

2020-2021

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Gestion d'une problématique qualité
au sein d'une unité de production de
formes sèches**

Gautier Maxence

Né le 15 Octobre 1992 à Cherbourg-Octeville (50)

Sous la direction de Mme Venier-Julienne Marie-Claire

Membres du jury

Duval Olivier | Président
Venier-Julienne Marie-Claire | Directeur
Foulon Xavier | Membre
Mouton Charles-Vianney | Membre



Soutenue publiquement le :
26 novembre 2021

**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

2020-2021

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Gestion d'une problématique qualité
au sein d'une unité de production de
formes sèches**

Gautier Maxence

Né le 15 Octobre 1992 à Cherbourg-Octeville (50)

Sous la direction de Mme Venier-Julienne Marie-Claire

Membres du jury

Duval Olivier | Président
Venier-Julienne Marie-Claire | Directeur
Foulon Xavier | Membre
Mouton Charles-Vianney | Membre



Soutenue publiquement le :
26 novembre 2021

**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine

GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hôpitalière	Médecine
LACCOURYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hôpitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine

ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Claire	Marie- Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck		Pharmacie

LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Thérapeutique	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie

MOAL Frédéric
PAPIN-PUREN Claire
POIROUX Laurent

Pharmacie clinique
Officine
Soins Infirmiers

Pharmacie
Pharmacie
Médecine

ATER
BOUCHENAKI Hichem
MESSAOUDI Khaled
MOUHAJIR Abdelmounaim

Physiologie
Immunologie
Biotechnologie

Pharmacie
Pharmacie
Pharmacie

PLP
CHIKH Yamina

Économie-gestion

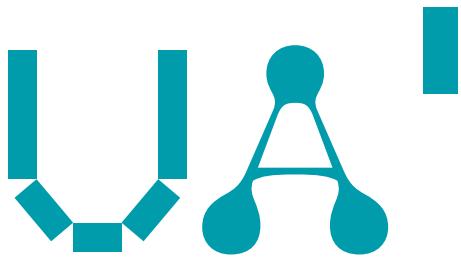
Médecine

AHU

IFRAH Amélie
LEBRETON Vincent

Droit de la Santé
Pharmacotechnie

Pharmacie
Pharmacie



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Maxence Gautier

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **29 / 09 / 2021**

REMERCIEMENTS

Je tiens premièrement à remercier vivement ma maître de thèse, Madame Venier-Julienne d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir encadré dans cet exercice. Merci pour votre soutien et votre accompagnement dans l'écriture de ce travail.

Je souhaite également remercier chaleureusement, Messieurs Olivier Duval, Xavier Foulon et Charles-Vianney Mouton pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membres de mon jury.

Merci également Xavier pour tes conseils et enseignements au cours de mon année d'apprentissage. Charles-Vianney, je te remercie pour ton aide et ta bienveillance comme collègue et comme ami.

Je tiens également à remercier tous mes amis, collègues et enseignants qui m'ont soutenu, accompagné et formé pendant toutes ces années, et qui m'ont permis d'évoluer.

Merci à Mr Chu, Dominique et Linh, pour leur aide précieuse à un moment charnière de mes études.

Merci à mes parents qui ont cru en moi depuis le départ. Votre soutien sans faille et votre accompagnement tout au long de ces années m'a permis d'arriver où je suis aujourd'hui. Merci.

Por último, quiero agradecerte, Clara, tu apoyo y paciencia. Siempre has estado a mi lado para animarme a escribir este trabajo. No habría sido tan fácil sin ti a mi lado.

Te quiero.

Table des matières

Introduction	15
I. Processus de fabrication des comprimés	17
A. Histoire	17
B. Avantages et inconvénients des formes sèches	17
C. Les formes pharmaceutiques comprimées	18
1. Les comprimés non enrobés	20
2. Les comprimés enrobés.....	20
3. Les comprimés multicouches	21
D. Les comprimés non enrobés, processus de production.....	22
1. La pesée.....	24
2. Les opérations de broyage, tamisage et calibrage	24
3. Le Mélange	27
4. La granulation humide et le séchage.....	28
5. La compression.....	31
II. La maîtrise de la compression	31
A. Évolution des appareils de production dans l'industrie	31
1. Presses alternatives.....	32
2. Presses rotatives	33
3. Standardisation des outillages	35
B. Les étapes du cycle de compression et leur implication dans la spécification du comprimé ...	37
1. Phase de remplissage et dosage	37
2. Phase de pré-compression	38
3. Phase de compression.....	39
4. Phase d'éjection	41
C. L'importance du choix de l'outillage de compression et les points critiques à maîtriser	42
1. Type de remplissage.....	42
2. Le rôle du sabot de remplissage et des ailettes	43
3. Choix de la came de dosage, réglage du sabot de remplissage et des pièces annexes.....	46
4. Choix des poinçons et matrices.....	48
5. Détérioration des poinçons	49
6. Les différents revêtements des poinçons et des matrices	51
7. Intégrité des poinçons et des matrices	52

8. Géométrie de la tête active du poinçon.....	54
9. Géométrie de la tête passive du poinçon.....	55
10. État de la tourelle et des matrices.....	57
11. Le polissage	58
 III. Les problématiques qualités observées lors de la production de comprimés non enrobés.	59
A. Synthèse et résolution des défauts rencontrés sur les comprimés en sortie de presse	59
1. Comprimés nus ébréchés	59
2. Comprimés nus craquelés	60
3. Comprimés nus ayant subi un grippage	60
4. Comprimés nus ayant subi une problématique de collage	61
5. Comprimés nus présentant des points noirs en surface	66
6. Comprimés nus clivés	67
 IV. Cas pratique : arrêt de la production à la suite de l'apparition de clivage en sortie de presse ...	78
A. Contexte de production et détection de la problématique	78
1. Les caractéristiques du produit	79
2. Description du procédé de production du produit X.....	79
3. Description du contexte et de la problématique	84
4. Historique	85
B. Investigation qualité suivant une analyse 5M	89
1. MATIERE	91
2. MAIN D'ŒUVRE	92
3. MILIEU	94
4. MATERIEL	94
5. METHODE	97
C. Actions correctives permettant la reprise de la production	104
 Conclusion Générale	107

Liste des figures :

- Figure 1. Représentation des différentes formes des comprimés.
- Figure 2. Comprimé triple couche.
- Figure 3. Installation de production de comprimés.
- Figure 4. Broyeur à marteaux.
- Figure 5. Représentation de deux types de calibreurs.
- Figure 6. Mélange dit « randomisé » ou aléatoire versus ségrégation.
- Figure 7. Représentation des états des particules au cours d'une granulation humide.
- Figure 8. Cycle de fonctionnement des presses à comprimer alternatives représentant la direction du mouvement des outils.
- Figure 9. Schéma du principe de l'alimentation par gravité d'une presse rotative.
- Figure 10. Rail de came de guidage.
- Figure 11. Came et poinçon.
- Figure 12. Presse à comprimer avec tourelle interchangeable.
- Figure 13. Différences entre les poinçons Euro Standard (EU) et Tablet Specification Manual (TSM).
- Figure 14. Principe de fonctionnement d'une presse à comprimer rotative.
- Figure 15. Rampe d'éjection et aiguillage.
- Figure 16. Représentation éclatée d'un sabot d'alimentation.
- Figure 17. Différents profils d'ailettes de sabot de remplissage.
- Figure 18. Représentation des pièces annexes du système de remplissage.
- Figure 19. Usure prématuée des poinçons.
- Figure 20. Partie active du poinçon ébréché (Chipping).
- Figure 21. Une déformation plastique.
- Figure 22. Apparition de fissure.
- Figure 23. Problème de grippage.
- Figure 24. Représentation des géométries des têtes actives des poinçons.
- Figure 25. Représentation des géométries des têtes passives des poinçons.
- Figure 26. Descriptions d'une tête de poinçon.
- Figure 27. Corrosion des chambres de matrices.
- Figure 28. Corrosion des matrices.
- Figure 29. Représentation d'une gravure de numéro "9" sur un comprimé rond.
- Figure 30. Représentation d'un pré-piquage sur une gravure de numéro "9".

- Figure 31. Usure du poinçon, « J-hooks ».
- Figure 32. Comparaison de la répartition de la densité entre comprimés plat et biconvexe.
- Figure 33. Répartition de la densité en fonction de la courbure des poinçons.
- Figure 34. Décomposition de la pression appliquée au comprimé.
- Figure 35. Schéma détaillant la zone de perte de contacte en le poinçon et le comprimé biconvexe.
- Figure 36. Évolution de la contrainte de cisaillement en fin de décompression.
- Figure 37. Étude de l'influence de l'épaisseur sur le phénomène de laminage.
- Figure 38. Émotteur Frewitt® SG 120.
- Figure 39. Grille émotteur Frewitt® SG 120.
- Figure 40. Mélangeur granulateur.
- Figure 41. Lit d'air fluidisé (GLATT® GPCG30).
- Figure 42. Calibreur de type Frewitt® MF6.
- Figure 43. Grille du calibreur.
- Figure 44. Presse à comprimer Fette® P1200.
- Figure 45. Chronologie des lots produits au cours de la campagne.
- Figure 46. Comprimés clivés.
- Figure 47. Comprimés cassés.
- Figure 48. Comprimés ébréchés.
- Figure 49. Tamis centrifuge de type Quadro® S10.
- Figure 50. Répartition granulométrique des lots G, I, J et K en comparaison avec les lots de validation.

Liste des tableaux :

- Tableau 1. Causes possibles de craquelures et solutions.
- Tableau 2. Causes possibles de grippage et solutions.
- Tableau 3. Causes possibles de collage et solutions.
- Tableau 4. Causes possibles de collage ciblé et solutions.
- Tableau 5. Causes possibles de points noirs et solutions.
- Tableau 6. Causes possibles de clivage et solutions.
- Tableau 7. Comparaison des numéros de lot des matières utilisées.

Tableau 8. Comparaison du delta temps entre l'incorporation du lait et la pulvérisation.

Tableau 9. Chronologie des étapes de fabrication des lots de la campagne.

Tableau 10. Comparaison des résultats des tests IPC et des lots de validation.

Liste des abréviations :

Alu/PE : Aluminium / Polyéthylène

CDP : Centrale Des Pesées

CMO : Contract Manufacturing Organization

Cp : Comprimé

CrN : Nitrate de chrome

DDL : Dossier de lot

IPC : In process control, IPC

ISO: Organisation internationale de normalisation

LAF : Lit d'Air Fluidisé

PA : Principe Actif

TPM : Tour Par Minute

TSM: Tablet Specification Manual

UE: Union Européenne

Introduction

Les formes sèches et plus particulièrement les comprimés étaient et sont encore aujourd’hui la forme pharmaceutique la plus commune des médicaments, devant les formes injectables, les gels ou les biotechnologies [3]. Face à ce constat, il est aisément de croire que les techniques de production de ces comprimés sont maintenant si robustes qu’elles ne nécessitent plus, aujourd’hui, une attention particulière pour fabriquer un produit de qualité. La compression est une étape délicate et dépendante de nombreux facteurs. La qualité de la compression d’un mélange de poudres a une incidence directe sur la résistance à la rupture (et la friabilité) du comprimé, qui est à son tour liée à l’intégrité de la forme pharmaceutique et à sa biodisponibilité. Cependant, bien que la presse à comprimer joue un rôle crucial dans la compression des comprimés, il est également important de relever que les étapes de préparation du mélange de poudres sont toutes aussi cruciales.

Avec la banalisation de cette forme pharmaceutique, qui représente la majorité des productions pharmaceutiques, un des risques pour les responsables de production est de sous-estimer la complexité et les spécificités de cette technique.

Dans le but d’essayer de corriger cette méprise nous reprendrons, dans le cadre de cette thèse, les spécificités de la fabrication d’un comprimé en mettant l’accent sur les problématiques de qualité pouvant survenir tout en s’intéressant aux solutions permettant de les résoudre. Une compréhension approfondie de la compression sera une aide pour résoudre de nombreux problèmes liés à la fabrication des comprimés qui, la plupart du temps, sont associés à différentes variables liées à l’étape de compression.

Dans un premier temps, notre travail portera sur la présentation des processus de fabrication des comprimés. Nous nous intéresserons à leur histoire, aux avantages et inconvénients qu’ils présentent, et à ses différentes présentations. Une attention particulière sera enfin portée sur le processus de fabrication des comprimés non enrobés.

La seconde partie abordera essentiellement la maîtrise de la compression. Plus particulièrement en détaillant les étapes du cycle de compression et leurs impact sur

les spécifications du comprimé. L'importance du choix de l'outillage de compression sera aussi présentée en insistant sur les points critiques à maîtriser.

Dans la partie suivante, sera présenté les différentes problématiques qualité observées lors de la production de comprimés non enrobés. Pour chacune d'elles, une synthèse présentera les solutions possibles pour y remédier. Une attention particulière sera portée au mécanisme de clivage.

Enfin, la dernière partie concerne la gestion d'une problématique de clivage sur une unité de production de formes sèches. Après avoir décrit le contexte de production et la détection de la problématique, l'investigation qualité réalisée et les résultats obtenus seront exposés.

Il sera donc question, en lisant ce travail, de redécouvrir que les comprimés ne sont pas de simples mélanges de poudres, mais se rapprochent d'une entité sensible à toute modification de ses paramètres de fabrication.

I. Processus de fabrication des comprimés

A. Histoire

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 10^{ème} édition, 2019), « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ».

Les premiers comprimés pharmaceutiques comparables à ceux utilisés actuellement trouvent leur origine dans l'invention d'un peintre et écrivain du XIX^{ème} siècle, William Brockedon. Celui-ci, exaspéré par la fragilité du graphite qu'il utilisait pour réaliser ses dessins, imagina une méthode pour le broyer en poudre et le comprimer en forme de mine et ainsi obtenir des crayons de meilleure qualité [1].

Mais très tôt, une entreprise pharmaceutique s'est rendu compte du potentiel de cette invention et est parvenue à convaincre Brockedon de travailler pour elle. En 1843, Brockedon déposa un brevet pour « Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressure in Dies» (Façonner des pilules, des pastilles et du plomb noir par la pression dans les matrices) [1].

Cependant, ce n'est qu'à partir de 1877 que le terme comprimé ("Tablet") apparaît aux Etats Unis.

B. Avantages et inconvénients des formes sèches

Les comprimés dans leur ensemble offrent aux patients une facilité quant à l'observance des traitements. Ils ont une grande stabilité physique et chimique ; variété en termes de tailles et de formes ; commodité d'administration par le patient et facilité de manipulation. Leur solidité leur apporte également un intérêt non négligeable leur permettant de résister aux différentes opérations logistiques (ligne de production, transport commerciale ou encore utilisation par des patients nomades).

Étant une forme sèche, le comprimé a la propriété de bien se conserver à la différence d'autres formes pharmaceutiques. En effet, du fait de l'absence d'eau, il n'est pas propice à l'oxydation et au développement de microorganismes.

L'expérience acquise par les industriels dans la production des comprimés permet aujourd'hui une fabrication à grande échelle en gardant de hauts rendements et un bon rapport qualité/prix. La robustesse de ces procédés permet également d'assurer la précision de la teneur en principe actif de chacun des comprimés.

Avec l'évolution des technologies, il a été possible de pallier les incompatibilités entre principes actifs, notamment grâce aux comprimés multicouches.

Enfin, une large gamme d'excipients et d'enrobages permettent de masquer les propriétés organoleptiques désagréables et/ou de contrôler la libération du principe actif en permettant au comprimé d'atteindre sa cible avant de libérer le principe actif.

Leurs avantages sont nombreux mais malgré les années de recherche et de développement réalisées par le secteur pharmaceutique, certains inconvénients persistent.

Ils ont effectivement un coût de recherche élevé et ne sont rentables qu'à une échelle industrielle. Les différentes machines et installations nécessaires à leur élaboration et à leur fabrication étant des investissements non négligeables.

Au niveau pharmacotechnie, il est parfois difficile d'obtenir des formules qui donnent lieu à des comprimés de qualité en raison des caractéristiques du principe actif ou de la nécessité de doses élevées de ce dernier. Dans ce dernier cas, la quantité d'excipient disponible pour corriger la formule est limitée. De plus, la formule optimale est propre à chaque produit et tout changement de celle-ci entraîne des conséquences sur le comportement du mélange lors des étapes de fabrication.

D'autre part, certains comprimés peuvent être difficiles à déglutir pour le patient et d'autres présentent des excipients responsables d'effets secondaires nécessitant des précautions d'emploi (excipients à effet notoire). C'est notamment le cas pour l'amidon de blé qui peut provoquer des réactions chez les personnes allergiques au blé ou des intolérances chez les personnes souffrant de maladies coeliaques [2].

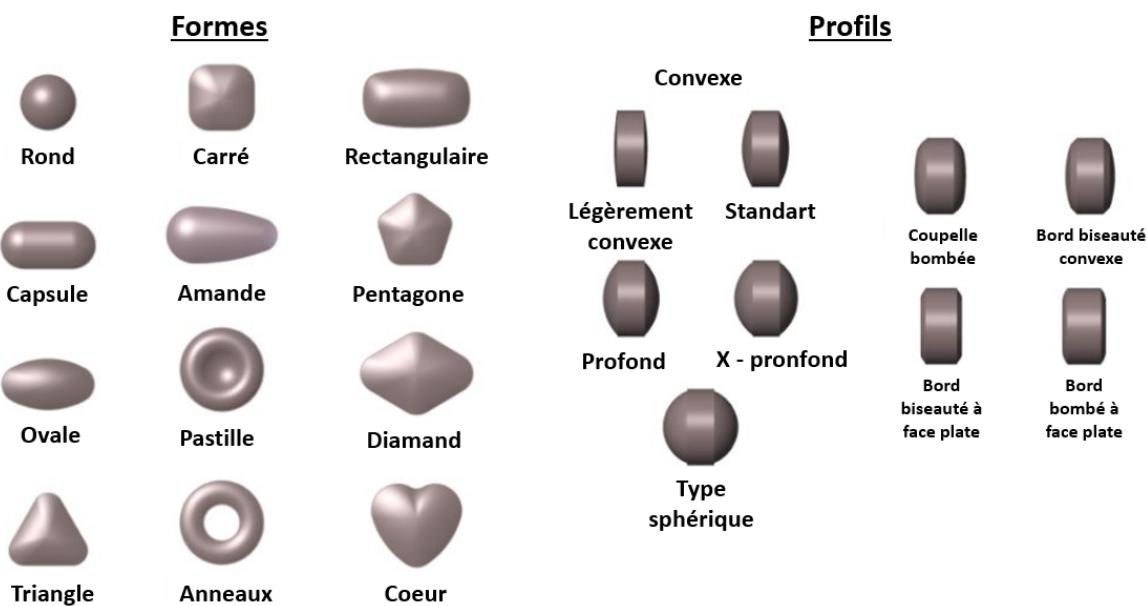
C. Les formes pharmaceutiques comprimées

Les comprimés constituent encore aujourd'hui la forme pharmaceutique solide la plus administrée par voie orale. On estime en effet que les formes pharmaceutiques solides représentent environ 90 % des formes utilisées en clinique pour l'administration

systémique d'agents thérapeutiques. L'utilisation généralisée des comprimés étant due à leur commodité et à la diversité des types de comprimés [3].

La forme, la taille et la masse des comprimés peuvent varier sensiblement de l'un à l'autre. Néanmoins, la taille est généralement comprise entre 5 et 17 mm, la masse entre 0,1 et 1,0 g, et la forme peut être diverse : ronde, oblong, biconvexe ou ovoïde [4] (figure 1).

Figure 1. Représentation des différentes formes des comprimés (adapté de [5]).



Visuellement, les couleurs attribuées aux comprimés ont pour principal objectif de faciliter l'observance des traitements par les personnes âgées dont la prise quotidienne de nombreux médicaments peut être une source d'erreur. Cela est également une aide non négligeable pour tout le personnel de santé responsable de la préparation et administration de ces médicaments (hôpitaux, EHPAD, pharmacies). Dans les sites de production, cette différenciation permet aussi de faciliter et garantir le vide de ligne et ainsi éviter les risques de contaminations croisées.

Depuis les années 70, de nombreuses études se sont également portées sur l'importance marketing que peuvent induire les couleurs des comprimés. Mais outre cet aspect commercial, c'est aussi et surtout l'efficacité "psychologique" qui est recherchée. En effet, d'une façon générale, les couleurs bleue et verte sont perçues

comme tranquillisantes et les couleurs orange, rouge et jaune comme stimulantes. Par exemple, on sait qu'un somnifère se vendra moins s'il est rouge plutôt que bleu [6].

Enfin, tous les comprimés ne sont pas tous administrés de la même manière. Certains sont avalés ou croqués (les comprimés enrobés ou non enrobés), d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration (comprimé dispersible ou effervescent), certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (comprimé orodispersible ou gingival) [7].

Pour permettre cette diversité, on distingue plusieurs catégories de comprimés :

1. Les comprimés non enrobés

Certains comprimés non enrobés ou aussi appelés « noyaux » ou « comprimés nus » peuvent être des produits finis directement commercialisés après conditionnement. Ces types de comprimés ne nécessitent pas de traitement supplémentaire après la compression. Ils sont simplement constitués d'un mélange de poudres comprimé, sans ajout de couche d'enrobage. Les comprimés non enrobés peuvent être avec couche unique ou multiples.

Cette forme de comprimé sera le point central d'étude de cette thèse et nous développerons plus tard les détails et spécificités de leur processus de production.

2. Les comprimés enrobés

Les comprimés enrobés sont, selon la Pharmacopée Européenne 10.3 (Comprimés enrobés, 01/2018:0478), des « comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses, telles que résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et parfois aromatisants et substances actives ».

Lorsque la couche d'enrobage est mince, le comprimé est dit pelliculé. Lorsque la couche est épaisse et composée de sucre, alors le comprimé est appelé comprimé dragéifié [8].

Le pelliculage confère plusieurs avantages au comprimé. D'un point de vue industriel, il permet la réduction d'émission de poudre qui est un des paramètres importants à contrôler pour assurer un conditionnement de qualité. En effet, un excès de poudre peut nuire au fonctionnement des lignes de conditionnement (par exemple à l'étape de scellage) mais également détériorer l'aspect visuel du produit avec des blisters opacifiés par celle-ci. L'enrobage limite ainsi les risques de contaminations croisées sur les lignes de production et la sur-exposition aux poudre des opérateurs.

Toujours d'un point de vue industriel, cette technique améliore les propriétés mécaniques des comprimés, leur permettant d'éviter une détérioration physique au cours du processus de conditionnement ou lors des diverses opérations de logistique.

Dans une optique de développement galénique, cette technique permettra de modifier les profils de libération des principes actifs (PA) pour obtenir des formes à libération prolongée ou des formes à libération différée.

Enfin l'enrobage apporte des améliorations pour le patient. Le premier étant de masquer les propriétés organoleptiques désagréables (goût, odeurs) et ainsi faciliter l'observance. Il peut être aussi une amélioration esthétique dans le but de cacher les défauts d'un comprimé nu dont la couleur ne serait pas homogène.

L'enrobage protège également le ou les principes actifs des conditions atmosphériques, ce qui permet de protéger un PA photosensible ou hygroscopique par exemple.

Les procédés d'enrobage ne seront pas détaillés dans cette thèse. En effet nous nous consacrerons uniquement à l'étude du procédé d'obtention des comprimés non enrobés.

3. Les comprimés multicouches

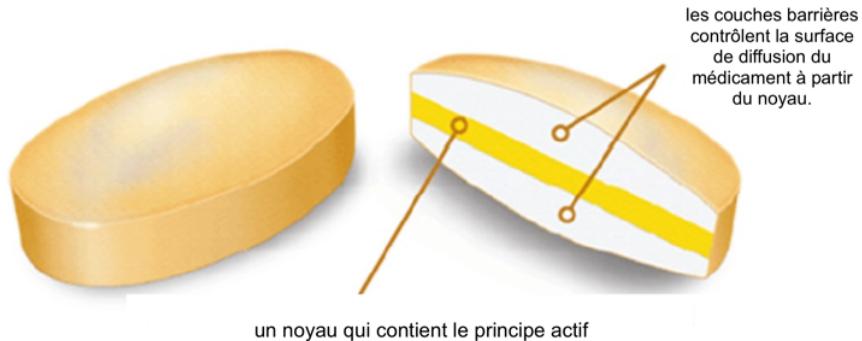
Les comprimés multicouches sont constitués de granulés différents superposés par compressions successives.

Les couches multiples sont disposées parallèlement ou concentriquement. Elles permettent d'associer plusieurs principes actifs tout en évitant les incompatibilités physico-chimiques.

Les configurations sont multiples et ont plusieurs objectifs :

- séparer plusieurs substances actives incompatibles,
- contrôler la cinétique de libération en assurant un effet retard.

Figure 2. Comprimé triple couches (adapté de [9]).



D. Les comprimés non enrobés, processus de production

Une fois la formulation du comprimé testée, le scale-up effectué et la fabrication des lots de validations réalisés, la production est alors lancée en routine par les industriels.

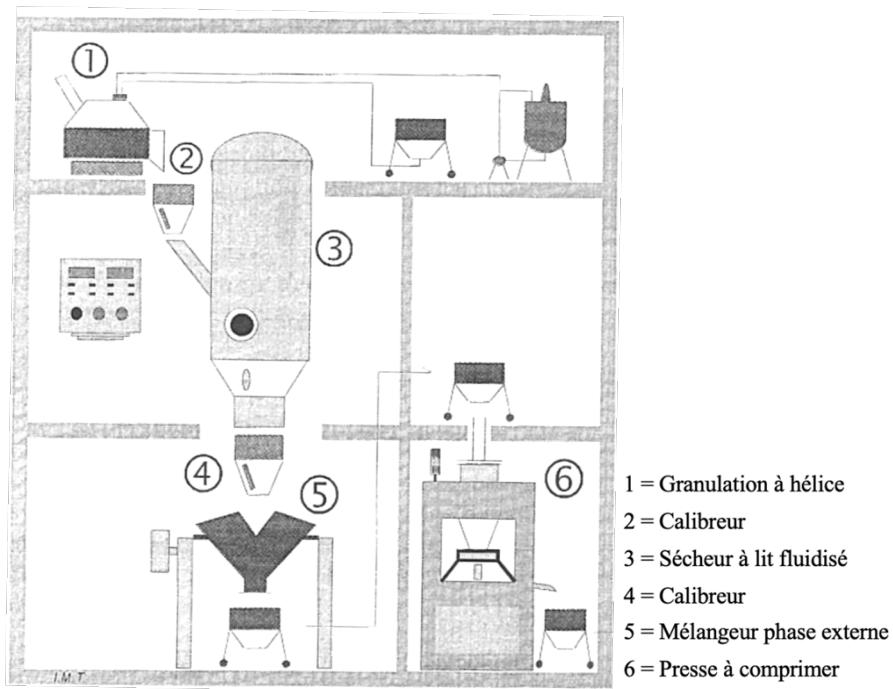
Les techniciens de fabrication se concentrent alors sur certaines caractéristiques mécaniques afin d'obtenir les produits recherchés. De manière générale, ils devront veiller à ce que les comprimés soient suffisamment durs pour être manipulés mais tout en restant suffisamment friables pour pouvoir se désagréger dans l'organisme.

