

## Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er septembre 2023

Par

CHAMPENOIS Marie

### **Développement d'un outil informatique de suivi automatique des paramètres de fabrication de grains sur Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS)**

Thèse dirigée par Mme BEAUBRUN-GIRY Karine

Examineurs :

Mme. Marylène VIANA, Professeure des Universités, Pharmacie galénique,  
Université de Limoges

M. Christophe FOUQUEREAU Christophe, Responsable Trouble Shooting,  
Laboratoires Servier Industrie





**Faculté de Pharmacie**

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er septembre 2023

Par CHAMPENOIS Marie

**Développement d'un outil informatique de suivi automatique des  
paramètres de fabrication de grains sur Mélangeur-Granulateur-  
Sécheur (MGS)**

Thèse dirigée par Mme BEAUBRUN-GIRY Karine

Examineurs :

Mme. Marylène VIANA, Professeure des Universités, Pharmacie galénique,  
Université de Limoges

M. Christophe FOUQUEREAU Christophe, Responsable Trouble Shooting,  
Laboratoires Servier Industrie



Liste des enseignants

Le 1<sup>er</sup> septembre 2021

**Doyen de la Faculté**

**Monsieur le Professeur COURTIoux Bertrand**

**Vice-doyen de la Faculté**

**Monsieur LÉGER David, Maître de conférences**

**Assesseurs de la Faculté**

**Monsieur le Professeur BATTU Serge**

**Monsieur le Professeur PICARD Nicolas**

**Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>M. PICARD Nicolas</b>       | Pharmacologie   |
| <b>Mme ROGEZ Sylvie</b>        | Microbiologie, parasitologie, immunologie et<br>hématologie |
| <b>M. SAINT-MARCOUX Franck</b> | Toxicologie   |

**Professeurs des Universités – Universitaires**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>M. BATTU Serge</b>        | Chimie analytique et bromatologie                           |
| <b>M. CARDOT Philippe</b>    | Chimie analytique et bromatologie                           |
| <b>M. COURTIoux Bertrand</b> | Microbiologie, parasitologie, immunologie et<br>hématologie |
| <b>M. DESMOULIERE Alexis</b> | Physiologie   |
| <b>M. DUROUX Jean-Luc</b>    | Biophysique et mathématiques                                |
| <b>Mme FAGNÈRE Catherine</b> | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie<br>clinique    |
| <b>M. LIAGRE Bertrand</b>    | Biochimie et biologie moléculaire                           |
| <b>Mme MAMBU Lengo</b>       | Pharmacognosie  |
| <b>M. TROUILLAS Patrick</b>  | Biophysique et mathématiques                                |
| <b>Mme VIANA Marylène</b>    | Pharmacie galénique   |

### **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>M. BARRAUD Olivier (*)</b> | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| <b>Mme. CHAUZEIX Jasmine</b>  | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| <b>M. JOST Jérémy</b>         | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |

### **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>M. BASLY Jean-Philippe (*)</b>    | Chimie analytique et bromatologie                        |
| <b>Mme BEAUBRUN-GIRY Karine</b>      | Pharmacie galénique                                      |
| <b>Mme BÉGAUD Gaëlle</b>             | Chimie analytique et bromatologie                        |
| <b>M. BILLET Fabrice</b>             | Physiologie  |
| <b>M. CALLISTE Claude</b>            | Biophysique et mathématiques                             |
| <b>M. CHEMIN Guillaume</b>           | Biochimie et biologie moléculaire                        |
| <b>Mme CLÉDAT Dominique</b>          | Chimie analytique et bromatologie                        |
| <b>M. COMBY Francis</b>              | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>Mme COOK-MOREAU Jeanne</b>        | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| <b>Mme DELEBASSÉE Sylvie</b>         | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| <b>Mme DEMIOT Claire-Elise (*)</b>   | Pharmacologie  |
| <b>M. FABRE Gabin</b>                | Biophysique et mathématiques                             |
| <b>M. FROISSARD Didier</b>           | Botanique et cryptogamie                                 |
| <b>Mme JAMBUT Anne-Catherine (*)</b> | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>M. LABROUSSE Pascal (*)</b>       | Botanique et cryptogamie                                 |
| <b>Mme LAVERDET Betty</b>            | Pharmacie galénique                                      |
| <b>M. LAWSON Roland</b>              | Pharmacologie  |

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>M. LÉGER David</b>               | Biochimie et biologie moléculaire                        |
| <b>Mme MARRE-FOURNIER Françoise</b> | Biochimie et biologie moléculaire                        |
| <b>M. MERCIER Aurélien</b>          | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| <b>Mme MILLOT Marion (*)</b>        | Pharmacognosie   |
| <b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b> | Pharmacie galénique                                      |
| <b>Mme POUGET Christelle (*)</b>    | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>M. TOUBLET François-Xavier</b>   | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique    |
| <b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>     | Biophysique et mathématiques                             |

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche**

**Mme AUDITEAU Émilie**                      Épidémiologie, statistique, santé publique

**Enseignants d'anglais**

**M. HEGARTY Andrew**                      Chargé de cours

**Mme VERCELLIN Karen**                      Professeur certifié

## Remerciements

---

Je profite, par cette thèse, pour adresser mes remerciements à toutes les personnes impliquées de près ou de loin dans le développement de ce projet et le bon déroulement de cette année d'alternance ainsi que mes années d'études de Pharmacie.

Tout d'abord, je remercie **Bruno HUET DE BAROCHEZ**, *Responsable du service Transposition Industrielle*, pour la confiance et l'accueil au sein de son service une seconde fois, après un premier stage, en tant qu'apprentie.

Je souhaiterais sincèrement remercier mon maître d'apprentissage **Christophe FOUQUEREAU**, *Responsable Trouble Shooting*, pour le partage de ses multiples connaissances, son implication avec sérieux et bonne humeur dans tous les projets que nous avons accompli ensemble. Je te remercie de m'avoir fait confiance et d'avoir pris le temps de m'initier au codage informatique, compétence qui, je suis certaine, me suivra plus tard. Je te remercie également pour le soutien et l'accompagnement, cette année a été très enrichissante pour moi d'un point de vue professionnelle et personnelle. Merci pour cela.

Je remercie l'ensemble de **l'équipe Transposition Industrielle** (Cédric, Fabienne, Geoffrey, Bénédicte, Karine, Pierre, Vincent, Edwige, Mathilde, Valérie, Lise, Marine, Julie et Cécile) pour la bonne humeur, la convivialité et le partage de connaissances au quotidien. Merci d'avoir contribué à une qualité de vie au travail très appréciable, et au bon déroulement de mon année.

Mention spéciale pour **Nicolas FAURE** et **Jérôme MARCHAUDON**, *Trouble Shooters*, pour votre humour et vos anecdotes quotidiennes. J'ai également beaucoup appris à vos côtés, toujours dans la bonne humeur. Je vous en remercie.

Je remercie **Florence** et **Juergen SIEPMANN**, *Responsables du Master 2 « Pharmacie Galénique Industrielle » de Lille*, pour leur accompagnement et leur bienveillance tout au long de l'année. Je vous remercie d'avoir été à l'écoute et disponibles pour rendre cette formation meilleure.

Je remercie également mes amis pharmaciens, qui m'ont accompagnée durant ces 6 ans d'étude. Tout particulièrement **Santaine CHAMBRAY**, qui a été d'un soutien émotionnel très important, avec laquelle j'ai partagé l'ensemble des obstacles toutes ces années. Son amitié et sa présence ont participé à ma réussite depuis le premier jour. Merci à toi infiniment.

Enfin, je souhaite clore ces remerciements avec une attention toute particulière à ma famille, pour son soutien, son amour et ses encouragements à l'origine de ma réussite.

## 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 abréviations

---

PA : principe actif

LP : Libération Prolongée

MGS : Mélangeur – Granulateur – Sécheur

GH : Granulation Humide

CD : Compression Directe

HR : Humidité Résiduelle

PMA : Mélangeur-Granulateur

LAF : Lit d'Air Fluidisé

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose (hypromellose)

HPC : Hydroxypropylcellulose

HEC : Hydroxyéthylcellulose

CMC : Carboxyméthylcellulose (Carmellose)

HEMA : Hydroxyéthylmétacrylate

PVP : Polyvinylpyrrolidone

FDA : Food Drug Administration

CFR : Code of Federal Regulations

## Table des matières

---

|   |    |
|---|----|
| Introduction.....   | 15 |
| I. Étude bibliographique : Procédés de fabrication de formes solides sèches .....             | 17 |
| I.1. Rappels sur les comprimés .....  | 17 |
| I.1.1. Différents types de comprimés .....  | 17 |
| I.1.1.1. Les comprimés matriciels .....   | 18 |
| I.1.1.2. Les comprimés osmotiques .....   | 19 |
| I.1.1.3. Les comprimés à double noyau .....   | 20 |
| I.1.1.4. Les comprimés multicouches .....   | 21 |
| I.1.1.5. Les comprimés gastrorésistants .....   | 22 |
| I.1.1.6. Les comprimés effervescents .....  | 22 |
| I.1.1.7. Les comprimés dispersibles .....   | 22 |
| I.1.1.8. Les comprimés solubles .....   | 22 |
| I.1.1.9. Les comprimés sublinguaux .....  | 23 |
| I.1.1.10. Les comprimés sphéroïdes.....   | 23 |
| I.1.2. Libération du principe actif.....  | 24 |
| I.1.2.1. Libération conventionnelle .....   | 24 |
| I.1.2.2. Libérations modifiées .....  | 25 |
| I.1.2.2.1. Libérations prolongées : continue ou répétée (séquentielle ou échelonnée)<br>..... | 25 |
| I.1.2.2.2. Libération retardée .....  | 27 |
| I.1.2.2.3. Libération immédiate (ou accélérée).....   | 27 |
| I.2. Méthodes de fabrication de formes sèches par granulation.....                            | 27 |
| I.2.1. La granulation .....   | 27 |
| I.2.1.1. Principe de la granulation .....   | 27 |
| I.2.1.2. Intérêt de la granulation .....  | 28 |
| I.2.1.3. Types de granulation .....   | 28 |
| I.2.1.3.1. Granulation humide .....   | 28 |
| I.2.1.3.1.1. Formulation d'un comprimé fabriqué par granulation humide .....                  | 29 |
| I.2.1.3.1.2. Propriétés et influence du liquide de mouillage .....                            | 31 |
| I.2.1.3.1.3. Cohésion des particules et types de granulés .....                               | 34 |
| I.2.1.3.1.3.1. Cohésion de la poudre par imbrication mécanique.....                           | 35 |
| I.2.1.3.1.3.2. Cohésion de la poudre par forces d'attraction .....                            | 35 |
| I.2.1.3.1.3.2.1. Forces de Van Der Waals.....   | 36 |
| I.2.1.3.1.3.2.2. Forces électrostatiques .....  | 37 |
| I.2.1.3.1.3.3. Ponts liquides.....  | 38 |
| I.2.1.3.1.3.3.1. Ponts liquides immobiles .....   | 39 |
| I.2.1.3.1.3.3.2. Ponts liquides mobiles .....   | 39 |
| I.2.1.3.1.3.4. Ponts solides.....   | 39 |
| I.2.1.3.1.3.5. Types de granulés formés .....   | 40 |
| I.2.1.3.2. Granulation sèche .....  | 41 |
| I.2.1.3.2.1. Formulation d'un comprimé fabriqué par granulation sèche .....                   | 42 |
| I.2.1.4. Conclusion et comparaison des deux méthodes de granulation .....                     | 42 |
| I.3. Méthode de fabrication de formes sèches par compression directe .....                    | 44 |
| I.3.1. Principe .....   | 44 |
| I.3.2. Intérêt de la compression directe .....  | 44 |

|  |    |
|--|----|
| I.3.3. Formulation d'un comprimé fabriqué par compression directe.....   | 44 |
| I.3.4. Inconvénients de la compression directe .....   | 47 |
| I.3.5. Exemple d'équipement utilisé en compression directe .....   | 48 |
| I.4. Équipement industriel adapté à la granulation humide et la compression directe :  |    |
| Mélangeur-Granulateur-Sécheur.....   | 50 |
| I.4.1. Principe et fonctionnement d'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur .....   | 50 |
| I.4.2. Motorisation d'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur.....  | 52 |
| I.4.3. Déroulement d'une fabrication d'un produit granulé sur Mélangeur-Granulateur-<br>Sécheur.....   | 53 |
| I.4.3.1. Étapes de fabrication et paramètres critiques .....   | 53 |
| I.5. Conclusion sur l'utilisation d'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur à petite ou grande<br>échelle.....  | 56 |
| II. Partie expérimentale : Développement de la solution MGS MONITOR+ : suivi automatique<br>et paramétrique des procédés de fabrication de grains sur Mélangeur-Granulateur-Sécheur<br>..... | 57 |
| II.1. Contexte .....   | 57 |
| II.2. Principe et objectifs .....  | 57 |
| II.3. Logiciel de codage et langage informatique .....   | 58 |
| II.4. Étude du procédé et sélection des paramètres de fabrication .....  | 58 |
| II.4.1. Choix des paramètres de fabrication de produits fabriqués sur MGS.....   | 58 |
| II.4.2. Attribution des alertes .....  | 60 |
| II.4.3. Envoi des alertes .....  | 62 |
| II.5. Trois applications dans une solution .....   | 63 |
| II.5.1. Application « RECETTES » .....   | 63 |
| II.5.2. Application « ANALYSES » .....   | 63 |
| II.5.3. Application « DASHBOARD » .....  | 63 |
| II.6. Respect des exigences de « data integrity » .....  | 64 |
| II.6.1. Modèle ALCOA .....   | 64 |
| II.6.2. Modèle ALCOA+ .....  | 65 |
| II.6.3. Réglementation 21 CFR part. 11 .....   | 67 |
| II.7. Perspectives du projet.....  | 69 |
| Conclusion.....  | 70 |
| Références bibliographiques .....  | 71 |
| Annexes.....   | 75 |
| Serment De Galien.....   | 86 |

## Table des illustrations

---

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Représentation schématique du mécanisme de libération du principe actif d'un comprimé matriciel pour chaque type de matrice (4) .....  | 19 |
| Figure 2 : Représentation schématique d'un système réservoir à pompe osmotique.....   | 20 |
| Figure 3 : Représentation schématique d'un système réservoir push-pull.....   | 20 |
| Figure 4 : Comprimé à double noyau .....  | 21 |
| Figure 5 : Illustration schématique de la méthode de production de comprimé à double noyau (6) .....  | 21 |
| Figure 6 : Schéma d'un comprimé multicouche .....   | 21 |
| Figure 7 : Presse à comprimer multicouche Hata CVX Elisabeth.....   | 22 |
| Figure 8 : Comprimé composé de microgranules sphéroïdes .....   | 23 |
| Figure 9 : Cinétiques de libérations conventionnelle et modifiée du principe actif en fonction du temps.....  | 24 |
| Figure 10 : Courbe de libération du principe actif en fonction du temps suivant une cinétique d'ordre 0.....  | 26 |
| Figure 11 : Courbe de libération du principe actif en fonction du temps suivant une cinétique d'ordre 1.....  | 26 |
| Figure 12 : Organigramme de fabrication par granulation humide d'un produit et précision sur l'intervention potentielle des équipements dans le procédé.....  | 30 |
| Figure 13 : Procédé de granulation, agglomération ou nucléation des particules de poudre (16) .....   | 31 |
| Figure 14 : Graphique représentant l'évolution de la croissance du grain en fonction de l'étape de granulation par rapport à la quantité de liquide de mouillage ajoutée (17).....                                    | 32 |
| Figure 15 : Représentation schématique de chaque état du grain lors de la granulation humide : état pendulaire (a), état funiculaire (b), état capillaire (c) et état goutte (d) d'après Newitt et Conway-Jones ..... | 33 |
| Figure 16 : Représentation schématique de l'imbrication mécanique entre deux particules de poudre.....  | 35 |
| Figure 17 : Illustration d'un solide moléculaire (exemple d'un cristal de glace) .....  | 36 |
| Figure 18 : Illustration d'un solide ionique (exemple du chlorure de sodium solide) .....   | 36 |
| Figure 19 : Représentation schématique d'une distribution de taille monodisperse d'une population de poudre.....  | 38 |
| Figure 20 : Représentation schématique d'une distribution de taille polydisperse d'une population de poudre.....  | 38 |
| Figure 21 : Représentation schématique d'un pont liquide immobile entre deux particules de poudre.....  | 39 |
| Figure 22 : Représentation schématique de ponts liquides mobiles entre particules de poudre .....   | 39 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 23 : Représentation schématique d'un pont solide entre deux particules de poudre..  | 40 |
| Figure 24 : Représentation schématique de la formation de granulés en croûte par granulation humide.....   | 40 |
| Figure 25 : Représentation schématique de la formation de granulés agglutinés par granulation humide.....  | 41 |
| Figure 26 : Compacteur à rouleaux pour granulation sèche .....   | 41 |
| Figure 27 : Représentation schématique du procédé de granulation sèche par compacteurs à rouleaux.....   | 42 |
| Figure 28 : Organigramme de fabrication par compression directe et précision sur l'intervention potentielle des équipements dans le procédé..... | 47 |
| Figure 29 : Presse à comprimés FE55 .....  | 48 |
| Figure 30 : Schéma du processus de compression simple, vue sur le dessus de la tourelle  | 49 |
| Figure 31 : Schéma du processus de compression directe, vue sur le dessus de la tourelle   | 49 |
| Figure 32 : Schéma général d'un Mélangeur - Granulateur - Sécheur.....   | 50 |
| Figure 33 : Photographie d'un MGS 501 1000L .....  | 51 |
| Figure 34 : Photographie d'un MGS 717 2000L .....  | 51 |
| Figure 35 : Schéma représentant la disposition d'un MGS en atelier de fabrication industriel .....   | 51 |
| Figure 36 : Représentation schématique et simplifiée du fonctionnement d'un moteur hydraulique.....  | 52 |
| Figure 37 : Photographie de la tripale et du disperseur d'un MGS.....  | 54 |
| Figure 38 : Logo de la solution développée : MGS MONITOR+.....   | 58 |
| Figure 39 : Étapes de fabrication de produits granulés par granulation humide sur MGS.....   | 58 |
| Figure 40 : Exemple de fichier EMIS d'un produit fabriqué sur MGS .....  | 60 |
| Figure 41 : Attribution des flags d'alerte selon le degré de priorité du paramètre .....   | 61 |
| Figure 42 : Intégrité des données démontrée par le modèle ALCOA+.....  | 66 |

## Table des tableaux

---

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1 : Mécanismes de libération du principe actif pour chaque type de matrice.....  | 18 |
| Tableau 2 : Exemples d'excipients utilisés dans la formulation du mélange pour granulation humide.....   | 29 |
| Tableau 3 : Caractéristiques morphologiques du grain selon l'état de granulation .....   | 34 |
| Tableau 4 : Tableau comparatif des deux méthodes de granulation .....  | 43 |
| Tableau 5 : Tableau récapitulatif des excipients co-processed existants.....   | 46 |
| Tableau 6 : Comparaison de deux modes de compression (compression simple et compression directe), de la presse FE55 chez FETTE Compacting GmbH ..... | 49 |
| Tableau 8 : Évolution des paramètres critiques pour chaque étape de fabrication.....   | 55 |
| Tableau 9 : Paramètres de fabrication sélectionnés de produits granulés sur MGS .....  | 59 |
| Tableau 10 : Liste des paramètres de fabrication de produits granulés sur MGS selon le degré d'importance et le flag attribués.....                  | 62 |
| Tableau 11 : Intégrité des données démontrée par le modèle ALCOA .....   | 65 |

## Introduction

---

Dans un monde en perpétuel changement, il est important de renouveler les outils utilisés pour optimiser les procédés de fabrication de produits pharmaceutiques. La fabrication de formes sèches solides, telles que les comprimés, nécessite des procédés complexes qui doivent être adaptés aux matières premières choisies. La formulation du produit prend une place importante dans ce processus de fabrication, et détermine la qualité du produit final.

Les méthodes de granulation sont couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique de nos jours, quel que soit la forme du produit fini (poudre, comprimé, gélule), la solubilité du principe actif et la cinétique de libération du principe actif à partir d'un comprimé. Le choix du procédé de fabrication doit prendre en compte les caractéristiques physico-chimiques des matières premières utilisées.

Les procédés de granulation détaillés dans cette thèse sont : la granulation humide et la granulation sèche. La granulation permet de densifier le mélange de poudre, améliorant ensuite les propriétés d'écoulement du mélange de poudre, indispensable pour l'étape de compression suivante. Certaines étapes de fabrication sont critiques, par exemple le mouillage et le séchage du grain, car elles déterminent la qualité du produit final. La granulation humide est choisie pour des produits résistants à l'humidité et à la chaleur, dans le cas contraire il est possible de ne pas utiliser d'eau ni de chaleur grâce à la granulation sèche. La compression directe fait également l'objet de ce travail car elle propose une méthode alternative de fabrication notamment pour des produits ayant une capacité d'écoulement suffisante ainsi qu'une comprimabilité importante du mélange de poudre, par comparaison avec la granulation.

L'objet de cette thèse est centré autour d'un équipement complexe : Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS). Cet appareil est capable d'assurer la production de grains, lors d'une granulation humide, mais également de réaliser un mélange pour compression directe. Dans un premier temps, la partie bibliographique définit l'ensemble des méthodes de fabrication de formes solides, le fonctionnement complet de l'appareil ainsi que le déroulement d'une production sur MGS.

Dans un second temps, la partie expérimentale décrit le déroulement de ce projet alliant à la fois le développement d'une solution informatique et l'étude du procédé de granulation sur un Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS). Cette technologie assure l'enchaînement des étapes de fabrication du grain en continu dans une même enceinte close. Un Mélangeur-Granulateur-Sécheur permet de réaliser les étapes de granulation suivantes : Chargement, Mélange, Mouillage, Granulation, Séchage, Refroidissement et Vidange-Calibrage ; dans un seul et même équipement. Une granulation réalisée sur MGS est donc possible si les paramètres de fabrication sont choisis de manière adéquate.

Pour suivre avec précision le déroulement de ce procédé, nous avons développé une solution informatique, nommée « MGS MONITOR+ », permettant le suivi automatique des paramètres de production des grains sur Mélangeur-Granulateur-Sécheur. Cette solution se compose de trois applications distinctes, codées et mises à jour indépendamment mais fonctionnant en corrélation les unes avec les autres. Le respect des exigences de « Data Integrity », à travers le modèle ALCOA, est primordial pour obtenir un outil informatique sécurisé et non falsifiable.

La solution développée sera, à terme, un outil nécessaire pour détecter toute anomalie ou déviation avec signalement instantané de celles-ci aux responsables concernés.

L'apprentissage du codage informatique m'a permis de développer une nouvelle compétence, complémentaire avec la formation de Pharmacien, comme le démontre ce projet innovant et représentatif de l'évolution du monde industriel pharmaceutique et de sa digitalisation.

# I. Étude bibliographique : Procédés de fabrication de formes solides sèches

---

Cette thèse se consacre à la fabrication de formes sèches solides, précisément les comprimés. Cette forme pharmaceutique offre de multiples possibilités thérapeutiques, un dosage précis et un contrôle de la libération du principe actif, ce qui place aujourd'hui le comprimé comme la forme la plus couramment utilisée chez les patients.

Cette étude se portera sur les différentes méthodes de fabrication de grain ou de poudre pour compression directe, visant à être comprimés. La formulation galénique des produits peut varier selon le procédé choisi. L'étude bibliographique a également pour objectif de recenser les avantages et inconvénients de chaque méthode, puis de présenter un équipement précis : le Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS).

## I.1. Rappels sur les comprimés

Un comprimé est une préparation de consistance solide, destiné à être administré par voie orale, contenant un ou plusieurs principes actifs. Les comprimés font partie de la catégorie des formes orales sèches, obtenus par agglomération de poudres par compression.

*D'après la 11<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne (monographie 0478) (1), « les comprimés sont des préparations solides contenant 1 unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou dispersés dans l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. »*

### I.1.1. Différents types de comprimés

Il existe plusieurs types de comprimés (2), tels que :

- Les comprimés matriciels
- Les comprimés osmotiques
- Les comprimés à double noyau
- Les comprimés multicouches
- Les comprimés gastrorésistants
- Les comprimés effervescents
- Les comprimés dispersibles
- Les comprimés solubles
- Les comprimés sublinguaux ou lyophilisats oraux

- Les comprimés sphéroïdes

La forme galénique ne changeant pas, seule la formulation galénique sera adaptée selon les fonctions attendues du médicament.

### I.1.1.1. Les comprimés matriciels

Un comprimé matriciel (3) est un comprimé dont le principe actif est dispersé au sein d'une matrice limitant sa libération. Il existe trois types de matrices : inerte, hydrophile ou érodable ; définies par le type d'excipient ajouté à la formulation. Le mécanisme des systèmes matriciels est expliqué dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Mécanismes de libération du principe actif pour chaque type de matrice

| Matrice           | Mécanisme   |
|-------------------|---|
| <b>Inerte</b>     | <p>La matrice inerte ne subit aucun changement morphologique, les excipients étant insolubles et non digérés par les sucs gastriques.</p> <p>La libération du principe actif est donc progressive selon l'hydratation de la matrice, et est indépendante de la composition des sucs digestifs et du pH.</p> <p>Une fois le principe actif totalement libéré, la matrice est rejetée par l'organisme de manière intacte.</p> |
| <b>Hydrophile</b> | <p>Les polymères hydrophiles se gélifient au contact des sucs digestifs. La matrice hydrophile gonfle puis, par érosion, libère le principe actif.</p>  |
| <b>Érodable</b>   | <p>La matrice est capable de s'éroder progressivement au contact d'enzymes gastriques (lipases, estérases) et sous l'action du pH acide du tractus digestif.</p> <p>Le principe actif est totalement libéré et la matrice se désagrège totalement de manière progressive.</p>   |

La figure 1 (4) ci-dessous permet d'illustrer le mécanisme de libération du principe actif pour chaque type de matrice de manière schématique.

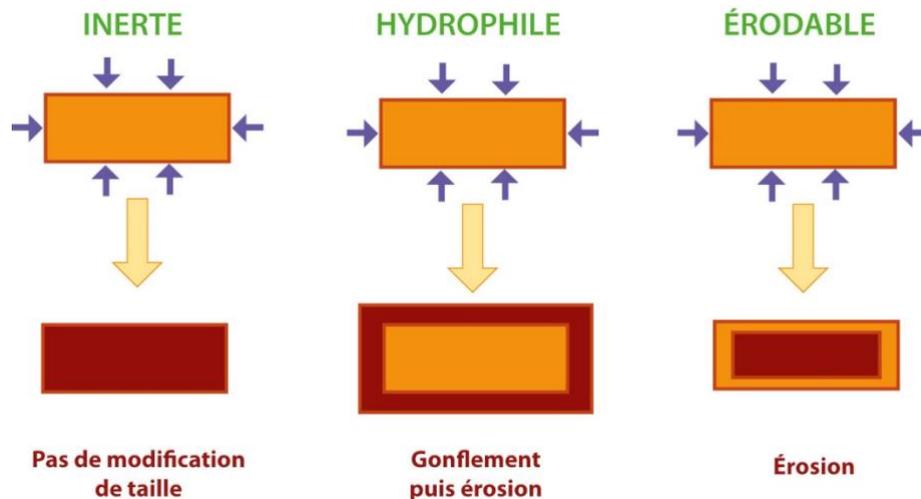


Figure 1 : Représentation schématique du mécanisme de libération du principe actif d'un comprimé matriciel pour chaque type de matrice (4)

Dans le cas d'une matrice inerte, les excipients ajoutés sont inertes et insolubles dans l'eau tels que les dérivés cellulosiques (éthylcellulose, acétate de cellulose, ...), les dérivés acryliques (Eudragit® RL et RS, Eudragit® NE 30D) ou les dérivés vinyliques (polyacétate de vinyle, polychlorure de vinyle, ...). La vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à la forme de compression appliquée au mélange de poudre.

