

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 juin 2025

Par

Valentin Besombe

Né le 02 août 1999 à Tulle (19)

Activités de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique, appliquées à la validation et l'optimisation du transfert d'un procédé de compression pour un comprimé tricouche

Thèse dirigée par Karine BEAUBRUN-GIRY

Examineurs :

Mme.VIANA Marylène

Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Limoges

Présidente

Mme.BEAUBRUN-GIRY Karine

Professeur et Maître de Conférences des Universités à la faculté de pharmacie de Limoges

Juge

Mme HERBRON Natacha

Pharmacienne, Responsable fabrication en industrie pharmaceutique

Juge

Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 juin 2025

Par

Valentin Besombe

Né le 02 août 1999 à Tulle (19)

Activités de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique, appliquées à la validation et l'optimisation du transfert d'un procédé de compression pour un comprimé tricoche

Thèse dirigée par Karine BEAUBRUN-GIRY

Examineurs :

Mme.VIANA Marylène

Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Limoges

Présidente

Mme.BEAUBRUN-GIRY Karine

Professeur et Maître de Conférences des Universités à la faculté de pharmacie de Limoges

Juge

Mme HERBRON Natacha

Pharmacienne, Responsable fabrication en industrie pharmaceutique

Juge

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur LÉGER David

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. PICARD Nicolas	Physiologie et pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie (jusqu'au 01/07/2025)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire

Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Élise (*)	Physiologie et pharmacologie

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle (*)	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie et pharmacologie
Mme BONAUD Amélie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme DAMOUR Alexia	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Physiologie et pharmacologie
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VEDRENNE Nicolas	Toxicologie
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

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

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme RAKOTOMANGA Iharilanto Patricia Andrianjafy	Chimie analytique et bromatologie
Mme SALMI Djouza	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Professeur émérite

M. DESMOULIÈRE Alexis (à partir du 05/10/2024)	Physiologie et pharmacologie
--	------------------------------

Remerciements

Aux membres du jury,

Je tiens à vous remercier sincèrement pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'évaluer ce travail de thèse. Merci à Mme GIRY Karine d'avoir accepté d'être la directrice de cette thèse et de m'avoir accompagné sur ce projet. Merci à Mme VIANA Marylène pour votre temps, votre expertise et votre regard critique sur l'ensemble des travaux que j'ai pu réaliser, je suis honoré de pouvoir vous présenter le fruit de ces années d'études.

À l'équipe de Delpharm L'Aigle,

Je remercie tout d'abord Mme Natacha HERBRON de m'avoir fait confiance sur les différents sujets qui m'étaient attribués et d'avoir accepté d'être membre du jury. Une pensée particulière pour toutes les collaboratrices et collaborateurs du site de production de Delpharm L'Aigle pour m'avoir accueilli avec bienveillance et professionnalisme. Travailler à vos côtés m'a permis de découvrir la réalité du terrain, d'approfondir mes connaissances techniques, et de mettre en application les principes abordés dans cette thèse. Votre rigueur, votre sens du détail et votre engagement dans les projets ont grandement enrichi ma compréhension de l'industrie pharmaceutique. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre accompagnement tout au long de ce projet.

À mes parents,

Maman, Papa, merci pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études. Vous m'avez transmis des valeurs de rigueur, de persévérance, et vous avez toujours cru en moi, même dans les moments les plus compliqués. Votre présence rassurante, vos encouragements constants et votre patience ont été essentiels pour m'accompagner jusqu'à ce jour. Cette réussite est aussi la vôtre.

À ma famille,

Merci à toute ma famille pour sa bienveillance et son soutien, même à distance. Vous avez su, chacun à votre manière, m'apporter un équilibre et une force précieuse tout au long de ce parcours.

À mes amis de Limoges, Tetelle, Mélo, Clemi, Clairette, Edouard

Merci à vous avec qui j'ai partagé des moments inoubliables, à la résidence, à la petite maison carrée ou sur les bancs de la faculté. Ces années à vos côtés ont été riches en rires, en complicité et en soutien mutuel. Vos conseils, vos relectures, vos distractions bienvenues et surtout votre amitié ont donné une saveur particulière à cette aventure universitaire. Merci pour votre présence précieuse.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin,

Je remercie les enseignants, encadrants, collègues, techniciens, amis, qui ont participé à la réussite de ce travail. Merci pour vos échanges, votre écoute, vos encouragements. Chacun a, à sa manière, contribué à franchir les étapes de cette thèse, tant sur le plan professionnel que personnel.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 4.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/fr/>



Liste des abréviations

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

C : Couche

CC : Change Control

CCU : Cahier des charges utilisateurs

CDMO : Contract Development Manufacturing Organisations

CEE : Communauté Économique Européenne

CQAs : Attributs critiques de qualité

CPPs : Paramètres Critiques de Procédé

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FAT : Factory Acceptance Testing

FDA : Food and Drug Administration

FDCA : Food, Drug, and Cosmetic Act

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IPC : In Process Control

OOT : Out Of Specification

pH : Potentiel Hydrogène

PTT : Plan de Transfert Technologique

QbD : Quality by Design

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnel

QP : Qualification de Performance

QOQCCP : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?

R&D : Recherche et développement

RPN : Risk Priority Number

SA : Substance active

SMQ : Système de management de la qualité

TPM : Tours Par Minute

UE : Union Européenne

VMP : Validation Master Plan

Table des matières

Introduction	14
I. La qualification et validation dans l'industrie pharmaceutique	15
I.1. Historique et cadre réglementaire de la qualification et validation	16
I.1.1. Historique	16
I.1.2. Concept de qualification et validation	18
I.1.3. Cadre et généralités réglementaire actuel	19
I.1.3.1. Contexte Européen	19
I.1.3.1.1. Bonnes pratiques de fabrication : Annexe 15.....	19
I.1.3.1.2. Commission Européenne : Agence Européenne du Médicament	20
I.1.3.2. Lignes directrices de l'ICH.....	21
I.1.3.2.1. ICH Q8	21
I.1.3.2.2. Q9	23
I.1.3.2.3. Q10	24
I.2. Processus de qualification et validation au sein de l'industrie.....	26
I.2.1. Définitions	26
I.2.1.1. Qualification	26
I.2.1.2. Validation	26
I.2.2. Déroulé des étapes de qualification puis validation.....	26
I.2.2.1. Mise en place et déroulé du processus de qualification pour un équipement .26	
I.2.2.1.1. Présentation du cycle en V	26
I.2.2.1.2. URS/CCU : Cahier des Charges Utilisateurs (User Requirement Specification).....	27
I.2.2.1.3. Qualification de Conception (QC)	27
I.2.2.1.4. FAT : Factory Acceptance Testing	28
I.2.2.1.5. SAT : Site Acceptance Testing	28
I.2.2.1.6. Qualification d'Installation (QI)	28
I.2.2.1.7. Qualification Opérationnel (QO).....	28
I.2.2.1.8. Qualification de Performance (QP)	29
I.2.2.2. Mise en place et déroulé du processus de validation pour un procédé.....	29
I.2.2.2.1. Les prémices de la validation.....	29
I.2.2.2.2. Mise en œuvre de la validation	30
I.2.2.2.3. Types de validation.....	31
I.2.2.2.3.1. Validation initiale du procédé	31
I.2.2.2.3.2. Validation continue.....	31
I.2.2.2.3.3. Validation de transfert	32
I.2.2.2.3.4. Validation rétrospective	32
II. . Stratégie de qualification et validation au sein de l'industrie pharmaceutique	33
II.1. Définition du risque dans l'industrie pharmaceutique	33
II.2. Cadre réglementaire de l'analyse de risque	33
II.3. Concept et gestion du risque.....	36
II.3.1. Appréciation du risque	37
II.3.1.1. Identification des risques.....	37
II.3.1.2. Analyse des risques	37
II.3.1.3. Évaluation des risques	37
II.3.2. Maîtrise du risque	38

II.3.3. Revue du risque	38
II.3.4. Outils pour la gestion du risque qualité	39
II.3.4.1. Outils pour l'identification des causes.....	39
II.3.4.2. Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leur Criticité(30)	40
II.3.4.3. Matrice de criticité	41
II.4. Déroulement de la qualification et validation	42
II.4.1. L'importance de la création d'un groupe de travail dans le processus de qualification	43
II.4.2. Le rôle du Validation Master Plan (VMP)	44
II.4.3. Exigences documentaires et gestion de la traçabilité.....	45
II.4.3.1. Gestion du changement (Change Control)	45
II.4.3.2. Autres documents	45
II.5. Maintien de l'état validé : surveillance, audits et revalidation	46
III. Méthode de validation appliquée à l'étude de compression d'un comprimé tricouche.....	48
III.1. Stratégie de validation.....	48
III.1.1. Contexte de l'exercice de validation.....	48
III.1.2. Contexte du transfert	48
III.1.2.1. De donneur à receveur.....	49
III.1.2.2. Introduction au Plan de Transfert Technologique	50
III.1.2.3. Objectifs du transfert	50
III.1.3. Organisation du Transfert	52
III.1.3.1. Pilotage et gouvernance du projet.....	52
III.1.4. Démarche Méthodologique et Étapes du Transfert.....	53
III.1.4.1. Lot pilote et étude de faisabilité	53
III.1.4.2. Lots d'ingénierie et optimisation du procédé.....	53
III.1.4.3. Lots de validation	54
III.1.4.4. Optimisation du processus sur des lots de validation	54
III.1.5. Analyse des Écarts et Maîtrise des Risques	54
III.1.5.1. Analyse des écarts entre les deux sites	54
III.1.5.2. Analyse de Risques : Application de la méthodologie AMDEC à l'étape de la compression	56
III.2. Principe de la compression	58
III.2.1. Remplissage.....	58
III.2.2. Dosage	58
III.2.3. Compression et pré-compression	59
III.2.4. Éjection	59
III.3. Etude sur la compression du comprimé tricouche	60
III.3.1. Etude sur la station 1	61
III.3.1.1. Etude de la force de compression de la couche 1	62
III.3.1.2. Etude de la force de compression de la couche 1	63
III.3.1.3. Synthèse de l'étude et optimisation des paramètres de la station 1	64
III.3.2. Etude sur la station 2.....	66
III.3.2.1. Etude de la force de compression de la couche 2	66
III.3.2.2. Impact et optimisation de l'aspiration sur la couche 2.....	67
III.3.2.3. Etude de l'impact du distributeur de la station 2	70
III.3.2.4. Synthèse de l'étude et optimisation des paramètres de la station 2	71
III.3.3. Etude sur la station 3.....	72
III.3.3.1. Etude de l'impact de la pale du sabot de remplissage de la station 3	72

III.3.3.2. Etude de la force de compression de la couche 3	73
III.3.3.3. Synthèse de l'étude et optimisation des paramètres de la station 3	75
III.4. Evaluation de l'influence des aspirations et du grade de la SA2 dans la production du produit X	76
III.4.1. Étude de l'influence des aspirations	76
III.4.2. Influence des grades de SA2.....	76
III.4.2.1. Essais avec le grade A.....	79
III.4.2.2. Essais avec le grade B.....	79
III.4.2.3. Essais avec le grade C.....	80
III.4.2.4. Comparaison des différents grades.....	81
III.5. Résumé et optimisations finales du comprimé tricouche	82
Conclusion	83
Références bibliographiques	84
Annexes	87
Serment De Galien.....	89

Table des illustrations

Figure 1 - Le cycle en V dans l'industrie pharmaceutique(22).....	27
Figure 2 - Structure ISO 9004:2018(26)	34
Figure 3 - Principes, cadre organisationnel et processus ISO 31000:2018(25).....	35
Figure 4 - Gestion du risque qualité classique selon ICH Q9	36
Figure 5 - Exemple d'un Diagramme d'Ishikawa (29).....	39
Figure 6 - Exemple de matrice de criticité 5x5	42
Figure 7 - Cycle de vie d'un produit lors d'un transfert.....	53
Figure 8 - Principe de la compression(32)	58
Figure 9 - Comprimé tricouche	60
Figure 10 - Evolution de la force de compression de la station 1 en fonction de la hauteur de tranche	62
Figure 11 - Evolution de la force de compression de la station 2 en fonction de la hauteur de tranche	67
Figure 12 - Schéma du remplissage et de l'aspiration sur l'ensemble des stations	68
Figure 13 - Comparatif des profils granulométriques cumulés passant à travers les tamis ...	77
Figure 14 - Profil de dissolution avec le grade C et la pale carré incurvée	80
Figure 15 - Comparaison de dissolution des 3 grades de SA2	81

Table des tableaux

Tableau 1 - Echelle de cotation du risque.....	56
Tableau 2 - Niveau d'acceptabilité en fonction du RPN	56
Tableau 3 - Tests à réaliser sur chaque couche	61
Tableau 4 - Type de pales disponibles pour la station 1	63
Tableau 5 - Relevé des études sur la force de compression de la station 1.....	64
Tableau 6 - Configuration des aspiration et tests IPC	69
Tableau 7 - Type de pale disponibles pour la station 2	70
Tableau 8 - Relevé des études sur le distributeur de la station 2.....	70
Tableau 9 - Type de pales disponibles pour la station 3	72
Tableau 10 - Relevé des études sur le distributeur de la station 3.....	74
Tableau 11 - Distribution granulométrique des différents grades de SA2	77
Tableau 12 - Comparaison des différents profils de dissolution sur le grade B	79

Introduction

Dans l'industrie pharmaceutique, la fabrication de produits de qualité répondant aux normes les plus strictes est une exigence incontournable. Cette quête d'excellence repose sur des procédés rigoureusement contrôlés et documentés. Chaque étape doit être reproductible et conforme aux attentes réglementaires et aux besoins des patients. Au cœur de ces enjeux, la qualification des équipements et la validation des procédés se distinguent comme des piliers fondamentaux. Ils garantissent la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits pharmaceutiques.

L'objectif de cette thèse est d'explorer et de documenter les étapes clés de la validation d'un comprimé tricouche, dans un environnement pharmaceutique sur une presse spécifique et qualifiée. La qualification de l'équipement est axée sur la conformité technique et opérationnelle. La validation du procédé, vise à démontrer la reproductibilité et la conformité du produit final. L'ensemble forme le cadre méthodologique de cette étude. Ces étapes doivent être menées en s'appuyant sur les référentiels internationaux, tels que les directives ICH¹ et les Bonnes Pratiques de Fabrication⁽¹⁾ (BPF). Au sein des BPF², l'annexe 15, traite et encadre spécifiquement les processus de qualification et validation.

Au-delà des aspects purement techniques, cette thèse abordera également des thématiques transversales, comme la gestion des risques, la documentation et la gestion des changements. Ces différents aspects illustrent comment les entreprises pharmaceutiques intègrent ces éléments dans leur système de gestion de la qualité. L'objectif final est de démontrer comment une approche rigoureuse de la qualification et de la validation peut garantir une production répondant aux exigences de qualité et de sécurité. Cette démarche permet également d'optimiser les performances des équipements et des procédés.

En articulant ces réflexions autour d'un cas pratique, cette thèse contribuera à enrichir les connaissances sur les méthodologies applicables à la qualification et à la validation dans l'industrie pharmaceutique. Elle illustrera également leur pertinence dans le cadre particulier des formes galéniques complexes, notamment pour la validation de la fabrication d'un comprimé tricouche.

¹ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

² Bonnes Pratiques de Fabrication

I. La qualification et validation dans l'industrie pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualification et la validation sont des processus qui permettent de garantir que les médicaments fabriqués, respectent les normes et textes de lois en vigueur dans le pays où ils seront commercialisés. Ces contrôles assurent ainsi la sécurité, l'efficacité et la qualité de la production. La qualification et la validation désignent spécifiquement des activités de vérification systématique. Ces vérifications sont appliquées aux équipements et aux systèmes utilisés dans la production et le contrôle des médicaments. Elles visent à s'assurer que les machines fonctionnent conformément aux spécifications requises et qu'elles sont capables de produire des résultats fiables et reproductibles sur le long terme. Les médicaments, administrés aux patients pour soigner des maladies, doivent respecter des normes strictes de qualité, afin de réduire au maximum les risques pour la santé. L'importance de la qualification des équipements dans le secteur pharmaceutique découle du haut degré de risque associé aux produits médicaux. La validation des opérations, notamment des processus et autres manipulations en production, contribue à garantir que chaque étape de fabrication restera conforme dans le temps. Ainsi, les spécifications et variabilités définies lors de la réalisation d'un processus sont connues et permettent d'éviter les potentielles défaillances et non-conformités.

Dans le cadre des BPF², la qualification et la validation font partie des exigences réglementaires et comprennent plusieurs phases spécifiques. Ces phases s'enchaînent dans un ordre précis qui permettent de valider, étape par étape, si les équipements installés fonctionnent correctement et produisent des résultats conformes aux paramètres spécifiés. Une presse tricouche, par exemple, doit d'abord être qualifiée, puis les processus engagés doivent être validés. Ce cheminement garantit que le comprimé respecte les caractéristiques de qualité et de sécurité exigées pour chaque lot de production.

Les concepts de qualification et de validation s'inscrivent également dans une approche plus large de la gestion des risques qualité. Ainsi, ces concepts dans l'industrie pharmaceutique, ont évolué pour adopter des pratiques basées sur la science et la gestion des risques. Cette gestion des risques peut s'appuyer, par exemple, sur les principes de l'ICH¹, notamment sur l'ICH Q9(2) « Gestion du risque qualité ». Cette approche permet de s'assurer que les processus de fabrication sont conçus et gérés de manière à garantir en permanence la qualité des produits. Elle offre également une flexibilité et favorise une amélioration continue des procédés.

En somme, la qualification et la validation dans l'industrie pharmaceutique ne représentent pas seulement des étapes techniques. Ces concepts forment les piliers de la conformité réglementaire et de la qualité des produits pharmaceutiques. Ils constituent une garantie pour les fabricants, les autorités de santé et surtout pour les patients. L'ensemble permet de garantir que chaque médicament est produit dans les meilleures conditions possibles.

I.1. Historique et cadre réglementaire de la qualification et validation

I.1.1. Historique

L'évolution des processus de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique est intimement liée à l'histoire de la réglementation des médicaments et à la nécessité de répondre aux crises sanitaires marquantes du XXe siècle. Ces crises ont incité les autorités de santé à mettre en place des contrôles de plus en plus stricts. Ces contrôles ont ainsi permis d'assurer la sécurité des patients et de renforcer la confiance du public dans les produits pharmaceutiques.

Les premières bases de la réglementation pharmaceutique remontent à l'année 1906 avec la création de l'organisme de contrôle « Food and Drug Administration » (FDA). Cette création a été rendue possible grâce à la signature du traité « Pure Food and Drugs Act » par Theodore Roosevelt³ aux États-Unis.(3)

L'objectif initial de la FDA⁴ est de réglementer et de surveiller la qualité des produits alimentaires et des médicaments sur le marché américain. Cette agence sert particulièrement à prévenir la vente de médicaments potentiellement dangereux ou frauduleux. Cependant, le texte initial n'introduisait pas encore les notions de qualification et de validation telles que nous les connaissons aujourd'hui. Une étape cruciale est franchie en 1938 avec la loi « Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) »(4). Cette loi a amené des réformes majeures visant à renforcer la réglementation des médicaments, des aliments et des cosmétiques. Cette révision est une réponse à des incidents notoires, tels que l'utilisation du diéthylène glycol⁵(5) en 1937 dans certains médicaments, qui ont entraîné des décès.

Plusieurs points clés ressortent de cette loi. La FDCA⁶ exige un étiquetage clair et complet des médicaments, incluant la liste des ingrédients actifs et inactifs. Cette mesure vise à garantir que les consommateurs et les professionnels de santé soient informés de manière claire sur la composition des produits pharmaceutiques. Pour la première fois, la loi exige que les fabricants obtiennent l'approbation de la FDA⁴ avant de commercialiser un nouveau médicament. Cela introduit le concept d'autorisation préalable à la commercialisation, nécessitant des preuves de sécurité et d'efficacité avant la mise sur le marché. La FDCA⁶ consolide ainsi ces responsabilités sous l'égide de la FDA⁴ et établit cette agence en tant qu'entité indépendante.

Dans les années 1950-1960, plusieurs amendements ont été apportés à la FDCA⁶ pour renforcer les pouvoirs de la FDA⁴, notamment le pouvoir d'exiger des preuves d'efficacité avant l'approbation d'un médicament. L'une des premières crises qui a réellement marqué l'histoire de la réglementation pharmaceutique est celle de la thalidomide(6) dans ces années-là. Utilisé comme sédatif et prescrit aux femmes enceintes, ce médicament a causé des malformations chez des milliers de nouveau-nés. Ce scandale a souligné la nécessité d'une évaluation plus rigoureuse des risques associés aux médicaments. Par ailleurs, l'incident a entraîné une refonte totale des réglementations de sécurité et de qualité dans de nombreux pays, notamment les États-Unis et l'Europe. Cet événement a également introduit la notion de

³ 26^e président des États-Unis du 14 septembre 1901 au 4 mars 1909

⁴ Food and Drug Administration

⁵ Antigél utilisé comme diluant dans certains médicaments

⁶ Food, Drug, and Cosmetic Act

validation des procédés, visant à garantir la qualité et la fabrication de manière cohérente et fiable.

En Europe, ce n'est qu'à partir de la fin des années 1950 que la Communauté économique européenne (CEE) est créée grâce au traité de Rome en 1957(7). Ce traité débouchera plus tard sur la création de l'Union européenne telle que nous la connaissons depuis 1992(8). Ainsi, les directives 65/65/CEE de 1965(9) et 75/318/CEE de 1975(10) permettent respectivement d'introduire la reconnaissance mutuelle entre les États membres et de définir des normes communes sur le marché européen. Ces dernières garantissent et établissent des critères pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments.

En effet, la directive 65/65/CEE marque une étape essentielle dans la réglementation des médicaments au sein de la CEE⁶ et en pose les fondements. Elle établit les fondements du cadre juridique visant à harmoniser les dispositions nationales relatives aux spécialités pharmaceutiques. Elle a donc pour objectif d'assurer une sécurité et une efficacité accrues des médicaments commercialisés. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) y est définie. Ainsi tout médicament doit obtenir une autorisation préalable fondée sur une évaluation rigoureuse de sa qualité, de son efficacité thérapeutique et de son innocuité(11). La transparence des médicaments est également au cœur de cette révolution. Les fabricants doivent fournir des informations détaillées sur la composition, le mode d'action et les effets secondaires potentiels des médicaments. La volonté d'uniformiser les pratiques entre les États membres est au centre des préoccupations, afin de favoriser la libre circulation des médicaments tout en protégeant les patients. Cette uniformisation permet d'éviter les disparités dans l'évaluation des spécialités pharmaceutiques et de garantir une protection sanitaire homogène.

La directive 75/318/CEE complète et renforce la réglementation introduite par la directive 65/65/CEE en spécifiant les normes et protocoles à appliquer dans les essais des spécialités pharmaceutiques. La directive 75/318/CEE vise à garantir des critères harmonisés pour l'évaluation scientifique des médicaments dans tous les États membres. Les principaux critères font référence aux normes analytiques, aux essais toxico-pharmacologiques et aux essais cliniques. En harmonisant ces protocoles, cette directive améliore la confiance dans la qualité des données scientifiques soumises pour l'AMM⁷ et contribue à une prise de décision plus cohérente entre les autorités des différents États membres. Ces deux directives représentent des fondations majeures de la législation pharmaceutique européenne. Elles établissent des bases solides pour la qualification, la validation et l'évaluation des médicaments, tout en protégeant la santé publique.

À partir des années 1970, les autorités de régulation, en particulier la FDA⁴ aux États-Unis, ont commencé à élaborer les « Good Manufacturing Practices » (12) (GMP). Ces normes de qualité visent à garantir la fabrication de produits pharmaceutiques conformes aux critères de qualité requis. Les GMP⁸ mettent l'accent sur des pratiques rigoureuses. Elles permettent l'intégration d'exigences de validation des procédés dans leurs réglementations, afin d'assurer la pureté et la sécurité des médicaments. Initialement destinées aux entreprises pharmaceutiques américaines, ces normes ont progressivement influencé le reste du monde.

⁶ Communauté économique européenne

⁷ Autorisation de mise sur le marché

⁸ Good Manufacturing Practices

La publication en 1987 du guide intitulé « Guideline on General Principles of Process Validation »⁽¹³⁾ par la FDA⁴ constitue une étape importante. Ce guide définit le processus de validation comme l'établissement de preuves documentées, obtenues par une série d'analyses, de tests et de procédures. En effet, la réalisation d'un procédé spécifique encadré par des analyses tout au long de sa réalisation, conduira toujours à un produit conforme aux spécifications exigées. Ce document a été complété en 2011 par « Process Validation: General Principles and Practices »⁽¹⁴⁾. Cette révision marquante, reflète une approche plus moderne et scientifique, centrée sur l'amélioration continue et la gestion des risques. Désormais, les procédés de validation ne sont plus considérés comme un exercice ponctuel mais comme une composante essentielle du cycle de vie du médicament.

I.1.2. Concept de qualification et validation

Par la suite, de nouveaux concepts, tels que le développement des procédés au travers des concepts de validation et de qualification, ont fait leur apparition. La validation continue est également abordée, avec une surveillance permanente de la production grâce à des outils comme l'analyse statistique et les systèmes de surveillance en temps réel. Par ailleurs, l'intégration de la gestion des risques a été renforcée, notamment avec l'introduction des principes du Quality by Design (QbD)⁽¹⁵⁾ de l'ICH Q8. Le QbD⁹ favorise une meilleure anticipation et une maîtrise accrue des variations dans les processus de fabrication. Cette approche met l'accent sur l'identification et le contrôle des paramètres critiques ainsi que les attributs critiques de qualité (CQAs). En outre, l'ICH Q8 souligne l'importance d'une communication efficace et d'une approche collaborative entre les équipes de recherche et développement, de production, de qualité et de direction. L'appui et l'implication active de la direction est essentielle pour instaurer une culture qualité durable.

Le concept de qualification⁽¹⁶⁾ des équipements a émergé grâce à une prise de conscience collective de l'importance de la validation des procédés. En effet, cette validation devait inclure des vérifications précises et documentées des équipements utilisés dans la production pharmaceutique. À l'origine, les premières étapes de la qualification consistaient en des vérifications élémentaires de la conformité des équipements. Cependant, ces exigences se sont progressivement structurées pour s'organiser en une séquence plus formelle, aujourd'hui bien établie :

- Qualification de conception (QC)
- Qualification de l'Installation (QI)
- Qualification Opérationnelle (QO)
- Qualification de Performance (QP)

Ce cadre de qualification, désormais standard dans l'industrie pharmaceutique, permet de garantir que les équipements répondent à toutes les spécifications requises. De plus, il assure qu'ils sont capables de fonctionner de manière répétée, fiable et conforme aux attentes, tout en renforçant la sécurité et l'efficacité des procédés de production.

⁹ Quality by Design : Qualité par la conception

I.1.3. Cadre et généralités réglementaire actuel

Dans les années 1990, l'industrie pharmaceutique a commencé à adopter des pratiques de gestion de la qualité et des concepts de validation standardisés à l'échelle mondiale. En 1990, la création de l'ICH¹ (17) a marqué un tournant majeur. L'ICH¹ a été fondé pour harmoniser les pratiques et standards réglementaires entre l'Europe, les États-Unis et le Japon. De plus, cette dernière facilite l'enregistrement des produits pharmaceutiques dans plusieurs régions. L'organisation a publié une série de lignes directrices, notamment les ICH Q8, Q9 et Q10, qui ont mis l'accent sur la gestion de la qualité, le développement des procédés et la gestion des risques dans les pratiques de qualification et validation.

Depuis les années 2000 avec l'ICH Q8, le concept de QbD⁹ (18) a révolutionné l'approche de qualification et validation. Cette approche consiste à intégrer la qualité dans la conception même du produit et du procédé, plutôt que de la vérifier uniquement en fin de chaîne. Grâce au QbD⁹, les fabricants déterminent les paramètres critiques de qualité (Critical Quality Attributes ou CQAs) et les paramètres critiques de procédé (Critical Process Parameters ou CPPs) dès les premières étapes du développement. Ces paramètres sont ensuite pris en compte dans les processus de qualification et validation pour garantir que les produits répondent aux standards de qualité, quels que soient les aléas de production.

Parallèlement, les lignes directrices ICH Q9(2) (gestion des risques qualité) et ICH Q10(19) (système de gestion de la qualité) ont renforcé l'importance de la gestion des risques et de l'amélioration continue dans les processus de qualification et validation. Ces pratiques modernes permettent une plus grande flexibilité, en ajustant les procédures spécifiques selon les risques associés à chaque produit et à chaque procédé.

