

*UNIVERSITE PARIS V DESCARTES
FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS*

Année 2017

N°

THESE

pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

par

Alison AZENCOTT

le 23 Octobre 2017

Titre : EN QUELLE MESURE L'IMPRIMANTE 3D PEUT-ELLE REVOLUTIONNER LA GALÉNIQUE ET LA FABRICATION DES PRODUITS DE SANTÉ DE DEMAIN ?

JURY

Professeur Philippe ARNAUD, Président du Jury
Docteur Damien TALON
Monsieur Jean-Louis ALLMAYER

*UNIVERSITE PARIS V DESCARTES
FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS*

Année 2017

N°

THESE

pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

par

Alison AZENCOTT

le 23 Octobre 2017

Titre : EN QUELLE MESURE L'IMPRIMANTE 3D PEUT-ELLE REVOLUTIONNER LA GALÉNIQUE ET LA FABRICATION DES PRODUITS DE SANTÉ DE DEMAIN ?

JURY

Professeur Philippe ARNAUD, Président du Jury
Docteur Damien TALON
Monsieur Jean-Louis ALLMAYER

EN QUELLE MESURE L'IMPRIMANTE
3D PEUT-ELLE REVOLUTIONNER LA
GALÉNIQUE ET LA FABRICATION DES
PRODUITS DE SANTÉ DE DEMAIN ?

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE, MAMITA,

Qui me manque, et qui, aujourd'hui, aurait été fière d'être parmi nous.

En témoignage de mon amour.

A MA MERE,

Dont le dévouement et l'affection m'ont permis de mener à bien de longues études.
Que ce travail soit le témoignage de mon immense tendresse et de ma profonde gratitude.

A MON PERE,

Qui par son amour et sa patience m'a apporté toute l'aide nécessaire à la réalisation de ce travail.

A MA SŒUR, MARINE

Pour son soutien et les précieux conseils qu'elle m'a délivrés tout au long de ce travail.

Avec toute mon affection.

Qu'elle puise ici la volonté nécessaire pour mener à bien ses projets.

A MON ONCLE, STEPHANE

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma profonde affection.

A MA COUSINE AVA,

Qui est porteuse de lumière et d'émerveillement dans nos vies.

A mes grands-parents,

A toute ma famille,

A mes amis,

En témoignage de mon profond et tendre attachement.

A Mouloud,

Qui, chaque jour, par son exemple, m'a appris ce que doit être un pharmacien d'officine.

A ISROEIL BELINOW,

Pour m'avoir donné le courage et la force de poursuivre ce travail tout au long de cette année.

Je souhaite lui témoigner de mon affection, de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A MENDEL BELINOW,

Dont la gentillesse et la sagesse ont été pour moi sources d'inspiration.

A tous mes proches de la Communauté Ohr Menahem de Saint-Denis,
Pour leur accueil chaleureux tout au long de ces derniers mois.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PHILIPPE ARNAUD,

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'hommage de ma reconnaissance et de ma haute gratitude.

A MONSIEUR DAMIEN TALON,

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, qui a dirigé ce travail et contribué à son élaboration.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon amitié et de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR JEAN-LOUIS ALLMAYER,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée durant mes études.

A tous mes maîtres.

A ROB SHULMAN,

Qui m'a si gentiment accueillie à l'*University College London Hospital*. Je lui serai toujours reconnaissante de m'avoir guidée dans la pratique hospitalière et de m'avoir donné l'envie et le goût d'élargir mes horizons. Comme le dirait Charles Dickens, « Il est impossible de savoir jusqu'à quel point peut s'étendre dans le monde l'heureuse influence d'un quelconque homme aimable, honnête et consciencieux, mais il est très facile de reconnaître combien on a été soi-même influencé par son contact. » (*Les Grandes Espérances*, Chapitre 14).