Une matrice hydrophile nécessite en revanche des polymères hydrophiles de haut poids moléculaire (PM), très visqueux dont la concentration sera élevée. Les excipients utilisés seront donc de types dérivés cellulosiques (HPMC<sup>1</sup> de haut PM, HPC<sup>2</sup>, HEC<sup>3</sup>, CMC<sup>4</sup>), dérivés acryliques (HEMA<sup>5</sup>), dérivés vinyliques (acétate de vinyle, copolymère PVP<sup>6</sup>, ...) ou gommes et dérivés (amidon prégélatinisé, gomme guar, alginates de sodium, ...).

Enfin, une matrice érodable se compose d'excipients hydrophobes (glycérides, alcools ou acides gras, et cires) ou de polymères gastrorésistants tels que des dérivés cellulosiques (acétylphtalate de cellulose), des dérivés acryliques (Eudragit® L et S) et des dérivés vinyliques (acétophtalate de polyvinyle).

### I.1.1.2. Les comprimés osmotiques

Un comprimé osmotique est un système réservoir complexe à différencier des systèmes matriciels développés précédemment. Il existe deux types de comprimés osmotiques : une pompe osmotique élémentaire (figure 2 (5)) déposée comme comprimé Oros®, réservoir à un seul compartiment, et les systèmes push-pull (figure 3) dont le principe repose sur un réservoir à deux compartiments.

<sup>1</sup> HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose (hypromellose)

<sup>2</sup> HPC : Hydroxypropylcellulose

<sup>3</sup> HEC : Hydroxyéthylcellulose

<sup>4</sup> CMC : Carmellose

<sup>5</sup> HEMA : Hydroxyéthylmétacrylate

<sup>6</sup> PVP : Polyvinylpyrrolidone

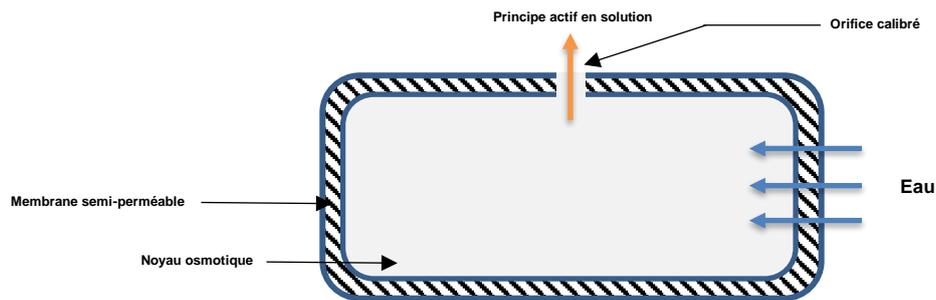


Figure 2 : Représentation schématique d'un système réservoir à pompe osmotique

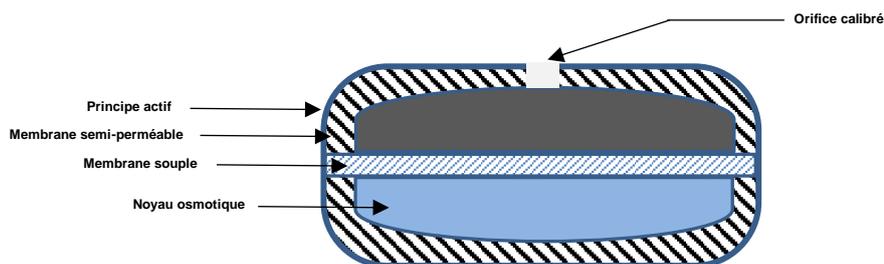


Figure 3 : Représentation schématique d'un système réservoir push-pull

Un comprimé osmotique se compose d'un noyau contenant le principe actif associé à du chlorure de sodium (NaCl) ou du saccharose, nécessaires pour assurer l'échange osmotique souhaité. Ce noyau osmotique est entouré d'une membrane semi-perméable, composée d'acétate de cellulose laissant pénétrer l'eau. Dans le cas d'un système push-pull, le principe actif est séparé de l'agent osmotique par une membrane souple, créant ainsi deux compartiments. De plus, un orifice calibré est percé à travers la membrane pour ajuster la libération du principe actif dans les deux cas.

Pour un comprimé Oros<sup>®</sup>, la valeur de la surpression appliquée est un paramètre influençant la libération du principe actif. Tandis que pour un système push-pull, le rapport entre la pression hydrodynamique et la pression osmotique est un paramètre à ajuster.

La libération du principe actif est dépendante de la composition et de l'épaisseur de la membrane, de la solubilité du principe actif ainsi que du diamètre de l'orifice calibré.

### I.1.1.3. Les comprimés à double noyau

Un comprimé à double noyau (figure 4), peut également être appelé « comprimé à manteau » ou « comprimé enrobé à sec ». Il se compose d'une enveloppe externe dont la libération du principe actif sera rapide dans le milieu gastrique. Cette enveloppe enrobe un noyau dont la formulation est développée pour obtenir une forme retard. L'enrobage de ce noyau est généralement gastrorésistant permettant la libération du principe actif à un pH supérieur au pH gastrique.

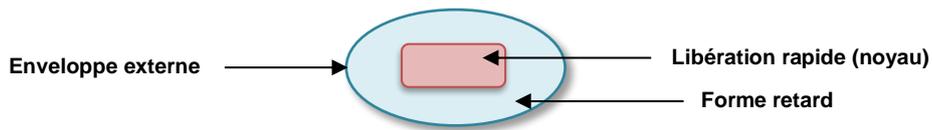


Figure 4 : Comprimé à double noyau

La fabrication de ce comprimé est possible grâce à un enrobage à sec du noyau au moment de la compression, schématisé dans la figure 5 (6) ci-dessous. La première moitié du grain est ajoutée dans la matrice, puis le noyau central est ajouté avant d'appliquer une faible compression. La seconde moitié du grain est ajoutée puis la compression finale du comprimé peut être réalisée pour obtenir un comprimé enrobé à sec.

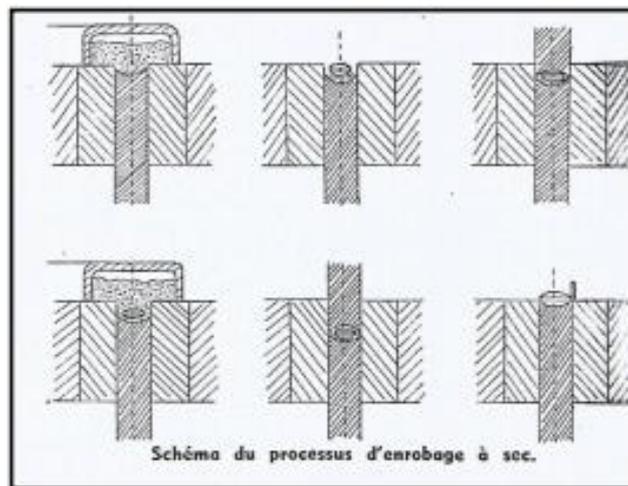


Figure 5 : Illustration schématique de la méthode de production de comprimé à double noyau (6)

#### I.1.1.4. Les comprimés multicouches

Un comprimé multicouche est un comprimé contenant n couches de grains (figure 6). La libération du principe actif est immédiate pour une couche, en revanche la libération peut être différée (pH 5 puis pH 6) pour n-1 couches. La fabrication de ce type de comprimé consiste en 2 ou 3 compressions successives sur une presse (7) réservée à ce processus. La formulation est primordiale et repose sur le bon choix de liant, sa dissolution étant corrélée au pH.



Figure 6 : Schéma d'un comprimé multicouche



Figure 7 : Presse à comprimer multicouche Hata CVX Elisabeth

#### **I.1.1.5. Les comprimés gastrorésistants**

Un comprimé gastrorésistant est un comprimé destiné à résister au pH gastrique pour ensuite libérer le ou les principes actifs dans l'intestin. La fonction gastrorésistante est assurée soit par un enrobage gastrorésistant recouvrant les particules ou les granulés, soit par revêtement des comprimés d'une enveloppe gastrorésistante. Dans ce dernier cas, les comprimés seront appelés comprimés entériques. Les excipients utilisés sont de type dérivés cellulosiques (acétophtalate de cellulose), dérivés acryliques, dérivés vinyliques, dérivés de silicones ou talc. Ceux-ci peuvent intervenir dans la formulation interne du comprimé ou comme agent d'enrobage.

#### **I.1.1.6. Les comprimés effervescents**

Un comprimé effervescent est un comprimé non enrobé destiné à être dissous ou dispersé dans l'eau avant administration. La formulation se compose de substances acides et de carbonates alcalins, entraînant la libération de dioxyde de carbone en présence d'eau. L'absence d'enrobage permet une réaction rapide au contact de l'eau.

#### **I.1.1.7. Les comprimés dispersibles**

Un comprimé dispersible est un comprimé non enrobé ou pelliculé destiné à être dispersé dans de l'eau avant administration créant ainsi une dispersion homogène. Il existe des comprimés orodispersibles, qui doivent être dispersés dans la bouche du patient avant d'être avalés.

#### **I.1.1.8. Les comprimés solubles**

Un comprimé soluble est un comprimé non enrobé ou pelliculé destiné à être dissous dans de l'eau avant administration. La formulation est telle que les excipients présents créés une

solution opalescente en contact avec l'eau. Les excipients utilisés sont principalement solubles dans l'eau.

#### I.1.1.9. Les comprimés sublinguaux

Un comprimé sublingual, ou lyophilisat oral, est composé d'un solide poreux contenant un ou plusieurs principes actifs solubles ou non dans l'eau. Les caractéristiques physiques favorables à la libération du principe actif sont déterminées par les substances auxiliaires contenues sur le support dans lequel le principe actif est dispersé. Ils sont administrés par dissolution ou dispersion dans de l'eau ou placés directement dans la bouche du patient.

#### I.1.1.10. Les comprimés sphéroïdes

Un comprimé formé de microgranules enrobées (sphéroïdes) permet la libération contrôlée du ou des principes actifs. Une fois au contact de l'estomac, le comprimé se dégrade pour laisser place aux minigranules enrobées composées d'un noyau entouré de principe actif. La libération de la substance active est donc contrôlée par l'enrobage des sphéroïdes. La formulation doit être précise, de l'extérieur du comprimé vers l'intérieur des microgranules. Le comprimé est recouvert d'un film hydrosoluble capable de se désintégrer dans l'estomac. Le mélange à comprimer se compose d'excipients hydrophiles, de types dérivés cellulosiques, et de microgranules sphéroïdes.

Les sphéroïdes contiennent 3 couches (de l'extérieur vers l'intérieur) :

- Une couche d'excipients résistants à l'acidité du milieu gastrique : de types dérivés acryliques (Eudragit®)
- Une couche contenant le principe actif
- Un noyau de sucre : saccharose ou cellulose.

Les sphéroïdes peuvent également être mit en gélule.

La figure 8 (8) suivante décrit les différentes couches contenues dans un comprimé de microgranules sphéroïdes.

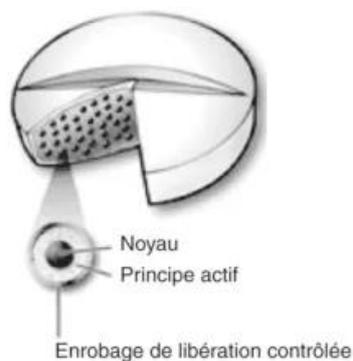


Figure 8 : Comprimé composé de microgranules sphéroïdes

### I.1.2. Libération du principe actif

La libération du principe actif est directement corrélée à la posologie, à l'administration et à la durée du traitement du médicament développé. Ainsi, la formulation doit être développée en tenant compte de nombreux paramètres. Une spécialité peut également être déposée sous plusieurs formes pouvant convenir à différents types de patients.

Il existe plusieurs types de libération du principe actif possibles pour un comprimé :

- Libération **conventionnelle**
- Libérations **modifiées** : dont font partie les libérations prolongées (continue ou séquentielle), la libération retardée et la libération immédiate (ou accélérée).

On représente graphiquement la concentration plasmatique de principe actif libéré en fonction du temps dans la figure 9 suivante, réalisée à l'aide de valeurs expérimentales aléatoires à titre d'exemple.

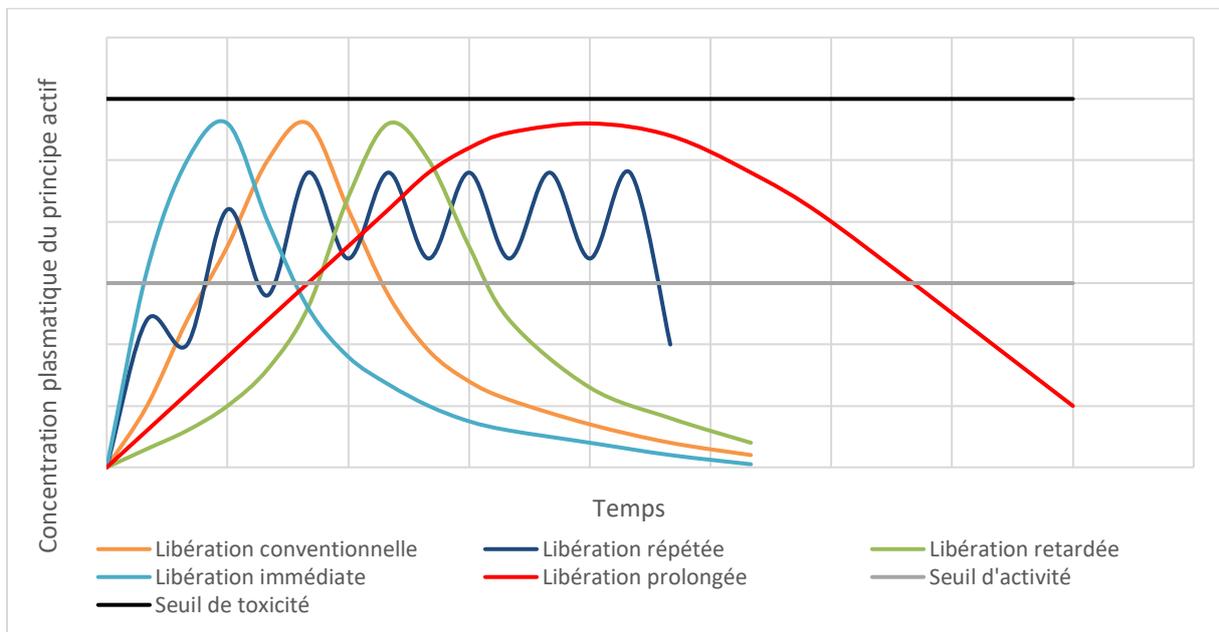


Figure 9 : Cinétiques de libérations conventionnelle et modifiée du principe actif en fonction du temps

L'intervalle entre le seuil de toxicité et le seuil d'activité du médicament, appelé zone thérapeutique, est propre au(x) principe(s) actif(s) qui le compose et dépend également de variables interindividuelles qui ne seront pas détaillés.

#### I.1.2.1. Libération conventionnelle

Une cinétique de libération conventionnelle se définit par la libération du ou des principes actifs sans modification de la formulation ou du procédé de fabrication.

La dissolution du principe actif dépend donc essentiellement des propriétés intrinsèques de la substance active (9). La posologie du médicament doit être adaptée, selon la pathologie et

l'indication, pour assurer une couverture thérapeutique optimale pour le patient. Ceci explique donc l'augmentation du nombre de prise par jour d'un médicament à libération immédiate.

### **I.1.2.2. Libérations modifiées**

Une cinétique à libération modifiée consiste à modifier la vitesse et/ou le lieu de libération du principe actif par l'intermédiaire d'une modification de la formulation et/ou du procédé de fabrication du produit. Ainsi, la libération du principe actif sera différente de celle d'un même produit à libération immédiate, administré par la même voie (9).

Il existe plusieurs formes à libération modifiée telles que les formes à libération prolongée (continue ou répétée), les formes à libération retardée (gastrorésistantes) et les formes à libération accélérée (dispersibles, effervescents).

*« Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle. » Pharmacopée Européenne 11.0, monographie 0478 (1).*

#### **I.1.2.2.1. Libérations prolongées : continue ou répétée (séquentielle ou échelonnée)**

Un médicament à libération prolongée (LP) est utilisé pour assurer une couverture thérapeutique longue et ralentie dans le temps. L'absorption du principe actif est plus lente, atteignant un seuil maximum de principe actif libéré égal à celui d'une forme à libération immédiate. En revanche, l'élimination du principe actif suit une courbe diminuant progressivement assurant une couverture thérapeutique en 1 ou 2 prises seulement. Un médicament à libération prolongée offre donc au patient une réduction des prises journalières, un confort thérapeutique, et une diminution des effets secondaires grâce à l'élimination des pics plasmatiques du produit. Enfin, l'observance du traitement est améliorée (10).

Il existe deux types de libération prolongée : continue ou séquentielle (répétée ou échelonnée).

Les formes à libération prolongée continue suivent une cinétique d'ordre « zéro ». Autrement dit, la vitesse de libération du principe actif est constante et ne dépend pas de la concentration du principe actif. Tant qu'il reste du principe actif, la vitesse de libération est constante et définie par la relation :  $C = k.t$

On peut représenter la cinétique de libération d'ordre 0 graphiquement, dans la figure 10 suivante.

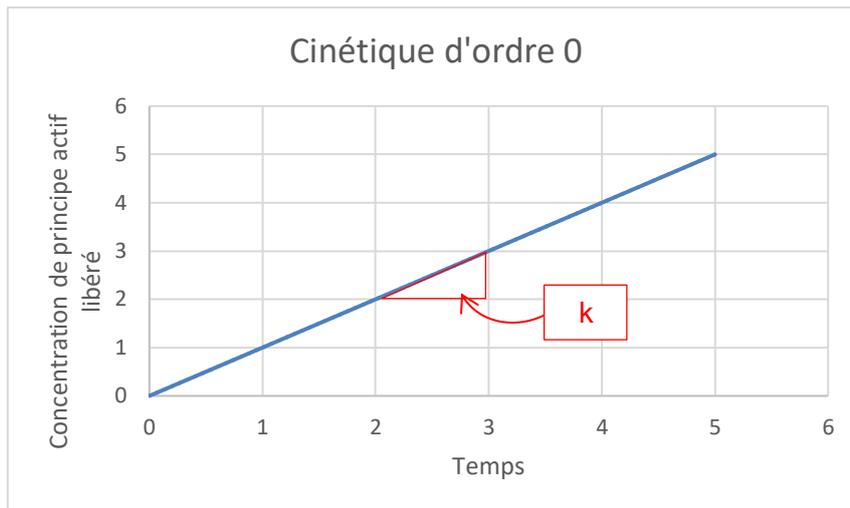


Figure 10 : Courbe de libération du principe actif en fonction du temps suivant une cinétique d'ordre 0

On représente une cinétique d'ordre 1 dans la figure 11 ci-dessous, suivant l'équation :

$$C = C_0 e^{(-kt)}$$

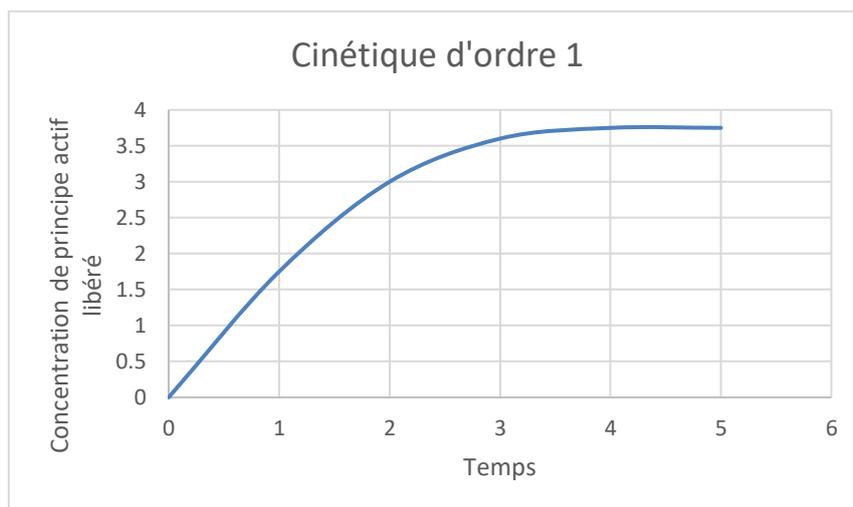


Figure 11 : Courbe de libération du principe actif en fonction du temps suivant une cinétique d'ordre 1

Les formes à libération prolongée répétée (séquentielle ou échelonnée) permettent d'obtenir une libération du principe actif de manière répétée par intervalle de temps. La concentration plasmatique du principe actif doit être comprise dans la zone thérapeutique, un ajustement de la posologie doit être adaptée au patient et réévaluée régulièrement pour atteindre les concentrations adéquates.

Les comprimés multicouches, les comprimés matriciels et les comprimés réservoirs (10) font parties des formes galéniques à libération prolongée séquentielle. Les comprimés multicouches contiennent différentes couches de dissolution et désagrégation du principe actif variables.

#### **I.1.2.2.2. Libération retardée**

La dissolution et l'absorption d'un médicament à libération retardée (11) s'effectue au niveau intestinal. Souvent de formes gastrorésistantes lorsque la dégradation du principe actif s'effectue à pH acide. Les comprimés à libération retardée sont généralement enrobés d'un film polymérique insoluble en milieu acide ou sensible aux lipases intestinales.

La courbe de libération du principe actif en fonction du temps sera donc décalée vers la droite, pour atteindre un pic de libération plus tardivement par rapport à une libération conventionnelle.

#### **I.1.2.2.3. Libération immédiate (ou accélérée)**

Un médicament à libération accélérée est obtenu par diminution du temps de désagrégation du comprimé, tels que les comprimés effervescents, comprimés dispersibles ou les comprimés solubles. L'absorption du principe actif est obtenue plus rapidement par rapport à une libération conventionnelle.

La courbe de libération du principe actif en fonction du temps sera donc décalée vers la gauche, pour atteindre un pic de libération plus tôt par rapport à une libération conventionnelle.

### **I.2. Méthodes de fabrication de formes sèches par granulation**

La fabrication de formes sèches solides, que sont les comprimés, fait intervenir le plus souvent un procédé de granulation pour préparer le mélange de substances actives et d'excipients à la compression.

Il existe différentes méthodes de granulation : **granulation humide** et **granulation sèche** ; pour les produits nécessitant une transformation préalable à la compression. Concernant les produits formulés pour supporter l'étape de compression sans être granulés, il existe une méthode de **compression directe**.

#### **I.2.1. La granulation**

##### **I.2.1.1. Principe de la granulation**

Le principe de la granulation (12) est de transformer de fines particules de poudres en de plus grands agrégats solides plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains. Les agrégats améliorent l'écoulement de la poudre, notamment dans la trémie d'alimentation de la presse à comprimer. On diminue ainsi la surface de contact entre les particules, les forces d'adhésion et de cohésion diminuent également et la fluidité de la poudre augmente en conséquence. Le remplissage sera ensuite plus homogène ce qui aura un impact direct sur l'uniformité de masse des comprimés fabriqués. Afin de faciliter le réarrangement sous faible contrainte dans la chambre de compression, une petite quantité de poudre fine est également nécessaire.

La formation d'agrégats induit une augmentation de l'aptitude à la déformation plastique. La présence d'air entre les particules étant diminuée, la compressibilité du mélange de poudre

sera augmentée. Enfin, le risque de démixtion est fortement diminué lorsque les particules de poudre sont sous formes de grains.

### **I.2.1.2. Intérêt de la granulation**

Les granulés obtenus par granulation peuvent être utilisés à la fois comme forme pharmaceutique à part entière, soit sous forme unidose conditionnés unitairement (sachet-dose), soit sous forme multidose administrés généralement à l'aide d'un dispositif permettant l'ajustement de la dose prescrite (poudre pour suspensions buvables). Les granulés peuvent également être utilisés comme forme pharmaceutique intermédiaire, fabricant ensuite une nouvelle forme (comprimé, mis en gélules).

Les méthodes de granulation offrent donc une possibilité large de formes pharmaceutiques, associant une ou plusieurs substances actives dont la formulation galénique peut être facilement adaptée selon l'indication et la voie d'administration au patient.

### **I.2.1.3. Types de granulation**

Plusieurs méthodes de granulation existent. Le choix du processus de granulation dépend du produit fabriqué et des caractéristiques physico-chimiques des substances actives et excipients composant la formulation galénique.

La méthode de granulation est choisie selon plusieurs caractéristiques tels que :

- Les caractères physico-chimiques des matières premières, tels que :
  - La granulométrie de la poudre
  - La densité apparente (ou volume apparent) de la poudre
  - La porosité de la poudre
  - La surface spécifique de la poudre
  - L'humidité résiduelle (HR) de la poudre
  - La mouillabilité de la poudre
- La capacité d'écoulement des matières premières
- Le collage du mélange à la matrice ou aux poinçons de la presse à comprimés
- La comprimabilité de la poudre
- La stabilité des substances actives

#### **I.2.1.3.1. Granulation humide**

La granulation humide consiste à l'agglomération de particules de poudre pour améliorer les propriétés physiques et rhéologiques du mélange. L'association des petites particules entre elles forment des agglomérats solides permettant :

- L'amélioration de l'écoulement
- La densification du mélange
- La compressibilité de la poudre
- La diminution de l'émission de poussières
- La prévention de la ségrégation du mélange

### I.2.1.3.1.1. Formulation d'un comprimé fabriqué par granulation humide

Ce procédé pharmaceutique nécessite une formulation particulière (13) du produit (tableau n°2). Le principe actif est associé à une phase interne composée généralement d'un liant, d'un diluant et d'un désintégrant.

Le liant utilisé est essentiel pour faciliter la cohésion des particules de poudre et la fabrication du grain, entraînant ainsi l'augmentation de la dureté des comprimés selon la concentration de liant ajoutée. Le diluant est nécessaire pour améliorer l'écoulement du mélange, et *a posteriori* du grain produit. Il permet d'avoir suffisamment de poudre pour obtenir un volume important et ainsi un comprimé manipulable. Par conséquent, le diluant permet de diminuer la concentration centésimale de principe actif dans la formule. Enfin, le désintégrant favorise la désagrégation rapide du comprimé, associée à l'amélioration de la dissolution du principe actif. Un lubrifiant peut également être contenu dans la phase interne pour faciliter l'aptitude à l'écoulement de la poudre dans la trémie d'alimentation de la presse à comprimer, si nécessaire.

Le choix de la formulation d'un produit fabriqué par granulation humide doit prendre en compte l'aspect thérapeutique (administration au patient, choix de libération du PA) et la contrainte technique de la production (écoulement du grain pour compression, ...), notamment par Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS), appareillage permettant l'enchaînement des étapes de fabrication du grain dans une même enceinte close. La formule doit également être chimiquement stable, on veille donc à éviter les interactions entre les excipients choisis.