I.1.3.1. Contexte Européen

I.1.3.1.1. Bonnes pratiques de fabrication : Annexe 15(1)

L'annexe 15 des BPF² a été créée pour répondre au besoin croissant de régulation des processus pharmaceutiques. Initialement introduite par la Commission Européenne, elle s'inscrit dans le cadre des directives de l'UE¹⁰ relatives à la fabrication et au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain et vétérinaire. Avec l'évolution constante des technologies et des attentes réglementaires mondiales, cette annexe a été développée pour définir des normes claires concernant la qualification et la validation des équipements, procédés et systèmes. L'annexe 15 a connu plusieurs révisions au fil des années, avec une mise à jour majeure publiée en 2015. Cette révision a pour but d'harmoniser ses exigences avec celles de l'ICH¹ et les autres pratiques internationales. Cette évolution a renforcé l'importance de la gestion des risques qualité, de la traçabilité et de la documentation. Ainsi, l'annexe 15 est devenue un cadre de référence incontournable, guidant les entreprises dans l'application rigoureuse des principes de qualification et validation. Ce cadre permet d'assurer une production conforme et une sécurité optimale pour les patients.

Cette annexe définit quatre phases essentielles. En premier lieu vient la qualification de la conception (QC) qui permet de vérifier le respect des exigences réglementaires et le cahier des charges. Puis la qualification d'installation (QI) avec la confirmation que l'équipement est correctement installé. Par la suite, la qualification opérationnelle (QO) vient tester des fonctions opérationnelles dans des conditions simulées. Au final la qualification des

¹⁰ Union Européenne

performances (QP) vérifie les performances dans des conditions de production réelles. Par la suite, vient la validation initiale et la revalidation périodique sur le produit après approbation de la qualification. La revalidation intervient aussi après tout changement important. Un protocole détaillé et un rapport de validation sont obligatoires pour documenter chaque étape. Tout changement dans les procédés, équipements ou installations doit être évalué pour déterminer son impact potentiel sur la qualité. Des revalidations sont requises si des risques sont identifiés.

Cette annexe met en avant l'importance de la traçabilité et de la transparence, rendues possibles par une documentation rigoureuse, des audits internes réguliers et des rapports de validation structurés. En intégrant ces principes, elle établit un cadre rigoureux pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques conformément aux exigences réglementaires européennes.

I.1.3.1.2. Commission Européenne : Agence Européenne du Médicament

La création de l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 1995(20) a représenté une étape majeure dans l'harmonisation et la régulation des médicaments au sein de l'Union européenne (UE). L'EMA¹¹ a été créée afin de répondre à la nécessité d'une évaluation scientifique centralisée des médicaments dans l'UE¹⁰. Avant la création de l'EMA¹¹, l'évaluation des médicaments était réalisée individuellement par chaque État membre. Ce qui pouvait entraîner des divergences dans les procédures et les critères d'approbation malgré les débuts d'harmonisation avec différentes directives au sein du Comité Economique Européenne (CEE). Cette agence a alors pour but de centraliser l'expertise scientifique. En améliorant ainsi l'efficacité et la cohérence des processus d'évaluation tout en garantissant un accès rapide aux nouveaux médicaments pour les patients à travers l'UE¹⁰.

Depuis 2019, l'EMA¹¹ siège à Amsterdam et a pour mission principale de protéger la santé publique en facilitant l'accès aux médicaments sûrs et efficaces.

¹¹ Agence Européenne des Médicaments

I.1.3.2. Lignes directrices de l'ICH(17)

L'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), fondé en 1990, a été créé pour harmoniser les exigences réglementaires dans l'industrie pharmaceutique entre les États-Unis, l'Europe, le Japon et d'autres pays. L'objectif de l'ICH¹ est de standardiser les pratiques de développement, de fabrication et de gestion de la qualité des médicaments. Cet organisme facilite ainsi la mise sur le marché international des médicaments, tout en garantissant une sécurité et une efficacité optimales. Les lignes directrices publiées par l'ICH¹ couvrent de nombreux aspects des procédés de fabrication et de la gestion de la qualité, et jouent un rôle essentiel dans l'établissement des normes modernes de qualification et de validation. Parmi celles-ci, les lignes directrices ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10 sont particulièrement influentes dans la qualification et la validation des équipements, procédés, et systèmes dans l'industrie pharmaceutique.

I.1.3.2.1. ICH Q8(15)

La ligne directrice ICH Q8, intitulée "Développement pharmaceutique", introduit le concept du QbD⁹ dans le domaine pharmaceutique. Publiée en 2005, cette directive encourage les fabricants à adopter une approche scientifique et axée sur les risques pour le développement des produits et des procédés. L'ICH Q8 vise à assurer une qualité constante des médicaments en intégrant la qualité dès les premières étapes de conception. Le QbD⁹ repose sur l'identification et la maîtrise des attributs critiques de qualité (CQAs) et des paramètres critiques de procédé (CPPs), qui sont essentiels pour garantir la qualité du produit final. Cette approche implique plusieurs étapes clés.

Tout d'abord, la notion d'espace de conception (ou Design Space) est un concept central dans la directive ICH Q8. L'espace de conception est défini comme l'ensemble des paramètres et des conditions opérationnelles dans lequel le processus peut être ajusté. Il garantit la qualité constante du produit, sans nécessiter la revalidation ultérieure. En pratique, l'espace de conception représente une zone dans laquelle la flexibilité est autorisée. Cette flexibilité permet aux fabricants d'ajuster certains paramètres du procédé en temps réel, en fonction des variations rencontrées dans les matières premières ou des besoins spécifiques. Cet espace offre la possibilité de produire sans compromettre la qualité finale afin d'optimiser les processus et réduire les coûts. L'ICH Q8 encourage les fabricants à déterminer cet espace de conception dès la phase de développement.

L'objectif est de comprendre, par des analyses scientifiques et statistiques, quels paramètres critiques influencent directement la qualité du produit. Une fois identifiés, ces paramètres peuvent être contrôlés afin de maintenir la qualité dans des marges de variabilité prédéfinies. Une fois l'espace de conception établi, des ajustements dans ces paramètres peuvent être effectués sans déclencher de processus de revalidation. Les réactions et les conséquences des réglages sont donc connus à l'avance, tant qu'ils restent dans les limites de cet espace défini et validé. Cette définition du « Design Space » dans les étapes préliminaires est un processus long, mais nécessaire pour la suite car il permet d'avoir de nombreux avantages. Tout d'abord, il permet d'avoir une flexibilité accrue sur les process. En effet, les entreprises peuvent ajuster certains paramètres sans devoir soumettre de nouvelles demandes de modification aux autorités réglementaires ou refaire entièrement les validations en interne, ce qui permet des économies significatives de temps et de coûts. De plus, il augmente de façon non négligeable la robustesse des procédés. Lors des essais, il est possible d'identifier les interactions entre les paramètres de procédé et leurs effets sur les attributs critiques de qualité.

Les fabricants sont mieux préparés à maintenir une qualité constante, même face aux variations des matières premières provenant de sourcing¹² ou des variations environnementales. Pour finir cette méthode participe à la réduction des risques de non-conformité. Les paramètres critiques sont définis et connus, ce qui renforce intrinsèquement la sécurité, la qualité du produit, ainsi que les possibilités de réglage pour les opérateurs.

Les CQAs¹³ représentent les caractéristiques spécifiques d'un produit pharmaceutique. Ils exercent une influence directe sur sa qualité, sa sécurité et son efficacité. Ces attributs sont essentiels à la garantie de la conformité aux normes de qualité et de sécurité établies pour les médicaments. Les CQAs¹³ sont donc au cœur de la démarche de Quality by Design. Leur maîtrise assure que le produit final satisfait aux exigences de qualité préalablement définies. Ils incluent divers aspects physiques et chimiques du produit, et peuvent varier en fonction de la nature du médicament et de sa forme pharmaceutique. Ces attributs critiques sont déterminés lors de la phase de développement initiale du produit. Ils se doivent d'être cohérents et bien définis en fonction des objectifs de performance et de sécurité du médicament. Leur identification repose sur une analyse approfondie, qui inclut des études de pré-formulation, des analyses physico-chimiques et des essais précliniques. Ils sont ensuite intégrés au Design Space du processus de fabrication, permettant une certaine flexibilité dans la production tant que les spécifications sont respectées.

Une fois les CQAs¹³ définis, ils se doivent d'être surveillés en continu tout au long du procédé de fabrication pour s'assurer que chaque unité de produit répond aux standards de qualité imposés. Cette surveillance implique l'utilisation de techniques d'analyse en cours de procédé (in process control), comme les tests de dureté et les contrôles de dissolution (notamment pour les comprimés). Ces tests permettent de vérifier en temps réel que les comprimés fabriqués respectent les spécifications définies dans le dossier. En cas de déviation par rapport aux spécifications des CQAs¹³, des ajustements peuvent être effectués. Cela permet de détecter et de corriger les écarts sans attendre la fin de la production, ce qui limite les pertes et assure une qualité constante. De plus, dans une démarche d'amélioration continue un contrôle extemporané des CQAs¹³ peut être réalisé. Ceci permet d'évaluer la performance du procédé et identifier des pistes d'amélioration. Ainsi, la surveillance continue des CQAs¹³, est ainsi un pilier de la démarche Quality by Design. Elle garantit que chaque produit final possède les caractéristiques requises pour atteindre son efficacité thérapeutique, en assurant une maîtrise de qualité dès les premières étapes de fabrication et en minimisant les risques de non-conformité.

Les Paramètres Critiques de Procédé (CPPs) sont définis comme des variables ou des conditions de procédé qui influencent directement les CQAs¹³ d'un produit pharmaceutique. Ils doivent donc être identifiés, contrôlés et surveillés pour garantir que le produit final respecte les normes de qualité exigées. L'identification des CPPs¹⁴ repose sur une évaluation des risques effectuée dès les premières phases du développement du procédé. Dans cette étape, les experts et les ingénieurs de procédés analysent les variables opératoires et techniques du procédé. Les variables peuvent porter sur la température, la pression, le pH¹⁵, le temps de mélange, ou la vitesse de rotation, pour déterminer celles qui ont un impact significatif.

¹² Le sourcing est une méthode permettant d'identifier et de sélectionner plusieurs fournisseurs pour un produit afin d'éviter les ruptures de stock ou diminuer les coûts

¹³ Attributs critiques de qualité

¹⁴ Paramètres Critiques de Procédé

¹⁵ Potentiel Hydrogène

Ainsi les CPPs¹⁴ sont le plus souvent identifiés au travers d'analyses de risques telles que l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC). Cette analyse de risque permet d'analyser de façon quantitative et qualitative la sécurité, la fiabilité d'une opération, d'un système ou d'un produit(21). La maîtrise des CPPs¹⁴ est cruciale pour garantir la qualité et la reproductibilité du produit.

L'ICH Q8 encourage à établir des plages acceptables pour chaque CPPs¹⁴ dans le cadre du « Design Space ». À l'intérieur de cet espace de conception, les variations des CPPs¹⁴ n'affectent pas les attributs critiques de qualité de manière significative. Cet espace permet d'avoir une certaine flexibilité technologique liée à la connaissance et donc une flexibilité réglementaire dans le processus de fabrication.

I.1.3.2.2. Q9(2)

Publiée en 2006, la directive ICH Q9, intitulée "Gestion des risques qualité", introduit une approche systématique pour identifier, évaluer, contrôler et réévaluer les risques pouvant affecter la qualité des produits pharmaceutiques. Cette approche aide les entreprises à allouer leurs ressources de manière optimale en fonction de la criticité des risques identifiés. L'ICH Q9 promeut une gestion des risques fondée sur des données scientifiques et une compréhension approfondie des produits et des procédés. Elle privilégie une réflexion proactive pour anticiper les problèmes potentiels, plutôt que de simplement réagir aux non-conformités une fois qu'elles surviennent. Cela contribue à renforcer la robustesse des procédés et à minimiser les défaillances pouvant affecter la qualité ou la sécurité des produits. Tous les risques ne présentent pas le même niveau d'impact sur la qualité et la sécurité des produits. Ainsi, la méthode recommande une hiérarchisation des risques en fonction de leur criticité, en mettant l'accent sur ceux qui ont un impact majeur. Cette priorisation permet d'allouer les ressources de manière optimale, en concentrant les efforts sur les contrôles, les mesures correctives et les préventions les plus pertinents.

La gestion des risques qualité doit couvrir l'ensemble du cycle de vie d'un produit pharmaceutique du développement à la mise sur le marché. L'approche dynamique permet d'ajuster la gestion des risques à mesure que de nouvelles données ou des modifications de procédés deviennent disponibles. Cette gestion garantit une maîtrise continue dès les premières étapes de développement. L'ICH Q9 met en avant la communication avec le partage d'informations entre les équipes internes, les fournisseurs, et les autorités réglementaires. Cette transparence permet de démontrer la maîtrise des procédés lors d'audits ou d'inspections. Elle favorise aussi la confiance avec le client et permet de mieux répondre aux attentes, tout en assurant la conformité réglementaire.

Tout comme l'ICH Q8, l'identification des risques passe par l'identification des sources CPPs¹⁴ susceptibles d'affecter la qualité des produits. Les risques peuvent aussi être liés aux équipements ou à l'environnement comme les contaminations croisées. Pour ce faire, la méthode AMDEC¹⁶ permet de repérer efficacement les modes de défaillance potentiels et leurs impacts. Les risques doivent être périodiquement réévalués pour tenir compte des changements dans les procédés, les équipements ou des retours d'expérience et audits. L'ICH Q9 introduit une méthodologie pour la gestion des risques qualité, intégrée à toutes les étapes du cycle de vie des produits pharmaceutiques. En combinant identification, évaluation, contrôle et réévaluation des risques, cette directive permet de maintenir des niveaux élevés de qualité et de sécurité, en phase avec la réglementation. Dans les processus de qualification

¹⁶ Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

et validation, la mise en œuvre de l'ICH Q9 renforce la robustesse des procédés, réduit les risques de non-conformité et soutient une amélioration continue.

I.1.3.2.3. Q10(19)

Publiée en 2008, la directive ICH Q10, intitulée « Système de gestion de la qualité pharmaceutique », propose un cadre global pour la mise en œuvre d'un système de management de la qualité (SMQ) tout au long du cycle de vie d'un produit pharmaceutique. Ce cadre s'étend depuis le développement du produit jusqu'à sa production, sa commercialisation, et même sa distribution. En intégrant des concepts de gestion des risques et d'innovation, l'ICH Q10 vise à garantir la qualité constante des produits tout en favorisant l'amélioration continue et l'efficacité des procédés.

L'une des pierres angulaires de l'ICH Q10 est l'implication active de la direction dans la gestion de la qualité. La qualité est donc au centre des préoccupations et ceci passe par une communication efficace sur les objectifs et les performances en matière de qualité. Les ressources humaines, financières et technologiques nécessaires sont mobilisées afin de soutenir les activités liées au SMQ¹⁷, notamment les processus de qualification et de validation. Ceci passe par une définition claire des objectifs en veillant à la conformité réglementaire, et en favorisant une amélioration continue des systèmes et des procédés. Ainsi, l'ICH Q10 exige une gestion rigoureuse et structurée de tous les processus critiques liés à la production et à la qualité. De même que les autres normes ICH¹, chaque étape de fabrication doit être documentée et suivie selon des protocoles spécifiques pour garantir la conformité aux normes de qualité. Les équipements et les procédés critiques doivent être qualifiés et validés de manière approfondie afin de démontrer leur aptitude à produire des résultats reproductibles et conformes. De même, des contrôles continus et audits internes doivent être planifiés afin d'identifier rapidement les écarts par rapport aux standards établis. Le cadre ICH Q10 place l'amélioration continue au cœur du SMQ¹⁷, en encourageant les entreprises à réévaluer régulièrement leurs processus et leurs systèmes de qualité. Cette amélioration continue passe par plusieurs points dont l'optimisation des procédés. Cette dernière se base sur les données collectées pendant la production et la validation. Cette démarche permet d'identifier des opportunités pour améliorer l'efficacité des procédés tout en maintenant la qualité. L'innovation est aussi encouragée pour intégrer des technologies de pointe qui améliorent les capacités de production ou la fiabilité des contrôles qualité. Pour finir les retours d'expérience, qu'ils proviennent d'audits, de plaintes ou de résultats analytiques, sont utilisés pour renforcer les systèmes de gestion de la qualité.

La gestion des changements est une composante essentielle du SMQ¹⁷ selon l'ICH Q10. Tout changement technique (équipement, matière première, procédé) ou organisationnel doit être évalué de manière approfondie pour anticiper les effets sur la qualité du produit. Cette évaluation passe par l'ouverture d'un change control et la rédaction d'une analyse de risque en impliquant une équipe multisectorielle afin de couvrir les exigences de chacun. Lors de modifications significatives une requalification et revalidation post-changement peuvent être nécessaires. Ces changements nécessitent une requalification ou une revalidation pour garantir que le produit final reste conforme aux spécifications initiales. De nouveaux tests relatifs aux modifications sont intégrés au protocole déjà réalisé. Evidemment, chaque changement doit

¹⁷ Système de management de la qualité

être documenté, et les décisions associées doivent être justifiées et traçables, assurant ainsi une transparence totale lors des audits.

L'ICH Q10 offre un cadre harmonisé pour gérer la qualité tout au long du cycle de vie d'un produit pharmaceutique. Le système de management de la qualité proposé par cette norme est conçu pour fonctionner en synergie avec les autres directives, notamment l'ICH Q8 (Quality by Design) et l'ICH Q9 (Gestion des risques qualité). La directive ICH Q10 constitue une norme essentielle pour l'industrie pharmaceutique, en structurant les activités de gestion de la qualité dans un cadre global et intégré. Elle facilite la coordination entre les différentes parties prenantes tout en garantissant une qualité constante des produits pharmaceutiques. Ce système harmonisé permet non seulement de répondre aux exigences réglementaires mondiales, mais aussi de minimiser les risques. La maîtrise rigoureuse des procédés et l'amélioration continue des pratiques placent la qualité et la sécurité des patients au centre des préoccupations, tout en optimisant la performance industrielle.

I.2. Processus de qualification et validation au sein de l'industrie

Au sein de l'industrie pharmaceutique, les concepts de qualification et de validation sont essentiels pour garantir la qualité, la sécurité et la conformité des médicaments. Bien que complémentaires, ces deux processus se distinguent par leur champ d'application et leur finalité. Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent le cadre réglementaire principal dans l'industrie pharmaceutique. L'annexe 15(1) des BPF² fournit des directives spécifiques pour la qualification et la validation. Elle insiste sur l'importance de définir les objectifs avant de débiter la qualification ou la validation et de suivre une approche systématique, notamment via une analyse de risques. Cette analyse identifie les équipements, procédés ou systèmes les plus critiques pour la qualité du produit. De plus, elle insiste sur la traçabilité totale des opérations à l'aide d'un système de documentation de chaque étape du processus de qualification/validation.

I.2.1. Définitions

I.2.1.1. Qualification

La qualification consiste à démontrer que les locaux, les équipements, et les systèmes utilisés dans la fabrication répondent aux exigences spécifiées et fonctionnent comme prévu. Par exemple, dans le cadre d'une presse tricoche, la qualification vérifiera que la machine fonctionne correctement, que ses composants (poinçons, matrices, capteurs...) répondent aux spécifications. L'environnement dans lequel l'équipement est installé se doit lui aussi d'être conforme aux BPF². Ainsi, la qualification permet d'assurer que l'ensemble des éléments répondent au respect des exigences réglementaires et garantissent la performance industrielle, tout en minimisant les risques liés à des défaillances matérielles.

I.2.1.2. Validation

La validation vise à démontrer que les procédés employés produisent de manière constante des résultats conformes aux attentes et aux spécifications prédéfinies. Ce processus se concentre sur la reproductibilité et la robustesse des méthodes et procédés. Par exemple, pour la presse tricoche, la validation portera sur la manière de produire un comprimé avec des caractéristiques constantes (poids, dureté, dissolution...) en suivant un procédé défini. Ainsi, la validation permet d'assurer la répétabilité et la reproductibilité des résultats. Elle assure également la robustesse des processus face aux variations dans les conditions normales d'utilisation, ce qui assure le respect des spécifications lors de la production.

I.2.2. Déroulé des étapes de qualification puis validation

I.2.2.1. Mise en place et déroulé du processus de qualification pour un équipement

I.2.2.1.1. Présentation du cycle en V

Le cycle en V (Figure 1 - Le cycle en V dans l'industrie pharmaceutique⁽²²⁾) est une méthodologie structurée et rigoureuse qui s'applique à la qualification des équipements dans l'industrie pharmaceutique. Il garantit une démarche progressive et organisée où chaque étape est validée avant de passer à la suivante. Ces exigences permettent de s'assurer que les équipements répondent aux attentes des utilisateurs et aux exigences réglementaires.

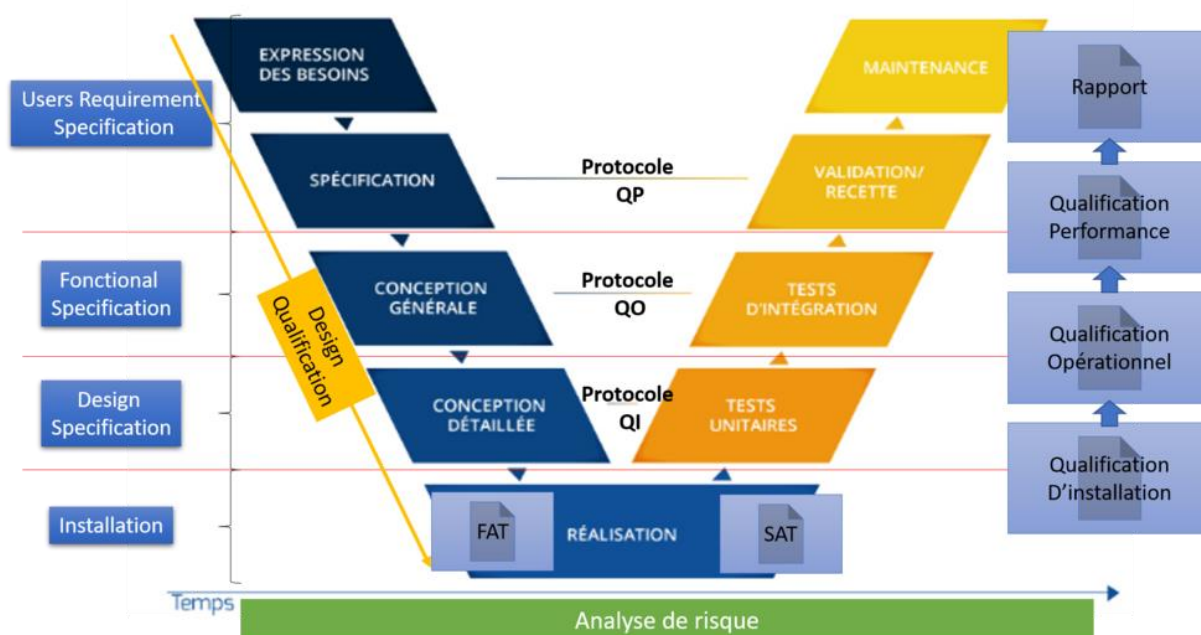


Figure 1 - Le cycle en V dans l'industrie pharmaceutique(22)

La méthodologie imposée permet de minimiser les erreurs et les non-conformités ainsi que d'identifier et corriger les écarts le plus tôt possible. Cette démarche, bien que fastidieuse au premier abord optimise et cadre l'ensemble des actions dans une démarche de réduction des coûts et des délais. De plus, l'ensemble des étapes est documenté ce qui induit une traçabilité complète des actions afin d'être en conformité réglementaire notamment lors des audits. En conclusion, le cycle en V structure chaque étape de la qualification, depuis la définition des besoins jusqu'à la validation finale. Ce système assure une maîtrise totale de la qualité et de la performance des équipements.

I.2.2.1.2. URS/CCU : Cahier des Charges Utilisateurs (User Requirement Specification)

Le cahier des charges utilisateurs (CCU ou URS) constitue la première étape du cycle en V. Ce document est essentiel pour définir les attentes et exigences fonctionnelles, opérationnelles et réglementaires d'un équipement. Cette étape se doit d'être réalisée de façon collaborative et multisectorielle afin de réellement connaître les besoins de chacun. Il est donc rédigé avec la contribution de toutes les parties prenantes (production, qualité, maintenance, R&D¹⁸, etc), et reflète les besoins réels des utilisateurs tout en respectant les exigences réglementaires et les standards qualité. Ce document permet de créer un recueil précisant les différentes fonctionnalités attendues, les contraintes spécifiques (dimension, environnement, type de produit) ainsi que les exigences réglementaires (conformité GMP/GxP). Ce document doit être rédigé au préalable afin d'éviter des oublis qui pourraient entraîner des ajustements coûteux ou des délais supplémentaires. Une fois finalisé, le CCU¹⁹ est transmis au fournisseur pour guider la conception de l'équipement.

I.2.2.1.3. Qualification de Conception (QC)

La qualification de conception vérifie que la conception de l'équipement est conforme aux exigences définies dans le CCU¹⁹. Elle établit que l'équipement a été pensé pour répondre

¹⁸ Recherche et développement

¹⁹ Cahier des charges utilisateurs

aux besoins des utilisateurs et garantir la qualité du produit. Cette étape inclut l'analyse des schémas techniques, des spécifications fonctionnelles, et des plans détaillés fournis par le fabricant. Lors de cet exercice, un rapport de qualification de conception est établi pour consigner les points validés et identifier d'éventuels ajustements nécessaires à faire remonter.

I.2.2.1.4. FAT : Factory Acceptance Testing

Le FAT (Factory Acceptance Testing) est une étape importante, réalisée chez le fabricant, qui consiste à tester l'équipement avant son arrivée chez le client. Elle permet de s'assurer que l'équipement fonctionne correctement en conformité avec le CCU¹⁹, dans un environnement contrôlé et sans les contraintes spécifiques du site utilisateur. Un protocole défini par les parties prenantes (utilisateurs et fabricant) est utilisé pour réaliser des tests approfondis. Il vérifie entre autres les fonctionnalités principales ainsi que les performances déclarées par le fabricant. Suite à la réalisation de l'ensemble des tests, un rapport final est produit. Il consigne les résultats des tests, les écarts observés et les recommandations. Ces écarts doivent être corrigés avant l'expédition.

I.2.2.1.5. SAT : Site Acceptance Testing

Le SAT (Site Acceptance Testing) est réalisé après l'installation de l'équipement dans son environnement définitif. Cette étape reprend les tests effectués lors du FAT²⁰, tout en intégrant les contraintes spécifiques du site. Les éléments qui n'ont pas pu être affectés par le transport (logiciels, éléments mécaniques...) sont revalidés uniquement si nécessaire. Des tests supplémentaires sont par ailleurs effectués pour tenir compte des contraintes spécifiques du site (environnement, utilités, flux de production). Ces tests permettent de s'assurer que l'ensemble des paramètres sont toujours conformes et respectent les spécifications données par le fabriquant. L'équipement peut aussi être testé dans des scénarios "worst case"²¹, représentant les cas les plus défavorables ou exigeants. Ces tests sont réalisés pour valider ses limites minimales et maximales de fonctionnement sur des paramètres critiques lors des analyses de risque préliminaires.

I.2.2.1.6. Qualification d'Installation (QI)

La QI consiste à vérifier que l'équipement a été installé correctement et qu'il est conforme aux spécifications fournies par le fabricant et aux exigences réglementaires. Un premier contrôle documentaire est alors réalisé. Ce contrôle passe en revue différents aspects comme les certificats de conformité, les schémas électriques, les fiches techniques et les manuels. Par la suite, une vérification physique se caractérisant par une inspection visuelle permet de garantir que l'équipement est en bon état et que tous les composants sont présents. A la fin de la QI²², un rapport doit être rédigé permettant de mettre à jour les données et de valider l'ensemble des documents avant de passer à l'étape suivante.

I.2.2.1.7. Qualification Opérationnel (QO)

La QO²³ vise à démontrer que l'équipement fonctionne correctement dans les limites définies par ses spécifications. Elle se concentre sur les paramètres critiques et permet d'identifier les

²⁰ Factory Acceptance Testing

²¹ Produit ou process considéré comme le plus défavorable

²² Qualification d'Installation

²³ Qualification Opérationnel

plages de fonctionnement optimales. Cette qualification fait suite aux analyses de risque préliminaire qui ont identifié les paramètres critiques de la machine (vitesse, pression, température, etc). S'en suit alors une analyse poussée dans différentes configurations et conditions permettant de définir les seuils minimaux et maximaux acceptables. L'application de la méthodologie par définition d'un "worst case"²¹ est appliquée pour simuler les conditions les plus exigeantes. Ainsi les différents tests sont déroulés avec des produits représentatifs ou des placebos afin de garantir un produit conforme en utilisation de routine. L'ensemble des essais sont compilés dans une matrice de traçabilité qui relie les exigences initiales (CCU¹⁹) aux spécifications techniques et aux tests effectués pour s'assurer qu'aucun point critique n'a été négligé.

I.2.2.1.8. Qualification de Performance (QP)

La QP²⁴ est la dernière phase permettant de tester l'équipement dans des conditions de routine. Cette qualification se réalise avec des produits et matières du site sur une période prolongée et avec des volumes significatifs. Cette qualification a différents avantages qui sont de vérifier la reproductibilité des performances ainsi que de valider la robustesse de l'équipement sur une production continue. Ces tests approfondis permettent d'identifier les éventuelles limites de l'équipement, non détectées en qualification opérationnelle lorsqu'il est soumis à un usage intensif. Si l'ensemble des résultats et tests sont conformes, l'équipement est déclaré apte à être utilisé en routine.