I would like to thank Rob SHULMAN for his support and guidance during my internship at the UCLH. I will always be grateful to him for having encouraged me to expand my horizons and reach as far as I could. As Charles Dickens would say : « It is not possible to know how far the influence of any amiable honest-hearted duty-doing man flies out into the world but it is very possible to know how it has touched one's self in going by. » (Great Expectations, Chapter 14)

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p.1
I. Aspects réglementaires de l'impression 3D	p.4
1. Définitions et Classification	p.4
1.1. Le régime juridique des médicaments	p.4
1.2. Le régime juridique du dispositif médical (DM) « traditionnel » avant les apports des nouvelles règles européennes du 5 mai 2017	p.5
1.3. Monographie des comprimés « traditionnels »	p.6
2. Réglementation de la fabrication additive et de l'impression 3D	p.8
2.1. Nécessités légales et réglementaires pour la fabrication additive	p.10
2.1.1. Les brevets	p.11
2.1.2. Le copyright ou droit d'auteur	p.24
2.1.3. Les droits de conception	p.24
2.1.4. Le droit de marque ou « trade-mark »	p.24
2.1.5. Marquages et étiquettes	p.25
2.1.6. La protection du design	p.25
2.2. L'impression 3D à l'hôpital : quelle réglementation en France ?	p.26
2.2.1. Les produits fabriqués par impression 3D à finalité médicale sont des dispositifs médicaux	p.27
2.2.2. Les produits issus de la bio-impression	p.28
2.3. Les contrôles appliqués aux produits de santé et au comprimé	p.31
2.3.1. Fabrication additive : réglementation, contrôle et l'évaluation des dispositifs médicaux	p.31
2.3.2. Le parcours du médicament	p.46
2.4. Impression 3D et le régime de responsabilité	p.52
2.4.1. La personne responsable	p.53
2.4.2. Le régime de responsabilité	p.54
II. La fabrication des produits de santé par impression 3D diffère de la fabrication dite « traditionnelle »	p.59
1. La fabrication et la validation des comprimés	p.59
1.1. Les avantages et les inconvénients de la forme « comprimé »	p.59
1.2. La formulation traditionnelle des comprimés	p.60
1.3. La fabrication traditionnelle des comprimés	p.67
1.3.1. La fabrication des comprimés par compression conventionnelle	p.67

1.3.2.	Cas particulier des lyophilisats oraux : ils ne sont pas obtenus par compression physique.	p.70
1.4.	La validation et les contrôles des formes solides orales dites « traditionnelles »	p.72
1.5.	Les contrôles qualité supplémentaires susceptibles d'être appliqués aux formes solides orales fabriquées par impression 3D	p.79
2.	L'apport de la fabrication 3D	p.81
2.1.	Quels sont les intérêts généraux de l'impression 3D pour la production de médicaments ?	p.82
2.1.1.	Le premier intérêt est de fabriquer, en plus petite série, des comprimés dont le dosage et la posologie seront spécifiquement adaptés au cas et aux besoins du patient.	p.82
2.1.2.	La technologie permet de développer et de fabriquer des produits pharmaceutiques personnalisés concernant le profil de libération du principe actif du comprimé afin de répondre aux besoins des individus et des groupes de patients	p.82
2.1.3.	Afin de réduire le nombre de médicaments utilisés et de faciliter l'observance, l'impression 3D permettrait une thérapie combinée en une seule forme galénique.	p.83
2.1.4.	Grâce à l'impression 3D, le comprimé est plus poreux ce qui permet d'avaler plus facilement de fortes doses.	p.83
2.1.5.	Malgré un contrôle spatial spécifique et un assemblage couche par couche permettant la préparation de compositions à la géométrie complexe, quelques interrogations demeurent sur les intérêts de l'impression 3D pour la production de médicaments.	p.84
2.2.	L'impression 3D permet de maîtriser la forme géométrique des comprimés et donc son influence sur la libération du principe actif	p.85
2.2.1.	Les objectifs et les apports d'une étude réalisée en 2015 à l'UCL et rapportée dans <i>l'International Journal of Pharmaceutics</i>	p.85
2.2.2.	Focus sur l'étude intitulée « <i>Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets</i> » (Effet de la géométrie sur la libération de médicaments à partir de comprimés 3D imprimés)	p.86
2.3.	Composition et utilisation des imprimantes 3D	p.97
2.3.1.	Les étapes de l'impression	p.97
2.3.2.	Les composants des imprimantes 3D	p.98
2.3.3.	Les principaux matériaux utilisés par les imprimantes 3D	p.99
2.4.	Les différentes techniques d'impression 3D	p.105
2.4.1.	Le dépôt de matière ou FDM « Fused Deposition Modeling »	p.106
2.4.2.	La solidification par laser	p.108
2.4.3.	L'agglomération par collage	p.116
2.4.4.	La technique de Stratoconception®	p.120
2.4.5.	La bio-impression	p.123
2.4.6.	Tableau 1 : Comparaison des avantages et des limites des différentes techniques de fabrication additive	p.125

