



Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 23 novembre 2016

par

Marion DUBALD

née le 24 mai 1988, à Strasbourg

**Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en
turbine**

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur VIANA Marylène

M^{me} GIRY Karine

M PEAN Jean Manuel

Président

Juge

Juge





Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 23 novembre 2016

par

Marion DUBALD

née le 24 mai 1988, à Strasbourg

**Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en
turbine**

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur VIANA Marylène

M^{me} BEAUBRUN GIRY Karine

M PEAN Jean Manuel

Président

Juge

Juge



Remerciements

A ma présidente de jury,

Madame Marylène Viana
Professeur d'Université en Pharmacotechnie à l'UFR de Pharmacie de Limoges

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A mes juges,

Madame Karine Beaubrun Giry
Maitre de Conférences en Pharmacotechnie à l'UFR de Pharmacie de Limoges

Je vous remercie d'avoir accepté de suivre et de diriger ce travail pendant trois années de rédaction. Merci pour les conseils et les enseignements que vous m'avez donné tout au long de mes études de Pharmacie.

Monsieur Jean-Manuel Péan
Responsable du Département de Formulation Galénique des Laboratoires Technologie Servier

Merci d'avoir accepté de suivre ce travail, de m'avoir fait confiance pour mon stage de fin d'étude, pour vos conseils et votre patience quant à la rédaction de cette thèse d'exercice.

Monsieur Emmanuel Brugier, mon tuteur de stage de fin d'étude. Merci pour ta patience, ton encadrement et ton aide dans toutes les expériences réalisées et présentées ici.

Les différentes équipes des Laboratoires Technologie SERVIER qui ont su me mettre à l'aise, me rendre opérationnelle dans l'entreprise et m'ont permis d'apprendre et de parfaire mes connaissances de l'industrie pharmaceutique.

Charlotte et Choco, pour votre soutien, votre bonne humeur et votre présence tout au long de ces études, pour tous ces moments partagés. Merci pour cette amitié qui dure depuis notre première semaine à la faculté.

Le cercle des Limougeaud : Denis, Jean-Charles, Catha, Juliette, Fred, Pauline, Gwen, Milou et tous les autres. Ces études n'aurait pas été les mêmes sans vous. Merci pour tout ce pêle mêle de souvenirs que je n'oublierai jamais.

A ceux rencontrés tout au long de ces études de pharmacie, merci pour ces années associatives et non associatives, pour nos rendez-vous aux AG et dans les différentes villes de France.



A Olivier, pour ta présence et ton soutien depuis notre coloc sur Paris jusqu'à mon arrivée sur Lyon.

Aux Gorsafian pour leur présence précieuse dans ma vie depuis toutes ces années. Vous avez su me rendre l'arrivée et la vie à Lyon plus agréable et moins stressante. Merci pour tous ces bons moments.

A Amélie, pour ton amitié depuis plus de 11 ans, pour ces soirées et ces vacances que l'on espère se faire un jour.

A Suzy, pour tes encouragements et ton soutien sans faille. Merci pour ta patience et la motivation que tu sais me transmettre.

Ma famille, loin géographiquement mais disponible en toute circonstance. Merci pour toutes ces années d'accompagnement. Une pensée particulière pour mes grands-pères, André et Antoine.

Ma sœur, Céline, pour ces années de colocation, pour ta présence l'année du concours et pour savoir me faire avancer dans ma vie. Pour la magnifique Léa que Cédric et toi nous avez apporté cette année. Mon frère, Stéphane, pour être le plus dans la lune de nous trois mais me permettre de relativiser quand il faut. A Ludivine, pour ces soirées à refaire le monde et ton appui depuis toutes ces années.

Merci pour votre aide dans la réussite de mes études et la force fraternelle qui nous unit tous les trois dans toutes les étapes de nos vies.

Merci à tous ceux que j'ai pu oublier et qui ont rendu ces années d'études belles, vivantes et enrichissantes.

J'adresse cette thèse à mes parents, Anne et Claude. Merci pour votre travail de relecture. Ce travail est un petit bout de chacun de vous. Merci pour votre amour, votre soutien et vos encouragements tout au long de ces études (et je n'ai pas fini), pour votre sagesse et votre capacité à me déstresser en toute circonstance, pour m'avoir permise d'être celle que je suis aujourd'hui. Je vous aime.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE



DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume	(01.09.2015 au 31.08.2016) BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
-------------------------	---



FABRE Gabin

(01.10.2015 au 31.08.2016)
CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



Table des matières

Remerciements	4
Droits d'auteurs	6
Liste des enseignants	7
Table des matières	10
Table des illustrations	11
Table des tableaux	13
Tableau des abréviations	14
INTRODUCTION GENERALE	15
1 LES COMPRIMES ET L'ENROBAGE PHARMACEUTIQUE	17
1.1 Les comprimés	17
1.1.1 La forme pharmaceutique	17
1.1.2 Fabrication des comprimés	18
1.1.3 Contrôles des comprimés	20
1.2 L'enrobage pharmaceutique	21
1.2.1 Définition	21
1.2.2 Intérêt du pelliculage pharmaceutique	21
1.2.3 Les méthodes d'enrobage	22
1.3 Etude des paramètres de pelliculage	32
1.3.1 Paramètres de fonctionnement	32
1.3.2 Paramètres du système de pulvérisation	33
1.3.3 Paramètres du tambour	37
1.4 Conclusion	41
2 ETUDE DE CIBLAGES D'UN PROCÉDE D'ENROBAGE EN TURBINE	42
2.1 Méthodes	42
2.1.1 Procédé de pelliculage	42
2.1.2 Contrôles des comprimés	43
2.2 Matériels	49
2.2.1 Matières premières	49
2.2.2 Equipements	51
2.3 Résultats et discussion	57
2.3.1 Essais préliminaires	57
2.3.2 Plan de criblage 1	61
2.3.3 Plan de criblage 2	68
2.4 Conclusion	74
CONCLUSION GENERALE	76
Annexe 1 : Chromatogrammes	79
Annexe 2 : Résultats statistiques du plan de criblage 1	80
Annexe 3 : Résultats statistiques du plan de criblage 2	82
Références bibliographiques	84
Serment de Galien	88



Table des illustrations

Figure 1 : Machine à comprimé alternative [4]	18
Figure 2 : Schéma du principe de fonctionnement d'une machine à comprimé alternative [5]	19
Figure 3 : Presse rotative Kilian RTS 24 [6].....	19
Figure 4 : Principe de fonctionnement d'une presse rotative [7].....	20
Figure 5 : Atelier de dragéification des Laboratoires SITSA en 1965 [9]	24
Figure 6 : Enrobage des comprimés par pulvérisation en air fluidisé en méthode top spray (a), bottom spray (b) et tangential spray (c) [10]	26
Figure 7 : Schéma général du procédé de pelliculage [11]	27
Figure 8 : Schéma d'un tambour de pelliculage moderne et du jet de pulvérisation [11]	28
Figure 9 : Turbine d'enrobage classique Tianfeng [12]	28
Figure 10 : Turbine perforée d'enrobage Böhle BFC 5	29
Figure 11 : Dimension géométrique d'un spray ellipsoïdal [19]	34
Figure 12 : Pistolet de pulvérisation équipé d'un "horn cap" (A) et d'un "anti bearding cap" (B) [19].....	35
Figure 13 : Tambour et système de pulvérisation d'une BFC 5 Böhle.....	37
Figure 14 : Zone de pulvérisation idéale.....	38
Figure 15 : Détermination de l'angle de repos [25].....	39
Figure 16: Turbine de pelliculage L.B Böhle BFC 5	51
Figure 17: Photo du tambour de la BFC 5 Böhle.	52
Figure 18: Intérieur du tambour et photo prise avant mélange de comprimés colorés blanc et rouge puis après 1 minute de mélange à 35 rpm.....	52
Figure 19: Trajet d'air à l'intérieur du lit de comprimés.....	53
Figure 20: Pistolets de pulvérisation Schlick 970 en schéma éclaté et photo réelle.	53
Figure 21: Photo, dessin et schéma de l'embout du pistolet de pulvérisation.....	54
Figure 22: Schéma figurant l'angle de pulvérisation et le « gap » par rapport à l'horizontale.	54
Figure 23: Bras de pulvérisation équipé des quatre pistolets Schlick® 970.	55
Figure 24: Photo de la chaîne HP Agilent® 1100.....	55
Figure 25: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y1 pour le plan de criblage1.	66
Figure 26: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y2 pour le plan de criblage 1.	67

Figure 27: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y1 :
teneur en principe actif pulvérisé.72

Figure 28: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y2.....73



Table des tableaux

Tableau 1 : Exemples d'excipients utilisés dans un procédé de dragéification.....	23
Tableau 2 : Types d'excipients utilisés dans la méthode d'enrobage à sec.	25
Tableau 3 : Différentes formes de comprimé utilisé dans l'industrie pharmaceutique [28]	40
Tableau 4: Paramètres fixes de l'étude de criblage 1.	48
Tableau 5 : Paramètres fixes de l'étude de criblage 2.	49
Tableau 6 : Caractéristiques des comprimés nus placébos avant le procédé de pelliculage.	50
Tableau 7 : Matériels utilisés en développement galénique.	56
Tableau 8 : Matériels utilisés en développement analytique.	57
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des essais sur le nombre de pistolets.	58
Tableau 10 : Essai de perte en eau sur des comprimés nus et sur des comprimés issus de l'essai utilisant 4 pistolets.	59
Tableau 11 : Récapitulatif et résultats des essais sur la température de sortie, le volume d'air, la durée du séchage, l'utilisation du comprimé commercial, essai avec la Diracoater® 500 (en rouge les valeurs de départ avec la BFC 5).	60
Tableau 12 : Comparaison entre les deux types de comprimés.....	61
Tableau 13 : Domaine expérimental du plan de criblage 1.	63
Tableau 14 : Plan d'expérience du plan de criblage 1.....	63
Tableau 15 : Uniformité de masse, coefficient de variation et viscosité en fonction de la quantité théorique de suspension pulvérisée.	64
Tableau 16 : Résultats du plan de criblage 1.....	65
Tableau 17 : Domaine expérimental du plan de criblage 2.	69
Tableau 18 : Plan d'expérience du plan de criblage 2.....	69
Tableau 19 : Uniformité de masse et coefficient de variation en fonction de la quantité de suspension pulvérisée.	70
Tableau 20 : Résultats du plan de criblage 2.....	71
Tableau 21 : Analyse de la variance de la réponse Y1 pour le plan de criblage 1.....	80
Tableau 22 : Résultats statistiques pour la réponse Y1 du plan de criblage 1	80
Tableau 23 : Analyse de la variance de réponse Y2 du plan de criblage 1	80
Tableau 24 : Résultats statistiques pour la réponse Y2 du plan de criblage 1	81
Tableau 25 : Analyse de la variance de la réponse Y1 pour le plan de criblage 2.....	82
Tableau 26 : Résultats statistiques pour la réponse Y1 du plan de criblage 2	82
Tableau 27 : Analyse de la variance de la réponse Y2 pour le plan de criblage 2.....	82
Tableau 28 : Résultats statistiques pour la réponse Y2 du plan de criblage 2	83

Tableau des abréviations

CV	Coefficient de variation
PAPULV	Principe actif pulvérisé
PACOM	Principe actif du comprimé commercial
PAPLA	Principe actif du comprimé placebo
Cp	Comprimé
Rpm	Rotation par minute
AA	Air d'atomisation
PA	Air pattern
LP	Libération prolongée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)



INTRODUCTION GENERALE

Les premiers comprimés ont été fabriqués par le britannique William Brockedon en 1843 avec le dépôt de son brevet : « la fabrication des comprimés par la méthode de compression à sec » [1]. Cette forme galénique a évolué au fil des années que ce soit par la technologie de fabrication employée, ou par le comprimé en lui-même. Parmi ces évolutions, on retrouve le pelliculage des comprimés. Véritable innovation technique et évolution médicale, le comprimé pelliculé remplit des fonctions variées pour le patient, les industriels ou encore les médecins. Inspirée dans un premier temps par la confiserie où la technique de dragéification consiste à appliquer différentes couches de sucre. Celle-ci a vite été remplacée par la technique de pelliculage avec un procédé de fabrication rapide et à grande échelle. Cette nouvelle technologie a permis de diversifier le comprimé (comprimé gastro-résistant, comprimé osmotique) et d'augmenter le nombre d'étude de développement afin d'obtenir des formes toujours plus efficaces et innovantes.

Les comprimés sont référencés par la Pharmacopée Européenne [2]. Cette dernière définit et réglemente l'ensemble des essais à effectuer en cours de fabrication et pour la forme finale. Si le procédé de fabrication du comprimé impose une réglementation stricte, il en va de même pour le procédé de pelliculage. Etape finale dans la conception de ce médicament, ce dernier nécessite une rigueur et une précision de fabrication irréprochable. La réponse à l'exigence éthique et sanitaire par l'Industrie Pharmaceutique s'exprime dans la mise au point de procédé de fabrication toujours plus efficace, novateur et contrôlé.

Comme à chaque étape de développement du médicament, le pelliculage impose l'exploration des différents paramètres ayant une influence sur la forme finale. L'étude et la planification des expériences sont des outils indispensables à la formulation pharmaceutique. Avec pour objectifs un gain de temps et de matière première, la mise au point d'une formule nécessite une étape de criblage, suivi d'une étape d'optimisation. Le criblage permet d'étudier les facteurs qui statistiquement ont une influence non négligeable sur la variation de la réponse. Plusieurs plans d'expérience de criblage peuvent être nécessaires avant de passer à l'étape d'optimisation. Suite au recensement des facteurs influents et à l'aide de plan d'expérience, l'optimisation a pour objectif de définir les valeurs optimales de chaque paramètres qui permet un procédé de pelliculage reproductible, robuste et efficace.

Ce travail décrit les éléments essentiels au développement et à la fabrication d'un lot de comprimés pelliculés avec une turbine perforée. L'originalité repose sur la présence de deux principes actifs différents, un dans le comprimé à pelliculer et l'autre dans le pelliculage

en lui-même. La première partie de ce travail met en lumière les différentes technologies utilisées à ce jour pour pelliculer les comprimés. Une étude complète les différents paramètres modifiables au sein d'un procédé de pelliculage et leur influence sur le résultat final. Dans la seconde partie de cette thèse, le criblage d'un procédé de pelliculage en turbine semi-perforée est exploré. L'expérimentation porte sur l'étude préliminaire des différents paramètres, complétée par différentes étapes de criblage, afin de définir avec précision l'influence de chacun des facteurs présentés.



1 LES COMPRIMÉS ET L'ENROBAGE PHARMACEUTIQUE

1.1 Les comprimés

1.1.1 La forme pharmaceutique

Les comprimés font l'objet d'une monographie référencée dans la Pharmacopée Européenne [2]. Selon cette dernière, un comprimé est une « préparation solide contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives ». Obtenu par compression, c'est à dire par agglomération de particules entre elles à l'aide d'une machine à comprimer, ils sont destinés généralement à la voie orale mais également, pour certains, à la voie vaginale.

La fabrication des comprimés nécessite l'utilisation de différents excipients afin de rendre possible l'agglomération des différentes particules et que le procédé de compression permette avec le rendement requis d'obtenir des comprimés de qualité reproductible. Ces excipients ont principalement des fonctions de :

- Diluant : la plupart des comprimés contiennent une quantité trop faible en principe actif pour pouvoir utiliser directement ce volume tel quel pour la compression. L'ajout de diluant a pour objectif d'augmenter ce volume afin d'obtenir un comprimé de taille convenable. L'excipient choisi est inerte pharmacologiquement et est utilisé pour ces aptitudes d'aide à la compression. Il représente en général la plus grande proportion de la formule.
- Liant : afin d'obtenir une cohésion entre les différentes particules et d'avoir un grain de qualité, l'ajout de liant est souvent indispensable. Il est utilisé pour sa capacité à favoriser l'agglomération des particules entre elles et donc de réduire les forces de compression nécessaire à la fabrication du comprimé.
- Délitamment : appelé également désagrégant, il est utilisé afin de favoriser la désagrégation du comprimé par les sucs digestifs, après administration dans l'organisme, ou par l'eau, si le comprimé est à disperser avant absorption. Ils sont en général en quantité inférieure à 10% dans la formule.
- Agent d'écoulement : cet excipient a une action principalement lors de fabrication des comprimés. En effet, ils sont utilisés pour leurs propriétés lors de l'écoulement de la poudre ou du grain précédant l'étape de compression. La maîtrise de l'écoulement permet la reproductibilité du résultat du procédé de fabrication et la régularité de la masse de chaque comprimé (contrôle à effectuer au cours de la fabrication et après). Ils sont présents entre 0,5 et 2,0% de la formule.
- Lubrifiant: représentant de 0,5 à 2,0% de la formule, cet excipient diminue les forces de friction. Il réduit le collage des comprimés aux poinçons de l'appareil de compression et la friction entre les différentes particules.



De plus, il existe une variété importante d'excipients (aromatisant, colorant, absorbant, adsorbant, agent mouillant, d'enrobage, etc.) utilisés pour influencer la cinétique de libération (comprimé gastro résistant, à libération modifiée, à libération rapide), le mode d'utilisation (comprimé effervescent, dispersible, soluble, oro-dispersible, à croquer, à avaler). Les comprimés peuvent être enrobés ou non.

1.1.2 Fabrication des comprimés

Le procédé de compression est une étape complexe et précise, nécessitant une connaissance approfondie de l'appareil utilisé, du mélange de grain à compresser et du résultat final à obtenir. La maîtrise de ces trois éléments permet l'obtention d'un comprimé final satisfaisant aux exigences de la Pharmacopée Européennes [2] et du cahier des charges établi.

Dans les années 1900 [1], des machines à compresser alternatives (figure 1) étaient utilisées. Elles possèdent une capacité de production allant de 1500 à 6000 comprimés par heure [3].

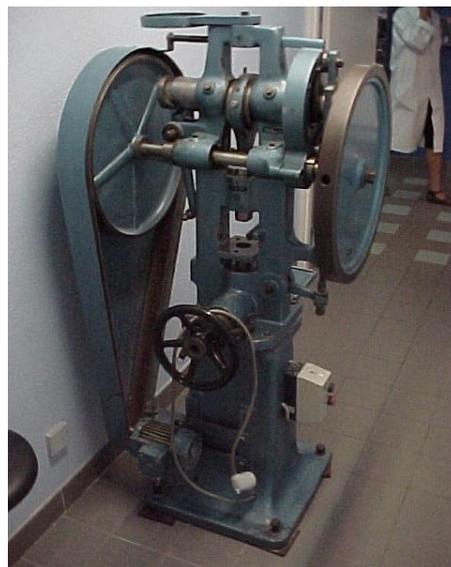


Figure 1 : Machine à comprimé alternative [4]

Le principe de fonctionnement (figure 2) repose sur les mouvements des poinçons supérieurs et inférieurs. Le grain est chargé dans la trémie d'alimentation puis le sabot va permettre de distribuer la poudre. Après remplissage, la matrice est arasée par le retrait du sabot. La descente du poinçon supérieur permet d'effectuer la compression et la formation du comprimé qui va être éjecté par le retrait du poinçon supérieur et la montée du poinçon inférieur.



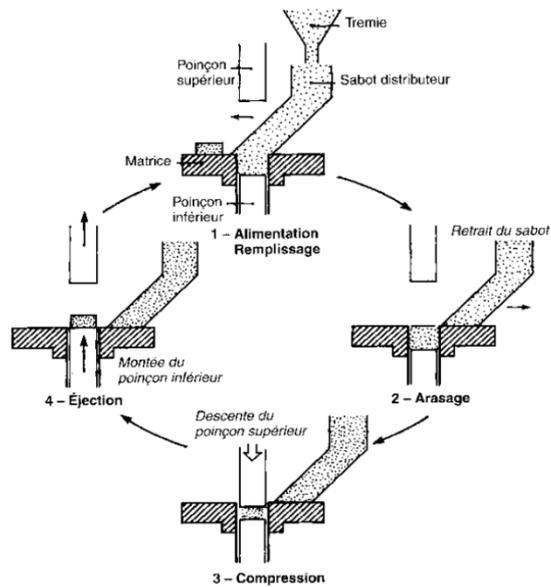


Figure 2 : Schéma du principe de fonctionnement d'une machine à comprimé alternative [5]

Depuis plusieurs années, elles ont été remplacées par des presses rotatives (figure 3). Ces dernières ont une cadence de production plus importante, 50 000 à 1 000 000 comprimés par heures pour les plus performantes [3]. Ce gain de temps représente un avantage financier indéniable pour les industries pharmaceutiques.



Figure 3 : Presse rotative Kilian RTS 24 [6]

La fabrication d'un comprimé, en utilisant une presse rotative, se fait en 5 étapes (fig 4):

- Remplissage : avec le poinçon inférieur en position basse et le poinçon supérieur en position haute, les matrices se remplissent de manière régulière et au maximum à l'aide de pâles qui distribuent le grain à compresser.



- Dosage : le poinçon inférieur remonte au niveau du volume de poudre désiré et après l'arasage le surplus de poudre est réintégré dans le distributeur.
- Pré-compression : la descente du poinçon supérieur s'effectue en même temps qu'une légère montée du poinçon inférieur afin d'enlever l'air interparticulaire au sein du grain.
- Compression : le comprimé se forme par l'écart à nouveau réduit entre les deux poinçons. La pression exercée sur le grain à comprimer est encore augmentée par le passage des tourelles au niveau des galets de compression supérieur et inférieur.
- Ejection du comprimé : le poinçon supérieur se met à sa position la plus haute et le poinçon inférieur remonte afin d'éjecter le comprimé. Les deux poinçons se remettent en position de début de cycle.