I.2.2.2. Mise en place et déroulé du processus de validation pour un procédé

À l'issue des différentes étapes de qualification, structurées selon l'approche du cycle en V, la démarche se poursuit par la mise en œuvre du processus de validation. Cette phase, fondée sur une planification rigoureuse et des protocoles prédéfinis, vise à démontrer la reproductibilité et la conformité du procédé dans des conditions représentatives de la production.

La validation est une étape essentielle dans l'industrie pharmaceutique. Ce processus garantit que les procédés et les systèmes aboutissent à des résultats reproductibles, conformes aux spécifications et aux exigences réglementaires. La validation s'inscrit dans un cadre rigoureux, dans lequel chaque étape est planifiée et exécutée selon des protocoles définis.

I.2.2.2.1. Les prémices de la validation

Avant de débiter une validation, il est essentiel de clarifier les objectifs visés comme avec la qualification. La mise en place d'un « Change control »²⁵ est une étape incontournable avec les analyses de risques qui permettent de définir et d'identifier les résultats attendus de la validation (par exemple, reproductibilité d'un procédé, conformité aux spécifications). Ces critères d'acceptation permettront de conclure si le procédé satisfait aux exigences réglementaires et opérationnelles imposées. Ainsi, les principaux points couverts regroupent généralement les aspects critiques liés à la qualité, la sécurité, et la performance des produits. Avant de valider un procédé, il est impératif de s'assurer que tous les équipements, locaux et systèmes utilisés pour sa mise en œuvre répondent aux exigences. Cette étape préalable, appelée qualification, se décompose en plusieurs phases. L'ensemble des phases sont

²⁴ Qualification de Performance

²⁵ Contrôle du Changement

regroupés dans le cycle en V (Figure 1). Ce processus permet de tester les équipements et systèmes, afin de prouver qu'ils fonctionnent conformément à leurs spécifications.

I.2.2.2.2. Mise en œuvre de la validation

Une fois la qualification achevée, la validation du procédé ou du système peut commencer. Elle repose tout d'abord sur le respect des protocoles préalablement approuvés. Le processus de validation est un ensemble d'étapes et de processus interdépendants. En effet, une faille dans une étape, comme une qualification incomplète ou un protocole de validation mal défini, peut compromettre l'ensemble de la validation. Tout d'abord, les protocoles de validation détaillent les tests à réaliser, les critères d'acceptation et les résultats attendus. Ces documents doivent être validés par les parties prenantes avant le début des tests pour éviter toute ambiguïté.

Par la suite l'exécution des tests et l'enregistrement des résultats est réalisé. Ces tests sont réalisés de manière contrôlée et documentée avec l'ensemble des résultats consignés. Enfin les données recueillies sont comparées aux critères d'acceptation pour évaluer si le procédé est conforme ou non. Les écarts ou anomalies détectés pendant la validation doivent être analysés et corrigés avant l'approbation finale. Ce déroulement rigoureux garantit une reproductibilité des résultats (indépendamment du moment ou bien de l'opérateur), une conformité aux exigences réglementaires et BPF². L'enchaînement méthodique des étapes de validation est indispensable pour assurer la robustesse des procédés ainsi que la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques.

Afin d'encadrer l'ensemble des tests, un document doit permettre l'enregistrement de l'ensemble des données. Le Validation Master Plan (VMP) est un document fondamental dans le cadre de la validation des équipements, procédés, et systèmes utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Il constitue une vue d'ensemble stratégique, décrivant de manière structurée l'approche adoptée par une organisation pour planifier, exécuter, et maintenir les activités de validation. Ce document assure que toutes les validations sont réalisées conformément aux exigences réglementaires, tout en maintenant une traçabilité complète des activités. Le VMP²⁶ vise à établir une méthodologie claire et systématique pour organiser les activités de validation.

Tout d'abord il permet la planification des activités de validation initiale et des revues périodiques. En effet, l'ensemble des échéances et les ressources nécessaires pour réaliser les validations initiales sont décrites. Il intègre aussi les revues périodiques pour assurer que les procédés et systèmes continuent de fonctionner dans les conditions validées. Ces revues périodiques permettent de compiler à posteriori des critères, le plus souvent critiques, à observer. Ces observations sont réalisées à une fréquence définie et permettent d'observer des tendances et des variations au long terme.

Par la suite le VMP²⁶ permet de définir sur les process en temps réel des critères pour évaluer la reproductibilité et la conformité des résultats. Ces critères sont définis à partir des attributs critiques de qualité (Critical Quality Attributes), qui assurent la conformité du produit aux exigences de qualité. Ils s'accompagnent des méthodes de test appropriées et des seuils d'acceptation nécessaires à la validation de la robustesse et de la fiabilité des équipements et des procédés. Les tests peuvent être réalisés en ligne (IPC²⁷) ou à *posteriori* par le contrôle qualité sur des méthodes spécifiques (dosage...).

²⁶ Validation Master Plan

²⁷ In Process Control

Enfin la fréquence de revalidation est évaluée afin de maintenir le statut validé des process. Un calendrier est alors dressé pour les revalidations périodiques. Il est souvent basé sur les analyses de risques préliminaires ou les données de performances historiques. Il peut intégrer une partie sur les changements réglementaires, technologiques ou procéduraux en actualisant les validations selon les besoins. Le Validation Master Plan est bien plus qu'un simple document de planification, il joue un rôle central dans la gestion des activités de validation au sein des industries pharmaceutiques. Il représente un cadre stratégique en intégrant les exigences des BPF² comme l'annexe 15 et des lignes directrices internationales avec les directives de l'ICH¹. Ainsi, ce cadre permet aux entreprises pharmaceutiques d'assurer que leurs équipements et procédés fonctionnent de manière optimale, conforme et reproductible dans le temps. Grâce à sa structure méthodique, il simplifie la gestion des activités de validation tout en garantissant la conformité avec les normes internationales et les attentes des autorités réglementaires.

I.2.2.2.3. Types de validation

La validation dans l'industrie pharmaceutique peut être classée en différentes catégories selon le moment où elle est réalisée et les objectifs spécifiques qu'elle vise. Ces catégories incluent la validation initiale du procédé, la validation continue, et la validation de transfert, chacune jouant un rôle essentiel pour garantir la qualité et la reproductibilité des produits pharmaceutiques.

I.2.2.2.3.1. Validation initiale du procédé

La validation initiale du procédé est réalisée lorsqu'un procédé est utilisé pour la première fois à l'échelle industrielle. Elle vise à démontrer que le procédé est capable de produire de manière répétée des résultats conformes aux spécifications définies. Cette validation est réalisée afin de prouver la reproductibilité, à l'aide d'un nombre minimal de lots (généralement trois). L'analyse de risque aide à déterminer ce nombre et les variations autorisées dans les paramètres du procédé. De plus, ces lots doivent refléter les conditions réelles de production, incluant les variations normales des matières premières, des équipements et des environnements. L'approche QbD⁹, promue par l'ICH Q8, fournit une méthodologie structurée pour cette validation. Ainsi, le concept de « Design Space » est utilisé pour définir un cadre dans lequel le procédé peut être ajusté sans nécessiter une nouvelle validation. Cela repose sur l'identification des CPP¹⁴ et des CQAs¹³, permettant d'assurer que le procédé reste sous contrôle à condition de rester dans les plages de réglage définies.

I.2.2.2.3.2. Validation continue

La validation continue est une approche moderne qui consiste à surveiller et à contrôler les procédés de manière régulière et continue tout au long de leur cycle de vie. Ce type de validation possède comme caractéristique principale les analyses de production en direct. Les outils de monitoring en temps réel permettent de vérifier la conformité des procédés en cours de production. Ces analyses reposent souvent sur des méthodes statistiques avancées, intégrant les données collectées tout au long de la chaîne de production. La production est contrôlée du début à la fin de la chaîne ce qui garantit une qualité constante réduisant les risques de non-conformité. Cette maîtrise proactive permet une optimisation continue du procédé et une réévaluation régulière des limites critiques. La validation continue se développe de plus en plus et est en ligne avec les attentes de certaines autorités réglementaires de par les nombreux bénéfices. En effet, la FDA⁴ et l'EMA¹¹, encouragent une approche basée sur

les principes du Process Analytical Technology (PAT) et du QbD⁹. De plus, la libération des lots peut être facilitée à l'aide de la libération paramétrique décrite dans l'annexe 17(1) des BPF**Erreur ! Signet non défini.** Un produit peut alors être libéré sans nécessiter de tests finaux si les paramètres critiques identifiés sont maintenus dans les limites définies.

De plus, la libération des lots peut être facilitée à l'aide de la libération paramétrique, conformément à l'annexe 17(1). Celle-ci est principalement décrite et utilisée dans le cadre de procédé stérile. Cette approche peut, dans des conditions strictement encadrées, permettre la libération d'un produit sans réalisation de certains essais finaux, notamment ceux de stérilité. Cela est rendu possible lorsque le procédé de fabrication a été dûment validé et que les paramètres critiques identifiés sont maîtrisés de manière rigoureuse au sein des limites définies.

I.2.2.2.3.3. Validation de transfert

La validation de transfert est effectuée lorsqu'un procédé, validé sur un site donné, est transféré à un autre site de production. Cette étape garantit que le procédé conserve ses performances et sa conformité dans un nouvel environnement. La plupart du temps, l'exercice de validation est communiqué du site donneur au site receveur. Cependant, le changement d'environnement et de matériel demande d'identifier les variables propres au site receveur (équipements, environnement, personnel) qui peuvent affecter les performances. L'objectif est donc, à l'aide du VMP²⁶ du site donneur de maintenir la conformité, la reproductibilité et d'assurer que le procédé satisfait aux exigences réglementaires. La méthodologie reste la même qu'une validation initiale mais ajoute la plupart du temps comme avantage, une validation plus rapide. En effet, si les caractéristiques du produit sont bien connues et que la production est réalisée sur le même type d'équipement utilisant la même technologie, la validation sera plus aisée avec l'aide et l'expérience du site donneur.

I.2.2.2.3.4. Validation rétrospective

La validation rétrospective n'est plus permise pour les procédés non validés ou validés avant l'introduction de l'annexe 15 des BPF**Erreur ! Signet non défini.**(1). En effet, la validation rétrospective consistait à analyser des données historiques pour démontrer qu'un procédé produisait des résultats conformes. Cependant, cette approche est considérée comme insuffisante pour garantir la maîtrise d'un procédé. Toutes les validations doivent être réalisées selon les protocoles précédemment décrits, qui répondent aux exigences modernes des BPF**Erreur ! Signet non défini.**

II. . Stratégie de qualification et validation au sein de l'industrie pharmaceutique

Dans cette deuxième partie, nous allons définir ce qu'est le risque et comment le gérer à travers des étapes de qualification et validation. La gestion des risques est une composante essentielle de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. Elle permet d'identifier, d'évaluer et de maîtriser les risques tout au long du cycle de vie du produit, en assurant que les processus de fabrication respectent les normes de qualité et protègent la santé des patients. Ce processus systématique est encadré par plusieurs réglementations internationales, ce qui permet d'établir un socle commun applicable à tous.

II.1. Définition du risque dans l'industrie pharmaceutique

Conformément à l'ICH¹ Q9(2) et dans le contexte pharmaceutique, le risque englobe toutes les menaces susceptibles d'altérer la qualité, la sécurité ou l'efficacité d'un produit médicamenteux. Ce concept, central à la gestion de la qualité, est appliqué de manière systématique. Il permet d'anticiper, d'évaluer, de maîtriser et de surveiller les aléas pouvant impacter un médicament tout au long de son cycle de vie.

II.2. Cadre réglementaire de l'analyse de risque

L'analyse de risque s'inscrit dans un cadre réglementaire précis, conçu pour répondre aux exigences de sécurité et de qualité de l'industrie pharmaceutique. Plusieurs textes majeurs encadrent cette activité.

Tout d'abord, la norme ISO 9000 (1987)(23) fournit une base pour intégrer le risque dans les systèmes qualité à travers une approche processus et la satisfaction client. Dans ses révisions (notamment celle de 2015), elle intègre une nouvelle notion du risque défini comme « effet de l'incertitude »(24).

L'ICH¹ Q9 (2)« Quality Risk Management ²⁸», publié en 2005, marque une avancée majeure en harmonisant les pratiques de gestion des risques à l'échelle mondiale. Elle recommande une approche fondée sur la science et basée sur des principes clés de gestion et de communication. L'évaluation des risques doit se baser sur des connaissances scientifiques afin de protéger le patient et d'optimiser le processus. Ainsi, l'effort déployé doit être proportionnel au niveau de risque jugé. Le risque est alors défini comme « la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité ».

La norme ISO 31000(25) publiée en 2009, puis révisée en 2018, fournit un cadre universel pour gérer les risques. Elle insiste sur l'intégration des risques dans la stratégie globale des organisations, renforçant leur capacité à anticiper et à répondre aux menaces.

Du côté des BPF **Erreur ! Signet non défini.**, l'annexe 15(1), actualisée en 2015 intègre des approches de gestion des risques dans les processus de qualification et validation. Elle insiste sur l'identification et la maîtrise des risques dans des activités critiques telles que les transferts technologiques et la validation des procédés. Les normes ISO intègrent aussi ces concepts de management de la qualité et de la gestion des risques à travers de deux normes.

²⁸ Management du risque qualité

La norme ISO 9004:2018(26) s'inscrit dans une approche plus globale du management de la qualité, en mettant l'accent sur la maturité organisationnelle et la performance globale. Comme illustré sur la

Figure 2, la norme est structurée autour de plusieurs axes clés, dont le contexte de l'organisme, l'identité (mission, vision, valeurs, culture), le leadership, la stratégie, la gestion des ressources et des processus, ainsi que l'amélioration continue. L'un des apports spécifiques de l'ISO 9004:2018(26) concerne l'intégration de la gestion des risques dans une perspective élargie. L'ISO 9004 introduit une vision méthodique de la gestion des risques, en lien avec les enjeux internes et externes de l'organisme, dans une logique d'anticipation et de résilience. Elle encourage une prise de décision fondée sur une compréhension fine des incertitudes pouvant affecter la performance à long terme. Elle permet d'intégrer les risques et opportunités dans l'ensemble des dimensions de la stratégie, des processus et de l'innovation.

En industrie pharmaceutique, l'ISO 9004:2018(26) peut servir de cadre robuste pour renforcer la maîtrise des risques à tous les niveaux. A ce titre, elle offre un complément stratégique aux référentiels normatifs plus prescriptifs (comme l'Annexe 15(1) des BPF **Erreur ! Signet non défini.**). Cette norme guide l'organisation vers une gestion proactive, intégrée et durable de ses performances.

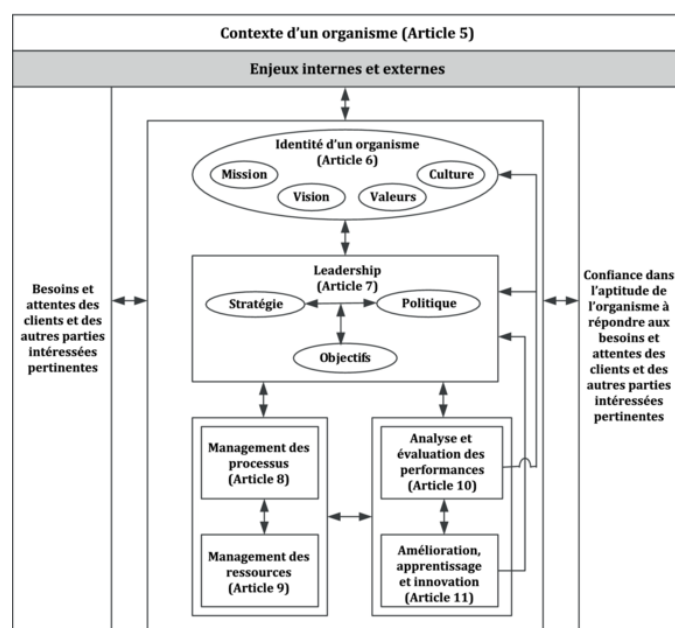


Figure 2 - Structure ISO 9004:2018(26)

La norme ISO 31000(25) (Gestion des risques, 2009, révisée en 2018), permet d'établir un cadre universel pour la gestion des risques. Elle souligne l'importance de l'évaluation, la maîtrise, et le suivi du risque dans un contexte organisationnel global. De plus, elle approfondit la définition du risque en le qualifiant comme « effet de l'incertitude sur les objectifs », ce qui remet au premier plan les efforts liés à la gestion des risques et à la performance industrielle.

Cette norme structure la gestion des risques autour de trois composantes majeures : les principes, le cadre organisationnel et le processus. Les principes fondamentaux en partie 4 soulignent que la gestion des risques ne peut être efficace que si elle est ancrée dans la culture et la stratégie de l'organisme. L'accent est également mis sur l'amélioration continue, la qualité

de l'information disponible et la prise en compte des facteurs humains et culturels (culture qualité de l'entreprise, gestion des écarts, culture de la documentation). Ces principes posent les bases d'une gestion de la qualité et des risques par toutes les parties prenantes. Le cadre organisationnel en partie 5 repose sur un cycle itératif incluant le leadership, l'intégration, la conception, la mise en œuvre, l'évaluation et l'amélioration du dispositif de gestion des risques. Ce cadre permet d'inscrire durablement la gestion du risque dans la gouvernance globale de l'organisation. Enfin, le processus de gestion des risques en partie 6 décrit de manière détaillée les étapes opérationnelles : définition du domaine d'application, appréciation du risque (identification, analyse, évaluation), traitement, suivi, communication et enregistrement. Ce processus méthodologique s'inscrit dans une logique de gestion et amélioration continue, au sein d'un système qualité documenté.

En industrie pharmaceutique, l'ISO 31000:2018(25) (Figure 3) permet ainsi de structurer une approche transverse et systémique des risques, au-delà des seuls aspects qualité ou réglementaires. Elle facilite la coordination entre les départements (qualité, production, maintenance, validation, etc.). Elle favorise une prise de décision cohérente, fondée sur une vision commune des incertitudes, garantissant ainsi conformité, sécurité et productivité.

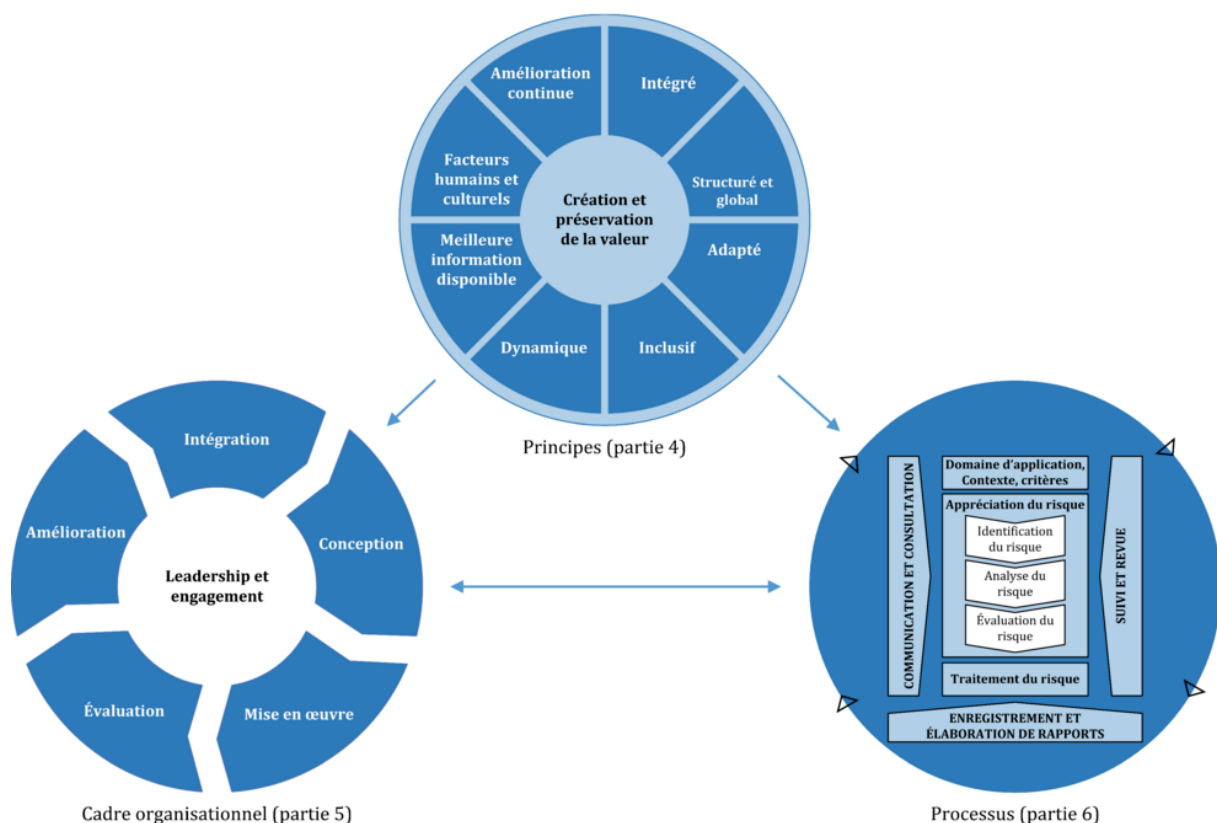


Figure 3 - Principes, cadre organisationnel et processus ISO 31000:2018(25)

L'analyse des risques est aujourd'hui un pilier fondamental des systèmes qualité dans l'industrie pharmaceutique. Grâce aux contributions des normes ISO, de l'ICH Q9, et des BPF, les entreprises disposent d'outils efficaces pour identifier, évaluer, et maîtriser les menaces potentielles tout en garantissant la sécurité des patients. Ces avancées ont permis de transformer la gestion des risques en un processus structuré, harmonisé, et scientifiquement rigoureux, adapté aux défis croissants de l'industrie pharmaceutique.

II.3. Concept et gestion du risque

La gestion du risque peut être découpée en plusieurs phases selon l'ICH Q9 (Figure 4) qui permettent de correctement l'encadrer et le traiter (27).

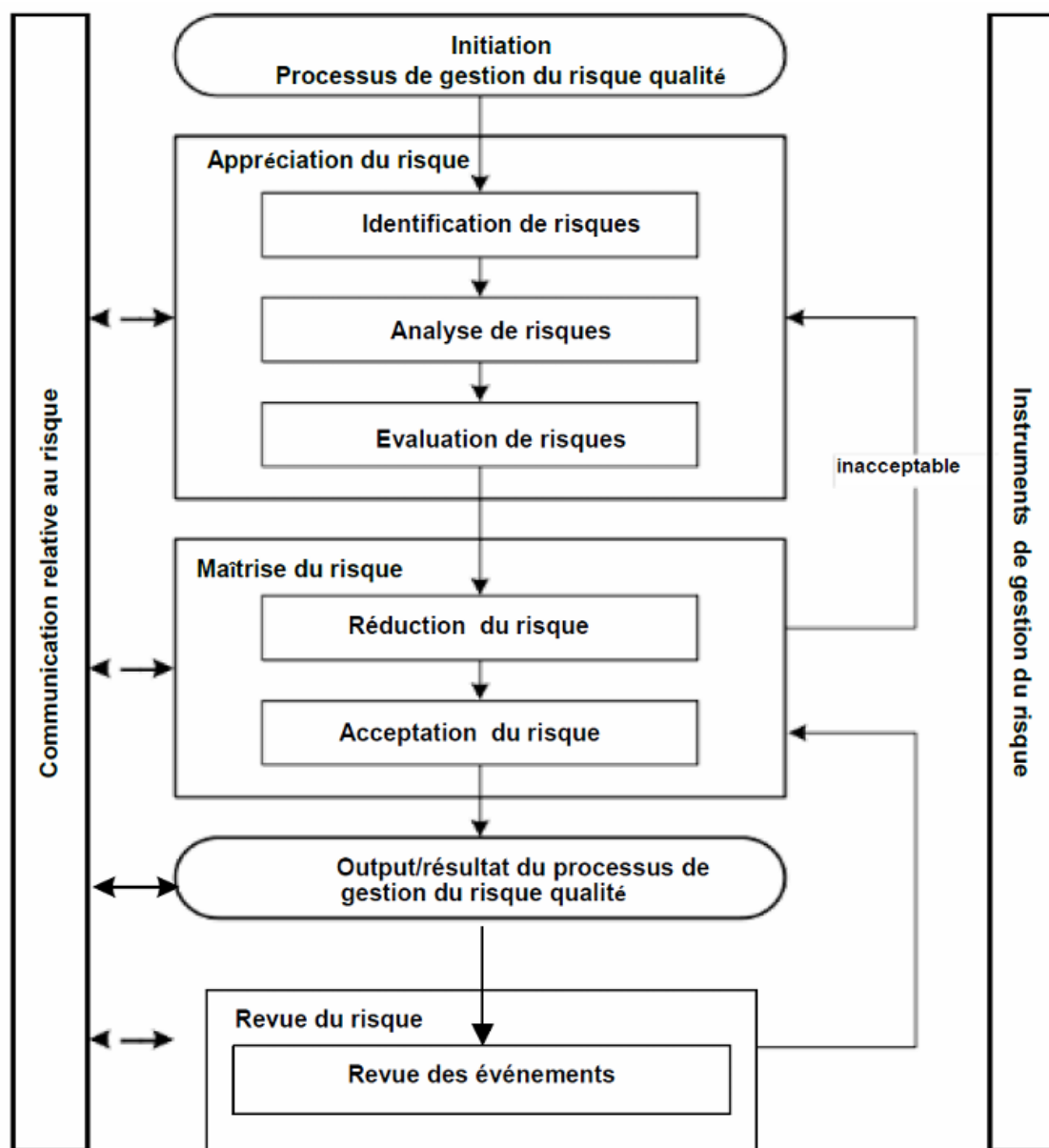


Figure 4 - Gestion du risque qualité classique selon ICH Q9

II.3.1. Appréciation du risque

L'appréciation du risque constitue une étape clé dans la gestion des risques industriels. Elle vise à comprendre la nature des risques, tout en mesurant l'impact et en déterminant leur acceptabilité au regard des exigences réglementaires. Évidemment, cette appréciation a aussi pour objectif la qualité et la sécurité envers les patients. Cette démarche repose sur une analyse rigoureuse permettant d'anticiper les éventuelles défaillances et de mettre en place des mesures adaptées pour les maîtriser.

II.3.1.1. Identification des risques

Avant toute analyse approfondie, il est primordial d'identifier les sources potentielles de risques. Cette phase consiste à recenser de manière exhaustive tous les dangers liés à un produit, un procédé, un équipement ou une activité. Cette identification s'appuie sur des données issues de l'expérience terrain, des retours d'incidents, des études scientifiques et des avis d'experts recueillis lors de réunions pluridisciplinaires. Dans l'industrie pharmaceutique, l'identification des risques peut concerner des facteurs aussi variés que la contamination croisée, les variations dans les paramètres de fabrication, la fiabilité des équipements de production ou encore les erreurs humaines. L'objectif est d'établir une cartographie complète des menaces pouvant compromettre la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament. Cette première étape jette les bases de l'identification et est donc primordiale.

II.3.1.2. Analyse des risques

Une fois les risques identifiés, il est nécessaire d'en analyser les caractéristiques afin de mieux comprendre leur origine et leur potentiel impact. Cette analyse repose sur l'évaluation de trois critères majeurs. Tout d'abord la gravité (G), représente l'impact potentiel d'une défaillance ou d'un problème. Plus les conséquences sont importantes pour la qualité du produit ou la sécurité du patient, plus la gravité est élevée. La probabilité (P) se définit par la fréquence estimée ou probabilité qu'un événement défavorable survienne. Cela dépend de la nature du processus et des contrôles en place. Enfin, la détectabilité (D), désigne la capacité à détecter une défaillance avant qu'elle n'entraîne des conséquences négatives. Plus une défaillance est difficile à détecter, plus le risque est élevé. Ces trois éléments sont souvent combinés pour générer un Indice de Criticité ou Score de Risque, utilisé pour prioriser les actions correctives.

II.3.1.3. Évaluation des risques

L'évaluation des risques constitue la dernière phase du processus d'appréciation. Son objectif est d'analyser les résultats obtenus lors de l'identification et de l'analyse des risques en les confrontant à la matrice d'évaluation des risques. Cette démarche permet de catégoriser les risques selon leur niveau de criticité et de définir les mesures à mettre en œuvre selon leur criticité. Cette matrice repose sur la fiabilité et la pertinence des données recueillies. Il est donc important de la réaliser de façon pluridisciplinaire. Une donnée incertaine ou incomplète peut influencer sur l'interprétation du risque et, par conséquent, sur les décisions prises. Les incertitudes peuvent être liées à des lacunes dans la compréhension des processus, ou à des limites dans la capacité à détecter les défaillances. Ainsi, les matrices permettent de positionner chaque risque selon des critères tels que sa gravité, sa probabilité d'occurrence et son niveau de détectabilité. Cette visualisation aide à prioriser les actions nécessaires et à définir des stratégies de gestion adaptées. Lorsqu'une approche quantitative est employée, une probabilité numérique peut être attribuée aux risques. À l'inverse, une classification qualitative utilisant des termes tels que « faible », « modéré » ou « élevé » peut être appliquée.

