



HAL
open science

Amélioration de l'uniformité de teneur d'une poudre destinée à la voie orale

Justin Pernot

► **To cite this version:**

Justin Pernot. Amélioration de l'uniformité de teneur d'une poudre destinée à la voie orale. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298159

HAL Id: hal-03298159

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298159v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 21/09/2020, sur un sujet dédié à :

Amélioration de l'uniformité de teneur d'une poudre destinée
à la voie orale.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Justin PERNOT

né(e) le 27 Avril 1995

Membres du Jury

Président: M. Philippe MAINCENT, Professeur Emérite des Universtié, Université de Lorraine

Juges : M. Sébastien BOURNEIL, Référent en amélioration continue, Fareva Amboise

Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de conférences des Universités, Université de Lorraine.

Mme Mélanie FRINGAN, Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle, Fareva Amboise

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

J'adresse mes sincères remerciements

- **Au Président du Jury et Co-directeur de cette thèse, le Professeur Philippe MAINCENT**, pour avoir accepté la présentation de cette thèse et y avoir apporté son regard extérieur et expert tant que co-directeur.
- **Au Co-directeur de cette thèse, Monsieur Sébastien BOURNEIL**, pour le travail que nous avons accompli ensemble sur ce sujet et la formation qu'il m'apporte quotidiennement avec conviction et entrain :

« *La première qualité d'un entraîneur n'est-elle pas d'être entraînant ?* », de Claude ONESTA

- **Au membre du jury, Madame Anne SAPIN-MINET**, pour l'intérêt porté au sujet de cette thèse. Sa critique m'importe beaucoup du fait de son expertise en galénique.
- **Au membre du jury, Madame Mélanie FRINGAN**, pour son support quotidien sur le travail mené en entreprise. Sa critique m'importe beaucoup du fait de son expertise tant qu'acteur qualité dans un environnement industriel pharmaceutique.
- **A l'ensemble de l'équipe chez FAREVA Amboise** concernée par ce sujet : l'équipe production, l'équipe qualité et les services support. Le travail présenté est le leur.

J'adresse mes chaleureux remerciements

- A **mes parents** pour leurs présences dans toutes mes démarches :

*« Le dire c'est faire rire
Le faire c'est faire taire »*

Claude ONESTA

- A **Emeline** car :

« [...]
On peut vivre sans la gloire
Qui ne prouve rien
Être inconnu dans l'histoire
Et s'en trouver bien
Mais vivre sans tendresse
Il n'en est pas question
[...]
Le travail est nécessaire
Mais s'il faut rester
Des semaines sans rien faire
Eh bien, on s'y fait
Mais vivre sans tendresse
Le temps vous paraît long
[...] »

La Tendresse de Bourvil

- A **mes 2 sœurs**, Léa et Lucie : je suis fier de nos parcours ; même quand nous jouions au « Playmobil® » nous n'en attendions pas tant de nos personnages respectifs. ;
- A **mes 4 grands-parents** Claire, Jeannine, Henri et Marcel : vos valeurs sont devenues les miennes ;

*« Facile à faire,
Un peu plus d'amour que d'ordinaire. »*

Il faudra leur dire de Francis Cabrel

- A **mes amis de longue date**, Yann, Cédric, Arthur, Tiphaine, Jean-Léon, Nathan, Mélissa, Joël, Porky, Aymeric, ainsi qu'à tous les autres:

*« Grain de sable malin qui regarde tomber
Un à un, tes copains au fond du sablier.
Grain de sable certain qui regarde passer,
N'oublie pas d'oublier que toi, tu vas passer. »*

Le temps de Téléphone

- A **Hikar**, pour ta compagnie et ta fidélité sans faille.

*« Tout est tellement joli près de toi
Pourvu que les grains du sablier se coïncent
J'ai enfin vu le vrai moi près de toi
Merci pour ça »*

Le vrai moi de Lomepal.

Table des matières

1. Introduction.....	1
1.1. Contexte.....	1
1.2. Connaissances théoriques sur la poudre	3
1.2.1. Caractéristiques d'une poudre (1)	3
1.2.2. Rhéologie d'une poudre.....	8
1.3. Présentation du produit.....	19
1.4. Définition de la problématique	19
1.5. Objectifs.....	19
2. Matériels et Méthodes	20
2.1. Lieu.....	20
2.2. Technique de production et de contrôle du produit.....	20
2.2.1. Composition du produit.....	20
2.2.2. Procédé industriel de fabrication du produit « Vador » et matériel utilisé.....	21
2.2.3. Contrôle qualité du produit « Vador ».....	22
2.3. Etats des lieux des connaissances de FAREVA sur le sujet(9,10).....	23
2.3.1. Observations de la teneur en PA à la sortie de la trémie lors du remplissage des flacons	23
2.3.2. Capabilité des lots	24
2.3.3. Différence de granulométrie entre le PA et l'excipient A	24
2.3.4. Le prémélange.....	25
2.3.5. Le mélange final.....	26
2.3.6. Etude de la ségrégation lors du stockage après le mélange final	27
2.3.7. Remplissage	30
2.3.8. Observation de l'alimentation actuelle de la trémie.....	33
2.4. Stratégie	36
2.4.1. Suppression des parties du lot à problème.....	36
2.4.2. Revue du design de la vis d'alimentation.....	38
2.4.3. Réduction de la chute de poudre.....	39
2.4.4. Proposition d'une nouvelle configuration	39
3. Résultats.....	41
3.1. Baisse du niveau du conteneur.....	41
3.2. Essai de remplissage sur l'excipient A avec la nouvelle configuration.	41
3.3. Alimentation de la trémie :	41

3.4.	Teneur en PA lors des lots de validation du changement de la configuration.....	43
3.5.	Teneur en PA des lots du produit Vador suite à la validation	47
3.6.	Investigation sur le changement de teneur moyenne.....	50
4.	Discussion.....	61
4.1.	Amélioration de l'homogénéité de teneur	61
4.2.	Discussion sur l'investigation	61
4.3.	Limites	62
4.4.	Pour aller plus loin	62
4.5.	Autres travaux sur le procédé industriel du produit	63
4.5.1.	Chute de la masse de poudre répartie dans les flacons en cours de procédé industriel	63
4.5.2.	Amélioration du rendement	65
5.	Conclusion	67
	Bibliographie.....	

Liste des abréviations

Min : minutes

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

PA : Principe Actif

Ppk : capacité globale

UPLC : Ultra Performance Liquid Chromatography

Liste des figures

Figure 1 : Classification des poudres en fonction de leur taille. (1).....	3
Figure 2 : Techniques appropriées pour analyser la granulométrie des poudres en fonction de leur taille. (1).....	4
Figure 3 : Classification des poudres en fonction du tamisage (1).	4
Figure 4 : Classification de l'hygroscopie d'une poudre en fonction de son accroissement en eau (1).	6
Figure 5 : 4 techniques pour mesurer la mouillabilité d'une poudre (2).....	7
Figure 6 : représentation d'une goutte d'eau sur une particule et de son angle de contact. (2)...	7
Figure 7 : Représentations d'un écoulement en masse et d'un écoulement en noyau ainsi que ses possibles problématiques (1).....	10
Figure 8 : Représentation d'un mélange en fonction du volume imparti pour les fines. (1).....	11
Figure 9 : Equation de la force de Van Der Waals. (4)	11
Figure 10 : Représentation d'un pont liquide. (6).....	11
Figure 11 : Représentations de l'angle de talus (à gauche) et l'angle alpha (à droite). (4)	13
Figure 12:Schéma des 3 différents mécanismes de ségrégation. (7).....	14
Figure 13:Schéma représentatif des différents types d'écoulement d'une poudre (8)	16
Figure 14: Corrélation entre échelle d'observation et intensité de ségrégation.	17
Figure 15:Procédé industriel de fabrication du produit "Vador".	21
Figure 16: Rapport de la sonde NIR quant à la variation des teneurs en PA au cours d'un lot.	23
Figure 17 : Suivi de la capabilité du procédé industriel quant à la teneur en PA sur 12 lots. ..	24
Figure 18 : photographie de la canne de prélèvement.....	25
Figure 19:Boîte à moustache des concentrations massiques mesurées en PA dans les cuves après le prémélange.	26
Figure 20:Boîte à moustache des concentrations massiques mesurées en PA dans la cuve après le mélange final pour le procédé 1.	27
Figure 21:Boîte à moustache des concentrations massiques mesurées en PA dans la cuve après le mélange final pour le procédé 2	27
Figure 22:Etude de l'évolution de la teneur en PA à la surface du conteneur après une nuit de stockage à la suite du mélange final.	28
Figure 23:Photographie de la sortie du conteneur relié à la vis d'alimentation par une chaussette.	29
Figure 24:Etude de la teneur en PA à la sortie du conteneur juste avant l'étape de remplissage.	29
Figure 25:Schéma de la trémie de remplissage de poudre de l'arrivée de poudre dans la trémie à sa sortie.....	30
Figure 26:Différence de teneur en PA entre la sortie du conteneur (ligne rouge) et les premiers flacons remplis pour le procédé 1.....	31
Figure 27:Différence de teneur en PA entre la sortie du conteneur (ligne rouge) et les premiers flacons remplis pour le procédé 2.....	31
Figure 28:Suivi de l'évolution de la teneur en PA au cours du remplissage pour le procédé 1.	32
Figure 29:Suivi de l'évolution de la teneur en PA au cours du remplissage pour le procédé 2.	33

Figure 30:photographies de l'intérieur de la trémie après un arrêt manuel de son alimentation.	34
Figure 31:photographie 3 de l'intérieur de la trémie après un arrêt manuel de son alimentation.	34
Figure 32:schéma de la trémie à la fin de son alimentation.	35
Figure 33:Suivi de la teneur en PA sur les 250 premiers flacons.	36
Figure 34:Suivi de la teneur en PA après l'alarme "manque poudre".	37
Figure 35 : schéma du déclenchement de l'alarme manque poudre.	37
Figure 36:Schéma de l'écoulement de la poudre du conteneur vers l'ancienne vis d'alimentation.	38
Figure 37 : Schéma de l'écoulement de la poudre du conteneur vers la nouvelle vis d'alimentation.	38
Figure 38:schéma comparant l'état de la trémie suite à son alimentation pour la configuration actuelle et pour la nouvelle configuration.	39
Figure 39:Suivi de l'étendue des masses pour l'essai sur l'excipient A à droite comparée à l'étendue des masses sur plusieurs lots du produit "Vador" à gauche.	41
Figure 40:photographies de l'intérieur de la trémie en nouvelle configuration après un arrêt manuel de son alimentation.	42
Figure 41 : photographie de l'intérieur de la trémie en nouvelle configuration après quelques tours de pale.	42
Figure 42:Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4044.	43
Figure 43:Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4147.	44
Figure 44:Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4148.	44
Figure 45 : Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4367.	45
Figure 46 : Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4369.	45
Figure 47:Comparaison des étendues moyennes entre l'ancienne et la nouvelle configuration.	46
Figure 48 : Comparaison des capacités entre l'ancienne et la nouvelle configuration.	47
Figure 49 : évolution de la teneur en PA pendant le lot B4401.	48
Figure 50 : évolution de la teneur en PA pendant le lot B452301.	48
Figure 51 : évolution de la teneur en PA pendant le lot B452302.	49
Figure 52 : Teneur en PA moyenne par lot.	50
Figure 53: Suivi de la teneur moyenne en PA par lot en séparant les lots avant l'implémentation de la nouvelle configuration de la trémie, et ceux après.	51
Figure 54 : boîtes à moustaches des teneurs moyennes en PA par lot comparant l'ancienne configuration (0) à la nouvelle (1).	52
Figure 55 : Résultat d'un test T de différence entre la population ancienne versus nouvelle configuration.	52
Figure 56 : Suivi de la concentration massique moyenne en PA des lots avant le changement configuration et après.	53
Figure 57 : Résultat d'un Test T entre la concentration massique en PA avant versus après le changement de configuration.	53
Figure 58 : Suivi de la masse moyenne retrouvée dans les flacons par lot avant le changement (0) et après (1).	54
Figure 59 : Prélèvements de poudre restant sur les parois de la trémie à l'issue d'un lot dans la nouvelle configuration.	55

Figure 60 : suivi de l'évolution de la moyenne et de l'étendue moyennes de teneur en PA lors de différents lots.	56
Figure 61: suivi de la teneur moyenne en PA tout au long des lots.	58
Figure 62 : suivi de l'étendue moyenne en PA tout au long des lots.....	58
Figure 63 : Photographie des pales d'agitation. Dessous : pale de la nouvelle configuration, dessus : pale de l'ancienne configuration.....	59
Figure 64 : croquis de "toboggan" potentiel pour freiner la chute de poudre dans la trémie. ..	63
Figure 65: Masse de remplissage du produit par palier de réglages.	64

Liste des tableaux

Tableau I : Listes des forces majeures s'appliquant aux particules en fonction de leur taille. .	10
Tableau II : Avantages et inconvénients des différents types de mélangeurs.....	18
Tableau III : composants du produit Vador.	20
Tableau IV : Plan de prélèvement en routine lors du remplissage du produit « Vador ».....	23
Tableau V: plan de prélèvement pour le protocole de validation du changement de configuration de la trémie.....	43

1. Introduction

1.1. Contexte

La poudre est une forme galénique médicamenteuse majeure représentant environ 2/3 des médicaments sur le marché. Elle peut être mise en forme en comprimés, en gélules, en granules ou même être proposée en vrac. Certaines poudres sont destinées à être mise en suspension dans l'eau pour ensuite être consommée par le patient. L'absorption est alors plus rapide, le médicament est plus facilement consommable qu'un comprimé à avaler. Ces poudres sont généralement réparties en flacons ou sachets par l'industriel, tandis que l'eau est ajoutée au produit par le consommateur lui-même.

Le développement pharmaceutique de poudres en vrac n'est pas aussi simple qu'il y paraît. Effectivement le procédé de fabrication d'une telle forme se rapporte à charger les composants (principes actifs et excipients) dans un même conteneur, les mélanger et finalement répartir le produit obtenu dans son contenant final. Mais, finalement, le laboratoire doit s'assurer, comme pour tout autre produit, que le produit aura les propriétés escomptées (mouillabilité, goût, absence de réaction non désirable dans le contenant, bon écoulement) en y ajoutant les excipients appropriés. Evidemment, la matière première doit pouvoir être retrouvée de manière homogène dans la forme finale.

D'une poudre à l'autre, les paramètres du procédé varient ; même d'un lot à un autre de la même matière première, les paramètres peuvent ne pas être répétables. Comme nous allons le développer, il est difficile de maîtriser l'homogénéité d'une poudre car plusieurs paramètres rentrent en compte. Si le développement du produit n'a pas été élaboré de manière robuste, il devient compliqué pour le fabricant de maîtriser cette homogénéité.

Or, les contextes économiques et réglementaires industriels font que le développement d'un produit peut être réalisé de manière plus ou moins précipitée. La robustesse du procédé industriel peut alors être impactée et le produit fraîchement commercialisé réserve alors quelques mauvaises surprises au fabricant.

La sous-traitance pharmaceutique est un secteur d'activité largement développé en France. Le sous-traitant vend des services aux laboratoires pharmaceutiques, que ce soit une simple analyse de contrôle qualité, le conditionnement d'un semi-fini, la fabrication entière d'un produit ou même l'accompagnement dans le développement et dans le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un produit.

Si une poudre en vrac souffre d'un procédé industriel non robuste, il devient difficile pour le sous-traitant de respecter ses engagements de production auprès du client car la matière n'est pas toujours conforme à la réglementation et ne peut pas être libérée. Le sous-traitant peut alors être un acteur essentiel dans l'amélioration de la robustesse du produit afin de pouvoir satisfaire aux besoins du client et du marché bien qu'il ne soit pas responsable du développement qui ait été fait sur le produit.

Premièrement, nous ferons état des principales connaissances théoriques caractérisant une poudre et nous en étudierons sa rhéologie. Nous pourrons alors présenter l'objectif recherché lors de cet exercice.

Dans un second temps, nous présenterons le produit « Vador » concerné par cette étude, son procédé de fabrication et d'analyse (du fait du contexte réglementaire du sujet, nous ne sommes pas en mesure de citer le nom commercial du produit, ni les dénominations des matières premières). L'investigation faite pour comprendre et identifier les causes de notre problématique sera développée et certaines solutions proposées. Nous nous intéresserons ensuite aux résultats obtenus avant de conclure sur notre travail.

1.2. Connaissances théoriques sur la poudre

1.2.1. Caractéristiques d'une poudre (1)

La poudre est une forme galénique mais elle peut également être un état semi-fini d'un procédé (comprimé, gélule). Elle correspond à des particules solides en suspension dans une phase gazeuse. La poudre n'est pas seulement constituée de particules solides, elle est aussi composée d'une phase gazeuse (notamment les pores) et d'une phase liquide adsorbée. Une poudre représente une forme galénique difficile à maîtriser du fait des nombreuses interactions possibles entre les particules.

Différents paramètres caractérisent les poudres :

1.2.1.1. Leur taille

Les poudres peuvent être classées en fonction de leur taille (figure 1) :

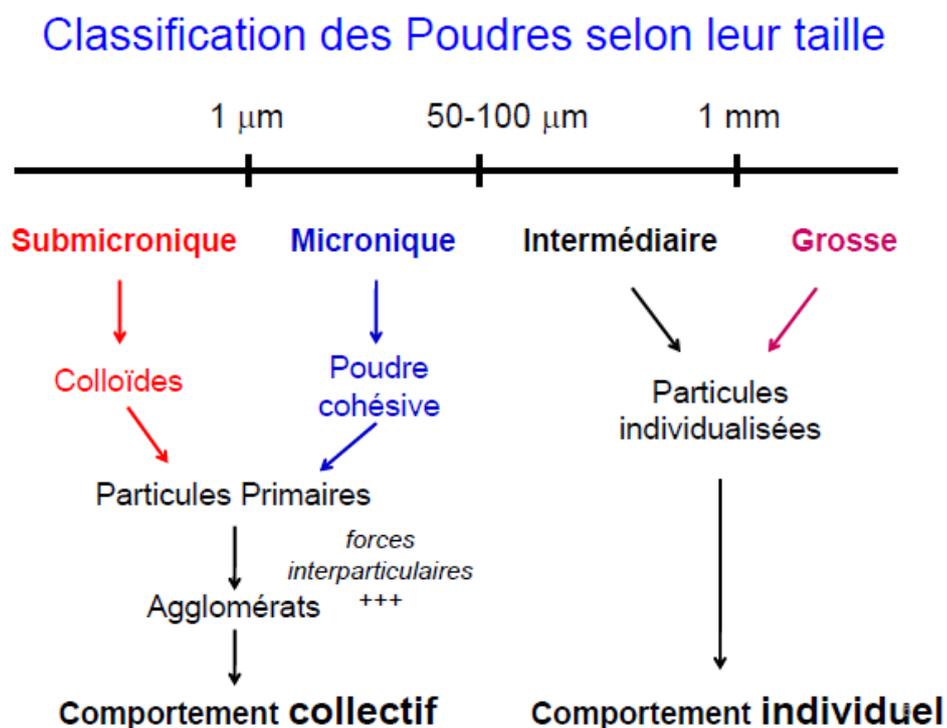


Figure 1 : Classification des poudres en fonction de leur taille. (1)

Les poudres de plus de 100 µm auront plutôt un comportement individuel (chaque particule se déplace indépendamment des autres) d'écoulement tandis que les poudres en-dessous auront un comportement collectif (les particules se déplacent en groupe).

Nous utilisons des techniques différentes pour mesurer la taille des particules en fonction de leur ordre de grandeur (figure 2) :

Techniques		Taille des Particules
Techniques directes	Tamissage	> 50-75 μm
	Microscopie	MO: 0,2 à 200 μm MB: > 0,001 μm
Techniques indirectes	Compteur électrique de particules	0,1 à 1000 μm
	Diffraction de la lumière	Voie sèche : 0,2 à 2000 μm Voie humide : 0,02 à 2000 μm
	Sédimentation	Gravitation : 5 à 10 μm Centrifugation : << 100 μm

Figure 2 : Techniques appropriées pour analyser la granulométrie des poudres en fonction de leur taille. (1)

Le tamisage est la technique la plus facilement disponible dans un atelier de production.

Le tamisage permet de classer les poudres en fonction du tamis dans lequel on les retrouve. Il a cependant des inconvénients car il nécessite beaucoup de produit et des conditions opératoires précises : température, hygrométrie, masse de poudre, vibrations et durée.

La pharmacopée européenne différencie 4 poudres différentes en fonction des résultats obtenus au tamisage (figure 3) :

Poudre grossière: au minimum 95 % en masse des particules passent à travers tamis numéro 1400 et dont au maximum 40 % en masse passent à travers un tamis numéro 355.

Poudre modérément fine: au minimum 95 % en masse des particules passent à travers tamis numéro 355 et dont au maximum 40 % en masse passent à travers un tamis numéro 180.

Poudre fine: au minimum 95 % en masse des particules passent à travers tamis numéro 180 et dont au maximum 40 % en masse passent à travers un tamis numéro 125.

Poudre très fine: au minimum 95 % en masse des particules passent à travers tamis numéro 125 et dont au maximum 40 % en masse passent à travers un tamis numéro 90.

Figure 3 : Classification des poudres en fonction du tamisage (1).

D'autres techniques existent telles que :

- La mesure de la diffraction électrique. Les particules vont produire la diffraction laser et en fonction de cette diffraction, nous pouvons déduire la taille de particule (plus la particule est petite plus la diffraction est importante). Cette technique requiert peu de produit et est rapide.
- Le compteur électrique de particules : les particules sont aspirées entre deux électrodes. Leur passage va engendrer une réduction (plus la particule est grosse, plus la réduction est importante) de la tension électrique entre les électrodes. Cette réduction permet de déduire la taille des particules. Cette méthode est rapide, sensible et reproductible.

1.2.1.2. Leur masse volumique

La masse volumique d'une poudre peut représenter différents paramètres :

- La masse volumique vraie : la masse volumique cristalline
- La masse volumique particulaire : masse volumique vraie + pores fermés
- La masse volumique apparente : en état de vrac ou tassée. Les espaces inter particulaires sont pris en compte.

1.2.1.3. La porosité

La porosité d'une poudre quantifie le volume du vide dans la poudre par rapport à son volume total (poudre + pores).

La porosité inter-agglomérat définit la capacité d'une poudre à se réarranger (mesurée par son volume dans une éprouvette).

La porosité intra-agglomérat définit la capacité des particules à se déformer (mesurée par des pycnomètres à mercure ou à gaz).

1.2.1.4. Teneur en eau et hygroscopie

La poudre peut être constituée de 3 types d'eau :

- L'eau de constitution : eau de cristallisation.
- L'eau d'adsorption : eau en surface des particules dans les conditions normales d'utilisation. C'est l'humidité résiduelle du produit.
- L'eau libre : en excès dans la poudre.

Il est important de contrôler la quantité d'eau dans la poudre. L'eau peut s'avérer avoir des pouvoirs lubrifiants en faible quantité mais elle peut également avoir des effets défavorables (tels qu'induire une prise en masse des particules, ce qui nuit au bon écoulement et au bon mélange) en forte quantité.

Pour mesurer l'hygroscopicité d'une poudre, 3 paramètres sont à respecter :

- La température : 25°C
- Le stockage : 24 h
- L'humidité relative ambiante : 80%.

L'hygroscopicité d'une poudre représente son aptitude à atteindre un état d'équilibre. Elle quantifie la réactivité d'une poudre avec l'eau (figure 4).

Classes	Comportement
Très hygroscopiques	Accroissement de la teneur en eau > 15%
Hygroscopique	Accroissement de la teneur en eau de 2 à 5%
Légèrement hygroscopique	Accroissement de la teneur en eau de 0,2 à 2%
Non hygroscopique	Accroissement de la teneur en eau < 0,2%

Figure 4 : Classification de l'hygroscopicité d'une poudre en fonction de son accroissement en eau (1).

1.2.1.5. Le mouillage (2)

Le mouillage des solides permet de favoriser leur cohésion par interactions moléculaires.

L'angle de contact caractérise le mouillage d'un solide ; c'est l'angle que prend le liquide par rapport au solide.