III.	Cas pratiques et applications de l'impression 3D sur les produits de santé	p.129
1.	Les médicaments	p.129
1.1.	Innovations récentes	p.129
1.1.1.	Le cas du comprimé Spritam® commercialisé par Pfizer®	p.129
1.1.2.	Un comprimé fabriqué à partir d'un « filament médicament » composé d'un polymère et d'un principe actif en poudre remplaçant l'ABS ou le PLA : la théophylline	p.130
1.2.	Une voie de recherche : combiner l'impression 3D par jet d'encre à l'impression flexographique pour fabriquer des formes posologiques pharmaceutiques solides avec des profils de libération contrôlée de substances médicamenteuses	p.133
1.2.1.	Matériaux utilisés pour réaliser l'étude	p.135
1.2.2.	Les méthodes utilisées lors de l'étude	p.135
1.2.3.	Les contrôles effectués après impression du médicament	p.136
1.2.4.	Analyses des résultats de l'étude	p.138
1.2.5.	Discussion : Quel est donc l'intérêt de la flexographie dans l'impression 3D par jet d'encre ?	p.143
1.3.	Les comprimés factices imprimés en polyamide pour les laboratoires pharmaceutiques utilisés à des fins éducatives.	p.144
2.	Les appareillages et autres dispositifs médicaux	p.147
2.1.	Les appareillages au service du praticien	p.147
2.2.	Les appareillages au service du patient	p.150
3.	L'impression 3D au service de la chirurgie	p.159
3.1.	Pré-requis à l'impression 3D en chirurgie	p.160
3.1.1.	L'obtention des données médicales permettant l'impression 3D	p.160
3.1.2.	Les logiciels de reconstruction 3D en médecine	p.160
3.2.	Les applications de l'impression 3D en chirurgie	p.161
3.2.1.	L'impression aide la préparation à l'intervention pour les tissus mous	p.161
3.2.2.	La préparation à l'intervention pour les vaisseaux (artères et veines)	p.162
3.2.3.	La préparation à l'intervention pour les tissus durs (os)	p.162
3.2.4.	L'assistance durant l'intervention	p.163
3.2.5.	L'impression 3D fournit un outil pédagogique à la formation chirurgicale	p.163
3.2.6.	L'amélioration de l'information lors du recueil du consentement du patient	p.164
3.2.7.	La fabrication de prothèses sur mesures	p.164

3.3. Cas pratiques : Utilisation de l'impression 3D dans les différentes spécialités	p.165
3.3.1. Neurochirurgie et de la colonne vertébrale	p.165
3.3.2. Utilisation en chirurgie Maxillo-Faciale	p.166
3.3.3. La chirurgie réparatrice dans la reconstruction cervico-faciale : l'exemple des oreilles fabriquées par impression 3D	p.170
3.3.4. Utilisation en chirurgie cardiaque, thoracique et vasculaire	p.171
3.3.5. Utilisation en chirurgie orthopédique	p.173
3.3.6. Utilisation en chirurgie urologique et viscérale	p.196
3.3.7. Utilisation en microchirurgie	p.200