Dans certains cas, un système de notation (comme une matrice des risques - Figure 6) permet de préciser ces catégories et d'améliorer la cohérence de l'évaluation. En fonction des résultats obtenus, différentes stratégies peuvent être adoptées. Si le risque est jugé tolérable, les efforts se concentrent alors sur son suivi et sa maîtrise. En revanche, lorsqu'il dépasse le seuil acceptable, des actions correctives doivent être mises en œuvre. Ces actions, une fois réalisées, sont suivies d'une vérification de leur efficacité, puis d'une nouvelle analyse de la criticité du risque. L'objectif final est d'assurer une maîtrise optimale des dangers identifiés, et donc des processus.

II.3.2. Maîtrise du risque

La maîtrise et le contrôle du risque ont pour but de réduire le risque jusqu'à un seuil jugé acceptable ou de l'éliminer totalement. Tout d'abord, il est essentiel d'évaluer si le risque dépasse un seuil acceptable. Ensuite, il convient d'examiner les actions envisageables pour réduire ou éliminer ces risques. Il est également nécessaire de trouver un équilibre entre les bénéfices attendus, les risques identifiés et les ressources disponibles.

La première étape pour un risque identifié est la réduction du risque. Cette phase repose sur des stratégies permettant de limiter ou d'éviter un risque qualité identifié lorsqu'il dépasse un niveau tolérable. Cette réduction peut inclure des actions visant à diminuer la gravité et la probabilité des dommages. De plus, l'amélioration des systèmes de détection des dangers et des risques qualité peut s'inscrire dans une démarche globale de contrôle de ces derniers. Toutefois, la mise en œuvre de mesures correctives peut entraîner de nouveaux risques ou amplifier l'impact d'autres risques préexistants. Par conséquent, il est souvent nécessaire de réévaluer l'ensemble du processus après la mise en place d'une stratégie de réduction du risque.

La deuxième étape est l'acceptation du risque. Elle constitue une décision par laquelle un risque est admis. Cette acceptation peut prendre la forme d'une reconnaissance explicite du risque résiduel. Dans certains cas, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité ne permettent pas d'éliminer totalement un danger. Dans une telle situation, il est admis qu'une attention particulière sera accordée lors de la réalisation du processus si le niveau de risque n'a pas été ramené à un seuil considéré comme acceptable. Ce seuil varie en fonction de multiples facteurs et doit être défini au cas par cas.

II.3.3. Revue du risque

La dernière étape est la gestion du risque, elle est un élément essentiel du processus de gestion de la qualité dans une démarche d'amélioration continue. Afin d'assurer un suivi efficace, une stratégie de surveillance et d'analyse des événements doit être mise en place. Les résultats obtenus dans le cadre de la gestion des risques doivent être régulièrement réévalués afin d'intégrer les nouvelles connaissances et l'expérience acquise au fil du temps.

Une fois le processus de gestion du risque qualité initié, il demeure actif et continue d'être appliquée aux événements susceptibles d'influencer la décision initiale en matière de gestion des risques. Ces événements peuvent être planifiés, comme les résultats issus des revues de produits, des inspections, des audits ou encore du contrôle des changements. Ils peuvent également être imprévus, notamment lorsque leur cause ou leur origine est identifiée à la suite d'enquêtes menées sur des anomalies ou des rappels de produits.

La fréquence des examens des risques doit être adaptée en fonction du niveau de risque identifié. Lors de ces revues, il est possible de procéder à une réévaluation des décisions

d'acceptation du risque afin de garantir une gestion toujours optimisée et conforme aux exigences de qualité.

II.3.4. Outils pour la gestion du risque qualité

II.3.4.1. Outils pour l'identification des causes

La gestion du risque qualité repose sur une approche scientifique et pragmatique de la prise de décision. Elle s'appuie sur des méthodes documentées, transparentes et reproductibles. Ces dernières permettent d'analyser les différentes étapes d'un processus et d'évaluer le risque en fonction des connaissances actuelles. La plupart du temps, un produit ou processus est défini de manière empirique comme « worst case²¹ » et permet de définir les risques et les points de criticité majeurs lors de la mise en place. Traditionnellement, l'évaluation et la gestion des risques qualité se font de manière empirique à travers des procédures internes. Ces approches incluent la compilation d'observations, l'analyse de tendances et l'interprétation d'autres données.

En complément de ces pratiques, l'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires s'appuient sur des outils reconnus de gestion des risques ou sur des procédures internes spécifiques, telles que les procédures opérationnelles. Parmi ces outils, plusieurs méthodes peuvent être utilisées, notamment des diagrammes et formulaires de vérification facilitant l'analyse des risques. Il existe de nombreuses façons et méthodes de réaliser des analyses de risque. L'une des plus connues et utilisées dans un premier temps est le diagramme d'Ishikawa (28) (aussi appelé Diagramme de causes-effet ou 5M). Cet outil (Figure 5) permet d'identifier, d'organiser et d'analyser les causes potentielles d'un problème. Son objectif est d'aider à comprendre les sources possibles d'un dysfonctionnement afin de proposer des solutions adaptées et efficaces. Principalement utilisé dans le cadre de l'amélioration continue et de la gestion de la qualité, il constitue une approche méthodique pour explorer les différentes causes à l'origine d'un problème.

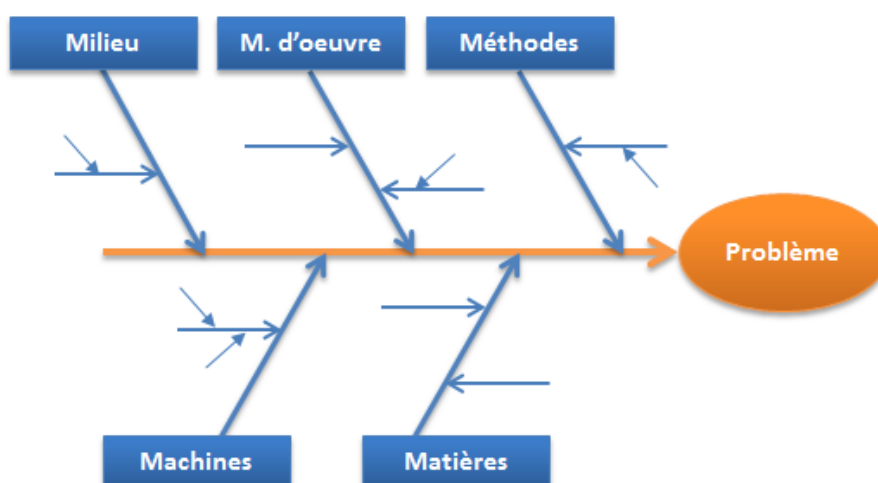


Figure 5 - Exemple d'un Diagramme d'Ishikawa (29)

La première étape consiste à définir clairement le problème, en plaçant l'effet indésirable à analyser à l'extrémité droite du diagramme. Ensuite, il est nécessaire d'identifier les grandes catégories de causes qui pourraient être à l'origine du problème. Traditionnellement,

l'approche repose sur la méthode des 5M, qui regroupe cinq facteurs clés : Milieu (environnement), Main-d'œuvre (facteurs humains), Méthodes (processus de travail), Machines (machines et équipements) et Matières (matières premières). Dans certains cas, deux autres catégories, Management et Mesure, sont ajoutées pour élargir l'analyse. Une fois ces grandes catégories définies, l'étape suivante consiste à recenser les causes potentielles en les classant dans les différentes branches du diagramme.

Ce travail repose sur un questionnement approfondi et pluridisciplinaire afin d'éviter les biais mais aussi de balayer l'ensemble des problématiques des différents services concernés. Enfin, l'analyse des causes identifiées permet de prioriser sur les facteurs les plus critiques afin de déterminer les actions correctives adaptées. Cet outil, très visuel, favorise la collaboration en équipe et facilite la mise en œuvre de solutions ciblées et efficaces. Par la suite, l'analyse peut s'arrêter à ce stade si l'action qui en découle est simple à mettre en œuvre et supprime, le ou les risques associés. Si l'analyse doit être plus poussée afin de définir une hiérarchisation plus précise, d'autres outils de cotation peuvent être utilisés.

Outre le diagramme d'Ishikawa, d'autres outils sont couramment employés dans la recherche des causes d'un problème, tels que la méthode des « 5 Pourquoi » ou encore la méthode « QQQQCCP »²⁹. La première consiste à interroger de manière itérative la cause d'un événement en posant successivement la question « pourquoi ? », généralement jusqu'à cinq reprises, afin d'identifier la cause racine. Cette approche permet d'aller au-delà des symptômes apparents pour identifier les défaillances sous-jacentes. Quant à la méthode « QQQQCCP », acronyme de « Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ? » elle offre une structure d'analyse systématique en examinant toutes les dimensions d'un problème. Utilisée en complément des autres outils, elle contribue à une compréhension globale de la situation et facilite la mise en œuvre d'actions correctives pertinentes.

II.3.4.2. Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leur Criticité(30)

Il existe plusieurs méthodologies ou outils qui permettent de cibler correctement les aspects critiques, comme l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC). L'AMDEC¹⁶ est une méthode d'évaluation systématique permettant d'identifier et de prévenir les défaillances potentielles. Développée initialement dans le domaine militaire américain au cours du 20^e siècle, elle a progressivement été adoptée par des secteurs comme l'aéronautique et l'automobile. Son principe repose sur l'anticipation des pannes et dysfonctionnements afin d'en analyser les causes et de mettre en place des actions préventives. Grâce à cette approche proactive, les entreprises peuvent limiter les coûts liés aux erreurs, tout en améliorant la qualité, la fiabilité et la sécurité de leurs opérations. Cet outil contribue à renforcer la fiabilité et la qualité des produits et des processus en mettant en lumière les points faibles et en les corrigeant efficacement. Enfin, l'AMDEC¹⁶ s'inscrit dans une logique d'amélioration continue, favorisant une adaptation et une évolution constantes des systèmes et des processus tout en respectant les normes et réglementations en vigueur.

L'application de l'AMDEC¹⁶ suit une démarche structurée en plusieurs étapes. Tout d'abord, il est essentiel de constituer une équipe pluridisciplinaire réunissant des experts capables d'évaluer les différents aspects du produit ou du processus étudié. Ensuite, il convient de définir clairement le périmètre de l'analyse en précisant les éléments à examiner et les objectifs

²⁹ Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?

visés. Ce périmètre peut tout d'abord être défini à l'aide des outils comme le diagramme d'Ishikawa et/ou la méthode du « QQQQCCP²⁹ »

Une fois cette base établie, l'étape suivante consiste à identifier les modes de défaillance possibles en recensant l'ensemble des pannes susceptibles de survenir. Chaque risque est alors examiné en détail afin d'en analyser les effets sur le système, d'évaluer la gravité des impacts potentiels et d'identifier les causes sous-jacentes. À ce stade, une évaluation des risques est effectuée en prenant en compte trois critères principaux : la gravité de la défaillance (G), sa probabilité d'occurrence (O) et la capacité à la détecter (D), avant qu'elle ne cause des dommages. L'ensemble de ces éléments permet de calculer un indicateur appelé Numéro de Priorité de Risque (RPN) ou , obtenu par la formule $RPN = \text{Gravité} \times \text{Probabilité d'occurrence} \times \text{Détection}$.

Sur la base de ces résultats, un plan d'action est ensuite élaboré pour traiter les risques les plus critiques. Ce plan doit préciser les mesures correctives à mettre en place, les responsabilités associées et les délais d'exécution. Une fois ces actions mises en œuvre, il est indispensable de réévaluer chaque mode de défaillance pour mesurer l'efficacité des corrections apportées. Ce réajustement peut nécessiter des actions complémentaires si certains risques persistent.

II.3.4.3. Matrice de criticité(31)

La matrice des risques est un outil essentiel en gestion des risques, permettant d'analyser et de visualiser les risques dans un processus. Contrairement à l'AMDEC¹⁶ qui est une analyse quantitative plus complète, la matrice de criticité permet une analyse qualitative avec un processus moins lourd. Elle repose sur deux critères fondamentaux : la probabilité d'occurrence d'un risque (O) et la gravité de la défaillance (G). Ces deux éléments sont évalués la plupart du temps sur une échelle définie à l'avance. Cette échelle va de très faible à très élevé, ce qui offre une analyse plus détaillée que le diagramme d'Ishikawa. L'un des principaux atouts de cet outil réside dans sa capacité à simplifier la représentation des niveaux de risque. Grâce à cette approche, il devient possible de déterminer rapidement la criticité d'un risque. Cette simplification facilite la prise de décision et l'élaboration de plans d'action d'un simple coup d'œil. Le plus souvent, la matrice utilisée est une 5x5 (Figure 6 - Exemple de matrice de criticité 5x5. Elle a l'avantage d'être plus précise par rapport aux matrices de dimensions inférieures, comme celles en 3x3 ou 4x4. Cependant elle présente un biais d'analyse qui peut parfois pousser à catégoriser des risques sur le niveau médian. Afin d'éviter ce biais et de trancher plus facilement, il est possible d'utiliser des matrices comportant un nombre pair de catégories.

		Impact				
		Quelle serait la gravité des conséquences si le risque se produisait ?				
Probabilité Quelle est la probabilité que le risque se produise ?		Insignifiante 1	Mineure 2	Significative 3	Majeure 4	Sévère 5
	5 Presque certain	Moyen 5	Élevé 10	Très élevé 15	Extrême 20	Extrême 25
	4 Probable	Moyen 4	Moyen 8	Élevé 12	Très élevé 16	Extrême 20
	3 Modéré	Faible 3	Moyen 6	Moyen 9	Élevé 12	Très élevé 15
	2 Improbable	Très faible 2	Faible 4	Moyen 6	Moyen 8	Élevé 10
	1 Rare	Très faible 1	Très faible 2	Faible 3	Moyen 4	Moyen 5

Figure 6 - Exemple de matrice de criticité 5x5

Dans cette matrice, la probabilité d'un risque est catégorisée en cinq niveaux distincts : rare, improbable, modérée, probable et presque certain. Parallèlement, l'impact que pourrait avoir un risque en cas de survenue est également réparti en cinq catégories, allant de conséquences insignifiantes à des répercussions sévères. Cette structuration permet d'attribuer une valeur de criticité à chaque situation, facilitant ainsi la hiérarchisation des actions à entreprendre.

Par exemple, un risque dont la probabilité est jugée "presque certaine" et dont l'impact est évalué comme "majeur" sera placé dans la zone rouge de la matrice. Cela signifie qu'il nécessite une intervention immédiate afin de limiter ses conséquences. À l'inverse, un risque considéré comme "rare" et dont les effets sont "insignifiants" se situera dans la zone verte, indiquant qu'aucune action urgente n'est requise. Ainsi, le risque peut être considéré comme résiduel et est donc accepté.

En somme, la matrice des risques 5x5 constitue un outil stratégique permettant d'identifier et de gérer efficacement les menaces potentielles.

II.4. Déroulement de la qualification et validation

Le processus de qualification dans l'industrie pharmaceutique constitue une démarche méthodique. Cette démarche vise à démontrer que les équipements, installations et systèmes critiques sont conçus, installés et fonctionnent selon les exigences prédéfinies. Cette qualification repose généralement sur quatre étapes clés : la qualification de conception (QC), d'installation (QI), de fonctionnement (QO) et de performance (QP). Chacune de ces phases joue un rôle essentiel dans la constitution d'un dossier rigoureux. Ce dossier garantit que les équipements utilisés dans la fabrication de médicaments sont adaptés à leur usage prévu, dans le respect des exigences des BPF².

À l'issue de la qualification, la validation constitue une étape complémentaire et indispensable du processus de maîtrise des procédés. Elle vise à démontrer, sur la base de données objectives et documentées, que l'ensemble du processus de fabrication, y compris les équipements qualifiés, les matières premières, les méthodes opératoires et les contrôles en

cours de production, fonctionne de manière maîtrisée. Cette démonstration a pour objectif de prouver que le procédé conduit, de façon reproductible, à l'obtention d'un produit conforme aux spécifications établies. La validation s'inscrit ainsi dans une logique de continuité avec la qualification, en élargissant le périmètre à l'ensemble du procédé, dans une perspective de qualité globale.

II.4.1. L'importance de la création d'un groupe de travail dans le processus de qualification

La réussite d'un projet de qualification repose en grande partie sur la constitution d'un groupe de travail pluridisciplinaire, chargé de coordonner et de mettre en œuvre les différentes étapes du processus. En effet, l'Annexe 15 des BPF² insiste sur la nécessité de documenter clairement les responsabilités de chaque intervenant dans les projets de qualification et de validation(1). La création d'un tel groupe permet non seulement d'assurer une approche cohérente et harmonisée, mais également de garantir la mobilisation des compétences nécessaires à chaque phase. Ce groupe de travail se compose généralement de représentants des services qualité, production, ingénierie, maintenance, affaires réglementaires et, dans certains cas, de prestataires externes. La participation d'acteurs aux profils variés permet d'apporter une vision transversale du projet, essentielle pour identifier les risques, clarifier les besoins et assurer la conformité réglementaire dès la phase de conception.

Durant la qualification de conception (QC), le groupe est sollicité pour vérifier que les spécifications techniques de l'équipement sont bien conformes aux exigences qualité, sécurité et de conformité réglementaires. C'est à ce stade que les décisions critiques sont prises concernant les fonctionnalités nécessaires, les matériaux compatibles avec les produits pharmaceutiques, ou encore la conformité aux normes techniques en vigueur.

Lors de la phase suivante, la qualification d'installation (QI), l'intervention du groupe permet de s'assurer que l'équipement est installé conformément aux plans approuvés. La revue de l'installation est aussi réalisée sur la présence des composants essentiels en vérifiant s'ils sont identifiés et raccordés conformément aux spécifications. La collaboration étroite avec les équipes techniques et maintenance est ici primordiale.

Pendant la qualification opérationnelle (QO), l'accent est mis sur les tests fonctionnels de l'équipement dans des conditions simulées. Le groupe veille à ce que ces essais soient définis conformément aux critères d'acceptation préétablis, tout en documentant rigoureusement les résultats. La qualité joue un rôle crucial dans la revue et l'approbation des protocoles et rapports à cette étape.

Enfin, au moment de la qualification de performance (QP), le groupe de travail supervise les tests réalisés dans les conditions réelles d'utilisation, généralement en environnement de production. Les représentants de la production, du contrôle qualité et des affaires réglementaires sont ici fortement impliqués. Ils valident que l'équipement fonctionne de manière stable, reproductible et conforme aux spécifications du procédé.

La mise en place de ce groupe pluridisciplinaire favorise également une culture de la qualité, en impliquant activement les utilisateurs finaux dans les décisions critiques et en assurant la traçabilité de toutes les étapes. Elle permet également de centraliser les retours d'expérience, de faciliter la gestion documentaire et d'anticiper les besoins futurs en matière de maintenance ou de requalification. La mise en place d'un groupe de travail structuré et compétent constitue un facteur clé de succès pour toute démarche de qualification. Ce groupe garantit que chaque

étape du processus est menée avec rigueur, en conformité avec les exigences réglementaires et avec une parfaite coordination entre les différents acteurs impliqués.

II.4.2. Le rôle du Validation Master Plan (VMP)

Dans l'industrie pharmaceutique, les activités de qualification et de validation constituent une exigence réglementaire majeure visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits. Afin de structurer l'ensemble de ces activités, les entreprises doivent élaborer un document de référence appelé VMP²⁶(1), ou plan directeur de validation. Ce document stratégique, requis par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), a pour fonction de définir les grandes lignes de la politique de qualification et validation d'un site de production ou d'un projet spécifique. Le VMP²⁶ occupe une place centrale dans le système qualité d'une entreprise pharmaceutique. Il a pour vocation de présenter une vision d'ensemble des démarches à mener, en précisant la nature des systèmes, équipements, procédés et utilités concernées. Il énonce également les responsabilités des différentes parties prenantes ainsi que la méthodologie. Par ailleurs, il veille à garantir que ces activités soient planifiées, cohérentes, et conformes aux exigences réglementaires.

Le contenu du VMP²⁶ peut varier d'un site à l'autre, mais l'annexe 15 définit une base commune essentielle. Il contient notamment une introduction précisant les objectifs du plan, suivie de l'identification des responsabilités associées à chaque fonction dans le processus. Il intègre un inventaire des systèmes et processus à valider ainsi qu'une présentation des stratégies de validation retenues, telles que les validations prospectives, rétrospectives ou encore concurrentes, en fonction des contextes. En complément, il décrit l'organisation documentaire prévue et précise l'approche de gestion des risques appliquée. Des critères d'acceptation sont également définis pour chaque type d'activité, tandis qu'un calendrier global permet de suivre l'avancement des validations. Enfin, le VMP²⁶ établit les liens avec d'autres documents qualité essentiels, tels que les différents protocoles de qualification/validation, les rapports d'exécution ou les procédures opérationnelles standardisées (SOP).

Au-delà de sa fonction descriptive, le VMP²⁶ joue un rôle de pilotage stratégique. Il permet d'assurer la coordination entre les différents services (qualité, production, ingénierie...) et de garantir que toutes les validations nécessaires sont bien identifiées, priorisées et exécutées selon une approche fondée sur les risques. Ce document contribue également à prévenir les redondances, à éviter les oublis, et à justifier les décisions de validation, en s'appuyant sur des analyses documentées et argumentées. Lors d'une inspection réglementaire, le VMP²⁶ est fréquemment consulté par les autorités de santé, car il reflète le système de gestion de la qualité du site. Il constitue donc un outil de communication interne et externe crucial pour démontrer la conformité réglementaire. Il est essentiel de souligner que le VMP³⁹ n'est pas figé dans le temps. Il s'agit d'un document évolutif, régulièrement mis à jour afin de refléter les modifications organisationnelles, techniques ou réglementaires qui peuvent impacter la stratégie de validation. Ainsi, toute évolution majeure telle que l'introduction de nouveaux équipements ou la mise en place de nouveaux procédés nécessite une révision du VMP²⁶. Une gestion rigoureuse de ce document, notamment en matière de gestion des versions, de traçabilité et d'approbation, est indispensable pour en préserver la validité.

II.4.3. Exigences documentaires et gestion de la traçabilité

II.4.3.1. Gestion du changement (Change Control)

Avant toute mise en place, le document de gestion du changement, également appelé Change Control (CC) doit être rédigé. Ce processus vise à évaluer, approuver, mettre en œuvre et documenter toute modification de manière à garantir la continuité de la conformité réglementaire et de la qualité du produit. L'Annexe 15 des BPF²(1) précise que des dispositions doivent être prises pour que les équipements, une fois qualifiés, soient maintenus dans un état validé. Cela inclut la gestion du changement et les requalifications si nécessaire, notamment lorsqu'une modification pourrait avoir un impact sur la qualité du produit ou sur le fonctionnement de l'installation. Le processus de gestion du changement commence par une demande formelle de modification, émise par un utilisateur ou un service technique. Cette demande est ensuite évaluée par un groupe pluridisciplinaire. Il est composé de représentants des services qualité, production, validation, affaires réglementaires et ingénierie. Ce comité a pour mission d'évaluer la nature de la modification et d'en analyser les impacts potentiels sur les aspects critiques : qualité du produit, sécurité du patient, conformité réglementaire et intégrité des données. Une analyse de risque rigoureuse, conforme aux principes de l'ICH Q9, est souvent menée pour déterminer le niveau de criticité de la modification. Cette analyse permet de décider si des actions de requalification, de revalidation ou de mise à jour documentaire sont nécessaires. Par exemple, le simple remplacement d'une pièce identique peut être traité comme une opération de maintenance standard. Tandis que l'intégration d'un nouveau logiciel de supervision exigera une revalidation du système informatisé et une mise à jour du dossier de validation. Le processus de Change Control doit également garantir la traçabilité complète des décisions prises, des actions menées, des protocoles réalisés et des documents modifiés. Toutes ces informations doivent être archivées dans un système de gestion documentaire sécurisé, garantissant que l'ensemble du processus est auditable et reproductible.

II.4.3.2. Autres documents

La rigueur documentaire constitue un élément fondamental dans le processus de qualification et validation en industrie pharmaceutique. L'Annexe 15 des BPF²(1), insiste sur l'importance de la documentation en tant que preuve de conformité, d'intégrité et de reproductibilité de toutes les opérations. À travers une gestion documentaire structurée et complète, les entreprises pharmaceutiques peuvent démontrer que les équipements et systèmes critiques ont été qualifiés selon des critères prédéfinis, dans des conditions maîtrisées et traçables. Concrètement, chaque étape du processus de qualification est encadrée par une documentation spécifique, élaborée, revue et approuvée avant toute exécution. Cette documentation comprend notamment le protocole de qualification, qui décrit les objectifs, les responsabilités, les tests à réaliser, les critères d'acceptation, les références normatives ainsi que les équipements de mesure utilisés. A ceci sont jointes les feuilles de résultats ou enregistrements bruts, sur lesquelles sont consignées toutes les données issues des essais réalisés. Le rapport de qualification permet de compiler et analyser les résultats obtenus. Ce document atteste de leur conformité aux critères d'acceptation et émet une conclusion argumentée, favorable ou non. En dernier lieu, l'ensemble des annexes techniques est également compilé, telles que les certificats de calibration, les plans, les fiches techniques ou les procédures utilisées durant les tests. Chaque document doit être daté, signé et archivé de

manière sécurisée, conformément aux exigences de traçabilité et de gestion des enregistrements.

La gestion de la traçabilité implique également que tous les changements, écarts ou déviations survenus pendant l'exécution des tests soient documentés, analysés et justifiés. Ainsi, si un résultat sort du cadre prévu, un formulaire de déviation doit être ouvert, analysé, approuvé puis intégré dans le rapport final avec une conclusion sur l'impact qualité. En parallèle, l'utilisation d'un système documentaire structuré, souvent numérique (via des logiciels de gestion électronique des documents), permet de garantir un accès contrôlé, une traçabilité complète des versions et la sécurisation des données. La validation de ces systèmes informatisés est en elle-même soumise à des exigences spécifiques, notamment celles de l'Annexe 11 des BPF²(1).

En somme, la qualité documentaire et la traçabilité constituent des garanties essentielles de la fiabilité du processus de qualification et validation. Elles permettent de démontrer que chaque décision a été fondée sur des preuves documentées et validées. Ainsi, les données produites peuvent être vérifiées à tout moment, notamment lors d'audits internes ou externes.

II.5. Maintien de l'état validé : surveillance, audits et revalidation

Dans le cadre du cycle de vie d'un équipement ou d'un procédé pharmaceutique, la validation initiale ne constitue pas une fin en soi. Au contraire, l'Annexe 15 des BPF²(1) impose une maîtrise continue de l'état validé, afin de garantir que les performances et la conformité d'un système sont maintenues dans le temps. Cette exigence s'applique à l'ensemble des équipements critiques, procédés, utilités ou systèmes informatisés. La surveillance régulière repose sur une combinaison de mesures préventives, d'audits internes et de revalidations périodiques. Cela inclut la maintenance, la surveillance des performances, la gestion des changements, ainsi que des requalifications planifiées ou déclenchées par des événements qualité.

Concrètement, la maintenance préventive joue un rôle central dans ce maintien. Elle consiste à effectuer, à intervalles réguliers et définis, des interventions techniques planifiées sur les équipements. Ces opérations doivent être documentées, tracées et approuvées, afin de démontrer qu'elles n'ont pas dérivé au regard de la qualification initiale. Les données de surveillance (relevés de température, pression, humidité) sont également collectées pour identifier d'éventuelles dérives pouvant affecter la conformité. En complément de ces mesures de surveillance et de contrôle, les systèmes qualifiés doivent faire l'objet de revalidations périodiques, également appelées requalifications planifiées. Ces revues peuvent prendre la forme d'une analyse documentaire complète. En effet, lorsque les données montrent que le système ne reste pas stable, il peut être choisi de requalifier un équipement si nécessaire. Cependant, le niveau d'effort est proportionnel à la complexité du système, à son historique de fonctionnement, ainsi qu'à son niveau de criticité. Cette logique de proportionnalité s'inscrit pleinement dans les approches fondées sur le risque, encouragées par les différents outils décrits précédemment tels que l'AMDEC¹⁶ ou la matrice de criticité.

Par ailleurs, les audits internes permettent de compléter cette démarche de surveillance. Réalisés à intervalles réguliers ou à la suite d'événements spécifiques (déviation, inspection, changement majeur), ces audits visent à évaluer la conformité des activités de qualification et de validation. Ils permettent d'identifier les écarts, de proposer des actions correctives ou préventives, et d'améliorer la robustesse du système dans une logique d'amélioration continue. Toutes ces activités doivent être intégrées dans une stratégie documentée,

généralement définie dans le VMP²⁶. Elles sont également suivies dans les revues qualité périodique, qui consolident les données issues de la maintenance, des audits, des incidents qualité et des requalifications.