Il existe 4 techniques pour mesurer le mouillage d'une poudre (figure 5):

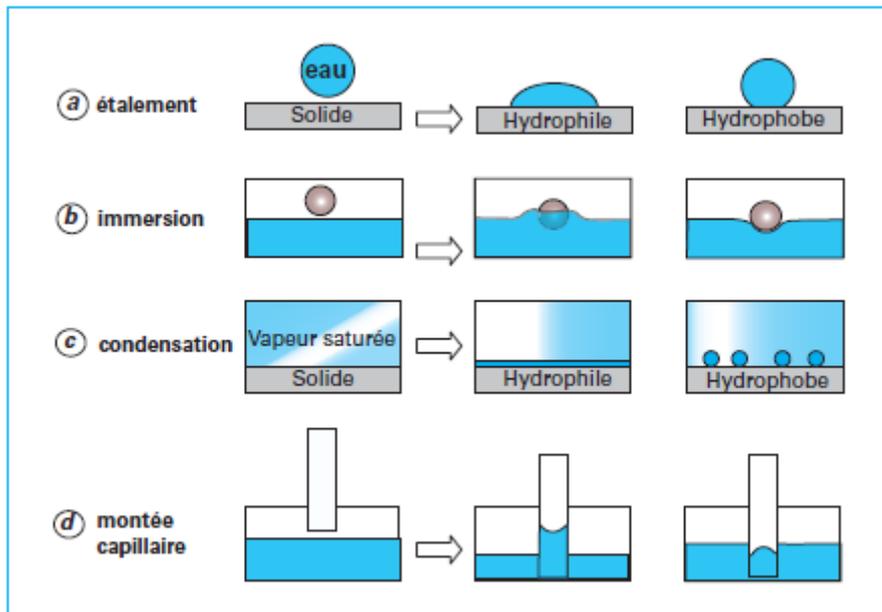
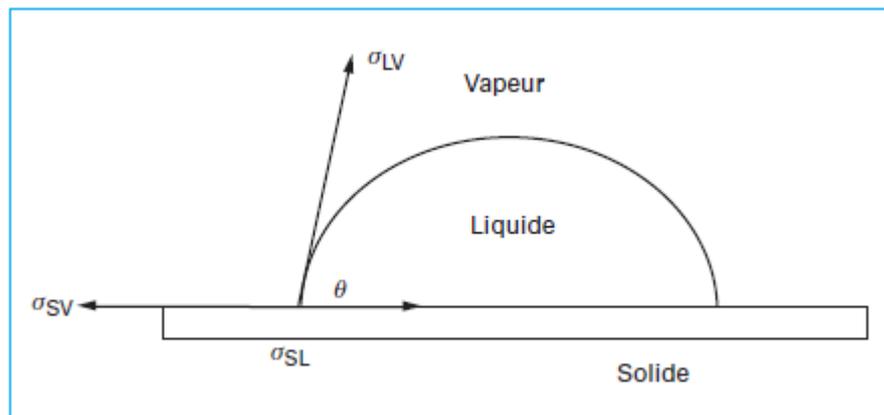


Figure 5 : 4 techniques pour mesurer la mouillabilité d'une poudre (2).

- Etalement (2) (ligne a de la figure 5),
 - o L'angle de contact caractérise le mouillage d'un solide ; c'est l'angle que prend le liquide par rapport au solide (figure 6).



o Figure 6 : représentation d'une goutte d'eau sur une particule et de son angle de contact. (2)

- Immersion (ligne b de la figure 5),
- Condensation (ligne c de la figure 5),
- Montée capillaire (ligne d de la figure 5).

1.2.1.6. *Propriété électrique (2)*

La poudre peut acquérir ou perdre des électrons tout au long des étapes du procédé de fabrication. L'accumulation des charges électriques favorise l'électricité statique dans le mélange, qui elle-même induit des phénomènes de démixage et de collage sur les parois, de mottage entre les particules ou même d'explosion.

La permittivité caractérise l'aptitude de la poudre à se polariser.

La résistivité caractérise la capacité d'une poudre à s'opposer au passage d'un champ électrique.

En fonction de leur résistivité, les poudres sont classées en 3 catégories :

- Les poudres conductrices : résistivité de moins de 10^8 Ohm.m.
- Les poudres semi-conductrices : résistivité entre 10^8 et 10^{10} Ohm.m
- Les poudres isolantes : résistivité de plus de 10^{10} Ohm.m

Les poudres ayant une forte résistivité conservent les charges plutôt que de les laisser passer.

La variation de l'humidité relative peut influencer de façon majeure la résistivité d'une poudre : la résistivité peut changer de plusieurs ordres de grandeur pour une modification de l'humidité relative de 10%.

1.2.2. *Rhéologie d'une poudre*

La rhéologie d'une poudre est l'étude du réarrangement ou de la déformation des particules sous l'effet d'une contrainte.

En fonction de la contrainte appliquée une poudre peut :

- Se mélanger ou se démixer
- S'écouler
- Se tasser
- Se comprimer

1.2.2.1. *Le mélange (3)*

Afin qu'une poudre ait une teneur uniforme en principe actif partout dans son milieu, le mélange est primordial dans le procédé industriel de fabrication. Il consiste à diminuer les hétérogénéités d'un milieu constitué de plusieurs particules en y appliquant une énergie extérieure qui permet de mettre ces particules en mouvement.

Le mélange de poudre permet d'assurer l'homogénéité du milieu à l'échelle du produit fini de façon régulière et répétable. Il permet également d'ajouter à la substance active un ou plusieurs

excipients afin d'y favoriser les différents paramètres du procédé industriel : compression, écoulement, désagrégation, etc.

Il existe trois types de mélange :

- Le mélange régulier : chaque échantillon prélevé a exactement la même concentration en principe actif.
- Le mélange au hasard : chaque échantillon a la même probabilité d'avoir une concentration donnée en principe actif.
- Le mélange ordonné : les particules fines vont s'adsorber sur les grosses particules. Le mélange est plus stable que les deux autres et facilite l'écoulement de la poudre.

Pour mélanger une poudre, l'apport d'énergie extérieure (le plus souvent mécanique) est indispensable afin de mettre les particules en mouvement. Il y a trois types de déplacement de particules :

- La diffusion : c'est un déplacement individuel des particules conduisant à une distribution individuelle du milieu. La diffusion peut être initiée par des chocs.
- Le cisaillement / glissement : C'est un déplacement des particules par couches.
- La convection : C'est un déplacement de groupes de particules par régions.

En fonction de l'équipement utilisé et des propriétés de la poudre, le déplacement ne sera pas le même.

Ces déplacements favorisent le mélange de la poudre mais peuvent également favoriser le démélange. En effet, l'état final d'un mélange homogène est réversible. Mis à part, les mélanges ordonnés, le mélange n'est qu'un équilibre entre homogénéisation et démélange. L'état final de mélange peut être rompu à cause de la manipulation de la poudre.

1.2.2.2. L'écoulement (4)(5)

Un bon écoulement est caractérisé par un écoulement en masse régulier qui permet de garder le mélange homogène mais aussi d'avoir une bonne cadence de production et une régularité de remplissage (notamment en compression et mise en gélule).

L'écoulement en masse (figure 7) permet l'écoulement de la poudre quel que soit sa position dans le conteneur en même temps. A l'inverse, un écoulement en noyau (figure 7) est caractérisé par des « blocs » de poudre qui s'écoulent de manière inconstante, à l'image d'une avalanche. La poudre dans le centre du conteneur s'écoulera plus rapidement que la poudre en périphérie. Dans les cas extrêmes, la poudre en périphérie peut même ne pas s'écouler : formation d'une

cheminée. La poudre entière dans la trémie peut également rester dans le conteneur plutôt que s'écouler : une voûte.

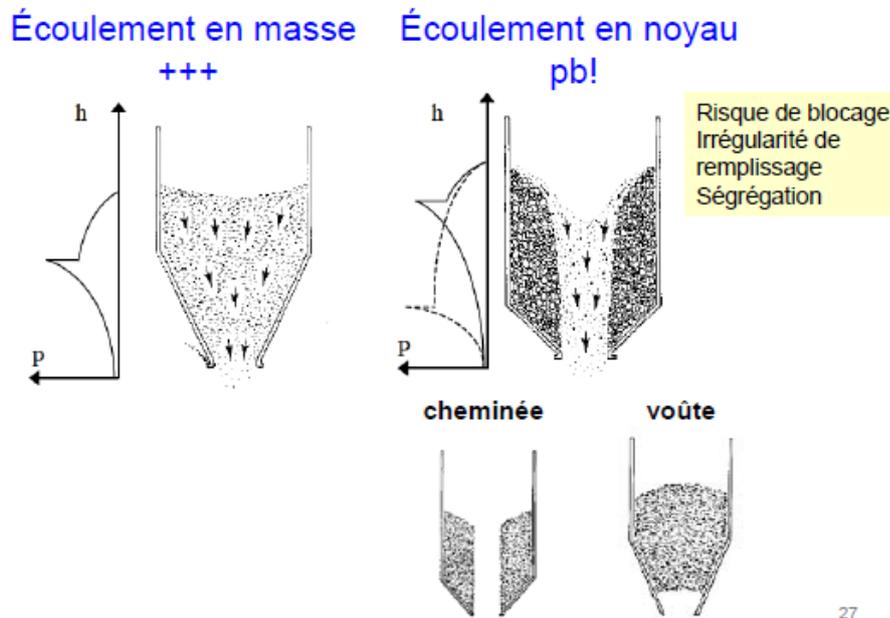


Figure 7 : Représentations d'un écoulement en masse et d'un écoulement en noyau ainsi que ses possibles problématiques (1).

Les poudres subissent des forces (tableau I). Ses forces caractérisent la capacité de la poudre à s'écouler plus ou moins facilement et leur capacité à cohérer entre elles.

Tableau I : Listes des forces majeures s'appliquant aux particules en fonction de leur taille.

	Particules fines <125µm	Particules >125µm
Forces subies majoritairement	Forces inter particulaires - Electrostatiques - Capillaires - Van der Waals	Gravité

Les petites particules sont plus sujettes aux forces cohésives, ce qui induit donc un plus ou moins bon écoulement comme illustré ci-dessous (figure 8):

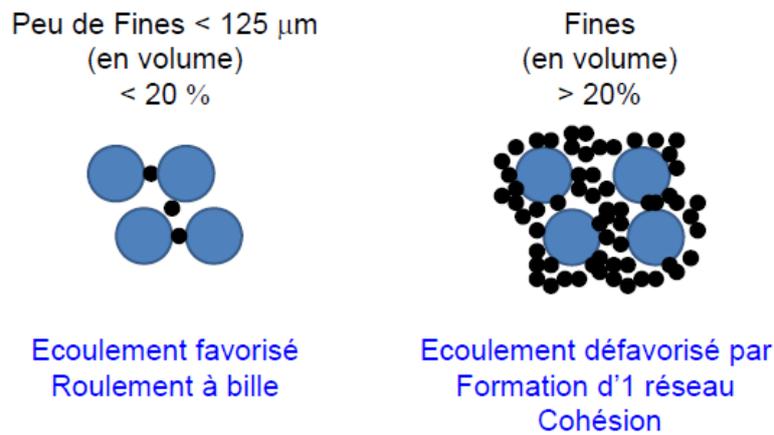


Figure 8 : Représentation d'un mélange en fonction du volume imparti pour les fines. (1)

Les forces inter particulaires des poudres cohésives sont plus importantes que la gravité.

La force de Van Der Waals (figure 9) est une force attractive entre deux particules, proportionnelle à la taille des particules. Cette force s'accroît si la distance entre les particules diminue. Pour une distance $a=0$, la force de Van Der Waals tend vers l'infini. Cependant, la distance n'est jamais égale à zéro du fait de la rugosité des particules.

$$F_{waals} = \frac{A}{12a^2} \left(\frac{d_p}{2} \right)$$

Figure 9 : Equation de la force de Van Der Waals. (4)

La force capillaire se traduit par la formation d'un pont liquide (figure 10) entre deux particules entourées de liquide mobile. Cette force capillaire est la somme de deux forces :

- La tension superficielle de l'interaction liquide
- La pression hydrostatique du pont liquide formant un ménisque

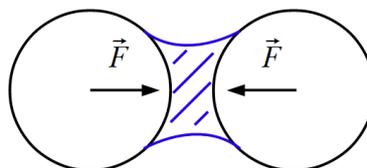


Figure 10 : Représentation d'un pont liquide. (6)

Les forces électrostatiques des particules peuvent être attractives et répulsives en fonction des charges qu'elles accumulent.

Pour améliorer l'écoulement, nous pouvons jouer sur : (1)

- La poudre
 - En uniformisant les tailles des particules
 - En uniformisant la forme des particules
 - En optimisant les conditions de surface des particules
- La qualité des matières premières
 - Rédaction d'un cahier des charges précis sur les paramètres critiques destiné au fournisseur
 - Prévention et accompagnement du fournisseur dans les changements de qualité de matière
- La formulation
 - Modifier les matières premières (diluant, agent d'écoulement)
 - Modifier les étapes du procédé (exemple : granulation)
 - Les particules fines doivent représenter moins de 20% en volume du mélange.
 - Le diamètre moyen des particules du mélange doit être supérieur à 125 μ m.
 - La masse volumique doit être élevée.
- Les conditions opératoires
 - Contrôler la température
 - Contrôler l'humidité qui peut induire mottage et cohésion
- Le matériel
 - Limiter la rugosité des parois
 - Garantir un angle d'inclinaison des conteneurs suffisant pour permettre l'écoulement
 - Garantir un diamètre d'ouverture des trémies, conteneur etc. suffisant
 - Travailler sur la géométrie des contenants
 - Travailler sur le taux de remplissage des contenants
- Les forces extérieures
 - Vis sans fin
 - Fond vibrant mais avec un risque de ségrégation
 - Pneumatique

L'écoulement d'une poudre peut être mesuré de différentes manières selon la pharmacopée européenne :

- L'écoulement à travers un orifice : une quantité précise de poudre est placée dans un entonnoir et l'écoulement est chronométré pour quantifier l'aptitude d'écoulement de la poudre
- Les mesures angulaires (figure 11): on agglutine de la poudre sur une plateforme. La poudre va alors former un tas. Plus l'angle par rapport au sol de ce tas est important, moins l'écoulement de la poudre est important : c'est la mesure de l'angle de talus. L'écoulement se fera alors jusqu'à que la pente atteigne un certain angle alpha. Les grains se mettent en mouvement lorsque l'angle est d'une telle importance que la force de friction entre les particules n'est plus suffisante pour retenir la couche de poudre en surface (le patin).

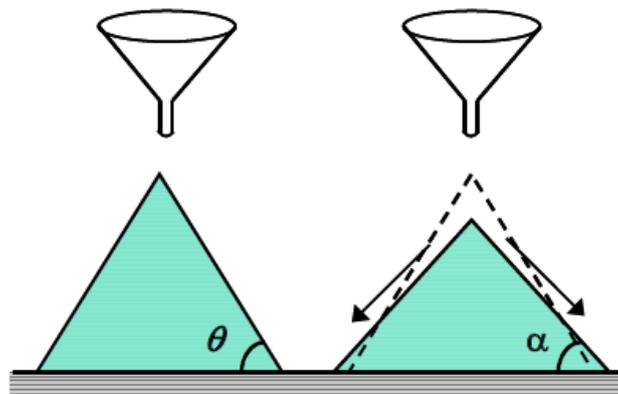


Figure 11 : Représentations de l'angle de talus (à gauche) et l'angle alpha (à droite). (4)

- Mesure de l'évolution de la masse volumique par tassement : la poudre est placée dans un entonnoir qui va subir des à-coups.
 - o On mesure la différence de volume initial et le volume final par rapport au volume initial : l'indice de compressibilité : $(V_0 - V_f) / V_0 * 100$.
 - o On mesure le volume initial par rapport au volume final : c'est l'indice de Hausner.
- La résistance au cisaillement : on place de la poudre sur une surface dont l'angle par rapport au sol va petit à petit croître. Nous pouvons mesurer la pente minimale nécessaire pour favoriser l'écoulement de la poudre.

L'écoulement est une étape critique dans la conservation ou non de l'étape de mélange.

1.2.2.3. La ségrégation (3)

Le démixage de la poudre est causé par la ségrégation des particules. En effet, la différence de granulométrie et de propriétés des particules leur confère des mobilités différentes. Plusieurs mécanismes de ségrégation sont connus (illustrés en figure 12) :

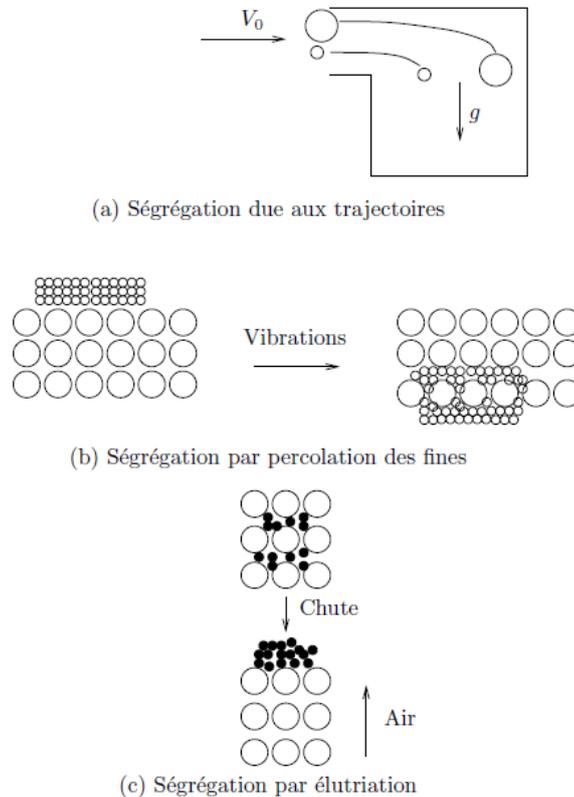


Figure 12: Schéma des 3 différents mécanismes de ségrégation. (7)

- La ségrégation due à la trajectoire : en déplacement libre, les particules avec un diamètre plus important se déplaceront plus vite que les particules plus petites. En effet selon la loi de Stoke, la vitesse de déplacement d'une particule est corrélée directement avec son diamètre.
- La percolation des fines particules : c'est le déplacement vers le bas des particules fines entre les grosses particules. La vibration peut causer une percolation.
- L'élutriation : c'est le déplacement des fines particules qui sont entraînées par l'air créé par le mouvement des grosses particules. Par exemple, lors d'une chute, les grosses particules vont chasser de l'air, ce qui va causer l'élutriation des fines.

Afin d'éviter ces différents phénomènes de ségrégation, plusieurs paramètres peuvent être travaillés :

- Méthode :
 - Le mélange doit se faire le plus proche possible de l'étape suivante.
 - Les étapes de stockage, manutention, les vibrations sont à supprimer.
 - Le remplissage d'une trémie (pour mise en flacon, en gélule, en compression, etc.) doit former un niveau de poudre le plus plat possible. La configuration en tas crée une ségrégation.
 - Les chutes libres de poudre laissent place aux différents phénomènes de ségrégation.
 - Le taux de remplissage de la cuve lors de l'étape du mélange, notamment pour les mélanges par cisaillements sur cuve mobile doit être de 40 à 60%. Un taux trop important de remplissage ne favoriserait pas le déplacement des particules.
 - L'ajout des constituants mineurs doit se faire en premier et ensuite il est conseillé de terminer par le constituant qui a le plus d'affinité pour le principe actif pendant le chargement.
 - Un mélange primaire suivi d'un deuxième mélange avec ajout du constituant principal peut faciliter l'homogénéisation.
 - La durée du mélange doit se faire en 5 à 30 min (risque de recommencer un cycle au-delà)
 - La vitesse doit être appropriée pour éviter la sédimentation et l'attrition
- Matière :
 - Les particules doivent être de granulométrie et de forme homogènes.
 - Leurs masses volumiques doivent être semblables.
 - Les particules inférieures à 75 μm ont une plus forte cohésion entre elles.
 - L'enrobage permet d'avoir un mélange homogène.
 - La granulation est également un moyen de stabiliser l'état final du mélange
- Matériel :
 - L'écoulement de la poudre dans les trémies et conteneurs doit se faire le plus possible en masse (cf. figure 7). Pour cela il faut favoriser des parois verticales et lisses. L'écoulement funnel flow (figure 13), au contraire, est à bannir car il

entraîne la formation de cheminée ou de voûte. L'orifice par lequel la poudre s'écoule doit être suffisamment grand pour éviter la formation de voûte.

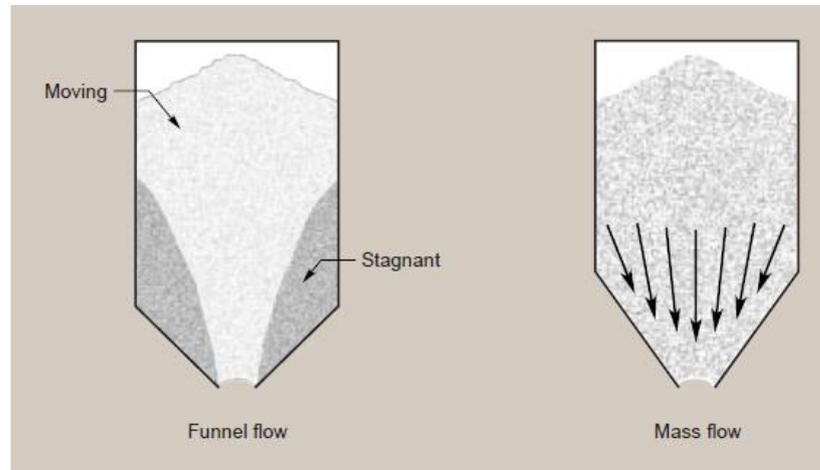


Figure 13: Schéma représentatif des différents types d'écoulement d'une poudre (8)

- Milieu

- L'humidité doit être contrôlée : une hausse de 1% d'humidité peut améliorer la cohésion entre les particules au détriment de la facilité du mélange ;
- La température également ;
- L'électrostatisme aussi : les particules peuvent être retenues sur les parois à cause de l'électricité statique. Des mottages peuvent également survenir.

1.2.2.4. L'échelle d'observation (7)

La notion de ségrégation n'a de sens que si l'observation du mélange ou du démixage se fait à une échelle adaptée au produit fini. En effet, un produit peut être démixé à une échelle mais homogène à une autre. Il faut donc se référer à l'échelle adéquate à la dose qui sera délivrée au patient.

En fonction de l'échelle d'observation, l'intensité de ségrégation sera alors plus ou moins importante, comme l'illustre la figure 14 :

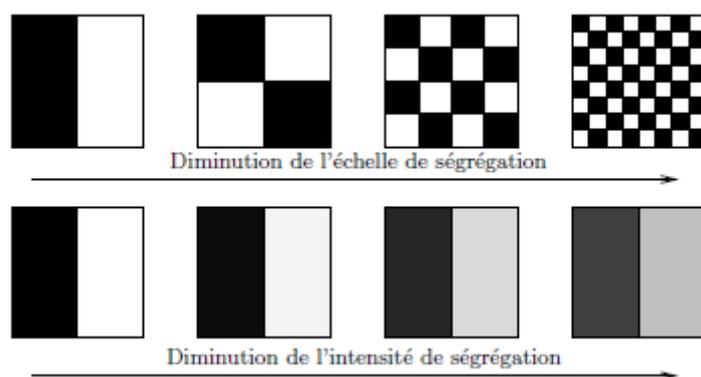


Figure 14: Corrélation entre échelle d'observation et intensité de ségrégation.

A gauche, la ségrégation est intense : toutes les particules noires sont à gauche et les blanches à droite. Bien que le produit ne soit composé que de deux particules, l'intensité est la même.

1.2.2.5. Les mélangeurs

Il existe deux principaux modes d'agitation. En fonction du type de mélangeur utilisé, les mécanismes de déplacement (diffusion, cisaillement, convection) seront plus ou moins présents :

- Mélangeurs à cuve mobile : diffusion et/ou cisaillement
- Mélangeurs à cuve fixe : convection

Les mélangeurs diffusifs ou par cisaillements (déplacement des particules en couches : les unes sur les autres) sont dotés d'une cuve mobile. Cette cuve peut avoir une forme cubique, de tambour, conique, double conique, cylindrique, en pantalon, en « V ». Ces mélangeurs ont une cadence de 5 à 30 tours / min.

Les mélangeurs convectifs ont une cuve fixe avec un système d'agitation à l'intérieur.

Il existe plusieurs types de mélangeurs convectifs :

- Mélangeur à rubans hélicoïdaux
- Mélangeur à double ruban
- Mélangeur à socs
- Mélangeur à turbine
- Mélangeur à vis

Le tableau II expose les avantages et inconvénients des deux types de mélangeurs :

Tableau II : Avantages et inconvénients des différents types de mélangeurs.