Tableau 2 : Exemples d'excipients utilisés dans la formulation du mélange pour granulation humide

| Liants   | Diluants  | Désintégrants  | Lubrifiants   |
|--|---|--|---|
| Hydroxypropylcellulose<br>Polyvinylpyrrolidone (PVP)<br>Amidon | Lactose monohydraté<br>Lactose anhydre<br>Cellulose microcristalline<br>Hydrogénophosphate de calcium | Croscarmellose sodique<br>Glycolate sodique d'amidon | Talc<br>Stéarate de magnésium<br>PEG <sup>7</sup> Haut PM |

Pour certaines formulations, lorsque les propriétés rhéologiques de la poudre (PA + phase interne) ne sont pas satisfaisantes, une phase externe contenant un lubrifiant (exemple de lubrifiant de compression : stéarate de magnésium) peut être ajoutée mais n'interviendra pas dans la formule interne du produit. Cette phase externe permet également une meilleure éjection des comprimés hors de la matrice, très importante pour des productions à haute cadence.

Un agent d'amélioration de l'écoulement (glidant) peut être utilisé en cas d'écoulement insuffisant, par exemple la silice colloïdale.

Le procédé de fabrication complet, de la pesée des produits jusqu'au conditionnement peut être illustré par un organigramme (figure 12) simplifié montrant chaque étape et les contrôles associés. L'utilisation du MGS est au centre du procédé de fabrication d'un produit par granulation humide.

<sup>7</sup> Polyéthylène glycol de Haut Poids Moléculaire

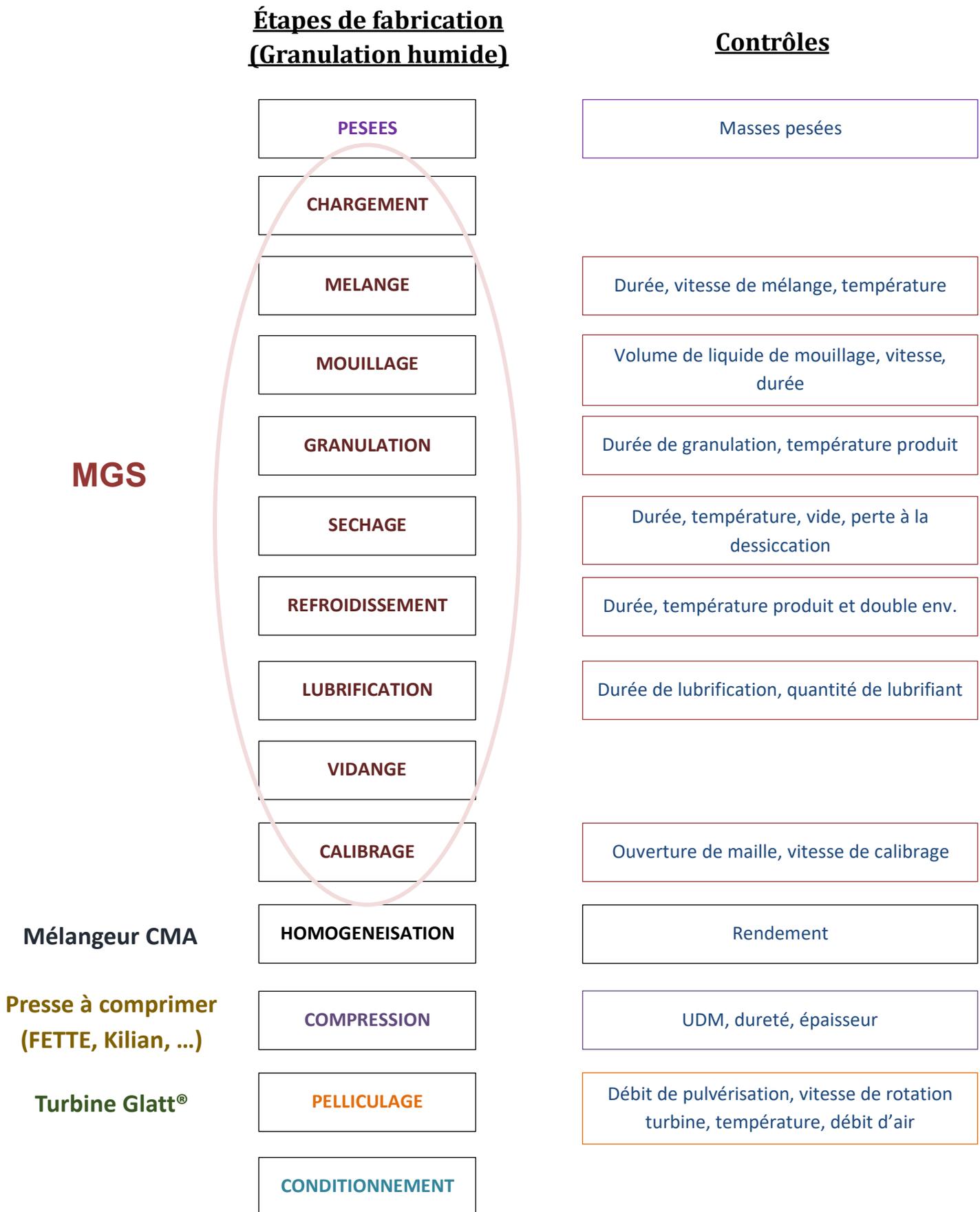


Figure 12 : Organigramme de fabrication par granulation humide d'un produit et précision sur l'intervention potentielle des équipements dans le procédé

Cette méthode de fabrication est complexe et doit être adaptée aux principes actifs et aux excipients contenus dans le produit. Il est également possible d'adapter la formulation du produit selon l'appareillage utilisé.

Le procédé de granulation humide est intéressant pour les matières premières résistantes à l'humidité et à la chaleur. L'étude galénique de formulation réalisée préalablement doit être particulièrement complète pour assurer la qualité du grain final.

#### I.2.1.3.1.2. Propriétés et influence du liquide de mouillage

Le liquide de mouillage est incorporé progressivement dans le mélange de poudres pour obtenir une masse humide. La vitesse d'ajout du liquide de mouillage et le débit de pulvérisation sont contrôlés pendant l'étape de séchage.

Ce liquide peut être un solvant aqueux (eau) ou organique (alcool : éthanol, isopropanol), utilisé pour dissoudre des fractions de particules dans le mélange. Une fois solidifiées, les particules dissoutes pourront s'agglomérer entre elles.

Il existe également des solvants appelés liquides agglutinants, tel que le polyéthylène glycol (PEG), entre autres. Le polyéthylène glycol, connu pour ses propriétés très hydrosolubles et sa température d'ébullition très élevée (250°C), s'évapore après séchage et permet ainsi l'agglomération des particules entre elles. Des solutions liantes composées de PVP ou de maltodextrine en solutions aqueuses peuvent être utilisées comme liquide de mouillage.

L'étape de mouillage (14) est primordiale et déterminante pour la qualité du grain final. C'est pourquoi il est important de choisir un liquide de mouillage approprié au produit. Un liant est ajouté au mélange pour obtenir un grain moins friable, notamment lors de l'utilisation de l'eau comme liquide de granulation (15).

La figure 13 ci-dessous montre la formation de ponts liquides par ajout du liquide de mouillage, autrement dit la **nucléation**. Cette étape consiste en la solidification des ponts liquides formant ensuite des agglomérats de poudre, appelés grains (représentés par une structure de « mûre » dans ce schéma (16)).

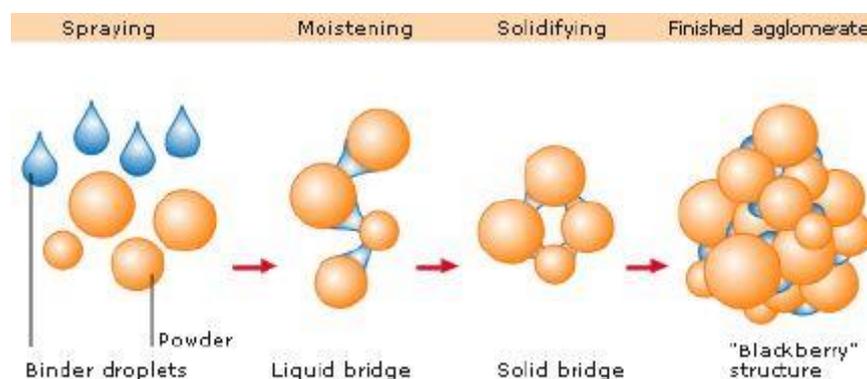


Figure 13 : Procédé de granulation, agglomération ou nucléation des particules de poudre (16)

La croissance du grain est proportionnelle à la quantité de solution de mouillage et fonction de l'agitation mécanique appliquée sur le mélange. La granulation est réalisée suivant trois étapes successives : nucléation, transition et grossissement. L'enchaînement de ces trois étapes est représenté graphiquement dans la figure 14 (17) ci-dessous, et suit l'évolution de la taille des grains en fonction de l'étape de granulation par rapport à la quantité de liquide de mouillage ajoutée.

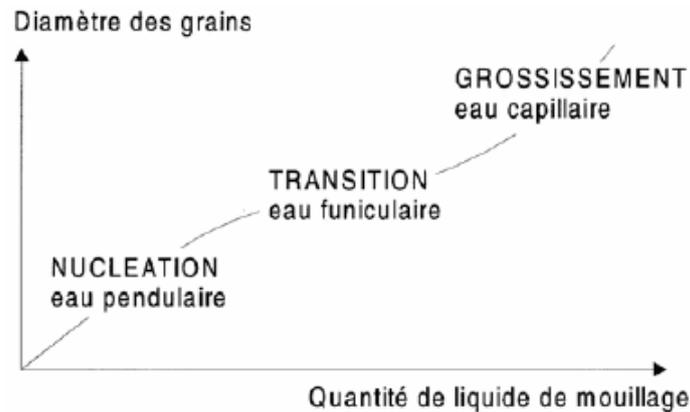


Figure 14 : Graphique représentant l'évolution de la croissance du grain en fonction de l'étape de granulation par rapport à la quantité de liquide de mouillage ajoutée (17)

L'apparition de *nuclei* signe le début de l'étape de **nucléation**, la courbe augmente. Ensuite, la phase de **transition** correspond à la croissance contrôlée du grain, la courbe se stabilise. Enfin, la réunion de plusieurs grains formés les uns avec les autres constitue la phase de **grossissement**, le diamètre des grains augmente ensuite et s'arrête lorsque la granulation se termine.

La cohésion de la poudre est principalement causée par la formation de ponts liquides (18). Les forces d'attraction intermoléculaires, forces de Van der Waals et forces électrostatiques, jouent également un rôle important dans la cohésion du mélange de poudre pendant la granulation. Les ponts liquides génèrent des forces dépendantes de la quantité de liquide de mouillage et de ses propriétés. Le mécanisme d'agglomération pendant la granulation humide est régi par l'évolution de l'état de ces ponts liquides (19).

En 1958, Newitt et Conway-Jones (18) définissent quatre états du grain (21) pendant l'étape de granulation humide, tels que :

- L'état pendulaire
- L'état funiculaire
- L'état capillaire
- L'état de goutte (ou gouttelette)

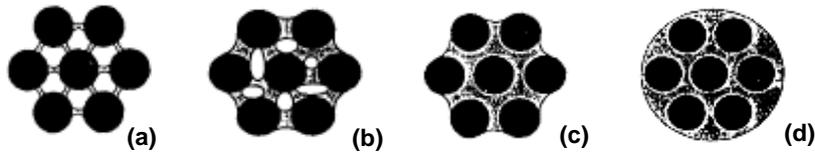


Figure 15 : Représentation schématique de chaque état du grain lors de la granulation humide : état pendulaire (a), état funiculaire (b), état capillaire (c) et état goutte (d) d'après Newitt et Conway-Jones

On définit ces quatre états (22) grâce au coefficient d'imprégnation de liquide  $S$ , aussi appelé degré de saturation ou taux de saturation. Ce coefficient dépend de la quantité de mouillage et de la porosité du grain, définit par l'équation suivante :

$$S = \frac{w(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} \times \frac{\rho_{poudre}}{\rho_{liquide}}$$

Avec :

$w$  : rapport massique entre le liquide de mouillage et les particules solides (kg/kg)

$\varepsilon$  : porosité interparticulaire

$\rho_{poudre}$  : masse volumique des particules solides (kg/m<sup>3</sup>)

$\rho_{liquide}$  : masse volumique du liquide de mouillage (kg/m<sup>3</sup>)

Le grain change d'état en fonction de la teneur en liquide des particules de poudre. On peut donc distinguer l'état dans lequel se trouve le grain grâce à la valeur du taux de saturation ou coefficient d'imprégnation de liquide  $S$ .

**L'état pendulaire** représente la formation de ponts liquides. Le liquide absorbé forme des lentilles de liquide aux points de contact entre les particules de poudre. La tension de surface à l'interface solide-liquide-air ainsi que la pression hydrostatique du pont liquide formé, lient les particules entre elles. Dans cet état il est possible que les pores des grains se saturerent sans nécessiter de liquide de mouillage. Ceci est dû à la proximité des particules pendant l'agitation mécanique. Le taux d'humidité étant faible, l'état pendulaire est possible pour un coefficient d'imprégnation de liquide  $S$  inférieur à 25 %. On retrouve l'état pendulaire dans la phase de nucléation, illustrée par la figure 15.

La taux d'humidité augmente progressivement pour obtenir **l'état funiculaire**. Cet état se caractérise par la coalescence des lentilles de liquide créant ainsi un réseau continu de liquide, par la formation de ponts liquides plus grands. Le réseau continu de liquide de mouillage est entremêlé d'air dans le granulé. Les forces cohésives ne diffèrent pas de l'état pendulaire mais le coefficient d'imprégnation de liquide est entre 25 et 80 %. On retrouve l'état funiculaire dans la phase de transition, représentée dans la figure 15.

Après l'augmentation de la teneur en liquide, lorsque tout l'espace interparticulaire est rempli de liquide, **l'état capillaire** est atteint. Tous les pores du granulé sont bouchés par du liquide

et un ménisque concave se développe autour des agglomérats. L'aspect macroscopique du grain est considéré comme « pâteux ». Le coefficient d'imprégnation de liquide S est supérieur à 80 % dans cet état. On retrouve l'état capillaire dans la phase de grossissement, illustrée dans la figure 15.

Enfin, lorsque le liquide de mouillage entoure le granulé dans sa totalité, on **obtient l'état de goutte**. La masse pâteuse créée pendant l'état capillaire devient une suspension car la phase interne est solide et entourée d'une phase externe liquide. On définit la force des gouttelettes (ou gouttes) formées par la tension de surface de la phase externe liquide. On appelle également cet état, l'état dispersé.

Il est possible de différencier l'état dans lequel se trouve les particules de poudre, ou grains, grâce à leurs caractéristiques morphologiques et leur densité. Ceci est représenté dans le tableau 3 ci-dessous (21).

Tableau 3 : Caractéristiques morphologiques du grain selon l'état de granulation

| État du grain           | Caractéristiques  | Surface                   |
|-------------------------|---|---------------------------|
| Pendulaire              | Non sphérique, faible densité   | Dite « sèche »            |
| Funiculaire             | Sphéricité plus importante, densité plus élevée que la phase pendulaire | Dite « sèche »            |
| Capillaire              | Tendance proche de la sphère, dense                                     | Surface mouillée          |
| Goutte (ou gouttelette) | Densité maximale  | Surface mouillée (goutte) |

L'état recherché en granulation humide est en général l'état capillaire. Cet état offre la tension capillaire la plus élevée entre les particules, donc un mouillage optimal. L'absence d'air entre les particules (espace interparticulaire rempli totalement), crée une liaison interparticulaire importante, ce que l'on recherche en granulation humide.

*A contrario*, on obtient un surmouillage de la poudre lorsque l'état de goutte est atteint.

#### I.2.1.3.1.3. Cohésion des particules et types de granulés

Comme introduit précédemment, la granulation repose sur la formation de ponts interparticulaires (23) permettant l'agglomération des particules et ainsi la création de grains. Il est donc important de différencier les trois types de ponts qui peuvent être formés pendant ce processus :

- Ponts liquides immobiles
- Ponts liquides mobiles
- Ponts solides

S'ajoute à la formation de ces ponts, une imbrication mécanique des particules entre elles. Les forces de surface, forces de Van Der Waals et forces électrostatiques, permettent d'assurer la liaison entre les particules même en absence de liquide de mouillage (granulation sèche et compression directe). Enfin, la force capillaire appliquée à l'interface air-liquide favorise la cohésion du grain pendant la granulation humide.

#### **I.2.1.3.1.3.1. Cohésion de la poudre par imbrication mécanique**

L'agglomération des particules par imbrication mécanique est possible sans attraction physico-chimique particulière. L'agencement des particules crée une cohésion dite « apparente » (18) grâce à l'enchevêtrement des particules selon leur géométrie (grosses particules, fibres, petits bâtonnets, ...).

De ce fait, il n'existe pas de cohésion réelle entre les particules. En revanche, on observe une résistance aux déplacements et aux mouvements des grains due à l'imbrication des particules entre elles.

L'imbrication mécanique des particules (illustré dans la figure 16) n'impacte que faiblement la cohésion des grains, par comparaison avec les forces de surface ou les ponts matériels liquides ou solides créés.

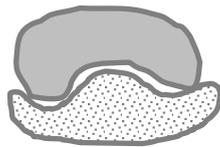


Figure 16 : Représentation schématique de l'imbrication mécanique entre deux particules de poudre

Ce phénomène de liaison mécanique est principalement rencontré lors de granulation sèche ou de compression directe, procédés n'utilisant pas de liquide de mouillage pour lier les grains. Elle est donc négligeable pendant la granulation humide.

#### **I.2.1.3.1.3.2. Cohésion de la poudre par forces d'attraction**

Les forces d'attraction (24) appliquées entre les particules de poudre sont les forces intermoléculaires de Van Der Waals et les forces électrostatiques.

Les forces de Van Der Waals et liaisons hydrogène assurent la cohésion de solides moléculaires, c'est-à-dire un solide composé de molécules électriquement neutres, disposées régulièrement dans l'espace (25).

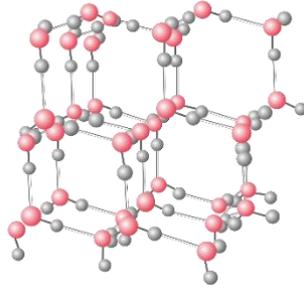


Figure 17 : Illustration d'un solide moléculaire (exemple d'un cristal de glace)

En revanche, les forces électrostatiques assurent la cohésion de solides ioniques, composé d'un arrangement régulier d'ions chargés positivement et négativement. Le solide ionique (26) est également électriquement neutre, car il y a autant de cations que d'anions dans le solide.

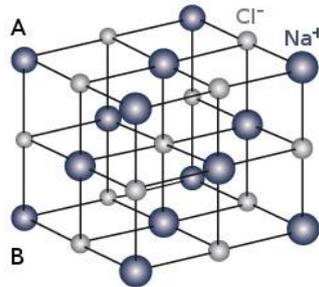


Figure 18 : Illustration d'un solide ionique (exemple du chlorure de sodium solide)

#### I.2.1.3.1.3.2.1. Forces de Van Der Waals

Les forces de Van Der Waals (27) représentent des forces d'attraction intermoléculaires appliquées entre les particules de poudre. Ces forces sont appelées également « forces de surface » car elles entraînent une cohésion importante à courte distance, de manière permanente.

On distingue trois types d'interactions qui s'exercent dans un liquide moléculaire :

- Forces de **Keesom** : interactions entre dipôles permanents
- Forces de **Debye** : interactions entre dipôle permanent et dipôle induit
- Forces de **London** : interactions entre dipôles instantanés

Les forces de Keesom s'exercent entre deux molécules polaires. Les pôles de chaque molécule étant chargés respectivement négativement et positivement, une attraction électrostatique se crée entre les particules. Le pôle négatif attire le pôle positif, et inversement.

Le mélange de poudre d'un produit peut contenir des atomes de Fluor (F), Oxygène (O) ou Azote (N), atomes très électronégatifs. Dans ce cas, les interactions de type Keesom se créent par des liaisons covalentes appelées liaisons hydrogènes. Ces liaisons hydrogènes, entre un atome électronégatif et un atome d'hydrogène, peuvent être intra ou intermoléculaires et permettent de stabiliser la cohésion entre les molécules.

Les forces de Debye se créent entre des molécules polaires (dipôle permanent) et des molécules apolaires. Le dipôle permanent modifie le champ électrique de la molécule apolaire, permettant à celle-ci d'obtenir un dipôle induit. L'interaction est donc possible lorsque la molécule apolaire se polarise grâce au champ électrique de la molécule polaire.

Les forces de London, ou forces de dispersion de London, sont des interactions entre molécules apolaires ne faisant donc pas intervenir de dipôles permanents. Le champ électrique se forme grâce aux mouvements permanents des électrons autour des atomes de la molécule. Les électrons, fortement concentrés à un instant donné, génèrent une polarité à l'atome. Ce phénomène est réalisé de manière aléatoire, les atomes se comporteront comme des dipôles pour induire d'autres molécules apolaires. La cohésion est donc assurée par ces interactions électrostatiques instantanées.

Les forces de Van Der Waals interviennent principalement pour des poudres très fines de l'ordre du nanomètre. Lorsque la taille des particules augmente, les forces de gravité ne sont plus capables de compenser l'adhésion des molécules entre elles, ainsi la cohésion du mélange est affectée.

### **I.2.1.3.1.3.2.2. Forces électrostatiques**

Les forces électrostatiques interviennent dans la cohésion de solides ioniques. L'attraction des particules se crée entre des molécules de charges ioniques opposées. L'expression d'une force électrostatique est définie par la Loi de Coulomb (28) :

$$F_E = F_{A/B}$$
$$F_E = k \times \left| \frac{q_A \times q_B}{d_{AB}^2} \right|$$

La loi de Coulomb détermine l'intensité de la force exercée par l'ion A sur l'ion B, notée  $F_{A/B}$  exprimée en Newton (29).

Avec :

- $k$  : la constante de Coulomb, soit  $k = 9,0 \cdot 10^9 \text{ N} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{C}^{-2}$
- $q_A$  et  $q_B$  : les charges des ions A et B, en Coulomb (C)
- $d_{AB}$  : la distance entre les ions A et B, en mètre (m)

### I.2.1.3.1.3.3. Ponts liquides

La distribution de taille des particules peut expliquer la formation de ponts liquides.

Dans le cas d'une distribution de taille monodisperse (30), l'ensemble des particules du mélange sont des sphères ou des sphères équivalentes de même diamètre. La tension superficielle entre deux grains permet à l'interface liquide-gaz de se comporter comme une membrane tendue. Ce phénomène maintient les grains liés, c'est pourquoi l'attraction entre les grains peut être expliquée par la tension superficielle du milieu. De plus, la tension superficielle est à l'origine d'une différence de pressions entre la phase liquide et la phase gazeuse.

Cette différence de pression  $\Delta p$  ( $p_{\text{gaz}} - p_{\text{liquide}}$ ) est définie par le théorème de Laplace Young (31), prenant en compte la tension superficielle  $\sigma$  et la courbure  $C$  de la surface du pont liquide à l'interface liquide-gaz.

**Théorème de Laplace Young :  $\Delta p = \sigma.C$**

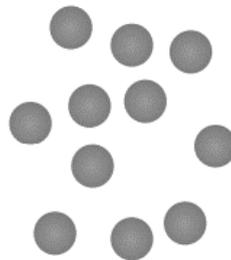


Figure 19 : Représentation schématique d'une distribution de taille monodisperse d'une population de poudre

Dans le cas d'une distribution polydisperse, les particules de poudre composant le mélange sont de diamètres équivalents différents (et non sphériques). À la différence d'une distribution monodisperse, la différence de pressions entre la phase liquide et la phase gazeuse est plus importante. Ceci est dû au fait que la pression du gaz est supérieure à la pression du liquide à l'interface liquide-gaz du pont. L'attraction entre les grains est donc causée par cette différence de pressions, accompagnée de l'effet de la tension superficielle transformant le pont liquide en une membrane tendue.

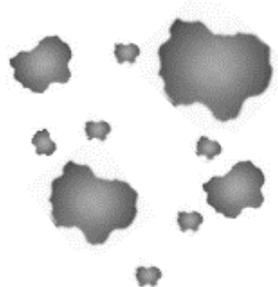


Figure 20 : Représentation schématique d'une distribution de taille polydisperse d'une population de poudre

#### I.2.1.3.1.3.3.1. Ponts liquides immobiles

Les ponts liquides immobiles (30) se forment grâce aux forces d'adhésion et de cohésion appliquées entre les particules de poudre. Ces ponts se créent par l'action de liants enrobant, visqueux, adhésif ou durcissant. La formation de ces ponts peut également être réalisée par durcissement, par cristallisation de substances dissoutes, ou par dépôt de microparticules en suspension.

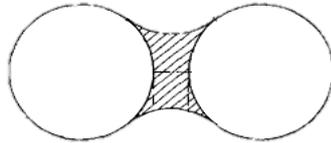


Figure 21 : Représentation schématique d'un pont liquide immobile entre deux particules de poudre

#### I.2.1.3.1.3.3.2. Ponts liquides mobiles

Selon la quantité de liquide de mouillage et la tension superficielle entre l'interface liquide-gaz, les ponts liquides mobiles (21) se créent et génèrent des forces de cohésion entre les particules de poudre sphériques.



Figure 22 : Représentation schématique de ponts liquides mobiles entre particules de poudre

#### I.2.1.3.1.3.4. Ponts solides

Les ponts solides (33) se forment généralement lorsque les particules de poudre sont solubles dans le liquide de mouillage, par diffusion de molécules d'une particule à l'autre. En effet, ces ponts se forment après évaporation du liquide de mouillage entre les particules de poudre pendant l'étape de séchage. Sous l'effet de la chaleur, les ponts initialement liquides deviennent solides et renforcent davantage la cohésion et la densification des grains.

Il existe plusieurs mécanismes de formation de ponts solides en granulation humide. Notamment par l'action de liants qui, dissous dans le liquide de mouillage, forment des ponts liquides entre les particules de poudre. Ces ponts liquides, au cours de l'étape de séchage, vont se transformer en ponts solides.

La formation de ponts liquides peut également être causée par la cristallisation de substances dissoutes. Ces substances peuvent être le liant ou un excipient présent dans la formulation du mélange. Les particules dissoutes se cristallisent, les liaisons entre les particules se développent pendant le séchage. Ainsi, la chaleur induit l'évaporation du liquide pour former un pont solide.

Enfin, les ponts solides peuvent également être la conséquence d'un dépôt de particules colloïdales en suspension. Les particules colloïdales généralement utilisées sont les dérivés cellulosiques, les dérivés de polyvinylpyrrolidone ou de gélatine entre autres. Ces particules colloïdales sont des liants, choisies préférentiellement lors d'un procédé de granulation humide. La viscosité de ces particules peut être plus ou moins importante. L'étape de séchage intervient également dans ce mécanisme, les particules colloïdales en suspension se déposent entre les grains pour former ainsi des ponts solides.

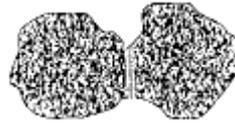


Figure 23 : Représentation schématique d'un pont solide entre deux particules de poudre

#### I.2.1.3.1.3.5. Types de granulés formés

Il existe deux types de granulés (34) formés selon le liquide de mouillage utilisé :

- Formation de **granulés en croûte** : ce type de granulé est fabriqué pendant l'étape de mouillage lorsque la solution de mouillage adhère sur les contours de chaque particule. Au moment de la granulation, la solution de mouillage présente autour des particules crée des ponts liquides liant ainsi les particules entre elles. A l'étape de séchage, ces ponts liquides deviennent solides, par évaporation du liquide entre les particules de poudre. En revanche, le risque de démélange au moment du séchage est plus important dans ce cas.