Ainsi, le maintien de l'état validé ne se limite pas à une exigence réglementaire : il s'agit d'un engagement opérationnel permanent. Cette exigence vise à garantir que chaque système utilisé dans la fabrication de médicaments continue de fonctionner dans les limites spécifiées, de façon fiable, reproductible et conforme. Cette démarche s'inscrit pleinement dans une approche globale de gestion de la qualité, axée sur la maîtrise des risques, la transparence documentaire et la sécurité du patient.

III. Méthode de validation appliquée à l'étude de compression d'un comprimé tricouche

III.1. Stratégie de validation

III.1.1. Contexte de l'exercice de validation

Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, les formulations complexes telles que les comprimés tricouche représentent un défi technologique significatif. Le produit étudié, dénommé « produit X », est une formulation tricouche qui associe deux principes actifs et un placebo dans une matrice stratifiée. Cette formulation tricouche existe pour optimiser la stabilité chimique due à l'incompatibilité des deux principes actifs. La réalisation de ce comprimé nécessite une précision technique et un contrôle rigoureux tout au long du processus de fabrication. La production de ce comprimé est assurée par une presse tricouche de marque Korsch, reconnue pour ses performances et sa flexibilité. Cependant, l'utilisation d'une telle presse requiert une qualification méticuleuse afin d'assurer que les spécifications critiques du produit soient respectées. Evidemment la presse et tous ses éléments ont été qualifiés en amont, mais seule la validation de process sera abordée par la suite.

Le projet de validation s'inscrit dans un contexte de transfert de produit, impliquant le passage de la production du produit X d'un site à un autre. Ce transfert, conforme aux directives de l'ICH comme les normes Q9 et Q10, impose une validation complète pour garantir la continuité de la qualité et de la conformité. Il s'agit ici d'une validation de transfert qui vise à démontrer que les équipements et procédés du site receveur reproduisent la même qualité et performance que sur le site d'origine. Ce transfert comporte différents défis, comme la gestion des paramètres critiques avec la répartition homogène des matières et la proportion de chaque couche. Il est également essentiel de garantir la stabilité mécanique des comprimés afin de prévenir les délaminations ou les ruptures entre les couches. Ainsi que le respect des seuils de tolérance définis pour les forces de compression et les vitesses de production. L'ensemble de ces paramètres à contrôler et à définir sur le nouvel équipement seront nécessaires afin de s'assurer que la production est conforme à l'AMM⁷.

L'introduction de la méthodologie Quality by Design (QbD) est également un levier clé dans cette démarche. Elle permet de définir un Design Space où les paramètres critiques sont identifiés et maîtrisés, offrant ainsi une flexibilité dans la production tout en respectant les standards de qualité. Ainsi, cette partie de la thèse explorera les principes fondamentaux et la mise en œuvre de la validation appliquée au produit tricouche sur la presse Korsch. Mais aussi, les défis spécifiques au transfert de fabrication notamment en compression et les solutions adoptées pour garantir une production conforme, reproductible et sécurisée.

III.1.2. Contexte du transfert

La validation de transfert est une démarche visant à démontrer que le produit peut être fabriqué de manière conforme et reproductible sur un site différent de celui d'origine. Elle s'inscrit dans le cadre des BPF² et repose sur les recommandations de l'ICH Q10(19) concernant la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques. Ce processus englobe la qualification des équipements et la validation des procédés et des systèmes de contrôle qualité nécessaires à la fabrication du produit. Le transfert de fabrication du comprimé tricouche (produit X) vers un nouveau site de production constitue une étape critique pour garantir que la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit sont maintenues tout au long de son cycle de vie. Ce processus

implique plusieurs objectifs stratégiques et opérationnels. La conformité aux exigences réglementaires est un pilier fondamental du transfert. Les autorités, telles que l'EMA¹¹ ou la FDA⁴, exigent que tout changement de site de fabrication soit rigoureusement validé et documenté pour garantir l'intégrité des produits pharmaceutiques. Les procédés de fabrication et de contrôle sont ainsi en accord avec les lignes directrices des BPF² et de l'annexe 15(1). La continuité de la qualité est au cœur des objectifs. Le produit tricouche (produit X) présente des caractéristiques critiques de qualité (CQAs), telles que la dureté, l'uniformité des couches et la libération contrôlée des substances actives, qui doivent être conservées après le transfert. Les propriétés physiques et chimiques du médicament et de ses substances actives doivent être reproductibles. Il faut également éviter les variations liées aux nouvelles conditions de fabrication ou à des modifications éventuelles des équipements.

La reproductibilité est un indicateur clé de succès pour la validation de transfert. Il est essentiel de démontrer que les procédés appliqués sur le nouveau site permettent de produire des lots conformes aux spécifications déposées dans l'AMM⁷. Un minimum de trois lots consécutifs est généralement fabriqué pour confirmer la reproductibilité. Les performances de l'équipement, notamment la presse tricouche Korsch, sont vérifiées pour garantir leur adéquation avec les paramètres critiques du produit.

Le transfert de site peut introduire des risques, tels que des différences d'environnement, de compétences du personnel ou d'infrastructure. Une analyse des risques approfondie, conformément aux principes de l'ICH Q9, est nécessaire. Cette analyse permet d'identifier les risques critiques pour le produit et le procédé et de mettre en place des contrôles et des mesures correctives afin de minimiser l'impact potentiel.

La validation de transfert exige une documentation exhaustive et transparente. La mise à jour, la création des dossiers maîtres de fabrication (Master Batch Records) ainsi que la traçabilité des données et tests effectués prouvent que chaque lot répond aux exigences définies.

III.1.2.1. De donneur à receveur

Initialement, le produit X était développé, fabriqué, conditionné, contrôlé et libéré par un autre site. Dans le cadre d'une stratégie industrielle et logistique globale, les opérations de production ont été transférées vers une CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations). Une CDMO³⁰ est une entité spécialisée qui propose, sous contrat, des services de développement pharmaceutique ainsi que de fabrication à façon pour le compte d'entreprises du secteur de la santé

Ce transfert inclut la fabrication des formes galéniques, le conditionnement primaire et secondaire, les contrôles qualité, la gestion des matières premières ainsi que la libération finale des produits. Ainsi, la CDMO³⁰ a dû reprendre complètement les responsabilités opérationnelles, réglementaires et analytiques. Le projet repose sur un modèle dit de transfert "full cost". Ce type de transfert implique que l'achat de l'ensemble des matières premières pour la production et le contrôle ainsi que les matériaux repose sur la CDMO³⁰ auprès de fournisseurs qualifiés et enregistrés. Au-delà de la simple reproduction d'un procédé, ce transfert s'inscrit dans une démarche de maîtrise et de sécurisation de la chaîne d'approvisionnement.

Sur le plan technique, l'enjeu principal réside dans la maîtrise du procédé de compression en tricouche. Il s'agit d'une opération particulièrement sensible, nécessitant des équipements

³⁰ Contract Development Manufacturing Organisations

spécifiques et une parfaite maîtrise des paramètres critiques de granulation et de compression pour garantir la qualité et la robustesse du produit fini.

III.1.2.2. Introduction au Plan de Transfert Technologique

Dans l'industrie pharmaceutique, le plan de transfert technologique, ou Technology Transfer Plan (TTP), désigne un processus structuré et documenté. Il définit les modalités de transfert d'un site donneur vers un site récepteur pour n'importe quel type de procédé. Ce processus a pour finalité de garantir que le site récepteur est en mesure de reproduire, dans des conditions maîtrisées et équivalentes, un produit pharmaceutique conforme. Tout en respectant les exigences de qualité, de sécurité, d'efficacité et de conformité aux exigences réglementaires en vigueur. Le TTP³¹ peut porter sur différents éléments comme les procédés de fabrication, les méthodes analytiques, les équipements, les systèmes informatisés, les matériaux de conditionnement, ou encore les procédures de nettoyage. Sa mise en œuvre requiert une analyse approfondie des différences entre les deux sites. Les différences sont formalisées sous forme d'une analyse des écarts (gap analysis) et une analyse de risques visant à identifier les points critiques susceptibles d'impacter la qualité du produit. Ce processus repose sur une collaboration pluridisciplinaire et étroite entre les équipes de production, techniques, qualité, réglementaires et analytiques. L'objectif est de maîtriser l'ensemble des paramètres critiques afin de garantir un transfert robuste et fiable, menant à terme à la libération commerciale du produit depuis le site récepteur.

Dans ce cadre, le TTP³¹ constitue l'outil de référence pour planifier, organiser et encadrer l'ensemble des activités liées au transfert. Il peut être considéré comme un équivalent du Validation Master Plan (VMP), dans la mesure où il remplit une fonction similaire de pilotage, mais pour un projet nécessitant un transfert.

Le TTP³¹ décrit l'approche générale adoptée pour vérifier l'adéquation du procédé transféré. Il définit les modalités de planification, d'organisation et de réalisation des activités de validation, en cohérence avec les procédures internes du site récepteur. Il expose également les stratégies techniques retenues pour la validation des équipements, procédés et méthodes analytiques, sur la base des résultats de l'analyse de risques. En complément, il recense les éléments nécessitant ou non une validation ou revalidation sur site, fournit un état d'avancement actualisé des validations, et intègre un calendrier des actions à entreprendre. Enfin, le TTP³¹ assure une traçabilité des décisions majeures (par exemple en matière de budget, d'investissements ou de modifications techniques), souvent gérées dans le cadre de la procédure de change control.

III.1.2.3. Objectifs du transfert

L'objectif général du TTP³¹ est de permettre d'acquérir et de compiler l'ensemble des connaissances, compétences et moyens nécessaires pour assurer la fabrication, le conditionnement, le contrôle et la libération. Cela suppose une maîtrise complète du procédé, y compris de ses paramètres critiques, dans un environnement industriel différent, avec des équipements différents. Parmi les objectifs spécifiques du TTP³¹, il convient de souligner tout d'abord l'élaboration et la mise en œuvre de stratégies de validation adaptées. Ces stratégies doivent être définies en tenant compte des spécificités du site récepteur et des écarts identifiés par rapport au site donneur. En parallèle, le TTP³¹ vise à justifier, sur la base d'une analyse de risques structurée, les éléments pour lesquels une qualification ou

³¹ Plan de Transfert Technologique

validation est requise. Cette approche permet de concentrer les efforts sur les aspects les plus critiques du transfert sans compromettre la qualité de l'ensemble du processus. Le TTP³¹ permet également d'assurer une planification rigoureuse des différentes activités, en établissant un calendrier et en garantissant un suivi régulier de l'avancement du projet. En cas d'écart ou de retard, il prévoit des mécanismes d'ajustement permettant de sécuriser les étapes suivantes sans compromettre les délais globaux. Par ailleurs, le TTP³¹ encadre la conformité documentaire de l'ensemble du projet, en assurant la rédaction, la validation, l'approbation et l'archivage systématique des documents clés tels que les protocoles, rapports de validation, procédures opératoires standardisées (SOP) et feuilles de suivi. Il est également conçu pour garantir la mobilisation des ressources nécessaires, tant sur le plan technique que financier. Cela comprend notamment des investissements ciblés, par exemple l'acquisition d'une presse à comprimer Korsch, d'outils de conditionnement spécifiques, d'outils analytiques ou encore de consommables destinés aux spécificités du processus. Enfin, le TTP³¹ encadre la prise en charge complète des activités analytiques par le site récepteur. Cela comprend l'analyse des lots pilotes, des lots d'ingénierie, de validation, de stabilité et de routine, ainsi que la gestion de l'approvisionnement en standards de référence et impuretés nécessaires à la conduite des essais pour le contrôle qualité.

En somme, le TTP³¹ constitue un outil essentiel pour garantir une transition maîtrisée, conforme et rigoureusement documentée du procédé entre les deux sites. Il incarne une démarche qualité intégrée, qui vise à assurer à la fois la traçabilité, le respect des exigences réglementaires, et l'atteinte des objectifs techniques et industriels du projet.

III.1.3. Organisation du Transfert

La réussite d'un transfert technologique repose non seulement sur la maîtrise technique du procédé, mais également sur l'organisation rigoureuse et structurée du projet. Dans le cadre du transfert du produit X, une gouvernance spécifique a été mise en place. Cette gouvernance implique des ressources dédiées, avec des responsabilités clairement définies et des investissements ciblés.

III.1.3.1. Pilotage et gouvernance du projet

La conduite du transfert est assurée par une équipe projet pluridisciplinaire, dont les rôles et responsabilités sont formalisés à l'aide d'un tableau RACI (Responsible, Accountable, Consulted, Informed). Cette structure de gouvernance permet de coordonner efficacement les actions entre les différentes fonctions impliquées : production, qualité, validation, affaires réglementaires, achats, analytique et ingénierie. Le rôle du chef de projet transfert est central, il orchestre les échanges entre les équipes du site donneur et celles du site récepteur.

Un autre pilier fondamental de l'organisation du transfert repose sur la gestion documentaire. L'ensemble des actions entreprises sont encadrées par des protocoles formels, rédigés par le site récepteur et validés par le titulaire de l'AMM⁷. Chaque activité critique qu'il s'agisse d'une validation, d'un ajustement de paramètre ou d'un changement de fournisseur a fait l'objet d'une documentation dédiée, conformément aux exigences des BPF².

Les changements impactant le calendrier initial, les coûts ou les procédés ont été recensés via la procédure de change control. Cette approche a permis d'assurer une traçabilité complète des décisions prises tout au long du projet, tout en renforçant le niveau de contrôle qualité.

En complément, un planning du projet détaillé est réalisé. Il est mis à jour en fonction de l'avancement réel des étapes clés : production des lots d'essai, fabrication des lots d'ingénierie, validation des procédés, soumission réglementaire et lancement des premiers lots commerciaux. Cette planification a facilité l'anticipation des ressources et permis d'assurer une exécution maîtrisée du transfert, dans le respect des délais et des exigences qualité.

III.1.4. Démarche Méthodologique et Étapes du Transfert

Le transfert technologique du produit X est conduit selon une approche structurée. Il est articulé autour de quatre grandes phases techniques : un lot pilote, des lots d'ingénierie, des lots de validation et, enfin une phase de production commerciale (Figure 7). Chacune de ces étapes permet de sécuriser progressivement la maîtrise du procédé, en s'appuyant sur une analyse de risques, des ajustements spécifiques des équipements, ainsi qu'un plan d'échantillonnage rigoureux.

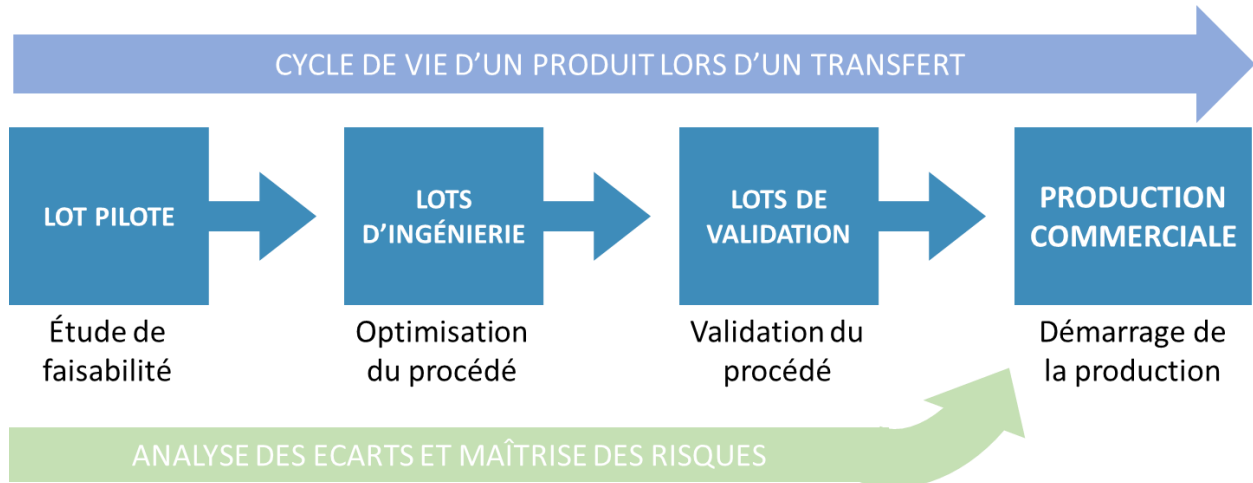


Figure 7 - Cycle de vie d'un produit lors d'un transfert

III.1.4.1. Lot pilote et étude de faisabilité

La première étape du transfert consiste à produire un lot d'essai à échelle pilote. L'objectif principal est de vérifier la faisabilité technique du procédé sur les équipements et plus particulièrement d'anticiper les paramètres critiques de compression de la configuration tricouche. La nouvelle presse à comprimer tricouche, après la réalisation de l'ensemble du processus de qualification a permis de réaliser des essais de compression. À ce stade, seules des analyses de perte à la dessiccation sur le grain et des tests pharmaco-techniques de dosage et profils de dissolution sur les substances actives du comprimé ont été réalisées.

Cette étape a permis d'identifier les paramètres critiques associés à chacune des trois couches. Elle a également permis d'adapter les configurations techniques de la machine de compression en fonction des propriétés physico-chimiques des mélanges.

III.1.4.2. Lots d'ingénierie et optimisation du procédé

Dans une seconde phase, trois lots d'ingénierie sont fabriqués à demi-échelle, soit 480 kg en s'appuyant sur le même procédé que celui mis en œuvre au site donneur. Des ajustements ont toutefois été nécessaires, en particulier pour adapter certains paramètres aux équipements du site récepteur.

Ces lots ont permis, d'une part, d'affiner les paramètres de granulation, et d'autre part, de réaliser plusieurs études de compression nécessaires à l'optimisation du procédé. Ils ont également servi à déterminer les réglages les plus adaptés pour la compression tricouche, en tenant compte des spécificités techniques de la nouvelle presse. Cette étape a notamment conduit à la sélection des poinçons les plus appropriés, en particulier ce qui concerne la profondeur de la barre de sécabilité.

Ces lots ont été soumis à des contrôles approfondis, incluant la perte à la dessiccation, les tests pharmaco-techniques, ainsi qu'une analyse d'homogénéité pour les deux couches contenant les principes actifs. Les comprimés obtenus ont fait l'objet d'analyses d'uniformité de dosage, de profils de dissolution et de dosages des deux principes actifs à différents temps.

Ainsi, cette phase a été cruciale pour confirmer la robustesse du procédé, identifier les éventuelles non-conformités, et définir les paramètres de fabrication à appliquer lors des validations.

III.1.4.3. Lots de validation

À la suite des optimisations des lots d'ingénierie, deux lots de validation à l'échelle de routine ont été produits. Ils représentent une quantité de 960 kg de matière par lot réalisé donc l'échelle a été doublée. Le procédé appliqué reprend les ajustements validés en phase d'ingénierie.

Les contrôles menés sur ces lots sont similaires à ceux réalisés précédemment, avec un renforcement du suivi sur l'homogénéité des mélanges, la perte à la dessiccation, les tests pharmaco-techniques ainsi que sur l'uniformité de teneur et la dissolution. L'ensemble des résultats est compilé dans les rapports de validation, servant de base à la soumission réglementaire du site récepteur comme nouveau site de production. Parallèlement, une étude de stabilité a été initiée sur ces deux lots, avec un suivi jusqu'à T9 mois avant arrêt en raison d'un changement de packaging.

III.1.4.4. Optimisation du processus sur des lots de validation

Après l'enregistrement du site en tant que site de fabrication autorisé, deux nouveaux lots de validation sont produits. Ils utilisent le même procédé que celui validé lors des deux premiers lots. De plus, l'optimisation des paramètres de compression est rendue possible grâce à l'installation d'un nouveau logiciel de pilotage de la presse.

Les analyses réalisées sur ces lots ont confirmé la reproductibilité du procédé et la conformité des comprimés aux spécifications décrites dans l'AMM⁷. En parallèle, un changement de matériau de conditionnement primaire a été mis en œuvre, par le remplacement du film PVC par un film PVC/PVdC, afin d'améliorer l'étanchéité à l'humidité du blister. Une nouvelle étude de stabilité a donc été lancée sur ce dernier lot ainsi que sur le premier lot de routine suivant.

III.1.5. Analyse des Écarts et Maîtrise des Risques

Dans tout projet de transfert technologique, l'identification, l'évaluation et la gestion des écarts comme des risques représentent des étapes essentielles pour garantir la robustesse du procédé transféré et la conformité du produit final. Le projet de transfert du produit X n'a pas fait exception à cette règle et s'est appuyé sur une approche méthodologique rigoureuse combinant des analyses d'écarts et d'analyse des risques.

III.1.5.1. Analyse des écarts entre les deux sites

L'analyse des écarts a été conduite afin de comparer les données de référence issues du site donneur et les moyens et conditions disponibles sur le site récepteur. Ce travail a permis de

mettre en évidence les différences techniques, organisationnelles ou réglementaires, susceptibles d'avoir un impact sur la qualité du produit et sur la reproductibilité du procédé.

L'analyse a notamment porté sur les équipements de production (presse à comprimer, mélangeur, granulateur et systèmes de conditionnement), les matières premières (différences de fournisseurs ou de grades pharmaceutiques), les méthodes analytiques, les paramètres de fabrication et les conditions environnementales. Certaines disparités, telles que la configuration des équipements ou le changement de matériau de blister, ont été identifiées. Ces disparités, nécessitent pour la plupart des ajustements techniques ou des études complémentaires pour garantir une transposition fidèle du procédé. Ainsi, cette analyse d'écart a constitué une première étape essentielle pour anticiper les points de vigilance à intégrer dans l'analyse de risques.

III.1.5.2. Analyse de Risques : Application de la méthodologie AMDEC à l'étape de la compression

Dans le cadre du transfert du produit X, une analyse de risques a été réalisée selon la méthodologie AMDEC¹⁶. Cette méthode permet d'identifier les modes de défaillance liés au procédé transféré. Elle évalue la gravité, la fréquence d'apparition et la capacité de détection. Les actions prioritaires sont définies et visent à limiter ou maîtriser les risques identifiés. Cette analyse repose sur les résultats de l'analyse des écarts préliminaire. Cette analyse a mis en lumière un certain nombre de divergences entre les pratiques et équipements du site donneur et les moyens disponibles sur le site récepteur. L'objectif est de s'assurer que les paramètres critiques de procédé (CPP) et les attributs qualité critiques (CQAs) sont correctement définis, maîtrisés et surveillés tout au long du transfert.

La méthodologie adoptée repose sur une évaluation croisée de trois critères fondamentaux. Tout d'abord, la gravité du défaut potentiel sur le produit ou le patient (G), la fréquence d'occurrence (O), et enfin la détectabilité (D), qui correspond à la probabilité que le risque soit détecté avant impact. Chaque critère a été noté sur une échelle de 2 à 8. Les définitions de chaque niveau pour ces trois critères sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 - Echelle de cotation du risque

	2	4	6	8
SEVERITY	No impact on the patient No impact	Indirect impact on the patient Loss of product <i>Cosmetic defect</i>	Reversible direct impact on the patient Production shutdown <i>Missing Items, labels, texts</i>	Irreversible direct impact on the patient Batch rejected <i>-Microbiological contamination -Wrong API/preservative content -Cross Contamination/mixup</i>
OCCURRENCE	Once per year Improbable 0,01 %	Once per month Rare 0,1 %	Once per week Probable 1%	At least once per day Frequent 10 %
DETECTABILITY	100 % automatic inspection Systematically detectable > 95 % <i>Alarms and automated tasks (e.g ejection of defective item)</i>	Automated systems requiring human intervention Moderate detection Between 20 and 95 % <i>-Detectors with alarm systems -Sensors -Calibrated probes</i>	100 % manual inspection Poor detection < 20% <i>-Visual control -IPC -Cleaning status verification</i>	No inspection Undetectable < 1% <i>-No control systems -No method to observe/detect</i>

Le produit des trois ($G \times O \times D$) a permis d'obtenir un indice de criticité appelé RPN (Risk Priority Number). Une matrice de criticité (Tableau 2) a ensuite été appliquée afin de classer les risques en trois niveaux : acceptables (zone verte), acceptables sous conditions de réduire le risque au minimum (zone bleue), et inacceptables (zone rouge).

Tableau 2 - Niveau d'acceptabilité en fonction du RPN

		DETECTABILITY			
		2	4	6	8
VERITY x OCCURRENCE					
64		128	256	384	512
48		96	192	288	384
36		72	144	216	288
32		64	128	192	256
24		48	96	144	192
16		32	64	96	128
12		24	48	72	96
8		16	32	48	64
4		8	16	24	32

	Unacceptable risk - Should be reduced
	Generally acceptable risk but should be reduced to the minimum possible
	Acceptable risk - May be reduced by considering ratio cost/benefit

L'étape de compression tricouche a été identifiée comme l'un des segments les plus critiques du procédé. L'analyse AMDEC¹⁶ (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) a révélé plusieurs défaillances susceptibles de compromettre la qualité du produit fini. Il existe de multiples causes comme, l'uniformité de masse des comprimés non conforme, les défauts de friabilité, une mauvaise homogénéité du mélange ou encore des phénomènes de délamination. Chacune de ces situations a été associée à un mécanisme de défaillance potentiel, tel qu'un réglage machine inadapté, des propriétés physiques des granulés non maîtrisées, une humidité résiduelle excessive ou un outil de compression inapproprié.

L'un des enjeux majeurs identifiés parmi les risques élevés concerne la maîtrise du dosage du comprimé, susceptible d'être perturbée par la variabilité du remplissage ou des fluctuations de densité apparente. Ce scénario a été noté avec une gravité élevée, une occurrence modérée et une détectabilité moyenne, qui a abouti à un indice RPN³² de 192, considéré comme un risque devant faire l'objet d'actions correctives. De même, le risque de friabilité excessive a généré un score encore plus élevé, atteignant 288, soulignant la nécessité d'interventions spécifiques. En réponse à ces risques, plusieurs mesures ont été mises en place dans le cadre du plan de transfert. La fabrication de lots d'ingénierie a ainsi permis d'explorer différentes configurations de compression et de valider empiriquement les paramètres optimaux. Les paramètres de compression ont été ajustés avec précision, en travaillant notamment sur la force de compression, la vitesse de rotation, la profondeur de la barre de sécabilité et le remplissage des couches. L'ensemble des mesures prises ont permis de faire diminuer le RPN³². Par exemple, le risque de friabilité est passé de 288 à 128 en travaillant sur la mise en place d'autres grades de poudre ainsi qu'une optimisation des paramètres de compression comme la vitesse et la force dans le but d'améliorer la cohésion.

Par ailleurs, les contrôles IPC²⁷ ont été renforcés afin de sécuriser la qualité en cours de production. Des mesures systématiques ont été réalisées sur la masse, la dureté, l'épaisseur des comprimés ainsi que sur l'uniformité de teneur. L'ensemble du processus a été optimisé pour mieux contrôler le produit X, tant au niveau de la granulation (qualité du grain) que de la compression, afin de limiter au maximum les risques de délamination.

La phase d'analyse de risque avec l'outil AMDEC¹⁶ fait partie d'une documentation rigoureuse permettant de tracer tous les ajustements réalisés entre les phases des différents lots comme les lots d'ingénierie et de validation. Elle joue un rôle de pilotage préventif des risques, en orientant les priorités du projet. Elle permet ainsi d'orienter les choix techniques, tout en renforçant la robustesse du procédé transféré dans un nouvel environnement.

³² Risk Priority Number

III.2. Principe de la compression

La compression est un domaine important dans le secteur pharmaceutique. Son déroulement peut être décrit de façon schématique en 4 étapes majeures comme illustré sur la Figure 8. Ces étapes correspondent au remplissage, au dosage, à la compression et enfin à l'éjection.