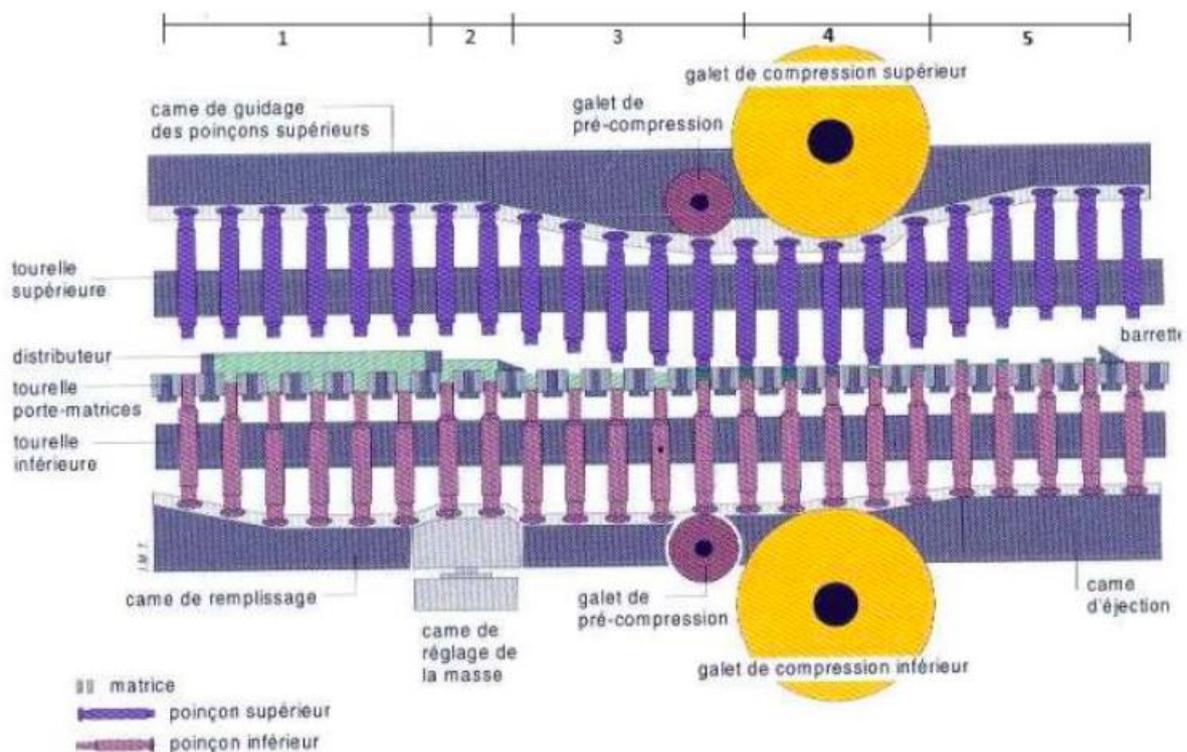


Figure 4 : Principe de fonctionnement d'une presse rotative [7]

1.1.3 Contrôles des comprimés

La Pharmacopée Européenne [2] impose des contrôles sur les comprimés au cours de la fabrication et à la fin de celle-ci :

- Uniformité des préparations unidoses (monographie 2.9.40)
- Uniformité de teneur (monographie 2.9.6)



- Uniformité de masse (monographie 2.9.5)
- Essai de dissolution des formes solides (monographie 2.9.3)

Les contrôles à effectuer sur les comprimés enrobés au cours de la fabrication sont identiques à ceux pour les comprimés en général, complétés par l'essai de désagrégation des comprimés et des capsules décrit dans la Pharmacopée Européenne [2] (monographie 2.9.1).

1.2 L'enrobage pharmaceutique

1.2.1 Définition

Le pelliculage ou enrobage est un procédé industrialisé consistant à appliquer une couche de liquide ou de poudre sur la surface d'un produit de base afin de lui conférer des propriétés particulières.

D'après la Pharmacopée européenne [2], un comprimé enrobé est un comprimé recouvert « d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatines, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives ».

Le comprimé nu ou noyau peut contenir un principe actif ou non. Il est important de préciser que le terme de pelliculage est utilisé pour un film de polymère très mince [2].

1.2.2 Intérêt du pelliculage pharmaceutique

Le pelliculage d'un comprimé a plusieurs fonctions [7], [8] :

- Rôle de protection : protection du principe actif contre les agents extérieurs, les sucs, ou un autre principe actif incompatible et protection des muqueuses buccales, stomacales contre l'action irritante du principe actif.
- Rôle dans la pharmacocinétique : modification de la cinétique de libération (enrobages gastrosolubles, gastrorésistants). Si une couche d'enrobage contient un principe actif, ce dernier a alors le rôle d'une dose immédiate.
- Rôle dans l'observance du patient : administration plus facile, plus agréable (masquage d'une saveur, d'une odeur) et amélioration de la présentation (choix stratégique d'une couleur).
- Rôle dans la fabrication du produit fini : amélioration dans la production (meilleur glissement pour une répartition uniforme dans les machines de conditionnement) et amélioration des propriétés mécaniques de la forme pharmaceutique



1.2.3 Les méthodes d'enrobage

Historiquement, il est possible de distinguer trois techniques d'enrobage pharmaceutique : la dragéification, l'enrobage à sec, le pelliculage. Ce procédé étant dérivé de la confiserie, les toutes premières formes pharmaceutiques étaient fabriquées avec la méthode de dragéification. Ce n'est qu'en 1957 que la technique d'enrobage par film, ou pelliculage, a été mise au point industriellement par les Laboratoire ABBOT après un bref passage par l'enrobage à sec. De nos jours, la dragéification et l'enrobage à sec ne sont plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique par rapport aux contraintes de temps (jusqu'à plusieurs jours de fabrication pour la méthode par enrobage) et de matériels (appareil à comprimer spécifique pour la méthode par enrobage à sec).

Le choix du système de pulvérisation est important à considérer car il laisse une empreinte physique sur le produit enrobé. En effet, chaque système de pulvérisation va imposer aux comprimés différentes contraintes physiques. Afin d'obtenir un lot utilisable, il est nécessaire d'utiliser un procédé de pelliculage adapté aux caractéristiques des comprimés à pelliculer.

1.2.3.1 La dragéification

- Méthode

La méthode de dragéification est un procédé long qui comporte 6 étapes principales. Après avoir introduit les comprimés nus ou noyau dans des cuves inclinées à 45 degrés, en mouvement constant et à une température contrôlée, l'enrobage peut commencer.

- Le vernissage

Afin d'obtenir une couche homogène et adhérente à la surface du noyau, il est nécessaire d'isoler les comprimés nus afin de les protéger contre l'humidité présente lors des différentes étapes de dragéification.

- Le gommage

Pour assurer une bonne cohésion lors de l'enrobage, il est nécessaire de pulvériser une poudre sur les noyaux jusqu'à obtenir des agrégats. La pulvérisation est alors arrêtée tout en maintenant la cuve en mouvement afin de séparer les noyaux.

- Le montage

C'est l'opération qui va donner à la dragée son épaisseur et son goût sucré. Un sirop de sucre est pulvérisé sur les noyaux jusqu'à obtention de la taille et de l'épaisseur désirées. En général, la masse des noyaux est doublée après cette étape. L'opération peut être répétée jusqu'à 40 fois avec une période de séchage entre chaque cycle de pulvérisation.

- Le lissage

La pulvérisation d'une solution de sucre dilué va rendre la surface des dragées moins rugueuse et permettre aux différents noyaux de ne pas s'attacher les uns aux autres.

- La coloration

Cette étape est facultative et consiste en l'ajout d'une solution coloré sur la surface des noyaux puis sécher l'ensemble à faible chaleur ou à froid.

- Le lustrage

Dernière étape de ce procédé, il a pour objectif de rendre les comprimés brillants et intâchables à la manipulation. En général, une solution organique de différentes cires est ajoutée dans la cuve et donnera l'aspect définitif aux comprimés après évaporation du solvant.

L'utilisation de cette technique n'est pas sans inconvénient, en effet la durée totale de fabrication d'un lot peut durer 4 à 5 jours en fonction de l'épaisseur de la pellicule à déposer et de la taille du lot. De plus, la grande taille des comprimés formulés ainsi que la grande quantité de sucre ne rend pas l'administration pour le patient facile.

- Excipients

Tableau 1 : Exemples d'excipients utilisés dans un procédé de dragéification.

Etape	Excipients
Vernissage	Vernis : gomme laque ou sandaraque, PEG 20 000 Adjuvant : paraffine, cire d'abeille Solvant : éthanol, isopropanol, acétate d'éthyle
Gommage	Solution de sirop de sucre dilué Empois d'amidon Talc Gomme arabique
Montage	Sirop de sucre simple
Lissage	Sirop de sucre dilué
Coloration	Colorants alimentaires autorisé par les autorités
Lustrage	Cire végétale Cire de Carnauba Cire d'abeille Paraffine

- Matériel

Des cuves en métal, inclinées à 45 degrés par rapport à la verticale et effectuant un mouvement de rotation sur cet axe sont utilisées comme montré sur la figure 5. Un système de chauffage contrôlable est nécessaire afin de permettre un séchage efficace entre chaque

cycle. Une large ouverture permet l'ajout des différents excipients lors des étapes de dragéification.

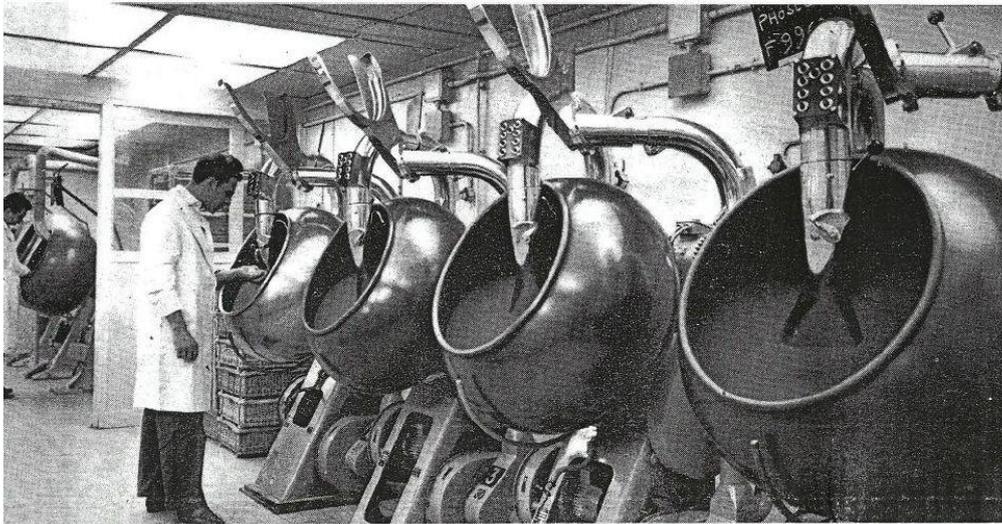


Figure 5 : Atelier de dragéification des Laboratoires SITSA en 1965 [9]

1.2.3.2 L'enrobage à sec

Appelé également méthode de double compression, cette technique, mise au point après l'enrobage au sucre, est jugée plus rapide et moins contraignante. Elle a cependant été rapidement remplacée par la méthode de pelliculage par film du fait de difficultés de formulation, de la nécessité d'appareillage particulier (presse spécialisée) et d'un coût trop élevé.

- Méthode

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'élaboration du produit fini :

- Remplissage à moitié de la chambre antérieure avec la première poudre (avec ou sans le principe actif 1)
- Dépose du noyau (compressé au préalable) contenant le principe actif 2 (ou sans principe actif)
- Remplissage du reste de la chambre avec la première poudre
- Compression

Cette technique était utilisée préférentiellement pour des principes actifs non compatibles entre eux.

- Excipients

Les différents excipients nécessaires correspondent à ceux utilisés en compression.



Tableau 2 : Types d'excipients utilisés dans la méthode d'enrobage à sec.

Etape	Excipients
Compression 1	Diluants Liant Délitnant Lubrifiant Désintégrant
Compression 2	Identiques à la compression 1

- Matériel

Cette méthode d'enrobage nécessite une presse à double compression particulière permettant l'ajout du comprimé au centre de la chambre contenant la poudre pour la compression 2.

1.2.3.3 Le pelliculage par film

➤ Système en lit d'air fluidisé

Le principe de la fluidisation repose sur un flux d'air traversant un lit de particules solides. La pellicule déposée à la surface des comprimés a la particularité d'être très fine.

- Méthode

Les comprimés sont introduits dans la cuve sphérique ou cylindrique sur la plaque de fond perforée. De l'air est envoyée par une entrée d'air située sous cette plaque afin de soulever les comprimés nus durant toute l'opération de pelliculage et cela à un débit et une pression fixes et précis. Le pistolet de pulvérisation projette la suspension ou solution de pelliculage sur les supports, l'action de l'air a pour effet une évaporation efficace du solvant contenu dans le liquide de pelliculage. Il reste alors sur les comprimés une pellicule du produit d'enrobage.

Le phénomène de fluidisation correspond au soulèvement de l'ensemble des particules dû à la force aérodynamique que produit l'air [8].

Il existe plusieurs types de pulvérisation et de positionnement du pistolet (figure 6):

- La pulvérisation par le bas (bottom spray)

Ce procédé est particulièrement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Le pistolet est fixé au bas de la cuve et peut être entouré d'un cylindre (système Wurster) afin d'orienter le mouvement des comprimés de bas en haut (mouvement fontaine) lors de la pulvérisation.

- La pulvérisation par le haut (top spray)

En fixant le pistolet de pulvérisation en haut de la cuve, les gouttelettes de solution/suspension de pulvérisation se retrouvent à contre-courant du flux d'air envoyé depuis le bas de la cuve. Elles vont donc à la rencontre des supports à enrober.

- La pulvérisation tangentielle (tangential spray)

Les pistolets de pulvérisation sont placés de manière tangentielle à la cuve c'est à dire à l'horizontale par rapport à la cuve et au milieu de celle-ci. Un rotor situé à l'intérieur de la cuve permet d'imprimer un mouvement particulier au comprimé ce qui permet un pelliculage efficace et reproductible des comprimés ainsi qu'une faible perte de matière. La surface d'action du spray est restreinte du fait de son placement vertical dans la cuve de pulvérisation. La suspension est pulvérisée dans un périmètre réduit par rapport aux autres méthodes, elle ne parcourt pas une distance assez importante pour sécher les gouttelettes et le contact avec les comprimés nus se fait donc dans un espace réduit.

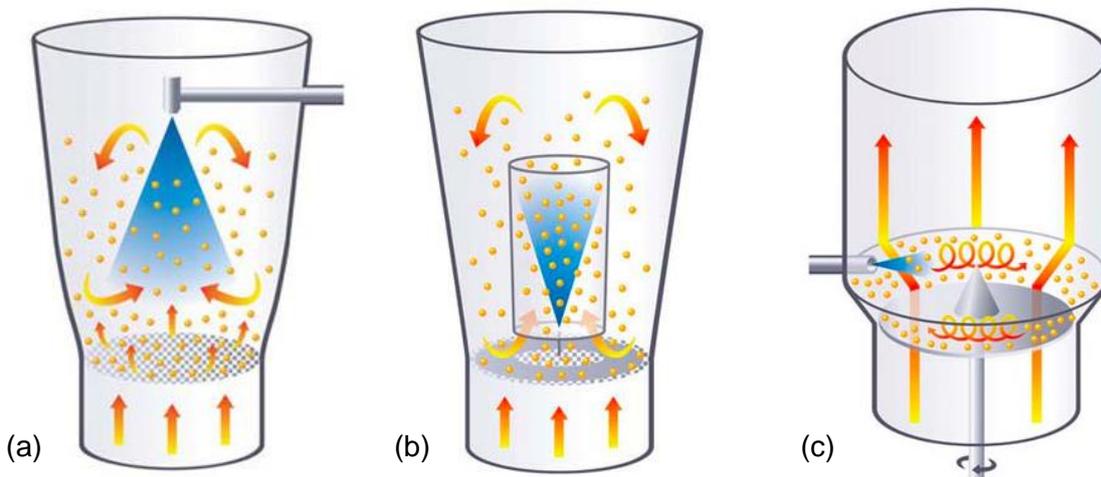


Figure 6 : Enrobage des comprimés par pulvérisation en air fluidisé en méthode top spray (a), bottom spray (b) et tangential spray (c) [10]

- Matériel

Le dispositif à lit fluidisé est constitué d'une cuve fixe contenant la matière à enrober. Une entrée d'air chaud et une sortie d'air permettent le séchage efficace des comprimés lors du procédé de pelliculage. La suspension ou solution de pelliculage est envoyée grâce à une pompe péristaltique dans la cuve au travers d'un pistolet.

➤ Système de pelliculage en turbine

L'enrobage en turbine repose sur la projection de la solution à pelliculer sur les supports nus. Chaque paramètre du procédé doit être parfaitement défini afin d'assurer une reproductibilité des résultats obtenus.

- Méthode

Elle repose sur la projection d'une suspension de pelliculage sur des comprimés nus suivi d'une phase de recouvrement et de séchage, aboutissant au durcissement de la surface de la couche extérieure et enfin à la formation de l'enrobage autour du noyau nu (figure 7).

Plus précisément le lot de comprimés est tout d'abord chargé soit dans la cuve soit dans le tambour de la pelliculeuse. Suite à cela, une phase de chauffage du lit de comprimés en mouvement dans l'appareil est nécessaire afin d'évaporer plus rapidement et plus efficacement le solvant présent dans la solution ou suspension de pelliculage. Cette étape est possible grâce à un système d'entrée et de sortie d'air chaud sous une température établie à l'avance.

L'étape de pulvérisation est la plus importante dans le procédé de pelliculage (figure 8). La solution ou suspension de pelliculage est envoyée sur le lit de comprimé en mouvement à travers un ou plusieurs pistolets de pulvérisation. Durant cette étape, une multitude de paramètres (paragraphe 1.3) doivent être définis et fixes afin de rendre le procédé de pelliculage reproductible. Après pulvérisation du produit de pelliculage, la chaleur maintenue à l'intérieur de la cuve permet une évaporation du solvant et l'élaboration d'un film de pelliculage qui va recouvrir totalement et régulièrement les supports nus.

Lorsque la pulvérisation est complète, il est nécessaire de sécher l'ensemble des comprimés. Une étape de séchage puis de refroidissement du chargement est réalisée afin de finaliser le procédé de fabrication.

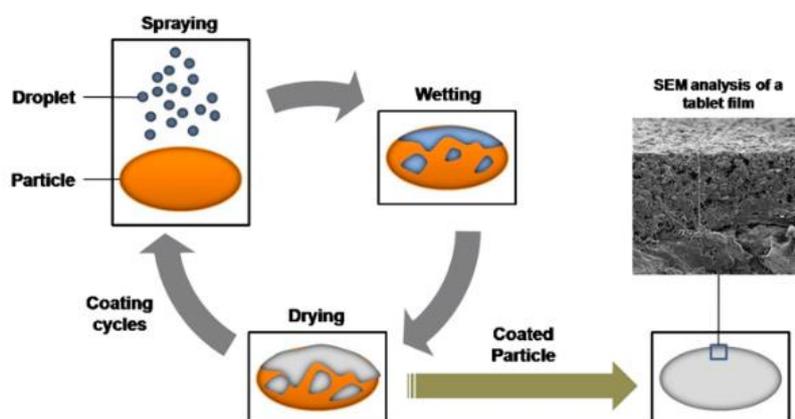


Figure 7 : Schéma général du procédé de pelliculage [11]

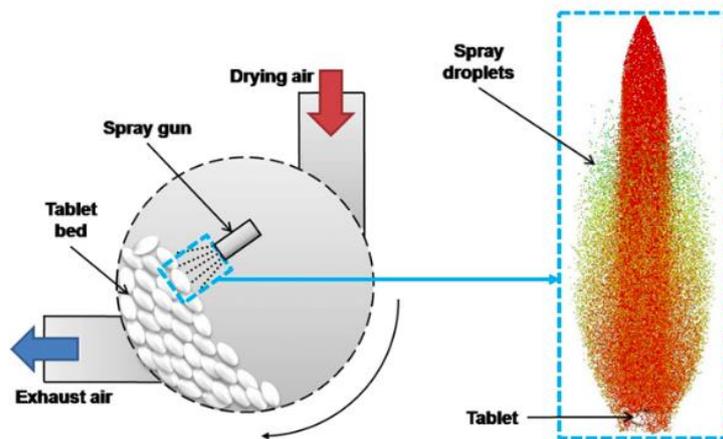


Figure 8 : Schéma d'un tambour de pelliculage moderne et du jet de pulvérisation [11]

- Matériel

On distingue différents types de turbines constituées d'une cuve contenant le lit de comprimés, mobile autour d'un axe de rotation, entraînant un mouvement sur le support à enrober ainsi qu'un ou plusieurs pistolets de pulvérisation.

La turbine classique (figure 9) est la première génération de turbine. Sa conception est simple : la cuve de forme sphérique est mobile autour d'un axe. Une large ouverture permet de fixer le pistolet de pulvérisation à l'entrée de la turbine et le système de chauffage est assuré par de l'air chaud envoyé à la surface du lit de comprimés.