PERSPECTIVES	p.202
--------------	-------

- Imprimer du tissu vivant. p.202
- L'impression 3D permet de synthétiser des organes viables mais pas encore greffables. p.203
- Pourquoi ne pas envisager d'utiliser l'impression 3D pour remplacer un cartilage abîmé par l'arthrose ? p.205
- A l'horizon 2021 : l'impression en 3D d'un biomatériau synthétique ostéorégénérateur : l'os hyperélastique p.206
- Après l'impression 3D, l'impression 4D ? p.208

CONCLUSION	p.211
------------	-------

LISTE DES ABREVIATIONS

SLS : *Selective Laser Sintering*, Frittage laser sélectif
FDM : *Fused Deposition Modelling*, Modelage par dépôt de matière fondue
DMLS : *Direct Metal Laser Sintering*, Frittage laser de métal
SGC : Solid Ground Curing
LOM : Laminated Object Manufacturing
FFF : Fused Filament Fabrication
RepRap : Replicating Rapid-prototyper
DIY : Do It Yourself
FDA : Food and Drug Administration
CSP : Code de Santé Publique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
EMA : Agence Européenne des Médicaments
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
DM : Dispositif médical
PA : Principe actif
ASTM : American Society of the International Association for Testing and Materials
AFNOR : Association française de normalisation
ISO : Organisation Internationale de Normalisation
CEN : Comité Européen de Normalisation
AM : Additive Manufacturing, Fabrication additive
DPI : Droits de Propriété Intellectuelle
CPI : Code de la Propriété Intellectuelle
INPI : Institut National de la Propriété Industrielle
OEB : Office Européen des Brevets
JPO : *Japan Patent Office*, Office des brevets du Japon
USPTO : *United States Patent and Trademark Office*, Office des brevets des Etats-Unis
CAO : Conception Assistée par Ordinateur
GNU : General Public License
NPE : Non Practicing Entity
BSI : British Standard Institution
SASAM : Action de soutien de la standardisation dans la fabrication additive
CJCE : Cour de Justice des Communautés Européennes
DRM : Digital Right Management
GND : Gestion Numérique des Droits
CTM : Community Trade Mark
TM : *Trade-mark*, droit de marque
GHS : Groupe Homogène de Séjour
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
MTI : Médicaments de Thérapie Innovante

HEW : *United States Department of Health, Education, and Welfare*, Ministère de la Santé, de l'Éducation et du Bien-être

IDE : Investigational Device Exemption

PMA : Application de pré-commercialisation

CBER : Centre pour les Evaluations Biologiques et la Recherche

CDER : Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments

CDRH : Centre des dispositifs médicaux et de la santé radiologique

CFR : Code of Federal Regulations

PIP : Poly Implant Prothèse

MDD : *Medical Devices Directive*, Directive des dispositifs médicaux

OBL : Own Brand Labelling

MDR : Medical Devices Regulations

IVDR : In Vitro Diagnostic Devices Regulations

COREPER : Comité permanent du Conseil européen

ENVI : Comité du Parlement européen sur l'environnement, la santé publique et la sécurité alimentaire

DMDIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

MEDDEV : European Medical Device Vigilance System

IUD : Identifiant unique au dispositif

EUDAMED : European Database on Medical Devices

GCDM : Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux

OTC : Over The Counter

GRAE : Generally Recognized As Safe and Effective

GRAS : Generally Recognized As Safe

NDA : New Drug Application

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

IND : Investigation New Drug

ANDA : Abbreviated New Drug Application

NDC : National Drug Code

DMF : Drug Master File

GATT : Accord Général sur les Tarifs douaniers et le commerce

CSPLA : Conseil supérieur de la propriété littéraire et artistique

CJUE : Cour de Justice de l'Union européenne

EEN : Excipient à Effets Notables

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose

CMC : Carbométhylcellulose sodique ou carmellose sodique

PVP : Polyvinylpyrrolidone ou Povidone

PEG : Polyéthylèneglycol

PVC : Polychlorure de vinyle

PE : Polyéthylène

LAF : Lit d'air fluidisé

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

MO : Microscope Optique

MEB : Microscope Electronique à Balayage

N (unité de la force) : Newton

UCL : University College London

HME : *Hot Melt Extrusion*, Extrusion à chaud

PVA : Alcool polyvinylique

DSG : *Differential Scanning Calorimetry*, Calorimétrie différentielle à balayage

TGA : Analyse thermogravimétrique

ABS : Acrylonitrile Butadiene Styrene
THF : TétraHydroFurane
SLA : Stéréolithographie Apparatus
USP : US Pharmacopoeia, Pharmacopée américaine
GC-FID : Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme
PLA : Polyactic Acid
MJM : Modelage par Jets Multiples ou MultiJet
3DP : Three Dimensional Printing
MIT : Massachusetts Institut of Technology
PET : Polyéthylène téréphtalate
FBS : Sérum bovin fœtal
ATP : Adénosine triphosphate
EC : Ethylcellulose
PG : Propylèneglycol
PPF : Polypropylène fumarate
TBM : Trachéobronchomalacie
SMR : Service Médical Rendu
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève
PTG : Prothèse Totale de Genou
PSI : Patient Specific Instrumentation
TDM : Tomodensitométrie ou CT-Scan
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio, Ratio différentiel coût/récidive
CHU : Centre hospitalier universitaire
CLIP : Continuous Liquid Interface Production Technology
AOCLF : *Acute-on chronic liver failure*, Insuffisance hépatique chronique aiguë
CCNE : Comité Consultatif National d’Ethique

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Le parcours du médicament
- Figure 2 : Responsabilité des principaux acteurs au regard du droit d'auteur
- Figure 3 : Les acteurs de l'impression 3D
- Figure 4 : Principe de la technique de lyophilisation
- Figure 5 : Principe de la spectro-imagerie dans la validation des comprimés 3D
- Figure 6 : Géométries sélectionnées dans l'étude d'influence de la forme sur la libération de médicaments à partir de comprimés imprimés en 3D
- Figure 7 : Images des comprimés imprimés 3D à surface constante (A), rapport surface/volume constant (B), et à masse constante (C).
- Figure 8 : Profil de dissolution du paracétamol dans un tampon phosphate (pH 6,8) à partir de formes solides imprimées en 3D présentant une surface de 275mm²
- Figure 9 : Profil de dissolution du paracétamol dans un tampon phosphate (pH 6,8) à partir de formes solides imprimées en 3D avec un rapport surface/volume égal à 1
- Figure 10 : Profil de dissolution du paracétamol dans un tampon phosphate (pH 6,8) à partir de formes solides imprimées en 3D pesant 500mg
- Figure 11 : Polyamide 11
- Figure 12 : MED610™, matériau biocompatible transparent utilisé pour une gouttière dentaire
- Figure 13 : Représentation du titane
- Figure 14 : Matériau chrome-cobalt
- Figure 15 : Représentation de la céramique photosensible
- Figure 16 : Les procédés d'impression 3D
- Figure 17 : Principe de fonctionnement d'une imprimante 3D FFF (*Fused Filament Fabrication*)
- Figure 18 : Principe de la technique d'impression 3D par stéréolithographie
- Figure 19 : Technologie d'impression 3D PolyJet
- Figure 20 : Technique d'impression 3D en Modelage par Jets Multiples
- Figure 21 : La technologie MultiJet, un procédé à changement de phase
- Figure 22 : Technologie d'impression 3D par SLS
- Figure 23 : Procédé du frittage laser sélectif ou *Selective Laser Sintering*
- Figures 24 et 25 : Technologie d'agglomération par collage, la 3DP
- Figure 26 : Procédé d'impression en 3D, la technologie Zipdose®
- Figure 27 : La Stratoconception®
- Figure 28 : Résumé des différentes étapes de la Stratoconception®
- Figure 29 : Les différentes techniques d'impression 3D utilisées dans les différentes applications pharmaceutiques et médicales
- Figure 30 : Spritam® en cours de fabrication (à gauche), comprimé finalisé (à droite)
- Figure 31 : Procédé de fabrication d'un comprimé imprimé en 3D de théophylline à libération contrôlée
- Figure 32 : Représentation schématique du procédé combinant les techniques de l'impression par jet d'encre et la flexographie
- Figures 33, 34, 35, 36 & 37 : Photographies de différents comprimés factices imprimés en 3D
- Figure 38 : Comparaison entre un stéthoscope fabriqué par impression 3D (objet en rouge et blanc) et un stéthoscope « traditionnel » (objet en noir)