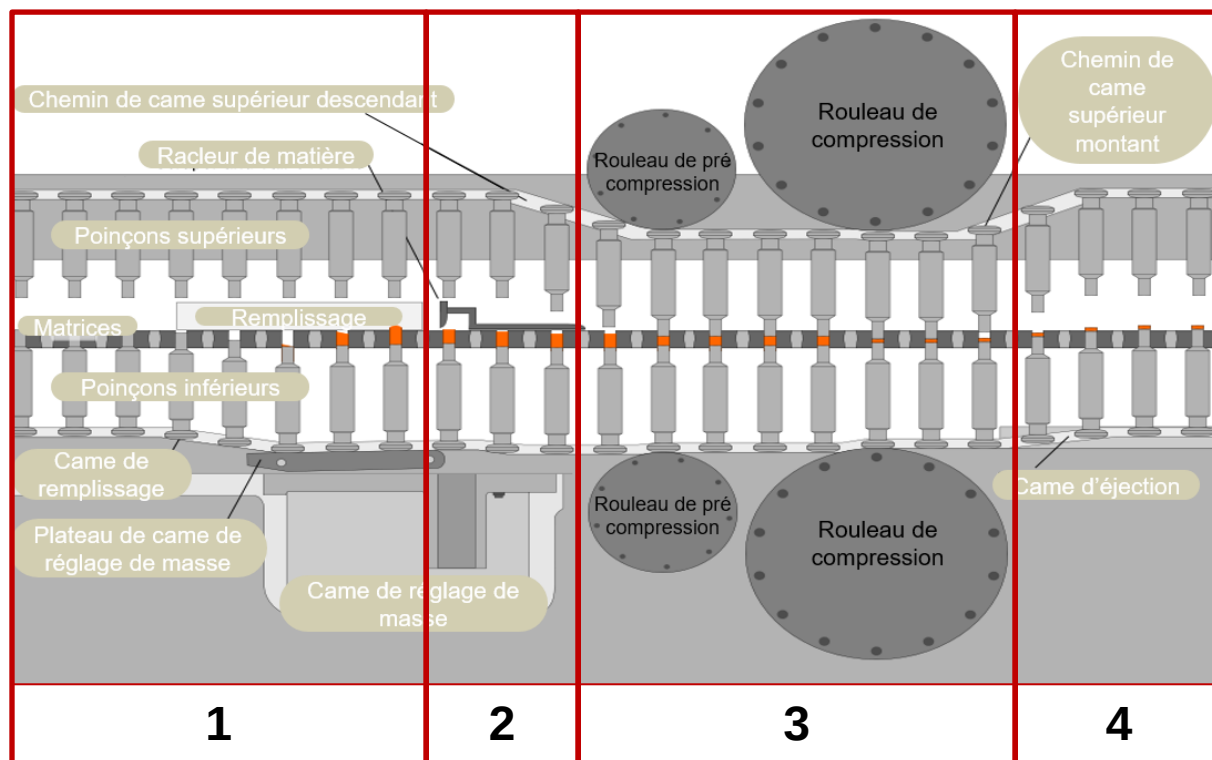


Figure 8 - Principe de la compression(32)

III.2.1. Remplissage

Le remplissage est la première étape de la compression. La poudre passe d'un conteneur contenant un mélange spécifique, puis par des trémies pour remplir le sabot de remplissage. Les matrices sont remplies par la descente des poinçons inférieurs. Cette descente de poinçon est régulée par la came de réglage de masse qui ajuste la quantité de matière et donc la masse finale du comprimé. Les matrices sont approvisionnées à l'aide d'un sabot de remplissage dans lequel se trouve généralement des pâles permettant de forcer le remplissage. Les matrices sont légèrement sur-remplies afin de permettre un ajustement précis du poids.

III.2.2. Dosage

Ensuite, vient l'étape de dosage. Cette étape a pour objectif d'ajuster avec précision le poids final du comprimé et par extension le dosage de la substance active (SA). Le surplus de matière est enlevé par un racleur au niveau de la table des matrices. La poudre qui est alors retirée est ainsi recyclée dans le processus de production et éviter les pertes inutiles et le gaspillage. Pour finir, le poinçon inférieur descend légèrement dans la matrice en suivant le chemin de came inférieur.

III.2.3. Compression et pré-compression

La compression et la pré-compression sont des étapes où la poudre est comprimée avec une force prédéterminée. Les machines ou les différents processus industriels de fabrication de comprimés ne nécessitent pas systématiquement une étape de pré-compression. Elle peut être optionnelle mais indispensable pour la cohésion de certaines formulations. L'ensemble des poinçons supérieurs et inférieurs sont par la suite comprimés par des galets de compression. La pré-compression permet d'éjecter l'air entre les grains du comprimé et de commencer à amorcer la cohésion des particules. Enfin, la compression principale est l'étape qui finalise le comprimé et crée la cohésion finale.

III.2.4. Éjection

Il s'agit de la dernière étape de la compression qui éjecte le comprimé hors de la machine. Les poinçons supérieurs remontent à l'aide du chemin de came ascendant ainsi que les poinçons inférieurs, avec la came d'éjection. Cette étape permet à la tête du poinçon inférieur d'affleurer la table des matrices. Les comprimés peuvent ainsi être éjectés à l'aide d'une patte d'éjection sans risque de casse.

III.3. Etude sur la compression du comprimé tricouche

Le produit X tricouche est constitué de trois parties distinctes (Figure 9 - Comprimé tricouche). La première et dernière couche sont des SA³³ et la couche du milieu est un placebo. L'intérêt du placebo est d'éviter l'incompatibilité entre les deux SA³³.



Figure 9 - Comprimé tricouche

Cette section porte sur l'étude approfondie du procédé de compression, étape déterminante pour la validation finale du processus et le passage à la production industrielle à grande échelle dans des conditions robustes et maîtrisées. Cette étude intervient après la réalisation de trois lots d'ingénierie et de deux lots de validation. Ces lots permettent ainsi d'acquérir le recul nécessaire pour identifier les éventuelles difficultés rencontrées et définir les paramètres de compression optimaux.

L'objectif principal de cette démarche est d'assurer une production reproductible et fiable de comprimés tricouche conformes aux spécifications de l'AMM⁷. Afin de sécuriser cette étape critique du processus de fabrication, une étude d'optimisation de la compression a été conduite spécifiquement sur le produit X. Les améliorations techniques et procédurales qui en découlent seront intégrées lors de la fabrication du troisième lot de validation, avant leur implémentation en routine.

Cette étude vise également à approfondir la compréhension du comportement des mélanges de poudres et de leur réponse à la compression, en se fondant sur un plan expérimental structuré. Dans ce cadre, une série de tests ciblés a été définie pour chacune des trois couches constituant le comprimé. Ces essais sont présentés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ci-dessous et couvrent des aspects variés tels que l'ajustement des forces de compression, l'évaluation de différents outils de distribution, ou encore l'étude de l'impact analytique lié aux grades d'ingrédients actifs utilisés.

³³ Substance active

Tableau 3 - Tests à réaliser sur chaque couche

COUCHE 1	COUCHE 2	COUCHE 3
Etude de l'impact des forces de compression sur l'aspect du comprimé en cours de production (pas en mode prélèvement)		
Test de différentes pales de distributeur		
Etude des paramètres de régulation de l'automate et de leur impact sur la capacité à réguler la couche 1		
Etude de l'impact de l'aspiration machine sur les distributeurs		
	Etude de l'impact de l'aspiration machine sur le distributeur 3	Test de différents grades de la SA 2
	Etude de l'impact de l'aspiration machine sur le distributeur 2	Test en mode régulation avec chaque grade de la SA 2
		Etude de l'impact analytique (dissolution, uniformité de teneur) des 2 autres grades de SA2
		Réalisation de mélange avec d'autres grades de la SA 2

III.3.1. Etude sur la station 1

Suite à la réalisation des différents lots précédents, plusieurs problèmes ont été identifiés sur la station 1 de la presse.

Dans un premier temps, il a été constaté que la SA1³⁴ présente des propriétés d'écoulement défavorables. Cette caractéristique induit une variabilité significative de la masse moyenne des comprimés, ainsi qu'une augmentation de l'écart type lors de l'étape de compression. Ces variations compromettent donc la conformité du produit aux spécifications définies dans le chapitre 2.9.5(33) qui traite les uniformité de masse dans la Pharmacopée Européenne. Afin de remédier à cette problématique, l'étude prévoit l'évaluation d'un système d'alimentation par transport pneumatique, en remplacement du dispositif gravitaire utilisé jusqu'à présent. Par ailleurs, différentes conceptions de pales de distribution seront analysées. L'identification d'autres formats de pales permettrait une répartition plus homogène du grain dans les matrices.

En ce qui concerne la couche 1 et 2, il a été remarqué une faible cohésion. Ce problème est observé aussi bien lors des prélèvements C1+C2 pour les contrôles IPC²⁷ que sur les comprimés tricouche. Afin de mieux comprendre cette problématique, une étude sur les forces de compression appliquées est réalisée. Elle a pour objectif d'analyser l'état de la poudre de la C1 lorsqu'elle atteint les stations suivantes en fonction de la pression appliquée.

De plus, la couche C1 présente une non-conformité au test de désagrégation lors des tests de stabilité. En effet, la désagrégation du comprimé doit être au maximum de 15 minutes selon l'AMM⁷. Cependant, les couches C2 et C3 se désagrègent en moins de deux minutes. L'objectif est donc de limiter les forces de compression appliquées à la SA1³⁴ afin d'améliorer sa désagrégation.

³⁴ Substance active 1

Ainsi, les études menées sur la station 1 ont trois objectifs principaux. En premier lieu de déterminer les paramètres de compression optimaux. Puis, d'identifier la géométrie de pale de distribution la plus adaptée. Et enfin de définir les réglages de régulation nécessaires pour appliquer ces paramètres en production de routine.

Avant tout, suite aux différents problèmes de d'alimentation de la station 1. Le système d'alimentation repose désormais sur un système de transport pneumatique, en remplacement de l'ancien mode gravitaire.

III.3.1.1. Etude de la force de compression de la couche 1

À la suite de la production des lots de validation, un problème de cohésion a été constaté entre les couches C1 et C2. Ce défaut a été observé aussi bien sur les prélèvements IPC²⁷ des couches C1+C2 que sur les comprimés tricouche. L'hypothèse avancée est que la couche de SA1 (C1) arrive sous la seconde station déjà comprimée ou excessivement densifiée, ce qui nuit à l'adhésion de l'excipient (C2) lors de la seconde compression. L'objectif de ce test est d'analyser l'état physique de la couche C1 en fonction des forces de compression appliquées lors de la première étape de production. Il s'agit de déterminer les forces de compression optimales afin que la couche C1 reste sous forme de poudre à l'entrée de la seconde station, favorisant ainsi l'adhésion de C2 lors de la seconde compression.

De plus, une réduction des forces de compression appliquées sur la C1 pourrait contribuer à limiter les problèmes de désagrégation. En effet, les défauts de stabilité observés semblent liés à la désagrégation de la première couche. Diminuer la compression initiale pourrait ainsi améliorer la cinétique de dissolution du comprimé tricouche lors des tests.

Ce test 1 (Figure 10) a été réalisé avec des paramètres de vitesse constante. La force de compression de la station 1 a été ajustée, tandis qu'aucune compression n'a été appliquée sur les stations 2 et 3.

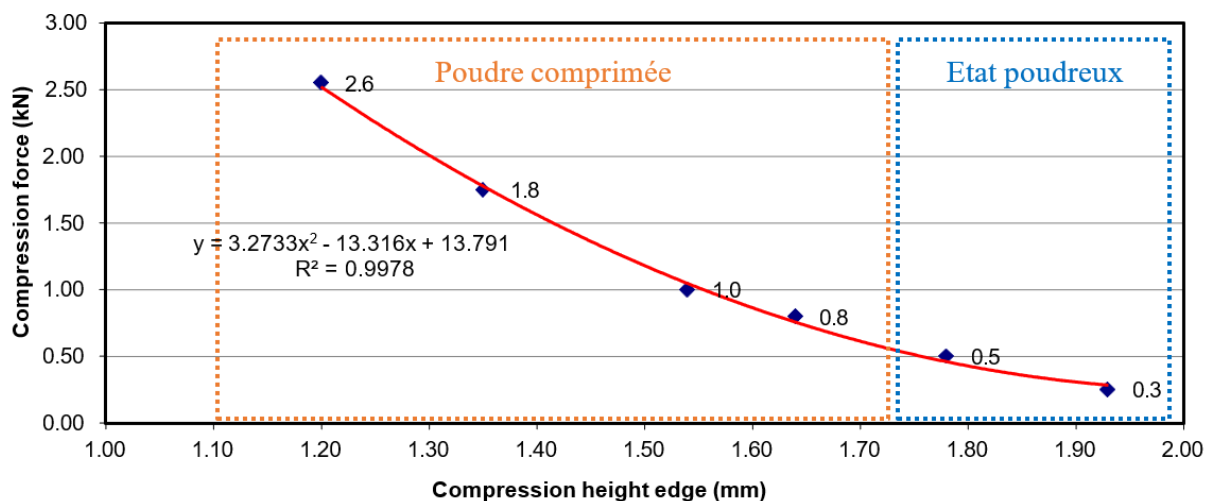


Figure 10 - Evolution de la force de compression de la station 1 en fonction de la hauteur de tranche

Lorsque la station 1 applique une force de compression comprise entre 250 et 500 N, la couche 1 conserve principalement une texture poudreuse en arrivant sous la station 2. À partir de 800 N, la poudre commence à se compacter, bien que les comprimés obtenus restent fragiles. Au-delà de 1000 N, la couche 1 forme déjà un comprimé avant même d'atteindre la station 2.

Pour assurer l'adhésion entre les deux premières couches de poudre, il est essentiel que la couche C1 ne soit pas comprimée et conserve une surface poudreuse. Ainsi, afin de préserver cet état après son passage sous la station 1, une force de compression modérée doit être appliquée. C'est pourquoi la plage de 300 à 400 N a été retenue comme intervalle optimal pour les essais ultérieurs.

III.3.1.2. Etude de la force de compression de la couche 1

L'une des principales difficultés rencontrées lors de la compression des lots de validation réside dans la forte variabilité de la masse de la couche 1. Cette forte variabilité de la masse est due à un écart type important de la force de compression à la station 1. Cette instabilité est principalement causée par la mauvaise alimentation de la station et un remplissage inhomogène des matrices. Afin de pallier ces variations, en plus de l'utilisation du transport pneumatique pour l'alimentation de la station 1, ce test vise à pour objectif d'analyser l'influence de la géométrie de la pale de distribution sur l'homogénéité du remplissage des matrices.

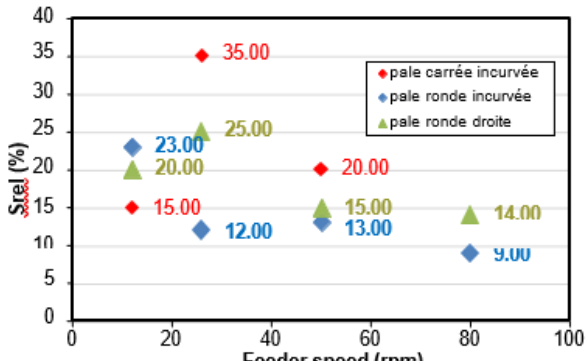
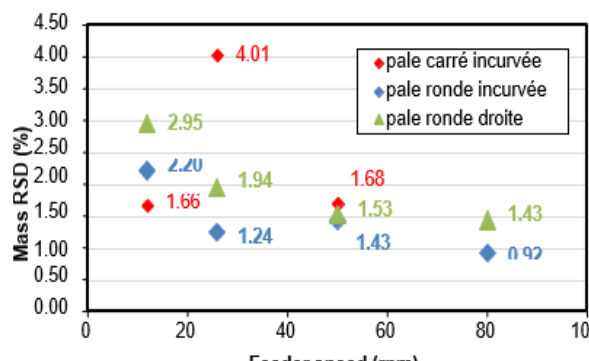
L'étude de la géométrie de pale de distribution est faite sur 3 types de pales différentes (Tableau 4).

Tableau 4 - Type de pales disponibles pour la station 1

Carré incurvée (pale actuelle)	Ronde droite	Ronde incurvée
		

Cette étude a été réalisée à force de compression pour les station 1 et 2 constante et à vitesse machine constante. La seule variabilité dans les paramètres concerne la vitesse des pales. Les différentes mesures sont répertoriées dans le Tableau 5.

Tableau 5 - Relevé des études sur la force de compression de la station 1

Ecart type de force de compression de la station 1 vs vitesse pale du distributeur	Variation masse C1 vs vitesse pale du distributeur																																								
 <table><caption>Data for Strel (%) vs Feeder speed (rpm)</caption><thead><tr><th>Feeder speed (rpm)</th><th>pale carrée incurvée (Strel %)</th><th>pale ronde incurvée (Strel %)</th><th>pale ronde droite (Strel %)</th></tr></thead><tbody><tr><td>12</td><td>15.00</td><td>23.00</td><td>20.00</td></tr><tr><td>26</td><td>35.00</td><td>12.00</td><td>25.00</td></tr><tr><td>50</td><td>20.00</td><td>13.00</td><td>15.00</td></tr><tr><td>80</td><td>-</td><td>9.00</td><td>14.00</td></tr></tbody></table>	Feeder speed (rpm)	pale carrée incurvée (Strel %)	pale ronde incurvée (Strel %)	pale ronde droite (Strel %)	12	15.00	23.00	20.00	26	35.00	12.00	25.00	50	20.00	13.00	15.00	80	-	9.00	14.00	 <table><caption>Data for Mass RSD (%) vs Feeder speed (rpm)</caption><thead><tr><th>Feeder speed (rpm)</th><th>pale carrée incurvée (Mass RSD %)</th><th>pale ronde incurvée (Mass RSD %)</th><th>pale ronde droite (Mass RSD %)</th></tr></thead><tbody><tr><td>12</td><td>1.66</td><td>2.20</td><td>2.95</td></tr><tr><td>26</td><td>4.01</td><td>1.24</td><td>1.94</td></tr><tr><td>50</td><td>1.68</td><td>1.53</td><td>1.43</td></tr><tr><td>80</td><td>-</td><td>0.92</td><td>1.43</td></tr></tbody></table>	Feeder speed (rpm)	pale carrée incurvée (Mass RSD %)	pale ronde incurvée (Mass RSD %)	pale ronde droite (Mass RSD %)	12	1.66	2.20	2.95	26	4.01	1.24	1.94	50	1.68	1.53	1.43	80	-	0.92	1.43
Feeder speed (rpm)	pale carrée incurvée (Strel %)	pale ronde incurvée (Strel %)	pale ronde droite (Strel %)																																						
12	15.00	23.00	20.00																																						
26	35.00	12.00	25.00																																						
50	20.00	13.00	15.00																																						
80	-	9.00	14.00																																						
Feeder speed (rpm)	pale carrée incurvée (Mass RSD %)	pale ronde incurvée (Mass RSD %)	pale ronde droite (Mass RSD %)																																						
12	1.66	2.20	2.95																																						
26	4.01	1.24	1.94																																						
50	1.68	1.53	1.43																																						
80	-	0.92	1.43																																						
♦ Pale carré incurvée : Ecart-type > 15% quel que soit la vitesse de rotation de la pale ◆ Pale ronde incurvée : Ecart-type diminue avec l'augmentation de la vitesse de remplissage ▲ Pale ronde droite : Ecart-type diminue avec augmentation de la vitesse de remplissage	♦ Pale carré incurvée : Ecart-type masse > 1,5% quel que soit la vitesse de rotation de la pale ◆ Pale ronde incurvée : Ecart-type masse diminue avec la vitesse de remplissage ▲ Pale ronde droite : Ecart-type masse diminue avec augmentation de la vitesse de remplissage																																								

L'analyse des différentes pales de distribution (Tableau 5) révèle plusieurs tendances en fonction de leur forme et de leur vitesse de rotation.

- Ainsi, avec la pale de distribution carrée incurvée, l'écart type de la masse de la couche C1 est le plus faible lorsque la vitesse de rotation est fixée à 12 ou 50 tours par minute (tpm).
- Pour la pale de distribution ronde incurvée, une bonne stabilité est observée avec un écart type inférieur à 1,5 % dès que la vitesse dépasse 26 tpm³⁵.
- Quant à la pale de distribution ronde droite, elle permet également de maintenir un écart type inférieur à 1,5 %, mais seulement lorsque la vitesse de rotation dépasse 80 tpm³⁵.

Ainsi, la pale offrant la meilleure homogénéité est la ronde incurvée, dès lors que la vitesse de rotation atteint ou dépasse 26 tpm³⁵. C'est donc cette configuration qui a été retenue pour la suite de l'étude de validation.

III.3.1.3. Synthèse de l'étude et optimisation des paramètres de la station 1

Les analyses menées ont permis d'identifier les paramètres optimaux pour la station 1 et d'élaborer une stratégie de régulation adaptée. Grâce à ces ajustements, il a été possible de produire quelques comprimés à une cadence de 25 200 unités par heure. Ces paramètres seront appliqués ultérieurement aux stations 2 et 3 pour la poursuite des essais.

Le premier objectif était de déterminer la force de compression idéale pour maintenir la couche 1 à l'état poudreux, afin de garantir une cohésion optimale entre les couches C1 et C2. Une force excessive risquait de provoquer un clivage et d'accélérer la désagrégation du comprimé.

³⁵ Tours Par Minute

Les essais ont révélé que lorsque la force de compression dépasse 500 N, la couche 1 commence à se densifier et à former un comprimé avant même d'atteindre la station 2. Pour éviter ce phénomène, la force idéale se situe dans une fourchette de 300 et 400 N.

L'objectif secondaire était d'identifier la pale de distributeur la plus efficace pour assurer une répartition homogène de la poudre. Cette identification de pale permet de limiter les variations de masse de la couche C1 lors de la compression. Ainsi, les essais ont démontré que la pale ronde incurvée s'est révélée plus performante que la pale carrée utilisée précédemment sur les premiers lots de validation. Cette adaptation permet une meilleure distribution de la poudre et optimise ainsi le processus de compression.

III.3.2. Etude sur la station 2

Les retours des différents lots préalablement réalisés sur le produit X ont mis en évidence plusieurs dysfonctionnements liés à la station 2 de la presse. Trois problématiques principales ont été identifiées.

La première concerne la faible cohésion entre les couches C1 et C2. Lors des contrôles IPC²⁷ ou sur les comprimés tricouches, une faible adhésion entre les couches C1 et C2 a été constatée. Ce point ayant déjà été optimisée précédemment sur la station 1. L'objectif est désormais de mener une analyse similaire sur la station 2 afin d'évaluer l'état des poudres C1 et C2 en fonction de la force de compression appliquée. Par ailleurs, il est essentiel de déterminer la géométrie optimale de la pale de distribution sur la station 2 pour améliorer la cohésion entre ces deux couches.

Un problème de désagrégation en stabilité ICH¹ a été relevé en raison d'une désagrégation excessive de la couche 1. En revanche, les couches 2 et 3 se dégradent en moins de deux minutes. Pour limiter ce phénomène, il est nécessaire de restreindre les forces de compression appliquées sur la SA1 (couche 1) sous chaque station.

De plus, la SA2 (C3) est hors spécification en termes de dosage. Une variation anormale du dosage de la SA2 a été observée sur le produit final. L'hypothèse la plus probable suggère qu'à la station 3, une partie de la couche 2 serait aspirée lors du passage sous la station 3. Une étude approfondie sera donc menée pour évaluer l'impact des aspirations et confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Ainsi, l'ensemble de ces analyses vise à définir les paramètres de compression optimaux pour la station 2, puis de sélectionner la géométrie de pale de distribution la plus adaptée. Et enfin, établir les réglages de régulation nécessaires pour appliquer ces paramètres en production routine.

III.3.2.1. Etude de la force de compression de la couche 2

Suite aux productions des lots de validation, un manque d'adhésion entre les couches C1 et C2 a été constaté, aussi bien lors des prélèvements IPC que sur les comprimés tricouche. L'hypothèse principale est que les couches de SA1 (C1) et de placebo (C2) subissent une compression excessive à la station 2, entraînant une perte de cohésion lorsqu'elles atteignent la station 3 et favorise le clivage du comprimé tricouche.

L'objectif de cette étude est d'analyser l'état physique des couches C1 et C2 en fonction des forces de compression appliquées à la station 2, lors de la production en mode routine. L'objectif est de définir des paramètres de compression permettant aux deux couches de rester à l'état poudreux jusqu'à leur arrivée sous la station 3. Cette optimisation permettra de maximiser l'adhésion de la C2 lors de la dernière compression (station 3). Par ailleurs, une réduction des forces de compression appliquées sur la couche C1 pourrait également limiter les problèmes de désagrégation. En effet, les non-conformités observées en stabilité sont majoritairement liées à un temps de désagrégation trop long de cette couche. Une force de compression plus faible pourrait ainsi améliorer la désagrégation de la couche C1 dans le comprimé final.

Ce test a été réalisé sans régulation machine, avec une vitesse et une force de compression fixes sur la station 1. La force de compression de la station 2 a été progressivement ajustée. Aucune force de compression n'a été appliquée sur la station 3 afin d'évaluer l'impact des variations de la station 2.

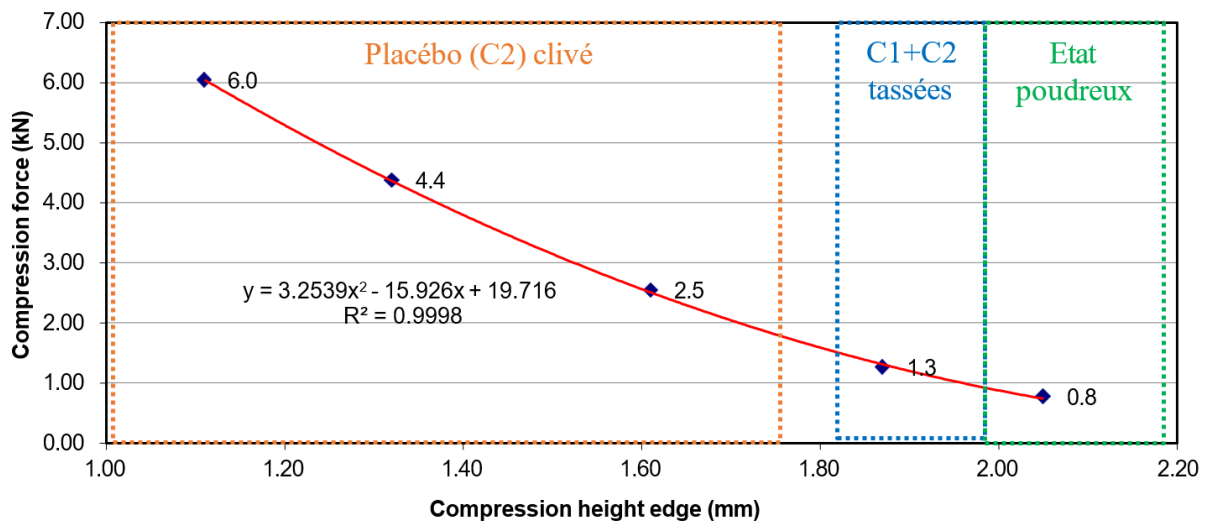


Figure 11 - Evolution de la force de compression de la station 2 en fonction de la hauteur de tranche

L'analyse des variations de hauteur de tranche sur la station 2 (Figure 11) a mis en évidence l'impact des forces de compression sur la cohésion des couches C1 et C2. Ce que nous pouvons observer est que plus la hauteur de tranche diminue plus la force de compression augmente. Dans la zone orange, les forces de compression sont supérieures à 2,5 kN, ce qui permet d'aboutir à une bonne tenue des comprimés. Toutefois, un clivage est observé au niveau de la barre de sécabilité sur la couche C2. Dans la zone bleue, les couches C1 et C2 sont compactées tout en restant légèrement friables, assurant un bon équilibre entre cohésion et adhésion. Pour finir, dans la zone verte, la force de compression est trop faible. La couche C2 reste poudreuse et n'adhère pas correctement à la couche 1. Pour garantir une bonne cohésion entre les couches, il est essentiel que celles-ci conservent un aspect tassé, avec l'air correctement chassé. De plus, la compression appliquée à C1 doit rester limitée afin de prévenir les problèmes de désagrégation, tout en maintenant des conditions adaptées à une production en mode régulation. Ainsi, la plage de force de compression retenue correspond à la zone bleue

III.3.2.2. Impact et optimisation de l'aspiration sur la couche 2

Les analyses des différents lots d'ingénierie et de validation du produit X ont révélé un dosage en SA2 qui se situe dans la C3 hors tendance (OOT³⁶). L'hypothèse avancée est que l'aspiration de la tourelle, effectuée avant l'arrivée sous la station 3, pourrait entraîner la perte d'une partie du placebo (C2) (Figure 12). En effet, les 3 sabots de remplissage sont équipés d'une fonction de dépoussiérage/aspiration.

³⁶ Out Of Specification : qui est hors tendance d'une norme prédéfinie

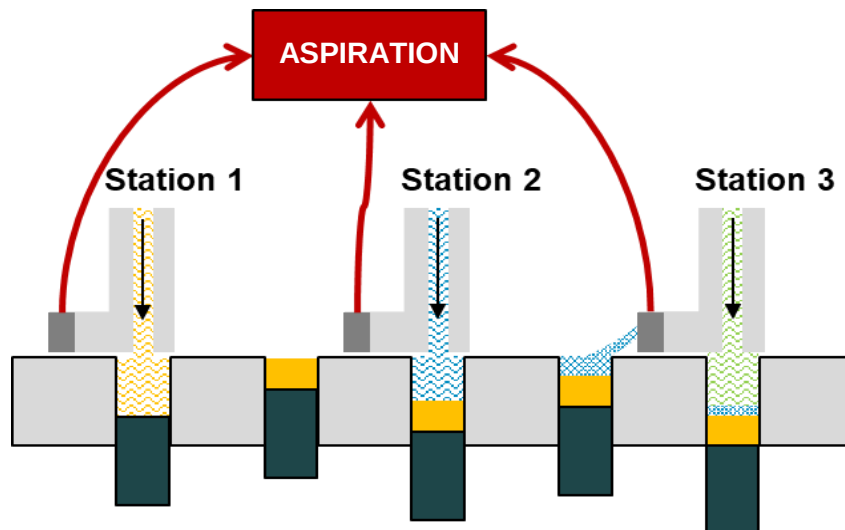


Figure 12 - Schéma du remplissage et de l'aspiration sur l'ensemble des stations

La couche 2 étant très fine, car elle sert uniquement à isoler les SA1 et SA2, si bien que la moindre variation de masse de cette dernière peut entraîner un phénomène de surdosage. Cette perte, bien que minime et non détectable directement, est immédiatement compensée par l'ajout de la SA2 sous la station 3. Cette perte de masse entraîne une augmentation artificielle du dosage en SA2 dans le comprimé tricouche. Ainsi, la masse totale du comprimé tricouche ($C1+C2+C3$) reste conforme aux attentes, mais la masse du bi-couche ($C1+C2$) devient incohérente par rapport aux contrôles IPC.