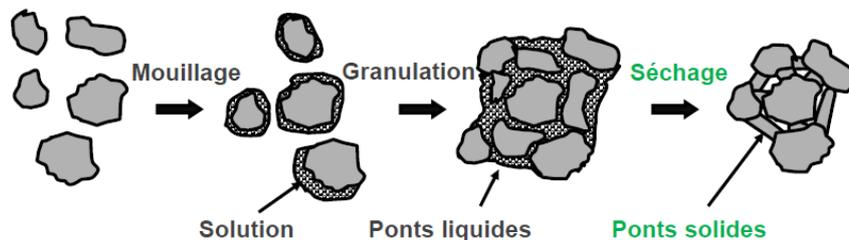


Figure 24 : Représentation schématique de la formation de granulés en croûte par granulation humide

- Formation de **granulés agglutinés** : ce type de granulé est fabriqué grâce à l'ajout d'un liquide agglutinant (remplaçant la solution de mouillage) pendant la phase de mouillage. Sur le même principe, le liquide agglutinant se fixe autour de chaque particule, puis des ponts liquides se forment pendant la granulation. Enfin, c'est lors du séchage que des ponts de liant se forment entre les différentes particules de poudre.

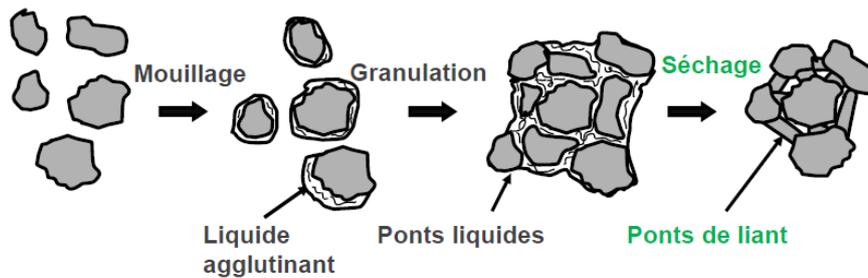


Figure 25 : Représentation schématique de la formation de granules agglutinés par granulation humide

### I.2.1.3.2. Granulation sèche

La granulation sèche (35) est généralement utilisée pour les produits fortement sensibles à l'humidité et à la chaleur. Cette méthode consiste à granuler une poudre sous haute pression sans étape de mouillage, évitant ainsi le contact de la poudre avec un liquide (liquide souvent hydrophobe). Une solubilité trop importante du produit dans un liquide de mouillage ou solution liante peut être un argument supplémentaire pour procéder par granulation sèche. De plus, le mouillage étant supprimé, il n'y a donc pas de séchage du grain, très important pour les produits thermosensibles. Ainsi, la qualité des produits pharmaceutiques actifs et des excipients est conservée avec cette méthode.

La granulométrie de la poudre doit être fine pour permettre une meilleure agglomération du produit et faciliter sa granulation.

Le procédé de granulation sèche est réalisé soit directement sur une presse à compacter rotative (procédé appelé briquetage), soit par compacteurs à rouleaux.

Le procédé de granulation sèche (36) (37) par compacteur à rouleaux (figure 26) débute par l'alimentation de la poudre à travers la trémie d'alimentation. La vis en rotation entraîne ensuite la poudre à travers les deux rouleaux, en mouvement inverse l'un par rapport à l'autre, pour former un ruban. La densité de ce ruban augmente grâce aux rouleaux.



Figure 26 : Compacteur à rouleaux pour granulation sèche

Le ruban de poudre est ensuite granulé (broyé), seuls les grains de taille suffisante traversent le tamis placé en sortie de l'appareil. Enfin, le grain obtenu peut être comprimé.

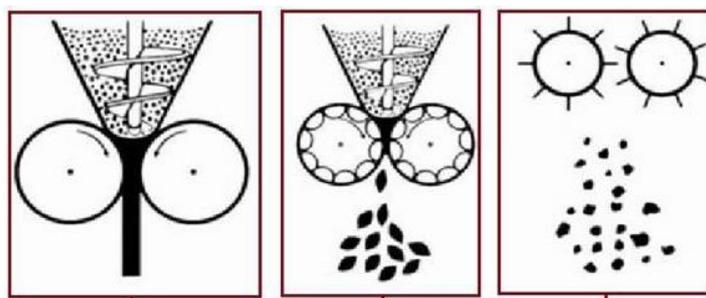


Figure 27 : Représentation schématique du procédé de granulation sèche par compacteurs à rouleaux

#### I.2.1.3.2.1. Formulation d'un comprimé fabriqué par granulation sèche

La formulation galénique d'un produit fabriqué par granulation sèche est complexe et repose sur l'association de plusieurs excipients de grades différents ajustés selon leurs caractéristiques physico-chimiques.

La proportion centésimale de principe actif d'un comprimé fabriqué par granulation sèche est adaptée au procédé ne nécessitant aucun mouillage. La nature du principe actif est donc choisie pour sa capacité à s'écouler, se tasser et à se compacter.

Le compactage peut à la fois être utilisé dans la production de comprimés à libération immédiate ou prolongée, de formulations directement compressibles, mais également dans la production d'excipients de répartition granulométrique uniforme.

Le procédé de granulation sèche ne sera pas détaillé plus dans cette thèse car il ne fait pas l'objet de l'utilisation d'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur, *a contrario* des procédés de granulation humide ou de compression directe.

#### I.2.1.4. Conclusion et comparaison des deux méthodes de granulation

Malgré quelques différences, les procédés de granulation (humide ou sèche) présentent une caractéristique commune : l'amélioration de l'écoulement des particules fines avant compression. Le principe général de la granulation consiste en l'augmentation de la densité de la poudre utilisée pour la fabrication de comprimés ou de mélange pour sachets par exemple. De plus, la granulation humide permet d'obtenir une bonne homogénéité de teneur. C'est pourquoi ces procédés sont très répandus en industrie pharmaceutique.

En revanche, il existe des conditions à respecter pour choisir le procédé de granulation le plus adapté au produit.

Ces conditions reposent sur plusieurs critères (38) concernant :

- La nature des matières premières du produit
- La stabilité physico-chimique des matières premières (solubilité, propriétés d'écoulement, distribution granulométrique)
- La sensibilité des matières premières à la chaleur et à l'humidité
- Le coût

- Les dépenses énergétiques
- Le procédé
- Le types d'appareillages utilisés

On définit les matières premières comme étant le ou les principes actifs et les excipients que composent le produit final. Les caractéristiques énoncées (nature, stabilité et sensibilité), peuvent concerner un ou plusieurs composants de la formule du mélange à granuler.

Nous pouvons représenter ces conditions en fonction du procédé de granulation choisi, par un tableau récapitulatif suivant :

Tableau 4 : Tableau comparatif des deux méthodes de granulation

| <b>Critères</b>                           | <b>Granulation Humide</b>   | <b>Granulation sèche</b>   |
|---|---|--|
| <b>Nature des matières premières</b>      | Ne se comprime pas facilement sans densification de la poudre   | Ne se comprime pas   |
| <b>Stabilité des matières premières</b>   | Stabilité physico-chimique en contact avec de l'humidité ou de la chaleur   | Instabilité physico-chimique en contact avec de l'humidité ou de la chaleur  |
| <b>Sensibilité des matières premières</b> | Insensible à l'eau et l'humidité<br>Produit sensible à l'eau possible : utilisation d'un LAF  | Sensible à l'humidité et à la chaleur  |
| <b>Coût</b>                               | Utilisation de liquide ou solution de mouillage<br>Procédé simple ou complexe suivant l'équipement utilisé (engendre une augmentation du coût)                  | Pas de liquide ou solution de mouillage<br>Utilisation d'un compacteur ou d'une presse à comprimés                             |
| <b>Dépenses énergétiques</b>              | Étape de séchage énergivore   | Réduction des dépenses énergétiques par suppression du séchage   |
| <b>Particularités dans le procédé</b>     | Ajout du liquide ou solution de mouillage pendant le mélange de la poudre<br>Possibilité d'accélérer la phase de séchage par utilisation d'un solvant organique | Chargement individuel et alimentation précise du PA/excipients avant compactage/presse   |
| <b>Appareil(s) utilisé(s)</b>             | MGS<br>Granulation à fort cisaillement associée à un LAF  | Mélangeur-Granulateur (cuve unique à fort cisaillement)<br>Compacteur à rouleaux ou presse à comprimés<br>Granulation continue |

Les processus de granulation sont des procédés complexes nécessitant plusieurs opérations successives permettant d'obtenir un mélange plus dense et plus poreux. En cas de briquetage du mélange granulé, les pressions utilisées par la presse seront plus faibles que pour une compression finale, tout en conservant une forte cohésion des grains. Ces procédés, certes plus onéreux qu'une compression directe, sont très répandues dans l'industrie pharmaceutique.

### **I.3. Méthode de fabrication de formes sèches par compression directe**

#### **I.3.1. Principe**

La méthode de compression directe consiste simplement en un mélange du principe actif avec des excipients pour compression directe. Un lubrifiant doit être ajouté pour éviter le grippage des poinçons et une forte adhésion aux parois de la trémie d'alimentation de la presse à comprimer. On utilise également un régulateur d'écoulement pour palier au mauvais écoulement de la poudre le cas échéant. L'agglomération de poudres est réalisée par compactage ou briquetage.

#### **I.3.2. Intérêt de la compression directe**

Le procédé de compression directe est une méthode de fabrication de comprimés techniquement moins complexe car il requiert peu d'étapes.

D'un point de vue économique, la compression directe est un procédé moins onéreux. La suppression de l'étape de granulation, faisant intervenir un liquide ou une solution de mouillage, diminue fortement le coût de ce procédé.

Bien que la compression directe soit un procédé faisant intervenir peu de matières premières, celles-ci sont généralement spécifiques de ce procédé, par conséquent plus coûteuses. Ces produits peuvent être des excipients co-processés et seront détaillés dans la partie 1.3.3. concernant la formulation galénique d'un comprimé fabriqué par compression directe.

L'objectif de ce procédé est de fournir un comprimé efficace et sûr, non friable avec une dureté suffisante, un temps de désagrégation et un profil dissolution adéquats en faisant varier seulement la formulation du comprimé.

#### **I.3.3. Formulation d'un comprimé fabriqué par compression directe**

La presse à comprimer utilisée pour ce procédé doit être suffisamment performante pour assurer une compression adéquate de la poudre. Les presses à comprimer sont le plus souvent des machines rotatives.

Ceci doit être accompagné d'une formulation spécifique (principe actif et excipients spécifiques pour compression directe) destinée à être comprimée sans granulation. La compression directe demande donc un travail important de formulation galénique car toutes les molécules ne sont pas adaptées pour cette méthode.

Les excipients pour compression directe présentent les caractéristiques suivantes :

- Améliorer l'écoulement de la poudre : ajout d'un **diluant** (ex : lactose), d'un **régulateur d'écoulement** ou **glidant** (ex : talc, silice colloïdale).
- Éviter le collage à la matrice et aux poinçons de la presse : ajout de **lubrifiant** (ex : stéarate de magnésium (lubrifiant hydrophobe) ; en phase externe directement sur les poinçons ou ajouté au mélange avant compression et/ou en phase interne dans la formulation pendant le mélange).
- Densifier le mélange à comprimer : ajout d'un **diluant** (ex : excipients co-processed RETALAC<sup>®</sup> pour une matrice hydrophile à libération prolongée, STARLAC<sup>®</sup>, EMCOMPRESS<sup>®</sup>).
- Favoriser l'agglomération des particules entre elles : ajout d'un **liant** adapté à la compression directe (ex : co-processed LYCATAB<sup>®</sup>, co-processed LUDIPRESS<sup>®</sup>).
- Favoriser la désagrégation du comprimé : ajout d'un **délitant** (par ex : CMC<sup>8</sup>, STARLAC<sup>®</sup>)

L'ajout de lubrifiants et de glidants (39) permet de limiter l'adhésion aux parois de la trémie d'alimentation de la presse à comprimer, d'améliorer l'écoulement de la poudre, d'améliorer la transmission des forces de compression dans la poudre et d'empêcher le grippage des poinçons.

La méthode de compression directe supprime totalement l'utilisation de liquide de mouillage, ainsi les excipients tels que les liants par exemple, activés par mouillage, sont couplés à d'autres excipients qui peuvent être utilisés dans ce procédé.

Ces excipients sont appelés « co-processed ». Ils se définissent, d'après *American Pharmaceuticals Review* (40), par « toute combinaison de deux ou plusieurs excipients obtenus par co-traitement physique qui ne conduit pas à la formation de liaisons covalentes. [...] Développés principalement pour résoudre les problèmes de fluidité, de compressibilité et de potentiel de désintégration ». Ces excipients sont donc développés pour obtenir des propriétés supérieures par rapport aux produits utilisés seuls.

---

<sup>8</sup> CMC : CarboxyMéthylCellulose

Le tableau n°5 ci-dessous présente quelques exemples d'excipients co-processed (41) (42) (43) (44) (45) et leur fonction en compression directe.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des excipients co-processed existants

| Excipients co-processed | Composition   | Fonction/Utilisation   |
|-------------------------|---|--|
| <b>RETALAC®</b>         | Hypromellose (50%)<br>Lactose monohydraté (50%)                                     | <b>Diluant</b> (matrice hydrophile à libération prolongée)<br>CD de formulations à libération modifiée |
| <b>STARLAC®</b>         | Lactose monohydraté (85%)<br>Amidon (15%)   | <b>Agent d'écoulement et délitant</b> (désagrégation plus rapide)<br>Développé spécialement pour la CD |
| <b>EMCOMPRESS®</b>      | Phosphate de Calcium (dibasiques dihydratés ou anhydres, tribasique)                | <b>Agent de remplissage/écoulement</b> pour GH ou CD   |
| <b>LYCATAB®</b>         | Amidon hydrolysé ou prégélatinisé ( <i>écoulement meilleur que l'amidon natif</i> ) | <b>Agent d'écoulement et liant</b> pour GH (hydrolysé) ou CD (prégélatinisé)                           |
| <b>LUDIPRESS®</b>       | Lactose monohydrate<br>Kollidon® 30 <sup>9</sup><br>Kollidon® CL <sup>10</sup>      | <b>Liant</b> pour CD   |

Le procédé de fabrication par compression directe est illustré à l'aide d'un diagramme simplifié (figure 28) mettant en avant l'utilisation possible d'un Mélangeur – Granulateur – Sécheur (MGS) en absence de granulation.

<sup>9</sup> Kollidon® 30 : Polyvinylpyrrolidone (liant)

<sup>10</sup> Kollidon® CL : Povidones, Copovidones, Crospovidones (désintégrants)

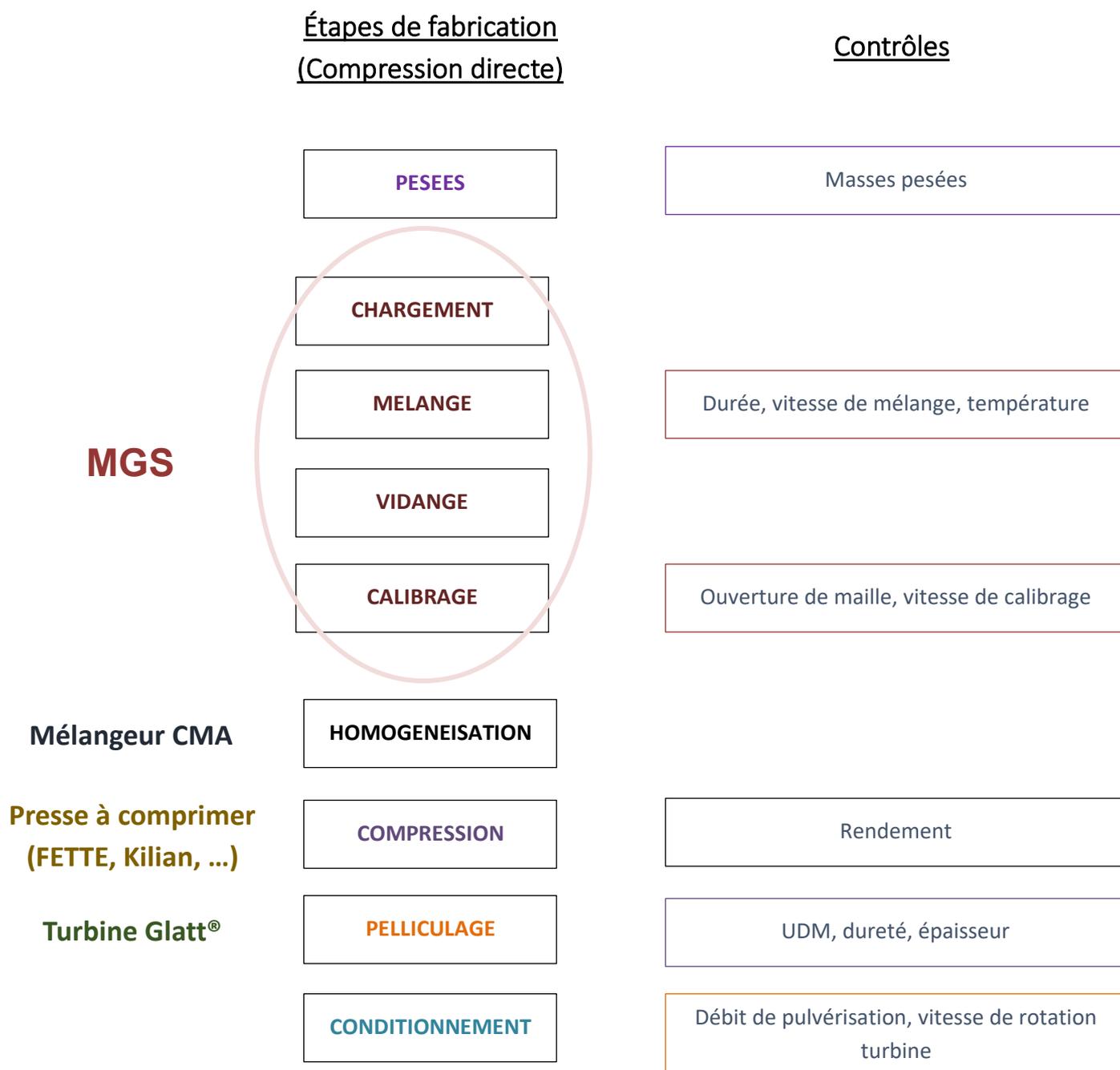


Figure 28 : Organigramme de fabrication par compression directe et précision sur l'intervention potentielle des équipements dans le procédé

La compression directe ne peut être réalisée pour des principes actifs de faible densité si leur concentration est trop élevée dans la formule du comprimé. Elle doit être réservée aux produits capables de se comprimer facilement. Les produits de faible densité présentent une capacité d'écoulement mauvaise, ce qui compromet le remplissage des matrices de la presse à comprimés. L'absence de mouillage et de granulation en compression directe ne permet pas d'augmenter la densité du mélange, c'est pourquoi les produits de faible densité ne peuvent être utilisés pour ce procédé.

En cas de difficultés à se comprimer, des excipients onéreux spécifiques peuvent être utilisés spécifiquement pour compression directe.

De plus, la proportion centésimale du principe actif dans la formulation du produit final est limitée entre 1 et 30 % maximum selon la nature de la substance active. Un principe actif n'est pas adapté au procédé de compression directe dès lors que son écoulement spontané est mauvais, que les comprimés obtenus sont friables et de masse élevée. C'est pourquoi, la formulation galénique est primordiale pour assurer la fabrication de comprimés par compression directe, prenant en compte tous les caractéristiques physico-chimiques de chaque produit utilisé.

### **I.3.5. Exemple d'équipement utilisé en compression directe**

Le fournisseur FETTE Compacting GmbH met à disposition une presse à comprimer, FE55, avec un mode « Compression Directe ». Ce mode consiste à comprimer la poudre de façon progressive par l'intermédiaire de 3 galets : un galet de pré-compression, un galet de compression intermédiaire et un galet de compression principale.

La machine à comprimés FE55, illustrée ci-dessous en figure 29 (46), peut être utilisée pour la fabrication de comprimés double couches, comprimés après granulation ou comprimés par compression directe. Il existe donc trois modes de compression différents, choisis selon le procédé de fabrication.



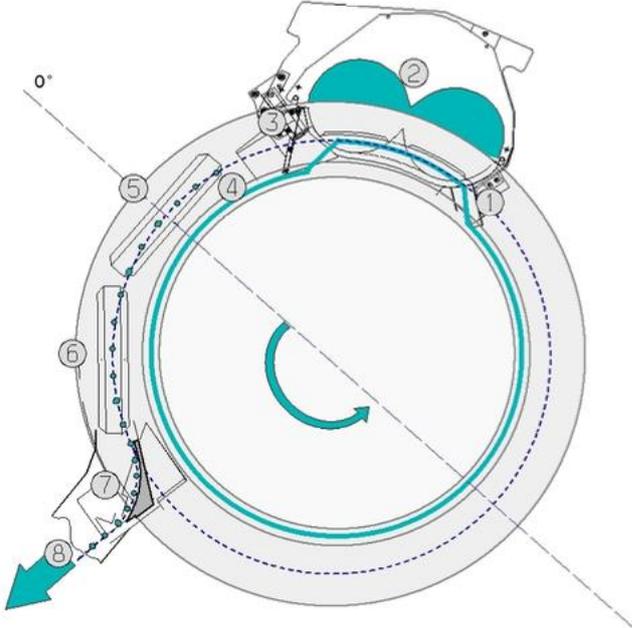
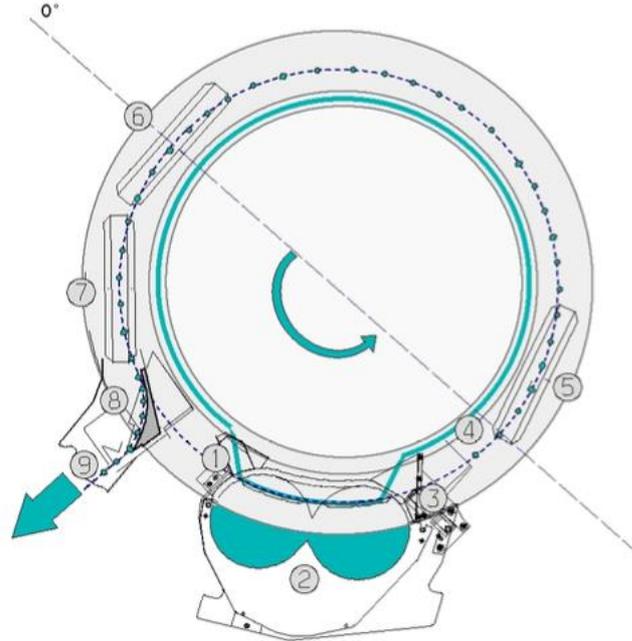
Figure 29 : Presse à comprimés FE55

Cette méthode assure une compression optimale pour les formules délicates, dont la densité du mélange ne peut pas être ajustée par mouillage et granulation. La cohésion de la poudre dans le mélange est facilitée grâce à l'application progressive d'une force de compression.

FETTE Compacting GmbH décrit ce mode « Compression Directe » dans le livret technique de la machine à comprimer FE55 (47).

On peut comparer schématiquement les deux processus de compression :

Tableau 6 : Comparaison de deux modes de compression (compression simple et compression directe), de la presse FE55 chez FETTE Compacting GmbH

| Schéma du processus de compression FE55   | Légendes  |
|---|---|
|  <p>Figure 30 : Schéma du processus de compression simple, vue sur le dessus de la tourelle</p>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Éjecteur de matériau</li> <li>2. Dispositif de chargement</li> <li>3. Racleur de matériau avec recouvrement de la matrice</li> <li>4. Gouttière de matériau</li> <li>5. Station (galet) de pré-compression</li> <li>6. Station (galet) de compression principale</li> <li>7. Racleur des comprimés avec éjection par air</li> <li>8. Tôle d'écoulement des comprimés</li> </ol>   |
|  <p>Figure 31 : Schéma du processus de compression directe, vue sur le dessus de la tourelle</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cueilleur de matériau</li> <li>2. Dispositif de chargement</li> <li>3. Racleur de matériau avec recouvrement de la matrice</li> <li>4. Gouttière de matériau</li> <li>5. Station (galet) de pré-compression</li> <li>6. Station (galet) de compression intermédiaire</li> <li>7. Station (galet) de compression principale</li> <li>8. Racleur des comprimés avec éjection par air</li> <li>9. Tôle d'évacuation des comprimés</li> </ol> |

## I.4. Équipement industriel adapté à la granulation humide et la compression directe : Mélangeur-Granulateur-Sécheur

### I.4.1. Principe et fonctionnement d'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur

Un Mélangeur – Granulateur – Sécheur (MGS), illustré dans la figure 29, est un appareil dans lequel les étapes de fabrication du grain (du chargement de la poudre à la vidange du grain) sont réalisées en continu tout au long du procédé dans un seul et même appareil.

Il existe plusieurs Mélangeur – Granulateur – Sécheur disponibles sur le marché, de type Biosphère® (Bio-Inox), Turbosphère® (Moritz) ou Roto-P® (Zanchetta).

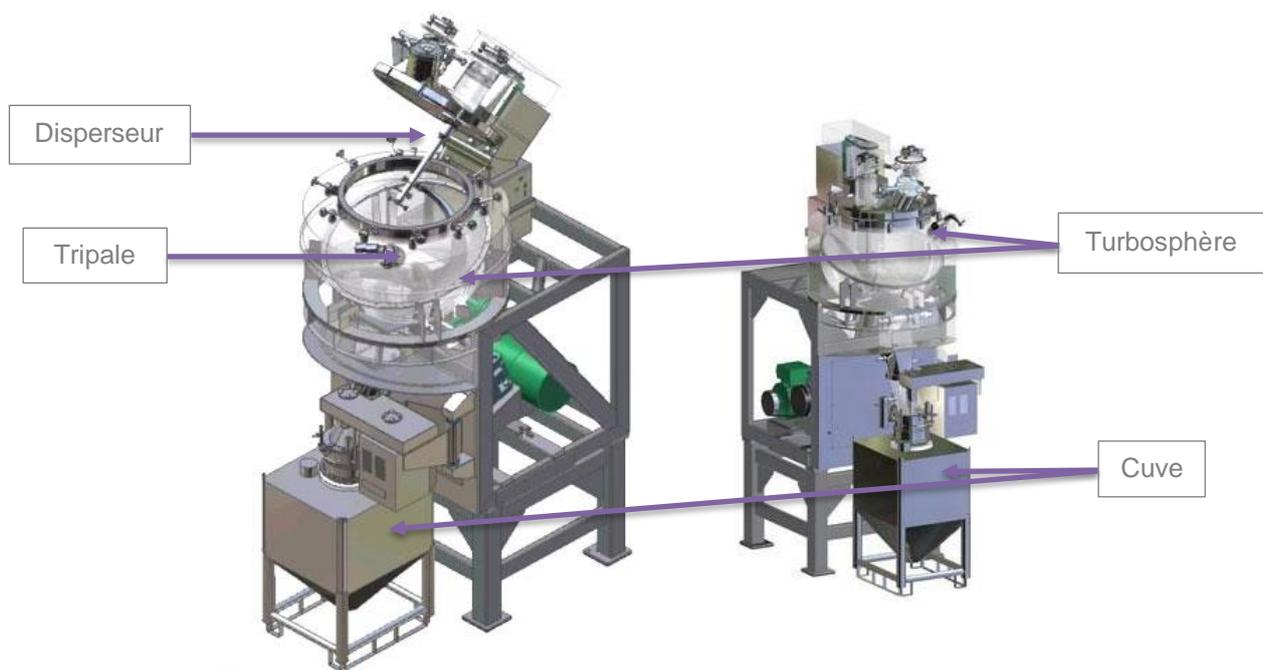


Figure 32 : Schéma général d'un Mélangeur - Granulateur - Sécheur

Selon l'utilisation de l'appareil, il existe des MGS de plus ou moins grand volume pour assurer des petites productions (essais cliniques, essais pour transposition industrielle, transfert d'un produit d'un site A à un site B, ...) ou des productions à grand échelle (échelle industrielle pour commercialisation du produit).