Figure 9 : Turbine d'enrobage classique Tianfeng [12]

La turbine perforée (figure 10) appartient à la nouvelle génération d'appareil et regroupe des avancées technologiques indéniables dans les systèmes d'enrobage. Composée d'un tambour perforé ou semi perforé, la masse de support à pulvériser est en mouvement constant face au pistolet de pulvérisation. Son efficacité lors des phases de séchage est fortement améliorée du fait de sa capacité à extraire l'humidité lors des différentes étapes de

pelliculage et à souffler une grande quantité d'air chaud par les orifices du tambour afin d'atteindre une majorité de comprimé lors de la phase de séchage. Ce type de turbine peut être utilisé pour des tailles de lot allant du lot de développement au lot de production en passant par la transposition industrielle (par exemple, la société L.B. Böhle possède une gamme complète de pelliculeuses, allant de la BFC 5 sur la figure 11 qui peut pelliculer des lots ayant un volume maximum de 13 litres avec jusqu'à 4 pistolets de pulvérisation, à la BFC 600 qui possède au plus 8 pistolets de pulvérisation et pellicule des volumes allant jusqu'à 980 litres [13]). La taille du lot détermine celle du tambour à utiliser et du type d'appareillage nécessaire.



Figure 10 : Turbine perforée d'enrobage Böhle BFC 5

- Excipients utilisés pour le pelliculage par film

La composition d'une solution ou suspension de pelliculage détermine l'aspect final des comprimés ainsi que certaines de leurs propriétés mécaniques.

- Le solvant de pelliculage : organique ou aqueux, il s'évapore au cours du procédé de pelliculage pour ne laisser que la fine pellicule contenant les autres excipients sur le support à enrober. Etant présent en quantité majoritaire, l'ensemble des excipients utilisés peut être solubles dans le solvant, on parlera d'une solution. Dans le cas contraire, il s'agira d'une suspension de pelliculage. L'utilisation d'eau requière de considérer une évaporation lente, la chaleur nécessaire ainsi que le risque de prise en eau du comprimé nu lors du procédé, pouvant entraîner une modification des caractéristiques physique du comprimé final obtenu. L'utilisation de solvant organique volatil, malgré une évaporation plus rapide et efficace, nécessite la mise en place d'installations particulières tel que le recyclage des solvants, la protection du personnel, la mesure du taux résiduel de solvant (la limite

étant fixée par une réglementation stricte) ou encore la mise en place de d'installations anti-déflagrations.

- Le polymère filmogène ou agent filmogène est un élément fondamental dans l'élaboration de la formule d'enrobage. En effet, ses propriétés chimiques et thermiques déterminent les caractéristiques du film final déposé à la surface des comprimés. Leurs propriétés influencent la résistivité du film en fonction du pH (comprimé gastro-résistant) et la qualité du film en fonction de sa température de transition de l'état vitreux à l'état dit « caoutchoutique ». Ce changement d'état permet une filmification plus efficace. On distingue 3 groupes de polymères : les dérivés vinyliques, les dérivés acryliques et les dérivés cellulosiques.

- Le plastifiant est un excipient capable de modifier les propriétés physiques du polymère. Il joue un rôle dans l'obtention d'un film de qualité, c'est à dire souple et résistant à la contrainte d'élongation. Dans ce groupe on retrouve des polyols, des esters organiques, des huiles ou des glycérides.

- Les lubrifiants tels que le talc ou encore le stéarate de magnésium ont pour objectif d'éviter le collage des comprimés entre eux et leur agrégation lors du procédé de pelliculage. Le mouvement effectué par les comprimés, leur proximité continue et l'ajout de liquide lors de cette étape accentuent les risques d'adhérence des supports nus entre eux et donc de non-conformité du lot ou de non reproductibilité du pelliculage.

- Le colorant possède surtout un rôle esthétique. Il peut être de plusieurs origines : organique, minéral, naturel. Ils doivent tous être de grades alimentaire. Certains laboratoires pharmaceutiques utilisent un code couleur afin de différencier plus facilement les médicaments entre eux, faciliter l'observance du patient et éviter les confusions dans les différents dosages comme par exemple le code couleur pour le dosage en substance active de la COUMADINE* des Laboratoires Bristol-Myers Squibb. Chaque comprimé possède une couleur en fonction de sa dose de principe actif (rose pour le 1mg, bleu pour le 4mg et blanc pour le 10mg). Dans une lettre datée du 23 mars 2015, les Laboratoires Merck informent les professionnels de santé du changement de couleur du PREVISCAN* (blanc à rose) suite à une demande de l'ANSM. Ce changement intervient suite à la confusion de cette spécialité avec d'autres médicaments à visée cardiovasculaire [14].

- L'opacifiant protège la substance active contenu dans le comprimé si celui-ci est photosensible. Il s'agit généralement du dioxyde de titane. Il est facile de l'associer avec un colorant.

- Un tensioactif n'est pas nécessairement utilisé dans la formule de solution ou de suspension de pelliculage. Ces excipients n'ont pas un effet direct sur le comprimé lui-même mais sont plutôt une aide dans l'élaboration du produit de pelliculage, par exemple

comme solubilisant de certains constituants. Ils sont alors présents en très faible quantité (de l'ordre de 0,01%) [8].

- Les paramètres du pelliculage

L'enrobage est généralement une opération finale. Une non-conformité peut entraîner une perte totale ou partielle d'un lot de fabrication. Il est essentiel que les paramètres opératoires soient parfaitement définis et qu'aucune modification ne soit appliquée sous peine d'obtenir des variations non-maîtrisées sur le produit fini. L'objectif est d'obtenir un procédé performant et reproductible.

Plusieurs paramètres sont définis lors d'un procédé de pelliculage [15], [16], [17] :

- Paramètres de fonctionnement

Les flux d'air sont une composante essentielle du procédé de pelliculage. On distingue le volume d'air entrant du volume d'air sortant et leurs températures respectives. Il est difficile de fixer la température d'entrée et de sortie, généralement un des paramètres est fixe et l'appareil adapte l'autre de manière automatique. La durée du chauffage, de la pulvérisation et du séchage sont établis afin d'optimiser le temps et l'utilisation de l'appareil. La solution ou suspension aqueuse de pelliculage permet une pulvérisation optimale et efficace.

- Paramètres du système de pulvérisation

Éléments centraux que ce soit dans l'appareil ou le procédé de pelliculage, les pistolets de pulvérisation regroupent un ensemble de paramètres qui doivent être nécessairement connus et établis à l'avance. Ces variables concernent le pistolet en lui-même, son design, les différents éléments ajustables (buse de pulvérisation, diamètre de la buse) de celui-ci mais aussi l'environnement proche du système de pulvérisation à l'intérieur de la pelliculeuse (nombre de pistolet de pulvérisation, angle de pulvérisation, pression de l'air).

- Paramètres du tambour

Le tambour doit fonctionner en binôme avec les pistolets de pulvérisation. Il est important que le taux de remplissage des comprimés et la vitesse de rotation du tambour soient adaptés au nombre et à la capacité de pulvérisation des pistolets. Sa taille et son design notamment au niveau des pâles de brassages doivent être harmonisés avec l'ensemble des éléments caractérisant le lot pelliculé. La taille, la forme et la masse des comprimés sont également étudiées pour une performance optimale.

Ces variables ont fait l'objet de différentes études scientifiques au cours du temps. La partie suivante dresse un bilan de ces études et l'influence de ces paramètres sur le procédé d'enrobage de comprimés.



1.3 Etude des paramètres de pelliculage



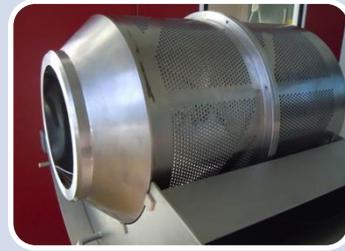
Paramètres de fonctionnement

- Débit air entrant/sortant
- Température air entrant/sortant
- Durée des différentes étapes du process
- Suspension de pelliculage (viscosité, volume)



Paramètres du système de pulvérisation

- Nombre de pistolets
- Débit, taille de goutte
- Taille de la buse
- Pression de l'air d'atomisation et de l'air pattern
- Distance buse-lit de comprimé
- Angle de pulvérisation



Paramètres du tambour

- Taille et design du tambour
- Vitesse de rotation
- Taux de remplissage
- Masse, taille et forme des comprimés

Plusieurs études (Twitchell, 1990 [20], Mueller *et al.*, 2007 [19], [25], 2013 [23], Kleinebudde *et al.*, [21], Tobiska *et al.*, 2003 [26]) ont été réalisées ces dernières années afin d'optimiser et de rendre toujours plus performant le pelliculage de comprimés. Les aspects pharmacotechniques mais aussi esthétiques nécessitent une connaissance approfondie de l'appareillage utilisé, des supports à enrober et du mode de pulvérisation exploité. Une correspondance entre ces trois univers est nécessaire pour la réalisation d'un lot de comprimés pelliculés conforme.

La revue bibliographique suivante regroupe l'évaluation de paramètres ayant une influence sur le résultat final.

1.3.1 Paramètres de fonctionnement

Les paramètres de la pelliculeuse regroupent les variables propres à l'appareil en lui-même tel que la durée du pelliculage, les débits d'air entrant et sortant et en parallèle la composition de la suspension de pelliculage. Plusieurs facteurs de cette dernière nécessitent un ajustement afin de délivrer un lot conforme aux spécifications. La viscosité joue un rôle important dans le procédé de pelliculage. Une viscosité trop importante peut amener à une obstruction des pistolets de pulvérisation et le risque d'un séchage de la gouttelette avant d'atteindre le comprimé. A l'opposé, une suspension de pelliculage trop fluide, contenant trop



d'eau ou de solvant organique, va avoir pour désavantage une humidité trop importante des comprimés avec à terme un risque de collage. Il en résulte une mauvaise répartition de la suspension de pulvérisation sur le lit de comprimé. Une viscosité trop faible a également des conséquences néfastes sur l'évaporation du solvant qui serait plus difficile. En effet, la présence de liquide a pour objectif la pulvérisation et l'adhésion rapide de différents excipients à la surface du comprimé. Son évaporation est indispensable afin de maintenir le comprimé suffisamment sec pour qu'il ne se détériore pas.

La température d'entrée et de sortie de l'air tout comme le débit de l'air influencent également l'évaporation du solvant. Il est possible de fixer soit la température d'entrée soit la température de sortie. Si la température d'entrée est fixée, il n'y a pas de contrôle et la température de sortie est simplement mesurée à titre indicatif. En revanche, régler la température de sortie oblige l'appareil à affiner la température d'entrée, cela permet d'avoir un contrôle indirect sur les différentes températures. Cependant concernant l'efficacité de pulvérisation, la température de l'air à l'entrée ou à la sortie n'a que peu d'influence contrairement au débit de l'air envoyé à l'intérieur du lit de comprimé [15]. Associé au débit de pulvérisation, il définit la capacité de séchage des comprimés au cours du procédé de pelliculage [16]. L'efficacité du pelliculage diminue lorsque le débit de pulvérisation augmente, en revanche l'efficacité de pelliculage augmente lorsque le débit d'air de sortie augmente puisque ce débit possède une action directe sur la vitesse d'évaporation des gouttes à la surface du support.

La durée de pulvérisation a un effet sur l'uniformité du pelliculage. Lorsque la durée du pelliculage est allongée, la variation du gain de masse par comprimé diminue [18]. Cela s'explique par un nombre de passages plus important dans la zone de pulvérisation au cours du temps.

Développer une méthode d'enrobage robuste et reproductible nécessite une adaptation des différents paramètres en fonction du support à pulvériser et de la suspension de pelliculage à déposer à la surface. L'ensemble des différentes parties de l'appareil apportent des réponses qualitatives et quantitatives sur l'efficacité du pelliculage, la reproductibilité de la méthode ou encore l'uniformité de l'enrobage.

1.3.2 Paramètres du système de pulvérisation

Le système de pulvérisation regroupe les pistolets de pulvérisation, le bras sur lesquels sont fixés les pistolets et le système d'alimentation en suspension de pelliculage et en air comprimé.

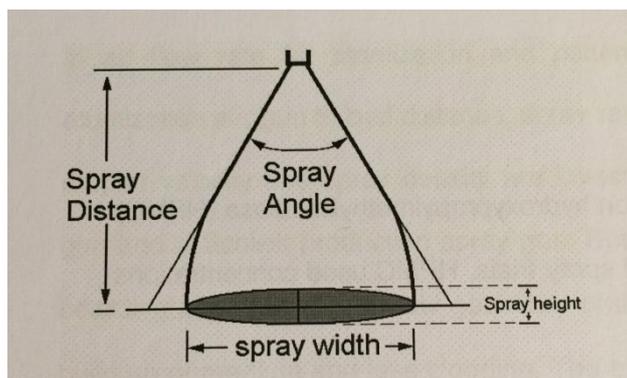


Figure 11 : Dimension géométrique d'un spray ellipsoïdal [19]

Dans ses travaux parus en 1990, Twitchell [20] a examiné et étudié un grand nombre de variables spécifiques au système de pulvérisation. Ses conclusions à ce sujet portent plus particulièrement sur le débit de pulvérisation, la distance entre le pistolet et la buse de pulvérisation et la pression d'air d'atomisation. Par exemple, le débit de pulvérisation (qui correspond à la quantité de solution ou suspension pulvériser en un temps défini) influence de façon inverse la taille moyenne des gouttelettes. Cependant ce paramètre est à mettre en corrélation avec la température et le volume de l'air d'entrée, qui, trop élevés, pourraient sécher les gouttelettes avant leur rencontre avec le support. L'optimisation de la zone de pulvérisation (figure 11) doit permettre aux gouttelettes d'effectuer une distance courte et au solvant de s'évaporer rapidement une fois déposé sur le comprimé nu [21]. Dans son étude comparative entre un procédé de pelliculage sur un lot de développement et un lot pilote, Just *et al.*, 2010 [22] ont étudié différents débits dans le but d'améliorer l'uniformité de pelliculage. Statistiquement, le débit de pulvérisation (facteur ayant le plus d'influence dans l'uniformité de pelliculage dans cette étude) est lié au remplissage et à la vitesse de rotation du tambour. Un débit élevé associé à une pression d'atomisation élevée sera plus efficace qu'un débit faible et une pression élevée. Cependant, le paramètre du débit n'est pas à prendre en compte en tant que paramètre unique. Malgré sa forte influence dans le procédé de pelliculage, il est souvent à associer avec d'autres paramètres de la machine et du tambour.

Parallèlement au débit, la taille de la buse utilisée doit également être adaptée au procédé de pelliculage. En fonction du pistolet de pulvérisation utilisé, plus le diamètre de la buse sera petit, plus la goutte serait petite en volume. En maintenant le débit de pulvérisation, il en résulte une augmentation de la vitesse de déplacement de la gouttelette. Diminuer le diamètre des buses, et donc augmenter la vitesse de sortie des gouttes, diminueraient le risque de collage au cours du procédé. Certaines études [19], [23], démontrent le peu de pertinence dans le choix d'un diamètre précis au regard de l'uniformité de pelliculage. Le

choix de la taille des buses aurait plutôt une importance dans le bon déroulement du procédé de pelliculage.

La pression d'air d'atomisation correspond à la pression envoyée à travers la buse du pistolet en même temps que la solution ou suspension de pulvérisation. Associé à un débit adapté, sa fonction principale est de diviser le liquide en fines gouttelettes pulvérisées sur les comprimés nus [15]. L'étude réalisée par Khan et al., 2005 [17] conclue en démontrant que l'air d'atomisation a un impact sur la taille moyenne et la distribution de tailles des gouttelettes. Une quinzaine d'années plus tôt, Twitchell [20] avait lui aussi exprimé ce résultat, complétant ces informations avec le fait qu'une pression élevée facilite le « voyage » des gouttelettes en augmentant leurs vitesses de déplacement au sein de la turbine tandis qu'une pression trop faible augmente les risques d'obstruction du pistolet et donc d'interruption du procédé. La vitesse de déplacement des gouttelettes et leurs tailles sont les paramètres de bases influencés par la pression d'atomisation et le débit de pulvérisation. En fonction de l'endroit de sortie de la goutte, sa taille sera plus ou moins importante et subira les variations de la pression. Il peut y avoir une différence de vitesse entre les gouttes du centre et celles des extrémités de 33 m.s^{-1} [19]. Les gouttes des extrémités du jet seront plus grandes en taille que celles au centre et seront plus facilement divisées par une augmentation de la pression de l'air d'atomisation. Ces variations modifient la forme du jet. En théorie, cette augmentation de pression entraîne une diminution de la largeur du spray et donc une diminution de la surface de pulvérisation. Cet ensemble participe à la qualité finale du film déposé. La rugosité du film diminue lorsque la pression augmente. Cela s'explique par le fait que des gouttelettes formées de petites tailles vont se déposer en film moins épais et plus homogène à la surface du support nu, facilitant l'évaporation du solvant [9].

Certains systèmes de pulvérisation utilisent une technologie appelée « anti-bearding cap ». Il est présent sur l'appareillage étudié dans la partie expérimentale et a été développé par la société Schlick®. Sa particularité se trouve au niveau des différentes arrivées d'air. La sortie d'air d'atomisation est associée à une sortie d'air appelée « air pattern ». Sa fonction est de suppléer l'air d'atomisation en formant un jet de forme elliptique, symétrique et permettant de pulvériser une plus grande surface [7].

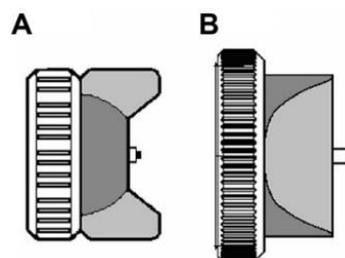


Figure 12 : Pistolet de pulvérisation équipé d'un "horn cap" (A) et d'un "anti bearding cap" (B) [19]

L'orientation particulière de cette dernière contribue à former un jet de pulvérisation précis et homogène (figure 12) afin d'obtenir un pelliculage le plus reproductible possible et diminuer les risques d'obstruction de la buse. Pour cela, l'optimisation du ratio de la pression de l'air d'atomisation et de l'air pattern est primordiale. Si ce ratio est trop bas (augmentation trop importante de l'air pattern), on observe un jet en forme d' « haltère ». La pulvérisation ne sera pas homogène, une plus grande quantité se situera à l'extrémité du jet. Une augmentation de l'air pattern va naturellement augmenter la largeur du jet et permettre de couvrir une surface de projection plus importante. En association avec le débit, la pression de l'air pattern modifie la densité du jet de pulvérisation. L'augmentation de cette pression provoque une diminution de la densité au centre du jet et une augmentation aux extrémités [23]. Un ratio air atomisation/air pattern élevé et l'équilibre parfait entre tous ces éléments sont nécessaires à l'obtention d'une uniformité optimale de pelliculage.

Au cours de ses différentes investigations, Twitchell [20] a également mis en évidence l'importance du design du pistolet utilisé et de la distance (ou « gap ») entre la buse du pistolet de pulvérisation et le lit de comprimés. Le gap nécessite souvent plusieurs essais préliminaires afin de le déterminer. Comme les facteurs précédents, le gap intervient dans les caractéristiques des gouttelettes et sur la forme du jet [19]. Associé à une augmentation de la viscosité de la solution ou suspension de pelliculage et du débit, une augmentation du gap élargit le jet de pulvérisation, la taille des gouttelettes et augmente la surface pulvérisée. De plus, la modification de ce paramètre entraîne un changement de densité au centre du jet. Il est aussi important de noter qu'un gap trop élevé augmente les risques de « spray-drying », c'est à dire de séchage des gouttes avant le contact avec les comprimés à pelliculer. Ce qui entraîne une non-homogénéité du pelliculage avec perte d'une importante quantité de solution/suspension de pelliculage, et génère une poussière sèche qui peut obstruer les filtres de l'appareil.

L'environnement à l'intérieur du tambour au cours du procédé de pelliculage doit être maîtrisé. Le nombre de pistolets utilisés et l'inclinaison de ceux-ci par rapport au lit de comprimés font partie de cet environnement. En effet, une bonne orientation des pistolets de pulvérisation permet d'éviter la perte de matière suite à une pulvérisation en dehors du lit de comprimés et sur la paroi du tambour. Lors de la rotation du tambour, le mouvement des comprimés s'effectue de manière à les faire passer tous sous les pistolets de pulvérisation. Le meilleur angle d'inclinaison doit être compris entre 0° et 90° entre l'axe formé par le lit de comprimé et celui du pistolet lorsque le tambour est en fonctionnement. Il faut rechercher cet angle, qui varie avec la vitesse de rotation du tambour. La meilleure pulvérisation est celle du tiers supérieur du lit de comprimés.

La surface de recouvrement des comprimés est plus importante s'il y a plusieurs pistolets. Cependant, il est nécessaire de faire correspondre la densité et la forme du spray avec le

nombre de pistolets utilisés. Les surfaces de travail de chaque pistolet ne doivent pas se superposer aux extrémités. Il en découlerait une quantité trop importante de solution/suspension de pelliculage à ces endroits, plusieurs désavantages sont à redouter :

- Humidité des comprimés trop importante
- Risque de collage des comprimés
- Homogénéité du film de pelliculage mauvaise
- Non reproductibilité de la méthode.

L'utilisation de plusieurs pistolets de pulvérisation, par rapport à un seul, permet de pulvériser une plus grande quantité de solution/suspension en moins de temps, de pelliculer des lots de comprimés plus importants, d'avoir une meilleure uniformité de pelliculage et moins de perte de matière.

Un gain de temps, de matériel et de matière peut être obtenu si l'ensemble des paramètres est optimisé avec un gain financier à l'arrivée.

1.3.3 Paramètres du tambour

Le tambour se situe à l'intérieur de la turbine de pelliculage. Au centre du tambour se trouve le système de pulvérisation (figure 13).

