Energie libre d'activation de nucléation homogène en fonction de la taille du germe (75).....	57
Figure 15 – Représentation schématique d'un cristal exhibant des faces planes F, en escaliers S ou en crans K (75).....	60
Figure 16 – Représentation de la structure de la surface du cristal en croissance (80).....	61
Figure 17 – Les trois polymorphes du carbonate de calcium	62
Figure 18 – Illustration de différents polymorphes, solvate, et forme amorphe (83)	63
Figure 19 – Workflow pour le développement d'un procédé de cristallisation en continu (92)	68
Figure 20 – Exigences qualité pour des cristaux d'intérêt pharmaceutique (66)	77
Figure 21 – Représentation schématique d'un cristalliseur de type MSMPR (96)	78
Figure 22 – Représentation schématique d'un cristalliseur de type PFR pour une cristallisation par ajout d'antisolvant (97).....	78
Figure 23 – Représentation de la distribution caractéristique du temps de séjour pour un cristalliseur MSMPR....	80
Figure 24 – Représentation de la structure du 4-nitrophénol (a) et du paracétamol (b).....	81
Figure 25 – Représentation d'un MSMPR à plusieurs étages et distribution du temps de séjour pour chacun des étages (3)	82
Figure 26 – Représentation schématique d'un cristalliseur à écoulement piston (a), d'un cristalliseur à flux segmenté (b) et d'un cristalliseur avec déflecteurs (c) (66).....	85

Liste des Tableaux

Tableau 1- Formes pharmaceutiques courantes selon différentes voies d'administration	7
Tableau 2 – Avantages et inconvénients de la fabrication continue	29
Tableau 3 – Analyse SWOT de la fabrication continue (55)	35
Tableau 4 – Les différentes classes de solvants	69
Tableau 5 – Critères de sélection des solvants pour un procédé continu de cristallisation par refroidissement (92)	71
Tableau 6 – Différentes techniques analytiques utilisées pour le contrôle d'un procédé de cristallisation	73
Tableau 7 – Avantages et inconvénients de deux types de cristalliseurs continus : MSMPR et PFR (66)	79
Tableau 8 – Résumé des caractéristiques des différents cristalliseurs continus (114)	88
Tableau 9 – Avantages et inconvénients des différents types d'analyses réalisables pour le contrôle du procédé (123)	91
Tableau 10 – Différentes technologies analytiques de procédé nécessaires au contrôle d'un procédé de cristallisation continu	92

Introduction

L'industrie pharmaceutique est définie par des activités de recherches à haut risque ayant pour objectif de **découvrir, fabriquer et commercialiser des médicaments au service de la santé**. Cette industrie est hautement réglementée et les exigences en termes d'efficacité et de sécurité du patient ne font que croître.

Lorsqu'un médicament est mis sur le marché, il a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché. Toutefois, au préalable, la molécule qu'il contient, fruit de nombreux investissements financiers en recherche et en développement, a fait l'objet d'un brevet qui vise à éviter toute copie. Celui-ci est valable 20 ans. Depuis plus d'une dizaine d'année, les médicaments les plus vendus au monde ont peu à peu vu leur brevet expirer. Avec l'arrivée des génériques, les fabricants de médicaments doivent désormais réduire les coûts d'exploitation afin de rester rentables malgré la diminution de leur part de marché.

La fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique s'est caractérisée depuis des décennies par un système de production sous forme de lot. Ceci est le résultat d'une politique issue des autorités réglementaires. Le traitement par lots est actuellement inscrit dans le monde de la pharmaceutique, mais ce dernier souffre d'une **diminution du temps d'utilisation des équipements, une baisse des rendements et de difficultés à obtenir un produit de qualité constante** (1).

Depuis les années 2000, les organismes réglementaires américains et européens ont ouvert la voie à de nouvelles approches concernant les procédés de fabrication. Une des stratégies pour gagner en compétitivité est basée sur la **transformation des procédés réalisés sous forme de lots en procédés continus**.

Le concept de la fabrication en continu existe depuis de nombreuses années. Il est largement répandu dans l'industrie, comme par exemple pour le raffinage du pétrole et la production de produits chimiques, d'engrais, de papier et d'aliments. L'un des premiers procédés en continu apparaît dans l'industrie du papier avec la machine à papier Fourdrinier, brevetée en 1799 (2). La construction automobile et plus particulièrement la partie assemblage peut également être considérée comme un processus continu. Les premières chaînes d'assemblage ont été installées au début du vingtième siècle par Olds et sa Oldsmobile et quelques années plus tard par Ford avec la Ford modèle T(3) .

A ce jour, **plusieurs médicaments avec un mode de production en continu sont sur le marché**. En effet, la FDA, administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, a approuvé le premier médicament fabriqué en continu en juillet 2015 : Orkambi, de Vertex indiqué dans le traitement de la fibrose kystique. Puis l'EMA, agence européenne des médicaments, a approuvé le Prezista de Janssen en juin 2017, un an après la FDA. Ce dernier est utilisé pour le traitement des patients infectés par le VIH (4).

L'objectif de cette thèse est donc de présenter dans un premier temps quelques définitions et notions importantes du développement et de la production de médicaments. Le cadre réglementaire associé à cette industrie hautement réglementée sera également abordé. La fabrication continue sera ensuite comparée au mode de fabrication actuel par lots. Puis, nous développerons l'essor de la fabrication continue au sein de l'industrie pharmaceutique et les différents défis à surmonter pour que le traitement continu puisse s'implanter peu à peu au sein des procédés pharmaceutiques. Pour cela, les différents aspects liés à la qualité des procédés continus seront abordés.

Dans un second temps, la **fabrication continue sera appliquée au procédé de cristallisation**. En effet, la cristallisation est une opération unitaire du génie chimique complexe et très présente au sein de l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de principes actifs notamment. La cristallisation est un changement d'état qui conduit, à partir d'une phase gazeuse ou liquide, à un solide appelé cristal, de structure régulière et organisée (5). Ainsi, **les cristaux produits doivent répondre à des spécifications bien définies pour une application thérapeutique**. Le contrôle de la cristallisation est donc particulièrement important notamment dans le domaine pharmaceutique afin d'assurer la qualité du produit final. Pour l'ensemble de ces raisons, il était essentiel de présenter, dans cette thèse, l'application de la fabrication en continu au procédé de cristallisation. Après quelques rappels sur le procédé de cristallisation, les procédés de cristallisation traditionnels (en discontinu) seront confrontés aux nombreux avantages de la cristallisation continue. Nous aborderons ensuite les étapes de développement d'un procédé de cristallisation en continu ainsi que les différents types de cristalliseurs utilisés pour ces procédés. Enfin, diverses méthodes d'analyse et de contrôle du procédé de cristallisation en continu seront décrites avant de conclure.

I- La fabrication continue au sein de l'industrie pharmaceutique

1. Généralités

A. Qu'est-ce qu'un médicament ?

Le Code de la Santé Publique (6) définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (art. L. 5111-1).

On distingue différentes catégories de médicaments. A côté des **préparations magistrales, hospitalières ou officinales** qui répondent à un besoin spécifique d'un patient et sont réalisées au sein d'une pharmacie de ville ou d'un établissement de santé, on trouve les **spécialités pharmaceutiques**. Ce sont des médicaments fabriqués de manière industrielle et exploités par les laboratoires pharmaceutiques suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le Code de la Santé Publique définit la spécialité pharmaceutique comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale » (art. L. 5111-2). Ces différentes spécialités et préparations pharmaceutiques se présentent sous différentes formes pharmaceutiques. Les **formes pharmaceutiques, également appelées formes galéniques ou formes médicamenteuses** correspondent à la forme sous laquelle le médicament se présente. Elle est spécialement conçue pour la voie d'administration à laquelle le médicament est destiné (7). Ces formes comprennent **un ou plusieurs principes actifs et des excipients**, qui associés entre eux vont permettre l'obtention de la forme galénique finale. Le principe actif correspond à la substance d'origine chimique ou naturelle qui confère au médicament ses propriétés thérapeutiques ou préventives *via* un mécanisme d'action précis. Les excipients sont quant à eux des composants du médicament qui ne confèrent aucune activité thérapeutique ou préventive mais qui peuvent jouer un rôle dans la fabrication, la conservation, l'utilisation et/ou le devenir biopharmaceutique de la forme pharmaceutique. Le Tableau 1 représente différentes formes galéniques couramment utilisées.

Tableau 1- Formes pharmaceutiques courantes selon différentes voies d'administration

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques
Orale	Comprimés, gélules, solutions, suspensions
Parentérale	Solutions, suspensions, implants
Ophthalmique	Collyres, pommades
Percutanée	Pommades, crèmes, lotions
Rectale	Suppositoires, pommades
Vaginale	Ovules, comprimés, crèmes

B. Cycle de vie du médicament

Le médicament n'est pas un produit comme les autres. En effet, de par sa définition, il est **soumis à une réglementation très stricte et s'inscrit dans un cycle de vie hautement contrôlé et qualifié** (Figure 1).

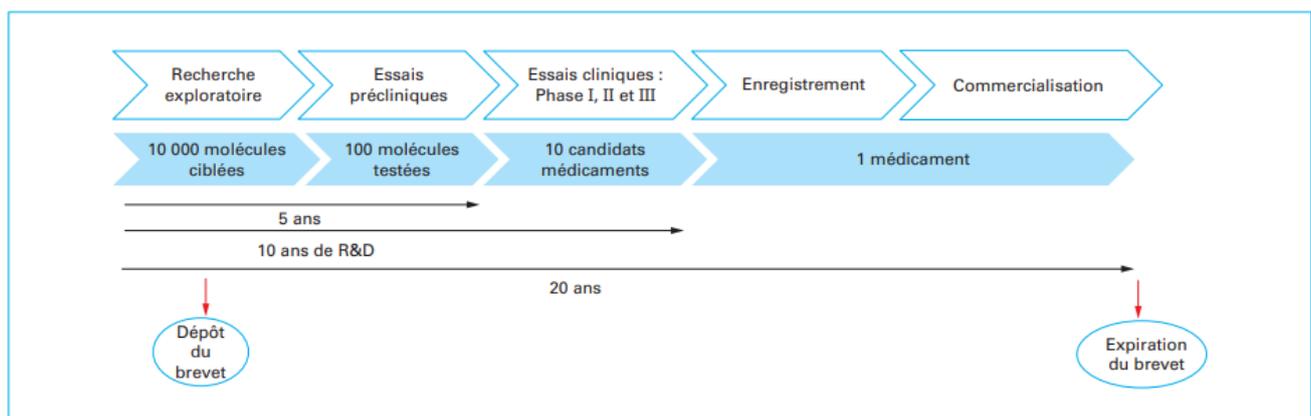


Figure 1- Les grandes étapes de développement d'un médicament (8)

Le développement de nouveaux médicaments est un processus long (10 à 15 ans en moyenne) risqué et complexe, auquel viennent s'ajouter des coûts importants liés à ces activités de recherche et développement comme détaillé sur la Figure 2.

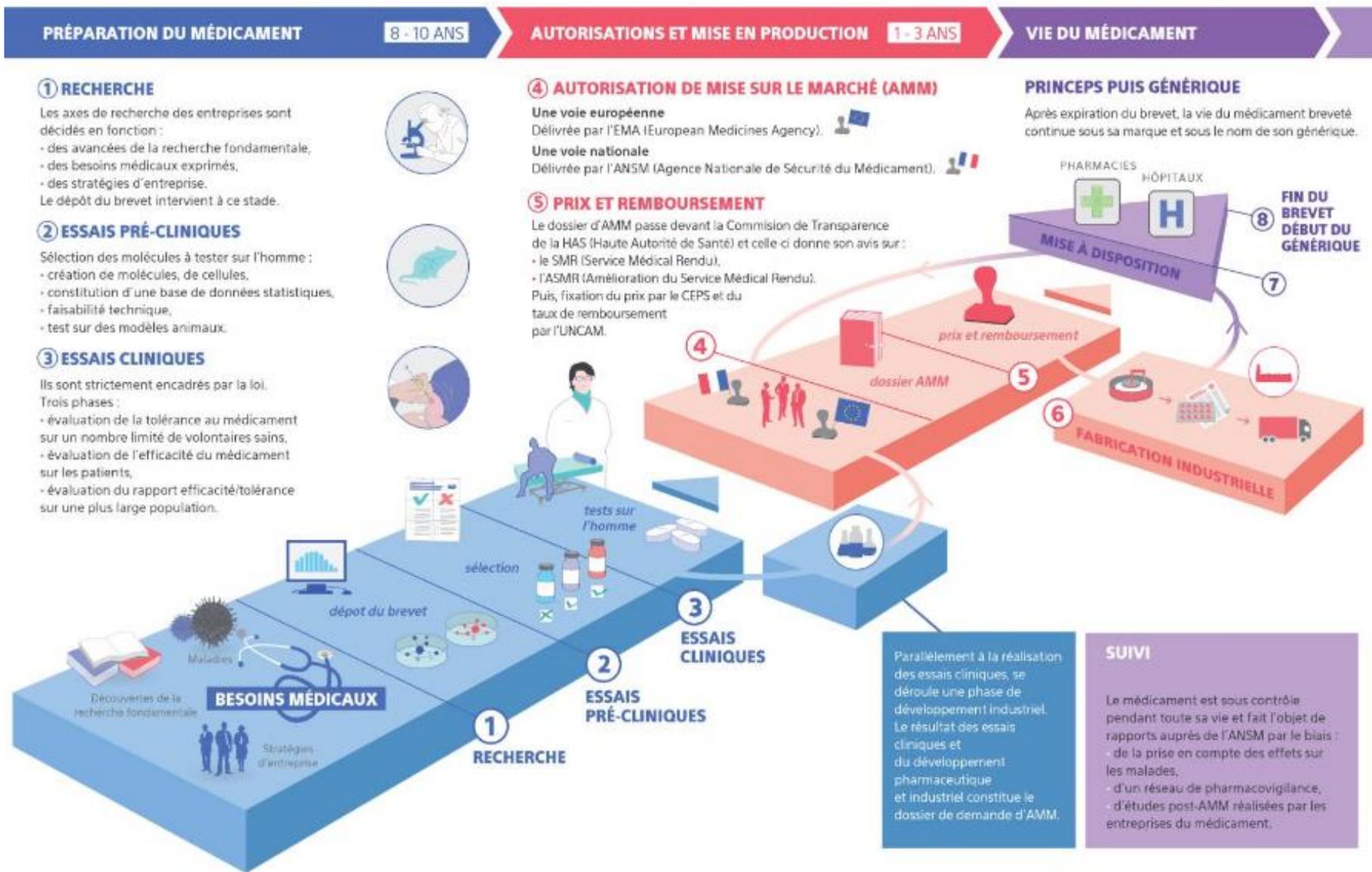


Figure 2 - Cycle de vie du médicament (9)

Les étapes de **développement du médicament** comprennent une phase de recherche, les **études précliniques et les études cliniques**. Les études précliniques concernent l'évaluation *in vitro* puis *in vivo* sur modèle animal de l'efficacité de la molécule, sa toxicité et ses propriétés pharmacocinétiques. Les études cliniques sont réalisées chez l'Homme et se décomposent ainsi :

- Essais de phase 1, pratiqués sur des volontaires sains et permettant d'appréhender le devenir de la molécule dans l'organisme humain et d'évaluer sa toxicité
- Essais de phase 2, avec un petit nombre de patients volontaires déterminant la dose thérapeutique et les éventuels effets indésirables
- Essais de phase 3, réalisés sur un plus grand nombre de patients volontaires permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du médicament candidat en comparaison d'un traitement existant ou d'un placebo
- Essais de phase 4, démarrant après l'étape de commercialisation, ils consistent en une phase de pharmacovigilance (études à grande échelle).

En ce qui concerne le développement d'un médicament, le ratio est de **1/10000**, c'est-à-dire que pour 10000 molécules ciblées, une seule molécule ira potentiellement jusqu'à l'étape d'enregistrement (10). Le coût du développement des médicaments a augmenté ces dernières années en raison de la complexité croissante des molécules, de l'accroissement des exigences réglementaires et de l'augmentation des coûts liés aux essais cliniques. De plus, en parallèle des essais cliniques, se déroule une phase de développement industriel (production du principe actif en conditions, études galéniques déterminant le mode d'administration et le conditionnement du candidat médicament, ...).

A l'issue de ces phases précliniques et cliniques, la **phase d'enregistrement** du médicament entre en jeu. L'objectif est d'obtenir **l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**. Quatre procédures d'obtention d'AMM existent au sein de l'Union Européenne, trois procédures européennes et la procédure nationale. En France, il s'agit de l'ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé qui octroie les autorisations nationales. Les procédures européennes sont gérées et coordonnées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), et plus précisément par le Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP). Les industries pharmaceutiques doivent alors présenter aux autorités réglementaires un dossier

comprenant les données collectées lors des phases précliniques et cliniques, les données liées à la qualité chimique ou microbiologique du médicament mais également la description des procédés de fabrication du principe actif et du produit fini (11). Les dossiers d'AMM ont **un format et un contenu harmonisé au niveau international** selon les Guidelines ICH (*cf.* partie Règlementation liée à l'AMM ci-dessous). Cela permet aux autorités d'**évaluer la qualité pharmaceutique et le rapport bénéfice/risque du médicament.**

Une fois l'AMM accordée, le laboratoire pharmaceutique prend la décision ou non de commercialiser le nouveau médicament. Les AMM sont **délivrées pour une durée initiale de 5 ans et sont ensuite renouvelées** sans limitation de durée hormis dans certains cas. L'AMM peut alors être suspendue, retirée ou modifiée à tout moment. En ce qui concerne l'étape de commercialisation en France, la Haute Autorité de Santé (HAS) doit **évaluer le médicament en vue de son remboursement et de la fixation de son prix** à partir de données cliniques mais également médico-économiques. L'Union nationale des caisses d'assurance maladie va alors fixer le **taux de remboursement en fonction du Service Médical Rendu (SMR)** du médicament. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) aura en charge la fixation du prix sur la base des avis de la Haute Autorité de Santé. La Figure 3 illustre les différentes étapes d'accès au marché d'un médicament en France.

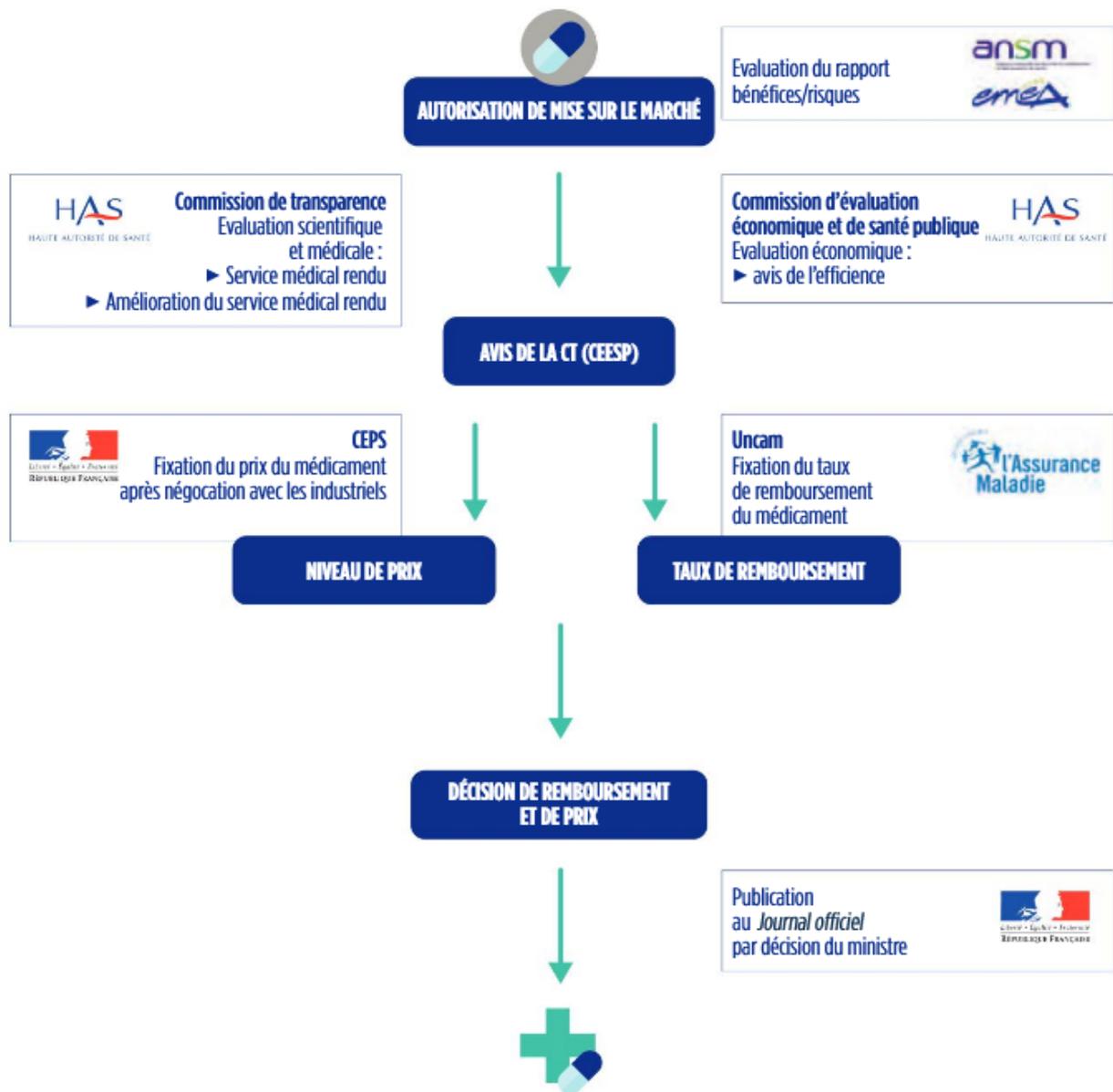


Figure 3 – Procédure d'accès au marché d'un médicament en France (9)

C. Cadre réglementaire

Règlementation liée à l'AMM

Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché est en quelque sorte la carte d'identité du médicament tel qu'il a été conçu et tel qu'il doit être reproduit. Le contenu du dossier est standardisé : le CTD (*Common Technical Document*) est le format commun du dossier d'AMM standardisé pour les grandes régions du monde (Union Européenne, Etats-Unis, Japon) tel que défini par l'ICH : *International Conference of Harmonization*.

Au sein de l'Union Européenne, sont concernés:

- Tous les médicaments (*New Chemical Entity*, *New Biotech Entity*, génériques, homéopathie, plantes, vaccins,...)
- Toutes les procédures d'AMM (centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée et nationale)
- Tous les types de demandes (abrégées, variations, extension de gamme,...)

Le CTD se décompose en cinq modules illustrés sur la Figure 4.

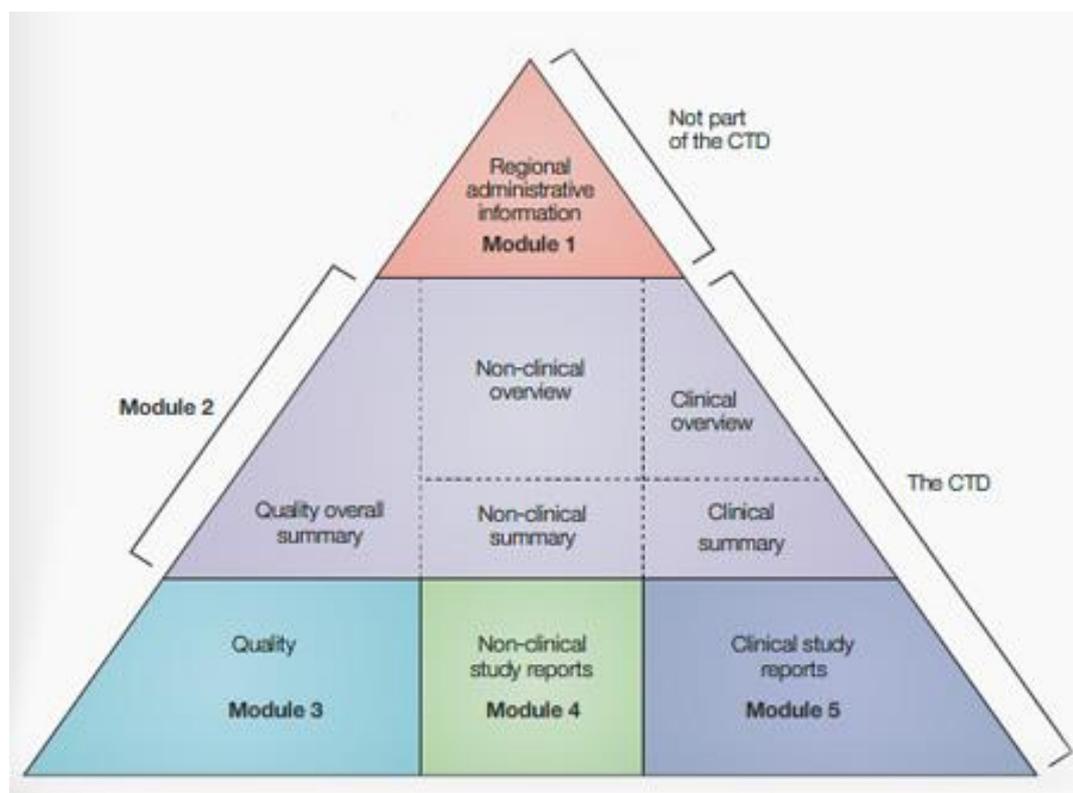


Figure 4 – Triangle du CTD et ses différents modules (12)

Le module 1 correspond à la **partie administrative** spécifique à chaque région. Le module 2 est un résumé des modules 3, 4 et 5. Le module 3 est le module « **qualité** ». Il comprend la totalité des informations relatives, à la fois, à la substance active (structure, procédé de fabrication, contrôles, stabilité, ...), mais aussi, au produit fini (composition, procédé de fabrication, contrôles, conditionnement, biodisponibilité, ...). Le module 4 présente les **données non cliniques** (études pré-cliniques, toxicité, données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) et le module 5 présente les **données cliniques** (études cliniques, efficacité thérapeutique, rapport bénéfice/risque, données bibliographiques).

Le dossier d'AMM déposé initialement peut également subir des **modifications post-AMM**. En effet, tout écart par rapport à ce qui a été écrit dans ce dossier d'AMM doit faire l'objet d'une requête. Ces modifications sont soumises à des procédures strictes et définies selon le type de modifications à apporter. De fait, pour s'assurer de la qualité du futur médicament, on renseigne tous ces éléments et pour anticiper toute influence du moindre écart, on met en œuvre le concept de *Quality by Design* (QbD).

La démarche *Quality by Design* QbD

Au sein de l'industrie pharmaceutique, la politique de gestion des risques est une obligation réglementaire et s'inscrit plus globalement au sein de la politique qualité site. Le management du risque qualité fait en effet partie des Bonnes Pratiques de Fabrication. La démarche ***Quality by Design*** ou qualité par la conception se focalise sur l'obtention et le maintien d'un procédé de fabrication robuste permettant d'obtenir un produit de qualité requise (13). Trois stades définissent l'approche *QbD* :

- La **connaissance du produit** : l'objectif est de définir le *Quality Target Product Profile QTPP*, soit les attributs qualité critiques (*Critical Quality Attributes, CQA*) du produit fini. Les CQA sont les attributs physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un produit ayant des conséquences sur la qualité du produit souhaité et qui doivent être définis par des limites acceptables. Les CQA seront priorisés à partir d'une classification du risque associé pour définir les caractéristiques du produit à respecter impérativement de manière à garantir l'efficacité et la sécurité du médicament. Le but est de définir les marqueurs pertinents à suivre dès le début des étapes de développement jusqu'à la production.
- La **connaissance du procédé** : après une description complète du procédé, le but est d'identifier les paramètres procédés et les attributs matière. Le management du risque qualité aboutit, *via* la compréhension du procédé et sa maîtrise, à la mise en œuvre d'une stratégie efficace de contrôle du procédé.
- La **connaissance des systèmes** et de leurs interactions : la caractérisation et la maîtrise des impacts potentiels sur les paramètres critiques contribuent au développement de l'espace de conception et à la définition de la stratégie de contrôle.

Les outils d'analyse de risque permettent d'évaluer les impacts d'une variation quelconque sur la qualité attendue du produit fini. L'objectif final est donc de garantir la maîtrise du risque patient tout au long du cycle de vie du médicament.

Directives ICH

En 1990, les autorités réglementaires et les représentants d'industries pharmaceutiques d'Europe, des Etats-Unis et du Japon se sont unis pour créer l'**ICH ou International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use**. L'objectif était alors d'établir une **harmonisation des exigences réglementaires au niveau international** afin d'optimiser l'enregistrement de nouveaux médicaments par les différentes autorités et ainsi améliorer la disponibilité des médicaments sur le marché partout dans le monde. Au fil du temps, différents membres ont rejoint l'organisation comme les autorités réglementaires de Chine ou du Brésil par exemple ou d'autres entités industrielles. Les experts industriels et réglementaires ont donc rédigé différentes directives, ou normes ICH relatives à la qualité (ICH Q...), à l'efficacité (ICH E...), à la sécurité (ICH S...) ou multidisciplinaires (ICH M...).

L'émergence des directives ICH Q8 (14), Q9 (15), Q10 (16) et Q11 (17) a permis de fournir une orientation sur la définition de **la qualité par la conception appliquée à l'industrie pharmaceutique**. Ces directives soulignent notamment qu'une **approche scientifique et basée sur l'évaluation du risque** au cours du développement et de la gestion du cycle de vie du médicament augmenterait l'assurance qualité des produits (18).

L'**ICH Q8 (14)** relatif au **développement pharmaceutique** définit, dans un premier temps, le type d'informations à fournir pour une demande d'autorisation de mise sur le marché afin de démontrer la maîtrise des facteurs ayant un impact sur la qualité du produit. Dans un second temps, la démarche de qualité par la conception est détaillée et les outils essentiels à cette approche sont décrits. **La qualité par la conception, ou Quality by Design (QbD)** en anglais, est une **approche scientifique de développement pharmaceutique basée sur le risque**.

Les principes fondamentaux de la **gestion du risque qualité (ICH Q9 (15))** sont :

- l'évaluation du risque qualité basée sur la connaissance scientifique dans un objectif de sécurité du patient

- le niveau de risque est proportionnel à l'effort d'évaluation, de documentation du processus de gestion du risque qualité

La Figure 5 représente un modèle de gestion du risque qualité.