La capacité d'un MGS peut varier de 10, 50, à 200 L pour les essais de développement. *A contrario*, les MGS consacrés à la production industrielle ont une capacité de 1000, 2000 voire 3000 L.



Figure 34 : Photographie d'un MGS 717 2000L



Figure 33 : Photographie d'un MGS 501 1000L

Généralement, les appareils communiquent entre plusieurs box de fabrication (3 étages). Le chargement a lieu dans un box situé le plus en haut, par gravité la poudre s'écoule dans la Turbosphère. La Turbosphère est placée dans l'atelier de granulation, puis le grain est ensuite transféré dans une cuve située le plus en bas de l'appareil. Le schéma de la figure 32 montre de manière simplifiée une disposition possible d'un MGS en milieu industriel.

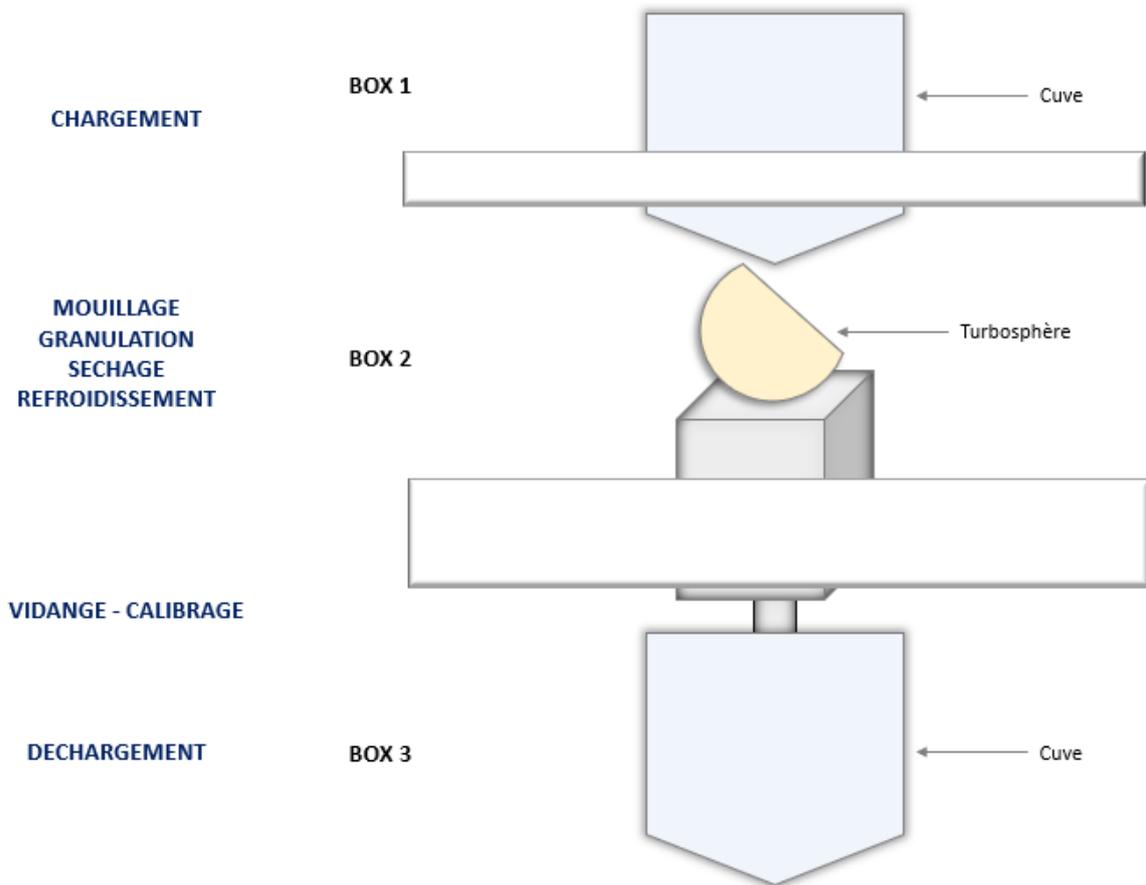


Figure 35 : Schéma représentant la disposition d'un MGS en atelier de fabrication industriel

#### I.4.2. Motorisation d'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur

Il existe trois types de motorisation de Mélangeur-Granulateur-Sécheur : moteur à courant continu, moteur hydraulique et moteur asynchrone.

Le principe d'une **motorisation à courant continu** (48,49) consiste à convertir de l'énergie électrique en énergie mécanique, autrement dit en mouvement. Ce moteur se compose le plus souvent d'un stator, immobile, et d'un rotor, mobile. Le stator, aussi appelé inducteur, permet d'augmenter le champ magnétique induisant le mouvement du rotor. En revanche, le rotor, appelé également induit, est alimenté en courant continu.

Les MGS à moteur à courant continu rencontrés et étudiés seront à induction forcée. Ainsi, plusieurs paramètres sont relevés pour ce type de moteur, notamment l'intensité du champ magnétique est mesurée par l'intermédiaire du stator. On mesure également l'efficacité du moteur en Ampère (A), du fait de son fonctionnement par courant électrique.

Le principe d'une **motorisation à moteur hydraulique** consiste à propulser de l'huile (dans le cas du MGS étudié) ou de l'eau, sous pression par l'intermédiaire d'une pompe pour alimenter le mouvement d'une turbine. La vitesse est maintenue constante par augmentation de la pression de l'huile. Schématiquement, nous pouvons représenter cette motorisation par une pompe et un moteur. L'huile sous pression alimente le moteur avec une puissance  $P1$ , le moteur alimente ensuite la pompe avec une puissance  $P2$ . Lorsque la puissance  $P1$  est supérieure à la puissance du moteur  $P2$ , alors de l'énergie se crée et la turbine et l'arbre du moteur se met en mouvement.

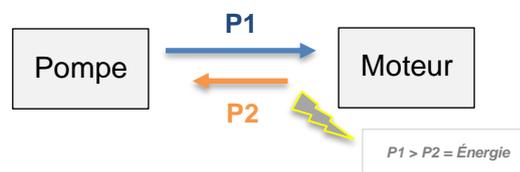


Figure 36 : Représentation schématique et simplifiée du fonctionnement d'un moteur hydraulique

Le principe d'un **moteur asynchrone** (50) consiste à entraîner la rotation d'un rotor par le biais d'un champ magnétique. Le rotor tourne à une vitesse moins élevée que le champ magnétique, d'où son nom « moteur asynchrone » que l'on oppose au moteur synchrone. C'est le stator qui permet de générer le champ magnétique. Il existe des moteurs asynchrones triphasés, généralement utilisés en industrie du fait de leur simplicité, robustesse et facilité d'entretien.

Les paramètres de puissance, récoltés dans le développement expérimentale (Partie II), seront harmonisés en kW par conversion pour chaque type de moteur de chacun des MGS étudiés.

### **I.4.3. Déroulement d'une fabrication d'un produit granulé sur Mélangeur-Granulateur-Sécheur**

Il est important de préciser qu'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur peut réaliser les étapes successives d'un procédé de granulation humide mais également de compression directe d'un produit. Comme indiqué précédemment, le processus de compression directe comporte seulement les étapes de chargement, mélange et vidange/calibrage. Ainsi, la présentation des étapes successives concerne la totalité du procédé de granulation et une partie du processus de compression directe réalisé sur MGS.

#### **I.4.3.1. Étapes de fabrication et paramètres critiques**

Le fonctionnement d'un MGS débute par le chargement des matières premières, que sont le principe actif et les excipients sous forme de poudres. Les matières premières, préalablement pesées, sont placées dans une enceinte fermée appelée « Turbosphère », composée d'une cuve sphérique munie d'une double enveloppe. Cette double enveloppe est utilisée pour faire varier et maintenir la température de la Turbosphère selon l'étape de fabrication par circulation d'un fluide caloporteur à température adaptée, ici de l'eau.

Les poudres de principe(s) actif(s) et d'excipients sont ensuite mélangées à l'aide d'une tripale créant un mélange homogène dans la Turbosphère. La température de la double enveloppe doit être réglée de telle sorte à obtenir une température du produit adéquate et en accord avec le dossier d'AMM, de telle sorte à ne pas dégrader le produit. Cette température est ajustée grâce à un courant d'eau chauffée ou refroidit selon l'étape de fabrication.

L'utilisation d'un MGS permet d'obtenir un mélange très homogène en un temps très court grâce à un haut taux de cisaillement. Il est également possible d'ajuster la durée du mélange et la vitesse de la tripale selon le produit pendant l'étape de mélange. Ces paramètres sont fixés préalablement, et sont suivis à travers l'écran de contrôle de l'appareil.

L'étape de mouillage nécessite l'ajout d'un agent mouillant grâce à une buse de mouillage placée à l'intérieur de la cuve du MGS et utilisée pour pulvériser la solution liante (PEG par exemple), ou le solvant (eau, alcool) sur le mélange de poudre. La vitesse de la tripale doit être ajustée en fonction du mélange souhaité, ainsi que la durée de l'étape établie selon le produit fabriqué. Le mélange est essentiel pendant l'étape de mouillage pour favoriser la pénétration du liquide dans les espaces inter particulaires. Cette étape est déterminante pour la qualité du grain final obtenu.

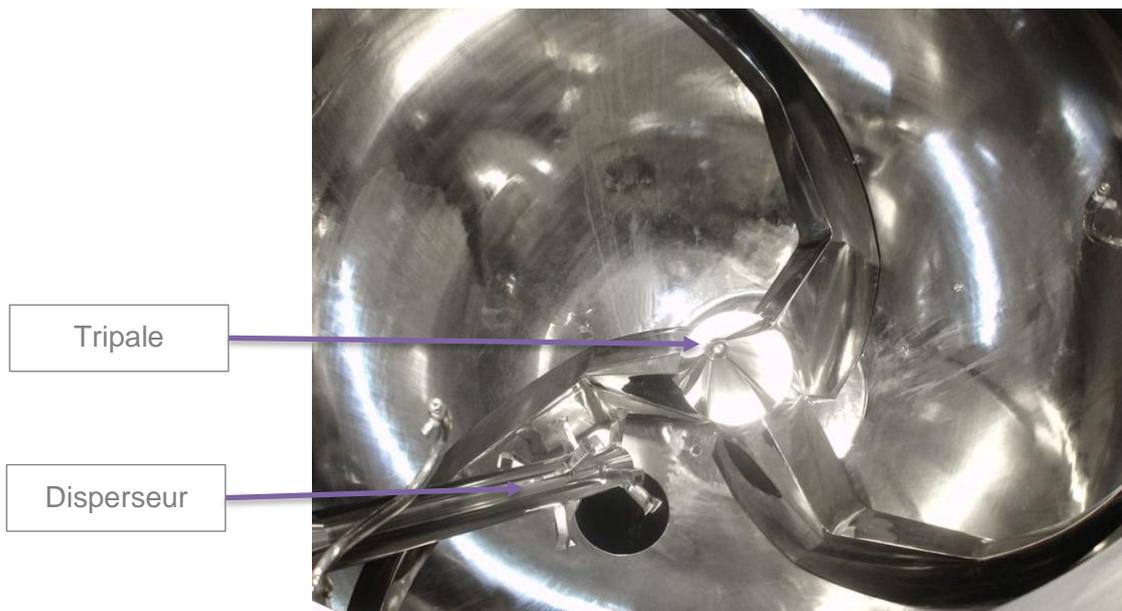


Figure 37 : Photographie de la tripale et du disperseur d'un MGS

Ensuite l'étape de granulation a lieu et consiste à la formation de grains pour améliorer l'écoulement et la densité de la poudre, puis son aptitude à la compression. Un disperseur composé à son extrémité de petits « couteaux », est placé dans l'enceinte du MGS pour casser les mottes générées pendant la formation des grains. Plusieurs paramètres de fabrication sont importants dans cette étape, notamment la vitesse de la tripale, la température du produit et la durée de l'étape de granulation. Ces paramètres sont ajustés par l'opérateur grâce à un écran de contrôle permettant de monitorer les paramètres du procédé.

Le séchage est une étape déterminante pour la qualité du produit. Le séchage du produit est réalisé sous vide pour retirer une partie de l'eau présente dans le produit. Un condenseur est accordé à l'appareil, la vapeur d'eau se transforme en gouttelettes, l'eau est ensuite récupérée. Le volume d'eau récupéré est appelé « Recette ». Il est également possible de réaliser un décolmatage des filtres pendant le séchage. Ces filtres, reliés à l'enceinte du MGS, permettent d'empêcher la contamination du système de vide par les poussières de poudre du mélange. À la fin du séchage, un test de perte à la dessiccation est réalisé pour déterminer si l'humidité résiduelle (HR) du grain est adéquate. Dans le cas d'un produit trop humide (HR élevée), il est possible de réaliser un second séchage pour contrôler précisément l'humidité du grain. Un second test de perte à la dessiccation est effectué après ce deuxième séchage.

L'étape de refroidissement est nécessaire pour abaisser la température du produit avant le calibrage et ainsi éviter d'entraîner une éventuelle réaction de Maillard. Cette réaction se caractérise par un brunissement du produit, par fixation des amines sur les sucres présents comme excipients dans le mélange.

Certains produits sont concernés pas une étape supplémentaire de lubrification. Dans le cas d'un produit présentant un écoulement très mauvais, l'ajout de lubrifiant, tel que le stéarate de

magnésium, et de glidant comme la silice colloïdale en phase externe permet l'amélioration de l'écoulement du mélange. Cette étape influe sur la suite de la fabrication du produit, notamment lors de la compression.

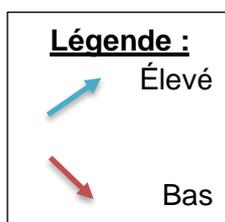
L'étape de calibrage est liée à la vidange du produit dans une cuve communicante, pour envoi en compression. Le calibrage consiste à placer une grille, préalablement choisie selon la granulométrie du grain souhaitée et cohérente avec les recommandations données dans le dossier d'AMM du produit, à la sortie de l'enceinte de l'appareil. Le calibrage permet d'augmenter la surface spécifique en réduisant la taille des particules. De ce fait, le nombre de particules par unité de masse augmente et améliore l'uniformité de teneur et les propriétés d'écoulement du mélange dans la matrice de remplissage de la presse.

La gravité entraîne le mélange vers le bas lorsque la cuve est ouverte, la rotation de la turbine est enclenchée pour empêcher la perte de produit sur les parois de l'enveloppe du MGS. La vitesse du calibre est également réglée pour optimiser le calibrage du produit.

Le tableau n°6 montre l'évolution des paramètres les plus critiques pour chaque étape de fabrication de façon schématisée et simplifiée.

Tableau 7 : Évolution des paramètres critiques pour chaque étape de fabrication

|                          | Température de la double enveloppe | Température produit | Vitesse de la tripale | Pression (mBar) |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>CHARGEMENT</b>        | X                                  | X                   | X                     |                 |
| <b>MELANGE</b>           |                                    |                     |                       | X               |
| <b>MOUILLAGE</b>         |                                    |                     |                       |                 |
| <b>GRANULATION</b>       |                                    |                     |                       |                 |
| <b>SECHAGE</b>           |                                    |                     |                       |                 |
| <b>REFROIDISSEMENT</b>   |                                    |                     |                       | X               |
| <b>VIDANGE/CALIBRAGE</b> | X                                  | X                   | X                     | X               |



## **I.5. Conclusion sur l'utilisation d'un Mélangeur-Granulateur-Sécheur à petite ou grande échelle**

Un Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS), comme son nom l'indique, est un appareil particulier permettant la réalisation successive des étapes de granulation dans une seule et même enceinte close. Un MGS peut être utilisé à petite échelle dans le cadre d'essais cliniques ou de transposition d'échelle d'un procédé industriel par exemple. Le volume du MGS sera donc choisi pour assurer la fabrication de lots de petites tailles, soit entre 10 et 200 L. La capacité volumique d'un MGS peut être plus importante dans le cadre d'une production industrielle à haute cadence. Soit en 1000 et 3000 L.

Cette technologie offre la possibilité d'automatiser le processus complet de granulation, du chargement sous vide à la vidange de la poudre calibrée, assurant ainsi une bonne reproductibilité. L'intervention de l'opérateur est minimisée, l'appareillage doit donc être parfaitement programmé avant de débiter la production.

La succession d'étapes dans une enceinte étanche et close permet de protéger le produit et l'opérateur. L'énergie produite est conservée dans l'enceinte, on peut donc qualifier cet équipement de peu polluant par comparaison aux différentes techniques de granulation existantes (exemple : PMA-LAF). De plus, par comparaison avec d'autres équipements de granulation, la quantité de liquide de mouillage nécessaire à injecter dans l'appareil est moins importante. Ainsi, cette particularité permet d'assurer la formation de granulés fins et denses, permettant le remplissage optimal de la matrice de la presse grâce à une consommation minimale de liquide.

Les MGS disposent d'une cuve sphérique permettant d'obtenir un mélange homogène de la poudre. Cette géométrie permet également d'assurer un nettoyage performant et complet de l'appareil.

En revanche, l'utilisation d'un MGS présente quelques inconvénients qui doivent être pris en compte dans le processus de fabrication du grain. Dans un premier temps, l'efficacité du séchage est inférieure à celle d'un sécheur traditionnel, tel qu'un LAF par exemple. Pour un même produit, le séchage par MGS nécessite une température plus élevée pendant une durée plus longue pour obtenir un séchage identique à celui obtenu avec un sécheur traditionnel. La double enveloppe, apportant les calories nécessaires au séchage du grain, ne permet pas au produit d'être directement en contact avec la source de chaleur. Or, lorsque le séchage du grain est réalisé par un LAF, le produit se trouve en contact direct d'un courant d'air fluidisé, qui favorise le séchage rapide du grain. Ainsi, il est important de prendre en considération que la durée de séchage du produit sera prolongée avec un MGS, ayant un impact direct sur la productivité de l'appareil.

## **II. Partie expérimentale : Développement de la solution MGS MONITOR+ : suivi automatique et paramétrique des procédés de fabrication de grains sur Mélangeur-Granulateur-Sécheur**

---

### **II.1. Contexte**

Le secteur de l'industrie pharmaceutique, malgré une dynamique du marché importante, connaît une diminution de la découverte de nouvelles molécules et donc de nouveaux médicaments. Pour contrebalancer ce point, de nouvelles stratégies d'amélioration continue visant à augmenter les rendements, l'efficacité de production, mais encore le suivi en temps réel de fabrication, doivent être mises en place.

De ce fait, le développement de nouveaux outils informatiques émerge pour assurer le suivi paramétrique des procédés pharmaceutiques, anticiper les éventuelles anomalies de production, mais également de permettre la traçabilité électronique des étapes de fabrication de manière sécurisée. Le développement de systèmes informatiques assure donc un niveau de qualité supérieur, non négligeable pour des produits à usages humains ou vétérinaires comme les médicaments.

Aujourd'hui, de nombreux outils informatiques sont développés, souvent reliés à un appareil de production ou de laboratoire par exemple. Ces outils assurent la fiabilité des résultats obtenus de manière sécurisée en respectant les exigences réglementaires en vigueur.

### **II.2. Principe et objectifs**

Ce projet expérimental consiste en la création d'une solution développée pour suivre, de manière automatique, les paramètres de fabrication de produits granulés sur Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS). Cette solution informatique est le parfait exemple démontrant l'innovation technologique associée au procédé pharmaceutique à grande échelle.

Plusieurs objectifs ont été fixés préalablement au développement de cette solution. Dans un premier temps, l'objectif principal de ce projet est l'amélioration de la performance de l'équipement en situation de production à grande échelle. Un MGS, caractérisé par une cuve unique où toutes les étapes de fabrication se produisent, nécessite l'intervention de l'opérateur de façon minimisée. Ainsi, cette solution permet le suivi automatique de nombreux paramètres de production permettant d'obtenir un point de vue global sur le procédé et sur les éventuelles déviations ou anomalies pouvant avoir lieu.

Ce suivi paramétrique est réalisé de manière précise en temps et en heure, tout en respectant les exigences de data integrity à travers le modèle ALCOA, primordial et nécessaire pour la fabrication de produits pharmaceutiques.

Avant de débiter le codage de la solution MGS MONITOR+, la rédaction du cahier des charges est primordiale pour clarifier les différentes étapes de développement du projet. De plus, la conception et la création du logo de la solution marque la première étape visuelle, initiant le projet.



Figure 38 : Logo de la solution développée : MGS MONITOR+

Le cahier des charges (présenté en Annexe n°1) reprend les objectifs du projet de développement de l'outil informatique ainsi que le détail du contenu qui le compose. Le cahier des charges est le premier document officiel diffusé, définissant le besoin et le service qu'offre l'outil. Il devient la base de travail du développement et constitue la référence pendant le développement.

### II.3. Logiciel de codage et langage informatique

La solution MGS MONITOR+ est développée en langage de programmation Visual Basic.Net (VB.NET) grâce au logiciel Visual Studio.

Le VB.NET est un des langages du Framework Windows® soutenu par Microsoft. Le code est compilé pour le Framework 4.6 afin de rester fortement compatible avec toutes les versions de Windows®.

### II.4. Étude du procédé et sélection des paramètres de fabrication

#### II.4.1. Choix des paramètres de fabrication de produits fabriqués sur MGS

Dans un premier temps, chaque paramètre est référencé selon l'étape de fabrication. Un produit peut être fabriqué par granulation humide selon 7 étapes successives (figure 36) :



Figure 39 : Étapes de fabrication de produits granulés par granulation humide sur MGS

Certains produits étant fabriqués en compression directe, seules les étapes de chargement, mélange et vidange-calibrage seront nécessaires. En revanche, les paramètres recensés seront identiques pour ces phases.

Le tableau n°7 ci-dessous énonce les différents paramètres définis pour chaque étape de fabrication de produits granulés sur MGS :

Tableau 8 : Paramètres de fabrication sélectionnés de produits granulés sur MGS

| Chargement                                       | Mélange                                       | Mouillage                                       | Granulation                                       | Séchage   | Refroidissement   | Vidange - Calibrage                                     |
|--|---|---|---|---|---|---|
| Température du produit en fin de chargement (°C) | Température du produit en fin de mélange (°C) | Température du produit en fin de mouillage (°C) | Température du produit en fin de granulation (°C) | Température du produit en fin de séchage (°C)     | Température du produit en fin de refroidissement (°C)   | Température du produit en fin de vidange-calibrage (°C) |
|  |   |   |   | Temps de vide < 100 hPa (minutes)                 |   |   |
| Température de la double enveloppe (°C)          | Vide minimum de décolmatage (hPa)             | Puissance de fin de mouillage (kW)              | Puissance de fin de granulation (kW)              | Nombre de reséchages (nombre de reséchage, n ≥ 0) | Température de la double enveloppe après 8 minutes (°C) | Puissance maximale du calibre (kW)                      |
|  |   |   |   | Volume recette (Litres)                           |   |   |
| Durée de chargement (minutes)                    | Durée de mélange (minutes)                    | Durée de mouillage (minutes)                    | Durée de granulation (minutes)                    | Durée totale de séchage (minutes)                 | Durée de refroidissement (minutes)                      | Durée de calibrage (minutes)                            |
| Durée de phase de chargement (minutes)           | Durée de phase de mélange (minutes)           | Durée de phase de mouillage (minutes)           | Durée de phase de granulation (minutes)           | Durée de phase de séchage (minutes)               | Durée de phase de refroidissement (minutes)             | Durée de phase de calibrage (minutes)                   |

Les fichiers EMIS (aperçus en figure 37, et détaillés en Annexe n°2) regroupent la totalité des paramètres de fabrication, pour chaque MGS, selon la date (jj/MM/aaaa), l'heure précise (hh/mm/ss) de réalisation de chaque étape et le VISA de l'opérateur en charge de la production. Ces fichiers sont créés à des fins de traçabilité de la fabrication du produit. Le mode manuel ou automatique est également indiqué pour marquer l'intervention de l'opérateur. Par exemple, le mode manuel peut être enclenché pour accélérer la vidange du produit à la fin du procédé, par une action mécanique de l'opérateur sur la cuve. Toute déviation peut être démontrée grâce à l'analyse de ces fichiers, qui constituent également une base de données pour la solution.