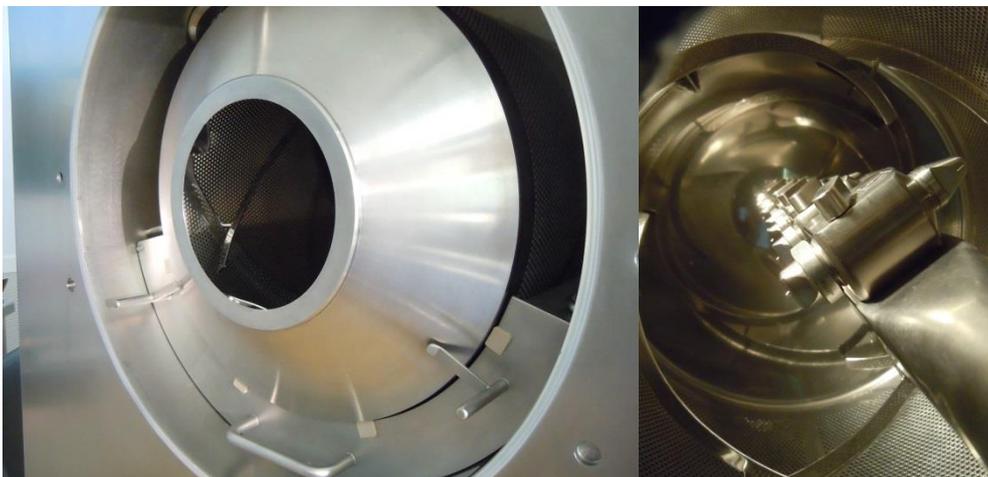


Figure 13 : Tambour et système de pulvérisation d'une BFC 5 Böhle.

Cette partie de l'appareillage nécessite différents paramètres qui ont une influence sur l'uniformité et l'efficacité du pelliculage :

- Vitesse de rotation du tambour
- Diamètre du tambour (volume du tambour)
- Taux de remplissage du tambour (taille des lots de comprimés)
- Déplacement des comprimés à l'intérieur du tambour

Plusieurs études ont analysé l'influence de la vitesse de rotation du tambour sur l'efficacité du pelliculage et l'uniformité du film de pelliculage. Il a été démontré que le paramètre seul « vitesse de rotation » n'a que peu d'influence sur l'efficacité de pelliculage [15], [24]. En pratique, l'augmentation de la vitesse du tambour accroît le nombre de passages dans la zone de pulvérisation mais ne permet pas d'amplifier la quantité de suspension déposée à la surface du comprimé. Le passage des comprimés dans la zone de pulvérisation est plus rapide, le temps d'exposition donc plus court [25]. Cependant, ce paramètre a une influence sur l'uniformité de pelliculage et sur la qualité du film déposé. Une augmentation de la vitesse de rotation du tambour augmente l'uniformité de pelliculage et la qualité du film déposé [21], [24], [26], [27]. Il en résulte donc qu'une augmentation du passage des comprimés dans la zone de pulvérisation diminue les variations de masses des comprimés au sein d'un même lot. Le lot obtenu a une masse de suspension déposée à la surface plus homogène, l'exposition des comprimés a été plus importante.

Lors du procédé de pelliculage et pour éviter le collage des comprimés entre eux, il est important de fixer la zone de pulvérisation au plus haut sur le lit de comprimés (figure 14) [25]. A cet endroit, les comprimés sont les plus éloignés les uns des autres et ont une plus grande surface exposée aux pistolets de pulvérisation.



Figure 14 : Zone de pulvérisation idéale.

Différents éléments sont directement liés à la variation de cette vitesse de rotation, comme la vitesse de déplacement des comprimés à l'intérieur du tambour [25]. Une augmentation de la vitesse de rotation du tambour amène une augmentation de la vitesse de déplacement des comprimés à l'intérieur du tambour. Il est important connaître avec précision la vitesse

maximale à ne pas dépasser. Si la vitesse de rotation est trop importante, le risque d'usure des comprimés et d'endommagement des bords des comprimés augmente [26].

La vitesse des comprimés à l'intérieur du tambour va être influencée par différents paramètres. La taille du tambour (volume et diamètre du tambour) est souvent fixée par la turbine utilisée. Une augmentation du diamètre du tambour et de sa vitesse de rotation amène à une augmentation de la vitesse des comprimés, car la friction entre le lit de comprimés et le tambour est plus importante pour un poids de comprimés plus important. Le taux de remplissage du tambour influence la largeur du spray de pulvérisation [24]. L'augmentation du taux de remplissage pour un volume fixe va diminuer la distance entre le lit de comprimés et les pistolets de pulvérisation tout comme la largeur de la zone de pulvérisation avec un risque à terme d'une baisse de l'efficacité de pelliculage.

Dans le but de maintenir des paramètres optimisés adaptés à toutes les tailles de lot, il est important de fixer certains facteurs géométriques ou dynamiques [16]. Le ratio entre le remplissage du tambour (volume de comprimés) et le volume du tambour doit être constant et correspondre au meilleur rapport entre ces deux éléments sur le plan de l'efficacité du pelliculage et l'uniformité du pelliculage. Un facteur géométrique permet de connaître le remplissage à effectuer en fonction du tambour utilisé. Il est également nécessaire dans les essais de transposition industrielle. Ce ratio est constant, et permet plus facilement de définir une taille de lot pour des essais à plus grande échelle, avec des volumes de tambour plus grands. Une autre constante importante pour la transposition industrielle est la constante dynamique. Elle est définie par le rapport entre la force gravitationnelle et la force d'inertie à l'intérieur du tambour et permet de prévoir la vitesse de rotation.

L'angle de repos est défini comme l'angle formé par l'horizontale et l'inclinaison du lit de comprimé après une minute de rotation (figure 15).

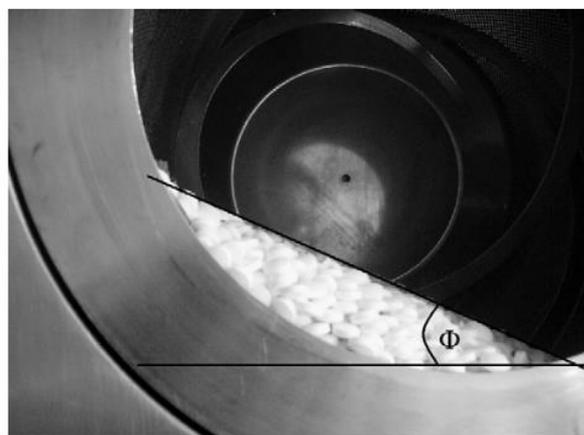
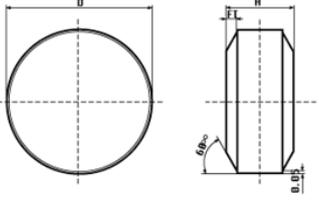
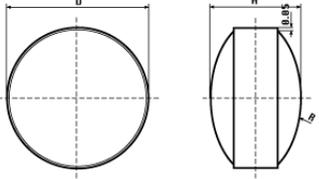
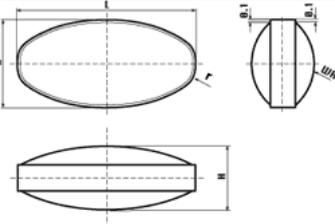
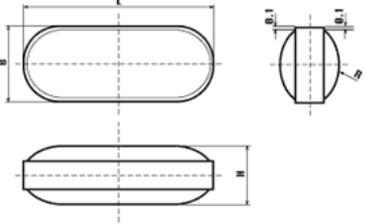


Figure 15 : Détermination de l'angle de repos [25]

Cet angle est utilisé pour définir la fluidité des comprimés au sein du tambour et leur capacité à se déplacer à l'intérieur de celui-ci. Les études effectuées indiquent que plus l'angle de repos est élevé, plus la vitesse des comprimés à l'intérieur du tambour est importante. Il en résulte qu'un angle de repos élevé permet une influence plus importante de la vitesse du tambour sur celle des comprimés à l'intérieur de celui-ci. Dans cette étude, différentes formes de comprimés ont été testées (oblong et biconvexe), l'angle de repos le plus important a été défini pour les comprimés oblongs et ce résultat est confirmé par la vitesse moyenne supérieure des comprimés oblongs par rapport aux biconvexes.

La fluidité de déplacement des comprimés à l'intérieur du tambour au cours du procédé de pelliculage est fortement influencée par la forme des comprimés. Ce facteur impacte l'uniformité du pelliculage. On distingue plusieurs formes de comprimé (tableau 3).

Tableau 3 : Différentes formes de comprimé utilisé dans l'industrie pharmaceutique [28]

Nom	Apparence
Comprimé rond	
Comprimé biconvexe rond	
Comprimé biconvexe ovale	
Comprimé biconvexe oblong	

La forme et la taille des comprimés sont des facteurs importants dans la qualité du pelliculage et plus particulièrement l'uniformité du pelliculage. Cet aspect physique,

indépendant de la composition du comprimé, a fait l'objet de plusieurs études concernant leurs influences dans le procédé de pelliculage.

Les déplacements des comprimés dans le tambour sont dépendants de leur géométrie. A ce titre, ce sont les comprimés sphériques qui possèdent le moins de différences au niveau de ses surfaces. Toutes les parties des comprimés sont exposées de manières équitables face au système de pulvérisation. Plus un comprimé aura une forme sphérique, meilleure sera son uniformité de pelliculage [21]. Cette conclusion est confirmée par l'étude de Wilson *et al.*, 1997 [27]. Elle a été menée sur différentes formes de comprimés (biconvexe rond, ovale et oblong) et de taille différentes (biconvexe ovale petit et grand). Dans tous les lots étudiés, l'épaisseur du film était plus importante sur les faces du comprimé que sur les autres parties. Il est intéressant d'observer que le comprimé ayant la plus grand taille a l'uniformité de pelliculage la moins bonne. Sa mobilité étant réduite à l'intérieur du tambour du fait de sa géométrie. A l'opposé, le comprimé de forme sphérique possède un déplacement très aléatoire et une bonne fluidité dans le tambour de pelliculage, il en découle une meilleure uniformité de pelliculage. De plus, l'augmentation de la vitesse de rotation augmente l'uniformité du pelliculage dans tous les essais étudiés.

1.4 Conclusion

D'une manière générale, chacun des paramètres présents dans un procédé de pelliculage a une influence sur le résultat final. De façon individuelle ou associés entre eux, ces facteurs nécessitent d'être connus et maîtrisés avec précision afin que l'étape de pelliculage se déroule dans de bonnes conditions. Cette étape finale dans la fabrication du comprimé, dans le but d'obtenir un lot conforme aux exigences du cahier des charges, est primordiale et impose que ces variables soient définies et fixées en fonction de l'appareillage utilisé, de la suspension de pelliculage employée et des supports nus à pelliculer.

La littérature confirme la nécessité d'une étude préalable pour définir l'influence et le sens de variation des paramètres d'un procédé de pelliculage. La suite de ce travail explore les différentes possibilités de pelliculage avec plusieurs plans d'expérience faisant apparaître la portée de chacun des facteurs mis à l'étude.



2 ETUDE DE CRIBLAGES D'UN PROCEDE D'ENROBAGE EN TURBINE

Les expérimentations présentées dans cette partie ont pour objectif d'améliorer la prise de comprimé au quotidien des patients. L'originalité de cette formulation se trouve dans l'utilisation de deux principes actifs différents, ayant pour l'un une libération rapide et pour l'autre une libération prolongée.

La mise au point de ce type de comprimé contenant deux principes actifs différents n'ayant aucune interaction physique l'un avec l'autre (le premier se trouve dans le comprimé nu et le second dans le film de pelliculage) offre différents avantages :

- Diminution du nombre de comprimés par prise (combinaison de deux principes actifs) ;
- Diminution du nombre de prise par jour (efficacité thérapeutique sur une plus longue durée) ;
- Meilleure observance du patient (confort) ;

Cette problématique s'inscrit dans l'objectif des exigences rigoureuses de l'industrie pharmaceutique à savoir, l'amélioration continue des procédés de pelliculage et garantir leur conformité pharmaceutique et réglementaire [2].

2.1 Méthodes

2.1.1 Procédé de pelliculage

2.1.1.1 Préparation des suspensions aqueuses de pelliculage

La mise en suspension du PREMIX® (composé à 75% d'hydroxypropylméthylcellulose) est réalisée à l'aide d'une pâle défloculeuse. La durée du mélange est de 45 minutes à 1000 rpm. La suspension est fabriquée la veille ou au moins 3 heures avant l'opération de pelliculage. Cette attente « repose » la suspension, élimine l'air incorporé pendant la dispersion du PREMIX® et diminue sa viscosité.

Le principe actif pulvérisé est solubilisé en solution aqueuse. On mélange la solution pendant 30 minutes à une vitesse de 480 rpm.

Avant d'effectuer l'opération de pelliculage, la suspension de pelliculage et la solution de principe actif pulvérisé sont réunis et homogénéisés pendant 20 minutes à 260 tours/minutes à l'aide du mobile d'agitation centripète.

La viscosité de la suspension est mesurée à l'aide d'un viscosimètre (Viscotester, Thermohaake®) avant le procédé de pelliculage. Si la viscosité est un paramètre étudié, la mesure de celle-ci se fera à titre informatif ou une valeur spécifique sera recherchée.

2.1.1.2 Opération de pelliculage

L'automatisation de toutes les étapes du procédé d'enrobage est un avantage de la turbine de pelliculage BFC 5. La modification des paramètres peut se faire à tout moment au niveau du panneau de contrôle manuel.

Les étapes d'un procédé d'enrobage sont :

- Chargement des comprimés nus
- Fermeture de la porte
- Etape de chauffage : montée en température du lit de comprimés grâce à la température d'air d'entrée. Température souhaité : 42°C.
- Etape de pulvérisation : réglages et modifications des différents paramètres
 - Diamètre des buses des pistolets
 - Distance buse – lit de comprimés
 - Angle de pulvérisation
 - Vitesse de rotation du tambour
 - Débit de pulvérisation
 - Pression de l'air pattern (PA)
 - Pression de pulvérisation (AA)
 - Quantité pulvérisée et durée de pulvérisation
 - Température d'air d'entrée (affiner la température d'air de sortie)
 - Volume d'air d'entrée
- Etape de séchage
- Refroidissement des comprimés
- Déchargement

L'étape de lissage des comprimés, pourtant courante, n'a pas été réalisée dans le protocole de nos essais pour obtenir un de gains de temps. Elle se situe entre l'étape de pulvérisation et l'étape de séchage, regroupe l'ajout du colorant et/ou de l'opacifiant et se termine par le lustrage des comprimés. Les comprimés obtenus sont lisses et brillants.

Durant tout le procédé de pelliculage les paramètres sont surveillés afin de suivre le plus précisément possible leur impact sur le dosage et la quantité déposée.

2.1.2 Contrôles des comprimés

2.1.2.1 Rendement massique

Le rendement massique est calculé à partir de la quantité de matière sèche déposée théorique et celle réellement déposée.

$$RM = \frac{(\text{masse lot final} - \text{masse lot initial})}{\text{quantité de matière sèche théorique}} \times 100$$



Lorsque des prélèvements sont effectués à 50% de la valeur théorique de la masse de suspension pulvérisée, ils sont intégrés au calcul de la masse finale.

Le rendement massique permet de connaître les pertes en matière lors de l'étape de pelliculage. Le tambour, les pistolets de pulvérisation ainsi que les différents éléments composants les parties de chauffages et de refroidissement de l'appareil représentent des possibilités de perte de matière lors du procédé de pelliculage.

Ce paramètre est exprimé en pourcentage. L'objectif est un rendement massique de 100% ce qui correspond à une pulvérisation totale de la quantité de matière sèche contenue dans la suspension de pulvérisation.

2.1.2.2 Test de perte à la dessiccation

Deux méthodes sont utilisées :

- La mise en étuve : échantillon de 20 comprimés mis à l'étuve pendant 24 heures à 60°C.
- La méthode par infrarouge : échantillon de 15 comprimés à 90°C pendant 10 minutes.

$$\text{Perte en eau} = \text{masse initiale} - \text{masse finale}$$

La mesure de perte à la dessiccation permet d'attester que l'étape de séchage et la température choisie pour le procédé de pelliculage correspondent à la nature des comprimés. Elles permettent l'obtention d'un produit final suffisamment sec pour une utilisation et une stabilité dans le temps.

2.1.2.3 Echantillonnage

Pour les essais préliminaires, un prélèvement d'une cinquantaine de comprimés est effectué à 50% et à 100% de la valeur théorique de la masse de suspension pulvérisée. Concernant les essais de criblage, un prélèvement d'une cinquantaine de comprimés est effectué à 100% de la valeur théorique de la masse de suspension pulvérisée. Ces prélèvements sont utilisés pour l'uniformité de masse (non destructif), pour les tests de perte en eau (destructif), ainsi que pour le dosage du principe actif pulvérisé (destructif).

2.1.2.4 Masse moyenne des comprimés

Une mesure de la masse moyenne des comprimés est réalisée sur chaque lot avant le procédé de pelliculage. Pour les essais préliminaires, des tests d'uniformité de masse sont effectués sur des prélèvements à 50% et à 100% de la valeur théorique de la masse de

suspension pulvérisée. Pour les essais de criblage, des tests sont effectués uniquement à 100% de la valeur théorique de la masse de suspension pulvérisée. Chaque mesure de la masse moyenne est réalisée sur vingt comprimés. On détermine la masse moyenne ainsi que le coefficient de variation (CV) pour chaque test.

Ce contrôle de la masse moyenne des comprimés en début et fin de procédé de pelliculage permet d'apprécier l'efficacité d'encapsulation et le brassage complet du lit de comprimé. Un coefficient de variation avec une valeur trop importante (supérieur à 3%) indique une mauvaise homogénéité dans la pulvérisation de la suspension de pelliculage. L'objectif est d'obtenir des coefficients de variation inférieurs à 1,5% ce qui correspond à une homogénéité satisfaisante pour les essais.

2.1.2.5 Uniformité de teneur

Les uniformités de teneur se font sur 10 comprimés par lot analysé. La technique analytique quantitative utilisée est la chromatographie liquide haute performance (HPLC). La méthode utilisée a été développée et validée au préalable en développement analytique.

La chaîne HPLC est couplée à un logiciel permettant l'enregistrement et le retraitement des données.

- Préparation des témoins

Trois témoins sont préparés indépendamment à partir du lot de matière première utilisé pour l'opération de pelliculage. Les balances sont couplées au logiciel LABPES® 01 version 7.0.

- Essais préliminaires et étude de criblage 1 :

La concentration théorique recherchée en principe actif pulvérisé est égale à 0,05 mg/mL, soit celle attendue dans les solutions essais (annexe 1).

Dans une fiole jaugée de 100,0 mL, 50 mg de principe actif pulvérisé sont dissous dans 30,0 mL d'acétonitrile pendant 30 minutes sous agitation magnétique. La phase aqueuse est ajoutée jusqu'à un centimètre du trait de jauge et laissée sous agitation magnétique pendant encore 30 minutes. Enfin l'ensemble est complété au trait de jauge avec la phase aqueuse et agité quelques minutes.

On prélève 5,0 mL de la solution concentrée à l'aide d'une pipette jaugée que l'on dilue dans une fiole jaugée de 50,0 mL avec de la phase mobile (30% acétonitrile, 70% phase aqueuse).

- Etude de criblage 2

La concentration recherchée est de 0,10 mg/mL, 50,0 mg de principe actif pulvérisé sont dissous dans une fiole jaugée de 500,0 mL avec 150,0 mL d'acétonitrile sous agitation

magnétique pendant 30 minutes. La phase aqueuse est ajoutée jusqu'à un centimètre du trait de jauge et agitée pendant 30 minutes. Enfin on complète au trait de jauge avec la phase aqueuse et on agite quelques minutes.

- Préparation des échantillons

Un comprimé est dissout dans une fiole jaugée de 100,0 mL avec 30,0 mL d'acétonitrile et agité pendant 30 minutes. On complète à un centimètre du trait de jauge avec de la phase aqueuse et on agite 30 minutes. Enfin le trait de jauge est ajusté avec de la phase aqueuse. L'ensemble est centrifugé à 5000 tours/minute pendant 10 minutes afin de concentrer le culot au fond du tube et le surnageant est prélevé pour analyse.

Le contact entre la phase aqueuse et l'acétonitrile donne une réaction endothermique et diminue la température à l'intérieur de la fiole ce qui change le volume de la solution. Le fait de compléter à un centimètre du trait de jauge permet à la solution de revenir à température ambiante et donc d'avoir le bon volume et de pouvoir ajuster correctement au niveau du trait de jauge.

- Conditions chromatographiques du dosage

- Phase aqueuse : eau purifiée ajustée à pH 2,0 au moyen d'acide perchlorique à 70 % m/m dilué au demi.
- Phase mobile : 70 volumes de phase aqueuse et 30 volumes d'acétonitrile (gradient grade for liquid chromatography, Merck® Germany). Les échantillons sont analysés à température ambiante.
- Température de la colonne : 50°C
- Débit de la pompe : 1,0 mL/min
- Durée de l'analyse : 4 minutes
- Détection : spectroscopie UV à 215 nm avec détecteur UV
- Volume injecté : 10,0 µL

L'annexe 1 montre respectivement les chromatogrammes du pic témoin de principe actif pulvérisé avec un temps de rétention de 2,76 minutes, les pics de principe actif pulvérisé (temps de rétention : 2,76 minutes), le principe actif du comprimé nu placebo (temps de rétention : entre 1,5 et 2,0 minutes), les pics de principe actif pulvérisé (temps de rétention : 3,75 minutes car on a un débit de 1,3 mL/min) et le principe actif du comprimé commercial (temps de rétention : entre 2,5 et 3,0 minutes).