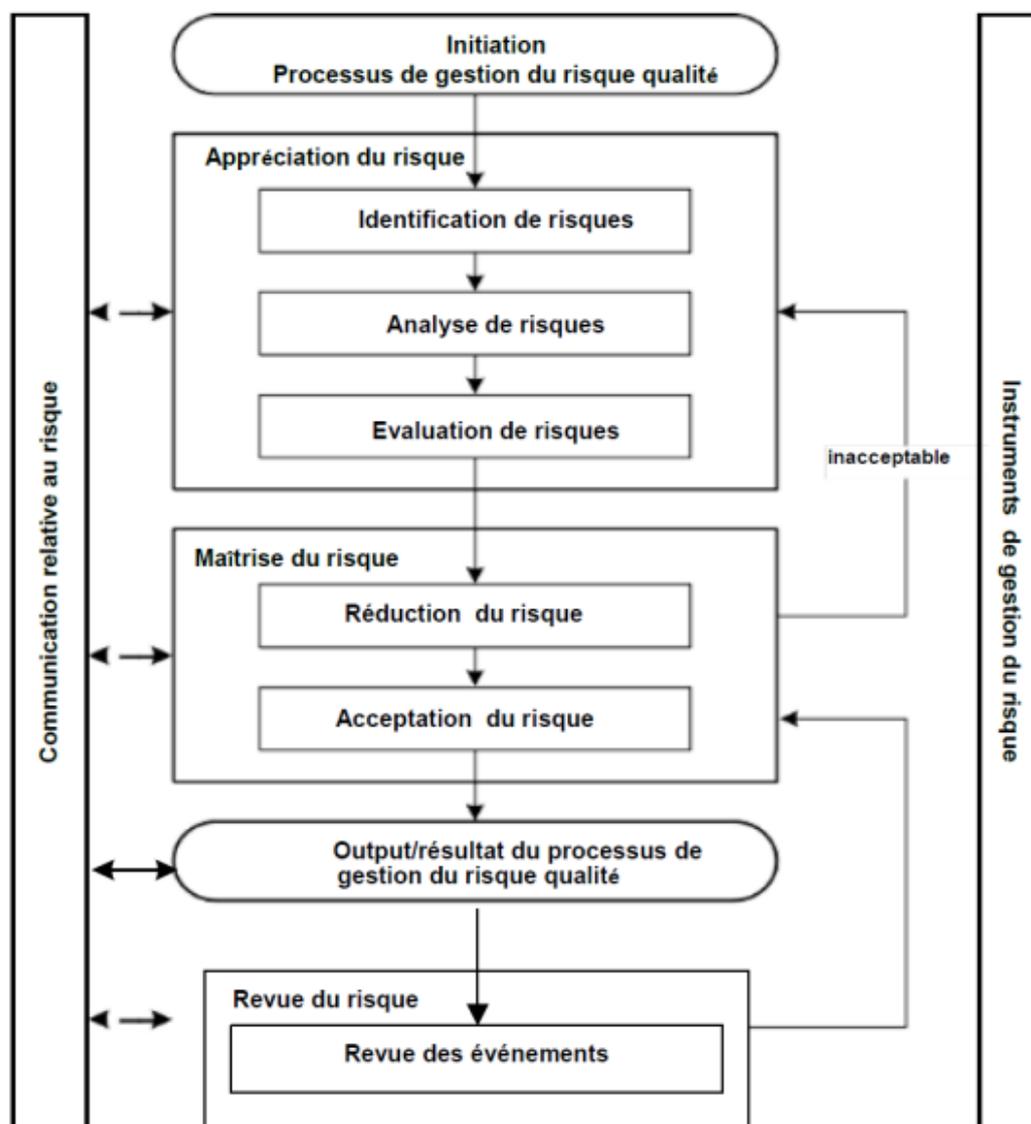


Figure 5 – Schématisation d'un procédé de gestion du risque qualité (15)

L'ICH Q10 (16) décrit un modèle de système de management de la qualité efficace : le **système qualité pharmaceutique**. Ce dernier est mis en œuvre tout au long des différentes étapes du cycle de vie d'un produit pharmaceutique. Ce système a pour objectif d'améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments, dans un intérêt de santé publique. L'application des directives de l'ICH Q10 facilite l'innovation,

l'amélioration continue et renforce le lien entre les étapes de développement et la fabrication.

La directive **ICH Q11** (17) appliquée aux principes actifs médicamenteux soutient l'harmonisation des principes scientifiques et techniques permettant d'établir les processus de **développement et de fabrication des actifs pharmaceutiques**. L'objectif est de mettre en œuvre des outils répondant à une meilleure intégration de la connaissance au service de la qualité des produits pharmaceutiques.

Enfin, **la fabrication continue de substances et de produits pharmaceutiques** a été choisie comme sujet pour la prochaine ligne directrice de l'**ICH Q13** (19). Cette dernière est actuellement disponible à la consultation publique dans une version provisoire depuis le mois de juillet 2021. Les commentaires ont été pris en compte jusqu'en décembre 2021. L'ICH Q13 vise à **harmoniser les définitions et concepts réglementaires du traitement continu**. De plus, elle décrit les différents aspects scientifiques du développement, de la mise en œuvre, du contrôle et de la gestion du cycle de vie des procédés de fabrication continue de matières premières et/ou de médicaments. Elle s'appuie sur les lignes directrices existantes en ajoutant des clarifications sur la manière dont les industriels peuvent utiliser les approches flexibles de la fabrication continue pour produire des substances et des produits pharmaceutiques nouveaux ou déjà commercialisés. L'objectif est de faciliter l'harmonisation au niveau mondial des attentes réglementaires afin **de réduire les obstacles liés à l'adoption de la technologie de fabrication continue dans les différentes régions** (20). De plus, l'ICH Q13 soutient l'innovation dans les méthodes de fabrication afin de disposer de procédés plus robustes et efficaces et d'augmenter les possibilités en cas de besoins de santé publique (4). De nouvelles approches d'assurance qualité y sont également abordées.

Directives de l'Union Européenne

Les lignes directrices ICH s'appliquent bien évidemment à l'Union Européenne. **L'Agence Européenne du Médicament (EMA)** a encouragé l'industrie à changer et à se moderniser en mettant à jour son cadre réglementaire à travers différentes directives. En raison de la complexité et des défis que présente la fabrication continue, l'agence a mis l'accent sur l'importance des échanges précoces entre ses membres et les industriels afin de mener à bien ces projets (21). Cette dernière a mis en place

ses propres lignes directrices particulièrement appropriées à la fabrication en continu. En effet, la directive concernant la validation des procédés met en avant la notion de **vérification continue des procédés**. Le proche infrarouge, souvent utilisé comme outil analytique pour la surveillance et le contrôle du procédé possède sa propre directive tout comme **les tests de libération en temps réel (RTRT)**. Depuis 2003, l'Agence Européenne du Médicament a mis en place une équipe pluridisciplinaire au service des technologies analytiques des procédés (PAT) afin de renforcer les activités de *Quality by Design (QbD)* et de contrôles des procédés (3). Cette organisation donne lieu à de nombreux échanges entre le groupe de travail focalisé sur la qualité, celui spécialisé sur les produits biologiques ou encore le dernier expert des bonnes pratiques de fabrication et de distribution. Ces groupes de travail, développés ici au niveau européen, vont se retrouver dans d'autres pays comme les Etats-Unis ou le Japon par exemple.

Directives de la FDA

En 2002, la **FDA** annonce une nouvelle initiative qui aboutira en 2004 à la publication d'un rapport intitulé « *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk based Approach: Final Report* ». L'objectif était d'améliorer et de moderniser la réglementation de la fabrication pharmaceutique en matière de qualité des produits. Cette initiative avait pour but **d'encourager l'adoption des nouvelles avancées technologiques de fabrication, l'application des techniques modernes de gestion de la qualité ainsi que la mise en œuvre d'approches fondées sur le risque** (22). Plus d'un tiers des projets sur les technologies émergentes sont liés à la fabrication continue (23).

Le document « *Guidance for Industry: PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* » (24) issu de la FDA, encourage l'élaboration et la mise en œuvre de **méthodes innovantes encadrant le développement, la fabrication et l'assurance qualité de produits pharmaceutiques innovants**. Ce rapport identifie la mise en œuvre de procédés en continu comme étant le résultat de l'approche scientifique basée sur l'évaluation du risque. La meilleure compréhension des procédés, les différentes stratégies de contrôle et les mesures en temps réel des attributs qualité critiques des produits offrent une stratégie de contrôle de la qualité en temps réel, d'ailleurs plus efficace et réactive qu'une stratégie de contrôle traditionnelle avec des échantillons collectés et testés *a posteriori* dans le laboratoire de contrôle qualité.

Un autre guide fourni par la FDA « *Guidance for Industry - Process Validation : General Principles and Practices* » (25) encadre les **activités de validation de procédés** tout au long du cycle de vie des médicaments et produits biologiques, y compris les principes actifs. La Figure 6 illustre les étapes liées à la validation de procédés selon la FDA, cycle qui peut se répéter continuellement. Il encourage l'utilisation de concepts plus innovants sur le développement pharmaceutique, la gestion du risque qualité et le système qualité et ce à chaque étape du cycle de vie du procédé de fabrication. Ce guide soutient l'amélioration des procédés, ce qui inclue les technologies de fabrication en continu.

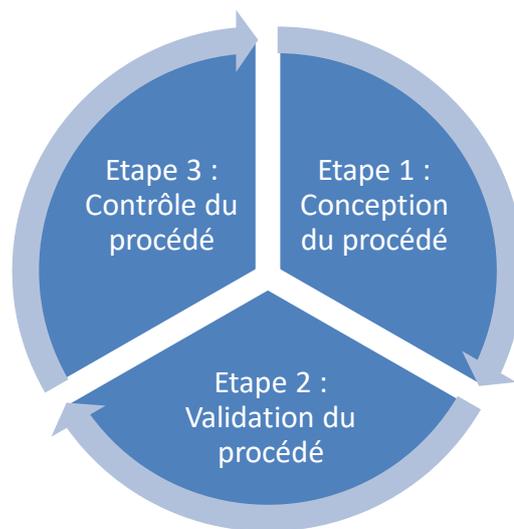


Figure 6 – Schématisation du modèle proposé par la FDA pour la validation de procédés

Un troisième guide disponible à la consultation pour prise en compte de commentaires « *Guidance for Industry - Quality Considerations for Continuous Manufacturing* » (26) fournit des informations sur les **considérations de qualité pour la fabrication continue des produits pharmaceutiques** et des recommandations sur la manière dont les industriels doivent remplir les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Ce document aborde la dynamique des procédés, la définition d'un lot, la stratégie de contrôle, le système qualité, la stabilité, les étapes de mise à l'échelle et la transition d'un procédé de fabrication discontinue à un procédé en continu. Ainsi, la FDA s'attend à ce que l'adoption de la fabrication continue réduise les problèmes de qualité des produits pharmaceutiques mais également les coûts de fabrication et améliore la disponibilité des produits de santé pour l'ensemble de la population.

L'**ASTM**, société américaine d'essais sur les matériaux, a produit un guide pour la mise en œuvre de la **vérification en continu de la qualité** des produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques (18). La vérification en continu de la qualité s'inscrit dans la démarche de la validation de procédés : le procédé de fabrication est continuellement sous contrôle et subit des ajustements si nécessaire. Il s'agit de vérifier si un procédé est capable de produire un produit conforme aux attributs qualité critiques prédéfinis, de manière constante. Avec une assurance qualité en temps réel, les attributs qualité sont garantis par une évaluation continue pendant les procédés de fabrication continus. Les données issues de ces fabrications permettent de valider le procédé et de fournir une meilleure compréhension du système.

Ainsi, les réglementations et directives, que ce soit au niveau mondial ou régional, soutiennent les innovations de développement et de fabrication des produits pharmaceutiques. Bien évidemment, l'ensemble de ces directives devront évoluer au fur et à mesure que la fabrication en continu se développe dans l'industrie pharmaceutique.

D. Définition d'un « lot »

Un autre aspect important de la fabrication pharmaceutique est la **définition d'un lot**. Il existe des références spécifiques aux termes « lot » et « lot de fabrication » dans le code des règlements fédéraux des Etats Unis (CFR *Code of Federal Regulations*) qui sont applicables et doivent être prises en compte (27) :

Un **lot de fabrication (batch en anglais)** est « une quantité spécifique d'un médicament ou d'une autre substance qui est destinée à avoir une composition et une qualité uniformes, dans des limites spécifiées et est produite selon un ordre de fabrication unique au cours du même cycle de fabrication. » Par conséquent, le lot se réfère à la quantité de matière et ne précise pas le mode de fabrication.

« **Un lot (lot en anglais)**, ou une partie spécifique identifiée d'un lot de fabrication, ayant une composition et une qualité uniformes dans des limites spécifiées ; ou, dans le cas d'un produit pharmaceutique produit par un procédé en continu, il s'agit d'une quantité spécifique identifiée produite dans une unité de temps ou de quantité de manière à assurer l'uniformité de sa composition et de sa qualité dans des limites spécifiées. »

Ces définitions du CFR pour les termes "*batch*" et "*lot*" sont applicables à la fabrication continue.

Selon l'ICH Q7(28), un lot de fabrication ou un lot est défini par « une quantité spécifique de matière produite dans un procédé ou une série de procédés de manière à ce qu'elle soit homogène dans des limites spécifiées. Dans le cas de la production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixe, soit par la quantité produite dans un intervalle de temps fixe. »

E. Définitions fabrication par lots versus fabrication en continu

En génie chimique, les procédés de fabrication peuvent être **catégorisés** de différentes manières, l'une d'entre elles étant le **mode de fonctionnement** en ce qui concerne la **stratégie d'alimentation et de retrait des matières** d'une unité de fabrication. Plus précisément, on distingue (29) :

1- **La fabrication par lots** : les matières premières sont chargées au début du procédé et le produit est déchargé à la fin du procédé après un certain temps (exemple : cristallisation discontinue). Aucun ingrédient n'intègre le système pendant cet intervalle de temps.

2- **La fabrication en continu** : les matières premières et le produit sont respectivement chargés et déchargés du système simultanément, pendant toute la durée du procédé (exemple : cristallisation continue).

La Figure 7 représente de manière schématique les flux des matières premières et du produit pour les deux fabrications citées ci-dessus.

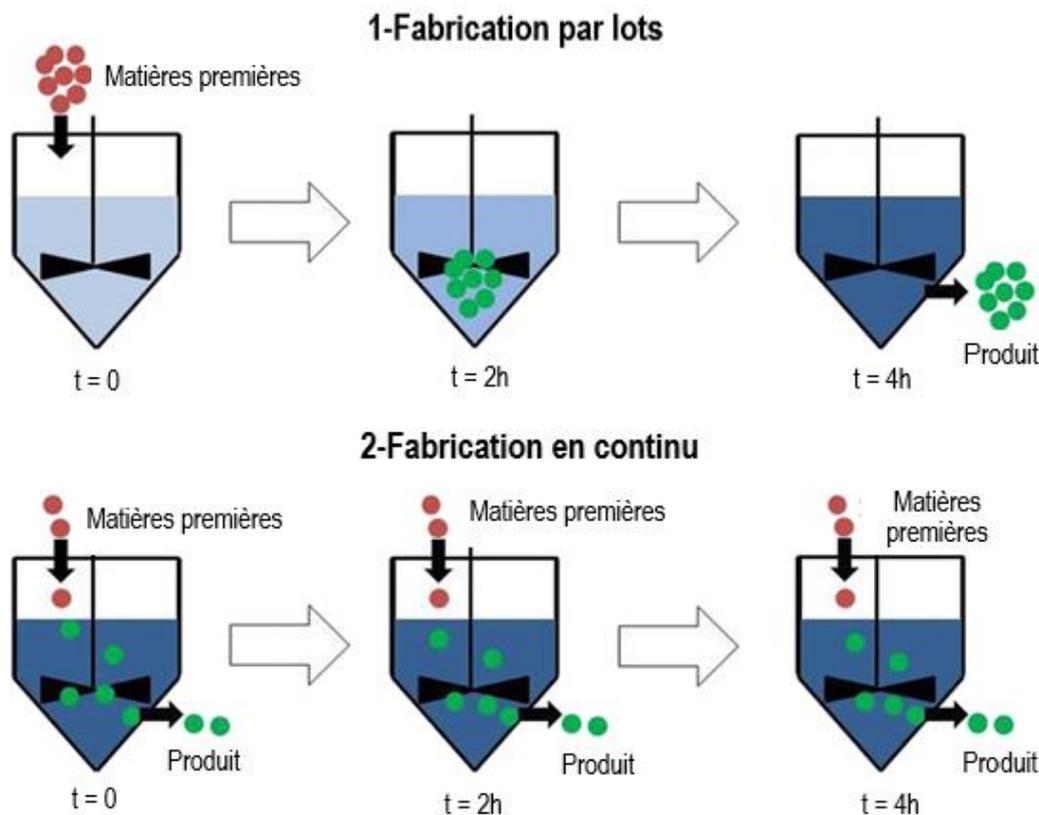


Figure 7 – Représentation schématique des procédés de fabrication par lots et en continu (29)

3 - La fabrication par lots avec alimentation continue : certaines matières peuvent être ajoutées en continu pendant le traitement et le produit est déchargé à la fin (exemple : granulation humide avec l'ajout de la solution de granulation en continu).

4 - La fabrication quasi-continue : la matière est traitée en continu, mais retirée à intervalles définis (exemple : séchage des lots d'intermédiaires de production).

5 - La fabrication semi-continue : comme la fabrication continue, mais pour une période de temps définie (exemple : fabrication continue sur la base d'une campagne) (3).

Ainsi, la fabrication en continu est une **méthode de fabrication de produits et de traitement des matières sans interruption, avec une alimentation et un retrait constants des matières**. Elle englobe donc à la fois la production des principes actifs et excipients et la production de formes galéniques jusqu'au conditionnement de médicaments. De même, la compression, qui est en fait une opération discontinue à

l'échelle de la matrice, peut être considérée comme un processus semi-continu. La Figure 8 identifie pour chacune des étapes du procédé de fabrication de comprimés le mode de fonctionnement utilisé comme décrits au préalable.

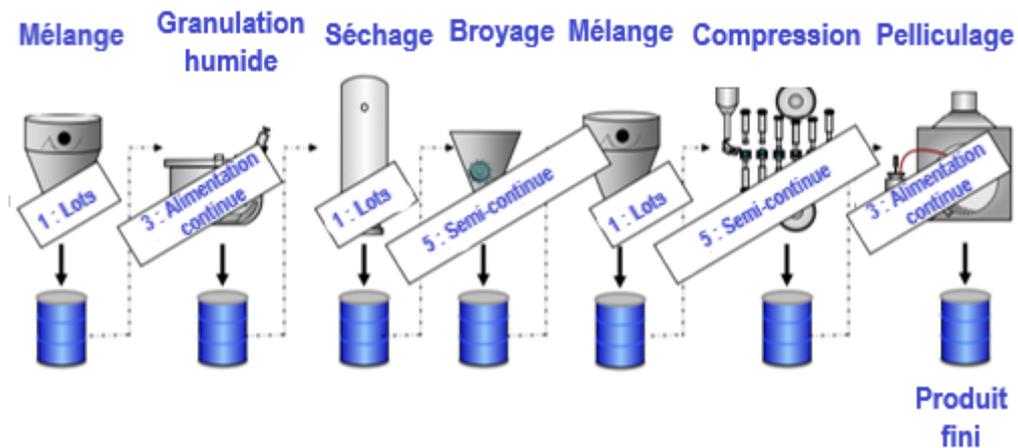


Figure 8 – Illustration des étapes d'un procédé de fabrication de comprimés et identification du type de production utilisée (12)

Contrairement à la fabrication par lots, dans un processus continu, les matières restent constamment en mouvement, subissent des transformations chimiques ou sont soumises à un traitement mécanique ou thermique. Le traitement en continu à grande échelle implique généralement de fonctionner 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 avec des arrêts de maintenance planifiés et peu fréquents. Cependant, la fabrication continue peut également être effectuée en campagne.

Les industries pharmaceutiques peuvent aussi utiliser différentes stratégies de fabrication pour développer des procédés continus pour la fabrication de substances et de produits pharmaceutiques. Les options possibles sont les suivantes (19) :

- Un procédé entièrement en continu où toutes les opérations unitaires d'un procédé de fabrication d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux sont intégrées et fonctionnent en mode continu.
- Un procédé dans lequel les opérations unitaires de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux sont intégrées pour former une seule ligne de production allant de la formation de la substance médicamenteuse et aboutissant au produit médicamenteux final.
- Un procédé comprenant à la fois des étapes de fabrication continues et discontinues.

2. Fabrication continue *versus* fabrication discontinue

La structure de l'industrie pharmaceutique n'a globalement que très peu changé ces deux dernières décennies. Malgré **l'amélioration continue des procédés** et de leur contrôle, les marges des produits pharmaceutiques tendent à diminuer en raison des changements structurels de la tarification des produits de santé, de l'augmentation des coûts de recherche et développement et de la concurrence grandissante notamment dans les pays émergents. Le **modèle de fabrication actuel** est **essentiellement discontinu** et repose principalement sur des usines de fabrication par lots à grande échelle situées dans les pays développés (30). Cependant, le contexte évolue et la production des produits pharmaceutiques à gros volume tend à diminuer pour laisser place aux **produits de niche, à petit volume**. En effet, avec la mondialisation, l'industrie pharmaceutique doit s'adapter pour approvisionner les différents marchés à travers le monde avec un plus large portefeuille de produits.

L'industrie pharmaceutique a jusqu'ici été dominée par les procédés discontinus. Un des avantages majeurs des procédés discontinus est la définition du lot. En effet, dans une production en discontinu, la **taille d'un lot** est déterminée facilement en fonction de la quantité de matières utilisées pour le fabriquer. Ainsi, la **traçabilité des matériaux est facilitée** dans ces procédés discontinus. De plus, il n'est pas nécessaire de disposer de systèmes de dosage très précis car les matériaux sont pesés puis chargés en début de production contrairement à la fabrication continue où l'alimentation doit être réalisée avec précision. La **flexibilité** offerte par la fabrication discontinue est également un atout majeur (31). De cette manière, les différents équipements fonctionnant de manière discontinue peuvent être modulés pour obtenir différentes lignes de fabrication et ainsi produire une grande variété de formes pharmaceutiques. Les étapes de contrôle qualité réalisées à la fin de chaque étape du procédé discontinu sont conduites sur des **équipements faciles d'utilisation**. Cependant, les procédés discontinus présentent également certains inconvénients. Ils sont généralement mal compris et produisent des résultats fluctuants. Malgré la **faible reproductibilité** des équipements discontinus, cette méthode a toujours dominé l'industrie pharmaceutique. En outre, les opérations discontinues présentent de **faibles rendements** et une **pureté inférieure** par rapport aux opérations continues (31). Malgré les avantages décrits ci-dessus, les organismes réglementaires commencent dès les années 2000 à appréhender les atouts de la

fabrication continue et à encourager son adoption pour faire face aux difficultés rencontrées par les procédés discontinus.

La fabrication en continu est source de nombreux avantages tant pour la société, le patient que pour l'industriel. L'**adaptabilité** est un atout majeur de la fabrication continue. Le modèle de production jusqu'ici principalement basée sur les médicaments phares à grand volume disparaît peu à peu pour un nouveau modèle basé sur une gamme de produits plus large et une flexibilité en termes de volumes plus importante. L'objectif est alors de fournir les marchés de niche avec un public ciblé beaucoup plus restreint. Ce changement de modèle, associé au développement de la médecine personnalisée, intervient dans le cadre de la personnalisation des traitements médicamenteux, avec de petits volumes et une mise à disposition rapide (30). De nouveaux procédés peuvent être rapidement développés avec des équipements voire même des lignes entières dédiées à la fabrication en continu. Contrairement à certaines industries, la fabrication en continu de produits pharmaceutiques ne nécessite pas forcément une production 365 jours par an. Certains procédés en continu peuvent durer plusieurs semaines sans interruption et parfois même, des lignes sont dédiées à la production en continu d'un produit. L'objectif est alors de **répondre à un besoin de production** avec, par exemple, sur une même ligne, la possibilité de fabriquer un produit avec différents teneurs en principe actif ou même des produits différents avec des volumes différents selon la période de l'année. La définition de ces besoins de production pour un industriel est un élément primordial pour la conception d'une ligne de fabrication continue, que ce soit pour la taille et donc la capacité à prévoir, ou pour la modularité afin de fabriquer divers produits avec des formulations différentes sur cette ligne (32). De plus, elle permet de **diminuer les temps de fabrication**, d'améliorer la capacité des industries à **faire face à des situations de crises** telles qu'on le connaît en ce moment. En effet, la fabrication en continu offre de nombreux **leviers pour accélérer ou ralentir la cadence de production** en modifiant le temps de fonctionnement de la ligne, selon les besoins. Ainsi, les laboratoires répondent de mieux en mieux aux besoins des patients jusqu'alors non satisfaits en produisant des traitements de faible volume dont la rentabilité a pu augmenter grâce au traitement continu. Les possibilités d'adapter le volume pour chaque produit impactent positivement les besoins en matières premières et les coûts associés au stockage.

La fabrication en continu représente un levier pour **accélérer la chaîne logistique**. En effet, la mise à disposition sur le marché d'un produit pharmaceutique peut prendre plusieurs mois voire même des années. Prenons un exemple : un fabricant d'actifs va réaliser les premières étapes de synthèse et sous-traiter les dernières étapes de synthèse de l'actif. Ensuite, l'actif sera transféré à une autre entreprise afin de mettre en forme le médicament. Cette dernière fera sous-traiter le conditionnement. Ainsi, le constat est clair : l'industrie pharmaceutique ne peut en aucun cas répondre de manière réactive à des besoins croissants voire immédiats lors de pandémie par exemple. Si on poursuit ce raisonnement, le développement de nouveaux médicaments est également ralenti par ce fonctionnement : certaines étapes des essais cliniques requièrent une quantité plus importante de principe actif. Afin d'éviter d'importants délais de mise à disposition du principe actif en cours de développement, les entreprises prennent parfois la décision d'investir dans la phase 3 des essais cliniques avant même que les résultats de la phase 2 ne soient disponibles. La fabrication continue est à la fois **bénéfique pour la production primaire et la production secondaire**. La production primaire correspond à la fabrication des principes actifs et des excipients et la production secondaire correspond à la fabrication d'une forme posologique finale. En général, ces deux types de fabrication sont réalisés sur des sites industriels différents et cela peut engendrer des conséquences sur la qualité des produits (propriétés physicochimiques pouvant être impactés lors du transport) ou même sur sa disponibilité (retard de livraison). La fabrication continue est alors un bon moyen d'intégrer ces deux productions sur une même ligne de fabrication. Certaines études se sont alors intéressées aux procédés de bout en bout allant de la fabrication des principes actifs jusqu'au produit final (33). Ainsi, le temps de production peut être réduit à quelques jours, et les coûts de stockage sont considérablement diminués. Enfin, de mauvais choix peuvent mener à d'importantes pertes : soit en arrivant tardivement sur le marché avec un brevet qui expire quelques années plus tard, soit en ayant investi sur un produit, son procédé et ses équipements, qui n'obtiendra pas d'autorisation de mise sur le marché (1).

L'**industrialisation des procédés** développés de manière continue est **facilitée** par rapport aux procédés développés en mode « *batch* » (lot en français). Certains produits pharmaceutiques représentent des volumes de plusieurs tonnes par an tandis que certains principes actifs ne sont produits qu'en quantités de l'ordre du kilogramme. Ainsi, les chaînes de fabrication en continu sont conçues de manière à produire de 0,1 à 5 kg/h de principes actifs et jusqu'à 5 fois plus pour la fabrication de

produits finis (3). De cette manière, les étapes de transposition industrielle sont facilitées et parfois même éliminées du parcours de développement du produit pharmaceutique. En effet, certains équipements produisant quelques kilogrammes d'un principe actif par jour peuvent être utilisés sur une période plus importante afin de satisfaire les besoins annuels. Par conséquent, le même équipement sera utilisé pour les étapes de développement et pour la production en routine, ce qui permet **d'éliminer les étapes de transposition à l'échelle** qui sont souvent une source de retard dans la course de la mise à disposition sur le marché. Le passage des essais précliniques aux essais cliniques puis à la fabrication commerciale est donc largement facilité (34). Cela se traduit par un avantage économique non négligeable puisque la mise sur le marché du produit pharmaceutique intervient plus tôt après le dépôt du brevet. Ceci s'applique bien évidemment aux systèmes les plus complexes à transposer tels que les bioréacteurs par exemple. En éliminant un obstacle majeur du cycle de vie du médicament, la fabrication en continu favorise le **développement de procédés agiles**, pouvant rapidement s'adapter à la demande. Enfin, cela facilite le développement clinique pour des thérapies ciblées et est un tremplin pour la médecine personnalisée.

Ce mode de fabrication permet également **d'assurer la qualité des produits en temps réel**. La fabrication en continu se base sur des systèmes contrôlant à la fois les paramètres système et les attributs qualité du produit. Ainsi, ces systèmes s'adaptent et ajustent en retour les paramètres du procédé. De cette manière, les attributs qualité produit sont maintenus dans l'intervalle défini. Ces systèmes de contrôle sont critiques pour chacun des procédés en continu et permettent d'assurer la qualité des produits de manière constante (35). Les reprises ou destruction de lots sont en grande partie évités grâce au traitement continu. La conception des lignes incluant les éléments de contrôle garantissent le **respect des attributs qualité critiques CQA** des produits. En effet, le procédé s'adapte aux différentes variations rencontrées, ce qui améliore considérablement le niveau de qualité du produit. Les attributs qualité critiques du produit étant assurés par les systèmes de contrôle associés à une maîtrise du procédé, une **libération en temps réel** est alors rendue possible. En résumé, un procédé continu bien conçu et conduit de manière efficace fournit un résultat constant, réduisant la variabilité sur la qualité du produit et permettant d'obtenir des performances fiables.

La fabrication en continu permet de **produire de manière locale et décentralisée**. Les usines de fabrication en continu, nécessitant peu d'espaces, peuvent ainsi être conçues dans des containers offrant alors la possibilité de s'implanter n'importe où et d'être déplacés à tout moment que ce soit pour des raisons réglementaires, économiques ou de santé publique (30). Une configuration comprenant plusieurs systèmes d'alimentation, un compacteur et une presse à comprimés ne prend que très peu d'espace et peut ainsi être envoyée dans des endroits spécifiques afin de gérer une épidémie locale par exemple.

L'**espace au sol** nécessaire pour une usine de fabrication en continu est **largement réduit** par rapport à une usine traditionnelle. En effet, dans cette dernière, un atelier est dédié pour chaque équipement nécessaire à la production du produit fini, sans oublier le laboratoire de contrôle qualité. De plus, le stockage des intermédiaires de production nécessite une surface de stockage supplémentaire. Enfin, la fabrication des actifs ne se fait souvent pas au même endroit que la transformation en produit fini. La fabrication en continu diminue considérablement l'espace nécessaire par rapport à une usine de production traditionnelle (36). Par conséquent, le coût de l'investissement serait réduit, afin d'investir de manière plus importante dans les technologies de contrôles analytiques en temps réel sur les lignes de fabrication en continu. Enfin, les coûts d'exploitation seront également réduits.