	Avantages	Inconvénients
Mélangeurs à cuve mobile	<p>Fonctionnement simple.</p> <p>Absence de pièce interne → Nettoyage facile.</p> <p>Cuve étanche.</p> <p>Echantillonnage simple (canne de prélèvement, sac sous la vanne d'ouverture).</p> <p>Différentes tailles de cuves possibles.</p> <p>Déplacement possible de la cuve pour la suite du procédé industriel.</p>	<p>Ségrégation facilitée pour les poudres à écoulement libre.</p> <p>Mauvais mélange si la cuve est remplie à moins de 40% et à plus de 60%.</p>
Mélangeurs à cuve fixe	<p>Très rapide (5 à 300 tours/min).</p> <p>Maîtrise de la température possible.</p> <p>Utilisable pour la plupart des poudres.</p> <p>Ajout possible de produit en cours de mélange : poudre ou liquide (granulation).</p>	<p>Risque d'immobilité des particules en zone morte → entraîne une compression.</p> <p>Ne convient pas aux produits sensibles à la chaleur.</p> <p>Nettoyage difficile du fait du système d'agitation → Risque de contamination.</p> <p>Echantillonnage compliqué.</p> <p>La cuve n'est pas déplaçable.</p>

D'autres types de mélangeurs moins utilisés existent dans l'industrie : mélangeurs par fluidisation ou encore mélangeurs planétaires.

Si la ségrégation n'est pas évitable à l'issue de l'étape de mélange, le fabricant doit s'assurer que celle-ci soit restreinte dans une région la plus petite possible dans la cuve et qu'à l'intérieur de cette région la ségrégation est la plus limitée possible.

L'échelle de contrôle doit être celle du produit fini.

1.3. Présentation du produit

Le produit « Vador » (nom codé pour ne pas révéler l'identité du produit et du laboratoire détenteur de son brevet) est une poudre en vrac conditionnée en flacons. La poudre doit être mise en suspension dans l'eau par le patient avant ingestion.

1.4. Définition de la problématique

Par le passé, des lots du produit « Vador » n'ont pas été conformes du fait d'une teneur en PA (principe actif) en dehors des spécifications pour un ou plusieurs échantillons. Pour ce produit, il y a homogénéité de teneur quand la concentration en principe actif est comprise dans l'intervalle 90-110%.

Une hétérogénéité de la teneur en principe actif est alors observée tout au long du lot, forçant le site à réaliser des contrôles renforcés et à bloquer la libération d'une partie de lot.

1.5. Objectifs

L'objectif de ce travail est d'identifier et comprendre la cause de cette hétérogénéité afin d'agir sur les paramètres du procédé industriel pour réduire le risque industriel. Le brevet n'appartenant pas à l'entreprise fabricante, les modifications ne doivent pas induire de variation aux dossiers d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) sans accord préalable du client.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Lieu

Fareva est un groupe d'entreprises mondial proposant des services de sous-traitance notamment dans les domaines cosmétiques et pharmaceutiques. Fareva est constitué de 41 sites de production, rassemblant 12 000 personnes dans 12 pays à travers le monde et présente un chiffre d'affaire d'1,85 Milliard d'euros. Le groupe fut créé en 1990 par Bernard Fraisse et sa première entreprise (usine chimique) était située en Ardèche. Fareva signifie d'ailleurs « Faire rêver » en patois ardéchois.

Fareva Amboise est un site sous-traitant de fabrication pharmaceutique français bâti en 1967 par la société Pfizer et acheté par Fareva en 2014. Un peu moins de 500 employés travaillent sur le site d'Amboise où y sont produits 1500 références de formes galéniques liquides et sèches ou autres produits innovants à destination de 130 pays différents pour humains et animaux. Fareva Amboise propose également ses services aux laboratoires pharmaceutiques pour aider au développement des médicaments. En 2018, Fareva Amboise a réalisé un chiffre d'affaire de 73 millions d'euros.

2.2. Technique de production et de contrôle du produit

2.2.1. Composition du produit

Pour des raisons de confidentialité, les noms des composants ne peuvent pas être révélés.

Voici cependant un tableau (tableau III) révélant le rôle de chaque matière utilisée et sa concentration théorique :

Tableau III : composants du produit Vador.

Composant	Fonction	Proportion massique
PA	Principe actif	3,48%
Excipient C	Edulcorant	1,74%
Excipient A	Edulcorant	88,00%
Excipient D	Arôme	0,35%
Excipient E	Blanchissant	0,35%
Excipient B	Conservateur	0,35%
Excipient F	Tampon pH	1,32%
Excipient G	Tampon pH	2,48%
Excipient H	Fluidisant	0,35%
Excipient I	Agent stabilisant	1,22%

Il n'existe qu'une source de production pour chacune des matières.

2.2.2. Procédé industriel de fabrication du produit « Vador » et matériel utilisé

Ce produit est fabriqué par le site de Fareva Amboise depuis 2007. Son procédé industriel de fabrication est le suivant (figure 15) :

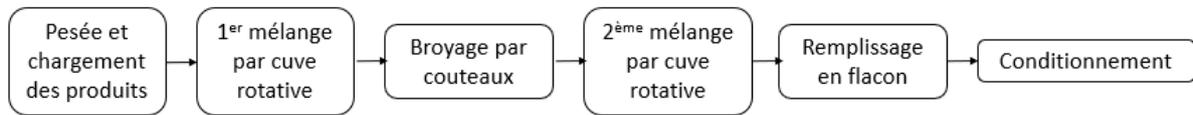


Figure 15: Procédé industriel de fabrication du produit "Vador".

Le chargement des matières se fait dans un ordre prédéfini. Les matières sont introduites dans le conteneur par gravité et subissent un tamisage sur une grille de 2mm en agitation.

Le 1^{er} mélange est réalisé à 12 tours par minute pendant 10 minutes par un mélangeur rotatif.

Le broyage se fait avec des couteaux rotatifs. La poudre descend par gravité dans le broyeur et passe ensuite sur une grille de porosité 840 µm.

Le 2^{ème} mélange inclut les mêmes paramètres que le premier mis à part le temps qui double à 20 minutes.

2 à 4 lots de « Vador » sont planifiés tous les 2 mois environ. Un lot contient 200 kg de produit.

Le mélange est effectué dans un conteneur différent entre le 1^{er} et le 2^{ème} mélange.

En fin de remplissage, les flacons sont manuellement placés dans des caisses de 28 flacons et sont ensuite envoyés au conditionnement où ils sont étiquetés et mis en étui individuellement.

L'équipement de remplissage est composé de :

- Une table d'alimentation flacons ;
- Une souffleuse pour dépoussiérer les flacons ;
- Une trémie avec une vis de dosage ;
- Une visseuse à bouchon ;
- Une trieuse pondérale ;
- Une table d'accumulation.

La trémie est alimentée par une vis horizontale, elle-même connectée au conteneur utilisé pour le mélange final et rempli de poudre.

Dans cette trémie on retrouve :

- Un capteur à ultrasons du niveau de poudre, ce qui permet un réglage automatique de la quantité de poudre dans la trémie afin de permettre un remplissage à niveau constant.
- Une pale d'agitation qui favorise l'écoulement de la poudre vers la vis de dosage et équilibre le niveau de poudre de la remplisseuse de poudre. Elle est utilisée pour tous les produits remplis via cet équipement. La pale est fixée à l'axe de rotation de la vis de dosage. Elle est donc en rotation en même temps que la vis (cf annexe 1 : schéma de l'équipement de remplissage).

2.2.3. Contrôle qualité du produit « Vador »

Avant l'étape de conditionnement, 10 échantillons sont contrôlés pour s'assurer de la conformité :

- Du serrage bouchon ;
- Des masses de remplissage ;
- De la teneur en eau ;
- De l'identification sur HPLC (High Performance Liquid Chromatography) ;
- De la teneur en principe actif (compris entre 90 et 110 % par unité et 95 et 105% pour la moyenne des échantillons selon les spécifications du produit) ;
- De la teneur en excipient B ;
- De l'aspect ;
- De l'absence de micro-organismes.

La teneur en PA est caractérisée par UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) ;

Le plan de prélèvement est le suivant (tableau IV):

Tableau IV : Plan de prélèvement en routine lors du remplissage du produit « Vador ».

N° d'échantillon	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
N° de caisse	1	2	22	42	62	82	102	122	N-1	N (~142)

N correspond à la dernière caisse.

Comme indiqué dans la partie 2.2.2., une caisse est constituée de 28 flacons.

Pour que le lot soit conforme, chaque échantillon doit avoir une teneur en principe actif comprise entre 90 et 110% par rapport à la cible, et la moyenne des échantillons comprise entre 95 et 105%.

2.3. Etats des lieux des connaissances de FAREVA sur le sujet(9,10)

2.3.1. Observations de la teneur en PA à la sortie de la trémie lors du remplissage des flacons

Dès le début de la commercialisation du produit, il a été constaté que la teneur en principe actif diminuait en fin de lot de remplissage jusqu'à atteindre la non-conformité.

Comme le démontre la mise en place d'une sonde NIR proche infra-rouge en sortie de trémie (figure 16), une chute en pourcentage de PA a lieu tout au long d'un lot. Les flacons passent d'une moyenne de teneur en PA de 110% par rapport à la cible en début de lot à 95% environ en fin de lot :

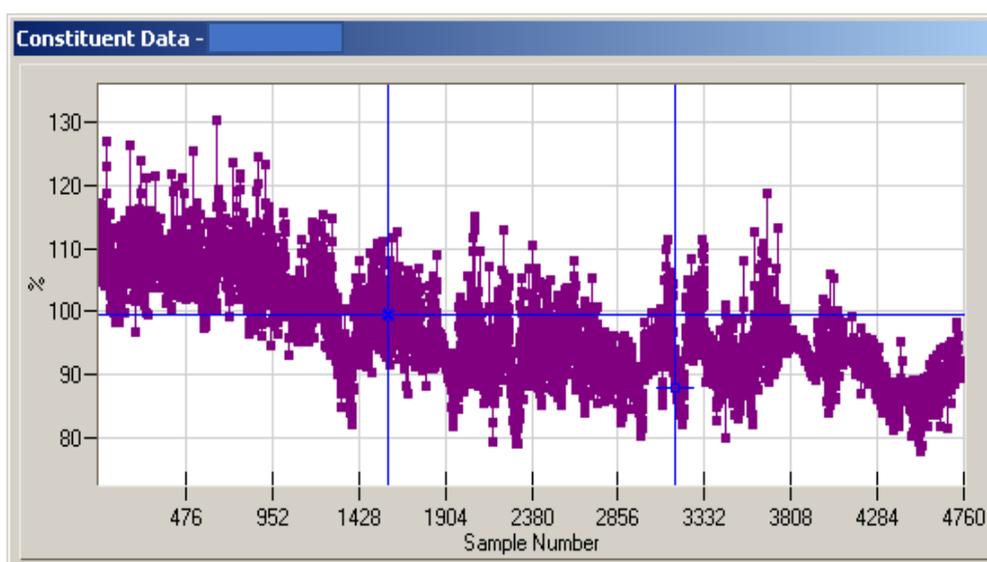


Figure 16: Rapport de la sonde NIR quant à la variation des teneurs en PA au cours d'un lot.

Sample number : numéro d'échantillon

2.3.2. Capacité des lots

Le caractère hétérogène de la répartition des teneurs en PA sur les lots de « Vador » se confirme sur plusieurs lots. Nous remarquons que la médiane des Ppk (indicateur de capacité) des teneurs théoriques en PA sur 12 lots est de 1,192 (figure 17). Parmi ces 12 lots, seuls 2 d'entre eux ont un ppk supérieur à 1,33. L'objectif est d'avoir un Ppk supérieur ou égal à 1,33 à chaque lot pour être confiant quant à l'homogénéité de teneur en PA.

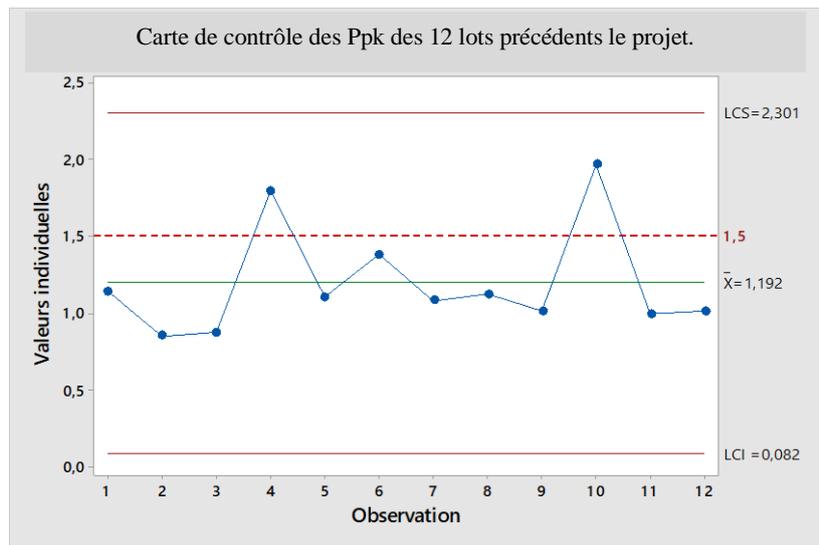


Figure 17 : Suivi de la capacité du procédé industriel quant à la teneur en PA sur 12 lots.

Dans le graphe ci-dessus, la capacité est représentée en ordonnée, tandis que les lots sont en abscisse (Lot 1 à 12).

2.3.3. Différence de granulométrie entre le PA et l'excipient A

Le recueil des données de FAREVA montre une différence granulométrique entre le PA et l'excipient A principal (représentant 88% de la composition du produit). Le principe actif a une granulométrie moyenne de 25 μm tandis que celle de l'excipient A est de 140 μm .

Le PA a une granulométrie inférieure à 50 μm . Il fait donc parti des poudres microniques.

L'excipient A aura donc un écoulement libre tandis que le PA subira un phénomène de groupe pour s'écouler.

Cette différence de taille peut nous amener à émettre plusieurs hypothèses :

- L'excipient A chute plus rapidement que le PA
- Le PA peut percoler entre les grains de l'excipient A
- L'excipient A entraîne une élutriation du PA.

2.3.4. Le prémélange

Deux sortes de cuves pouvaient être utilisées pour le prémélange du produit :

- Une cuve de 495 L
- Une cuve de 1200L

Celles-ci étaient sélectionnées en fonction des disponibilités de chacune.

Pour évaluer si le mélange est homogène suite à ce prémélange, des prélèvements à la canne ont été effectués à la surface, au milieu et au fond pour les deux conteneurs.

La canne permet de prélever en trois points simultanément puisqu'elle est pourvue de 3 ouvertures correspondant au fond, au milieu et à la surface du conteneur (figure 18).



Figure 18 : photographie de la canne de prélèvement.

Ces prélèvements sont largement critiquables car la canne ne permet pas un prélèvement aisé, du fait de sa taille trop grande par rapport à la hauteur de poudre dans le conteneur ; les pentes dans le conteneur ne permettent pas d'atteindre le fond du conteneur avec la canne. De plus, l'ouverture des alvéoles de la canne peut être source de ségrégation puisque les petites particules sont moins mobiles que les plus grosses. La possibilité d'avoir des préleveurs différents est également un biais. Malgré ces difficultés, 7 prélèvements ont été réalisés sur la cuve de 495L et 5 sur celle de 1200L (au moment des prélèvements la cuve de 495L était la plus utilisée, ce qui explique une différence du nombre de prélèvements). Les résultats sont présentés ci-après :

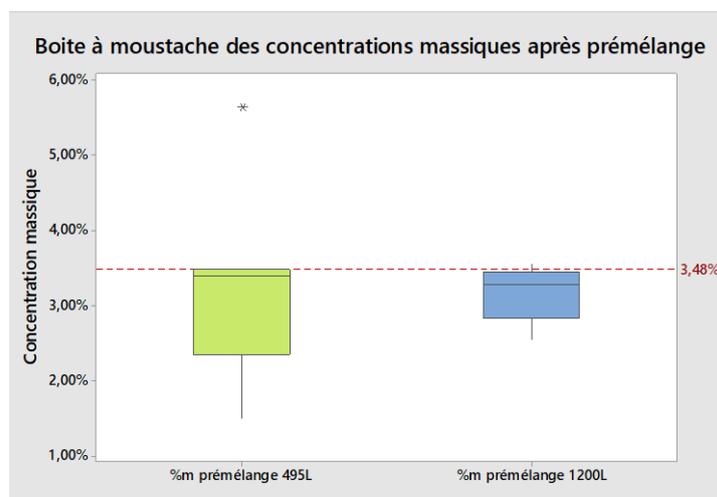


Figure 19: Boîte à moustache des concentrations massique en PA mesurées dans les cuves après le prémélange.

La concentration cible est représentée par la ligne rouge.

Les résultats montrent que le procédé avec une cuve de 1200L semble plus homogène.

Suite aux résultats, il est décidé de systématiquement utiliser la cuve 1200L pour le prémélange afin de garantir une poudre la plus homogène possible avant l'étape de broyage.

2.3.5. Le mélange final

Le mélange final ne se fait que dans la cuve de 495 L puisque cette cuve est celle utilisée pour déverser la poudre dans la trémie lors de l'étape de remplissage.

En effet, ce conteneur a été spécialement conçu pour le produit. Ce conteneur de 495L présente des parois ayant une pente plus aigüe et symétriques contrairement aux autres conteneurs. Cela évite notamment l'écoulement en cascade, source de démélange lors du remplissage de la trémie.

De la même manière que pour le prémélange, des prélèvements à la canne ont été réalisés dans la cuve suite à l'étape de mélange final. Le prélèvement s'effectue en 3 points : en haut, au milieu et en bas de la cuve. Ces prélèvements ont été réalisés pour 2 lots de production et 5 flacons sont remplis pour chacun des points de prélèvements. Le procédé 1 correspond au procédé ayant subi un prémélange dans une cuve de 495L. Le procédé 2 correspond au procédé ayant fait l'objet d'un prémélange dans une cuve de 1200L. Les résultats sont les suivants (figures 20 et 21) :

Top : dessus / Center : Centre / Bottom : Dessous / Mass concentration : concentration massique de PA / Sample point : point de prélèvement.

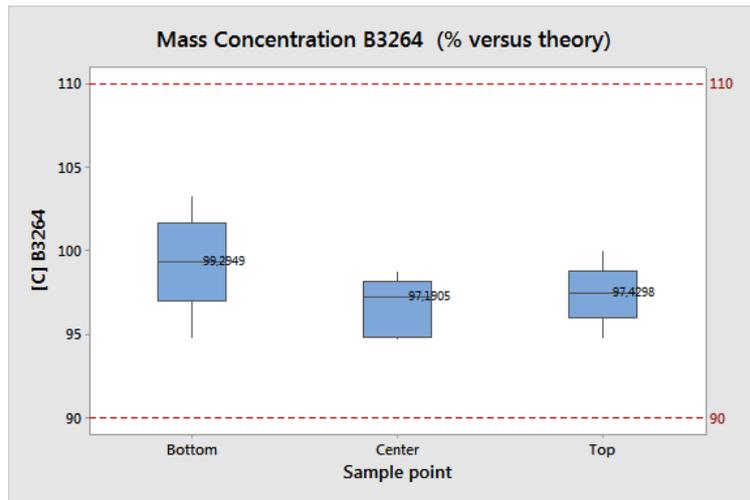


Figure 20: Boîte à moustache des concentrations massiques de PA mesurées dans la cuve après le mélange final pour le procédé 1.

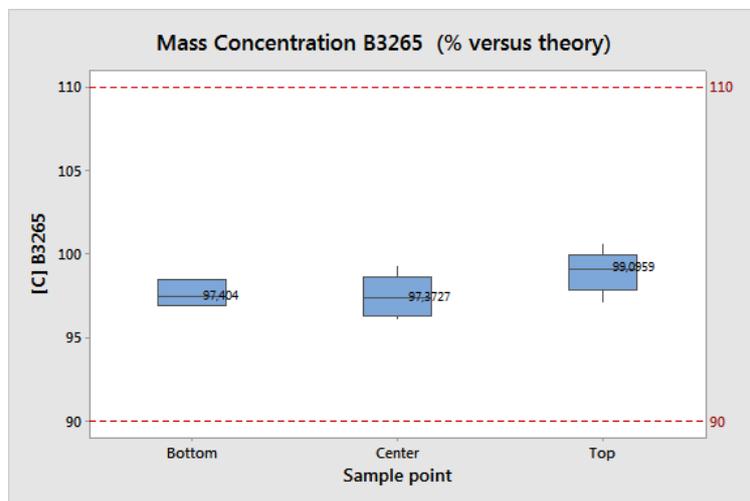


Figure 21: Boîte à moustache des concentrations massiques de PA mesurées dans la cuve après le mélange final pour le procédé 2

Nous remarquons que les résultats montrent une homogénéité de la teneur en PA par rapport aux spécifications réglementaires (lignes rouges). L'étape de mélange final semble appropriée. Les mêmes biais de prélèvements que ceux réalisés pour le prémélange peuvent toutefois être soulignés.

Le procédé 2 (prémélange avec une cuve de 1200L) semble toutefois proposer un mélange plus homogène puisque nous remarquons que les boîtes du graphe 21 sont moins étendues que celles du graphe 20. Ce qui conforte notre observation en partie 2.3.4.

2.3.6. Étude de la ségrégation lors du stockage après le mélange final

Depuis 2015, le temps entre le dernier mélange et le remplissage est au maximum de 24 heures afin de réduire la durée de stockage et ainsi éviter toute percolation.

Un prélèvement est réalisé sur deux lots avec une pelle à la surface du mélange, le soir après le mélange et le lendemain matin pour s'assurer qu'aucun phénomène de percolation n'ait eu lieu pendant le stockage après 8 heures d'attente. Les résultats sont résumés dans la figure 22 :

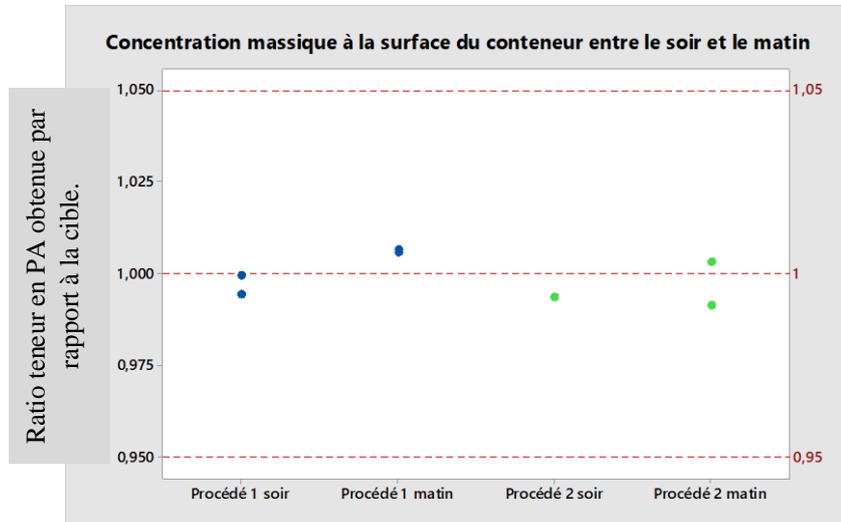


Figure 22: Etude de l'évolution de la teneur en PA à la surface du conteneur après une nuit de stockage à la suite du mélange final.

Le procédé 1 correspond au procédé ayant subi un prémélange dans une cuve de 495L.

Le procédé 2 correspond au procédé ayant subi un prémélange dans une cuve de 1200L.

On remarque qu'il y a autant de PA en surface de cuve avant le stockage qu'après le stockage.

Le PA est composé de très petites particules qui, si un phénomène de percolation avait lieu, auraient dû entraîner une concentration moindre que la veille en surface après la période de stockage.

Des prélèvements ont également été réalisés à la sortie du conteneur avant de débiter le remplissage de poudre en flacons. Un sac était placé sous le conteneur à la place de la chaussette de ralliement à la vis d'alimentation ; en ouvrant la vanne, la poudre s'écoulait dans le sac. La photographie ci-dessous (figure 23) présente le conteneur et la chaussette de ralliement :



Figure 23: Photographie de la sortie du conteneur relié à la vis d'alimentation par une chaussette.