Le processus de fabrication des comprimés suivra ces différentes étapes :

- opérations préliminaires (pesée, broyage, tamisage),
- mélange,
- granulation :
 - o granulation sèche
 - compactage / broyage
 - o Granulation humide

- système séquentiel : mélange et granulation en « High Shear » puis séchage sur lit d'aire fluidisé (LAF) ou en étuve (nécessitant le transfert des grains),
 - système « Single pot » : mélange, granulation et séchage dans la même enceinte tel que le LAF. Ces appareils offrent une solution aux sites de productions souhaitant augmenter leur productivité en diminuant le nombre d'opérations et de transferts de produits d'un appareil à l'autre. Un gain de qualité est également présent en diminuant le risque de contamination croisée [53].
- Hot Melt Extrusion (HME), parfois appelée « granulation thermoplastique »
- Compression

Figure 3. Installation de production de comprimé (adapté de [10]).



Nous aborderons ici plus en détail un processus type de fabrication de comprimés par granulation humide.

1. La pesée

Cette étape est la première d'un long processus. Contrairement aux étapes suivantes, elle ne demande pas la maîtrise d'une technique spécifique par les opérateurs. Cependant la pesée est un point critique de la fabrication. Une simple erreur qui n'aurait pas été relevée peut entraîner la mise au rebut d'un lot entier. Cela peut être une erreur de pesée du principe actif ou encore l'incorporation d'un excipient contaminé ou présentant des impuretés.

Les opérateurs de pesées sont donc l'un des premiers remparts pour assurer une production de qualité.

Au cours des évolutions dans la gestion de la production pharmaceutique, l'opération de pesée s'est déplacée de la zone de production vers une zone isolée et dédiée à cette activité.

En effet, anciennement, les livraisons de matières premières et principes actifs étaient envoyées après analyse directement dans les ateliers de fabrication où les opérateurs pesaient et utilisaient les quantités justes nécessaires pour la fabrication. C'est pour spécialiser cette étape et donc pour limiter les risques d'erreur que les centrales de pesées se sont développées au sein des sites de production.

Cette étape critique requiert donc une traçabilité précise de toutes les étapes réalisées. Qu'il faille peser d'importantes (excipients) ou de très petites quantités (principes actifs), toutes les pesées sont tracées grâce à un système informatique et les rapports joints au dossier de lot.

Les contenants utilisés pour stocker les matières pesées dépendront de la nature du produit, de la quantité requise ainsi que des infrastructures propres au site de production (bidon carton ou plastique, sac plastique, caisse plastique, etc..).

2. Les opérations de broyage, tamisage et calibrage

2.1. Le Broyage

Le broyage est une opération qui présente une très grande importance dans le processus de fabrication. En effet, de la taille des particules dépendront notamment la

rapidité de dissolution dans un solvant donné, l'homogénéité des mélanges, la stabilité des dispersions, la biodisponibilité des principes actifs, mais aussi les possibilités d'interactions physico-chimiques [11].

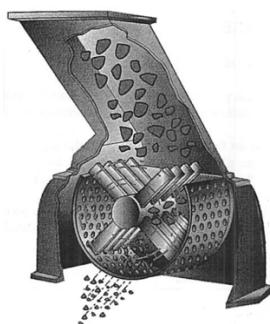
Cette étape aura également comme intérêt d'optimiser le processus de fabrication en améliorant les propriétés d'écoulement de la poudre ainsi que la comprimabilité. Elle participera ainsi à garantir la reproductibilité des lots.

Selon le mode de broyage recherché on utilisera différents types de broyeurs :

- broyeurs par écrasement
- broyeurs par percussion ou choc
- broyeurs par cisaillement
- broyeurs par attrition ou abrasion

Il existe également un autre type de broyeur. Ce sont les broyeurs à marteaux. Ils associent deux phénomènes, l'écrasement et la percussion. En effet, lorsque la partie centrale et les marteaux entrent en mouvement, les particules sont broyées par écrasement. Elles subissent également un broyage par percussion du fait des chocs contre les marteaux et entre les particules elles-mêmes.

Figure 4. Broyeur à marteaux [12].



2.2. *Le tamisage et calibrage*

Le tamisage est généralement effectué après le broyage. Pour cette opération, c. Un tamisage dit de “sécurité” est néanmoins effectué dans la majorité des cas dès l'étape de pesée pour retenir les éventuels corps étrangers présents dans les matières premières (plastique, cheveux, etc.).

De nombreux systèmes permettent un tamisage rapide d'une importante quantité de poudre. Il y a notamment les tamis circulaires, ils entraînent la poudre par effet centrifuge au travers d'une grille perforée. L'ajout d'un bras d'émottage permet d'ajouter la fonction de dés-agglomération (émottage) à la solution de tamisage [13].

Dans le cas d'un procédé de fabrication présentant une granulation humide, une opération de calibrage est généralement ajoutée avant le séchage du grain. Cette étape permettra d'uniformiser la taille des granulés et de favoriser un séchage régulier. Elle consiste à définir la taille moyenne des particules en forçant le grain, grâce à une action mécanique, à passer à travers une grille perforée.

Lorsque le calibrage est effectué après le séchage, celui-ci permet d'augmenter la surface spécifique du mélange. Cela participera à améliorer la biodisponibilité en augmentant la vitesse de dissolution du principe actif. Le calibrage améliore également les propriétés d'écoulement du mélange et permettra un meilleur remplissage des matrices lors de la compression. Enfin, l'augmentation du nombre de particules par unité de masse améliorera l'uniformité de teneur.

Cependant, cette opération n'est pas sans risque quant à la qualité du mélange et un calibrage non contrôlé peut mettre en péril la suite du procédé de fabrication, notamment la compression. En effet, un temps de calibrage non contrôlé peut entraîner la formation d'une quantité trop importante de « fines ». De même, le dégagement de chaleur émis lors ces opérations peut amener, pour certains PA particulièrement sensibles, un éventuel changement de leur forme polymorphique et donc de leur activité.

Le phénomène d'électrostatisme est également une problématique connue des industriels. En étudiant le phénomène, il a été observé que selon le signe des charges acquise par les particules, celles-ci peuvent pendant la phase de mélange, se lier préférentiellement à la paroi du mélangeur ou aux autres particules (agglomérat), favorisant ainsi un mouvement non aléatoire pouvant impliquer une ségrégation [14].

Figure 5. Représentation de deux types de calibreurs [15].



Granulateur oscillant

Calibreur conique

3. Le Mélange

L'objectif de l'étape de mélange consiste à obtenir une homogénéité du produit final à partir des différentes matières qui le composent. Cette homogénéité doit se traduire par le fait que, à la fin du procédé, l'analyse de poudre prélevée en tout point du mélange doit présenter les mêmes pourcentages des différentes matières incorporées. Le mélange est alors appelé « randomisé ».

Les mélanges pour compression sont principalement constitués de différents excipients ayant chacun une influence propre sur les propriétés du produit final. Ils jouent un rôle important dans la mise en forme pharmaceutique, la stabilité ou encore la diffusion du médicament dans l'organisme.

Ces excipients (diluants, liants, agents de désagrégation, lubrifiants, etc..) sont en effet directement liés à l'écoulement de la poudre, à la comprimabilité, au temps de désagrégation, à la friabilité ou encore la résistance à la rupture. Autant de caractéristiques que le technicien de production cherchera à maîtriser au cours du processus de compression. Un mélange non conforme est donc un problème critique pour la suite des opérations de production.

Les industriels utilisent deux types de mélangeurs :

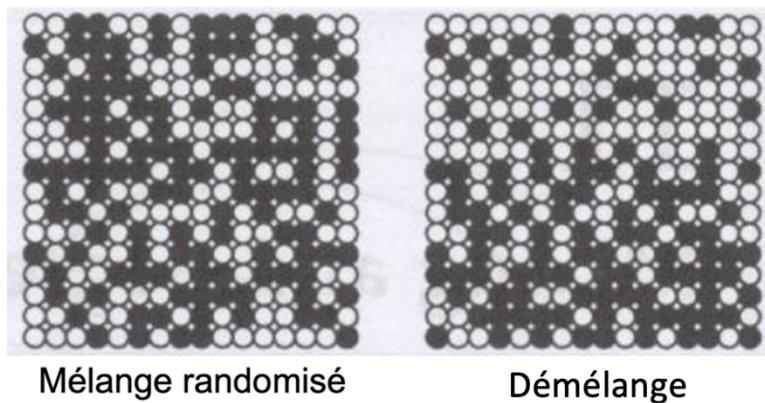
- les mélangeurs par retournement à cuve mobile ou fixe : mélangeur en V, mélangeur à conteneur,
- les mélangeurs statiques avec agitation interne : mélangeurs planétaires, à vis ou mélangeurs horizontaux.

Pour assurer une opération de qualité, les paramètres clés à contrôler par l'opérateur de mélange seront le taux de remplissage du mélangeur, la vitesse d'agitation et la durée de cette opération.

Dans le cas d'une formulation présentant un faible dosage en principe actif ou un faible dosage en excipient, il sera nécessaire d'effectuer une étape préalable. En effet pour garantir l'obtention d'un mélange homogène, le composant présent en faible quantité sera pré-mélangé avec une portion de l'autre composant.

Enfin, une fois le mélange effectué, il est important selon les propriétés des poudres, d'éviter le stockage et le transport des cuves pour ne pas risquer une ségrégation des poudres.

Figure 6. Mélange dit « randomisé » ou aléatoire versus ségrégation (adapté de [16]).



4. La granulation humide et le séchage

Il s'agit de la méthode la plus couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique comme étape préliminaire à la fabrication des comprimés. Elle est notamment utilisée pour améliorer l'homogénéité du mélange et garantir une meilleure cohésion des comprimés.

Cette méthode est basée sur l'addition d'un liquide dont le rôle est d'assurer les liens préliminaires entre les particules. Il est généralement question d'une solution aqueuse contenant ou non un liant adéquat. On utilise dans la majorité des cas de l'eau, parfois de l'alcool ou un autre solvant organique.

La granulation comporte quatre étapes. Après le mélange, on effectue le mouillage en déversant le liquide sur le mélange de poudre pour avoir un mélange humide. Ce mélange humide sera passé dans le granulateur pour réaliser l'étape de granulation et ainsi produire un granulé humide. Avant ou après l'étape de séchage, le granulé avec des agglomérats passera par l'étape de calibrage, on parlera alors de grain. Enfin, à ce grain va être mélangé en phase externe les lubrifiants et les désintégrants pour obtenir un mélange pour compression.

4.1. Précision sur le mécanisme d'obtention du grain

4.1.1. Le mouillage :

Comme expliqué plus haut, le mouillage consiste à déverser un liquide de mouillage sur le mélange de poudre. L'objectif de cette étape est de créer des ponts liquides entre les particules solides de manière à les agglomérer en granulés humides de petites tailles qui seront ensuite séchés.

Il existe deux façons d'incorporer le liant :

- à sec sous forme de poudre, il sera incorporé au mélange puis mouillé avec le liquide de mouillage seul,
- en solution liante, où il sera directement dissous dans le liquide de mouillage.

Lors des premières minutes de l'opération de mouillage, l'effet conjugué de la répartition du liant et de l'agitation mécanique du mélange entraîne la formation de ponts liquides entre les particules. Cette étape est la nucléation et le grain est alors dans un état dit pendulaire. C'est le début du mouillage et beaucoup d'air est toujours présent entre les particules (Figure 7) [17].

Vient ensuite la phase de croissance contrôlée du grain. La quantité de liquide de mouillage augmente. Le grain est alors dans un état funiculaire (Figure 7). Il y a toujours des poches d'air entre certaines particules mais la majorité ne sont entourées que de liquide [17].

Enfin le liquide remplit tous les interstices entre les particules et plusieurs grains se réunissent entre eux. Cette situation est appelée état capillaire (Figure 7) [17].

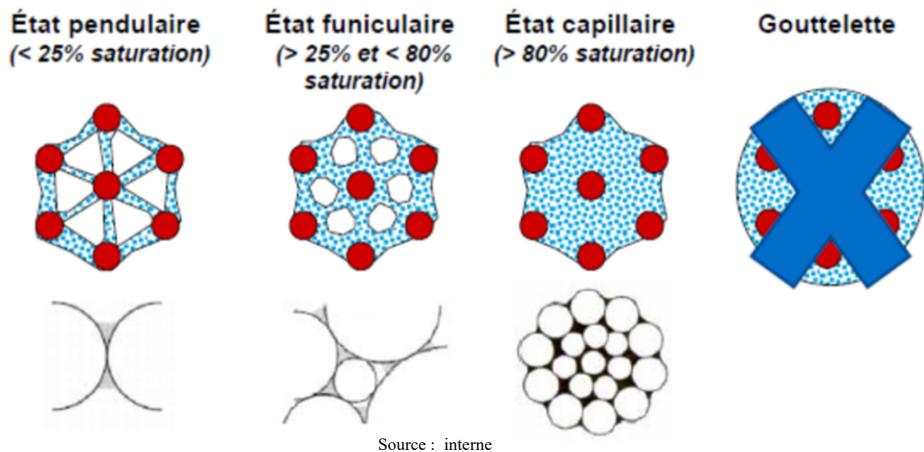
Cependant, il est nécessaire de contrôler avec précision la durée de cette étape, car en cas de maintien en mouvement du mélange, les grains s'entrechoquent et finissent par s'éroder ou se rompre. Ce phénomène dit d'attrition entraîne l'apparition de fines particules qui se détachent des grains précédemment formés. Il est donc important de contrôler cette agitation [18].

Si le mouillage n'est pas stoppé à temps, les particules se retrouveront à l'intérieur de gouttelettes (Figure 7) et seront donc libres les unes par rapport aux autres dans le

liquide. C'est une situation de surmouillage et donc un échec de tout le processus de granulation.

Pour la granulation humide classique, c'est l'état capillaire qui est recherché, car c'est celui qui donne le plus de cohésion à la masse.

Figure 7. Représentation des états des particules au cours d'une granulation humide.



4.1.2. Le séchage :

Le but de cette opération est d'éliminer le liquide ajouté pour le mouillage. Si cette étape n'est pas correctement contrôlée et que le séchage est trop important, il y a un risque d'enlever l'eau intrinsèque des substances du mélange. La perte de cette eau correspondrait à une dénaturation chimique de ces matières et dans le cas du principe actif pourrait entraîner une modification de son activité.

Chaque type de granulé possède un taux optimal d'humidité résiduelle convenant au mieux pour son passage en compression. Si l'humidité est trop faible (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la friabilité sera importante. Inversement, si l'humidité est trop forte, il y aura collage du grain sur les poinçons [19].

L'opération de séchage peut être réalisée par différentes méthodes. Il est possible d'utiliser des étuves de séchage classiques, des équipements à lit d'air fluidisé, à rayonnements infrarouges, des étuves à vide ou encore des micro-ondes.

5. La compression

C'est l'étape finale, au cours de laquelle on obtient les comprimés, qui peuvent ensuite être enrobés ou non. L'objectif est d'obtenir une forme pharmaceutique (comprimés) avec un dosage précis, une stabilité et un profil de dissolution adapté pour un effet thérapeutique optimal.

L'opération est basée sur la compression axiale du grain ou de la poudre à l'intérieur de la matrice (chambre de compression). La forme de cette cavité et la forme des surfaces de contact des poinçons déterminent l'aspect du comprimé : concave, convexe, lisse, biseauté, oblong (Figure 1).

Les étapes essentielles du cycle de la presse à comprimer comprennent l'alimentation du mélange granulé ou pulvérulent par une trémie dans la chambre de compression (matrice), la pré-compression et la compression entre les deux poinçons et, enfin, l'éjection du comprimé hors de la matrice.

Le principe de la technique de compression est simple. Cependant, pour obtenir un produit de qualité, une multitude de paramètres entrent en jeu. Le technicien de production devra maîtriser toutes les étapes critiques du cycle de compression et savoir réagir devant les changements de comportement du mélange à comprimer.

La qualité des comprimés sortant de la presse reflète les activités effectuées en amont. En ce sens, un "mauvais" comprimé est souvent destiné à l'être bien avant d'atteindre la presse. Les comprimés peuvent également être affectés par les processus qui suivent la compression, notamment le dépoussiérage, l'enrobage et l'emballage. Les « bons » comprimés sont donc le résultat de formules et de procédés optimisés, mais aussi des techniciens de compression bien formés.

II. La maîtrise de la compression

A. Évolution des appareils de production dans l'industrie

Bien qu'étant apparu tardivement, les comprimés pharmaceutiques se sont développés rapidement dans l'industrie. Les différents acteurs ont développé des procédés afin d'améliorer la performance des machines et ainsi accroître leur

production. L'industrie pharmaceutique se lance dans une course à l'automatisation des procédés.

Les premières presses utilisées dans l'industrie pharmaceutique étaient constituées d'un unique poinçon. Ces appareils toujours utilisés, notamment en recherche et développement, portent le nom de presses alternatives. C'est en cherchant à améliorer le rendement et obtenir une compression uniforme que se sont développés les machines utilisées actuellement en production : les presses rotatives.

1. Presses alternatives

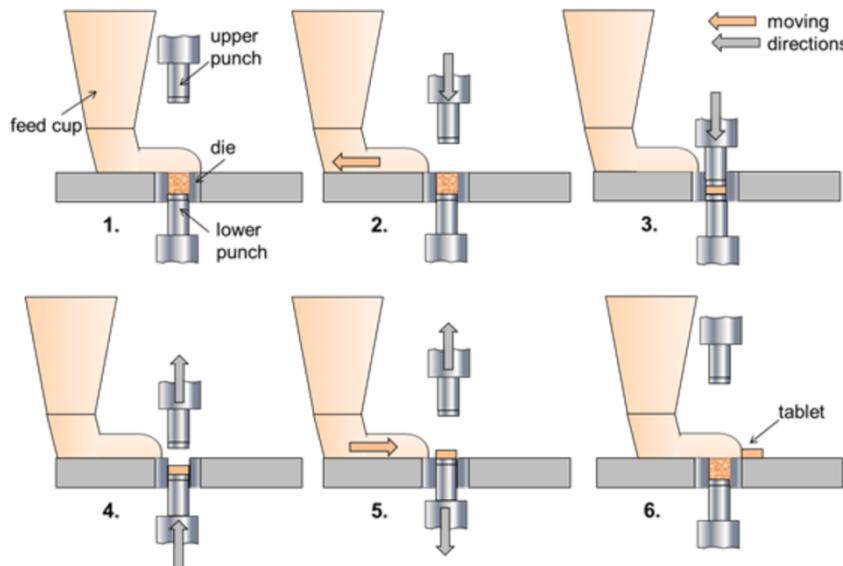
Le rendement horaire (1500 à 6000 comprimés/heure) fait que les machines alternatives sont réservées à la fabrication de petites séries. Pour la mise au point de nouvelles formules de comprimés, certaines machines sont équipées de systèmes d'analyse extensométrique (mesure des forces et suivi du déplacement du poinçon supérieur) au cours des différentes phases de la compression et pour l'appréciation de la comprimabilité d'une poudre ou d'un grain [20].

Les presses à comprimer alternatives sont constituées d'une seule station et leur fonctionnement se concentre sur quatre éléments principaux : les poinçons (supérieur et inférieur), la matrice et le sabot d'alimentation. Avec ce type de presse le mouvement des poinçons est limité à un axe vertical. C'est donc le sabot d'alimentation qui se déplace pour effectuer le remplissage, l'arasage et participer à l'éjection du comprimé (figure 8).

La position du poinçon inférieur fixera le volume de poudre à comprimer et ne bougera plus lors de la compression. C'est le poinçon supérieur qui appliquera la force de compression et déterminera la résistance à la rupture du comprimé. Enfin le poinçon inférieur remontera et le sabot d'alimentation viendra terminer l'éjection du comprimé tout en commençant une nouvelle phase de remplissage (figure 8).

Ces différentes phases et mouvements de la machine et des outillages sont synchronisés mécaniquement.

Figure 8. Cycle de fonctionnement des presses à comprimer alternatives représentant la direction du mouvement des outils [21].

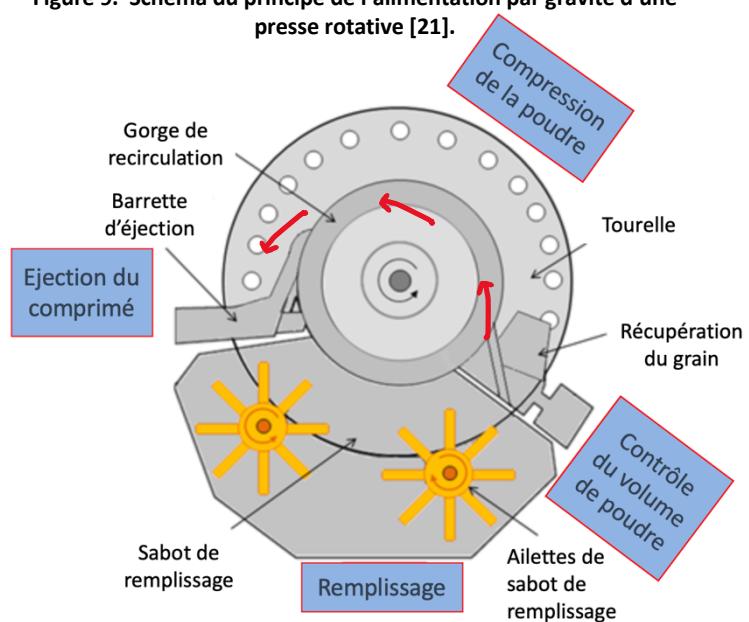


2. Presses rotatives

La compression, comme pour les machines alternatives, est réalisée entre deux poinçons, mais avec d'importantes différences. Le système de distribution (trémie et sabot) est fixe mais c'est l'ensemble des matrices et poinçons, disposés sur un plateau circulaire, qui se déplace horizontalement. La compression se fait de manière progressive par les deux poinçons qui se rapprochent. La force nécessaire à l'obtention des comprimés est donc appliquée au mélange de poudre sur les deux faces et de façon moins brutale qu'avec une presse alternative (Figure 9).

Le rendement horaire d'une presse à comprimer rotative actuelle se situe entre 50 000 et 1 000 000 de comprimés par heure en multipliant le nombre de chambres de compression et de poinçons. Ces machines sont ainsi les seules utilisées pour la fabrication de séries importantes [20].

Figure 9. Schéma du principe de l'alimentation par gravité d'une presse rotative [21].



Le système des presses rotatives s'articule autour d'un chemin de cames de guidage des poinçons (Cf. Figure 10 et 11). Elles maintiennent la tête des poinçons supérieur et inférieur et les dirigent vers les différentes phases du cycle de compression. Quand la presse à comprimer est en mouvement, les poinçons vont se déplacer de haut en bas en suivant le chemin de came.

Figure 10. Rail de came de guidage.



Source : interne

Figure 11. Came et poinçon.



Source : interne

2.1. Presse rotative à tourelles interchangeables

Dans une optique d'amélioration des performances, les industriels équipent peu à peu leurs équipements de production des différentes innovations proposées par les fabricants.

En effet, on recherche une réduction du temps de changement de format grâce à l'utilisation de tourelles interchangeables. Le nettoyage peut ainsi être effectué en temps masqué. Un nettoyage de la structure interne de la presse est tout de même nécessaire après le démontage de la tourelle, ce qui limite tout de même le gain de performance apportée par cette innovation.

Figure 12. Presse à comprimer avec tourelle interchangeable.



Source : interne

Il est aujourd’hui demandé une grande flexibilité d’utilisation pour les machines à comprimer rotatives. Cette exigence est d’autant plus importante chez le sous-traitant devant s’adapter aux différentes commandes de leur clients. Il est alors crucial de pouvoir moduler aisément une presse à comprimer en fonction du produit à fabriquer pour optimiser sa productivité et rester compétitif.

3. Standardisation des outillages

Au fil du temps, et pour répondre à une demande d’uniformisation de la part des laboratoires pharmaceutiques, les fabricants d’outillage de compression ont adopté des normes internationales. Deux normes, correspondant à des spécifications d’outillage standard, se sont alors développées afin de faciliter l’interchangeabilité entre les presses et ainsi optimiser l’utilisation du matériel de compression :

- la norme Eurostandard ou norme UE adoptée par les pays membres de l’union européenne (UE) ainsi qu’un grand nombre d’autres pays hors UE,
- la norme TSM (Tablet Specification Manual) étant la norme standard suivie par le fabricant en Amérique du Nord.

Avec l’augmentation du nombre de laboratoires pharmaceutiques multinationaux, cette demande de standardisation s’est accentuée. L’utilisation d’un seul et même standard d’outillage pour tous les sites de productions d’un laboratoire présentent de nombreux avantages (mutualisation des achats de pièces, transfert de production, partage d’informations).

La norme ISO 18084:2011 est alors créée dans ce but en 2011. Elle traite des mesures appropriées pour l’interchangeabilité des poinçons de presse entre les différentes machines à comprimer de différents fabricants [22].

Bien que les deux normes aient des spécifications très similaires, il existe de petites différences qui sont essentielles au bon fonctionnement de la presse à comprimer, d'où l'importance de savoir quelle norme supporte la machine pour laquelle on veut commander des poinçons.

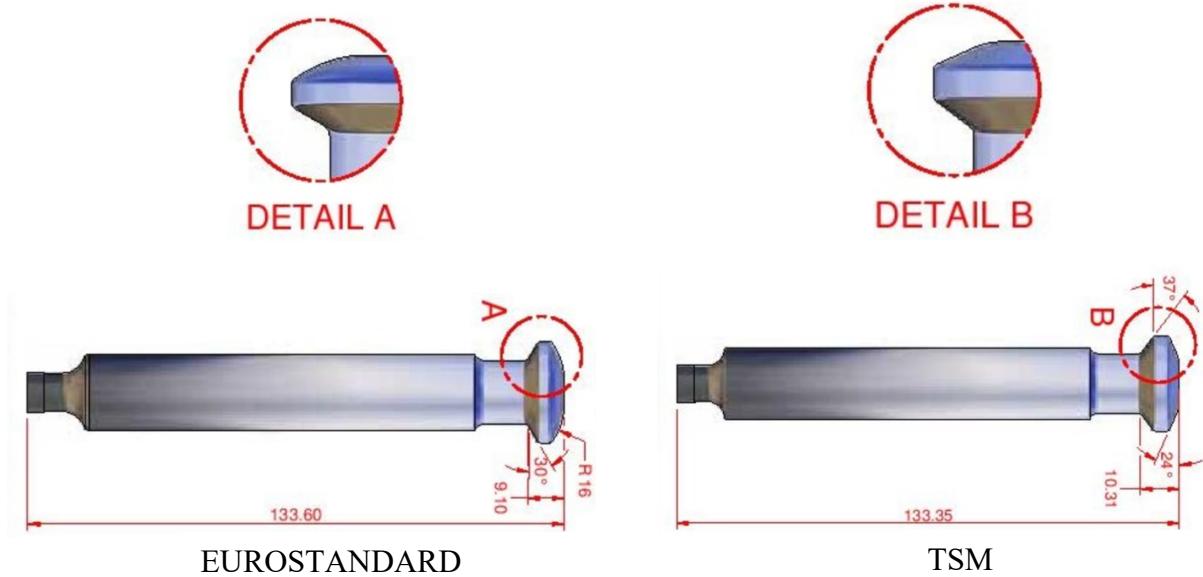
Les principales différences entre une norme et l'autre sont les suivantes [23] :

- la longueur du poinçon dans la norme UE est plus importante que dans la norme TSM,
- l'épaisseur de la tête est plus importante dans le système d'outillage TSM que dans les spécifications UE,
- les têtes de poinçons TSM ont un profil plus angulaire que dans la norme EU, qui présente un profil bombé.