| 11000473 | 10                         | 2        | VISA       | Nom du produit | 6028675  | 500, 500     | GRAVE, 1000 |         |            |       |         |      |     |  |  |
|----------|----------------------------|----------|------------|----------------|----------|--------------|-------------|---------|------------|-------|---------|------|-----|--|--|
| PAS      | PARAMETRES                 |          |            |                |          |              |             |         |            |       |         |      |     |  |  |
|          |                            |          | Date       | Heure          | PRODUIT  | D. ENVELOPPE | TURBINE     | TURBINE | DISPERSEUR | VIDE  | RECETTE |      |     |  |  |
|          |                            |          |            |                | oC       | tr/min       | Couple %    |         | hPa        | litre |         |      |     |  |  |
| 1        | T 0.0 VALIDATION           | Niveau 2 | 28/01/2021 | 18:20:21       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 1        | VALIDATION OPERATEUR       |          | 28/01/2021 | 18:20:22       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 2        | ** PHASE PRECHAUFFAGE **   | 1        | 28/01/2021 | 18:20:23       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 3        | Frequence IMPRIMANTE       | 60       | 28/01/2021 | 18:20:23       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 4        | CHAUFFAGE FILTRE           | MARCHE   | 28/01/2021 | 18:20:24       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 5        | CHAUFFAGE D. ENV 80        | °C       | 28/01/2021 | 18:20:24       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 6        | . T° maxi PRODUIT          | 70       | 28/01/2021 | 18:20:25       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 8        | DUREE CYCLE AUTO           | MARCHE   | 28/01/2021 | 18:20:26       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
| 9        | T 0.0 T° D. ENVELOPPE      | 45       | 28/01/2021 | 18:20:26       | 22,6     | 12,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 980  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:21:26       | 22,6     | 17,9         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 982  | 0,1 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:22:26       | 22,4     | 23,4         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 986  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:23:26       | 22,3     | 27,8         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 993  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:24:26       | 22,3     | 31,5         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1000 | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:25:26       | 22,5     | 35,0         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1006 | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:26:26       | 23,0     | 38,4         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1010 | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:27:26       | 23,7     | 41,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1014 | 0,0 |  |  |
| 9        | Seuil T° D. ENVELOPPE      | 45       | 28/01/2021 | 18:28:25       | 24,6     | 45,0         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 10       | DUREE CYCLE AUTO           | ARRRET   | 28/01/2021 | 18:28:26       | 24,6     | 45,0         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 11       | DUREE PROCESS              | 00:07:59 |            |                |          |              |             |         |            |       |         |      |     |  |  |
| 11       | DUREE PHASE                | 00:00:04 |            |                |          |              |             |         |            |       |         |      |     |  |  |
| 11       | ** PHASE CHARGEMENT **     | 3        | 28/01/2021 | 18:28:28       | 24,6     | 45,1         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 15       | T 0.0 VALIDATION           | Niveau 2 | 28/01/2021 | 18:28:30       | 24,6     | 45,2         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 15       | VALIDATION OPERATEUR       |          | 28/01/2021 | 18:28:35       | 24,7     | 45,5         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 17       | T 0.0 VALIDATION           | Niveau 2 | 28/01/2021 | 18:28:36       | 24,8     | 45,6         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 21       | CHARGEMENT PAR BIG-BAG     | MARCHE   | 28/01/2021 | 18:28:39       | 24,8     | 45,8         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 22       | CHARGEMENT Vide mini       | 100      | 28/01/2021 | 18:28:40       | 24,8     | 45,8         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 23       | . Remontée Vide maxi       | 500      | 28/01/2021 | 18:28:40       | 24,8     | 45,8         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 24       | . Vanne Filtre (0=1+2)     | 1        | 28/01/2021 | 18:28:41       | 24,9     | 45,9         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 25       | DUREE CYCLE AUTO           | MARCHE   | 28/01/2021 | 18:28:41       | 24,9     | 45,9         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
| 26       | T 0.0 VALIDATION           | Niveau 2 | 28/01/2021 | 18:28:42       | 24,9     | 46,0         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 1017 | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:29:42       | 25,9     | 49,0         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 288  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:30:42       | 27,3     | 52,1         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 134  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:31:42       | 29,0     | 55,2         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 151  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:32:42       | 30,1     | 58,1         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 329  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:33:42       | 31,5     | 61,0         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 525  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:34:42       | 33,3     | 63,7         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 154  | 0,0 |  |  |
| 27       | CHARGEMENT PAR BIG-BAG     | ARRRET   | 28/01/2021 | 18:35:36       | 34,8     | 66,3         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 420  | 0,0 |  |  |
| 29       | DECOLMAT. Duree Impulsions | 12       | 1/10 s     | 28/01/2021     | 18:35:37 | 34,8         | 66,3        | 0       | 0          | 0     | OFF     | 395  | 0,0 |  |  |
| 30       | . Nb de sequences          | 4        | 28/01/2021 | 18:35:37       | 34,8     | 66,3         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 389  | 0,0 |  |  |
| 31       | . Vanne (0=1+2)            | 0        | 28/01/2021 | 18:35:38       | 34,8     | 66,4         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 376  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:36:38       | 36,3     | 68,9         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 108  | 0,0 |  |  |
| 32       | DUREE CYCLE AUTO           | ARRRET   | 28/01/2021 | 18:37:08       | 37,0     | 70,1         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 228  | 0,0 |  |  |
| 33       | VIDE                       | ARRRET   | 28/01/2021 | 18:37:09       | 37,0     | 70,1         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 226  | 0,0 |  |  |
| 35       | CASSE-VIDE                 | OUVERT   | 28/01/2021 | 18:37:10       | 37,0     | 70,2         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 288  | 0,0 |  |  |
| 36       | T 0.0 VIDE                 | 965      | 28/01/2021 | 18:37:10       | 37,0     | 70,2         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 212  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:38:10       | 38,5     | 72,3         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 576  | 0,0 |  |  |
|          |                            |          | 28/01/2021 | 18:39:10       | 40,0     | 74,4         | 0           | 0       | 0          | 0     | OFF     | 876  | 0,0 |  |  |

Figure 40 : Exemple de fichier EMIS d'un produit fabriqué sur MGS

## II.4.2. Attribution des alertes

Les paramètres choisis sont définis selon leurs caractéristiques « Qualité Q » ou « Performance P », définissant ainsi l'ordre de priorité et d'importance des alarmes déclenchées :

- Les **paramètres Q1** sont définis comme « prioritaires », le produit étant fortement impacté lorsque cette alarme doit être émise.
- Les **paramètres Q2** sont définis comme importants mais « non prioritaires », le produit peut être fortement impacté selon le dépassement du range préalablement établi.
- Les **paramètres P** déterminent l'efficacité, ou Performance, de la fabrication du granulé, comme les temps de séchage ou de refroidissement.

Ces paramètres se voient attribuer un degré d'importance, représenté par un flag (rouge, orange ou vert) :

- On appelle « **Non-conformité critique** », un paramètre **Q1 non conforme**, représenté par un flag rouge.
- On appelle « **Dérive process ou performance** » un paramètre **Q2 ou P** dont le range défini est dépassé, représenté par un flag orange.

- Enfin, un « **Lot standard** » montre un paramètre **Q1**, **Q2** ou **P conforme**, par un flag vert.

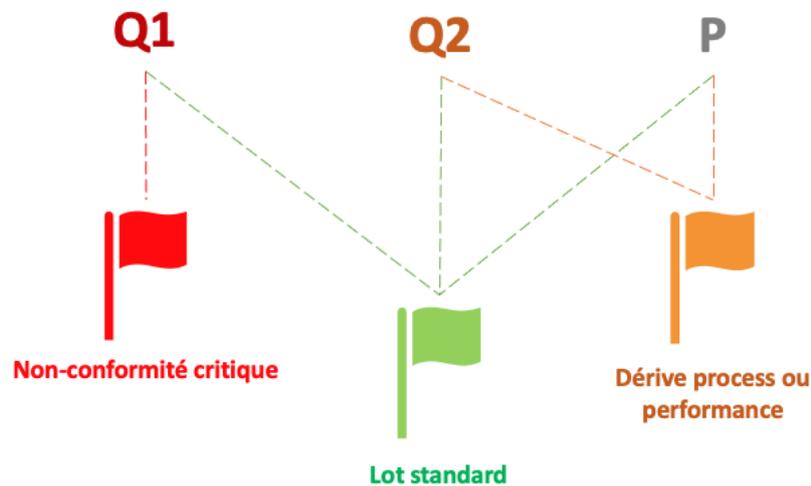


Figure 41 : Attribution des flags d'alerte selon le degré de priorité du paramètre

Prenons l'exemple d'un produit X avec les paramètres de séchage suivants :

- La **température du produit en fin de séchage** (paramètre **Q1**) doit être comprise entre 60 et 70 °C, si la température du produit en fin de séchage dépasse 70 °C, alors le produit peut être fortement impacté. C'est une non-conformité critique, une alerte est déclenchée (flag rouge).
- Le **nombre de re-séchage** (paramètre **Q2**) doit être inférieur ou égal à 0 pour attester de la conformité. Or, si ce nombre dépasse 0, un point de vigilance doit être apporté par les opérateurs de production. Il s'agit d'une dérive process ou performance, une alerte est déclenchée (flag orange) mais ne nécessite pas d'arrêt de production.
- La **durée totale de séchage** (paramètre **Q2** et **P**) doit être comprise entre 90 et 115 minutes. Si cette durée dépasse 115 minutes, alors une alerte sera déclenchée pour signaler une dérive process ou performance mais également une altération de l'efficacité de la fabrication du granulé pendant cette étape. Cette anomalie ne nécessite pas d'arrêt, mais un flag orange sera affiché pour signaler un point de vigilance à apporter.

Les ranges définis pour chaque paramètre sont issus de plusieurs sources telles que :

- Les fichiers EMIS de chaque produit selon le MGS utilisé
- Le dossier de lot
- Le dossier d'AMM
- L'historique du produit le plus récent possible.

Le tableau n°8 ci-après récapitule le degré d'importance et l'attribution des alertes pour chaque paramètre en fonction de l'étape de fabrication des produits granulés.

Tableau 9 : Liste des paramètres de fabrication de produits granulés sur MGS selon le degré d'importance et le flag attribués

| FABRICATION PAR GRANULATION HUMIDE |                  |    |    |   |      |
|------------------------------------|------------------|----|----|---|------|
|                                    |                  | Q1 | Q2 | P | Flag |
| <b>CHARGEMENT</b>                  |                  |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C               | X  |    |   |      |
| T° double enveloppe                | °C               | X  |    |   |      |
| Durée de chargement                | MINUTES          |    |    | X |      |
| Durée de phase                     | MINUTES          |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES          |    |    | X |      |
| <b>MELANGE A SEC</b>               |                  |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C               | X  |    |   |      |
| Vide minimum de décolmatage        | hPa              |    | X  |   |      |
| Durée de mélange                   | MINUTES          | X  |    |   |      |
| Durée de phase                     | MINUTES          |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES          |    |    | X |      |
| <b>MOUILLAGE</b>                   |                  |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C               | X  |    |   |      |
| Puissance de fin de mouillage      | kW               |    | X  |   |      |
| Durée de mouillage                 | MINUTES          | X  |    |   |      |
| Durée de phase                     | MINUTES          |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES          |    |    | X |      |
| <b>GRANULATION</b>                 |                  |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C               | X  |    |   |      |
| Puissance de fin de granulation    | kW               | X  |    |   |      |
| Durée de granulation               | MINUTES          | X  |    |   |      |
| Durée de phase                     | MINUTES          |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES          |    |    | X |      |
| <b>SECHAGE</b>                     |                  |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C               | X  |    |   |      |
| Temps de vide < x hPa              | MINUTES          |    |    | X |      |
| Nombre de reséchages (n ≥ 0)       | NB DE RESECHAGES |    | X  | X |      |
| VOLUME RECETTE                     | LITRES           |    | X  |   |      |
| Durée totale de séchage            | MINUTES          |    | X  | X |      |
| Durée de phase                     | MINUTES          |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES          |    |    | X |      |
| <b>REFROIDISSEMENT</b>             |                  |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C               | X  |    |   |      |
| T° Double Enveloppe après 8 min    | °C               |    |    | X |      |
| Durée de refroidissement           | MINUTES          | X  |    | X |      |
| Durée de phase                     | MINUTES          |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES          |    |    | X |      |
| <b>VIDANGE - CALIBRAGE</b>         |                  |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C               | X  |    |   |      |
| Puissance maximale du calibre      | kW               |    | X  |   |      |
| Durée du calibrage                 | MINUTES          | X  |    | X |      |
| Durée de phase                     | MINUTES          |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES          |    |    | X |      |

### II.4.3. Envoi des alertes

Selon le degré d'importance du paramètre et de l'alerte déclenchée, la diffusion sera différente. Il est évident que l'ensemble des responsables plus ou moins rapprochés de la ligne de production soient informés. Ainsi, pour une alerte dites « Non-conformité critique » (flag rouge), un arrêt de la production étant nécessaire, l'information sera directement envoyée par mail ou par notifications Teams® aux Responsables Procédés, Responsables Assurance Qualité Production (AQ Prod) ainsi qu'à la cellule Trouble Shooting du site. De plus, ces alertes seront enregistrées dans le serveur de la solution pour assurer une traçabilité optimale et affichées explicitement dès l'ouverture de l'application.

Dans le cas d'une alerte dites « Dérive process ou Performance » ou « Lot standard », seul un enregistrement dans le serveur et un affichage dans la solution seront envisagés.

## **II.5. Trois applications dans une solution**

La solution informatique se compose de trois applications distinctes, codées et mises à jour indépendamment mais fonctionnant en corrélation les unes avec les autres.

On définit ces applications telles que : une application « RECETTES, une application « ANALYSES », une application « DASHBOARD ».

### **II.5.1. Application « RECETTES »**

L'application « RECETTES » permet la création des tables de références produits utilisées par l'application « ANALYSES ».

Cette application est composée d'un menu « RECETTES » développé pour permettre à l'utilisateur de réaliser plusieurs actions telles que :

- La création d'un produit : un produit est affilié à un MGS, ainsi le nom du produit sera de type « NOM PRODUIT\_MGS XX ».
- La création d'une recette : la recette portera le nom du produit créé précédemment. Elle comprend les ranges de chaque paramètre d'un produit donné selon le MGS utilisé. La recette est la table de référence pour l'application « ANALYSES », elle doit donc être validée par un tiers une fois créée.
- L'export d'une recette : l'utilisateur peut exporter une recette au format PDF (.pdf) pour consultation et/ou conservation.
- La modification d'une recette : la modification par un tiers est possible, en revanche la recette devra être revalidée. Un versionnage est appliqué pour tracer l'évolution des recettes dans la solution.

Les ranges des paramètres sont issus du dossier d'AMM, des rapports de validation et l'historique du produit.

### **II.5.2. Application « ANALYSES »**

L'application « ANALYSES » est développée pour automatiser l'analyse des paramètres de chaque lot, en exprimer la conformité, journaliser les anomalies et construire les tendances. Cette application génère et distribue les alarmes.

### **II.5.3. Application « DASHBOARD »**

L'application « DASHBOARD » reprend trois différents menus essentiels à l'analyse paramétrique et au suivi de tendances, auxquels s'ajoute un menu de gestion des utilisateurs.

Le menu « FLAG » regroupe les alertes lancées lorsque le range défini d'un paramètre est dépassé. Ce menu affiche les flag d'alerte (détaillés partie « 4. Attribution des alertes »).

Le menu « TENDANCES » ce menu permet la consultation des paramètres sélectionnés pour suivre leurs tendances, avec affichage des graphiques correspondants (CP, CPK, 6s, SHEWARTS, ...). Ces graphiques seront exportables au format .csv.

Le menu « RAPPORTS » permet d'obtenir, par intervalle de temps, les rapports concernant les différentes alertes FLAG, les listes de Tendances Qualité (TREND Q), les listes de Tendances Performances (TREND P), les listes d'alertes Qualité (Q) ainsi que les listes d'alertes Performance (P).

Un menu de **gestion des utilisateurs** est développé en annexe pour sécuriser par mot de passe le travail sur les recettes. Cet espace est géré seulement par un administrateur maître, identifié par mot de passe. L'administrateur maître a donc la possibilité de créer un nouvel utilisateur, supprimer un utilisateur ou réinitialiser le mot de passe d'un utilisateur. Lors d'une première connexion, un mot de passe provisoire est assigné automatiquement et doit être modifié ensuite par son propriétaire. Enfin, tous les 60 jours l'utilisateur doit modifier son mot de passe contenant 12 caractères minimum dont une majuscule et un caractère spécial.

## **II.6. Respect des exigences de « data integrity »**

Pour rappel, l'intégrité des données (51) se définit par la confirmation que les données envoyées, reçues ou stockées sont complètes et n'ont pas été modifiées.

Cette intégrité est garantie par la mise en place de sécurités comme la traçabilité des connexions sur l'application, la demande de mot de passe accordant l'accès ou non à certaines fonctionnalités mais également par la gestion des utilisateurs via un administrateur maître.

Dans une démarche de sécurité des données, certains dossiers ont également été cryptés. Les dossiers concernés par ce cryptage sont les dossiers contenant les recettes au format texte, modifiables sans cryptage, ainsi que le dossier contenant les mots de passe utilisateurs enregistrés automatiquement dans la solution. Le décryptage n'est possible que par identification par mot de passe d'un administrateur.

Cette fonctionnalité permet de sécuriser les documents sauvegardés, assurer la traçabilité des modifications de chaque document puis suivre les connexions des utilisateurs et des administrateurs dans la solution.

### **II.6.1. Modèle ALCOA**

L'application doit répondre aux exigences du modèle ALCOA (52), acronyme permettant la désignation des critères d'évaluation de l'intégrité d'une donnée. Pour ce faire, nous pouvons énoncer chaque terme et l'illustrer par un exemple prouvant l'intégrité des données dans cette application (tableau n°9).

Tableau 10 : Intégrité des données démontrée par le modèle ALCOA

| ACRONYME |                          | Signification  | Exemple  |
|----------|--------------------------|--|--|
| <b>A</b> | <b>Attribuable</b>       | Données traçables à un individu unique   | Le VISA de l'utilisateur est utilisé pour tracer ses connexions, ses créations et ses modifications de recettes en temps réel                                    |
| <b>L</b> | <b>Lisible</b>           | Faciles à lire, permanentes et dont les modifications sont traçables                             | L'ensemble des données est sous forme électronique (les rapports des recettes sont sous forme PDF cryptés impossibles à modifier)                                |
| <b>C</b> | <b>Contemporaine</b>     | Données enregistrées au moment où les activités surviennent                                      | Toutes les données sont enregistrées et datées avec une précision à la seconde   |
| <b>O</b> | <b>Originale</b>         | Première capture des données, est-ce des données brutes ou des copies ?                          | En cas de modification d'une recette, un versionnage se met en place. Il est possible de consulter l'historique complet des versions d'une recette (audit trail) |
| <b>A</b> | <b>Accurate (Exacte)</b> | Correctes, vraies, complètes, valides et fiables. Représentent l'activité ou la mesure réalisée. | Les données saisies impliquent la responsabilité de l'utilisateur.   |

### II.6.2. Modèle ALCOA+

Le modèle ALCOA constitue une base indispensable d'exigences réglementaires de data integrity. Pour approfondir, ce modèle peut être complété par le modèle ALCOA+ (53), qui ajoute 4 notions très importantes (53). Les données doivent donc être : Complètes, Cohérentes, Endurantes et Disponibles.

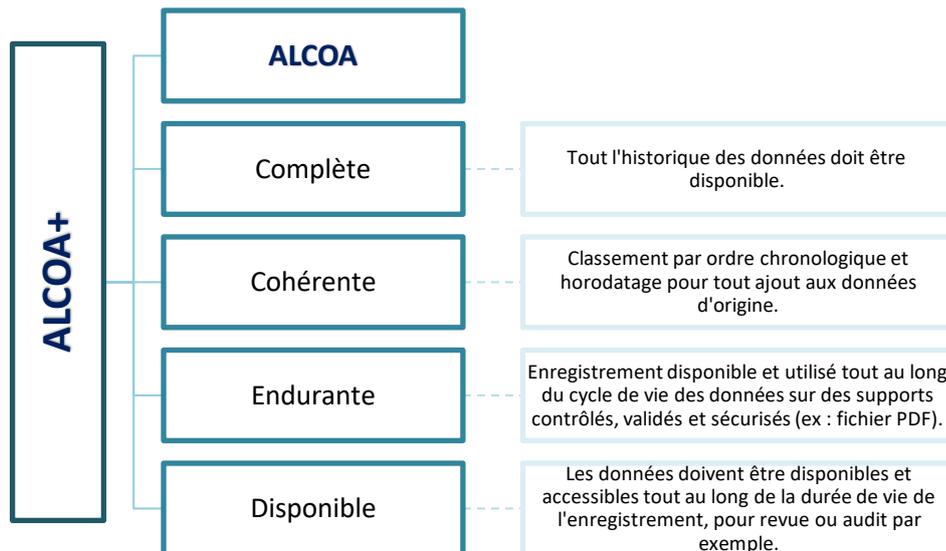


Figure 42 : Intégrité des données démontrée par le modèle ALCOA+

Aujourd'hui, l'intégrité des données fait partie intégrante des phases de développement. Au niveau industriel, la validation d'un document est généralement réalisée en trois niveaux : Vérification, Validation et Approbation. Pour éviter toute erreur, ces trois niveaux de validation sont réalisés par trois personnes différentes, pour ainsi attester de la conformité d'un produit ou d'un procédé. Ceci est également valable pour les données informatiques (données brutes ou données saisies) que nous utilisons chaque jour. C'est pourquoi, il est important de mettre en place des sécurités pendant le développement, comme la reconnaissance automatique du VISA de la personne connectée évitant tout risque de falsification lors de la signature. Mais encore la traçabilité des connexions dans l'application (VISA, date, motif de connexion), répertoriées dans un dossier crypté accessible seulement par un administrateur maitre. Enfin, le versionnage des documents est réalisé pour tracer les éventuelles modifications, en conservant les versions précédentes consultables à tout moment par les utilisateurs.

Chacun est responsable de ses actes, la sécurité informatique est primordiale dans une entreprise pharmaceutique.

### II.6.3. Réglementation européenne : Annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication

L'annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (54) définit les lignes directrices réglementaires à appliquer pour toutes formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF.

*L'annexe 11 définit un système informatisé comme étant « un ensemble de logiciels et matériels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités » dont « l'application doit être validée et l'infrastructure qualifiée ».*

De plus, lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, l'annexe 11 des BPF indique explicitement :

*« Il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus. »*

L'annexe 11 est composée de plusieurs parties, formant un cadre réglementaire lors du développement d'un nouveau système informatisé, telles que :

- **Généralités** : prenant en compte la Gestion du risque appliquée tout au long du cycle de vie du système informatisé ; le Personnel impliqué dans l'utilisation du système ; ainsi que les Fournisseurs et prestataires de services liés par un contrat formel avec le fabricant
- **Phase du projet** : détaillant la validation du système, que comprend la documentation et les rapports de validation, les spécifications utilisateurs (ou « User Requirements Specifications », URS), ainsi que les limites des paramètres du système.
- **Phase opérationnelle** : comprenant les éléments réglementaires concernant les données, le contrôle d'exactitude, le stockage des données, les sorties de données imprimées, la traçabilité des modifications, la maîtrise des changements et de configuration, l'évaluation périodique, la sécurité, la gestion des incidents, la signature électronique, la libération des lots, la continuité opérationnelle lors de panne, et enfin l'archivage des données.

#### II.6.4. Réglementation 21 CFR part. 11

La réglementation des systèmes informatisés est également régie au niveau international, comme le décrit la Food Drug Administration (FDA) dans la section 21 Part 11 « Electronic Records ; Electronic Signatures – Scope and Application » du Guide de l'industrie (« Guidance for Industry ») (55). La norme FDA 21 CFR<sup>11</sup> Part 11, depuis sa création en 1997, doit être respectée par toutes les industries pharmaceutique, cosmétique et agroalimentaire pour commercialiser leurs produits aux États-Unis. Le marché américain étant inévitable pour de nombreuses entreprises, cette réglementation doit être au cœur des projets de développement d'outils et de systèmes informatiques. Conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ou Good Manufacturing Practice (GMP), la FDA exige le respect des normes de qualité pour ainsi veiller à la conformité des produits finis libérés, ce qui définit un des objectifs principaux de la norme 21 CFR Part 11.

Deux sections principales composent la réglementation 21 CFR Part 11 au sujet des enregistrements électroniques et des signatures électroniques (56).

Les enregistrements électroniques soumis à la réglementation 21 CFR Part 11 concernent tout enregistrements « créés, modifiés, maintenus, archivés, récupérés ou transmis ». Le but étant de fournir une sécurité optimale des données enregistrées électroniquement, comme ce serait le cas pour leur enregistrement au format papier. Pour ce faire, la FDA a mis en place un

---

<sup>11</sup> CFR : Code of Federal Regulations

système de validation qui peut être appliqué ou non selon le système développé et utilisé. Par exemple, la FDA annonce que la validation ne peut être nécessaire et demandée pour un système de traitement de texte simplement utilisé pour la rédaction de procédures ou de modes opératoires entres autres. Ainsi, la mise en place de systèmes informatisés et électroniques, respectant la réglementation 21 CFR Part 11, nécessite de la part de l'entreprise de tenir compte de l'impact du système sur « l'exactitude, la fiabilité, l'intégrité, la disponibilité et l'authenticité » des enregistrements et signatures requis.

Concernant les signatures électroniques, la FDA exige une identification équivalente aux signatures manuscrites des opérateurs. Les signatures électroniques peuvent être utilisées dans le cadre de vérification, d'approbation et de validation. Elles doivent être uniques et appartenant à un seul et même individu. En revanche, la FDA ne peut s'opposer à la décision de l'entreprise de maintenir les signatures manuscrites et électroniques.

Toute tentative de corruption est rapidement détectable pour un système respectant la réglementation 21 CFR Part 11. Ceci est rendu possible par un audit trail, défini d'après les directives de la FDA, par un « enregistrement sécurisé, généré par ordinateur, horodaté et qui permet de reconstituer les événements relatifs à la création, à la modification ou à la suppression d'un enregistrement électronique » (57). Un audit trail est généralement exploité lors d'une inspection pour permettre une traçabilité des données par date, heure et séquence d'évènements, garantissant de ne pas masquer les enregistrements précédents. La FDA suggère également d'introduire des mesures supplémentaires de sécurité physiques, logiques ou procédurales adaptées à la politique et le fonctionnement interne de l'entreprise, pour garantir l'intégrité et la fiabilité des enregistrements.

Tout document lors d'une inspection est susceptible d'être demandé. Il est donc possible que certains documents ou enregistrements de données soient copiés. Dans ce cas, la FDA exige que les documents, manuscrits ou électroniques, soient copiés aux formats les plus courants, tels que PDF, XML ou SGML. La copie doit être réalisée grâce à des méthodes de conversion ou d'exportation automatisées permettant de préserver le contenu et la signification du document. Ces documents ou enregistrements copiés doivent être lisibles par le personnel assurant l'inspection, l'examen et/ou la copie éventuelle de ceux-ci. L'enregistrement de copies fait intervenir les règles d'audit trail énoncées précédemment, la traçabilité des copies doit être assurée également.

Enfin, il est important de protéger les dossiers et documents de façon à pouvoir les consulter de manière précise et rapide tout au long de la période de leur conservation. Les documents et enregistrements doivent être disponibles à tout instant. Ainsi, l'archivage est possible sur des supports électroniques ou non dès lors que les règles de base énoncées par la FDA sont respectées, garantissant l'intégrité et la signification des enregistrements et de leur copie.

Le développement de la solution MGS MONITOR+ a été pensé et effectué en respectant la réglementation 21 CFR Part 11 détaillée par la FDA.

## **II.7. Perspectives du projet**

A ce jour, seule l'application « RECETTES » est codée et sécurisée en totalité. Cette application représente un tiers de la solution finale. La mise en production définitive de la solution est envisagée pour 2023. Les choix de développement concernant les applications « ANALYSES » et « DASHBOARD » pourront être modifiés ou évoluer avant d'atteindre cette période.

La mise en production nécessite la réalisation d'une analyse de risque pour déterminer les axes de formation à mettre en place, régler l'outil et détecter les risques potentiels. Le rapport de validation sera co-rédigé avec les services Assurance Qualité et Paramètres.

Une formation sera donnée aux utilisateurs concernés pour ancrer l'outil informatique dans les procédés pharmaceutiques de routine. Cette formation aura pour but de familiariser les équipes à l'utilisation de l'outil, faciliter la compréhension des alertes lancées pendant la production et ainsi anticiper les anomalies pendant le processus de fabrication.

## Conclusion

---

Le processus de développement d'une ou plusieurs applications est long et complexe avant sa mise en production, notamment lorsque la qualité de produits médicamenteux en dépend.

La particularité de ce projet est l'alliance entre la technologie d'une solution informatique et l'ancienneté d'un procédé pharmaceutique existant depuis de nombreuses années. La connaissance approfondie du procédé de granulation humide (ou compression directe) ainsi que le déroulement des différentes étapes de fabrication de produits granulés sur MGS est primordial pour automatiser le contrôle du procédé en développant cet outil informatique.

Les Mélangeurs-Granulateurs-Sécheurs (MGS) deviennent de moins en moins utilisés malgré la praticité de l'appareil et la rapidité d'exécution qu'offre ce procédé en production. En revanche, il est important de maîtriser le paramétrage de chaque étape de fabrication pour obtenir un produit conforme. C'est pourquoi, l'application MGS MONITOR+ permet de mettre en lumière rapidement les écarts de process tout au long de la production. Une détection rapide permet de corriger une anomalie instantanément ou de tracer une erreur de manipulation lorsqu'un produit s'avère être non conforme. En production à haute cadence, et pour certains produits phares de l'entreprise, les MGS fonctionnent en continu. Toute erreur dans le procédé de granulation peut retarder la production entière du produit, entraînant ainsi des retards conséquents, des pertes économiques éventuelles et un impact direct sur le patient.