Des prélèvements à la canne ont ensuite été réalisés dans les sacs et les résultats sont présentés dans la figure 24 :

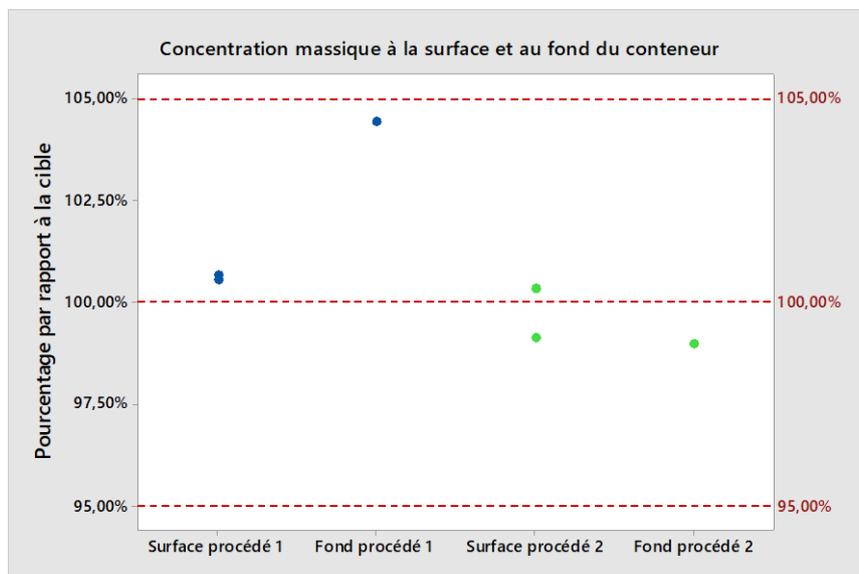


Figure 24: Etude de la teneur en PA à la sortie du conteneur juste avant l'étape de remplissage.

Le procédé 1 correspond au procédé ayant subi un prémélange dans une cuve de 495L.

Le procédé 2 correspond au procédé ayant subi un prémélange dans une cuve de 1200L.

Pour le procédé 1, la poudre en fond de sac, correspondant à la poudre au fond du conteneur (donc la première remplie en flacon) semble plus concentrée en PA (très petites particules) que celle en surface, ce qui pourrait révéler un phénomène de percolation dans le conteneur.

Dans les figures 26 et 27, la ligne rouge représente la teneur en PA en pourcentage par rapport à la cible dans le conteneur. La boîte à moustache représente quant à elle, la teneur en PA dans les premiers flacons.

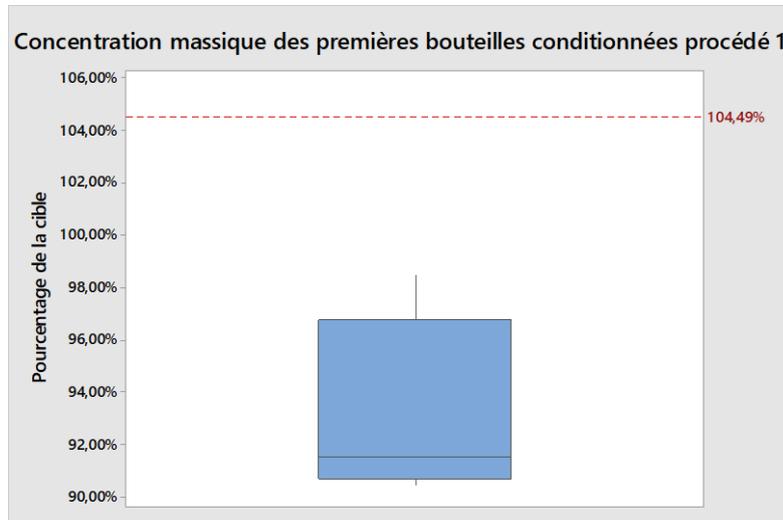


Figure 26: Différence de teneur en PA entre la sortie du conteneur (ligne rouge) et les premiers flacons remplis pour le procédé 1.

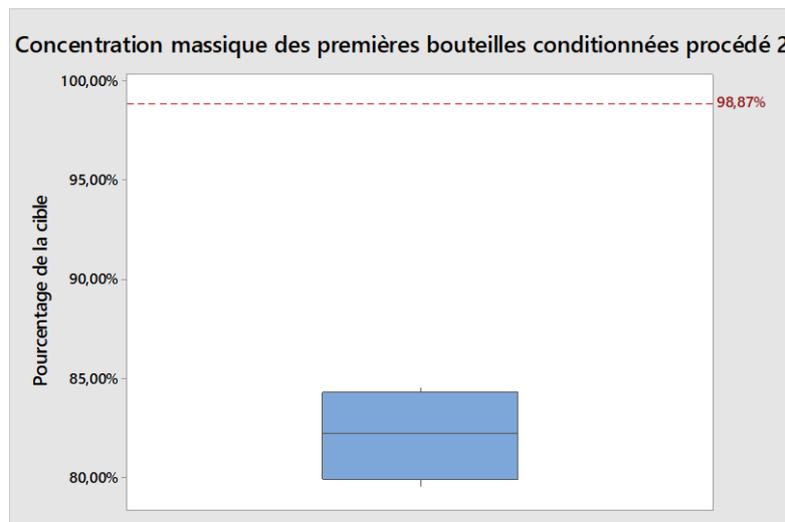


Figure 27: Différence de teneur en PA entre la sortie du conteneur (ligne rouge) et les premiers flacons remplis pour le procédé 2.

Pour les deux procédés, nous remarquons que la concentration en PA est nettement diminuée entre la sortie du conteneur et la poudre retrouvée dans les premiers flacons bien que la poudre soit censée avoir la même concentration.

Cette observation permet de conclure quant à une ségrégation de la poudre lors de la chute par des phénomènes de trajectoire et d'élutriation.

2.3.7.2. Suivi de l'évolution de la teneur en PA tout au long du remplissage.

Cette évolution est résumée ci-dessous dans les graphes représentant la teneur massique en PA par rapport à la cible sur les premiers flacons remplis pendant les étapes de réglage des masses. Dans un deuxième temps et délimité par le trait en pointillés verticaux, les flacons produits dans le but d'être commercialisés seront retrouvés (figures 28 et 29).

Le procédé 1 correspond au procédé ayant subi un prémélange dans une cuve de 495L.

Le procédé 2 correspond au procédé ayant subi un prémélange dans une cuve de 1200L.

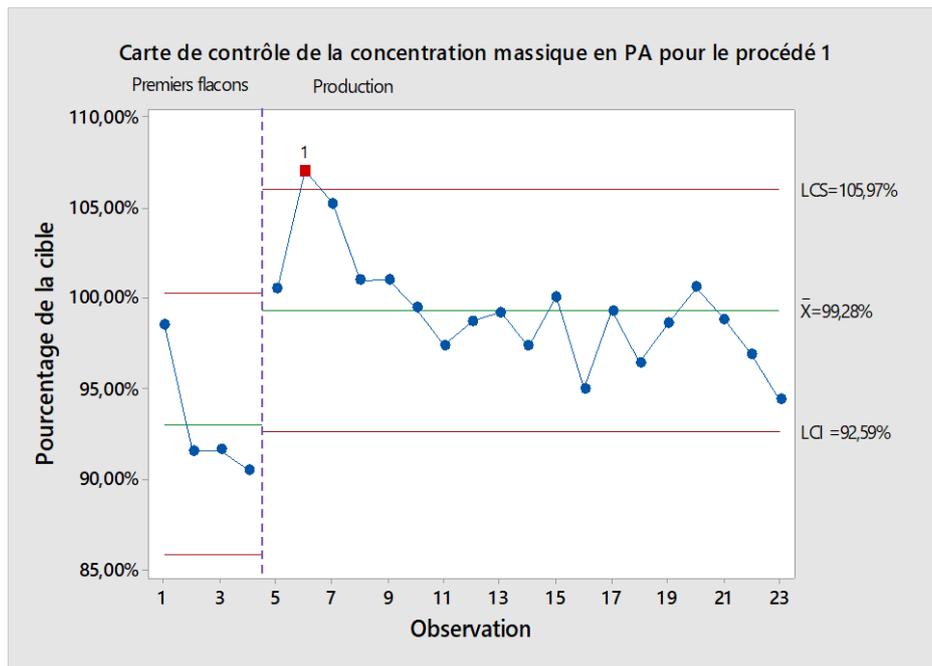


Figure 28: Suivi de l'évolution de la teneur en PA au cours du remplissage pour le procédé 1.

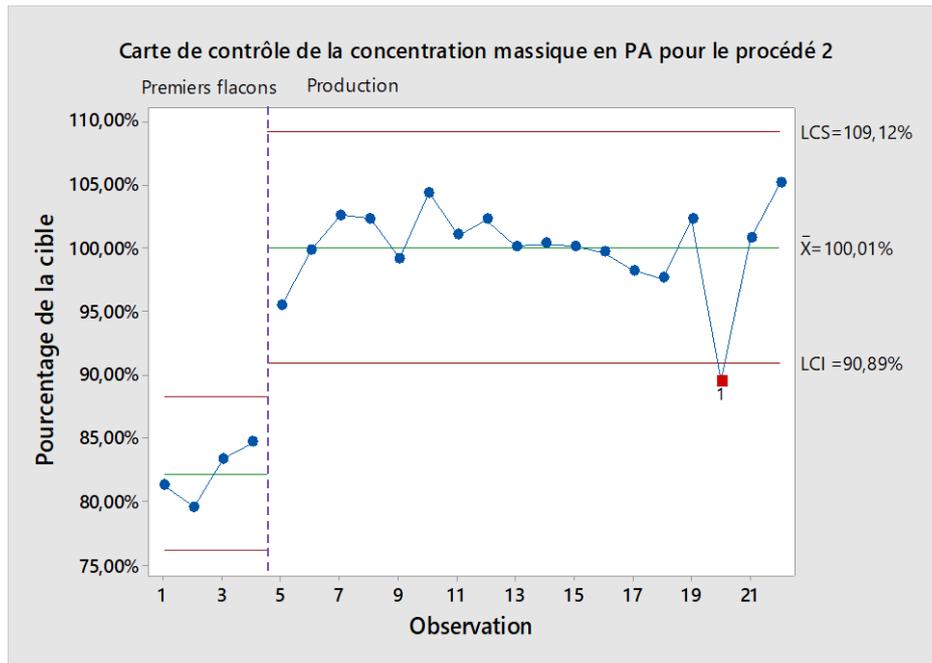


Figure 29: Suivi de l'évolution de la teneur en PA au cours du remplissage pour le procédé 2.

On remarque que lors de l'étape de réglage, notamment pour le procédé 2, les flacons sont à la limite de l'acceptabilité voire même hors conformité (pour rappel, limites réglementaires comprises entre 90 et 110% de teneur en PA par rapport à la cible).

La différence entre le réglage et la partie commerciale est particulièrement remarquable.

2.3.8. Observation de l'alimentation actuelle de la trémie

Pour comprendre l'arrangement de la poudre suite à sa chute dans la trémie, nous avons décidé de stopper manuellement son alimentation en début de lot afin de pouvoir observer la poudre.

Cet arrêt a été réalisé à plusieurs moments de l'alimentation (toutes les 30 secondes environ) pour avoir une idée de l'évolution de l'arrangement de la poudre au cours du remplissage de la trémie.

Des photographies de l'intérieur de la trémie suite aux différents arrêts de l'alimentation sont présentées ci-après (figures 30 et 31) :



Figure 30: photographies de l'intérieur de la trémie après un arrêt manuel de son alimentation.

Nous remarquons que la poudre n'est pas seulement répartie au fond de la trémie mais que des éclaboussures sont présentes sur les parois et sur la pale d'agitation.



Figure 31: photographie 3 de l'intérieur de la trémie après un arrêt manuel de son alimentation.

Il apparaît aussi que plus le remplissage avance, plus des éclaboussures sont présentes sur les parois internes de la trémie et qu'une pente de poudre se crée. Le haut de cette pente de poudre est situé juste en dessous de l'entrée de la poudre dans la trémie.

Le niveau de poudre s'homogénéise quand le remplissage des flacons débute puisque la pale fixée au même axe de rotation que la vis doseuse se met à fonctionner.

Un schéma de la trémie en fin d'alimentation, sans que la pale ait fonctionné, est présenté ci-après (figure 32) :

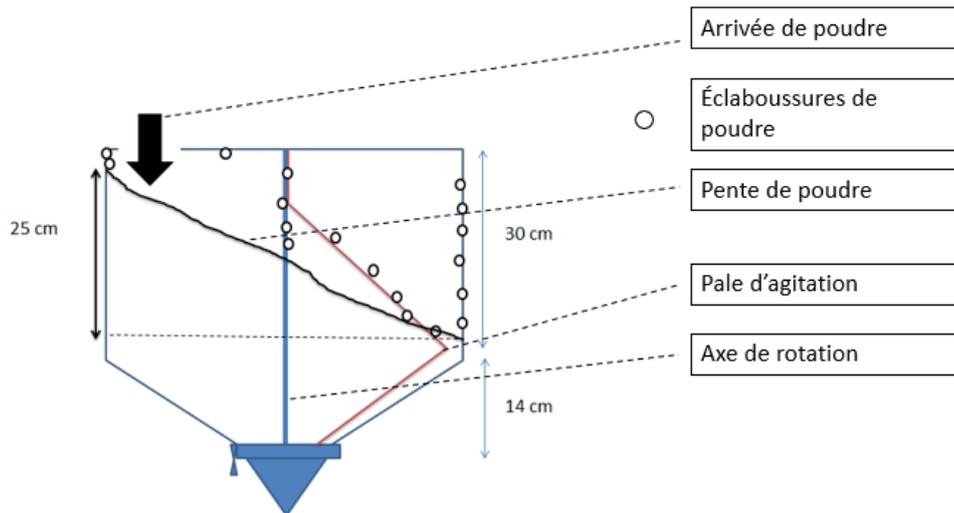


Figure 32: schéma de la trémie à la fin de son alimentation.

Dans ce schéma, les cercles au contour noirs représentent les éclaboussures de poudre et la flèche noire représente l'arrivée de poudre.

Suite à nos recherches, nous concluons donc qu'un démélange se fait lors de l'étape de remplissage de la trémie par élutriation, notamment à cause de la chute libre de poudre. Les virages changeant la pente de la trémie peuvent également être une source de réarrangement de la poudre et donc de ségrégation. La pente obtenue à la fin du remplissage peut être sujette à des mouvements de poudre causant un démélange également. Nous décidons donc de limiter ces 3 facteurs de démélange pour améliorer l'homogénéité de teneur en PA tout au long du lot.

2.4. Stratégie

2.4.1. Suppression des parties du lot à problème

Suite à un contrôle statistique de la teneur en PA sur les 250 premiers flacons, il a été décidé de systématiquement jeter les 180 premiers flacons quel que soit le nombre de flacons utilisés pour réaliser les réglages. En effet, nous remarquons dans la figure 33 que la teneur en PA est conforme une fois la limite de 180 flacons remplis dépassée.

Dans cette figure, en abscisse nous suivons le nombre de flacons produits et en ordonnée leur teneur en PA par rapport à la cible (pour rappel, limites réglementaires comprises entre 90 et 110% de teneur en PA par rapport à la cible).

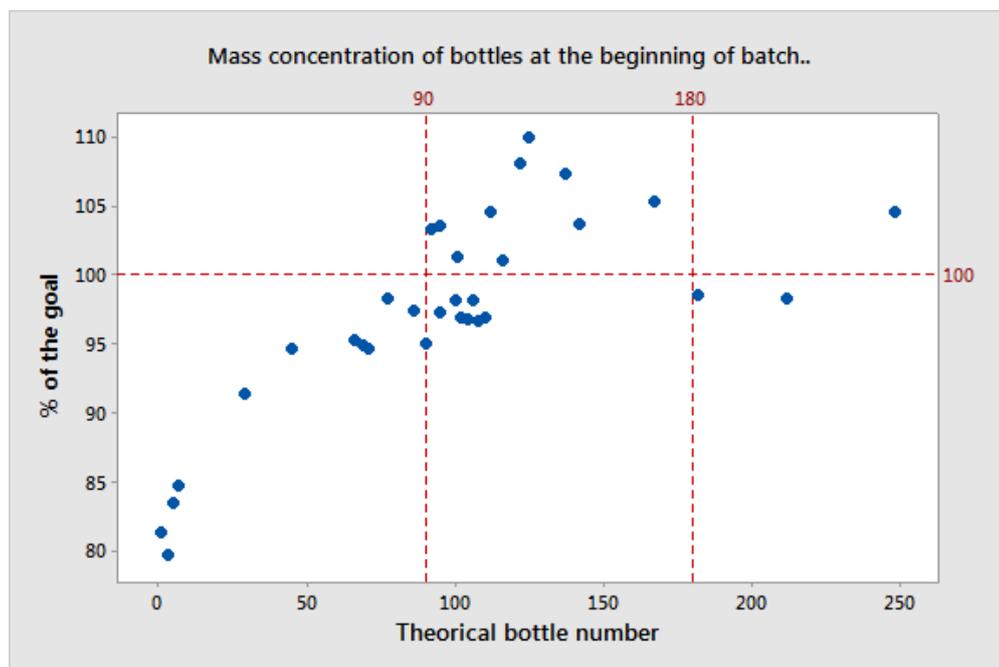


Figure 33: Suivi de la teneur en PA sur les 250 premiers flacons.

La partie commerciale du lot s'achève lorsqu'une alarme « manque poudre » survient. Cette alarme est déclenchée par le capteur s'il ne capte plus de poudre après un laps de temps donné.

Si le niveau de poudre n'est pas constant dans la trémie, il devient difficile de maîtriser les masses de remplissage dans les flacons.

8 prélèvements ont été réalisés sur des flacons remplis après l'alarme « manque poudre » pour mesurer la teneur en PA. Ils sont comparés en pourcentage par rapport à la cible comme on peut le voir dans la figure 34.

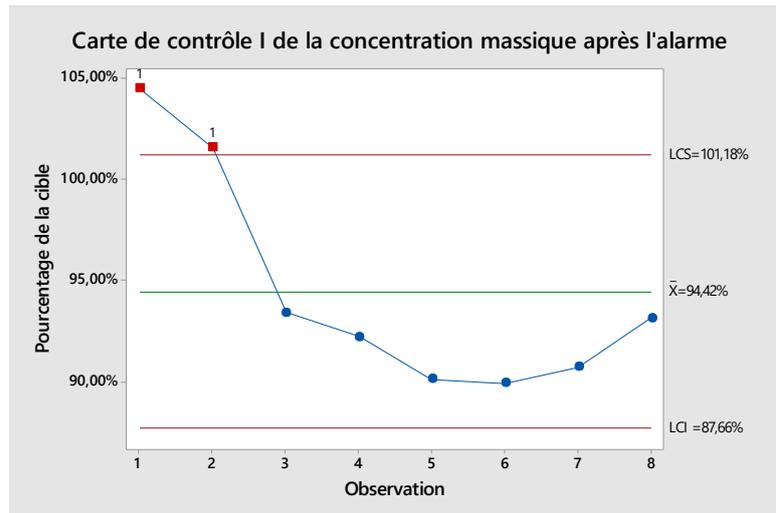


Figure 34: Suivi de la teneur en PA après l'alarme "manque poudre".

La faible concentration en PA retrouvée en fin de lot pourrait éventuellement s'expliquer par un phénomène de percolation en cours de lot.

Il a donc été décidé d'arrêter le remplissage lorsque l'alarme « manque poudre » retentit, indiquant que le capteur ne détecte plus la poudre au niveau demandé malgré une demande d'alimentation à la vis horizontale. Ainsi les derniers 25 kg de poudre ne sont pas remplis et on évite d'observer ce phénomène de décroissance de la teneur en fin de lot.

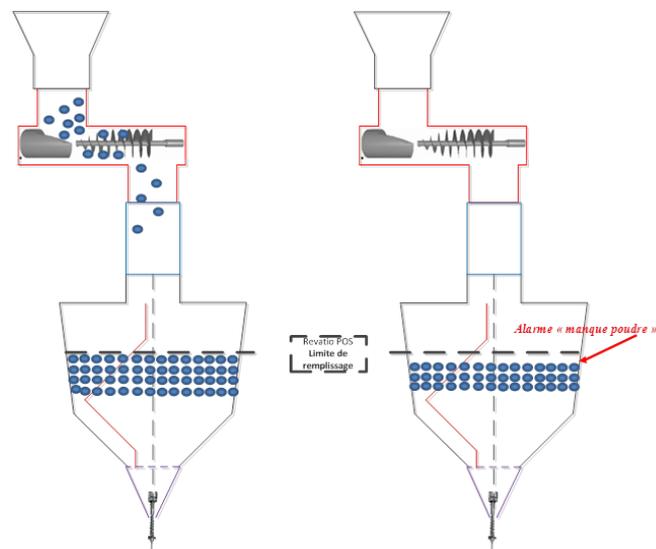


Figure 35 : schéma du déclenchement de l'alarme manque poudre.

2.4.2. Revue du design de la vis d'alimentation

Des études ont prouvé que l'écoulement de la poudre dans le conteneur vers la vis d'alimentation horizontale n'était pas homogène et pouvait causer des ségrégations (figure 36).

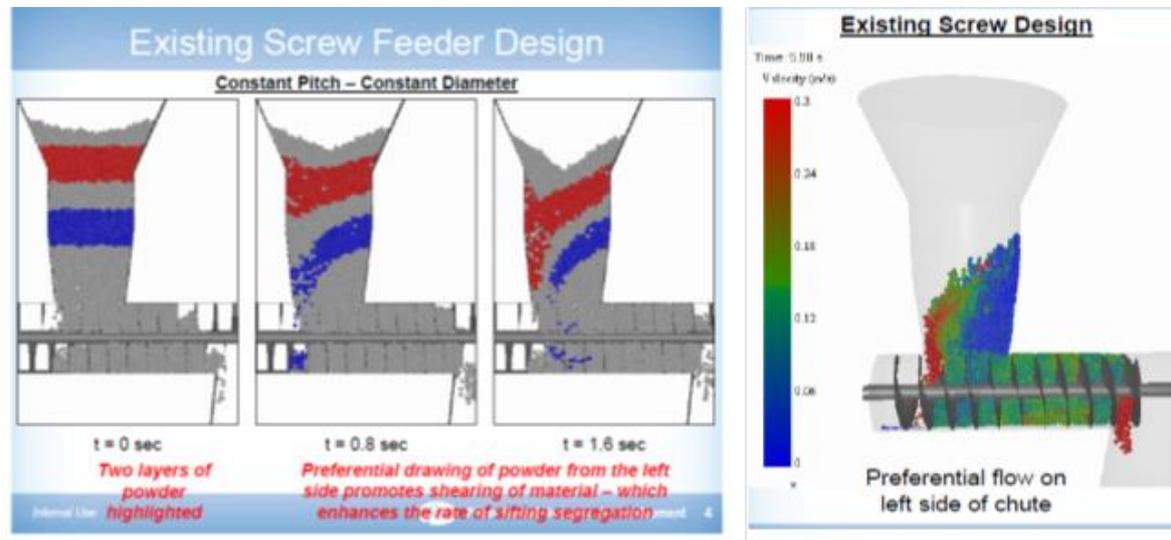


Figure 36: Schéma de l'écoulement de la poudre du conteneur vers l'ancienne vis d'alimentation.

Nous remarquons ici que la poudre ne s'écoule pas de façon homogène. Effectivement, la vis semble entraîner préférentiellement la poudre du fond.

Un nouveau design avait alors été adopté favorisant un écoulement homogène après avoir réalisé des modélisations. Ce design permet donc un bon maintien de l'homogénéité de la poudre en sortie du conteneur.