La tête arrondie des poinçons UE, contrairement aux poinçons angulaires TSM, rend le passage sur les rouleaux plus régulier et réduit l'usure du poinçon et de la machine. Elle garantit également un temps de contact suffisant pour un compactage optimal des granulés et donc des comprimés de meilleure qualité, ce qui explique qu'elle ait été adoptée par la norme ISO et donc par les fabricants de machines modernes [24].

La figure 13 montre les différences les plus saillantes permettant de distinguer les différents poinçons.

Figure 13. Différences entre les poinçons EU et TSM [24].



B. Les étapes du cycle de compression et leur implication dans la spécification du comprimé

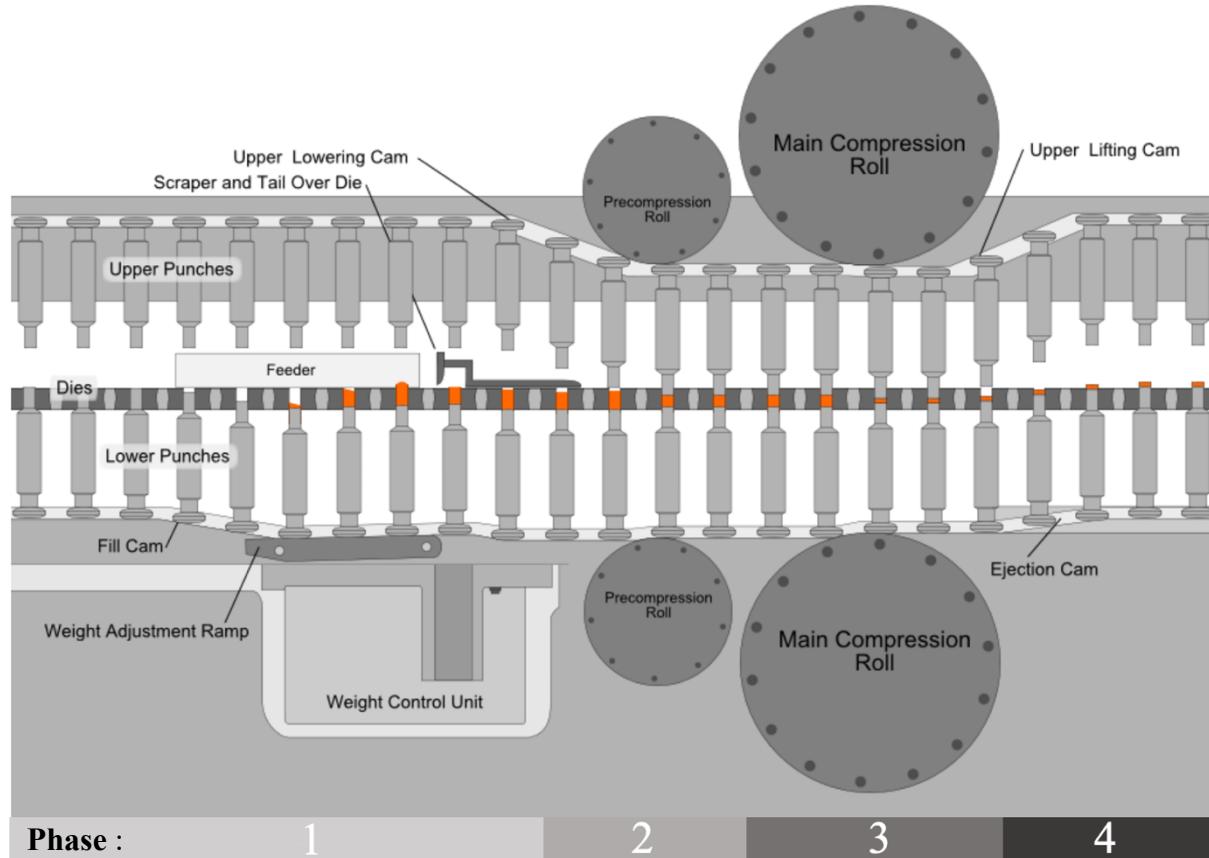
1. Phase de remplissage et dosage

Au cours de sa rotation, la tourelle et donc les outillages associés vont passer par le sabot de remplissage. Étape représentée dans la phase 1 de la figure 14. Pour permettre de produire des comprimés de qualité, le processus d'alimentation doit être constant et précis. Ce sabot de remplissage est ainsi muni d'ailettes. Celles-ci contribuent à faciliter l'acheminement de la poudre vers le système de poinçon et matrice. Il est également important de choisir des trémies d'alimentation ayant des angles d'écoulement optimaux pour assurer le bon approvisionnement en mélange du sabot de remplissage [27].

En suivant le mouvement de la came de guidage, les poinçons inférieurs vont descendre dans la matrice à leur profondeur maximale. La cavité formée par la matrice et le poinçon, appelée chambre de dosage, va alors être surchargée de produit afin de s'assurer d'un remplissage complet. Dans un second temps, la came de dosage fait remonter le poinçon à la position correspondant à la masse de grain souhaité pour le comprimé final. En sortant du sabot de remplissage, l'excédent de poudre est évacué par arasage et récupéré dans une gorge de récupération. Les comprimés minces nécessiteront une came de dosage peu profonde, et les comprimés épais une came de dosage profonde. Il est généralement nécessaire de sur-remplir la came de 20% pour assurer une masse constante des comprimés [26].

En effet, l'obtention d'une uniformité de masse des comprimés lors de la production se fera grâce à la maîtrise de cette étape. Que ce soit par un bon écoulement du mélange de grain jusqu'à la chambre de remplissage, une came de réglage parfaitement étalonnée mais aussi la précision de la taille des poinçons.

Figure 14. Principe de fonctionnement d'une presse à comprimer rotative [27].



2. Phase de pré-compression

À la suite du dosage du volume de poudre dans la chambre de compression et l'arasage, le chemin de came entraîne alors un léger abaissement du poinçon inférieur. Cette action permet que, lorsque le poinçon supérieur entre en contact avec le mélange de grains, le contact se fasse en dessous du niveau de la matrice. La poudre est alors moins disséminée.

En continuant sa rotation, la tourelle entraîne les poinçons inférieurs et supérieurs vers les galets de pré-compression (Phase 2, figure 14).

Fondamentalement, la phase de pré-compression consiste en une phase précédant la compression, au cours de laquelle les deux poinçons (supérieur et inférieur) se rapprochent l'un de l'autre, mais sans réellement comprimer le matériau. L'objectif de cette phase est de tasser et de pré-compacter le mélange dans la cavité de remplissage, en réduisant l'espace entre les particules, ce qui permet d'éliminer l'air dans la cavité et entre les particules à comprimer. En effet, dans la trémie, la poudre

se charge de plus ou moins d'air entre ses grains. Cette étape est donc essentielle pour s'assurer de la stabilité structurelle des comprimés une fois éjectés.

Cette étape est souvent mal utilisée par les opérateurs de compression. En effet, la pré-compression est souvent réglée en utilisant un pourcentage de la compression finale, mais cette méthode n'est pas une bonne pratique car l'opérateur ne connaît pas réellement ce qui arrive au mélange de poudre avant la compression finale. Si la pré-compression est insuffisante, il peut y avoir une augmentation de l'emprisonnement de l'air, ce qui peut entraîner un clivage et/ou feuillement. D'autre part, si la pré-compression est trop importante, le comprimé peut se fracturer. Souvent confondus avec des comprimés trop mous, ces comprimés n'auront aucune résistance en raison des multiples fissures qui se seront formées. Pour s'assurer d'un réglage cohérent de la pré-compression, l'opérateur peut régler manuellement la presse afin d'observer l'effet de la force de compression appliquée au mélange de poudre. En réduisant au maximum la force de compression principale et en tournant la tourelle manuellement, les comprimés devraient se former au point d'éjection mais être suffisamment fragiles pour se briser lorsqu'ils sont manipulés ou éjectés dans la rampe de sortie. C'est un point de départ permettant ensuite des ajustements mineurs en cours de production [28].

3. Phase de compression

Aussitôt après le poste de pré-compression, les poinçons sont amenés par la rotation de la tourelle au niveau des galets de compression (Phase 3, figure 14). Dans cette phase, les poinçons supérieur et inférieur se rapprochent l'un de l'autre, réduisant encore le volume occupé par le mélange de grains dans la cavité précédemment formée.

Le déplacement des poinçons est contrôlé par le mouvement des rouleaux de compression. Lorsque les deux poinçons se rapprochent l'un de l'autre, le mélange présent dans la matrice exerce une force sur les surfaces des poinçons et de la matrice. Contrairement aux presses alternatives, cette compression n'est pas brutale mais progressive et les forces sont appliquées de manière uniforme sur les deux faces du comprimé.

Pour déterminer l'épaisseur et la résistance à la rupture du comprimé, un réglage permet d'ajuster l'écartement des deux galets et donc le déplacement maximal des poinçons dans la matrice. L'ajustement du déplacement des poinçons doit se réaliser en maintenant constant le volume du mélange de grain dans la matrice. Autrement dit, sans modifier la masse du comprimé.

En effet, les trois paramètres définissant un comprimé : résistance à la rupture, épaisseur et masse sont interdépendants. Si deux de ces trois paramètres sont fixés, le troisième en résulte :

- de la masse et de l'épaisseur résulte la résistance à la rupture,
- de la masse et de la résistance à la rupture résulte l'épaisseur,
- de l'épaisseur et de la résistance à la rupture résulte la masse.

C'est pourquoi, afin de régler la machine, il faut uniquement ajuster deux des paramètres : la masse (dosage) et l'épaisseur.

Dans les faits, la résistance à la rupture des comprimés est déterminée par une combinaison de plusieurs variables. En plus de la masse et de l'épaisseur des comprimés, la vitesse de la presse et le « dwell-time » du poinçon supérieur vont influencer ce paramètre [29].

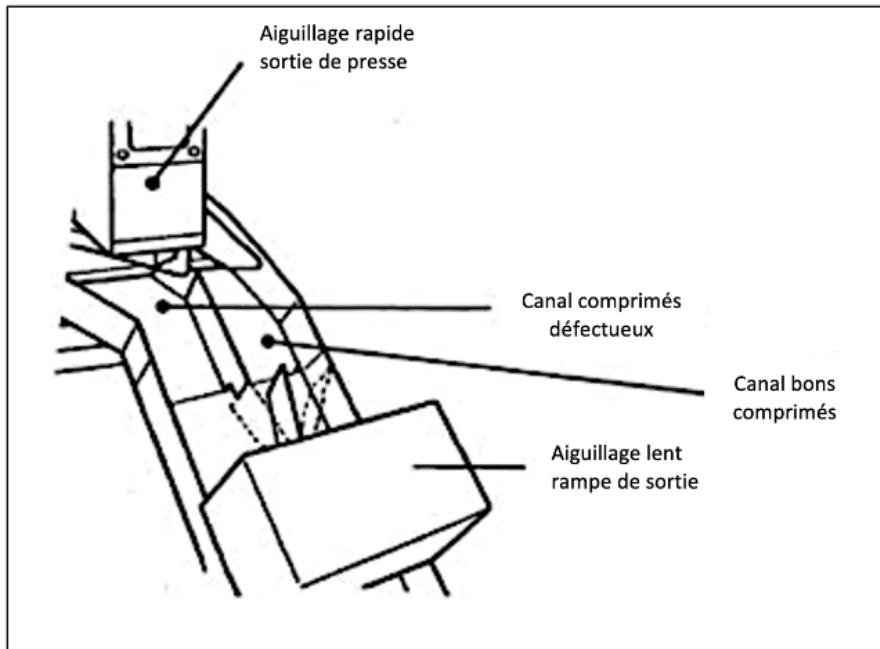
La majorité des presses modernes, possèdent un contrôle automatique de la masse. Celui-ci permet d'ajuster la masse des comprimés en fonction des variations de la force de compression. Lorsque la force de compression appliquée par les galets est inférieure à la limite, un signal électronique indique à la presse à comprimer d'ajuster la came de dosage afin d'augmenter le volume de remplissage. Inversement, lorsque la force de compression augmente, un autre signal entraînera une régulation de la came de dosage afin de réduire le volume de remplissage et donc la masse du comprimé.

À la sortie du poste de compression, le poinçon supérieur entre sur sa came de relevage et le poinçon inférieur sur sa came d'éjection.

4. Phase d'éjection

La phase d'éjection consiste à expulser le comprimé formé de la matrice et donc de la presse. Dans cette phase, le poinçon supérieur se retire de la matrice et se soulève jusqu'à sa position maximale. Il est alors prêt pour démarrer un nouveau cycle. Le poinçon inférieur est ensuite soulevé jusqu'à ce qu'il affleure la surface supérieure de la matrice, poussant le comprimé hors de celle-ci. Une barrette d'éjection pousse alors le comprimé hors de la tourelle de compression et un aiguillage placé sur la rampe d'éjection permet de séparer les comprimés hors normes de la « bonne » production (Figure 15).

Figure 15. Rampe d'éjection et aiguillage (adapté de [30]).



La maîtrise de ces différentes étapes est primordiale pour l'obtention de comprimés ayant les spécifications souhaitées (résistance à la rupture, épaisseur, masse).

Il est possible d'explorer les différentes phases de la compression en utilisant une lumière stroboscopique. En effet, celle-ci permettra de décomposer les mouvements et ainsi voir si le produit s'écoule correctement, si la barrette d'éjection fonctionne bien et si la matrice et les poinçons sont également fonctionnels.

C. L'importance du choix de l'outillage de compression et les points critiques à maîtriser

Comme expliqué précédemment, les outillages de compression sont, grâce à la standardisation, des éléments interchangeables entre les différentes machines d'un même site.

Cette caractéristique présente de nombreux avantages pour les sites de production, la première étant une économie considérable de budget. Le prix moyen d'une triplète (poinçon supérieur, poinçon inférieur et matrice) étant élevé, le renouvellement complet d'un outillage de compression est une dépense non négligeable. Cette standardisation permet par la même occasion de réduire les variabilités lors du changement d'échelle.

L'état des outillages et la précision de leur fabrication sont des points déterminants pour assurer une production de qualité. Le choix des matériaux utilisés pour la fabrication de ces outils ainsi que leur revêtement est un processus complexe qui doit garantir la résistance des poinçons aux forces de compressions importantes et à un environnement abrasif ou corrosif.

Le processus de sélection d'un outillage de compression est donc une tâche déterminante pour assurer une productivité élevée et optimiser la durée de vie de celui-ci. De plus un contrôle des différents éléments de la presse pour évaluer leur réparation ou leur remplacement doit être effectué lorsque la production est terminée et que la machine est démontée et nettoyée. Il ne faut pas attendre le lancement de la prochaine production pour déceler d'éventuels failles au cours du remontage. Il faudrait alors réparer et nettoyer de nouveau la machine, et donc diminuer la productivité.

1. Type de remplissage

La suralimentation et la sous-alimentation du produit seront à l'origine de variations de masse des comprimés produit et demandera à l'opérateur de compression de nombreux ajustements.

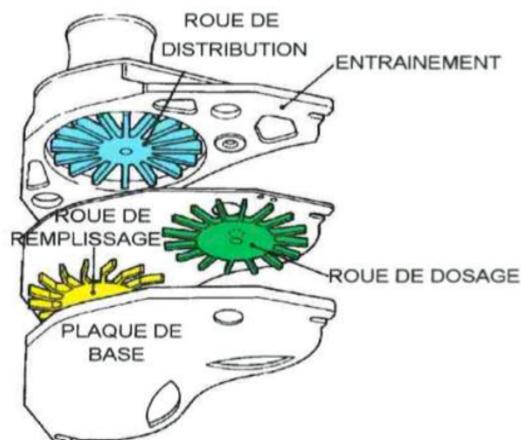
Pendant le déchargement des matériaux dans la trémie de la machine à comprimer et selon les caractéristiques d'écoulement des mélanges de poudres, une ségrégation ou un pont peut se produire, ce qui rend l'alimentation en matière irrégulière. Il est

donc important d'optimiser les angles de chute des trémies pour garantir un bon écoulement du mélange.

Une autre méthode peut être utilisée dans le cas de formation de ponts pour favoriser l'écoulement. Elle consiste, si la ségrégation n'est pas un problème, à insérer une tige vibrante dans la trémie pour agiter le mélange. Le montage d'un module vibrant directement sur la trémie peut quant à lui exacerber le problème en provoquant la séparation du produit [28].

Un autre facteur important pour l'alimentation du produit et le contrôle de la masse des comprimés est le choix du type de sabot de remplissage (également appelé « Fillomatic ») (Figure 16). En effet, l'alimentation par gravité classique utilisée dans les presses alternatives est remplacée dans les presses rotatives par une alimentation forcée avec différentes géométries d'ailettes, de vitesses ou de sens de rotation.

Figure 16. Représentation éclatée d'un sabot d'alimentation [30].



2. Le rôle du sabot de remplissage et des ailettes

Les ailettes rotatives du sabot de remplissage sont destinées à adapter le débit de la poudre à la vitesse de rotation de la presse. Elles garantissent ainsi un remplissage optimal des matrices et donc une uniformité de masse des comprimés produits. Cependant, un fonctionnement trop rapide du sabot de remplissage peut également dé-mélanger les poudres, et les ailettes peuvent briser les grains friables et compacter

les poudres très humides. Il est important de trouver le bon équilibre pour ne pas détériorer le mélange de poudre.

La meilleure stratégie consiste donc à faire fonctionner le « Fill-o-matic » aussi lentement que possible tout en maintenant une masse de comprimé au plus proche de sa cible.

Une étude de l'écoulement de la poudre dans le système d'alimentation forcée (« Fill-o-matic ») d'une machine à comprimer contenant trois roues à ailettes de formes différentes a été réalisée grâce à des simulations numériques [27].

Pour fournir une compréhension approfondie de l'écoulement de la poudre, différentes techniques ont été utilisées par les auteurs : l'analyse des masses, de la vitesse des particules et de la ségrégation des particules du mélange. Le suivi des particules se fait par leur coloration et le calcul du temps de passage des particules dans le sabot d'alimentation.

Les principaux résultats peuvent être résumés comme suit :

- la conception de la géométrie au niveau du boîtier, en particulier la disposition des zones des roues à ailettes ainsi que les différents profils des ailettes influencent la ségrégation granulométrique et le démélange des particules au sein du sabot d'alimentation,
- en plus de la ségrégation granulométrique, la forme des ailettes joue un rôle quant à la vitesse de déplacement des particules et donc aux forces agissant sur les particules et les taux de cisaillement,
- une zone morte dans la trémie a pu être identifiée, pouvant conduire à la compaction de la poudre.

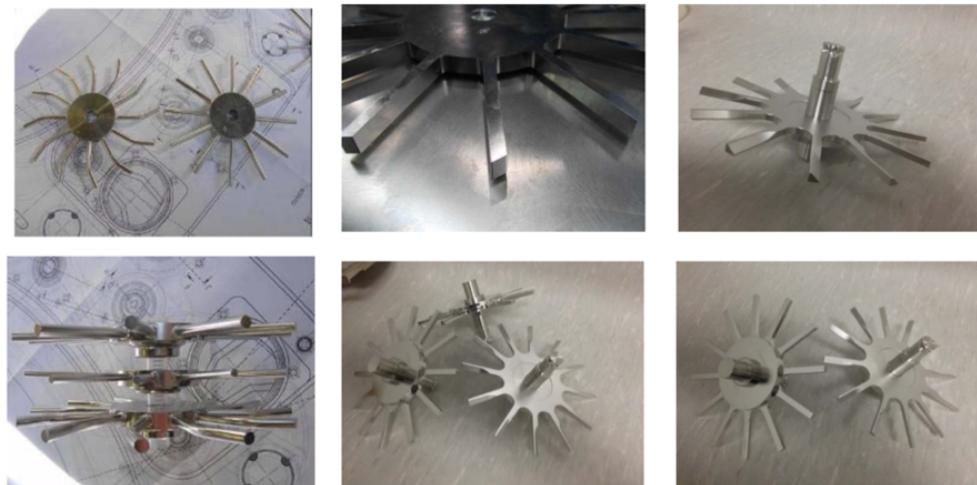
Il a été démontré que la conception même du sabot de remplissage a une nette influence sur la qualité des comprimés :

- la ségrégation de la taille des particules observée dans le sabot de remplissage a été transférée dans les matrices. Ainsi, les particules les plus grosses, qui subissent moins de forces de cisaillement, sont entrées en premier dans la matrice. Les particules plus petites ont suivi, lesquelles ont été exposées à des forces de cisaillement beaucoup plus élevées. Par conséquent, les variations intra-matrice, en termes de distribution granulométrique et de propriétés des

particules, peuvent entraîner des différences dans les propriétés même de compactage en fonction de la position dans la matrice, et donc l'apparition de problème de capping,

- la ségrégation des principes actifs a également été constatée, ce qui pourrait constituer un problème en termes d'uniformité de dosage,
- enfin, une variation entre les comprimés peut être observée au cours de la production en raison des différentes distances parcourues par les particules dans le sabot de remplissage avant leur déchargement dans les matrices. Tout au long de leur parcours dans le dispositif d'alimentation, les propriétés des particules peuvent avoir été modifiées par attrition (casse) ou par une lubrification excessive.

Figure 17. Différents profils d'ailettes de sabot de remplissage.



Source : interne

Il est ainsi primordial de respecter scrupuleusement les préconisations des constructeurs quant à la position de chacune des ailettes et ne pas modifier le profil de celles-ci. Malgré leur apparence, les sabots de remplissage sont des pièces complexes, étudiées par les constructeurs pour permettre un remplissage optimal des matrices sans détériorer les propriétés du mélange.

3. Choix de la came de dosage, réglage du sabot de remplissage et des pièces annexes

Comme expliqué précédemment, les presses à comprimer rotatives fonctionnent selon le principe du sur-remplissage, c'est-à-dire que la quantité de poudre introduite dans la matrice est supérieure à la quantité requise, et le poinçon inférieur est ensuite soulevé pour éjecter l'excédent de poudre. Cette procédure étant essentielle pour obtenir une masse de comprimés constante.

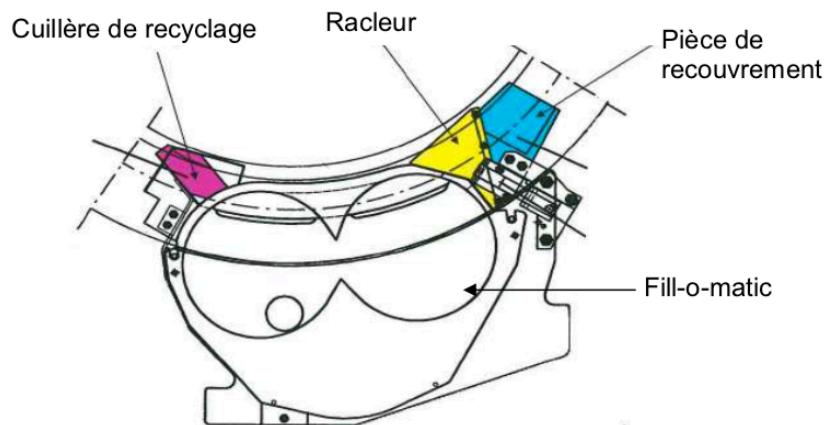
De même, un sabot de remplissage bien ajusté est l'une des clefs pour obtenir des comprimés de masse uniforme et une production de qualité. La règle est de faire fonctionner le sabot de remplissage et la lame racleuse de manière à ce que 80 % de la poudre restent dans la matrice et que 20 % soient repoussés. Ainsi, avec une came de remplissage de 10 mm, environ 8 mm de poudre seront finalement présents en sortie [28].

Si la came de remplissage est trop peu profonde, une variation de masse peut se produire en raison d'un sur-remplissage insuffisant des matrices. Si la came de remplissage est trop profonde, l'excès de matériau sera, selon le type de presse, éjecté sur le plateau de la tourelle ou réintroduit dans l'alimentateur. Si le matériau est éjecté sur la table des matrices, il s'accumule autour du col de la tourelle et est ensuite poussé vers l'extérieur par la force centrifuge. Les matrices peuvent alors être involontairement rechargées après être passées sur la came de dosage, ce qui entraînera une variation de masse. Dans les presses où le mélange en excès est réintroduit dans le sabot d'alimentation, il peut subir des forces de cisaillement par les ailettes du sabot, ce qui entraîne une réduction de la taille des particules ou une densification et donc affectera la qualité des comprimés [28].

De plus, l'état de la lame du racleur et de la pièce de recouvrement de la matrice est un point critique mais souvent négligé (Figure 18). Ce sont des composants importants à contrôler et moins chers à changer que d'autres pièces de la presse. Différents profils de lames existent. Il faut noter qu'une lame de raclage avec un bord en forme de couteau sera préférable à celle avec un bord carré pour les produits qui ont tendance à coller à la surface de la tourelle.

Plus le produit est abrasif, plus le bord du racleur s'use rapidement. Il faut donc inspectez fréquemment la lame et la remplacer si nécessaire [26].

Figure 18. Représentation des pièces annexes du système de remplissage [30].



La pièce de recouvrement des matrices évite au produit d'être expulsé par la force centrifuge avant la pré-compression.

La lame racleuse est donc une pièce d'usure, mais une usure trop rapide des racleurs peut être due à l'usure de la tourelle. La tourelle n'est pas toujours parfaitement plane et la finition n'est pas toujours irréprochable. Il est donc important de vérifier ces surfaces horizontales et identifier le point le plus haut. La lame racleuse devra alors être réglée sur ce point. Dans la plupart des cas, le jeu doit être de 0,05 ou 0,07 mm, et les ressorts du racleur doivent appliquer une pression légère et régulière sur la tourelle [31].

Cependant, si le produit a tendance à se compacter sous l'alimentateur, il peut être nécessaire de surélever celui-ci. Il est également recommandé de vérifier dans cette situation que les matrices sont réglées à la bonne profondeur. En effet, des matrices trop hautes peuvent détruire la lame de racleur dans les cinq premières minutes de production. A l'inverse, des matrices réglées trop bas ou un racleur réglé trop haut permettront à la poudre de franchir le racleur et de causer d'autres problèmes, notamment des variations de masse [34].

4. Choix des poinçons et matrices

Les poinçons et les matrices sont des outils de haute précision directement responsables de la formation des comprimés.