La Pharmacopée Européenne impose un objectif de 100% avec un écart type de 5% soit une teneur en principe actif pulvérisé comprise entre 95% et 105% de la teneur théorique. L'objectif principal attendu ici par l'industriel est une teneur en principe actif pulvérisé à 100% avec un écart accepté de 3% soit une teneur en principe actif pulvérisé entre 97% et 103% de la teneur théorique attendu. Le coefficient de variation de la teneur en principe actif ne doit pas être supérieur à 3% pour une exploitation industriellement.

2.1.2.6 Analyse statistique

Un plan d'expérience consiste en la mise en œuvre organisée d'un ensemble d'expériences de manière à révéler les influences de différents facteurs. L'utilisation des plans d'expériences lors du criblage de ces paramètres de procédé organise au mieux et de manière opérationnelle les essais.

Le logiciel NemrodW® est utilisé pour élaborer les plans d'expériences. Il réduit le nombre d'expérience à réaliser au minimum pour une quantité de facteur à étudier donnée. Le type de plan d'expérience utilisé est celui de Plackett-Burman (ou Hadamard). Ce choix est dicté par le besoin de réaliser un criblage de plusieurs facteurs avec uniquement deux niveaux pour chacun des facteurs.

Il a été réalisé deux criblages différents avec à chaque fois des paramètres fixes et variables. Le choix de ces paramètres et de leur valeur est établi en suivant les informations obtenues dans la littérature, par les essais préliminaires réalisés et de l'expérience interne du service de galénique.

- **Etude de criblage 1**

Le modèle choisi est un modèle mathématique de type polynomial degré 1 qui répond à l'équation :

$$Y = \text{fonction (facteurs } X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6)$$
$$Y = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + b_4 * X_4 + b_5 * X_5 + b_6 * X_6$$

Facteur X1 : Débit de pulvérisation

Facteur X2 : Durée de pelliculage

Facteur X3 : Pression d'atomisation (AA)

Facteur X4 : Pression de l'air pattern (PA)

Facteur X5 : Vitesse de rotation du tambour

Facteur X6 : Distance buse – lit de comprimés (gap)



La détermination des coefficients b_1 , b_2 , b_3 , b_4 , b_5 , b_6 figure l'impact et le sens de chaque paramètre sur la réponse. Le domaine expérimental, la matrice d'expériences et le plan d'expériences comportant 12 essais se trouvent dans l'annexe 2.

Les paramètres fixes sont les suivants :

Tableau 4: Paramètres fixes de l'étude de criblage 1.

Durée du séchage	15 minutes
Volume d'air d'entrée	220 m ³ /heure
Température d'air de sortie	45 °C

Deux réponses différentes sont mesurées lors de cette expérimentation :

Y1 : teneur moyenne 100%

Y2 : CV teneur moyenne 100%

Le domaine expérimental, le plan d'expériences et la matrice d'expériences sont indiqués dans l'annexe 2.

- **Etude de criblage 2**

Le modèle choisi est un modèle mathématique de type polynomial degrés 1 qui répond à l'équation :

$$Y = \text{fonction}(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5)$$
$$Y = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + b_4 * X_4 + b_5 * X_5$$

Facteur X1 : Viscosité

Facteur X2 : Débit de pulvérisation

Facteur X3 : Volume d'air d'entrée

Facteur X4 : Température de l'air de sortie

Facteur X5 : Taille de la buse

Le domaine expérimental, la matrice d'expériences et le plan d'expériences comportant 10 essais se trouvent dans l'annexe 3. L'essai 8 est réalisé 3 fois afin de mesurer l'erreur expérimentale.



Les paramètres fixes sont les suivants :

Tableau 5 : Paramètres fixes de l'étude de criblage 2.

Durée du séchage	15 minutes
Vitesse du tambour	15 rpm
Pression atomisation (AA)	1.0 bar
Pression air pattern (PA)	1.0 bar
Durée pelliculage	65 minutes

Deux réponses différentes sont mesurées lors de cette expérimentation :

Y1 : teneur moyenne 100%

Y2 : CV teneur moyenne 100%.

Le domaine expérimental, le plan d'expériences et la matrice d'expériences sont indiqués dans l'annexe 3.

2.2 Matériels

2.2.1 Matières premières

Les différents principes actifs nécessaires à la réalisation du procédé de pelliculage sont fabriqués par les Laboratoires ORIL. Le mélange de la suspension aqueuse de pelliculage est fabriqué par la société SEPPIC.

2.2.1.1 Principes actifs

- **Principe actif du noyau (PAPLA ou PACOM)**

Un comprimé nu contenant un principe actif placebo (appelé PAPLA) sert de support (tableau 6).



Tableau 6 : Caractéristiques des comprimés nus placebo avant le procédé de pelliculage.

Masse théorique	200,00 mg
Diamètre moyen (10 comprimés)	8,00 mm
Epaisseur moyenne (10 comprimés)	3,76 mm
Résistance à la rupture moyenne (10 comprimés)	7 daN
Teneur en eau moyenne (20 comprimés)	2,5 %

Le principe actif du comprimé (PACOM) de l'association étudiée étant cancérigène mutagène et reprotoxique (CMR), les essais sont effectués avec un autre principe actif témoin (PAPLA) qui ne présente aucune contre-indication de manipulation. Cependant des essais comparatifs sont effectués ponctuellement en utilisant des comprimés contenant le principe actif réel ayant été pelliculés en amont pour supprimer les risques d'exposition. Le but étant de valider le comportement identique et homogène des deux principes actifs durant l'opération de pelliculage. La formulation des 2 noyaux est sensiblement identique.

Le principe actif du comprimé placebo se trouve dans une formulation matricielle LP à base d'hypromellose (hydrophile). Sous forme de poudre, il est stable à température ambiante et à l'humidité. En solution, il est stable en milieu neutre, acide et alcalin. De plus, il est insensible à la lumière. La stabilité est la même que pour le principe actif du comprimé commercial.

- **Principe actif pulvérisé (PAPULV)**

Il se présente sous forme d'une poudre blanche. C'est un sel fortement hygroscopique qui est conservé à l'abri de l'humidité dans un récipient étanche avec absorbeur d'humidité. Il est soluble et stable en solution aqueuse, non sensible à la lumière.

Son caractère fortement hygroscopique nécessite une mesure de la teneur en eau de la poudre régulière (1 fois par mois) tout au long des essais.



Les différents résultats présentés ci-après prennent en compte l'utilisation du principe actif du comprimé placebo contenu dans le noyau et du principe actif du comprimé commercial de la solution à pulvériser.

2.2.1.2 Suspension aqueuse de pelliculage

La formule actuelle de la suspension aqueuse de pelliculage est composée d'eau purifiée et d'un PREMIX® d'enrobage de la société SEPPIC. Le PREMIX® est formulé sous forme de granulé, permettant une meilleure dispersion, réduisant la formation de mousse, offrant une meilleure porosité ainsi qu'une forte mouillabilité. Il est composé d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (agent filmogène), de dioxyde de titane (TiO₂) (opacifiant blanc), de glycérol (plastifiant), de poly-éthylène-glycol (PEG) 6000 (agent de lissage-brillance) et de stéarate de magnésium (agent anti-adhérent). La suspension est concentrée à 11.2% de matière sèche. Lors des essais de criblage, la viscosité de la suspension sera mesurée avant le début du procédé de pelliculage. Cette mesure permettra une étude du paramètre de viscosité et son influence sur la méthode et sur les résultats du pelliculage.

2.2.2 Equipements

2.2.2.1 Turbine de pelliculage Böhle Film Coater BFC 5 Ex WIP

La turbine est fabriquée par la société L.B.Böhle implanté en Allemagne. Elle est relié à un ensemble Mettler-Toledo® : balance KA 32S et d'un terminal de pesées IND 690 XX panel.



Figure 16: Turbine de pelliculage L.B Böhle BFC 5



L'étude se fait sur le modèle de laboratoire (figure16) permettant de pelliculer des lots de 1,5 kg à 8,0 kg suivant le tambour utilisé. Dans notre cas, le petit tambour (figure 17) est utilisé (5,0 kg), la taille du lot de comprimés est de 4,0 kg. Le tambour a un diamètre de 316 mm et une longueur de 456 mm. Il est perforé à 30% de sa surface totale, ce qui permet une circulation efficace de l'air. Le diamètre des orifices de perforation est de 3,0 mm.

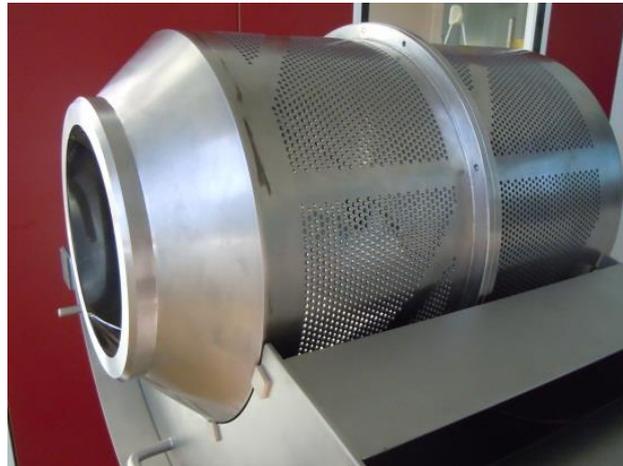


Figure 17: Photo du tambour de la BFC 5 Böhle.

La particularité de cette turbine repose sur la disposition des pâles du tambour du type « double helix – spirale », le mouvement imposé permet un brassage doux et extrêmement efficace de l'ensemble du lit de comprimés dont l'épaisseur est réduite. De plus, ce mouvement particulier ne possède pas de zone morte au niveau du lit de comprimés ce qui donne un mélange homogène (figure 18).



Figure 18: Intérieur du tambour et photo prise avant mélange de comprimés colorés blanc et rouge puis après 1 minute de mélange à 35 rpm.

Le trajet de l'air à l'intérieur du tambour reste au niveau du lit de comprimés et donc diminue considérablement les pertes d'énergie au cours de procédé de pelliculage. Le contrôle de la température du lit de comprimés tout comme la zone de pulvérisation est plus efficace et



mieux maîtrisée par l'opérateur. La figure 19 indique l'arrivée et la sortie de l'air au niveau du tambour ainsi que son cheminement dans le lit de comprimés.

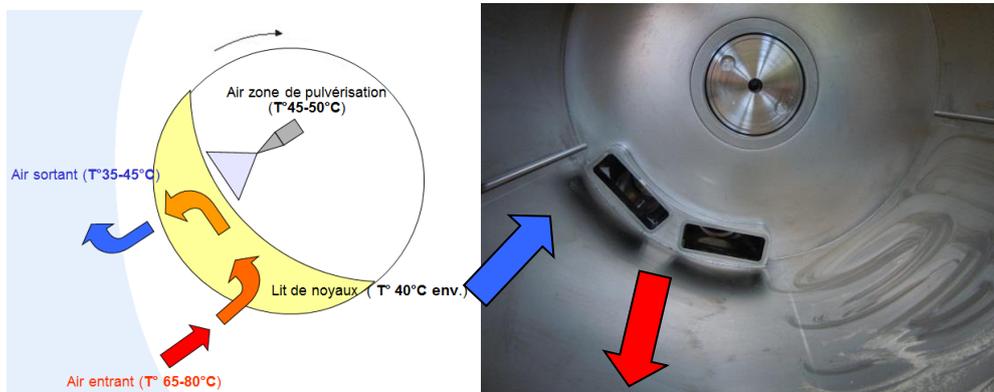


Figure 19: Trajet d'air à l'intérieur du lit de comprimés.

2.2.2.2 Pistolets de pulvérisation

Les pistolets utilisés sont des L.B Böhle® modèle 970/Form 7-1 S89 ABC, bi-fluides (figure 20) fabriqués par Schlick® (Allemagne) pour L.B Böhle®.

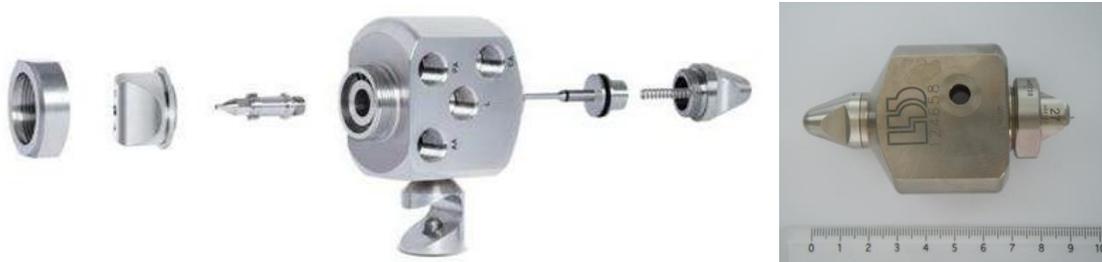


Figure 20: Pistolets de pulvérisation Schlick 970 en schéma éclaté et photo réelle.

Ils sont équipés du système ABC (Anti-Bearding-Cap) au niveau des sorties de l'air pattern, qui assure une meilleure fiabilité à l'usage (figure 21) :

- Pas de dépôt sur le bec du pistolet et donc pas d'influence sur le spray au niveau de l'orifice
- Pas de colmatage lors de l'insertion de liquide
- Pas d'interruption du processus pour un nettoyage du pistolet.

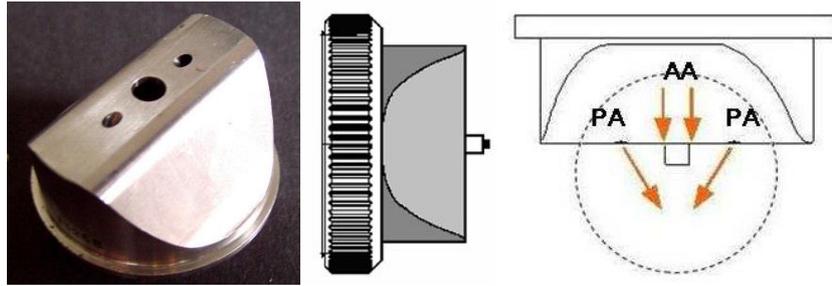


Figure 21: Photo, dessin et schéma de l'embout du pistolet de pulvérisation.

La distance buse-lit de comprimés (ou gap) est l'un des paramètres étudié afin de déterminer son impact. Le réglage se fait au niveau de la porte qui coulisse grâce à un système métrique gravé. Il est donc reproductible et le risque d'erreur dû à l'opérateur est faible. Il peut être compris entre 5,0 et 10,0 cm. Dans cette étude et avec le chargement effectué, le gap peut être compris entre 6,0 et 10,0 cm

L'angle de pulvérisation est étudié. Comme expliqué précédemment, il peut osciller entre 0 et 90 degrés par rapport à la l'horizontale (figure 22). Le meilleur angle étant celui qui correspond à la pulvérisation vers le tiers supérieur du lit de comprimés.

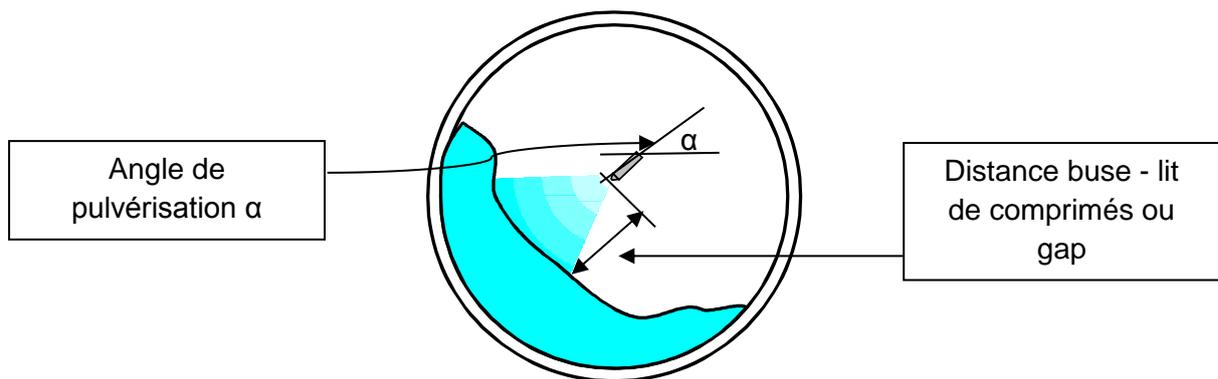


Figure 22: Schéma figurant l'angle de pulvérisation et le « gap » par rapport à l'horizontale.

Plusieurs tailles de buses sont disponibles, le diamètre de la buse est un paramètre important puisqu'il va déterminer la taille des gouttelettes pulvérisées sur le noyau. Il existe des diamètres de 0,5 mm, 0,8 mm, 1,0 mm et 1,2 mm. Seuls les trois plus grands diamètres sont utilisés et étudiés.

Pour cette étude, les 4 pistolets sont utilisés (figure 23). L'utilisation de la totalité du tambour nécessite en effet de couvrir l'ensemble du lit de comprimés et de ne pas avoir de zone morte.





Figure 23: Bras de pulvérisation équipé des quatre pistolets Schlick® 970.

2.2.2.3 Chaîne HP Agilent ©1100 Serie HPLC

Les analyses se font à l'aide d'une chaîne HPLC HP Agilent® 1100 Série HPLC. L'ensemble de la chaîne est composé de 4 blocs (figure 24). La colonne a été schématisée à son emplacement. Le système est isocratique c'est-à-dire que la phase mobile n'est pas modifiée au cours du temps.

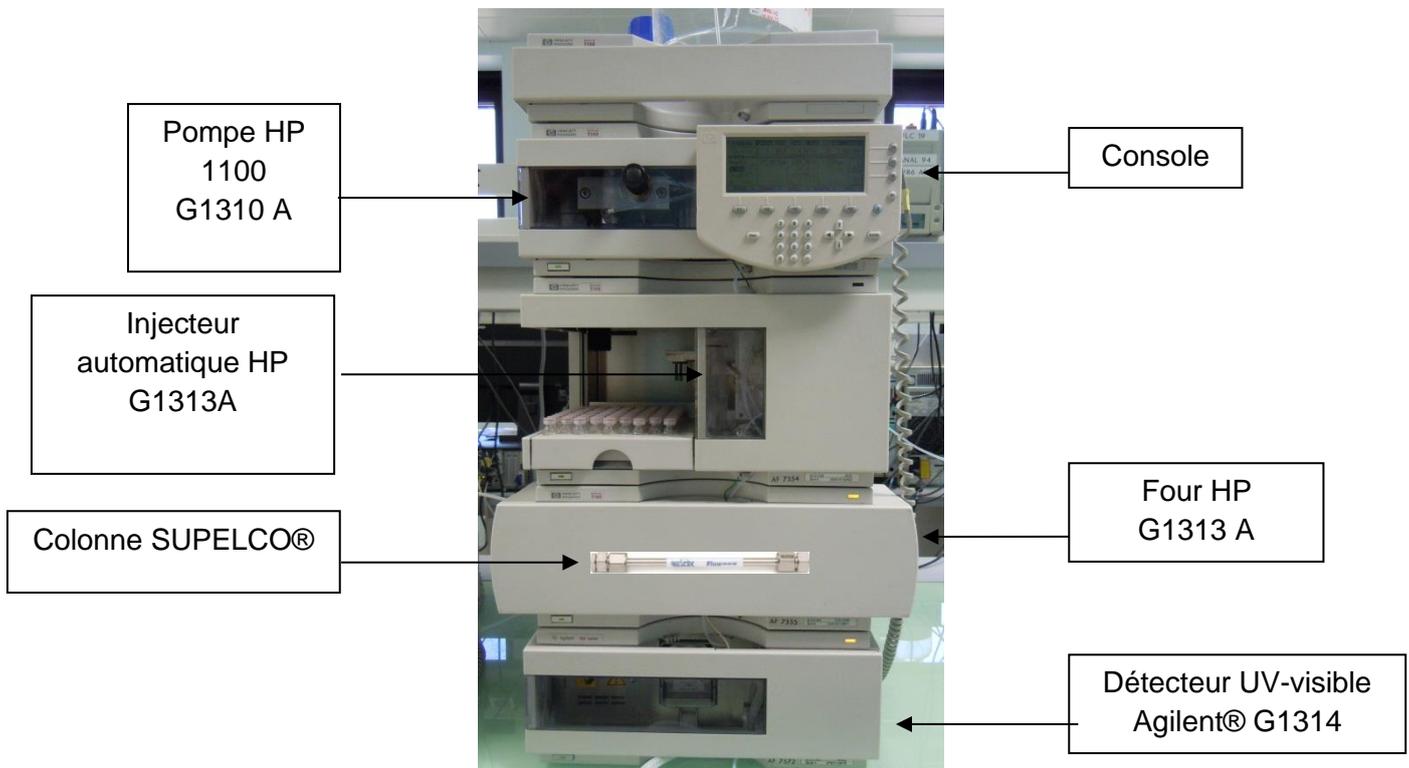


Figure 24: Photo de la chaîne HP Agilent® 1100.



2.2.2.4 Colonne HPLC SUPELCO® Analytical

La colonne utilisée pour tous les essais d'uniformité de teneurs possède les caractéristiques suivantes :

- Longueur : 150 mm
- Diamètre : 4,60 mm
- Support : Discovery RP-Amide C16
- Greffon : C16
- Granulométrie : 5,0 µm
- Temps du volume mort : 1,74 min

2.2.2.5 Matériels divers

- Développement galénique

Tableau 7 : Matériels utilisés en développement galénique.