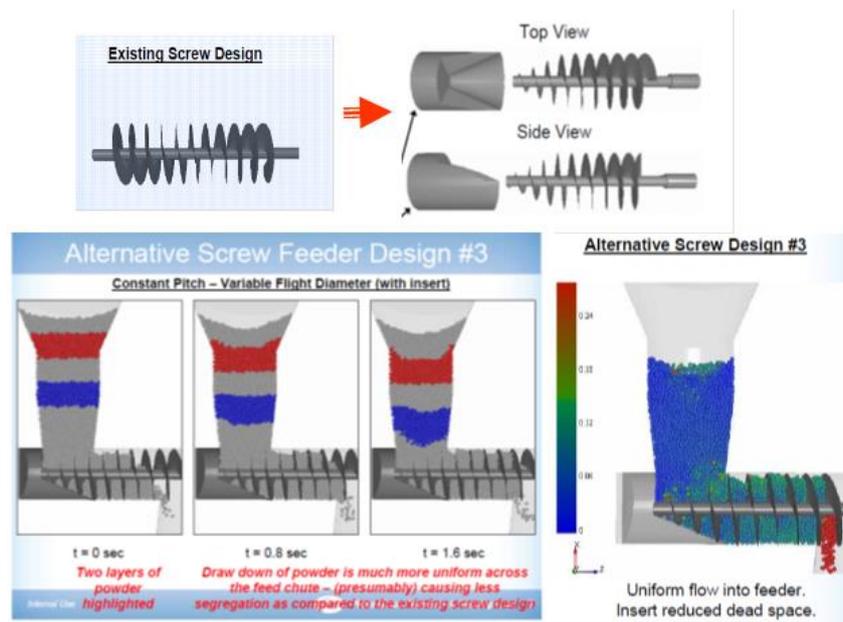


Figure 37 : Schéma de l'écoulement de la poudre du conteneur vers la nouvelle vis d'alimentation.

2.4.3. Réduction de la chute de poudre

Une solution de changement d'équipement ou de trémie de remplissage est envisageable mais l'investissement est conséquent par rapport aux bénéfices que ce nouvel équipement apporterait. Il est donc décidé de travailler sans changer d'équipement ni le procédé de fabrication du produit afin d'éviter le dépôt d'une variation pharmaceutique.

La poudre chute d'environ 58 cm entre le conteneur et la vis horizontale et d'environ 100 cm entre la vis horizontale et la trémie. Il est donc décidé d'agir dans un premier temps en réduisant la hauteur du conteneur de 9,5 cm mais aussi en revoyant la configuration de la trémie.

2.4.4. Proposition d'une nouvelle configuration

Pour se faire, nous proposons l'abaissement du niveau de poudre dans la trémie juste au niveau du changement d'angles ainsi que l'accompagnement, par un toboggan en inox, de la poudre vers le centre de la trémie. Ainsi, la chute libre de la poudre pourra être évitée. Pour baisser le niveau de poudre, nous avons besoin d'avoir un capteur de niveau spécifique afin d'assurer le maintien de ce niveau tout au long du procédé industriel de remplissage. Le capteur utilisé est un capteur capacitif plongeant dans la trémie. Il détecte la poudre lorsqu'elle entre en contact avec sa surface. Ce capteur plongeant empêche la rotation de la pale. Il est donc décidé de créer une nouvelle pale évitant le capteur.

Un schéma du changement proposé avec la simulation du niveau de poudre à l'issue de l'alimentation de la trémie est présenté ci-après (figure 38) :

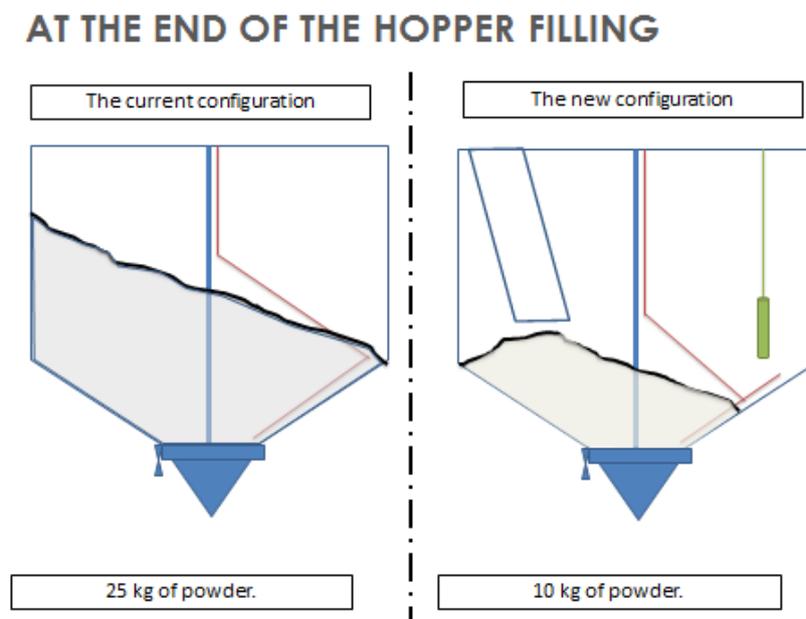


Figure 38: schéma comparant l'état de la trémie suite à son alimentation pour la configuration actuelle et pour la nouvelle configuration.

Suite à ces modifications, nous avons planifié plusieurs essais avant d'adopter la nouvelle pratique.

3. Résultats

3.1. Baisse du niveau du conteneur

La vanne du conteneur abaissée de 95 mm ne peut s'ouvrir car bloquée par l'entonnoir en inox connectant la chaussette flexible attachée au conteneur à la vis horizontale. Cet entonnoir est donc réduit de 60 mm.

3.2. Essai de remplissage sur l'excipient A avec la nouvelle configuration.

L'excipient A est l'excipient majoritaire (88%) du produit « Vador ». Nous avons donc décidé de réaliser un essai de remplissage uniquement sur cet excipient avec la nouvelle configuration de trémie afin de savoir si nous maîtrisons le remplissage de poudre dans les flacons malgré le changement.

Un graphique comparant l'étendue (range) des masses pour différents lots commerciaux (à gauche de la ligne verticale bleue) et le lot d'essai lors de 3 réglages différents est présenté ci-dessous (figure 39) :

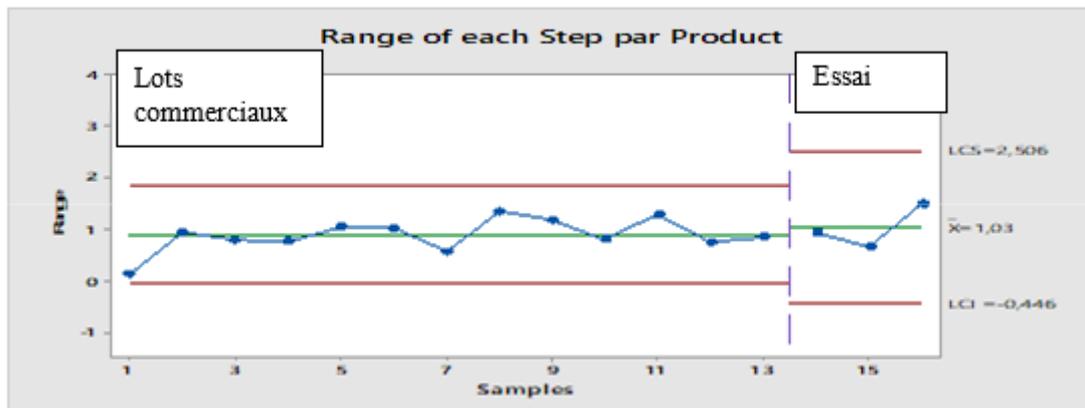


Figure 39: Suivi de l'étendue des masses pour l'essai sur l'excipient A à droite comparée à l'étendue des masses sur plusieurs lots du produit "Vador" à gauche.

Les masses présentent une variabilité égale à celle obtenue dans l'ancienne configuration. Nous sommes donc confiants quant à la maîtrise des masses.

Le choix est donc fait de réaliser un premier essai sur un lot commercial du produit « Vador ».

3.3. Alimentation de la trémie :

Dans un premier temps, nous avons observé l'arrangement de la poudre dans la trémie pendant son alimentation en stoppant à différents moments son remplissage (toutes les 30 secondes environ).

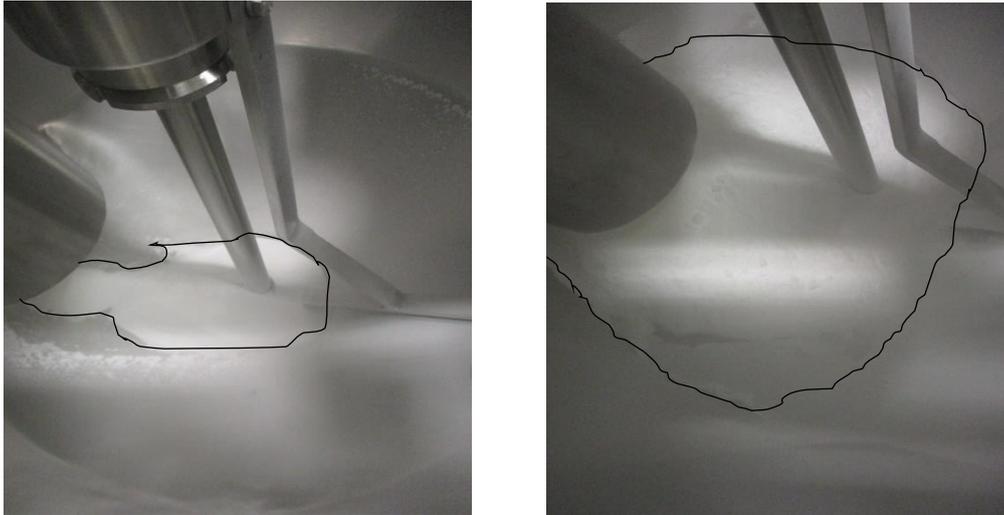


Figure 40: photographies de l'intérieur de la trémie en nouvelle configuration après un arrêt manuel de son alimentation.

Nous remarquons (figure 40) que des éclaboussures de poudres sont toujours présentes mais en moindre quantité par rapport à l'ancienne configuration. La chute de poudre est plus axée qu'auparavant.

La quantité plus faible de poudre dans la trémie, l'évitement du virage et sa chute au centre permettent d'avoir un niveau plus homogène de poudre dans la trémie.

Dès que la pale se met à tourner, le niveau s'homogénéise totalement dans la trémie (figure 41).



Figure 41 : photographie de l'intérieur de la trémie en nouvelle configuration après quelques tours de pale.

3.4. Teneur en PA lors des lots de validation du changement de la configuration.

Dans un premier temps, un lot d'essai (B4044) a eu lieu pour s'assurer du bon fonctionnement du procédé industriel. Au-delà de la conformité des masses, nous devons nous assurer de la conformité de tous les paramètres. Le résultat concernant la teneur en PA de T1 à T10 par rapport à la cible (prélèvements de routine : tableau II dans la partie 2.2.3.) est observable dans la figure 42.

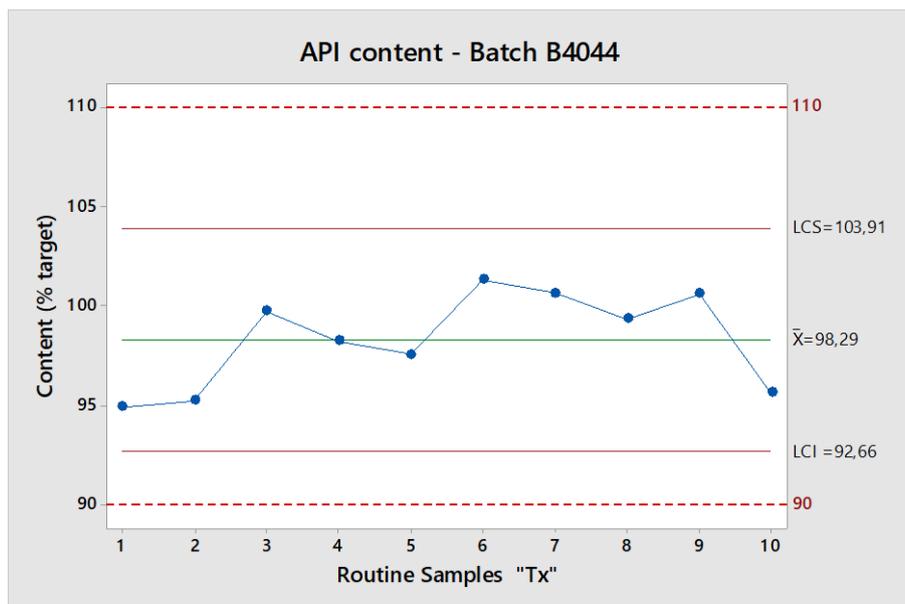


Figure 42: Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4044.

La teneur est conforme aux limites réglementaires (rouge pointillé).

Un deuxième protocole de validation, avec un plan de prélèvement renforcé, est alors mis en œuvre selon le tableau V ci-après :

Tableau V: plan de prélèvement pour le protocole de validation du changement de configuration de la trémie.

N° d'échantillon	T1	T2	C3	C4	C5	T3	T4	T5	T6	T7	T8	Z-4	Z-3	Z-2	T9	T10
N° de caisse	1	2	3	4	5	25	45	65	85	105	125	N-4	N-3	N-2	N-1	N

N correspond au numéro de la dernière caisse produite.

4 lots (B4147, B4148, B4367 et B4369) ont été réalisés dont les résultats de teneur en PA par rapport à la cible sont présentés ci-après (figures 43,44, 45 et 46) :

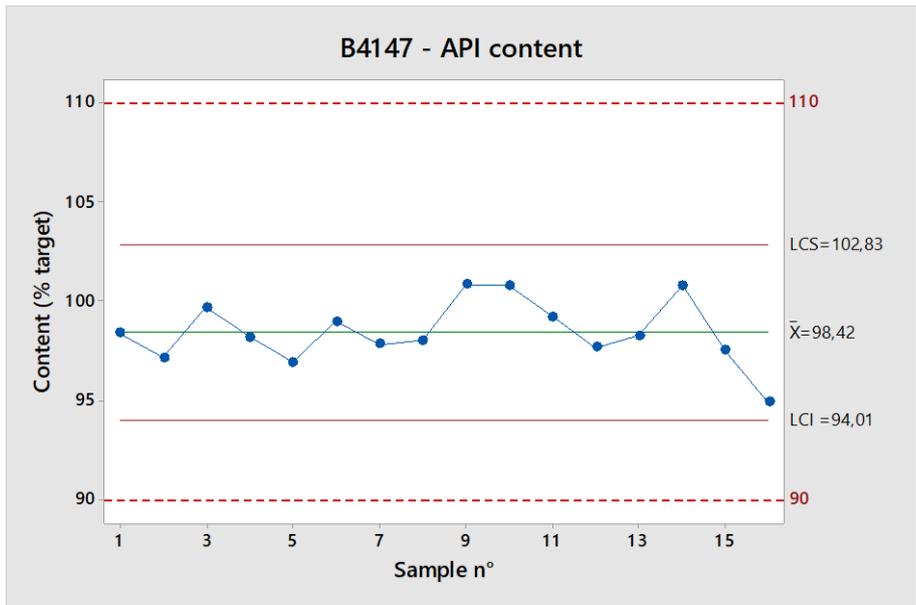


Figure 43: Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4147.

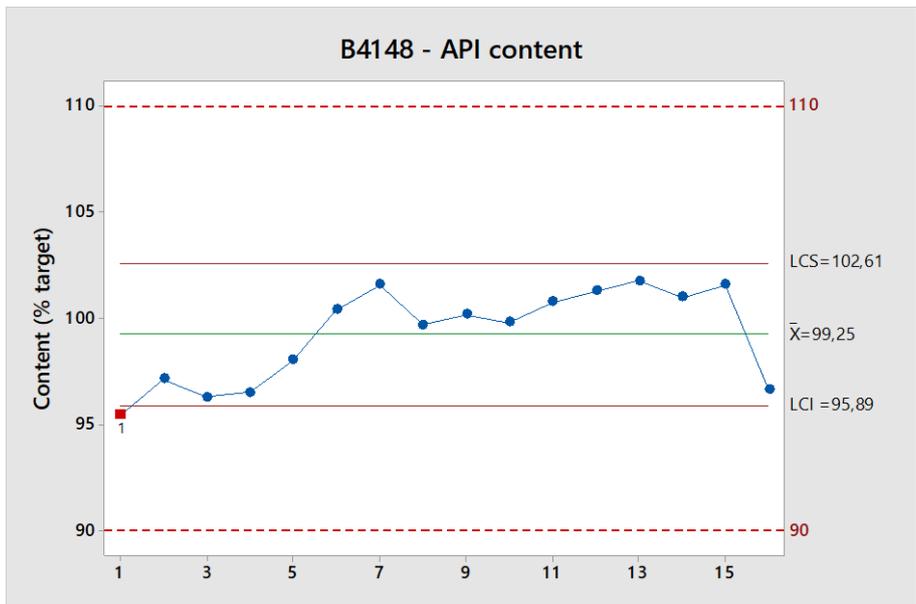


Figure 44: Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4148.

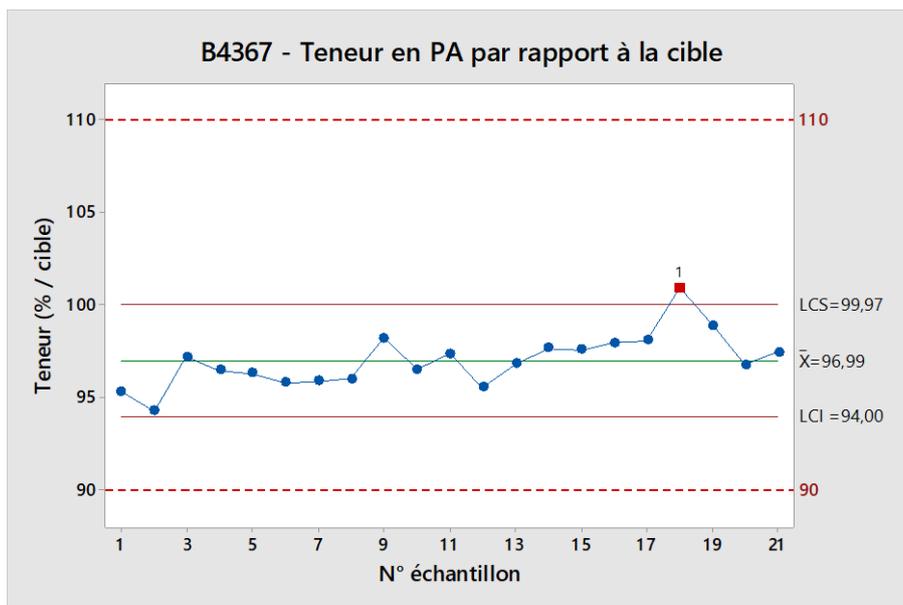


Figure 45 : Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4367.

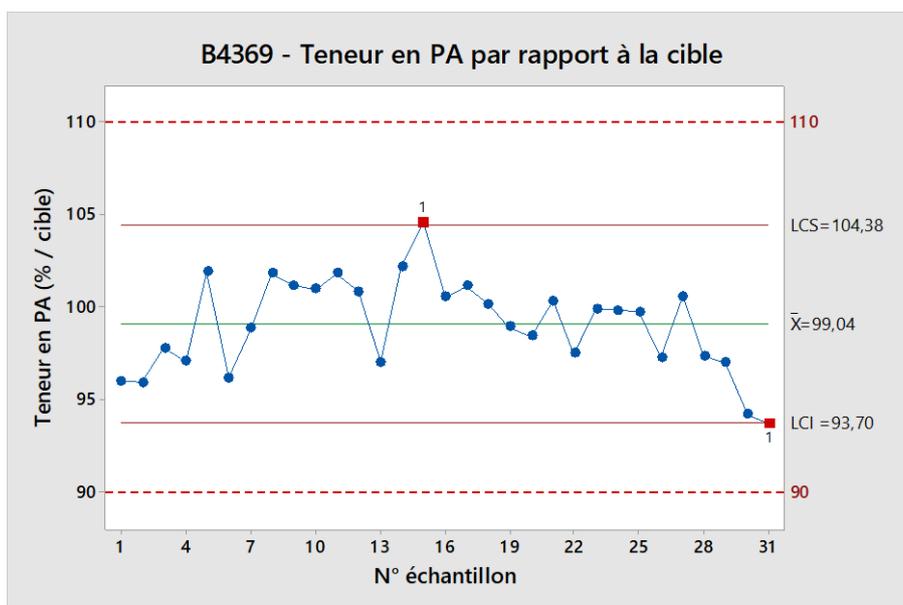


Figure 46 : Evolution de la teneur en PA pendant le lot B4369.

Nous remarquons que la teneur en PA est conforme à chacun des 16 prélèvements. Pour rappel, les limites de la conformité sont identifiées par les lignes rouges en pointillés.

Au-delà de la conformité de teneur, nous devons nous assurer de l'amélioration de l'homogénéité de teneur en PA par rapport à l'ancienne configuration.

Une comparaison de l'étendue des teneurs en PA (exprimée en pourcentage par rapport à la cible) pour 5 lots en ancienne configuration (à gauche sur la figure 47) par rapport aux 5 lots obtenus (B4044, B4147, B4148, B4367 et B4369) en nouvelle configuration (à droite) est présentée en figure 47:

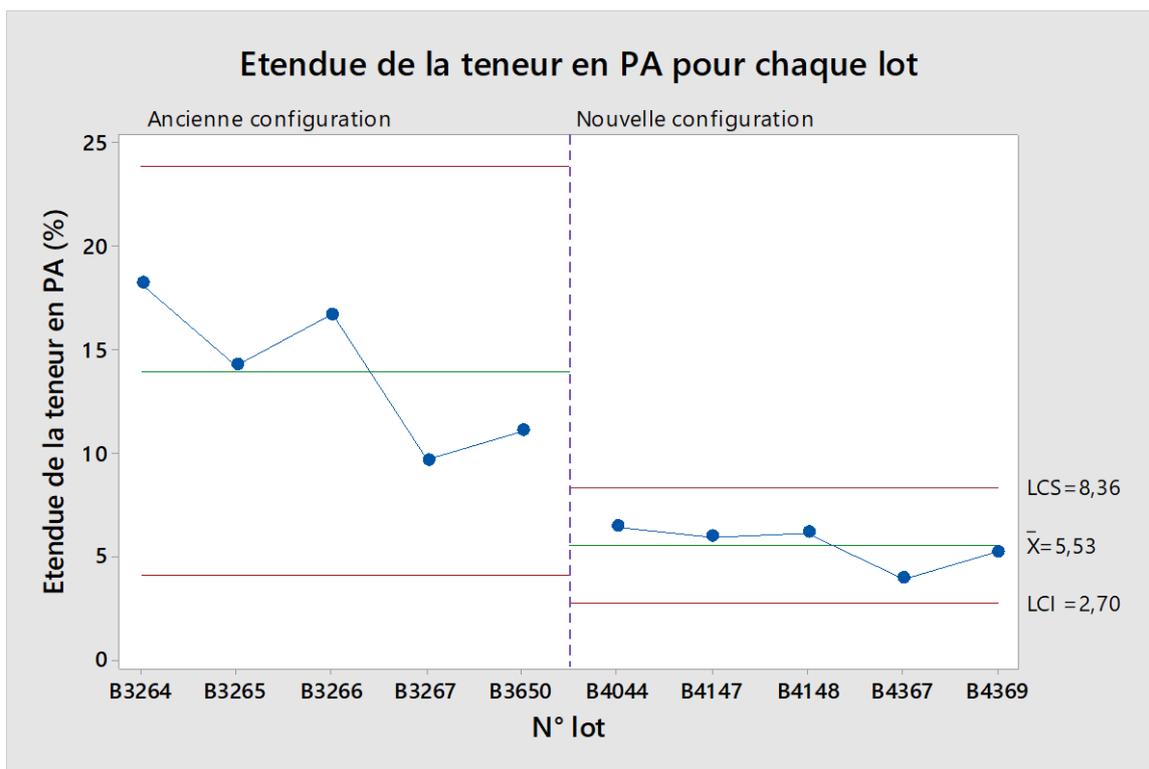


Figure 47: Comparaison des étendues moyennes entre l'ancienne et la nouvelle configuration.

Nous remarquons aisément que l'étendue est moindre en moyenne pour la nouvelle configuration par rapport à l'ancienne.