La solution MGS MONITOR+ est aujourd'hui en cours de développement, la version alpha de l'application « Recettes » est terminée à ce jour et constitue un tiers de la solution finale. Les deux tiers restants, à savoir les applications « Analyses » et « Dashboard » pourront être codées par un service spécialisé. Ceci n'est pas encore totalement défini précisément mais nous espérons une mise en production de la solution complète en début d'année 2023.

Une analyse de risques devra être réalisée pour valider la solution et entraînée par la suite sa mise en production. Enfin, une formation sera proposée aux différents acteurs (Responsables Procédés, Responsables AQ production et Cellule Trouble Shooting) pour optimiser l'utilisation de l'outil en routine sur le site.

La finalité de ce projet serait le développement de cet outil sur les différents sites de production internationaux. Pour ce faire, la solution doit être traduite dans la langue du pays concerné. De plus, le site doit comporter plusieurs MGS pour apporter une plus-value technologique sur l'optimisation des appareils. Il sera également important de s'assurer de la bonne utilisation de l'outil, respectant les exigences de data integrity et 21 CFR Part 11 dans tous les pays.

## Références bibliographiques

---

1. Comprimés - European Pharmacopoeia 11.0 [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-0/content/11-0/0478F.htm>
2. Formes pharmaceutiques [Internet]. Techniques de l'Ingénieur. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-logistique-et-supply-chain-tiagl/archive-1/conditionnement-pharmaceutique-a9860/formes-pharmaceutiques-a9860niv10001.html>
3. Fibustier. Chapitre 9 Les Comprimés [Internet]. 15:18:03 UTC [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-9-les-comprims-chap-iv-tome-1-1-10>
4. Viana M, Pillon F, Géniaux H. Formes à libération prolongée, un conseil officinal s'impose. *Actualités Pharmaceutiques* [Internet]. 1 oct 2017 [cité 1 sept 2022];56(569):48-50. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370017303026>
5. Les formes galéniques [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/56-therapeutique/medicaments-alternatifs/56-les-formes-galeniques>
6. Frogerais A. Les Comprimés enrobés sec (double noyau/dry-coating) [Internet]. 2016 [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526234>
7. Hata CVX - Presse pour comprimés by Elizabeth | MedicalExpo [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.medicaexpo.fr/prod/elizabeth/product-114048-805766.html>
8. Les comprimés | Medicine Key [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/les-comprimes/>
9. UE S6-3 : Sciences Pharmaceutiques 2: Pr Viana [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://community-sante.unilim.fr/mod/folder/view.php?id=29777>
10. Dekyndt B. La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches. :280.
11. pharmacies.fr LM des. Les médicaments à libération modifiée - Le Moniteur des Pharmacies n° 3119 du 12/03/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3119/les-medicaments-a-liberation-modifiee.html>
12. Liu B, Wang J, Zeng J, Zhao L, Wang Y, Feng Y, et al. A review of high shear wet granulation for better process understanding, control and product development. *Powder Technology* [Internet]. 1 mars 2021 [cité 24 mai 2022];381:204-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591020311104>
13. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC, American Pharmacists Association, éditeurs. *Handbook of pharmaceutical excipients*: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen. 5th ed. London ; Greyslake, IL : Washington, DC: Pharmaceutical Press ; American Pharmacists Association; 2006. 918 p.
14. Smirani N. Etude cinétique du procédé de granulation humide en mélangeur à haut cisaillement. 2008;176.
15. Morkhade DM. Comparative impact of different binder addition methods, binders and diluents on resulting granule and tablet attributes via high shear wet granulation. *Powder Technology* [Internet]. 1 oct 2017 [cité 24 mai 2022];320:114-24. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591017305764>
16. Granulation humide: le guide ultime pour les débutants et les professionnels [Internet]. TRUSTAR Pharma Pack Equipment Co., Ltd. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <http://m.cofpack.com/info/wet-granulation-the-ultimate-guide-for-beginn-38478204.html>
17. Document interne Servier. Manuel Opérateur MGS 716 2000 L Graphique de l'évolution de la

croissance du grain selon le diamètre des grains par rapport à la quantité de liquide de mouillage ajoutée.

18. Boudiaf Y. Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide. :83.
19. Midoux N, Dodds J, Guigon P, Marchal-Heussler L, Bardin-Monnier N, Falk V. Extrapolation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse. :263.
20. HEIM A, Gluba T, Obraniak A, GAWOT-MŁYNNARCZYK E. The effect of wetting parameters on mechanical strength of granulated material. 1 janv 2006;
21. Gauthier X. Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide. :99.
22. Mise en œuvre des poudres [Internet]. Techniques de l'Ingénieur. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/operations-unitaires-tri-et-traitement-des-liquides-et-des-solides-42446210/mise-en-uvre-des-poudres-j2253/>
23. Taillardat P. Principe de transposition d'échelle du procédé de granulation par voie humide en mélangeurs à grande vitesse. 2003;82.
24. Mollon G. Mécanique des matériaux granulaires. :118.
25. Cohésion et dissolution des solides ioniques et moléculaires - 1S - Cours Physique-Chimie - Kartable [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.kartable.fr/ressources/physique-chimie/cours/cohesion-et-dissolution-des-solides-ioniques-et-moleculaires/20627>
26. Solides ioniques et solides moléculaires [Internet]. MAXICOURS. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/solides-ioniques-et-solides-moleculaires/>
27. vanderwaals.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://portail.levavasseur.ac-reunion.fr/wordpress/wp-content/uploads/2020/05/vanderwaals.pdf>
28. Expliquer la cohésion des solides ioniques et moléculaires [Internet]. MAXICOURS. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/expliquer-la-cohesion-des-solides-ioniques-et-moleculaires/>
29. De la structure à la cohésion et à la solubilité ou miscibilité - Assistance scolaire personnalisée et gratuite - ASP [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.assistancescolaire.com/eleve/1re/physique-chimie/reviser-le-cours/1\\_ph\\_05/print?print=1&printSheet=1](https://www.assistancescolaire.com/eleve/1re/physique-chimie/reviser-le-cours/1_ph_05/print?print=1&printSheet=1)
30. Florence SIEPMANN. Analyse granulométrique - Cours Master 2 « Pharmacie Galénique Industrielle » - Lille [Internet]. Disponible sur: [https://moodle.univ-lille.fr/pluginfile.php/1066315/mod\\_resource/content/2/2\\_Analyse%20granulom%C3%A9trique.pdf](https://moodle.univ-lille.fr/pluginfile.php/1066315/mod_resource/content/2/2_Analyse%20granulom%C3%A9trique.pdf)
31. Soulié F. Cohésion par capillarité et comportement mécanique de milieux granulaires. :140.
32. Bintein PB. Dynamiques de gouttes funambules: applications à la fabrication de laine de verre. :238.
33. David GUERIN. La Granulation Humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur le matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide. 2006.
34. SIEPMANN J. Cours « Compression » Master 2 Pharmacie Galénique Industrielle - Lille.
35. Différence entre granulation sèche et humide / Science [Internet]. La différence entre des objets et des termes similaires. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://fr.sawakinome.com/articles/science/difference-between-dry-and-wet-granulation.html>
36. Granulation à sec : Le guide définitif [Internet]. TRUSTAR Pharma Pack Equipment Co., Ltd. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <http://m.cofpack.com/info/dry-granulation-the-definitive-guide-39877228.html>
37. granulation.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: [http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/hamici\\_abderrezak/files/granulation.pdf](http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/hamici_abderrezak/files/granulation.pdf)

38. Comparaison des différentes technologies de granulation [Internet]. GEA engineering for a better world. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gea.com/fr/customer-cases/comparing-granulation-techniques.jsp>
39. Difference Between Glidant, Lubricant and Anti adherent [Internet]. Pharmaguideline Forum. 2019 [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://ask.pharmaguideline.com/t/difference-between-glidant-lubricant-and-anti-adherent/3812/2>
40. American Pharmaceutical Review. Co-processed Excipients | American Pharmaceutical Review. [cité 18 août 2022]; Disponible sur: [https://www.americanpharmaceuticalreview.com/pfu/7964385/soids/1402524/Excipient\\_Search/Co-processed](https://www.americanpharmaceuticalreview.com/pfu/7964385/soids/1402524/Excipient_Search/Co-processed)
41. MEGGLE Pharma. RetaLac® Détails du produit - MEGGLE Pharma - Excipients & Technology [Internet]. MEGGLE Pharma. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.meggle-pharma.com/fr/lactose/15-retalac.html>
42. MEGGLE Pharma. StarLac® Détails du produit - MEGGLE Pharma - Excipients & Technology [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.meggle-pharma.com/fr/lactose/14-starlac.html>
43. EMCOMPRESS® | Calcium Hydrogen Phosphate Dihydrate- JRS Pharma [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: [https://www.jrspharma.com/pharma\\_en/products-services/excipients/fillers/emcompress.php](https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/fillers/emcompress.php)
44. LYCATAB® C [Internet]. Pharma Excipients. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaexcipients.com/product/lycatab-c/>
45. BTC Chemical Distribution. Solutions chimiques pour votre industrie [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.btc-europe.com/fr/-/solution-finder/industrie/industrie-pharmaceutique/applications-pharmaceutiques-diverses/excipients-de-compression-directe/liants-pour-comprimes-pour-compression-directe/>
46. FE55 - Presse à comprimés by Fette Compacting GmbH | DirectIndustry [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.directindustry.fr/prod/fette-compacting-gmbh/product-16114-754875.html>
47. FETTE Compacting. Document technique FETTE Compacting - Livret technique machine à comprimer FE55.
48. Moteur à courant continu: Le guide ultime [Internet]. Services clé en main de fabrication de circuits imprimés et d'assemblage de circuits imprimés - WellPCB. 2021 [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://pcbassemblyfrance.com/moteur-a-courant-continu.html>
49. Machines à courant continu - Fonctionnement en moteur [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: [https://sitelec.org/download\\_page.php?filename=cours/mcc\\_moteur.pdf](https://sitelec.org/download_page.php?filename=cours/mcc_moteur.pdf)
50. Moteurs asynchrones triphasés [Internet]. MAXICOURS. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/moteurs-asynchrones-triphases/>
51. Jimmy LOREY (Entreprise AAA). Cours « Data Integrity » Master 2 Pharmacie Galénique Industrielle - Lille.
52. Principes ALCOA+ : quels outils et méthodes pour bien les appliquer ? [Internet]. Infogene. 2022 [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.infogene.fr/actualite-blog-expert/principes-alcoa/>
53. Mettler-Toledo International Inc all rights. Suivez les 9 principes ALCOA+ [Internet]. METTLER TOLEDO. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.mt.com/fr/fr/home/library/guides/laboratory-division/lab-data-integrity/Data-Integrity-ALCOA-Poster.html>
54. annexe\_11-fr\_def.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe\\_11-fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_11-fr_def.pdf)

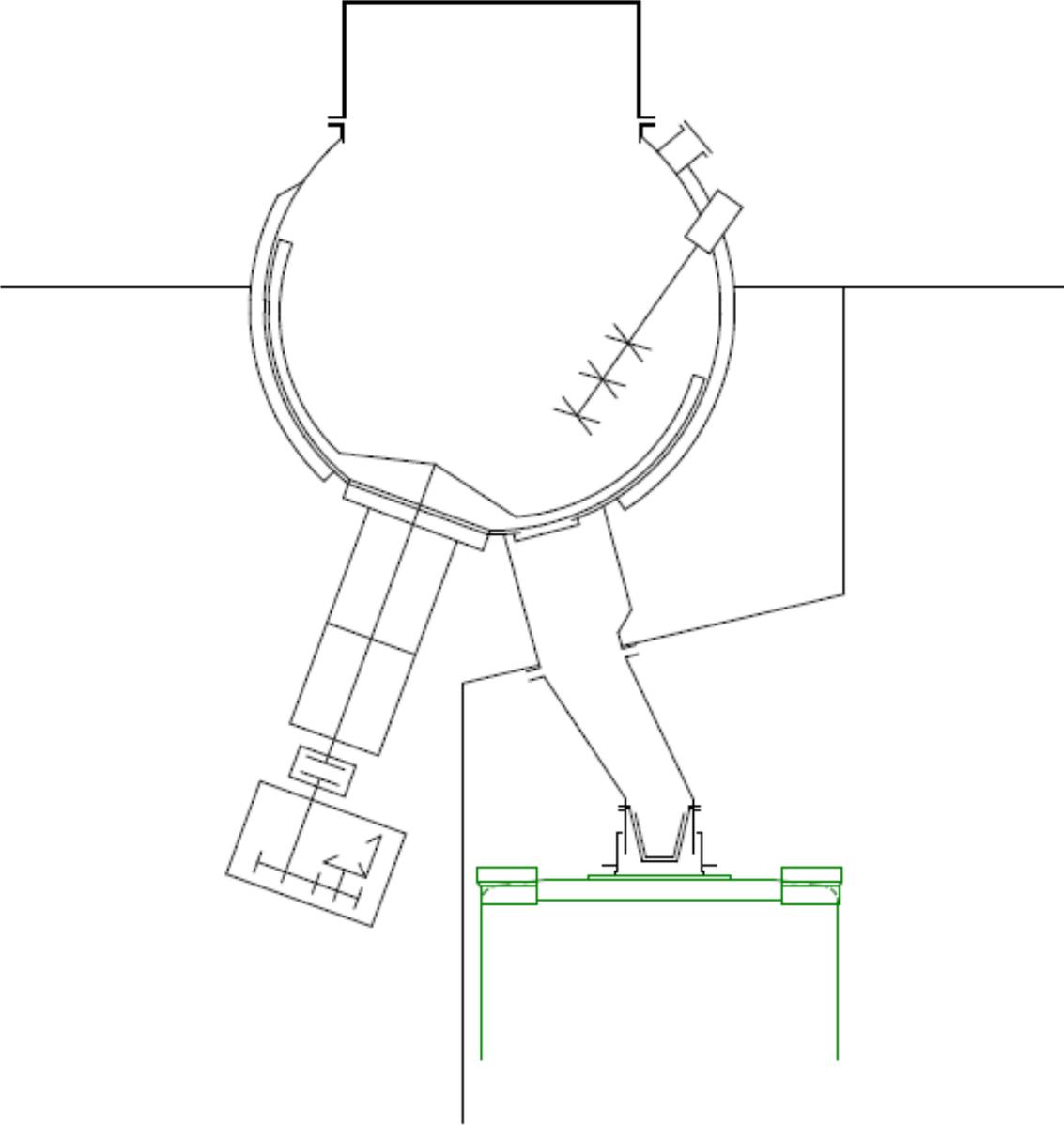
55. Guidance for Industry - Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. :12.
56. Chavanne F. Norme 21 CFR Part 11, le guide COMPLET pour les industriels [Internet]. Qubes. 2018 [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.qubes.com/fr/norme-21-cfr-part-11-guide-industriels/>
57. Recommandation de la FDA : questions et réponses sur la Data Integrity – Apsalys [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://apsalys.com/2018/01/12/recommandation-de-fda-questions-reponses-data-integrity/>

## Annexes

---

|  |    |
|--|----|
| Annexe 1. Représentation schématique de la Turbosphère d'un MGS .....  | 76 |
| Annexe 2. Cahier des charges de la solution MGS MONITOR+.....  | 77 |
| Annexe 3. Exemple de fichier EMIS d'un produit fabriqué par MGS.....   | 79 |
| Annexe 4. Aperçu de l'application « RECETTES » de la solution MGS MONITOR+.....                                | 80 |
| Annexe 4.1. Interface de connexion à l'application MGS MONITOR+ .....  | 80 |
| Annexe 4.2. Page d'accueil de l'application MGS MONITOR+ .....   | 80 |
| Annexe 4.3. Création d'une recette et saisie des paramètres de fabrication .....                               | 81 |
| Annexe 4.3.1. Création d'une recette : sélection du produit associé au MGS choisi ..                           | 81 |
| Annexe 4.3.2. Création d'une recette : saisie des range pour chaque paramètre de fabrication .....             | 81 |
| Annexe 4.4. Fenêtre de l'application : lecture d'une recette .....   | 82 |
| Annexe 4.5. Fenêtre de l'application : modification une recette .....  | 82 |
| Annexe 4.6. PDF généré après la création d'une recette produit (fichier protégé de toutes modifications) ..... | 83 |
| Annexe 4.7. Espace administrateur : fenêtre d'accueil.....   | 84 |
| Annexe 4.8. Espace administrateur : création ou remise à zéro d'un utilisateur .....                           | 84 |
| Annexe 4.9. Espace administrateur : suppression d'un utilisateur .....   | 85 |
| Annexe 4.10. Décryptage des dossiers cryptés.....  | 85 |

**Annexe 1. Représentation schématique de la Turbosphère d'un MGS**



## Annexe 2. Cahier des charges de la solution MGS MONITOR+

|   |                           |                                  |
|---|---------------------------|----------------------------------|
|  <b>Les Laboratoires SERVIER Industrie</b><br>Direction du Développement Industriel<br>Transposition Industrielle / Cellule Trouble Shooting |                           |                                  |
| Référence : V1  | <b>CAHIER DES CHARGES</b> | Date : 27/10/2021<br>Page : 1/10 |



Cahier des charges d'une solution intégrée de suivi paramétrique des produits granulés sur MGS et de leurs tendances

|            | FONCTION                     | NOM                   | Date       | Visa     |
|------------|------------------------------|-----------------------|------------|----------|
| Rédacteurs | Pharmacien apprenti          | CHAMPENOIS Marie      | 27/10/2021 | CHMA_GD2 |
|            | Responsable Trouble Shooting | FOUQUEREAU Christophe |            |          |

### 1 DEFINITION DU BESOIN

#### 1.1 Objectif

Développement d'une solution d'automatisation des deux actions suivantes :

- Automatisation des suivis de tendances des paramètres de fabrication de granulés sur Mélangeur – Granulateur – Sécheur (MGS) de chaque Unité de Production (n°1 et n°4).
- Analyses paramétriques de chaque lot avec alertes et journalisation.

La solution développée, nommée « MGS\_MONITOR+ », est composée de trois applications distinctes. Ces 3 applications disposeront de codes et de mises à jour indépendants les unes des autres.

Ainsi, on définit ces applications telles que :

- Application « Analyses » : SCAN\_MGS
- Application « Recettes » : RCP\_MGS
- Application « Dashboard » : DASH\_MGS

Chacune de ces applications indépendantes fonctionnent en corrélation les unes avec les autres pour obtenir la solution d'automatisation souhaitée.

#### 1.2 Caractéristiques de service

##### 1.2.1 Types de MGS

Les MGS (Mélangeur – Granulateur – Sécheur) sont répartis dans les Unités de Production n°1 et n°4 et motorisés grâce à des principes différents.

Chaque Unité de Production dispose d'un ou plusieurs MGS, répertoriés dans le tableau ci-joint :

|     | TYPE DE MGS | MOTORISATION             |                    |                   | Unité d'indication de puissance |
|-----|-------------|--------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------|
|     |             | Moteur à courant continu | Moteur hydraulique | Moteur asynchrone |                                 |
| UP1 | MGS 1000 1  | X                        |                    |                   | A                               |
|     | MGS 1000 2  |                          | X                  |                   | Bar                             |
| UP4 | MGS 501     |                          |                    | X                 | C%                              |
|     | MGS 502     |                          |                    | X                 | C%                              |
|     | MGS 503     |                          |                    | X                 | C%                              |
|     | MGS 716     |                          |                    | X                 | C%                              |
|     | MGS 717     |                          |                    | X                 | C%                              |

De même au fil des années le SNCC (système numérique de control-commande) a évolué, conduisant à des typologies d'enregistrement de données différentes. Il s'agit des fichiers .DAT dits fichiers « EMIS ».

##### 1.2.2 Choix des paramètres de granulation entrant dans le scope de la solution

Le granulé peut être réalisé selon deux processus de fabrication sur MGS : granulation humide ou mélange à sec pour compression directe. Pour la fabrication du granulé par mélange à sec les étapes de Mouillage, Granulation, Séchage et Refroidissement ne seront pas prises en compte. Une exception demeure pour le procédé du MAGNE B6 (granulation par fusion).

Un range se définit par un intervalle que peut prendre une valeur pour un paramètre donné.

Une tendance se définit par une variation, à la hausse, à la baisse ou nulle, d'un paramètre en fonction du temps.

Pour chaque paramètre, il sera précisé si l'étape de production est réalisée automatiquement par l'appareil (« AUTO ») ou manuellement par l'opérateur (« MANUEL »). De plus, le visa de l'opérateur en charge du déroulement du procédé de fabrication sera mis en évidence à chaque étape et ce à des fins de formations.

|   |                           |                                  |
|---|---------------------------|----------------------------------|
|  <b>Les Laboratoires SERVIER Industrie</b><br>Direction du Développement Industriel<br>Transposition Industrielle / Cellule Trouble Shooting |                           |                                  |
| Référence : V1  | <b>CAHIER DES CHARGES</b> | Date : 27/10/2021<br>Page : 2/10 |

### SOMMAIRE

|       |  |   |
|-------|--|---|
| 1     | DEFINITION DU BESOIN   | 3 |
| 1.1   | OBJECTIF   | 3 |
| 1.2   | CARACTÉRISTIQUES DE SERVICE  | 3 |
| 1.2.1 | Type de MGS  | 3 |
| 1.2.2 | Choix des paramètres de granulation entrant dans le scope de la solution | 3 |
| 1.2.3 | Reserves   | 5 |
| 1.3   | TYPES D'ALARMES  | 5 |
| 1.3.1 | Modalités des alarmes  | 7 |
| 2     | CAHIER DES CHARGES DU DASHBOARD  | 8 |
| 2.1   | FORMAT DU TABLEAU DE BORD (DASHBOARD)                                    | 8 |
| 2.1.1 | Menu « FLAG »  | 8 |
| 2.1.2 | Menu « TENDANCES »   | 8 |
| 2.1.3 | Menu « RAPPORTS »  | 8 |
| 2.1.4 | Menu « RECETTES »  | 8 |

### Annexes

Annexe 1 : Détails des paramètres sélectionnés pour la fabrication de grain par granulation humide sur MGS.

Annexe 2 : Détails des paramètres sélectionnés pour la fabrication de grain sur MGS pour compression directe.

| ETAPES DE FABRICATION DE GRANULES : ACTIONS DE LA SOLUTION |   |                      |          |   |
|--|---|----------------------|----------|---|
|  | CHARGEMENT                                      | RANGE                | TENDANCE |   |
| T° produit en fin de process                               | Range T° produit                                | °C                   | X        |   |
| T° double enveloppe  | Range T° double enveloppe                       | °C                   | X        |   |
| Durée de chargement  | Range durée de process                          | MINUTES              | X        | X |
| Durée de phase   | Range durée de phase                            | MINUTES              | X        |   |
| Ecart durée process VS phase                               | Différence de durées (phase - process) acceptée | MINUTES              | X        |   |
| MELANGE À SEC  |   |                      |          |   |
| T° produit en fin de process                               | Range T° produit                                | °C                   | X        | X |
| Vide minimum de décolmatage                                | Range vide minimum de décolmatage               | hPa                  | X        |   |
| Durée de mélange   | Range durée de process                          | MINUTES              | X        | X |
| Durée de phase   | Range durée de phase                            | MINUTES              | X        |   |
| Ecart durée process VS phase                               | Différence de durées (phase - process) acceptée | MINUTES              | X        |   |
| MOUILLAGE  |   |                      |          |   |
| T° produit en fin de process                               | Range T° produit                                | °C                   | X        | X |
| Puissance de fin de mouillage                              | Range puissance de mouillage                    | kW*                  | X        | X |
| Durée de mouillage   | Range durée de process                          | MINUTES              | X        | X |
| Durée de phase   | Range durée de phase                            | MINUTES              | X        |   |
| Ecart durée process VS phase                               | Différence de durées (phase - process) acceptée | MINUTES              | X        |   |
| GRANULATION  |   |                      |          |   |
| T° produit en fin de process                               | Range T° produit                                | °C                   | X        | X |
| Puissance de fin de granulation                            | Range puissance de granulation                  | kW*                  | X        | X |
| Durée de granulation                                       | Range durée de process                          | MINUTES              | X        | X |
| Durée de phase   | Range durée de phase                            | MINUTES              | X        |   |
| Ecart durée process VS phase                               | Différence de durées (phase - process) acceptée | MINUTES              | X        |   |
| SECHAGE  |   |                      |          |   |
| T° produit en fin de process                               | Range T° produit                                | °C                   | X        |   |
| Temps de vide < 100 hPa                                    | Range temps de vide < 100 hPa                   | MINUTES              | X        |   |
| Nombre de reséchages (n ≥ 0)                               | Range nombre de reséchages                      | NOMBRE DE RESÉCHAGES |          | X |
| Volume RECETTE   | Δ = Vf - Vi                                     | LITRES               | X        | X |
| Durée totale de séchage                                    | Range durée de process                          | MINUTES              | X        | X |
| Durée de phase   | Range durée de phase                            | MINUTES              | X        |   |
| Ecart durée process VS phase                               | Différence de durées (phase - process) acceptée | MINUTES              | X        |   |
| REFROIDISSEMENT  |   |                      |          |   |
| T° produit en fin de process                               | Range T° produit                                | °C                   | X        |   |
| T° Double Enveloppe après 8 min                            | Refroidissement double enveloppe (°C)           | °C                   | X        |   |
| Durée de refroidissement                                   | Range durée de process                          | MINUTES              | X        | X |
| Durée de phase   | Range durée de phase                            | MINUTES              | X        |   |
| Ecart durée process VS phase                               | Différence de durées (phase - process) acceptée | MINUTES              | X        |   |
| VIDANGE - CALBRAGE   |   |                      |          |   |
| T° produit en fin de process                               | Range T° produit                                | °C                   | X        |   |
| Puissance maximale du calibre                              | Range de puissance maximale du calibre          | kW*                  | X        | X |
| Durée de calibrage   | Range durée de process                          | MINUTES              | X        | X |
| Durée de phase   | Range durée de phase                            | MINUTES              | X        |   |
| Ecart durée process VS phase                               | Différence de durées (phase - process) acceptée | MINUTES              | X        |   |

\*mesures indirectes selon le MGS : A ; Bar ; C%.

### 1.2.3 Ressources

Les ranges et les tendances sont issus de plusieurs sources et déterminés en fonction du produit étudié. Ainsi, on trouve les valeurs des ranges dans plusieurs éléments tels que :

- Le dossier d'AMM du produit
- Le dossier de lot du produit
- L'historique du produit
- Le rapport de Validation

### 1.3 Types d'alarmes

Les paramètres choisis sont définis selon leurs caractéristiques « Qualité » ou « Performance », définissant l'ordre de priorité et d'importance des alarmes déclenchées.

On note :

- **Qualité 1 (Q1)** : ces paramètres sont définis comme « critiques », le produit est donc impacté fortement si une alarme doit être émise, sa conformité est remise en question.
- **Qualité 2 (Q2)** : ces paramètres sont définis comme « non critiques », le produit peut être impacté selon le dépassement du range.
- **Performance (P)** : ces paramètres s'intéressent à l'efficacité de la fabrication du granulé.

Chaque lot sera ainsi « flagué ».