Il est donc important de prendre en compte les facteurs qui peuvent affecter la durée de vie de ces outillages :

- corrosion par le produit,
- force de compression excessive,
- usure excessive des cames,
- dommages dus à une manipulation incorrecte,
- défauts internes spécifiques aux poinçons,
- galets de compression surchauffés,
- cames surchauffées,
- mauvaise lubrification du mélange de poudres à comprimer,
- manque de lubrification des rouleaux de compression,
- mauvaise lubrification des poinçons en fonctionnement.

De manière générale, le type de matériau à comprimer doit dicter le type de matériau des poinçons et de la matrice à utiliser. Par exemple, la compression de matériaux abrasifs nécessitera un outillage spécial, contrairement aux matériaux souples et non abrasifs [33].

Il est donc important de comprendre l'ensemble du processus de compression pour permettre de choisir un matériau approprié pour l'outillage de compression. Dans la plupart des cas, les matrices sont fabriquées en acier inoxydable, qui présente une résistance supérieure à l'usure. Les matériaux les plus courants, sont les suivants :

- acier à haute teneur en carbone,
- carbure de tungstène,
- acier à haute teneur en chrome.

En général, un bon matériau doit combiner une résistance à l'usure et une résistance à la compression extrêmement élevées [34].

5. Détérioration des poinçons

Pour bien maîtriser la compression, il est indispensable de connaître les qualités des différents matériaux utilisés pour la fabrication des poinçons, leur état de polissage et les différentes possibilités de revêtement. Ci-dessous sont présentées les détériorations les plus courantes que l'on peut rencontrer avec les poinçons ainsi que les propriétés de l'acier recommandées pour y palier.

5.1. Usure prématuée des poinçons

Les propriétés des poinçons en acier, nécessaires pour une bonne résistance à l'usure par abrasion, sont les suivantes [33] :

- dureté élevée,
- volume élevé de carbures,
- grande taille des carbures.



Figure 19. Poinçon usé [35].

Les fabricants d'outillage disposent d'une grande diversité d'alliages pour la conception des poinçons et matrices. Il convient donc de les consulter avec rigueur pour déterminer celui qui sera le plus adapté pour la production souhaitée.

5.2. Partie active du poinçon ébréchée (Chipping)

Ce phénomène se produit généralement lorsque le poinçon a été en production pendant une courte période. Le mécanisme de cette défaillance est un faible cycle de fatigue. Des microfissures apparaissent sur la surface active du poinçon, elles se propagent et finissent par provoquer la fragmentation en morceaux des bords du poinçon.

Pour améliorer la résistance au chipping, il faut travailler avec des aciers inoxydables à haute ductilité [33].



Figure 20. Poinçon ébréché [35].

5.3. Une déformation plastique

Elle se produit lorsque la limite d'élasticité de l'outil a été dépassée. La déformation plastique provoque des dommages ou des modifications de la forme de la surface de travail de l'outil. Afin d'améliorer la résistance à cette déformation plastique, il est nécessaire d'utiliser des aciers ayant une dureté importante [33].



5.4. Apparition de fissures

Figure 21. Poinçon déformé [35].

Dans cette situation, les propriétés de l'acier permettant d'assurer une bonne résistance à la fissuration sont les suivantes [33] :

- faible dureté,
- haute résistance microstructurale.



Figure 22. Poinçon fissuré [35].

L'alliage utilisé devra éviter la fissuration et ce par une légère déformation plastique lorsqu'il est exposé à une charge.

5.5. Problème de grippage

Les propriétés de l'acier qui sont essentielles pour une bonne résistance au grippage sont les suivantes [33] :

- dureté élevée de l'outil,
- faible coefficient de friction,
- possibilité d'utilisation de traitements de surface ou de revêtements.



Figure 23. Poinçon grippé [35].

Pour prévenir ces différentes détériorations, il est nécessaire d'analyser les contraintes imposées par le produit. Que ce soit dans le cas du transfert d'un nouveau produit ou pour le développement d'un autre, le choix et la qualité des matériaux utilisés pour la fabrication des poinçons seront déterminants pour éviter des problématiques futures.

6. Les différents revêtements des poinçons et des matrices

Les principaux types de revêtements destinés à améliorer les problèmes d'abrasion et/ou d'adhérence sont les suivants [33] :

- **Chromage dur** - procédé par galvanisation

Ce type de revêtement est le plus courant pour protéger la surface des poinçons. Le revêtement est appliqué par méthode électrolytique dans un bain de sulfate.

On obtient des couches de revêtement d'environ 5 microns d'épaisseur.

Une autre technique presque similaire à la galvanisation est le dépôt physique en phase vapeur (PVD « physical vapor deposition »). Ce procédé de revêtement, qui représente le reste des revêtements énumérés ci-dessous, est un procédé consistant à déposer une vapeur de métal sur la surface du poinçon.

Par rapport à la technique de galvanisation, il présente les avantages suivants :

- meilleure stabilité des arêtes du poinçon,
- conservation des reliefs,
- meilleure protection contre l'usure.

Il s'agit donc d'un choix parfait pour la plupart des applications de compression de comprimés pharmaceutiques.

- **Revêtement CrN (nitrate de chrome)** - procédé PVD :

La surface obtenue est beaucoup plus grande que celle obtenue par le procédé de galvanisation "chromage dur" :

- la dureté de la surface est trois à quatre fois supérieure,
- meilleure performance contre les problèmes d'usure,
- meilleure performance contre les problèmes d'adhérence,
- protection supérieure contre l'usure,
- meilleur rapport qualité/prix.

- **Revêtement TiN (nitrate de titane)** - procédé PVD

Comparable au revêtement CrN en termes de performances contre les problèmes d'adhérence. Les autres avantages sont :

- la dureté de la surface obtenue est plus de quatre fois supérieure à celle obtenue par le procédé de galvanisation,
 - meilleure protection contre l'usure que le revêtement CrN,
 - couches très fines avec une très faible rugosité.
- **Revêtement DLC (“Diamond Like Carbon”) carbone de type diamant** - procédé PVD

Comme son nom l'indique, le DLC est une forme métastable de carbone amorphe qui présente certaines des propriétés typiques du diamant. Les poinçons recevant une telle finition de surface bénéficieront donc des avantages suivants :

 - haute résistance aux processus abrasifs,
 - propriétés anti-adhérente durable,
 - particulièrement adapté aux comprimés effervescents,
 - la dureté de la surface obtenue est plus de six fois supérieure à celle obtenue par le procédé de galvanisation.

Par ailleurs, la dureté et la ductilité des outils de compression ne dépendent pas seulement de la composition chimique de l'acier mais aussi de son traitement thermique (trempage). En effet, il est possible d'effectuer un deuxième traitement de trempe pour les poinçons, contrôlé par ordinateur, et effectué à haute température dans un four sous vide ce qui assouplira le matériau et empêchera la rupture [36].

En adoptant un traitement approprié des outillages de compression, il sera possible d'assurer une excellente efficacité globale de l'équipement. Le choix des poinçons lors du développement d'un nouveau produit ou lors d'un transfert d'un site à un autre doit nécessiter une étude approfondie des caractéristiques de celui-ci.

7. Intégrité des poinçons et des matrices

L'état des poinçons et en particulier la longueur de travail des poinçons est un facteur important à prendre en considération. En effet, les variations de longueur des poinçons peuvent avoir un impact sur le contrôle de la masse, la résistance à la rupture et l'épaisseur des comprimés produits. Si les longueurs des poinçons ne sont pas connues, les défauts des comprimés peuvent être attribués à tort à d'autres causes.

Il est donc important d'effectuer une maintenance et une inspection régulières pour s'assurer que toutes les longueurs de poinçons et les profondeurs de coupelle (forme de la tête du poinçon - Figure 24) sont uniformes [31] [34].

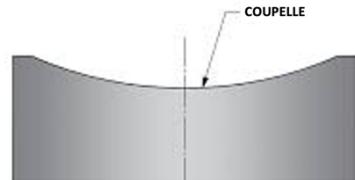


Figure 24. Poinçon grippé [37].

Il faut que tous les poinçons aient la bonne longueur utile de travail. Cependant, la longueur du poinçon inférieur est plus critique encore que celle du poinçon supérieur. La raison en est que la longueur de la zone inférieure détermine l'uniformité du remplissage dans la matrice. Ainsi, toute modification de cette longueur affecterait la masse et la résistance à la rupture du comprimé [31].

En pratique, la longueur du poinçon est définie comme la distance entre le point le plus bas de la partie active du poinçon et le méplat de la tête. Cette longueur doit être comprise dans un intervalle de moins de 0,02 mm de la spécification.

Il s'agit donc d'une mesure critique à contrôler au cours du cycle de vie du poinçon. Il est recommandé que dans un jeu de poinçons, la différence entre la longueur utile du poinçon le plus long et celle du poinçon le plus court ne dépasse pas 0,05mm. Dans ce sens, il est donc préconisé de vérifier la longueur utile des nouveaux poinçons ajoutés à un ancien jeu pour ne pas dépasser cette tolérance. Si cette mesure reste dans les limites, le nouvel outil sera parfait dans 95 % des cas [31].

En cours de production, il existe une interaction entre longueur des poinçons et force de compression. En effet, la longueur de travail utile du poinçon peut avoir un impact sur le système de contrôle de la force de la presse. Comme expliqué précédemment, ce système permet un contrôle automatique de la masse du comprimé en cours de production sans que l'opérateur n'ait à intervenir [34].

De mauvaises tolérances de l'outil affecteront donc les forces de compression mesurées et amèneront le système de contrôle à réagir à la variation de la longueur de l'outil au lieu de la variation réelle de la masse du comprimé [34].

La grande précision de cette longueur de poinçon est donc primordiale pour assurer le même volume de comprimés produits à chaque station et ainsi un bon contrôle des forces du processus. Cependant, il est important de noter que dans la majorité des

situations, un outillage endommagé est le résultat de compression des poudres mal mises en œuvre. Il s'agit généralement de mélanges nécessitant une forces de compression élevées, de forces d'éjection trop importantes, d'une mauvaise lubrification ou d'un manque de dépoussiérage.

La presse à comprimer pourrait être comparée à un bulletin de notes, qui met à nu les erreurs des opérations précédentes [29].

Enfin, une lubrification efficace des poinçons permettra d'optimiser leur durée de vie et limiter les problèmes rencontrés en cours de compression. Une attention particulière doit donc être portée par les opérateurs de compression afin de stopper la presse lorsqu'elle est chargée de poussières fines et que la lubrification des poinçons diminue. Lorsque la lubrification des poinçons est contrôlée, un autre point doit être surveillé ; celui de l'état des joints assurant l'étanchéité autour des poinçons au niveau des guide-poinçons (partie de la tourelle dans laquelle sont insérés les poinçons). Des joints abîmés laisseront s'échapper trop d'huile et ceci associé à l'encrassement par la poudre risque de polluer les comprimés. Les coupelles de récupération situées à l'extrémité des poinçons sont la dernière protection contre cette problématique. Il est nécessaire de contrôler leur intégrité lors du montage et du démontage de l'appareil [31] [34].

8. Géométrie de la tête active du poinçon

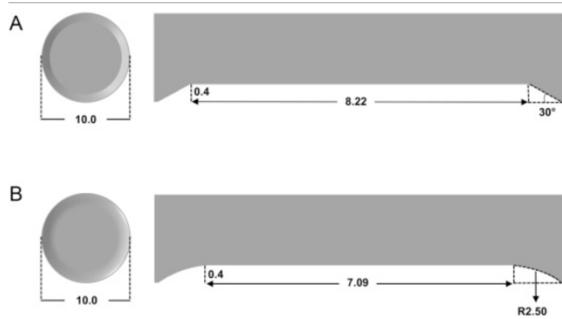
La conception de l'outil de compression en lui-même peut avoir un impact important sur le processus de compactage. Les têtes actives des poinçons correspondent à la partie inférieure du poinçon, celle au contact de la poudre. Elles sont clairement les zones les plus retravaillées de l'outillage des comprimés.

En effet, la géométrie de la tête active des poinçons est un domaine très étudié dans le cadre des innovations de l'outillage des presses à comprimer. L'objectif étant toujours d'améliorer l'efficacité de la compression et de répondre aux problématiques rencontrées par les sites de production.

Une étude de 2017 s'est intéressée à l'impact de la modification du bord de la face des poinçons sur le comprimé. Pour cela, la production de comprimés, à l'aide de deux

types de poinçons a été comparé à la géométrie de leur tête active. La première présentant une face biseautée (A) et la seconde une face radiale (B).

Figure 25. Représentation des géométries des têtes active des poinçons [38].



Les conclusions de l'étude mettent en avant que l'utilisation de poinçons avec une géométrie de face à bord radial (B) présentent un avantage pour la production de comprimés car elle permettait une meilleure densification de la poudre, ce qui améliorait souvent la résistance mécanique des comprimés produits et réduisait les tendances au clivage [38].

La modification du bord angulaire de la face biseautée en bord incurvé de la face radiale permettrait une pénétration plus profonde du poinçon dans la cavité de la matrice pendant le cycle de compression, ce qui entraînerait une plus grande densification du comprimé.

La courbure permettrait également une diffusion plus uniforme de la force de compression à travers le compact, ce qui réduirait les zones de contraintes localisées et donc l'expansion élastique du comprimé au cours de la décompression.

9. Géométrie de la tête passive du poinçon

Les poinçons pour compression ont subi de nombreuses modifications dans leur conception au fil des ans afin d'améliorer le processus de compression des comprimés, la qualité du produit et la durabilité de l'outillage. Outre les améliorations réalisées sur les têtes actives, la partie supérieure des poinçons qui entre en contact avec les galets de compression est également le centre de nombreuses études. Cette partie du poinçon est aussi appelée tête passive.

Le plat de la tête (« Head Flat », HF) et le rayon de la tête (« Head Radius », HR) représentés sur la figure 27 sont des caractéristiques de conception de la tête passive de poinçon. Elles peuvent potentiellement être modifiées par les fabricants d'outillage pour prolonger la durée de vie de l'outil et améliorer l'efficacité de la compression et plus particulièrement les propriétés physiques des comprimés [39].

Le HF du poinçon désigne la surface plate de la tête qui entrera en contact avec le rouleau de compression et déterminera ainsi le temps de contact pour la compression (« dwell time »). C'est donc le temps pendant lequel l'épaisseur minimale entre les poinçons est maintenue [40].

Figure 26. Représentation des géométries des têtes passives des poinçons [34].

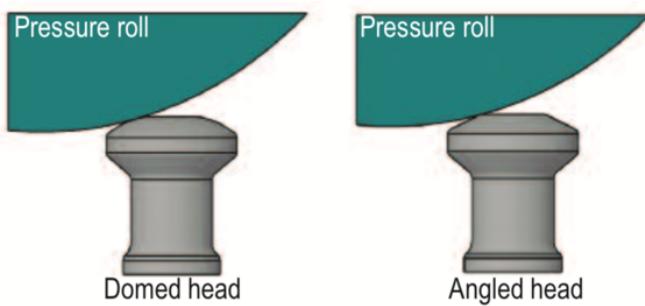
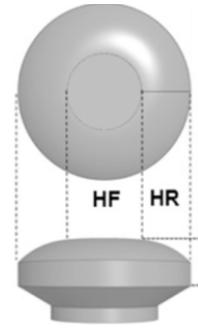


Figure 27. Descriptions d'une tête de poinçon [39].



La valeur du « dwell time » a une influence sur les comportements des poudres qui le subissent. Un « dwell time » très court, lors de l'augmentation de la vitesse des presses par exemple, semblerait favoriser des tendances telles que des clivages car le temps de maintien est trop faible pour que toute l'énergie soit absorbée par le comprimé avant la décompression [41].

Dans la plupart des cas, il sera préférable d'utiliser une tête bombée plutôt qu'une tête biseautée car celle-ci peut aider à prévenir le clivage. En effet, le rouleau de compression entre en contact avec la tête bombée plus tôt et donc plus éloignée de la partie plate, ce qui permet une plus grande évacuation de l'air avant d'entrer en pleine compression. Une tête bombée réduit donc le choc, il y a moins d'énergie à évacuer lors de l'éjection [31].

10. État de la tourelle et des matrices

Il est important de lubrifier correctement l'outillage à chaque installation et cela même si la presse est équipée d'un système de lubrification automatique. Les systèmes de lubrification automatique nécessitent souvent 10 à 15 minutes de fonctionnement continu avant de faire parvenir l'huile de lubrification aux poinçons et aux cames. Pendant ce temps, l'usure par frottement et les échauffements peuvent augmenter considérablement, ce qui entraîne une diminution du jeu dans les guides de poinçons, une usure accrue des cames et des têtes et, finalement, le grippage de la tourelle.

Cette lubrification est également importante lors du stockage d'une presse à comprimer ou d'une tourelle amovible si elles ne sont pas utilisées pendant une période prolongée. Les conditions environnementales, à savoir la température et l'humidité, peuvent entraîner la propagation de la rouille de manière très rapide [42].

Les logements de matrice usés sont également la cause des matrices corrodées (« fretting »), et cela se distingue par des taches de rouille autour du diamètre extérieur de la partie supérieure des matrices (Figures 27 et 28). Dans ce cas, le simple remplacement des matrices ne résoudra pas le problème.

De même, la solution consistant à ajouter une plaque d'usure pour retrouver une surface lisse dans la chambre de la matrice n'est pas une solution durable. Comme le logement de matrice est toujours surdimensionné, la matrice est libre de se déplacer dans son logement, ce qui permet à l'usure de contact et à la détérioration de la matrice de se poursuivre.

De plus, lorsque les vis de blocage de la matrice sont serrées, celles-ci se désalignent des guides de poinçons, ce qui peut causer des dommages sur les pointes des poinçons, l'usure de la tête de poinçon et de la came, et être à l'origine de forces d'éjection excessives [42].

Figure 27. Corrosion des chambres de matrices (adapté de [42]).

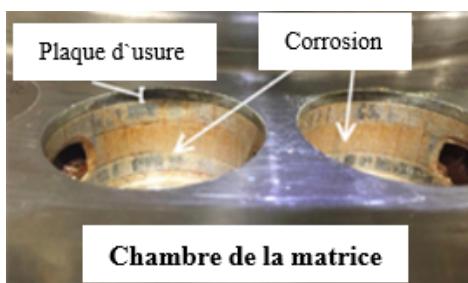


Figure 28. Corrosion des matrices [42].



11. Le polissage

En plus du revêtement comme stratégie pour minimiser ou résoudre les problèmes d'adhésion et/ou d'abrasion, le polissage des poinçons peut éviter un grand nombre de problèmes d'adhésion sans avoir à recourir à des solutions aussi coûteuses que celle du revêtement.

Les différentes caractéristiques conférées par le polissage du format seront les suivantes :

- maintien de la qualité des surfaces de compression (pointes),
- amélioration de la rugosité des surfaces de compression et, par conséquent, minimisation et/ou élimination de la tendance du matériau à adhérer,
- réduction de la friction mécanique pendant le processus et amélioration du cycle de vie de la machine,
- nettoyage des formats plus facile et plus efficace [33].

Dans l'industrie pharmaceutique, différentes stratégies sont suivies pour contrôler l'état des poinçons et des matrices.

Il existe une philosophie erronée selon laquelle, une fois le premier contrôle dimensionnel effectué à la réception des poinçons, aucun autre contrôle n'est effectué sur les poinçons, et ceux-ci sont remplacés lorsqu'ils ne permettent plus d'atteindre la qualité du comprimé requise. Cependant, aujourd'hui les entreprises pharmaceutiques tendent vers une politique de contrôle en cours de processus. Ce qui permet, dans le cas des poinçons, de détecter des outillages usés et de les remplacer ou de les mettre à jour avant qu'il y ait une perte de qualité du produit final [33].

De manière générale, le polissage des poinçons ne doit être effectué que lorsqu'il reste des traces de poudre sur les pointes non éliminées par le nettoyage à l'alcool isopropylique. Cependant, certains mélanges de poudres sont très abrasifs et peuvent endommager le revêtement lui-même. Dans ce cas, un polissage peut être nécessaire après chaque lot afin de maintenir la qualité de la pointe et éviter toute détérioration supplémentaire.

Toutefois, le polissage ne doit être effectué qu'avec des brosses et des pâtes appropriées (pâte diamantée ou de type Hyfin), cela avec une extrême prudence afin de ne pas endommager davantage la pointe [43].

En effet, un polissage mal réalisé pourrait endommager le poinçon :

- arrondissement du diamètre extérieur
- arrondissement des angles
- déformation des gravures
- déformation de la concavité

Dans les laboratoires où le travail avec des formules abrasives est permanent, l'achat d'une polisseuse automatique peut être un investissement intéressant.

III. Les problématiques qualités observées lors de la production de comprimés non enrobés.

A. Synthèse et résolution des défauts rencontrés sur les comprimés en sortie de presse

1. Comprimés nus ébréchés

A la sortie de la presse ou au cours des opérations de manipulations postérieures à la compression, il peut être fréquent de détecter des comprimés ébréchés. Ce défaut se caractérise par une rupture des bords du comprimé et est généralement une conséquence de mauvais réglages de la presse à comprimer.

Plus spécifiquement, il est important de vérifier l'ajustement de la rampe d'éjection et de s'assurer que la trajectoire des comprimés dans la rampe de transfert vers le dépoussiéreur ne soit pas chaotique. Dans ce cas, les comprimés s'entrechoquent ce qui augmente le risque de fragmentation.

2. Comprimés nus craquelés

Les craquelures ou petites cassures désignent les comprimés qui sont fissurés sur la surface centrale supérieure et inférieure, ou parfois sur les côtés.

Elles peuvent être le résultat d'un recouvrement élastique trop rapide et important du comprimé après compression. De même, l'utilisation de poinçons ayant une concavité importante est un facteur supplémentaire favorisant l'apparition de ce phénomène.

Les différentes causes possibles de craquelures et les solutions connues pour pallier cette problématique sont les suivantes [44] :

Causes possibles	Solution(s) possible(s)
Faible proportion de fines dans les grains	Vérifier le profil granulométrique. Ajouter des fines
Grains excessivement secs	Augmenter la teneur en eau du grain. Ajouter un liant ou réduire le temps de séchage
Modèles de poinçons à forte concavité	Revoir la géométrie du comprimé

Tableau 1. Causes possibles de craquelures et solutions.

3. Comprimés nus ayant subi un grippage

Le grippage des comprimés dans la matrice est le terme utilisé lorsque les comprimés adhèrent ou se cassent dans la matrice. En effet, un film se forme dans la matrice et l'éjection du comprimé est alors gênée. En cas d'adhérence excessive, les côtés du comprimé sont fissurés et celui-ci peut s'effriter.

La cause la plus courante est généralement une humidité excessive dans le grain, une faible lubrification de la phase externe et/ou l'utilisation de matrices usées [44].

Les différentes causes possibles de grippage et les solutions connues pour pallier cette problématique sont les suivantes [44] :

Causes possibles	Solution(s) possible(s)
Grains trop humides	Optimisation du processus de séchage
Grains mal lubrifiés	Augmenter ou changer le lubrifiant
Grains trop grossiers	Modifier la distribution granulométrique des grains en ajoutant plus de fines
Grains trop abrasifs	Vérifiez l'état des matrices et des poinçons. Polissage des poinçons Solutions de revêtement de surface pour les poinçons et les matrices
Mauvais état des matrices	Vérifiez l'état. Polissage des matrices. Contrôle avec d'autres matières ou solutions de revêtement de surface des matrices
Force de compression élevée	Diminuer la force

Tableau 2. Causes possibles de grippage et solutions.

4. Comprimés nus ayant subi une problématique de collage

Le collage est l'un des problèmes les plus courants de la fabrication de comprimés. Il désigne l'ensemble des processus d'adhésion de la matière sur la paroi des poinçons ou des matrices [45].

4.1. Collage classique

(4.1.1.) Collage lié au piégeage de l'air

Au cours du processus de compression et dans le cas de l'utilisation de poinçons concaves, un volume variable d'air est piégé dans la coupelle du poinçon. Plus cette coupelle sera profonde et plus elle sera susceptible d'emprisonner de l'air.

Cet air piégé crée une zone de faible densité sur la partie supérieure du comprimé et lorsque le poinçon supérieur remonte après la compression, une partie du grain restera collé à sa surface [29].

La solution pour palier un tel problème est de s'assurer que le « dwell-time » du poinçon est correct et paramétré de manière à optimiser l'évacuation de l'air du mélange de poudre dans la matrice. Une pré-compression plus importante permettra également d'évacuer le maximum d'air avant l'étape de compression et donc de réduire le volume d'air possiblement piégé.

La hauteur de compression dans la matrice est aussi un paramètre crucial. En ajustant la profondeur de pénétration du poinçon supérieur dans la matrice de façon à être au plus haut niveau de celle-ci, l'air pourra s'échapper facilement et rapidement pendant la compression. Lorsqu'il n'est pas possible d'ajuster ces paramètres, une autre possibilité est le changement des matrices pour des matrices coniques. Celles-ci faciliteront l'évacuation de l'air au moment de la compression [29].

(4.1.2.) Collage lié à un problème de lubrification

La fonction d'un lubrifiant dans la formulation du produit est d'empêcher la poudre de coller aux poinçons, aux matrices et aux autres composants de la presse à comprimer. Le lubrifiant utilisé dans la formulation facilitera également l'éjection des comprimés compactés.

Ces matières, dont la plus utilisée est le stéarate de magnésium, ont une faible granulométrie et sont présentes en très petite proportion dans le mélange. Cependant, le lubrifiant affecte fortement la capacité à fabriquer des comprimés de qualité. S'il n'est pas mélangé correctement dans le mélange après leur incorporation, leur activité ne sera pas optimale [29].

Il existe deux erreurs courantes lors de la mise en œuvre des lubrifiants :

- la première consiste à négliger le tamisage préalable des lubrifiants pour éliminer les particules granuleuse et surdimensionnées,
- la seconde consiste à ne pas mélanger le lubrifiant de manière homogène dans la formule du produit.

Au cours d'une compression, s'il y a absence de lubrifiant dans le mélange à comprimer, il est possible d'entendre des grincements de la presse. La force d'éjection sera également notablement au-dessus des normes et pourra impliquer une détérioration des poinçons et cames.

Enfin, la problématique de collage pourra également apparaître dans le cas d'une absence de lubrifiant ou d'un lubrifiant mal mélangé [29].

L'erreur de diagnostic le plus fréquent concernant l'origine d'un tel collage est de focaliser son attention sur l'outillage. En effet, après avoir détecté le collage, l'action la plus fréquente des opérateurs de compression est d'arrêter la presse, de retirer le produit collé et de polir les poinçons avant de relancer la production.

Cette action apportera alors une solution à court terme au collage et de la même manière une fausse conclusion quant à l'origine du problème. Le collage apparaîtra de nouveau et il sera nécessaire d'arrêter la presse au cours de la production et de renouveler le polissage des poinçons. C'est de cette manière, qu'à la fin du lot la perte de polissage de l'outillage sera identifiée à tort comme la source du problème [29].