Balances	MS 304 S (UDM) A 6204 (UDM) SR 64001 MS 6002 S	Mettler Toledo®
Mélangeurs	33/3300 Turbotest V 2004 + pâles défloculeuse et centripète	Rayneri VMI®
Viscosimètre	Viscotester 6L + Mobile L1 avec armature	ThermoHaake®
Dessiccateur infrarouge	HG 53	Mettler Toledo®
Étuve ventilée		S.P.A.M.E®



- Développement analytique

Tableau 8 : Matériels utilisés en développement analytique.

Balances	AX 205 XP 26	Mettler Toledo®
Centrifugeuses	4K15	Bioblock Scientific®
pH-mètres	SevenMulti	Mettler Toledo®
Purificateur d'eau	MilliQ Intégral 5+ Qpod	Millipore®

2.3 Résultats et discussion

Avant de commencer les expériences de criblage, certains essais sont nécessaires afin de définir et d'affiner les paramètres qui seront fixes tout au long des différentes expérimentations.

2.3.1 Essais préliminaires

2.3.1.1 Efficacité des pistolets

L'efficacité des pistolets de pulvérisation est un élément important dans le procédé de pelliculage. En effet, il est possible de mettre de un à quatre pistolets sur le bras de pulvérisation. Aucun test n'ayant été fait en amont, il est nécessaire de vérifier et de justifier le nombre de pistolets.

Trois expérimentations sont réalisées avec un, deux et quatre pistolets. Pour chaque expérience, un prélèvement à 50% de la valeur théorique de la masse de suspension pulvérisée est effectué. Chacun de ces prélèvements sont pesés et analysés avec la méthode HPLC afin d'en déterminer la teneur en principe actif pulvérisé.



Tableau 9 : Tableau récapitulatif des essais sur le nombre de pistolets.

Nombre de pistolet	Rendement massique	Pourcentage de suspension pulvérisée	Pelliculage Masse moyenne (mg)	CV Masse Moyenne (%)	Teneur en PAPULV(%)	CV Teneur en PAPULV (%)
1 pistolet	131,7%	50%	208,5	0,93	43,9	20,4
		100%	216,5	1,62	89,9	12,5
2 pistolets	115,0%	50%	207,9	1,37	46,9	15,5
		100%	214,0	0,86	91,2	22,1
4 pistolets	114,4%	50%	208,8	0,80	44,1	5,3
		100%	216,0	0,90	92,5	8,6

A 50% de la suspension pulvérisée, l'ensemble des comprimés possèdent une teneur en principe actif pulvérisé inférieure à 50%. A 100% de suspension pulvérisée, les essais avec 2 et 4 pistolets ont une teneur supérieure à 90%. Le coefficient de variation associé à la teneur en principe actif pulvérisé permet de conclure quant à la reproductibilité de la méthode. Les comprimés obtenus avec quatre pistolets ont une teneur en principe actif pulvérisé supérieure aux autres lots de comprimés (tableau 9) avec un coefficient de variation plus faible par rapport à ceux obtenus avec les mesures à 100%. Associée au rendement massique et à son faible coefficient de variation, l'essai réalisé avec les 4 pistolets donne les résultats les plus reproductibles.

Suite à ces résultats, le bras de pulvérisation est utilisé avec quatre pistolets de pulvérisation pour les essais à venir. Ce choix correspond à la configuration « standard » d'utilisation de la turbine BFC 5 pour la taille de tambour utilisé.

2.3.1.2 Rendement massique et perte à la dessiccation

Après avoir pesé les lots servant à justifier le nombre de pistolets après la pulvérisation, le rendement massique est supérieur à 100% (tableau 9), la masse unitaire théorique d'un comprimé pelliculé étant de 211,0 mg. Or la masse théorique totale de suspension aqueuse est pulvérisée ce qui indique que le comprimé est surchargé en principe actif pulvérisé ou surchargé en PREMIX®. Dans le premier cas, le danger serait un surdosage au niveau du comprimé et donc un risque pour le patient.

L'hypothèse d'une prise en eau lors du procédé de pelliculage est émise, le comprimé nu étant fabriqué avec de l'HPMC, cette piste paraît plausible malgré les conditions réunies pour permettre l'évaporation du solvant (ici l'eau). Pour s'en assurer, un test de perte en eau à l'étuve et au dessiccateur à infrarouge est effectué après pelliculage (tableau 10).

Tableau 10 : Essai de perte en eau sur des comprimés nus et sur des comprimés issus de l'essai utilisant 4 pistolets.

	Etuve 24h à 60°C		Infrarouge 10 min à 90°C	
Comprimés nus	Masse départ :	Masse finale :	Masse départ :	Masse finale :
	4,016 g	4,956 g	3,006 g	2,953 g
Essai avec 4 pistolets	Perte totale :	Perte par comprimé :	Perte totale :	Perte par comprimé :
	60 mg	3,0 mg	53 mg	3,5 mg
Essai avec 4 pistolets	Masse départ :	Masse finale :	Masse départ :	Masse finale :
	4,315 g	4,181 g	3,215 g	3,175g
Essai avec 4 pistolets	Perte totale :	Perte par comprimé :	Perte totale :	Perte par comprimé :
	134 mg	6,7 mg	40 mg	2,7 mg

L'observation d'une prise en eau lors du procédé de pelliculage est bien visible avec une perte en eau de 3,7 mg en moyenne par comprimé (6,7 – 3,0 mg) avec la mesure de la perte à la dessiccation en étuve. Afin de rendre la mesure du rendement massique exploitable, il faut déterminer les paramètres qui diminuent la prise en eau des comprimés lors du procédé de pelliculage.

Différents facteurs pourraient avoir une influence sur cette prise en eau. Ceux répertoriés dans le tableau 11 sont étudiés. On ajoute un essai sur la turbine d'enrobage semi-perforée DRIACOATER®500 (appareil de référence utilisé par l'industriel pour le développement du produit) qui a été utilisé précédemment pour des expériences similaires avec le même objectif.

On rappelle les paramètres constants sur la BFC5 pour ces essais :

- Distance buse – lit de comprimés : 10 cm
- Air pattern (PA) : 1,0 bar
- Air atomisation (AA) : 1,0 bar
- Vitesse du tambour : 15 rpm
- Débit de pulvérisation : 20,0 g/min
- Les paramètres de base et étudiés sont :
- Température de sortie : 42°C
- Volume d'air : 180 m³/heure
- Durée de séchage : 5 min

- Comprimé nu : PACOM

Tableau 11 : Récapitulatif et résultats des essais sur la température de sortie, le volume d'air, la durée du séchage, l'utilisation du comprimé commercial, essai avec la Diracoater® 500 (en rouge les valeurs de départ avec la BFC 5).

	Paramètre modifié	Rendement massique	Perte en eau (par cp) étuve	Perte en eau (par cp) infrarouge		Teneur en PAPULV (%)	CV (%)
Essai 1	T. Sortie : 45°C 42°C	105,6%	2,85 mg	2,06 mg	50%	44,1	7,0
					100%	94,5	7,9
Essai 2	Volume d'air : 220 m ³ /heure 180 m ³ /heure	121,4%	2,45 mg	1,93 mg	50%	43,9	10,9
					100%	92,1	8,0
Essai 3	Durée séchage : 15 min 5 min	111,1%	3,15 mg	2,13 mg	50%	48,0	10,8
					100%	93,1	6,7
Essai 4	Comprimé nu : PACOM PAPLA	108,4%	1,40 mg	2,13 mg	50%	47,9	5,3
					100%	96,7	7,2
Essai 5	Diracoater® 500 BFC 5	68,7%	0,3 mg	1,5 mg	50%	38,1	15,7
					100%	70,1	9,9

En comparant les différents rendements massiques, on constate que l'essai avec la DRIACOATER® 500 est le seul pour lequel le rendement massique est inférieur à 100%, associé à la perte en eau par comprimé après la mise en étuve ou l'utilisation de l'infrarouge. Il est également celui qui a une teneur moyenne en principe actif pulvérisé la plus faible. Ce qui peut expliquer le faible rendement massique. Une perte de la suspension à pulvériser lors du procédé de pelliculage diminue le rendement massique et la teneur en principe actif pulvérisé. Par rapport aux rendements obtenus avec les essais concernant les pistolets (tableau 9), une diminution du rendement massique et donc un gain en eau réduit pour les essais de 1 à 4 est observé. Une perte en eau moins importante est à relever pour les essais 1 à 4 par rapport à l'essai avec les 4 pistolets.

Concernant la teneur en principe actif pulvérisé et le coefficient de variation associé, la teneur moyenne est au-dessus des 90% pour atteindre un maximum de 96,7% avec le comprimé commercial pour tous les essais de 1 à 4. Pour vérifier ces hypothèses, deux

essais avec la BFC5 avec les deux types de comprimés nus contenant les 2 principes actifs (commercial et placebo) sont effectués. Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus, les deux comprimés choisis ont une formulation similaire.

Les paramètres suivants sont utilisés :

- Température de sortie : 45°C
- Volume d'air : 220 m³/heure
- Durée de séchage : 15 minutes

Les résultats sont répertoriés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Comparaison entre les deux types de comprimés.

	Rendement massique (%)	Teneur en PA (%)	CV (Teneur en PA) (%)
Comprimé nu : Placebo	100,7	88,8	4,52
Comprimé nu : Commercial	99,4	94,4	4,21

Les 3 paramètres étudiés et combinés ensemble donnent des résultats proches de 100% pour le rendement massique et entre 85% et 95% pour la teneur moyenne en principe actif pulvérisé. De plus, les coefficients de variation sont similaires (4,52% et 4,21%).

En conclusion, le comportement du comprimé nu placebo est sensiblement le même que celui avec le comprimé commercial. Le surpoids du comprimé est dû à une prise en eau et non à une surcharge en principe actif pulvérisé au niveau du film.

Le gain de poids des comprimés estimant l'efficacité du pelliculage ne pourra pas être prise en compte dans toutes les études puisque les comprimés nus, utilisés comme support modèle, ont des propriétés qui fausseraient notre interprétation.

Pour la suite des expériences, ces trois paramètres seront fixes :

- Température de sortie : 45°C
- Volume d'air : 220 m³/heure
- Durée de séchage : 15 minutes

2.3.2 Plan de criblage 1

❖ Objectifs



L'objectif du plan de criblage 1 est de déterminer les paramètres dont la variation de niveau possède une influence significative sur le procédé de pelliculage.

Les paramètres qui sont étudiés :

- Le débit de pulvérisation
- La durée de pulvérisation
- La pression d'air d'atomisation (AA)
- La pression de l'air pattern (PA)
- La vitesse de rotation du tambour
- Le gap (distance buse du pistolet – lit de comprimés)

Les paramètres restés fixes pour ces essais sont les suivants :

- Température d'air de sortie : 45°C
- Durée séchage : 15 minutes
- Volume d'air : 220 m³/heure

Le comprimé nu utilisé est le comprimé placebo (PAPLA).

❖ Mise en place du plan de criblage

Au cours des différents essais, la viscosité de la suspension de pelliculage est mesurée à titre indicatif. La masse moyenne et la teneur en principe actif pulvérisé avec leurs coefficients de variation associés sont mesurés et calculés.

L'étude statistique concerne la mise en place du plan d'expérience avec le domaine expérimental suivant :



Tableau 13 : Domaine expérimental du plan de criblage 1.

	Facteur	Nbre Niveaux	Niveaux
U1	Débit (g/min)	2	10
			25
U2	Durée (minutes)	2	65
			130
U3	AA (bar)	2	1.0
			2.5
U4	PA (bar)	2	1.0
			3.0
U5	Vitesse tambour (rpm)	2	10
			25
U6	GAP (cm)	2	10
			20

Le plan d'expérience permet l'étude de 6 facteurs différents avec 2 niveaux d'études c'est-à-dire deux valeurs pour chacun des paramètres étudiés. Le plan d'expérience donné par le logiciel indique 12 essais à réaliser (tableau 14) pour une étude complète de l'ensemble des paramètres.

Tableau 14 : Plan d'expérience du plan de criblage 1.

N°Exp	Débit	Durée	AA	PA	Vitesse	GAP
	g/min	min	bar	bar	rpm	cm
1	25	130	1,0	2,8	25	6,0
2	10	130	2,5	1,0	25	6,0
3	25	65	2,5	2,8	10	6,0
4	10	130	1,0	2,8	25	10
5	10	65	2,5	1,0	25	6,0
6	10	65	1,0	2,8	10	6,0
7	25	65	1,0	1,0	25	10
8	25	130	1,0	1,0	10	6,0
9	25	130	2,5	1,0	10	10
10	10	130	2,5	2,8	10	10
11	25	65	2,5	2,8	25	10
12	10	65	1,0	1,0	10	10

❖ Résultats

➤ Uniformité de masse et viscosité

Pour ces essais, la quantité de principe actif contenu dans la suspension à pulvériser est fixe (100,0g). La quantité de PREMIX® et la quantité d'eau sont modifiées afin de correspondre à la durée de pulvérisation demandée par l'essai. La quantité de suspension pulvérisée est adaptée à la durée de pelliculage de chaque essai. La quantité d'eau est fonction du débit et de la durée de pelliculage. Plus le débit est important (25 g/min) et la durée importante (130 min), plus la quantité de suspension à pulvériser est importante (3250 g). La mesure de viscosité donne une information quant à la fluidité de la suspension et prévenir un risque d'obstruction lors du procédé de pelliculage.

Tableau 15 : Uniformité de masse, coefficient de variation et viscosité en fonction de la quantité théorique de suspension pulvérisée.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Quantité de suspension pulvérisée (g)	3250	1300	1625	1300	650	650	1625	3250	3250	1300	1625	650
Masse moyenne (mg)	214,2	210,5	215,8	209,5	207,0	206,6	214,8	228,6	216,3	209,5	213,7	207,1
CV de la masse moyenne (%)	1,02	0,74	0,91	0,75	0,83	0,92	0,88	1,42	1,16	0,98	0,92	0,96
Viscosité (mPa.s)	237	240	243	245	390	390	232	235	233	248	230	389

Le tableau 13 permet d'observer que la masse moyenne des comprimés varie de 206,6 mg à 228,6 mg par lot de comprimés pelliculés et cela en adéquation avec la quantité de suspension pulvérisée (plus la quantité de suspension à pulvériser est importante, plus la masse du comprimé finale est importante). On remarque néanmoins que l'essai 8 possède la plus grande masse moyenne par comprimé ainsi que le coefficient de variation le plus élevé (1,42%), les paramètres choisis pour cet essai-là ne représentent peut être pas les conditions optimales de pulvérisation. Les coefficients de variation sont inférieurs à 1,5%, indiquant une homogénéité dans la pulvérisation et un passage régulier des comprimés

devant les pistolets de pulvérisation. Un coefficient de variation acceptable se situe en dessous de 3,0% dans notre cas.

➤ Teneur en principe actif pulvérisé et coefficient de variation

Le tableau 16 montre l'ensemble des résultats expérimentaux du plan d'expérience des essais 1 à 12 :

- Teneur en principe actif pulvérisé en pourcentage (moyenne effectuée sur 10 comprimés)
- Coefficient de variation de la teneur en principe actif pulvérisé en pourcentage (moyenne effectuée sur 10 comprimés)

Tableau 16 : Résultats du plan de criblage 1.

Essai	Débit	Durée	AA	PA	Vitesse tambour	GAP	Teneur PAPULV	CV
	g/min	Min	Bar	Bar	Rpm	Cm	%	%
1	25	130	1,0	2,8	25	6,0	83,6	3,6
2	10	130	2,5	1,0	25	6,0	94,4	3,6
3	25	65	2,5	2,8	10	6,0	88,6	8,8
4	10	130	1,0	2,8	25	10	77,1	3,7
5	10	65	2,5	1,0	25	6,0	92,6	3,9
6	10	65	1,0	2,8	10	6,0	91,6	6,0
7	25	65	1,0	1,0	25	10	93,9	2,5
8	25	130	1,0	1,0	10	6,0	95,5	12,1
9	25	130	2,5	1,0	10	10	93,5	6,1
10	10	130	2,5	2,8	10	10	81,0	7,1
11	25	65	2,5	2,8	25	10	92,0	17,3
12	10	65	1,0	1,0	10	10	89,9	11,9

Les coefficients de variation se situent entre 3,6% à 17,3%. Pour qu'un essai soit recevable, il faut que le coefficient de variation soit le plus faible (inférieur à 3,0%) ce qui atteste d'une homogénéité de la répartition de film sur chacun des comprimés lors de l'opération de pelliculage. Ici, les coefficients de variations sont supérieurs 3,0%, la quantité de principe actif pulvérisé n'est pas réparti de manière régulière sur l'ensemble des comprimés.

Les teneurs en principe actif pulvérisé varient de 77,1% à 95,5%, avec la teneur la plus basse pour l'essai 4 et la teneur la plus haute pour l'essai 8. L'ensemble des essais a une teneur en principe actif pulvérisé inférieure à l'objectif de 97%. Cette perte en matière première s'accompagne de coefficient de variations trop élevée. Les paramètres choisis ainsi que leurs niveaux ne permettent pas d'obtenir un résultat reproductible.

➤ Analyse statistique

Le logiciel NemrodW® permet une exploitation statistique des résultats expérimentaux.

La figure 25 donne la représentation graphique de l'influence des différents paramètres pour la réponse Y1 correspondant à la teneur moyenne en principe actif pulvérisé.

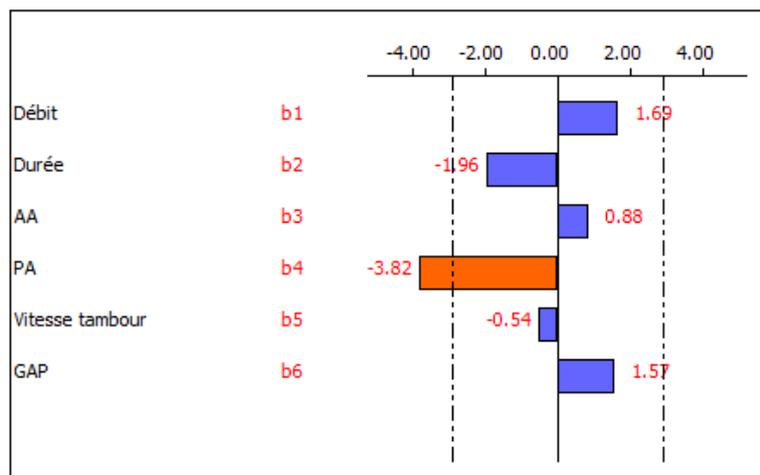


Figure 25: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y1 pour le plan de criblage1.

L'annexe 2 regroupe l'analyse de la variance et les estimations statistiques des coefficients de la réponse Y1. Le facteur b0 représente la valeur calculée de la réponse au centre du domaine d'étude et la robustesse de l'expérience. Les essais n'ayant pas été répétés, l'analyse de la variance (annexe 2) indique que le logiciel n'a pas été en mesure de calculer l'erreur ou la validité du modèle expérimental. La présence de 3 astérisques indique une robustesse expérimentale à un niveau de confiance de 99,9% c'est-à-dire que ces expériences sont exploitables malgré la non significativité de certains facteurs.

Les bornes de significativité sont définies par le logiciel en fonction de la répétition des essais. Ici les essais sont réalisés une fois, les résidus sont assimilés à une erreur expérimentale pour définir les bornes de significativité. Pour la réponse Y1, les bornes sont fixées à -3,0 et +3,0, c'est-à-dire que les paramètres dont les coefficients ont des valeurs comprises dans cet intervalle n'influe pas significativement sur le procédé de pelliculage. On peut affirmer que le paramètre « air pattern » possède un coefficient ayant une valeur significative (-3,82) et donc possède une influence sur le procédé de pelliculage.

La figure 26 donne la représentation graphique de l'influence des différents paramètres pour la réponse Y2 correspondant au coefficient de variation de la teneur moyenne en principe actif pulvérisé.

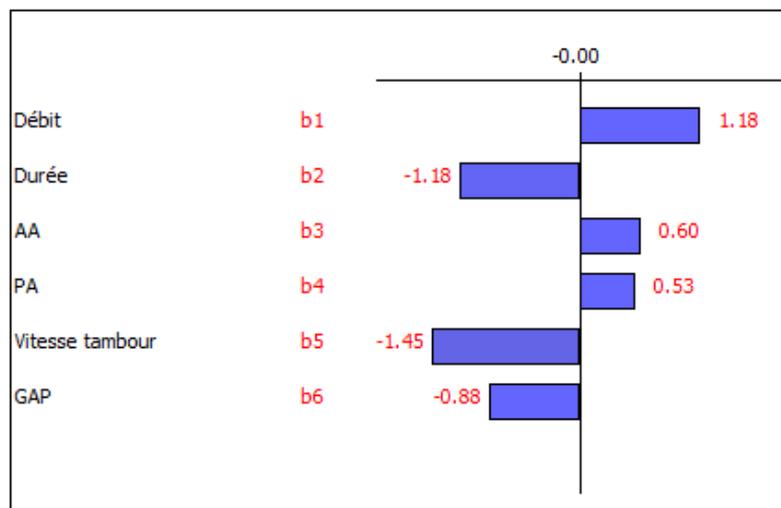


Figure 26: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y2 pour le plan de criblage 1.