En plus de l'étude de l'étendue, nous pouvons également comparer les capacités de 5 lots avant et après pour illustrer l'amélioration de l'uniformité de teneur en PA pour ce procédé industriel. La figure 48 présente une comparaison de la capacité pour 5 lots en ancienne configuration et de la capacité pour 5 lots en nouvelle configuration :

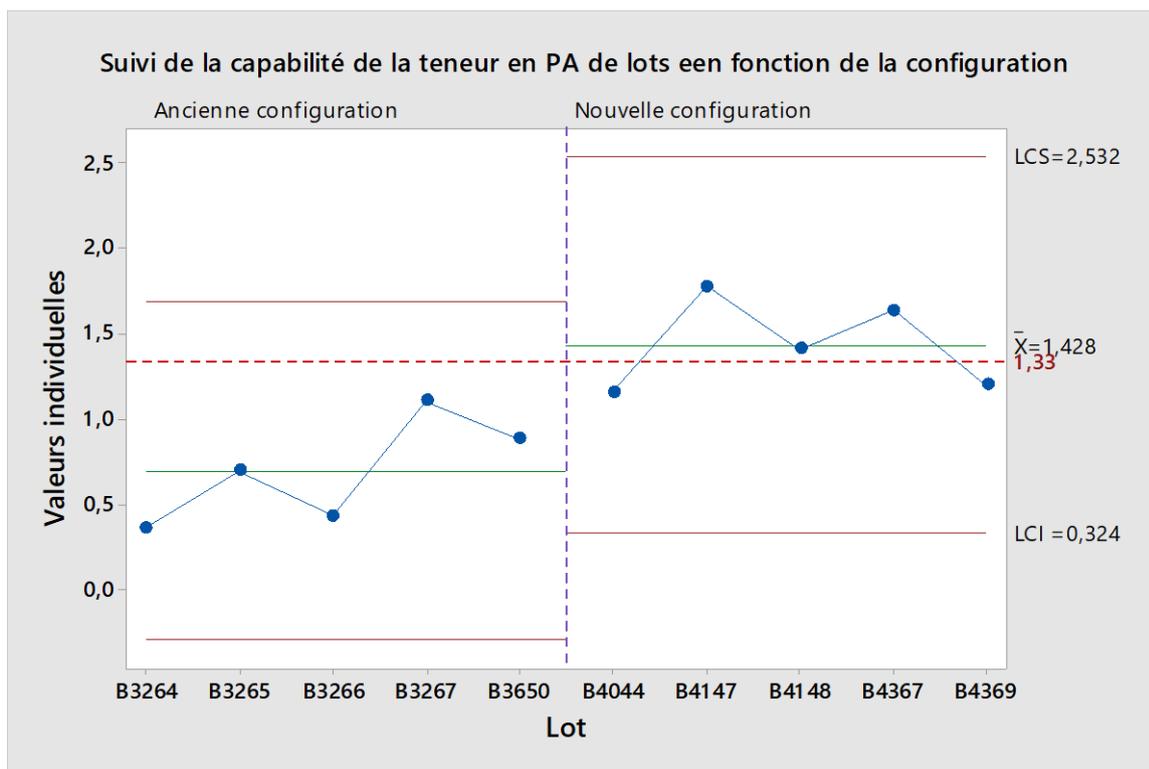


Figure 48 : Comparaison des capabilités entre l'ancienne et la nouvelle configuration.

Une capabilité supérieure à 1,33 (ligne en rouge pointillée) a été fixée comme objectif. Cet objectif est atteint pour 3 lots sur 5 en nouvelles configurations (contre aucun lot sur 5 en ancienne). Nous en déduisons que la capabilité du procédé industriel, et donc sa robustesse est améliorée. Cette robustesse peut toutefois encore être améliorée afin d'obtenir une capabilité supérieure à 1.33 pour 100% des lots produits.

3.5. Teneur en PA des lots du produit Vador suite à la validation

Suite à la validation de cette nouvelle configuration, une récolte des résultats de teneur de T1 à T10 a été faite pour confirmer la nouvelle tendance sur un nombre d'échantillons plus important. Les résultats des lots suivis sont présentés ci-après (figures 49, 50 et 51):

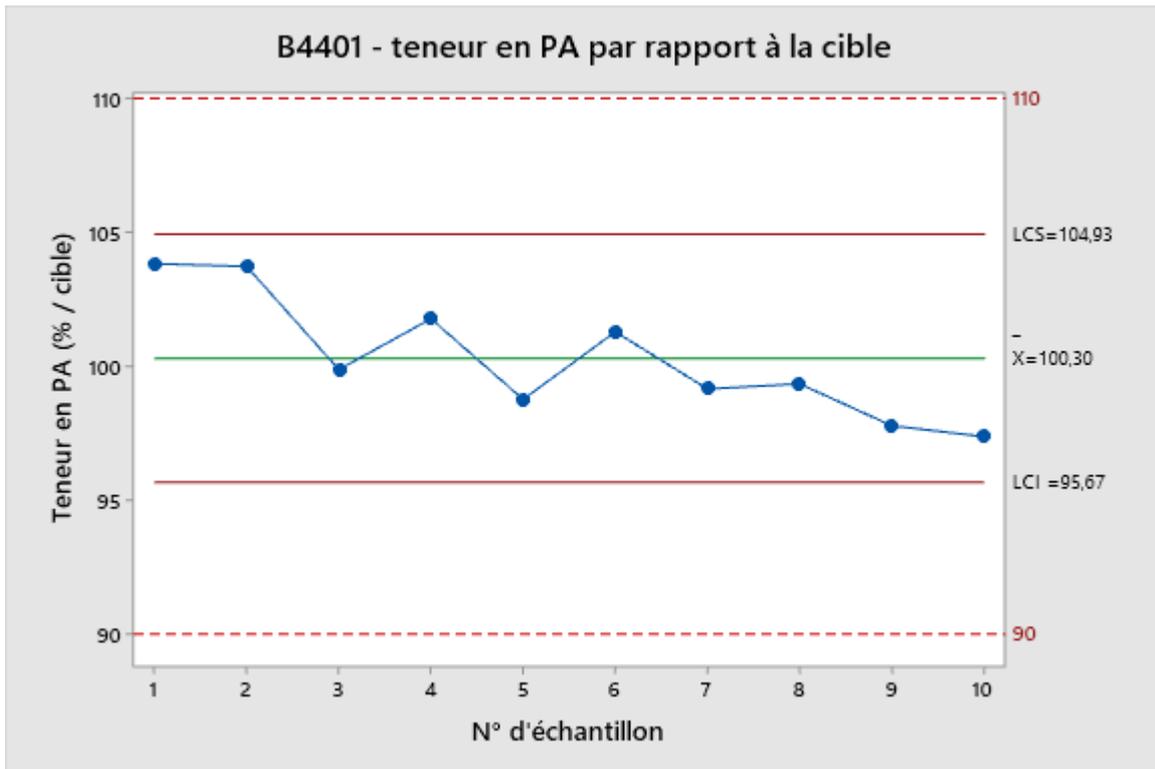


Figure 49 : évolution de la teneur en PA pendant le lot B4401.

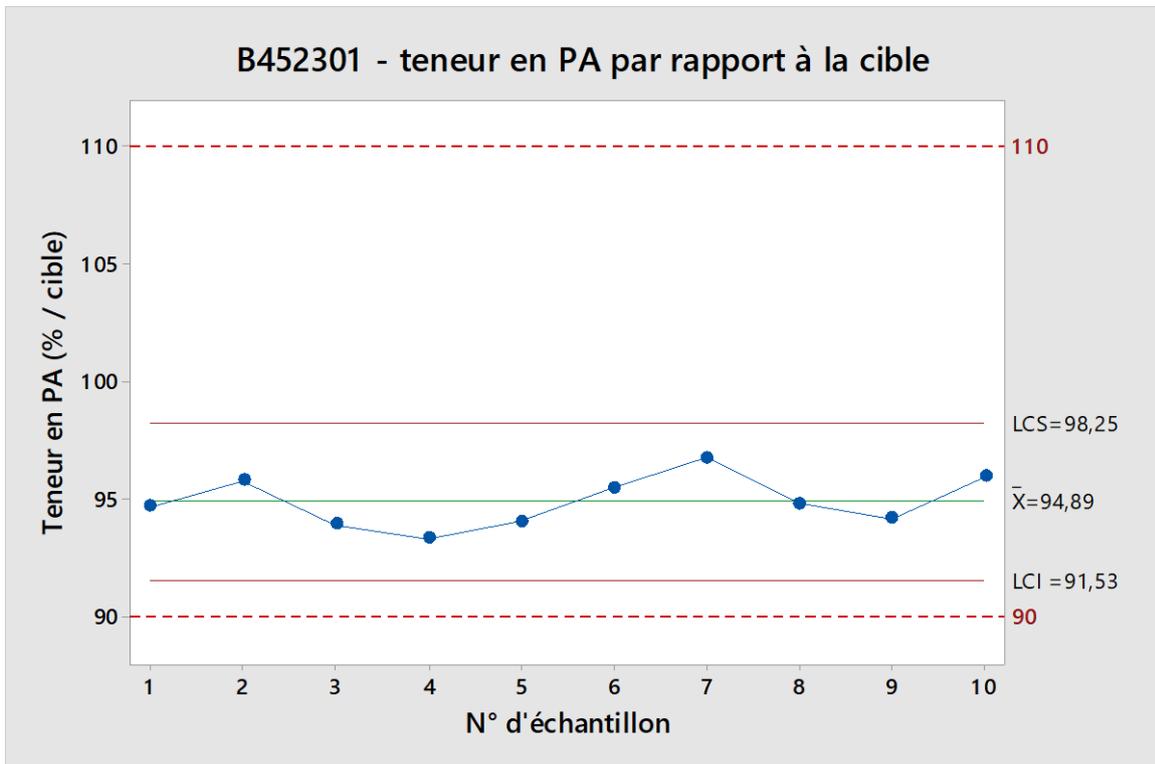


Figure 50 : évolution de la teneur en PA pendant le lot B452301.

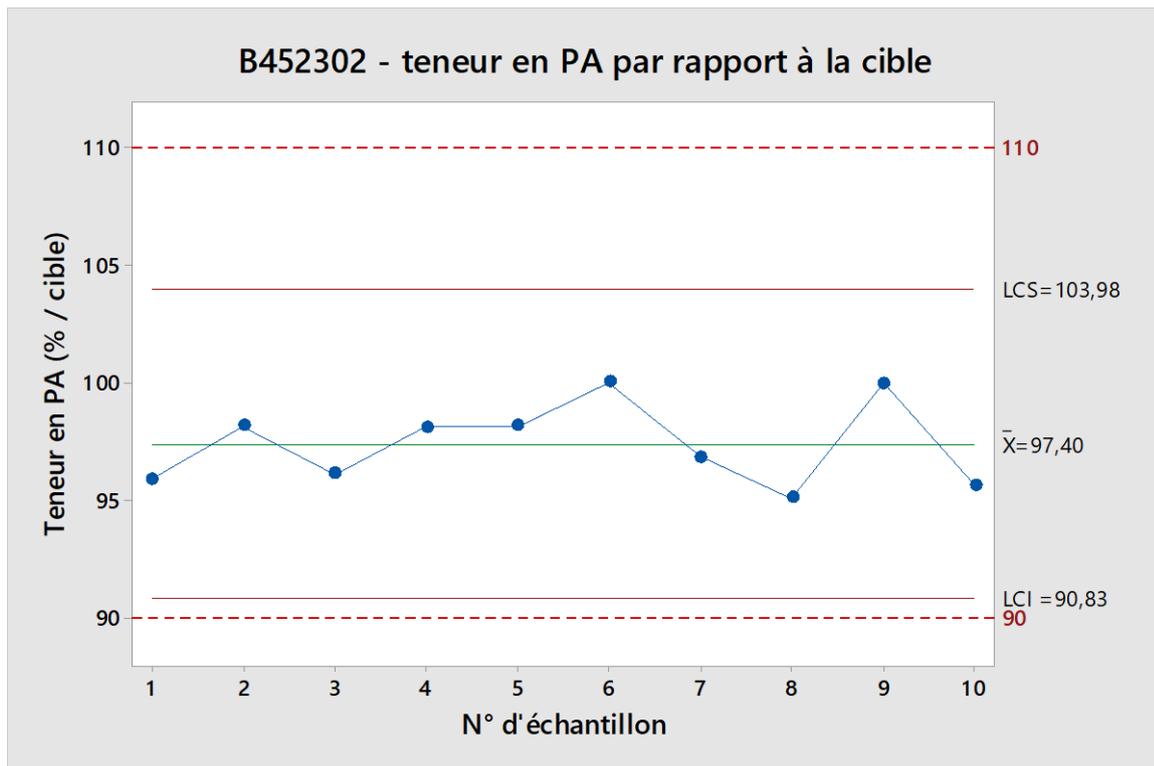


Figure 51 : évolution de la teneur en PA pendant le lot B452302.

Le lot B452301 (figure 50) est non conforme du fait d'une moyenne en-dessous des normes (soit 95.0% par rapport à la théorie). Ce lot n'était composé que de 300 flacons destinés à un marché particulier.

Suite aux résultats non conformes de ce lot, une investigation a été ouverte pour comprendre cette teneur trop faible.

3.6. Investigation sur le changement de teneur moyenne

Le graphique ci-dessous (figure 52) trace la teneur moyenne de l'ensemble des échantillons analysés pour chaque lot produit depuis plusieurs mois :

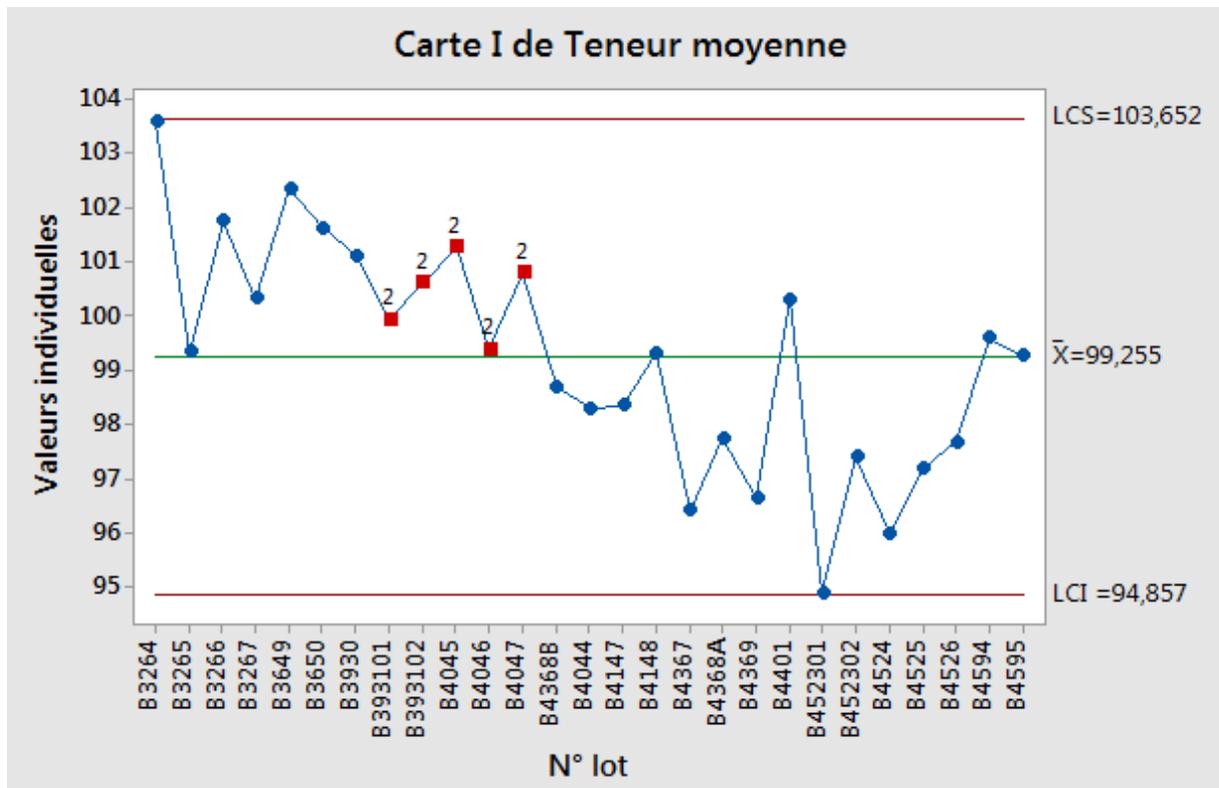


Figure 52 : Teneur en PA moyenne par lot.

Les points rouges, sur la figure 52, ont été automatiquement mis en valeur par le logiciel d'analyse. Le logiciel met en avant le fait qu'il observe 2 populations différentes dans cette série :

- Une population de lots correspondant aux lots avant le dernier point rouge ;
- Une population différente de lots à la suite du dernier point rouge.

Il s'avère que cette coupure apparaît lors du premier lot rempli dans la nouvelle configuration de la trémie.

Le graphe ci-dessous (figure 53) démontre également la teneur moyenne en PA par lot en séparant, par un trait vertical, les lots ayant été réalisés dans l'ancienne configuration (à gauche) et les lots réalisés avec la nouvelle configuration (à droite) :

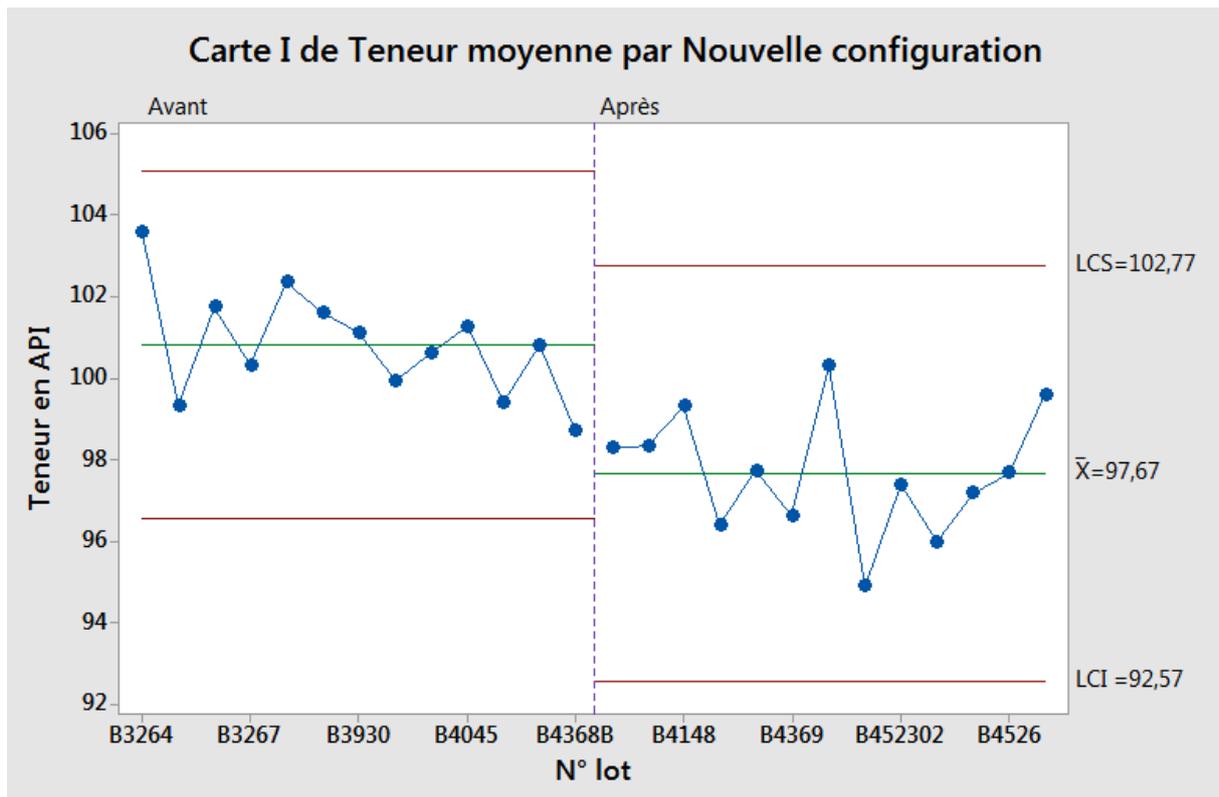


Figure 53: Suivi de la teneur moyenne en PA par lot en séparant les lots avant l'implémentation de la nouvelle configuration de la trémie, et ceux après.

Il est clair visuellement que les deux populations semblent différentes.

De plus, les lots ayant été remplis après le changement ont une teneur moyenne de PA à 97,67%, soit 2,33% de PA manquant dans l'ensemble des flacons remplis sur 13 lots.

Le graphique (figure 54) en boîte à moustache illustre la différence entre l'ancienne population (0) et la nouvelle population (1). On peut en effet remarquer que depuis l'implémentation de la nouvelle configuration de trémie, les populations diffèrent.

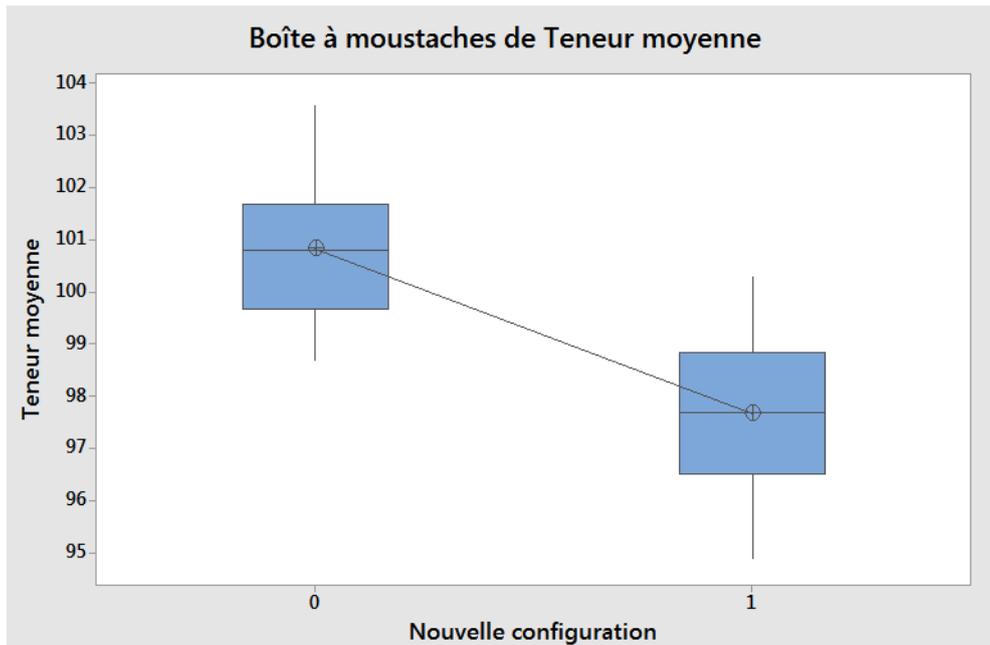


Figure 54 : boîtes à moustaches des teneurs moyennes en PA par lot comparant l'ancienne configuration (0) à la nouvelle (1).

Statistiques descriptives : Teneur moyenne

Nouvelle configuration	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
0	13	100,83	1,34	0,37
1	14	97,79	1,52	0,41

Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
3,045	(1,908; 4,183)

Test

Hypothèse nulle $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$
Hypothèse alternative $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Valeur de T	DL	Valeur de P
5,53	24	0,000

Figure 55 : Résultat d'un test T de différence entre la population ancienne versus nouvelle configuration.

Un test T (figure 55) révèle une différence de teneur moyenne en PA entre les deux populations de 3,045 % par rapport à la cible.

Cette différence de teneur est expliquée par une différence en concentration massique de PA entre les deux populations et non pas par une différence en masse comme le démontrent le graphique ci-dessous (figure 56) :

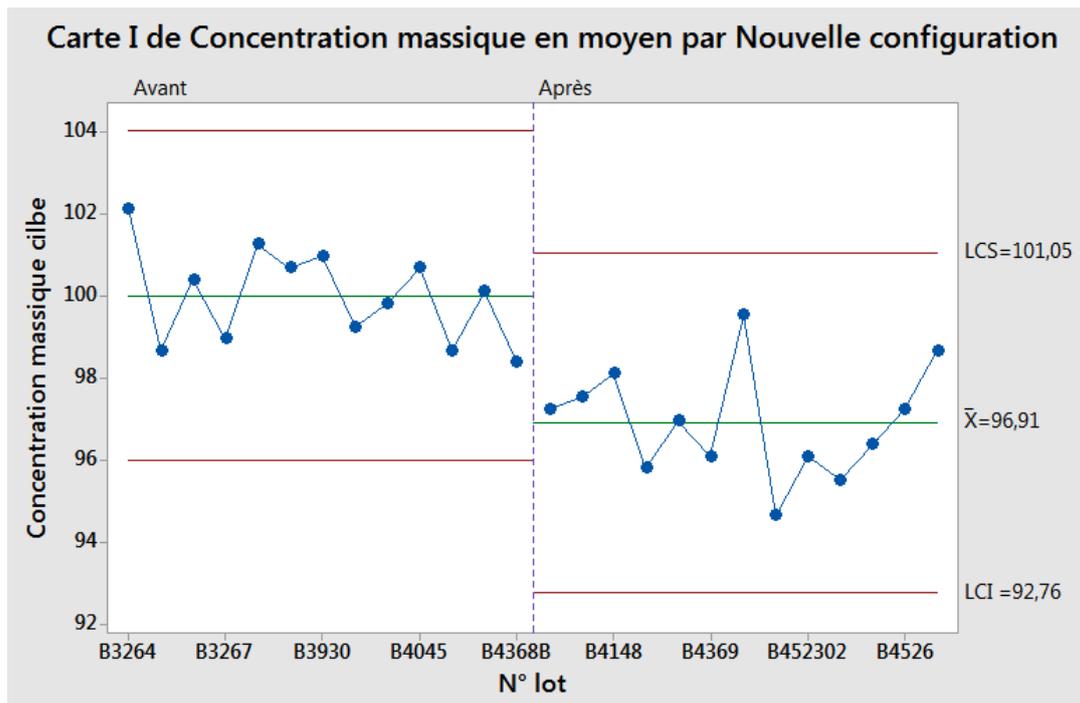


Figure 56 : Suivi de la concentration massique moyenne en PA des lots avant le changement configuration et après.