Les procédés en continu offrent également de **réelles opportunités pour la fabrication de certains principes actifs**. En effet, certaines réactions dans l'industrie chimique sont exothermiques ou peuvent conduire à des explosions. La maîtrise de ces risques est une priorité au sein de l'industrie. La production continue permet alors le déploiement de synthèses plus efficaces, plus rapides maîtrisant les problématiques d'exothermicité, d'instabilité, de pressions élevées ou de températures extrêmes par exemple (37). Ne pas avoir à stocker des intermédiaires de production réduit le nombre d'étapes subies par le produit, les équipements de stockage et les risques de contamination associés (38). De plus, les problématiques liées aux intermédiaires de production sensibles à l'humidité ou instables dans le temps sont évitées. Le produit est alors moins exposé à l'environnement extérieur, et le risque d'exposition du personnel au produit est atténué.

L'aspect de **réduction des frais généraux de fabrication et de la chaîne d'approvisionnement** est non négligeable. Ces frais généraux comprennent notamment les ressources managériales qui gèrent l'approvisionnement de

l'ensemble des matières premières requises pour la fabrication. En effet, les besoins de ressources nécessaires à la gestion de la logistique et de la fabrication sont moins importants. Un fonctionnement en continu requiert une relation constante entre les opérations de production et d'approvisionnement et permet une meilleure détection des besoins par le service logistique. Actuellement, ces frais représentent jusqu'à 50% du coût du produit, en raison du coût important des principes actifs, des frais d'amortissement mais aussi les coûts de gestion de l'ensemble des interactions nécessaires à la production (30). La **réduction significative des coûts de stockage** est rendue possible grâce aux procédés continus qui réduisent les temps de traitement ou même le nombre d'étapes du procédé et qui offrent une importante flexibilité en termes de volume produit. De cette façon, le volume des stocks diminue et se concentre non plus sur des prévisions à long terme mais sur la demande en temps réel. En réduisant le stockage des produits intermédiaires et des produits finis, le délai de fabrication et d'approvisionnement est écourté et constitue un argument de taille pour faire face à la concurrence.

La fabrication en continu a un impact positif tant sur l'environnement que sur la société, d'une part grâce à une **plus faible empreinte écologique** et d'autre part en tant que **source d'emploi** principalement **dans les technologies**. Le Tableau 2 résume les avantages et inconvénients du traitement continu. D'une manière globale, c'est un moyen de réduire le prix des médicaments et d'accélérer leur développement, d'améliorer le système de santé et de favoriser les investissements pour de nouveaux médicaments. La fabrication en continu permet de développer de nouveaux dosages et de les produire sans grande modification du procédé.

Tableau 2 – Avantages et inconvénients de la fabrication continue

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ○ Plus grande robustesse des procédés continus ○ Etapes d'industrialisation et de mise à l'échelle facilitées ○ Assurance qualité en temps réel avec des technologies analytiques de procédés performantes ○ Productivité plus importante et délais de mise à disposition des produits réduits ○ Taille des équipements réduite, espace au sol nécessaire plus faible ○ Meilleures performances en termes de consommation énergétique, de production de déchets ○ Coûts associés au stockage diminués, pas de stockage d'intermédiaires de production ○ Production locale et décentralisée rendue possible ○ Frais généraux plus faibles dont les dépenses liées aux ressources managériales ○ Possibilité de fournir les marchés de niche à petit volume de manière plus rentable 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Définition de la taille du lot difficile et traçabilité des matières premières complexe ○ Nouvelle technologie qui nécessite beaucoup de recherche et d'essais pour démontrer son efficacité et sa robustesse ○ Incertitude face aux réponses des autorités de santé pour un procédé continu ○ Transfert des procédés discontinus vers les procédés continus complexe et coûteux ○ Etapes de démarrage et d'arrêt difficilement maîtrisables et engendrant des freintes ○ Nécessité d'investissement important tant dans l'équipement de fabrication continu que dans la formation des équipes

3. Le développement de la fabrication continue au sein de l'industrie pharmaceutique

Bien que la fabrication en continu ne soit pas utilisée à grande échelle, la fabrication continue attire de plus en plus l'attention des grands laboratoires pharmaceutiques ainsi que celle des façonniers (39). Au cours de la dernière décennie, le secteur de l'industrie pharmaceutique a connu de nombreuses transformations. En effet, **l'augmentation de la pression économique, l'amélioration des capacités de production au niveau mondial et l'émergence de la fabrication à bas coût** dans les pays en voie de développement comme l'Inde ou la Chine ont poussé les industriels à évoluer (40). De plus en plus d'industries pharmaceutiques font appel à la sous-traitance que ce soit pour la production clinique ou d'autres activités après approbation du produit pharmaceutique par les autorités réglementaires. Certains laboratoires s'appuient même sur l'externalisation de la totalité de la production en se concentrant sur les activités de développement. Le passage d'une fabrication discontinue à un traitement continu doit intégrer à la fois les capacités internes du laboratoire mais également l'expérience offerte par des entreprises externes.

Les **procédés discontinus** constituent le mode de fabrication des produits pharmaceutiques le plus utilisé en raison de la **polyvalence des équipements** de fabrication discontinue pour de nombreuses réactions réalisées dans une large gamme de conditions opératoires. Les **systèmes de fabrication continue** sont, quant à eux, généralement conçus pour une **performance optimale** dans des conditions de fonctionnement plus précises (41). En outre, le passage d'un traitement discontinu vers un traitement continu requiert des équipements supplémentaires. La fabrication discontinue est une approche permettant de disposer d'une large gamme de produits ayant une durée de vie limitée en raison du faible taux de réussite des essais cliniques et de l'expiration rapide des brevets. Bien que ces équipements utilisés au sein de procédés discontinus soient largement répandus dans l'industrie pharmaceutique, ils sont **limités en termes de conditions de fonctionnement** (température, pression, ...). Des problématiques liées à l'élimination de la chaleur par exemple ou à la reproduction des conditions de mélange, sont rencontrées lors de l'étape de transfert

à l'échelle commerciale ce qui peut limiter certains laboratoires à mettre en œuvre de nouvelles voies de synthèse (42,43).

Néanmoins, certains processus de fabrication pharmaceutique fonctionnent en continu depuis des décennies. De **nombreuses opérations unitaires** pharmaceutiques, comme le compactage, la compression, l'extrusion ou le remplissage des gélules, sont par nature des **étapes continues du procédé**. Pourtant, comme l'assurance qualité continue n'a pas été intégrée à ces processus dans le passé, ils restent des procédés continus exploités de manière discontinue. Ils ne deviendront véritablement continus que lorsque l'assurance qualité en temps réel sera pleinement mise en œuvre dans le contrôle du processus (3).

Un grand nombre de publications universitaires et industrielles démontrent le développement et l'application de la fabrication continue au sein de l'industrie pharmaceutique. Le **centre Novartis-MIT pour la fabrication continue** est une collaboration entre l'expertise industrielle de Novartis et la maîtrise scientifique et technologique du MIT (*Massachusetts Institute of Technology*). L'objectif étant de transformer l'industrie pharmaceutique, le centre a développé de nouvelles technologies pour promouvoir les procédés de fabrication continue dans les industries pharmaceutiques (44). Il se concentre sur la **fabrication primaire de principes actifs pharmaceutiques** et l'intégration de cette synthèse de principes actifs dans une **ligne de production continue de médicaments**. En 2014, à la demande de la FDA, un **symposium** est mis en place pour promouvoir la fabrication continue de produits pharmaceutiques. Ce dernier est organisé cette même année par le MIT et le CMAC (*Continuous Manufacturing and Advanced Crystallisation*) (45). Il réunit notamment les industriels pharmaceutiques, les fournisseurs, les autorités réglementaires, les universitaires afin d'étudier l'adoption de la fabrication continue et la manière dont ils peuvent collaborer pour y parvenir. L'édition 2014 ayant eu un grand succès, d'autres éditions se sont déroulées en 2016, 2018 et 2021 (par visio-conférence pour la dernière) (46). De nombreux documents issus de ces symposiums permettent de mettre en lumière la manière dont les nouvelles technologies et les nouvelles approches de l'industrie pharmaceutique peuvent transformer la qualité, les coûts et le service dans l'intérêt du patient.

Du côté des fournisseurs, ces derniers aussi se sont vite intéressés au traitement continu. GEA a rapidement développé la **plateforme Consigma®** (Figure 9), un système de fabrication continue utilisée à la fois pour des opérations unitaires

individuelles en continu ou une ligne complète de **fabrication continue de formes solides** (47). Ces systèmes sont entièrement configurables et peuvent être connectés à d'autres équipements existants. De son côté, Glatt propose **la plateforme MODCOS** (Figure 10), qui est l'abréviation de *Modular Continuous System*. Ce système polyvalent est conçu pour la production continue de **comprimés**. Le système est assemblé en fonction des exigences du client depuis le dosage des principes actifs et des excipients jusqu'à la compression en passant par la granulation humide, le séchage et le broyage (48).



Figure 9 – Plateforme Consigma® de GEA (49)



Figure 10 – Plate-forme MODCOS de Glatt (50)

Du côté des industries pharmaceutiques, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont lancé d'importants programmes de fabrication continue. En 2015, la **FDA approuve l'Orkambi** des laboratoires Vertex, indiqué dans le traitement de la fibrose kystique. Elle devient la première forme orale solide mise sur le marché dont le développement et la production se sont déroulés en continu (4). L'entreprise britannique CPI a mis en place une collaboration avec GSK et AstraZeneca afin de développer une installation de **fabrication en continu par granulation humide** pour le développement de **formes orales solides** (51). L'ensemble du système est contrôlé par les technologies analytiques de procédés (PAT) intégrées en ligne pour améliorer la qualité du produit. Le laboratoire Pfizer développe sa première plateforme Portable Continue Miniature et Modulaire (PCMM) pour les **médicaments de forme orale solide** et l'utilise pour le développement et la commercialisation d'un traitement anti-cancéreux. Le délai de production est ainsi réduit de plusieurs semaines à quelques minutes (52).

Afin de soutenir la conception, le développement et la mise en œuvre de la fabrication en continu, il est primordial d'**accompagner les industriels dans la formation** de l'ensemble des ressources. L'ensemble des procédures et instructions internes doivent également être adaptées et alignées avec le service qualité. Cette étape peut ralentir la mise en œuvre de la fabrication continue. De plus, le manque d'expérience rencontré par le service réglementaire et leurs interactions avec les autorités de santé est un réel défi. Cela représente alors un risque important pour les équipes projet et l'ensemble de l'organisation dans le cadre de développement de nouveaux produits (29).

Un autre obstacle, lié aux différentes incertitudes développées ci-dessus, est l'établissement d'une **analyse de rentabilité** afin de justifier les investissements nécessaires à la mise en œuvre de la fabrication continue dans l'industrie pharmaceutique. En effet, cela dépend également de la politique économique de l'entreprise concernée. Certaines vont avoir pour objectif un retour sur investissement sur le long terme quand d'autres préféreront consacrer leur budget sur les rendements à court terme. Ainsi, la stratégie d'adoption de la fabrication continue pourra alors se concentrer sur la partie **développement**, sur la **production de principes actifs** en faibles quantités (molécules hautement actives, ou pour des traitements de courte durée) ou en grandes quantités (molécules actives à forte dose, ou pour des traitements chroniques) ou encore sur l'adoption d'un **système hybride** mettant en

œuvre des procédés continus associés à des plateformes de production discontinue tant pour la production de **matières actives** que de **produits finis médicamenteux** (53). Les entreprises s'orientent alors en fonction du coût de l'investissement, du type de rentabilité, des risques associés et des avantages découlant de la stratégie adoptée.

4. Défis rencontrés par la fabrication continue

Bien que les avantages décrits ci-dessus soient nombreux, la mise en œuvre de la fabrication continue fait face à de nombreuses difficultés. La première consiste à **justifier la transition des procédés discontinus** pour la plupart déjà amortis vers la technologie de fabrication en continu. Le Tableau 3 est une **analyse SWOT** (*Strengths Weaknesses Opportunities Threats* : Forces Faiblesses Opportunités Menaces) de la fabrication continue. Cet outil permet d'analyser et de confronter l'influence de l'environnement et de la concurrence ainsi que les compétences et ressources de l'entreprise (54). Les forces et faiblesses liées à l'entreprise, et les menaces et opportunités liées à des facteurs externes sont donc synthétisées dans la matrice SWOT.

Tableau 3 – Analyse SWOT de la fabrication continue (55)

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Production homogène ▪ Sécurité renforcée ▪ Transposition des procédés facilitée ▪ Procédés constants malgré le changement d'échelle ▪ Production décentralisée 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nouvelle technologie avec un savoir-faire encore limité ▪ Coût de mise en œuvre élevé ▪ Traçabilité des matériaux
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nouveau paradigme ▪ Plus large gamme de produits accessible ▪ Installations mobiles de production ▪ Collaborations entre les industriels et le milieu universitaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction du personnel, plus spécialisé ▪ Production à grande échelle de substances illégales à l'aide d'équipements de production mobiles

La **performance des procédés** est le principal moteur de la plupart des dernières avancées dans l'industrie pharmaceutique, dont le traitement continu. Ce dernier permet de bénéficier de procédés robustes avec des équipements de plus petite taille. La fabrication continue entraîne une **diminution de la variabilité inter-lots** et **minimise le risque de ruptures** de produits pharmaceutiques en raison d'attributs qualité non respectées (56). Malgré le succès potentiel de la fabrication continue, il existe de nombreux défis pour atteindre la mise en œuvre de procédés entièrement continus à échelle commerciale. Le traitement continu exige que les conditions de fonctionnement optimales soient maintenues tout au long du processus. C'est la condition pour que le produit réponde aux spécifications qualité définies, réduisant alors les risques économiques et d'approvisionnement associés à une production non conforme.

Comme discuté ci-dessus, de plus en plus de laboratoires pharmaceutiques disposent aujourd'hui de groupes de travail spécialisés dans le développement de procédés continus et l'installation d'équipements fonctionnant en continu. Le nombre de demandes d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités réglementaires où les produits sont fabriqués en continu croît peu à peu. Pour les laboratoires pharmaceutiques, le traitement continu est jusqu'ici appliqué lorsque cela présente **un avantage concernant le coût ou la vitesse de développement, la sécurité du procédé, les conditions de fonctionnement ou la qualité du produit** (57). Concernant les fabricants de génériques, le traitement continu serait appliqué dès lors que peu de changement soit nécessaire et que cela présente un avantage considérable en termes de coût de production. Les premiers développements ont connu de nombreuses **difficultés liées à l'introduction de technologies jusqu'alors inconnues des industries et des autorités réglementaires**. L'adoption de la fabrication continue est limitée de par les **investissements importants** pour sa mise en œuvre, la **formation nécessaire** et le **faible niveau d'expérience et de confiance** des ingénieurs scientifiques qui ont jusqu'ici maîtrisés uniquement les procédés discontinus. Du côté des constructeurs d'équipements pharmaceutiques, certains y voient une perte de temps quand d'autres s'y impliquent largement. Chacun possède une stratégie différente mais bénéficie de plus en plus du soutien de leurs dirigeants. En effet, de nombreuses difficultés techniques rencontrées en fabrication discontinue ont pu être surmontées par le biais du traitement continu.

L'un des premiers défis auquel ont dû faire face les industriels pour la mise en œuvre de la fabrication continue est le **caractère conservateur de l'industrie pharmaceutique**. En effet, avant d'être adoptées à grande échelle, les nouvelles approches de fabrication doivent être démontrées technologiquement et financièrement supérieures pour un produit défini. Ainsi, les technologies devant être mises en œuvre pour pouvoir être adoptées dans l'industrie constituent un vrai cercle vicieux qui a considérablement ralenti l'adoption du traitement continu. Les laboratoires investissent généralement peu dans le développement de nouvelles technologies et n'intensifient leurs efforts qu'à partir du moment où elles sont liées à un produit spécifique (32). Quant aux fabricants d'équipements, l'innovation en matière d'équipements de fabrication est progressive du fait de leurs principaux clients qui sont eux-mêmes parfois réticents à cette nouvelle technologie. La réticence des industriels s'explique également par le fait que l'environnement pharmaceutique est un des environnements les plus réglementés de l'industrie. Bien que les autorités réglementaires aient encouragé l'adoption de la fabrication continue, les entreprises sont assez **méfiantes vis-à-vis des dépôts réglementaires**. D'un autre côté, les laboratoires cherchent à faire approuver leurs produits dans une majorité de pays. Cependant, bien qu'en Europe ou aux Etats-Unis les autorités réglementaires soutiennent les procédés continus, certains pays peuvent ne pas approuver ces produits.

Un autre challenge est celui du **changement de paradigme d'une fabrication discontinue largement répandue vers la fabrication continue**. L'expression « changement de paradigme » désigne des modifications profondes sur la façon de penser et d'agir dans un domaine particulier, le domaine de la production pharmaceutique dans ce cas. En effet, d'importants investissements ont été mis en œuvre dans les installations de fabrication discontinue par les industriels. Cependant, le coût d'une nouvelle usine de production continue sera probablement compensé par des économies dans les étapes de développement, de mise à l'échelle ou de production. De plus, cela pourrait diminuer considérablement le prix des principes actifs. Le traitement continu permet un développement rapide de nouveaux produits pharmaceutiques grâce à une meilleure compréhension des procédés. La maîtrise et le contrôle continu du procédé, la réduction des dépenses énergétiques, l'augmentation de la productivité et de la réactivité en termes de délais d'approvisionnement sont autant d'atouts dans les domaines de la qualité, de l'environnement et des coûts d'exploitation. La fabrication nécessite moins de main-

d'œuvre mais celle-ci est plus spécialisée. La superficie nécessaire pour la fabrication continue étant diminuée, c'est une opportunité de bénéficier de centres de recherche à proximité des ateliers de fabrication. Ceci permet de stimuler l'innovation et assure des échanges constants entre le développement et la production. Le traitement continu est une réelle opportunité afin de fournir les marchés émergents et de produire de manière locale. Cependant, les difficultés résident en la **présence de personnel suffisamment formé et compétent** pour conduire ces lignes de production. De même, ces installations n'ont pas vocation à rester à long terme dans les pays émergents et il faut prévoir des **systèmes de production facilement déplaçables** (58).

Afin de bien réussir la transition, le **changement d'état d'esprit de l'ensemble des parties concernées** est un réel défi à surmonter. Cela comprend les industriels mais également les institutionnels, les régulateurs, les ingénieurs qualité, les producteurs, ... De nouvelles compétences de synthèse, de conception de procédés continus et de leur mise en œuvre, jusqu'aux technologies de conditionnement et de distribution doivent être appréhendées (30). Les gains de la fabrication continue ne sont pas immédiats mais concernent à la fois la recherche et le développement, la commercialisation et la chaîne d'approvisionnement. C'est donc un **pari risqué**, car le temps et l'argent consacré au développement de la fabrication continue peuvent ne pas aboutir à une autorisation de mise sur le marché du produit. De même, l'ensemble des organismes réglementaires doivent fournir des travaux supplémentaires afin d'encadrer les procédés de fabrication continue. En effet, pour assurer la sécurité des patients et la qualité des produits, les régulateurs doivent **maîtriser les nouvelles méthodes de fabrication continue et les défaillances potentielles associées**. Avec l'ensemble des mesures effectuées sur des lignes en continu, les scientifiques doivent approfondir leurs connaissances en statistique afin de pouvoir analyser toutes ces données (32). De plus, l'augmentation des mesures rend la détection de production hors spécifications plus probable. Ces événements devront donc être suivis et mis sous contrôle pour garantir la qualité du produit final.

Le **défi analytique** entre également en jeu dans le développement de la mise en œuvre du traitement continu. Les **technologies analytiques du procédé (PAT)** fournissent les informations nécessaires à la compréhension du système pour le contrôle en ligne. L'ensemble de ces techniques ne sont pas toutes nécessaires pour le suivi au quotidien de la production et la complexité de ces systèmes de contrôle ne

doit pas nuire à l'objectif premier qui est de concevoir un procédé robuste et fiable (57). Les instruments analytiques jusqu'ici utilisés pour les procédés discontinus ont bénéficié d'un cadre réglementaire défini. Désormais, il est important de démontrer la maîtrise scientifique des nouvelles technologies analytiques ainsi que leur efficacité dans le contrôle du procédé. **L'amélioration de la qualité, l'interprétation des données obtenues, et la facilité de mise en œuvre** sont autant de challenges qui devront être surmontés. De plus, une attention particulière est portée sur les matériaux de fabrication des capteurs et sur leur méthode de nettoyage afin de conduire les mesures de manière fiable. Le coût de ces technologies est encore élevé et représente un investissement important de la part des industriels. Les fabricants mettent donc en avant les atouts de ces technologies onéreuses. Elles permettent d'augmenter la robustesse des procédés continus, de réduire le nombre et la taille des équipements et les étapes de contrôle qualité en réalisant des mesures en ligne et en temps réel tout en faisant preuve de flexibilité. **Alléger la charge de travail analytique et concevoir des instruments faciles d'utilisation** est un vrai défi à surmonter. Ces instruments analytiques doivent également être intégrés au système de manière à pouvoir agir sur ce dernier par rétroaction ou anticipation.

Finalement, il faut concentrer les efforts pour démontrer que les procédés continus sont supérieurs aux procédés existants discontinus afin de convaincre les dirigeants à investir. Un nombre croissant d'entreprises et de chercheurs y travaillent. Cependant, l'industrie pharmaceutique très conservatrice a figé le traitement discontinu dans la tradition et **peu de tentatives de passage au traitement continu sont conduites jusqu'au bout** (31). Bien que de nombreux défis décrits ci-dessous soient présents, la qualité supérieure apportée par l'analyse en temps réel des procédés continus constitue l'atout majeur de l'adoption du traitement continu par les organismes réglementaires et les laboratoires pharmaceutiques. De plus, l'industrie pharmaceutique est soumise à une pression croissante pour améliorer la sécurité et les facteurs environnementaux. Malgré ces défis, de belles opportunités, une fois adoptées, modifieront le paysage actuel de la fabrication pharmaceutique (59).

5. La fabrication continue à travers la qualité

D'un point de vue qualité, les exigences requises pour un procédé pharmaceutique, issues des lignes directrices ICH Q8, Q9 et Q10 s'appliquent également aux procédés de fabrication continue. Cependant, **certaines spécificités s'appliquent pour la qualité des procédés continus**. Les éléments à considérer lors de la mise en œuvre de la fabrication continue dans un environnement BPF sont indiqués ci-dessous.

Le **système qualité pharmaceutique** est un élément primordial à étudier pour l'introduction de procédés continus au sein d'une unité de production. En général, la structure d'un système qualité est suffisamment flexible pour s'adapter au traitement continu. Cependant, pour mettre en œuvre la fabrication continue dans un système qualité existant, un site de production doit évaluer son système qualité et les éléments associés afin de déterminer si la conception et le contenu du système qualité doivent être modifiés. Comme pour les procédés discontinus, la gestion du changement pour les processus continus doit intégrer une **évaluation des risques potentiels**.

L'**élaboration d'une stratégie de contrôle** requiert les mêmes exigences pour la fabrication par lot ou en continu. La stratégie de contrôle est un ensemble planifié de contrôles, issu de la compréhension du procédé, permettant ainsi de **garantir que le procédé de fabrication conduit de manière reproductible à un produit de qualité souhaitée**. Cela inclut une surveillance des paramètres du procédé, des attributs qualité des matières premières, des produits intermédiaires ou finaux, des conditions de fonctionnement des équipements mais également les méthodes et la fréquence de contrôle (60). Une stratégie de contrôle élaborée pour un procédé discontinu peut ne pas être adaptée lorsque la même opération unitaire fonctionne en continu. Par conséquent, la stratégie de contrôle doit être systématiquement réévaluée pour la transformation d'un procédé discontinu vers un procédé continu. Au fur et à mesure que la matière traverse le système et que le produit est formé en continu sur une longue période, les caractéristiques du procédé, du produit ou de l'environnement peuvent potentiellement varier au fil du temps et entraîner des problèmes de qualité. Une stratégie de contrôle robuste est essentielle pour garantir la qualité constante du produit formé pendant la durée totale de l'opération. L'établissement de la stratégie de contrôle doit prendre en compte différents éléments spécifiques à la production en continu.

En ce qui concerne **la libération des lots de fabrication continue**, certains aspects sont spécifiques par rapport aux lots de fabrication discontinue. Comme discuté auparavant, un lot correspond à une quantité définie de produit traitée dans un procédé ou une série de procédés de manière à ce que sa composition et sa qualité soient uniformes, dans des limites spécifiées, et produite selon un ordre de fabrication. La quantité de matière soumise à une éventuelle libération peut être définie par un temps de traitement, une quantité de produit, une quantité utilisée de matière première ou un même un événement précis comme un changement de produit. Un lot peut contenir de grandes quantités de matières définies comme homogène même si plusieurs lots de matières actives ou d'excipients ont été utilisées sous réserve que le système de contrôle a été bien conçu et que son efficacité a été démontrée. Pour cela, **les tests de libération en temps réel** peuvent être utilisés. Ces tests ont la capacité d'évaluer et d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini sur la base de données récoltées tout au long du procédé (61). L'objectif est donc de mieux appréhender le processus pour **entreprendre des actions correctives en temps réel et améliorer l'assurance qualité**. Ils permettent également de raccourcir le délai de production, réduire les besoins de stockage, réduire les tests sur le produit fini et donc diminuer les coûts de fabrication. Afin de concevoir une stratégie de libération en temps réel, il est nécessaire de construire un modèle pour chaque unité opérationnelle du procédé, le valider ensuite et concevoir à partir de ce dernier un système de contrôle pour s'assurer que le produit réponde aux spécifications définies. Enfin, une simulation à échelle commerciale permettra d'évaluer les interactions entre les différentes unités opérationnelles et de s'assurer que l'ensemble des attributs qualité critiques du produit seront respectés. La libération en temps réel permet au produit fini d'être directement expédié pour le patient sans attendre les résultats des tests traditionnels réalisés jusqu'ici pour la libération des produits issus du traitement discontinu. Les dossiers de lots intègrent donc les données issues des tests analytiques en temps réel afin de garantir la conformité du produit. La libération plus rapide réduit le temps de fabrication global et permet de réagir activement à la demande du marché (62).

La **capacité du système à isoler les matériaux ne répondant pas aux spécifications définies** est un élément clé du système de contrôle du procédé de fabrication continue. Pendant les périodes planifiées de démarrage ou d'arrêt, l'état de contrôle n'est pas forcément maîtrisé pour l'ensemble des opérations unitaires, ce qui conduit à des périodes pendant lesquelles le produit en cours de fabrication ne répond

plus aux spécifications qualité définies. Pendant ces périodes, les matières ne peuvent pas être alimentées et déchargées en même temps. Ainsi, les matériaux continuent à être traités et déchargés malgré l'arrêt de l'alimentation. Des **procédures relatives au démarrage et à l'arrêt du procédé** doivent être établies afin de déterminer la démarche à suivre pour isoler les matières non conformes (29). Pour l'étape de démarrage, l'instant à partir duquel le produit peut être collecté et envoyé vers l'opération unitaire suivante correspond au moment où le procédé est sous maîtrise. Cela signifie que les paramètres critiques du procédé et les attributs qualité des intermédiaires de production et du produit fini sont dans les intervalles spécifiés. La compréhension et la validation des constantes de temps du procédé sont primordiales pour appréhender la capacité du procédé à atteindre la période de production conforme.

Dans le cadre de **la validation et de la vérification continue du procédé**, diverses directives dont les ICH Q8, Q9 et Q10 ou le guide issu de la FDA « Validation des procédés : principes généraux et pratiques » sont applicables au traitement continu. L'un des objectifs de la validation de procédés est d'évaluer les données en temps réel pour maintenir la production dans les spécifications définies, c'est-à-dire produire des médicaments de manière robuste et reproductible satisfaisant l'ensemble des attributs qualité considérés. Les trois étapes de validation comprennent **la conception, la qualification et la vérification continue des procédés**. La première comprend la conception du procédé et l'établissement de la stratégie de contrôle. La qualification de l'équipement et des systèmes de contrôles constitue la deuxième étape de validation permettant d'assurer la performance du procédé continu. Enfin, la vérification continue du procédé permet au procédé de rester dans un état de contrôle pendant la fabrication commerciale. Ces trois étapes sont davantage liées entre elles pour les procédés continus. Elles peuvent même parfois, se dérouler simultanément quand l'équipement utilisé pour les étapes de développement est identique à celui utilisé pour la production commerciale (23). Cela constitue un avantage significatif pour réduire les difficultés de mise à l'échelle fréquemment rencontrées dans le développement de procédés. Pour la fabrication continue, la qualification de performance doit prendre en compte la durée du procédé pour une fabrication commerciale afin de **pouvoir détecter une éventuelle dérive du procédé, un dysfonctionnement d'équipement ou une accumulation de produit**. La qualification de performance doit inclure les interventions de routine comme le

remplissage du système d'alimentation ou le remplacement d'un capteur. De plus, la conception de la stratégie de contrôle du procédé pendant le développement doit intégrer les besoins de vérification continue du procédé pour une **meilleure appréhension des variabilités inter et intra-lots**. Il est également nécessaire de démontrer la capacité du système à atteindre et à détecter le début de la production conforme et de maintenir les caractéristiques du procédé tout au long de son fonctionnement. Le système doit être capable de détecter les écarts par rapport aux valeurs cibles des paramètres critiques du procédé et des attributs qualité critiques du produit. Ces écarts peuvent entraîner le détournement de matière non conforme ou aller jusqu'à l'arrêt du procédé. Un changement d'échelle sur l'équipement ou le taux de production doit être évalué en termes d'impact sur le procédé et le produit avant d'être mis en œuvre (3). La vérification continue du procédé dispose de l'ensemble des contrôles en ligne, sur ligne et hors ligne pour évaluer la performance du procédé. Des systèmes de contrôle de la dynamique du procédé peuvent être ajoutés au système pour ajuster certains paramètres et maintenir la qualité du produit. Enfin, de la même manière que pour le traitement discontinu, la qualification des équipements et des systèmes de contrôle est une étape critique car ces derniers permettent d'assurer le contrôle en temps réel du procédé.