(4.1.3.) Collage lié à un mauvais contrôle du séchage du grain

Au cours d'un processus de séchage mal contrôlé, il peut apparaître une problématique de durcissement superficiel des grains. Il s'agit de granulés qui deviennent secs à l'extérieur, mais restent humides à l'intérieur. Cette situation peut avoir lieu lorsque le liant n'est pas réparti de manière homogène dans le mélange et que celui-ci est séché de manière incomplète. Cependant, elle peut également apparaître lorsque le liant est correctement ajouté mais que le séchage du grain est quant à lui trop rapide [29].

En effet, dans cette dernière situation, l'élimination trop rapide de l'eau intrinsèque entraîne un déplacement d'une partie du liant vers l'extérieur du granulé. Celui-ci va alors sécher et former une couche dure autour du reste de la matière qui ne pourra plus sécher uniformément.

Dans une telle situation, le collage peut être causé par deux phénomènes différents :

- l'humidité résiduelle du centre du granulé,
- l'excès de liant concentré à la surface du granulé [29].

La solution à envisager pour éliminer le problème est alors un ralentissement du processus de séchage.

Dans une situation où le produit persiste à coller malgré un diagnostic méthodique, une des possibilités pour remédier à un collage persistant est l'utilisation d'un revêtement des poinçons.

En effet, comme présenté précédemment, un revêtement CrN (nitrate de chrome) permettra, entre autres, une meilleure performance contre les problèmes d'adhérence. Dans certains cas, cela suffira à mettre fin au collage. Mais la modification de l'outillage peut également être une perte de temps et d'argent, car de nombreux produits collent, quelles que soient les modifications apportées à la conception du poinçon.

Les différentes causes possibles de collage classique et les solutions connues pour pallier cette problématique sont les suivantes [44] :

Causes possibles	Solution(s) possible(s)
Granulés trop humides	Optimisation du processus de séchage
Granulés mal lubrifiés	Augmenter ou changer le lubrifiant, optimiser le mélange
Trop de liant	Réduire la quantité de liant. Utiliser un autre liant avec une viscosité plus faible
Matériau hygroscopique	Vérifier la formule. Vérifier les conditions de fabrication et de stockage. Ajouter un absorbant
Concavité trop importante de la tête des poinçons	Vérifier la conception des poinçons
Force de compression trop faible	Augmenter la pression de compression. Réduire la vitesse de la machine

Tableau 3 : Causes possibles de collage classique et solutions.

4.2. Collage ciblé au niveau des motifs des poinçons

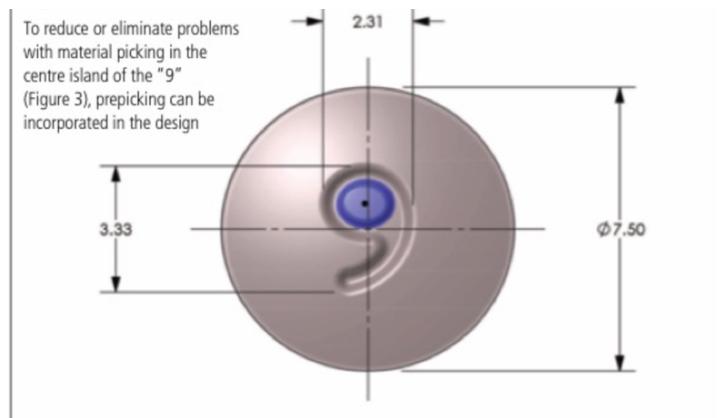
Une autre problématique qu'il est fréquent de rencontrer en cours de production est le phénomène de collage de matière concentrée au niveau des motifs des poinçons, également appelé « picking ». Ce terme est utilisé lorsque seulement une petite quantité de matière d'un comprimé rencontre une problématique de collage.

Ce problème se produit le plus souvent sur les poinçons supérieurs et s'aggrave en cours de processus en raison de l'adhérence d'une plus grande quantité de matière sur la matière précédemment adhérée [29].

Le picking est donc un type particulier de collage dans lequel les particules du grain se collent sur les lettres, les logos et les autres motifs de la face du poinçon. En général, la matière collée se retrouve au niveau des chiffres et des lettres dites "fermées" qui forment des "îles". Ces chiffres sont les 0, 4, 6, 8 et 9. De la même manière, les lettres les plus touchées par le picking sont A/a, B/b, D/d, e, P/p, Q/q [29].

La figure 29 illustre un comprimé rond ayant le numéro "9". Pour réduire ou éliminer les problèmes picking qui seraient concentrés dans l'îlot central du "9", il est possible d'incorporer une fonction de prépiquage lors de la conception de l'outillage. Cette caractéristique signifie que la face du poinçon comportera un îlot qui ne sera pas aussi profonds que le reste du gaufrage. [46]

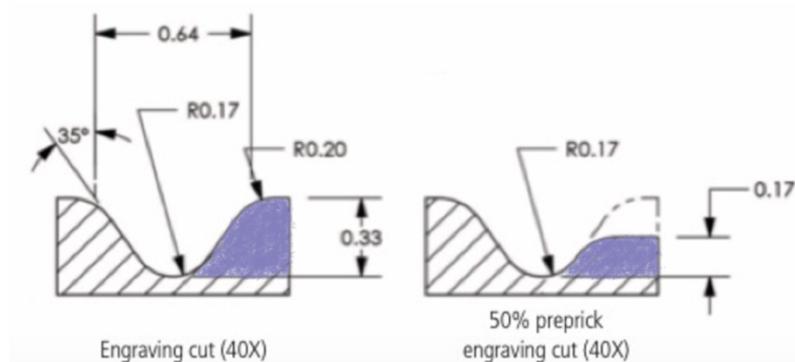
Figure 29. Représentation d'une gravure de numéro "9" sur un comprimé rond [46].



La figure 30, présente l'exemple d'un îlot dont la profondeur est réduite de 50% (0,33mm initialement à 0,17mm). Cette réduction de profondeur peut aller de 10 à 100 %, selon l'ampleur du problème de collage.

Lors d'une telle modification, il est néanmoins important de rester vigilant à ce que la gravure reste lisible dans le cas où le procédé comprend une étape d'enrobage du comprimé [46].

Figure 30. Représentation d'un prépiquage sur une gravure de numéro "9" [46].



Les différentes causes possibles de collage ciblé et les solutions connues pour pallier cette problématique sont les suivantes [44] :

Causes possibles	Solution(s) possible(s)
Granulés trop humides	Optimisation du processus de séchage
Granulés mal lubrifiés	Augmenter ou changer le lubrifiant
Bas point de fusion des matières premières	Utiliser des matières premières qui augmentent le point de fusion. Utiliser des lubrifiants à point de fusion élevé
Forte proportion de liant ou liant trop visqueux	Vérifier la formule. Vérifier les conditions de fabrication et de stockage. Ajouter un absorbant
Granulés trop chauds pour la compression	Refroidir le grain et la presse à comprimer
Mauvais état de la tête des poinçons	Vérifier l'état. Polissage de poinçons. Solutions de revêtement de la surface des poinçons
Mauvais état de la gravure sur les poinçons	Vérifier l'état. Éviter les gravures ou optimiser leurs paramètres (pré-piquage, angle de gravure, police)
Faible force de compression	Augmenter la force

Tableau 4. Causes possibles de collage et solutions.

5. Comprimés nus présentant des points noirs en surface

Le terme "points noirs" recouvre de nombreux défauts relevant de l'apparence des comprimés. Il peut s'agir d'une tache et non d'un point, d'une couleur grise et non noire, ou encore d'une tache à l'intérieur du comprimé et non à la surface.

Les causes de ces taches ou points noir peuvent être très nombreuses. Cependant, si ces défauts apparaissent sur la surface du comprimé et ne semblent pas être intégrés au cœur de celui-ci, il est très probable que la presse en soit à l'origine et non le mélange de poudre [47].

Au fil des campagnes de compression, les poudres, du fait de leur action abrasive, érodent certaines parties de l'outillage. Ce n'est pas l'outillage en lui-même qui est à l'origine des points noirs (hormis une utilisation de matériel de basse qualité), c'est la conséquence de l'usure des poinçons et des matrices qui va augmenter le jeu qui leur permettait initialement de coulisser. L'espace supplémentaire va alors piéger des particules du mélange. Lorsque ces particules s'accumulent sur la paroi de la matrice

la friction produite par le passage du poinçon brûlera cette matière et des particules noires pourront alors se déposer à la surface des comprimés lors de la compression. Un nettoyage agressif et un polissage excessif de l'outillage peut favoriser ou accélérer l'apparition de tels défauts. L'angle du bord de la tête du poinçon peut également être arrondie, ce qui permet aux particules de se coincer entre le poinçon et la matrice et crée des points noirs. Ainsi, lorsque des taches noires apparaissent en cours de compression, le premier contrôle est de vérifier la condition des poinçons et des matrices [47].

Les différentes causes possibles de points noirs en surface et les solutions connues pour pallier cette problématique sont les suivantes :

Causes possibles	Solution(s) possible(s)
Outilage érodé (abrasion, polissage excessif)	Control de l'outillage et renouvellement
Joint de guide de poinçons détériorés	Remplacement à neuf
Lame de racleur (usure, mauvais réglage)	Remplacement, ajustement
Lubrification excessive	Pression d'huile, coupelle de récupération
Conditions environnementales dégradées	Nettoyage, vérification renouvellement air

Tableau 5. Causes possibles de points noirs en surface et solutions.

6. Comprimés nus clivés

Selon de nombreux auteurs, le clivage est un terme générique faisant référence à deux défauts qu'il est possible de rencontrer en cours de compression : le feuillement et le décalottage [48].

La cause principale généralement mise en avant est l'existence d'air piégé et comprimé avec le matériau. L'air, facilement compressible possèdent des caractéristiques élastiques. C'est ainsi qu'après la compression, celui-ci se dilate à l'intérieur de la masse comprimée ce qui provoque une rupture. Devant ce cas, l'une des solutions les plus courantes consiste à revoir le processus de pré-compression pour améliorer l'élimination de l'air avant la compression [44].

Cependant de nombreux autres phénomènes peuvent participer à l'apparition de clivage. Ils seront ici présentés pour en comprendre leur mécanismes et origines afin de mieux pouvoir les identifier et les résoudre lors de leur apparition en production.

6.1. Capping ou décalottage

La coiffe ou calotte est le terme utilisé pour désigner le segment supérieur ou inférieur du comprimé qui se sépare horizontalement, partiellement ou complètement, du corps principal d'un comprimé. Cette coiffe ou calotte, se détache généralement lors de l'éjection de la presse à comprimés mais peut également survenir lors d'une manipulation ultérieure.

Comme expliqué précédemment, le capping ou décalottage est généralement dû à l'emprisonnement de l'air dans un comprimé pendant la compression, et à l'expansion ultérieure du comprimé lors de son éjection d'une matrice.

La présence d'aire au sein des poudres de faible densité peut être remédié en augmentant la densité de la poudre par granulation humide ou compactage. Une autre solution étant de diminuer la vitesse de la presse pour permettre une plus grande évacuation de l'aire emprisonné dans la matrice.

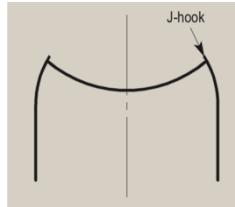
Cette problématique de décalottage peut également résulter d'une humidité résiduelle trop faible après granulation par voie humide (grain trop sec). Il sera alors nécessaire d'ajuster la teneur en eau au cours du mouillage et optimiser les spécifications de l'étape de séchage.

Le décalottage peut également être la résultante de l'utilisation de liant trop faible. Cette situation ne s'appliquant pas dans le cas d'une problématique rencontrée en campagne de production mais au cours de l'étape de développement. Il sera nécessaire dans cette situation d'utiliser un liant plus efficace.

Enfin, un outillage mal entretenu pourra être à l'origine de décalottage. Des poinçons et matrice mal poli ou usagés seront propices à l'apparition de cette problématique. Par exemple, la présence de « J-hooks » (Figure 31), un motif d'usure distinctif, sur la pointe inférieure du poinçon. En effet lorsque la surface s'use, il peut se former à

l'extrémité du poinçon un crochet en forme de J, exacerbant entre autres les défauts de décalottage [31].

Figure 31. Usure du poinçon, « J-hooks » [47].



6.2. Feuilletage ou laminage

Le laminage, ou feuilletage, est la séparation d'un comprimé en deux ou plusieurs couches horizontales distinctes. A la différence du décalottage, ce n'est pas seulement la coiffe qui se détache du reste du comprimé. Mais c'est le corps du comprimé qui se divise en deux ou plusieurs couches. Ce type de rupture sera favorisé par une faible épaisseur de comprimé et une pression de compression élevée.

6.3. Compréhension des mécanismes de décalottage et laminage

Grace au travail de Vincent Mazel dans son « étude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus » [49], nous nous intéresserons aux mécanismes physiques étant à l'origine de ces phénomènes de décalottage et laminage. Cette approche plus technique permettra d'apporter une connaissance plus poussée de ces mécanismes et pourra ainsi aider à identifier en cours de production les véritables origines de ces défauts pour pouvoir ensuite y remédier.

Les différents points abordés seront basés sur l'étude de comprimés biconvexes. Ceux-ci étant les plus retrouvés au sein de la production pharmaceutique.

6.3.1. - Répartition de la densité dans les comprimés biconvexes

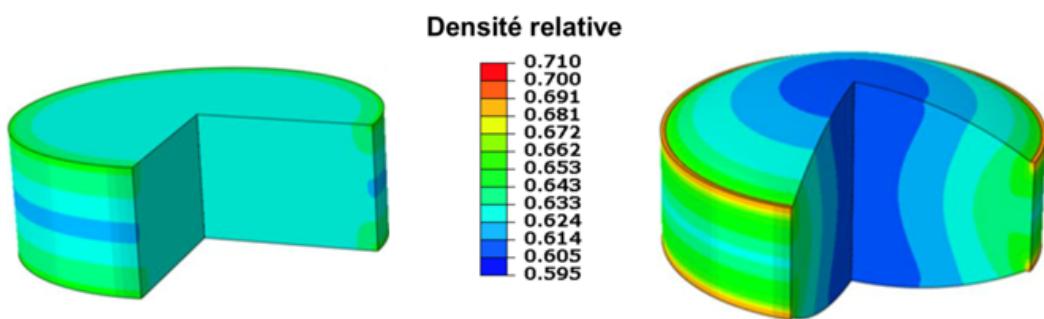
En comparant la répartition de densité dans un comprimé plat à celle dans un comprimé biconvexe une nette différence se remarque. Le comprimé biconvexe présente une zone nettement moins densifiée vers le centre du comprimé ainsi qu'une répartition globale plus hétérogène.

Pour comprendre ce phénomène il faut s'intéresser à la déformation relative. Lors de la compression, les deux poinçons (supérieur et inférieur) entrent en mouvement, et

tous les points de la surface de leur coupelle ont le même déplacement. Cependant la distance séparant le bord de celles-ci sera inférieure à celle séparant leur centre.

La déformation relative étant le rapport entre le déplacement et la distance initiale, celle-ci sera donc plus forte sur les bords du poinçon qu'au centre de la coupelle. Il est alors logique, comme le représente la figure 32, de retrouver une zone de forte densité sur les bords du comprimé et de faible densité en son centre [50].

Figure 32. Comparaison de la répartition de la densité entre comprimés plat et biconvexe [50].

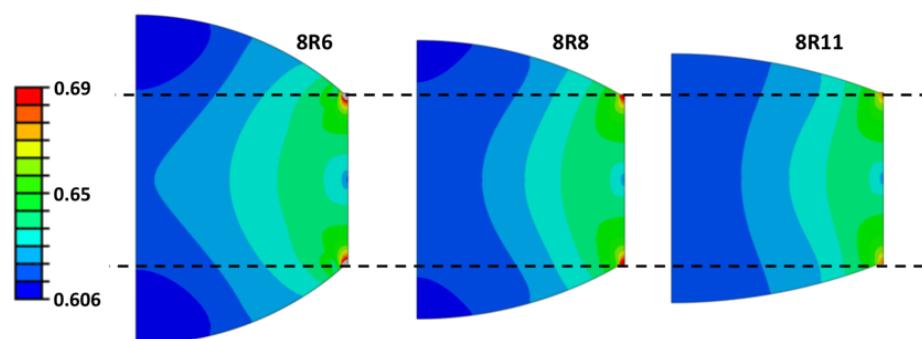


Deux paramètres importants sont à prendre en compte dans l'étude de la répartition de densité : la courbure du poinçon et l'épaisseur du comprimé.

6.3.1.1. Courbure du poinçon :

Sur la figure 33 représentée ci-dessous, on remarque que la zone la moins dense du comprimé se situe au centre de la coupelle. De plus, plus le poinçon sera courbe, soit, plus son rayon de courbure sera faible, et moins cette zone sera dense. [50].

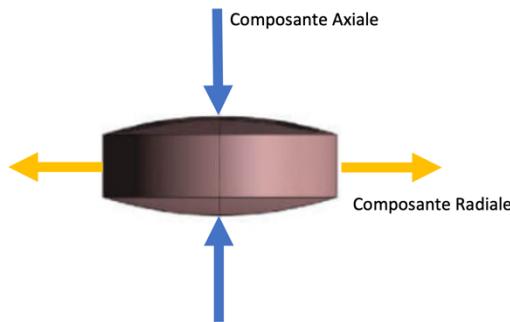
Figure 33. Répartition de la densité en fonction de la courbure des poinçons [50].



6.3.1.2. Influence de l'épaisseur :

La pression appliquée au mélange de poudre se décompose en deux composantes (Figure 34) : la pression axiale, étant dans la même direction que l'axe des poinçons et la pression radiale étant perpendiculaire à la première.

Figure 34. Décomposition de la pression appliquée au comprimé.



En étudiant l'évolution de la pression radiale en fonction de la pression axiale, des distinctions ont pu être observées entre les comprimés plats et biconvexes lors de la variation d'un paramètre : l'épaisseur.

En effet, les comprimés plats vont présenter une évolution des deux composantes (pression radiale et pression axiale) indépendante de l'épaisseur du comprimé, ce qui ne sera pas le cas pour les comprimés biconvexes. Pour ces derniers, le changement de l'épaisseur modifiera l'évolution de la pression radiale ce qui impliquera une variation de la densité relative.

L'évolution de la densité relative en fonction de l'épaisseur sera la suivante :

- Comprimé plat :
 - influence faible de l'épaisseur,
 - l'augmentation de l'épaisseur du comprimé sera à l'origine d'une légère diminution générale de la densité relative (dû à l'augmentation des frottements au niveau de la matrice du fait de l'épaisseur).
- Comprimé biconvexe :
 - influence importante de l'épaisseur,
 - plus l'épaisseur diminue et plus la densité relative diminuera au centre du comprimé et augmentera à son bord.

Cette caractéristique met en avant l'importance du contrôle de l'épaisseur en cours de compression. En effet, le simple changement de l'épaisseur d'un comprimé biconvexe s'apparente in fine à un changement des contraintes de compression qui lui sont appliquées. En contrôlant de manière précise ce paramètre, de nombreuses problématiques qualités peuvent ainsi être évitées.

Il est important de retenir que même s'ils ont été obtenus lors de la même production sans changement des paramètres de pression de la presse, deux comprimés biconvexes d'épaisseur différentes seront des objets différents, c'est à-dire que leurs propriétés mécaniques ne seront pas les mêmes [50].

6.3.2. - Mécanisme de Décalottage

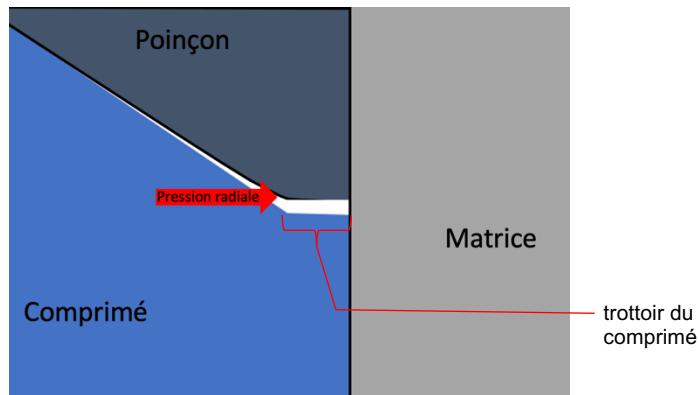
6.3.2.1. Recouvrement élastique, pression radiale et contrainte de cisaillement

Le recouvrement élastique que subit le comprimé après compression sera différent selon le profil du comprimé, plat ou biconvexe. En effet, pour un comprimé biconvexe, le recouvrement est particulier et sa compréhension aide à mieux comprendre le phénomène de décalottage.

Une fois le mélange de poudre comprimé, le poinçon supérieur étant à sa profondeur maximale, il est intéressant de comparer la phase de séparation du poinçon avec le comprimé formé. Une nette différence est alors observée entre un comprimé plat et un comprimé biconvexe :

- dans le premier cas, le contact entre le poinçon et le comprimé est perdu à peu près simultanément sur l'ensemble de la surface de contact et cela au moment où la pression axiale devient nulle,
- dans le cas des poinçons biconvexe (Figure 35), le contact est perdu progressivement entre le poinçon et le comprimé. Cela commence par le bord, puis petit à petit le contact se perd sur l'ensemble de la surface [50].

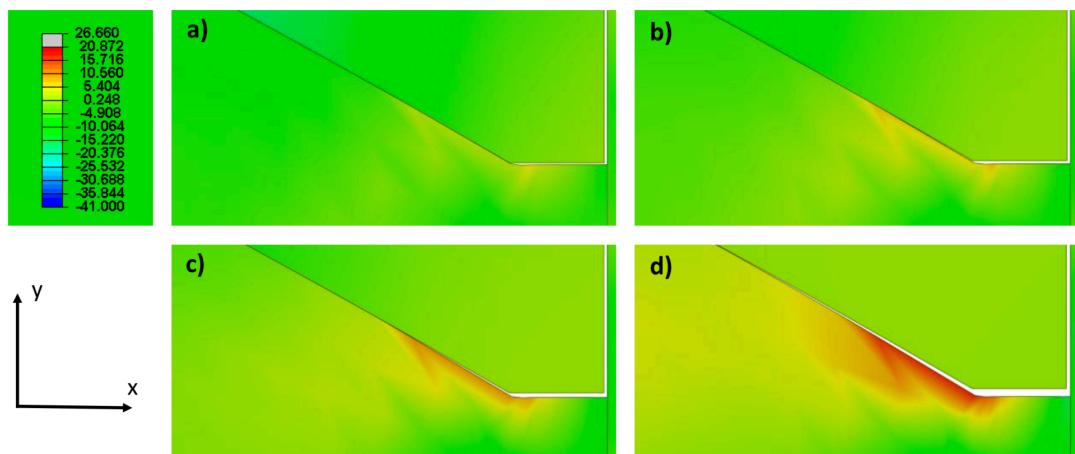
Figure 35. Schéma détaillant la zone de perte de contact en le poinçon et le comprimé biconvexe.



Cette perte de contact graduelle n'est pas sans conséquence quant à l'évolution de la pression radiale. En effet, on observera au sein du comprimé une augmentation transitoire de cette composante juste avant que la pression axiale ne soit nulle.

Ce phénomène s'explique par le fait que la partie correspondant à la tranche du comprimé est toujours constraint latéralement par la matrice alors que la calotte du comprimé est libre de contrainte. Un recouvrement élastique à la fois axial et radial apparaît alors. La particularité de ce recouvrement provoque le développement d'une contrainte de cisaillement (dont l'évolution est représentée dans la figure 36) à la limite entre la calotte et le « trottoir » du comprimé (partie plate entre la calotte et la tranche). Or c'est exactement l'endroit où a lieu la rupture qui correspond au phénomène de décalottage des comprimés biconvexes [50].

Figure 36. Évolution de la contrainte de cisaillement en fin de décompression [50].



C'est donc le phénomène particulier de recouvrement élastique du comprimé biconvexe qui, étant à l'origine de l'apparition d'une contrainte de cisaillement au bord de la calotte, est probablement responsable de sa tendance au décalottage.

Ainsi, en production, il est important de considérer le fait que l'utilisation de poinçon dont le rayon de courbure est faible (forte concavité) augmentera la contrainte de cisaillement et donc le risque de décalottage.

6.3.2.2. Influence de la phase d'éjection sur le phénomène de décalottage

En suivant l'explication présentée plus haut, le décalottage devrait être présent systématiquement sur les deux faces du comprimé. Cependant il est courant de rencontrer des problématiques de décalottage asymétrique. Seule la calotte supérieure, celle étant éjectée la première de la matrice, se sépare du corps du comprimé.

Une des raisons de cette dissymétrie pourrait être l'influence de la phase d'éjection qui est pour sa part fondamentalement dissymétrique. En effet, tant que la force exercée par le poinçon inférieur reste inférieure à la force d'éjection, la partie centrale du comprimé ne se met pas en mouvement. Le mouvement du poinçon inférieur provoque alors une déformation du comprimé.

En étudiant l'évolution de la contrainte de cisaillement dans le comprimé, il a été montré que lorsque le poinçon inférieur monte et que donc le comprimé se déforme, cette contrainte de cisaillement augmente sur la face supérieure et diminue sur la face inférieure. Il y a donc une augmentation du risque de décalottage sur la face supérieure lors du début de la phase d'éjection. L'apparition de comprimés présentant uniquement un décalottage de la face supérieure s'explique alors [50].

La synthèse du rôle de la force d'éjection sur le phénomène de décalottage serait donc la suivante :

- plus la force nécessaire pour éjecter le comprimé sera élevée et plus la déformation subit par celui-ci sera importante, amenant de pair un risque de décalottage de la surface supérieure,

- tout paramètre qui augmente la force d'éjection augmentera le risque de décalottage du comprimé produit.

Exemples de situation augmentant la force d'éjection :

- mauvaise lubrification.
- vitesse élevée.
- matrices usées.

Devant l'apparition d'une problématique de décalottage en production tous ces paramètres sont à contrôler et à ajuster pour tenter de résorber le défaut qualité [50].