L'annexe 2 regroupe l'analyse de la variance et les réponses statistiques des coefficients de la réponse Y2. Comme pour la réponse Y1, l'erreur et la validité statistique n'ont pu être calculé du fait de la non répétabilité des essais. La présence de deux astérisques pour le facteur b0 indique une robustesse des expériences à un niveau de confiance de 99%. Concernant la réponse Y2 pour le coefficient de variation de la teneur en principe actif pulvérisé, statistiquement aucun facteur n'est significatif. Les bornes de significativité ne sont pas visibles car les coefficients ont des valeurs trop faibles. En conclusion, les paramètres étudiés n'ont pas d'influence significative sur le coefficient de variation du principe actif et sur le procédé de pelliculage pour ce facteur.

Il est décidé de changer de domaine expérimental afin de pouvoir évaluer l'influence d'autres paramètres.

2.3.3 Plan de criblage 2

❖ Objectifs

Suites aux résultats du plan de criblage n°1, un criblage avec un domaine et des paramètres différents est mis en place. L'objectif de ces expériences est de définir les paramètres dont la variation de niveau possède une influence significative sur le comprimé final lors du procédé de pelliculage.

Les paramètres testés sont :

- La viscosité (mPa.s)
- Le débit (g/min)
- Le volume d'air m³/h
- La température de l'air de sortie (C°)
- La taille de la buse (mm)

Les paramètres restés fixes pour ces essais sont les suivants :

- Distance buse-lit de comprimés : 8,0 cm
- PA et AA : 1 bar
- Vitesse rotation du tambour : 20 rpm
- Angle de pulvérisation : 45 degrés
- Durée de pulvérisation : 65 minutes
- Durée de séchage : 15 minutes

Le comprimé nu utilisé est le comprimé placebo (PAPLA).

❖ Mise en place du plan de criblage

L'étude statistique concerne la mise en place du plan d'expérience avec le domaine expérimental suivant :



Tableau 17 : Domaine expérimental du plan de criblage 2.

	Facteur	Nbre Niveaux	Niveaux
U1	Viscosité	2	120
			320
U2	Débit	2	15
			25
U3	Volume air	2	150
			200
U4	T°C Sortie	2	40
			45
U5	Taille Buses	2	0,8
			1,2

Le domaine expérimental comporte 5 paramètres avec 2 niveaux par paramètre. Il y a donc 10 valeurs différentes à étudier. Le plan d'expérience indique 10 essais à réaliser pour tester l'ensemble des facteurs et obtenir une réponse statistique valide. Les essais sont réalisés une fois à l'exception de l'essai 8 qui a été tripliqué afin de rendre le modèle expérimental significatif.

Tableau 18 : Plan d'expérience du plan de criblage 2.

N°Exp	Viscosité	Débit	Volume air	T° Sortie	Taille Buses
	mPa.s	g/min	m ³ /h	°C	mm
1	320	25	200	40	1,2
2	120	25	200	45	0,8
3	120	15	200	45	1,2
4	320	15	150	45	1,2
5	120	25	150	40	1,2
6	320	15	200	40	0,8
7	320	25	150	45	0,8
8	120	15	150	40	0,8
9	120	15	150	40	0,8
10	120	15	150	40	0,8

Le plan d'expérience présenté dans le tableau 18 détaille les essais à réaliser pour le plan de criblage 2. Les essais 8, 9 et 10 sont identiques.

❖ Résultats

➤ Uniformité de masse

La quantité de suspension pulvérisée a été adaptée au débit effectif de chaque essai, 15,0 et 25,0 g par minute, soit respectivement 975,0 g et 1625,0 g.

Pour ces essais, la quantité de principe actif pulvérisée varie. Le ratio PREMIX®/principe actif pulvérisé reste constant (pour le criblage 1, le ratio eau/quantité de matière sèche avait été fixé) afin de ne pas influencer la viscosité à l'exception d'un ajout ou d'une diminution de la quantité d'eau lors de la préparation de la suspension aqueuse de pelliculage.

Tableau 19 : Uniformité de masse et coefficient de variation en fonction de la quantité de suspension pulvérisée.

Essai	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Quantité de suspension pulvérisée (g)	1625	1625	975	975	1625	975	1625	975	975	975
Masse moyenne (mg)	223,0	217,0	208,9	212,4	219,5	212,2	223,8	210,9	212,5	210,7
CV de la Masse moyenne (%)	1,15	0,92	0,91	1,54	1,31	0,98	1,08	1,12	1,29	1,01

Les coefficients de variations de la masse moyenne unitaire sont tous inférieurs à 2,0% (tableau 19), attestant d'une homogénéité dans la prise en masse lors du procédé de pelliculage et donc d'un brassage efficace du lit de comprimés.

La prise en masse unitaire des comprimés est en adéquation avec la quantité de suspension pulvérisée. On remarque une très faible variation au niveau de la masse moyenne unitaire et du coefficient de variation de la masse moyenne unitaire pour les essais 8, 9 et 10. Il est important que cette variation soit faible afin de diminuer l'erreur expérimentale et de rendre le modèle expérimental pertinent et robuste.

- Teneur en principe actif pulvérisé et coefficient de variation de la teneur en principe actif pulvérisé

Le tableau 20 détaille l'ensemble des résultats expérimentaux du plan d'expérience des essais 1 à 10 :

- Teneur en principe actif pulvérisé en pourcentage (moyenne effectuée sur 10 comprimés)
- Coefficient de variation en pourcentage (moyenne effectuée sur 10 comprimés)

Tableau 20 : Résultats du plan de criblage 2.

Essai	Viscosité	Débit	V. air	T° Sortie	Taille Buses	Teneur PAPUL	CV
	mPa.s	g/min	m ³ /h	°C	mm	mg	%
1	320	25	200	40	1,2	92,0	6,1
2	120	25	200	45	0,8	91,6	7,8
3	120	15	200	45	1,2	94,7	8,6
4	320	15	150	45	1,2	92,9	5,1
5	120	25	150	40	1,2	95,0	3,6
6	320	15	200	40	0,8	89,4	5,2
7	320	25	150	45	0,8	88,2	7,6
8	120	15	150	40	0,8	91,6	9,5
9	120	15	150	40	0,8	93,5	11,4
10	120	15	150	40	0,8	91,3	7,5

La teneur en principe actif pulvérisé varie de 88,2% (essai 7) à 95,0 % (essai 5). Par rapport aux résultats du criblage n°1, la plage de teneur en principe actif pulvérisé est resserrée avec succès. On peut supposer que le choix du domaine expérimental est plus judicieux ainsi que les paramètres fixés après les résultats du plan criblage 1. La teneur en principe actif pulvérisé est toujours inférieure à 97% (valeur limite industrielle).



Les coefficients de variation oscillent entre 3,6% (essai 5) à 11,4% (essai 9). Par rapport au criblage 1, la plage de résultats est également réduite avec une valeur basse supérieure à celle obtenue dans le plan de criblage 1. Cela confirme un meilleur choix au niveau du domaine expérimental et des paramètres fixes.

➤ Analyse statistique

Le logiciel NemrodW® permet une exploitation statistique des résultats expérimentaux.

L'annexe 3 regroupe l'analyse de la variance et les résultats statistiques pour la réponse Y1 : teneur en principe actif pulvérisé. La répétabilité de l'essai 8 détermine l'erreur expérimentale et la validité du plan de criblage. Le coefficient de significativité de la régression (annexe 3, analyse de la variance de la réponse Y1) est de 2,75%, c'est-à-dire que la régression du modèle statistique est significative avec une confiance de 95,0%. L'indice b0 représente la robustesse du procédé de pelliculage par la mise en place du plan de criblage et la valeur calculée de la réponse au centre du domaine d'étude (si tous les facteurs sont égaux à 0). La valeur du coefficient de significativité de b0 est inférieure à 0,01%, le modèle expérimentale est robuste à un intervalle de confiance de 99,9% malgré la présence de facteurs sans influences significatives.

Les coefficients b1 et b5 ont des coefficients de significativité respectivement de 1,14 et 0,593. Ils ont une influence significative sur le procédé de pelliculage à un intervalle de confiance de 95,0% et 99,0% respectivement et correspondent aux facteurs viscosité et taille de la buse (valeurs relatives).

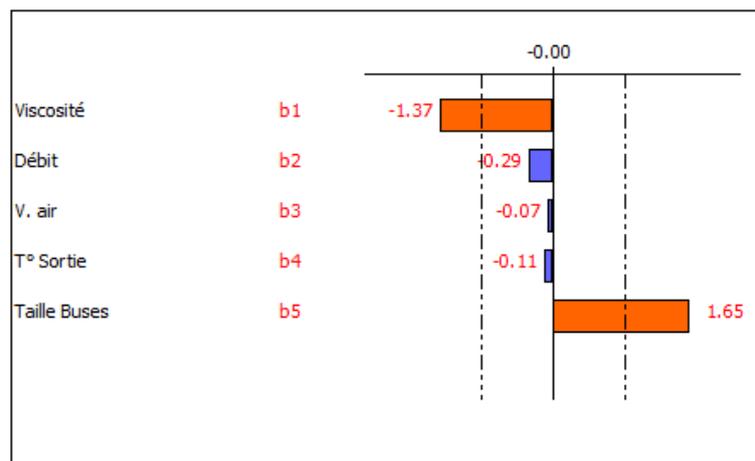


Figure 27: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y1 : teneur en principe actif pulvérisé.

La figure 27 détaille, sous forme de représentation graphique, l'influence des paramètres pour la réponse Y1 (teneur en principe actif pulvérisé) pour les facteurs de la viscosité, du

débit, du volume d'air, de la température de sortie de l'air et pour la taille des buses des pistolets de pulvérisation. La viscosité et la taille des buses ont des valeurs en dehors des bornes de significativité. Avec respectivement des valeurs de -1,37 et +1,65, ils ont une influence sur le procédé de pelliculage. Cependant, le plan d'expérience étant un plan de criblage, il n'est pas possible de déterminer si cette influence sera positive ou négative. Un plan d'optimisation est nécessaire pour conclure sur le sens de l'influence de ces paramètres.

L'annexe 3 regroupe l'analyse de la variance et les résultats statistiques pour la réponse Y2 : coefficient de variation de la teneur en principe actif pulvérisé. Il n'y a pas de significativité dans l'analyse de la variance du plan d'expérience pour la réponse Y2. La valeur du coefficient b_0 appuie la validité du plan expérimental du fait de sa significativité à un intervalle de confiance de 99,0%.

La figure 28 donne la représentation graphique de l'influence des différents paramètres pour la réponse Y2 correspondant au coefficient de variation de la teneur moyenne en principe actif pulvérisé.

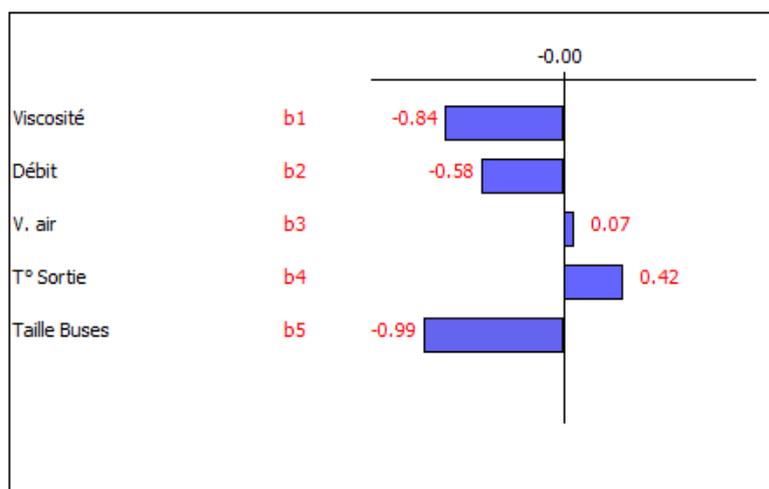


Figure 28: Représentation graphique de l'influence des paramètres pour la réponse Y2.

Ces conclusions sont validées par la figure 28 indiquant qu'aucune variation de niveau des paramètres n'entraîne une influence significative sur la réponse Y2 concernant procédé de pelliculage. En effet, les indices de significativité (annexe 3) sont trop importants pour être statistiquement significatif. Néanmoins, on observe que les paramètres ayant les plus grands coefficients restent la viscosité et la taille de la buse.

L'erreur expérimentale faible rend le modèle pertinent et exploitable pour la réponse Y1, lorsque les paramètres b_1 et b_5 sont modifiés la réponse Y1 va aussi être modifiée.

La répétition (3 fois) de l'essai 8 permet de montrer une répétabilité des résultats.

Avec ce domaine expérimental, deux facteurs varient significativement pour la réponse Y1:

- Viscosité
- Taille de la buse

Cette étude dégage deux facteurs dont la variation de niveau possède une influence sur le procédé de pelliculage. Ces résultats préliminaires indiquent que ces deux facteurs seraient à optimiser pour la mise au point du procédé de pelliculage dans le développement d'un médicament.

Un criblage ne permet pas de donner le sens (négatif ou positif) de l'influence des deux paramètres. Cependant il semblerait que lorsque la viscosité augmente, la teneur moyenne en principe actif pulvérisé diminue alors que l'effet inverse semble se produire pour la taille de la buse.

2.4 Conclusion

Pulvériser un principe actif dans un film d'enrobage sur un comprimé nu est un choix original. Il a été possible d'explorer deux domaines expérimentaux définis par deux plans de criblages successifs. A la suite de ces essais, l'analyse statistique des différents résultats a montré la robustesse du procédé de pelliculage. Il s'avère que trois des paramètres étudiés ont une influence lors de leur variation au cours du processus : l'air de formation du jet (plan de criblage 1), la viscosité (plan de criblage 2), la taille de la buse (plan de criblage 2). Les autres ne sont pas considérés comme des paramètres clés à surveiller lors de cette étape de fabrication. Leurs variations impactent peu ou pas le résultat final au niveau de la teneur en principe actif pulvérisé et le coefficient de variation de la teneur en principe actif pulvérisé.

Le pelliculage est une étape délicate qui impacte directement la qualité du produit fini. Via l'ajout de la teneur en principe actif contenu dans le film, le contrôle sur le film de pelliculage et le produit fini doit tenir compte de ce paramètre impactant l'efficacité du traitement délivré au patient.

Il est apparu que certains aspects du procédé de pelliculage n'étaient pas maîtrisables au niveau de l'appareillage utilisé comme par exemple : la perte en matière sèche et la prise en eau. La perte en matière sèche se caractérise par du spray-drying ou nébulisation non maîtrisée au cours du procédé de pelliculage. Ceci peut justifier la teneur en principe actif contenu dans le film inférieure à 100%. La répétition des essais et donc la mesure fiable de cette perte permet à terme de quantifier le manque de principe actif sur le produit fini et d'adapter la quantité de principe actif ajouté à la suspension de pulvérisation pour obtenir 100% de teneur.

La prise en eau a aussi été problématique et non contrôlable puisque malgré les ajustements et les différents réglages effectués, le rendement massique et les tests à la dessiccation ont toujours eu des résultats dans le sens d'une prise en eau excessive au cours du pelliculage. Il paraît important de noter que malgré une teneur en principe actif pulvérisé qui reste égale voir légèrement inférieure aux résultats précédents, les coefficients de variation ont pu être diminués au cours du plan de criblage 2, le meilleur résultat étant retrouvé lors du plan de criblage 1 (2,5%). La Pharmacopée Européenne [2] exigeant une teneur comprise entre 95,0% et 105,0%, les résultats permettraient d'être conforme aux spécifications. L'objectif industriel étant de 100% avec un écart-type de 3,0%, l'amélioration de la teneur en principe actif dans cet écart de valeur doit être envisagé en utilisant un plan d'expérience avec un domaine expérimentale plus resserré ou l'utilisation d'un plan d'optimisation permettant de définir avec précision les valeurs optimales des paramètres dont la variation de niveau influe sur le procédé de pelliculage. De plus pour être exploitable industriellement, le coefficient de variation doit être inférieur à 3,0%. Les résultats obtenus vont dans le sens d'une plus grande homogénéité lors du procédé de pelliculage.

Les essais réalisés rentrent dans un plan d'expérimentation de criblage. Un plan d'optimisation serait nécessaire afin d'affiner ces résultats, de rendre le modèle robuste et reproductible par la répétition du point central, de vérifier que la teneur en principe actif pulvérisé puisse être augmentée et le coefficient de variation diminué. Cette étape d'optimisation sera essentielle avant d'envisager une éventuelle transposition d'échelle pour laquelle, là aussi, une étude des paramètres critiques sera nécessaire.



CONCLUSION GENERALE

Depuis le XIXème siècle avec l'invention du comprimé, l'industrie s'est toujours efforcée d'améliorer cette forme pharmaceutique et son procédé de fabrication. Le comprimé reste la forme la plus utilisée en France depuis sa création (en 2012, 68% des médicaments délivrés en ville sont des formes sèches destinées à la voie orale [29]).

La population utilisatrice est d'une grande hétérogénéité puisqu'elle s'étend de la pédiatrie à la gériatrie. Le développement des produits de santé nécessite rigueur et précision dans la fabrication des médicaments afin de délivrer un traitement de haute sécurité.

La fabrication des comprimés est un procédé connu et maîtrisé par l'industrie pharmaceutique. Les facteurs procédés, temps et financiers sont ajustés et adaptés avec pour objectif un équilibre de l'ensemble. Le comprimé en lui-même peut être formulé avec un ou plusieurs principes actifs aux propriétés pharmacologiques et thérapeutiques différentes, en plus des excipients. Comme pour toutes les formes pharmaceutiques, la Pharmacopée Européenne [2] impose une réglementation pour garantir la sécurité des patients et la reproductibilité de chaque lot de comprimés. Les facteurs importants sont la dose contenue et l'uniformité de chaque comprimé élaboré. Une quantité trop importante de principe actif peut devenir dangereuse pour le patient, ainsi qu'un trop faible dosage qui impactera sur l'efficacité du traitement administré. Cet ensemble de contraintes impose des protocoles bien établis, et une intransigeance de la part de l'industrie pharmaceutique quant à la qualité et la reproductibilité des lots obtenus.

Dans un but de protection et d'adaptation de la prise médicamenteuse, l'enrobage s'est développé selon différentes méthodes de fabrications, qui se sont succédées au cours du temps avec une efficacité toute relative. Utilisé en première intention pour le confort du patient, le pelliculage de comprimé est réalisé à la fin de la fabrication de ce dernier et clôture ainsi le processus aux multiples étapes. Une bonne observance du patient passe par un traitement facile à prendre et à identifier. Le masquage d'un goût amer, la coloration du comprimé ou sa facilité de déglutition peuvent être déterminant dans la prise d'un traitement. L'exigence des contrôles d'élaboration du comprimé reste les mêmes avec un film de pelliculage appliqué sur sa surface. Ce dernier peut modifier certains paramètres pharmacologiques, il est important de mener des contrôles en début, milieu et fin de fabrication sur des échantillons prélevés au hasard et dans le respect des règles établies par le procédé de production.

Le film de pelliculage déposé à la surface du comprimé doit être suffisamment résistant et fin pour assurer les différents rôles qui lui sont attribués. Les paramètres utilisés dans le

procédé d'enrobage doivent être synchronisés les uns par rapport aux autres avec pour objectif la production d'un lot adapté à l'ensemble des patients. Ces facteurs impactent, pour certains, directement sur la qualité du film déposé. L'étude de ces éléments est donc indispensable pour l'élaboration d'un procédé de pelliculage reproductible, robuste et fiable.

Le travail présenté dans cette thèse rassemble une partie bibliographique et une partie expérimentale. L'étude de l'état de l'art s'est orientée vers différents paramètres (pression et température air entrant/sortant, débit de pulvérisation, vitesse de rotation du tambour) qui interviennent dans le procédé de pelliculage. La variation de niveau influence le résultat final du film du comprimé. L'ensemble de ces recherches a mis en évidence la possibilité de faire varier certains paramètres sans obtenir de changement sur le résultat final. Par contre associés ou pris individuellement, certains facteurs impactent la qualité et la quantité du film déposé à la surface du support.

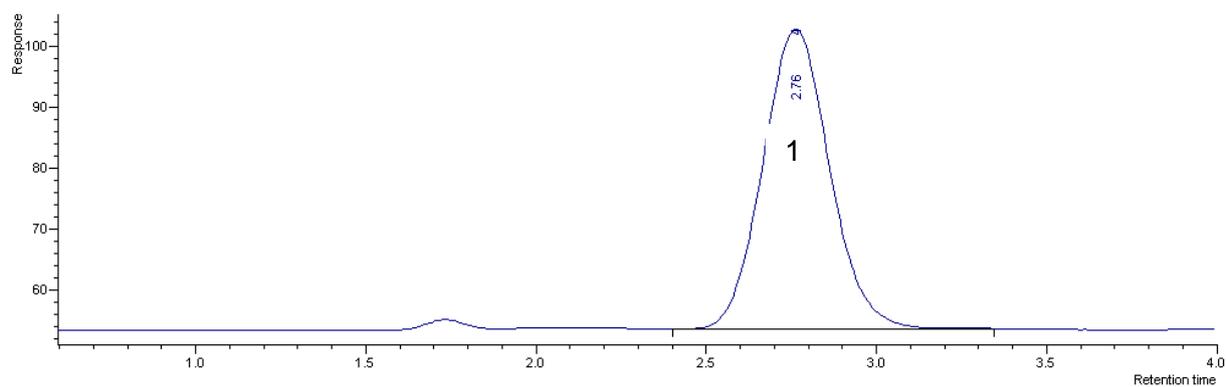
La partie expérimentale regroupe l'étude réalisée sur une turbine de laboratoire et permet la réalisation de lots pouvant aller jusqu'à 5 kg. Lors de ses différents essais, seule l'élaboration du film est étudiée, les comprimés sont déjà fabriqués et servent de support de pulvérisation. L'originalité de ces expériences repose sur l'ajout d'un principe actif dans la suspension à pulvériser sur les noyaux. Outre la qualité du film qui doit être optimale, la quantité de principe actif pulvérisé sur chaque comprimé doit également être précise et dans les spécifications demandées. Ces deux exigences nécessitent une étude complète de l'influence des paramètres pris en compte dans le pelliculage avec pour objectif un réglage optimal de l'appareillage et la validation du procédé de fabrication. Les essais réalisés en amont de l'étude statistique évaluent l'efficacité du système de pulvérisation de l'appareil et démontre la nécessité d'utiliser les quatre pistolets de pulvérisation. La mesure de la prise en eau lors du procédé de pelliculage a été faite, afin d'affiner les valeurs de certains paramètres qui impactent le séchage des comprimés (volume d'air, température de l'air de sortie, durée du séchage). A l'aide de deux plans de criblage successifs, différents facteurs du procédé de pelliculage sont étudiés. La nécessité d'effectuer deux plans différents, et le résultat obtenu lors du premier plan de criblage, démontrent l'importance du choix du domaine expérimentale dans une étude statistique. Le premier plan de criblage étudie 6 paramètres différents sur deux niveaux. L'ensemble des résultats indique que les paramètres étudiés n'ont pas d'influence significative sur les deux réponses statistiques choisies pour cette étude et qu'un autre choix de domaine expérimental peut être étudié. La mise en place du deuxième plan de criblage tient compte des résultats précédents puisque seul le débit est utilisé comme facteur testé. De plus, la viscosité qui était non étudiée et non fixée lors du premier plan de criblage est un facteur testé lors du deuxième plan. Cette étude démontre l'influence de deux facteurs sur le procédé de pelliculage (la viscosité et la taille de la buse).