Les **aspects relatifs au nettoyage et à la validation de nettoyage des équipements de production en continu** sont essentiellement identiques aux équipements de production discontinu. Les opérations unitaires de traitement continu sont généralement de plus petite taille que celles du traitement par lots. Ainsi, les rapports surface/volume sont donc différents. De même que pour la fabrication discontinu, les équipements de production continue sont multi produits ou ne sont dédiés qu'à un seul produit. De cette manière, si l'équipement est dédié à un produit, la validation de nettoyage liée aux principes actifs n'est pas une exigence réglementaire. Cependant, la validation de nettoyage est nécessaire quand la charge microbienne, la présence de produits de dégradation ou de résidus de la solution nettoyante ont un impact potentiel sur la fabrication suivante. Pour cela, une analyse de risques est conduite afin de s'assurer que le produit fabriqué par l'équipement est conforme aux attentes en matière de qualité.

La procédure de nettoyage et sa fréquence sont donc définies et l'efficacité du nettoyage est régulièrement vérifiée. Les éléments à prendre en compte pour la conception et la vérification de la procédure de nettoyage sont (18) :

- L'accumulation de matières dans l'équipement, les systèmes de transfert, les instruments de contrôle, les filtres...
- Les éventuelles dégradations de produits au cours du procédé
- La croissance microbologique
- La formation de film chimique/biologique
- L'élimination du produit de nettoyage
- L'alternance des différents produits si la ligne n'est pas dédiée
- La taille et la complexité de l'équipement

En ce qui concerne la fréquence de nettoyage des systèmes de fabrication en continu, elle est définie soit en temps de fonctionnement écoulé, soit en quantité de matériau traité ou par les changements de produits si l'équipement n'est pas dédié. **Plusieurs stratégies de nettoyage sont employées** pour la fabrication continue. Il est alors possible d'arrêter la production ou de détourner une partie de la production par exemple. De plus, une partie de l'équipement ou d'un système de contrôle peut être remplacée et ainsi être nettoyée. Enfin, certains éléments tels que les capteurs en ligne peuvent bénéficier de système de nettoyage en place qui se déroule pendant la production.

Pour chacun des procédés de fabrication en continu, il est important **d'appréhender la dynamique du procédé**, c'est-à-dire la façon dont la matière évolue au long du procédé pour la traçabilité du produit. En effet, pour une quantité définie de produit fini issu du traitement continu, il est nécessaire d'établir un lien entre les données du procédé et cette quantité de produit mais également savoir quels lots de matières premières composent ce produit. La traçabilité correspond à la **capacité de préserver et d'accéder à l'identité et aux caractéristiques d'un produit tout au long du système** (60). La traçabilité des matières premières, des intermédiaires de production jusqu'au produit final est primordial pour comprendre comment les variations de matière ou du procédé se propagent le long du système. Pour cela, il faut donc connaître les temps de séjour et leur distribution pour les débits et conditions opérationnelles associées. La notion de distribution des temps de séjour est introduite en 1953 et permet d'attribuer à chaque molécule son âge (temps écoulé entre son

entrée dans le système et le moment de l'observation), son espérance de vie (temps qui lui reste à passer entre le moment de l'observation et la sortie du système) et le temps de séjour de la molécule dans le système qui correspond à la somme de son âge et de son espérance de vie (63). Pour obtenir de manière expérimentale la distribution des temps de séjour, il faut utiliser un traceur pour le marquage des molécules à l'entrée du système et un détecteur approprié pour dénombrer les molécules à la sortie. Le traceur doit avoir des propriétés dynamiques identiques au produit étudié, ne pas perturber l'écoulement et l'analyse du détecteur ne doit pas provoquer de perturbations dynamiques. Le fait d'établir un lien précis entre les informations concernant la qualité du produit et la quantité associée **facilite les prises de décisions relatives à la libération du produit**. La traçabilité comprend à la fois le flux global du produit tout le long du procédé, les différents prélèvements réalisés pour le contrôle mais également les pertes de produit liés à des déviations ou détournements de produit.

La détection et le traitement des déviations est un élément clé du système qualité que ce soit pour un procédé continu ou discontinu. En effet, des événements inattendus se produiront au cours du cycle de vie du produit malgré l'ensemble des éléments de contrôle. Dans le cas où ces événements se produisent régulièrement, il est possible d'entreprendre une nouvelle phase de développement du procédé continu pour mieux appréhender et contrôler le procédé et ainsi éviter des déviations récurrentes. Dans d'autres cas, l'**outil CAPA ou actions correctives et préventives** est utilisé en tant que méthode d'amélioration du procédé et/ou du produit. Cet outil se définit par l'ensemble des mesures visant à analyser et prévenir ou corriger les problèmes de qualité et empêcher qu'ils ne se reproduisent (64). Un procédé en continu doit disposer d'un système de contrôle suffisamment performant pour reconnaître la moindre perturbation et capable de déterminer à partir de quel moment cette perturbation constitue un écart impactant la qualité du produit. Le système doit donc être capable de mettre de côté la quantité de matière concernée par l'écart. Une enquête déterminera alors les conséquences sur la qualité du produit et pourra mener jusqu'à la décision de mise en destruction du produit. L'étude de la dynamique du système, la distribution des temps de séjour et la propagation des perturbations au cours du procédé vont permettre de déterminer la quantité de produit à détourner. Lors de la conception d'un système continu, il faut intégrer des **points de dérivation**, de telle sorte que la matière puisse être détournée facilement sans impacter la production conforme à différents endroits du système (26).

Les procédés en continu requièrent parfois de faire fonctionner l'équipement pendant de longues périodes sans interruptions. Les **performances de l'équipement peuvent diminuer progressivement** au cours d'un cycle ou après plusieurs cycles à cause d'un encrassement ou d'un état d'usure. Ces baisses de performances peuvent difficilement être observables lors des étapes de développement. **La qualification, la maintenance et le nettoyage de l'équipement** sont des aspects importants pour un procédé de fabrication continue. La qualification de l'équipement porte à la fois sur les opérations unitaires et sur l'ensemble du système. Les protocoles de qualification sont représentatifs des conditions de routine que ce soit pour le débit, les vitesses, la durée de fonctionnement... Ils peuvent fournir des informations sur le temps de fonctionnement maximal du système avant que la maintenance ou le nettoyage ne soit nécessaire. Les procédures de maintenance et d'étalonnage de l'équipement sont adaptées pour les procédés continus et sont mises à jour régulièrement grâce aux données issues de la vérification continue du procédé. En ce qui concerne les procédures de nettoyage, elles doivent prendre en compte les risques liés à la rétention ou l'accumulation de matériaux dans l'équipement, aux systèmes de transfert, aux instruments de contrôle, à la formation de films chimiques ou encore à la croissance microbienne (45). La taille des lots et la définition des campagnes doivent tenir compte des exigences de maintenance et de nettoyage du système de fabrication continue.

Différentes transitions d'un procédé de fabrication discontinue à un procédé de fabrication en continu sont rencontrées dans l'industrie pharmaceutique. Le traitement continu peut être appliqué pour une fabrication commerciale après l'utilisation d'un procédé discontinu pour la production des lots d'essais cliniques, de bioéquivalence ou de stabilité. Les industriels peuvent également introduire un procédé continu en tant que changement post-approbation. Cela entraîne donc des modifications dans différents aspects de conception du produit et du procédé, tels que l'équipement, les paramètres du procédé ou encore la stratégie de contrôle. Un dialogue avec les autorités réglementaires est fortement encouragé pour aborder les différents changements et la **stratégie de transition** à adopter. Une comparaison des deux procédés, de chacune de leurs opérations unitaires, des équipements, des paramètres opérationnelles, des attributs qualité critiques et des éléments de contrôle aide à l'évaluation du risque lié au changement de procédé. Si le procédé continu se base sur les mêmes opérations unitaires et la même formulation, le risque de changement des attributs qualité du produit telle que sa forme polymorphe,

son profil de dissolution ou le taux d'impuretés est faible (45). Dans ce cas, un test d'équivalence *in vitro* ainsi que des données comparatives telles que les propriétés physicochimiques, les profils de libération et les données de stabilité peuvent suffire pour accompagner la transition du procédé discontinu vers le procédé continu. Le risque associé à un changement de procédé vers un procédé continu sera supérieur pour un comprimé à libération prolongée à faible teneur en principe actif que pour un comprimé à libération immédiate fortement dosé. Dans le cas où des changements importants sont à mettre en œuvre pour la transition discontinu vers continu, des études de bioéquivalence *in vivo* peuvent être nécessaires.

En conclusion, différents aspects liés à la qualité sont à prendre en considération pour le développement et la mise en œuvre du traitement continu. L'ensemble des éléments du système qualité pharmaceutique doit être revu pour les procédés discontinus qui évoluent vers des procédés continus. La technologie de fabrication continue offre un niveau de qualité supérieur, supervisé par **différents instruments analytiques capables de tester en temps réel la qualité du produit et de maîtriser l'ensemble des attributs qualité critiques.**

II- La cristallisation en continu

1. Introduction

La majorité des médicaments sont commercialisés sous des formes solides (comprimés, gélules, poudres, ...). Un principe actif, en tant que solide, peut exister sous **forme cristalline** et/ou sous **forme amorphe**. D'un côté, les solides cristallins possèdent une organisation structurale périodique des molécules. En général, le solide cristallisé est stable et peut exister sous plusieurs formes cristallines. C'est ce qu'on appelle le **polymorphisme cristallin**. De l'autre côté, les solides amorphes ont une structure désordonnée. Le verre ou le plastique sont des exemples de solides amorphes. Ces deux formes représentées sur la Figure 11 possèdent donc des propriétés physico-chimiques différentes bien qu'elles soient de composition chimique identique.

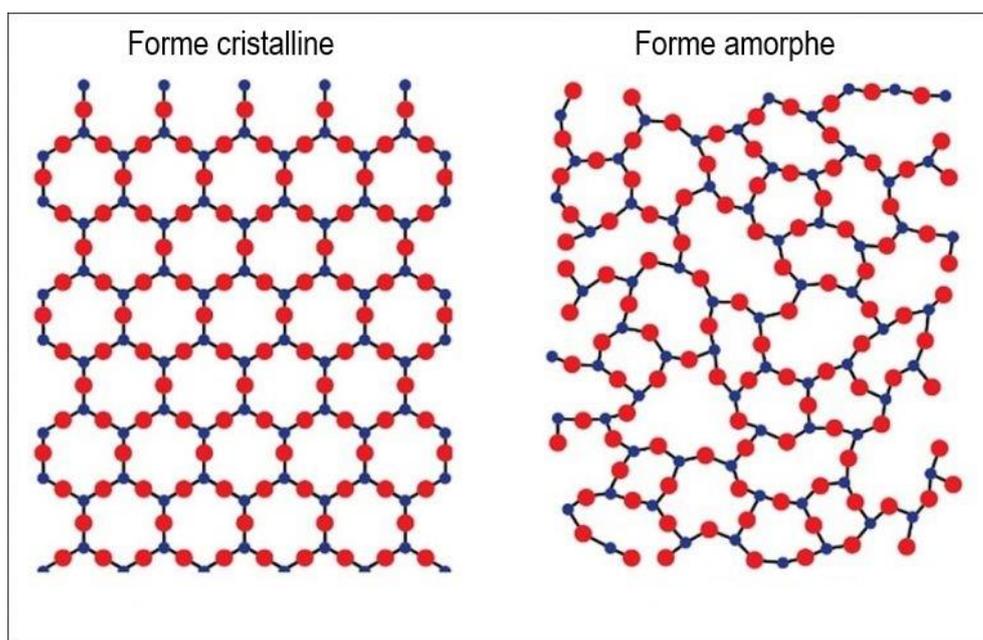


Figure 11 – Représentation schématique des formes cristalline et amorphe (65)

Le procédé de synthèse d'un principe actif a un impact direct sur l'état du principe actif. La conception des différentes étapes de synthèse est donc primordiale pour obtenir un principe actif ayant des caractéristiques définies dans un but thérapeutique. A ce jour, plus de 90% des principes actifs sont synthétisés sous forme cristalline (66). En tant qu'étape de génération des cristaux, l'opération de cristallisation joue donc un rôle déterminant sur la qualité du produit final (5). La

crystallisation est également une **opération essentielle dans la purification et la séparation des principes actifs** permettant d'obtenir un composant pur, stable, sous forme solide, adapté pour une formulation ultérieure (67). La cristallisation est donc une étape critique, qui permet de contrôler les propriétés physiques du produit obtenu. Dans un contexte de production de substances médicamenteuses, le niveau de pureté obtenu à l'issue de la cristallisation est essentiel. En effet, elle va impacter de nombreuses propriétés des cristaux telles que leur taille, leur forme, la structure cristalline ou encore la pureté. Ce sont autant d'éléments à contrôler pour obtenir un principe actif stable, efficace et sûr.

Dans l'industrie pharmaceutique, les **procédés de cristallisation** se sont jusqu'ici principalement **déroulés en fonctionnement discontinu**. La cristallisation est un procédé de séparation très couramment utilisé dans diverses industries. Elle joue un rôle important dans le secteur pharmaceutique. Avec l'arrivée de la fabrication en continu dans le secteur pharmaceutique, les scientifiques ont développé un intérêt grandissant dans le développement et l'application de méthodes de cristallisation en continu. Le nombre d'études sur les systèmes de cristallisation continue a rapidement augmenté ces dernières années. En effet, différentes étapes de synthèse sont intégrées dans un processus allant de la fabrication des principes actifs jusqu'à la mise en œuvre du produit fini.

Un principe actif ainsi obtenu peut néanmoins présenter une certaine variabilité dans sa forme cristalline, la taille des cristaux et leur forme. Ces derniers pourront alors influencer l'efficacité du traitement ainsi que la stabilité du produit. Par conséquent, il est donc nécessaire de disposer de procédés de cristallisation en continu robustes et capables de produire un produit « cible », de qualité constante et donc un produit efficace et sûr pour le patient.

Les procédés de cristallisation en discontinu, plus largement répandus dans l'industrie pharmaceutique, se concentrent sur la croissance cristalline et inhibent la nucléation afin d'obtenir une taille bien précise et une répartition unimodale. En raison de la **variabilité inter-lots des procédés discontinus**, la cristallisation continue intéresse de plus en plus les industriels. Le fonctionnement en continu diminue les coûts d'investissement et de main-d'œuvre, améliore les cadences de production et les rendements. Enfin, il assure un meilleur contrôle des propriétés du produit cristallisé.

Au cours des dernières années, d'importants progrès ont été réalisés pour permettre aux produits issus des procédés de cristallisation continue de répondre à différentes exigences. Les principes actifs médicamenteux présentent fréquemment des propriétés physiques rendant difficile leur utilisation dans des procédés de formulation et de fabrication. La cristallisation est un bon moyen de modifier ces propriétés en contrôlant les phénomènes d'attrition (diminuant la taille des cristaux), d'agglomération (augmentant la taille des cristaux) ... (68) Une compréhension globale des interactions entre les propriétés des composants et les conditions opératoires est nécessaire à la maîtrise du procédé. En principe, dès le développement du procédé, le concept de qualité par la conception est appliqué afin d'établir une **meilleure compréhension du procédé de cristallisation**. Ainsi, le procédé répondra aux exigences qualité du produit et de stabilité.

Après un rappel sur les principaux éléments entrant en jeu dans un procédé de cristallisation, la cristallisation continue sera comparée à la cristallisation discontinue. Ensuite, les différentes étapes à suivre pour développer et concevoir un procédé de cristallisation continue seront détaillées. Enfin, après une description des cristallisoirs utilisés pour le traitement continu, nous étudierons comment analyser et contrôler ce procédé.

2. Généralités sur le procédé de cristallisation

La cristallisation est une **opération unitaire** du génie des procédés consistant à **isoler un produit sous la forme de cristaux solides** (69). Ces cristaux issus d'une phase liquide ou gazeuse, subissent un changement vers l'état solide. Suite à la perturbation de l'équilibre solide-liquide d'un système, des particules cristallines naissent puis croissent jusqu'à atteindre un nouvel état d'équilibre (70). Un cristal est un solide dont les constituants sont assemblés de manière régulière. La cristallisation est conduite en phase gazeuse, en milieu fondu ou en solution. En solution, différentes approches peuvent être utilisées pour induire le phénomène de cristallisation. Ce dernier est provoqué par un dépassement de la limite de solubilité suite à un refroidissement, une évaporation ou l'ajout d'un anti-solvant.

A. La solubilité

La solubilité d'un soluté est la **masse maximale de ce composé que l'on peut dissoudre par litre de solvant** dans des conditions de température, pression et pH données (71). C'est donc la concentration maximale de la solution obtenue, appelée solution saturée. La solubilité est généralement exprimée en g.L^{-1} . La Figure 12 illustre un exemple de courbe de solubilité et de sursaturation définissant la **zone de métastabilité**.

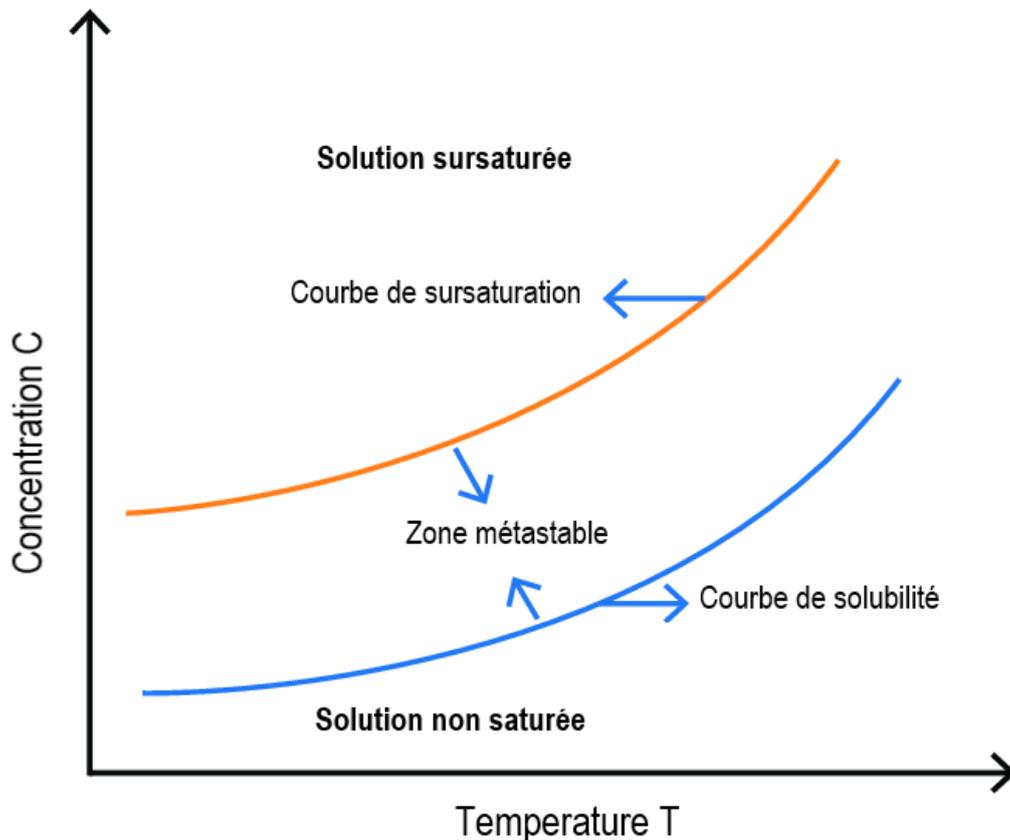


Figure 12 – Représentation graphique de la zone métastable pour un procédé de cristallisation (72)

Si la concentration du soluté est inférieure à la concentration maximale dans le milieu de solubilisation, alors le soluté sera complètement dissous. Au contraire dès que la concentration du soluté dépasse la concentration maximale du soluté dans le milieu, alors l'excès de soluté va se transformer à l'état solide pour atteindre la **concentration d'équilibre** (73). La pression, la température et le pH du milieu peuvent alors modifier cet état d'équilibre et donc par conséquent la concentration maximale dans le milieu de solubilisation. La courbe d'équilibre liquide-solide représentée sur la Figure 12 démontre une augmentation de la solubilité lorsque la température

augmente. En dessous de cette courbe, le soluté est totalement dissous dans le solvant. Au-dessus, la solution devient saturée ce qui induit alors l'apparition de cristaux. La présence d'une rupture dans la pente de la courbe de solubilité traduit alors la présence de différentes formes cristallines.

La solubilité dépend également du **couple solvant-soluté**. En effet, la solubilisation est le résultat des interactions entre les molécules du solvant et du soluté. Elle dépend de la capacité du soluté à créer des liaisons mixtes solvant-soluté telles que ion-dipôle, dipôle-dipôle, liaison hydrogène ou encore liaison de Van der Waals (74). La plupart du temps, un soluté apolaire est soluble dans les solvants apolaires et des interactions faibles de type Van der Waals sont mises en jeu. Dans un solvant polaire protique, des interactions fortes de type liaisons hydrogène permettent une meilleure dissolution. Dans un solvant polaire aprotique, les interactions de type dipôle-dipôle avec les molécules de soluté sont prépondérantes.

B. La sursaturation

La cristallisation étant un changement d'état, une barrière énergétique doit être franchie. Quel que soit le mode de cristallisation utilisé, une **sursaturation** doit être générée pour **entraîner le phénomène de cristallisation** et ses deux principales étapes : la nucléation et la croissance cristalline. Ces deux étapes dépendent de la sursaturation, définie comme étant la **force motrice du processus de cristallisation**. La sursaturation correspond à la différence des potentiels chimiques des composés respectivement dans la solution sursaturée et la solution saturée à l'état d'équilibre (3) :

$$\Delta\mu = \mu - \mu^*$$

où μ est le potentiel chimique du soluté en cours de cristallisation et μ^* le potentiel chimique du soluté à l'équilibre, pour une température et une pression donnée. Si $\mu \geq \mu^*$ la solution est sursaturée et une réduction du potentiel chimique par la cristallisation du soluté ramène le système à l'équilibre et $\Delta\mu = 0$.

En supposant des conditions idéales, la sursaturation S est décrite par l'expression :

$$\ln S = \ln \frac{C}{C^*} = \frac{\Delta\mu}{RT}$$

où R est la constante des gaz parfaits ($8,3145 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$), T la température en Kelvin, C la concentration du soluté et C^* la solubilité à l'état d'équilibre. La sursaturation relative σ est définie par l'équation suivante :

$$\sigma = \frac{(C - C^*)}{C^*}$$

Il est essentiel de connaître la composition du système à l'état d'équilibre dans les conditions définies afin de quantifier la sursaturation.

La sursaturation est l'état d'une solution dans laquelle la concentration en soluté est supérieure à la solubilité. Ainsi, sur le diagramme de phases représenté par la Figure 12 ci-dessus on distingue trois domaines (75) :

- **une zone stable sous-saturée**, en dessous de la courbe de solubilité : l'équilibre n'est pas atteint, la solution est non saturée, le soluté peut continuer à se dissoudre
- **une zone sursaturée métastable** : la solution est sursaturée mais la sursaturation est trop faible pour permettre de déclencher la nucléation des cristaux, en revanche la croissance des cristaux y est possible
- **une zone sursaturée labile** : dans cette zone, la solution génère des cristaux de manière spontanée, phénomène appelé nucléation spontanée

Ainsi, un niveau de **sursaturation important** permet la **nucléation**. Ce dernier peut être associé à un faible temps de séjour dans le cristalliseur diminuant le risque d'encrassement. Au contraire, un niveau de **sursaturation plus faible** et un temps de séjour augmenté seront favorables à la **croissance des cristaux**.

La sursaturation est obtenue par différents moyens (5) :

- refroidissement
- évaporation du solvant
- relargage par ajout d'un anti-solvant
- réaction chimique et précipitation
- modification du pH de la solution, ...

Certains facteurs influencent les limites de la zone métastable :

- l'environnement hydrodynamique du cristalliseur caractérisé par sa géométrie, le type d'agitation et le débit
- la vitesse du refroidissement appliquée au système

Dans un procédé en continu, une attention particulière est requise pour s'assurer que l'ensemble des données cinétiques soient collectées. Un procédé de cristallisation sous contrôle implique **la maîtrise de la nucléation primaire ou de la croissance cristalline**. Cette dernière se produit dans des conditions proches de la limite de la solubilité pour contrôler au mieux la croissance des cristaux et éviter la formation incontrôlée de nouveaux cristaux. Le phénomène d'attrition est à éviter dans les procédés nécessitant une maîtrise de la distribution de la taille des cristaux (76).

Bien que moins répandue, la **méthode de cristallisation par ajout d'anti-solvant** est une bonne alternative lorsque la méthode de refroidissement ne fournit pas suffisamment d'énergie au système pour atteindre un rendement optimum. Lors de l'ajout d'anti-solvant, de la modification du pH ou de l'ajout d'un réactif pour la cristallisation, les différentes concentrations des solutions ajoutées, la masse des réactifs doivent être prises en compte pour assurer un état maîtrisé du système. La cristallisation par évaporation est quant à elle très utilisée dans l'industrie agroalimentaire, notamment sucrière.

C. La nucléation

La nucléation est un processus défini par la formation d'une nouvelle phase à partir d'une phase continue. Elle se traduit par **l'apparition de germes au sein d'une solution sursaturée**. La nucléation est considérée comme étant le facteur principal qui influence **la détermination de la taille des particules**. Les mécanismes de la nucléation sont difficiles à contrôler en raison de la vitesse à laquelle ils se déroulent. On distingue trois catégories de nucléation comme présentées sur la Figure 13 : la nucléation primaire homogène, la nucléation primaire hétérogène et la nucléation secondaire (74).

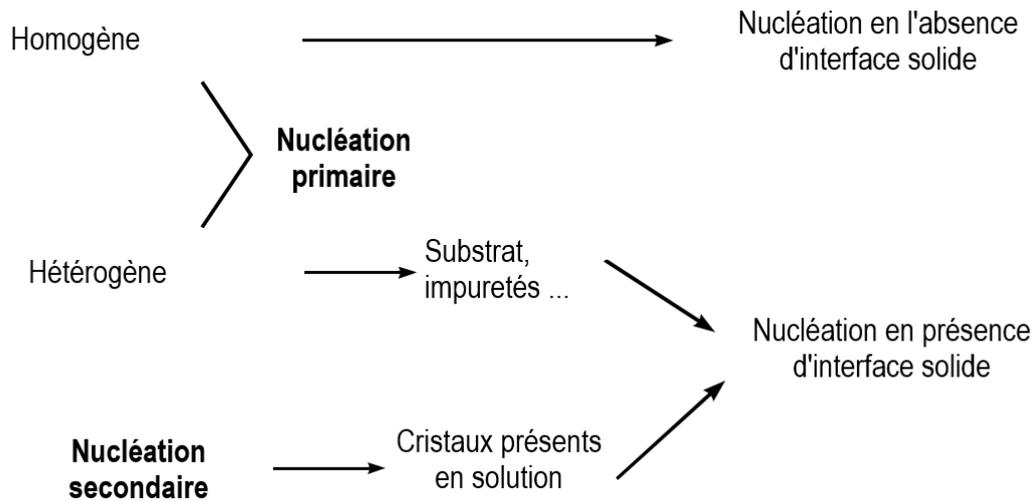


Figure 13 – Les différentes catégories de nucléation

La nucléation primaire

La nucléation primaire correspond à l'apparition de germes dans une solution qui en était dépourvue. Il en existe deux types : la **nucléation primaire homogène** et la **nucléation primaire hétérogène**. La première se traduit par la formation de *nuclei* au sein de la solution sans contact particulier avec les parois du cristalliseur ou toute autre particule solide. La deuxième se produit lorsque la solution de cristallisation contient initialement des germes ou des cristaux de soluté.

- **La nucléation primaire homogène**

Dans une solution sursaturée, les molécules doivent nécessairement se rencontrer pour que la nucléation ait lieu : les *nuclei* ainsi formés sont définis par un volume et une surface. L'énergie nécessaire à former un germe de taille défini, correspond à **l'énergie d'activation de germination**. La formation d'un germe dans une solution nécessite la création d'une cavité de volume V et de surface S . La création d'un germe cristallin de n molécules correspond à une diminution de l'énergie libre du système « embryon cristallin » au sein du solvant égale à (77):

$$n (\mu - \mu^*)$$

où μ est le potentiel chimique d'une molécule à l'état sursaturé et μ^* le potentiel chimique de la molécule à l'état saturé correspondant à l'équilibre cristal-solution.

La création d'une cavité présentant une surface S d'interaction avec le solvant nécessite une énergie égale à $S \times \gamma$ où γ est l'énergie interfaciale cristal-solvant. L'énergie libre d'activation s'écrit alors :

$$\Delta G = -n (\mu - \mu^*) + S\gamma$$

Dans le cas de la nucléation primaire homogène, si on suppose que le germe est de forme sphérique de rayon r et ω le volume occupé par une molécule dans le germe, l'équation devient :

$$\Delta G = -\frac{4}{3} \frac{\pi r^3}{\omega} k T \ln \frac{C}{C^*} + 4\pi r^2 \gamma$$

où C est la concentration de la molécule dans l'état sursaturé à la température T (K)

C^* la concentration de la molécule à l'état saturé à la température T

k la constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$)

La première partie de l'équation correspond à l'énergie de volume : c'est le produit du nombre de molécules contenues dans le germe par la différence de potentiel chimique $\Delta\mu$ décrit ci-dessus. La seconde partie de l'équation correspond à l'énergie de surface. Du fait de la compétition entre le terme de volume et celui de surface, on obtient **à l'équilibre la taille critique du germe** et son rayon critique r^{crit} comme illustré sur la Figure 14 :

$$r^{\text{crit}} = \frac{2\omega\gamma}{kT \ln \frac{C}{C^*}}$$

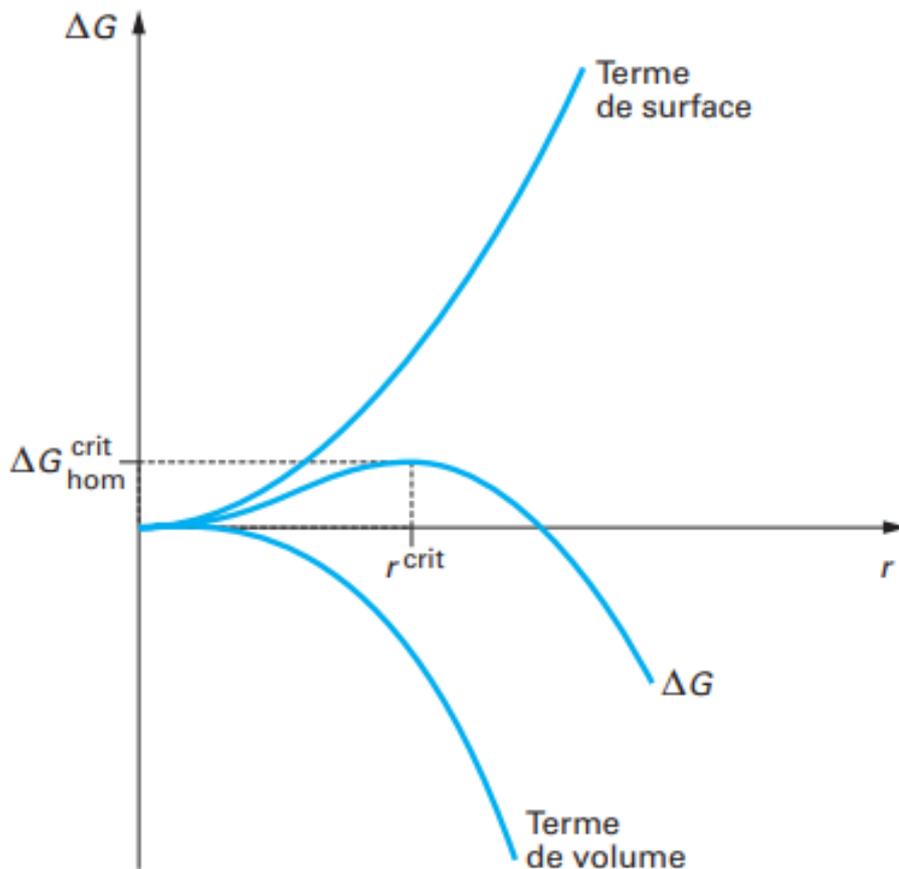


Figure 14 - Energie libre d'activation de nucléation homogène en fonction de la taille du germe (75)

Pour cette taille critique, le germe est en équilibre instable avec la solution. Si on lui enlève une molécule, $r < r^{\text{crit}}$, il se dissout. Si on lui ajoute une molécule, $r > r^{\text{crit}}$, il croît. Dans les deux cas, le processus engendre une perte d'énergie (ΔG diminue), donc quel que soit le cas, il se produit de manière spontanée.