Figure 39 : Micro-aiguilles a) sans médicament, b) chargées avec 1% de médicament et c) chargées avec 2% de médicament

Figure 40 : Images de microscopie électronique à balayage (MEB) des micro-aiguilles a) sans médicament, b) chargées avec 1% de médicament et c) chargées avec 2% de médicament

Figure 41 : Les différents matériaux utilisés dans le « Go », fauteuil roulant fabriqué par impression 3D par Layerdesign

Figure 42 : Corset fabriqué par impression 3D

Figure 43 : Processus de fabrication du plâtre Cortex Exoskeleton par impression 3D

Figure 45 : Les différents composants de la prothèse orthopédique Plus medica OT

Figure 46 : Modèle d'attelle proposé par un site internet spécialisé dans la conception de modèles 3D

Figure 47 : Photographie de semelles orthopédiques Eden® réalisées par fabrication additive

Figure 48 : Mâchoire en titane fabriquée par impression 3D

Figure 49 : Prothèse de crâne en plastique imprimée en 3D

Figure 50 : Prothèse de crâne en titane réalisée grâce à une imprimante 3D

Figure 51 : Sternum et côtes en titane obtenus par impression en 3D

Figure 52 : Exemple de modélisation et d'environnement de simulation pour la chirurgie du radius fabriqué par impression 3D et réalisé par Biomodex

Figure 53 : Prothèse de cheville réalisée par impression 3D

Figure 54 : Indication, composition et pose d'une prothèse de genou

Figure 55 : Récapitulatif des étapes de conception d'un guide de coupe

Figure 56 : Planification virtuelle de l'implant pour la fabrication de guides de coupes sur mesure

Figure 57 : Protocole de fabrication des guides de coupe

Figure 58 : Processus pour l'arthroplastie totale du genou implanté à l'aide de guides de coupe OtisMed®/ShapeMatch® et fabriquée par Stryker®

Figure 59 : Les constituants d'une prothèse de hanche

Figure 60 : Les groupes étudiés dans l'étude MARGIC

Figure 61 : Rein multimatériaux couleur imprimé en 3D

Figure 62 : Principe de fonctionnement d'un stent

Figure 63 : Les étapes d'impression d'un tissu vivant

Figure 64 : Cœur artificiel en silicone fabriqué par impression 3D

Figure 65 : Le cartilage imprimé en 3D est placé dans un milieu nutritif.

Figure 66 : Vue axiale (C) et vue longitudinale (D) de l'os hyperélastique obtenu par impression 3D

Figure 67 : L'objet imprimé en 4D plongé dans l'eau prend une nouvelle forme, préalablement inscrite dans les fibres de cellulose qui le composent.

Figure 68 : Fleurs imprimées en 4D qui, une fois dans l'eau, se déploient de façons totalement différentes.

Tableau 1 : Comparaison des avantages et des limites des différentes techniques de fabrication additive