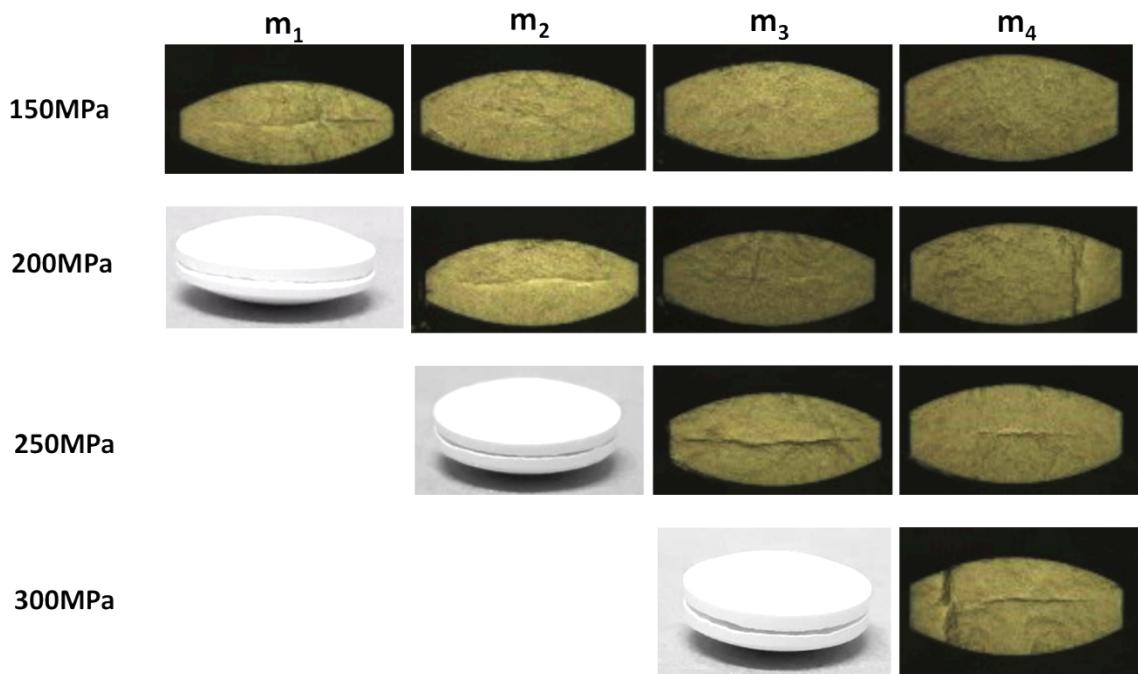
6.3.3. - Mécanisme de laminage

Les paragraphes précédents nous ont permis de comprendre le mécanisme du décalottage. Mais comme présenté en introduction de cette partie, le décalottage est une des deux formes que regroupe le terme de clivage. La deuxième étant le laminage.

Dans ce cas, le mécanisme responsable de la rupture du comprimé met en jeux une autre contrainte que celle de cisaillement. En effet c'est une contrainte de traction qui provoquera la séparation horizontale du comprimé.

Cette contrainte de traction évolue en fonction de l'épaisseur du comprimé. Dans la figure suivante, nous pouvons observer que, à pression égale, plus l'épaisseur est faible, plus le laminage apparaît précocement. D'autant que, comme vu plus haut, nous savons qu'une faible épaisseur favorise l'apparition de zones de densités faibles au centre du comprimé.

Figure 37. Étude de l'influence de l'épaisseur sur le phénomène de laminage [50].



Ces différentes photos, nous montre que la rupture du comprimé s'initie en son centre. La fissure peut ensuite, en fonction des paramètres de compression, se propager jusqu'au bord et dévoiler la problématique de laminage. Ce type de rupture est favorisé par une faible épaisseur de comprimé et une pression de compression élevée. En effet, les différents test réalisés (Figure 37) montrent que plus la pression principale de compression est importante et plus la rupture sera importante et atteindra les comprimés d'épaisseur supérieure.

D'autre part, comme expliquer plus haut, il est aisément de prévoir que l'augmentation de la courbure du comprimé favorisera l'apparition des fissures.

Le laminage et le décalottage partagent ainsi le même type de paramètres favorisant leur apparition. Les deux mécanismes sont donc en concurrence et il sera possible d'observer les deux phénomènes simultanément sur des comprimés [50].

Les différentes causes possibles de clivage et les solutions connues pour pallier cette problématique sont les suivantes [44] :

Causes possibles	Solution(s) possible(s)
Trop de fines dans le grain	Vérification du profil granulométrique
Grain fragile et poreux	Vérification du profil granulométrique. Vérification du liant. Vérification du processus
Humidité du grain trop faible	Vérifiez le processus de séchage et l'humidité résiduelle. Ajouter des substances hygroscopiques
Faible proportion de liant ou mauvaise solubilité des matières premières dans le liant	Augmenter la quantité de liant Vérifier les solubilités
Lubrifiant insuffisant ou inadéquat	Augmentez la quantité de lubrifiant. Changement de lubrifiant
Mauvaise qualité des poinçons, poinçons usagés	Polissage des poinçons. Changement de matériaux. Changement de fournisseur
Courbure inadéquate du poinçon	Augmenter le rayon de courbure
Mauvais réglage du déplacement du poinçon inférieur pendant l'éjection	Ajuster les réglages de la machine.
Poinçons mal lubrifiés Matrices mal polies	Révision de l'état des poinçons et des matrices
Force éjection trop importante	Contrôler la lubrification et état des matrices et poinçons

Tableau 6. Causes possibles de clivage et solutions.

Bien qu'il soit admis et vérifié que la préparation du mélange de poudres pour le rendre prêt à être comprimé joue un rôle crucial dans le bon déroulement de la compression à venir, la presse à comprimés avec ses outillages et réglages est tout aussi importante.

En effet, la presse à comprimé est comparée à un bulletin de notes, qui met à nu les erreurs des opérations précédentes. Cependant, les différentes parties exposées précédemment, ont clairement exposées les challenges que représente la maîtrise de cette compression et la résolution des problématiques multi-variables qu'il est possible de rencontrer.

IV. Cas pratique : arrêt de la production à la suite de l'apparition de clivage en sortie de presse

La société de façonnage pharmaceutique, que nous appellerons « Y » pour des raisons de confidentialité, est notamment spécialisée dans la production de formes sèches destinées au traitement anticancéreux. Elle est responsable, pour le compte d'un de ses clients, de la production du produit « X » qui sera le sujet de notre étude. Le produit concerné est indiqué dans le traitement de certains carcinomes mammaire. Plus spécifiquement, il s'agit d'un anti-estrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs [51].

La fabrication de ce produit oncologique nécessite, de par sa forte toxicité, des installations et des systèmes de protections particuliers pour les opérateurs. Du fait de son action puissante le principe actif utilisé est présent en faible proportion (< 10%).

A. Contexte de production et détection de la problématique

Nous allons nous intéresser à l'étude d'une non-conformité survenue au cours d'une campagne de production de ce produit oncologique. Nous nous intéresserons premièrement aux caractéristiques du produit ainsi qu'à son procédé de fabrication. Puis nous découvrirons le problème qualité auquel l'équipe de production a dû faire face lors de cette campagne tout en s'intéressant à la chronologie des différents événements.

Caractéristiques		Description
Couleur		Blanc
Forme et gravure		Comprimés ronds, biconvexes, portant des inscriptions sur les deux faces
Diamètre		9.5 mm \pm 0.2 mm
Masse moyenne des comprimés		365.0 mg \pm 2% 358.0 mg – 372.0 mg
Épaisseur		4.8 mm – 5.3 mm (0.189 in – 0.209 in)
Résistance à la rupture		40 N – 80 N
Désintégration		\leq 10 minutes
Friabilité		\leq 1.0 % pendant 5 min (6.5 g)

1. Les caractéristiques du produit

Le produit oncologique fabriqué par la société de façonnage Y présente les caractéristiques suivantes enregistrées lors de son Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).

Produit	Intérêt	Proportion
PA "X"	Action thérapeutique	8 %
Mannitol	Diluant	80 %
Amidon de maïs	Agent liant	8 %
Croscarmellose sodique	Délitant	1 %
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	3 %

La forme pharmaceutique du produit X est donc la forme comprimé non enrobé à libération immédiate.

Avant d'évoquer le procédé de fabrication de ce médicament, il convient de présenter la liste des excipients ainsi que le PA qui le constitue et leurs proportions respectives:

2. Description du procédé de production du produit X

Le flow chart présenté en annexe 1 décrit la chronologie des étapes de fabrication. Le procédé validé à la suite du transfert de la production chez la société Y inclut une granulation humide de quatre sous-lots de 36,49 Kg chacun. Ceux-ci sont ensuite assemblés en un seul mélange final homothétique de 145,96 kg avant d'être comprimé sur une presse à comprimer rotative. Ce sont environ 400 000 unités de produites par lot.

La fragmentation du lot en quatre portions lors de sa fabrication s'explique par les capacités restreintes des équipements dédiés à la production des formes oncologiques sur le site.

2.1 Préparation du grain

Dans un premier temps, le principe actif ainsi que le mannitol et l'amidon de maïs sont pesés et répartis dans les 4 cuves de 100L. La pesée des principes actifs oncologiques

représente une étape délicate qui requiert des équipements et formations particulières afin d'assurer la sécurité des opérateurs.

2.1.1. *Émottage*

La cuve contenant le PA et les deux excipients est connectée à l'entrée de l'émetteur centrifuge de type Frewitt® SG 120. Celui-ci, via les forces centrifuges et les deux bras du stator font passer le produit, en le ménageant, dans les ouvertures du tambour [52]. Une cuve vide est connectée à l'autre extrémité de celui-ci et recevra le mélange de poudre une fois passée à travers la grille d'ouverture de maille de 619 µm. Cette étape est nécessaire afin de garantir un mélange homogène lors de l'étape suivante en s'assurant de l'absence de conglomérats de PA ou d'excipients.

Figure 38. Emotteur Frewitt® SG 120.



Source : interne

Figure 39. Grille émetteur Frewitt® SG 120.



Source : interne

Lorsque les caractéristiques du mélange de poudre fabriqué ne permettent pas une compression directe, une des options possibles, est la granulation humide.

La granulation du produit X que nous étudions suit le système séquentiel. En effet, le mouillage et la granulation s'effectuent dans le mélangeur-granulateur de type Diosna® P100 alors que le séchage est réalisé par lit d'air fluidisé de type Glatt® GPCG30 après le transfert du grain.

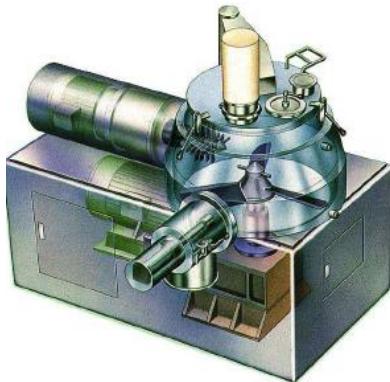
2.1.2. *Le mélangeur granulateur*

➤ Mélange

Le contenu du fût est introduit dans le bol du granulateur de type Diosna® P100 (Figure 40).

La mise en mouvement du mélange de poudre et, après le mouillage, celle de la masse humide, est assurée par une hélice à trois pales situées dans le fond du bol et par des couteaux rotatifs (ou émotteur) situés sur sa paroi.

Figure 40. Mélangeur granulateur [54].



➤ Pulvérisation

Une cuve contenant la solution de granulation est connectée à la pompe d'alimentation du mélangeur granulateur. Dans le cas du produit « X », la solution de granulation est un empois d'amidon. Elle est pulvérisée en totalité grâce à une buse située au sommet de l'appareil. Lors de cette étape les pales du mélangeur sont à l'arrêt ainsi que les couteaux rotatifs.

➤ Mouillage

Une fois la solution pulvérisée, les pales sont mises en mouvement mais l'émetteur reste inactif. Cette étape a pour but de créer des liaisons entre les particules, celles-ci devant être suffisamment fortes pour que l'ensemble supporte l'opération de granulation proprement dite.

➤ Granulation

La vitesse de rotation des pales est augmentée et l'émetteur est mis en mouvement afin d'éviter une prise en masse du mélange humide. L'agitation est maintenue deux minutes afin d'obtenir des agglomérats solides.

2.1.3. Séchage en lit d'air fluidisé (LAF)

A la fin de l'étape de granulation, le grain humide est déchargé depuis le bol du mélangeur-granulateur vers une cuve. Le grain est ensuite transféré par aspiration sous vide dans le LAF (Glatt® GPCG30) (Figure 41) à l'aide d'un flexible. Le grain est alors mis en mouvement au sein du LAF par le flux d'air et le séchage sera considéré comme terminé lorsque le taux d'humidité résiduelle du grain atteint la cible de 0,5% - 1,0%.

Figure 41. Lit d'air fluidisé (Glatt® GPCG30).



2.1.4. Calibrage

Le sous-lot une fois séché est déchargé du LAF et va alors être calibré sur un calibreur oscillant de type Frewitt® MF6. L'action de ce calibreur consiste à faire passer le granulé à travers une grille dont l'ouverture de maille est de 800 µm grâce à l'oscillation d'un mobile appelé « rotor ». En sortie de calibreur, les quatre sous-lots sont alors rassemblés dans une même cuve de 500L qui permettra de réaliser le mélange final.

Figure 42. Calibreur de type Frewitt® MF6.



Source : interne

Figure 43. Grille du calibreur.



Source : interne

2.1.4. Ajout de la phase externe, lubrification et mélange final

La croscarmellose sodique préalablement tamisée est ajoutée aux quatre sous-lots granulés. La cuve est ensuite placée sur un mélangeur cubique de type Servolift® et le mélange est alors effectué par retournement.

À ce grain sera ajouté un lubrifiant. Le stéarate de magnésium tamisé est ainsi introduit dans la cuve et le mélange final se fait à une vitesse de cinq rotations par minutes pendant cinq minutes.

2.2. Compression

Le mélange final de grain lubrifié présent dans le container de 500 L est alors transféré à l'atelier de compression. Celui-ci est alors placé sur la station de chargement de la presse, une Fette® P1200 présentant trente stations de compressions.

Figure 44. Presse à comprimer Fette® P1200 [55].



Une fois les jeux des trente poinçons et matrices montés et que la came de remplissage est ajustée à la profondeur requise, la vanne permettant l'alimentation de la presse en grain est ouverte et les réglages de compression sont alors entrepris :

- **force de pré-compression** faible (< 2kN). La validation du procédé n'ayant pas démontré d'intérêt mesurable de celle-ci pour l'obtention de comprimés dans les spécifications requises,
- **force de compression** < 16 kN. La force maximale autorisée est de 30 kN. Cette donnée correspond à la force maximale théorique admissible par le poisson fourni par le fabricant. La dépasser pourrait affecter l'intégrité de l'outillage,
- **vitesse de compression** 40 à 61 tpm soit 110 000 cp/h. Elle correspond à la vitesse optimale déterminée au cours de la validation du procédé en tenant compte de la fluidité du grain. L'objectif étant d'optimiser le remplissage de la matrice et l'uniformité de la masse des comprimés.

Lorsque tous les différents réglages sont effectués et conformes, les opérateurs passent en « production ». Il est alors nécessaire d'effectuer de manière rigoureuse les « contrôles en cours de production » (In process control, IPC) suivants :

- **aspect visuel** des comprimés,
- **masse globale** sur 20 comprimés toutes les 15 minutes,
- **masse unitaire** sur 20 comprimés toutes les 30 minutes,
- **résistance à la rupture moyenne** sur 10 comprimés toutes les 30 minutes,
- **épaisseur** sur 10 comprimés toutes les 30 minutes,
- **friabilité** en début-milieu-fin de lot,
- **temps de désagrégation** en début-milieu-fin de lot,
- **uniformité de masse** sur un échantillon représentatif du lot (20 comprimés).

Enfin en sortie de presse, les comprimés sont conditionnés en sache Aluminium/Polyéthylène (Alu/PE) de 30L et placés dans des fûts carton.

3. Description du contexte et de la problématique

L'entreprise « Y » étant une CMO (Contract Manufacturing Organization), les ateliers de production et les machines utilisées dans les différents procédés ne sont pas dédiées, pour la majorité, à un seul produit. Il est donc crucial, pour satisfaire les commandes, de planifier de manière précise les productions sous forme de campagnes. C'est ainsi que le produit « X » était planifié pour une campagne de onze lots.

Comme présenté plus haut à travers le procédé de production, chaque lot étant composé de quatre sous-lots, cette campagne représentait une fabrication de 44 sous-lots.

Au cours de la compression de ces différents lots, un phénomène de clivage est détecté. Lors du test de contrôle visuel et lors du test de friabilité effectué au cours de la compression le technicien de production observe certains comprimés clivés.

Dans ce cas, le terme générique de « clivage » sera utilisé pour désigner un décalottage. Le phénomène de laminage n'ayant pas été observé au cours de la production. C'est finalement un total de trois lots qui seront impactés par le problème (lots G, H et K).

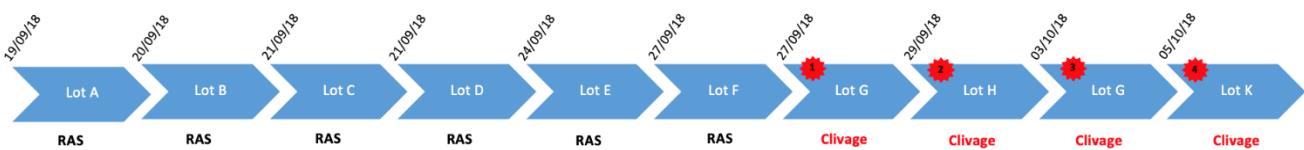
4. Historique

Les premières campagnes du produit « Y » ont débuté en 2014 et environ 212 lots ont été produits jusqu'à cette date, soit $212 \times 4 = 848$ sous-lots. L'équipe de production a donc une expertise concernant la fabrication de ce produit. Après consultation, il n'a été retrouvé aucun historique concernant une problématique de clivage similaire.

Les six premiers lots de la campagne étudiée ici (lots A, B, C, D, E et F) ont été produits sans problème particulier.

Ci-dessous (figure 45), la chronologie des lots produits au cours de la campagne et les problématiques rencontrées.

Figure 45. Chronologie des lots produits au cours de la campagne.



Précisions concernant les lots G, H et K :

1) Historique des actions effectuées au cours du lot G

La compression du lot G a débuté seulement une heure après la fin de la compression du lot précédent (lot F). Lequel n'avait présenté aucun problème particulier en cours de production.

Une fois les réglages effectués et la compression lancée en mode production, la presse est arrêtée après seulement cinq minutes car des comprimés clivés sont retrouvés en sortie de presse. Les tests de friabilité avaient correctement été effectués lors des réglages et étaient conformes.

Il est alors entrepris de réaliser des essais de différents réglages. Mais des problèmes de résistance à la rupture et de friabilité des comprimés sont rencontrés lors de ces différents tests.

La reprise de la production est autorisée seulement lorsque la résistance à la rupture et la friabilité sont conformes mais la présence de **clivage** est de nouveau détectée.

- Différentes actions sont alors réalisées :

- Réglage de la courbe d'éjection (ou barrette d'éjection). Lors de la production, l'éjection des comprimés se fait à grande vitesse. Si cette courbe d'éjection n'est pas réglée avec le bon angle, le choc des comprimés contre la barrette d'éjection peut les endommager.
- Essai en diminuant la profondeur de plongée. La pénétration du poinçon inférieur est réglée au plus haut point autorisé dans la matrice. Une pénétration minimale du poinçon supérieur permet d'éviter l'emprisonnement de l'air et de réduire la course d'éjection des comprimés dans la matrice. Ceci permet également de réduire le déplacement du poinçon inférieur lors de l'éjection et donc de réduire la chaleur générée par celui-ci. Cette chaleur de friction pouvant être un facteur de problèmes tels que le collage et le grippage.
- Polissage des poinçons inférieurs et supérieurs. Des défauts présents sur les poinçons pourraient être mis en cause dans l'apparition de ce phénomène de clivage.

Après avoir effectués ces différentes actions, la presse est à nouveau lancée en mode production. Mais rapidement le phénomène de **clivage** réapparaît. La compression du lot G est finalement arrêtée pour relancer la production avec le lot suivant.

2) Historique des actions effectuées au cours du lot H

Au cours des réglages de la presse avant le lancement de la production, des problèmes de **collage** au niveau du poinçon supérieur sont détectés dès les premiers comprimés produits. La force de compression est alors augmentée par les techniciens ce qui permet la disparition du problème de collage.

Il est en effet reconnu que le collage diminue lorsque l'on augmente la force de compression. Cette action est connue sous le nom de « Shocking the press » [29]. Cependant cette problématique de collage réapparaît une fois la presse réglée avec la force et le volume de remplissage cible.

Un entretien (rectification des bords d'empreintes) des poinçons supérieurs et inférieurs est entrepris pour tenter de solutionner cette problématique. Cet entretien est réalisé manuellement par un opérateur en utilisant une pierre d'Arkansas. Cette pierre est idéale pour l'affûtage du fait de sa résistance à la rupture (vingt fois plus dur que le marbre) et par la finesse de son grain [56].

Après des essais conformes la production est relancée et ce, sans incidents qualité. Cependant, après deux heures de production, c'est le phénomène de clivage qui apparaît de nouveau. Il est décelé lors du test IPC de friabilité.

- Différentes actions sont de nouveau lancées :
 - Une vérification des comprimés est effectuée sur la première sache Alu/PE produite. Après avoir fait subir des chocs aux comprimés, la présence de **clivage** est observée. Cette « méthode de choc » des comprimés est non procédurée et ne fait pas partie des IPC. Elle sera détaillée par la suite. Cette vérification montre une fragilité des comprimés avec la présence d'une problématique de clivage sous-jacente dès le début de la compression.
 - Démontage et dépoussiérage des poinçons inférieurs et supérieurs ainsi que des matrices. Cependant il est décidé de ne remonter que 15 jeux de poinçons sur les 30. Les triplettes (poinçons sup., poinçons inf. et matrice) paires sont remontées sur les logements paires.

Après des réglages effectués sans problème particulier, la production est relancée. Un test de friabilité ainsi qu'un test de choc est alors fait par le technicien toutes les 30 minutes sur chaque sache Alu/PE de comprimés et **aucun clivage** n'est à notifier.

Un contrôle visuel des poinçons non montés est réalisé et des doutes sont émis sur certains poinçons inférieurs et supérieurs quant à leur intégrité. Ils sont alors écartés par précaution.

La production se passant sans problématiques, il est décidé d'ajouter 7 poinçons supplémentaires. L'essai avec les 22 poinçons étant conforme, la reprise de la production est autorisée et la fin de la compression du lot se déroule sans problème.

3) Suite de l'historique des actions effectuées au cours du lot G

La problématique de clivage semblant avoir été réglé au cours du lot H, il est donc décidé de terminer la compression du lot G avec la même configuration (réglage de la presse) que pour le lot H. Quatre jeux de poinçons ont cependant été ajoutés. La presse est donc équipée de 26 jeux sur 30.

Démarrage de la production et arrêt après 1h30 avec présence de **clivage**. Les tests de friabilité et les « test de choc » ayant toujours été effectués pour chaque sache Alu/PE depuis le début de la compression.

Les actions suivantes sont alors réalisées :

- Retour avec 22 poinçons : présence de clivage.
- Retour avec 15 poinçons : présence de clivage.
- Essai avec 6 poinçons → **essai conforme**

La reprise de la production est donc autorisée avec 6 poinçons et la production est conforme pendant 1h avant le retour de l'apparition de **clivage**. L'arrêt des essais est alors décidé pour ce lot et les techniciens préparent le lot suivant.

4) Historique des actions effectuées au cours du lot K

Il est décidé de comprimer le lot K ayant le même numéro de lot de principe actif que les premiers lots de la campagne pour lesquelles il n'y a pas eu de problématique.

La production démarre alors mais celle-ci **s'arrête après 1 heure** avec présence de **clivage** (observé lors du test de choc). Des essais sont faits en compression directe.

La pré-compression étant réglée à 8.0 kN et la compression à 0 kN mais le **clivage** est toujours présent. L'arrêt des essais est alors demandé et les outillages sont démontés.

Selon la Pharmacopée Européenne, au cours de la production du lot, les comprimés subissent des tests de friabilité. Ils consistent à placer 6.5 g de comprimés dans la roue de friabilité et leur faire subir 100 chutes.

Cependant, certains comprimés pourraient présenter un clivage sous-jacent non révélé lors de ce test de friabilité en cours de compression. C'est donc pour s'assurer de détecter tous les lots impactés par la problématique de clivage, qu'il a été décidé de réaliser un test de « choc » sur les comprimés.

Ce test de choc consiste à secouer manuellement et de façon énergique la roue de friabilité contenant quelques comprimés et observer si les comprimés se clivent (naturellement, ces chocs appliqués aux comprimés sont nettement supérieurs à ceux qu'ils pourraient subir lors de l'étape de conditionnement).

Dans le cas de comprimés sans problèmes de productions, le stress important que génère ce test de choc devrait les ébrécher ou les casser en plusieurs morceaux. Mais si après ce test il apparaît finalement que les comprimés se clivent, cela serait le signe d'une fragilité sous-jacente.

Figure 46. Comprimés clivés.



Source : interne

Figure 47. Comprimés cassés.



Source : interne

Figure 48. Comprimés ébréchés.



Source : interne

B. Investigation qualité suivant une analyse 5M

L'origine de la problématique n'ayant pas été identifiée, une investigation approfondie est alors lancée. L'apparition de ce clivage, sans pouvoir identifier de prima bord son origine, représente une urgence pour le site de production.

En effet, la qualité de CMO de l'entreprise « Y » impose un respect rigoureux des plannings de production pour pouvoir honorer les commandes clients. S'il n'est pas possible de garantir la compression du produit « X » lors de la prochaine campagne planifiée, les conséquences seraient importantes.

Premièrement, ce produit peut (tels de nombreux produits sur le marché) avoir de faibles stocks et donc se retrouver en rupture, les patients ne pourraient pas avoir accès à leur traitement. Cette situation mettrait également à mal l'image de la société. De surcroit, si la production venait à être détruite, l'impact financier serait également important du fait du prix très élevé du principe actif.

L'équipe d'investigation est donc créée. Celle-ci est constituée de membres de quatre départements différents : un pharmacien qualité produit, un technicien de développement galénique, un technicien de maintenance ainsi que les membres responsables du département de production.

Avant de commencer l'investigation 5M, la personne du département de production en charge de l'investigation planifie une réunion avec toute l'équipe de façon à discuter de la problématique et de mettre en évidence toutes les causes potentielles.

La méthode 5M est une méthode d'analyse qui sert à rechercher et représenter de manière synthétique les différentes causes possibles d'un problème. Également appelée diagramme Ishikawa, elle est utilisée après un « brainstorming » et permet de lister les causes pouvant impacter notre système, de les hiérarchiser et de les classer [57].

Cette recherche s'articule à partir des cinq thèmes suivants : matière, matériel, méthodes, main-d'œuvre et milieu.

Un des intérêts majeurs de cette méthode est qu'elle permet de mettre en évidence d'éventuelles origines multi-causales du problème si celles-ci existent.

Plusieurs hypothèses ont alors été formulées en suivant ces différents thèmes. Cette investigation a permis une réflexion méthodique et donc d'envisager un grand nombre d'hypothèses. Lesquelles n'auraient pas été soulevées sans poser un tel cadre.

1. MATIERE

Hypothèse 1 : Mauvaise cohésion liée à une matière première

Le phénomène de clivage n'a pas été rencontré sur les lots B à F, correspondant aux premiers lots de la campagne.

Tableau 7. Comparaison des numéros de lots des matières premières utilisées.

Numéro de lot	N° lot API	N° lot Amidon maïs	N° lot Stéarate	N° lot Mannitol	N° lot Croscarme Illose	Remarque
B	1706833	10033621	10034122	10035286	10035387	RAS
C	1706833	10033621	10034122	10035286	10035387	RAS
D	1706833	10033621	10034122	10035286	10035387	RAS
E	1706833	10033621	10034122	10035286	10035387	RAS
F	1706833	10033621	10034122	10035286	10035387	RAS
G	1706833 / 1706835	10033621	10034122	10035286	10035387	Clivage
H	1706835	10033621	10034122	10035286	10035387	Clivage
K	1706833	10036288	10034122 10036362	10035286	10035387	Clivage

Ce tableau met en évidence qu'il n'y a aucune corrélation évidente entre un lot spécifique d'API ou d'excipient et les problèmes de compression rencontrés.