La nucléation se produit par un **mécanisme d'attachement et de détachement successifs de monomères** à partir de germes de taille différente. La sursaturation a une influence directe sur la cinétique de nucléation et la détermination du temps d'induction ou temps de latence qui correspond au temps nécessaire au déclenchement de la nucléation (78). L'agitation peut également avoir un impact sur la nucléation primaire homogène. Une agitation importante réduit la sursaturation limite et par conséquent le temps d'induction. Par exemple, une solution sursaturée peut mettre plusieurs jours pour atteindre la stabilité et générer le premier cristal. Sous agitation, cette solution peut générer des cristaux en quelques secondes. Les dimensions finales ainsi que la forme polymorphique des cristaux dépendant en grande partie du nombre de germes créés, elles seront donc fortement affectées par

la valeur de la sursaturation. A forte sursaturation, la taille des cristaux sera faible (inférieure à 1 μ m).

D'un point de vue cinétique, la **fréquence de nucléation** correspond à la vitesse à laquelle les germes apparaissent et s'exprime en nombre de germes par unité de temps et de volume. Le contrôle de la fréquence de nucléation permet de maîtriser le nombre de particules produites, la distribution de taille de ces particules et donc le rendement de la cristallisation. En effet, dans le secteur pharmaceutique, la distribution de taille joue un rôle très important. Des particules de très petite taille pourront entraîner des difficultés lors de la formulation, alors que les particules de taille importante poseront des problèmes de dissolution, voire même de toxicité.

- **La nucléation primaire hétérogène**

Dans ce cas, la formation du germe **nécessite un support**, comme une paroi ou une impureté présente dans la solution de cristallisation. En milieu industriel, l'élimination de toute trace d'impureté dans le système de cristallisation est impossible à obtenir, la nucléation primaire hétérogène y est donc beaucoup plus répandue. Plus le germe présentera **une affinité avec le substrat**, plus le phénomène de nucléation primaire hétérogène sera observé. Le nombre de molécules contenues dans un germe formé par nucléation primaire hétérogène est moins important que lors d'une formation de germe par nucléation primaire homogène. Ceci est simplement dû à leur forme : sphérique pour la nucléation primaire homogène et sphérique tronquée pour la nucléation primaire hétérogène. La nucléation primaire hétérogène nécessite **beaucoup moins d'énergie** que la nucléation primaire homogène. La fréquence de nucléation hétérogène est dépendante de l'affinité du germe pour le substrat et de la surface de ce substrat (79).

Dans un procédé de cristallisation en continu, la nucléation primaire homogène et la nucléation primaire hétérogène coexistent. En revanche, dans un procédé de cristallisation en discontinu, la nucléation primaire hétérogène est plus importante que la nucléation primaire homogène. En effet, la sursaturation critique est plus faible pour la nucléation hétérogène que pour la nucléation homogène. Il faut alors trouver un moyen d'abaisser la sursaturation critique de la nucléation primaire homogène pour favoriser celle-ci. La nucléation primaire hétérogène peut engendrer des **difficultés dans la récupération des cristaux, ou de pureté du produit cristallisé.**

La nucléation secondaire

La nucléation secondaire correspond à la **génération de germes issus de cristaux déjà présents dans le milieu**. Elle se produit à de faibles niveaux de sursaturation. Un germe généré par nucléation secondaire aura besoin d'un nombre de molécules moins important que celui par nucléation primaire homogène. Lors de la nucléation secondaire, la source des germes secondaires se trouvent à la surface des cristaux présents dans le cristalliseur.

Il existe deux phénomènes de nucléation secondaire : **surfactive et par attrition** (75). La première traduit le détachement d'agrégats de molécules sur la surface de cristaux existants sous l'effet des forces de cisaillement du liquide ou de chocs entre cristaux par exemple. Suite à ce décrochage des particules mères, ces agrégats peuvent alors se dissoudre ou croître pour donner de nouveaux cristaux. Cela dépend de leur taille par rapport à la taille critique. Ce mécanisme, fortement dépendant de la sursaturation, est largement observé dans l'industrie. La nucléation secondaire par attrition est le résultat des collisions des cristaux entre eux ou avec les éléments du cristalliseur. Ainsi, ces brisures formeront une base pour de nouveaux *nuclei*.

D. La croissance cristalline

Après la formation de *nuclei* ayant atteint la taille critique, le phénomène de croissance cristalline intervient. Les *nuclei* commencent à croître et à former des cristaux de taille plus importante. La croissance des cristaux continue **jusqu'à épuisement de la sursaturation et le retour du système à l'état d'équilibre**. Un cristal est limité par un ensemble de faces dont les vitesses de croissance diffèrent. L'aspect extérieur du cristal est défini par les faces qui ont la croissance la plus lente. La croissance des cristaux est liée au déplacement des molécules de soluté jusqu'à la surface des cristaux et à leur intégration dans la structure cristalline. Le cristal présente des faces planes F, des faces rugueuses en escaliers S ou en crans K comme présenté sur la Figure 15.

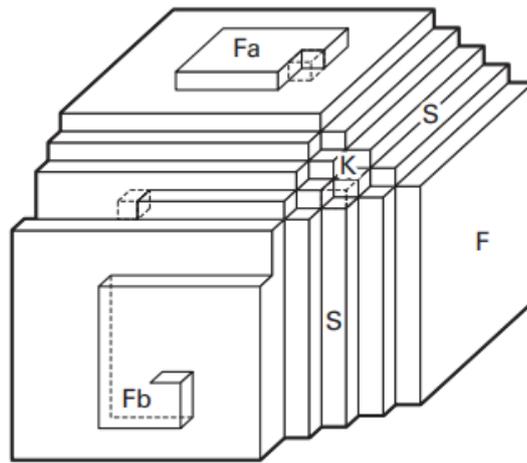


Figure 15 – Représentation schématique d'un cristal exhibant des faces planes F, en escaliers S ou en crans K (75)

Les faces F du cristal croissent soit par germination bidimensionnelle (Fa) soit par spirale de croissance (Fb).

Les mécanismes de croissance cristalline présentent deux étapes :

- La théorie de la diffusion suppose que la matière est continuellement intégrée à la surface du cristal avec une vitesse proportionnelle à la différence de concentration entre le point d'intégration et le reste de la solution. Ainsi, la croissance se déroule selon deux grandes étapes :
 - 1) L'étape de **diffusion** : le soluté est transféré, par diffusion, de la solution vers la surface du cristal
 - 2) L'étape d'**intégration ou réaction de surface**: le soluté, sous forme d'unité de croissance, est intégré au réseau cristallin, au niveau d'un site de croissance. Au niveau des sites de type A comme illustrés sur la Figure 16, l'unité de croissance établit une liaison avec la surface. Sur les sites de type B, deux liaisons sont établies avec la surface en croissance et la marche. Enfin, sur les sites de type C les unités de croissance se lient à trois surfaces différentes (80).

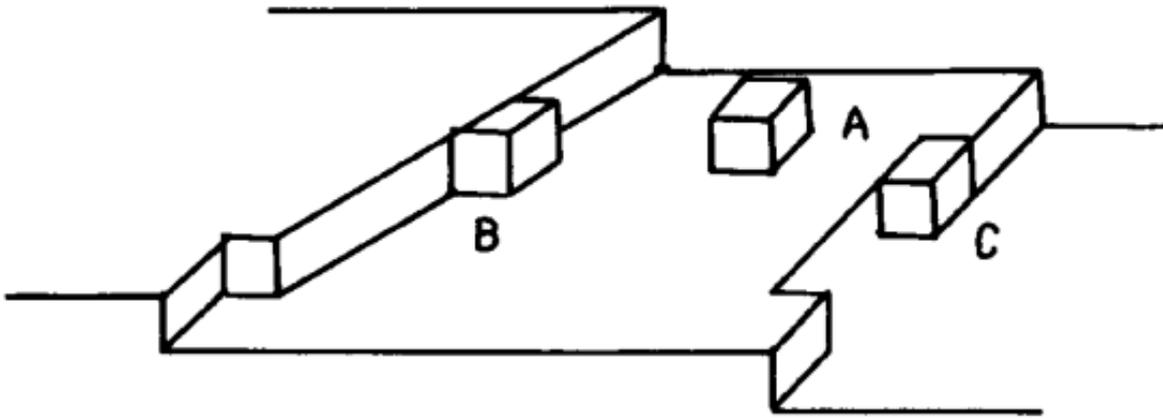


Figure 16 – Représentation de la structure de la surface du cristal en croissance (80)

Les sites A, B et C possèdent différentes **énergies de liaison**. Plus l'unité de croissance établit de liaisons avec la couche en croissance, plus son énergie sera faible. Les sites C sont donc les plus favorables au mécanisme de croissance cristalline. Dans le cas où la vitesse de transfert est très lente par rapport à la vitesse d'intégration, la croissance est dite **diffusionnelle** ; dans le cas où le transport à travers la couche de diffusion est rapide, le nombre de soluté en surface du cristal est élevé, ainsi, la croissance est dite **limitée par l'intégration** et dépend du nombre de sites d'intégration et donc de la structure des faces cristallines.

De nombreux facteurs vont influencer la croissance cristalline. En effet, **les propriétés du solvant et la présence d'impuretés** ont une influence sur la cinétique de croissance. La vitesse de croissance cristalline peut également dépendre de la **taille des cristaux**. Plus les cristaux sont grands, plus leur vitesse de croissance sera grande. Indépendamment de la nucléation ou de la croissance cristalline, deux processus impactent également la taille des cristaux. D'une part, l'**agglomération** de deux ou plusieurs cristaux consiste en la formation d'une particule de taille plus importante. Ce phénomène, dépendant de la sursaturation, est un mécanisme purement mécanique. Trois étapes le constituent : la collision, l'association et la consolidation de la liaison entre ces particules. D'autre part, les phénomènes de brisure et d'attrition diminuent la taille des particules. La **brisure** se caractérise par une fragmentation du cristal en un certain nombre de petits cristaux. **L'attrition** quant à elle conserve à peu près la taille du cristal initial et donne naissance à de très petits cristaux.

E. Le polymorphisme cristallin

Un cristal est un solide dont la structure microscopique est caractérisée par une répétition périodique en trois dimensions d'un motif composé d'atomes. La **morphologie cristalline** est représentée par l'ensemble des formes que peut présenter le cristal. En cristallisation, le polymorphisme est **l'aptitude d'une entité chimique à cristalliser sous des formes cristallines différentes** mais chimiquement identiques. Cette notion a été introduite par Martin Heinrich Klaproth en 1798 (81) à propos du carbonate de calcium, CaCO_3 , cristallisant sous trois formes différentes comme illustré sur la Figure 17 : la vaterite (maille hexagonale), l'aragonite (maille orthorhombique) et la calcite (forme stable, maille rhomboédrique).

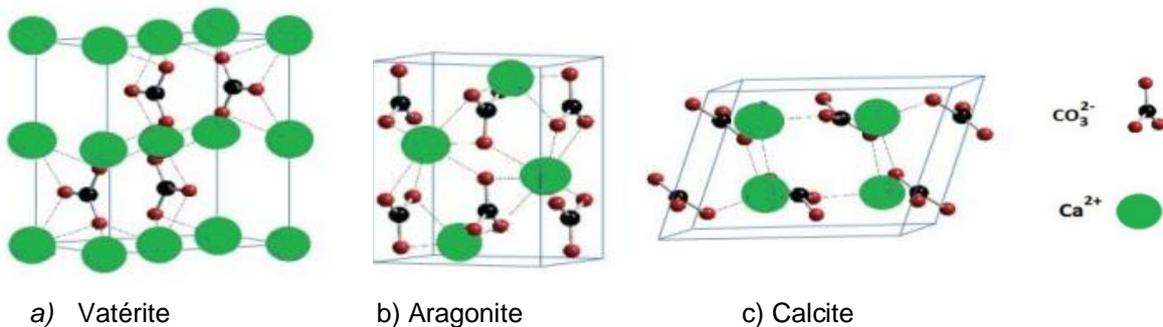


Figure 17 – Les trois polymorphes du carbonate de calcium

Le polymorphisme est un phénomène très répandu qui concerne la plupart des molécules organiques et inorganiques. Chaque polymorphe possède donc son réseau cristallin et par conséquent une énergie différente, c'est la raison pour laquelle les polymorphes présentent des **propriétés physico-chimiques différentes** (solubilité, dureté, densité, température de fusion...) (82).

Lorsque des molécules de solvant sont intégrées dans le réseau cristallin d'un composant, il est alors qualifié de solvate ou d'hydrate (cas où le solvant est l'eau), on parle alors de pseudo-polymorphisme. Les solvates ont une composition chimique différente des phases solides non solvatées et leur structure cristalline diffère comme présentée sur la Figure 18.

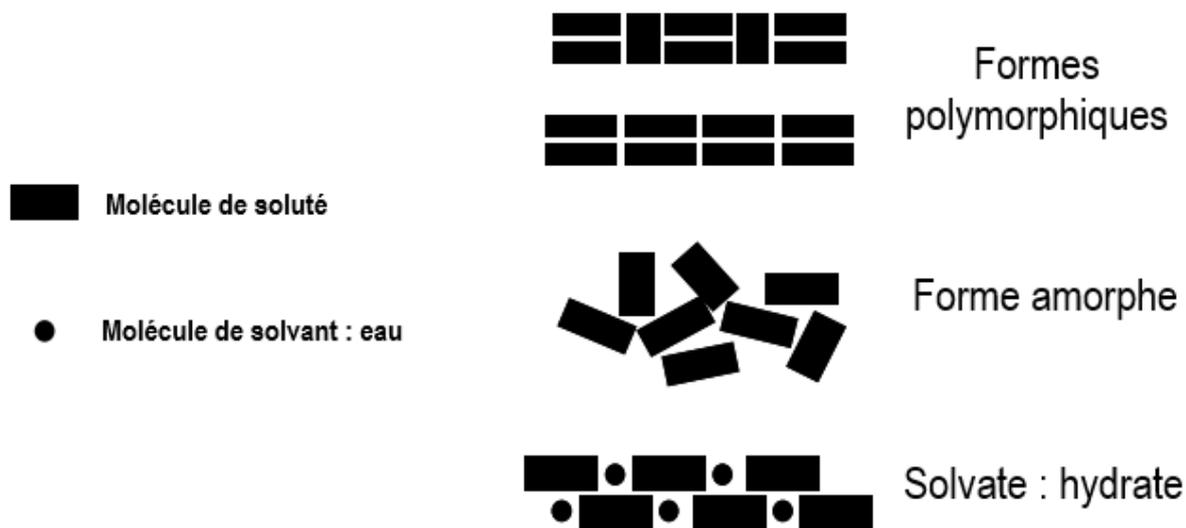


Figure 18 – Illustration de différents polymorphes, solvate, et forme amorphe (83)

A l'état liquide ou gazeux, tous les polymorphes d'une même molécule ont les mêmes propriétés physico-chimiques ; ainsi, la différence n'est notable qu'à l'**état solide**. Dans le secteur pharmaceutique, plus de 80% des molécules d'intérêt pharmaceutique sont concernées par le polymorphisme.

3. Cristallisation continue *versus* discontinue

La cristallisation discontinue représente le procédé le plus ancien dans l'industrie pharmaceutique et reste la méthode prédominante utilisée pour la **fabrication de nombreux principes actifs** (84). Les industries pharmaceutiques ont investi dans la construction d'usines de production dédiées à la cristallisation discontinue et dans l'optimisation de ces lignes. Les procédés discontinus offrent alors **une expérience et une maîtrise du procédé** en raison de son implantation dans nos industries depuis des décennies. Ainsi, un certain savoir-faire a été acquis par le personnel, tout comme la maîtrise des équipements devenus de plus en plus performants grâce à l'amélioration continue des procédés. Malgré cela, la cristallisation discontinue présente de nombreux inconvénients. En effet, les tailles des cuves nécessaires pour les procédés de cristallisation sont parfois très importantes pour pouvoir atteindre des taux de production importants (85). Cela renforce également les **difficultés rencontrées lors de l'industrialisation des procédés** conçus en laboratoire pour les transposer à l'échelle industrielle. La mise à l'échelle à

partir d'équipements de petite taille utilisés pour développer le procédé de cristallisation discontinu est une étape très complexe. Les coûts de fabrication et de maintenance sont élevés pour les fabrications discontinues. De plus, ces procédés font face à une **variabilité inter-lots importante** où les conditions du procédé de cristallisation ne sont pas homogènes pour chaque lot (86). Cela les rend difficile à contrôler afin d'obtenir un niveau de pureté et de qualité souhaitées, de manière reproductible et stable. Les temps morts sur les procédés de cristallisation discontinus nuisent à la productivité. Par conséquent, l'industrie pharmaceutique a peu à peu encouragé le développement et la mise en œuvre des procédés de cristallisation continue.

La cristallisation continue permet de surmonter plusieurs inconvénients liés aux procédés discontinus. Selon la taille et le type de cristalliseur utilisé pour un procédé en continu, il est possible que celui utilisé pour le développement du procédé soit le même que celui utilisé pour la production en routine. En effet, parfois seul un changement de débit des matières ou un temps de procédé plus long suffit à subvenir aux besoins de production (87). Ainsi, **l'étape de mise à l'échelle** pour l'industrialisation est **soit facilitée soit supprimée** ce qui réduit drastiquement les coûts engendrés par cette étape. De plus, cela permet de gagner un temps considérable pour produire le plus rapidement possible en vue de l'expiration d'un éventuel brevet et donc d'augmenter la rentabilité du produit compte-tenu des coûts importants de recherche et développement. Les cristalliseurs continus, y compris ceux de petite taille, peuvent **produire de grandes quantités de cristaux** en allongeant les temps de fonctionnement ou même en augmentant le nombre de cristalliseurs. Les systèmes en continu ont l'avantage de pouvoir fonctionner à des **niveaux de sursaturation plus importants**. Ainsi, certains polymorphes jusqu'ici non synthétisables via la cristallisation discontinue peuvent alors être produits. Les systèmes continus disposent de conditions de traitement plus homogènes et plus facilement contrôlables. La variabilité inter-lots est alors diminuée et les exigences qualité sont mieux satisfaites. Ces avantages ont d'ailleurs été rapidement compris par les autorités réglementaires qui ont apporté leur soutien au développement et à l'utilisation des systèmes continus.

La cristallisation, en tant que procédé de purification et de séparation est une étape complexe, qui peut **affecter les propriétés du produit et le rendement**. Elle représente une part importante du coût total du procédé de fabrication d'un

médicament. La cristallisation continue permet d'obtenir des tailles de cristaux de façon plus précise grâce aux différentes technologies de mesures, de contrôles et d'ajustement des paramètres (88). Cette gestion de la taille peut même entraîner la suppression de l'étape de broyage qui était présente dans les procédés discontinus. La cristallisation continue réduit l'empreinte de l'ensemble du processus de fabrication, en raison du nombre réduit d'étapes en aval, d'équipements nécessaires et de l'économie de temps et d'énergie. Les systèmes continus ont besoin de moins d'espace au sol car les taux de production sont supérieurs à ceux des systèmes discontinus. Une quantité de produit est alors traitée en une fois, ne nécessitant pas de stockage d'intermédiaires par exemple, ce qui **renforce la sécurité mais également la qualité du produit**. En effet, certains intermédiaires sont sensibles et supprimer l'étape de stockage de ces produits augmente la stabilité. Le système de cristallisation peut être intégré au sein d'un procédé de fabrication plus global avec des étapes en amont ou en aval.

4. Développement du processus de cristallisation en continu

Les procédés de cristallisation industriels sont souvent **développés sur des appareils de laboratoire à petite échelle**. Cela permet d'établir les différents paramètres thermodynamiques et d'identifier des solutions appropriées afin d'obtenir un produit final avec des caractéristiques physicochimiques définies (89). On choisira alors la méthode la plus appropriée (refroidissement, ajout d'anti-solvant) pour un rendement optimum. Ce procédé doit par la suite être transposé à l'échelle industrielle, étape du développement qui est plutôt bien documentée.

La cristallisation est un processus clé pour la fabrication de nombreux principes actifs qui aura un impact sur les opérations en aval telles que la filtration, le séchage et le broyage (90). Il est de plus en plus développé de manière continue en utilisant de nouvelles technologies adaptées. En effet, les procédés de cristallisation discontinus se heurtent à une variabilité inter-lots et parfois même à des difficultés à respecter les attributs qualité du produit. De plus, ces procédés présentent une certaine complexité lors de l'étape de transposition à l'échelle industrielle. Les organismes réglementaires incitent alors les industriels à adopter de nouvelles méthodes de qualité par la conception pour améliorer la qualité et diminuer la variabilité des productions. Pour la plupart des substances médicamenteuses, la **distribution de la taille des cristaux**

est un attribut qualité critique. Celle-ci impacte à la fois les étapes ultérieures à la cristallisation telle que la formulation mais également de manière directe, l'efficacité du traitement chez le patient. L'alignement aux spécifications de chacun des attributs qualité critiques est une condition préalable à l'approbation du composant pour son utilisation lors des essais cliniques. Bien que le procédé de cristallisation et les procédés en continu soient bien documentés, leur application dans une démarche de développement rapide puis de future mise sur le marché n'est pas si simple. Une **approche systématique de la conception des procédés de cristallisation en continu** est donc nécessaire. Ainsi, l'objectif est de développer et d'exploiter un procédé robuste dont la priorité est la maîtrise des attributs qualité du produit obtenu (91).

La conception d'un procédé de cristallisation est complexe compte-tenu des différents phénomènes qui se produisent de manière concomitante tels que la nucléation, l'attrition ou l'agglomération. Ces phénomènes peuvent influencer sur la capacité du procédé de cristallisation en continu à respecter un attribut qualité critique donné. De plus, les industries pharmaceutiques doivent faire face à une disponibilité parfois limitée des matières nécessaires pour la cristallisation. De même, l'échelle de temps accordé au développement de ce procédé peut parfois être très réduite. Pour faire face à ces difficultés, un **workflow** a été construit avec un ensemble de tâches clairement définies ayant recours aux technologies d'automatisation dans un objectif de ressources matérielles et opérationnelles amoindries (92). De cette manière, l'ensemble des décisions prises lors du développement sont fondées sur les données fournies par le système. Cela induit alors une fabrication de principes actifs basée sur les attributs qualité du produit. Ce workflow s'appuie donc sur :

- Une approche claire et systématique de la mise en œuvre du procédé dont les prises de décision sont basées sur les données du système
- Le traitement de données automatisé afin de minimiser les expériences
- Des données majoritairement obtenues par le biais de plans d'expériences, minimisant les besoins matériels et humains
- Une estimation du délai des campagnes de cristallisation

Une démarche innovante a été mise au point par Brown et al (92) afin de permettre une conception rapide, méthodique et efficace du procédé de cristallisation par refroidissement avec ensemencement. La Figure 19 ci-dessous détaille les différentes étapes du workflow. Ce dernier se base sur plusieurs hypothèses :

- 1) La forme du cristal est prédéfinie. L'étape de développement ne couvre pas la production et l'identification des différentes formes du cristal (polymorphes, solvates, ...) mais se concentre sur la fabrication de la **forme d'intérêt pharmacologique**.
- 2) L'alimentation du système est de **composition constante**. En effet, les impuretés ont un impact significatif sur les procédés de cristallisation. Elles influencent la cinétique de la nucléation et de la croissance cristalline, ce qui entraîne une éventuelle modification de la morphologie des particules. On suppose alors que la nature et le taux d'impuretés apportés par le système d'alimentation sont constants.
- 3) La cristallisation est gérée par **ensemencement**. De nombreuses méthodes de nucléation primaire existent (refroidissement, ajout d'anti-solvant, application d'un champ externe, ...) mais celles-ci sont moins facilement maîtrisables. L'ensemencement est donc plus largement répandu dans l'industrie et constitue une méthode efficace et robuste pour l'initiation de la croissance cristalline. Cette méthode permet également de mieux contrôler la forme du cristal obtenu et par conséquent ses propriétés pharmaceutiques.
- 4) Le développement et la production de la suspension d'ensemencement n'entre pas dans ce workflow.

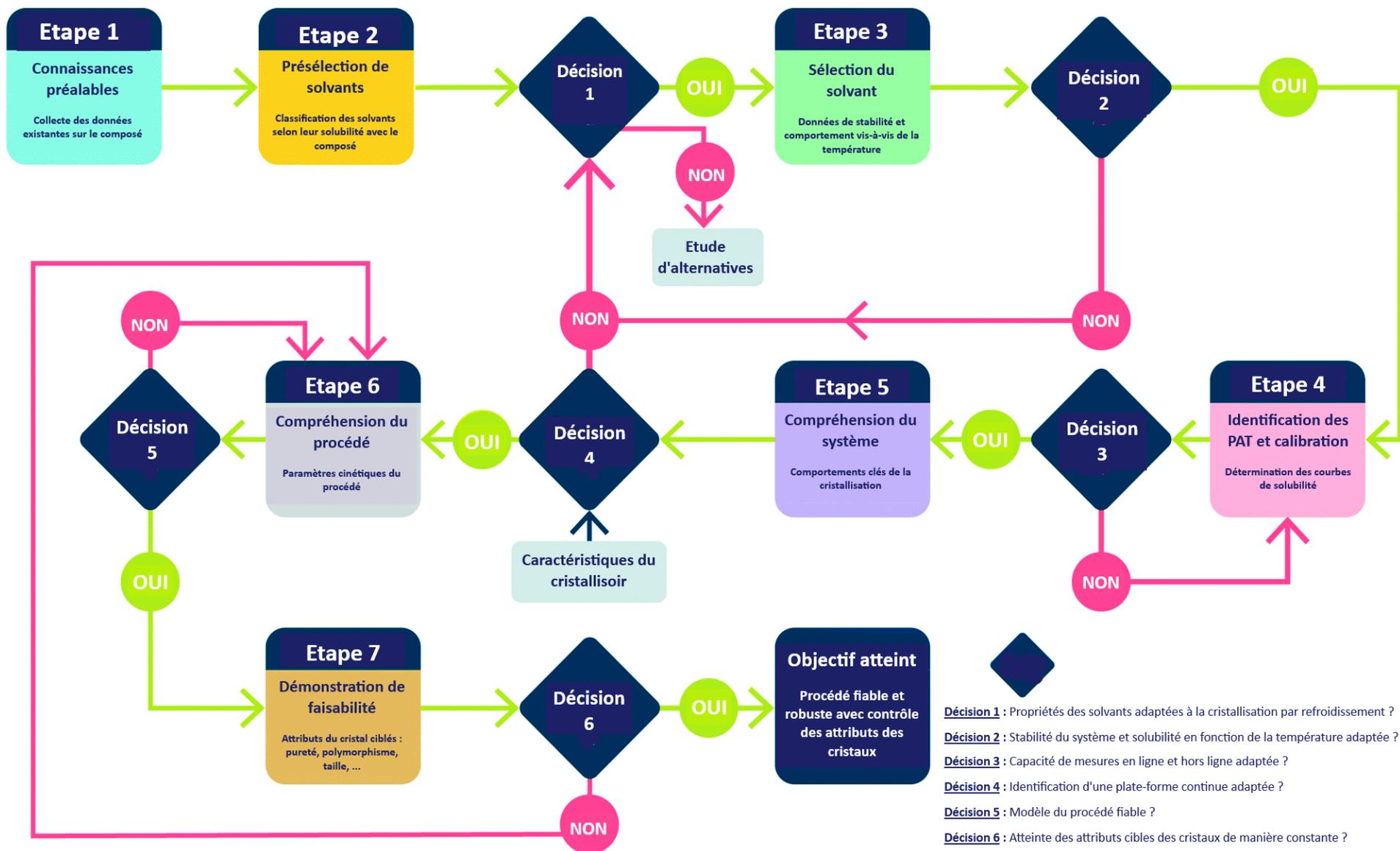


Figure 19 – Workflow pour le développement d'un procédé de cristallisation en continu (92)

La première étape du processus consiste à **rassembler l'ensemble des données disponibles sur le composant** destiné à subir la cristallisation. Ces données peuvent provenir de diverses sources et permettent alors de sélectionner diverses méthodes d'analyse et d'identifier des éventuelles incompatibilités avec d'autres composants. Le choix du solvant sera également influencé par les informations récoltées lors de cette étape. L'exploration de différentes bases de données peut s'avérer utile pour prédire le comportement du composant lors de la cristallisation. Il est également nécessaire de récolter l'ensemble des données de caractérisation du composant (spectroscopie à transformée de Fourier, spectroscopie RMN, diffraction des rayons X, ...). Ces données seront utilisées tout au long du procédé, pour contrôler la forme du cristal mais également la pureté du produit. Enfin, cette étape a pour objectif de déterminer les attributs qualité critiques du produit définis par les exigences du produit fini.

On passe ensuite à l'étape 2. Elle correspond à la **sélection d'un solvant approprié** pour le procédé de cristallisation. L'objectif est de couvrir une large gamme de solvants et d'identifier rapidement ceux dont la solubilité rend possible la cristallisation. Seront alors éliminés les solvants qui conduisent à des formes cristallines non souhaitées (polymorphe, solvate, ...), qui présentent une certaine réactivité avec le soluté ou qui ne sont pas compatibles avec les données issues de l'étape 1. La Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) a mis en place un document intitulé « Impuretés : Note explicative relative aux solvants résiduels ». Il prescrit les limites de teneur en solvants pouvant subsister dans les principes actifs, excipients et médicaments après fabrication et rappelle les trois classes de solvants décrits dans la Pharmacopée Européenne (93,94) (Tableau 4).