Effectivement le même écart est observé entre les teneurs et les concentrations massiques.

Nous observons une différence de concentration massique entre les deux populations, avérée par un test T (figure 57) :

Statistiques descriptives : Concentration massique en moyen

Nouvelle configuration	N	Moyenne	EcTyp	ErT moyenne
0	13	100,00	1,15	0,32
1	13	96,91	1,35	0,38

Estimation de la différence

Différence	IC à 95% pour la différence
3,098	(2,078; 4,119)

Test

Hypothèse nulle	$H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$
Hypothèse alternative	$H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$
Valeur de T	6,28
DL	23
Valeur de P	0,000

Figure 57 : Résultat d'un Test T entre la concentration massique en PA avant versus après le changement de configuration.

Les deux populations sont différentes en concentration massique de 3,098% par rapport à la cible.

En revanche, les deux populations ont une masse moyenne similaire dans les flacons (figure 58) :

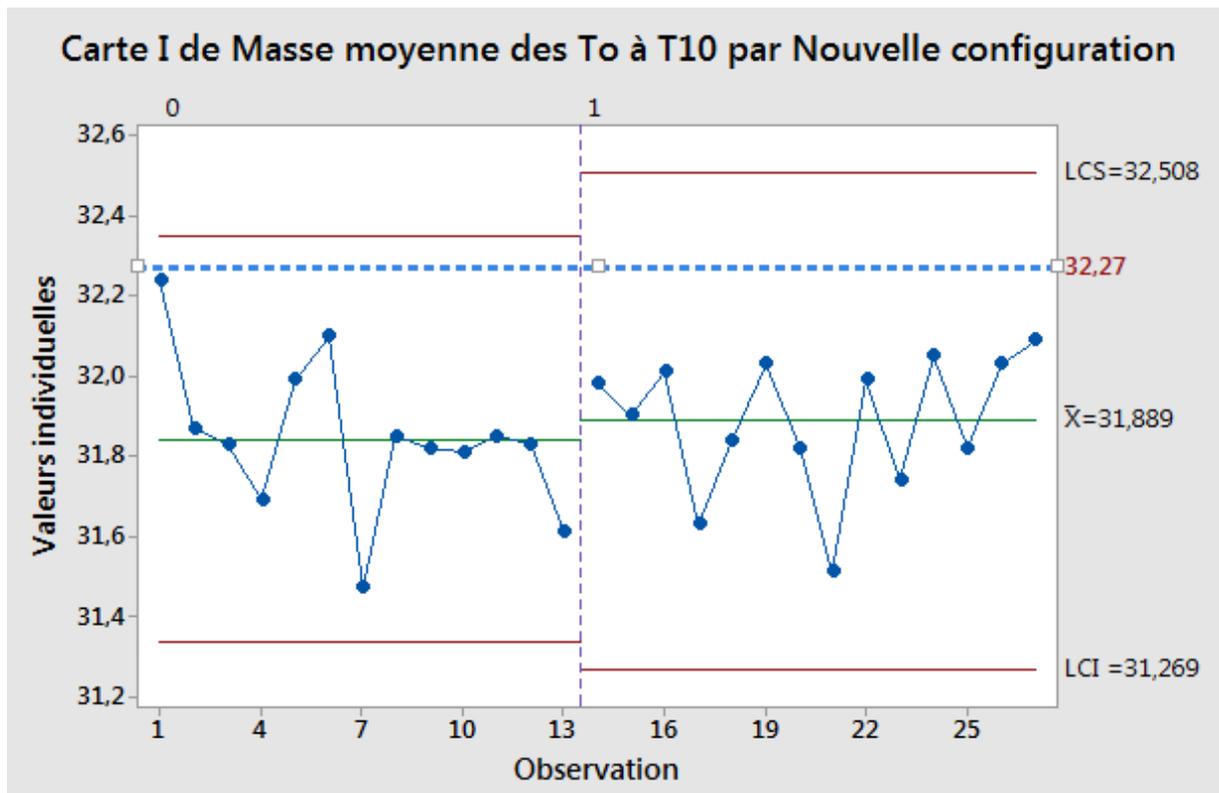


Figure 58 : Suivi de la masse moyenne retrouvée dans les flacons par lot avant le changement (0) et après (1).

La cible de la masse est représentée par la ligne bleue sur le graphique ci-dessus (32,27g).

Bien que les deux populations ne diffèrent pas, nous remarquons que la masse moyenne est en dessous de la cible pour chacun des lots.

Des prélèvements à l'issue d'un lot ont été réalisés sur la paroi de la trémie afin d'en évaluer la concentration en PA (figure 59) :

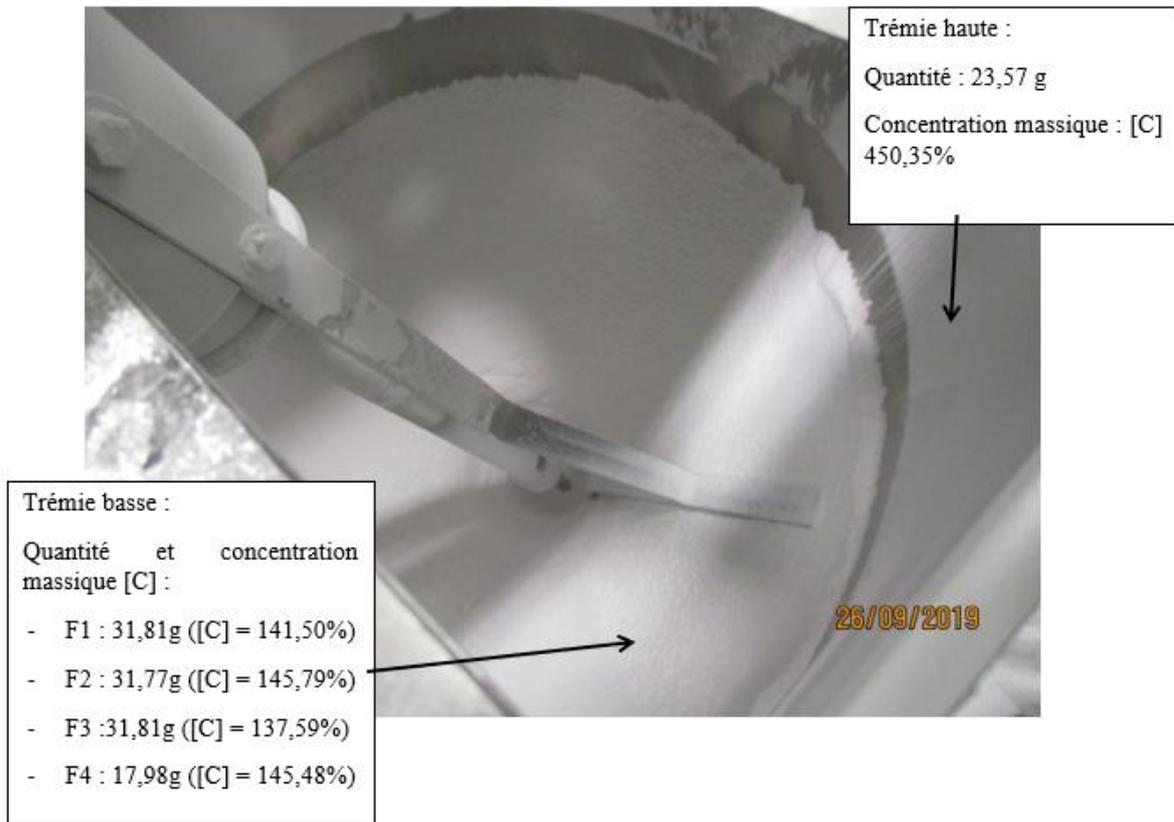


Figure 59 : Prélèvements de poudre restant sur les parois de la trémie à l'issue d'un lot dans la nouvelle configuration.

Pour comprendre cette chute en concentration massique en PA depuis l'implémentation de la nouvelle configuration de trémie, des prélèvements ont été réalisés sur les lots suivants afin de démontrer si cette chute est liée au changement de configuration.

Deux populations ont été identifiées :

- La poudre demeurant dans la trémie située en dessous du niveau de poudre constant lors du procédé industriel de remplissage. Au cours de la fabrication, elle est en contact avec la poudre qui sera remplie dans les flacons. Cette poudre semble immobilisée entre la paroi de la trémie et la pale. Elle est concentrée en PA à environ 140%.
- La poudre collée à la paroi de la trémie au-dessus du niveau de poudre durant la production. Cette poudre est vraisemblablement due à une élutriation. Elle est concentrée en PA à 450%.

Les résultats obtenus ne sont pas étonnants au vu des explications fournies plus haut dans ce document. En raison de leur faible taille, les grains de PA sont sujets à l'élutriation. Toutefois, la quantité de poudre retrouvée ne représente que 23,57g et n'explique pas la perte d'environ 3 % du PA sur l'ensemble du lot (soit 208 g).

Suite aux résultats, nous pouvons émettre plusieurs hypothèses.

- La poudre en trémie haute est bien issue de l'élutriation du principe actif.
- La poudre retrouvée en trémie basse a une concentration importante en PA car il existe un phénomène de percolation tout au long des manipulations du produit. La poudre étant la première arrivée dans la trémie, elle serait plus chargée en PA puisqu'elle correspond au bas du conteneur de stockage. Elle serait ensuite coincée tout au long du procédé de remplissage entre la paroi de la trémie et la pale.
- Le PA est attiré par la trémie notamment par des phénomènes d'électro statisme.

Lors du changement de configuration, la pale a été modifiée. Cette pale ne permet peut-être pas un brassage identique à sa préceptrice. Plus de poudre pourrait être stockée entre la pale et la trémie. Or cette poudre est chargée en PA, ce qui pourrait expliquer la perte de PA en moyenne depuis le changement de configuration.

En reprenant l'historique de la teneur moyenne en principe actif, nous remarquons que la population la plus favorable à l'obtention d'un produit le plus proche de l'attendu est la population correspondant à un remplissage dans une trémie en ancienne configuration avec un abaissement du conteneur (figure 60).

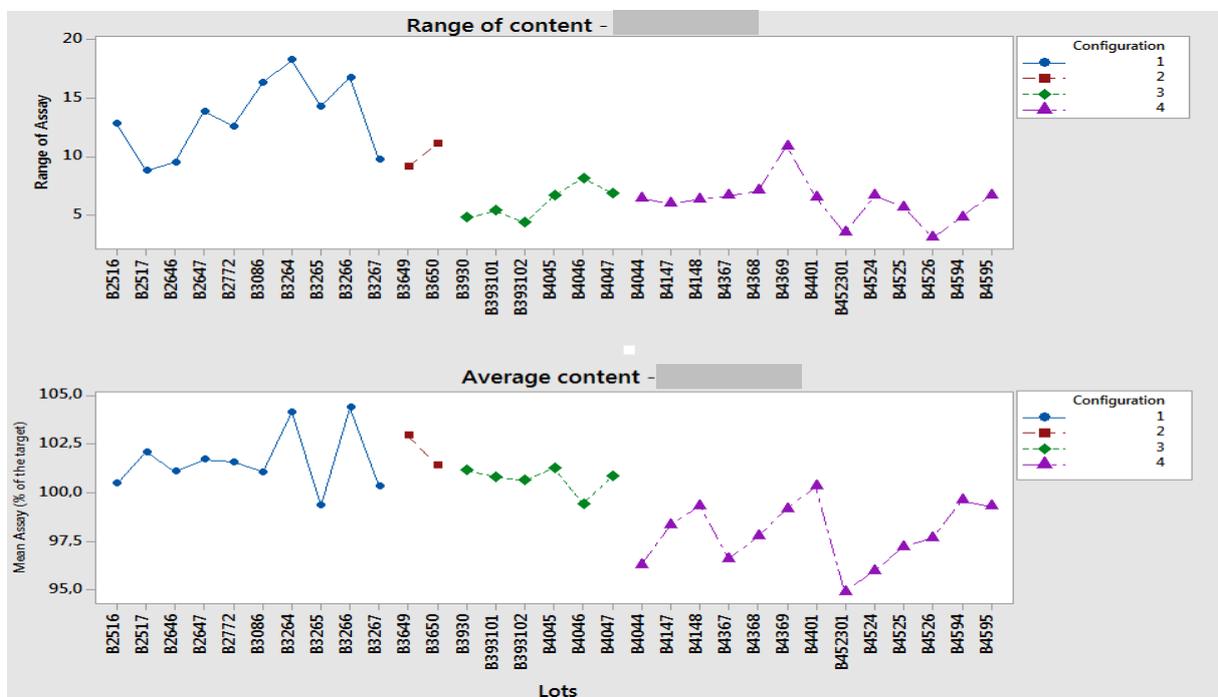


Figure 60 : suivi de l'évolution de la moyenne et de l'étendue moyennes de teneur en PA lors de différents lots.

Dans la figure ci-dessus (figure 60) 4 populations ont été identifiées.

En bleu, une population correspondant au produit avant toute intervention de notre part. Nous remarquons que la teneur moyenne est en moyenne supérieure à 100% et que l'homogénéité est en moyenne supérieure à 10%.

Dans le cadre de cette thèse, nous cherchons à améliorer l'homogénéité de teneur.

Dans la population rouge, la moyenne reste la même que la population bleue ainsi que l'homogénéité. Cette population rouge correspond à l'abaissement du conteneur vers la trémie.

La population verte correspond à la baisse supplémentaire du conteneur vers la trémie suite à un aménagement physique d'une pièce (une pièce en inox a été diminuée pour permettre de diminuer la distance de chute : partie 3.1.).

Cette population verte obtient une moyenne équivalente aux deux premières populations mais on observe une amélioration de l'homogénéité.

La population violette correspond au changement de configuration de trémie. L'homogénéité semble équivalente à la population verte mais la moyenne diminue en corrélation avec ce passage à la population verte.

Dans un souci de production de lots commerciaux conformes et suite à cette observation, les conditions de production correspondant à la population verte ont été reproduites.

7 lots ont alors été produits. Les résultats moyens ajoutés au même graphique sont présentés dans les figures suivantes (figure 61 pour la teneur moyenne et figure 62 pour l'étendue) :

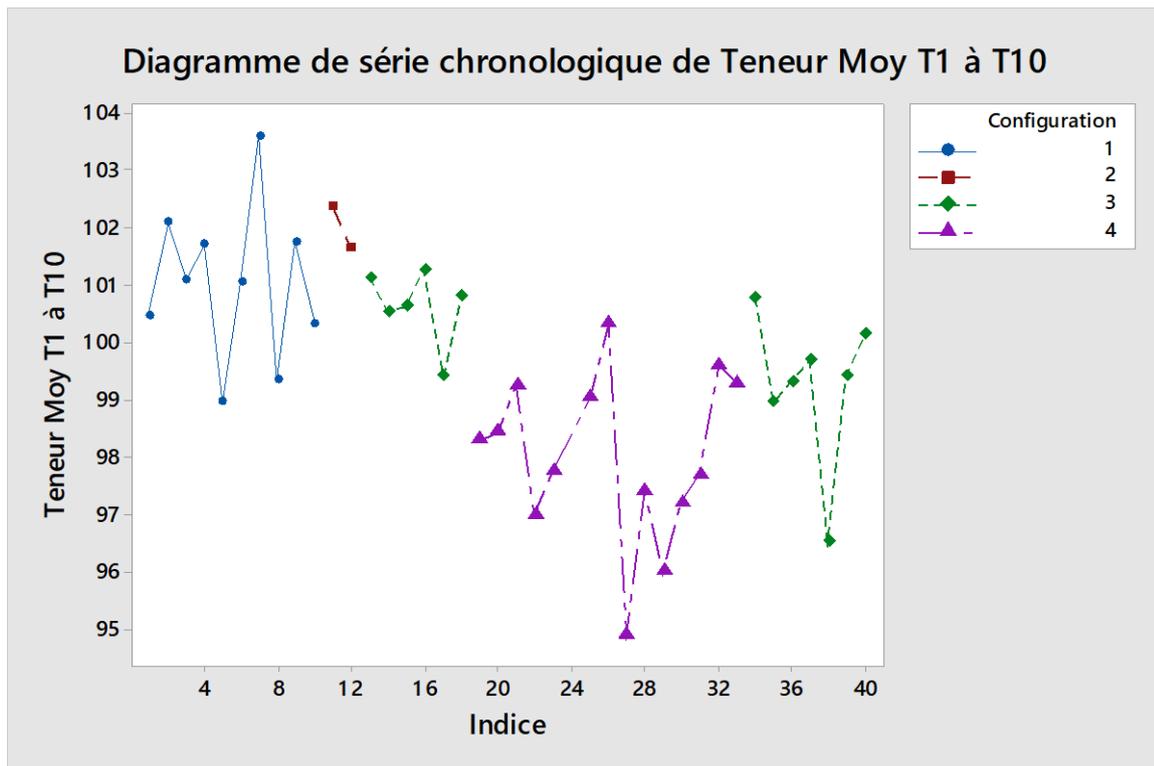


Figure 61: suivi de la teneur moyenne en PA tout au long des lots.

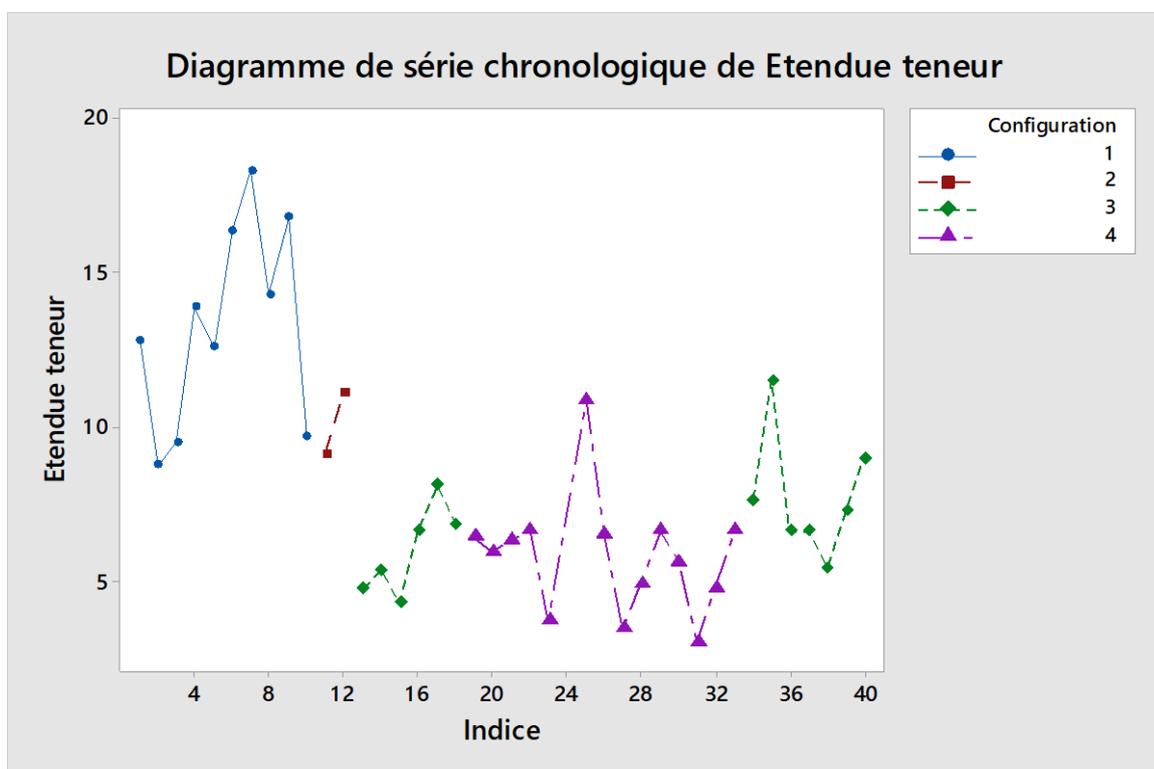


Figure 62 : suivi de l'étendue moyenne en PA tout au long des lots.

Dans l'état des résultats il est difficile de conclure quant au bénéfice du retour à la configuration « verte ». Un nombre d'échantillons plus grand est nécessaire.

En plus du passage à cette configuration, des prélèvements supplémentaires ont été réalisés à l'étape de mélange pour vérifier si le produit avait une teneur en PA à 100% avant le remplissage.

3 prélèvements ont été réalisés dans le conteneur à l'aide d'une canne. Ces prélèvements font environ 32,27g pour être représentatifs de la taille d'échantillon du produit fini. La teneur de PA dans ces prélèvements est de 100% par rapport à la cible. Le produit a donc une teneur conforme avant l'étape de remplissage.

Des prélèvements sont également prévus sur les parois de la trémie en fin de lot et dans le sac d'aspiration. Effectivement, un étrier situé autour de la tête de dosage aspire la poudre reposant sur le col du flacon afin de permettre un bouchage de qualité sur un col propre.

A l'issue du lot, les contours de la trémie en ancienne configuration contiennent une poudre concentrée à 98% par rapport à la cible. Cette poudre était située sous le niveau de poudre pendant la production. Une différence s'observe entre la poudre prélevée sur les parois dans la partie conique de la trémie dans l'ancienne configuration (98%) et la nouvelle configuration (environ 140%). Cette différence pourrait s'expliquer par la différence du design des pales qui est observable sur la photographie suivante (figure 63).



Figure 63 : Photographie des pales d'agitation. Dessous : pale de la nouvelle configuration, dessus : pale de l'ancienne configuration.

La poudre située au-dessus du niveau de poudre en production correspond à de la poudre volatile. Le prélèvement réalisé est concentré à 342% mais ne représente que 27g environ.

Le sac d'aspiration est, quant à lui, concentré à 284%. Notre hypothèse est que le PA de faible granulométrie moyenne (environ 25 μ m) est aspiré par la tête d'aspiration pendant sa chute vers le flacon. A l'issue d'un lot, un sac d'aspiration contient environ 2 000 g de poudre. Soit une surcharge en PA de 130g environ. Ce qui peut expliquer une perte 1,8% de concentration par rapport à la cible sur l'ensemble du lot.

Le travail de contrôle se poursuit à l'issue du rendu écrit de ce travail.

4. Discussion

4.1. Amélioration de l'homogénéité de teneur

Le développement d'un produit n'a pas toujours le même contexte d'un produit à l'autre. En fonction des enjeux économiques ou sanitaires, le laboratoire peut développer un procédé de fabrication plus ou moins fiable. La robustesse du procédé du produit « Vador » est critiquable depuis sa phase de développement et son autorisation de mise sur le marché. Le rôle d'un laboratoire sous-traitant est aussi de répondre à ce type de challenge : fiabiliser un procédé industriel non robuste.

En se basant sur les premiers résultats, les modifications proposées semblent répondre aux attentes réglementaires concernant ce produit. Les enjeux de l'entreprise sont de proposer des produits conformes aux réglementations et proposer aux patients un produit efficace, de qualité et leur garantissant une entière sécurité lors de son utilisation. En effet, au vu des résultats présentés ci-dessus, Fareva a réussi à obtenir des teneurs en PA conformes aux réglementations, et ce de manière homogène tout au long du lot de fabrication.

Toutefois nous remarquons que l'effet positif qu'a pu avoir le changement de configuration de la trémie sur l'homogénéité de la poudre fut négatif sur la teneur moyenne du lot. En effet depuis cette nouvelle configuration la teneur est inférieure à la cible.