L'importance de chaque alerte est représentée par un drapeau tel que :



Non-conformité critique



Dérive process ou performance



Lot standard

Une alerte définie comme « **Non-conformité critique** » implique l'interdiction d'engagement du lot dans l'étape suivante sans évaluation, elle est causée par un dépassement (supérieur ou inférieur) d'un seuil établi.

Une alerte définie comme « **Dérive process ou Performance** » implique un point de vigilance important, mais ne nécessite pas l'arrêt de la fabrication du lot.

Une alerte définie comme « **Lot standard** » indique une production conforme ainsi qu'aucune déviation de process. Aucune action n'est nécessaire.

Les ranges seront établis de manière à ne pas générer d'alertes inutiles ou intempestives.

Toutes les alertes et dérives sont journalisées.

Pour chaque paramètre, le type d'alarme déclenchée est dépendante du statut attribué (Q1, Q2 et P), répertorié dans le tableau ci-joint :

| FABRICATION PAR GRANULATION HUMIDE |                      |    |    |   |      |
|------------------------------------|----------------------|----|----|---|------|
| CHARGEMENT                         |                      | Q1 | Q2 | P | Flag |
| T° produit en fin de process       | °C                   | X  |    |   |      |
| T° double enveloppe                | °C                   | X  |    |   |      |
| Durée de chargement                | MINUTES              |    |    | X |      |
| Durée de phase                     | MINUTES              |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES              |    |    | X |      |
| MELANGE A SEC                      |                      |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C                   | X  |    |   |      |
| Vide minimum de décolmatage        | hPa                  |    | X  |   |      |
| Durée de mélange                   | MINUTES              | X  |    |   |      |
| Durée de phase                     | MINUTES              |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES              |    |    | X |      |
| MOUILLAGE                          |                      |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C                   | X  |    |   |      |
| Puissance de fin de mouillage      | kw                   |    | X  |   |      |
| Durée de mouillage                 | MINUTES              | X  |    |   |      |
| Durée de phase                     | MINUTES              |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES              |    |    | X |      |
| GRANULATION                        |                      |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C                   | X  |    |   |      |
| Puissance de fin de granulation    | kw                   | X  |    |   |      |
| Durée de granulation               | MINUTES              | X  |    |   |      |
| Durée de phase                     | MINUTES              |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES              |    |    | X |      |
| SECHAGE                            |                      |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C                   | X  |    |   |      |
| Temps de vide < x hPa              | MINUTES              |    |    | X |      |
| Nombre de reséchages (n ≥ 0)       | NOMBRE DE RESECHAGES |    | X  | X |      |
| Volume RECETTE                     | LITRES               |    | X  |   |      |
| Durée totale de séchage            | MINUTES              |    | X  | X |      |
| Durée de phase                     | MINUTES              |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES              |    |    | X |      |
| REFROIDISSEMENT                    |                      |    |    |   |      |
| T° produit en fin de process       | °C                   | X  |    |   |      |
| T° Double Enveloppe après 8 min    | °C                   |    |    | X |      |
| Durée de refroidissement           | MINUTES              | X  |    | X |      |
| Durée de phase                     | MINUTES              |    |    |   | NA   |
| Ecart durée process VS phase       | MINUTES              |    |    | X |      |

Page 5 sur 10

Page 6 sur 10

| VIDANGE - CALIBRAGE           |         |   |   |   |    |
|-------------------------------|---------|---|---|---|----|
| T° produit en fin de process  | °C      | X |   |   |    |
| Puissance maximale du calibre | kw      |   | X |   |    |
| Durée du calibrage            | MINUTES | X |   | X |    |
| Durée de phase                | MINUTES |   |   |   | NA |
| Ecart durée process VS phase  | MINUTES |   |   | X |    |

#### 1.3.1 Modalités des alarmes

Selon le type d'urgence, plusieurs moyens d'alertes sont mis en place selon le paramètre de production.

Dans un premier temps, concernant les alertes dites « **Non-conformité critique** » (Q1), trois moyens d'alertes sont possibles :

- Alerte par mail (ou solution équivalente) des responsables concernés par l'alerte et qualifiés pour déterminer l'action à réaliser en conséquence. Le signal d'alerte est donc automatiquement envoyé aux :
  - Responsables procédés
  - Cellule Trouble Shooting
  - Responsables Assurance Qualité Production.
- Enregistrement au sein du serveur de la solution, permettant ainsi la sauvegarde des différentes anomalies survenues pendant la production.
- Affichage explicite dans le tableau de bord de la solution.
- Historique consultable à tout moment.

Concernant les alertes dites « **Dérive process ou Performance** » (Q2), deux moyens sont mis en place :

- Enregistrement au sein du serveur de la solution, permettant ainsi la sauvegarde des dérives process justifiant d'une alerte.
- Affichage explicite dans le tableau de bord de la solution.
- Historique consultable à tout moment.

Concernant les alertes dites « **Lot standard** », deux moyens sont mis en place :

- Enregistrement au sein du serveur de la solution.
- Affichage explicite dans le tableau de bord de la solution.
- Historique consultable à tout moment.

Enfin, concernant les alertes relevant d'une **tendance** d'un paramètre de production, plusieurs moyens sont mis en place :

- Alerte par mail (ou solution équivalente) des responsables concernés par l'alerte et qualifiés pour déterminer l'action à réaliser en conséquence. Le signal d'alerte est automatiquement envoyé aux :
  - Responsables procédés
  - Cellule Trouble Shooting
  - Responsables Assurance Qualité Production
 L'alerte sera d'abord visible sur le tableau de bord puis envoyée par mail en cas de persistance.
- Enregistrement au sein du serveur de la solution, permettant ainsi la sauvegarde automatique des différentes déviations survenues pendant la production du produit concerné.
- Affichage explicite dans le tableau de bord de la solution.

Page 7 sur 10

## 2 CAHIER DES CHARGES DU DASHBOARD

### 2.1 Format du tableau de bord (dashboard)

Le tableau de bord de la solution est composé de plusieurs menus tels que :

- Menu « FLAG »
- Menu « TENDANCES »
- Menu « RAPPORTS »
- Menu « RECETTES »

Chaque menu peut correspondre à une application différente, codée de manière indépendante.

#### 2.1.1 Menu « FLAG »

Le menu « FLAG » est consacré aux alertes lancées lorsque le range d'acceptation d'un paramètre process a été dépassé. Ainsi, suivant le degré d'importance et d'urgence de ce dépassement, un drapeau de couleur (rouge, orange ou vert) sera affiché. Dès l'ouverture de ce menu, une liste des 20 derniers lots s'affichent avec leurs flags respectifs. Dans le cas où la recherche de lot précise est nécessaire, une recherche par numéro de lot sera disponible.

#### 2.1.2 Menu « TENDANCES »

Ce menu « TENDANCES » est consacré à la consultation des tendances enregistrées. Une fois le produit sélectionné, le choix du paramètre peut avoir lieu, les graphiques correspondant aux tendances de chaque paramètre sont tracés en conséquence et consultables à tout instant dans ce menu (entre deux dates).

La liste des alertes de tendances est également consultable :

- Pour les x derniers lots
- Par numéro de lot : via un onglet de recherche
- Par type, via 2 sous-menus :

La liste des alertes de tendances peut être exportée au format .csv.

Selon les paramètres, différentes limites ou courbes complémentaires seront affichées.

#### 2.1.3 Menu « RAPPORTS »

Le menu « RAPPORTS » permet d'obtenir, par intervalle de temps, les rapports concernant les différentes alertes (FLAGS), les listes de tendances Qualité (TREND Q), les listes de tendances Performance (TREND P), les listes d'alertes Qualités (Q) ainsi que les listes d'alertes Performance (P). Les fichiers pourront être exportés séparément ou dans leur totalité au format .csv.

#### 2.1.4 Menu « RECETTES »

Ce menu « RECETTES » présente diverses fonctions telles que :

- « Création Produit » : après indication du nom du produit ainsi que du type de MGS utilisé, cet onglet permet la création du produit dans la solution.
- « Création Recette » : la recette comprend les ranges de chaque paramètre d'un produit donné en fonction du MGS utilisé, elle est la table de références pour l'application d'analyse. Une fois créée, elle doit être validée par un tiers.
- « Export Recette » : cet item permet l'exportation du fichier de la recette au format texte selon le produit et le MGS utilisé.
- « Modification Recette » : la recette peut être modifiée par un tiers avant validation, la recette doit être revalidée ensuite. Un versionnage est appliqué.

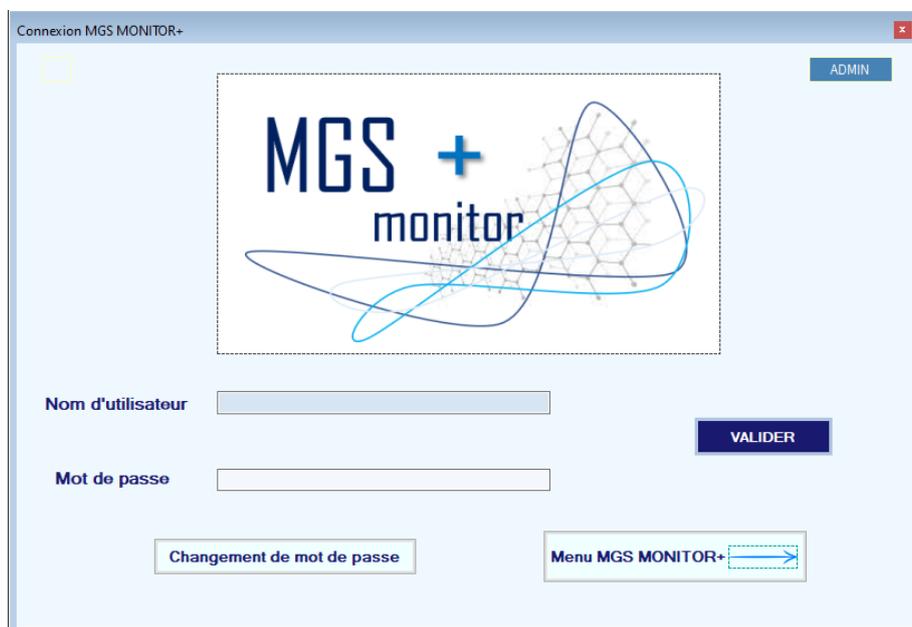
Un menu de gestion des utilisateurs permet de sécuriser par mot de passe le travail sur les recettes et de gérer une liste d'utilisateurs autorisés.

Page 8 sur 10

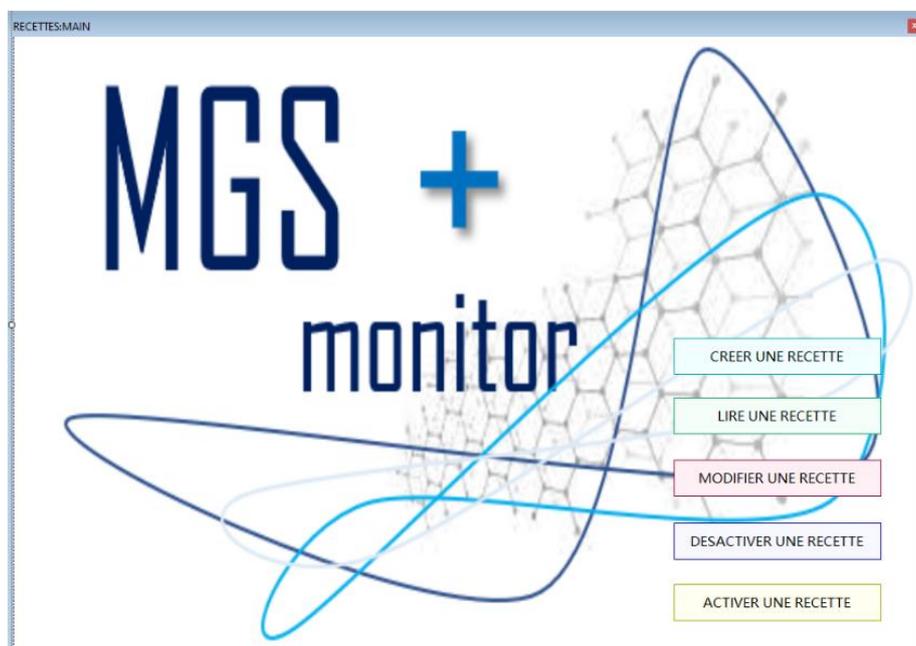


## Annexe 4. Aperçu de l'application « RECETTES » de la solution MGS MONITOR+

### Annexe 4.1. Interface de connexion à l'application MGS MONITOR+



### Annexe 4.2. Page d'accueil de l'application MGS MONITOR+



## Annexe 4.3. Création d'une recette et saisie des paramètres de fabrication

### Annexe 4.3.1. Création d'une recette : sélection du produit associé au MGS choisi

CREATION D'UNE RECETTE

Retour

VISA

Choix du MGS

ListBox2

Création de la recette :

Nom du produit

Choix du MGS

MGS + monitor

VALIDER

### Annexe 4.3.2. Création d'une recette : saisie des range pour chaque paramètre de fabrication

SAISIE DES PARAMETRES DE FABRICATION

MGS PRODUIT

Indiquez pour chaque paramètre une valeur minimale et maximale, appuyez sur OK pour enregistrer ces données.  
Une fois un paramètre rempli, aucune action n'est possible.  
- Appuyez sur le bouton "NA" lorsque le paramètre ne correspond pas au procédé du produit sélectionné.  
- Répétez l'opération pour tous les paramètres de fabrication, puis appuyez sur VALIDER.  
TOUS les paramètres doivent être complétés !  
- Le bouton MODIFIER vous permet de corriger les valeurs d'un ou plusieurs paramètres, avant de valider.

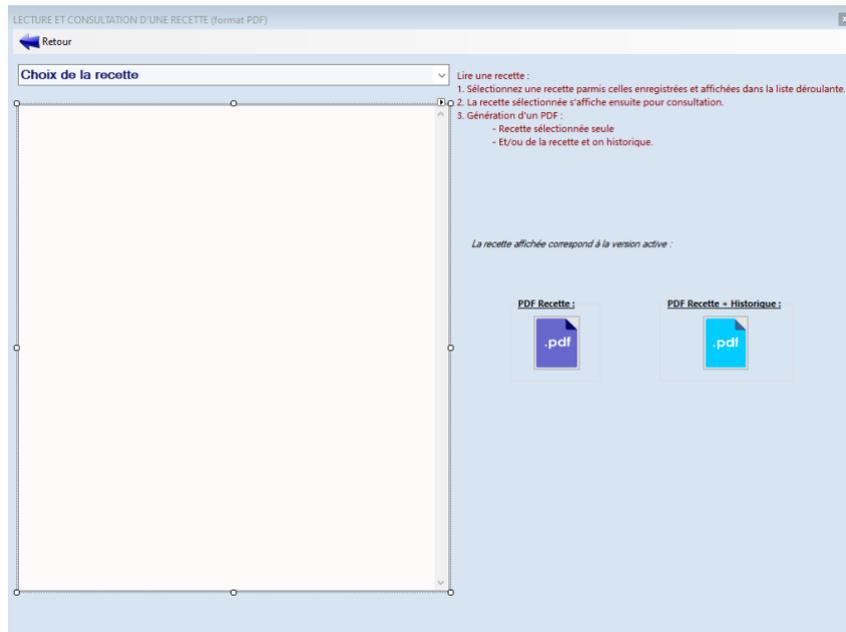
min  max   Paramètre critique NA OK

MODIFIER UN PARAMETRE

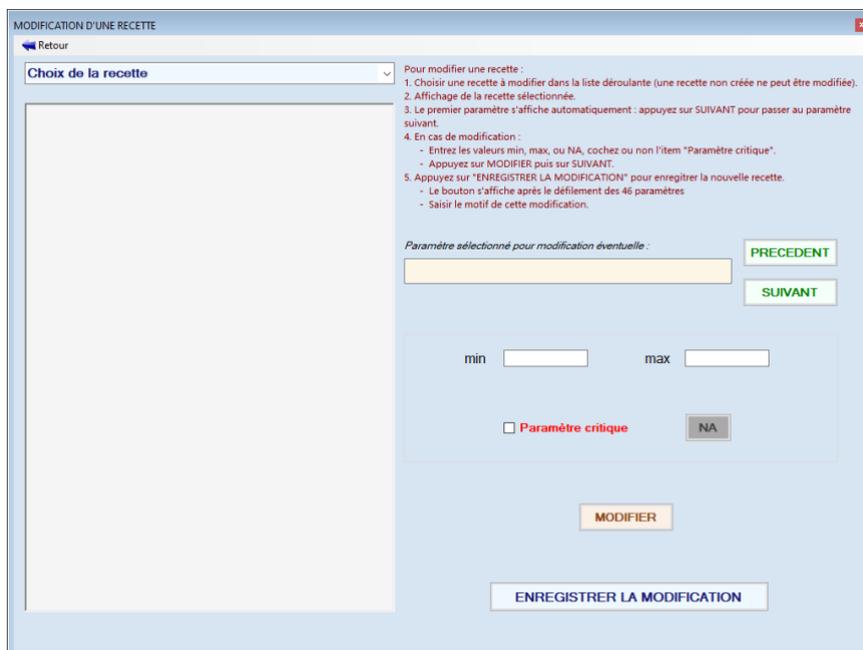
VALIDER LA RECETTE

Affichage du paramètre : NOM DU PARAMETRE\_MIN\_MAX\_CRITIQUE (1) OU NON CRITIQUE (0)

## Annexe 4.4. Fenêtre de l'application : lecture d'une recette



## Annexe 4.5. Fenêtre de l'application : modification une recette



## Annexe 4.6. PDF généré après la création d'une recette produit (fichier protégé de toutes modifications)

|   |   |
|---|---|
| Visuel recette MGS MONITOR+   | Edité par : CHMA_GD2 le 21/03/2022 10:46:32 |
| <b>MGS_501_</b> [REDACTED]  |   |
| CHMA_GD2<br>17/02/2022 10:24:17<br>MGS_501_ [REDACTED]<br>motif : test  |   |
| 1.Tre produit fin de chargement (°C) NA_NACO<br>2.Tre dbi env fin de chargement (°C) NA_NACO<br>3.Durée de chargement (min) NA_NACO<br>4.Durée phase de chargement (min) NA_NACO<br>5.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>6.Tre produit fin de mélange (°C) NA_NACO<br>7.Vide mini de décolmatage fin de mélange (hPa) NA_NACO<br>8.Durée de mélange (min) NA_NACO<br>9.Durée phase de mélange (min) NA_NACO<br>10.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>11.Tre produit fin de mouillage (°C) NA_NACO<br>12.Puissance de fin de mouillage (eq.) NA_NACO<br>13.Durée de mouillage (min) NA_NACO<br>14.Durée phase de mouillage (min) NA_NACO<br>15.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>16.Tre produit fin de granulation (°C) NA_NACO<br>17.Durée de granulation (min) NA_NACO<br>18.Durée phase de granulation (min) NA_NACO<br>19.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>20.Tre produit fin de séchage (°C) NA_NACO<br>21.Temps de vide < 100 hPa en fin de séchage (min) NA_NACO<br>22.Nombre de reséchages (n = 0) NA_NACO<br>23.Volume RECETTE en fin de séchage (L) NA_1235C0<br>24.Durée totale de séchage (min) NA_NACO<br>25.Durée phase de séchage (min) NA_NACO<br>26.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>27.Tre produit fin de mélange 2 (°C) NA_NACO<br>28.Vide mini de décolmatage fin de mélange 2 (hPa) NA_NACO<br>29.Durée de mélange 2 (min) NA_NACO<br>30.Durée phase de mélange 2 (min) NA_NACO<br>31.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>32.Tre produit fin de lubrification (°C) NA_NACO<br>33.Vide mini de décolmatage fin de lubrification (hPa) NA_NACO<br>34.Durée de lubrification (min) NA_NACO<br>35.Durée phase de lubrification (min) NA_NACO<br>36.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>37.Tre produit fin de refroidissement (°C) NA_NACO<br>38.Tre dbi env après 8 min de refroidissement (°C) NA_NACO<br>39.Durée de refroidissement (min) NA_NACO<br>40.Durée phase de refroidissement (min) NA_NACO<br>41.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO<br>42.Tre produit fin de vidange-calibrage (°C) NA_NACO<br>43.Puissance maximale du calibre (eq.) NA_NACO<br>44.Durée du calibre (min) NA_NACO<br>45.Durée phase de vidange - calibre (min) NA_NACO<br>46.Ecart durée process VS phase (min) NA_NACO |   |
| Recette N° : V1 du 21/03/2022 10:46:32_MGS_501_DAFILON 500 Big-Bag par : CHMA_GD2   |   |
| Page 1/1  |   |

## Annexe 4.7. Espace administrateur : fenêtre d'accueil

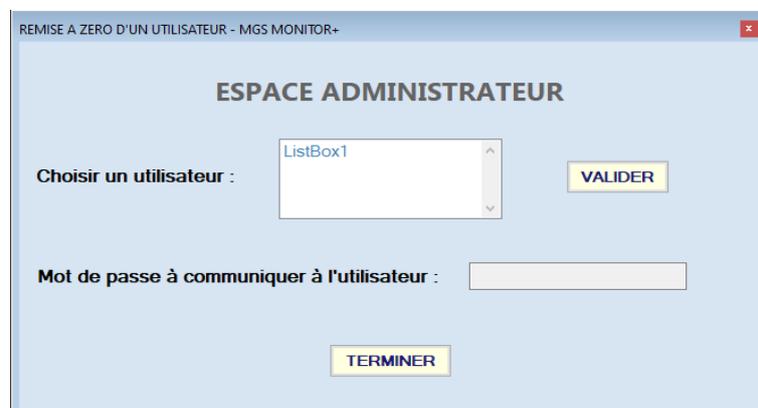


The screenshot shows a window titled 'ADMIN' with a close button. The main content area is titled 'ESPACE ADMINISTRATEUR'. It contains two input fields: 'Nom d'utilisateur' and 'Mot de passe'. To the right of these fields are three buttons: 'CREATION D'UN UTILISATEUR' (top right), 'RAZ D'UN UTILISATEUR' (middle right), and 'SUPPRIMER UN UTILISATEUR' (bottom right). A 'VALIDER' button is positioned below the 'Mot de passe' field.

## Annexe 4.8. Espace administrateur : création ou remise à zéro d'un utilisateur



The screenshot shows a window titled 'CREATION D'UN NOUVEL UTILISATEUR - MGS MONITOR+' with a close button. The main content area is titled 'ESPACE ADMINISTRATEUR' and has a subtitle 'Création d'un nouvel utilisateur'. It features a 'VISA' label next to an input field, followed by a 'VALIDER' button. Below this is the instruction 'Mot de passe provisoire à communiquer à l'utilisateur !' followed by another input field. At the bottom, there is a 'TERMINER' button.

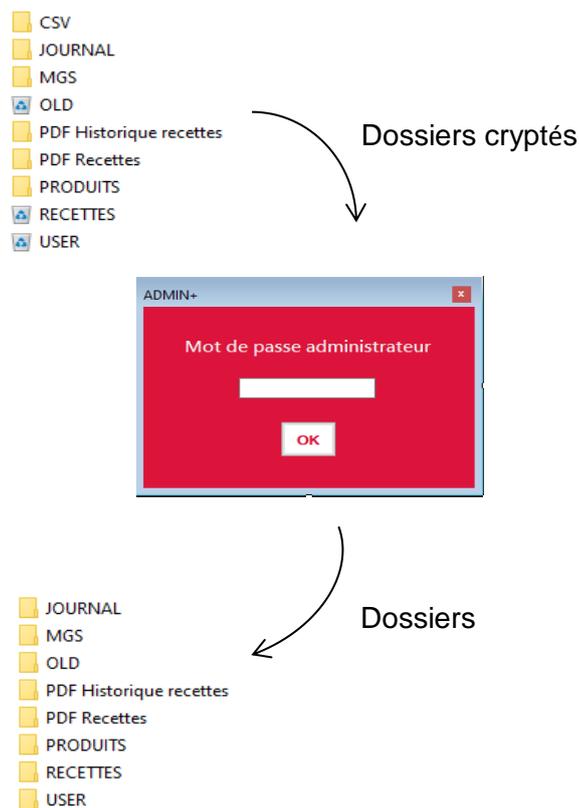


The screenshot shows a window titled 'REMISE A ZERO D'UN UTILISATEUR - MGS MONITOR+' with a close button. The main content area is titled 'ESPACE ADMINISTRATEUR'. It contains a 'Choisir un utilisateur :' label next to a 'ListBox1' dropdown menu, followed by a 'VALIDER' button. Below this is the instruction 'Mot de passe à communiquer à l'utilisateur :' followed by an input field. At the bottom, there is a 'TERMINER' button.

## Annexe 4.9. Espace administrateur : suppression d'un utilisateur



## Annexe 4.10. Décryptage des dossiers cryptés



## 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.

**Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)**

## Résumé

---

La granulation est un processus complexe et inévitable dans la production de formes sèches actuellement sur le marché. Les Laboratoires Servier Industrie possèdent aujourd'hui un type d'appareil de granulation permettant la réalisation des étapes de fabrication du grain successivement. Du chargement au calibrage, les paramètres de fabrication sont réglés électroniquement via l'écran de la machine. Le produit est placé dans une enceinte close et n'est ouverte que pour la prise d'échantillons de test (perte à la dessiccation du grain en fin de séchage par exemple). Certains paramètres de fabrication sont critiques et conditionnent la conformité du grain final. La température de la double enveloppe est critique pour les étapes de mélange, mouillage, granulation, séchage et refroidissement. Tandis que la vitesse de la tripale est critique pour les étapes de mélange, mouillage, granulation et séchage. Un paramètre, défini comme critique, non conforme peut entraîner un arrêt complet de la ligne de production et nécessite une intervention imminente. Dans un monde industriel en perpétuelle évolution, le suivi et l'amélioration de ce procédé ancien doivent être modernisés. C'est pourquoi, le développement d'un outil informatique permettant le suivi automatique des paramètres de production de granulés sur MGS est une innovation technologique intéressante dans l'industrie pharmaceutique. Cet outil informatique se nomme « MGS MONITOR+ ». Cette solution informatique est développée en respectant les exigences de Data Integrity définie par le modèle ALCOA, permettant la mise en production d'un outil sécurisé et non falsifiable bénéfique pour le suivi complet d'un procédé pharmaceutique.

---

Mots-clés : Mélangeur-Granulateur-Sécheur, granulation, outil informatique

## Abstract

---

Granulation is a complex and unavoidable process in the production of dry forms currently on the market. Laboratoires Servier Industrie now has a type of granulation machine that allows the successive stages of grain production to be carried out. From loading to calibration, the manufacturing parameters are electronically adjusted via the machine's screen. The product is placed in a closed enclosure and is only opened to take test samples (loss of grain at the end of drying for example). Some manufacturing parameters are critical and condition the conformity of the final grain. The temperature of the jacket is critical for the mixing, wetting, granulation, drying and cooling stages. While the speed of the tripal is critical for the stages of mixing, wetting, granulation and drying. A parameter, defined as critical, which is not in conformity can lead to a complete stop of the production line and requires an imminent intervention. In an industrial world in perpetual evolution, the monitoring and improvement of this old process must be modernized. That is why the development of a computer tool allowing the automatic follow-up of the production parameters of granules on MGS is an interesting technological innovation in the pharmaceutical industry. This tool is called "MGS MONITOR+". This IT solution is developed in compliance with the Data Integrity requirements defined by the ALCOA model, allowing the production of a secure and non-falsifiable tool beneficial for the complete monitoring of a pharmaceutical process.

---

Keywords : Mixer-Granulator-Dryer, granulation, IT tool