Tableau 4 – Les différentes classes de solvants

Classe du solvant	Description
Solvants de classe 1	A éviter, carcinogènes humains connus ou fortement suspectés, dangereux pour l'environnement
Solvants de classe 2	L'utilisation est soumise à limitation : carcinogènes animaux non génotoxiques ou éventuels agents causals d'autres effets toxiques irréversibles tels que la neurotoxicité ou la tératogénicité. Solvants présumés être à l'origine d'autres effets toxiques importants mais réversibles
Solvants de classe 3	Solvants à faible potentiel toxique pour l'homme, aucune limite relative à l'exposition n'est exigée

On priorisera alors des solvants de classe 2 et de classe 3. D'autres critères orienteront le choix du solvant au cours du développement du procédé de cristallisation : **sa température d'ébullition, sa viscosité, son coût et les contraintes liées à son utilisation.** Deux paramètres sont également critiques dans le cadre d'une cristallisation par refroidissement : **la solubilité du couple solvant/soluté et sa dépendance vis-à-vis de la température.** Si des solvants répondent à l'ensemble des critères lors de l'étape 2, alors la décision de poursuivre vers l'étape 3 est prise. Dans le cas contraire où aucun candidat n'est identifié, alors il faudra envisager non pas un solvant mais un **mélange de plusieurs solvants.**

L'étape 3 **poursuit le travail de sélection du solvant** pour ne retenir que quelques candidats qui poursuivront vers l'étape 4. Des solutions de concentrations connues en soluté sont alors soumises à des cycles de température afin de déterminer **les courbes de solubilité** pour chacun des solvants. A partir de ces courbes sont estimés les différentes températures du procédé de cristallisation ou le rendement final par exemple. Un **test de stabilité** du couple solvant/soluté est également effectué à température élevée afin de poursuivre la sélection du meilleur candidat. Les liqueurs mères correspondent aux solutions/suspensions restantes après cristallisation d'un composé qui y était dissout. Celles-ci doivent être analysées par chromatographie liquide ou gazeuse afin d'y révéler la **présence éventuelle d'impuretés.** Les données obtenues lors de l'étape 3 vont également fournir des informations sur la zone métastable ou la tendance des particules à s'agglomérer ou à encrasser le système. Le Tableau 5 écrit les différents critères de sélection étudiés pour l'étape 3, avec pour chaque critère l'**attribut qualité critique (CQA)** sur lesquels ils influent. Les **paramètres critiques du procédé (CPP)** listés dans ce tableau sont les paramètres qui ont une influence sur le critère étudié. Les solvants répondant à l'ensemble de ces critères poursuivront vers l'étape 4. Dans le cas où aucun solvant n'est identifié à l'issue de l'étape 3, alors un retour en arrière est nécessaire pour envisager un éventuel mélange de solvants.

Tableau 5 – Critères de sélection des solvants pour un procédé continu de cristallisation par refroidissement (92)

Paramètre	Paramètres critiques du procédé CPP	Attributs qualité Critiques CQA	Développement
Rendement	<ul style="list-style-type: none"> Concentration de la solution d'alimentation Température finale 		Economiquement, un rendement < 90% n'est pas réalisable sans recyclage.
Température d'alimentation	<ul style="list-style-type: none"> Concentration de la solution d'alimentation 	<ul style="list-style-type: none"> Etat solide Pureté Distribution granulométrique 	Une température élevée impose des contraintes de transfert de chaleur et peut nuire à la stabilité
Température finale	<ul style="list-style-type: none"> Température finale 	<ul style="list-style-type: none"> Etat solide Pureté Distribution granulométrique 	Une faible température finale augmente la complexité du rinçage et du séchage avec un système de réfrigération coûteux
Fraction de masse solide du produit	<ul style="list-style-type: none"> Concentration de la solution d'alimentation Température finale 	<ul style="list-style-type: none"> Distribution granulométrique 	Une valeur importante de fraction de masse solide du produit perturbe l'homogénéité du mélange. A l'inverse, une faible valeur conduit à d'importants volumes de solvants
Agglomération	<ul style="list-style-type: none"> Vitesse de refroidissement Taux d'ensemencement Taille des cristaux d'ensemencement 	<ul style="list-style-type: none"> Pureté Distribution granulométrique 	Ce phénomène impacte la cinétique de croissance ainsi que l'efficacité du rinçage et du séchage
Encrassement	<ul style="list-style-type: none"> Vitesse de refroidissement 	<ul style="list-style-type: none"> Distribution granulométrique 	L'encrassement affecte les surfaces de transfert de chaleur, les sondes et peut provoquer des blocages du système
Etat solide	<ul style="list-style-type: none"> Concentration de la solution d'alimentation Température finale 	<ul style="list-style-type: none"> Etat solide 	La formation de plusieurs formes différentes est rarement souhaitée
Morphologie cristalline	<ul style="list-style-type: none"> Concentration de la solution d'alimentation Température finale Vitesse de refroidissement 	<ul style="list-style-type: none"> Pureté Distribution granulométrique 	Certaines morphologies entraînent des problématiques d'écoulement ou de mauvaise filtration

L'étape 4 est l'étape **d'identification des technologies analytiques des procédés (PAT)** à intégrer au système afin de contrôler la concentration en soluté, la forme polymorphique des cristaux ou leur taille tout au long du processus de cristallisation. Ces analyses sont réalisées *in situ* et permettent un contrôle en temps réel sous réserve de la sensibilité et de la précision de la méthode d'analyse. De nombreuses techniques dont la spectroscopie optique sont disponibles pour ce type d'analyse : UV-visible, proche infrarouge, Raman... Elles sont présentées dans le Tableau 6 ci-dessous. La **concentration du soluté** est le paramètre le plus important à suivre *via* différentes techniques analytiques. Cela permet en effet de déterminer la courbe de solubilité du soluté dans le solvant sélectionné et de mieux maîtriser le processus de cristallisation en continu.

Après l'identification des techniques analytiques du procédé, il est primordial de **les calibrer**. En effet, la mesure de la concentration en soluté nécessite la construction d'un modèle reliant la réponse spectrale à cette concentration. Ce modèle doit également intégrer l'influence de la température variant tout le long du procédé de cristallisation. Ainsi, des solutions de différentes concentrations connues sont soumises au profil de température identique à celui du procédé de cristallisation et on collecte alors les données des spectres ainsi obtenus. Le choix du modèle d'étalonnage dépend de la complexité des spectres (par exemple le nombre de pics dans le domaine UV-visible, l'aire de ces pics, les éventuels chevauchements entre les pics du soluté et ceux du solvant). La performance du modèle mesurant la concentration en soluté pendant le processus de cristallisation peut également être évaluée par une technique telle que l'analyse gravimétrique ou la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), analyses qui s'effectuent en dehors du système. Si aucun modèle ne répond à l'exactitude et à la précision requise au cours du procédé, il faudra envisager l'utilisation d'autres techniques analytiques.

Tableau 6 – Différentes techniques analytiques utilisées pour le contrôle d'un procédé de cristallisation

Outil PAT	Domaine d'application	Paramètres contrôlés	Limites
FBRM	Détermination de la zone métastable Cinétique de nucléation et de croissance Ensemencement Polymorphisme	Nombre de particules Forme des particules	Pas de données sur la taille des particules Erreurs si présence de bulles d'air
Microscopie en ligne	Détermination de la zone métastable Cinétique de nucléation et de croissance Ensemencement Polymorphisme	Taille des particules Forme des particules	Application limitée pour une large distribution de taille des particules Vitesse des particules limitée pour l'obtention d'images nettes
Spectroscopie Raman	Détermination de la zone métastable Désolvatation Formes polymorphiques	Formes polymorphiques Concentration	Phénomène de fluorescence possible produisant des interférences
Ultrasons	Détermination de la zone métastable Cinétique de nucléation et de croissance Ensemencement	Nombre de particules Taille moyenne des particules Concentration	Application limitée pour les particules de haut poids moléculaire Erreurs si présence de bulles d'air
Proche infra-rouge	Détermination de la zone métastable Détection des impuretés	Taille moyenne des particules Nombre de particules Distinction entre les différents polymorphes	Faible sélectivité (larges bandes se chevauchant)
UV-visible	Détermination de la zone métastable Détection des impuretés	Concentration	Les molécules doivent contenir un chromophore approprié

L'étape 5 se déroule dans un objectif de **compréhension du système de cristallisation**. Une compréhension approfondie des différents aspects de la cristallisation dépendant du couple solvant/soluté est nécessaire afin d'aider à la configuration du système et au choix du cristalliseur. Ces aspects comprennent l'ensemble des phénomènes de nucléation primaire, secondaire, de croissance cristalline, d'agglomération et d'encrassement. Ainsi, une configuration comprenant une **large zone de métastabilité et une sursaturation importante** est idéale pour une cristallisation par ensemencement. La quantification du taux de nucléation secondaire en fonction de la sursaturation est primordiale pour appréhender la distribution de la taille des cristaux. Ce taux influence également le rendement de la cristallisation *via* la surface des cristaux disponible pour la croissance cristalline. Dans des conditions où le taux de nucléation est négligeable, le taux de croissance à une sursaturation définie dicte le temps de résidence et donc le volume du cristalliseur. Ces informations sont essentielles lors du développement d'un procédé de cristallisation. Le phénomène d'agglomération peut être réduit en augmentant le taux de cisaillement du système. C'est également à cette étape que le **type de cristalliseur et leur configuration** au sein du système sont choisis. Ils seront décrits dans la prochaine partie.

L'étape 6 est également une **étape de compréhension cette fois-ci appliquée au processus global de cristallisation**. L'étape 6 est basée sur la plateforme sélectionnée à l'étape 5. En fonction de la taille du cristalliseur choisi, la quantité de matières premières pour réaliser le procédé de manière continue peut être importante. Différentes méthodes peuvent alors être utilisées pour améliorer la compréhension du processus de cristallisation. La première est la **réalisation de plans d'expériences** permettant d'étudier l'impact de divers paramètres du procédé tels que le taux d'ensemencement ou la taille des cristaux d'ensemencement sur les caractéristiques du produit cristallisé. On détermine ensuite **l'espace de conception** permettant de satisfaire les attributs qualité du produit. L'inconvénient de cette méthode est que le nombre d'expériences requises peut être très important si l'ensemble des paramètres du procédé sont étudiés. Dans ce cas, les paramètres peuvent être étudiés par combinaison. La deuxième méthode est la **modélisation par bilan de population PBM**. Le contrôle de la qualité des cristaux produits se fait généralement à travers le contrôle de la taille et de la forme des cristaux. Ainsi, les propriétés macroscopiques d'un ensemble d'entités (ici les cristaux) sont représentées en terme de densité en nombre, en masse ou en volume, appelée fonction de

distribution. Cette fonction est représentative dès lors que le nombre d'entités est suffisamment élevé pour décrire statistiquement cette population. Le bilan de population est l'équation qui décrit l'évolution, dans l'espace et dans le temps, de propriétés caractéristiques d'une population d'entités dénombrables. Après estimation de la cinétique des différents mécanismes de cristallisation, le développement d'un modèle par bilan de population peut être envisagé. Pour parvenir à une estimation fiable des différents paramètres, les expériences devront être conçues de manière très rigoureuse. La complexité du modèle va croître au fur et à mesure des mécanismes supplémentaires intervenant dans le processus de cristallisation (attrition, agglomération,...). La plupart du temps, ces deux méthodes sont combinées afin de construire un **modèle performant**, permettant d'identifier les paramètres du processus requis pour délivrer un produit avec les attributs qualité prédéfinis à travers un procédé en continu. Pour la décision 5, le modèle ainsi construit doit être validé par d'autres expériences différentes de celles qui ont permis l'élaboration de ce modèle. S'il ne prédit pas les résultats avec une précision suffisante, alors le développement du modèle doit être repris.

L'étape 7 correspond à la **démonstration de la faisabilité du procédé de cristallisation**. Ayant développé dans l'étape précédente un modèle représentant de manière fiable le comportement de cristallisation du système, l'objectif est donc de déployer ce modèle pour concevoir un système de cristallisation approprié pour obtenir un produit de qualité et le réaliser en pratique. Dans le cadre d'un modèle issu d'un plan d'expériences, les paramètres du processus de cristallisation en continu seront déterminés par l'identification de la région de fonctionnement optimal à l'aide d'un logiciel de conception expérimentale. Un intervalle doit donc être fixé pour chaque attribut qualité souhaité du produit. Dans le cadre d'une modélisation par bilan de population, une série de simulations permet alors d'identifier les valeurs optimales des paramètres du procédé. Après détermination des conditions optimales du procédé et de la configuration de la plate-forme de cristallisation, l'équipement est assemblé. Chaque configuration est différente pour un couple solvant/soluté défini, mais certains éléments tels que le système d'alimentation du solvant, de l'ensemencement ou la collecte du produit cristallisé sont communs aux différentes plates-formes de cristallisation en continu. Ces éléments doivent être de taille appropriée pour un fonctionnement en continu et pouvoir éventuellement s'intégrer dans un système en continu plus global avec d'autres opérations en amont ou en aval. La température doit être régulée en permanence tout comme le débit massique. Un flux constant de

l'ensemencement est une condition essentielle pour une cristallisation en continu. Ce flux est constitué de germes de cristaux en suspension dans une solution saturée et doit être pris en compte dans la conception du système. En effet, le diamètre des tuyaux d'alimentation, le type de pompe utilisé et la conception du point de mélange doivent être appropriés. Une tuyauterie trop grande peut engendrer une décantation des germes et une tuyauterie trop petite une éventuelle obstruction. Quant au choix de la pompe, il doit permettre un transfert des particules sans provoquer la rupture des cristaux. L'endroit où le flux d'ensemencement rencontre le flux d'alimentation principal doit être conçu de manière à ce que les cristaux d'ensemencement soient dispersés aussi rapidement et uniformément que possible dans le flux d'alimentation. Les tuyaux d'entrée et de sortie sont positionnés de manière à minimiser les obstructions. Le tuyau d'entrée peut être positionné sous la surface du liquide ou juste au-dessus. Une introduction plus basse conduirait à une sursaturation locale. L'extrémité du tuyau doit être positionnée de manière à ce que l'alimentation en liquide soit rapidement mélangée au volume présent dans le cristalliseur. La **stratégie de contrôle** est également étudiée à ce stade du développement. Les stratégies classiques de contrôle d'un système en boucle fermée comme le régulateur PID (Proportionnel Intégral Dérivé) ou le contrôle en cascade sont adaptées pour le contrôle de la température ou du débit massique. Mais cela ne suffit pas pour garantir les attributs qualité du produit. D'autres technologies d'analyse du procédé vont pouvoir contrôler la concentration en soluté, la taille et la forme des cristaux plus directement liés aux attributs qualité critiques du produit. Pour les stratégies basées sur un modèle, ce dernier interprète le signal et fournit une correction des paramètres du processus (c'est-à-dire une modification de la température ou du débit massique). En revanche, dans une stratégie sans modèle, le signal PAT contrôle directement un paramètre du processus. Une fois que le procédé de cristallisation conçu fonctionne et produit des cristaux, la décision 6 évalue la **performance du système à atteindre les attributs qualité du produit**. Dans ce cas, l'objectif du workflow est atteint.

5. Les cristallisoirs pour les procédés continus

Il existe une **grande variété de plates-formes** pour la cristallisation en continu : les cristallisoirs à circulation forcée MSMPR (*Mixed Suspension Mixed Product Removal*), les cristallisoirs tubulaires ou à écoulement piston PFR (*Plug Flow Reactor*), les réacteurs à flux oscillant, les lits fluidisés, les réacteurs tubulaires agités (67) ... Pour qu'un procédé de cristallisation en continu remplace un procédé discontinu, la qualité des produits doit être au moins équivalente à celle des produits fabriqués de manière discontinue. Les principales exigences qualité requise pour un produit issu d'une cristallisation sont présentées dans la Figure 20 ci-dessous.

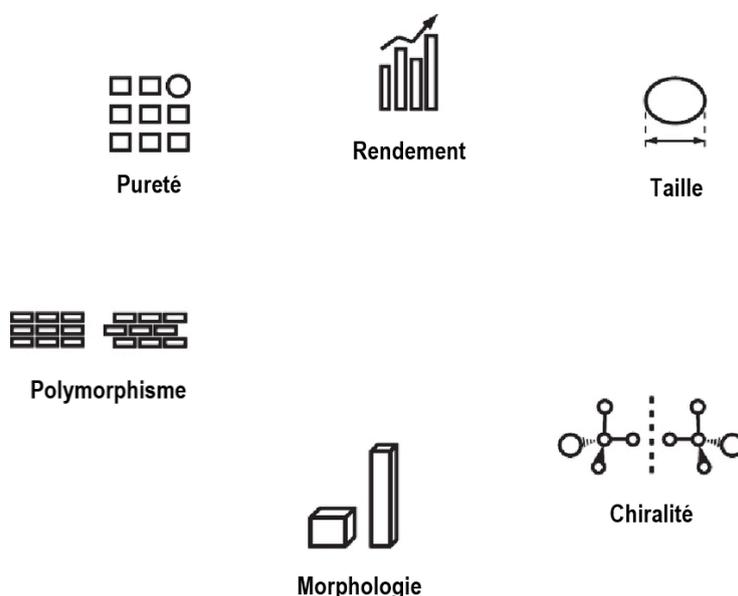


Figure 20 – Exigences qualité pour des cristaux d'intérêt pharmaceutique (66)

Deux principales difficultés sont rencontrées lors de la mise en place d'une cristallisation en continu. La première est celle de la **conception**, qui détermine si ce nouveau procédé est capable de produire les cristaux souhaités (95). La seconde est liée au **système de contrôle du procédé**, qui permet de vérifier que le nouveau procédé produit les cristaux souhaités de manière stable. Afin d'obtenir un produit avec des propriétés bien définies, il est important de choisir le système adapté pour la mise en œuvre de la cristallisation mais également de pouvoir contrôler le système. Chaque système offre différentes caractéristiques pertinentes pour le contrôle des processus de cristallisation en termes de performance de mélange, de transfert de chaleur et de

temps de séjour. Les réacteurs à écoulement piston présentent généralement des temps de séjour plus faibles que les cristalliseurs MSMPR. Une comparaison entre ces deux configurations, représentées par les Figure 21 et Figure 22, est effectuée dans le Tableau 7 ci-dessous.

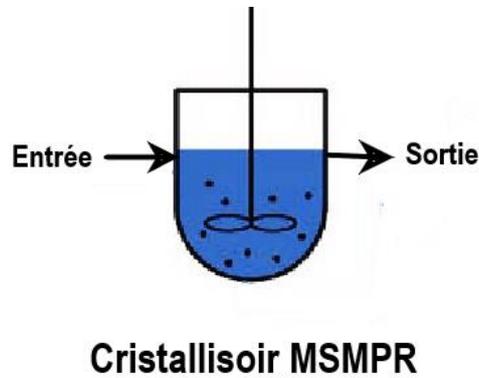


Figure 21 – Représentation schématique d'un cristalliseur de type MSMPR (96)

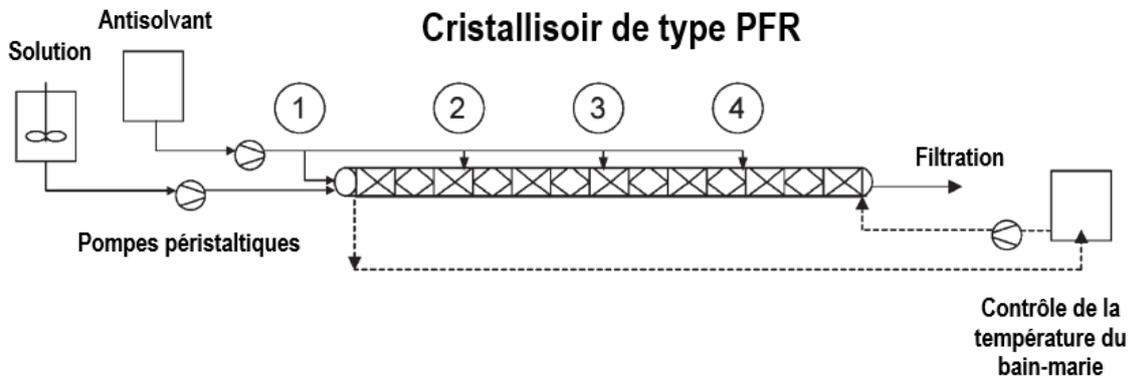


Figure 22 – Représentation schématique d'un cristalliseur de type PFR pour une cristallisation par ajout d'antisolvant (97)

Tableau 7 – Avantages et inconvénients de deux types de cristalliseurs continus : MSMPR et PFR (66)

	Avantages	Inconvénients
Cristalliseur de type MSMPR	<ul style="list-style-type: none"> • Conversion du procédé discontinu en procédé continu facilitée • Coût de maintenance plus faible • Simplicité de l'équipement et de sa maintenance 	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement plus faible que les cristalliseurs PFR • Peut conduire à un comportement instable • Opérations de démarrage pouvant être chronophages • Difficultés de mise à l'échelle industrielle
Cristalliseur de type PFR	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure efficacité à volume équivalent qu'un cristalliseur MSMPR • Distribution étroite du temps de séjour • Transposition à l'échelle industrielle plus facile 	<ul style="list-style-type: none"> • Maintenance complexe et coûteuse • Phénomène d'encrassement plus fréquent • Complexité de l'équipement

A. Cristalliseurs MSMPR

Le cristalliseur MSMPR est l'un des plus couramment utilisés pour les procédés de cristallisation en continu. La configuration d'un cristalliseur MSMPR est la forme la plus simple d'un cristalliseur pour une utilisation en continu. Le cristalliseur MSMPR étant une **configuration spécifique de cuve d'agitation**, le passage d'un procédé discontinu à un procédé continu est ainsi facilité. De plus, il offre un investissement en capital plus faible en raison des modifications apportées sur une installation existante (98). Dans ce cristalliseur, la sursaturation, créée par refroidissement par exemple, est la force motrice de la nucléation et de la croissance cristalline. Un degré de sursaturation élevé accélère les phénomènes de nucléation et de croissance cristalline (99). La surface totale des cristaux va alors augmenter ce qui va accélérer la consommation de la sursaturation et constituer une boucle de rétroaction. Le cristalliseur va tendre vers l'état d'équilibre, sauf dans certaines circonstances. De nombreuses études présentent l'utilisation de ce type de cristalliseur

dans la production de sels inorganiques. Les exigences sont alors plus faibles que pour une production de cristaux dans un but thérapeutique. D'un point de vue économique, la pureté et le rendement sont les principales exigences pour un procédé de cristallisation. La cristallisation dépendant principalement du degré de sursaturation, le procédé continu peut présenter un rendement plus faible que le procédé discontinu. Pour améliorer l'efficacité des procédés continus, de nombreuses études ont été menées afin d'identifier des systèmes MSMPR plus performants. La Figure 23 ci-dessous est une représentation de la distribution du temps de séjour caractéristique pour un cristalliseur MSMPR.

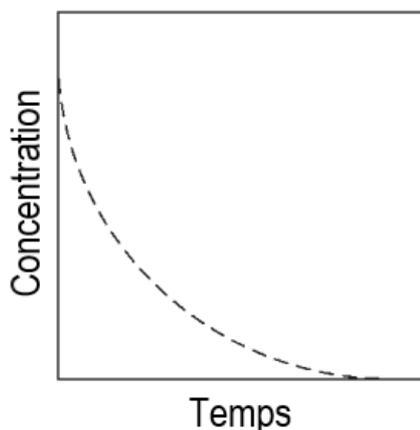


Figure 23 – Représentation de la distribution caractéristique du temps de séjour pour un cristalliseur MSMPR

Le temps de séjour moyen τ dans le cristalliseur est défini par (99) :

$$\tau = \frac{V}{Q}$$

où V est le volume présent dans le cristalliseur et Q le débit du flux entrant et sortant

Le débit d'entrée et de sortie Q ne doit pas nécessairement être continu et peut être intermittent. Le volume V lui peut varier dans un intervalle défini. Le fonctionnement par intermittence est particulièrement adapté aux cristalliseurs MSMPR à l'échelle du laboratoire où les faibles débits pourraient entraîner des obstructions au niveau du flux de sortie. L'avantage des cristalliseurs MSMPR est l'utilisation d'équipements (cuve d'agitation) et d'infrastructures déjà utilisés pour des procédés discontinus. Plusieurs difficultés sont rencontrées avec les cristalliseurs MSMPR. Pour y faire face, différentes approches sont utilisées comme l'augmentation du temps de séjour, le recyclage de la liqueur mère, l'utilisation d'une membrane de nanofiltration ou même le recyclage

des cristaux (100). L'utilisation d'une membrane de nanofiltration est une technique de séparation sous pression pouvant se réaliser dans une gamme de poids moléculaire entre 200 et 2000 Da (101). Elle permet ainsi **d'éliminer les impuretés du système sans risque de dégradation du produit cristallisé** par une température élevée. Il est possible d'envisager un procédé de cristallisation avec un temps de séjour prolongé afin de réduire la sursaturation. Cependant, bien que le rendement soit amélioré par l'augmentation du temps de séjour, celle-ci peut impacter négativement la pureté du produit obtenu.

Le **recyclage de la liqueur-mère** est une autre approche utilisée pour augmenter le rendement d'un procédé de cristallisation continue. Cette méthode consiste à concentrer la suspension, puis à la filtrer et la renvoyer ensuite dans le cristalliseur. L'équipe de Keshavarz et al. ont étudié l'impact du recyclage de la liqueur-mère sur la cristallisation du paracétamol et l'accumulation de l'impureté 4-nitrophénol (102). Ces deux molécules sont représentées sur la Figure 24 ci-dessous.

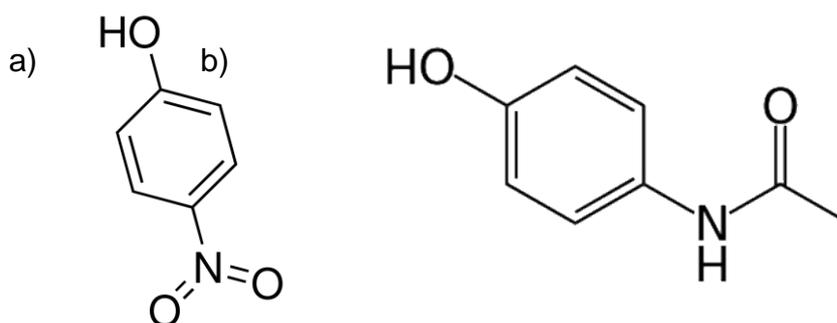


Figure 24 – Représentation de la structure du 4-nitrophénol (a) et du paracétamol (b)

Les résultats de l'étude ont démontré que **le taux d'impuretés diminue avec l'augmentation du nombre de cycles** jusqu'à atteindre un état d'équilibre. Plus la fraction de liqueur-mère réutilisée est importante, plus le nombre de cycles nécessaires pour atteindre cet état d'équilibre sera important. Keshavarz et al. ont alors utilisé un modèle pour décrire l'accumulation des impuretés et estimer la fraction de liqueur mère à recycler pour obtenir le meilleur rendement possible en maintenant les spécifications souhaitées du paracétamol. Après la cristallisation du paracétamol, la suspension est filtrée. Des cristaux de paracétamol purs sont obtenus ainsi qu'une fraction de liqueur mère. Celle-ci contient alors des impuretés mais il reste également du paracétamol. De plus, les solvants constituant la liqueur mère peuvent constituer une source de déchets environnementaux et nécessiter des étapes de traitement ou

d'élimination ultérieures. L'opération de recyclage de la liqueur mère pourra alors minimiser ces étapes, tout en augmentant le rendement du procédé. En effet, un rendement de 75% a été obtenu pour la cristallisation du paracétamol avec recyclage de la liqueur-mère contre 60% sans recyclage (102). La méthode de recyclage de la liqueur mère présente également des inconvénients. Elle ne peut pas être utilisée pour les actifs thermosensibles, lorsque les points d'ébullition des solvants sont à de hautes températures. Ce recyclage peut également modifier la composition de la solution présente dans le cristalliseur. Enfin, le taux de recyclage est limité par l'accumulation d'éventuelles impuretés.

La **taille des cristaux** est également une propriété à maîtriser lors d'une cristallisation continue en MSMPR. Les propriétés physicochimiques des cristaux dépendent également de leur taille. Plusieurs facteurs impactent la distribution de taille des cristaux comme le temps de séjour, la température ou encore les impuretés. Différentes méthodes sont utilisées pour contrôler la distribution de taille des cristaux lors d'une cristallisation continue en MSMPR. On peut chercher à obtenir soit des cristaux de petite taille ou de plus gros cristaux. Les premiers entraînent une augmentation de la vitesse d'administration alors que les seconds facilitent les étapes de formulation en aval. La modélisation par bilan de population est utilisée pour prédire la distribution de taille des cristaux produits (103).