4.2. Discussion sur l'investigation

Suite à investigation, la perte de PA peut être due à plusieurs causes :

- Elutriation du PA dans la trémie due à la chute de la poudre ;
- Aspiration du PA au moment du dosage vers le flacon. L'aspiration serait plus forte que la gravité sur le PA (l'aspiration n'ayant pas changé avec la nouvelle configuration, cette hypothèse est difficilement justifiable) ;
- Concentration du PA entre la paroi de la trémie et la pale d'agitation qui ne semble pas se reproduire dans l'ancienne configuration (difficilement justifiable du fait de la similitude géométrique des pales par rapport à la paroi) ;
- Perte de PA lors des étapes de broyage ou de mélange due à une mauvaise étanchéité des équipements.

Suite à une comparaison historique des lots, la décision de produire en ancienne configuration de trémie mais avec un conteneur abaissé permet de produire un produit conforme.

Les résultats des premiers lots montrent que le produit est conforme. Plus de lots doivent être produits pour conclure à une amélioration de la moyenne des teneurs en PA.

4.3. Limites

Les moyens disponibles sur le site destiné à la fabrication de produits commercialisés en grande échelle ne correspondent pas aux besoins pour le développement d'un produit. Le travail mené et en cours est semblable à une activité de développement.

Les essais réalisés ont été effectués sur des lots destinés à la production commerciale et représentent donc un risque économique pris par le fabricant et son client, mais surtout pour les patients qui ont besoin d'un produit conforme pour se soigner. Ce risque limite donc l'audace que peut avoir l'intervenant sur les essais à mettre en œuvre.

De plus le matériel de mesures utilisé pour analyser les résultats ne correspond pas forcément à ce que l'on retrouve dans un laboratoire de développement. Nous avons donc été aveugles sur un certain nombre de paramètres tout au long de cette étude, tels que la répartition granulométrique du mélange, le comportement des particules à chaque étape, etc.

Le travail réalisé a mis en cause plusieurs facteurs tels que le milieu de mélange et remplissage, le matériel utilisé ; cependant la matière (PA et excipients) n'a pas été mise en cause. Nous pourrions penser à modifier les produits utilisés pour ce procédé afin d'obtenir une meilleure cohésion entre les différentes particules. Ce point rejoint le point précédent : effectivement modifier le schéma d'une production revient à ré-initialiser un travail de développement. Ce travail requiert évidemment un équipement mais également des compétences.

Une étape de granulation aurait pu, par exemple, être envisagée.

4.4. Pour aller plus loin

Les prochaines campagnes du produit vont être réalisées dans la configuration ayant obtenu les résultats conformes les plus stables, parmi les différentes configurations testées. D'une part, puisque les résultats sont désormais conformes aux spécifications, il n'y a donc pas d'intérêt pour le fabricant à les remettre en cause, bien qu'il soit difficilement justifiable qu'un abaissement de 9 cm ait pu totalement abolir les phénomènes observés initialement. D'autre part, nous avons besoin de plus de données pour conclure statistiquement à un retour à une teneur moyenne à 100% par rapport à la cible.

Nous pourrions toutefois poursuivre le travail lancé en proposant une configuration dans la trémie actuelle avec un niveau de poudre ne dépassant sa partie cylindrique et un « toboggan » pour orienter sa chute. Effectivement cette configuration a été essayée et nous avons observé un phénomène d'élutriation. Toutefois nous suspectons l'incapacité du toboggan à freiner la

chute de la poudre. C'est pourquoi nous pourrions l'équiper de chicanes obligeant ainsi la poudre à se freiner tout au long de sa chute. Voici une illustration du toboggan :

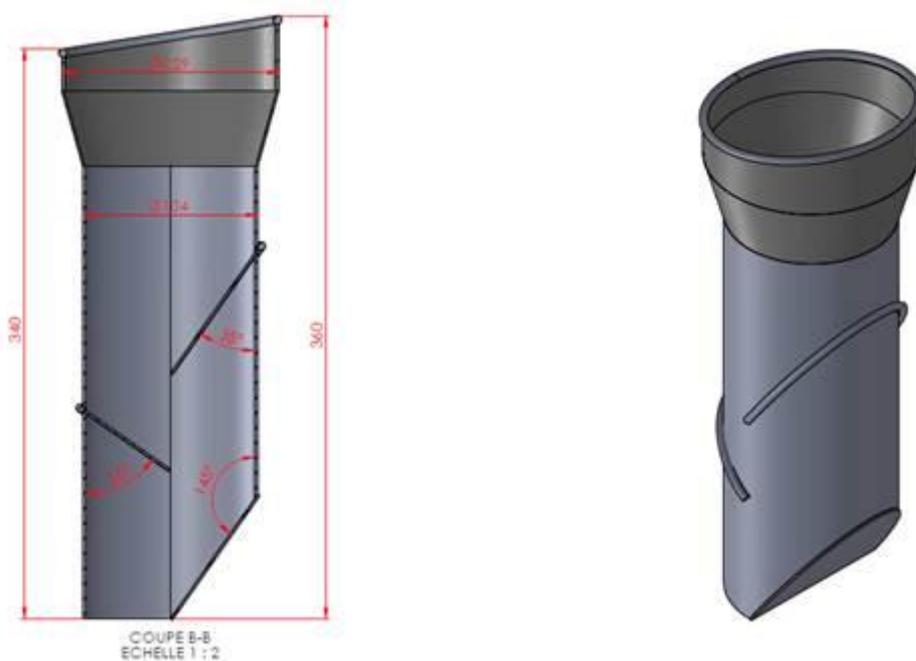


Figure 64 : croquis de "toboggan" potentiel pour freiner la chute de poudre dans la trémie.

D'autres idées sont bien sûr à aborder telle que la commande d'une nouvelle trémie avec un volume plus réduit que l'actuelle.

Un travail de développement pourrait également être effectué comme annoncé ci-dessus, notamment en proposant une granulation avant le remplissage.

4.5. Autres travaux sur le procédé industriel du produit

4.5.1. Chute de la masse de poudre répartie dans les flacons en cours de procédé industriel

Au-delà de la maîtrise de la teneur en PA, d'autres problématiques sont relatées concernant le procédé du produit « Vador ». Lors du remplissage, il est régulièrement observé une chute des masses de poudre dans les flacons, forçant ainsi les opérateurs à régulièrement revoir à la hausse les consignes de dosage en cours de lot, comme illustré ci-après (figure 65).

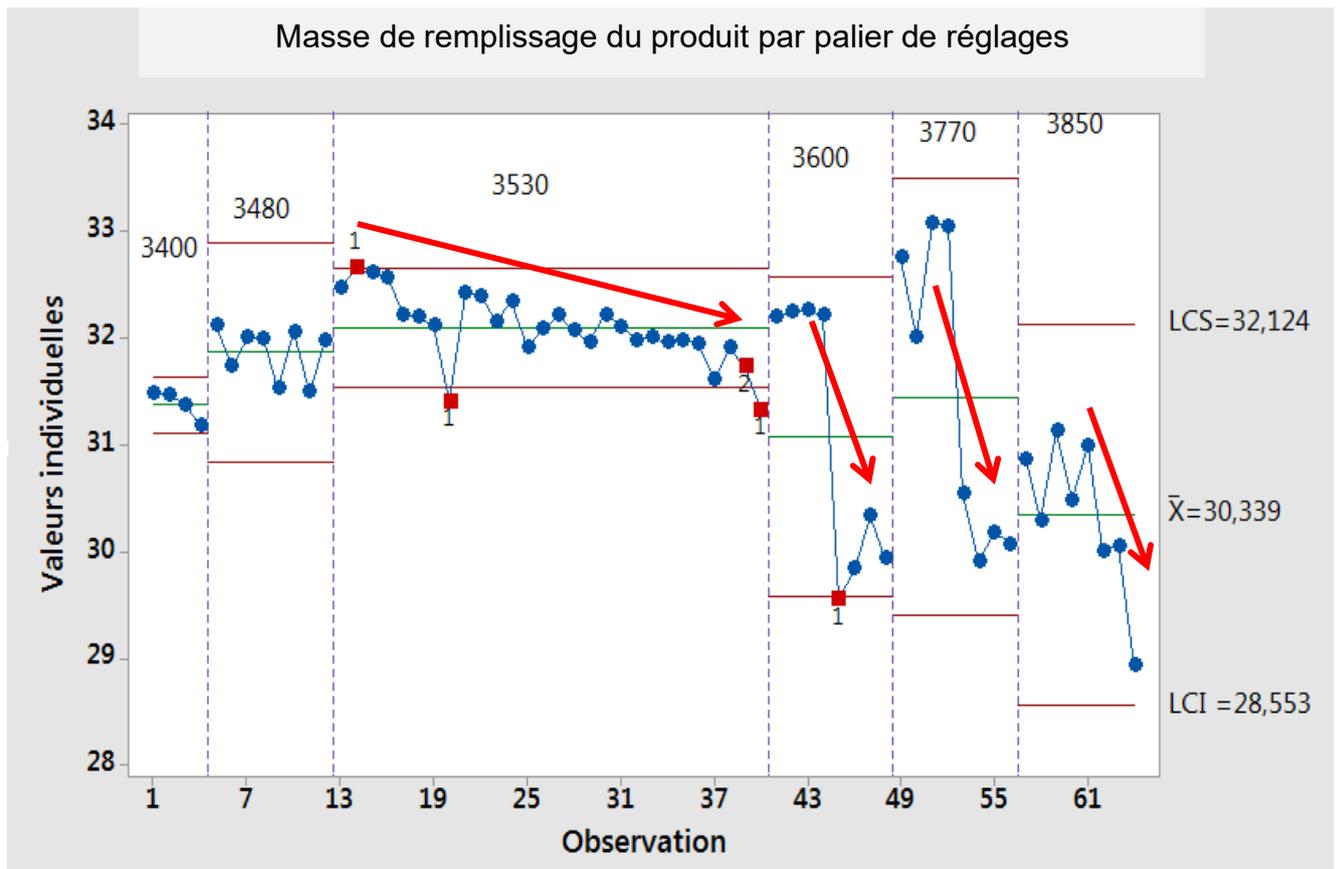


Figure 65: Masse de remplissage du produit par palier de réglages.

Le réglage se fait manuellement par l'opérateur en ajustant le nombre de tour de vis de dosage (précision aux centièmes de tours de vis).

Nous observons qu'en cours de lot les masses chutent et que seul un ajustement à la hausse permet de conserver une moyenne des masses constantes.

Nous observons également que la variabilité des masses pour un même réglage s'accroît en cours de lot.

Ce phénomène est irrémédiable et le seul moyen d'y mettre fin est de vidanger la trémie et recommencer, la nettoyer et recommencer le remplissage.

La fréquence de ce phénomène n'a pas été relevée mais il n'apparaît pas à chaque lot.

Il pourrait être dû à une prise en masse de la poudre qui collerait à la paroi du tunnel de la tête de dosage diminuant ainsi la vitesse de rotation de la vis de dosage. Nous pensons que cette prise en masse pourrait être due à la faculté de la poudre à absorber l'humidité.

Nous suspectons que l'humidité relative de la salle de remplissage ait un effet sur le phénomène. Effectivement une étude sur 4 lots montre que lorsque nous atteignons une humidité relative

aux alentours de 40% dans la pièce, le lot est plus susceptible au phénomène. Nous agirons donc en imposant une humidité relative inférieure à 35% pour les prochains lots de production.

Nous suspectons également un échauffement autour de la tête de dosage et un ralentissement de la vitesse de dosage. Pour certifier ces hypothèses, la température et la vitesse de la vis de dosage seront mesurées prochainement.

Comme vu lors de notre recherche bibliographique, nous pourrions également émettre l'hypothèse de la formation de « trou de rat » au cœur de la poudre contenue dans la trémie. La vis de dosage brasserait alors de l'air jusqu'à qu'un effondrement de poudre ait lieu.

Ce travail en cours pourrait lui-même faire l'objet d'un travail de thèse.

4.5.2. Amélioration du rendement

La fabrication du produit « Vador » a un rendement systématiquement inférieur à 80%. Toute la perte de poudre a lieu pendant l'étape de remplissage. Le client et Fareva se sont donnés l'objectif d'atteindre 85 % de rendement minimum. Une évaluation des pertes de poudres a été faite :

- 180 flacons sont jetés en début de lot conformément à ce qui a été annoncé dans la partie 2.4.1.
- Après l'alarme manque poudre, la production s'arrête. Demeure dans la trémie 25kg de poudre jetée.
- La trieuse pondérale rejette environ 600 flacons par lot. Une étude a démontré que parmi tous les flacons rejetés, 99% d'entre eux avait une masse conforme. Il s'avère que la masse des flacons vides a une variabilité de +/- 2,2 g. Une tare sur 10 flacons est réalisée en début de lot afin de calculer une masse moyenne de flacons vides et la renseigner à la trieuse pondérale. La trieuse pondérale se base sur ce poids moyen tout au long du lot. De plus, les critères d'acceptation de la trieuse pondérale sont de 32.27 g de poudre +/- 1g environ. Si le flacon vide a une masse qui varie par rapport à la moyenne, il pourrait être éjecté sans que la masse de poudre qu'il contient soit en dehors des limites d'éjection de la trieuse pondérale. La masse étant suivie en In Procédé industriel Control (Contrôle en cours de procédé industriel : en cours de production) par une opération manuelle, l'entreprise a décidé d'élargir les limites d'éjection de la trieuse pondérale afin que celle-ci soit utilisée en tant que détectrice de flacons non remplis ou doublement remplis. L'étude de la variabilité des masses via les données recueillies dans les dossiers de lot montre une bonne capacité de la maîtrise des masses tout au long des procédés

industriels. L'IPC permet une détection à 100% d'une variation des masses et l'opérateur réagit alors en ajustant les consignes de dosage. Toutefois cette observation n'est vraie que lorsque le phénomène présenté ci-dessus (partie 4.5.1.) n'a pas lieu. Un travail doit d'abord avoir lieu sur ce phénomène avant d'agir sur les paramétrages de la trieuse pondérale.

5. Conclusion

L'objectif alloué à ce travail a partiellement été atteint puisque l'entreprise sait actuellement produire des lots conformes aux spécifications. Toutefois les solutions proposées pour remédier à l'hétérogénéité de teneur n'ont pas toutes été retenues et ont même parfois été identifiées comme source de non-conformité.

L'abaissement du conteneur pour le rapprocher de la trémie semble avoir un effet positif de par la réduction de la chute libre de poudre. Cependant, le changement de configuration de la trémie avec baisse du niveau de poudre et orientation de la chute vers le centre de la trémie semble avoir un effet négatif sur la maîtrise de la teneur moyenne de la poudre tout au long du procédé industriel de remplissage. En effet, la baisse du niveau de poudre laisse plus de place au phénomène de démélange que peut causer une chute libre.

A ce jour, seule la baisse du conteneur a été retenue pour améliorer l'homogénéité du mélange.

Les résultats de teneur sont encore attentivement suivis et des idées d'amélioration sont proposées pour pérenniser la maîtrise de l'homogénéité.

En parallèle, la poudre ne semble pas s'écouler de façon homogène tout au long du remplissage. Ce phénomène est illustré par l'observation d'une chute de la masse de poudre remplie dans les flacons tout au long du lot. La résolution de ce phénomène pourrait avoir un impact positif sur la maîtrise du procédé industriel.

Cette étude illustre parfaitement la complexité que peut atteindre la bonne maîtrise du procédé industriel de fabrication de poudre en vrac. En effet la modification d'un paramètre peut déséquilibrer le résultat final. Nous avons d'ailleurs mis en lumière, lors de la discussion, que ce travail aurait été sans doute plus approprié dans un laboratoire de développement plutôt que dans un site de production à grande échelle où l'on nous demande, certes d'améliorer le procédé industriel, mais surtout d'atteindre un bon rendement à chaque lot. Les lots devant être conformes à 100%, nous avons moins d'opportunités que dans un laboratoire de développement pour vérifier l'impact de certains paramètres sur le produit. Cette observation est d'autant plus accentuée pour un laboratoire façonnier qui doit également considérer la position de son client par rapport aux changements proposés. Les outils de mesure et d'observation que peut avoir un laboratoire de développement ne sont pas tous présents sur un site de fabrication où l'on considère les procédés industriels maîtrisés.

Cette étude est enrichissante sur plusieurs points :

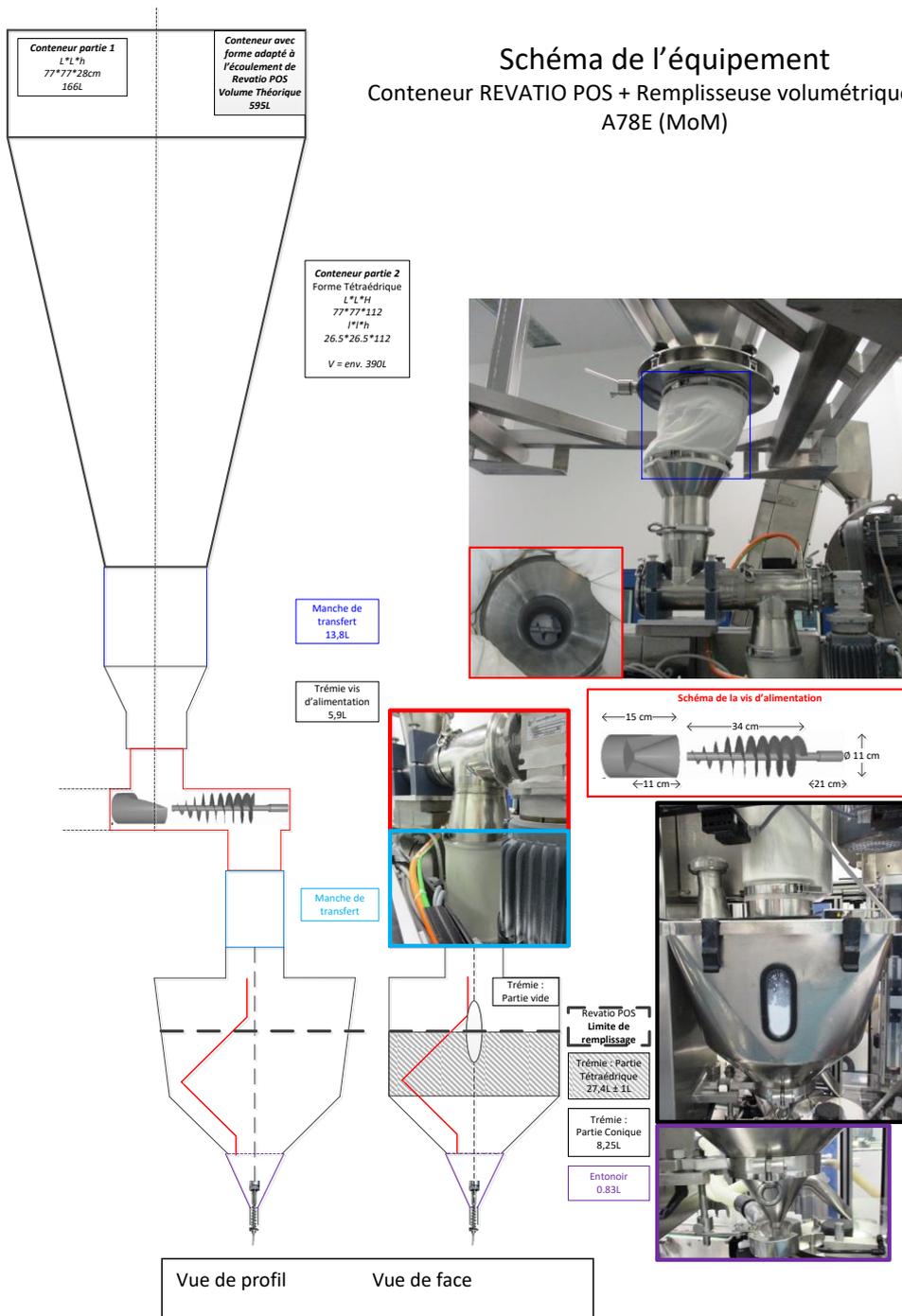
- Fareva Amboise a gagné en connaissance théorique sur le mélange et surtout le démélange de poudres. L'entreprise a accru ses connaissances sur le comportement de la poudre VADOR POS.
- La manière dont doivent être gérés les changements de procédé industriel. En effet l'abaissement du conteneur, la réalisation d'une nouvelle pièce pour accroître cet abaissement et le changement de configuration de la trémie furent presque instantanés. Dans un premier temps, l'étude de l'amélioration de l'homogénéité a été faite après l'ensemble de ces changements, nous poussant à conclure à tort à un impact positif du changement de configuration. Après étude plus précise, nous remarquons que l'amélioration de l'homogénéité apparaît dès l'abaissement du conteneur. Les changements devraient être proposés et analysés un à un afin de pouvoir mener une démarche d'amélioration sereine.
- Le développement d'un produit est une étape cruciale pour assurer la bonne production de celui-ci en routine. Si cette étape est précipitée sans l'obtention de résultats robustes, l'entreprise peut payer en recherche post-AMM ce qu'elle a économisé avant la demande d'AMM.
- Les recherches et amélioration d'un produit à échelle industrielle dans un contexte de productions destinées au patient sont un frein. En effet, il est demandé aux équipes de production d'améliorer son procédé industriel tout en faisant un sans-faute à chaque lot pour pouvoir proposer un produit conforme aux patients. La marche de manœuvre devient alors très limitée.

Bibliographie

1. Bochot A. Poudres. 2018 sept 28; Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry. 20 p.
2. Saleh K, Guigon P. Caractérisation et analyse des poudres. pp. 2-11
3. Bochot A. Mélange des poudres. 2018 oct 3; Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry. 21 p.
4. Condotta R. Coulabilité des poudres cohésives. Doctorat de l'institut national polytechnique de Toulouse en génie des procédés et environnement. Soutenu Toulouse : institut national polytechnique en 2005. 257 p.
5. Massol-Chaudeur S. Caractérisation de l'état de mélange de poudres. Doctorat de l'institut national polytechnique de Lorraine en génie des procédés. Soutenu à l'école des Mines D'Albi - Carmaux en 2000. 363 p.
6. Perge C, Bourget B. Formation de tours granulaires ou comment faire des châteaux de sable en laboratoire [En ligne] CultureSciences-Physique - Ressources scientifiques pour l'enseignement des sciences physiques. Site disponible sur : <http://culturesciencesphysique.ens-lyon.fr/ressource/Tour-granulaire-Perge.xml>
7. Demeyre J-F. Mécanismes et dynamique du mélange des poudres et caractérisation de l'homogénéité de mélanges de poudres. 2004. 26 p.
8. Prescott JK, Barnum RA. On powder flowability. Pharmaceutical technology, 2000. pp. 60-85.
9. FAREVA. Dossier de demande de renouvellement d'agrément organisme privé Crédit Impôt Recherche. 2016. 46 p.
10. FAREVA. Dossier R&D Support à la déclaration de Crédit d'Impôt Recherche. 2017. 91 p.

Annexe 1

Schéma de l'équipement Conteneur REVATIO POS + Remplisseuse volumétrique ty A78E (MoM)



N° d'identification :

TITRE

Amélioration de l'uniformité de teneur d'une poudre destinée à la voie orale.

Thèse soutenue le 21/09/2020

Par Justin PERNOT

RESUME :

Cette thèse présente un travail réalisé sur le procédé de fabrication d'une poudre afin d'y améliorer l'homogénéité de teneur en principe actif.

Celui-ci reflète les avantages et les difficultés vécus par un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique dans l'activité de développement d'un produit.

MOTS CLES : poudre, homogénéité de teneur.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Pr. Philippe MAINCENT	FAREVA AMBOISE	Expérimentale	Oui
M. Sébastien BOURNEIL		Bibliographique	Oui
		Thème	3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
 3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
 5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21/09/2020

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Justin PERNOT

Sujet : Amélioration de l'uniformité de teneur d'une
poudre destinée à la voie orale.**Président :** M. Philippe MAINCENT, Professeur
Emérite des Universités**Directeur :**
M. Philippe MAINCENT, Professeur Emérite des
UniversitésM. Sébastien BOURNEIL, Blackbelt : référent en
amélioration continue**Juges :**
Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de conférences
des Universités
Mme Mélanie FRINGAN, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 10 Août 2020

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Pr. Philippe MAINCENT



10/08/2020

S. BOURNEIL

Vu et approuvé,

Nancy, le 21.08.2020

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 31.08.2020

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 11294C