De plus, les mêmes lots d'excipients présents dans le produit « X » ont été utilisés dans la composition d'autres produits sur le site. Il n'a été rencontré aucun problème particulier de mise en œuvre.

Cette hypothèse n'est donc pas retenue pour expliquer la problématique.

Hypothèse 2 : Quantité des matières pesées erronée

Une erreur sur l'une des pesées entraînerait un déséquilibre dans la formulation du mélange et une proportion trop importante de l'un des excipients affecterait la cohésion de la poudre une fois comprimée et donc l'apparition du clivage.

Le système d'aide à la pesée en centrale des pesées (CDP) pour les excipients et en CDP oncologie pour le PA ne permet pas d'effectuer une pesée hors des limites définies par les recettes.

Une quantité de matière erronée ne peut donc pas être l'origine du problème rencontré.

2. MAIN D'ŒUVRE

Les techniciens de production sont les premiers acteurs de la qualité du médicament. Ils sont en effet en première ligne et donc la qualité de leur travail impacte directement celle du produit fini. Il est alors naturel que la main d'œuvre soit un thème important abordé dans toute investigation qualité. Il est aussi l'un des plus sensibles car c'est le travail des techniciens qui est étudié et jugé et donc cela peut amener une part de tension au sein des équipes.

La manière de mener l'investigation sur ce thème nécessite donc une attention particulière. De manière générale, lors de cette étape d'investigation, on observe deux types de comportement en fonction de la façon d'aborder la question. Les techniciens se sentant impliqués en tant que spécialistes dans la recherche de la problématique seront une source d'information précise. Au contraire, des techniciens, se sentant jugés ou désignés comme coupables avant la conclusion de l'investigation, se limiteront à répondre brièvement aux questions sans amener de détails de peur que ceux-ci puissent les mettre en défaut.

Cette situation est particulièrement compliquée lorsque les procédés de fabrication ne permettent pas d'enregistrer toutes les données du procédé. Certaines informations pouvant être cruciales pour l'investigation et permettre de gagner un temps précieux risqueraient de ne jamais être mises à jour.

La relation construite entre les managers et leurs équipes joue ici un rôle central. A cette étape de l'investigation, les agents de maîtrise de la zone oncologie sont donc beaucoup sollicités.

Hypothèse 3 : Manque de formation des techniciens sur le procédé (préparation du grain et compression)

La fabrication du produit « X » n'est pas un procédé nouveau pour les treize techniciens du service oncologie.

Les deux techniciens les plus récemment formés à ce procédé avaient une expérience de plus de vingt sous-lots chacun lors de la production de la dernière campagne.

La formation des techniciens concernant la préparation du grain et la compression n'est donc pas remise en cause ici et ne peut donc pas être à l'origine du phénomène de clivage rencontré.

Hypothèse 4 : Hétérogénéité des pratiques entre les techniciens

Nous avons donc imaginé avec les agents de maîtrise de faire remplir un questionnaire anonyme aux techniciens des deux équipes oncologie afin de vérifier leur expérience et de détecter d'éventuelles variabilités dans les modes opératoires.

La solution du questionnaire anonyme nous a paru être la plus facile pour obtenir des informations précises de la part des techniciens.

Les questions portaient sur différentes actions réalisées lors du processus de fabrication lesquelles n'étaient pas enregistrées dans les dossiers de lot.

1. Méthode pour la tare de cuve chauffante à double enveloppe (de type Olsa).
2. Comment vérifier que la cuve soit bien en eau ?
3. Méthode utilisée pour le contrôle de la température de l'eau purifiée avant incorporation de l'amidon.
4. Méthode pour le contrôle de la température de l'eau dans la cuve avant incorporation du lait d'amidon.
5. Contrôle de l'agitation dans la cuve avant incorporation du lait d'amidon.
6. Temps d'incorporation du lait d'amidon dans la cuve.
7. Temps entre le mouillage flash et le démarrage de la granulation.
8. Méthode de rinçage de la cuve.
9. Aspect du grain après déchargement du granulateur.

Les hétérogénéités qui apparaissent dans les réponses du questionnaire ne révèlent pas de problématique majeure. Néanmoins, dans une optique d'amélioration continue, ceci nous a permis d'effectuer un travail d'uniformisation des pratiques auprès des techniciens. Cette hypothèse n'est donc pas retenue.

3. MILIEU

Le troisième domaine étudié est le milieu. On recherche des hypothèses pouvant être liées au poste de travail ou aux éléments environnants autour du poste (la température, les poussières, l'humidité).

Seule une hypothèse a été soulevée dans ce domaine.

Hypothèse 5 : Impact lié aux conditions environnementales

Lors de la production, l'humidité relative de l'air était de 34% pour une norme enregistrée dans le dossier de lot (DDL) entre 35 % et 65 %.

Cependant une autorisation de fabriquer aux normes usine (30 – 60 %) a été accordée et celle-ci a été ensuite ajoutée dans le DDL pour remplacer les normes 35% - 65% trop restrictives.

Cette variation d'humidité relative ne pouvant être à l'origine d'une telle problématique qualité sur le comprimé, l'hypothèse d'un impact lié aux conditions environnementales n'est donc pas retenue.

4. MATERIEL

Hypothèse 6 : Mauvaise préparation de l'empois d'amidon lié à un dysfonctionnement de la cuve chauffante

Face à cette hypothèse deux points sont relevés. Le premier est que si la température réelle à l'intérieur de la cuve est inférieure à celle affichée par le thermomètre, il y a alors un risque pour que l'empois d'amidon n'ait pas les propriétés recherchées.

Deuxièmement, une mauvaise mise en eau de la double enveloppe pourrait impacter la préparation de la solution.

Pour écarter le premier cas, nous nous sommes rapprochés du service de qualification et validation qui nous a assuré de la conformité de l'appareil suite à sa récente évaluation.

Pour le deuxième point, la comparaison des tares de la cuve effectuées pour chaque sous-lot nous permet d'écarter l'hypothèse d'une mauvaise mise en eau.

Cette hypothèse n'est donc pas à prendre en compte pour expliquer le clivage.

Hypothèse 7 : Altération de la granulation à la suite d'un dysfonctionnement du mélangeur-granulateur

Une altération du sens de rotation de la pale a déjà été rencontrée dans le passé. Ce dysfonctionnement entraîne un mauvais brassage du mélange et donc une granulation imparfaite.

Une vérification du sens de rotation a été effectuée et le résultat est conforme.

De la même manière, une vitesse de mélange trop rapide (pale d'agitation et émetteur) pourrait être à l'origine d'une dégradation du granulé formé, ou de la destruction de la granulométrie. Cette vitesse est vérifiée lors de la qualification de l'appareil laquelle avait récemment été effectuée et conforme.

L'hypothèse émise ci-dessus n'est donc pas retenue.

Hypothèse 8 : Clivage lié à un outillage de compression défaillant

Le début de campagne (6 lots) n'a montré aucune anomalie particulière. Ce détail nous permet de penser que l'outillage était alors intègre au cours de cette période, ou qu'il n'était pas suffisamment dégradé pour induire un tel clivage sur les comprimés.

Un entretien des poinçons est effectué au cours du lot H, soit le second lot présentant du clivage :

- polissage des poinçons à la brosse avec de la pâte de polissage (type Hyfin®) permettant de gommer toutes les micro-aspérités de l'outillage qui pourraient accrocher le comprimé,
- les matrices ont été nettoyées au chiffon mais aucun dépôt n'est à signaler,
- retournement des matrices dans l'hypothèse où l'usure de l'un des côtés soit à l'origine du problème : pas de changement observé, le clivage est toujours présent,
- le technicien remarque également que les 2/3 des poinçons ne rentrent plus à la main dans la matrice. La bonne imbrication des poinçons dans les matrices est possible grâce une très fine différence de diamètre. Une légère altération de la tête du poinçon ou de la matrice entraîne donc une conséquence directe sur la fluidité entre ces deux outillages. L'air ne sera pas suffisamment chassé de la poudre au cours de la compression. Les frottements augmentent également la chaleur de l'outillage, le tout ayant comme conséquence de favoriser l'apparition d'un phénomène de clivage.

Le technicien a donc entrepris de rectifier les défauts légers des bords d'empreintes en utilisant une pierre abrasive de type Arkansas. Mais cette rectification n'est peut-être pas suffisante pour permettre un échappement optimal de l'air lors de la compression. L'outillage d'entretien des poinçons ne permettant pas d'effectuer ce type de rectification avec précision.

Le jeu de poinçons a été utilisé pour plus de 212 lots depuis 2014, soit environ 80,5 millions d'unités produites.

Enfin, nous avons effectué un contrôle du jeu complet à l'aide du comparateur pour vérifier la longueur des poinçons inférieur et supérieur. Le plan de poinçon (Cf. annexe 2) spécifie une longueur de poinçon de 133,6 mm.

Après contrôle du jeu complet, la moyenne des valeurs mesurées est de 133.46 mm (mini : 133,42 mm ; max : 133,5 mm). Soit une **diminution** de la longueur des poinçons de **0,14 mm** en moyenne.

Nous noterons également que le clivage est présent majoritairement sur la partie du comprimé en contact avec le poinçon supérieur.

Aux vues de ces différentes informations, l'hypothèse est considérée comme possible.

Hypothèse 9 : Clivage lié à des valeurs de force de pré-compression / compression incorrectes

En cas de défaillance de calibration de la presse à comprimer, la valeur de la force de compression affichée sur le moniteur pourrait ne pas correspondre à la valeur réelle de la force appliquée par les poinçons.

Cependant, la marque de référence et la compensation à zéro ont été correctement effectuées par le technicien avant la compression. La vérification de la force de compression avait également été effectuée récemment par la maintenance avec un résultat conforme.

Nous noterons également qu'aucune problématique n'a été rencontrée lors de la compression du produit suivant sur cette même presse.

Cette hypothèse ne sera donc pas retenue.

5. METHODE

Hypothèse 10 : Manque de cohésion des grains liée à une mauvaise préparation et utilisation de la solution liante

En partant d'un mélange pulvérulent, la granulation a pour objectif d'obtenir des agglomérats solides, plus denses et poreux : le grain. Les « ponts liquides » formés

entre les particules lors de l'étape de mouillage se transforment en « ponts solides » après séchage. Ce changement d'état des « pont liquides » en « ponts solides » est une étape décisive pour obtenir une granulation de qualité.

Une préparation défectueuse de la solution liante pourrait donc être à l'origine d'une qualité de grain médiocre et donc une source de problématiques lors de la compression.

Préparation du lait d'amidon :

- la température de l'eau purifiée utilisée pour le lait d'amidon doit être comprise entre 25 et 35°C. Ce paramètre est contrôlé grâce à un thermomètre infrarouge et reporté dans le DDL,
- la durée de mélange doit être supérieure ou égale à 10 minutes et la suspension doit être homogène. Une indication « conforme » ou « non conforme » concernant le respect de cette limite de 10 min est précisée par le technicien dans le DDL.

Après vérification des DDL des différents lots de la campagne, aucune notification qualité n'a été créée rapportant une non-conformité de ces paramètres.

Préparation de l'empois d'amidon

- La température de l'eau présente dans la cuve avant incorporation du lait doit être supérieure à 85°C. Celle-ci est contrôlée à l'aide de l'indicateur de température (cadran présent sur la cuve chauffante) ou avec thermomètre infrarouge.

Un test a été réalisé afin de contrôler la concordance entre la lecture de la température via le cadran de la cuve ou le thermomètre infrarouge, lequel était conforme.

Durée d'attente entre incorporation du lait et la pulvérisation

Une durée d'attente trop longue avant la pulvérisation de la solution pourrait altérer ses propriétés liantes et donc affecter la qualité du grain et se traduire par des problèmes en cours de compression tel que le clivage.

Nous avons donc comparé la durée d'attente entre incorporation du lait et la pulvérisation pour chaque sous-lot.

Ci-contre sont exposées les valeurs correspondant aux lots G et H :

Tableau 8. Comparaison du delta temps entre l'incorporation du lait et la pulvérisation.

Lot Fab	Lot solution	Heure incorporation Amidon	Heure d'utilisation	Durée entre incorporation et utilisation
G	A1	07h45	08h05	20 min
	B1	13h15	13h37	22min
	C1	17h05	17h20	15 min
	D1	08h50	09h05	15 min
H	A2	13h30	13h42	12 min
	B2	06h55	07h10	15 min
	C2	11h20	11h55	35 min
	D2	15h55	16h02	7 min

La moyenne de ce temps d'attente est inférieure à 20 min et donc conforme à la norme spécifiée par le DDL.

En conclusion, nous n'avons pas pu relever d'informations permettant de remettre en cause la qualité de la préparation de la solution. De plus, l'historique permet d'écartier cette piste.

En effet, depuis de lancement de la production du produit « X » sur le site, 217 lots ont été fabriqués. Soit $217 \times 4 = 868$ sous-lots réalisés par différents techniciens de la zone oncologie. Historiquement, il n'y a jamais eu de problématique de clivage concernant ce produit.

L'hypothèse d'une mauvaise préparation et utilisation de la solution liante amenant à un manque de cohésion des grains n'est donc pas retenue.

[Hypothèse 11](#) : Altération des matières tamisées sur l'émetteur centrifuge de type SG120®

La taille des particules peut se modifier par inadvertance en raison d'un échauffement excessif en cours de procédé. Cela peut être le cas par exemple lors du tamisage qui génèrent des frictions et donc de la chaleur.

Après avoir relevé les données dans les différents dossiers de lot impactés par le clivage, il s'avère que la durée de tamisage des matières sur l'émetteur centrifuge

SG120® a été dans la tendance des lots précédents (25 à 40 min environ).

Il n'a pas été relevé d'anomalie particulière lors de la campagne et comme indiqué dans le DDL, la grille du tamis est nettoyée entre chaque sous-lot.

Il est alors conclu que l'émetteur centrifuge n'est pas à l'origine d'une altération des matières tamisées. Cette hypothèse est donc écartée.

Hypothèse 12 : Implication du temps de stockage des phases externes après leur tamisage et du temps de stockage du mélange final avant compression

- Altération des phases externes à la suite d'un temps de stockage trop long entre leur tamisage et leur incorporation au mélange**

Le tamisage de la croscarmellose sodique et du stéarate de magnésium est effectué grâce à un tamis centrifuge de type Quadro® S10. Cet équipement est muni d'une grille d'ouverture de maille de 610µm. Il permet de préparer et conditionner en sachet les phases externes avant leur incorporation au mélange.

Figure 49. Tamis centrifuge de type Quadro® S10 [58].



Après avoir échangé avec les techniciens et de nouveau consulté les DDL, la méthodologie a été respectée pour le tamisage de ces phases externes et le temps de calibrage sur l'équipement était dans la tendance. Les techniciens n'ont remarqué aucune particularité concernant le produit et le temps de tamisage.

L'interrogation était donc de savoir si un temps de latence trop important entre ce tamisage des phases externes avec leur conditionnement en sachet et leur incorporation dans le mélange avait eu lieu et si cela pouvait avoir un impact sur la propriété du mélange.

Pour cela il a été relevé les dates de tamisage et d'incorporation des phases des différents lots pour pouvoir les comparer. Ces données sont présentées dans le tableau 9 ci-dessous. Il a été constaté que seul le lot D présente un temps de stockage des phases externes d'environ deux jours alors que ce lot n'a présenté aucune problématique lors de sa compression.

Cette hypothèse a donc été écartée.

- **Démélange des phases externes par suite d'un stockage trop long du mélange avant sa compression**

La seconde hypothèse que nous avions envisagée mettait en cause un stockage trop long du mélange dans les cuves avant la compression. En effet, les cuves sont entreposées dans un couloir du secteur de fabrication de la zone oncologique. De nombreuses cuves et palettes sont transportées par chariot et passent à côté de cette zone de stockage.

La question était alors de savoir si les vibrations produites par ces mouvements avaient pu engendrer un démélange dans les cuves. Lors de la compression, le grain n'aurait donc pas été homogène et cela aurait entraîné des problèmes qualité.

En analysant les données relevées et exposées dans le tableau 9 ci-dessous, il a été rapidement conclu que cette hypothèse n'était pas envisageable. En effet, trois lots (B, E et H) ont eu un temps de stockage supérieur aux autres mais parmi ces trois lots, seul un a présenté une problématique en compression.

Cette hypothèse a donc également été écartée car il n'y a pas de corrélation évidente entre le temps de stockage et un possible démélange.

Tableau 9. Chronologie des étapes de fabrication des lots de la campagne.

Numéro de lot	Fin granulation / émottage	Tamisage des phases externes	Incorporation des phases externes et mélange	Compression	Remarque
B	17/09/2018	17/09/2018	17/09/2018	20/09/2018	RAS
C	18/09/2018	20/09/2018	20/09/2018	21/09/2018	RAS
D	19/09/2018	19/09/2018	21/09/2018	21/09/2018	RAS
E	21/09/2018	21/09/2018	21/09/2018	24/09/2018	RAS
F	20/09/2018	27/09/2018	27/09/2018	27/09/2018	RAS
G	24/09/2018	27/09/2018	27/09/2018	27/09/2018	Clivage
H	25/09/2018	27/09/2018	27/09/2018	29/09/2018	Clivage
I					
J					
K	28/09/2018	04/10/2018	04/10/2018	05/10/2018	Clivage

Les données pour les lots I et J n'étaient pas disponibles, les deux lots n'étant pas encore comprimés. n'avons

Hypothèse 13 : Clivage lié à une modification de la propriété du mélange

Une dernière hypothèse étudiée, était de rechercher un éventuel écart des caractéristiques des mélanges, pour lesquels des comprimés clivés sont apparus, avec les valeurs de références enregistrées lors de leur validation ou en se référant aux textes en vigueur.

- Tests IPC effectués sur les grains des lots G, I, J et K

Des tests IPC sont réalisés sur le mélange des lots G, I, J et K. Les résultats IPC obtenus sur ces mélanges sont comparés aux résultats enregistrés lors de la validation du procédé de fabrication. Les caractéristiques étudiées sont la perte à la dessiccation (LOD), la vitesse d'écoulement, le volume apparent, l'aptitude au tassemement, la densité et l'indice de compressibilité.

Le contrôle de ces paramètres permet d'obtenir des informations précises sur le comportement du mélange et donc de déceler, le cas échéant, certaines anomalies et ainsi faire évoluer l'investigation.

Ces données sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10. Comparaison des résultats des tests IPC et des lots de validation.

Tests	Lot G	Lot I	Lot J	Lot K	Lot Validation (X)	Lot Validation (Y)	Lot Validation (Z)
LOD	0.9%	0.86%	0.93%	1.08%	0.9%	1.4%	1.2%
Écoulement	4 s	9 s	7 s	7 s	6 s	6 s	7 s
Volume apparent	V0	154 mL	160 mL	168 mL	158 mL	-	-
	V10	138 mL	150 mL	156 mL	142 mL	-	-
	V500	134 mL	142 mL	144 mL	134 mL	-	-
	V1250	134 mL	140 mL	142 mL	132 mL	-	-
	V500 – V1250	0 mL	2 mL	2 mL	2 mL	-	-
Aptitude au tassemement	16 mL	8 mL	12 mL	8 mL	-	-	-
Densité apparente	0.65	0.63	0.60	0.63	0.63	0.63	0.65
Densité tapée	0.75	0.71	0.70	0.76	0.70	0.74	0.76
Indice de compressibilité	13%	12.5%	15.48%	16.46%	10.1%	14.6%	14.7%

Remarque : le lot H ayant été comprimé entièrement, il n'est pas possible de fournir ces données.

Après analyse des données, il n'apparaît aucune variation significative permettant de justifier des problématiques de clivage en compression.

- Répartition granulométrique

Le pourcentage de particules fines dans le mélange est également un paramètre à contrôler. Et plus généralement la répartition granulométrique dans son ensemble.

D'après la Pharmacopée Européenne 10.3 (01/2010:20938, Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique), pour cette analyse, il est recommandé d'utiliser au moins sept tamis pour couvrir une gamme granulométrique suffisamment étendue.

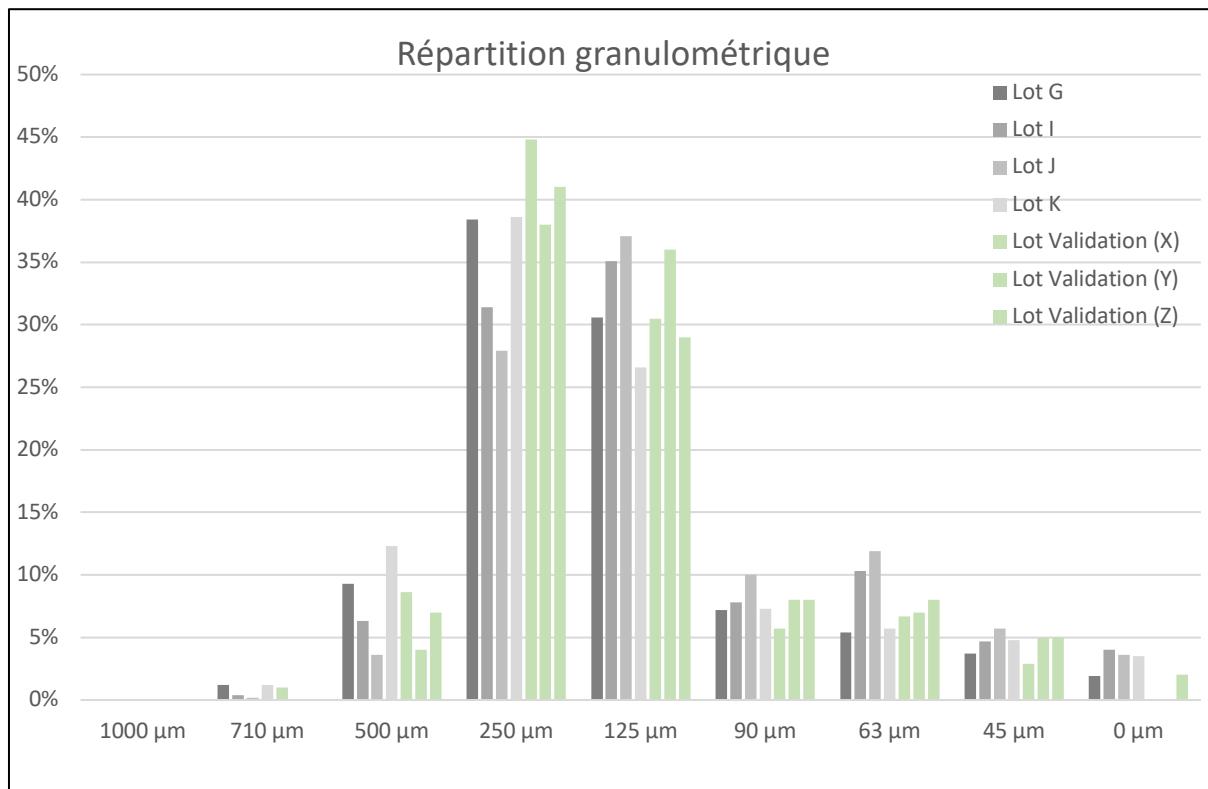
Après avoir pesé individuellement chaque tamis, ceux-ci sont empilés les uns sur les autres par ordre décroissant de finesse, puis 100g de grain à analyser sont placés sur le tamis supérieur. Cette colonne est ensuite soumise à agitation pendant une durée déterminée. La fréquence d'agitation doit être définie selon la méthode décrite à la pharmacopée (chapitre 2.9.38). Une fois le processus terminé, on pèse de nouveau précisément chaque tamis. On relève ainsi le pourcentage en masse de poudre sur chacun d'eux et il est ainsi possible de construire un histogramme de répartition granulométrique.

L'objectif étant d'obtenir une répartition de type gaussienne (= unimodale), c'est à dire une poudre centrée sur une taille moyenne mais qui présentera des grains de plus grosses tailles ainsi que d'autres de plus petite taille. Il existe donc toujours des particules très fines même dans un lot de poudre.

La présence de particules fines en proportion trop importante peut cependant être à l'origine des phénomènes de clivage. Pour rappel, les particules dites « fines » ont un diamètre inférieur à $125\mu\text{m}$. Pour s'assurer d'avoir un mélange optimal, le pourcentage de fine doit être inférieur à 20% et idéalement entre 10% et 20%.

Les données de l'analyse granulométrique des différents lots étudiés sont présentées figure 50.

Figure 50. Répartition granulométrique des lots G, I, J et K en comparaison avec les lots de validation.



La comparaison entre les données de validation et les données mesurées pour les différents lots incriminés ne montre pas de variations significatives. La proportion de particules fines dans les différents lots ne permet pas non plus d'expliquer ce phénomène de clivage.

L'hypothèse de l'apparition de clivage en production par suite d'une modification de la propriété du mélange n'est donc pas retenue.

C. Actions correctives permettant la reprise de la production

Ne disposant pas des appareils de métrologie nécessaires pour effectuer un contrôle approfondi de l'état d'usure des poinçons, plusieurs jeux ont été envoyés au fournisseur pour vérification.

➤ **Vérification métrologique du jeu de poinçon par le fournisseur**

✓ Poinçons supérieurs :

- N°21 : conforme RAS
- N°33 : non conforme. Partie active « gonflée », mesurée à Ø 9,5 +0,05mm pour spécification à Ø9,5 (+/- 0,01mm).

De plus, il est constaté que la longueur de fond d'empreinte est légèrement inférieure à la cote minimale (-1 centième de mm).

Pour les mesures de rugosité sur les poinçons supérieurs, celles-ci sont impossibles du fait des gravures qui gênent les relevés.

✓ Poinçons inférieurs :

- N°21 : non conforme. Comme pour le poinçon supérieur n°33, partie active « gonflée » à Ø9,5 +0,03 mm pour spécification à Ø9,5 (+/- 0,01mm).

Il est également constaté que le poinçon ne rentre plus dans la matrice. De plus, la longueur de fond d'empreinte est en-dessous de la cote minimale de 3 centièmes de mm.

Les rugosités mesurées sur les parties actives sont quant à elles conformes aux spécifications fournisseur.

✓ Matrices conformes.

Aux regard des relevés réalisés sur ces outillages, le fournisseur confirme qu'il puisse être à l'origine des problèmes de production.

Le clivage constaté sur les comprimés est certainement dû à la déformation des parties actives qui réduit le jeu poinçon/matrice et donc empêche entre autre la bonne évacuation de l'air. Ce phénomène est généralement lié à une surcompression ponctuelle lors de laquelle la limite élastique de l'acier a été dépassée.

Le fournisseur conclut que si le reste de l'outillage est dans le même état que les poinçons envoyés pour métrologie, il sera impossible de continuer à produire.

➤ **Commande d'un nouveau jeu de poinçons complet (inférieurs + supérieurs + matrices)**

Un nouveau jeu de poinçons a donc été commandé afin de pouvoir confirmer cette hypothèse et clore cette investigation.