L'expérimentation vise à évaluer l'impact de cette aspiration sur la masse du comprimé bi-couche $C1+C2$, en mode production. Seule la station 3 reste vide mais reste positionnée au-dessus des matrices.

Deux configurations seront comparées afin de trouver les meilleurs paramètres :

- Avec aspiration active : les tuyaux d'aspiration des stations 2 et 3 sont connectés, simulant les conditions réelles de dépoussiérage.
- Sans aspiration : les tuyaux sont déconnectés, empêchant toute extraction de poudre avant le passage sous la station 3.

Cette étude permettra de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'une perte de placebo avant la dernière compression et son impact sur la répartition des composants dans le comprimé final.

Tableau 6 - Configuration des aspiration et tests IPC

	Condition 1	Condition 2	Condition 3
Station 1			
	Aucun paramètre n'est changé		
Station 2			
Aspiration machine	NON	OUI	OUI
Station 3			
Aspiration machine	OUI	OUI	NON
Contrôle IPC			
Ecart-type de force de compression à la station 2	12,6 %	9.9 %	11.0 %
Masse moyenne	Conforme	Conforme	Conforme
Ecart-type Masse	1.45 %	1.01 %	0.88 %
Nombre de T1 et T2	0 T1 et 1 T2	0 T1 et 0 T2	0 T1 et 0 T2

Les résultats dans le Tableau 6, montrent que la masse des comprimés bicouches (C1+C2) est conforme et que l'aspiration sur les stations 2 et 3 n'a pas d'impact significatif sur cette masse en mode production. Cependant, lors des lots de validation, les forces de compression étaient plus élevées. L'analyse des paramètres de compression de la station 2 avait alors révélé un phénomène de clivage de la partie supérieure du comprimé bicouche. Cette fraction clivée était ensuite aspirée par le dépoussiéreur de la station 3, entraînant un remplacement par un surplus de poudre provenant de la station 3. Ce phénomène expliquait l'augmentation du dosage en SA2. À des forces de compression plus faibles, le placebo de la couche C2 ne subit plus de clivage. Par conséquent, l'aspiration sur la station 3 a un impact limité sur la masse des comprimés bicouches (C1+C2) ainsi que sur le dosage de la couche C3.

Cette étude permet néanmoins de confirmer et d'affiner des réglages. Pour la station 1, la poudre de la couche C1 ne doit pas être trop comprimée, mais rester tassée avec l'air chassé, afin de garantir une bonne adhésion avec la couche C2. De même à la station 2, les couches C1 et C2 doivent conserver un état poudreux (tassé, air chassé) pour assurer une adhésion optimale entre toutes les couches du comprimé final.

Ce paramètre de compression est très important à maîtriser pour la couche C2. En effet, elle ne doit pas être comprimée pour éviter tout clivage et donc être aspirée sous la station 3. Cette condition est essentielle pour obtenir des contrôles analytiques représentatifs et un dosage en SA2 conforme aux spécifications.

III.3.2.3. Etude de l'impact du distributeur de la station 2

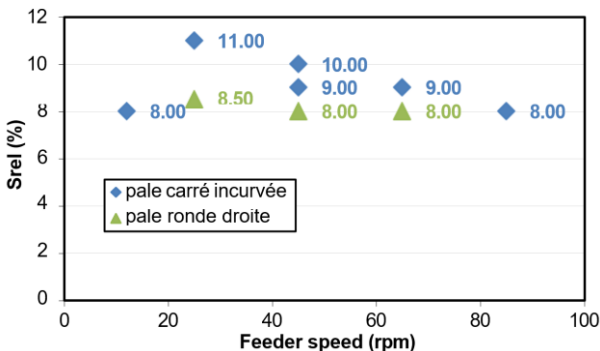
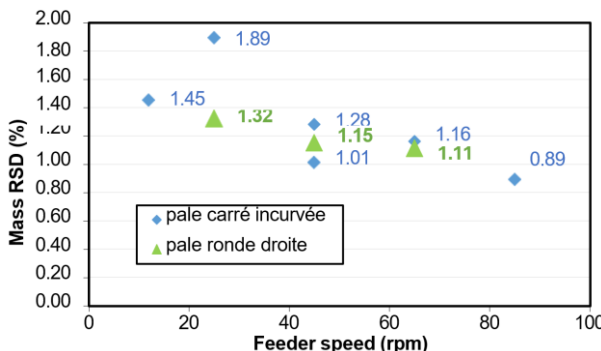
La pale incurvée étant déjà utilisée sur la station 1, seules deux géométries de pales sont disponibles pour cette étude sur la station 2. Actuellement la pale carrée incurvée est utilisée sur la station 2. Il reste donc à tester la pale ronde droite et la comparer sur différents paramètres (Tableau 7).

Tableau 7 - Type de pale disponibles pour la station 2

Carré incurvée (pale actuelle)	Ronde droite
	

L'étude vise à évaluer l'impact de la géométrie de la pale sur plusieurs paramètres critiques. De même que pour la station 1 les paramètres d'intérêts sont, l'écart type de la compression sur la station 2 ; la variation de masse du comprimé bicouche (C1+C2) et la cohésion du prélèvement bicouche. Les essais seront réalisés sur les stations 1 et 2, à une vitesse de compression fixe pour éviter toute variabilité. En parallèle, l'étude a également pour objectif de déterminer la vitesse optimale du distributeur en fonction de la pale sélectionnée, afin d'améliorer la répartition et la cohésion des couches.

Tableau 8 - Relevé des études sur le distributeur de la station 2

Ecart type de force de compression de la station 2 vs vitesse pale du distributeur	Variation masse C1+C2 vs vitesse pale du distributeur																																										
 <table><caption>Data for Srel (%) vs Feeder speed (rpm)</caption><tr><th>Feeder speed (rpm)</th><th>Srel (%) - Carré incurvée</th><th>Srel (%) - Ronde droite</th></tr><tr><td>15</td><td>8.00</td><td></td></tr><tr><td>25</td><td>11.00</td><td>8.50</td></tr><tr><td>45</td><td>10.00</td><td>8.00</td></tr><tr><td>50</td><td>9.00</td><td></td></tr><tr><td>65</td><td>9.00</td><td>8.00</td></tr><tr><td>85</td><td>8.00</td><td></td></tr></table>	Feeder speed (rpm)	Srel (%) - Carré incurvée	Srel (%) - Ronde droite	15	8.00		25	11.00	8.50	45	10.00	8.00	50	9.00		65	9.00	8.00	85	8.00		 <table><caption>Data for Mass RSD (%) vs Feeder speed (rpm)</caption><tr><th>Feeder speed (rpm)</th><th>Mass RSD (%) - Carré incurvée</th><th>Mass RSD (%) - Ronde droite</th></tr><tr><td>15</td><td>1.45</td><td></td></tr><tr><td>25</td><td>1.89</td><td>1.32</td></tr><tr><td>45</td><td>1.28</td><td>1.15</td></tr><tr><td>50</td><td>1.01</td><td></td></tr><tr><td>65</td><td>1.16</td><td>1.11</td></tr><tr><td>85</td><td>0.89</td><td></td></tr></table>	Feeder speed (rpm)	Mass RSD (%) - Carré incurvée	Mass RSD (%) - Ronde droite	15	1.45		25	1.89	1.32	45	1.28	1.15	50	1.01		65	1.16	1.11	85	0.89	
Feeder speed (rpm)	Srel (%) - Carré incurvée	Srel (%) - Ronde droite																																									
15	8.00																																										
25	11.00	8.50																																									
45	10.00	8.00																																									
50	9.00																																										
65	9.00	8.00																																									
85	8.00																																										
Feeder speed (rpm)	Mass RSD (%) - Carré incurvée	Mass RSD (%) - Ronde droite																																									
15	1.45																																										
25	1.89	1.32																																									
45	1.28	1.15																																									
50	1.01																																										
65	1.16	1.11																																									
85	0.89																																										
La géométrie de pale et la vitesse du distributeur ont peu d'impact sur l'écart type de la station 2	L'écart type de la masse C1+C2 diminue avec l'augmentation de la vitesse du distributeur																																										

Les essais menés sur la station 2 (Tableau 8) ont permis d'évaluer l'impact de deux types de pales de distribution sur la répartition de la poudre et la cohésion des couches C1 et C2.

Avec la pale carrée incurvée, la vitesse du distributeur influence peu l'écart-type de la force de compression sur la station 2. Toutefois, une augmentation de cette vitesse réduit la variation de masse. En effet, lorsque la vitesse du distributeur est faible ($\leq 25 \text{ tpm}^{35}$), le nombre de T1 augmente. De plus, des comprimés clivés ont été observés avec cette pale. La façon dont la poudre est brassée avec cette géométrie induit une réorganisation des particules défavorable à l'adhésion entre les couches C1 et C2.

De même avec la pale ronde droite, la vitesse du distributeur n'a pas eu d'effet significatif sur l'écart-type de la force de compression. Cependant, une augmentation de la vitesse améliore la stabilité de la masse. Au contraire de la pale carrée incurvée, aucun comprimé clivé n'a été observé. Le brassage généré par cette pale ronde induit une meilleure répartition de la poudre dans le distributeur, limitant ainsi les risques de clivage des comprimés bicouches.

En conclusion, les variations de masse C1+C2 et l'écart-type de la force de compression sont similaires pour les deux types de pales, quelle que soit la vitesse du distributeur. Cependant, les prélèvements C1+C2 effectués avec la pale ronde droite sont conformes, avec peu ou pas de comprimés clivés. Ainsi, la pale ronde droite, réglée à une vitesse de 45 tpm^{35} , offre les meilleurs résultats et sera retenue pour les prochains essais.

III.3.2.4. Synthèse de l'étude et optimisation des paramètres de la station 2

Les différentes analyses réalisées ont permis d'identifier les paramètres optimaux pour la station 2 en production de routine. Ces réglages seront utilisés pour les essais à venir sur la station 3. L'objectif principal était de définir les forces de compression idéales sur la station 2 afin d'optimiser la cohésion des couches C1 et C2. De plus, il était essentiel de limiter la compression appliquée au SA1 (C1) afin d'éviter les désagréments non conformes à l'AMM (supérieures à 15 minutes). Les résultats de l'étude ont montré qu'une force de compression supérieure à 2,5 kN entraîne un clivage du placebo lorsqu'il arrive sous la station 3. Alors qu'à une force de compression inférieure à 0,7 kN, la couche de placebo reste trop poudreuse, empêchant son adhésion avec la couche C1. Ainsi, la force optimale de 1,3 kN, associée à la bonne hauteur de tranche, permet de comprimer suffisamment les couches C1 et C2. Cette force assure une bonne cohésion tout en garantissant la conformité en désagrément.

L'identification de la géométrie de pale la plus adaptée pour optimiser la cohésion entre les couches C1 et C2, était nécessaire afin d'alimenter correctement les matrices. Les différents essais ont démontré que la pale ronde droite offre de meilleures performances que la pale carrée sur la station 2.

Pour finir, l'analyse de l'influence des aspirations des sabots 2 et 3 sur la masse des couches C1 et C2 a été réalisée. Les résultats ont alors montré qu'avec de faibles forces de compression, les aspirations des stations 2 et 3 n'avaient pas d'impact significatif sur la masse des couches en mode production.

III.3.3. Etude sur la station 3

Les lots précédents du produit X (ingénierie et validation) ont révélé une non-conformité concernant la désagrégation des comprimés tricouche en stabilité ICH¹. Ce problème est principalement dû à une désagrégation trop rapide de la couche contenant la SA1 (C1), tandis que les couches C2 et C3 se désagrègent en moins de deux minutes.

L'objectif principal est de limiter les forces de compression appliquées sur la couche 1 à chaque station, afin d'améliorer la cohésion des couches et d'obtenir des comprimés tricouche conformes. En parallèle, l'étude vise à analyser l'impact de la géométrie de la pale du distributeur sur la régularité de la distribution de la poudre. L'optimisation des paramètres de compression doit également permettre de prévenir le grippage de la pale lors des arrêts machine et d'améliorer les propriétés des comprimés (friabilité, dureté et désagrégation).

Ainsi, les différents points d'intérêt sur la station ont pour but en premier lieu de déterminer les paramètres de compression optimaux sur la station 3. Ensuite, de sélectionner la géométrie de pale de distribution la plus adaptée. Enfin, d'ajuster les forces de compression pour garantir la conformité des comprimés tricouche en termes d'aspect, de dureté, de friabilité et de désagrégation.

III.3.3.1. Etude de l'impact de la pale du sabot de remplissage de la station 3

Dans le cadre de cette étude, la société Korsch a fourni deux types de pales supplémentaires pour la station 3, une pale ronde droite et une pale ronde incurvée. Étant donné que la pale ronde droite est déjà utilisée sur la station 2, seules deux configurations ont été retenues pour les essais sur la station 3 (Tableau 9).

Tableau 9 - Type de pales disponibles pour la station 3

Carré incurvée (pale actuelle)	Ronde incurvée
	

La pale carrée incurvée est le modèle actuel utilisé jusqu'à présent pour les lots d'essai et de validation sur la station 3. Il ne reste plus que la pale ronde incurvée pour effectuer cette étude comparative. Comme pour les autres stations, l'expérimentation vise à tester ces deux types de pales sur la station 3 à paramètres fixes, avec une vitesse machine constante. L'objectif est de déterminer la vitesse de pale optimale pour garantir une distribution homogène de la poudre.

Cependant, dès le début des essais, la pale carrée incurvée a présenté des problèmes de fonctionnement. En effet, cette dernière se bloquait à plusieurs reprises dans le distributeur de

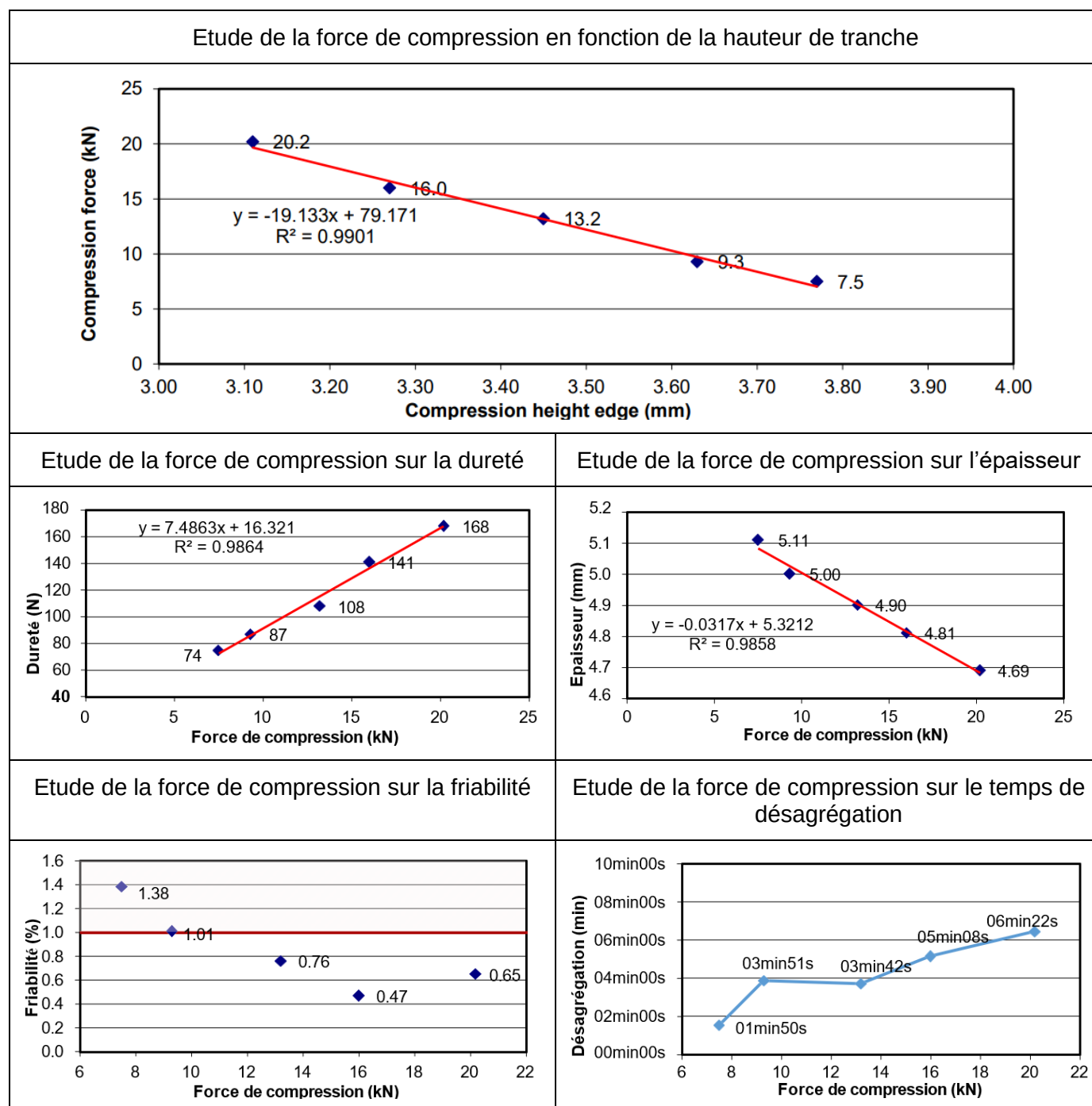
la station 3, entraînant un grippage du système. Face à ces dysfonctionnements, elle a été remplacée par la pale ronde incurvée, qui a fonctionné sans incident. Suite à ces observations, la pale ronde incurvée a été sélectionnée pour la station 3, avec une vitesse de rotation fixée à 60 tpm³⁵ pour les essais suivants.

III.3.3.2. Etude de la force de compression de la couche 3

Sur les lots précédemment réalisés, une friabilité élevée des comprimés a été constatée. Ce phénomène est principalement dû à la fragilité de la couche C3 (SA2). Afin d'éviter une non-conformité, il a été nécessaire d'augmenter la force de compression sur la station 3. Toutefois, cette augmentation a également entraîné une hausse de la dureté des comprimés. Suite à l'optimisation des paramètres sur les stations 1 et 2, ces essais visent à étudier l'impact de la force de compression appliquée sur la station 3 sur différents aspects suivants. Tout d'abord d'optimiser les paramètres afin d'obtenir une dureté et friabilité conforme aux exigences réglementaires. De plus, les paramètres choisis devront stabiliser la masse finale et ainsi réduire au maximum l'écart type des tests IPC²⁷.

Par ailleurs, une réduction des forces de compression appliquées sur la couche C1 pourrait contribuer à limiter les problèmes de désagrégation. En effet, les non-conformités observées durant les études de stabilité sont principalement liées à la désagrégation de la première couche. Un ajustement des paramètres de compression pourrait ainsi améliorer ce comportement lors des tests. L'étude a été réalisée avec une vitesse fixe et avec la pale de distribution ronde incurvée sur la station 3 (Tableau 10).

Tableau 10 - Relevé des études sur le distributeur de la station 3



L'étude de la force de compression appliquée sur la station 3 a révélé un comportement prévisible du comprimé tricouche. En effet, lorsque la hauteur de tranche diminue la force de compression, la dureté et le temps de désagrégation augmentent. Au contraire, l'épaisseur et la friabilité du comprimé diminuent. Pour atteindre une dureté optimale, il est nécessaire d'appliquer une hauteur de tranche d'environ 3,50 mm, correspondant à une force de compression optimale permettant d'optimiser la désagrégation.

III.3.3.3. Synthèse de l'étude et optimisation des paramètres de la station 3

Les différentes études menées dans le cadre de l'optimisation du procédé ont permis de définir les paramètres les plus adaptés pour la station 3. Une première phase a été consacrée à l'évaluation de la géométrie de la pale du distributeur. L'objectif principal était de sélectionner une configuration permettant de limiter les problématiques de grippage observées lors des arrêts machine. Il s'agissait également d'améliorer la maîtrise des propriétés critiques du produit, telles que la friabilité, la dureté et la désagrégation. À l'issue des essais comparatifs, la pale ronde incurvée a été retenue comme la plus appropriée, en remplacement de la pale carrée utilisée lors des deux premiers lots de validation.

Parallèlement, une étude a été réalisée afin de déterminer les forces de compression optimales à appliquer sur cette station. Il s'agissait de garantir l'obtention de comprimés présentant une dureté conforme à la cible, située entre 90 et 100 N, tout en réduisant au maximum les contraintes exercées sur la couche 1. Cette approche visait à prévenir les non-conformités observées en conditions de stabilité, notamment au niveau de la désagrégation. Les résultats ont mis en évidence qu'une force de compression comprise entre 12 et 13 kN, associée à une hauteur de tranche de 3,50 mm, permettait d'atteindre les objectifs fixés en termes de qualité du comprimé final.

III.4. Evaluation de l'influence des aspirations et du grade de la SA2 dans la production du produit X

Les études précédentes ont permis d'identifier des paramètres optimaux pour la fabrication des comprimés du produit X. Cependant, ces essais ont été réalisés sur de petites productions d'environ 500 comprimés. Cette nouvelle phase vise à approfondir l'analyse en effectuant des productions plus conséquentes. La première tâche est d'évaluer l'impact des aspirations de la station 2 et 3 maintenant que l'ensemble des paramètres de compression a été optimisés. La deuxième tâche est d'analyser l'influence de grade de SA2 utilisé.

III.4.1. Étude de l'influence des aspirations

Jusqu'à présent, seules des contrôles IPC²⁷ (masse, aspect, dureté, friabilité, désagrégation) ont été menées. Pour mieux comprendre l'effet des aspirations sur la compression des comprimés tricouche, trois productions distinctes ont été réalisées, chacune avec une configuration d'aspiration différente :

- **Production A** : Aspiration activée sur les stations 1, 2 et 3.
- **Production B** : Aspiration activée sur les stations 1 et 3, mais désactivée sur la station 2.
- **Production C** : Aspiration active uniquement sur la station 1, désactivée sur les stations 2 et 3.

Les paramètres de régulation définis lors des études précédentes, ainsi que les géométries des pales de distribution, ont été appliquées pour chaque production. Concernant la station 3, la pale carrée incurvée a été maintenue, la version ronde incurvée n'étant pas disponible lors des essais.

III.4.2. Influence des grades de SA2

Les productions précédentes, incluant les lots d'ingénierie et de validation ont révélé plusieurs dysfonctionnements. Parmi les principales problématiques rencontrées, on note un grippage du distributeur et une variation de masse au niveau de la station 3, ainsi qu'une forte friabilité observée sur la couche C3. Jusqu'à présent, ces lots ont été fabriqués en utilisant le grade A de la SA2 donc de la couche 3. Ce principe actif est toutefois produit sous différentes tailles de particules. Afin d'évaluer l'influence de ces variations sur le processus de compression et la qualité des comprimés, deux nouveaux grades ont été fournis par le fabricant. Le grade A, actuellement utilisé, est obtenu par granulation sèche. Tandis que les grades B et C sont issus d'un procédé de tamisage, avec des tailles de particules différentes. L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact de ces différentes granulométries sur la cohésion des couches et la stabilité des comprimés, afin d'identifier le grade le plus adapté à la production. Pour évaluer la différence granulométrique entre les différents grades un comparatif a été réalisé.

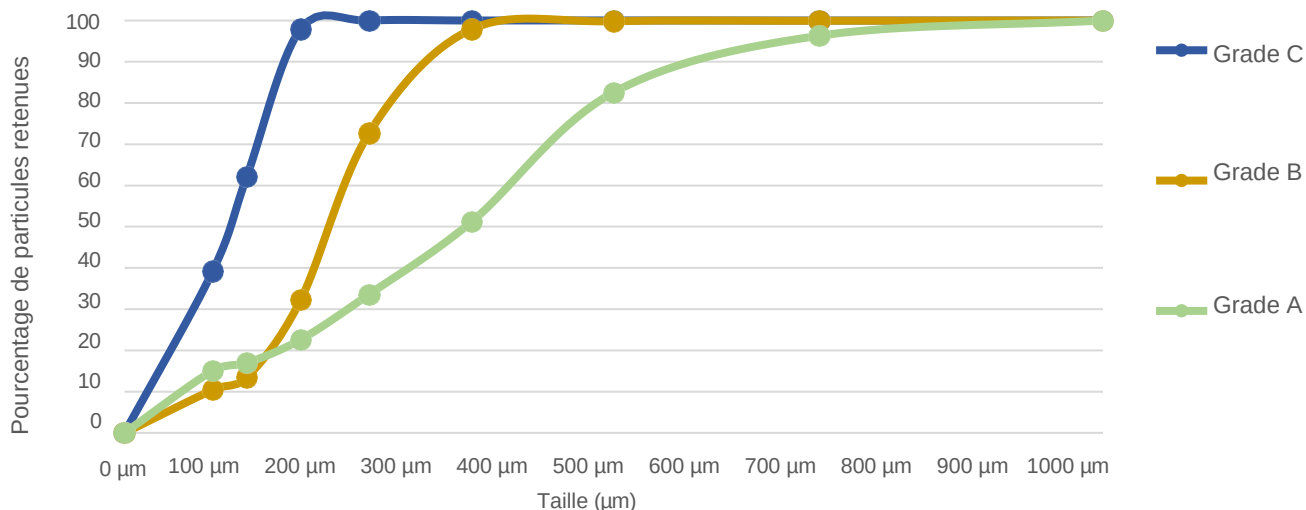
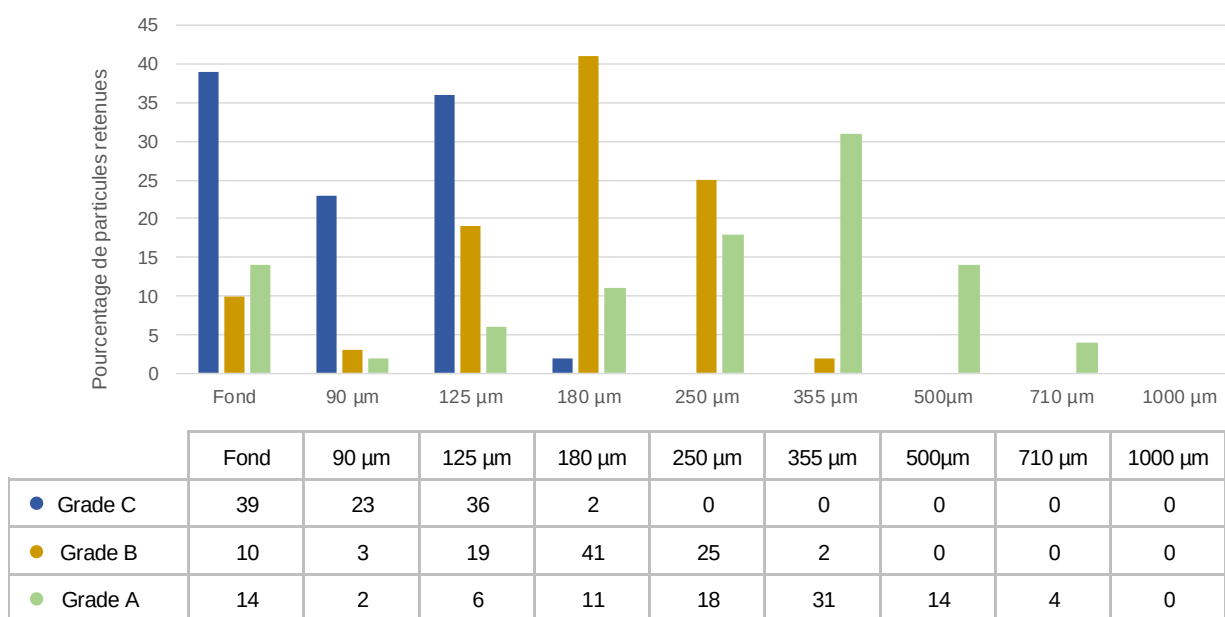


Figure 13 - Comparatif des profils granulométriques cumulés passant à travers les tamis

Tableau 11 - Distribution granulométrique des différents grades de SA2



La Figure 13 met en évidence le pourcentage de particules retenues en fonction de la taille des tamis. On y observe que le grade C présente une ascension rapide de sa courbe cumulative. En effet, il atteint presque 100% avant 200 µm, ce qui traduit une forte concentration de particules fines. À l'inverse, le grade A présente une montée plus progressive, traduisant une distribution plus large incluant plus de particules ayant une taille élevée. Le grade B, quant à lui, adopte un comportement intermédiaire, avec une répartition plus équilibrée entre fines et moyennes particules. Le Tableau 11, permet de visualiser plus précisément la distribution granulométrique de chaque grade. Le grade C se distingue par une majorité de particules très fines, avec 39 % d'entre elles classées dans la fraction "Fond" et 23 % dans la fraction 90 µm. Cette concentration dans les petites tailles traduit un matériau homogène à granulométrie serrée. Le grade B, en revanche, présente une répartition plus

étalée, avec un pic notable à 180 μm (41 % des particules) et des quantités significatives à 125 μm et 250 μm . Cette dispersion modérée confère à ce grade un caractère intermédiaire entre le très fin et le grossier. Enfin, le grade A se démarque par une présence importante de particules de grande taille, notamment 31 % à 355 μm et 14 % à 500 μm , ce qui traduit une granulométrie bien plus grossière et diversifiée que les autres grades. L'analyse de ces données permet de conclure que chaque grade possède des caractéristiques distinctes, influençant potentiellement leur utilisation en fonction des besoins industriels. Le grade C, étant majoritairement composé de particules fines, conviendrait parfaitement aux applications nécessitant une poudre homogène et fine. Le grade B, avec sa répartition intermédiaire, pourrait être utilisé dans des procédés où un équilibre entre différentes tailles de particules est requis. Quant au grade A, sa granulométrie plus large et sa proportion élevée de particules grossières le rendent plus adapté aux applications nécessitant un matériau plus rugueux ou moins compact. En résumé, l'étude granulométrique met en évidence trois distributions bien distinctes, chacune correspondant à des applications potentielles différentes en fonction de la taille de particule souhaitée.