Si la configuration classique d'un cristalliseur MSMPR ne permet pas d'atteindre les caractéristiques souhaitées pour la cristallisation, des cuves supplémentaires peuvent être ajoutées en aval pour aboutir à **un cristalliseur MSMPR à plusieurs étages**. Cette configuration est schématisée sur la Figure 25 ci-dessous ainsi que la distribution des temps de séjour pour chaque cristalliseur :

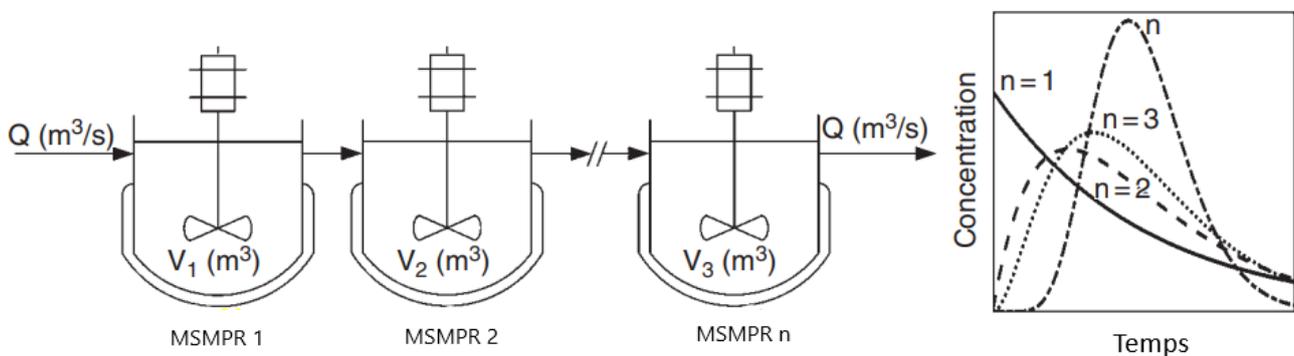


Figure 25 – Représentation d'un MSMPR à plusieurs étages et distribution du temps de séjour pour chacun des étages (3)

Dans ce système, les variables opérationnelles sont la température, le temps de séjour ou encore le taux d'addition d'anti-solvant. La possibilité de varier les conditions à chaque étape de la cascade fournit un certain degré de liberté et de flexibilité supplémentaire pour maîtriser le procédé de cristallisation en continu. Il est alors possible, pour des conditions données, de déterminer **la distribution de taille maximale et minimale** réalisable pour ce système (66). Un nombre plus important de cristallisoirs MSMPR au sein de la cascade augmente la possibilité d'obtenir une plus large gamme de taille de cristaux. Dans certains cas, les conditions requises pour obtenir les tailles minimales et maximales sont difficilement atteignables, comme un temps de séjour trop court ne permettant pas le transfert de chaleur. Des cristaux de taille importante ont pour avantage d'améliorer l'efficacité des opérations en aval alors que des cristaux de petite taille permettent un taux de libération plus rapide du médicament. Il est possible que la taille minimale atteignable d'une cristallisation MSMPR soit encore trop grande selon les besoins. Les industriels peuvent avoir recours à des **opérations de dissolution** des cristaux pour diminuer leur taille (104). En raison de l'augmentation de la sursaturation, il faut rester vigilant sur la stabilité des cristaux et éviter le phénomène d'encrassement. La taille des cristaux peut également être diminuée par une opération de **broyage humide** intégrée au procédé de cristallisation en continu (105). L'utilisation d'ultrasons (106), l'ajout d'additif ou encore la méthode de recyclage de la liqueur-mère dans un cristallisoir MSMPR peuvent également être mis en œuvre pour diminuer la taille des cristaux. D'un autre côté, d'autres méthodes permettent d'obtenir une plus grande taille de cristaux telles que la dissolution des petits cristaux (107). Si malgré la modification de la température et du temps de séjour, la distribution de taille des cristaux ne répond pas aux exigences, l'ajout d'une opération supplémentaire au système ou la modification du mode de fonctionnement (flux périodique) sont des solutions envisageables.

Les cristallisoirs MSMPR doivent également satisfaire les exigences en termes de **morphologie des cristaux**. Les différences de morphologie des cristaux résultent de la différence de vitesse de croissance entre les différentes faces du cristal. Dans un cristallisoir MSMPR, produire la morphologie du cristal souhaitée est plus complexe que la production de la taille souhaitée (108). Cependant, la modélisation de la morphologie des cristaux produits en continu dans un cristallisoir MSMPR est plus facile qu'avec un procédé de cristallisation discontinu. En effet, dans un procédé continu, la sursaturation est constante et dans un état d'équilibre. Les différences de morphologie seraient liées aux différences d'âge du cristal. La distribution de l'âge des

cristaux à l'état d'équilibre dans le cristalliseur MSMPR est égale à la distribution du temps de séjour dans ce dernier. La sphère est une morphologie cristalline attractive car elle améliore les propriétés d'écoulement des cristaux. De nombreux facteurs peuvent influencer la qualité des cristaux sphériques.

Le **contrôle du polymorphisme** des produits pharmaceutiques est l'un des objectifs clés de la cristallisation continue. En effet, le polymorphisme a un impact direct sur la **qualité** du produit pharmaceutique et par exemple sur la **biodisponibilité** des principes actifs médicamenteux (109). Le passage d'un polymorphe à un autre peut entraîner des variations de solubilité, de stabilité et d'autres propriétés physico-chimiques pouvant alors affecter les processus en aval tels que la filtration, la granulation ou la compression. Différentes stratégies ont été développées dans les procédés de cristallisation discontinus pour contrôler le polymorphisme d'un produit. Par exemple, la forme polymorphique la plus stable peut être obtenue par le biais d'une transformation polymorphique médiée par une solution (SMPT) (110). L'**ensemencement du polymorphe désiré** reste la méthode prédominante pour obtenir la forme polymorphique souhaitée dans des procédés de cristallisation discontinus. Cependant, pour des cristallisations de type MSMPR, il est possible que l'ensemencement initial n'affecte pas le polymorphisme final du procédé continu. En effet, les germes initiaux sont alors éliminés par rinçage et les cristaux nouvellement formés dans le cristalliseur MSMPR constituent les sites de nucléation secondaire. Des méthodes d'ensemencement continu dans des systèmes à plusieurs étages ont alors été étudiées. Lai et al. (109) ont développé un cristalliseur MSMPR à deux étages pour produire l'acide para-amino-benzoïque et obtenir la forme souhaitée. La première partie du système fonctionne à température élevée pour produire des cristaux de forme α , qui constitue l'ensemencement continu pour le deuxième cristalliseur. Ce dernier fonctionne quant à lui à basse température pour produire la forme β de l'acide para-amino-benzoïque.

B. Cristalliseurs tubulaires

La **cristallisation tubulaire** est une autre méthode de cristallisation continue couramment utilisée, notamment pour la génération de nanoparticules et microparticules ou la synthèse de certains actifs pharmaceutiques. Le principe de ce cristalliseur repose sur une alimentation de la solution à l'entrée du cristalliseur qui va se déplacer au fur et à mesure et une récolte des cristaux à la sortie (111). La

crystallisation est provoquée par la sursaturation générée par refroidissement ou ajout d'anti-solvant. En opposition aux cristallisoirs MSMPR, les cristallisoirs tubulaires fonctionnent sans rétromélange significatif. Cela permet de garantir que chaque particule subit les **mêmes conditions pour un même temps de séjour** tout au long du cristallisoir. Comme il est impossible de réaliser un écoulement piston idéal en pratique, les cristallisoirs tubulaires présentent une faible distribution du temps de séjour, souvent mesurée par la dispersion axiale (112). En raison de cette faible distribution du temps de séjour, ces cristallisoirs produisent généralement des particules dont la **distribution de taille est plus étroite** qu'avec un cristallisoir MSMPR. Ces cristallisoirs sont mieux adaptés aux cristallisations rapides avec de courts temps de séjour, en raison de leur longueur limitée. A ce jour, leur utilisation est encore limitée dans l'industrie pharmaceutique sûrement en raison de l'investissement en capital élevé pour la mise en place d'une nouvelle installation et les infrastructures associées (113). La cristallisation tubulaire continue peut être divisée en trois catégories illustrées ci-dessous sur la Figure 26 : la cristallisation à écoulement piston, la cristallisation à flux segmenté et la cristallisation avec déflecteurs.

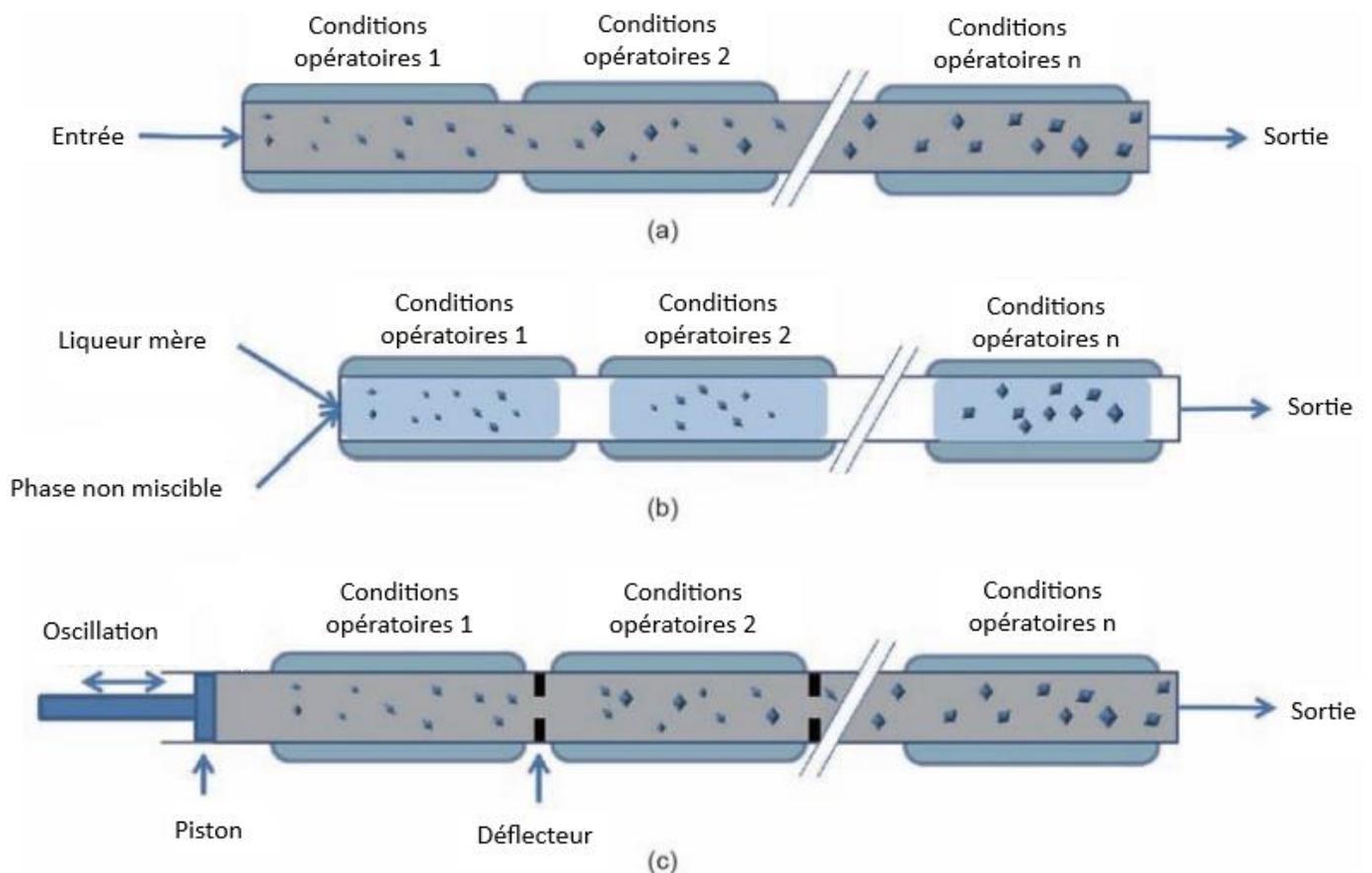


Figure 26 – Représentation schématique d'un cristallisoir à écoulement piston (a), d'un cristallisoir à flux segmenté (b) et d'un cristallisoir avec déflecteurs (c) (66)

Un comportement de mélange proche de l'écoulement piston peut être obtenu par des vitesses importantes. Cependant, les vitesses requises pour parvenir à ce comportement idéal ne seraient pas réalisables sauf pour les cristallisations très rapides. Par conséquent, la mise en place de **défecteurs** intervient pour obtenir un comportement similaire à celui d'un écoulement piston, mais à des vitesses bien plus faibles (114). Les cristallisoirs tubulaires en raison de leur géométrie présentent un **rapport surface/volume plus élevé** pour le transfert de chaleur par rapport aux installations MSMPR. La température du milieu traité est alors contrôlée avec précision. Cela les rend particulièrement favorables pour les systèmes avec des températures de cristallisation élevées nécessitant une élimination rapide de l'excès de chaleur. L'état d'équilibre de ces systèmes est rapidement atteint et les temps de séjour peuvent être réglés avec précision *via* la longueur du système. La cristallisation tubulaire offre ainsi une distribution étroite des temps de séjour et **facilite les changements d'échelle** par rapport aux cristallisoirs MSMPR. La conception d'un cristallisoir tubulaire permet de surmonter des obstacles tels qu'un taux de cisaillement élevé, induisant possiblement des phénomènes de nucléation ou d'attrition ou une faible réactivité aux changements des paramètres du procédé (111). Néanmoins, la cristallisation tubulaire est un procédé difficile à contrôler et **sujet à un encrassement et une sédimentation des particules** pouvant bloquer le système. Ces cristallisoirs sont donc principalement utilisés pour satisfaire des exigences relatives à la taille des cristaux et ne permettent pas, pour le moment, de maîtriser la morphologie ou le polymorphisme des cristaux comme avec les cristallisoirs MSMPR. La taille des cristaux est en effet facilement contrôlable dans un cristallisoir tubulaire en raison de la distribution étroite des temps de séjour. Cependant, il faut également faire face aux difficultés de contrôle et de maîtrise de la sursaturation, de la température et du mélange au sein du cristallisoir tubulaire. De plus, la mise en œuvre des prélèvements et l'utilisation des technologies analytiques de procédé dans un procédé de cristallisation tubulaire sont assez complexes.

Le **cristallisoir à écoulement piston** est l'un des plus utilisés parmi les cristallisoirs tubulaires (115). Contrairement au cristallisoir MSMPR, ce cristallisoir tubulaire ne présente pas de surface cristalline disponible dès son entrée. Des études se sont donc penchées sur l'ensemencement à l'entrée du cristallisoir à écoulement piston, permettant alors de réduire le taux d'encrassement et de contrôler la taille du produit. De plus, ces cristallisoirs à écoulement piston peuvent être **segmentés** en différentes parties et faire subir au produit différentes phases de refroidissement ou

d'ajout d'anti-solvant (3). Ceci permet une meilleure maîtrise de la distribution de taille des cristaux. Les ultrasons peuvent également être utilisés sur les procédés de cristallisation par écoulement piston pour dissocier la nucléation de la croissance cristalline et maîtriser la taille des cristaux (114).

Le **cristalliseur à flux segmenté** permet d'obtenir une distribution du temps de séjour des cristaux étroite et de diviser le fluide en plusieurs segments. Chaque segment fonctionne comme un cristalliseur individuel avec un mélange par recirculation, propriété intrinsèque du flux segmenté (114). Pour former ces segments, il faut alterner la solution à cristalliser et une phase non miscible qui peut être liquide ou gazeuse. La taille des segments est ajustée pour améliorer la recirculation ou encore pour obtenir une certaine distribution de taille des cristaux. Des cristallisations par refroidissement, ajout d'anti-solvants ou précipitation ont été étudiées dans des systèmes dont le diamètre du tube est de l'ordre du millimètre. Ce système de cristallisation en continu permet de mieux appréhender les phénomènes de nucléation et de croissance cristalline avec des niveaux de sursaturation contrôlés avec précision pour chaque segment et d'obtenir une distribution de taille des cristaux souhaitée (116).

La configuration d'un **cristalliseur continu à déflecteurs** (*Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer* COBC) présente un diamètre relativement plus grand que les cristalliseurs à flux segmenté, une meilleure productivité et peu de phénomènes d'encrassement. Le cristalliseur COBC utilise un piston et des déflecteurs pour améliorer l'agitation de la suspension de cristaux tout au long du système (86). L'interaction du flux avec les déflecteurs génère des turbulences et un mouvement radial qui résulte en un mélange uniforme entre chacune des chicanes. Le débit de liqueur mère dans ce cristalliseur est plus faible en comparaison au cristalliseur à écoulement piston. Ce système permet d'allonger le temps de séjour des cristaux pour une longueur de cristalliseur fixée. La fréquence et l'amplitude de l'oscillation jouent un rôle important sur la cristallisation (117). Dans une cristallisation en continu, la vitesse maximale de l'oscillation est au moins le double de la vitesse du fluide en circulation et plus l'agitation sera importante plus les cristaux seront petits. Au sein d'un cristalliseur COBC, des temps de séjour prolongés peuvent être obtenus dans des systèmes relativement courts avec une oscillation appropriée (118). Le Tableau 8 est un résumé des caractéristiques des différents cristalliseurs décrits ci-dessus.

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques des différents cristallisoirs continus (114)

Types de cristallisoir	MSMPR	Ecoulement piston	Flux segmenté	Avec déflecteurs
Forme	Cuve d'agitation	Tube	Tube	Tube avec déflecteurs
Stratégie de mélange	Agitation mécanique	Mélangeur statique, tambour rotatif	Mélange par recirculation dans chaque segment	Mouvements oscillatoires grâce aux déflecteurs et au piston
Caractéristiques des cristaux	Taille des cristaux importante (>1mm)	Nanocristaux, microcristaux	Nanocristaux, microcristaux	Nanocristaux, microcristaux
Configuration spécifique	Recyclage de liqueur-mère, ensemencement, membrane de nanofiltration, plusieurs étages	Ensemencement, ultrasons	Segmentation par phase non miscible liquide ou gazeuse	Vitesse d'oscillation réglable, ultrasons

6. Analyse et contrôle du procédé de cristallisation

En raison des nombreux phénomènes associés à la cristallisation (nucléation primaire, secondaire, croissance cristalline, agglomération, attrition...), la compréhension du procédé pour **concevoir et contrôler l'opération de cristallisation** en continu est un réel défi. L'avantage de la cristallisation en continu est qu'elle est capable de produire de manière constante des cristaux avec des distributions de taille et de forme souhaitées en ajustant les paramètres de fonctionnement (température, temps de séjour, concentration, ...) (119). En effet, une fois l'état d'équilibre atteint dans le cristallisoir continu, les cristaux sont alors produits à un niveau de sursaturation uniforme, conduisant donc à une meilleure reproductibilité. Cela rend le contrôle de la cristallisation continue relativement plus facile que le contrôle de la cristallisation discontinue. Le nombre d'étapes nécessaires en aval pour modifier les cristaux ne répondant pas aux critères de taille ou de forme désirés peut donc être réduit. La stratégie de contrôle est basée sur deux approches

différentes : une approche avec modélisation et une autre sans modélisation. Chacune sera adaptée en fonction du procédé de cristallisation étudié.

La première approche **basée sur la modélisation** est utilisée pour décrire le procédé de cristallisation et pour prédire la qualité du produit cristallisé. Ce modèle consiste en une série d'équations : équation de bilan de population (voir définition ci-dessous), équation du bilan massique (comparant la masse des produits initiaux et celle des produits finaux après cristallisation), expression de la solubilité et de la cinétique de la cristallisation (66). Une étape d'observation permet de vérifier la cohérence du modèle avec les caractéristiques du système en fonctionnement. Enfin, une étape d'amélioration est utilisée pour optimiser les variables du système et atteindre les spécifications définies du produit au coût le plus faible. De nombreux processus naturels ou industriels traitent de systèmes à phase dispersée : cellules, gouttelettes, particules, ... Parmi ces systèmes, les procédés de cristallisation, occupent une place importante. Les équations de bilan de population sont de plus en plus utilisées pour la modélisation dynamique des systèmes de cristallisation en continu (120). Les équations de bilan de population vont permettre de déterminer l'évolution d'une population d'entités dénombrables (taille des cristaux par exemple) dans le temps et dans l'espace. Pour des cristallisations présentant des phénomènes d'agglomération ou d'attrition par exemple, de plus en plus de variables caractérisant les cristaux (forme, composition du milieu, structure, ...) sont intégrées au modèle pour en améliorer les performances.

L'autre stratégie est une **approche de contrôle PID** (Proportionnel-Intégrale-Dérivé) basée sur l'utilisation des technologies analytiques de procédés et dont l'objectif est de produire de manière stable des cristaux conformes aux exigences. Le contrôle PID est une méthode de régulation permettant à un système d'atteindre et de maintenir une consigne grâce aux mesures effectuées (121). Les technologies analytiques de procédé sont définies par la FDA comme étant un système de technologies permettant de concevoir, d'analyser et de contrôler les processus de fabrication par le biais de mesures pendant la cristallisation (12). Ces technologies sont largement implantées dans l'industrie chimique et s'appliquent de plus en plus aux procédés pharmaceutiques. De nombreuses études présentent ces technologies appliquées à la cristallisation où la température, la concentration, la sursaturation, la taille et la forme des particules, la distribution de taille, la composition polymorphe et

le taux d'agglomération peuvent être mesurées en utilisant une multiplicité de méthodes différentes. Les stratégies de contrôle sans modèle aboutissent à de belles performances, tout comme les stratégies de contrôle basées sur la modélisation. Cependant, il est nécessaire d'appréhender les forces et les limites de ces stratégies de contrôle, tout comme la possibilité que le modèle ne fonctionne pas en dehors de certaines plages (3).

Les différents types d'analyses réalisables en fonction de leur emplacement sont décrits dans le Tableau 9 ainsi que les avantages et inconvénients les caractérisant. L'intégration de **mesures en temps réel et en ligne** (*in-line*) apporte une nouvelle dimension à l'analyse permettant de mesurer la dynamique du procédé sans risque d'artefact ou de mauvais résultats impactés par le prélèvement et le traitement des échantillons en dehors du cristalliseur (122). La mise en place d'une sonde dans le flux peut alors perturber l'écoulement du fluide, entraîner l'apparition de zones mortes ou représenter une surface d'encrassement. Un échantillonnage sur ligne (*at-line*) peut également être utile, combiné par exemple à des méthodes de Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC). Cependant, avec ces méthodes en ligne, il faut veiller à gérer le contrôle de la température et assurer un échantillonnage représentatif tout en évitant l'obstruction des lignes d'échantillonnage.

Tableau 9 – Avantages et inconvénients des différents types d’analyses réalisables pour le contrôle du procédé (123)

Type d’analyse	Description	Avantages	Inconvénients
Hors-ligne (off-line)	Echantillon prélevé et analysé au sein d’un laboratoire d’analyses	<ul style="list-style-type: none"> • Niveau d’expertise important • Flexibilité et disponibilité d’équipements de précision 	<ul style="list-style-type: none"> • Gestion des priorités parmi les nombreux échantillons à analyser • Délai entre l’échantillonnage et la disponibilité des résultats long : pas de rétroaction à court terme possible
A côté de la ligne (at-line)	Echantillon prélevé et analysé à proximité de l’atelier de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Délai entre l’échantillonnage et la disponibilité des résultats plus court par rapport à l’analyse hors-ligne • Détection plus rapide d’éventuelles dérives et possible mise en place d’actions correctives 	<ul style="list-style-type: none"> • Personnel de production non expert sur les méthodes d’analyse • Environnement non idéal pour la réalisation de l’analyse (présence de particules dans l’air, variations de température, d’humidité...)
En ligne (on-line)	Echantillon prélevé et analysé de manière automatique qui peut être réintégré dans le flux	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d’intervention humaine • Réactivité importante face aux dérives • Données disponibles pour l’optimisation du procédé 	<ul style="list-style-type: none"> • Coûts d’investissement élevés • Formation du personnel complexe
Sur ligne (in-line)	Mesure intégrée en temps réel sans échantillonnage, pouvant être invasive (flux perturbé par une sonde) ou non invasive (pas de contact produit)	<ul style="list-style-type: none"> • Equipement d’analyse entièrement adapté au procédé • Analyse rendue possible sur l’ensemble du flux du système 	<ul style="list-style-type: none"> • Robustesse de l’équipement indispensable (études de capacité) • Coûts d’investissement et de maintenance élevés • Sensible aux perturbations (fluctuations de température, variabilité des matériaux, ...)

Le développement et l'utilisation des techniques de **spectroscopie en ligne** pour le suivi de la cristallisation ont connu une expansion rapide au cours de la dernière décennie (124). En particulier, l'ATR-UV (*Attenuated Total Reflectance-UltraViolet* : Réflectance totale atténuée-Ultraviolet), le FTIR (*Fourier Transform InfraRed* : Infrarouge à transformée de Fourier) et la spectroscopie Raman ont déjà bien démontré leur utilité pour des procédés en continu. Ces techniques ont également été exploitées pour le contrôle de la sursaturation *via* des approches de contrôle direct de la nucléation en utilisant la mesure de la réflectance à faisceau focalisé FBRM et la technologie PVM *Particle Vision Measurement*. La **technologie PVM** consiste en un microscope *in situ* à haute résolution, composé d'une sonde qui fournit en temps réel des images des cristaux et de leur structure au cours du procédé. La **technologie FBRM** utilise, quant à elle, un faisceau localisé de lumière laser balayant une trajectoire circulaire. Lorsqu'un cristal passe devant la sonde, le faisceau balayant la particule va diffuser dans toutes les directions. La lumière diffusée sera ensuite analysée pour mesurer la taille des particules (125). Bien que ces approches sans étalonnage sont intéressantes, notamment du point de vue industriel, les propriétés inhérentes du processus, telle que la cinétique de nucléation ou de croissance ne sont pas prises en compte. Cela peut entraîner une faiblesse du système de contrôle lors de conditions extrêmes telles qu'un taux de nucléation important ou lors de variations inattendues. Par conséquent, des **méthodes de calibration robustes** sont essentielles pour l'implémentation des technologies analytiques de procédé. Le Tableau 10 présente des exemples de technologies analytiques à utiliser pour contrôler un procédé de cristallisation continu.

Tableau 10 – Différentes technologies analytiques de procédé nécessaires au contrôle d'un procédé de cristallisation continu

Caractéristiques des cristaux à mesurer et contrôler	Technologie analytique de procédé appropriée
Sursaturation	UV, IR, Raman
Nombre de particules	FBRM, PVM
Taille des particules	FBRM, PVM
Forme cristalline	Raman

Depuis leur apparition, les différentes technologies analytiques de procédé sont utilisées pour étudier les procédés de cristallisation. Elles ont ainsi permis aux procédés continus de leur fournir un retour d'information en temps réel sur les variations des paramètres et d'obtenir un état de contrôle tout au long du procédé. L'objectif global est d'arriver à une meilleure compréhension du phénomène de cristallisation et une maîtrise du système de contrôle.

7. Discussion et Perspectives

La cristallisation en continu de produits pharmaceutiques présente de nombreux avantages comme sa capacité à contrôler en temps réel les caractéristiques du système de cristallisation dont les attributs qualité afin d'**améliorer les performances en termes de qualité et de productivité**. Pour atteindre ces objectifs de performance, l'élaboration de stratégies de développement et de contrôle de la plate-forme de cristallisation est primordiale. La cristallisation en continu est désormais utilisée pour produire de nombreux cristaux à activité thérapeutique. Il faut cependant garder en tête que **tous les procédés ne sont pas adaptés** à la cristallisation en continu. De même, les procédés adaptés à un cristalliseur MSMPR ne sont pas les mêmes que ceux adaptés pour un cristalliseur tubulaire. Différentes techniques basées sur la modélisation ou les technologies analytiques de procédé permettent de mettre sous maîtrise le procédé de cristallisation afin d'assurer que les paramètres critiques du procédé sont dans les intervalles prédéfinis et que le produit fini est de qualité. Cependant, il existe encore de nombreux défis à surmonter. Les efforts doivent se poursuivre dans la conception de systèmes robustes et flexibles afin de produire des molécules d'intérêt répondant aux spécifications mais également à un besoin de santé publique par exemple. Pour cela, les recherches concernant les outils de modélisation ou de collecte de données vont permettre de soutenir la conception et le contrôle de nouvelles plates-formes. L'intégration de la cristallisation en continu dans un système combiné avec des opérations unitaires telles que **la nanofiltration** ou encore **le modèle du réseau neuronal artificiel** sont des pistes d'amélioration du procédé, de sa compréhension et de sa maîtrise (66). Le réseau neuronal artificiel est un système informatique issu de l'intelligence artificielle s'inspirant du fonctionnement du cerveau humain qui collecte et traite des données (126).

Conclusion

Jusqu'ici, la production discontinue dominait dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. En effet, les industriels bénéficiaient d'une telle rentabilité de leur produit qu'ils n'étaient pas incités à risquer de développer une nouvelle technologie de fabrication. Petit à petit, les coûts de développement, les risques d'échecs importants et les productions à plus petite échelle ont nui à cette rentabilité. Aujourd'hui, la fabrication en continu est une source d'avantages importants en comparaison à la fabrication discontinue par lots dans le domaine pharmaceutique. L'ensemble des possibilités offertes par le traitement continu et traitées au sein de cette thèse justifie le **changement de paradigme** dans le secteur de la production pharmaceutique. Cela impacte également d'autres secteurs tels que le secteur réglementaire. Ainsi, le contexte réglementaire a évolué au fur et à mesure des développements de nouveaux produits issus de la fabrication en continu bien que les autorités réglementaires y ont apporté leur soutien dès le début des années 2000. De nombreux partenariats entre laboratoires pharmaceutiques, universitaires, fournisseurs d'équipements et autorités réglementaires ont permis de **stimuler le développement de systèmes de production continue** ainsi que des éléments de contrôle garantissant la conformité du produit. De nombreux défis subsistent tant pour la fabrication de principes actifs médicamenteux que de produits finis. La modélisation, les tests de libération en temps réel, l'élimination des impuretés, les événements qualité constituent entre autres des domaines dans lesquelles des avancées sont attendues dans les prochaines années pour continuer à transformer l'industrie pharmaceutique et les procédés de fabrication. Les connaissances issues de ces activités de recherche permettront aux industriels de répondre efficacement à l'ensemble des exigences qualité du secteur pharmaceutique malgré les spécificités des procédés continus.

Enfin, nos sociétés se tournent de plus en plus vers une **médecine centrée sur les patients** permettant de répondre aux besoins des populations pédiatriques, gériatriques et ethniques aux pathologies rares. Le développement du séquençage du génome humain et des bases de données biologiques va permettre de fournir des informations nécessaires à l'élaboration de thérapeutiques innovantes et personnalisées (3). De plus, les principes de la qualité par la conception soutiennent

également le développement de médicaments centré sur le patient. Ainsi, de nouvelles formes posologiques, de nouveaux dispositifs médicaux et de nouveaux procédés permettront d'accéder à une **utilisation flexible de produits pharmaceutiques**. Pour cela, la fabrication continue apparaît comme la solution pour produire des thérapies adaptées aux patients. En effet, les méthodes de fabrication traditionnelles ne permettent pas de varier les formes posologiques et de réduire les volumes de production contrairement au traitement continu plus flexible. La production continue rend possible **la transformation de la chaîne d'approvisionnement actuelle** vers un système centré sur le patient et répondant à divers besoins médicaux personnalisés (127). A terme, la fabrication de médicaments personnalisés *via* la fabrication continue va ainsi remettre en question l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement et la structure actuelle de nos systèmes de santé.