La reprise de la compression suite à la réception des poinçons a alors été décidé tout en continuant d'effectuer les contrôles renforcés (tests de friabilité toutes les heures).

Le résultat de la compression de ces quatre lots a été le suivant :

- lot G : Absence de clivage
- lot K : Absence de clivage
- lot I : Absence de clivage
- lot J : Absence de clivage

A la suite de l'investigation menée, et aux vues des résultats obtenus, nous pouvons conclure que les défauts rencontrés au cours de cette campagne de compression avaient pour origine un outillage de compression défaillant (Hypothèse 8).

Cette investigation aura également permis de mettre en avant des points d'amélioration qui ont été pris en compte pour optimiser et augmenter la robustesse du procédé :

- standardisation de la méthode de préparation de solution (action à mener par les services du développement galénique et de la fabrication),
- mise en place d'un suivi de l'utilisation des poinçons et de leur intégrité afin d'anticiper leur renouvellement et éviter l'apparition de problématiques similaires,
- formation des techniciens à l'entretien des poinçons et mise en place.

Conclusion Générale

A travers les différents points abordés dans cette thèse, il apparaît clairement que la compression de comprimés dans l'industrie pharmaceutique est une technique complexe, dépendante de nombreux facteurs et qui requiert une attention et un suivi spécifique.

De plus en plus d'action sont aujourd'hui automatisées (réglage automatique de la presse, test de friabilité, résistance à la rupture) mais le rôle de supervision du responsable de production et des techniciens de fabrication reste prépondérant. En effet, le choix des outillages, la gestion de la maintenance des différentes pièces ainsi que les vérifications de l'intégrité de celles-ci avant le lancement de la production sont autant d'actions qui ne peuvent être négligées. Les responsables de production et les opérateurs qui en ont la responsabilité resteront toujours les garants de la qualité de la production.

Il est donc nécessaire d'acquérir des connaissances précises pour avoir une compréhension approfondie du processus de compression et notamment l'implication de chaque étape dans la spécification du comprimé. Ainsi, la recherche de l'origine d'une problématique et sa résolution tendront à être plus précises, rapides et complètes. L'intégrité du comprimé en sortie de presse est dépendant de tant de facteurs et d'étapes que chacun d'eux doit être exécuté et contrôlé avec rigueur. Que ce soit la pression principale exercée par la presse, la pré-compression, la vitesse de compression ou encore l'état des poinçons, la plus petite variation entraînera un effet direct sur l'aspect et les caractéristiques du comprimé pouvant être à l'origine d'un défaut et donc d'une problématique qualité sur la ligne de production.

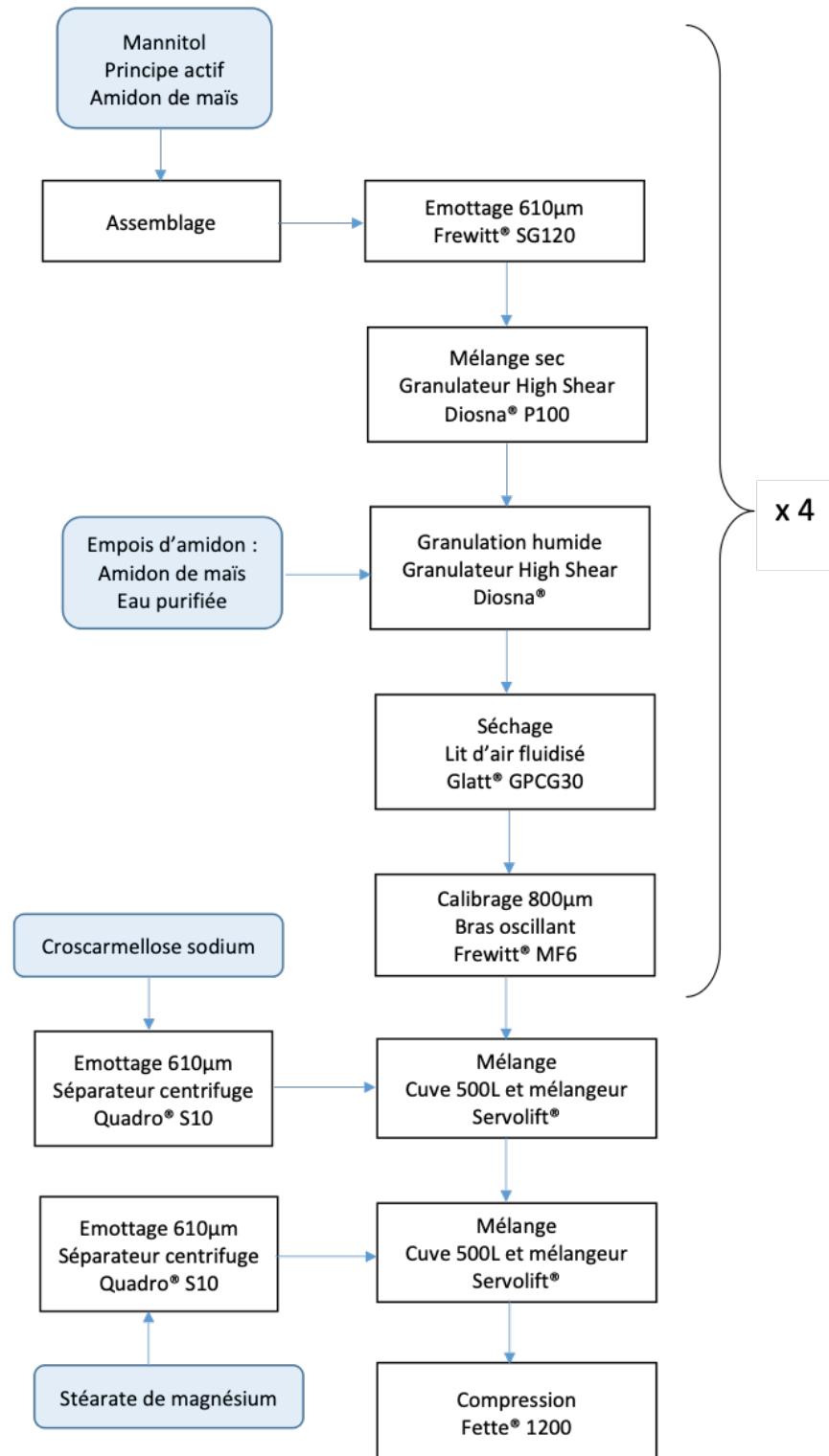
Outre les paramètres propres aux pièces et réglages de la presse à comprimer, l'intégrité du comprimé produit sera également étroitement lié à la qualité du processus de fabrication du mélange de grains. Le respect des paramètres validés au cours du développement du produit et lors du changement d'échelle tels que les temps de calibrage, de séchage ou encore le suivi du processus de mélange (quantité de lubrifiant et temps de mélange) sera décisif pour garantir une production conforme et robuste.

Cette pratique d'identification et de contrôle des points critiques de la production s'inscrit dans une politique adoptée par la majorité des acteurs du secteur pharmaceutique : le Total Quality Management (TQM). En effet, le TQM consiste à mobiliser l'ensemble des collaborateurs du site de production dans des actions d'amélioration de la performance. Il responsabilise tous les acteurs de la chaîne de production et renforce la maîtrise de la qualité en passant de la réduction des non-conformités à leur prévention [59].

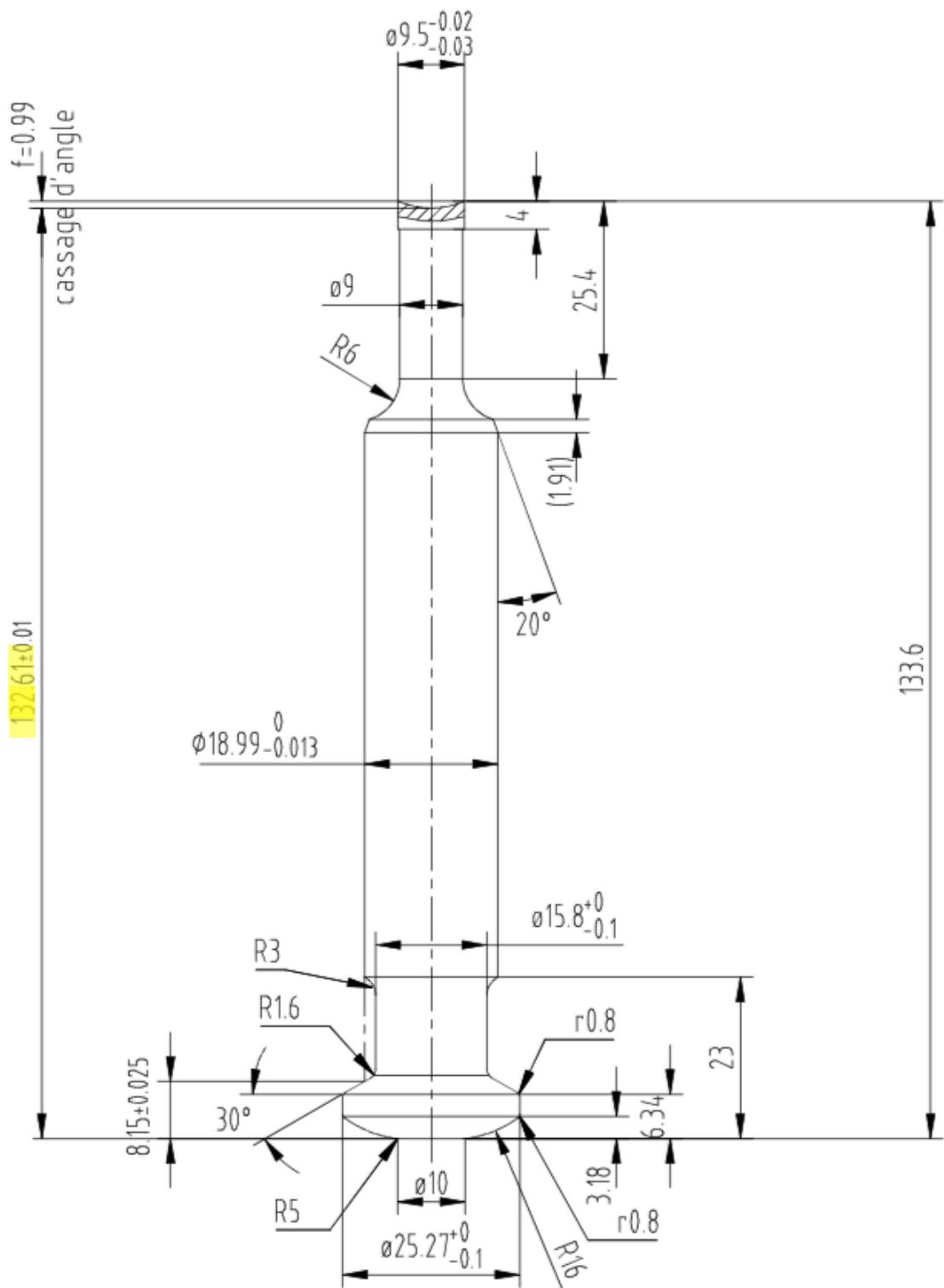
Le rôle du responsable de production sera donc de garantir cette objectif et de travailler dans un esprit de perpétuelle amélioration avec comme objectif final la qualité au service du patient.

ANNEXES

Annexe 1 – Flow Chart du procédé de fabrication du produit X



Annexe 2 – Plan de poinçon



Références Bibliographiques

- [1] VILA JATO, J-L, 2001. *Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas*. Vol II. Madrid: Síntesis. Partie 1, Chap. 2, 2.1 Evolucion Historica, p. 88. ISBN : 84-7738-538-6.
- [2] VIDAL, 2021, les excipients à effet notoire, [en ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html> [consulté le 11 sept 2021].
- [3] Pharmapproach, 2021, Solid Dosage Forms: Tablets, [en ligne]. Disponible sur : <https://www.pharmapproach.com/solid-dosage-forms-tablets> [consulté le 11 sept 2021].
- [4] SALAZAR, R., 2015. *Apuntes sobre tecnología farmacéutica : Problemas tecnológicos en la fabricacion de medicamentos*. Barcelona : R. M. Macian. Chap. 3.1, Introduction, p.102. ISBN: 978-620-2-10460-9.
- [5] Natoli, D., 2021, Tablet Design, [en ligne]. Disponible sur : <https://natoli.com/services/tablet-design> [consulté le 09 sept 2021].
- [6] DE CRAEN, A., ROOS, Pieter J., LEONARD DE VRIES, A., KLEIJNEN, J. 1996. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *British Medical Journal*. Vol. 313, n°7072, p. 1624-1626. DOI: 10.1136/bmj.313.7072.1624
- [7] Académie Nationale de Pharmacie, 2017, Comprimé, [en ligne]. Disponible sur : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprimé>. [consulté le 02 mars 2021].
- [8] Académie Nationale de Pharmacie, 2017, Comprimé enrobé, [en ligne]. Disponible sur : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprimé>. [consulté le 03 mars 2021].

- [9] MORE, S., GHODEKAR, S., RANE, B., BAVASKAR, K., PATIL, M., JAIN, J. . 2018. Multilayered tablet: a novel approach for oral drug delivery. International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research. Vol. 9, p. 872-882. DOI 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(3).872-82
- [10] ROSSETTO, Yves. 1998. Phi41 : Pharmacotechnie industrielle. 1^{ère} édition. Vendôme : IMT. Chap. 6, Schématisation de procédé de fabrication, p. 338-342.
- [11] ROSSETTO, Yves. 1998. Phi41 : Pharmacotechnie industrielle. 1^{ère} édition. Vendôme : IMT. Chap. 4, Le Broyage, p. 218-221.
- [12] ROSSETTO, Yves. 1998. Phi41 : Pharmacotechnie industrielle. 1^{ère} édition. Vendôme : IMT. Chap. 3, Opérations préliminaires, p. 202-212.
- [13] Medelpharm distribution, 2021. Équipements Production , [en ligne]. Disponible sur : <https://www.medelpharm.com/distribution/distribution-production.html> [consulté le 10 mars 2021].
- [14] DEMEYRE, J-F., 2004. Mécanismes et dynamique du mélange des poudres et caractérisation de l'homogénéité de mélanges de poudres [en ligne]. Ecole des Mines d'Albi, Centre Poudres et Procédés. Disponible sur : https://perso.imt-mines-albi.fr/~demeyre/contrib/rapport_biblio.pdf [consulté le 14/03/2021].
- [15] FreWitt®, ConiWitt prospectus, 2008. Le nouveau broyeur à tamis conique, aux caractéristiques de traitement optimisées, pour l'industrie pharmaceutique, l'industrie alimentaire et la chimie fine. [en ligne]. Disponible sur : https://frewittusa.com/Portals/0/Images/Products/Downloads/ConiWitt/ConiWitt_Prospectus_F.pdf [consulté le 08/03/2021].
- [16] RHODES, M., 2008. Introduction to Particle Technology. 2e éd. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. Chap.11, Mixing and Segregation, p.293-310. ISBN: 978-0-470-01427-1.

- [17] SARKAR, S., CHAUDHURI, B., 2018. DEM modeling of high shear wet granulation of a simple system. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 13, n°3, p. 220-228. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.01.001>
- [18] BRIENS, Lauren, BOJARRA, 2010. Monitoring Fluidized Bed Drying of Pharmaceutical Granules. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*. Vol.11, n°4, p.1612–1618. DOI: 10.1208/s12249-010-9538-1
- [19] ROSSETO, Yves. 1998. Phi41 : Pharmacotechnie industrielle. 1^{ère} édition. Vendôme : IMT. Chap. 4.5, Séchage, p. 243-250.
- [20] Académie Nationale de Pharmacie, 2017, Comprimeuse, [en ligne]. Disponible sur : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprimeuse>. [consulté le 22 mai 2021].
- [21] DEVAY, Attila, 2013. The Theory and Practice of Pharmaceutical Technology. Pécs: Pécs University of Pécs. Chap. 24, Tableting, p. 389-426. ISBN: 978-963-642-606-4
- [22] ISO, 2011. Outilage de presse pour comprimés - Poinçons et matrices. ISO 18084:2011, 14 p.
- [23] Kayla, Kosindustry, 2018, Tooling Tailored to EU and TSM Specifications [en ligne]. Disponible sur: <http://www.kosindustry.com> [consulté le 21 mai 2021].
- [24] JUAN, A., Farmafix, Notas técnicas. Diferencias entre punzones de norma EURO y TSM [en ligne]. Disponible sur: <https://farmafix.com> [consulté le 21 mai 2021].
- [25] HILDEBRANDT, C., R.GOPIREDDY, S., SCHERLIEß, R., A.URBANETZ, N., 2017. Investigation of powder flow within a pharmaceutical tablet press force feeder – A DEM approach. *Powder Technology*. Vol. 345, p. 616-632.
- [26] MOSSOP, J., 2013. Tableting: Resolving Tablet Defect. *Tablet&Capsules*, Matthew Knopp. p. 2-3. Disponible sur: <https://techceuticals.com> [consulté le 15 juin 2021].

[27] Kosindustry, 2016. Difference between Rotary Tablet Press and Single Punch Pill Press [en ligne]. Disponible sur : <http://www.kosindustry.com> [consulté le 15 juin 2021].

[28] IRSCH, Doug, 2015. Fixing Tableting Problems. Pharmaceutical Technology. Vol. 39, n° 5, Disponible sur: www.pharmtech.com/view/fixing-tableting-problems [consulté le 20 juin 2021].

[29] TOUSEY, M., DI Pharma Tech, Tablet Press Operation, Sticking and picking: Some causes and remedies, Tablets & Capsules, 2003. Disponible sur: <https://techceuticals.com/wp-content/uploads/2016/07/Article-Tablet-Press-Operation-Sticking.pdf> [consulté le 22 juin 2021].

[30] FRULEUX, R., 2018. Mise en place d'un système de formation dans l'industrie pharmaceutique : application au tutorat en compression [en ligne]. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Sciences pharmaceutiques. Lille : Université de Lille. 79p. Disponible sur : <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/36af2723-e6fd-4a81-a92f-2b2da181eba4>.

[31] Natoli, D., 2013. Tableting, Resolving Tablet Defect. Tablet&Capsules. Matthew Knopp. Disponible sur: <https://techceuticals.com/wp-content/uploads/2016/07/Article-Tabletting-Resolving-Tablet-Defects.pdf> [consulté le 15 juin 2021].

[32] Murray, F., Korsch America, 2013. Tableting, Resolving Tablet Defect. Tablet&Capsules. Matthew Knopp. Disponible sur: <https://techceuticals.com/wp-content/uploads/2016/07/Article-Tabletting-Resolving-Tablet-Defects.pdf> [consulté le 15 juin 2021].

[33] SALAZAR, Ramon, 2015. Apuntes sobre tecnología farmacéutica : Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Barcelona : R. M. Macian. Chap. 3.4, Fallos debidos al formato (punzones y matrices), p. 124-129. ISBN : 978-620-2-10460-9.

- [34] Trustar-Pharma, 2019. Una guía definitiva para el diseño de herramientas de prensa de tabletas. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.trustarpack.com/info/the-working-principle-of-a-rotary-tablet-press-37296320.html> [consulté le 19 juin 2021].
- [35] ADAMUS S.A. 2015. Compression tooling: How to prevent Sticky and abrasive situation. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.adamus.com.pl/en/downloads> [consulté le 22 juin 2021].
- [36] PharmaState, 2018. Pharma Industry Guidelines : Tooling for Tableting [en ligne]. Disponible sur : <https://pharmastate.blog/tooling-for-tableting/> [consulté le 23 juin 2021].
- [37] Natoli Engineering Company, 2017. Understanding the importance of punch length and cup depth [en ligne]. Disponible sur : https://dh4b13or2bqf5.cloudfront.net/uploads/2017/02/Natoli-Whitepaper_Understanding-Importance-Punch-Length-Cup-Depth.pdf [consulté le 15 juillet 2021].
- [38] ANBALAGAN P., WAN, P., HENG, S., LIEW, C., 2017. Tablet compression tooling – Impact of punch face edge modification. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 524, p.373-381. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.005
- [39] SARKAR, Srimanta , ANBALAGAN, Parthiban, V.LIEW, Celine, W.S.HENG, Paul, 2017. Research article pharmaceutics, drug delivery and pharmaceutical technology – “Influence of the Punch Head Design on the Physical Quality of Tablets Produced in a Rotary Press”. Journal of Pharmaceutics Science. Vol. 106, p. 356-365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.10.016>
- [40] TURNER, B., QUEENSEN, K., Natoli Engineering, 2018. Misconceptions about tableting and tooling design. Tablet&Capsules. Disponible sur: https://www.tabletsandcapsules.com/eneews_tc/2018/issues/tcnews_02_12_18tooling.html [consulté le 25 juillet 2021].

[41] KOWALSKI, L., 2019. Étude des corrélations entre un simulateur de compression et une presse à comprimer industrielle [en ligne]. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie. Sciences pharmaceutiques. Grenoble : Université Grenoble Alpes. 95p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02169547/document>

[42] KIRSCH Doug, Natoli Engineering, 2017. How does turret condition affect tablet production? Tablet & Capsules, Solid Dose Digest. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.tabletscapsules.com>

[43] JUAN, A., Farmafix, Notas técnicas. Cuándo pulir las puntas de los punzones [en ligne]. Disponible sur: <https://farmafix.com> [consulté le 15 juin 2021].

[44] SALAZAR, R., 2015. Apuntes sobre tecnología farmacéutica : Problemas tecnológicos en la fabricacion de medicamentos. Barcelona : R. M. Macian. Chap. 3.3, Problemas de calidad del comprimido, p. 116-123. ISBN : 978-620-2-10460-9.

[45] QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G., YU, L., MANTRI, R., 2017. Developing Solid Oral Dosage Forms. 2^{ème}édition. Academic Press. Chap. 33, Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Tablet Compression. p. 917-951. ISBN: 9780128024478.

[46] Manufacturing Chemist, 2017. “How to avoid sticking and picking”, Dernière consultation : 29/05/2020, Disponible sur : www.manufacturingchemist.com

[47] TOUSEY, M., GODEK, E., NATOLI, D., 2013. Tableting: Resolving Tablet Defect. Tablet&Capsules, p. 2-3. Disponible sur: <https://techceuticals.com/wp-content/uploads/2016/07/Article-Tableting-Resolving-Tablet-Defects.pdf> [consulté le 15 juin 2021].

[48] MORIN, G., 2006. Pharmaterm, Les défauts de fabrication des comprimés. Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique, Volume 17, n°2.

[49] MAZEL, V., 2018. Étude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus [en ligne]. Habilitation à diriger les recherches. Génie des procédés. Université de Bordeaux. Chap. 1. Introduction générale, p. 16-22. Disponible sur <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01963729/document>

[50] MAZEL, Vincent, 2018. Etude de la compression pharmaceutique à l'aide d'une approche de mécanique des milieux continus [en ligne]. Habilitation à diriger les recherches. Génie des procédés. Université de Bordeaux. Chap. 3., 3. Application de la MEF pour la compréhension des phénomènes en cours de compression dans le cas des comprimés biconvexes, p. 50-65. Disponible sur <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01963729/>

[51] Base de données publique des médicaments, 2020. Résumé des caractéristiques du produit [en ligne]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> [consulté le 31 juillet 2020].

[52] Frewitt®, 2018. Fredrive Coniwitt Turbowitt Hammerwitt [en ligne]. Disponible sur: https://frewitt.com/Portals/0/Images/Products/Downloads/FreDrive/EN_Depliant_FreDrive-Production%20_Web.pdf [consulté le 08 juin 2020].

[53] ROSSETO, Y. 1998. Phi41 : Pharmacotechnie industrielle. 1^{ère} édition. Vendôme : IMT. Chap. 4.3, La granulation humide en mélangeur, p. 222

[54] TAIT, K., 1998. Pharmaceutical Industry. In : STELLMAN, J.M.. Encyclopaedia of occupational Health and Safety. 4^{ème} édition. Genève : International Labour Office, p.79.2. ISBN : 92-2-109203-8

[55] Direct Industry, 2020. Fette comacting. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [consulté le 17 mai 2020].

[56] BOESNER, Matériel pour beaux-arts, 2020. Description pierre d'Arkansas [en ligne]. Disponible sur : <https://www.boesner.fr/> [consulté le 29 mai 2020].

[57] POUILLARD, N., 2020. Diagramme d'Ishikawa et les 5 M, pour une gestion de projet sans problème [en ligne]. Appvizer. Disponible sur : <https://www.appvizer.fr/magazine/operations/gestion-de-projet/5-m-une-gestion-de-projet-sans-problemes> [consulté le 12 juin 2020].

[58] Quadro, Leadin Process Equipment Innovation. The Flexsift - Powder security screening and de-agglomeration [en ligne]. Disponible sur : <https://www.quadro-mpt.com/products/flexsift> [consulté le 19 juin 2020].

[59] Qualité performance, Portail officiel de la qualité et de la performance en France, 2021. TQM - Total Quality Management [en ligne]. Disponible sur : <http://www.qualiteperformance.org/lexique/tqm-total-quality-management> [consulté le 30 octobre 2021]

ABSTRACT

RÉSUMÉ

GAUTIER Maxence

Gestion d'une problématique qualité au sein d'une unité de production de formes sèches

La production de formes sèches dans l'industrie pharmaceutique reste aujourd'hui une technique complexe, dépendante de nombreux facteurs et qui requiert une attention et un suivi spécifique. De plus en plus d'actions sont aujourd'hui automatisées, mais le rôle de supervision reste prépondérant. La maîtrise des différentes étapes du processus de fabrication et notamment la compression est un point essentiel pour assurer une production de qualité. Le choix des outillages, la gestion de la maintenance des différentes pièces ainsi que les vérifications de leur intégrité sont autant d'actions qui ne peuvent être substituées et seront une des clefs pour éviter des problématiques qualité sur le produit fabriqué. Après avoir développé le processus de fabrication des comprimés, les points critiques nécessaires à la maîtrise de la compression seront détaillés ainsi que les différentes problématiques qualité que l'on peut rencontrer lors de la production de comprimés non enrobés. Ces différents points seront enfin illustrés à travers un cas pratique traitant d'une problématique de comprimés clivés et du déroulement des investigations menées.

Mots-clés : Production, formes sèches, comprimés, clivage, processus pharmaceutique, compression, outillage, défauts

Management of a quality issue in a dry form production unit

The production of dry dosage forms in the pharmaceutical industry remains today a complex technique, dependent on many factors and requiring specific attention and monitoring. More and more actions are automated today, but the role of supervision remains preponderant. The control of the various steps of the manufacturing process and especially the compression is an essential point to guarantee a qualitative production. The choice of tools, the management of the maintenance of the various components as well as the verification of their integrity are all actions that cannot be substituted and will be one of the keys to avoid quality problems on the manufactured product. After having detailed the tablet manufacturing process, the critical points required to control compression will be described, as well as the different quality issues that can be encountered during the production of uncoated tablets. These different points will finally be illustrated through a practical case dealing with a problem of capping tablets and the development of the investigations conducted.

Keywords : Production, dry forms, tablets, capping, pharmaceutical process, compression, tooling, defects