L'objectif de l'étude des différents grades de SA2 est réalisé sur plusieurs petites productions, en conservant les mêmes paramètres de compression optimisés précédemment définis. Cependant, cette fois, un grade différent de SA2 a été utilisé au niveau de la station 3. Trois productions distinctes ont ainsi été menées avec le grade A, le grade B et le grade C. En parallèle, des essais ont été réalisés sur la station 3 afin d'évaluer l'influence de deux types de profil de pales sur les différents grades (pale carrée incurvée et pale ronde incurvée). Les paramètres de régulation des stations 1, 2 et 3, ainsi que les pales de distribution des stations 1 et 2, définis lors des études précédentes, ont été maintenus pour chaque production. La différence entre les différents grades va se jouer en premier lieu sur l'aspect du comprimé mais surtout sur les spécifications pour les contrôles lors de la dissolution. En effet, la norme imposée est une libération de la SA2 supérieur ou égal à 80% au bout de 30 minutes.

III.4.2.1. Essais avec le grade A

Le grade A est déjà le grade utilisé pour l'ensemble des essais donc les résultats sont ceux présentés précédemment.

III.4.2.2. Essais avec le grade B

Tableau 12 - Comparaison des différents profils de dissolution sur le grade B

Profil de dissolution profile avec le grade B et la pale carré incurvée		Profil de dissolution profile avec le grade B BIS et la pale ronde incurvée
Sans aspiration	Avec aspiration	Sans aspiration
A 30min, point final du test de dissolution, plus de 80% de la SA2 est libéré : résultat conforme	A 30min, point final du test de dissolution, 100% de la SA2 est libéré : résultat conforme	A 30min, point final du test de dissolution, plus de 90% de la SA2 est libéré : résultat conforme
Que ce soit avec aspiration activée ou désactivée sur les stations 2 et 3, une grosse variabilité des profils de dissolution est observée entre les échantillons.		Avec la pale ronde incurvée, la variabilité entre les profils est visiblement réduite.

Les essais réalisés sur les trois productions avec la SA2 de grade B montrent que la dissolution est conforme au point final, fixé à 30 minutes. Cependant, une forte variabilité du profil de dissolution est observée entre les échantillons. Cette variabilité est particulièrement visible lorsque la pale carrée incurvée est utilisée sur la station 3. En revanche, elle diminue considérablement avec l'utilisation de la pale ronde incurvée. Cette instabilité dans le profil de dissolution pourrait s'expliquer par une sur-lubrification du grain dans le distributeur de la station 3, due à l'action de la pale carrée incurvée. En effet, la sur-lubrification du grain se produit lorsque la poudre est trop mélangée avec le lubrifiant, ce qui peut ralentir la dissolution de la couche concernée. L'utilisation de la pale carrée incurvée dans le distributeur de la station 3 semble favoriser ce phénomène en prolongeant le contact de la poudre avec le lubrifiant. Cela entraîne un contact prolongé avec le lubrifiant, créant ainsi une barrière hydrophobe. Ce phénomène limite l'absorption de l'eau et ralentit ainsi la libération de la SA2. En revanche, la pale ronde incurvée brasse la poudre de manière plus fluide et homogène, limitant le contact avec le lubrifiant et réduisant ainsi le phénomène de sur-lubrification. Grâce à cette meilleure répartition, la variabilité du profil de dissolution est réduite et la libération de la SA2 est améliorée.

III.4.2.3. Essais avec le grade C

Profil de dissolution avec le grade C et la pale carré incurvée

Sans aspiration

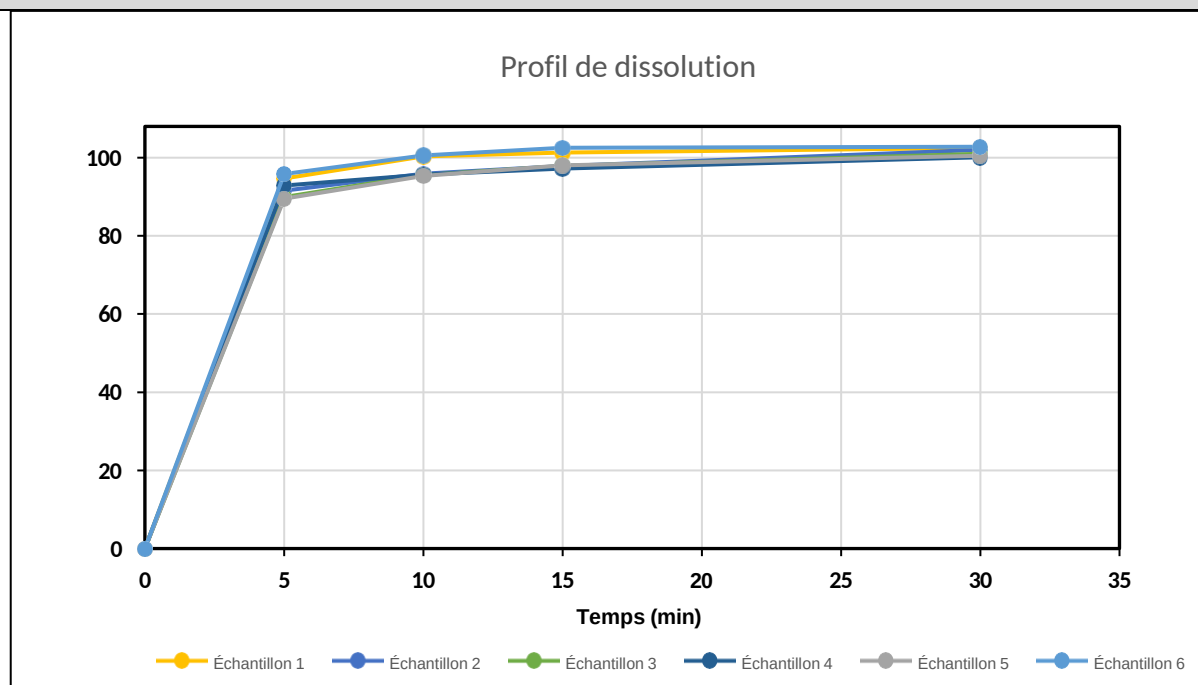


Figure 14 - Profil de dissolution avec le grade C et la pale carré incurvée

Le grade C correspond au grade le plus fin. L'étude sur ce grade a seulement été réalisée avec la pale carrée incurvée et le mode sans aspiration sur la presse. Ce mode de fonctionnement correspond au « worst case²¹ » par rapport aux résultats précédent sur le grade B. La dissolution de SA2 est conforme aux attentes car tous les échantillons libèrent plus de 80% de la SA2 en moins de 30 minutes. Cette dissolution est également répétable, car la cinétique de libération des six unités analysées est homogène entre tous les échantillons. Par ailleurs, la libération de la SA2 peut être qualifiée d'immédiate, puisque plus de 85 % est libéré en seulement 15 minutes. En effet, la dissolution dépasse 90 % dès la cinquième minute.

III.4.2.4. Comparaison des différents grades

En premier lieu, quel que soit le grade de SA2, ce dernier est toujours conforme en termes de dosage (Figure 15). Ainsi, la différence de taille de particule n'influe pas sur le dosage final du comprimé.

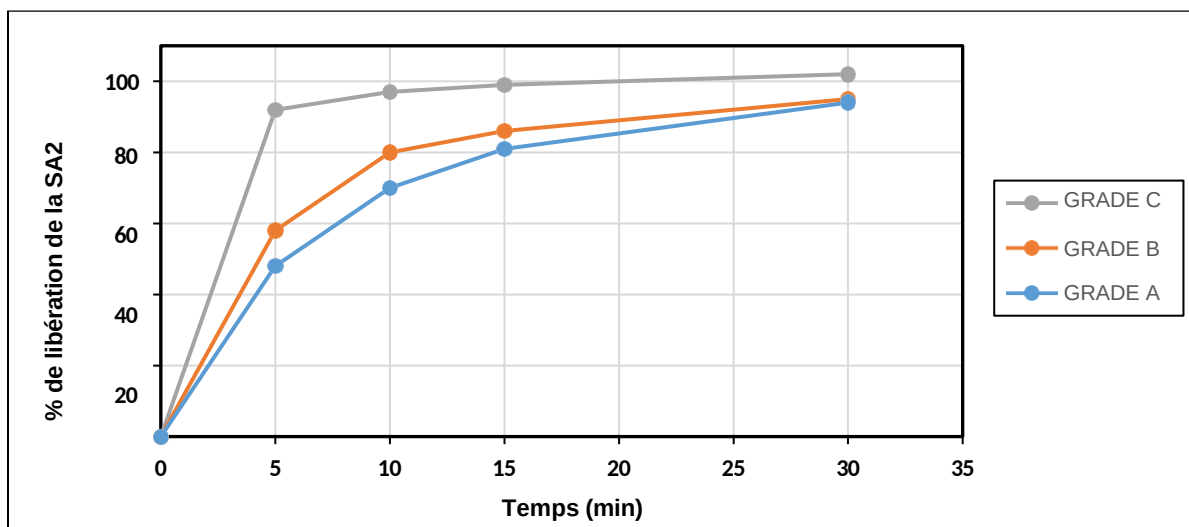


Figure 15 - Comparaison de dissolution des 3 grades de SA2

Indépendamment du grade de SA2 utilisé, la spécification de dissolution au bout de 30 minutes reste conforme. Toutefois, des différences significatives ont été observées selon le grade. Le grade C (courbe grise) présente un profil de dissolution nettement plus rapide que les deux autres grades testés, à savoir le grade A actuel (courbe bleue) et le grade B (courbe orange). Cependant, bien que la vitesse de dissolution du grade C soit élevée, il présente des problèmes de friabilité. Ce problème majeur s'avère non conforme aux exigences de fabrication. En raison de cette instabilité mécanique, il n'a pas été retenu pour la suite des essais. Concernant le grade B, son profil de dissolution est légèrement plus rapide que celui du grade A actuellement utilisé. Toutefois, une non homogénéité a été observée dans les profils de dissolution du grade B. Cette variabilité nécessite une analyse approfondie avant de pouvoir envisager l'adoption de ce grade en production de routine.

III.5. Résumé et optimisations finales du comprimé tricouche

Les différentes études menées sur les stations de compression ont permis d'optimiser et de sécuriser les paramètres à appliquer pour chacune des couches du comprimé tricouche.

L'alimentation de la couche C1, réalisée par transfert pneumatique (TP) du container vers la presse à comprimer, associée à l'utilisation de la pale de distribution ronde incurvée, a permis d'améliorer la répartition de la poudre dans les matrices. En effet, le mélange de poudre constituant la C1 présente un faible écoulement naturel. Pour les prochains lots, l'approvisionnement en C1 sera maintenu via TP et la pale ronde incurvée sera systématiquement utilisée. L'étude de la force de compression sur la station 1 a permis de mieux comprendre l'état de tassement et de désaération de la poudre après son passage sous cette station. Afin d'assurer une bonne adhésion de la couche C2 sur la couche C1, il est essentiel que cette dernière soit suffisamment tassée, sans excès de compression, afin de ne pas devenir friable. La force de compression a donc pu être optimisée entre 300 et 400 N pour les prochains lots.

L'écoulement de la poudre de la couche C2 étant satisfaisant, son alimentation pourra se faire par gravité. Seule la station 1 sera alimentée par un transfert, conformément aux résultats des essais. L'analyse de la force de compression sur la station 2 a permis d'évaluer l'état de tassement et de désaération de la poudre après compression. Pour garantir une bonne adhésion de la couche C3 sur la couche C2, il est nécessaire que cette dernière soit suffisamment tassée sans excès de compression. Si la force de compression dépasse 2,5 kN, un risque de clivage de la couche C2 apparaît. Par conséquent, la force de compression retenue pour les prochaines productions sera fixée aux alentours de 1,3 kN. Concernant les pales de distribution, les modèles carrés incurvé et rond droit ont été testés. La pale ronde droite a démontré une meilleure répartition de la poudre de la couche C2. Pour les prochains lots, cette pale sera donc privilégiée.

L'écoulement de la poudre de la couche C3 étant satisfaisant, son alimentation se fait également par gravité. La force de compression ajustée à 1,3 kN sur la station 2 permet de limiter le clivage de la C2. Cet ajustement assure des dosages en SA2 conformes aux spécifications. Par ailleurs, des tests ont été réalisés sur différents grades de SA2, avec des résultats hétérogènes ont été observés lors des tests de dissolution avec le grade B. Afin de garantir la conformité des profils de dissolution, le troisième lot de validation du produit X sera produit avec le grade actuel A, identique à celui déjà utilisé pour les lots de routine. Ce choix sera maintenu tant que les variations observées sur les profils de dissolution ne seront pas entièrement comprises et maîtrisées.

Conclusion

Le niveau d'exigence qualité dans l'industrie pharmaceutique n'a jamais été aussi élevée qu'aujourd'hui. Cette thèse permet de mettre en lumière le rôle central des activités de qualification et de validation dans la sécurisation des procédés de fabrication. Ces deux démarches, bien que distinctes, sont indissociables et constituent les fondations essentielles de la qualité pharmaceutique.

À travers l'étude approfondie du cadre réglementaire en particulier l'Annexe 15 des BPF et les lignes directrices de l'ICH nous avons pu souligner l'évolution des pratiques vers des approches plus robustes, intégrées et fondées sur la gestion du risque. Le « Quality by Design » (QbD), en intégrant les notions de paramètres critiques de procédé (CPPs) et d'attributs critiques de qualité (CQAs), a transformé la validation en un processus dynamique et adaptatif, au service de la performance industrielle et de la sécurité patient.

L'approche méthodologique appliquée dans le cadre du transfert et de la validation d'un procédé de compression pour un comprimé tricoche illustre avec précision la complexité croissante des formes galéniques modernes. La gestion fine des paramètres de chaque station de compression, l'impact des systèmes d'aspiration, ainsi que les études comparatives sur les grades de principes actifs démontrent l'importance d'une compréhension poussée et d'une maîtrise rigoureuse de l'ensemble des étapes du procédé.

Ce travail a également mis en évidence l'intérêt stratégique de la documentation, du « Validation Master Plan », des outils d'analyse de risque tels que l'AMDEC, et de la traçabilité comme vecteurs de conformité réglementaire et d'amélioration continue. Le transfert d'un procédé dans un nouvel environnement industriel, avec optimisation des réglages et validation des performances, incarne pleinement les principes de qualité, de reproductibilité et de robustesse.

En définitive, cette thèse reflète l'engagement de l'industrie pharmaceutique à garantir une production sûre, efficace et conforme, dans un cadre réglementaire exigeant et en constante évolution. En effet, la collaboration entre différents métiers rassemblant compétences scientifiques, techniques, réglementaires et industrielles est l'élément clé qui permet de faire aboutir les projets. Cette collaboration permet de respecter les exigences de qualité tout en optimisant les procédés de fabrication.

Références bibliographiques

1. ANSM [Internet]. [cité 4 juin 2025]. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
2. ICH Q9 : GESTION DU RISQUE QUALITÉ [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf&ved=2ahUKEwiU0r2x7L6MAxVuTqQEHU8aEkgQFnoECAkQAQ&usg=AOvVaw22_BXuUPlyq1900UYD2qOw
3. Commissioner O of the. The History of Drug Regulation. FDA [Internet]. 8 sept 2024 [cité 15 janv 2025]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-fda-regulated-products/history-drug-regulation>
4. Lam C, Patel P. Food, Drug, and Cosmetic Act. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 15 janv 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585046/>
5. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 15 mars 1995;122(6):456-61. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-122-6-199503150-00009>
6. Thalidomide. In: Wikipédia [Internet]. 2025 [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thalidomide&oldid=222052658>
7. Histoire de l'Union européenne – 1945-1959 | Union européenne [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/history-eu/1945-59_fr
8. l'Europe RT. Touteurope.eu. 2025 [cité 21 mars 2025]. Le traité de Maastricht (1992). Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/fonctionnement-de-l-ue/le-traite-de-maastricht-1992/>
9. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques [Internet]. OJ P janv 26, 1965. [cité 03 avril 2025]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj/fra>
10. Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques [Internet]. OJ L mai 20, 1975. [cité 03 avril 2025]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1975/318/oj/fra>
11. ANSM [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
12. Heir RS. Good Manufacturing Practice: An Historical Overview and Actual Status. *Drug Information Journal.* 1 oct 1994;28(4):957-63. [cité 09 avril 2025]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/009286159402800408>

13. Food and Drug Administration. GUIDELINE ON GENERAL PRINCIPLES OF PROCESS VALIDATION [Internet]. [cité 09 avril 2025]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://variation.com/wp-content/uploads/guidance/FDA-Process-Validation-Guidance-1987.pdf&ved=2ahUKEwiju-a5h_iKAXV-VKQEHcw6JE0QFnoECC0QAQ&usg=AOvVaw23Mzv5S9t1TnQeY_bNSkug
14. Food and Drug Administration. Process Validation: General Principles and Practices [Internet]. 2011. [cité 09 avril 2025]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf&ved=2ahUKEwiju-a5h_iKAXV-VKQEHcw6JE0QFnoECDcQAQ&usg=AOvVaw0HrahwjbMBLOiHMMbdXcSm
15. ICH Q8R2 [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/71535/download>
16. Agnès. La Qualité au Carré. 2023 [cité 21 mars 2025]. Qualification des équipements pharmaceutiques : les bases. Disponible sur: https://la-qualite-au-carre.com/qualification-equipement-pharmaceutique_les-bases/
17. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/history>
18. ipharmacist. Quality by Design (QbD) and Design Space in Pharmaceutical Development [Internet]. Industrial Pharmacist. 2024 [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://industrialpharmacist.com/2024/08/quality-by-design-qbd-and-design-space-in-pharmaceutical-development/>
19. ICH Q10: SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf&ved=2ahUKEwjCpbWM7r6MAxUHRKQEHadplwEQFnoECAkQAQ&usg=AOvVaw1w2Yy7Rpz-86gChEL001xE
20. EMA's history | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
21. Atyqy ME. AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité - SienTecAL [Internet]. [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://scientecal.com/methode-amdec/>
22. Nalys [Internet]. [cité 5 avr 2025]. Le cycle V dans le monde pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/le-cycle-en-v-dans-le-monde-pharmaceutique>
23. ISO [Internet]. [cité 18 janv 2025]. ISO 9000:1987. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/16529.html>
24. ISO 9000:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>

25. ISO 31000:2018(fr), Management du risque — Lignes directrices [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr>
26. ISO 9004:2018(fr), Management de la qualité — Qualité d'un organisme — Lignes directrices pour obtenir des performances durables [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9004:ed-4:v1:fr>
27. PARTIE III : GESTION DU RISQUE QUALITÉ (ICH Q9) [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
28. Qualité performance [Internet]. [cité 19 mars 2025]. Le diagramme d'Ishikawa et les 5 Pourquoi. Disponible sur: <https://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/utiliser-les-outils-de-base-de-la-qualite/le-diagramme-d-ishikawa-et-les-5>
29. Construire un diagramme d'Ishikawa et savoir l'utiliser [Internet]. [cité 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/ishikawa-5m>
30. Costa I. Comprendre l'AMDEC | Article KAIZEN™ [Internet]. 2025 [cité 20 mars 2025]. Disponible sur: <https://kaizen.com/fr/publications/analyse-amdec-gestion-optimale-risques/>
31. SafetyCulture [Internet]. 2023 [cité 20 mars 2025]. Matrice des risques 5x5 : importance et exemples. Disponible sur: <https://safetyculture.com/fr/themes/evaluation-des-risques/matrice-des-risques-5x5/>
32. Dahl J. Animation of a tablet press [Internet]. 2008 [cité 30 mai 2025]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tablet_press_animation.gif?uselang=fr
33. 2.9.5. Uniformité de masse des... - European Pharmacopoeia 11.8 [Internet]. [cité 31 mai 2025]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/11-8/20905F.htm>

Annexes

Annexe 1 - AMDEC de l'étape de compression pour le produit X	88
--	----

Annexe 1 - AMDEC de l'étape de compression pour le produit X

Ref No	Item or Process Function	Potential Failure Mode	Potential Effect(s) of Failure	Sev	Potential Cause(s) / Mechanism(s) of Failure	OCC	Current Design or Process Controls	De t	RP N	Recommended Actions	Responsibility & Target Completion Date	Actions Taken	Sev	O D RP
Production process														
Compression														
24.00														
24.01	Tabletting	Tablets mass not regular	Low tabletting yield. Finished Product non compliant	8	Filling cam not adapted. Filling paddles not adapted. Low flowability of the granulate. Bulk density modified	6	IPC: uniformity of mass release test	4	192	Bulk density measurement IPC frequency reinforced during validation Performing of trial batches to adjust the tabletting parameters and reduce the mass variability	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Bulk density measurement IPC frequency reinforced during validation Performing of trial batches to adjust the tabletting parameters and reduce the mass variability	8	4 4 128
24.02	Tabletting	Tablet containing metal	Finished Product non compliant	8	Tools attrition	2	Metal check device at tabletting step	2	32	None	NA	NA	N	N A A
24.03	Tabletting	Non compliant appearance of tablets (sticking, capping, picking, binding, cracking, chipping)*	Finished Product non compliant	8	Tabletting tools (dies / punches) not adapted. Pharmaceutical technical properties of final mix modified (too much fine particles). Container storage conditions not appropriate. Bad cleaning of tools	6	IPC: tablet appearance, hardness, compression/rejection forces monitoring	4	192	Validation batches: Final mix PSD measurement, IPC frequency reinforced. Follow-up of container storage conditions. Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Validation batches: Final mix PSD measurement, Follow-up of container storage conditions. IPC frequency reinforced Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	8	4 4 128
24.04	Tabletting	- Granule/powder compressed/caking - Chimney created in feeding bin	- Irregular masses - Finished Product non compliant. - Hardness not homogeneous,	8	- Too long storage. - Low flowability of the granulate - LOD of final mix	6	IPC: hardness, uniformity of mass release test : assay, dissolution	6	288	Measure product temperature before and after screening for validation batches Execution of engineering batch to determine screening parameters	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Flowability measurement of the granulate on validation batches BHTon final mixing for 2 validation batches	8	4 6 192
24.05	Tabletting	Disintegration not compliant	Finished Product non compliant	8	- wetting solution not adapted - granulation parameters not adapted - Tabletting parameters not adapted. - Pharmaceutical technical properties of final mix modified	6	IPC: Disintegration	6	288	Validation batches: Wetting solution quantity optimisation granulation parameters implementation Final mix PSD measurement, IPC frequency reinforced Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Validation batches: Wetting solution quantity optimisation granulation parameters implementation Final mix PSD measurement, IPC frequency reinforced Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	8	4 6 192
24.06	Tabletting	Losses of API's	API average content non compliant API uniformity of content not compliant	8	Aspiration system - Tabletting parameters not adapted,	6	Released tests (assay, dissolution)	6	288	Validation batches: Content uniformity test.	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Validation batches: Content uniformity test: adaptation of aspiration vacuum system on the different station	8	4 128
24.07	Tabletting	Non homogeneous weight of the tablets	Finished product non compliant with specification, bad flowability	8	Bad flowability on the hopper. Bad quality of the powder (Quantity of wetting solution used during the granulation is not adapted)	6	IPC: average weight, hardness	6	288	Validation batches: Wetting solution quantity optimisation granulation parameters implementation Final mix PSD measurement, IPC frequency reinforced Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Validation batches: Wetting solution quantity optimisation granulation parameters implementation Final mix PSD measurement, IPC frequency reinforced Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	8	4 128
24.08	Tabletting	Friability not compliant	Finished Product non compliant	8	Tablets become weaker by dedusting brush. Tabletting parameters not adapted. Pharmaceutical technical properties of final mix modified. Environmental humidity	6	IPC: friability, hardness	6	288	Implementation of specific tabletting machine set up tools	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Implementation of specific tabletting machine set up tools	8	4 128
24.09	Tabletting	Thickness not reachable	Finished Product non compliant	8	Tabletting parameters not adapted, Pharmaceutical technical properties of final mix modified	4	IPC: thickness	6	192	None	NA	NA	N	N A A
24.10	Tabletting	Delamination between layers	Finished Product non compliant	8	Tabletting parameters not adapted, Pharmaceutical technical properties of final mix modified	6	IPC (appearance, weight, hardness, friability) Stability study	6	288	Tabletting study on engineering/validation batches Reduce production speed Readjust compression parameters IPC frequency reinforced Final mix PSD measurement Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	Transfer & Industrialization department Manufacturing department	Tabletting study on engineering/validation batches Reduce production speed Readjust compression parameters IPC frequency reinforced Final mix PSD measurement Adjustment of tabletting parameters regarding the granule	8	4 128

Serment De Galien

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

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

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

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

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

Activités de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique, appliquées à la validation et l'optimisation du transfert d'un procédé de compression pour un comprimé tricouche

Le rachat de brevet et le transfert de procédé est une pratique courante dans le monde des fabricants à façon du milieu industriel pharmaceutique. Cette thèse explore et décrit les étapes nécessaires lors de la qualification des équipements et de la validation d'un procédé, et plus précisément les étapes de validation liées au transfert d'un comprimé tricouche sur l'étape de compression dans le cadre d'un changement de site de fabrication.

Ce transfert s'appuie sur les recommandations internationales de l'ICH (Q8, Q9, Q10) et sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'étude présente une méthodologie précise, incluant une gestion anticipée des risques qualité grâce à des outils comme l'AMDEC et les matrices de criticité. Plusieurs lots ont été réalisés en conditions industrielles afin d'identifier, puis d'optimiser les paramètres critiques influençant le procédé. L'objectif final est de garantir la reproductibilité du produit et la qualité constante du comprimé tricouche malgré le changement de matériel du site donneur, tout en assurant la conformité aux exigences réglementaires, la sécurité du patient.

Mots-clés : Qualification, Validation, Compression, Comprimé tricouche, Gestion des risques qualité, AMDEC, Matrice de criticité, Optimisation des procédés, Bonnes Pratiques de Fabrication, ICH Q8/Q9/Q10, Conformité réglementaire, Transfert de procédé.

Qualification and Validation Activities in the Pharmaceutical Industry Applied to the Validation and Optimization of the Transfer of a Compression Process for a Three-Layer Tablet

The acquisition of patents and the transfer of manufacturing processes are common practices among contract manufacturers in the pharmaceutical industry. This thesis explores and outlines the essential steps involved in equipment qualification and process validation, with a particular focus on the validation stages related to the transfer of a three-layer tablet compression process in the context of a manufacturing site change.

This transfer is conducted in accordance with international ICH guidelines (Q8, Q9, Q10) and Good Manufacturing Practices (GMP). The study proposes a structured methodology that incorporates proactive quality risk management through tools such as Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) and criticality matrices. Several industrial-scale batches were produced to identify and subsequently optimize the critical parameters influencing the process. The goal is to ensure the reproducibility of the product and the consistent quality of the three-layer tablet despite changes in equipment between the sending and receiving sites, while maintaining regulatory compliance and safeguarding patient safety.

Keywords : Qualification, Validation, Compression, Three-layer Tablet, Quality Risk Management, FMEA, Criticality Matrix, Process Optimization, Good Manufacturing Practices (GMP), ICH Q8/Q9/Q10, Regulatory Compliance, Process Transfer