Industriellement, l'étude statistique avec un plan d'expérience de différents facteurs pour un procédé choisi réduit le nombre d'essais à effectuer pour tester la robustesse et valider la méthode à utiliser. Cependant, il est important de garder à l'esprit que les résultats obtenus lors de plan d'expérience ne s'appliquent qu'au domaine expérimental et à l'appareillage choisi. Il est difficile de faire une extrapolation des résultats obtenus sur un autre appareillage ou avec des conditions de fabrication différentes. Le cas étudié a mis en évidence la possibilité de pelliculer un principe actif à l'aide d'une suspension de pelliculage en utilisant une turbine semi-perforée. Le développement de cette forme pharmaceutique innovante nécessite une optimisation des facteurs procédés étudiés afin de déterminer avec précision la valeur de chaque paramètre utilisé pour cette turbine, cette taille de lot et ce type de support. L'utilisation du procédé de pelliculage pour pulvériser un principe actif est un challenge pharmaceutique qui nécessite une mise au point précise, des contrôles de fabrication pointus et un suivi rigoureux.

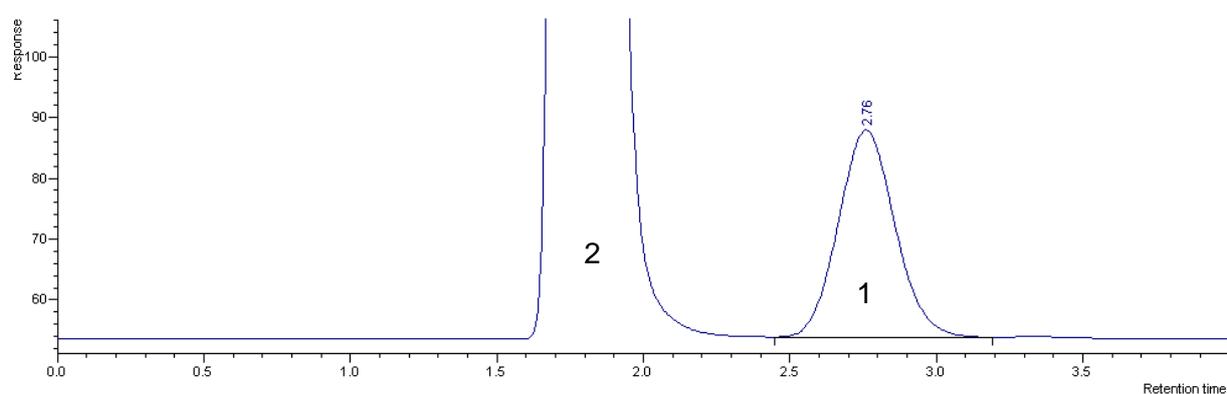
L'étude expérimentale réalisée dans ce travail de thèse permet l'acquisition de connaissance sur les éléments critiques à prendre en compte lors du procédé de pelliculage. Le développement de ces acquis dans différents domaines expérimentaux assure une meilleure gestion des risques possibles lors du développement du médicament et reste une préoccupation importante. Toutes ces informations permettent une conduite assurée de l'industriel par rapport aux problématiques rencontrées lors du cycle de vie d'un médicament. L'application de l'ICH Q9 : Quality Risk Management [30] permet la mise en place d'une méthode de gestion de risque qualité. Les lignes directrices dictées par les différentes agences règlementaires rappellent notamment un texte sur la gestion du risque lors du développement d'un produit de santé et imposent de s'assurer de la qualité, de la sûreté et de l'efficacité du médicament développé.



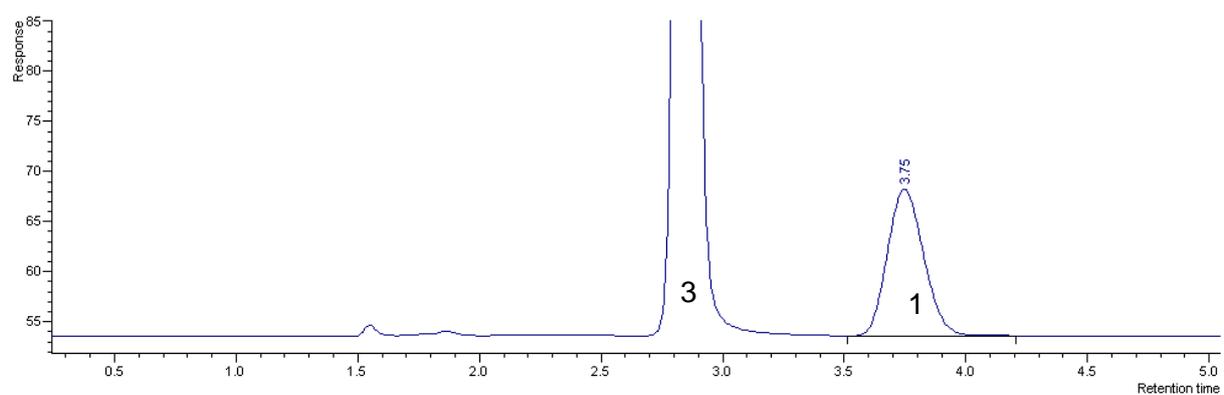
Annexe 1 : Chromatogrammes



Chromatogramme témoin principe actif pulvérisé



Chromatogramme témoin principe actif pulvérisé (1) et du comprimé placebo (2)



Chromatogramme témoin principe actif pulvérisé (1) et du comprimé commercial (3)

Annexe 2 : Résultats statistiques du plan de criblage 1

Résultats pour la réponse Y1

Tableau 21 : Analyse de la variance de la réponse Y1 pour le plan de criblage 1

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carré moyen	Rapport	Signif
Régression	298.0601	6	49.6767	3.1891	11.2
Résidus	77.8847	5	15.5769		
Total	375.9448	11			

Tableau 22 : Résultats statistiques pour la réponse Y1 du plan de criblage 1

Nom	Coefficient	F.Inflation	Ecart-Type	t.exp.	Signif. %
b0	89.480		1.139	78.54	< 0.01 ***
b1	1.695	1.00	1.139	1.49	19.7
b2	-1.958	1.00	1.139	-1.72	14.6
b3	0.875	1.00	1.139	0.77	47.7
b4	-3.820	1.00	1.139	-3.35	2.03 *
b5	-0.540	1.00	1.139	-0.47	65.6
b6	1.575	1.00	1.139	1.38	22.5

Résultats pour la réponse Y2

Tableau 23 : Analyse de la variance de réponse Y2 du plan de criblage 1

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carré moyen	Rapport	Signif
Régression	75.5807	6	12.5968	0.4203	83.9
Résidus	149.8507	5	29.9701		
Total	225.4315	11			



Tableau 24 : Résultats statistiques pour la réponse Y2 du plan de criblage 1

Nom	Coefficient	F.Inflation	Ecart-Type	t.exp.	Signif. %
b0	7.203		1.580	4.56	0.607 **
b1	1.178	1.00	1.580	0.75	48.9
b2	-1.182	1.00	1.580	-0.75	48.8
b3	0.602	1.00	1.580	0.38	71.9
b4	0.535	1.00	1.580	0.34	74.9
b5	-1.445	1.00	1.580	-0.91	40.2
b6	-0.882	1.00	1.580	-0.56	60.1



Annexe 3 : Résultats statistiques du plan de criblage 2

Résultats pour la réponse Y1

Tableau 25 : Analyse de la variance de la réponse Y1 pour le plan de criblage 2

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carré moyen	Rapport	Signif
Régression	37.8491	5	7.5698	8.8727	2.75 *
Résidus	3.4126	4	0.8532		
Validité	0.6578	2	0.3289	0.2388	80.7
Erreur	2.7549	2	1.3774		
Total	41.2617	9			

Tableau 26 : Résultats statistiques pour la réponse Y1 du plan de criblage 2

Nom	Coefficient	F.Inflation	Ecart-Type	t.exp.	Signif. %
b0	91.991		0.310	296.93	< 0.01 ***
b1	-1.374	1.08	0.310	-4.43	1.14 *
b2	-0.291	1.08	0.310	-0.94	40.1
b3	-0.068	1.08	0.310	-0.22	83.6
b4	-0.111	1.08	0.310	-0.36	73.8
b5	1.654	1.08	0.310	5.34	0.593 **

Résultats pour la réponse Y2

Tableau 27 : Analyse de la variance de la réponse Y2 pour le plan de criblage 2

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carré moyen	Rapport	Signif
Régression	23.5541	5	4.7108	0.7808	61.2
Résidus	24.1325	4	6.0331		
Validité	16.5627	2	8.2814	2.1880	31.4
Erreur	7.5698	2	3.7849		
Total	7.6867	9			



Tableau 28 : Résultats statistiques pour la réponse Y2 du plan de criblage 2

Nom	Coefficient	F.Inflation	Ecart-Type	t.exp.	Signif. %
b0	6.836		0.824	8.30	0.115 **
b1	-0.838	1.08	0.824	-1.02	36.6
b2	-0.581	1.08	0.824	-0.70	52.0
b3	0.074	1.08	0.824	0.09	93.3
b4	0.422	1.08	0.824	0.51	63.6
b5	-0.993	1.08	0.824	-1.21	29.4



Références bibliographiques

- [1] FROGERAIS A. « Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XXème siècle. » [En ligne], 2015. Disponible sur <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00787009/document> (consulté le 20 février 2016)
- [2] Pharmacopée Européenne 8.5, 8ème édition, 2015, Conseil de l'Europe, Strasbourg, France.
- [3] Académie Nationale de Pharmacie. Disponible sur <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprimeuse> (consulté le 10/04/2016).
- [4] DEUST BORDEAUX. Disponible sur <http://deustbordeaux2.free.fr/Ancien/lesphotos.htm> (consulté le 16/01/2016).
- [5] PRODUCTION DU MEDICAMENT. Disponible sur <http://www.poly-prepas.com/images/files/UE6%20Production%20du%20medicament.pdf> (consulté le 16/01/2016)
- [6] PHARMA-MASCHINEN. Disponible sur http://www.pharma-maschinen.com/11cms/produkttemplate_franz.php?produkt=1018 (consulté le 16/01/2016)
- [7] LEVACHER E., Groupe IMT. « Pharmacotechnie industrielle Phi 41 », 2^{ème} édition, Vendôme Impressions, Vendôme, 2006, 673 p.
- [8] WHERLE P. « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique » 2^{ème} édition, Edition Maloine, Paris, 2012, 360 p.
- [9] Société d'Histoire de la Pharmacie, Laboratoire S.I.T.S.A, disponible sur <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=SITSA> (consulté le 29/12/2015)
- [10] QUARCO, Pharm and medical equipment. Disponible sur http://www.quarco.com/main/en/catalog.html?page=shop.browse&category_id=56 (consulté le 29/12 /15)
- [11] DANIELE S., RADL S., KHINAST J. G. «Local Analysis of the Tablet Coating Process : Impact of Operation Conditions on Film Quality. » Chemical Engineering Science 65, no. 21, 2010, 5699–5715.
- [12] TIANFENG MANUFACTURING. Disponible sur <http://www.cntabletpress.fr/sugar-coating-machine.html> (consulté le 26/04/2016)
- [13] LBB Böhle, Coating technology by Böhle. Disponible sur <https://www.lbbohle.com/images/presse/downloads/Coating-Brochure.pdf> (consulté le 29/12/2015)
- [14] ANSM. « Préviscan : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses - Lettre aux professionnels de santé », 2015. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux->

professionnels-de-sante/Previscan-changement-de-couleur-des-comprimés-pour-limiter-le-risque-d-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante (consulté le 29/12/2015)

- [15] WANG J., HEMENWAY J., CHEN W., DESAI D., EARLY W., PARUCHURI S., CHANG S., STAMATO H., VARIA S. « An Evaluation of Process Parameters to Improve Coating Efficiency of an Active Tablet Film-Coating Process. », *International Journal of Pharmaceutics* 427, no. 2, 2012, 163–69.
- [16] PANDEY P., TURTON R., JOSHI N., HAMMERMAN E., ERGUN J. « Scale-up of a Pan-Coating Process. » *AAPS PharmSciTech* 7, no. 4, 2006, 102.
- [17] KHAN H., K., FELL J. T., MACLEOD G. S. « Formulation and Processing Factors Influencing the Adhesion of Film Coats to Tablet Cores. » *Pharmaceutical Development and Technology* 10, no. 1, 2005, 127–31.
- [18] KALBAG A., WASSGREN C., PENUMETCHA S. S., PEREZ-RAMOS J. D. « Inter-Tablet Coating Variability: Residence Times in a Horizontal Pan Coater. » *Chemical Engineering Science* 63, no. 11, 2008, 2881–94.
- [19] MUELLER R., KLEINEBUDDE P. « Comparison of a Laboratory and a Production Coating Spray Gun with Respect to Scale-Up. » *AAPS PharmSciTech* 8, no. 1, 2007, E21–31.
- [20] TWITCHELL A. M. Studies on the role of atomization in aqueous tablet film coating. Ph D Thesis. Leicester Polytechnic, Leicester, 1990, 417 p.
- [21] FRISBEE S., MEHTA K., MCGINITY J. « Processing factors that influence the in vitro and in vivo performance of film-coated drug delivery systems. » *Drug Delivery Technology* 2(1), 2002, 72–76.
- [22] JUST S., TOSCHKOFF G., FUNKE A., DJURIC D., SCHARRER G., KHINAST J., KNOP K., KLEINEBUDDE P. « Optimization of the Inter-Tablet Coating Uniformity for an Active Coating Process at Lab and Pilot Scale. » *International Journal of Pharmaceutics* 457, no. 1, 2013, 1–8.
- [23] MUELLER R., KLEINEBUDDE P. « Comparison Study of Laboratory and Production Spray Guns in Film Coating: Effect of Pattern Air and Nozzle Diameter. » *Pharmaceutical Development and Technology* 11, no. 4, 2006, 425–33.
- [24] CHEN W., CHANG S-Y., KIANG S., MARCHUT A., LYNGBERG O., WANG J., RAO V., DESAI D., STAMATO H., EARLY W. « Modeling of Pan Coating Processes: Prediction of Tablet Content Uniformity and Determination of Critical Process Parameters. » *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99, no. 7, 2010, 3213–25.
- [25] MUELLER R., KLEINEBUDDE P. « Prediction of Tablet Velocity in Pan Coaters for Scale-Up. » *Powder Technology* 173, no. 1, 2007, 51–58.

- [26] TOBISKA S., KLEINEBUDE P. « Coating Uniformity and Coating Efficiency in a Bohle Lab-Coater using Oval Tablets. » *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56, no. 1, 2003, 3–9.
- [27] WILSON K. E., CROSSMAN E. « The Influence of Tablet Shape and Pan Speed on Intra-Tablet Film Coating Uniformity. » *Drug Development and Industrial Pharmacy* 23, no. 12, 1997, 1239–43.
- [28] NOTTER. Disponible sur <http://notter.com/en/tablettenvolumen-berechnung/> (consulté le 13/02/2016)
- [29] ANSM. « Analyse de la vente des médicaments en France en 2012 », 2012. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8a53c5219badcd6d0c100edc891a8c.pdf > (consulté le 01/05/2016)
- [30] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (consulté le 25/06/2016)



Table des matières

Remerciements	4
Droits d'auteurs	6
Liste des enseignants.....	7
Table des matières.....	10
Table des illustrations.....	11
Table des tableaux.....	13
Tableau des abréviations	14
INTRODUCTION GENERALE.....	15
1 LES COMPRIMES ET L'ENROBAGE PHARMACEUTIQUE.....	17
1.1 Les comprimés.....	17
1.1.1 La forme pharmaceutique	17
1.1.2 Fabrication des comprimés	18
1.1.3 Contrôles des comprimés.....	20
1.2 L'enrobage pharmaceutique.....	21
1.2.1 Définition.....	21
1.2.2 Intérêt du pelliculage pharmaceutique.....	21
1.2.3 Les méthodes d'enrobage.....	22
1.3 Etude des paramètres de pelliculage.....	32
1.3.1 Paramètres de fonctionnement	32
1.3.2 Paramètres du système de pulvérisation.....	33
1.3.3 Paramètres du tambour.....	37
1.4 Conclusion	41
2 ETUDE DE CIBLAGES D'UN PROCEDE D'ENROBAGE EN TURBINE	42
2.1 Méthodes	42
2.1.1 Procédé de pelliculage.....	42
2.1.2 Contrôles des comprimés.....	43
2.2 Matériels	49
2.2.1 Matières premières	49
2.2.2 Equipements.....	51
2.3 Résultats et discussion.....	57
2.3.1 Essais préliminaires	57
2.3.2 Plan de criblage 1	61
2.3.3 Plan de criblage 2	68
2.4 Conclusion	74
CONCLUSION GENERALE	76
Annexe 1 : Chromatogrammes.....	79
Annexe 2 : Résultats statistiques du plan de criblage 1	80
Annexe 3 : Résultats statistiques du plan de criblage 2	82
Références bibliographiques	84
Serment de Galien	88

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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



Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine

Depuis la découverte des comprimés au XIX^{ème} siècle, cette forme n'a eu de cesse d'évoluer au fil du temps. L'enrobage pharmaceutique a permis la diversification de cette forme pharmaceutique (comprimé gastro-résistant, comprimé osmotique) en passant par différentes phases de développement. Comme à chaque étape de développement du médicament, le pelliculage impose l'exploration des différents paramètres ayant une influence sur la forme finale.

Le travail présenté décrit les éléments essentiels au développement et à la fabrication d'un lot de comprimés pelliculés avec une turbine perforée. La première partie présente une étude bibliographique des procédés de pelliculage dans l'industrie pharmaceutique. La variation du niveau de certains facteurs impacte la qualité et la quantité de film déposé à la surface d'un comprimé. Il a été mis en lumière l'importance du choix du système de pulvérisation avec par exemple la taille de buses utilisées associé à un débit adapté évitera le collage des comprimés, le séchage de la suspension à pulvériser avant d'atteindre le comprimé, la vitesse de rotation du tambour possède un impact sur l'uniformité de pelliculage du fait du nombre de passage dans la zone de pulvérisation.

La deuxième partie développe les différents essais réalisés dans le cadre de l'étude et du criblage d'un procédé de pelliculage en turbine semi-perforée avec l'utilisation de deux principes actifs différents (cinétique de libération différentes). L'expérimentation porte sur l'étude préliminaire des différents paramètres, complétée par deux plans de criblage successifs afin de définir avec précision l'influence de chacun des facteurs présentés dans cette partie expérimentale. L'utilisation de plan d'expériences a permis d'acquérir des connaissances sur les différents éléments critiques à prendre en compte lors d'un procédé de pelliculage.

Mots-clés : comprimé, turbine, pelliculage, film, paramètres procédé, plan de criblage

[Study and screening parameters of a turbine coating process]

Since the 19th century with the discovery of the tablet, this form has continued to evolve over time. The drug coating allowed the diversification of this dosage form (gastro-resistant tablet, osmotic tablet) through different phases of development (sugar coating, film-coated). As at every stage of drug development, coating requires the exploration of the various parameters influencing the final shape.

The work presented describes the essential elements in the development and manufacturing of a batch of film-coated tablets with a perforated turbine. The first part presents a literature review on coating in the pharmaceutical industry. The level variation factors impact the quality and the amount of film deposited on the surface of a tablet. It was highlighted the significance of the choice of the spray system with for example the size of the nozzles used associated with a rate-adapted avoid sticking of tablets or drying the suspension to be sprayed before reaching the tablet or the pan rotation speed has an impact on the uniformity of coating due to the number of passing through the spraying zone.

The second part develops the various tests carried out in connection with the study and screening of a film-coating process in semi-perforated pan with the use of two different active principles. The experiment involves the preliminary study different parameters complemented by two successive screening plans to clearly define the influence of each factor presented in this experimental part. The use of experimental design enabled to gain knowledge on various critical elements to consider in a lamination process.

Keywords : tablet, turbine, coating, film, process parameters, screening