Bibliographie

1. Burcham CL, Florence AJ, Johnson MD. Continuous Manufacturing in Pharmaceutical Process Development and Manufacturing. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2018 Jun 7;9(1):253-81.
2. Papier, bois et forêt [Internet]. (consulté le 16/11/21). Disponible sur: <http://www.lepapier.fr/histoire.htm>
3. Kleinebudde P, Khinast J, Rantanen J. Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals [Internet]. (consulté le 08/09/21). 1^{re} éd. John Wiley & Sons, Ltd; 2017. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119001348>
4. Continuous OSD Manufacturing - A Product & Patient Perspective [Internet]. (consulté le 21/09/21). ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/continuous-osd-manufacturing-product-patient-perspective>
5. Biscans B. (consulté le 17/09/21). Cristallisation en solution - Procédés et types d'appareils. *Techniques de l'Ingénieur.* 2013. [Internet]. Disponible sur: [https://search-ebscohost-com.docelec.univ-lyon1.fr/login.aspx?direct=true&db=edseti&AN=edseti.1CBB3577&lang=fr&site=eds-live](https://search.ebscohost-com.docelec.univ-lyon1.fr/login.aspx?direct=true&db=edseti&AN=edseti.1CBB3577&lang=fr&site=eds-live)
6. Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. (consulté le 03/01/22). Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665?init=true&page=1&query=L.5111-1&searchField=ALL&tab_selection=all
7. Santé Ministère des Solidarités et de la Santé. Forme pharmaceutique [Internet]. (consulté le 29/12/21). Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/forme-pharmaceutique>
8. Azzaro-Pantel C. Modélisation et optimisation de chaînes logistiques de l'industrie pharmaceutique. (consulté le 19/01/22). *Techniques de l'Ingénieur.* 2015 Sep. [Internet]. Disponible sur: <https://docelec.univlyon1.fr/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edseti&AN=edseti.1D1EAC42&lang=fr&site=eds-live>
9. LEEM. (consulté le 19/01/22). Page d'accueil. LEEM | Les Entreprises du Médicament. [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/>
10. Lebret T, Giuliano F, Soria J-C, Neuzillet Y. La vie d'une molécule, des essais à l'enregistrement : spécificité de l'oncologie. *Journey Mol Trials Approv Specif Area Oncol Engl.* 2010 Jan ;20(Supplement 1):S1-4.
11. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. (consulté le 04/01/22). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>

12. FDA (consulté le 21/09/21). U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/home>
13. Houri JJ, Bernard M, Sadou-Yaye H, Do B. (consulté le 19/01/22). Management des risques appliqué au développement pharmaceutique du médicament. Techniques de l'Ingénieur. 2016 Mars. [Internet]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/pha3051>
14. International Council for Harmonisation. (consulté le 02/11/21). ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development>
15. International Council for Harmonisation. (consulté le 02/11/21). ICH Q9 Quality risk management [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>
16. International Council for Harmonisation. (consulté le 02/11/21). ICH Q10 Pharmaceutical quality system [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>
17. International Council for Harmonisation. (consulté le 02/11/21). ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities biotechnological/biological entities) [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnologicalbiological>
18. Allison G, Cain YT, Cooney C, Garcia T, Bizjak TG, Holte O, Jagota N, Komar B, Korakianiti E, Kourti D, Madurawe R, Morefield E, Montgomery F, Nasr M, Randolph W, Robert JL, Rudd D, Zezza D. Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci. 2015 Mar;104(3):803-12.
19. Francisco EM. (consulté le 02/11/21). ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and products [Internet]. European Medicines Agency. 2021. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-drug-products>
20. ISPE. (consulté le 29/10/21). Regulatory Progress - Global Advancement of Continuous Manufacturing for Pharma [Internet]. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/may-june-2019/regulatory-progress-global-advancement-continuous-manufacturing-pharma>
21. Elder D, Tindal S, Savla R. Continuous manufacturing: regulatory and quality assurance challenges. Eur Pharm Rev. 2017;22(4):60-4.

22. FDA. (consulté le 12/10/21). Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk based Approach: Final Report [Internet]. FDA. 2004. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/77391/download>
23. Wahlich J. Review: Continuous Manufacturing of Small Molecule Solid Oral Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2021 Août;13(8).
24. FDA. (consulté le 03/11/21). Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, manufacturing, and Quality Assurance [Internet]. FDA. 2004. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/71012/download>
25. FDA. (consulté le 12/10/21). Guidance for Industry - Process Validation : General Principles and Practices [Internet]. FDA. 2011. Disponible sur: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
26. FDA. (consulté le 03/11/21). Guidance for Industry: Quality Considerations for Continuous Manufacturing - ECA Academy [Internet]. FDA. 2019. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/fda-guidance-for-industry-quality-considerations-for-continuous-manufacturing>
27. eCFR: Home [Internet]. (consulté le 22/09/21). Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/>
28. European Medicines Agency (consulté le 16/11/21). European Medicines Agency [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
29. Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, Moore CMV, Yu LX, Woodcock J. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. *J Pharm Innov*. 2015 Sept;10(3):191-9.
30. Srai JS, Badman C, Krumme M, Futran M, Johnston C. Future Supply Chains Enabled by Continuous Processing—Opportunities Challenges May 20–21 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci*. 2015 Mar 1;104(3):840-9.
31. Plumb K. Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mind Set. *Chem Eng Res Des*. 2005 Juin 1;83(6):730-8.
32. Byrn S, Futran M, Thomas H, Jayjock E, Maron N, Meyer RF, Thien MP, Myerson AS, Trout BL. Achieving Continuous Manufacturing for Final Dosage Formation: Challenges and How to Meet Them. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci*. 2015 Mar;104(3):792-802.
33. Testa CJ, Hu C, Shvedova K, Wu W, Sayin R, Casati F, Halkude BS, Hermant P, Shen DE, Ramnath A, Su Q, Born SC, Takizawa B, Chattopadhyay S, O'Connor TF, Yang X, Ramanujam S, Mascia S. Design and Commercialization of an End-to-End Continuous Pharmaceutical Production Process: A Pilot Plant Case Study. *Org PROCESS Res Dev*. 2020 Déc 18;24(12):2874-89.

34. Badman C, Cooney CL, Florence A, Konstantinov K, Krumme M, Mascia S, Nasr M, Trout BL. Why We Need Continuous Pharmaceutical Manufacturing and How to Make It Happen. *J Pharm Sci.* 2019 Nov 1;108(11):3521-3.
35. Inada Y. Mitsui & Co. Global Strategic Studies Institute. Continuous Manufacturing Development in Pharmaceutical and Fine Chemicals Industries. 2019 Déc;7.
36. Abel J. (consulté le 21/10/21). Going from Batch to Continuous Processing Not An Issue, but . . . [Internet]. ARC Advisory Group. Disponible sur: <https://www.arcweb.com/industry-best-practices/going-batch-continuous-processing-not-issue>
37. Baumann M, Moody TS, Smyth M, Wharry S. A Perspective on Continuous Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry. *Org Process Res Dev.* 2020 Oct 16;24(10):1802-13.
38. Manufacturing Chemist. (consulté le 23/10/21). Turn batch to continuous processing [Internet]. Disponible sur: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Turn_batch_to_continuous_processing/54954
39. May SA. Flow chemistry, continuous processing, and continuous manufacturing: A pharmaceutical perspective. *J Flow Chem.* 2017 Sept;7(3-4):137-45.
40. Pollak P, Badrot A, Dach R. (consulté le 12/10/21). API Manufacturing - Facts and Fiction [Internet]. Disponible sur: https://www.contractpharma.com/issues/2012-01/view_features/api-manufacturing-facts-and-fiction
41. McWilliams JC, Allian AD, Opalka SM, May SA, Journet M, Braden TM. The Evolving State of Continuous Processing in Pharmaceutical API Manufacturing: A Survey of Pharmaceutical Companies and Contract Manufacturing Organizations. *Org PROCESS Res Dev.* 2018 Sept 1;22(9):1143-66.
42. Schwolow S, Neumüller A, Röder T, Abahmane L, Kockmann N. Design and application of a millistructured heat exchanger reactor for an energy-efficient process. *Chem Eng Process Process Intensif.* 2016 Jan;108:109-16.
43. Schwolow S, Röder T, Hollmann J, Schenkel B. Application-oriented analysis of mixing performance in microreactors. *Org Process Res Dev.* 2012 Sept 21;16(9):1513-22.
44. Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing. (consulté le 12/10/21). Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing [Internet]. Disponible sur: <https://novartis-mit.mit.edu/>
45. FDA. (consulté le 27/09/21). Guidance for Industry - Quality Considerations for Continuous Manufacturing (Draft Guidance) [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-considerations-continuous-manufacturing>

46. ISCMP. (consulté le 12/10/21). Home | 4th International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals [Internet]. Disponible sur: <https://iscmp.mit.edu/>
47. GEA. (consulté le 12/10/21). GEA Aims to Expand Access to Continuous Manufacturing with ConsiGma 4.0 [Internet]. PharmTech. Disponible sur: <https://www.pharmtech.com/view/gea-aims-expand-access-continuous-manufacturing-consigma-40>
48. Glatt. (consulté le 12/10/21). Continuous Technologies Pharma - Glatt Integrated Process Solutions [Internet]. Disponible sur: <https://www.glatt.com/en/products/continuous-technologies-pharma/>
49. Production en continu avec l'enrobeuse ConsiGma™ (consulté le 31/01/22). GEA engineering for a better world. [Internet]. Disponible sur: <https://www.gea.com/fr/customer-cases/vertex-case-study.jsp>
50. Continuous Technologies Pharma (consulté le 31/01/22). Glatt - Integrated Process Solutions. [Internet]. Disponible sur: <https://www.glatt.com/en/products/continuous-technologies-pharma/>
51. Elvidge S. (consulté le 12/10/21). GSK, AstraZeneca explore continuous manufacturing in partnership with CPI [Internet]. BioPharma Dive. 2019 Avr 11. Disponible sur: <https://www.biopharmadive.com/news/gsk-astrazeneca-continuous-manufacturing-cpi/552557/>
52. Pfizer. (consulté le 12/10/21). Portable. Continuous. Miniature. Modular. [Internet]. Disponible sur: https://www.pfizer.com/files/investors/financial_reports/annual_reports/2019/our-bold-moves/deliver-first-in-class-science/portable-continuous-miniature-modular/index.html
53. Schaber SD, Gerogiorgis DI, Ramachandran R, Evans JMB, Barton PI, Trout BL. Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study. *Ind Eng Chem Res.* 2011 Sept 7;50(17):10083-92.
54. Glossaire international. (consulté le 23/10/21). Définition de SWOT [Internet]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/swot-methode.html>
55. Gérardy R, Emmanuel N, Toupy T, Kassin VE, Tshibalonza NN, Schmitz M, Monbaliu JCM. Continuous Flow Organic Chemistry: Successes and Pitfalls at the Interface with Current Societal Challenges. *Eur J Org Chem.* 2018 Juin 7;(20-21):2301-51.
56. Sarkis M, Bernardi A, Shah N, Papathanasiou MM. Emerging Challenges and Opportunities in Pharmaceutical Manufacturing and Distribution. *Processes.* 2021 Mar;9(3):457.

57. Page T, Dubina H, Fillipi G, Guidat R, Patnaik S, Poechlauer P, Shering P, Guinn M, McDonnell P, Johnston C. Equipment and Analytical Companies Meeting Continuous Challenges May 20–21 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci*. 2015 Mar;104(3):821-31.
58. Algorri M, Abernathy MJ, Cauchon NS, Christian TR, Lamm CF, Moore CMV. (consulté le 29/10/21). Re-Envisioning Pharmaceutical Manufacturing: Increasing Agility for Global Patient Access. *J Pharm Sci* [Internet]. 2021 Jan. Disponible sur: <http://docelec.univ-lyon1.fr/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S0022354921004652&lang=fr&site=eds-live>
59. Malhotra G. (consulté le 29/10/21). Reality and Un-Reality: Continuous Processing in Pharmaceutical Manufacturing [Internet]. *Contract Pharma*. 2017 Avr. Disponible sur: https://www.contractpharma.com/issues/2017-04-01/view_features/reality-and-un-reality-continuous-processing-in-pharmaceutical-manufacturing/?widget=listSection
60. Nasr MM, Krumme M, Matsuda Y, Trout BL, Badman C, Mascia S, Cooney CL, Jensen KD, Florence A, Johnston C, Konstantiniv K, Lee SL. Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving From Theory to Practice: September 26-27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. *J Pharm Sci*. 2017 Nov;106(11):3199-206.
61. Jiang M, Severson K, Love J, Madden H, Swann P, Zang L, Braatz RD. Opportunities and Challenges of Real-Time Release Testing in Biopharmaceutical Manufacturing. *Biotechnol Bioeng*. 2017 Nov;114(11):2445-56.
62. Cameron L. Continuous progress in continuous manufacturing: on the road to real-time release. *Drug Discov Today*. 2020 Fév;25(2):263-4.
63. Houzelot JL. (consulté le 12/11/21). Distribution des temps de séjour et efficacité des réacteurs chimiques : Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. 2013 Sept 10. Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.docelec.univ-lyon1.fr/base-documentaire/42330210-reacteurs-chimiques/download/j4014/distribution-des-temps-de-sejour-et-efficacite-des-reacteurs-chimiques.html>
64. MasterControl. (consulté le 12/11/21). Procédure CAPA - Processus d'action corrective [Internet]. MasterControl. Disponible sur: <https://www.mastercontrol.com/fr/quality/capa-software/process-procedure>
65. Trust My Science. (consulté le 09/01/22). Un bond en avant vers la compréhension de l'étrange physique du verre [Internet]. Disponible sur: <https://trustmyscience.com/physiciens-comprennent-mieux-dynamique-interne-verre/>
66. Zhang D, Xu S, Du S, Wang J, Gong J. Progress of Pharmaceutical Continuous Crystallization. *Engineering*. 2017 Juin;3(3):354-64.

67. Ma Y, Wu S, Macaringue EGJ, Zhang T, Gong J, Wang J. Recent Progress in Continuous Crystallization of Pharmaceutical Products: Precise Preparation and Control. *Org Process Res Dev.* 2020 Oct 16;24(10):1785-801.
68. Wang T, Lu H, Wang J, Xiao Y, Zhou Y, Bao Y, Hao H. Recent progress of continuous crystallization. *J Ind Eng Chem.* 2017 Oct;54:14-29.
69. Encyclopédie. (consulté le 22/09/21). Encyclopédie - Signification et définitions [Internet]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie.fr/>
70. Tahri Y. Vers une meilleure compréhension de la cristallisation en solution de polymorphes: étude expérimentale et modélisation par bilan de population et par équations cinétiques [Thèse de doctorat en Génie des procédés]. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1; 2016.
71. Revalor E. Nucléation en présence de champs externes : Application aux principes actifs pharmaceutiques [Thèse de doctorat en Physico-Chimie Génie des Procédés]. Aix-Marseille : Université Paul Cézanne Aix-Marseille III; 2009.
72. Dai H, Lu X, Peng Y, Yang Z, Zhu H. Characteristics of metastable zone in the crystallization process: A case study of sparingly soluble hydroxyapatite. *Desalination Water Treat.* 2017;62:192-9.
73. Klein JP, Boistelle R, Dugua J. (consulté le 17/09/21).Cristallisation : aspects théoriques [Internet]. *Techniques de l'Ingénieur.* 1989. Disponible sur: <https://search-ebsohost-com.docelec.univ-lyon1.fr/login.aspx?direct=true&db=edseti&AN=edseti.61C2E4D3&lang=fr&site=eds-live>
74. Beckmann W, Hilfiker R, Hofmann G, Jones MJ, Lorenz H, Melches C, Nienhaus B, Schmidt C, Stelzer T, Ulrich J, Wieckhusen D. *Crystallization.* 1^{re} éd. John Wiley & Sons, Ltd;2013. 352 p.
75. Puel F, Veessler S, Mangin D. (consulté le 17/09/21). Cristallisation - Aspects théoriques. *Techniques de l'Ingénieur.* 2005. Disponible sur: <https://search-ebsohost-com.docelec.univ-lyon1.fr/login.aspx?direct=true&db=edseti&AN=edseti.73CE4BA8&lang=fr&site=eds-live>
76. Dhanaraj G, Byrappa K, Prasad V, Dudley M. *Springer Handbook of Crystal Growth.* 1^{re} éd. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010. 1818 p.
77. Bauer M. (consulté le 18/09/21). Cristallisation et polymorphisme - Physico-chimie du polymorphisme. *Techniques de l'Ingénieur.* 2004. [Internet]. Disponible sur: <https://search-ebsohost-com.docelec.univ-lyon1.fr/login.aspx?direct=true&db=edseti&AN=edseti.316F5752&lang=fr&site=eds-live>
78. Dirksen JA, Ring TA. Fundamentals of crystallization: Kinetic effects on particle size distributions and morphology. *Chem Eng Sci.* 1991;46(10):2389-427.

79. Bimbenet JJ, Duquenoy A, Trystram G, Guinot F. (consulté le 22/09/21). Génie des procédés alimentaires : des bases aux applications. [Internet]. 2e édition. Dunod; 2007. Disponible sur: <http://docelec.univ-lyon1.fr/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat06264a&AN=bul.274593&lang=fr&site=eds-live>
80. Espitalier F, Baillon F, Schwartzenruber J, David R, Gaunand A, Cournil M, Cameiro A. (consulté le 28/09/21). Les fondamentaux de la cristallisation et de la précipitation [Internet]. 2021. Disponible sur: https://nte.mines-albi.fr/PNP/co/CristalGemme_1.html
81. Seddon KR, Zaworotko M. (consulté le 28/09/21). Crystal engineering : the design and application of functional solids. [Internet]. Kluwer Academic; 1999. Disponible sur: <http://docelec.univ-lyon1.fr/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat06264a&AN=bul.168579&lang=fr&site=eds-live>
82. Mangin D, Puel F, Veesler S. Polymorphism in Processes of Crystallization in Solution: A Practical Review. *Org Process Res Dev*. 2009 Nov;13(6):1241-53.
83. Hilfiker R, Von Raumer M. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry : Solid Form and Drug Development. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2019. 512 p.
84. Tung H-H, Paul EL, Midler M, McCauley JA. Crystallization of organic compounds : an industrial perspective. John Wiley & Sons, Inc.; 2009.
85. Goršek A, Glavič P. Design of batch versus continuous processes - Part I: Single-purpose equipment. *Chem Eng Res Des*. 1997;75(7):709-17.
86. Lawton S, Steele G, Shering P, Zhao L, Laird I, Ni X-W. Continuous crystallization of pharmaceuticals using a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Org Process Res Dev*. 2009;13(6):1357-63.
87. Tavaré NS. Industrial crystallization : process simulation analysis and design. New York: Plenum Press; 1995. 527 p.
88. Gros H, Kilpiö T, Nurmi J. Continuous cooling crystallization from solution. *Powder Technol*. 2001 Nov 5;121(1):106-15.
89. Darmali C, Mansouri S, Woo MW, Yazdanpanah N. Mechanisms and Control of Impurities in Continuous Crystallization: A Review. *Ind Eng Chem Res*. 2019;58(4):1463-79.
90. Chen J, Sarma B, Evans JMB, Myerson AS. Pharmaceutical Crystallization. *Cryst Growth Des*. 2011 Avr 6;11(4):887-95.
91. Myerson AS. Handbook of industrial crystallization. 2^{nde} éd. Butterworth-Heinemann; 2002. 332 p.

92. Brown CJ, Mcglone T, Yerdelen S, Srirambhatla V, Mabbott F, Gurung R, et Briuglia R, Ahmed B, Moginty J, Perciballi F, Macfhionnghaile P, Siddique H, Raval V, Vassileiou AD, Robertson M, Prasad E, Johnston A, Johnston B, Nordon A, Halbert G, Ter Horst JH, Price CJ, Sefcik J, Florence AJ, Polyzois H, Fysikopoulos D, Rielly CD, Harrington TS, Srai JS. Enabling precision manufacturing of active pharmaceutical ingredients: workflow for seeded cooling continuous crystallisations. *Mol Syst Des Eng.* 2018;3(3):518-49.
93. ICH. (consulté le 29/09/21). ICH Official web site : ICH [Internet]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
94. EDQM. (consulté le 07/09/22). La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition. Direction européenne de la qualité du médicament. [Internet]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopee_Europeenne_10e_Edition
95. Hofmann G, Melches C. Continuous Crystallization. In: *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*. 1^{re} éd. Wiley-VCH; 2013.
96. Zhang D, Wang X, Ulrich J, Tang W, Xu S, Li Z, Sohrab R, Gong J. Control of Crystal Properties in a Mixed-Suspension Mixed-Product Removal Crystallizer: General Methods and the Effects of Secondary Nucleation. *Cryst Growth Des.* 2019 Mai;19(5):3070-84.
97. Alvarez AJ, Myerson AS. Continuous plug flow crystallization of pharmaceutical compounds. *Cryst Growth Des.* 2010;10(5):2219-28.
98. Tacsí K, Pataki H, Domokos A, Nagy B, Csontos I, Nagy ZK, Marosi G, Markovits I, Farkas F. Direct Processing of a Flow Reaction Mixture Using Continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal Crystallizer. *Cryst Growth Des.* 2020 Juil;20(7):4433-42.
99. Griffin DW, Mellichamp DA, Doherty MF. Reducing the mean size of API crystals by continuous manufacturing with product classification and recycle. *Chem Eng Sci.* 2010 Nov;65(21):5770-80.
100. Li J, Trout BL, Myerson AS. Multistage Continuous Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal (MSMPR) Crystallization with Solids Recycle. *Org Process Res Dev.* 2016;20(2):510-6.
101. Ferguson S, Ortner F, Quon J, Trout BL, Myerson AS, Peeva L, Livingston A. Use of continuous MSMPR crystallization with integrated nanofiltration membrane recycle for enhanced yield and purity in API crystallization. *Cryst Growth Des.* 2014 Mai 04;14(2):617-27.
102. Keshavarz L, Steendam RRE, Frawley PJ. Impact of Mother Liquor Recycle on the Impurity Buildup in Crystallization Processes. *Org Process Res Dev.* 2018 Nov;22(11):1541-7.

103. Nyvlt J. Analysis of the size distribution of product crystals from a continuous crystallizer. *Cryst Res Technol*. 1993 Jan;28(2):145-55.
104. Rohani S, Paine K. Feedback control of crystal size distribution in a continuous cooling crystallizer. *Can J Chem Eng*. 1991;69(1):165-72.
105. Yang Y, Liangcheng S, Tianyue G, Nagy ZK. Integrated Upstream and Downstream Application of Wet Milling with Continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal Crystallization. *Cryst Growth Des*. 2015 Déc 2;15(12):1579-85.
106. Ma Y, Li Z, Shi P, Lin J, Gao Z, Yao M, Chen M, Wang J, Wu S, Gong J. Enhancing continuous reactive crystallization of lithium carbonate in multistage mixed suspension mixed product removal crystallizers with pulsed ultrasound. *Ultrason Sonochem*. 2021 Sept;77.
107. Motz S, Mitrović A, Gilles E-D, Vollmer U, Raisch J. Modeling, simulation and stabilizing H^∞ -control of an oscillating continuous crystallizer with fines dissolution. *Chem Eng Sci*. 2003 Jan;58(15):3473-88.
108. Zhang D, Wang X, Ulrich J, Tang W, Xu S, Li Z, Sohrab R, Gong J. Control of Crystal Properties in a Mixed-Suspension Mixed-Product Removal Crystallizer: General Methods and the Effects of Secondary Nucleation. *Cryst Growth Des*. 2019 Mai;19(5):3070-84.
109. Lai TTC, Ferguson S, Li N, Trout BL, Myerson AS, Cornevin J. Control of Polymorphism in Continuous Crystallization via Mixed Suspension Mixed Product Removal Systems Cascade Design. *Cryst Growth Des*. 2015;15(7):3374-82.
110. Gong W, Wu Y, Lin M, Rohani S. Polymorphism control of L-Glutamic acid in a single-stage and a two-stage MSMPR crystallizer by different seeding strategies. *Chem Eng Res Des*. 2021 Juin;170:23-33.
111. Wood B, Girard KP, Polster CS, Croker DM. Progress to Date in the Design and Operation of Continuous Crystallization Processes for Pharmaceutical Applications. *Org Process Res Dev*. 2019 Fév;23(2):122-44.
112. Cogoni G, De Souza BP, Frawley PJ. Particle Size Distribution and yield control in continuous Plug Flow Crystallizers with recycle. *Chem Eng Sci*. 2015 Déc 22;138:592-9.
113. Sang-Il Kwon J, Nayhouse M, Orkoulas G, Christofides PD. Crystal shape and size control using a plug flow crystallization configuration. *Chem Eng Sci*. 2014 Nov 8;119:30-9.
114. Jiang M, Braatz RD. Designs of continuous-flow pharmaceutical crystallizers: developments and practice. *CrystEngComm*. 2019 Juin 21;21(23):3534-51.
115. Majumder A, Nagy ZK. Fines removal in a continuous plug flow crystallizer by optimal spatial temperature profiles with controlled dissolution. *AIChE J*. 2013;59(12):4582-94.

116. Pu S, Hadinoto K. Comparative evaluations of bulk seeded protein crystallization in batch versus continuous slug flow crystallizers. *Chem Eng Res Des.* 2021 Jul;171:139-49.
117. Kacker R, Regensburg SI, Kramer HJM. Residence time distribution of dispersed liquid and solid phase in a continuous oscillatory flow baffled crystallizer. *Chem Eng J.* 2017 Juin;317:413-23.
118. Brown CJ, Adelakun JA, Ni X. Characterization and modelling of antisolvent crystallization of salicylic acid in a continuous oscillatory baffled crystallizer. *Chem Eng Process.* 2015 Nov;97:180-6.
119. Kwon JSI, Nayhouse M, Christofides PD, Orkoulas G. Modeling and control of crystal shape in continuous protein crystallization. *Chem Eng Sci.* 2014 Avr;107:47-57.
120. Nagy ZK, Fevotte G, Kramer H, Simon LL. Recent advances in the monitoring, modelling and control of crystallization systems. *Chem Eng Res Des.* 2013 Oct;91(10):1903-22.
121. Ross D, Deguine E, Camus M. Asservissement par PID. 2010.
122. Yu LX, Lionberger RA, Raw AS, D'Costa R, Wu H, Hussain AS. Applications of process analytical technology to crystallization processes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004 Jan;56(3):349-69.
123. Dagge L, Paul M, Harr K, Schnedl G. Classification of process analysis: offline, atline, online, inline. *Cement International.* 2009;7:9.
124. Helmdach L, Ulrich J, Feth MP. Integration of process analytical technology tools in pilot-plant setups for the real-time monitoring of crystallizations and phase transitions. *Org Process Res Dev.* 2013;17(3):585-98.
125. Zidan AS, Rahman Z, Khan MA. Online monitoring of plga microparticles formation using lasentec focused beam reflectance (FBRM) and particle video microscope (PVM). *AAPS J.* 2010;12(3):254-62.
126. Bastien L. (consulté le 18/11/21). Réseau de neurones artificiels : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert? [Internet]. LeBigData.fr. 2019. Disponible sur: <https://www.lebigdata.fr/reseau-de-neurones-artificiels-definition>
127. Jenkins G. (consulté le 18/11/21). Continuous manufacturing and the personalized medicine revolution [Internet]. Chemicals Knowledge Hub. 2020 Août 16. Disponible sur: <https://www.chemicalsknowledgehub.com/article/continuous-manufacturing-and-the-personalized-medicine-revolution/>



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

LA FABRICATION EN CONTINU AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : EXEMPLE DU PROCÉDE DE CRISTALLISATION EN CONTINU

Résumé

L'industrie pharmaceutique connaît actuellement une transition : le passage de la fabrication par lots au traitement continu. La fabrication en continu est une méthode spécifique de fabrication de produits pharmaceutiques ou d'autres produits avec une alimentation et un retrait continus de matières. Le traitement continu est utilisé depuis des années dans d'autres industries telles que l'industrie du papier ou l'industrie pétrolière. Il offre de nombreux avantages, notamment une efficacité et une productivité supérieures à celles du traitement discontinu, des cycles de développement réduits, des besoins en stockage réduits et la possibilité de mettre à disposition rapidement différents produits de santé. L'adoption de la fabrication en continu dans l'industrie pharmaceutique a été fortement encouragée par les autorités réglementaires, motivées par une meilleure assurance de la qualité des produits. L'approche de la qualité par la conception appliquée à la fabrication en continu permet une meilleure compréhension du procédé et un meilleur contrôle de la qualité. Plusieurs défis restent à relever et les collaborations entre industriels, organismes de réglementation, fournisseurs et universités permettront de progresser dans ce domaine.

Les procédés de cristallisation sont utilisés pour purifier et isoler une large gamme d'ingrédients pharmaceutiques actifs cristallins sous une forme stable adaptée à la formulation et au traitement ultérieurs. La cristallisation en continu a attiré de plus en plus d'attention ces dernières années. En effet, elle permet de réduire le coût des installations et l'espace nécessaire et d'améliorer la qualité des produits. De nombreux efforts ont été déployés pour améliorer les procédés de cristallisation continue. Différents cristallisoirs ont été conçus pour fonctionner en continu, comme les cristallisoirs de type MSMPR (Mixed Suspension Mixed Product Removal) ou de type PF (Plug Flow). La morphologie, le polymorphisme, la pureté et l'écoulement des cristaux sont des caractéristiques importantes à contrôler dans les procédés pharmaceutiques continus. Ainsi, le développement d'un processus de cristallisation continu est une étape essentielle pour atteindre les attributs qualité cibles du produit en s'appuyant sur les technologies analytiques du procédé.

TITLE

CONTINUOUS MANUFACTURING IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY: EXAMPLE OF CONTINUOUS CRYSTALLIZATION PROCESS

Summary

The pharmaceutical industry is currently undergoing the transition from batch manufacturing to continuous processing. Continuous manufacturing is a specific method of manufacturing pharmaceuticals or other products with continuous material feed and removal. Continuous processing has been used for years in other industries such as paper industry or oil industry. It offers many advantages including a best efficiency and productivity compared to batch processing, decreased development cycles, less storage needs and the possibility of quickly making available different health products for everyone. The adoption of continuous manufacturing in the pharmaceutical industry has been deeply encouraged by regulatory authorities driven by improved product quality assurance. The quality by design approach applied to continuous processing provides a better process understanding and higher quality control. Several challenges remain to be overcome and collaborations between industrials, regulatory bodies, suppliers and universities will help to make progress in that field.

Crystallization processes are used to purify and isolate a wide range of crystalline active pharmaceutical ingredients in a stable form suitable for subsequent formulation and processing. Continuous crystallization has attracted more and more attention in recent years. Indeed, it offers lower facility cost and space needs and increased product quality. Many efforts have been made to improve continuous crystallization processes. Different crystallizers have been designed to run in a continuous way such as the MSMPR (Mixed Suspension Mixed Product Removal) or PF (Plug Flow) crystallizers. The crystal morphology, polymorphism, purity and flowability are important characteristics to control in continuous pharmaceutical processes. Thus, the development of a continuous crystallization process is an essential stage to achieve the target product quality attributes relying on process analytical technologies.

Mots-clés

Fabrication continue – Industrie pharmaceutique – Cristallisation – Procédés – Qualité – Réglementation – Technologies analytiques de procédés